

血清 KL-6 水平与常见结缔组织病并发肺间质病变的关系研究

郑倩倩 魏小松 范晓云 王 涛 李志军

【摘要】目的 了解血清涎液化糖链抗原(KL-6)在常见结缔组织病(CTD)并发肺间质病变(ILD)患者中的表达水平及其临床意义。**方法** 选取2021年4~11月蚌埠医学院第一附属医院收治的187例CTD患者为研究对象,按照结缔组织病有无肺间质病变分为结缔组织病并发肺间质病变(CTD-ILD)组116例,结缔组织病无肺间质病变(CTD-NILD)组71例;选取41例同期本院体检健康者为对照组。在CTD-ILD组中,根据肺高分辨CT(HRCT)表现分为急性组和慢性组;根据HRCT显示的ILD累及范围进行分级(1级,累及范围 $\leq 25\%$;2级, $25\% < \text{累及范围} \leq 50\%$;3级, $50\% < \text{累及范围} \leq 75\%$;4级, $75\% < \text{累及范围} \leq 100\%$);随后根据CTD-ILD患者是否合并有肺部感染分为有肺部感染组和无肺部感染组。采用乳胶凝集法测定血清KL-6水平,比较不同分组血清KL-6水平差异。**结果** CTD-ILD组血清KL-6水平高于CTD-NILD组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。CTD-ILD患者血清KL-6水平在急性组高于慢性组($P < 0.05$),在有肺部感染组和无肺部感染组差异无统计学意义($P > 0.05$);HRCT示CTD患者ILD累及范围与血清KL-6水平成正相关($r = 0.681, P < 0.05$),且ILD累及范围是血清KL-6水平的主要影响因素。ROC曲线显示:CTD-ILD患者血清KL-6截断值为207.8 U/mL,灵敏度为56.0%,特异度为98.2%。**结论** 检测血清KL-6水平在临床上诊断CTD-ILD及评估其严重程度有一定的应用价值。

【关键词】 结缔组织病;肺间质病变;涎液化糖链抗原;高分辨CT;肺部感染
doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.01.006

Relationship between serum KL-6 level and interstitial lung disease in common connective tissue diseases

ZHENG Qianqian, WEI Xiaosong, FAN Xiaoyun, WANG Tao, LI Zhijun

Department of Rheumatology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China

Fund project: Postgraduate Research Innovation Program of Bengbu Medical College in 2021 (No. Byycxz21063), 2021 High-tech Project of the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College (No. 2021193)

Correspondent author: LI Zhijun, bblizhijundr@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression level and clinical significance of Krebsvonden Lungen-6 (KL-6) in patients with common connective tissue disease (CTD) complicated with interstitial lung disease (ILD). **Methods** One hundred and eighty-seven patients with CTD admitted to the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College from April to November 2021 were selected and divided into connective tissue disease with interstitial lung disease (CTD-ILD) group (116 cases) and connective tissue disease without interstitial lung disease (CTD-NILD) group (71 cases) according to whether connective tissue disease had interstitial lung disease or not. A total of 41 healthy subjects were selected as the control group. The CTD-ILD group was divided into acute group and chronic group according to lung high resolution CT (HRCT) findings. ILD was graded according to the extent of HRCT (grade 1, involvement range $\leq 25\%$, grade 2, $25\% < \text{involvement range} \leq 50\%$, grade 3, $50\% < \text{involvement range} \leq 75\%$, grade 4, $75\% < \text{involvement range} \leq 100\%$). Then CTD-ILD patients were divided into pulmonary infection group and non-pulmonary infection group according to whether they had pulmonary infection or not. The serum KL-6 level was measured by latex agglutination method, and the difference of serum KL-6 level in different groups was compared. **Results** Serum KL-6 level in CTD-ILD group was higher than that in CTD-NILD group and control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Serum KL-6 level in SS patients complicated with ILD was higher than that in SLE and RA patients ($P < 0.05$). Serum KL-6 level of CTD-ILD patients in the acute group was higher than that in the chronic group ($P < 0.05$), and there was no significant difference between the pulmonary infection group and the non-pulmonary infection group ($P > 0.05$). HRCT showed that the extent of ILD involvement was positively correlated with serum KL-6 level in CTD patients ($r = 0.681, P < 0.05$), and the extent of ILD involvement was a risk factor affecting serum KL-6 level. The cut-off value of serum KL-6 in CTD-ILD patients was 207.8 U/mL. **Conclusion** The detection of serum KL-6 level has certain application value in the diagnosis and evaluation of CTD-ILD.

【Key words】 Connective tissue disease; Interstitial lung disease; Krebs von den Lungen-6; High resolution CT; Lung infection

基金项目: 蚌埠医学院2021年度研究生科研创新计划项目(编号:Byycxz21063), 2021年度蚌埠医学院第一附属医院高新技术项目(编号:2021193)

作者单位: 233000 安徽蚌埠 蚌埠医学院第一附属医院风湿免疫科

通信作者: 李志军, bblizhijundr@163.com

肺间质病变(interstitial lung disease, ILD)是结缔组织病(connective tissue disease, CTD)常见的并发症之一,可严重影响患者的生活质量,也是导致 CTD 患者死亡率升高的主要原因之一^[1-2]。临床表现结合肺高分辨 CT(high-resolution computed tomography, HRCT)是诊断 ILD 的常用方法^[3-4],肺功能检查(pulmonary function tests, PFTs)、肺泡灌洗检查和肺活检等也可用于 ILD 的诊断。然而 PFTs 需要患者高度配合,对于危重患者难以成为常规检查;肺泡灌洗检查和肺活检作为侵入性检查,创伤大、费用高,对于 CTD-ILD 的临床诊断及动态监测存在局限性^[5-6]。Kohno 等^[7]在肺腺癌细胞中发现涎液化糖链抗原(Krebs von den lungen-6, KL-6),KL-6 在正常组织中主要存在于 II 型肺泡上皮细胞,其表达与肺纤维化有关^[8],故有学者^[9]认为血清 KL-6 可作为一种血清生物标志物用于肺纤维化的诊断。本研究的目的是探究血清 KL-6 水平与 CTD-ILD 的关系,为临床诊断 CTD-ILD 及评估其严重程度提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 4~11 月蚌埠医学院第一附属医院收治的 187 例 CTD 患者为研究对象,其中结缔组织病并发肺间质病变(connective tissue disease-interstitial lung disease, CTD-ILD)组 116 例,男性 14 例(12.1%),女性 102 例(87.9%),年龄(56.24 ± 13.55)岁,病程 3.0(0.5, 10.0)年;结缔组织病无肺间质病变(connective tissue disease-non interstitial lung disease, CTD-NILD)组 71 例,男性 10 例(14.1%),女性 61 例(85.9%),年龄(51.90 ± 15.14)岁,病程 5.0(0.5, 10.0)年。选择 41 例同期于本院体检健康者为对照组,男性 19 例(46.3%),女性 22 例(53.7%),年龄(45.46 ± 11.34)岁。3 组对象基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。该研究方案获得蚌埠医学院第一附属医院伦理委员会批准(伦科批字[2022]第 314 号),所有研究对象均知情同意。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:符合下列现行国际风湿病学会修订的结缔组病诊断(分类)标准,①未分化结缔组织病(undifferentiated connective tissue disease, UCTD)。美国胸科学会修订的 UCTD 的建议诊断标准^[10];②类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)。2010 年美国风湿病学会(American college of rheumatology, ACR)和欧洲抗风湿病联盟(the European league against rheumatism, EULAR)提出的诊断标

准^[11];③干燥综合征(sjogren syndrome, SS)。2012 年 ACR 提出的 SS 诊断标准^[12];④系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)。2019 年 EULAR/ACR 推荐的分类标准^[13];⑤皮炎/多肌炎(polymyositis and dermatomyositis, PM/DM)。2016 年 ACR/EULAR 提出的 PM/DM 诊断标准^[14];⑥系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)。2013 年 ACR/EULAR 提出的诊断标准^[15];⑦ANCA 相关性血管炎(anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis, AAV)。2012 年 chapel hill 会议提出的分类标准^[16]。排除标准:①存在肝炎、艾滋病等传染性疾病;②妊娠及哺乳期妇女;③合并肺恶性肿瘤、肿瘤术后放疗等其他原因引起的 ILD;④合并有精神障碍性疾病、不愿意配合本研究。

1.3 方法

1.3.1 血清 KL-6 检测 嘱上述研究对象禁食 10 h 以上,采集肘部静脉血,收集到促凝真空管中,并在收集后 2 h 内以 4 000 r/min 的转速离心 5 min,获血清标本 3~5 mL 放置于 -80℃ 冰箱冻存,6 个月内进行检测。采用乳胶凝集比浊法测定血清 KL-6 值。试剂盒购自积水医疗科技有限公司。检测仪器为全自动生化分析仪,由日本积水生产,型号为 BLOELAB AS-160。

1.3.2 肺 HRCT 的临床评估 每位入组病例入院 1 周内均进行肺部 HRCT 检查,由 1 位对患者临床信息不知情的放射科副主任医生采用国际通用的(scoring system)半定量 HRCT 检测方法对 ILD 累及的范围进行 HRCT 分级(1 级,累及范围 $\leq 25\%$; 2 级, $25\% < \text{累及范围} \leq 50\%$; 3 级, $50\% < \text{累及范围} \leq 75\%$; 4 级, $75\% < \text{累及范围} \leq 100\%$)^[17-18]。根据 HRCT 表现将 CTD-ILD 组患者分为急性组(以斑片状影、磨玻璃样改变等渗出性病变为主者)和慢性组(以纤维条索状、网格状及蜂窝状改变等纤维化病变为主者)^[19]。患者肺部是否感染根据美国胸科协会制定的肺部感染诊断标准确定^[20]。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 24.0 进行统计分析,计量资料符合正态分布的使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间均数比较采用方差分析,进一步两两多重比较采用 LSD-*t* 检验;偏态分布资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Wilcoxon 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验,进一步采用 Bonferroni 法校正显著性水平的事后两两比较;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Spearman 相关分析;多因素分析采用多元线性回归分析。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析 KL-6 预测 CTD-

ILD 的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CTD 患者所患疾病构成 在 CTD - ILD 组中, RA 患者 41 例(35.3%), SLE 患者 21 例(18.1%), SS 患者 15 例(12.9%), 重叠结缔组织病患者 21 例(18.1%), 其他结缔组织病患者(PM/DM、SSc、AAV、UCTD 等) 18 例(15.5%)。在 CTD - NILD 组中, RA 患者 20 例(28.2%), SLE 患者 16 例(22.5%), SS 患者 15 例(21.1%), 重叠结缔组织病患者 7 例(9.9%), 其他结缔组织病患者(PM/DM、SSc、AAV、UCTD 等) 13 例(18.3%)。两组患者疾病构成差异无

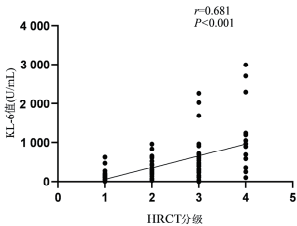
表1 不同类型 CTD 患者 ILD 组与 NILD 组间血清 KL - 6 水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$, U/mL]

疾病	CTD - ILD 组($n = 116$)	CTD - NILD 组($n = 71$)	Z 值	P 值
类风湿性关节炎	206.00(41.70,331.90)	79.20(33.90,143.78)	-2.474	0.013
系统性红斑狼疮	241.70(71.50,380.40)	104.05(28.83,161.50)	-2.269	0.023
干燥综合征	601.70(84.80,975.30)	92.50(37.50,139.50)	-2.717	0.006
重叠结缔组织病	269.80(128.00,508.15)	75.30(38.20,106.70)	-2.308	0.020
其他结缔组织病	294.85(78.98,966.80)	90.50(46.50,155.25)	-2.282	0.022

注:CTD - ILD 为结缔组织病并发肺间质病变,CTD - NILD 为结缔组织病无肺间质病变;CTD - ILD 组类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮干燥综合征、重叠结缔组织病、其他结缔组织病例数分别为 41、21、15、21、18,CTD - NILD 组类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮干燥综合征、重叠结缔组织病、其他结缔组织病例数分别为 20、16、15、7、13。

2.3 CTD - ILD 患者急性组和慢性组血清 KL - 6 水平比较 根据 CTD - ILD 患者 HRCT 表现分为急性组 71 例和慢性组 45 例。急性组患者血清 KL - 6 水平为 295.30(103.20,628.30) U/mL,慢性组患者血清 KL - 6 水平为 155.50(43.45,345.95) U/mL。急性组血清 KL - 6 水平高于慢性组,差异有统计学意义($Z = -2.582, P = 0.010$)。

2.4 CTD - ILD 患者血清 KL - 6 和 HRCT 分级的相关性 参照国际通用的(scoring system)半定量 HRCT 检测方法估计肺部受累的百分比^[21]对 CTD 患者 ILD 程度进行分级,结果显示 CTD - ILD 患者肺 HRCT 分级越高,血清 KL - 6 水平也越高,两者成正相关($r = 0.681, P < 0.05$)。见图 1。



注:1 为累及范围 $\leq 25\%$, 2 为 $25\% <$ 累及范围 $\leq 50\%$, 3 为 $50\% <$ 累及范围 $\leq 75\%$, 4 为 $75\% <$ 累及范围 $\leq 100\%$ 。

图1 CTD - ILD 患者血清 KL - 6 水平与 HRCT 分级的关系

统计学意义($\chi^2 = 5.183, P = 0.269$)。

2.2 CTD - ILD 组、CTD - NILD 组及对照组血清 KL - 6 水平比较 CTD - ILD 组、CTD - NILD 组及对照组血清 KL - 6 水平分别为 251.40(75.95,517.87) U/mL、86.30(38.60,145.90) U/mL、49.70(18.75,76.00) U/mL,3 组患者血清 KL - 6 水平差异有统计学意义($H = 58.464, P < 0.001$)。进一步行多重比较结果显示,CTD - ILD 组血清 KL - 6 水平较 CTD - NILD 组及对照组升高,差异有统计学意义($P < 0.001$)。进一步分析发现,各病种血清 KL - 6 水平 CTD - ILD 组均高于 CTD - NILD 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.5 血清 KL - 6 诊断 CTD - ILD 的 ROC 曲线分析 通过本研究 CTD - ILD 患者 116 例及 CTD - NILD 患者 71 例血清 KL - 6 水平进行 ROC 曲线分析显示,曲线下面积为 0.773,95% CI:0.711 ~ 0.836。将 ILD 从 CTD 中诊断出来的血清 KL - 6 截断值为 207.8 U/mL,对应的灵敏度为 56.0%,特异度为 98.2%,约登指数为 0.542。见图 2。

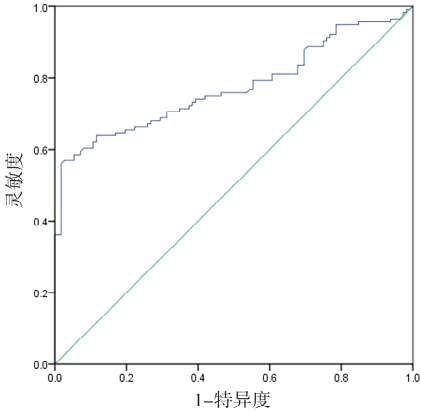


图2 KL - 6 诊断 CTD - ILD 的 ROC 曲线

2.6 CTD - ILD 患者有无肺部感染时血清 KL - 6 水平比较 CTD - ILD 组中患者肺部感染率高于 CTD - NILD 组,差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表 2。CTD - ILD 患者血清 KL - 6 水平在有肺部感染组高于

无肺部感染组,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.7 血清 KL-6 水平多元线性回归分析 将 ILD 半定量 HRCT 分级、急/慢性病变及有无肺部感染作为自变量,自变量赋值:ILD 半定量 HRCT 分级 1 级 = 0,2 级 = 1,3 级 = 2,4 级 = 3;CTD-ILD 患者无肺部感染 = 0,有肺部感染 = 1;ILD 慢性病变 = 0,急性病变 = 1。将 CTD-ILD 患者血清 KL-6 水平作为因变量,采用进入法进行多元线性回归分析,结果显示 CTD 患者 HRCT 分级所示的 ILD 累及范围是血清 KL-6 水平的主要影响因素。见表 4。

表 4 CTD-ILD 患者血清 KL-6 水平多因素线性回归分析

项目	偏回归系数	标准误	标准化回归系数	P 值	t 值	VIF 值
常量	-174.459					
HRCT 分级	288.196	41.276	0.553	<0.001	6.982	1.071
急/慢性病变	-91.195	86.805	-0.082	0.296	-1.051	1.048
有无肺部感染	55.840	85.170	0.052	0.513	0.656	1.057

注:CTD-ILD 为结缔组织病并发肺间质病变,KL-6 为涎液化糖链抗原,HRCT 为高分辨 CT,VIF 为方差膨胀因子。

3 讨论

CTD-ILD 早期表现隐匿,难以及时发现;活动期症状与合并肺部感染难以鉴别;终末期出现肺部间质纤维化难以逆转。急性患者及晚期患者易合并重症感染、呼吸衰竭等多种并发症,是 CTD 患者死亡的主要原因之一。

在临床上,对于 RA、SS、SLE 等常见 CTD 患者 ILD 的发生情况尚无理想的临床诊断与鉴别诊断方法。血清 KL-6 是一种由 MUC1 编码的高分子量糖蛋白^[22]。其最早被报道在癌症患者中表达水平升高,随后有学者发现血清 KL-6 在特发性肺纤维化、放射性肺炎、超敏性肺炎等其他原因引起 ILD 的患者中有明显升高^[23],本研究针对血清 KL-6 与 CTD-ILD 的关系进行深入研究。

本研究结果发现,CTD-ILD 组患者血清 KL-6 水平较 CTD-NILD 组和对照组高;在 CTD-ILD 组中,血清 KL-6 水平与 HRCT 示 ILD 累及范围成正相关;且急性组血清 KL-6 水平较慢性组升高,可能与急性期患者病情活动性高,自身免疫反应攻击更多Ⅱ型肺泡上皮细胞,血管通透性增加,使血清 KL-6 水平进一步升高有关。上述研究结果提示测定血清 KL-6 有望成为一项重要血清生物标志物用于临床诊断 CTD-ILD 及评估其病情严重程度。

有研究^[24]报道,诊断癌症患者合并 ILD 时血清 KL-6 水平截断值为 500 U/mL,由于血清 KL-6 水平

表 2 CTD-ILD 组与 CTD-NILD 组肺部感染率比较[例(%)]

组别	例数	有肺部感染组	无肺部感染组	χ^2 值	P 值
CTD-ILD 组	116	62(53.4)	54(46.6)	14.203	<0.001
CTD-NILD 组	71	18(25.4)	53(74.6)		

注:CTD-ILD 为结缔组织病并发肺间质病变,CTD-NILD 为结缔组织病无肺间质病变。

表 3 CTD-ILD 中合并有肺部感染与无肺部感染时血清 KL-6 水平比较 $M(P_{25}, P_{75})$

组别	例数	KL-6(U/mL)	Z 值	P 值
有肺部感染组	62	268.75(86.25,663.48)	-1.719	0.086
无肺部感染组	54	214.85(59.43,349.45)		

注:CTD-ILD 为结缔组织病并发肺间质病变,KL-6 为涎液化糖链抗原。

可能会受到其他肺部疾病的影响,如肺癌等其他可引起肺间质病变的因素,因此本研究排除合并肺恶性肿瘤、肿瘤术后放疗等其他原因引起的 ILD,通过 ROC 曲线分析得出,血清 KL-6 将 ILD 从 CTD 中诊断出的截断值为 207.8 U/mL。CTD-NILD 患者的血清 KL-6 平均水平为 98.58 U/mL,1 级的 CTD-ILD 患者的平均水平为 102.79 U/mL,2 级、3 级和 4 级的平均值依次为 319.13 U/mL、556.30 U/mL 和 1 112.16 U/mL,相关性分析结果显示,CTD-ILD 患者肺 HRCT 分级与血清 KL-6 水平成正相关。以上研究结果提示动态监测 CTD 患者血清 KL-6 水平的变化,结合定期的肺 HRCT 检查有可能成为监测 CTD-ILD 病情变化更为有效的方案。

对 CTD-ILD 患者血清 KL-6 水平与 HRCT 分级、急/慢性病变、是否合并感染进行多因素回归分析进一步明确上述因素与 KL-6 的关系,结果发现其中 HRCT 所示的 ILD 的累及范围是血清 KL-6 水平的主要影响因素。

综上所述,检测血清 KL-6 水平创伤小、易操作,费用相对较低。因此,血清 KL-6 有可能成为 CTD-ILD 患者临床诊断及 ILD 严重程度评估的一项重要参考指标。

本研究作为一项横断面病例对照研究,其涉及的病种较多,有的病种例数较少,未能进行分层分析。不同类型 CTD 患者 ILD 的发生率并不相同,其血清 KL-6 表达水平有无差异,其对 CTD-ILD 的诊断及病情严

重程度评估的价值还有待于进一步深入研究;CTD 患者血清 KL-6 的动态变化及其与治疗反应和预后关系亦有待深入探索。

参考文献

- [1] JEE A S, CORTE T J. Current and emerging drug therapies for connective tissue disease - interstitial lung disease (CTD - ILD)[J]. *Drugs*, 2019, 79(14): 1511 - 1528.
- [2] TEZCAN D, SIVRIKAVA A, ERGUN D, et al. Evaluation of serum interleukin - 6 (IL - 6), IL - 13, and IL - 17 levels and computed tomography finding in interstitial lung disease associated with connective tissue disease patients[J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(11): 4713 - 4724.
- [3] ZHENG P, LIU X, HUANG H, et al. Diagnostic value of KL - 6 in idiopathic interstitial pneumonia[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(8): 4724 - 4732.
- [4] HU C, WU C, YANG E, et al. Serum KL - 6 is associated with the severity of interstitial lung disease in Chinese patients with polymyositis and dermatomyositis[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(8): 2181 - 2187.
- [5] TOPCU A, MURSALOGLU H H, YALCINKAYA Y, et al. Evaluation of rheumatoid arthritis and connective tissue disease - related interstitial lung disease with pulmonary physiologic test, HRCT, and patient - based measures of dyspnea and functional disability[J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(9): 3797 - 3805.
- [6] ALMEIDA R F, WATTE G, MARCHIORI E, et al. High resolution computed tomography patterns in interstitial lung disease (ILD): prevalence and prognosis[J]. *J Bras Pneumol*, 2020, 46(5): 1 - 6.
- [7] KOHNO N, AKIYAMA M, KYOIZUMI S, et al. Detection of soluble tumor - associated antigens in sera and effusions using novel monoclonal antibodies, KL - 3 and KL - 6, against lung adenocarcinoma[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 1988, 18(3): 203 - 216.
- [8] KOHNO N, KYOIZUMI S, AWAYA Y, et al. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. sialylated carbohydrate antigen KL - 6[J]. *Chest*, 1989, 96(1): 68 - 73.
- [9] BENNETT D, SALVINI M, FUI A, et al. Calgranulin B and KL - 6 in bronchoalveolar lavage of patients with IPF and NSIP[J]. *Inflammation*, 2019, 42(2): 463 - 470.
- [10] MOSCA M, TANI C, VAGNANI S, et al. The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases[J]. *J Autoimmun*, 2014, 48(49): 50 - 52.
- [11] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN A J, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(9): 1580 - 1588.
- [12] CORNEC D, SARAUX A, COCHENER B, et al. Level of agreement between 2002 American - European Consensus Group and 2012 American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome and reasons for discrepancies[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(2): 1 - 7.
- [13] 李常虹, 刘湘源. 2019 欧洲抗风湿病联盟/美国风湿病学会系统性红斑狼疮分类标准发布[J]. *中华风湿病学杂志*, 2019(12): 862 - 864.
- [14] RIDER L G, RUPERTO N, PISTORIO A, et al. 2016 ACR - EULAR adult dermatomyositis and polymyositis and juvenile dermatomyositis response criteria - methodological aspects[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(11): 1884 - 1893.
- [15] ARAUJO F C, CAMARGO C Z, KAYSER C. Validation of the ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis in patients with early scleroderma[J]. *Rheumatol Int*, 2017, 37(11): 1825 - 1833.
- [16] JENNETTE J C, FAIK R J, BACON P A, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(1): 1 - 11.
- [17] WU W, GUO L, FU Y, et al. Interstitial lung disease in Anti - MDA5 positive dermatomyositis[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2021, 60(2): 293 - 304.
- [18] PANIGADA S, RAVELLI A, SILVESTRI M, et al. HRCT and pulmonary function tests in monitoring of lung involvement in juvenilesystemic sclerosis[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2009, 44(12): 1226 - 1234.
- [19] 岳欢欢, 黎联. KL - 6 和 Th1/Th2 细胞因子在结缔组织病相关性间质性肺炎中的表达及临床意义[J]. *中华肺部疾病杂志*, 2020, 13(1): 18 - 22.
- [20] 尤国庆, 刘蕾, 许禹. 胸部 X 线联合 CT 检查在早期肺部感染中的诊断[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(16): 4018 - 4019.
- [21] LEE J S, LEE E Y, HA Y J, et al. Serum KL - 6 levels reflect the severity of interstitial lung disease associated with connective tissue disease[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 58.
- [22] CHO E J, PARK K J, KO D H, et al. Analytical and clinical performance of the nanopia Krebs von den lungen 6 assay in korean patients with interstitial lung disease[J]. *Ann Lab Med*, 2019, 9(1): 7355.
- [23] 刘睿超. 特发性肺纤维化患者肺泡灌洗液中 KL - 6 及 SP - D 的表达及意义[D]. 兰州: 兰州大学, 2021.
- [24] MIYAZAKI K, KURISHIMA K, KAGOHASHI K, et al. Serum KL - 6 levels in lung cancer patients with or without interstitial lung disease[J]. *J Clin Lab Anal*, 2010, 24(5): 295 - 299.

(2022 - 05 - 26 收稿)

(本文编校: 张迪, 崔月婷)