

# 结缔组织病相关间质性肺炎患者血清 DKK-1, LTBP2 水平表达与疾病活动度及对预后的相关性分析

冯娅娆, 杨金良, 罗 寰, 郭少英, 任占芬, 郑学军

(河北北方学院附属第一医院风湿免疫科, 河北张家口 075000)

**摘要:**目的 分析结缔组织病(CTD)相关间质性肺炎(IP)患者治疗前后血清 Dickkopf 相关蛋白 1(DKK-1)、潜在转化生长因子结合蛋白 2(latent transforming growth factor binding protein 2, LTBP2)表达水平变化及其与疾病活动度和预后的关系。方法 收集 2022 年 1 月~2023 年 10 月河北北方学院附属第一医院收治的 121 例 CTD 患者,按照 IP 发生情况分为观察组(CTD 相关 IP 患者,  $n=62$ )和对照组(CTD 无 IP 患者,  $n=59$ );观察组依照疾病活动度分为稳定期组( $n=26$ )和急性加重期组( $n=36$ )。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 DKK-1, LTBP2 水平;采用 Pearson 或 Spearman 分析急性加重期 CTD 相关 IP 患者血清 DKK-1, LTBP2 水平与临床资料的相关性;采用 Logistic 回归分析 CTD 相关 IP 患者病情急性加重的影响因素。结果 观察组血清 DKK-1( $14.98 \pm 3.32$  ng/ml), LTBP2( $32.64 \pm 4.01$  ng/ml)水平高于对照组( $2.21 \pm 0.67$  ng/ml,  $8.73 \pm 2.15$  ng/ml),差异具有统计学意义( $t=28.983, 57.518$ , 均  $P < 0.05$ )。急性加重期组磨玻璃影占比(66.67%)、蜂窝影患者占比(52.78%)及血清 DKK-1( $19.67 \pm 4.10$  ng/ml), LTBP2( $38.76 \pm 4.92$  ng/ml), C 反应蛋白(CRP)( $32.46 \pm 3.12$  mg/L)水平高于稳定期组(30.77%, 23.08%,  $8.48 \pm 1.37$  ng/ml,  $24.17 \pm 3.65$  ng/ml,  $22.05 \pm 2.80$  mg/L),差异具有统计学意义( $t/\chi^2=7.790, 5.534, 13.362, 12.781, 13.524$ , 均  $P < 0.05$ )。急性加重期 CTD 相关 IP 患者治疗前血清 DKK-1, LTBP2 水平与磨玻璃影、蜂窝影、CRP, 疾病活动度呈正相关( $r=0.526, 0.518, 0.513, 0.548; 0.499, 0.514, 0.520, 0.561$ , 均  $P < 0.05$ )。随着治疗时间延长,稳定期组和急性加重期组 CTD 相关 IP 患者血清 DKK-1, LTBP2 水平均下降,且治疗前、治疗 1 个月后、治疗 3 个月后急性加重期组血清 DKK-1, LTBP2 水平均高于稳定期组,差异具有统计学意义( $t=13.355, 13.206, 15.913; 12.781, 12.263, 11.161$ , 均  $P < 0.05$ )。DKK-1[OR(95%CI): 2.458(1.297~4.657)], LTBP2[OR(95%CI): 2.739(1.567~4.789)]是 CTD 相关 IP 患者病情急性加重的独立危险因素(均  $P < 0.05$ )。结论 CTD 相关 IP 患者血清 DKK-1, LTBP2 水平显著升高,与疾病活动度密切相关,且治疗 3 个月后二者均明显下降,可一定程度监测患者治疗疗效。

**关键词:** 结缔组织病; 间质性肺炎; Dickkopf 相关蛋白 1; 潜在转化生长因子结合蛋白 2; 疾病活动度

**中图分类号:** R563.13; R446.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2024)06-135-06

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2024.06.023

## Correlation Analysis of Serum DKK-1 and LTBP2 Levels with Disease Activity and Prognosis in Patients with Connective Tissue Disease-related Interstitial Pneumonia

FENG Y Rao, YANG Jinliang, LUO Huan, GUO Shaoying, REN Zhanfen, ZHENG Xuejun (Department of Rheumatology and Immunology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Hebei Zhangjiakou 075000, China)

**Abstract: Objective** To analyze the changes in the expression levels of serum Dickkopf-related protein 1 (DKK-1) and latent transforming growth factor binding protein 2 (LTBP2) in patients with connective tissue disease (CTD) related interstitial pneumonia (IP) of different disease activity levels before and after treatment. **Methods** A total of 121 CTD patients who visited the First Affiliated Hospital of Hebei North University from January 2022 to October 2023 were collected and separated into an observation group (CTD-related IP patients,  $n=62$ ) and a reference group (CTD without IP patients,  $n=59$ ) based on the incidence of IP. The observation group was separated into a stable phase group ( $n=26$ ) and an acute exacerbation phase group ( $n=36$ ) based on disease activity. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) detected DKK-1 and LTBP2 levels. Pearson or Spearman were used to analyze correlations between DKK-1 and LTBP2 levels with clinical data. Logistic regression was applied to analyze influencing factors of acute exacerbation in CTD-related IP patients. **Results** The serum levels of DKK-1 ( $14.98 \pm 3.32$  ng/ml) and LTBP2 ( $32.64 \pm 4.01$  ng/ml) in the observation group were higher than those in the reference group ( $2.21 \pm 0.67$  ng/ml,

**基金项目:** 河北省 2024 年度医学科学研究课题计划项目(编号: 20240801)。

**作者简介:** 冯娅娆(1991-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 风湿免疫, E-mail: fyr891383236@163.com。

8.73 ± 2.15 ng/ml), the differences were statistically significant ( $t=28.983, 57.518$ , all  $P < 0.05$ ). The proportions of patients with ground glass opacity (66.67%) and honeycomb opacity (52.78%), serum DKK-1 (19.67 ± 4.10 ng/ml), LTBP2 (38.76 ± 4.92 ng/ml) and C-reactive protein (CRP) (32.46 ± 3.12 mg/L) in the acute exacerbation group were higher than those in the stable phase group (30.77%, 23.08%, 8.48 ± 1.37 ng/ml, 24.17 ± 3.65 ng/ml, 22.05 ± 2.80 mg/L), the differences were statistically significant ( $t/\chi^2=7.790, 5.534, 13.362, 12.781, 13.524$ , all  $P < 0.05$ ). The serum levels of DKK-1 and LTBP2 in patients with acute exacerbation of CTD-related IP after treatment were positively correlated with ground glass opacities, honeycomb opacities, CRP and different disease activity ( $r=0.526, 0.518, 0.513, 0.548; 0.499, 0.514, 0.520, 0.561$ , all  $P < 0.05$ ). As the treatment time extended, the serum levels of DKK-1 and LTBP2 in CTD-related IP patients in the stable and acute exacerbation groups decreased, and the serum levels of DKK-1 and LTBP2 in the acute exacerbation group were higher than those in the stable group before treatment, 1 month after treatment, and 3 months after treatment, the differences were statistically significant ( $t=13.355, 13.206, 15.913; 12.781, 12.263, 11.161$ , all  $P < 0.05$ ). DKK-1 [OR (95%CI): 2.458 (1.297 ~ 4.657)], LTBP2 [OR (95%CI): 2.739 (1.567~4.789)] were independent risk factors for acute exacerbation of CTD related IP patients (all  $P < 0.05$ ).

**Conclusion** The serum levels of DKK-1 and LTBP2 in CTD-related IP patients are increased, and closely related to disease activity. Both decrease after 3 months of treatment and can monitor the treatment efficacy of patients to a certain extent.

**Keywords:** connective tissue disease; interstitial pneumonia; Dickkopf-related protein 1; latent transforming growth factor binding protein 2; disease activity

结缔组织病 (connective tissue disease, CTD) 是一种慢性进展、炎症性免疫功能异常疾病, 患者全身多器官系统均受累, 当侵犯呼吸系统时会出现间质性肺炎 (interstitial pneumonia, IP) [1-2]。IP 是一种治疗困难的弥漫性肺疾病, 是 CTD 患者并发症之一, 目前仍缺乏特异度高的血清学标志物用于诊断 CTD 相关 IP [2]。CTD 相关 IP 的常规诊断方法包括胸部 X 线片、支气管肺泡灌洗液检查、胸部高分辨率 CT, 肺活检等, 但多因费用高、操作难度较大、有创等局限性而无法在临床中广泛应用 [3-4]。因此, 目前需寻找更为简单有效的生物检测标志物来诊断和监测 CTD 相关 IP 患者治疗进程。Dickkopf 相关蛋白 1 (Dickkopf-related protein 1, DKK-1) 家族蛋白均为 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路的拮抗剂, 与骨代谢密切相关, 可参与类风湿性关节炎的发生发展 [5]。且既往研究证实, 间充质基质细胞可以通过 DKK-1 介导的 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白途径修复辐射诱导的肺纤维化 [6]。潜在转化生长因子结合蛋白 2 (latent transforming growth factor binding protein 2, LTBP2) 作为一种糖蛋白参与细胞弹性纤维凝聚的过程, 与肺纤维化发展存在密切联系 [7]。然而 DKK-1, LTBP2 与 CTD 相关 IP 的关系尚不完全明确。本研究主要分析 CTD 相关 IP 患者血清 DKK-1, LTBP2 水平的变化与疾病活动度的关系及其临床意义。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2022 年 1 月 ~ 2023 年 10 月河北北方学院附属第一医院收治的 121 例 CTD 患者 (类风湿性关节炎 48 例、舍格伦综合征 18 例、系统性硬化症 55 例) 的临床资料, 患者年龄 35 ~ 65 (50.46 ± 10.92) 岁; 按照 IP 发生情况分为观察组

(CTD 相关 IP 患者,  $n=62$ ) 和对照组 (CTD 无 IP 患者,  $n=59$ ); 观察组依照疾病活动度 (肺纤维化急性加重国际指南 [8]) 分为稳定期组 ( $n=26$ ) 和急性加重期组 ( $n=36$ )。本研究已通过医院医学伦理委员会审核及批准 (伦理批号: K2023188)。

纳入标准: ① CTD 患者符合《临床诊疗指南: 风湿病分册》[9] 中的标准, 患者有血管炎、关节痛、发热症状; ② IP 诊断符合肺功能检查提示肺限制性通气功能障碍, 静息或活动后气促, 有肺间质病变影像学表现, 干咳或有啰音; ③ 临床资料记录完全。排除标准: ① 因药物、环境、职业暴露等其他因素引起的肺炎或肺部疾病; ② 伴精神疾病、重症心脑血管疾病、呼吸系统疾病者; ③ 伴感染疾病、传染疾病、血液疾病、恶性肿瘤者。

1.2 仪器与试剂 人 DKK1 ELISA 试剂盒 (上海白益生物科技有限公司, 货号 BY-B10233), 人 LTBP2 ELISA 试剂盒 (上海科顺生物科技有限公司, 货号 KS14147)。

## 1.3 方法

1.3.1 临床资料收集: 收集 CTD 患者临床资料, 包括年龄、性别、吸烟史、CTD 病程、气道病变 (呼吸困难、干咳、打鼾)、胸膜病变 (胸痛、胸腔积液)、肺血管病变 (肺动脉高压、咳血)、胸部高分辨率 CT 检查结果 (实变影、磨玻璃影、蜂窝影)、1 秒用力呼气容积占预计值百分比 (forced expiratory volume in one second, FEV1)、FEV1/用力呼气量 (forced vital capacity, FVC)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞计数 (WBC)、血小板计数 (PLT)、C 反应蛋白 (CRP) 和红细胞沉降率 (ESR)。

1.3.2 血清 DKK-1, LTBP2 水平检测: 收集对照组治疗前采集的血液样本及观察组治疗前、治疗 1 个

月后、治疗3个月后采集的血液样本,采用常规标准静置1h后离心,严格按照ELISA试剂盒检测血清DKK-1,LTBP2水平。操作步骤:包被,碳酸盐包被缓冲液稀释抗体,各反应孔中添加0.1 ml,4℃孵育过夜,孔内溶液弃去,洗涤缓冲液冲洗三次,每次2min;加样,加稀释后的待测样本0.1 ml于包被反应孔中,37℃孵育1h,洗涤缓冲液冲洗三次,每次2min(同时设置空白孔、阴性对照孔和阳性对照孔);加酶标抗体,所有反应孔中添加稀释的酶标抗体0.1ml,37℃孵育1h后洗涤缓冲液冲洗三次,每次2min;加底物液显色,所有反应孔中添加现配置的底物溶液0.1ml,37℃孵育10~30min;终止反应,所有反应孔中添加终止液终止反应,标准品制作标准曲线,470nm处测定血清样本的吸光度,依照标准曲线计算血清DKK-1,LTBP2水平。

1.4 统计学分析 采用IBM-SPSS 25.0进行统计学分析,计量资料符合正态分布,以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验,不同时间点两组血清DKK-1,LTBP2水平比较采用重复测量方差分析;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;采用Pearson或Spearman分析急性加重期CTD相关IP患者血清DKK-1,LTBP2水平与临床资料的相关性;采用Logistic回

归分析CTD相关IP患者病情急性加重的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组血清DKK-1,LTBP2水平比较 观察组血清DKK-1( $14.98 \pm 3.32\text{ng/ml}$ ),LTBP2( $32.64 \pm 4.01\text{ng/ml}$ )水平高于对照组( $2.21 \pm 0.67\text{ng/ml}$ , $8.73 \pm 2.15\text{ng/ml}$ ),差异具有统计学意义( $t=28.983, 57.518$ ,均 $P < 0.001$ )。

2.2 不同疾病活动度CTD相关IP患者治疗前血清DKK-1,LTBP2水平比较 急性加重期组CTD相关IP患者治疗前血清DKK-1( $19.67 \pm 4.10\text{ng/ml}$ ),LTBP2( $38.76 \pm 4.92\text{ng/ml}$ )水平高于稳定期组( $8.48 \pm 1.37\text{ng/ml}$ , $24.17 \pm 3.65\text{ng/ml}$ ),差异具有统计学意义( $t=13.362, 12.781$ ,均 $P < 0.05$ )。

2.3 不同疾病活动度CTD相关IP患者临床资料比较 见表1。稳定期组与急性加重期组CTD相关IP患者年龄、性别、吸烟史、CTD病程、胸膜病变、肺血管病变、气道病变、实变影、FEV1,FEV1/FVC,IL-6,WBC,PLT和ESR,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。急性加重期组磨玻璃影、蜂窝影患者比例及CRP高于稳定期组,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。

表 1 不同疾病活动度 CTD 相关 IP 患者临床资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

指标	稳定期组 ( $n=26$ )	急性加重期组 ( $n=36$ )	$t/\chi^2$	$P$
年龄 (岁)	$50.23 \pm 10.81$	$50.63 \pm 10.94$	0.143	0.887
男性	10 (38.46)	14 (38.89)	0.01	0.973
吸烟史	8 (30.77)	11 (30.56)	0.001	0.986
CTD 病程 (年)	$6.54 \pm 1.25$	$6.75 \pm 1.68$	0.538	0.592
胸膜病变	4 (15.38)	8 (22.22)	0.452	0.501
肺血管病	2 (7.69)	4 (11.11)	0.001	0.989
气道病变	2 (7.69)	3 (8.33)	0.145	0.703
磨玻璃影	8 (30.77)	24 (66.67)	7.790	0.005
蜂窝影	6 (23.08)	19 (52.78)	5.534	0.019
实变影	5 (19.23)	7 (19.44)	0.001	0.983
FEV1 (%)	$62.08 \pm 6.30$	$60.49 \pm 7.15$	0.907	0.368
FEV1/FVC (%)	$84.65 \pm 8.21$	$83.94 \pm 6.73$	0.374	0.710
CRP (mg/L)	$22.05 \pm 2.80$	$32.46 \pm 3.12$	13.524	< 0.001
IL-6 (pg/ml)	$3.88 \pm 1.02$	$4.06 \pm 1.25$	0.603	0.549
WBC ( $\times 10^9/L$ )	$7.94 \pm 1.95$	$8.05 \pm 2.01$	0.215	0.830
PLT ( $\times 10^9/L$ )	$213.94 \pm 40.26$	$223.78 \pm 45.15$	0.885	0.379
ESR (mm/h)	$30.95 \pm 3.12$	$30.89 \pm 2.94$	0.077	0.939

2.4 急性加重期 CTD 相关 IP 患者血清 DKK-1, LTBP2 水平与临床资料的相关性分析 急性加重期

CTD 相关 IP 患者治疗前血清 DKK-1, LTBP2 水平与磨玻璃影、蜂窝影、CRP, 疾病活动度呈正相关 ( $r=0.526, 0.518, 0.513, 0.548; 0.499, 0.514, 0.520, 0.561$ , 均  $P < 0.05$ )。

2.5 CTD 相关 IP 患者治疗前后血清 DKK1, LTBP2 水平比较 见表 2。随着治疗时间延长, 稳定期组和急性加重期组 CTD 相关 IP 患者血清

DKK-1, LTBP2 水平均下降, 差异具有统计学意义 ( $F=142.440, 199.682$ , 均  $P < 0.01$ )。且治疗前、治疗 1 个月后、治疗 3 个月后急性加重期组血清 DKK-1, LTBP2 水平均高于稳定期组, 差异均有统计学意义 ( $t=13.355, 13.206, 15.913; 12.781, 12.263, 11.161$ , 均  $P < 0.05$ )。

表 2 CTD 相关 IP 患者治疗前后血清 DKK-1, LTBP2 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/ml)

组别	n	DKK-1			F	P	LTBP2			F	P
		治疗前	治疗 1 个月后	治疗 3 个月后			治疗前	治疗 1 个月后	治疗 3 个月后		
稳定期组	26	8.48 ± 1.37	5.34 ± 1.12 <sup>a</sup>	3.57 ± 0.79AA <sup>ab</sup>	496.431	< 0.001	24.17 ± 3.65	18.51 ± 3.20 <sup>a</sup>	12.68 ± 2.58 <sup>ab</sup>	436.218	< 0.001
急性加重期组	36	19.67 ± 4.10	15.38 ± 3.75 <sup>a</sup>	8.45 ± 1.41 <sup>ab</sup>			38.76 ± 4.92	30.45 ± 4.15 <sup>a</sup>	22.14 ± 3.72 <sup>ab</sup>		

注: <sup>a</sup> 与治疗前比较,  $q_{\text{稳}}=14.310, 22.377; 9.093, 18.460, q_{\text{急}}=7.777, 20.341; 11.617, 22.233$ , 均  $P < 0.05$ ; <sup>b</sup> 与治疗 1 个月后比较,  $q_{\text{稳}}=8.067, 9.366; q_{\text{急}}=12.563, q=11.617$ , 均  $P < 0.05$ 。稳定期组与急性加重期组时间因素和组间因素存在交互效应,  $F=24.675, 6.649$ , 均  $P < 0.001$ 。

2.6 CTD 相关 IP 患者病情急性加重的影响因素分析 见表 3。将 CTD 相关 IP 患者病情是否进展为急性加重作为因变量, 以 DKK-1, LTBP2, 磨玻璃影、蜂窝影、CRP 作为自变量进行 CTD 相关 IP 患者病情急性加重影响因素的 Logistic 回归分析, 结果显示, DKK-1, LTBP2 是 CTD 相关 IP 患者病情急性加重的独立危险因素 (均  $P < 0.05$ )。

表 3 Logistic 回归分析

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR	95%CI	P
DKK-1	0.899	0.326	7.611	2.458	1.297 ~ 4.657	0.006
LTBP2	1.008	0.285	12.499	2.739	1.567 ~ 4.789	0.001
磨玻璃影	0.021	0.135	0.024	1.021	0.784 ~ 1.330	0.878
蜂窝影	0.143	0.136	1.109	1.154	0.884 ~ 1.507	0.292
CRP	0.110	0.148	0.550	1.116	0.835 ~ 1.492	0.458

### 3 讨论

IP 是 CTD 患者死亡率增加的重要原因之一, CTD 相关 IP 患者的特征为免疫介导的肺部组织损伤, 具有炎症和纤维化的混合<sup>[10]</sup>。IP 伴随着气道、胸膜和肺血管疾病等肺受累, 均可能是引起患者呼吸障碍和对治疗潜在反应的原因<sup>[11]</sup>。先天性和适应性免疫系统均能诱导 IP 患者纤维化发展, 控制各种抗炎因子和恢复免疫内平衡是抑制疾病从炎症发展到纤维化的主要方向<sup>[12]</sup>。目前对于不同疾病活动度 CTD 相关 IP 患者的治疗仍存在不同程度的争议<sup>[13]</sup>。因此对于临床诊疗, 如何快速明确该并发症的严重程度并予以早期治疗在临床中尤为重要。

Wnt 信号通路是免疫系统内平衡的调节者, 且参与了自身免疫性疾病的发病机制, 自身免疫性疾病是由于先天性和适应性免疫缺陷而导致的对自身抗原的不容忍, 并最终造成慢性炎症、局部器官损伤, 甚至多器官系统损伤<sup>[14]</sup>。KOÇAK 等<sup>[15]</sup>研究

发现, Wnt-1 在硬皮病患者中表达较高, 且在肺器官受累的硬皮病患者中表达进一步升高。DKK-1 作为 Wnt 路径的多功能调节器, 是一种富含半胱氨酸的分泌性糖蛋白, 可通过调节骨吸收、骨形成、骨修复、免疫稳态、炎症和纤维化在自身免疫性疾病发展中发挥重要作用<sup>[16]</sup>。XUE 等<sup>[17]</sup>研究数据显示, 与非间质性肺疾病患者和健康受试者相比, 类风湿性关节炎相关间质性肺疾病患者血浆 DKK-1 蛋白含量较高, 且 DKK-1 与 CRP 呈正相关。本研究数据结果中血清 DKK-1 表达趋势与上述研究一致, 急性发作期 CTD 相关 IP 患者中血清 DKK-1 水平更高, 且 DKK-1 同样与炎症因子 CRP 呈正相关。CRP 是急性期炎症反应的指标, 其敏感度较高, 能更及时、准确地反映机体炎症状态, 是反映自身免疫性疾病活动度最敏感的生物标志物<sup>[18]</sup>。本研究中 DKK-1 与 CRP 的正相关结果反映了 DKK-1 可能通过炎症等作用影响疾病进展, 分析认为本研究结果中 CTD 患者体内可大量释放 CRP 等炎症因子并促进 DKK-1 水平升高, 患者体内的免疫稳态和平衡被破坏, 肺部作为一个结缔组织十分丰富的器官而受累, 发生 CTD 相关 IP, CTD 相关 IP 患者体内的细胞免疫功能此时处于免疫抑制状态, 识别和杀死变异细胞的功能下降, 进而导致免疫功能进一步失衡、炎症和纤维化病情进展。

LTBP2 在肺、肝、脾等人体组织中均有表达, 其主要作用为促进弹性纤维蛋白凝聚、细胞黏附及修复损伤动脉等<sup>[19]</sup>。ZOU 等<sup>[20]</sup>研究发现, 干预沉默 LTBP2 是肺纤维化一种有前途的治疗方法。ZOU 等<sup>[21]</sup>研究表明, 患有进行性肺纤维化的 CTD 相关 IP 患者血浆 LTBP2 浓度显著高于未患有进行性肺纤维化的患者, 且急性加重期的特发性肺纤维化患者血浆 LTBP2 浓度高于稳定期患者。本研究

数据同样显示,CTD相关IP患者血清LTBP2水平显著升高,且随着患者肺弥散功能障碍和通气功能障碍的加深,即患者疾病活动度的不断增加,其血清LTBP2水平呈升高趋势。提示血清LTBP2高表达可能反映CTD相关IP患者疾病活动度增加和肺功能损伤程度,辅助医师及时明确患者疾病活动度,进而确定治疗方案。究其原因认为,CTD相关IP患者肺组织损伤、纤维细胞表达和释放进入血清的LTBP2水平显著升高,LTBP2水平增加可进一步通过促进纤维蛋白凝聚和间质细胞黏附,促进肺间质纤维化进展和肺功能障碍。

本研究结果进一步显示,DKK-1,LTBP2是CTD相关IP患者病情急性加重的独立危险因素,且CTD相关IP患者治疗后血清DKK-1,LTBP2水平均下降。表明二者对于CTD相关IP患者的疾病活动度评估、临床疗效评估和转归预测均可能具有重要价值,和传统的影像学检查、肺功能检测、肺活检相比,血清指标检测具有可重复性、价格低廉、无创、简便等优势,对于临床有重要的辅助作用。但本研究仅针对患者短期治疗和转归进行研究,未能对长期预后进行综合预测,今后将采用两指标对长期预后进行预测分析,探讨二者的长期预后预测价值。

综上所述,CTD相关IP患者血清DKK-1,LTBP2水平较高,且与疾病活动度相关。随着患者治疗时间延长,血清DKK-1,LTBP2水平下降,监测血清指标对于评估疾病治疗进展和预后具有重要临床价值。表明DKK-1,LTBP2可能是对CTD相关IP患者具有预测价值的血清学生物标记物,值得临床进一步研究。然而本项研究存在几个局限性:包括研究的CTD样本容量较小,缺乏完整的随访数据,如动脉血气分析、凝血指标、肺泡灌洗液测试。此外,大多数CTD相关IP患者不接受外科肺活检以确定病理类型。上述限制可能部分解释了本研究与其他研究间的差异。因此,本研究结果需要在今后有更多特定的人群中得到进一步确认。

#### 参考文献:

- [1] 孙莉,马艳,厉小梅,等.宏基因组二代测序对结缔组织病并发肺部感染的病原学诊断价值研究[J].现代检验医学杂志,2023,38(5):1-4,52.  
SUN Li, MA Yan, LI Xiaomei, et al. Value of metagenomic next-generation sequencing in the pathogenic diagnosis of connective tissue disease combined with pulmonary infection[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2023, 38(5): 1-4, 52.
- [2] MACKINTOSH J A, WELLS A U, COTTIN V, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: challenges and controversies[J]. European Respiratory Review, 2021, 30(162): 210177.
- [3] KONDOH Y, MAKINO S, OGURA T, et al. 2020 guide for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease associated with connective tissue disease[J]. Respiratory Investigation, 2021, 59(6): 709-740.
- [4] JEGANATHAN N, SATHANANTHAN M. Connective tissue disease-related interstitial lung disease: prevalence, patterns, predictors, prognosis, and treatment[J]. Lung, 2020, 198(5): 735-759.
- [5] ZHAO Di, WU Lisheng, HONG Mukeng, et al. DKK-1 and its influences on bone destruction: a comparative study in collagen-induced arthritis mice and rheumatoid arthritis patients[J]. Inflammation, 2024, 47(1): 129-144.
- [6] SHAO Lihong, ZHANG Yuyu, SHI Weiyang, et al. Mesenchymal stromal cells can repair radiation-induced pulmonary fibrosis via a DKK-1-mediated Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. Cell and Tissue Research, 2021, 384(1): 87-97.
- [7] 魏会强,李海宁,郝秀玲,等.特发性肺纤维化患者血清血管生成素-2,潜在转化生长因子结合蛋白2,趋化因子配体14水平与预后的关系研究[J].现代生物医学进展,2022,22(7):1301-1305.  
WEI Huiqiang, LI Haining, HAO Xiuling, et al. Relationship study between serum angiopoietin 2, potential transforming growth factor binding protein 2, chemokine ligand 14 and prognosis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2022, 22(7): 1301-1305.
- [8] 安云霞,汪铮,张晓菊,等.日本2018年特发性肺纤维化治疗指南介绍[J].中华结核和呼吸杂志,2018,41(12):926-930.  
AN Yunxia, WANG Zheng, ZHANG Xiaojun, et al. Introduction to the 2018 guidelines for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in Japan [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2018, 41(12): 926-930.
- [9] 中华医学会.临床诊疗指南-风湿病分册[M].北京:人民卫生出版社,2005:2.  
Chinese Medical Association. Clinical Diagnosis and Treatment Guidelines: Rheumatology Volume[M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2005:2.
- [10] JOY G M, ARBIV O A, WONG C K, et al. Prevalence, imaging patterns and risk factors of interstitial lung disease in connective tissue disease: a systematic review and meta-analysis[J]. European Respiratory Review, 2023, 32(167): 220210.
- [11] MATSON S M, DEMORUELLE M K. Connective tissue disease associated interstitial lung disease[J]. Immunology and Allergy Clinics of North America, 2023, 43(2): 229-244.
- [12] SPAGNOLO P, DISTLER O, RYERSON C J, et al. Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease (CTD)-associated interstitial lung diseases (ILDs)[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2021, 80(2): 143-150.
- [13] MAHER T M, TUDOR V A, SAUNDERS P, et al. Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled,

- phase 2b trial[J]. the Lancet, Respiratory Medicine, 2023, 11(1): 45-54.
- [14] CHEN Simeng, WANG Jin, WANG Jiayu, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway promotes abnormal activation of fibroblast-like synoviocytes and angiogenesis in rheumatoid arthritis and the intervention of Er Miao San [J]. Phytomedicine, 2023, 120: 155064.
- [15] KOÇAK A, HARMANCI D, GÜNER AKDOĞAN G, et al. Relationship of Wnt pathway activity and organ involvement in scleroderma types[J]. International Journal of Rheumatic Diseases, 2020, 23(11): 1558-1567.
- [16] WANG Qunxia, LIU Yanzhao, WU Jiazhen, et al. Potential significance of changes in serum levels of IL-17, TNF- $\alpha$  and DKK-1 in the progression of the rheumatoid arthritis[J]. Autoimmunity, 2023, 56(1): 2276068.
- [17] XUE Jing, WANG Yujiao, XIA Hechun, et al. Circulating dickkopf-1 as a potential biomarker associated with the prognosis of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. Chinese Medical Journal (England), 2021, 134(9): 1119-1121.
- [18] POPE J E, CHOY E H. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities[J]. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2021, 51(1): 219-229.
- [19] LI Hang, ZHAO Caiping, LI Zeli, et al. Identification of potential pathogenic super-enhancers-driven genes in pulmonary fibrosis[J]. Frontiers in Genetics, 2021, 12: 644143.
- [20] ZOU Menglin, ZOU Jingfeng, HU Xingxing, et al. Latent transforming growth factor- $\beta$  binding protein-2 regulates lung fibroblast-to-myofibroblast differentiation in pulmonary fibrosis via NF- $\kappa$ B signaling [J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12: 788714.
- [21] ZOU Menglin, HU Xingxing, SONG Weiwei, et al. Plasma LTBP2 as a potential biomarker in differential diagnosis of connective tissue disease-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis: a pilot study[J]. Clinical and Experimental Medicine, 2023, 23(8): 4809-4816.
- 收稿日期: 2024-02-05  
修回日期: 2024-09-09
- 
- (上接第78页)
- ossification pathogenesis[J]. Stem Cell Research & Therapy, 2022, 13(1): 523.
- [18] YANG Yanlin, SHANG Haixia. Silencing lncRNA-DGCR5 increased trophoblast cell migration, invasion and tube formation, and inhibited cell apoptosis via targeting miR-454-3p/GADD45A axis[J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2021, 476(9): 3407-3421.
- [19] 赵丹, 安杰, 刘倩, 等. LncRNA RPAIN 在子痫前期患者胎盘组织中的表达及对滋养细胞增殖和侵袭的影响 [J]. 临床误诊误治, 2021, 34(12): 34-39.
- ZHAO Dan, AN Jie, LIU Qian, et al. Expression of long non-coding RNA RPAIN in placenta tissues of patients with preeclampsia and its effects on proliferation and invasion of trophoblast cells[J]. Clinical Misdiagnosis & Mistherapy, 2021, 34(12): 34-39.
- [20] 李勤, 许娟秀, 尧旋. LncRNA HIF1A-AS2 通过抑制 miR-138-5p 促进滋养层细胞的侵袭和上皮间充质转化 [J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(22): 2210-2218.
- LI Qin, XU Juanxiu, YAO Xuan. LncRNA HIF1A-AS2 promotes trophoblast invasion and epithelial-mesenchymal transformation by inhibiting miR-138-Sp[J]. Journal of Third Military Medical University, 2020, 42(22): 2210-2218.
- [21] 霍春霞, 谢玲, 张爱萍. 青海地区子痫前期孕妇 lncRNA HIF1A-AS1 的表达及临床意义 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2023, 31(10): 2171-2174.
- HUO Chunxia, XIE Ling, ZHANG Aiping. Expression and clinical significance of lncRNA HIF1A-AS1 in pregnant women with preeclampsia in Qinghai area[J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 2023, 31(10): 2171-2174.
- [22] ZHENG Yan, ZHENG Yunfei, JIA Lingfei, et al. Integrated analysis of lncRNA-mRNA networks associated with an SLA titanium surface reveals the potential role of HIF1A-AS1 in bone remodeling[J]. RSC Advances, 2020, 10(35): 20972-20990.
- [23] YANG Jin, GONG Zhiqiang, DONG Junjie, et al. Transcriptomics provides novel insights into the regulatory mechanism of lncRNA HIF1 A-AS1 on vascular smooth muscle cells[J]. Brazilian Journal Cardiovascular Surgery, 2023, 38(6): e20220260.
- [24] ZHOU Huan, WANG Bin, YANG Yingxi, et al. Long noncoding RNAs in pathological cardiac remodeling: a review of the update literature [J]. BioMed Research International, 2019, 2019: 7159592.
- [25] ZHOU Chenjia, GAO Ying, DING Peilun, et al. The role of CXCL family members in different diseases[J]. Cell Death Discovery, 2023, 9(1): 212.
- [26] LIU Hanqing, WANG Yihui, LE Qianqian, et al. The IFN- $\gamma$ -CXCL9/CXCL10-CXCR3 axis in vitiligo: pathological mechanism and treatment [J]. Immunology, 2024, 54(4): e2250281.
- [27] 杨罡, 赵峻, 张云辉. CXC 型趋化因子及其受体轴在慢性阻塞性肺疾病中的研究进展 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2021, 20(10): 748-752.
- YANG Gang, ZHAO Jun, ZHANG Yunhui. CXC-type chemokine and their receptor axis in chronic obstructive lung disease[J]. Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2021, 20(10): 748-752.
- [28] 王芙蓉, 严谨, 贺丰杰. 子痫前期患者及其胎儿血清、胎盘组织中趋化因子的表达水平变化及意义 [J]. 中国生育健康杂志, 2022, 33(2): 151-155.
- WANG Furong, YAN Jin, HE Fengjie. Changes and significance of chemokine expression level in serum and placental tissues of patients with preeclampsia and their fetuses[J]. Chinese Journal of Reproductive Health, 2022, 33(2): 151-155.
- 收稿日期: 2024-01-18  
修回日期: 2024-04-14