

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.08.028

## 涎液化糖链抗原、基质金属蛋白酶-7和透明质酸联合诊断 结缔组织病合并间质性肺疾病的临床价值\*

苏菁<sup>1</sup> 杨雅婷<sup>1</sup> 贾聚娟<sup>1</sup> 项保利<sup>1</sup> 钱海红<sup>1</sup> 支学军<sup>1</sup> 李琛<sup>1</sup> 赵建清<sup>1</sup> 冯亚娆<sup>2</sup>

(1 河北北方学院附属第一医院呼吸与危重症医学科 河北 张家口 075000;

2 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:**探讨涎液化糖链抗原(KL-6)、基质金属蛋白酶-7(MMP-7)和透明质酸(HA)联合诊断结缔组织病合并间质性肺疾病(ILD)的价值。**方法:**选取2017年12月至2019年12月本院收治的69例结缔组织病合并ILD患者作为本文研究对象(合并ILD组),以单纯结缔组织病患者67例,同期体检的60例健康受试者分别作为单纯结缔组织病组和对照组。比较三组受试者血清KL-6、MMP-7和HA, Logistic回归分析确定结缔组织病发生ILD的独立影响因素,通过受试者工作特征(ROC)曲线分析诊断效能。**结果:**三组血清KL-6、MMP-7和HA水平有差异( $P<0.05$ ),合并ILD组患者血清KL-6、MMP-7和HA水平明显高于单纯结缔组织病组和对照组( $P<0.05$ ),单纯结缔组织病患者血清KL-6、MMP-7和HA水平明显高于对照组( $P<0.05$ )。Logistic回归分析结果表明,血清KL-6、MMP-7、HA等三指标及粉尘接触史均是结缔组织病发生ILD的显著影响因素( $P<0.05$ )。ROC分析显示:血清KL-6、MMP-7和HA等三指标诊断结缔组织病发生ILD的AUC(95%CI)分别为0.715(0.439~0.988)、0.702(0.440~0.959)、0.711(0.500~0.919),三指标联合应用的AUC(95%CI)为0.811(0.705~0.913),诊断效能较高。**结论:**结缔组织病合并ILD患者血清KL-6、MMP-7及HA升高,联合应用诊断可提高对ILD的诊断效能,为早期诊断ILD提供一定的参考。

**关键词:**涎液化糖链抗原;基质金属蛋白酶-7;透明质酸;结缔组织病;间质性肺疾病;诊断价值

**中图分类号:**R593.2;R563 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)08-1534-05

## Clinical Value of Joint Diagnosis of Connective Tissue Disease Combined with Interstitial Lung Disease with Krebs Von Den Lungen-6, Matrix Metalloproteinase-7 and Hyaluronic Acid\*

SU Jing<sup>1</sup>, YANG Ya-ting<sup>1</sup>, JIA Ju-juan<sup>1</sup>, XIANG Bao-li<sup>1</sup>, QIAN Hai-hong<sup>1</sup>, ZHI Xue-jun<sup>1</sup>, LI Chen<sup>1</sup>, ZHAO Jian-qing<sup>1</sup>, FENG Ya-rao<sup>2</sup>

(1 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, 075000, China; 2 Department of Rheumatology and Immunology, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, 075000, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the value of joint diagnosis of connective tissue disease combined with interstitial lung disease (ILD) with krebs von den lungen-6 (KL-6), matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) and hyaluronic acid (HA). **Methods:** A total of 69 patients with connective tissue disease combined with ILD treated in our hospital from December 2017 to December 2019 were selected as the research object (combined ILD group), 67 patients with simple connective tissue disease and 60 healthy subjects who underwent physical examination in the same period were selected as the simple connective tissue disease group and the control group respectively. The serum KL-6, MMP-7 and HA of the three groups were compared, logistic regression analysis was used to determine the independent influencing factors of ILD in connective tissue disease, receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic efficacy. **Results:** There was statistical significant difference in the levels of serum KL-6, MMP-7 and HA among the three groups ( $P<0.05$ ), the levels of serum KL-6, MMP-7 and HA in the combined ILD group were significantly higher than those in the simple connective tissue disease group and the control group ( $P<0.05$ ), the levels of serum KL-6, MMP-7 and HA in the simple connective tissue disease group were significantly higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that serum KL-6, MMP-7, HA and dust exposure history were significant influencing factors of ILD in connective tissue disease ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the AUC (95%CI) of serum KL-6, MMP-7 and HA for ILD in connective tissue disease were 0.715(0.439~0.988), 0.702(0.440~0.959), 0.711 (0.500~0.919) respectively, the AUC (95%CI) of the joint detection of the above three indexes was 0.811 (0.705~0.913), which meant higher diagnostic efficiency. **Conclusion:** The levels of serum KL-6, MMP-7 and HA in patients with connective tissue disease combined with ILD increase, the joint diagnosis can improve the diagnostic efficiency of connective tissue

\* 基金项目:河北省张家口市科技攻关计划项目(1921051D);河北省重点课题计划项目(20160366)

作者简介:苏菁(1986-),女,硕士,主治医师,研究方向:呼吸系统疾病,E-mail:hb\_sujing@163.com

(收稿日期:2021-09-05 接受日期:2021-09-27)

disease combined with ILD, and provide some references for early diagnosis of ILD.

**Key words:** Krebs von den lungen-6; Matrix metalloproteinase-7; Hyaluronic acid; Connective tissue disease; Interstitial lung disease; Diagnosis value

**Chinese Library Classification(CLC):** R593.2; R563 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2022)08-1534-05

## 前言

结缔组织病是自身免疫疾病,病因尚未阐明,与遗传、免疫及病毒感染等均有关,其临床表现为发热、关节痛及血管炎等病症,且间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)是结缔组织病的并发症之一,是疾病预后和死亡的独立危险因素<sup>[1]</sup>。ILD是以肺实质性弥漫、肺泡炎及肺泡腔病变为病理基础的慢性肺部疾病,具有发病率较高、死亡率高及高度异质性等特点,临床表现为呼吸困难、通气障碍、低氧血症等,若不及时控制病情,将会发展呈双肺纤维化甚至呼吸衰竭,严重威胁患者生命安全<sup>[2]</sup>。ILD发病因素较为复杂,环境和遗传的相互作用可能激活肺纤维化病变进程,但约60%患者病因不明<sup>[3]</sup>。目前临床治疗ILD尚无有效方式,病因和发病机制尚未阐明,患者确诊ILD时多为中晚期,生存期仅为2~3年,因而寻找有效指标提高早期ILD诊断效能,对疾病预测、治疗方案制定及病情评估等方面具有重要的意义<sup>[4]</sup>。影像学、肺功能检查及病理组织检测等是诊断ILD的有效方法,但上述方式有创、操作技术要求高及重复性差,临床依从性较低<sup>[5]</sup>。涎液化糖链抗原(krebs von den lungen-6, KL-6)是II型肺泡细胞的分泌物,在肺部受损、增殖等过程中均异常表达,因而在预测肺炎、肺损伤等肺部疾病中具有一定优势<sup>[6]</sup>。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)归属于肽链内切酶家族,在组织分化、器官发育及炎症、心肌梗死、关节炎等疾病中发挥重要生理作用,其中MMP-7是其重要成员,与机体炎症、细胞凋亡等方面有关<sup>[7]</sup>。White ES等<sup>[8]</sup>研究表明,MMP-7在特发性肺纤维化中异常升高,与肺部疾病的发生、发展相关。透明质酸(hyaluronic acid, HA)是酸性粘多糖,主要由成纤维细胞生成、分泌,且是肺间质多糖的重要构成,可评估肺部纤维化病情<sup>[9]</sup>。临床实践表明<sup>[10]</sup>,单一血清指标诊断效能较低,而多指标联合应用可有效提高疾病阳性检出率,因此,本文研究KL-6、MMP-7和HA联合诊断结缔组织病合并ILD的价值,旨在为临床结缔组织病合并ILD的诊断、病情评估提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究已获得本院伦理委员会批准,选取2017年12月至2019年12月本院收治的69例结缔组织病合并ILD患者作为本文研究对象(合并ILD组),同期就诊的67例单纯结缔组织病患者为单纯结缔组织病组,同期体检的60例健康受试者作为对照组。纳入标准:(1)均符合结缔组织疾病诊断标准<sup>[11]</sup>,所有患者均经临床症状、影像学、肺功能等方式确诊为ILD,具体标准:符合以下3项即可判定为ILD;①干咳或有啰音;②X线和HRCT等影像学有蜂窝影、小叶间隔增厚等表现;③换气功能障碍;④符合肺间质病理表现;⑤活动或静息后气息急促。

(2)临床病例资料齐全或完整者;(3)年龄:50~85岁;(4)患者知情同意,并签署知情同意书。排除标准:(1)合并恶性肿瘤、凝血功能障碍者;(2)合并心、肝等重要脏器衰竭者;(3)家族遗传诱发的肺部病变、肺炎、慢阻肺等其他肺疾病;(4)不配合者。

### 1.2 研究方法

血清KL-6、MMP-7和HA检测:分别于受试者入院24 h内采集空腹外周静脉血6 mL,加入EDTA-K2抗凝管中,采用Thermo公司Heraeus Fresco 21型号微量离心机,参数:半径:10 cm,速率:3000 r/min,分离10 min,获得上清液即为血清,-20℃条件下保存,备用。应用800TS型号全自动酶标仪(美国BIOTEK)酶联免疫吸附法对血清KL-6、MMP-7和HA水平测定,试剂盒来自上海将来实业股份有限公司。

### 1.3 统计学分析

采用统计软件SPSS25.0。计数资料以[n(%)]的形式表示,行 $\chi^2$ 检验。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组比较行t检验,三组及以上行单因素方差分析+两两比较Lsd-t检验。Logistic回归分析确定结缔组织病发生ILD的独立影响因素,绘制血清KL-6、MMP-7、HA单独和联合应用的接收者工作特征(receiver operation characteristic, ROC)曲线探讨其诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组一般资料比较

三组受试者性别、年龄、体质指数及基础疾病等差异未见统计学意义( $P > 0.05$ ),而吸烟史和粉尘接触史等指标差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。详见表1。

### 2.2 三组血清KL-6、MMP-7和HA水平比较

三组血清KL-6、MMP-7和HA水平整体比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),合并ILD组患者血清KL-6、MMP-7和HA水平明显高于单纯结缔组织病组 and 对照组( $P < 0.05$ ),单纯结缔组织病组患者血清KL-6、MMP-7和HA水平明显高于对照组( $P < 0.05$ ),详见表2。

### 2.3 结缔组织病发生ILD影响因素的Logistic回归分析

建立非条件Logistic回归模型,以本研究资料为样本,以结缔组织病发生ILD情况为应变量,赋值1=合并ILD(样本:合并ILD组),0=否(样本:单纯结缔组织病组)。以前述单因素分析(表1和表2)中 $P < 0.10$ 的指标/因素为自变量,共5个。此外,为使回归结果清晰并和后续的ROC分析相配套:将其中连续数值的自变量,参考合并ILD组、单纯结缔组织病组的两组总均值进行分段(分层),转化成两分类变量。各变量赋值见表3。回归过程采用逐步后退法,设定 $\alpha_{剔除} = 0.10, \alpha_{入选} = 0.05$ 。回归结果显示:血清KL-6、MMP-7、HA以及粉尘接触史均是结缔组织病发生ILD的显著影响因素( $P < 0.05$ )。见表3。

表 1 三组受试者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data among the three groups

| Groups                                 | n  | Gender |        | Age( years ) | Smoking history | Dust exposure history | Body mass index ( kg/m <sup>2</sup> ) | Basic diseases |                |                        |
|----------------------------------------|----|--------|--------|--------------|-----------------|-----------------------|---------------------------------------|----------------|----------------|------------------------|
|                                        |    | Male   | Female |              |                 |                       |                                       | Diabetes       | Hyperten- sion | Coronary heart disease |
| Merge ILD groups                       | 69 | 34     | 35     | 69.90±5.10   | 23 <sup>a</sup> | 27 <sup>a</sup>       | 24.59±2.21                            | 7              | 6              | 8                      |
| Simple connective tissue disease group | 67 | 41     | 26     | 69.42±4.87   | 21 <sup>a</sup> | 18 <sup>ab</sup>      | 24.39±2.17                            | 8              | 5              | 7                      |
| Control group                          | 60 | 39     | 21     | 69.80±5.18   | 7               | 6                     | 24.05±2.26                            | 6              | 4              | 8                      |
| $\chi^2(F)$                            |    | 3.645  |        | (0.072)      | 9.325           | 14.185                | (0.496)                               | 0.161          | 0.192          | 0.256                  |
| <i>P</i>                               |    | 0.162  |        | 0.930        | 0.009           | 0.001                 | 0.609                                 | 0.923          | 0.908          | 0.880                  |

Note: Significant markers a and b were compared with simple connective tissue disease group and merge ILD groups respectively  $P<0.05$ .

表 2 三组受试者血清 KL-6、MMP-7 和 HA 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of serum KL-6, MMP-7 and HA levels among three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| Groups                                 | n  | KL-6( ng/L )               | MMP-7( ng/mL )           | HA( g/L )                  |
|----------------------------------------|----|----------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Merge ILD groups                       | 69 | 269.83± 10.01              | 15.78± 1.00              | 155.34± 12.87              |
| Simple connective tissue disease group | 67 | 117.24± 11.48 <sup>a</sup> | 8.19± 0.98 <sup>a</sup>  | 101.43± 13.19 <sup>a</sup> |
| Control group                          | 60 | 66.34± 9.67 <sup>ab</sup>  | 6.22± 1.10 <sup>ab</sup> | 48.81± 12.11 <sup>ab</sup> |
| F                                      |    | 295.174                    | 116.555                  | 472.016                    |
| <i>P</i>                               |    | 0.000                      | 0.000                    | 0.000                      |

Note: Significant markers a and b were compared with simple connective tissue disease group and merge ILD groups respectively  $P<0.05$ .

表 3 Logistic 回归分析结果

Table 3 Results of Logistic regression analysis

| Indicators / factors  | Assignment                    | $\beta$ | Se    | Wald $\chi^2$ | <i>P</i> | OR    | 95% confidence interval |
|-----------------------|-------------------------------|---------|-------|---------------|----------|-------|-------------------------|
| Serum KL-6            | 1= $\geq$ 200 ng/L, 0=no      | 1.021   | 0.291 | 12.336        | 0.000    | 2.776 | 1.570~4.908             |
| Serum MMP-7           | 1= $\geq$ 12 ng/mL, 0=no      | 0.598   | 0.227 | 6.935         | 0.008    | 1.818 | 1.165~2.837             |
| Serum HA              | 1= $\geq$ 125 $\mu$ g/L, 0=no | 0.654   | 0.270 | 5.867         | 0.015    | 1.923 | 1.133~3.264             |
| Dust exposure history | 1=yes, 0=no                   | 0.389   | 0.189 | 4.249         | 0.039    | 1.476 | 1.019~2.137             |
| Constant term         | -                             | -0.076  | 0.033 | 5.245         | 0.022    | -     | -                       |

#### 2.4 血清 KL-6、MMP-7 和 HA 对结缔组织病合并 ILD 的诊断价值分析

血清 KL-6、MMP-7、HA 单独应用诊断的 AUC(0.95CI)分别为 0.715 (0.439 ~0.988)、0.702 (0.440 ~0.959)、0.711

(0.500~0.919), 有一定的诊断效能, 而三指标联合应用的 AUC(0.95CI)为 0.811(0.705~0.913), 诊断效能较高。分析结果见表 4, ROC 分析曲线见图 1。

表 4 血清 KL-6、MMP-7 和 HA 单独及联合诊断价值的 ROC 分析结果

Table 4 ROC analysis results of serum KL-6, MMP-7 and HA alone and in joint

| Indicators        | AUC(0.95CI)          | Threshold     | Sensitivity( n/N ) | Specificity( n/N ) | Jordan index | Accuracy( n/N )  |
|-------------------|----------------------|---------------|--------------------|--------------------|--------------|------------------|
| KL-6              | 0.715(0.439~0.988)   | 200 ng/L      | 0.739( 51/69 )     | 0.687( 46/67 )     | 0.426        | 0.713( 97/136 )  |
| MMP-7             | 0.702(0.440~0.959)   | 12 ng/mL      | 0.696( 48/69 )     | 0.701( 47/67 )     | 0.397        | 0.699( 95/136 )  |
| HA                | 0.711( 0.500~0.919 ) | 125 $\mu$ g/L | 0.696( 48/69 )     | 0.716( 48/67 )     | 0.412        | 0.706( 96/136 )  |
| Joint application | 0.811( 0.705~0.913 ) | -             | 0.826( 57/69 )     | 0.791( 53/67 )     | 0.617        | 0.809( 110/136 ) |

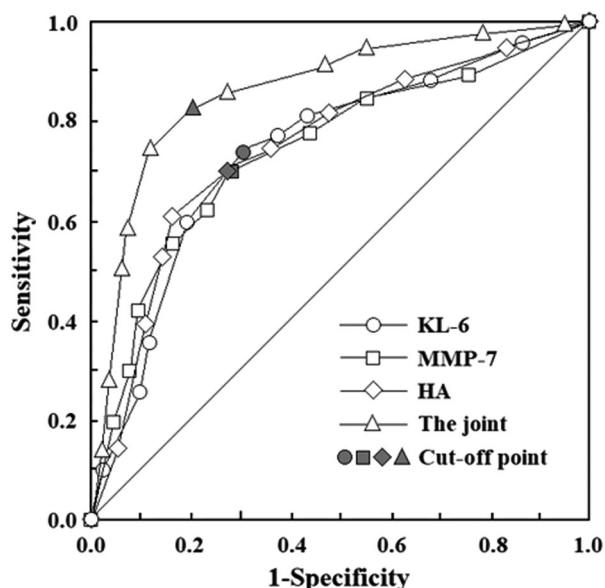


图1 血清 KL-6、MMP-7 和 HA 诊断的 ROC 分析曲线

Fig.1 ROC analysis curve of serum KL-6, MMP-7 and HA diagnosis

### 3 讨论

ILD 是以肺纤维化和肺间质炎症等为主要特征的肺部疾病,具有进展快及预后差等特点,不同类型 ILD 临床表现各异,但均有肺功能损伤和气体交换等基础表现<sup>[12-14]</sup>。ILD 病变不仅限于肺间质部位,而且还会累及肺泡实质等,且病因和发病机制均未阐明,临床治疗亦无有效方式,仅能通过病症和临床经验等对症治疗,改善临床症状。当疾病进展为不可逆肺纤维化时,尤其是特发性肺纤维化,5 年生存率仅为 20~40%,严重威胁患者生命安全,若能及早诊断和预测 ILD,对疾病的治疗、病情评估等具有重要价值<sup>[15]</sup>。常规影像学、肺功能及病理组织活检等,虽可有效诊断疾病,但在疾病诊断中有一定的滞后性,延误疾病最佳治疗时机<sup>[16-18]</sup>。研究发现<sup>[19]</sup>,ILD 发病时,肺泡上皮组织损伤,II 型肺泡上皮细胞数量明显增加,KL-6、MMP-7 及 HA 参与该病理过程,可作为预测肺部疾病的有效指标,但具体应用于 ILD 疾病的诊断研究较少,因而本文探讨 KL-6、MMP-7 和 HA 联合诊断 ILD 的价值,旨在为临床预测疾病发生、及早控制疾病进程及改善生活质量等提供依据。

KL-6 是一种糖蛋白,主要分布于 II 型肺泡和支气管上皮细胞中,对成纤维细胞具有良好的抗凋亡和促纤维化作用,在过敏性鼻炎、结节病及 ILD 等疾病中表达明显增加,并被学者认为是肺泡内纤维化进程的关键指标,在评估 ILD 病情方面有其独特优势<sup>[20-22]</sup>。崔艳香等<sup>[23]</sup>证实,血清 KL-6 在不同种类 ILD 疾病中呈异常表达,参与 ILD 疾病的发生、发展。MMP-7 是 MMP 家族分子量最小的成员,主要由机体成纤维细胞、巨噬细胞及粘膜上皮细胞等合成、分泌,在皮肤、肺及血液中均有表达<sup>[24-26]</sup>。HA 主要由成纤维等间质细胞分泌、合成,当机体发生肺组织损伤或纤维化时,其表达异常升高<sup>[27-28]</sup>。Pandolfi L 等<sup>[29]</sup>证实,与对照组相比,血清 HA 水平在不同类型 ILD 疾病中异常升高,且与肺功能等指标相关,在反映肺纤维化病情有一定的价值。本文结果表明,合并 ILD 组患者血清 KL-6、MMP-7 和 HA 水平明显高于单纯结缔组织病组和对照组( $P<0.05$ ),logistic

回归分析显示,血清 KL-6、MMP-7 和 HA 是结缔组织病发生 ILD 的影响因素( $P<0.05$ )。KL-6 高水平表达能够促进成纤维细胞增殖和迁徙,影响纤维化的发生和发展,进而增加 ILD 的发生风险<sup>[30]</sup>。同时,结缔组织病患者存在长期慢性肺部炎症,这一炎症反应可持续损伤肺泡上皮细胞,肺内细胞外基质表达增多,破坏其与 MMP-7 的动态平衡,最终引发不可逆肺纤维化,促使 ILD 的发生。HA 在 ILD 发病中的具体作用机制尚不清楚,可能是由于免疫反应刺激淋巴细胞、巨噬细胞等,诱导肺泡产生炎症,使成纤维细胞增生,致使 ILD 发生几率增加<sup>[31]</sup>。

血清 KL-6、MMP-7 单独应用诊断时的 AUC (0.95CI) 分别为 0.715 (0.439~0.988)、0.702 (0.440~0.959),二者均有一定的诊断效能。任登华等<sup>[32]</sup>研究 149 例 ILD 患者表明,血清 KL-6 最佳诊断值为 500 U/mL,敏感度为 83.89%,特异度为 92.24%;而姜丽丽等<sup>[33]</sup>研究发现,MMP-7 诊断类风湿性关节炎合并 ILD 的 AUC 为 0.69,证实二者在 ILD 诊断的价值。本研究 KL-6、MMP-7 的敏感度和特异度较低,可能与样本量和其他肺部疾病干扰有关。血清 HA 诊断的 AUC 为 0.711,诊断效能偏低。血清 KL-6、MMP-7 及 HA 联合诊断的 AUC 明显高于各指标单独检测,可降低漏判或误判的概率,提高敏感度和特异度。

综上所述,结缔组织病合并 ILD 患者血清 KL-6、MMP-7 及 HA 表达异常,三者单独检测对 ILD 的临床诊断效能偏低,而联合应用可提高 ILD 的诊断效能。

### 参考文献(References)

- [1] Ruano CA, Grafino M, Borba A, et al. Multimodality imaging in connective tissue disease-related interstitial lung disease [J]. Clin Radiol, 2021, 76(2): 88-98
- [2] Azam AT, Odeyinka O, Alhashimi R, et al. Rheumatoid Arthritis and Associated Lung Diseases: A Comprehensive Review [J]. Cureus, 2022, 14(2): e22367
- [3] Antin-Ozerkis D, Hinchcliff M. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: evaluation and management [J]. Clin Chest Med, 2019, 40(3): 617-636
- [4] Vanzulli A, Sandomenico F, Tarsia P, et al. Drug-induced interstitial lung disease during cancer therapies: expert opinion on diagnosis and treatment[J]. ESMO Open, 2022, 7(2): 100404
- [5] 冯艳,郭兆军,杨爽,等. 结缔组织病相关间质性肺病继发肺动脉高压的临床及影像分析[J]. 西部医学, 2018, 30(6): 905-909
- [6] Volkman ER, Tashkin DP, Kuwana M, et al. Progression of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis: The Importance of Pneumo-proteins Krebs von den Lungen 6 and CCL18[J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71(12): 2059-2067
- [7] Gobin E, Bagwell K, Wagner J, et al. A pan-cancer perspective of matrix metalloproteases (MMP) gene expression profile and their diagnostic/prognostic potential[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 581
- [8] White ES, Xia M, Murray S, et al. Plasma surfactant protein-d, matrix metalloproteinase-7, and osteopontin index distinguishes idiopathic pulmonary fibrosis from other idiopathic interstitial pneumonias[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194(10): 1242-1251
- [9] 陈学远,李雅倩,冯哲敏,等. 特发性肺纤维化患者血清透明质酸、层粘连蛋白的变化及意义[J]. 中国医药导报, 2017, 14(16): 44-46
- [10] 卢俊慧,仲从平,李庆,等. 白介素-6 联合降钙素原在鉴别结缔组织病间质性肺病和合并肺部感染中的意义 [J]. 疑难病杂志, 2018,

- 17(11): 1213-1216, 1224
- [11] 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学[M]. 第14版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 1781-1782
- [12] d'Alessandro M, Conticini E, Bergantini L, et al. Neutrophil Extracellular Traps in ANCA-Associated Vasculitis and Interstitial Lung Disease: A Scoping Review[J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(2): 317
- [13] 施春花, 王友莲, 付强, 等. MiR-21 在结缔组织病并间质性肺病患者外周血中的表达及临床意义 [J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(22): 4273-4277
- [14] Aragona CO, Versace AG, Ioppolo C, et al. Emerging Evidence and Treatment Perspectives from Randomized Clinical Trials in Systemic Sclerosis: Focus on Interstitial Lung Disease [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(2): 504
- [15] Roofeh D, Jaafar S, Vummidi D, et al. Management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2019, 31(3): 241-249
- [16] Akiyama M, Kaneko Y. Pathogenesis, clinical features, and treatment strategy for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. *Autoimmun Rev*, 2022, 21(5): 103056
- [17] Amati F, Stainer A, Mantero M, et al. Lung Microbiome in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Other Interstitial Lung Diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 977
- [18] Yu KH, Chen HH, Cheng TT, et al. Consensus recommendations on managing the selected comorbidities including cardiovascular disease, osteoporosis, and interstitial lung disease in rheumatoid arthritis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(1): e28501
- [19] Volkmann ER, Tashkin DP, Sim M, et al. Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical trial cohorts [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(1): 122-130
- [20] Wang Y, Chen S, Zheng S, et al. The role of lung ultrasound B-lines and serum KL-6 in the screening and follow-up of rheumatoid arthritis patients for an identification of interstitial lung disease: review of the literature, proposal for a preliminary algorithm, and clinical application to cases[J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1): 212
- [21] d'Alessandro M, Bergantini L, Cameli P, et al. Krebs von den Lungen-6 as a biomarker for disease severity assessment in interstitial lung disease: a comprehensive review[J]. *Biomark Med*, 2020, 14(8): 665-674
- [22] Ishikawa N, Hattori N, Yokoyama A, et al. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases [J]. *Respir Investig*, 2012, 50(1): 3-13
- [23] 崔艳香, 刘晓莉, 周丽萍. 血清 KL-6、LDH 水平对结缔组织病合并间质性肺炎患者病情及预后的评估价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(11): 1539-1543
- [24] Craig VJ, Zhang L, Hagood JS, et al. Matrix metalloproteinases as therapeutic targets for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2015, 53(5): 585-600
- [25] 向敏. MMP-7 与肺纤维化[J]. *临床肺科杂志*, 2013, 18(3): 525-527
- [26] 严梅, 纳建荣, 杨朝. 基质金属蛋白酶-7 和基质金属蛋白酶-28 在特发性肺纤维化诊断中的价值 [J]. *临床肺科杂志*, 2022, 27(2): 193-197
- [27] Máz Carro L, Martínez-García MA. Use of Hyaluronic Acid (HA) in Chronic Airway Diseases[J]. *Cells*, 2020, 9(10): 2210
- [28] 顾红艳, 葛娟, 何鲜, 等. 联合检测Ⅲ型前胶原、层粘连蛋白、Ⅳ型胶原及透明质酸在间质性肺疾病诊断中的临床意义[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2017, 36(6): 938-941
- [29] Pandolfi L, Frangipane V, Bocca C, et al. Hyaluronic acid-decorated liposomes as innovative targeted delivery system for lung fibrotic cells[J]. *Molecules*, 2019, 24(18): 3291
- [30] 张君, 王方萍, 石沈云, 等. 血清 KL-6 水平在原发性干燥综合征继发间质性肺病患者诊断及病情评估中的作用 [J]. *临床肺科杂志*, 2022, 27(3): 325-331
- [31] 唐文富, 郭栋伟. 透明质酸在慢性阻塞性肺疾病中的应用研究进展[J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25(2): 305-307, 322
- [32] 任登华, 丁晶晶, 蔡后荣, 等. 血清 KL-6 水平在间质性肺疾病诊断中的价值研究[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2015, 14(5): 468-473
- [33] 姜丽丽, 刘娟, 周浩彤, 等. 基质金属蛋白酶 7 和干扰素-γ 诱导蛋白 10 在类风湿关节炎合并肺间质病变中的意义[J]. *中华风湿病学杂志*, 2018, 22(4): 257-260