

基于乳酸脱氢酶水平的抗合成酶综合征相关间质性肺疾病发生与进展风险评估研究

曹杰^{1,2}, 孙德俊^{2*}

¹内蒙古科技大学包头医学院, 内蒙古 包头

²内蒙古自治区人民医院呼吸与危重症医学科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2026年4月22日; 录用日期: 2026年5月16日; 发布日期: 2026年5月26日

摘要

目的: 探讨血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平与抗合成酶综合征(anti-synthetase syndrome, ASS)患者并发间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)及ASS-ILD疾病进展的关系, 并评估其在疾病发生与进展风险分层中的应用潜力。方法: 回顾性纳入2015年6月至2025年11月内蒙古自治区人民医院收治的ASS患者120例, 按是否合并ILD分为ASS-ILD组($n = 96$)与ASS-non-ILD组($n = 24$)。收集所有入选者的临床资料、实验室检查结果、肺功能测定值以及胸部薄层CT图像等, 对ASS-ILD患者进行随访, 中位随访时间为19个月, 记录疾病进展事件, 定义为随访期间出现ASS进展和/或ILD进展。采用Spearman秩相关分析评估LDH等指标与ASS并发ILD的相关性; 采用单因素及多因素Logistic回归分析疾病进展的相关因素; 基于独立相关因素构建列线图预测模型, 并评价其效能。结果: 1) ASS患者ILD发生率为80.00%。ASS-ILD组LDH水平显著高于ASS-non-ILD组(330.42 ± 115.77 vs. 264.33 ± 82.01 U/L, $P = 0.010$); ASS-ILD组病程更长, 白蛋白、血红蛋白更低, ESR更高, 抗EJ抗体阳性率、胸闷及Gottron征发生率均显著升高($P < 0.05$)。2) LDH与ASS-ILD发生呈正相关($r = 0.236, P = 0.010$), 病程、ESR、胸闷、Gottron征亦呈正相关($P < 0.05$); 白蛋白、血红蛋白和抗OJ抗体与ASS-ILD发生呈负相关($P < 0.05$)。3) 中位随访19个月, 41例(42.71%)出现疾病进展。进展组LDH水平显著高于非进展组(386.41 ± 141.30 vs. 263.50 ± 73.44 U/L, $P < 0.001$); 进展组白蛋白、FVC%、DLCO%更低, CRP水平更高, 肌痛发生率更高($P < 0.05$)。4) 多因素Logistic回归显示, LDH (OR = 1.011, 95% CI: 1.002~1.019, $P = 0.016$)、白蛋白(OR = 0.921, 95% CI: 0.852~0.996, $P = 0.040$)和CRP (OR = 1.030, 95% CI: 1.001~1.061, $P = 0.045$)为疾病进展独立相关因素。5) 基于LDH、白蛋白和CRP构建列线图预测模型, ROC曲线下面积为0.851, 灵敏度为73.2%, 特异度为83.6%, 约登指数为0.568。通过Bootstrap重复抽样的方法对模型进行拟合评价表明, 模型预测结果与实际情况基本一致。结论: LDH水平升高与ASS患者并发ILD及ASS-ILD疾病进展均相关, 是疾病进展的独立相关因素。基于LDH、白蛋白和CRP构建的列线图预测模型对疾病进展具有较好预测效能, 可为ASS-ILD的早期风险识别和临床风险分层提供参考。LDH在ASS-ILD中更适合作为辅助风险提示指标, 其临床应用应结合其他临床指标进行综合判断。

关键词

抗合成酶综合征, 间质性肺疾病, 乳酸脱氢酶, 疾病进展, 风险评估

*通讯作者。

Risk Assessment of the Onset and Progression of Anti-Synthetase Syndrome-Associated Interstitial Lung Disease Based on Serum Lactate Dehydrogenase Levels

Jie Cao^{1,2}, Dejun Sun^{2*}

¹Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou Inner Mongolia

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot Inner Mongolia

Received: April 22, 2026; accepted: May 16, 2026; published: May 26, 2026

Abstract

Objective: This paper aims to investigate the association of serum lactate dehydrogenase (LDH) levels with interstitial lung disease (ILD) occurrence and disease progression in patients with anti-synthetase syndrome (ASS), and to evaluate its potential value in risk stratification. **Methods:** A total of 120 patients with ASS admitted to Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital from June 2015 to November 2025 were retrospectively enrolled and divided into an ASS-ILD group ($n = 96$) and an ASS-non-ILD group ($n = 24$). Clinical characteristics, laboratory parameters, pulmonary function, and thin-section chest CT findings were collected. Patients with ASS-ILD were followed for a median of 19 months. Disease progression was defined as ASS progression and/or ILD progression during follow-up. Spearman correlation analysis was used to evaluate factors associated with ASS-ILD. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to identify factors associated with disease progression. A nomogram was developed based on independent correlates, and its performance was assessed. **Results:** 1) The prevalence of ILD in patients with ASS was 80.00%. LDH levels were significantly higher in the ASS-ILD group than in the ASS-non-ILD group (330.42 ± 115.77 vs. 264.33 ± 82.01 U/L, $P = 0.010$). Compared with the ASS-non-ILD group, the ASS-ILD group had a longer disease duration, lower albumin and hemoglobin levels, higher ESR, and significantly higher positivity of anti-EJ antibody, chest tightness, and Gottron's sign (all $P < 0.05$). 2) LDH was positively correlated with the occurrence of ASS-ILD ($r = 0.236$, $P = 0.010$). Disease duration, ESR, chest tightness, and Gottron's sign were also positively correlated with ASS-ILD (all $P < 0.05$), whereas albumin, hemoglobin, and anti-OJ antibody were negatively correlated with ASS-ILD (all $P < 0.05$). 3) During a median follow-up of 19 months, 41 patients (42.71%) developed disease progression. LDH levels were significantly higher in the progressive group than in the non-progressive group (386.41 ± 141.30 vs. 263.50 ± 73.44 U/L, $P < 0.001$). Compared with the non-progressive group, the progressive group had lower albumin, FVC%, and DLCO%, higher CRP levels, and a higher frequency of myalgia (all $P < 0.05$). 4) Multivariate logistic regression analysis showed that LDH (OR = 1.011, 95% CI: 1.002~1.019, $P = 0.016$), albumin (OR = 0.921, 95% CI: 0.852~0.996, $P = 0.040$), and CRP (OR = 1.030, 95% CI: 1.001~1.061, $P = 0.045$) were independent related factors for disease progression. 5) A nomogram prediction model was constructed based on LDH, albumin, and CRP. The area under the ROC curve was 0.851, with a sensitivity of 73.2%, specificity of 83.6%, and Youden index of 0.568. Bootstrap calibration showed good agreement between predicted probabilities and observed outcomes. **Conclusion:** Elevated LDH levels are associated with both the development of ILD and disease progression in ASS patients, serving as an

independent predictor of disease advancement. The logistic regression model constructed using LDH, albumin, and CRP demonstrates robust predictive efficacy for disease progression, providing a valuable tool for early risk identification and clinical risk stratification in ASS-ILD. LDH is particularly suitable as an adjunctive risk indicator in ASS-ILD, and its clinical application should be integrated with other clinical parameters for comprehensive evaluation.

Keywords

Anti-Synthetase Syndrome, Interstitial Lung Disease, Lactate Dehydrogenase, Disease Progression, Risk Assessment

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)是一组以肺泡壁及肺间质炎症与纤维化为特征的异质性疾病, 病因复杂, 涉及环境暴露、遗传易感与免疫紊乱等多因素[1]-[3]。随着高分辨率 CT (HRCT)及自身抗体检测的普及, 结缔组织病相关 ILD 的检出率显著上升[4]。其中, 抗合成酶综合征(anti-synthetase syndrome, ASS)为特发性炎性肌病的特殊亚型, 以抗氨酰 tRNA 合成酶抗体阳性为血清学标志, 临床常见肌炎、ILD 与关节炎等表现, 可累及多系统[5] [6]。流行病学研究提示 ASS 总体发病率较低而疾病负担突出, 约 50%~90%的患者在病程不同阶段出现 ILD, 部分可呈快速进展型, 显著影响预后, 如何及早识别发生或将进展的高危人群, 是改善长期结局的关键[7]-[10]。

ASS-ILD 的随访与评估主要依赖肺功能(FVC%、DLCO%)与 HRCT 等工具, 但存在滞后性、辐射暴露与操作依赖等限制, 难以满足便捷、动态监测需求[11][12]。血清生物标志物因微创、可重复与可及性而受到关注; KL-6、SP-A、SP-D、CXCL10、MMP-7 等在 ILD 中已展现一定预测价值, 但检测平台与阈值尚欠标准化, 限制了推广[13], 因此寻找更为简便易得的生物指标, 是 ASS-ILD 领域亟待突破的瓶颈。

乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)为糖酵解关键酶, 组织缺氧或细胞损伤时可升高, 在多种呼吸系统疾病中与疾病严重程度及不良结局风险相关[14]-[16]; 在 ILD 人群中, LDH 升高被报道与间质受累及炎症反应增强相关, 但在 ASS 这一特定人群中的独立预测价值、与影像/肺功能进展的一致性及其他炎症营养指标的联合应用, 现有证据仍有限且样本量偏小[16][17]。

基于此, 拟探讨 LDH 水平与 ASS 患者并发 ILD 的关系, 并进一步分析 ASS-ILD 患者血清 LDH 水平与疾病进展之间的关联; 在此基础上, 联合相关临床指标构建疾病进展风险评估模型, 并初步评估其效能, 为高危患者的早期识别、风险分层及临床管理提供参考。

2. 研究对象与方法

2.1. 研究对象

回顾性收集 2015 年 6 月至 2025 年 11 月于内蒙古自治区人民医院收治住院诊断为 ASS 患者作为研究对象。全部纳入的 ASS 患者用于 ASS-ILD 相关因素分析; 其中合并间质性肺疾病(ILD)且具有可判定随访结局资料者, 进一步纳入 ASS-ILD 疾病进展分析队列。

2.2. 纳入和排除标准

2.2.1. 纳入标准

- 1) 年龄 ≥ 18 岁;
- 2) 符合 ASS 诊断标准;
- 3) 具有较完整的基线临床资料、实验室检查及抗体检测结果;
- 4) 具有可用于判断是否合并 ILD 的胸部影像资料;
- 5) 纳入疾病进展分析者需具有可判定疾病进展的随访资料。

2.2.2. 排除标准

- 1) 已知其他原因导致的 ILD;
- 2) 合并明确感染或感染证据充分者;
- 3) 合并明显影响 LDH 水平或疾病活动判断的情况, 如活动性心肌损伤、明显肝功能损伤、溶血性疾病等;
- 4) 合并其他严重肺部疾病并明显影响 ILD 判断或肺功能结果者;
- 5) 合并近期诊断的肺部恶性肿瘤或既往胸部放疗史;
- 6) 关键资料缺失或无法判定随访结局者。

2.3. 诊断与定义

1) ASS: 基于 2011 年的 Solomon 诊断标准[18], 患者检测到抗 ARS 抗体阳性并且有“两条主要标准”或者“一条主要标准加上两条次要标准”, 即可诊断为自身免疫相关的肺间质病(ASS)。主要标准是:

① 原因不明的特发性肺纤维化(IPF); ② 符合 Bohan 与 Peter 分类标准的多发性肌炎(PM)或者皮肌炎(DM)。次要标准: ① 关节炎; ② 雷诺现象; ③ 技工手。

2) ILD: 符合 2013 年胸科学会/欧洲呼吸病学会制定的间质性肺疾病诊断标准[19]。

3) 疾病进展: 定义为 ILD 进展和/或 ASS 进展(复合终点)。其中, ASS 进展需满足以下 2 项或多项: ① 呼吸困难或 ASS 相关肺外症状(包括肌无力/肌痛、皮疹和关节炎等)恶化; ② 胸部 CT 或 X 线片提示 ILD 增加; ③ FVC%减少 $\geq 10\%$, DLCO%减少 $\geq 15\%$, PaO₂减少 $\geq 10\%$, 或 SpO₂减少 $\geq 4\%$; ④ 新发 ASS 相关肺外表现。ILD 进展需满足以下 2 项或多项: ① FVC%降低 $> 10\%$ 预测值或 DLCO%下降 $> 15\%$ 预测值; ② 胸部 CT 提示 ILD 增加; ③ ILD 和/或肺炎导致呼吸衰竭死亡。

4) 随访终点: ILD 进展和/或 ASS 进展者随访终点为首次满足进展标准的日期, 未进展者为末次随访/末次检查日期。

2.4. 数据收集

收集患者一般资料(性别、年龄、吸烟史等)、实验室指标(LDH、白蛋白、CRP、ESR、CK 等)、自身抗体谱、肺功能(FVC%、DLCO%)及胸部薄层 CT 影像。所有影像由两名资深医师独立评分并达成共识。随访期间记录影像学变化、治疗反应及临床结局用于判定是否发生疾病进展。

2.5. 统计学分析

使用 SPSS 26.0 进行统计分析。正态分布计量资料以均值 \pm 标准差表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 非正态分布资料以中位数(P25, P75)表示, 采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以 n(%)表示, 采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。LDH 等指标与 ASS 并发 ILD 的相关性采用 Spearman 秩相关分析。以是否发生疾病进展为因变量进行 Logistic 回归分析。多因素 Logistic 回归模型自变量的纳入综合考虑单因素分

析结果($P < 0.05$)、临床意义及变量可及性/缺失情况。由于 FVC%和 DLCO%与疾病进展定义存在重叠,故仅用于描述与解释,未纳入回归模型。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 患者基本情况

共纳入 ASS 患者 120 例,其中 ASS-ILD 96 例(80.00%)、ASS-non-ILD 24 例(20.00%)。与非 ILD 组相比,ASS-ILD 组病程更长[46.20 ± 26.99 vs 21.58 ± 14.22 月, $P < 0.001$],LDH 更高[330.42 ± 115.77 vs 264.33 ± 82.01 U/L, $P = 0.010$],白蛋白及血红蛋白更低($P = 0.002$),ESR 更高($P < 0.001$)。抗合成酶抗体分布在两组间存在差异($P = 0.002$)。ASS-ILD 组胸闷(52.08% vs 12.50%, $P < 0.001$)及 Gottron 征(70.83% vs 29.17%, $P < 0.001$)更加常见。其余临床指标差异均无统计学意义。见表 1。

Table 1. Comparison of clinical characteristics between the ASS-ILD group and the ASS-non-ILD group
表 1. ASS-ILD 组与 ASS-non-ILD 组临床资料对比

参数	ASS-non-ILD 组(n = 24)	ASS-ILD 组(n = 96)	检验值	P 值
年龄(岁)	58.12 ± 12.33	61.68 ± 13.25	-1.19 ^a	0.236
身高(cm)	162.71 ± 6.05	161.61 ± 6.57	0.741 ^a	0.460
体重(kg)	64.24 ± 9.44	63.54 ± 10.96	0.288 ^a	0.774
ASS 病程(月)	21.58 ± 14.22	46.20 ± 26.99	-6.152 ^a	<0.001
LDH (U/L)	264.33 ± 82.01	330.42 ± 115.77	-2.632 ^a	0.010
CK (U/L)	238.42 ± 186.82	311.78 ± 473.00	-0.744 ^a	0.459
白蛋白(g/L)	40.88 ± 6.33	34.24 ± 9.94	3.113 ^a	0.002
血红蛋白(g/L)	115.92 ± 10.62	105.69 ± 22.29	3.254 ^a	0.002
CRP (mg/L)	32.05 ± 30.84	25.67 ± 32.98	0.858 ^a	0.393
降钙素原(ng/mL)	0.38 ± 0.14	0.42 ± 0.15	-1.068 ^a	0.288
ESR (mm/h)	12.25 ± 7.86	19.56 ± 7.69	-4.149 ^a	<0.001
D 二聚体(mg/L)	0.84 ± 0.39	0.84 ± 0.94	0.013 ^a	0.989
性别(n, %)			0.661 ^b	0.416
男	2 (8.33)	17 (17.71)		
女	22 (91.67)	79 (82.29)		
吸烟史(n, %)			0.000 ^b	1.000
是	2 (8.33)	10 (10.42)		
否	22 (91.67)	86 (89.58)		
抗合成酶抗体类型(n, %)			- ^c	0.002
抗 EJ-抗体	0 (0.00)	14 (14.58)		
抗 JO-1 抗体	13 (54.17)	58 (60.42)		
抗 OJ 抗体	6 (25.00)	2 (2.08)		
抗 PL-12 抗体	2 (8.33)	8 (8.33)		
抗 PL-7 抗体	3 (12.50)	14 (14.58)		

续表

关节炎(n, %)			1.066 ^b	0.302
否	17 (70.83)	57 (59.38)		
是	7 (29.17)	39 (40.62)		
胸闷(n, %)			12.199 ^b	<0.001
否	21 (87.50)	46 (47.92)		
是	3 (12.50)	50 (52.08)		
雷诺现象(n, %)			0.000 ^b	1.000
否	22 (91.67)	89 (92.71)		
是	2 (8.33)	7 (7.29)		
咳嗽(n, %)			0.889 ^b	0.346
否	17 (70.83)	58 (60.42)		
是	7 (29.17)	38 (39.58)		
肌痛(n, %)			0.881 ^b	0.348
否	16 (66.67)	73 (76.04)		
是	8 (33.33)	23 (23.96)		
技工手(n, %)			1.121 ^b	0.290
否	18 (75.00)	61 (63.54)		
是	6 (25.00)	35 (36.46)		
Gottron 征(n, %)			14.222 ^b	<0.001
否	17 (70.83)	28 (29.17)		
是	7 (29.17)	68 (70.83)		
发热(n, %)			0.000 ^b	1.000
否	22 (91.67)	88 (91.67)		
是	2 (8.33)	8 (8.33)		

注: a 为独立样本 t 检验, b 为卡方检验, c 为 Fisher 确切概率法。

3.2. ASS 并发 ILD 与临床参数相关性分析

Spearman 分析提示: LDH 与 ASS 并发 ILD 呈正相关($r=0.236, P=0.010$), 提示 LDH 水平越高, 患者越倾向于合并 ILD。病程、ESR、胸闷及 Gottron 征亦与 ASS 并发 ILD 呈正相关($P < 0.05$); 白蛋白、血红蛋白及抗 OJ 抗体与 ASS 并发 ILD 呈负相关($P < 0.05$)见表 2、图 1。

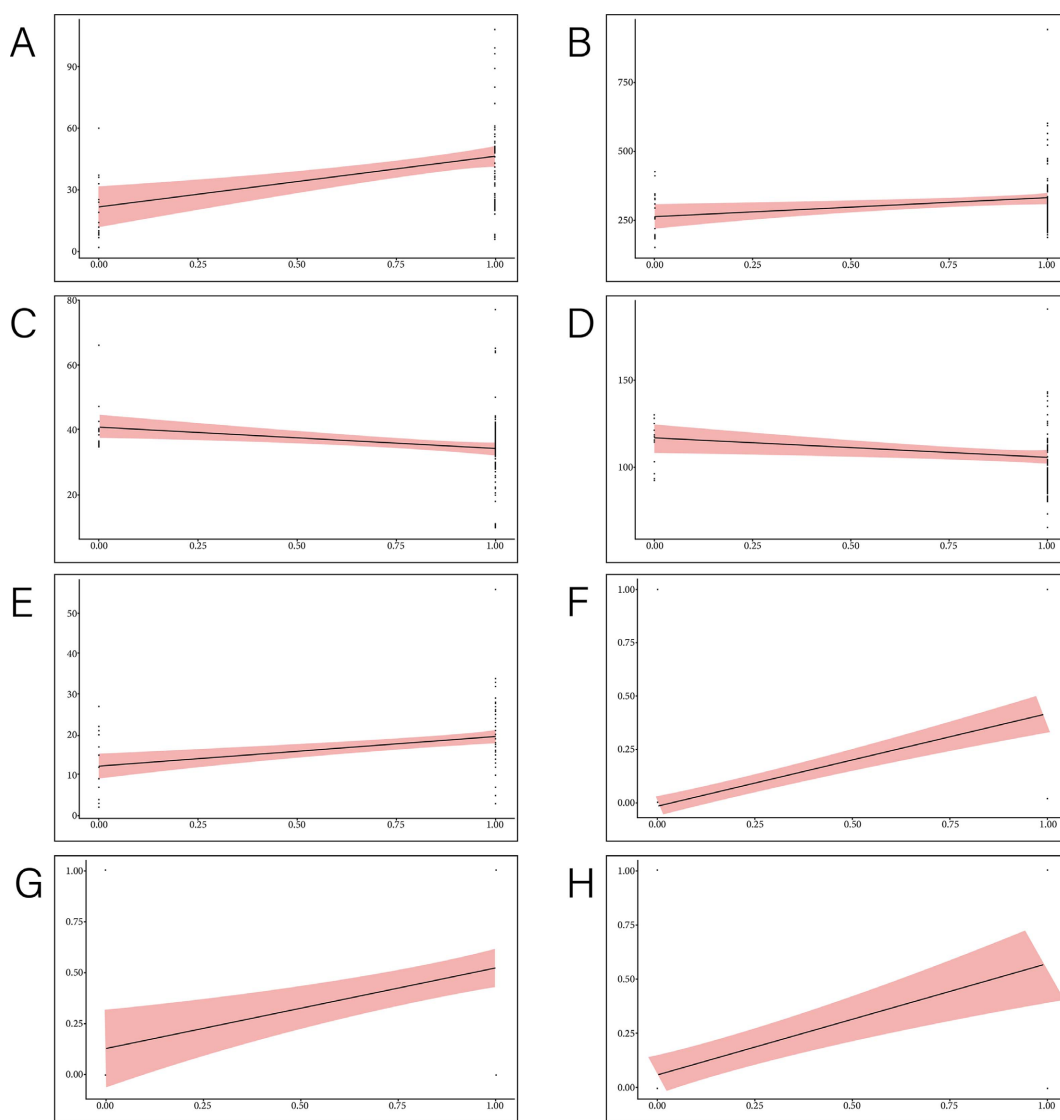
Table 2. Correlation analysis between ASS-Associated ILD and clinical parameters

表 2. ASS 并发 ILD 与临床参数相关性统计

参数	r	95% CI	P 值
病程	0.369	0.203~0.514	<0.001
LDH	0.236	0.059~0.398	0.010

续表

白蛋白	-0.276	-0.433~-0.101	0.002
血红蛋白	-0.197	-0.363~-0.018	0.031
ESR	0.357	0.190~0.504	<0.001
抗 OJ 抗体	-0.367	-0.513~-0.202	<0.001
胸闷	0.319	0.148~0.471	<0.001
Gottron 征	0.344	0.176~0.493	<0.001



注: (A) 病程与 ASS 并发 ILD 相关性散点图; (B) LDH 与 ASS 并发 ILD 相关性散点图; (C) 白蛋白与 ASS 并发 ILD 相关性散点图; (D) 血红蛋白与 ASS 并发 ILD 相关性散点图; (E) ESR 与 ASS 并发 ILD 相关性散点图; (F) 抗 OJ 抗体与 ASS 并发 ILD 相关性散点图; (G) 胸闷与 ASS 并发 ILD 相关性散点图; (H) Gottron 征与 ASS 并发 ILD 相关性散点图。

Figure 1. Scatter plot of the correlation between clinical parameters and ASS-Associated ILD

图 1. ASS 并发 ILD 与临床参数相关性散点图

3.3. 疾病进展相关因素分析

对 ASS-ILD 患者进行随访, 以观察患者进展情况, 中位随访时间为 19 个月, 结果显示, 共 41 例 ASS-ILD 患者发生进展(42.71%)。进展组较非进展组 LDH 更高[386.41 ± 141.30 vs 263.50 ± 73.44 U/L, $P < 0.001$], 白蛋白更低($P < 0.001$), CRP 更高($P < 0.001$), FVC%与 DLCO%下降更明显($P = 0.003$, $P < 0.001$)。肌痛在进展组的发生率亦更高(36.59% vs 14.55%, $P = 0.012$)。其余参数差异不显著。见表 3。

Table 3. Comparison of clinical characteristics between the progression group and the non-progression group
表 3. 进展组与非进展组临床资料比较

参数	非进展组(n = 55)	进展组(n = 41)	检验值	P 值
年龄(岁)	62.64 ± 12.93	60.39 ± 13.72	0.820 ^a	0.414
身高(cm)	161.00 ± 6.00	163.51 ± 7.62	-1.807 ^a	0.074
体重(kg)	63.05 ± 11.61	67.71 ± 12.70	-1.870 ^a	0.065
LDH (U/L)	263.50 ± 73.44	386.41 ± 141.30	-5.082 ^a	<0.001
CK (U/L)	240.27 ± 365.47	407.71 ± 578.42	-1.734 ^a	0.086
白蛋白(g/L)	34.67 ± 10.79	27.04 ± 7.79	3.841 ^a	<0.001
血红蛋白(g/L)	106.85 ± 17.71	104.12 ± 27.43	0.592 ^a	0.555
CRP (mg/L)	9.30 (3.90, 20.16)	18.40 (13.03, 38.00)	-3.578 ^d	<0.001
降钙素原(ng/mL)	0.42 ± 0.15	0.41 ± 0.14	0.448 ^a	0.655
ESR (mm/h)	19.71 ± 8.53	19.37 ± 6.48	0.215 ^a	0.830
D 二聚体(mg/L)	0.71 ± 0.94	1.01 ± 0.93	-1.531 ^a	0.129
FVC (%)	75.98 ± 9.74	69.34 ± 11.75	3.027 ^a	0.003
DLCO (%)	75.28 ± 9.27	65.31 ± 11.12	4.784 ^a	<0.001
随访时间(月)	16.00 (11.00, 21.00)	20.00 (15.00, 23.00)	-1.881 ^d	0.060
性别(n, %)			2.193 ^b	0.139
男	7 (12.73)	10 (24.39)		
女	48 (87.27)	31 (75.61)		
吸烟史(n, %)			2.267 ^b	0.132
是	3 (5.45)	7 (17.07)		
无	52 (94.55)	34 (82.93)		
抗合成酶抗体类型(n, %)			- ^c	0.057
抗 EJ-抗体	4 (7.27)	10 (24.39)		
抗 JO-1 抗体	38 (69.09)	20 (48.78)		
抗 OJ 抗体	0 (0.00)	2 (4.88)		
抗 PL-12 抗体	5 (9.09)	3 (7.32)		
抗 PL-7 抗体	8 (14.55)	6 (14.63)		
关节炎(n, %)			1.973 ^b	0.160
否	36 (65.45)	21 (51.22)		
是	19 (34.55)	20 (48.78)		
胸闷(n, %)			0.313 ^b	0.576
否	25 (45.45)	21 (51.22)		
是	30 (54.55)	20 (48.78)		

续表

雷诺现象(n, %)				0.164 ^b	0.685
否	52 (94.55)	37 (90.24)			
是	3 (5.45)	4 (9.76)			
咳嗽(n, %)				0.558 ^b	0.455
否	35 (63.64)	23 (56.10)			
是	20 (36.36)	18 (43.90)			
肌痛(n, %)				6.263 ^b	0.012
否	47 (85.45)	26 (63.41)			
是	8 (14.55)	15 (36.59)			
技工手(n, %)				0.000 ^b	0.982
否	35 (63.64)	26 (63.41)			
是	20 (36.36)	15 (36.59)			
Gottron 征(n, %)				1.906 ^b	0.167
否	13 (23.64)	15 (36.59)			
是	42 (76.36)	26 (63.41)			
发热(n, %)				0.654 ^b	0.419
否	52 (94.55)	36 (87.80)			
是	3 (5.45)	5 (12.20)			
治疗方案(n, %)				— ^c	0.655
单一激素	4 (7.27)	2 (4.88)			
单一免疫	0 (0.00)	1 (2.44)			
激素联合免疫	51 (92.73)	38 (92.68)			

注: a 为独立样本 *t* 检验, b 为卡方检验, c 为 Fisher 确切概率法, d 为 *Z* 检验。

3.4. ASS-ILD 进展 Logistic 回归分析

为构建基于常规临床指标的简便预测模型, 本研究结合单因素分析结果、临床意义及变量可及性筛选候选变量。由于 FVC%和 DLCO%与疾病进展判定标准存在重叠, 故仅用于组间差异描述与临床解释, 未纳入回归建模。最终纳入 LDH、白蛋白和 CRP 构建多因素 Logistic 回归模型。单因素 Logistic 回归分析显示, LDH、白蛋白和 CRP 均与 ASS-ILD 疾病进展相关(均 $P < 0.05$); 多因素 Logistic 回归分析显示, LDH、白蛋白和 CRP 仍为 ASS-ILD 疾病进展的独立相关因素(均 $P < 0.05$)。见表 4。

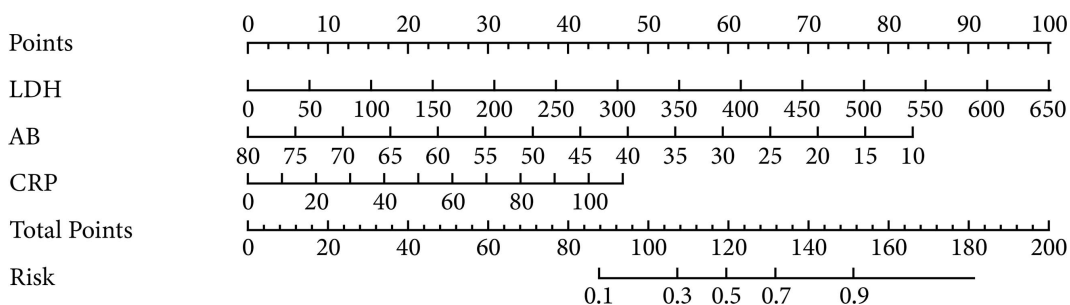
Table 4. Logistic regression analysis of factors associated with disease progression

表 4. 疾病进展 logistic 回归分析结果

变量	单因素					多因素				
	β	<i>S.E</i>	<i>Z</i>	<i>P</i>	OR (95% CI)	β	<i>S.E</i>	<i>Z</i>	<i>P</i>	OR (95% CI)
LDH	0.014	0.004	3.279	0.001	1.014 (1.006~1.022)	0.011	0.004	2.406	0.016	1.011 (1.002~1.019)
白蛋白	-0.097	0.035	-2.749	0.006	0.907 (0.847~0.973)	-0.082	0.040	-2.050	0.040	0.921 (0.852~0.996)
CRP	0.037	0.015	2.381	0.017	1.037 (1.007~1.069)	0.030	0.015	2.000	0.045	1.030 (1.001~1.061)
肌痛(是)	0.781	0.570	1.370	0.171	2.184 (0.714~6.678)					

3.5. 预测模型呈现、评价及验证

基于多因素 logistic 回归分析可知, LDH、白蛋白、CRP 是 ASS-ILD 进展的独立相关因素($P < 0.05$), 所构建的风险预测模型列线图见图 2。绘图后可通过计算列线图上各个危险因素相应的得分, 相加后的总分可在标尺上估算患者 ASS-ILD 进展的风险值。采用 Bootstrap 法作内部检验校准曲线(图 3), Bootstrap 重复抽样($n = 1000$)用于内部验证与校准。该模型预测 ASS-ILD 疾病进展的 ROC 曲线下面积为 0.851, 敏感度为 0.732, 特异度为 0.836, 约登指数为 0.568 (图 4), AUC 及其 95% CI 见图 4。列线图经校准曲线、ROC 曲线下面积二者验证后显示模型预测概率与实际观察结果具有较好一致性。绘制 DCA 曲线以验证该模型的临床适用性(图 5), 由图 5 可知, 当疾病进展的发生概率在 0.11~0.92 的范围内时, 该模型的适用性最佳, 利用此模型进行干预可获得较高的净获益。



注: AB 为白蛋白。

Figure 2. Nomogram for predicting risk of disease progression

图 2. 疾病进展的风险预测模型列线图

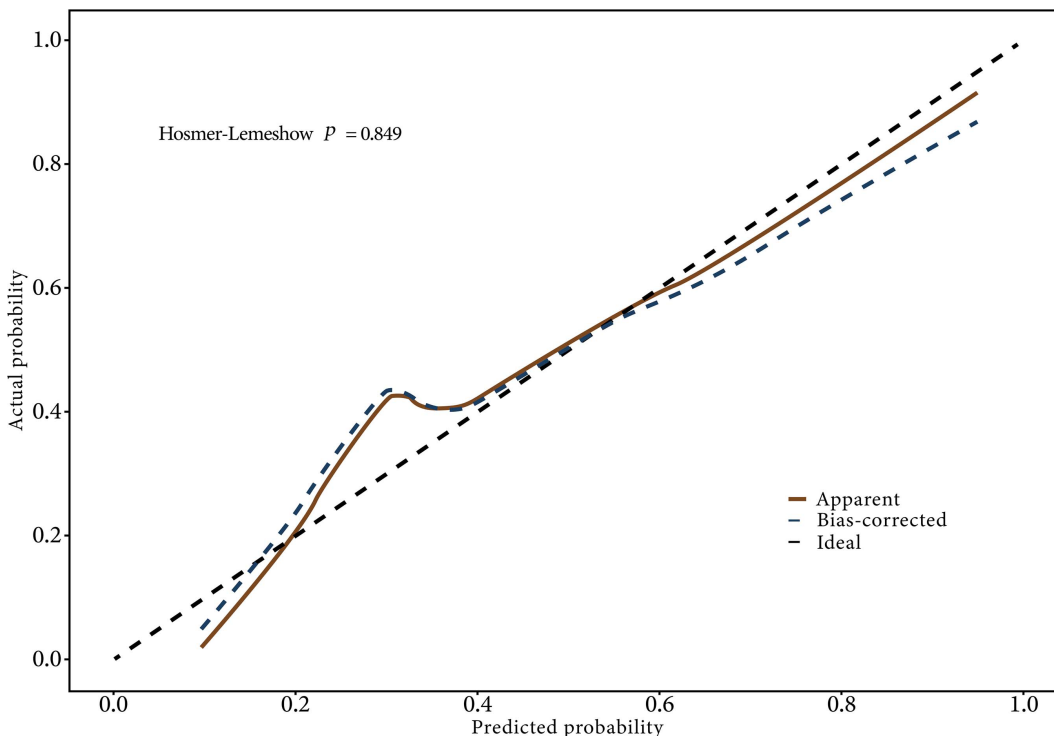


Figure 3. Calibration curve of the nomogram prediction model

图 3. 列线图预测模型的校准曲线

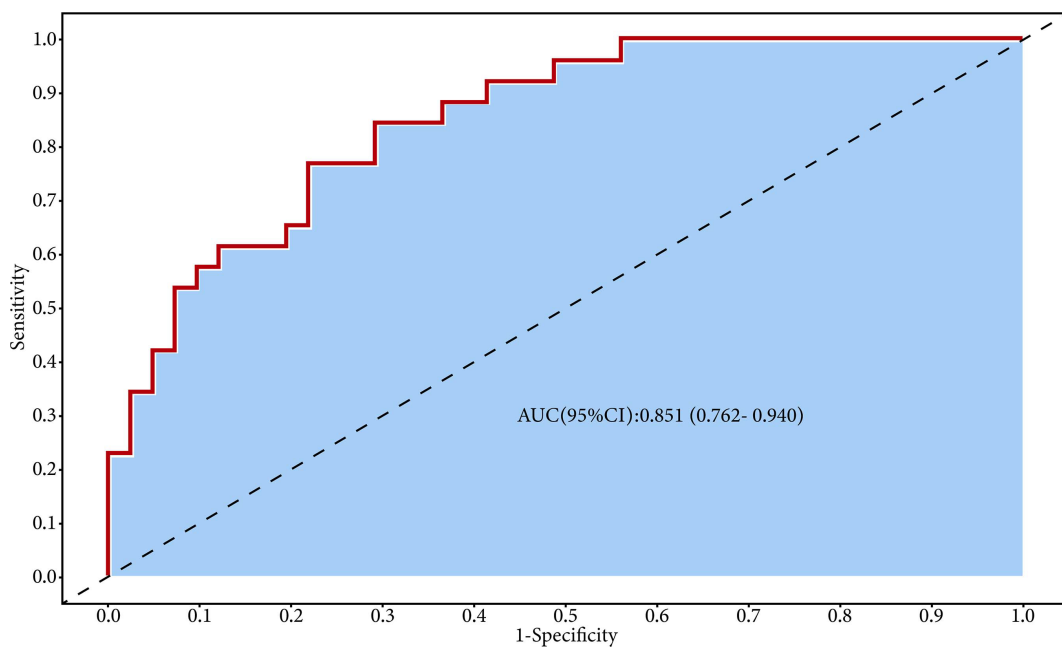


Figure 4. ROC curve of the nomogram prediction model
图 4. 列线图预测模型的 ROC 曲线

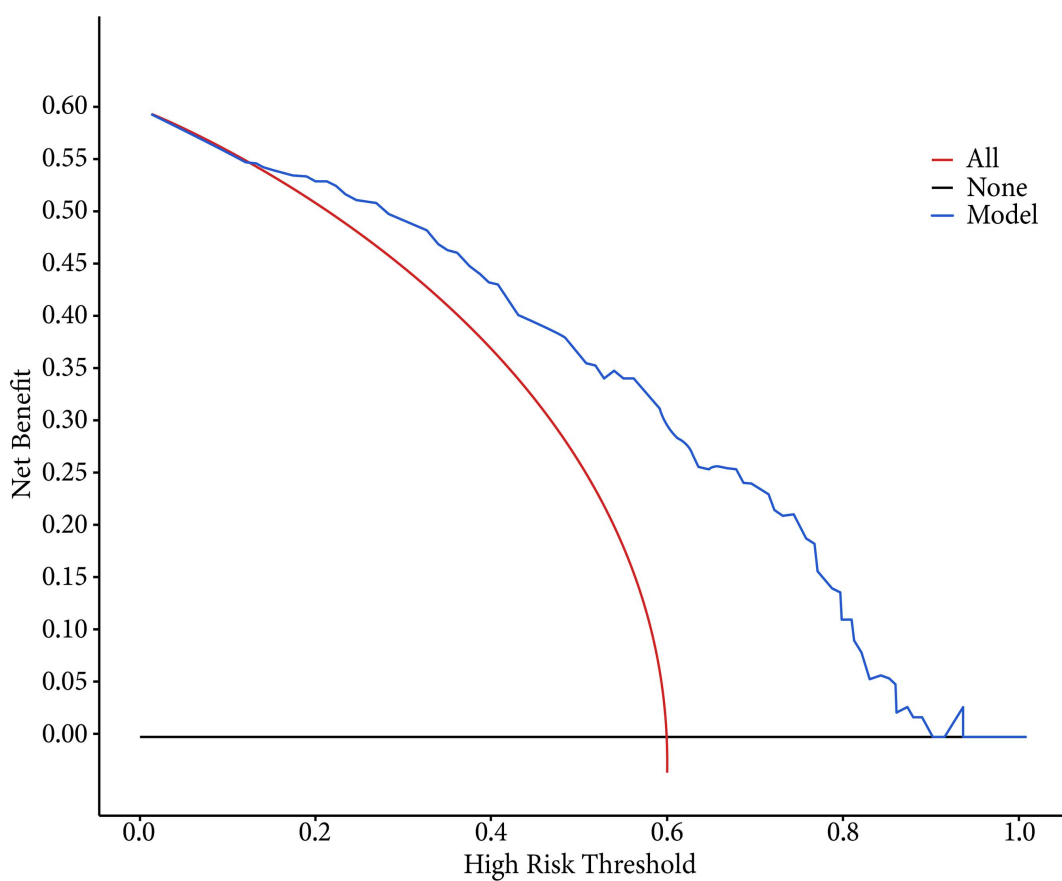


Figure 5. DCA curve of the nomogram prediction model
图 5. 列线图预测模型 DCA 曲线

4. 讨论

本研究结果提示, LDH 并非 ASS-ILD 的特异性生物标志物, 也不足以单独作为诊断或预测依据, 但其在 ASS 患者并发 ILD 分析和 ASS-ILD 疾病进展分析中均表现出一致的相关趋势, 并进一步进入疾病进展联合预测模型。这提示 LDH 更适合作为反映肺部受累相关组织损伤和炎症负荷变化的辅助风险提示指标, 在临床应用中仍应结合白蛋白、CRP 及其他临床指标进行综合评估。

4.1. ASS 并发 ILD 相关因素分析

ASS 相关肺受累常与病程演进相伴。本研究中病程与 ILD 发生相关, 符合炎性肌病相关 ILD 在慢性免疫炎症背景下逐步累及肺间质的特点, 也提示对疑似 ASS 患者应尽早纳入规范化的肺部筛查与随访管理[20]。本研究中 ASS-ILD 组 LDH 升高, 并与既往抗合成酶综合征进展性肺纤维化表型及结局研究的方向一致[21]。从临床角度看, LDH 更可能反映“损伤负荷”的综合信号; 肺组织损伤、换气受限及缺氧相关代谢改变, 均可能导致其持续偏高。白蛋白与血红蛋白降低、ESR 升高, 同样反映炎症消耗与全身状态下降。其中特别是 ESR, 作为常用炎症活动指标, 可与临床症状、影像学及肺功能评估联合用于风险判断。在床旁表现方面, 胸闷与 Gottron 征在 ASS-ILD 患者中更常见。尤其合并典型皮疹表型者, 应提高对肺受累的警惕, 及时完善肺功能与影像学评估, 并在随访中加强肺部监测[22]。

4.2. ASS-ILD 进展相关因素分析

本研究进一步将 LDH、白蛋白与 CRP 确定为进展的独立相关因素。LDH 与进展的关系支持其用于动态监测。随访中若 LDH 持续偏高或呈上升趋势, 即使症状变化不明显, 也应警惕潜在进展风险。该方向与炎性肌病相关 ILD 急性加重或不良结局研究中对 LDH 的观察一致。白蛋白为保护因素, 提示营养—炎症平衡及机体储备对进展具有重要影响。结缔组织病相关 ILD 的研究亦支持“低白蛋白、较差全身状态”与进展风险相关。CRP 升高反映炎症控制不足, 与本研究 CRP 的独立相关性一致; 既往研究也指出炎症指标可用于识别更高的进展风险[23]。因此, 随访中若出现 LDH 上升、白蛋白下降或 CRP 升高, 应适当缩短随访间隔, 强化肺功能与影像复查, 并及早评估治疗反应与调整时机。

4.3. 预测模型价值分析

本研究基于 ASS-ILD 进展的独立相关因素 LDH、白蛋白、CRP 构建的预测列线图模型, 经 Bootstrap 内部校准、ROC 曲线验证绘制及 DCA 曲线以验证该模型的临床适用性, 当疾病进展的发生概率在 0.11~0.92 的范围内时, 该模型的适用性最佳, 利用此模型进行干预可获得较高的净获益, 显示出一定的临床应用价值。其中, LDH 反映肺组织持续损伤与缺氧、白蛋白体现营养—炎症平衡状态、CRP 代表炎症活动强度, 三者覆盖了 ASS-ILD 进展的核心病理生理环节, 让模型不仅具备统计学有效性, 更具有生物学合理性。

从模型效能来看, 本研究建立的预测模型 ROC 曲线下面积达 0.851, 敏感度 0.732、特异度 0.836、约登指数 0.568, 这一水平优于单一指标的预测能力。此外, Bootstrap 法绘制的校准曲线显示, 模型预测的 ASS-ILD 进展风险与实际发生风险较为一致, 进一步提示模型的稳定性。临床实践中, 医生可通过简单计算患者 LDH、白蛋白、CRP 对应的列线图得分, 快速估算其 ASS-ILD 进展风险, 既避免了过度医疗, 又能辅助识别疾病进展信号。

4.4. 研究局限性

本研究为内蒙古自治区人民医院单中心回顾性分析, 研究对象来源相对集中, 仍需在更多地区与人

群中验证; 随访时间相对有限, 对长期结局的反映尚不充分, 未开展时间-事件模型分析, 结论仍需进一步验证; 抗合成酶抗体亚型的分层分析仍可加深, 以比较不同亚型下模型表现; 此外, 尚未纳入更多可能相关的生物标志物与临床变量, 模型覆盖面有待扩展; 本研究目前主要完成内部验证, 仍需在独立队列开展外部验证以评估稳定性与适用性; 资料来自病历回顾, 个别信息可能存在缺失或记录差异, 且混杂因素控制仍有提升空间。未来可在多中心、前瞻性队列中扩大样本并延长随访, 结合抗体亚型分层与更多生物标志物进行外部验证与模型迭代优化, 以进一步提升其对 ASS-ILD 进展风险评估的稳定性与临床适用性。

声明

本研究已通过内蒙古自治区人民医院伦理委员会伦理审查, 伦理审查批件编号: SC-07/02KT2024107Y。

参考文献

- [1] Harrison, M., Kavanagh, G., Corte, T.J. and Troy, L.K. (2024) Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Narrative Review of a Clinical Conundrum. *Expert Review of Respiratory Medicine*, **18**, 23-39. <https://doi.org/10.1080/17476348.2024.2329612>
- [2] Stanel, S.C., Callum, J. and Rivera-Ortega, P. (2023) Genetic and Environmental Factors in Interstitial Lung Diseases: Current and Future Perspectives on Early Diagnosis of High-Risk Cohorts. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, **10**, Article ID: 1232655. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1232655>
- [3] Wijsenbeek, M., Suzuki, A. and Maher, T.M. (2022) Interstitial Lung Diseases. *The Lancet*, **400**, 769-786. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01052-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01052-2)
- [4] Guiot, J., Miedema, J., Cordeiro, A., et al. (2024) Practical Guidance for the Early Recognition and Follow-Up of Patients with Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease. *Autoimmunity Reviews*, **23**, Article ID: 103582.
- [5] Kouranloo, K., Dey, M., Elwell, H., Yioe, V., Spencer, L.G. and Cotton, C.V. (2024) Management and Outcomes of Interstitial Lung Disease Associated with Anti-Synthetase Syndrome: A Systematic Literature Review. *Rheumatology (Oxford)*, **64**, 45-55. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac403>
- [6] 彭岩, 卢立国, 张毛为, 等. 抗合成酶综合征合并间质性肺疾病患者的临床特点及初始治疗效果分析[J]. *临床肺科杂志*, 2025, 30(3): 337-342.
- [7] Coffey, C.M., Hulshizer, C.A., Crowson, C.S., Ryu, J.H. and Ernste, F.C. (2025) Epidemiology of Antisynthetase Syndrome and Risk of Malignancy in a Population-Based Cohort (1998-2019). *The Journal of Rheumatology*, **52**, 280-284. <https://doi.org/10.3899/jrheum.2024-0945>
- [8] Sawal, N., Mukhopadhyay, S., Rayancha, S., Moore, A., Garcha, P., Kumar, A., et al. (2021) A Narrative Review of Interstitial Lung Disease in Anti-Synthetase Syndrome: A Clinical Approach. *Journal of Thoracic Disease*, **13**, 5556-5571. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-3328>
- [9] Sodsri, T., Petnak, T. and Ngamjanyaporn, P. (2023) Clinical Characteristics of Anti-Synthetase Syndrome and Variables Associated with Interstitial Lung Disease and Mortality: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article No. 6849. <https://doi.org/10.3390/jcm12216849>
- [10] Zuo, Y., Ye, L., Chen, F., Shen, Y., Lu, X., Wang, G., et al. (2022) Different Multivariable Risk Factors for Rapid Progressive Interstitial Lung Disease in Anti-MDA5 Positive Dermatomyositis and Anti-Synthetase Syndrome. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 845988. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.845988>
- [11] Wang, H., Qiang, Y., Wang, J., Ni, Y., Liu, A., Du, J., et al. (2025) Quantitative Imaging Markers on HRCT Predict Rapid Progression and Adverse Events of Patients with Idiopathic Inflammatory Myopathies-Related Interstitial Lung Disease. *International Journal of General Medicine*, **18**, 4571-4585. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s497368>
- [12] 赵转华, 叶俏, 黄慧, 等. 特发性炎性肌病相关间质性肺疾病诊断和治疗中国专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2022(7): 45.
- [13] Shao, T., Shi, X., Yang, S., Zhang, W., Li, X., Shu, J., et al. (2021) Interstitial Lung Disease in Connective Tissue Disease: A Common Lesion with Heterogeneous Mechanisms and Treatment Considerations. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 684699. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.684699>
- [14] Cheng, X., Liu, L., Tian, Y. and Lin, Y. (2025) Serum Lactate Dehydrogenase as a Prognostic Marker for 90-Day Mortality in Connective Tissue Disease Patients Receiving Glucocorticoids and Hospitalized with Pneumonia: A Cohort Study. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 16806. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-01721-9>

-
- [15] Wu, Y., Lu, C., Pan, N., Zhang, M., An, Y., Xu, M., *et al.* (2021) Serum Lactate Dehydrogenase Activities as Systems Biomarkers for 48 Types of Human Diseases. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 12997. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92430-6>
- [16] Fu, H., Zheng, Z., Zhang, Z., Yang, Y., Cui, J., Wang, Z., *et al.* (2023) Prediction of Progressive Pulmonary Fibrosis in Patients with Anti-Synthetase Syndrome-Associated Interstitial Lung Disease. *Clinical Rheumatology*, **42**, 1917-1929. <https://doi.org/10.1007/s10067-023-06570-3>
- [17] Ying, Y., Wu, T., Wang, L., Zhang, Y., Yu, Y., Deng, Z., *et al.* (2025) Clinical Characteristics and Prognosis of Amyopathic Dermatomyositis Patients with Interstitial Lung Disease: Insights from a Retrospective Cohort. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **20**, Article No. 53. <https://doi.org/10.1186/s13023-025-03575-w>
- [18] Solomon, J., Swigris, J.J. and Brown, K.K. (2011) Doença pulmonar intersticial relacionada a miosite e a síndrome antissintetase. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, **37**, 100-109. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132011000100015>
- [19] Travis, W.D., Costabel, U., Hansell, D.M., King, T.E., Lynch, D.A., Nicholson, A.G., *et al.* (2013) An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **188**, 733-748. <https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483st>
- [20] Hozumi, H., Fujisawa, T., Nakashima, R., Yasui, H., Suzuki, Y., Kono, M., *et al.* (2019) Efficacy of Glucocorticoids and Calcineurin Inhibitors for Anti-Aminoacyl-tRNA Synthetase Antibody-Positive Polymyositis/Dermatomyositis-Associated Interstitial Lung Disease: A Propensity Score-Matched Analysis. *The Journal of Rheumatology*, **46**, 509-517. <https://doi.org/10.3899/jrheum.180778>
- [21] Shan, X., Huang, Z., Wang, G. and Ge, Y. (2025) Predictive Factors and Clinical Outcomes of Progressive Pulmonary Fibrosis in Anti-Threonyl (PL7) Positive Anti-Synthetase Syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, **64**, 5379-5387. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaf306>
- [22] Weng, C., Ding, Z., Zhou, Y., Yang, Q., Xue, L., Zhang, L., *et al.* (2023) Clinical Characteristics of Dermatomyositis with Interstitial Lung Disease: A Retrospective Case-Control Study. *Rheumatology and Therapy*, **10**, 635-648. <https://doi.org/10.1007/s40744-023-00540-6>
- [23] Tan, D., Shang, Y., Wang, J., *et al.* (2025) Predictive Role of Inflammatory Markers in Characterizing the Progression of Interstitial Lung Disease: A Retrospective Analysis. *American Journal of Translational Research*, **17**, 3485-3495. <https://doi.org/10.62347/jztw5621>