

## 论著·临床研究

## 基于实验室指标的系统性红斑狼疮鉴别诊断列线图的构建及评估

杨婧偶<sup>1</sup>, 陈留宝<sup>2</sup>, 王康太<sup>2</sup>, 杨兴智<sup>1</sup>, 于海涛<sup>1,3</sup>

1. 兰州大学第一临床医学院, 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院信息中心, 兰州 730000; 3. 兰州大学第一医院医学检验中心, 兰州 730000

**[摘要]** **目的**·基于实验室指标, 建立早期系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 与其他自身免疫性疾病鉴别诊断的列线图并评估其效能。 **方法**·选择2017年1月—2021年12月在兰州大学第一医院就诊的535例SLE患者 (SLE组) 以及同时期的535例其他自身免疫性疾病患者 (对照组)。收集并比较2组患者的基础信息及实验室检查指标 (共116项)。将SLE组和对照组分别按7:3的比例随机分为训练集和验证集, 采用LASSO回归、多因素Logistic回归筛选SLE的主要危险因素, 并建立早期SLE鉴别诊断列线图 (简称“SLE列线图”)。使用Bootstrap法行内部重复抽样1 000次对列线图进行校准, 分别利用受试者操作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC曲线)、决策曲线分析 (decision curve analysis, DCA) 评估SLE列线图的鉴别诊断的能力以及在临床应用中的价值。采用R语言“DynNom”包将列线图转换为电子计算器, 并通过3组患者数据对其与SLE列线图的一致性进行验证。 **结果**·LASSO回归和多因素Logistic回归共筛选出6个SLE的主要危险因素, 即抗核抗体 (antinuclear antibody, ANA)、抗双链DNA (anti-double-stranded DNA, anti-dsDNA) 抗体、抗核糖核蛋白抗体/史密斯抗体 (anti-ribonucleoprotein antibody/anti-Simth antibody, anti-nRNP/Sm)、抗核糖体P蛋白 (anti-ribosomal P protein, anti-P) 抗体、抗核小体抗体 (anti-nucleosome antibody, ANuA)、尿蛋白 (urinary protein, PRO), 并由该6个因子共同构建SLE列线图。该列线图的校准曲线在训练集和验证集的标准误分别为0.009和0.015, 其ROC曲线下面积分别为0.889和0.869。DCA的结果显示, 当SLE列线图的风险阈概率在0.15~0.95时, 该列线图取得的净获益较高。电子计算器的预测结果显示, 1号SLE患者的ANA (滴度1:100) 为阳性, 其患病率为0.166; 2号患者的ANA (滴度1:100)、ANuA (滴度1:100) 均为阳性, 其患病率为0.676; 3号患者的PRO、ANA (滴度1:100)、ANuA (滴度1:100)、anti-P抗体 (滴度1:100) 均为阳性, 其患病率为0.990, 这与SLE列线图鉴别诊断的结果相一致。 **结论**·基于ANA、anti-dsDNA抗体、anti-nRNP/Sm、anti-P抗体、ANuA、PRO建立的SLE列线图以及转换成的电子计算器可较好地鉴别SLE早期和其他自身免疫性疾病, 具有重要的临床应用价值。

**[关键词]** 列线图; 系统性红斑狼疮; 自身免疫性疾病; 鉴别诊断; 电子计算器**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2024.02.006 **[中图分类号]** R593.24<sup>+</sup>1 **[文献标志码]** A

## Establishment and evaluation of nomogram for differential diagnosis of systemic lupus erythematosus based on laboratory indications

YANG Jingyu<sup>1</sup>, CHEN Liubao<sup>2</sup>, WANG Kangtai<sup>2</sup>, YANG Xingzhi<sup>1</sup>, YU Haitao<sup>1,3</sup>

1. The First School of Clinical Medicine of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Information Center, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 3. Department of Clinical Laboratory, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

**[Abstract]** **Objective**·To establish a nomogram for the differential diagnosis of early systemic lupus erythematosus (SLE) and other autoimmune diseases based on laboratory indications, and to evaluate its efficacy. **Methods**·A total of 535 SLE patients admitted to the First Hospital of Lanzhou University from January 2017 to December 2021 were selected as SLE group, and 535

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (81960388, 82360414); 甘肃省科技计划项目 (23JRRA0957); 兰州市科技计划项目 (2023-2-37); 兰州大学医学科研创新能力提升项目 (lzuyxcx-2022-165); 兰州市城关区科技计划项目 (2020-2-11-3)。

**[作者简介]** 杨婧偶 (1992—), 女, 硕士生; 电子信箱: 13688496031@163.com。

**[通信作者]** 于海涛, 电子信箱: yuhaitao7707@163.com。

**[Funding Information]** National Natural Science Foundation of China (81960388, 82360414); Science and Technology Plan Project of Gansu Province (23JRRA0957); Science and Technology Plan Project of Lanzhou City (2023-2-37); Lanzhou University Medical Research Improvement Project (lzuyxcx-2022-165); Science and Technology Plan Project of Chengguan District of Lanzhou City (2020-2-11-3)。

**[Corresponding Author]** YU Haitao, E-mail: yuhaitao7707@163.com。



patients with other autoimmune diseases during the same period were selected as control group. Basic information and laboratory test indicators of the SLE group and control group were collected and compared. The SLE group and control group were randomly assigned to the training set and the validation set at a ratio of 7 : 3, respectively. LASSO regression method and multivariate Logistic regression were used to select the main risk factors of SLE. The nomogram for differential diagnosis of early SLE (SLE nomogram) was established according to the selected main risk factors. Bootstrap method was used to conduct internal repeated sampling for 1 000 times to calibrate the nomogram. The receiver operator characteristic curve (ROC curve) and decision curve analysis (DCA) were performed to evaluate the differential diagnosis ability and the value in clinical application of SLE nomogram, respectively. The "DynNom" package of R language was used to convert the nomogram into an electronic calculator, and its consistency with SLE nomogram was verified by data from 3 groups of patients. **Results** LASSO regression and multivariate Logistic regression identified six major risk factors for SLE, including antinuclear antibody (ANA), anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA) antibody, anti-ribonucleoprotein antibody/anti-Sm antibody (anti-nRNP/Sm), anti-ribosomal P protein (anti-P) antibody, anti-nucleosome antibody (ANuA) and urinary protein (PRO), which were used to construct the SLE nomogram. The calibration curve of the SLE nomogram had standard errors of 0.009 and 0.015 in the training set and validation set, respectively, and its area under the curve (AUC) was 0.889 and 0.869, respectively. The results of DCA showed that when the risk threshold of SLE nomogram was 0.15–0.95, the model achieved more net benefit. The prediction results of the electronic calculator showed that when ANA (titer 1 : 100) was positive in SLE patient No.1, the prevalence was 0.166; when both ANA (titer 1 : 100) and ANuA (titer 1 : 100) were positive in patient No.2, the prevalence was 0.676; when all of PRO, ANA (titer 1 : 100), ANuA (titer 1 : 100) and anti-P antibody (titer 1 : 100) were positive in patient No.3, the prevalence was 0.990, which was consistent with the differential diagnosis results of the SLE nomogram. **Conclusion** The established SLE nomogram based on ANA, anti-dsDNA antibody, anti-nRNP/Sm, anti-P antibody, ANuA and PRO and its conversion into an electronic calculator can effectively distinguish early SLE from other autoimmune diseases, and have important clinical application value.

**[Key words]** nomogram; systemic lupus erythematosus (SLE); autoimmune disease; differential diagnosis; electronic calculator

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种复杂的自身免疫性疾病, 也是临床常见的疑难杂症。该疾病常表现为高异质性, 多出现单一症状或不典型症状, 可造成全身多系统、多器官损伤。同时, 早期 SLE 易被误诊为与其临床表现、实验室指标相近的其他自身免疫性疾病, 从而影响早期 SLE 的准确诊断。如: SLE 患者表现出的发热、疲倦、乏力、体质量下降、食欲缺乏、肌肉疼痛等症状可在大部分自身免疫性疾病患者中出现; SLE 累及骨骼肌导致的晨僵、关节痛、关节炎、关节畸形等症状与类风湿性关节炎的症状相似<sup>[1]</sup>; 部分 SLE 患者继发性口干、眼干、腮腺肿大等易与干燥综合征的症状混淆<sup>[2-3]</sup>; 个别 SLE 患者以肝损害为突出或首发表现, 易与自身免疫性肝炎患者的症状混淆<sup>[4-5]</sup>; 部分 SLE 患者以腹泻、腹痛等为首发症状, 易与克罗恩病患者的症状混淆<sup>[6]</sup>; 此外, 作为诊断 SLE 的重要实验室指标, 抗核抗体 (antinuclear antibody, ANA) 等自身抗体的阳性结果也常见于其他自身免疫性疾病, 最终影响 SLE 与其他自身免疫疾病的鉴别诊断<sup>[7-10]</sup>。因此, 有必要建立一种鉴别早期 SLE 与其他自身免疫性疾病的新方法, 从而提高对早期 SLE 的鉴别诊断能力。

列线图 (nomogram) 是一种可整合多种风险指标, 实现预测某一特定结果总体概率的工具; 其可量

化患者的患病风险, 在多种疾病预测评估中发挥重要作用<sup>[11-13]</sup>。本研究通过筛选与 SLE 发生相关的主要危险因素, 建立鉴别早期 SLE 与其他自身免疫性疾病的列线图, 并将其转换成电子计算器, 从而为早期 SLE 的鉴别诊断提供更便捷的方法。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象及其分组

选取 2017 年 1 月—2021 年 12 月在兰州大学第一医院确诊的 535 例 SLE 患者 (SLE 组) 以及同时期 535 例其他自身免疫性疾病的患者 (对照组) 为研究对象。SLE 组的纳入标准: 符合 1997 年美国风湿病协会和/或 2012 年 SLE 国际临床协作组的分类标准<sup>[14-15]</sup>。排除标准: ①年龄 < 18 岁。②合并恶性肿瘤。③患有其他自身免疫性疾病。对照组的纳入标准: ①确诊为其他类型的自身免疫疾病, 包括类风湿性关节炎、干燥综合征、自身免疫性肝炎、克罗恩病、原发性胆汁性胆管炎、强直性脊柱炎和其他结缔组织病。②其年龄、性别与 SLE 组患者相匹配。该组排除标准与 SLE 组相一致。

### 1.2 患者资料收集及比较、数据预处理

收集并比较 2 组患者的基本信息、实验室指标等

资料 (共计 116 项), 包括年龄、性别及入院首次检测的 114 项实验室指标。

检查 2 组患者基本信息、实验室指标等的完整性, 对于缺失率 < 30% 的实验室指标, 使用链式方程多重插补 (multiple imputation by chained equation, MICE) 法对其进行 5 次计算, 取平均值后用于填充缺失指标的信息<sup>[16-17]</sup>, 并分析填充前后的数据分布, 证实数据结构未发生变化以开展后续分析。同时, 将 SLE 组定义为 “1”、对照组定义为 “0”, 实验室定性指标的阴性结果定义为 “0”、阳性结果定义为 “1”, 用于后续构建列线图。

### 1.3 SLE 列线图的构建与评估

分别将 SLE 组、对照组患者随机分为训练集 (占 70%) 和验证集 (占 30%)<sup>[18]</sup>, 采用同分布检验 (Kolmogorov-Smirnov test, K-S 检验) 对训练集、验证集的资料分布的一致性进行分析。而后, 比较 SLE 组和对照组患者 114 项实验室指标间的差异, 采用 LASSO 回归算法对差异指标的重要性进行排序, 选择与 SLE 相关的因子<sup>[19-20]</sup>。采用多因素 Logistic 回归模型对 SLE 相关因子行进一步筛选以确定主要危险因素, 并由该主要危险因素构建早期 SLE 鉴别诊断列线图 (简称 “SLE 列线图”)。

通过 Bootstrap 法对训练集、验证集患者的实验室指标进行 1 000 次的随机重复抽样, 并利用校准曲线对列线图进行内部验证。采用受试者操作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC 曲线) 及其曲线下面积 (area under the curve, AUC) 评估该列线图鉴别诊断 SLE 与其他自身免疫性疾病的价值<sup>[21]</sup>。使用决策曲线分析 (decision curve analysis, DCA) 评估该列线图在临床应用中的价值<sup>[22]</sup>。

### 1.4 SLE 列线图电子计算器转换及验证

使用 R 语言 “DynNom” 包将 SLE 列线图转换为电子计算器, 即通过输入患者的主要危险因素即可计算出其患 SLE 的概率。而后, 随机选用 SLE 组 2 例患者、对照组 1 例患者, 分别采用电子计算器、SLE 列线图根据其危险因素计算其患 SLE 的概率, 并对计算结果进行比对。

### 1.5 统计学分析

使用 R Studio 软件 4.1.2 版本进行数据处理和分

析。符合正态分布的定量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用  $t$  检验进行分析; 不符合正态分布的定量资料以  $M (Q_1, Q_3)$  表示, 采用 Mann-Whitney  $U$  检验进行分析。定性资料以频率 (百分率) 表示, 采用  $\chi^2$  检验进行分析。使用 LASSO 回归筛选与 SLE 相关的因子。采用多因素 Logistic 回归模型对筛选出的相关因子进行分析。所有统计检验均为双尾检验,  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

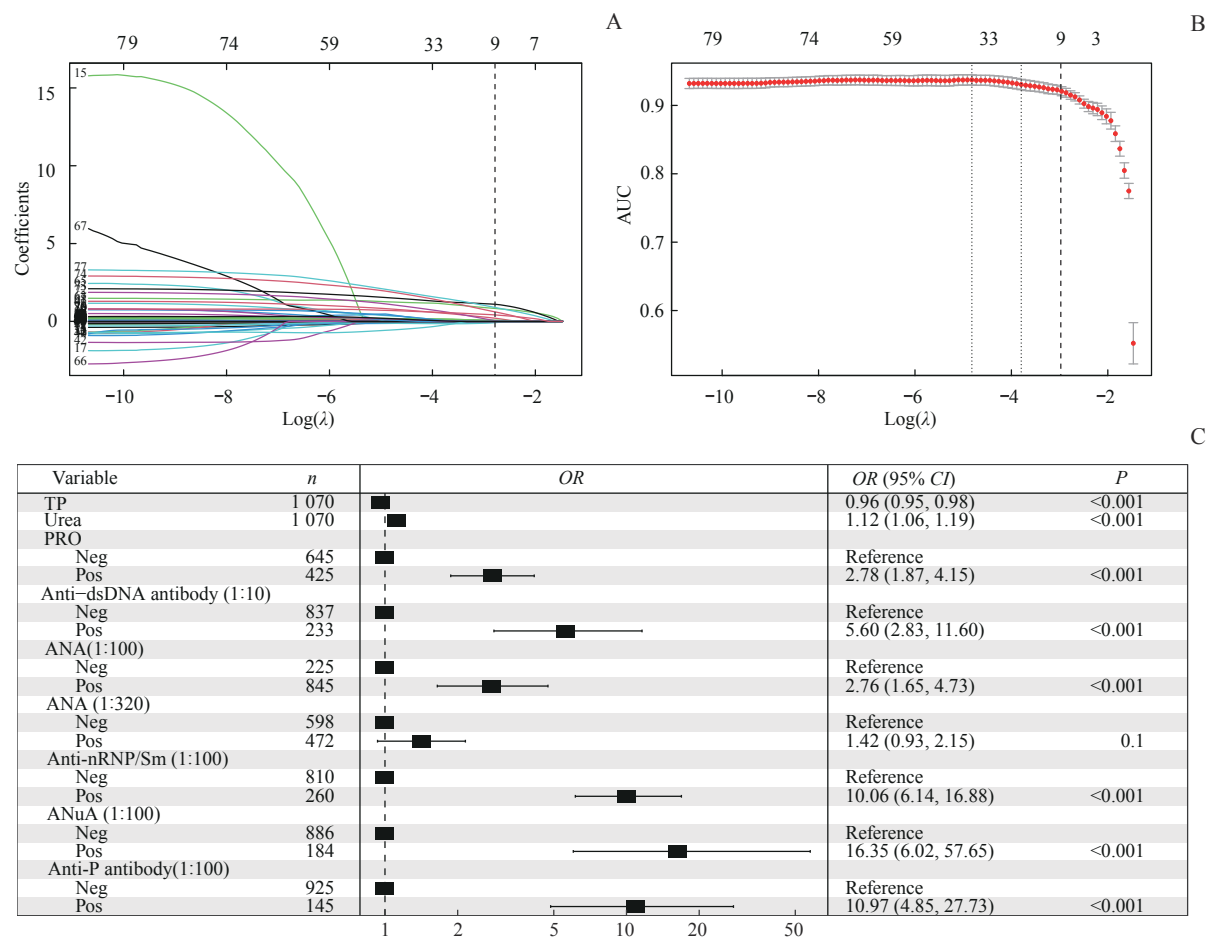
## 2 结果

### 2.1 与 SLE 相关的主要危险因素筛选

采用 K-S 检验对训练集、验证集患者的 116 项资料的分布进行分析, 结果显示训练集和验证集的患者在 116 项资料间差异均无统计学意义, 即资料的分布在训练集和验证集间不存在偏差。随后, 对 SLE 组和对照组患者的 114 项实验室指标进行分析, 结果发现有 79 项指标的组间差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ); 与对照组比较, 其中有 52 项指标在 SLE 组患者中较高, 27 项指标在 SLE 组患者中较低。使用 LASSO 回归算法对 79 项差异指标进一步分析, 参数  $\lambda$  值选取 0.099 5 [ $\log (\lambda) = -2.307 7$ ], 共筛选出 9 个 SLE 相关因子 (图 1A、B)。随后, 采用多因素 Logistic 回归模型对该 9 个因子行进一步分析, 筛选条件为  $OR > 1.5$  且  $P < 0.05$ , 结果 (图 1C) 显示尿蛋白 (urinary protein, PRO)、抗双链 DNA (anti-double-stranded DNA, anti-dsDNA, 滴度为 1 : 10) 抗体、抗核糖核蛋白抗体/史密斯抗体 (anti-ribonucleoprotein antibody/anti-Simth antibody, anti-nRNP/Sm, 滴度为 1 : 100)、抗核小体抗体 (anti-nucleosome antibody, ANuA, 滴度为 1 : 100)、抗核糖体 P 蛋白 (anti-ribosomal P protein, anti-P, 滴度为 1 : 100) 抗体、ANA (滴度为 1 : 100) 为 SLE 的主要危险因素。同时, 该 6 个因子在训练集和验证集中的分布情况见表 1。

### 2.2 SLE 列线图的建立

利用上述获得的 6 个主要危险因素建立 SLE 列线图 (图 2)。根据列线图中各个指标对 SLE 鉴别诊断的贡献, 我们给每个因子的取值水平进行赋分, 再将各分值相加获得总评分, 最后通过总评分与 SLE 患病风险之间的函数转换关系计算个体发生 SLE 的概率。



**Note:** A. LASSO coefficient curves for 79 indicators according to  $\log(\lambda)$ . The colored lines represent the influence of  $\lambda$  value in the model on the weight coefficients of different indicators. The dashed line represents the best  $\lambda$  value and its number of indicators. B. Selection of the indicators by LASSO at the optimal parameter ( $\lambda$ ). C. Multivariate Logistic regression analysis of major risk indicators. TP—total protein; Pos—positive; Neg—negative.

**图1** 与SLE相关的主要危险因素筛选

**Fig 1** Selection of major risk indicators related to SLE

**表1** 训练集和验证集患者的6项SLE主要危险因素比较

**Tab 1** Comparison of six major risk factors for SLE in patients between training set and validation set

Risk factor	Training set ( <i>n</i> =758)		Validation set ( <i>n</i> =312)		<i>P</i> value
	SLE group	Control group	SLE group	Control group	
PRO					
Pos	227 (29.95)	81 (10.69)	87 (27.88)	30 (9.62)	0.999
Neg	152 (20.05)	298 (39.31)	69 (22.12)	126 (40.38)	
Anti-dsDNA antibody (titer 1 : 10)					
Pos	157 (20.71)	10 (1.32)	61 (19.55)	5 (1.60)	1.000
Neg	222 (29.29)	369 (48.68)	95 (30.45)	151 (48.40)	
Anti-nRNP/Sm (titer 1 : 100)					
Pos	179 (23.61)	20 (2.64)	51 (16.35)	10 (3.21)	0.274
Neg	200 (26.39)	359 (47.36)	105 (33.65)	146 (46.79)	
ANA (titer 1 : 100)					
Pos	342 (45.12)	252(33.25)	143 (45.83)	108 (34.62)	1.000
Neg	37 (4.88)	127 (16.75)	13 (4.17)	48 (15.38)	
ANuA (titer 1 : 100)					
Pos	128 (16.89)	4 (0.53)	52 (16.67)	0 (0)	1.000
Neg	251 (33.11)	375 (49.47)	104 (33.33)	156 (50.00)	
Anti-P antibody (titer 1 : 100)					
Pos	102 (13.46)	6 (0.79)	35 (11.22)	2 (0.64)	0.999
Neg	277 (36.54)	373 (49.21)	121 (38.78)	154 (49.36)	

**Note:** Pos—positive; Neg—negative.





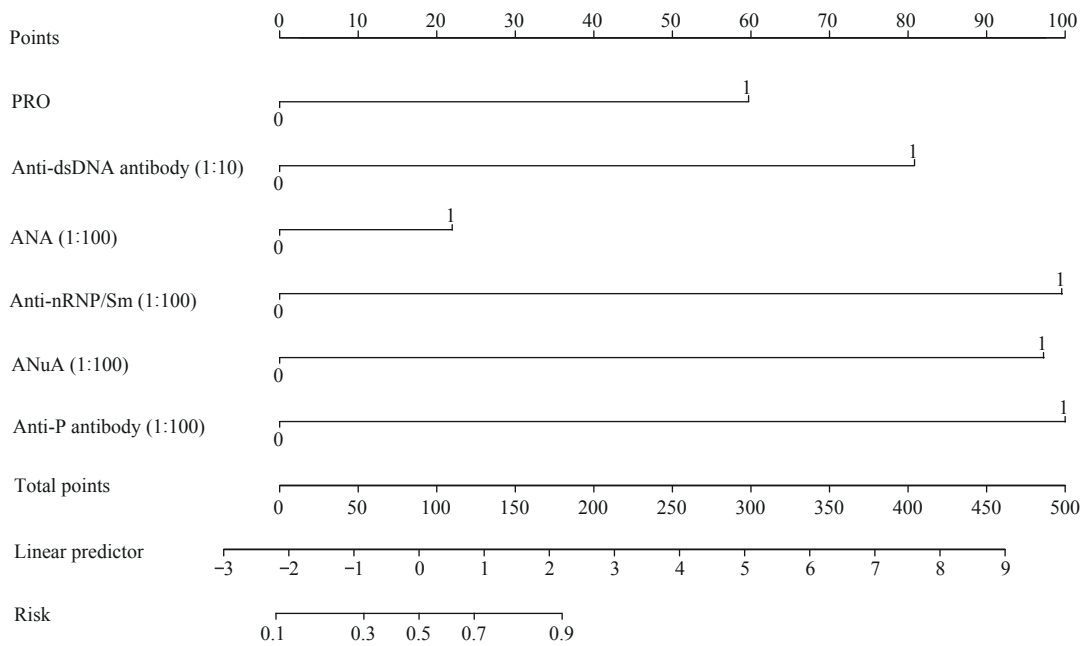


图2 SLE列线图

Fig 2 Nomogram of SLE

本研究中,该6个主要危险因子的评分由高到低依次为 anti-P 抗体 (滴度 1:100) 阳性 100 分、anti-nRNP/Sm (滴度 1:100) 阳性 99.56 分、ANuA (滴度 1:100) 阳性 97.24 分、anti-dsDNA 抗体 (滴度 1:10) 阳性 80.80 分、PRO 阳性 59.64 分、ANA (滴度 1:100) 阳性 21.97 分。通过各个因子结果可计算患者总分,计算公式为:  $\text{Total points} = \text{anti-P antibody} \times 100 + \text{anti-nRNP/Sm} \times 99.56 + \text{ANuA} \times 97.24 + \text{anti-dsDNA antibody} \times 80.80 + \text{PRO} \times 59.64 + \text{ANA} \times 21.97$ 。而后,将患者总分与列线图中的患病风险对应,分析获得 SLE 患病概率。如,当患者的 ANuA、PRO、ANA 这 3 项为阳性,列线图总分为 178.85 分时,患者发生 SLE 的风险为 90%。

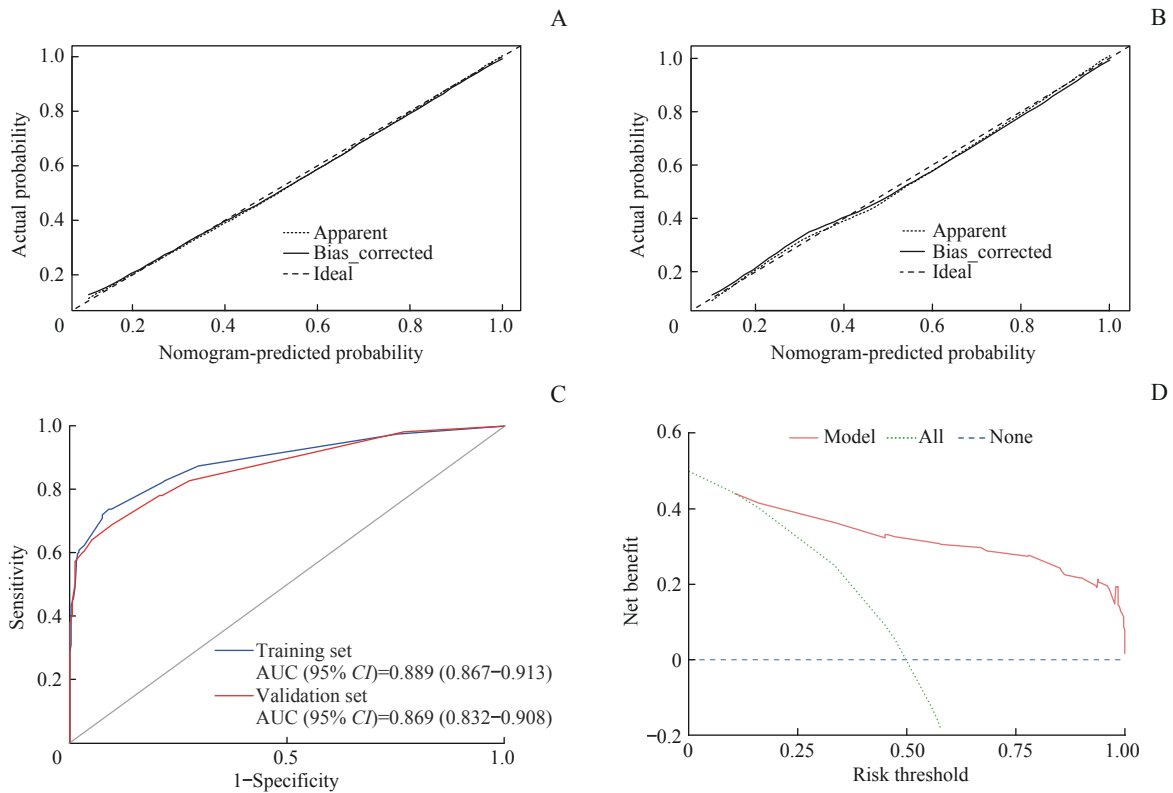
### 2.3 SLE 列线图的校准与评价

采用 Bootstrap 法对列线图中的训练集和验证集进行校准,结果 (图 3A、B) 显示校准曲线在训练集和验证集的标准误分别为 0.009 和 0.015;提示该校准曲线与理想曲线拟合良好,说明预测值和实际观察值符合度高。采用 ROC 曲线分别计算训练集、验证集的 AUC,结果 (图 3C) 显示训练集和验证集的 AUC 分别为 0.889 和 0.869 (均大于 0.85),提示该列线图具有较好的鉴别诊断 SLE 与其他自身免疫性疾病的能力。使用 DCA 评估列线图鉴别诊断 SLE 风险的净获益,结果 (图 3D) 显示,风险阈概率在 0.15~0.95 之间时提

示使用该列线图可取得更多的净获益;即当风险阈概率在上述区间时,与干预所有患者方案或不干预患者方案相比,使用该列线图预测风险并合理干预患者是非常有益的,且净获益越高则临床获益越大。

### 2.4 SLE 列线图的电子计算器转换和验证

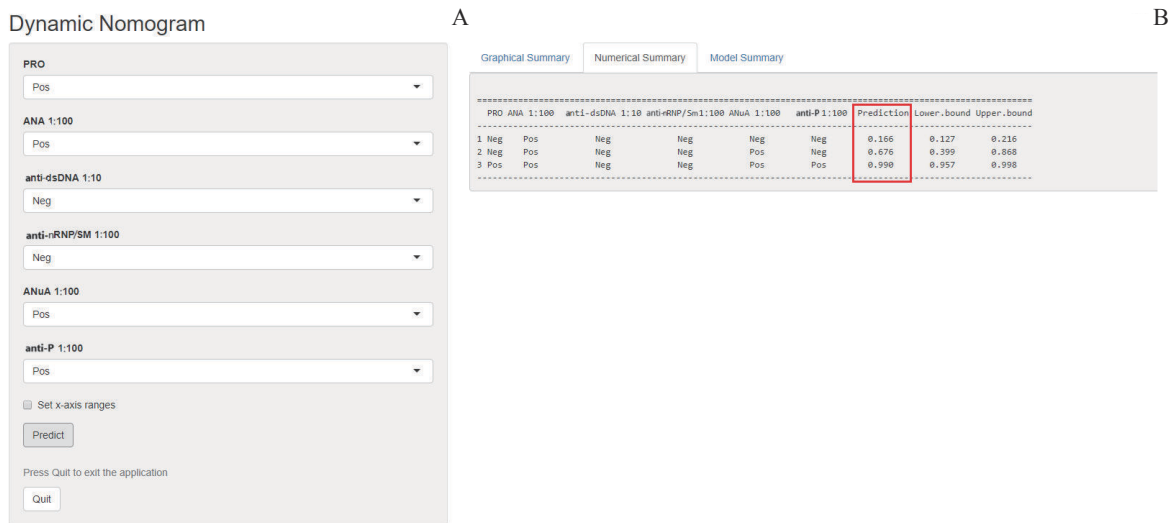
将上述已建立的 SLE 列线图转换为电子计算器,通过向其中输入患者的 6 个危险因子的检查结果来计算其 SLE 的患病率。为验证该电子计算器计算 SLE 患病率的准确性,我们使用电子计算器、列线图手动法同时对 3 位患者 (2 例 SLE 患者和 1 例对照组患者) 进行患病率预测。结果 (图 4) 显示,1 号患者 ANA (1:100) 为阳性,其余 5 项主要危险因子结果为阴性,电子计算器的结果显示其患病率为 0.166,列线图手动计算得出该患者的 SLE 患病概率为 0.1~0.3;2 号患者 ANA (1:100)、ANuA (1:100) 为阳性,其余 4 项结果均为阴性,电子计算器的结果显示其患病率为 0.676,列线图手动计算其 SLE 患病概率为 0.5~0.7;3 号患者 PRO、ANA (1:100)、ANuA (1:100)、anti-P 抗体 (1:100) 为阳性,其余 2 项结果为阴性,电子计算器的结果显示其患病率为 0.990,列线图手动计算其 SLE 患病概率 >0.9。上述结果表明,电子计算器可准确、直接地显示患者早期 SLE 的患病概率。



**Note:** A. Calibration curve of the training set. B. Calibration curve of the validation set. C. ROC curve of the training set and validation set. D. DCA curve of the training set.

图3 SLE列线图鉴别诊断的性能验证

Fig 3 Performance verification of nomogram for differential diagnosis of SLE



**Note:** A. Patient data input interface. B. Patient risk output interface.

图4 SLE鉴别诊断的电子计算器

Fig 4 Electronic calculator for differential diagnosis of SLE

### 3 讨论

本研究发现血清 ANuA、anti-P 抗体、anti-nRNP/Sm、anti-dsDNA 抗体、PRO、ANA 是 SLE 的主要危险因素，这与前人的报道一致。有研究<sup>[23]</sup>发现 SLE 患者

的 ANuA 阳性率约为 56%，且该指标阳性与狼疮疾病活动度、狼疮肾炎呈正相关。Anti-P 抗体存在于多种自身免疫性疾病中，与狼疮患者肾脏损伤、活动期嗅觉功能障碍有一定相关性<sup>[24-25]</sup>。anti-nRNP/Sm 在 SLE 患者中的阳性率约为 50%，联合该抗体与抗核抗体谱中的其他

抗体对SLE的诊断意义更大<sup>[26]</sup>。Anti-dsDNA抗体在SLE诊断中具有特异性较高、灵敏度较低的特点,联合该抗体及其他指标可提高SLE疾病诊断率<sup>[27]</sup>;且最近的研究<sup>[28]</sup>表明,anti-dsDNA抗体与狼疮肾炎的发生和发展显著相关。ANA是诊断SLE的高敏感性指标<sup>[29]</sup>,临床上常以ANA滴度 $\geq 1:80$ 阳性作为考虑为SLE的首要条件,但ANA阳性并不意味着狼疮的确诊。单独使用上述6种实验室指标在SLE的诊断和鉴别诊断中尚具有一定的局限性,因此多项指标联合应用可有效填补单一指标在诊断上的不足,提高SLE的鉴别诊断能力。

目前,SLE的诊断和鉴别诊断主要根据2019年欧洲抗风湿病联盟联合美国风湿病学会共同发布的系统性红斑狼疮分类标准(2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Systemic Lupus Erythematosus Classification Criteria, 2019 EULAR/ACR criteria),并通过其中的症状和实验室指标进行诊断。该标准是由ANA以及21种症状和体征组成的积分表,在ANA滴度 $\geq 1:80$ 、总评分 $\geq 10$ 分且排除其他可能的诊断后即可被确诊为SLE。由于该标准涉及的内容较多,临床上使用较为烦琐;而早期SLE症状缺乏特异性,且其与其他自身免疫性疾病间存在相似的体征,这又为早期SLE的鉴别诊断带来了困难。在本研究中,我们根据SLE主要危险因子的作用权重建立了SLE列线图,可通过患者的实验室检查结果直接计算出其患病风险;这不仅为临床工作提供了便利,还可较好地实现早期SLE与其他自身免疫性疾病的鉴别诊断,解决了早期SLE的漏诊和误诊问题。本研究通过LASSO和多因素Logistic回归筛选出SLE的6项主要危险因子,并由该6项建立了早期SLE鉴别诊断的列线图。该列线图在训练集和验证集的AUC分别为0.889和0.869,提示该列线图可较好地鉴别早期SLE和其他自身免疫性疾病,即具有良好的鉴别诊断能力。而后,我们将列线图转换成电子计算器,以更加方便、快捷地评估SLE的患病率,从而为进一步实现临床转化应用奠定了基础。

本研究尚存在一定的局限性:①为单中心研究且纳入的SLE组、对照组患者数量不足,可能会造成纳入研究对象的偏倚,从而限制了该列线图的可扩展性以及鉴别早期SLE和其他自身免疫性疾病的效能。②未纳入患者的临床症状指标,使得SLE列线图无法评价、筛选、鉴别早期SLE和其他自身免疫性疾病的

关键临床症状。③转换的电子计算器尚不能实现联网使用。未来,我们将开展多中心研究,纳入更多的临床样本以及患者临床症状等资料,进一步优化、验证SLE列线图,并将电子计算器开发为简易的软件,以辅助临床医师进行早期诊断。

综上所述,基于实验室指标ANuA(滴度 $1:100$ )阳性、anti-P抗体(滴度 $1:100$ )阳性、anti-nRNP/Sm(滴度 $1:100$ )阳性、anti-dsDNA抗体(滴度 $1:10$ )阳性、PRO阳性、ANA(滴度 $1:100$ )阳性建立的SLE列线图以及转换成的电子计算器可较好地鉴别早期SLE和其他自身免疫性疾病,具有潜在临床应用价值。后续我们会将该模型整合入初级保健软件,通过向其中输入症状和实验室指标结果来标记具有发病风险的患者,以辅助临床医师进行早期诊断、干预,特别是在社区医院和医疗资源分布不均匀的偏远地区医院,从而改善患者预后、提高其生存质量。

#### 利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

#### 伦理批准和知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本研究涉及的所有试验均已通过兰州大学第一医院伦理委员会批准(审批号:LDYYLL201731)。所有试验过程均遵照《赫尔辛基宣言》进行。因回顾性研究性质,已申请豁免知情同意书。

All experimental protocols in this study were reviewed and approved by Ethics Committee of the First Hospital of Lanzhou University (Approval Letter No. LDYYLL201731). All experimental protocols were carried out by following the *Declaration of Helsinki*. An exemption from informed consent has been applied due to the retrospective nature of the study.

#### 作者贡献/Authors' Contributions

于海涛参与试验设计,于海涛、杨婧偶参与论文的撰写和修改、数据分析,杨婧偶、陈留宝、王康太、杨兴智参与数据收集和整理。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The study was designed by YU Haitao. The manuscript was drafted and revised by YU Haitao and YANG Jingyu. The data were analyzed by YU Haitao and YANG Jingyu. The data were collected and organized by YANG Jingyu, CHEN Liubao, WANG Kangtai and YANG Xingzhi. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

• Received: 2023-07-05

• Accepted: 2023-11-30

• Published online: 2024-02-28

## 参·考·文·献

- [1] ROSE J. Autoimmune connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis[J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2022, 40(1): 179-191.
- [2] DAMMACCO R. Systemic lupus erythematosus and ocular involvement: an overview[J]. *Clin Exp Med*, 2018, 18(2): 135-149.
- [3] IQBAL S, SHER M R, GOOD R A, et al. Diversity in presenting manifestations of systemic lupus erythematosus in children[J]. *J Pediatr*, 1999, 135(4): 500-505.
- [4] ADIGA A, NUGENT K. Lupus hepatitis and autoimmune hepatitis (lupoid hepatitis)[J]. *Am J Med Sci*, 2017, 353(4): 329-335.
- [5] CHOWDHARY V R, CROWSON C S, POTERUCHA J J, et al. Liver involvement in systemic lupus erythematosus: case review of 40 patients[J]. *J Rheumatol*, 2008, 35(11): 2159-2164.
- [6] ZHU X L, XU X M, CHEN S, et al. Lupus enteritis masquerading as Crohn's disease[J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1): 154.
- [7] YANG Z X, REN Y P, LIU D H, et al. Prevalence of systemic autoimmune rheumatic diseases and clinical significance of ANA profile: data from a tertiary hospital in Shanghai, China[J]. *APMIS*, 2016, 124(9): 805-811.
- [8] MARTORELL-MARUGÁN J, CHIERICI M, JURMAN G, et al. Differential diagnosis of systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome using machine learning and multi-omics data[J]. *Comput Biol Med*, 2023, 152: 106373.
- [9] WALLACE D J, GAVIN I M, KARPENKO O, et al. Cytokine and chemokine profiles in fibromyalgia, rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a potentially useful tool in differential diagnosis[J]. *Rheumatol Int*, 2015, 35(6): 991-996.
- [10] 刘欢欢, 潘发明, 陈礼文. 抗核小体抗体和抗Sm抗体鉴别诊断系统性红斑狼疮的meta分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(3): 1-6, 31.
- LIU H H, PAN F M, CHEN L W. Value of antinucleosome antibody and anti-Sm antibody in the differential diagnosis of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(3): 1-6, 31.
- [11] LEE J H, YOON Y C, JIN W, et al. Development and validation of nomograms for malignancy prediction in soft tissue tumors using magnetic resonance imaging measurements[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 4897.
- [12] CHEN W, WANG B, ZENG R, et al. Development and validation of a nomogram for the estimation of response to platinum-based neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 1279-1289.
- [13] BALACHANDRAN V P, GONEN M, SMITH J J, et al. Nomograms in oncology: more than meets the eye[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4): e173-e180.
- [14] HOCHBERG M C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(9): 1725.
- [15] PETRI M, ORBAI A M, ALARCÓN G S, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(8): 2677-2686.
- [16] LAQUEUR H S, SHEV A B, KAGAWA R M C. SuperMICE: an ensemble machine learning approach to multiple imputation by chained equations[J]. *Am J Epidemiol*, 2022, 191(3): 516-525.
- [17] ZHANG Z H. Multiple imputation with multivariate imputation by chained equation (MICE) package[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(2): 30.
- [18] WANG Y Q, WANG L X, SUN Y L, et al. Prediction model for the risk of osteoporosis incorporating factors of disease history and living habits in physical examination of population in Chongqing, Southwest China: based on artificial neural network[J]. *BMC Public Health*, 2021, 21(1): 991.
- [19] SAUERBREI W, ROYSTON P, BINDER H. Selection of important variables and determination of functional form for continuous predictors in multivariable model building[J]. *Stat Med*, 2007, 26(30): 5512-5528.
- [20] MEHER P K, RAI A, RAO A R. mLoc-mRNA: predicting multiple sub-cellular localization of mRNAs using random forest algorithm coupled with feature selection via elastic net[J]. *BMC Bioinformatics*, 2021, 22(1): 342.
- [21] RAO G. What is an ROC curve?[J]. *J Fam Pract*, 2003, 52(9): 695.
- [22] VICKERS A J, HOLLAND F. Decision curve analysis to evaluate the clinical benefit of prediction models[J]. *Spine J*, 2021, 21(10): 1643-1648.
- [23] SHANG X Y, REN L S, SUN G R, et al. Anti-dsDNA, anti-nucleosome, anti-C1q, and anti-histone antibodies as markers of active lupus nephritis and systemic lupus erythematosus disease activity[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2021, 9(2): 407-418.
- [24] 姜波, 徐兆珍, 姜振忠, 等. 三种自身抗体和补体C3水平检测对狼疮性肾炎患者的诊断意义[J]. *华西医学*, 2016, 31(2): 309-311.
- JIANG B, XU Z Z, JIANG Z Z, et al. Diagnostic significance of three autoantibodies and complement C3 levels in patients with lupus nephritis[J]. *West China Medical Journal*, 2016, 31(2): 309-311.
- [25] 陈麒麟, 李洁, 邱凤, 等. 系统性红斑狼疮患者的嗅觉功能及其相关因素的研究[J]. *中华风湿病学杂志*, 2014, 18(6): 408-410.
- CHEN Q L, LI J, QIU F, et al. Olfactory function and related factors in systemic lupus erythematosus[J]. *Chinese Journal of Rheumatology*, 2014, 18(6): 408-410.
- [26] 任延明. 抗核抗体联合抗核抗体谱对系统性红斑狼疮的临床诊断价值[J]. *中国现代药物应用*, 2021, 15(4): 70-72.
- REN Y M. The clinical diagnostic value of antinuclear antibody combined with antinuclear antibody spectrum in systemic lupus erythematosus[J]. *Chinese Journal of Modern Drug Application*, 2021, 15(4): 70-72.
- [27] 王艳萍, 邹麟, 郭婷, 等. 抗核糖体P蛋白、抗Smith、抗dsDNA、抗核小体及抗组蛋白抗体对系统性红斑狼疮的临床价值探讨[J]. *现代免疫学*, 2021, 41(5): 353-360, 379.
- WANG Y P, ZOU L, GUO T, et al. The clinical value of anti-ribosomal P protein, anti-Smith, anti-dsDNA, anti-nucleosome and anti-histone antibodies for systemic lupus erythematosus[J]. *Current Immunology*, 2021, 41(5): 353-360, 379.
- [28] ESTÉVEZ DEL TORO M, VARELA CEBALLOS I, CHICO CAPOTE A, et al. Predictive factors for the development of lupus nephritis after diagnosis of systemic lupus erythematosus[J]. *Reumatol Clin (Engl Ed)*, 2022, 18(9): 513-517.
- [29] ABOZAIID H S M, HEFNY H M, ABUALFADL E M, et al. Negative ANA-IIF in SLE patients: what is beyond? [J]. *Clin Rheumatol*, 2023, 42(7): 1819-1826.

[本文编辑] 邢宇洋

