

KL-6 在类风湿关节炎合并间质性肺病患者中的表达及其临床意义

王柳青 陈 芳 江裕杰 华 丽 王颖芳 樊 佳 赵小忠 杜红卫

摘 要 **目的** 探讨血清涎液化糖链抗原-6(Krebs von den Lungen-6,KL-6)在类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)合并间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)患者中的临床意义、诊断价值以及与ILD严重程度的相关性。**方法** 收集45例RA合并ILD患者纳入RA-ILD组和40例RA未合并ILD患者纳入RA-non-ILD组、30例健康志愿者为HC组,比较3组间血清KL-6水平差异,分析其与临床指标的相关性。采用Logistic回归分析影响RA合并ILD的危险因素,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价KL-6水平在RA合并ILD中的诊断价值。分析KL-6水平与肺功能及胸部高分辨率CT(high resolution CT, HRCT)评分之间的关系。**结果** RA-ILD组患者中血清KL-6水平显著高于RA-non-ILD组和HC组,KL-6水平与红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C反应蛋白(C reactive protein, CRP)、DAS28呈正相关。Logistic回归分析结果显示,KL-6水平是RA患者发生ILD的独立影响因素。血清KL-6的曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.913,敏感度为88.89%,特异性为84.29%。血清KL-6水平与肺功能检查中用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、肺一氧化碳弥散量(diffusion capacity for carbon monoxide of lung, DLCO)、肺总量(total lung capacity, TLC)呈负相关,与胸部HRCT评分呈正相关。**结论** RA合并ILD患者血清KL-6水平明显升高且与临床疾病活动指标相关。KL-6水平可能是RA患者发生ILD的独立危险因素。KL-6水平可能是RA合并ILD患者病情评估及辅助诊断的新的血清标志物。

关键词 涎液化糖链抗原-6 类风湿关节炎 间质性肺病

中图分类号 R593.22 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.08.026

Expression and Clinical Significance of KL-6 in Rheumatoid Arthritis Patients with Interstitial Lung Disease. WANG Liuqing, CHEN Fang, JIANG Yujie, et al. Department of Rheumatology, Affiliated Jinhua Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Zhejiang 321000, China

Abstract Objective To explore the clinical significance, diagnostic value and correlation with severity of interstitial lung disease (ILD) in serum KL-6 level in rheumatoid arthritis (RA) patients with ILD. **Methods** Forty-five RA patients with ILD were included in RA-ILD group, 40 patients of RA patients without ILD were included in RA-non-ILD group, and 30 healthy volunteers were included in HC group. The difference of serum KL-6 levels among the three groups was compared, and its correlation with clinical indicators was analyzed. Logistic regression was used to analyze the risk factors affecting RA patients with ILD, and the receiver operating characteristic (ROC) curve were drawn to evaluate the diagnostic efficacy of KL-6 levels in RA patients with ILD. The relationship between KL-6 levels and lung function and chest high resolution CT (HRCT) scores were analyzed. **Results** Serum KL-6 levels were significantly higher in RA-ILD group than those in RA-non-ILD group and HC group, serum KL-6 levels were positively correlated with erythrocyte sedimentation rate (ESR), C reactive protein (CRP) and DAS28. Logistic regression analysis showed that KL-6 levels were an independent influencing factor for the development of ILD in RA patients. The area under the curve (AUC) of serum KL-6 was 0.913, the sensitivity was 88.89%, and the specificity was 84.29%. Serum KL-6 levels were negatively correlated with forced vital capacity (FVC), diffusion capacity for carbon monoxide of lung (DLCO), and total lung capacity (TLC) in lung function tests, and were positively associated with chest HRCT scores. **Conclusion** Serum KL-6 levels were significantly increased in RA patients with ILD and correlated with clinical disease activity indicators. KL-6 levels may be an independent risk factor for developing ILD in RA patients. The KL-6 levels may be a new serum marker for the condition assessment and auxiliary diagnosis in RA patients with ILD.

Key words KL-6; Rheumatoid arthritis; Interstitial lung disease

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(面上项目)(2020KY1013);浙江省金华市科技计划项目公益类项目(2019-4-018,2018-04-018);金华市中心医院中青年科研启动基金(JY2019-1-05)
作者单位:321000 浙江大学医学院附属金华医院风湿免疫科
通信作者:杜红卫,电子邮箱:duhongweifsk@163.com

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以对称性多关节炎为主要临床表现的慢性、系统性、自身免疫性疾病。除关节受累外,约 40% RA 患者还会出现关节外表现,其中间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 是 RA 患者最常见的肺部表现,也是导致 RA 患者死亡的主要原因^[1]。研究发现,从 ILD 诊断至死亡平均生存时间仅为 2.6~3.0 年。因此寻找一些具有早期诊断及病情严重程度评估的指标,对于 RA 合并 ILD (RA-ILD) 患者早期诊断并给予及时治疗进而改善预后具有重要临床意义。已有研究发现,涎液化糖链抗原-6 (Krebs von den Lungen-6, KL-6) 在 ILD 早期诊断、病情活动和预后评估方面具有重要临床意义^[2]。本研究通过观察 RA-ILD 患者血清 KL-6 水平变化、诊断价值及其与临床活动指标、胸部高分辨率 CT (high resolution CT, HRCT) 及肺功能检查相关性,评估其对 RA-ILD 诊断及疾病活动判断价值,从而为此类患者早期诊断、准确评估及早期治疗提供理论依据。

对象与方法

1. 病例收集:选取 2018 年 6 月~2021 年 5 月在笔者医院住院的 RA-ILD 患者 45 例、无 ILD (RA-non-ILD) 患者 40 例以及 30 例健康志愿者 (healthy control, HC) 为研究对象。所有研究者均符合 2010 年美国风湿病学会提出的新 RA 分类诊断标准^[3]。ILD 的诊断结合临床症状、肺功能及影像学检查,符合以下 4 项中 3 项或 3 项以上者诊断为肺间质病变:①静息或活动后气促;②干咳或 Velcro 啰音;③与临床症状相符的肺间质病变影像表现,如胸部 HRCT 示双下肺外周出现蜂窝影、磨玻璃影、小叶间隔增厚或多种表现混合;④肺功能检查示限制性通气和 (或) 肺换气功能障碍。同时排除既往患有慢性呼吸系统疾病、肿瘤、慢性肝肾功能不全以及心脏疾病等。本研究经笔者医院医学伦理学委员会批准 (伦理学审批号:医学 2018-125-001),所有患者均取得知情同意。

2. 临床及实验室资料收集:收集所有患者临床及实验室资料,包括性别、年龄、病程、肿胀关节数 (swelling joint count, SJC)、压痛关节数 (tender joint count, TJC)、疼痛视觉模拟量表 (visual analog scale, VAS) 评分、28 个关节疾病活动度 (disease activity score in 28 joints, DAS28) 评分、血红蛋白 (hemoglobin, HB)、血浆白蛋白 (albumin, ALB)、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白 (c-reactive protein, CRP)、类风湿因子 (rheumatoid

factor, RF)、抗环瓜氨酸肽 (anti-cyclic citrullinated peptide, anti-CCP) 抗体等。外周血血清 KL-6 检测:外周血清外送至浙江省杭州市中和风湿检验中心检测 [试剂批号:210402;试剂由中国湖南携光生物技术有限公司生产;检测方法为磁微粒化学发光法,单位:单位/毫升 (U/ml)]。

3. 肺功能检查:对 RA-ILD 组中能够配合完成的 41 例患者进行肺功能检查,记录各项肺功能指标,包括用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、第 1 秒用力呼气量 (forced expiratory volume in first second, FEV₁)、肺总量 (total lung capacity, TLC) 和肺一氧化碳弥散量 (diffusion capacity for carbon monoxide of lung, DLCO)。

4. 胸部 HRCT 肺间质病变评分方法:由两名具有副高级及以上职称的放射科医师使用 Warrick 评分^[4]标准对 ILD 病变范围及程度进行评分,如果意见不一致,共同协商决定。具体评分方法如下:①病变类型:磨玻璃影 1 分,不规则胸膜边缘 2 分,小叶间隔增厚或胸膜下线征 3 分,蜂窝状影 4 分,胸膜下气囊肿 5 分;②病变范围:累及 1~3 个肺段 1 分,4~9 个肺段 2 分,>9 个肺段 3 分。半定量分级:I 级=轻度 (<8 分);II 级=中度 (8~15 分);III 级=严重 (>15 分)。

5. 统计学方法:应用 SPSS 18.0、GraphPad Prism 8、MedCalc software 统计学软件对数据进行统计分析、绘图,符合正态分布的计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组比较采用独立样本 *t* 检验,不符合正态分布的计量资料以中位数 (四分位数间距) [*M* (Q1, Q3)] 表示,两组比较采用非参数 *Mann-Whitney U* 检验;3 组样本均数比较如符合正态分布采用方差分析,不符合正态分布的多组间比较采用弗里德曼检验。计数资料以例数 (百分数) [*n* (%)] 表示,比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析 KL-6 的诊断价值。多因素分析采用二元 *Logistic* 回归分析。变量间的相关性行 *Spearman* 相关分析,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 纳入的各组研究者临床及实验室资料:RA-ILD 组中男性患者比例、ESR、RF 及抗 CCP 阳性率均明显高于 RA-non-ILD 组,差异有统计学意义。同时 ILD 组患者年龄较大,病程较长,CRP、DAS28 评分均高于无 ILD 组,但差异无统计学意义。RA-ILD

与 RA - non - ILD、HC 3 组的一般资料及 RA - ILD 患者影像学间质肺分型,详见表 1。

表 1 纳入研究者的临床及实验室资料[<i>n</i> (%), $\bar{x} \pm s$]			
项目	RA - ILD 组 (<i>n</i> = 45)	RA - non - ILD 组 (<i>n</i> = 40)	HC 组 (<i>n</i> = 30)
年龄(岁)	64.3 ± 8.9	60.4 ± 12.5	58.21 ± 9.52
男性/女性	21/24	9/31 *	8/22 *
病程(月)	97.9 ± 75.1	87.8 ± 78.6	NA
ESR(mm/h)	72.1 ± 31.5	53.6 ± 30.1 *	8.28 ± 7.02 * #
CRP(mg/L)	25.82 ± 20.10	17.6 ± 12.4	1.41 ± 2.10 * #
HB(g/L)	114.4 ± 20.3	115.1 ± 19.1	118.5 ± 19.5
ALB(g/L)	32.80 ± 3.90	34.24 ± 5.10	38.58 ± 4.80
DAS - 28	5.35 ± 1.10	4.59 ± 1.10	NA
RF(IU/ml)	442.9 ± 507.3	318.1 ± 274.6 *	NA
Anti - CCP +	40(88.89)	29(72.50) *	NA
间质肺分型			
UIP	23(51.11)	NA	NA
NSIP	15(33.33)	NA	NA
UIP + LIP	2(4.44)	NA	NA
UIP + NSIP	5(11.11)	NA	NA

UIP. 普通型间质性肺病; NSIP. 非特异性间质性肺病; LIP. 淋巴细胞性间质性肺病; NA. 未存在。与 RA - ILD 组比较, * *P* < 0.05; 与 RA - non - ILD 组比较, # *P* < 0.05

2. 各组之间血清中 KL - 6 的表达水平比较:
RA - ILD 组血清 KL - 6 水平显著高于 RA - non - ILD 组(1136.0 ± 844.4U/ml vs 323.3 ± 165.8U/ml, *P* < 0.001), 同时也明显高于 HC 组(1136.0 ± 844.4U/ml vs 195.9 ± 67.2U/ml, *P* < 0.001)。RA - non - ILD 组血清 KL - 6 水平也高于 HC 组(323.3 ± 165.8U/ml vs 195.9 ± 67.2U/ml, *P* = 0.032), 详见图 1。

3. RA - ILD 组患者血清中 KL - 6 水平与临床疾病活动指标相关性分析:结果显示 RA - ILD 组患者血清中 KL - 6 水平与 CRP、ESR、DAS28 呈正相关,差

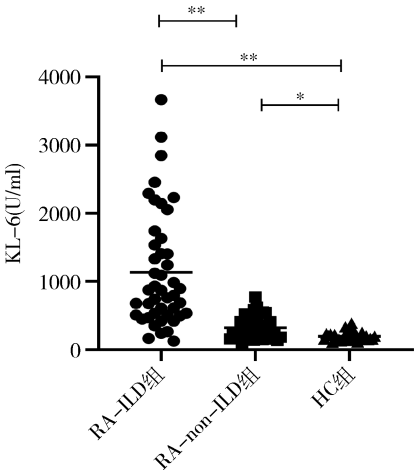


图 1 各组之间血清中 KL - 6 水平比较
* *P* < 0.05, ** *P* < 0.001

异有统计学意义,提示 KL - 6 与 RA - ILD 疾病活动度可能相关,详见表 2。

表 2 RA - ILD 组患者 KL - 6 水平与临床及实验室指标的相关性分析		
项目	Spearman 分析	
	<i>r</i>	<i>P</i>
CRP	0.585	<0.001
ESR	0.482	0.001
RF	0.260	0.084
DAS28	0.479	0.001

4. RA 患者合并间质肺影响因素 Logistic 回归分析:在 RA 患者中以是否合并间质肺为因变量,将年龄、性别(赋值:男性 = 0, 女性 = 1)、病程、ESR、CRP、HB、ALB、DAS28、RF、CCP(赋值:阴性 = 0, 阳性 = 1)为自变量纳入二元 Logistic 回归分析,结果发现 KL - 6 水平是 RA 患者发生间质肺的独立影响因素,详见表 3。

表 3 RA 患者合并间质肺影响因素 Logistic 回归分析					
项目	β	标准误	Wald	<i>P</i>	EXP(β) (95% CI)
常量	-3.100	0.742	17.440	0.000	0.045
KL - 6	0.006	0.002	16.504	0.000	1.006(1.003 ~ 1.009)
性别(女性 = 1)	-0.066	0.945	0.050	0.945	0.936(0.147 ~ 5.964)
CCP(阳性 = 1)	0.658	0.957	0.473	0.491	1.021(0.179 ~ 3.378)
年龄	0.041	0.037	1.263	0.261	1.042(0.970 ~ 1.121)
病程	0.028	0.055	0.263	0.608	1.029(0.923 ~ 1.147)
ESR	0.014	0.019	0.513	0.474	0.986(0.949 ~ 1.025)
CRP	0.078	0.032	2.309	0.108	1.025(0.869 ~ 1.054)
RF	0.000	0.001	0.086	0.769	1.000(0.999 ~ 1.002)
DAS28	1.110	0.752	2.180	0.140	3.033(0.695 ~ 8.231)
HB	0.003	0.026	0.010	0.921	1.003(0.952 ~ 1.055)
ALB	-0.079	0.109	0.534	0.465	0.924(0.747 ~ 1.143)

5. 血清中 KL-6 水平在诊断 RA-ILD 的 ROC 曲线分析:以每个研究者的血清 KL-6 水平为检测变量,以临床诊断结果为状态变量,绘制 ROC 曲线,根据曲线分析得出 KL-6 对 RA-ILD 诊断的最佳敏感度及特异性,详见图 2。YI 最大对应值($YI = \text{特异性} + \text{敏感度} - 1$)为诊断 RA 的最佳临界值,敏感度为 88.89%,特异性为 84.29%, $YI = 0.7317$, $AUC = 0.913$ (95% CI:0.845 ~ 0.957), z 区检验比较,差异有统计学意义($z = 13.438, P < 0.001$)。

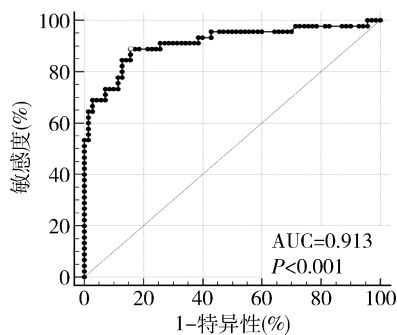


图 2 KL-6 诊断 RA-ILD 的 ROC 曲线

6. RA-ILD 患者血清 KL-6 水平与肺功能参数的关系:对 RA-ILD 组中能够配合完成的 41 例患者进行肺功能检查,结果显示 KL-6 与 FVC、TLC、DLCO 呈负相关,差异有统计学意义(r 分别为 -0.351 、 -0.375 、 $-0.334, P < 0.05$),与 FEV_1 也呈负相关,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。提示 KL-6 可能有助于评估 RA-ILD 患者间质肺严重程度。

7. RA-ILD 患者血清 KL-6 水平与胸部 HRCT 评分的关系:结果显示,KL-6 与 Warrick 半定量分级评分呈强正相关,Warrick 半定量分级 II 级与 I 级比较(1304.0 ± 766.4 vs $706.9 \pm 673.7, P = 0.015$),III 级与 I 级比较(1658.0 ± 961.9 vs $755.7 \pm 753.1, P = 0.004$)。

讨 论

RA 是一种原因不明的慢性自身免疫性疾病,在全球的发生率为 $0.5\% \sim 1.0\%$,中国大陆地区发生率为 0.42% ,它是造成我国人群丧失劳动力和致残的主要病因之一。肺脏由于含有丰富的胶原纤维和血管,是 RA 患者较易侵犯的器官,几乎呼吸道的任何部位都会累及,其中 ILD 是 RA 患者最常见的肺部表现,也是导致 RA 患者死亡的主要原因^[5]。因此寻找一些更简便易行、可重复性好的检查方法来评估 RA-ILD 发病情况、病情活动及严重程度具有重要

临床意义。

KL-6 是一种表达于多种上皮细胞特别是 II 型肺泡上皮细胞表面的高分子黏液样糖蛋白,它由受损或再生的 II 型肺细胞分泌,对肺成纤维细胞具有促纤维化和抗凋亡作用,被认为是 ILD 病理阶段的重要生物学标志物,且与 ILD 炎症活动、严重程度及纤维化相关,多种原因导致的肺间质疾病血清 KL-6 水平均可升高,包括放射性肺炎、结缔组织病(connective tissue disease, CTD)相关的肺间质病变^[6,7]。肺部感染时,炎症刺激累及肺组织也可能引起 KL-6 升高,但其升高程度明显低于 ILD 引起者,在一项比较以 ILD 患者和肺部感染患者 KL-6 阳性率的 Meta 分析中显示,ILD 患者血清 KL-6 升高比例显著高于感染性肺炎患者,因此相对于肺部感染,KL-6 升高对 ILD 更具有特异性,是鉴别 ILD 与感染性肺炎的特异的血清标志物之一^[8]。郭强等^[9]研究发现,在 CTD 确诊的前提下,KL-6 对 ILD 的诊断表现出很高的特异性(91.2%)和敏感度(84.6%)。Kilinc 等^[2]研究发现,血清 KL-6 水平高于 $500U/ml$ 是 CTD 并发 ILD 的标志,高于 $1000U/ml$ 是 CTD 并发活动性 ILD 的标志。

本研究结果显示,RA-ILD 患者血清 KL-6 水平显著高于 RA-non-ILD 和 HC,这与先前的报道一致,ROC 曲线分析中可见 KL-6 在 RA-ILD 中起到一定诊断价值,提示 KL-6 参与 RA 特别是合并有 ILD 患者免疫反应,KL-6 可能可以作为 RA-ILD 的新的生物学标志物^[2,10]。杨金良等^[11]研究发现,RA-ILD 患者血清中 KL-6 水平与疾病活动度 DAS28 高度相关,但与炎症指标(ESR、CRP)未发现统计学上相关性,而在本研究中发现,KL-6 与 DAS-28、ESR、CRP 在统计学上呈中度正相关,两个研究结果的差异可能与纳入的患者病程、男性比例、疾病的活动情况、地域及的病例数等不同相关,因此接下来需纳入更多病例来支持 KL-6 与 RA 临床指标上的相关性。

肺功能检查是 ILD 诊断及病情观察不可缺少的检查^[12]。RA-ILD 患者由于弥散距离增加、通气血流比例失调、肺毛细血管床和血流量减少等原因常导致弥散功能障碍,有研究表明,DLCO 可在 ILD 病变极早期就表现出异常,甚至比 HRCT 检查更敏感;因此 DLCO 下降被认为是 RA-ILD 最敏感的标志^[13]。当肺病变进展到一定程度时还会出现限制性通气障碍,有研究认为用 FVC 下降至预计值 $60\% \sim 70\%$,

DLCO 下降至 40% ~ 60% 是 RA - ILD 的预测指标^[14]。因此借助肺功能检查可以判断患者的预后及评估治疗反应。在血清 KL - 6 水平与 ILD 患者肺功能相关性研究中, Benyamine 等^[20]研究发现血清 KL - 6 水平与肺功能损伤严重性相关。He 等^[15]在另外一项研究中也发现, 在一定范围内 KL - 6 水平越高, 患者肺功能越差。本研究显示, 血清 KL6 水平与反映限制性通气障碍及弥散性通气障碍的指标 (FVC、DLCO、TLC) 均呈负相关, 但相关系数为中度相关, 可能与纳入的患者数过少相关, 因此将来需更多的病例纳入支持。该研究表明, 较高的血清 KL - 6 水平可能与肺功能恶化相关, 提示 KL - 6 可能有助于评估 RA - ILD 患者肺部情况的严重程度。

虽然 HRCT 受影像科医师主观因素影响大, 且有辐射风险, 但由于其可以清楚显示肺部形态, 能早期发现无症状或亚临床症状轻微肺间质异常, 还能全面了解病变的性质和范围, 因此仍被推荐为 ILD 最重要筛查方法。文献报道 HRCT 诊断 RA - ILD 的敏感度、特异性均可达 90% 以上^[16,17]。在 KL - 6 与 ILD 患者 HRCT 相关性研究中, Kinoshita 等^[18]研究发现, 血液中 KL - 6 水平升高与 CTD 合并 ILD 患者 HRCT 的间质纤维化程度相关, 而 Fukaya 等^[19]也研究发现, 在非活动性的 CTD 中, 血清 KL - 6 水平与肺纤维化的范围有关。本研究发现血清 KL - 6 水平与 HRCT 半定量分级评分呈正相关, 这与 Wang 等^[20]研究结果相一致。考虑到 KL - 6 有结果客观, 侵袭性小、无辐射及可重复性好等优点, 可能被推荐作为 ILD 评估时胸部 HRCT 的合适替代物。

综上所述, 血清 KL - 6 作为一个可以反映肺泡损伤的血清学指标, 在 RA - ILD 人群中的表达明显高于 RA - non - ILD 以及健康人群, 且与疾病活动、肺功能、肺 HRCT 评分相关, 因此提示 KL - 6 在评估 RA - ILD 患者疾病活动特别是肺部严重程度中具有一定的价值。

参考文献

- 1 Weyand CM, Goronzy JJ. The immunology of rheumatoid arthritis [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(1): 10 - 18
- 2 Kilinc AA, 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]. *Rheumatol Int*, 2020, 40(10): 1701 - 1706
- 3 Ahern MJ, Smith MD. Rheumatoid arthritis[J]. *The Medical Journal of Australia*, 1997, 166(3): 156 - 161
- 4 Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, *et al*. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease[J]. *The Journal of Rheumatology*, 1991, 18(10): 1520 - 1528

- 5 王聪颖, 韩蕊, 李晶芳, 等. 类风湿关节炎相关间质性肺病发病机制、诊断及治疗研究进展[J]. *天津中医药大学学报*, 2022, 41(2): 8
- 6 Zhang T, Shen P, Duan C, *et al*. KL - 6 as an immunological biomarker predicts the severity, progression, acute exacerbation, and poor outcomes of interstitial lung disease: a systematic review and Meta - analysis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 745233
- 7 Ueyama T, Arimura T, Takumi K, *et al*. Risk factors for radiation pneumonitis after stereotactic radiation therapy for lung [J]. *The Brit J Radiol*, 2018, 91(1086): 20170453
- 8 Xue M, Cai C, Zeng Y, *et al*. Krebs von den Lungen - 6 and surfactant protein - A in interstitial pneumonia with autoimmune features [J]. *Medicine*: Baltimore, 2021, 100(4): e24260
- 9 郭强, 顾越英, 黄文群, 等. 系统性红斑狼疮患者 525 例肺部病变的调查[J]. *中华风湿病学杂志*, 2004, 8(6): 363 - 366
- 10 Hammoda RM, Salah - Eldin H, El - Gharbawy NH, *et al*. Krebs von den Lungen - 6, a promising marker in evaluating the severity of interstitial lung disease in Egyptian rheumatoid arthritis patients[J]. *Egypt J Immunol*, 2021, 28(4): 241 - 249
- 11 杨金良, 郑学军, 任占芬, 等. 血清 KL - 6、SP - A 在类风湿关节炎合并肺间质病变患者中的表达及临床意义[J]. *重庆医学*, 2020, 49(9): 1442 - 1445
- 12 李婷, 蒋总, 唐芳, 等. 类风湿关节炎相关间质性肺病的研究进展[J]. *风湿病与关节炎*, 2022, 11(7): 6
- 13 Di Carlo M, Tardella M, Filippucci E, *et al*. Lung ultrasound in patients with rheumatoid arthritis: definition of significant interstitial lung disease[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2022, 40(3): 495 - 500
- 14 Ishii H, Kushima H, Kinoshita Y, *et al*. The serum KL - 6 levels in untreated idiopathic pulmonary fibrosis can naturally decline in association with disease progression[J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(9): 2411 - 2418
- 15 He Q, Tang Y, Huang J, *et al*. The value of KL - 6 in the diagnosis and assessment of interstitial lung disease[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(8): 9216 - 9223
- 16 Li L, Gao S, Fu Q, *et al*. A preliminary study of lung abnormalities on HRCT in patients of rheumatoid arthritis - associated interstitial lung disease with progressive fibrosis[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(11): 3169 - 3178
- 17 郝明. CT 诊断在类风湿关节炎并肺间质病变中的价值研究[J]. *影像研究与医学应用*, 2020, 4(3): 151 - 152
- 18 Kinoshita F, Hamano H, Harada H, *et al*. Role of KL - 6 in evaluating the disease severity of rheumatoid lung disease: comparison with HRCT[J]. *Respir Med*, 2004, 98(11): 1131 - 1137
- 19 Fukaya S, Oshima H, Kato K, *et al*. KL - 6 as a novel marker for activities of interstitial pneumonia in connective tissue diseases [J]. *Rheumatol Int*, 2000, 19(6): 223 - 225
- 20 Wang Y, Chen S, Lin Z, *et al*. Imaging and serum biomarkers in connective tissue disease - associated interstitial lung diseases: correlation between lung ultrasound B - lines and KL - 6 levels[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(4): 573 - 575

(收稿日期: 2022 - 08 - 01)

(修回日期: 2022 - 08 - 25)