

KL-6 评估特发性肺纤维化病变程度的临床价值*

王静¹ 苗姝¹ 佟金平¹ 王涛²

(1. 大连大学附属新华医院呼吸与危重症医学科, 辽宁 大连 116021; 2. 大连大学附属中山医院呼吸与危重症医学一科, 辽宁 大连 116001)

【摘要】 目的 观察涎液化糖链抗原(KL-6)在特发性肺纤维化(IPF)患者血清、肺泡灌洗液(BALF)中的表达变化及分析 KL-6 与 IPF 病情严重程度之间的关系。方法 选取 2017 年 3 月~2021 年 3 月就诊的 80 例 IPF 患者作为本项目研究的观察组, 收集 80 例体检中心的健康者作为本项目研究的健康对照组。酶联免疫吸附法(ELISA)检测两组血清中 KL-6 蛋白的表达水平。两组均行肺功能、高分辨肺 CT(HRCT)检查, 分析血清 KL-6 表达水平与肺功能指标-用力肺活量(FVC)、1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1% pred)及一氧化碳弥散量占预计值的百分比(DLCO% pred)及与 HRCT 检查结果的相关性。ELISA 检测 KL-6 在稳定期和 IPF 急性加重患者血清中的表达变化。ROC 曲线评估 KL-6 对于预测特发性肺纤维化发生的临床效果。结果 KL-6 在观察组患者血清的表达水平高于健康对照组 ($P < 0.05$)。肺功能指标 FVC、FEV1% pred、DLCO% pred 低于健康对照组 ($P < 0.05$)。HRCT 评分高于健康组 ($P < 0.05$)。HRCT 评分 > 4 分患者血清、BALF 的 KL-6 水平明显高于 HRCT ≤ 4 分的患者 ($P < 0.05$)。观察组患者 KL-6 蛋白表达水平与肺功能指标 FVC、FEV1% pred、DLCO% pred 呈负相关 ($P < 0.05$), 与 HRCT 评分呈正相关 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示血清 KL-6、肺功能 DLCO% pred 对于预测 IPF 发生的 AUC 值分别为: 0.8037、0.9616, 两者均可靠。结论 KL-6 表达水平的高低与 IPF 患者的肺功能参数、HRCT 评分、病情严重程度之间有明确的相关性, 可作为 IPF 病情评估、预后判定的生物学指标。

【关键词】 特发性肺纤维化; 涎液化糖链抗原 6; 肺功能; 胸部高分辨 CT; 急性加重

【中图分类号】 R563 **【文献标志码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-3511.2023.01.024

Clinical value of KL-6 in evaluating the degree of idiopathic pulmonary fibrosis

WANG Jing¹, MIAO Shu¹, TONG Jingping¹, WANG Tao²

(1. Xinhua Hospital Affiliated to Dalian University, Dalian 116021, Liaoning, China;

2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Zhongshan Hospital Affiliated to Dalian University, Dalian 116001, Liaoning, China)

【Abstract】 **Objective** To observe the expression of salivary liquefied sugar chain antigen (KL-6) in serum of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), and analyze the relationship between KL-6 and the severity of IPF. **Methods** 80 patients with IPF from March 2017 to March 2021 were selected as the observation group, and 80 healthy people in the physical examination center were collected as the healthy control group. The expression levels of KL-6 protein in serum and BALF were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Lung function and high-resolution lung CT (HRCT) were performed in both groups. The expression level of KL-6 and lung function indexes - forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in one second / predict value were analyzed, FEV1% pred) and the percentage of carbon monoxide dispersion in the predicted value (DLCO% pred) and their correlation with HRCT results. The expression of KL-6 in serum of patients with stable stage and acute exacerbation of IPF was detected by ELISA. ROC curve evaluated the clinical effect of KL-6 in predicting the occurrence of idiopathic pulmonary fibrosis. **Results** The serum expression levels of KL-6 in the observation group were higher than those in the healthy control group ($P < 0.05$). The indexes of lung function FVC, FEV1% pred and DLCO% pred in the healthy control group were lower than those in the healthy control group ($P < 0.05$). HRCT score was higher than that in healthy group ($P < 0.05$). The

基金项目: 大连市医学科学研究计划项目(1711107)

通讯作者: 王涛, 博士, E-mail: dlsdoc@163.com

引用本文: 王静, 苗姝, 佟金平, 等. KL-6 评估特发性肺纤维化病变程度的临床价值[J]. 西部医学, 2023, 35(1): 130-134. DOI: 10.3969/j.issn.

1672-3511. 2023. 01. 024

KL-6 levels of serum and BALF in patients with HRCT score > 4 were significantly higher than those in patients with HRCT score ≤ 4 ($P < 0.05$). The expression level of KL-6 protein in the observation group was negatively correlated with FVC, FEV1% pred and DLCO% pred ($P < 0.05$), and positively correlated with HRCT score ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC values of serum KL-6 and lung function DLCO% PRED for predicting IPF were 0.8037 and 0.9616, respectively. **Conclusion** The expression levels of KL-6 has a clear correlation with pulmonary function parameters, HRCT score and severity of IPF, which can be used as a biological index for the evaluation of IPF condition and prognosis.

【Key words】 Idiopathic pulmonary fibrosis; Salivary liquefied sugar chain antigen 6; Pulmonary function; Chest high resolution CT; Acute exacerbation

特发性肺纤维化 (Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是一组病因未明、以弥漫性肺泡炎症、肺泡结构紊乱、肺间质纤维化改变为病理特征的间质性肺病^[1]。目前在临床指南中虽有吡非尼酮、尼达尼布等抗纤维化药物,但治疗效果仍不理想,5 年存活率无明显改善^[2]。在临床中通常采用高分辨 CT (HRCT) 显示的双下肺“蜂窝影”及肺功能作为诊断及评估特发性肺纤维化的重要标准和病情的严重程度,但出现这些典型的临床特征时患者通常已经进入晚期,同时存在呼吸困难的一些老年患者常无法完成肺功能检查,对病情严重程度的评估造成困难^[3-4]。因此寻找早期诊断 IPF、评估 IPF 严重程度的无创性生物标记物成为近几年间质性肺病研究领域的热门方向。已有的研究证实 II 型肺泡上皮细胞 (Type II alveolar epithelial cells, AECs II) 在慢性持续性损伤病理条件下会诱导肺间质肌成纤维细胞聚集与细胞外基质沉积,成为启动 IPF 进展的重要环节^[5]。国外基础研究发现涎液化糖链抗原 6 (Krebs von den lungen-6, KL-6) 是 AECs II 损伤后持续性分泌的一种黏蛋白样糖蛋白,能够反映肺纤维化病理条件下 AECs II 的损伤程度^[6]。国外最新研究也报道了 KL-6 的表达水平与 IPF 的严重程度、生存预后存在明确的相关性^[6-7]。但国内对 KL-6 在 IPF 患者中的临床价值及其临床应用几近空白。因此,本研究检测 IPF 患者血清及肺泡灌洗液中 KL-6 的表达水平,根据 KL-6 的表达水平,分析 KL-6 与 IPF 病情严重程度的相关性,为将来作为 IPF 早期诊断、病情监测、预后评估提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 3 月~2021 年 3 月在大连大学附属新华医院门诊、住院诊断及治疗的 IPF 患者作为本研究的观察组,共 80 例,其中男性 70 例,女性 10 例;年龄 53~78 岁,平均 (62.48 ± 5.76) 岁;病程 8~36 (14.76 ± 5.67) 个月。同时选取在本院门诊体检的同年龄段、性别比例一致的正常人群作为本研究项目的健康对照组,共 80 例。IPF 的诊断标准符合 2011 年美国胸科学会/欧洲呼吸学 (ATS/ERS/JRS/

ALAT) 定制的诊断标准。排除标准:近 2 个月内曾使用糖皮质激素、免疫抑制剂等药物治疗者;合并恶性肿瘤、严重肝肾疾病、糖尿病等代谢性疾病者。IPF 急性加重 (AEIPF) 的诊断标准:① IPF 患者近 1 月内出现不明原因的呼吸困难加重。② 高分辨率 CT (HRCT) 在原有病变基础上出现新发双肺磨玻璃影或不伴实变影。③ 缺乏直接的感染证据。④ 除外左心衰、肺栓塞、急性肺损伤等诱因。根据该判定标准,在 80 例 IPF 患者中,10 例患者发生了 AEIPF,剩余 70 例患者均处于稳定期。本项目经大连大学附属新华医院伦理委员会审核批准 (20220321)。

1.2 观察指标

1.2.1 肺功能全套检测 两组患者均使用肺功能仪 (德国耶格 Master Screen Pneumo) 进行检测,检测指标包括:用力肺活量 (Forced vital capacity, FVC)、1 秒用力呼气容积占预计值百分比 (forced expiratory volume in one second /predict value, FEV1% pred) 及一氧化碳弥散量占预计值的百分比 (DLco% pred)。

1.2.2 HRCT 检查 使用美国 GE 公司 Light SpeedVCT 64 排螺旋 CT 扫描仪对所有入组患者进行 HRCT 检查。仰卧位,先行平扫,呼气末自肺尖扫描至膈顶进行扫描。层厚 1.25 mm、准直 1.5 mm、层间距 10 mm、管电流 250 mA、电压 120 kV、矩阵 512×512 扫描结束后行高空间分辨率重建,视野 $45 \text{ mm} \times 45 \text{ mm}$ 。肺窗 (窗宽 2000HU、窗位 -550HU)、纵膈窗 (窗宽 450HU、窗位 55HU) 拍摄 CT 片,重点观察间质的病变。以主动脉弓、右下肺静脉为界限,分为左右上、中、下 3 个肺区,观察各个肺区病变及受累情况,肺纤维化程度的量化评分参照文献进行^[8]。

1.2.3 ELISA 检测血清与支气管肺泡灌洗液 (BALF) 总 KL-6 的表达水平 采用酶联免疫吸附法 (ELISA, 购于武汉三鹰生物科技有限公司) 检测两组患者血清 KL-6 的表达水平。ELISA 检测观察组 BALF 中 KL-6 的表达水平。于空腹状态抽取的肘静脉血,3000 rpm 条件下离心,时间 10 min,分离上层血清, -80°C 冰箱保存备用。依据说明书,采用 KL-6

ELISA 试剂盒上样检测。

1.2.4 BALF 的留取 术前常规雾化利多卡因进行吸入麻醉(20 min)。麻醉结束后再行检支气管镜的检查,选择右肺中叶或左肺舌叶进行灌洗,灌洗量约 50 mL 的生理盐水进行灌洗,回收率需要>30%。回收后的 BALF 离心保存方法同前。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。可精确记录的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示。对于正态分布的计量资料采用 Pearson 相关性分析,对于非正态分布的计量资料或分类变量采用 Spearman 相关分析。两组组间定量数据及计数资料差异性比较分别采用 *t* 检验及 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 对照组与观察组在性别、年龄、吸烟史、体重指数方面的比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与健康对照组相比,肺功能指标 FVC% pred、FEV1% pred、DLco% pred 指标均明显下降,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。

表 1 两组临床资料的对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of clinical data between the two groups

指标	健康对照组	观察组(IPF)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	60.74±6.20	62.48±5.76	1.839	0.068
性别(例,男/女)	65/15	70/10	0.185	0.276
吸烟史(例,有/无)	50/30	57/23	1.382	0.240
体重指数(kg/m ²)	23.92±2.76	24.21±1.65	0.807	0.421
FVC% pred	89.34±4.89	67.41±6.12	25.041	<0.001
FEV1% pred	84.15±9.31	56.76±9.21	18.710	<0.001
DLco% pred	89.17±5.42	44.25±5.27	53.150	<0.001

2.2 KL-6 在两组血清中表达含量的比较 KL-6 在 IPF 组患者外周血中的表达水平均显著高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$);KL-6 在 BALF 液中的表达水平同样也高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 KL-6 在两组患者血清中表达含量的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 KL-6 expression level in serum of the two groups

组别	<i>n</i>	血清 KL-6
健康对照组	80	153.59±80.76
观察组	80	456.87±112.64
<i>t</i>		19.570
<i>P</i>		<0.001

2.3 不同 HRCT 评分患者 KL-6 水平比较 不同 HRCT 评分的比较,在 HRCT 评分方面观察组要高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在观察组中 65 例患者 HRCT 评分≤4 分,35 例患者>4 分。HRCT 评分≤4 的 IPF 患者血清、BALF 中 KL-6

的表达水平要低于>4 分的患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同 HRCT 评分患者临床样本中 KL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 HRCT score in patients with different clinical samples in KL-level is 6

HRCT 评分	例数(<i>n</i>)	血清 KL-6	BALF KL-6
≤4 分	65	405.67±96.32	452.56±90.12
>4 分	35	686.45±102.92	768.19±101.36
<i>t</i>		13.570	15.990
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.4 KL-6 在 IPF 稳定期和 AEIPF 患者血清中的水平比较 与 IPF 稳定期患者相比,KL-6 在 AEIPF 患者血清中的表达水平明显升高($P < 0.05$),见表 4。

表 4 KL-6 在稳定期和急性加重期患者血清中的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of KL-6 in stabilization and in patients with acute aggravating period

组别	<i>n</i>	血清 KL-6
稳定期 IPF	70	421.76±100.06
AEIPF	10	795.07±102.54
<i>t</i>		11.000
<i>P</i>		<0.001

2.5 KL-6 表达水平与肺功能指标、HRCT 评分的相关性分析 统计结果分析显示 KL-6 与 FVC、FEV1% pred、DLco% pred 呈明显的负性相关($P < 0.05$);与 HRCT 评分呈正相关($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 IPF 患者临床样本中 KL-6 与肺功能参数、HRCT 评分的相关性

Table 5 The correlation of KL-6 and pulmonary function parameters and HRCT score

指标	FVC% pred	FEV1% pred	DLco% pred	HRCT 评分
血清 KL-6	-0.568	-0.432	-0.876	0.639
BALF KL-6	-0.601	-0.552	-0.921	0.703

2.6 KL-6 预测特发性肺纤维化发生效能 ROC 曲线结果显示,血清 KL-6、肺功能 DLco% pred 对于预测 IPF 发生的 AUC 值分别为:0.9380、0.9700。其中 KL-6 的 cutoff 值敏感度 0.907,特异性 0.833;肺功能 DLco% pred 的 cutoff 值敏感度 0.937,特异性 0.889。KL-6 与 DLco% pred 预测 IPF 发生的临床效能均可靠。见图 1。

3 讨论

IPF 是一类难治性的间质性肺病,其进展速度快,治疗效果差,患者的死亡率居高不下^[9]。在过去十年中,除吡非尼酮、尼达尼布两个抗纤维化药物外,在治疗领域几乎没有新进展^[9]。上述抗纤维化药物虽然在一定程度上缓解了 IPF 患者的肺功能,但患者的生

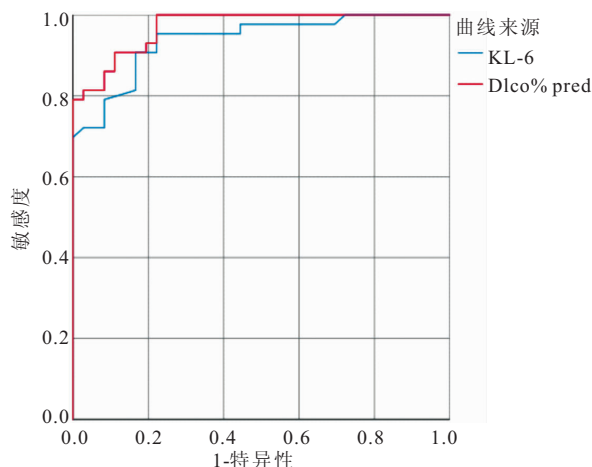


图 1 ROC 曲线统计血清 KL-6、肺功能 DLco% pred 对 IPF 发生的预测效能

Figure 1 ROC curve statistics serum KL - 6, DLco % Mr Pred lung function in IPF prediction efficiency

存期仍不理想。因此,寻找诊断 IPF 的生物标志物对疾病的早期判断、病情评估、临床预后具有重要的临床意义。与现有的诊断方法相比,血清标志物的检测操作简单,可以尽早地对 IPF 进行诊断,在整个疾病过程中可以动态地进行病情评估。

KL-6 是 AECs II 细胞膜上的糖类蛋白,在 I 型肺泡上皮细胞、细支气管上皮细胞表面也有少量表达^[10]。AECs II 在慢性损伤条件下,自身修复功能受损,过多分泌 KL-6 蛋白,诱导了成纤维细胞向肌成纤维细胞分化,促进胶原蛋白产生,加速了肺间质纤维化的进展,最终形成了终末期蜂窝肺的影像学表现^[11-12]。国外有学者已经发现了 KL-6 从上皮细胞脱落进入外周血循环中与结缔组织病肺间质病变程度明显相关,且随病的严重程度的变化,KL-6 在血液中的浓度会逐渐升高^[13-14]。在本研究结果中借助临床样本也发现了 KL-6 与 IPF 有关,KL-6 在 IPF 患者血清中的浓度要高于正常健康人群。这与 KL-6 在 IPF 进展中的基础研究报道是相符的。

呼吸困难往往是 IPF 患者最明显的临床症状,而当患者出现明显呼吸困难时,通常提示患者的肺部可能已经出现了纤维化^[15]。但要确诊 IPF 及评估病情严重程度仍需借助于传统的 HRCT 及肺功能检查项目。IPF 在 HRCT 的特征性表现是双下肺沿胸膜下分布的“蜂窝”影,肺功能则主要表现为限制性肺通气功能障碍和弥散功能障碍^[16]。通过上述两项检测可以间接反映其病理损伤程度,因为当肺间质中出现及肌成纤维细胞聚集及过度的胶原蛋白沉积的时候往往是造成肺间质增宽及“蜂窝”影的重要原因,同时这

也意味着 IPF 病情已进入晚期^[17-18]。在临床实践中,早期的 IPF 并无特异性的临床表现,又因为老年患者作为 IPF 发病的主要人群往往无法配合肺功能的实施给临床的诊断、评估病情及判断预后都成为目前临床面临的难题。

国外报道及本项目研究已经发现了 KL-6 在 IPF 患者与健康对照患者的临床样本中存在明显的差异性表达^[19-20]。鉴于这一发现,本项目推测 KL-6 对 IPF 的早期诊断、病情评估、判断预后均有帮助。研究中除了发现 IPF 患者血清和 BALF 中 KL-6 表达水平升高外,还发现了 KL-6 与肺功能指标中 FVC、FEV1% pred、DLco% pred 呈负性相关,同时 HRCT 显示肺纤维化程度、受累范围增加的 IPF 患者中,KL-6 的血清浓度也是升高的。在随访 IPF 患者期间,发生急性加重的患者的血清样本中 KL-6 的表达水平升高程度更为显著。此外,本研究通过 ROC 曲线分析结果发现,KL-6 在预测 IPF 发生机率中均有较高的效能。这些结果均提示 KL-6 可作为早期诊断 IPF、监测病情进展、判断预后的一项良好的临床参考指标。

尽管在 IPF 的研究领域中还有诸多问题尚不明确,但是生物标志物可以帮助解决 IPF 患者早期诊断、早期干预等精准医疗的重要问题。同时 IPF 新药的上市也迫切需要可靠的生物指标对其治疗效果进行精准评估。本研究虽然验证了 KL-6 在 IPF 患者临床样本中表达的临床意义,但其作为标志物分子联合诊断 IPF 的特异性、准确性还有待进一步扩大临床样本量进行深入研究。

4 结论

KL-6 表达水平的高低与 IPF 患者的肺功能参数、HRCT 评分、病情严重程度之间有明确的相关性,可作为 IPF 病情评估、预后判定的生物学指标。

【参考文献】

- [1] RICHELDI L, COLLARD H R, JONES M G. Idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Lancet, 2017, 389(10082):1941-1952.
- [2] SOMOGYI V, CHAUDHURI N, TORRISI S E, *et al.* The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: what is next? [J]. Eur Respir Rev, 2019, 28(153):190021.
- [3] COLLARD H R, RYERSON C J, CORTE T J, *et al.* Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194(3):265-275.
- [4] HEWLETT J C, KROPSKI J A, BLACKWELL T S. Idiopathic pulmonary fibrosis: Epithelial-mesenchymal interactions and emerging therapeutic targets [J]. Matrix Biol, 2018, 72: 112-127.
- [5] WEI P, XIE Y, ABEL P W, *et al.* Transforming growth factor

- (TGF)- β 1-induced miR-133a inhibits myofibroblast differentiation and pulmonary fibrosis [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(9): 670.
- [6] 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.
- [7] QIU M, CHEN Y, YE Q. Risk factors for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(3):1084-1092.
- [8] 韩茜, 罗群. 2018 年特发性肺纤维化诊断临床实践指南与 2018 年特发性肺纤维化诊断专家共识解读 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(12):923-925.
- [9] GLASS D S, GROSSFELD D, RENNA H A, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis: Molecular mechanisms and potential treatment approaches [J]. *Respir Investig*, 2020, 58(5):320-335.
- [10] DALESSANDRO M, BERGANTINI L, CAMELI P, *et al.* Serum KL-6 levels in pulmonary Langerhans' cell histiocytosis [J]. *Eur J Clin Invest*, 2020, 20:e13242.
- [11] YOKOYAMA A, KONDO K, NAKAJIMA M, *et al.* Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Respirology*, 2006, 11(2):164-168.
- [12] HUANG T H, KUO C W, CHEN C W, *et al.* Baseline plasma KL-6 level predicts adverse outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis receiving nintedanib: a retrospective real-world cohort study [J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1):165.
- [13] YOSHIKAWA T, OTSUKA M, CHIBA H, *et al.* Surfactant protein A as a biomarker of outcomes of anti-fibrotic drug therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1):27.
- [14] ELHAI M, AVOUAC J, ALLANORE Y. Circulating lung biomarkers in idiopathic lung fibrosis and interstitial lung diseases associated with connective tissue diseases: Where do we stand [J]? *Semin Arthritis Rheum*, 2020, 50(3):480-491.
- [15] WELLS A U, FLAHERTY K R, BROWN K K, *et al.* Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(5):453-460.
- [16] YAMAKAWA H, SATO S, TSUMIYAMA E, *et al.* Predictive factors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease analysed by modified HRCT classification of idiopathic pulmonary fibrosis according to the 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT criteria [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(12):5247-5257.
- [17] STEFANO A, GIOÈ M, RUSSO G, *et al.* Performance of Radiomics Features in the Quantification of Idiopathic Pulmonary Fibrosis from HRCT [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(5):306.
- [18] RAGHU G, VAN DEN BLINK B, HAMBLIN M J, *et al.* Effect of Recombinant Human Pentraxin 2 vs Placebo on Change in Forced Vital Capacity in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2018, 319(22):2299-2307.
- [19] DALESSANDRO M, BELLISAI F, BERGANTINI L, *et al.* Prognostic role of KL-6 in SSc-ILD patients with pleuroparenchymal fibroelastosis [J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(8):e13543.
- [20] 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.

(收稿日期: 2022-11-23; 修回日期: 2022-03-22; 编辑: 张翰林)