

血清 KL-6 水平检测在临床间质性肺病诊断中的研究进展

张静静^{1,2}, 李青^{1,2}, 王丹阳^{1,2}, 王水利², 杜洁²

(1. 西安医学院, 西安 710068; 2. 陕西省人民医院, 西安 710068)

摘要: 间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 是一大类疾病, 有病因繁多、发病机制复杂、诊断及治疗困难等特点。近年来, 该病的发病率逐年上升。因早期症状和体征缺乏特异性, 该病的诊断仍具挑战性。多项研究表明血清涎液化糖链抗原-6 (krebs von den lungen-6, KL-6) 与该病的发生、发展有密切关系, 且具有操作简单、灵敏度及特异性高、成本低等优势, 对间质性肺病诊断、预后判定及动态监测具有一定临床价值, 目前国内尚无血清 KL-6 用于诊断间质性肺病阈值的相关指南或专家共识, 因此该文着重阐述血清 KL-6 水平检测在临床间质性肺病诊断中的研究进展。

关键词: 血清涎液化糖链抗原 6; 间质性肺病

中图分类号: R563.13; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 04-198-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.04.039

Research Progress of Serum KL-6 Levels in Clinical Interstitial Lung Disease Diagnosis

ZHANG Jing-jing^{1, 2}, LI Qing^{1, 2}, WANG Dan-yang^{1, 2}, WANG Shui-li², DU Jie²

(1. Xi'an Medical University, Xi'an 710068, China; 2. Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract: Interstitial lung disease (ILD) is one of the major diseases, which is characterized by various etiologies, complicated pathogenesis, and difficulty in diagnosis and treatment. In recent years, the incidence of the disease has been increasing year by year. The diagnosis of this disease remains challenging due to the lack of specificity of early symptoms and signs. Many studies have shown that Krebs von den Lungen6 (KL-6) is closely related to the occurrence and development of this disease, and has the advantages of simple operation, high sensitivity and specificity, and low cost, there is no guideline or expert consensus on the use of serum KL-6 as a diagnostic threshold for ILD, therefore, this article focuses on the development of serum KL-6 detection in clinical ILD diagnosis.

Keywords: serum KL-6; interstitial lung disease

间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 是一种以肺间质不同程度炎症和纤维化改变为特征的非肿瘤性疾病, 由多种免疫细胞与基质细胞之间相互作用而发生病理改变, 以活动性呼吸困难、影像学示弥漫性浸润影、限制性通气功能障碍和低氧血症为临床表现^[1]。流行病学调查显示该病每年全球发病率在 10.7/10 万 ~ 27.14/10 万人之间, 我国患病率约 2/10 万 ~ 5/10 万人, 发病年龄多为 40 ~ 70 岁, 男性多于女性。2013 年, 全球每年有 59.5 万人诊断为 ILD, 约 47.1 万人死亡^[2]。美国胸科学会 / 欧洲呼吸病学会 (ATS/ERS) 国际多学科共识分类 2002 年提出并于 2013 年更新的统一命名法和诊断标准^[3], ILD 可分为四类: ①已知病因的 ILD, 例如结缔组织病 / 血管炎、过敏性肺炎、医源性 ILD, 尘肺; ②特发性间质性肺, 例如特发性肺纤维化、特发性非特异性间质性肺炎; ③结节病和结节病样肉芽肿性疾病; ④其他形式的 ILD, 如肺朗

格汉斯细胞组织细胞增生症、淋巴管平滑肌瘤病、慢性嗜酸性肺炎和肺泡蛋白质沉积症。其中最常見的 ILD 包括结缔组织相关间质性肺病、特发性肺纤维化、过敏性肺炎、结节病、药物诱导的间质性肺病和尘肺^[4]。国外文献报道, 过敏性肺炎在亚洲更为普遍, 尤其是在印度, 而在北美和欧洲, 特发性间质性肺炎和结节病更为普遍, 证实 ILD 不同病理类型具有种族异质性^[5]。该病发病机制尚未完全阐明, 有研究表明, 不同病理类型 ILD 有共同致病途径及病理生物学特征, 如端粒缩短、上皮细胞功能障碍和免疫失调^[6]。另外, 白介素、生长因子 $\beta 1$ 可激活细胞 JAK/STAT 通路, JAK1, JAK2 主要分布在增生的 II 型肺泡上皮细胞及成纤维细胞, 导致肺成纤维细胞异常激活, 促进成纤维细胞向肌成纤维细胞分化, 进而发生肺间质性病变^[7]。ILD 病理生理学较为复杂, 鉴别需要全面的病史、临床检查、胸部 HR 高分辨率 CTCT (high resolution CT), 某些

作者简介: 张静静 (1996-), 女, 硕士在读, 住院医师, 研究方向: 呼吸系统疾病, E-mail: 331269171@qq.com。

通信作者: 杜洁 (1983-), 女, 博士在读, 副主任医师, 研究方向: 呼吸系统疾病, E-mail: dujie123_@163.com。

情况下,还需要进行侵入性检测,如支气管肺泡灌洗(bronchoalveolar lavage, BAL)或外科肺活检。因ILD病程进展差异性较大,这些医疗设备不利于疾病动态监测。血清生物标志物的发现为ILD诊断提供了新思路。目前血清涎液化糖链抗原-6(krebs von den lungen6, KL-6)作为ILD辅助诊断是临床研究热点,本文就血清KL-6在诊断不同类型ILD,评估ILD的病情进展、预测预后中的研究进展进行阐述。

1 KL-6的生化特征

KL-6是1985年日本学者KOHNO在研究肺腺癌细胞肿瘤标志物时发现并命名,属于肺细胞抗原第9族,类属于上皮黏蛋白1(mucin 1, MUC1)基因编码的一类高分子黏液糖蛋白,分子量约5 000kDa以上^[8]。MUC1是一种单程I型跨膜蛋白,具有高度糖基化的胞外结构域,包含20个氨基酸核心串联重复序列,在多种组织类型的腺上皮细胞顶端表面表达和定位,包括肺、乳腺、胰腺和卵巢^[9]。在腺上皮细胞发育而来的腺癌细胞中,MUC1表达上调,不仅在顶端表面表达,在整个细胞表面也表达。KL-6是MUC1 N端结构域上的唾液酸化碳水化合物抗原之一,位于细胞表面,因蛋白酶溶解其胞外区域而释放入血,以可溶性形式存在血液中,抗KL-6单克隆抗体可以识别特定的MUC1糖肽序列^[10]。血清KL-6最初作为肺癌、乳腺癌和胰腺癌的肿瘤标志物,后期大量研究证实KL-6诊断肿瘤的准确性低于癌胚抗原,而在间质性肺炎患者中含量明显升高^[8]。在我国,一项研究表明血清KL-6临界值为500U/ml时,诊断ILD的敏感度和特异度分别为77.75%和94.51%^[11]。另一项研究指出血清KL-6水平达到421.775U/ml或以上,预示可能发生ILD,此时KL-6诊断ILD的敏感度和特异度分别为91.304%和95.652%^[12]。在日本,血清KL-6水平以500U/ml为临界值,区分ILD患者与健康人或非ILD肺疾病患者^[13]。由此可推测,血清KL-6临界值可能受样本量的大小、检测方法及种族差异性影响。

2 KL-6与间质性肺病的关系

在ILD炎症中,T淋巴细胞和自身抗原作用导致肺泡上皮细胞和细支气管上皮细胞反复损伤修复。当肺泡损伤发生时,肺泡表面I型上皮细胞发生凋亡,肺泡上皮细胞完整性丧失,II型上皮细胞增生以维持肺泡表面张力。肺泡表面II型细胞增生聚集产生大量细胞因子、生长因子、表面活性剂蛋白并诱导KL-6表达,受损肺组织气血屏障破坏导致肺泡通透性增加,KL-6释放入血^[14]。损伤的肺泡上皮细胞亦可作为自身抗原,诱导肺组织发

生一系列免疫反应,刺激II型肺泡上皮合成分泌KL-6。KL-6过量产生会影响肺泡表面活性物质表达、肺泡扩张,降低肺顺应性,导致通气功能障碍及长期肺组织损伤。升高的KL-6可激活转化生长因子 β 信号传导,对肺成纤维细胞产生促纤维化和抗凋亡作用^[15]。KL-6还可促进肺成纤维细胞迁移、增殖激活和分化为肌成纤维细胞,并使细胞外基质过度沉积,导致肺结构扭曲,加速肺纤维化进展^[16]。

2.1 结缔组织病相关间质性肺病 结缔组织病(connective tissue disease, CTD)是一种多系统受累的慢性持续进展性疾病,临床表现多样,伴有不可预测的结局,与ILD相关的最常见CTD包括类风湿性关节炎、系统性硬化症、系统性红斑狼疮、多发性肌炎、皮肌炎和舍格伦综合征。CTD主要病理特征是血管和结缔组织的慢性炎症,而肺组织富含胶原蛋白和血管,因此CTD最常累及肺脏组织。CTD引起间质性肺病发生机制尚不清楚,有学者证实,在类风湿性关节炎相关间质性肺病和系统性硬化病相关间质性肺病中,T细胞释放成纤维介质,刺激成纤维细胞增殖启动纤维化反应,或肺泡巨噬细胞在IL-4和IL-10的诱导下变成M2极化,免疫应答下调,促进纤维化发生^[17]。肺间质纤维化引起肺泡组织不断损伤修复,II型肺泡细胞再生过程中分泌KL-6,同时病变肺组织的气血屏障破坏,通透性增加,KL-6释放入血使血清含量升高^[18]。在CTDILD中70%~100%患者血清KL-6升高,而单纯CTD血清KL-6水平接近正常,表明血清KL-6在CTD-ILD诊断中具有较高敏感度。ZHENG等^[19]研究表明,在类风湿性关节炎患者中,ILD组血清KL-6水平高于非ILD组KL-6水平,血清KL-6临界值取399U/ml,诊断ILD的敏感度85.71%,特异度90.91%,并推断血清KL-6与ILD发生有关,与类风湿性关节炎无关,这意味着并发ILD患者血清KL-6水平更可能升高。MASANORI等^[20]研究表明,皮肌炎患者血清KL-6水平在ILD组明显高于非ILD组,当血清KL-6临界值取500U/ml,诊断ILD的敏感度77%,特异度100%。上述研究结果表明血清KL-6水平升高对ILD诊断具有较高敏感度及特异度。另外,血清KL-6含量可反映ILD严重程度,KL-6水平与HRCT纤维化程度呈正相关,与肺对一氧化碳扩散能力呈负相关。近年有研究表明,进展期ILD导致死亡的患者,HRCT表现为广泛磨玻璃影及血清KL-6浓度升高,活检证实ILD临床进展程度与弥漫性肺泡损伤程度一致^[21]。由此可推断进展期ILD患者血清KL-6水平升高程度和广泛肺泡损伤之间相一致。另外,血清KL-6

水平与CTD-ILD治疗后的预后相关。MA等^[22]对32例CTD-ILD患者进行环磷酰胺冲击治疗,随访HRCT有20例缓解患者血清KL-6水平随时间推移逐渐降低,12例非缓解患者血清KL-6水平在所有时间点持续存在且 $>1\,000\text{IU/ml}$ 。

2.2 特发性肺间质纤维化 特发性肺间质纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种病因不明,病程持续进展且病变复杂的ILD,临床表现为慢性不可逆性疾病,吸烟男性多见。发病率随年龄增长而增加,目前全球约有300万人受IPF影响,中位生存期3~5年,临床病程具有个体差异性^[23]。主要发病机制为损伤的上皮组织异常修复和胶原沉积。有学者认为氧化应激使肺氧化还原失衡,肺泡上皮细胞脱氧核糖核酸、脂质和蛋白质损伤,导致肺组织损伤及纤维化^[24]。有报道证实,血清KL-6是IPF活动期敏感的生物标志物,与HRCT表现的纤维化程度、肺功能下降程度有关^[25]。YING等^[26]动态监测IPF血清KL-6含量,结果表明FVC% $<50\%$ 组KL-6浓度显著高于FVC% $>50\%$ 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。KO等^[18]研究证实血清KL-6水平与肺用力呼气量、弥散功能呈负相关,与HRCT纤维化评分和ILD病变程度呈正相关,并证实血清KL-6水平 $\geq 800\text{U/ml}$ 是IPF疾病进展独立危险因素。JIANG等^[27]发现血清KL-6水平高于 $1\,000\text{U/ml}$ 的IPF患者肺功能显著降低,且与其他ILD患者(850.7U/ml)和健康对照组(248.6U/ml)相比,IPF患者($1\,344\text{U/ml}$)血清KL-6水平升高更明显。以往研究中,血清KL-6水平也被认为是疾病活动指标,与疾病预后相关。WAKAMATSU等^[28]报道,血清KL-6 $\geq 1\,000\text{U/ml}$ 者肺功能下降更为明显,其含量每年升高 $\geq 51.8\text{U/ml}$,提示IPF预后不良,初始血清KL-6 $\geq 1\,000\text{U/ml}$ 者,患者6年生存率仅为40%,KL-6 $<1\,000\text{U/ml}$ 时,6年生存率为80%,提示血清KL-6水平与IPF患者预后呈负相关。以上结论均表明血清KL-6在IPF的诊断、评估病情进展及预后有重要意义。

2.3 尘肺 尘肺是多种粉尘吸入并滞留肺内引起肺部广泛结节纤维化,主要见于矽肺和石棉肺,临床误诊率高,预后差,目前缺乏较好治疗手段,早期发现及预防极为重要,血清KL-6在尘肺诊断中具有一定特异度,联合其他血清标志物可提高尘肺诊断准确度。XUE等^[29]对比石棉肺、矽肺患者与粉尘暴露者和健康者血清KL-6,肺表面活性蛋白D(surfactant protein-D, SP-D)和基质金属蛋白酶-7(matrix metalloproteinase-7, MMP-7)的浓度,分析显示血清KL-6和SP-D在石棉肺组含量最高,矽肺次之,并与粉尘暴露者和健康者有明显差异性

($P<0.05$),单独血清KL-6诊断石棉肺的敏感度和特异度为88.4%和73.1%,三种血清标志物联合诊断石棉肺的敏感度和特异度分别为93%和57%。由此可知,血清KL-6联合其他生物学指标可提高尘肺诊断的准确度。李瑞文等^[30]对100例矽肺患者血清KL-6测定,结果显示矽肺2期、3期(纤维化期)血清KL-6含量(551.54U/ml , 552.66U/ml)明显高于1期(非纤维化期)KL-6含量(438.14U/ml)($P<0.05$),进一步证实血清KL-6含量与肺部纤维化进程相关,而2期、3期之间血清KL-6含量无明显差异,可能与1期肺泡损伤后再生能力更强有关。王文美等^[31]对矽肺不同分期患者血清KL-6水平进行监测发现接触粉尘者血清KL-6水平均高于未接触粉尘者,且不同分期矽肺患者血清KL-6含量无明显差异。另有研究发现,正常组、接尘组、一期煤工尘肺组血清KL-6水平呈逐渐上升趋势^[32]。这与陈冉等^[33]通过实验性矽肺大鼠模型所得结果一致,即尘染后7, 14, 28天大鼠血清KL-6持续上升。以上结果不一致的原因是否与病例数目、尘肺种类及个体差异有关,仍需进一步研究。

2.4 放射性肺炎 放射性肺炎是胸部放疗后出现的一种严重并发症,可导致肺炎或肺纤维化改变,与高死亡率显著相关。放射性肺炎发生机制主要是放疗引起局部肺组织自由基的产生和DNA损伤,发生氧化应激,导致内皮细胞和上皮细胞损伤及炎症^[34]。若机体长期处于高糖状态,体内免疫功能紊乱, T细胞亚群失衡,易发生肺部感染,放疗加重肺组织渗出性病变损伤,使发生放射性肺炎发生风险增加^[35]。放射性肺炎严重程度与年龄、性别、吸烟状况、肿瘤位置和放射剂量等因素有关,主要表现为肺间质纤维化改变。有研究动态监测肺癌放疗患者血清KL-6水平,发现严重放射性肺炎患者KL-6水平持续升高,局部放射性肺炎患者血清KL-6含量在放疗前后无明显变化,并通过血清KL-6含量在治疗前后变化可判断放射性肺炎预后情况,血清KL-6升高至治疗前1.5倍以上,提示发生重症放射性肺炎和死亡的概率增加。由此可知,血清KL-6含量可作为放射性肺炎严重程度及预后评判标准。吴丽娜等^[36]通过对比肺癌患者和健康者血清KL-6含量变化,发现肺癌患者血清KL-6含量(204.4kU/L)高于健康者(177.7kU/L),当肺癌患者因放疗引起放射性肺损伤,血清KL-6含量(512.4kU/L)明显高于未发生肺损伤者(147.8kU/L)和健康者(177.7kU/L)。由此推断,血清KL-6升高不仅与肺癌本病相关,与放射治疗引起肺泡损伤也相关。陈津等^[37]将食管癌放疗患者分为放射

性肺炎组和未发生放射性肺炎组,动态监测4个月患者血清KL-6含量,发现放射性肺炎组患者血清KL-6含量在放疗前为 $190 \pm 47 \text{ U/ml}$,放疗第4月为 $493 \pm 179 \text{ U/ml}$,呈持续升高趋势,非放射性肺炎组血清KL-6基本不变。故血清KL-6升高与放射性肺炎发生密切相关,可作为临床判断放射性肺炎发生及预后指标,降低放射性肺炎发生风险。

2.5 过敏性肺炎 过敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis, HP)是常见的ILD,由反复暴露于各种吸入性抗原而引起免疫介导的III型和IV型超敏反应。HP肺组织免疫组织学显示肺上皮细胞存在凋亡标志物,凋亡上皮细胞通过促进树突状细胞成熟和肺适应性免疫刺激诱导HP。由于纤维化HP的预后不良,早期发现HP是及时干预治疗的关键,目前除ILDs诊断方法,迫切需要血清生物标志物来预测患者病情进展。无症状患者血清中针对抗原的IgG抗体持续升高是诊断HP必要条件,但不能监测病情进展^[38]。JI等^[38]通过研究早期急性HP患者(急性症状史20例,无症状史27例)血清KL-6发现,有急性症状史HP血清KL-6浓度(632 U/ml)高于无症状史HP(320 U/ml),并低于确诊的HP($2996 \pm 2016 \text{ U/ml}$),无症状史HP与健康对照组无明显差异。国外文献报道,HP症状持续时间与血清KL-6水平之间也存在显著相关性,症状持续超过6个月的HP患者血清KL-6水平比症状持续少于6个月的患者血清KL-6水平更高^[39]。由此可知,血清KL-6升高与抗原暴露引起的急性症状相关,肺泡炎症发生在HP早期和确诊前。MOSTAFA等^[39]研究发现,急性非纤维化HP的血清KL-6水平高于慢性纤维化HP,可知血清KL-6浓度升高是由于肺泡损伤和II型肺泡上皮细胞增生引起。在慢性HP中,血清KL-6浓度升高可有效区分疾病的进展期和稳定期^[40]。另有文献报道,鸟类相关HP患者在冬季以外的季节血清KL-6水平下降,推测与患者避免抗原接触有关,尽管血清KL-6水平下降 $< 10\%$ 和下降 $> 10\%$ 的HP患者肺功能及肺部CT蜂窝影变化无明显差异,但两组患者存活时间显著不同^[41]。连续监测血清KL-6水平变化可为HP治疗提供重要信息外,还可反映HP对治疗的有效性。与未接受治疗的患者相比,接受激素治疗的HP患者血清KL-6水平显著降低。综上可知,HP患者血清KL-6水平可反映疾病的进展、严重程度和药物疗效。

3 KL-6与新型冠状病毒肺炎

新型冠状病毒肺炎在2019年12月暴发,目前仍在全球蔓延,与该病相关的病原体被命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARSCoV-2)。

SARSCoV-2主要侵袭II型肺泡上皮细胞,诱导肺泡炎症破损发生急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)。机制主要为该病毒可以逃避固有免疫系统,并释放炎症细胞因子,导致II型肺泡上皮细胞损伤,引起细胞因子风暴,导致ARDS^[42]。SARSCoV-2感染诱导KL-6产生的确切机制尚不清楚,有研究报道,该病毒感染后随着病情加重,病毒载量增加,大量病毒复制过程中会破坏上皮/内皮屏障和肺毛细血管内皮细胞的完整性,导致受损的肺细胞,尤其是II型肺细胞大量释放KL-6,肺泡上皮破坏导致基底膜渗漏,肺血管通透性增强,血清KL-6水平升高^[43]。大量研究发现血清KL-6水平可直接反映新型冠状病毒肺炎病情严重程度,在重症感染者体内血清KL-6含量明显高于非重症者,且起始血清KL-6含量高者较低者更难治愈,当血清KL-6 $> 1000 \text{ U/ml}$,预后明显恶化^[44-45]。另外,血清KL-6水平与新型冠状病毒肺炎患者血氧饱和度、动脉氧分压呈负相关,与氧合指数呈正相关^[46]。ALESSANDRO等^[47]研究表明,新型冠状病毒肺炎重症组血清KL-6水平高于非重症组。有研究通过对比新型冠状病毒肺炎重症与非重症患者血清KL-6水平,分析两组患者生存率及预后情况,发现重症患者血清KL-6水平(549 U/ml)高于非重症患者(267 U/ml),且入院后重症组患者血清KL-6升高,非重症组变化不显著,另外还发现,死亡患者在入院后血清KL-6水平持续升高($764 \sim 1142 \text{ U/ml}$),且血清KL-6水平与 $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ 之间呈负相关^[48]。由此可知,血清KL-6可作为新型冠状病毒肺炎患者评判肺泡损伤程度、病情严重程度、预后情况的血清学指标。

4 KL-6与其他疾病

其他间质性肺病包括肺泡蛋白质沉积症(pulmonary alveolar proteinosis, PAP)、结节病、药物所致间质性肺病(drug-induced interstitial lung disease, DILD)、朗格汉斯组织细胞增多症和抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)相关性血管炎(associated vasculitis, AAV)等亦可见血清KL-6升高。有研究发现,中国PAP患者血清KL-6水平(8248 U/ml)显著高于德国患者(2049 U/ml),与日本患者无明显差异(9831 U/ml),当血清KL-6水平 $\geq 6512 \text{ U/ml}$ 时,预测需要肺泡灌洗治疗的敏感度为92.9%,特异度为100%,表明血清KL-6水平是PAP病情严重程度指标,具有相对特异度和种族差异性^[49]。结节病是一种全身肉芽肿性疾病,持续的肉芽肿性炎症可导致肺泡损伤、肺间质纤维化,血清KL-6水平升高可反映肺泡受损和再生程度,预判结节病病情严

重程度及进展情况^[50]。DILD是由特定药物直接引起细胞毒性作用,或间接释放各种介质损伤组织,诱导肺泡炎、肺水肿和异常纤维化修复,引起肺间质纤维化。有学者研究,DILD进展期血清KL-6浓度(719.9U/ml)显著高于稳定期(338.4U/ml),因此血清KL-6水平可用来评估DILD病情变化。谭立明等^[51]发现AAV并发ILD患者血清明显升高,无并发ILD患者血清KL-6水平与健康对照组无明显差异,进一步证实血清KL-6与AAV无关,与并发的ILD有关。以上结果表明,血清KL-6也可作为其他间质性肺病诊断的生物标志物。

5 小结

综上所述,ILD病程进展存在相对稳定期和进展期,早期识别及定期监测有助于改善ILD患者临床预后,降低发病率和死亡率。目前对各种类型的ILD严重程度分级,我国仍没有统一的方法。血清KL-6检测具有成本低、重复性好、操作简便等优点,便于动态监测病情变化。大量研究证实该指标在诊断ILD,评估疾病活动和判断预后方面的有效性。KL-6值越高表明ILD病情越严重、进展越快,死亡率越高。一些研究表明,KL-6水平升高可能是ILD复发的敏感指标,但该指标不能明确鉴别ILD种类。目前我国尚缺乏ILD患者血清KL-6水平的大样本研究,还需开展前瞻性、国际化研究来证实该指标对ILD诊断及预测的价值,为未来研究KL-6在ILD分类中的预测价值提供依据,使其进一步成为公认的ILD辅助诊断生物学标志物。

参考文献:

- [1] LAI Yunxia, WEI Xinru, YE Ting. Interrelation between fibroblasts and T cells in fibrosing interstitial lung diseases[J]. *Frontiers in immunology*, 2021,12:747335.
- [2] ZHANG Hongying, CHEN Lizhou, WU Luling, et al. Diagnostic and prognostic predictive values of circulating KL-6 for interstitial lung disease: A PRISMA compliant systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2020, 99(16): e19493.
- [3] TRAVIS W D, COSTABEL U, HANSELL D M, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2013, 188(6): 733-748.
- [4] SAIRA A, NASEEM A, NAUSHEEN S, et al. Epidemiology and clinico-radiological features of interstitial lung diseases[J]. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 2020, 36(3): 365-370.
- [5] WIJSENBECK M, LEE J S, UDWADIA Z, et al. Editorial: interstitial lung disease around the world[J]. *Frontiers in Medicine*, 2022, 9: 865334.
- [6] D'ALESSANDRO M, BERGANTINI L, BARGAGLI E, et al. Extracellular vesicles in pulmonary fibrosis models and biological fluids of interstitial lung disease patients: a scoping review[J]. *Life (Basel, Switzerland)*, 2021, 11(12): 1401.
- [7] MONTERO P, MILARA J, ROGER I, et al. Role of JAK/STAT in interstitial lung diseases; molecular and cellular mechanisms[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(12): 6211.
- [8] XUE Mingshan, CAI Chuanxu, ZENG Yifeng, et al. Krebs von den Lungen-6 and surfactant protein-A in interstitial pneumonia with autoimmune features[J]. *Medicine*, 2021, 100(4): e24260.
- [9] NAMBA M, HATTORI N, HAMADA H, et al. Anti-KL-6/MUC1 monoclonal antibody reverses resistance to trastuzumab-mediated antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity by capping MUC1[J]. *Cancer Lett*, 2019, 442:31-39.
- [10] 邢瑞青, 彭道荣, 刘杨. 血清CA199, KL-6和PIVKA II水平联合检测在胰腺癌诊断中的应用价值分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(5):100-104.
XING Ruiqing, PENG Daorong, LIU Yang. Application value of combined detection of serum CA199, KL-6 and PIVKA- II levels in the diagnosis of patients with pancreatic cancer [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021,36(5):100-104.
- [11] HU Yang, WANG Liusheng, JIN Yueping, et al. Serum Krebs von den lungen-6 level as a diagnostic biomarker for interstitial lung disease in Chinese patients[J]. *The Clinical Respiratory Journal*, 2017, 11(3): 337-345.
- [12] HE Qiurong, TANG Yufan, HUANG Jie, et al. The value of KL-6 in the diagnosis and assessment of interstitial lung disease[J]. *American Journal of Translational Research*, 2021, 13(8): 9216-9223.
- [13] ISHIKAWA N, HATTORI N, YOKOYAMA A, et al. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases[J]. *Respiratory Investigation*, 2012, 50(1): 3-13.
- [14] BONELLA F, COSTABEL U. Biomarkers in connective tissue disease associated interstitial lung disease[J]. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 2014, 35(2): 181-200.
- [15] ZHONG Danli, WU Chanyuan, BAI Jingjing, et al. Comparative diagnostic efficacy of serum Krebs von den Lungen-6 and surfactant D for connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: A meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(16): 19695.
- [16] INOUE Y, KANER R J, GUIOT J, et al. Diagnostic and prognostic biomarkers for chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype[J]. *CHEST*, 2020, 158(2): 646-659.
- [17] SHAO Tihong, SHI Xiaodong, YANG Shanpeng, et al. Interstitial lung disease in connective tissue disease: a common lesion with heterogeneous mechanisms and treatment considerations[J]. *Frontiers in Immunology*,

- 2021, 12: 684-699.
- [18] KO U W, CHO E J, OH H, et al. Serum Krebs von den lungen-6 level predicts disease progression in interstitial lung disease[J]. PLoS One, 2020, 15(12): e244114.
- [19] ZHENG Muhan, LOU Aiju, ZHANG Haoru, et al. Serum KL-6, CA19-9, CA125 and CEA are diagnostic biomarkers for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease in the Chinese population[J]. Rheumatology and Therapy, 2021, 8(1): 517-527.
- [20] HANAOKA M, KATSUMATA Y, KAWASUMI H, et al. KL-6 is a longterm diseaseactivity biomarker for interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis, but is not a shortterm diseaseactivity biomarker[J]. Modern Rheumatology, 2019, 29(4): 625-632.
- [21] KILINC A A, ARSLAN A, YILDIZ M, et al. Serum KL-6 level as a biomarker of interstitial lung disease in childhood connective tissue diseases: a pilot study[J]. Rheumatology International, 2020, 40(10): 1701-1706.
- [22] MA Hua, LU Junhui, SONG Yuanyuan, et al. The value of serum Krebs von den lungen-6 as a diagnostic marker in connective tissue disease associated with interstitial lung disease[J]. BMC Pulmonary Medicine, 2020, 20(1): 6.
- [23] RICHELDI L, COLLARD H R, JONES M G. Idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Lancet, 2017, 389(10082):1941-1952.
- [24] CABRERA CESAR E, LOPEZ-LOPEZ L, LARA E, et al. Serum biomarkers in differential diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis and connective tissue disease-associated interstitial lung disease[J]. Journal of Clinical Medicine, 2021, 10(14): 3167.
- [25] KISHABA T. Evaluation and management of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Respiratory Investigation, 2019, 57(4): 300-311.
- [26] JIANG Ying, LUO Qun, HAN Qian, et al. Sequential changes of serum KL-6 predict the progression of interstitial lung disease[J]. Journal of Thoracic Disease, 2018, 10(8): 4705-4714.
- [27] JIANG Dingyuan, XIAO Huijuan, DONG Run, et al. Krebs von den Lungen-6 levels in untreated idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Clin Respir J, 2022, 16(3):234-243.
- [28] WAKAMATSU K, NAGATA N, KUMAZOE H, et al. Prognostic value of serial serum KL-6 measurements in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Respiratory Investigation, 2017, 55(1): 16-23.
- [29] XUE Changjiang, WU Na, LI Xue, et al. Serum concentrations of Krebs von den Lungen-6, surfactant protein D, and matrix metalloproteinase-2 as diagnostic biomarkers in patients with asbestosis and silicosis: a case-control study[J]. BMC Pulmonary Medicine, 2017, 17(1): 144.
- [30] 李瑞文, 黄明, 李聪, 等. 矽肺患者血 FSTL1, KL-6, TNF- α , sIL-2R 水平变化及其临床意义 [J]. 广东医学, 2019, 40(10):1396-1400.
- LI Ruiwen, HUANG Ming, LI Cong, et al. The expression and significance of serum FSTL1, KL-6, TNF- α and sIL-2R levels in silicosis patients [J]. Guangdong Medical Journal, 2019, 40(10):1396-1400.
- [31] 王文美, 宋海燕, 庞燕, 等. 血清涎液化糖链抗原 6 检测在矽肺病早期预防中的价值 [J]. 实用预防医学, 2018, 25(12):1528-1530.
- WANG Wenmei, SONG Haiyan, PANG Yan, et al. Value of detection of serum Krebs von den Lungen-6 in the early prevention of silicosis [J]. Practical Preventive Medicine, 2018, 25(12):1528-1530.
- [32] 袁宝军, 李超, 高利常, 等. 壹期煤工尘肺患者血清 KL-6 水平测定及意义 [J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(12):1881-1884.
- YUAN Baojun, LI Chao, GAO Lichang, et al. The significance of serum KL-6 levels in patients with stage I coal worker's pneumoconiosis [J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2018, 25(12):1881-1884.
- [33] 陈冉, 张海东, 杨飞飞, 等. 染矽尘大鼠结缔组织生长因子和 II 型肺泡细胞表面抗原的表达 [J]. 环境与职业医学, 2017, 34(1): 58-62.
- CHEN Ran, ZHANG Haidong, YANG Feifei, et al. Expression of connective tissue growth factor and type II alveolar cell surface antigen in silica treated rats [J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2017, 34(1):58-62.
- [34] JACOBSON J R. Sphingolipids as a novel therapeutic target in radiation induced lung injury[J]. Cell Biochemistry and Biophysics, 2021, 79(3): 509-516.
- [35] 刘望. 肺癌放射治疗致放射性肺炎的相关因素分析 [J]. 中国卫生标准管理, 2021, 12(1):60-61.
- LIU Wang. Analysis of related factors of radiation pneumonitis caused by radiotherapy of lung cancer [J]. China Health Standard Management, 2021, 12(1):60-61.
- [36] 吴丽娜, 高弋, 李沃松, 等. KL-6 在非小细胞肺癌术后辅助治疗性肺损伤中的诊断价值 [J]. 协和医学杂志, 2021, 12(4): 496-502.
- WU Lina, GAO Yi, Li Wosong, et al. Application value of serum Krebs von den Lungen-6 in the adjuvant treatment of lung injury after non-small cell lung cancer surgery [J]. Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital, 2021, 12(4):496-502.
- [37] 陈津, 彭伟, 崔兆磊, 等. 食管癌放疗患者血清涎液化糖链抗原水平检测在预测放射性肺炎的风险评估 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(3): 126-128, 156.
- CHEN Jin, PENG Wei, CUI Zhaolei, et al. Serum KL-6 predicts the risk of pneumonitis induction after radiotherapy of esophageal cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(3):126-128, 156.
- [38] JI Yuan, BOURKE S J, SPEARS M. Krebs von den Lungen-6(KL-6) is a pathophysiological biomarker of early-stage acute hypersensitivity pneumonitis among pigeon fanciers[J]. Clinical and Experimental Allergy,

- 2020, 50(12): 1391-1399.
- [39] MOSTAFA A I, SALEM A E, AHMED H M, et al. Role of Krebs von den lungen-6(KL-6)in assessing hypersensitivity pneumonitis[J]. Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2021, 84(3): 200-208.
- [40] SALISBURY M L, MYERS J L, BELLOLI E A, et al. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia. where we stand and where we need to go[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2017, 196(6): 690-699.
- [41] HANZAWA S, TATEISHI T, ISHIZUKA M, et al. Changes in serum KL-6 levels during shortterm strict antigen avoidance are associated with the prognosis of patients with fibrotic hypersensitivity pneumonitis caused by avian antigens[J]. Respiratory Investigation, 2020, 58(6): 457-464.
- [42] SURYANANDA T D, YUDHAWATI R. Association of serum KL-6 levels on COVID-19 severity: A cross-sectional study design with purposive sampling[J]. Ann Med Surg (Lond), 2021, 69: 102673.
- [43] ANDRO P W, BENDIX S W, JANUAR E A, et al. Serum Krebs von den Lungen-6 for predicting the severity of COVID19 lung injury: a systematic review and Meta-Analysis[J]. Iranian Biomedical Journal, 2021, 25(6): 381-389.
- [44] NAKAMURA H, MIYAGI K, OTSUKI M, et al. Serum KL-6 can distinguish between different phenotypes of severe COVID-19[J]. Journal of Medical Virology, 2021, 93(1): 158-160.
- [45] AWANO N, INOMATA M, KUSE N, et al. Serum KL-6 level is a useful biomarker for evaluating the severity of coronavirus disease 2019[J]. Respiratory Investigation, 2020, 58(6): 440-447.
- [46] ACKERMANN M, VERLEDEN S E, KUEHNEL M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in covid19[J]. The New England Journal of Medicine, 2020, 383(2): 120-128.
- [47] D'ALESSANDRO M, CAMELI P, REFINI R M, et al. Serum KL-6 Concentrations as a novel biomarker of severe COVID19[J]. Journal of Medical Virology, 2020, 92(10): 2216-2220.
- [48] YAMAYA T, HAGIWARA E, BABA T, et al. Serum Krebs von den Lungen-6 levels are associated with mortality and severity in patients with coronavirus disease 2019[J]. Respiratory Investigation, 2021, 59(5): 596-601.
- [49] GUO Wenliang, ZHOU Ziqing, CHEN Lu, et al. Serum KL-6 in pulmonary alveolar proteinosis: China compared historically with Germany and Japan[J]. Journal of Thoracic Disease, 2017, 9(2): 287-295.
- [50] BERGANTINI L, BIANCHI F, CAMELI P, et al. Prognostic biomarkers of sarcoidosis: A comparative study of serum chitotriosidase, ACE, Lysozyme, and KL-6[J]. Dis Markers, 2019, 2019: 8565423.
- [51] 谭立明, 卢晓霞, 张倩, 等. 血清 KL-6, DD 及 CRP 在 ANCA 相关性血管炎合并间质性肺病检测中的临床价值 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(8): 983-987.
- TAN Liming, LU Xiaoxia, ZHANG Qian, et al. Clinical value of serum KL-6, DD and CRP in ANCA-associated vasculitis with interstitial lung disease [J]. Chinese Journal of Immunology, 2021, 37(8): 983-987.

收稿日期: 2021-11-28

修回日期: 2022-05-10

(上接第 68 页)

- [18] ZHANG M, LIU H Y, HAN Y L, et al. Silence of lncRNA XIST represses myocardial cell apoptosis in rats with acute myocardial infarction through regulating miR-449[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2019, 23(19): 8566-8572.
- [19] ZHOU J, LI D, YANG B P, et al. LncRNA XIST inhibits hypoxia-induced cardiomyocyte apoptosis via mediating miR-150-5p/Bax in acute myocardial infarction[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2020, 24(3): 1357-1366.
- [20] 贺继刚, 王梓豪, 李敏, 等. miRNA-330-3p/Ap2m1 轴在过表达 GATA-4 骨髓间充质干细胞分泌体抗心肌细胞凋亡中的作用 [J]. 实用医学杂志, 2020, 36(20): 2763-2768.
- HE Jigang, WANG Zihao, LI Min, et al. Role of the miRNA-330-3p/Ap2m1 axis in the overexpression of GATA-4 bone marrow mesenchymal stem cell exosomes in anti-cardiomyocyte apoptosis [J]. The Journal of Practical Medicine, 2020, 36(20): 2763-2768.
- [21] LIN Bin, XU Jing, WANG Feng, et al. LncRNA XIST promotes myocardial infarction by regulating FOS through targeting miR-101a-3p[J]. Aging, 2020, 12(8): 7232-7247.
- [22] SCOVILLE A J, OLDENBURG B, TAYLOR C B, et al. Resting heart rate and heart rate variability in the year following acute coronary syndrome: how do women fare[J]. Heart, Lung & Circulation, 2021, 30(1): 128-134.
- [23] 高青豹, 戴喜明, 胡清甫, 等. 急性冠状动脉综合征的老年患者预后与心率变异性关系 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(12): 1293-1296.
- GAO Qingbao, DAI Ximing, HU Qingfu, et al. Relationship between outcome and heart rate variability in elderly acute coronary syndrome patients [J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases, 2019, 21(12): 1293-1296.

收稿日期: 2021-10-14

修回日期: 2021-12-01