

结缔组织病相关肺间质病变患者 KL-6 水平 及与肺功能、炎症因子的相关性分析*

余家静 刘童 谭悦 王亚辉 李兴锐

(六安市人民医院风湿免疫科, 安徽 六安 237006)

【摘要】 目的 探讨结缔组织病相关肺间质病变(CTD-ILD)患者涎液化糖链抗原(KL-6)水平及与肺功能、炎症因子的相关性分析。方法 选取 2023 年 1 月—2024 年 6 月我院收治的 98 例 CTD-ILD 患者为研究对象,根据 GAP 分期标准,将患者分为轻度组($n=29$)、中度组($n=43$)和重度组($n=26$)。比较 3 组受试者入院时血清 KL-6、肺功能[用力肺活量(FVC)、一秒用力呼气容积(FEV1)、肺总量(TLC)、一氧化碳弥散量(DLCO)]、炎症因子[红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)]评估结果差异;经 Pearson 相关系数分析患者入院时血清 KL-6 水平与肺功能、炎症因子水平及病情严重程度的相关性;使用受试者工作特征曲线(ROC)评价 KL-6 水平、肺功能指标、炎症因子对 CTD-ILD 诊断的预测效能。结果 中度组和重度组入院时血清 KL-6、ESR、CRP、IL-6 水平显著高于轻度组($P<0.05$),且重度组高于中度组($P<0.05$);中度组和重度组患者入院时 FEV1%、FEV1/FVC%、TLC%、DLCO%数值低于轻度组,且重度组低于中度组($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,CTD-ILD 患者入院时血清 KL-6 水平与 ESR、CRP、IL-6 水平具有正相关性($r=0.248, 0.569, 0.346, P<0.05$),与 FEV1%、FEV1/FVC%、TLC%、DLCO%具有负相关性($r=-0.427, -0.319, -0.493, -0.622, P<0.05$)。ROC 曲线结果显示,血清 KL-6 的 AUC 均高于肺功能、炎症因子指标的 AUC 值,且具有较高的敏感度和特异度。根据患者病情严重程度,分为轻度亚组($n=29$)和中重度亚组($n=69$)。ROC 曲线结果显示,AUC 值为 0.755,截断值为 819.56 U/mL,敏感度为 73.91%,特异度为 79.31%。结论 在 CTD-ILD 患者中,血清 KL-6 水平与患者的肺功能及炎症指标具有较强的相关性,对评估 CTD-ILD 患者疾病发展进程和预后情况至关重要。

【关键词】 结缔组织病相关肺间质病变;涎液化糖链抗原;肺功能;炎症因子;相关性

【中图分类号】 R593.2;R563.1⁺3 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2025.11.019

KL-6 level in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease and its correlation with lung function and inflammatory factors

YU Jiajing, LIU Tong, TAN Yue, WANG Yahui, LI Xingrui

(Department of Rheumatology and Immunology, Luan People's Hospital, Luan 237006, Anhui, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the level of Krebs von den Lungen-6 (KL-6) in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease (CTD-ILD) and analyse its correlation with lung function and inflammatory factors. **Methods** Totally 98 patients with CTD-ILD admitted from January 2023 to June 2024 were selected as the research subjects. According to GAP staging criteria, the patients were divided into mild group, moderate group and severe group. The differences of serum KL-6, lung function [forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV1), total lung capacity (TLC), carbon monoxide diffusion capacity (DLCO)] and inflammatory factors [erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6)] were compared among the three groups. Pearson correlation coefficient was used to analyze the correlation between serum KL-6 level at admission and lung function, inflammatory factors levels and disease severity. Receiver operating characteristic curve (ROC) was ap-

基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(2022e07020053);六安市科技计划项目(2022lakj041)

通信作者:李兴锐,E-mail:13956113863@163.com

引用本文:余家静,刘童,谭悦,等.结缔组织病相关肺间质病变患者 KL-6 水平及与肺功能、炎症因子的相关性分析[J].西部医学,2025,37(11):

1673-1677. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2025.11.019

plied to evaluate the predictive efficiency of KL-6 level, lung function indicators and inflammatory factors in the diagnosis of CTD-ILD. **Results** 98 CTD-ILD patients were grouped according to the GAP staging criteria, including 29 cases in mild group, 43 cases in moderate group and 26 cases in severe group. The levels of serum KL-6, ESR, CRP and IL-6 in moderate group and severe group were significantly higher than those in mild group ($P < 0.05$), and the above levels in severe group were higher than those in moderate group ($P < 0.05$). The FEV1%, FEV1/FVC%, TLC% and DLCO% at admission were lower in moderate and severe groups than those in mild group, and the indicators were lower in severe group than those in moderate group ($P < 0.05$), the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum KL-6 level at admission was positively correlated with ESR, CRP and IL-6 levels in CTD-ILD patients ($r = 0.248, 0.569, 0.346, P < 0.05$), and was negatively correlated with FEV1%, FEV1/FVC%, TLC% and DLCO% ($r = -0.427, -0.319, -0.493, -0.622, P < 0.05$). ROC curve results indicated that the AUC value of serum KL-6 was higher than that of lung function and inflammatory factors, and it had high sensitivity and specificity. According to the severity of the patients' condition, they were divided into a mild subgroup ($n = 29$) and a moderately severe subgroup ($n = 69$). The results of the ROC curves showed an AUC value of 0.755, a cut-off value of 819.56 (U/mL), a sensitivity of 73.91% and a specificity of 79.31%. **Conclusion** In patients with CTD-ILD, serum KL-6 level has a strong correlation with lung function and inflammatory indicators, and it is very important for evaluating the disease progression and prognosis of patients with CTD-ILD.

【Key words】 Connective tissue disease-associated interstitial lung disease; Krebs von den Lungen-6; Lung function; Inflammatory factors; Correlation

间质性肺病(Interstitial lung disease, ILD)是一大类异质性肺部疾病,由数百种通常罕见的肺部病理组成,特点是肺实质受损,并由不同程度的炎症和纤维化介导^[1]。ILD可能由多种已知和未知的不同病因引起,其中结缔组织病(Connective tissue disease, CTD)引发的被称为结缔组织病相关肺间质病变(Connective tissue disease-associated interstitial lung disease, CTD-ILD)^[2]。高分辨率 CT 是鉴别早期 CTD-ILD 的重要手段,但是临床诊断受到成本、辐射和其他因素的限制。因此,鉴定能够识别 CTD-ILD 的生物标志物可以降低经济成本并增加治疗的及时性,从而改善患者的预后^[3]。涎液化糖链抗原(Krebs von den Lungen-6, KL-6)是一种循环高分子量粘蛋白样糖蛋白,主要在 II 型肺泡细胞和支气管上皮细胞中表达,用于确定 CTD-ILD 患者疾病严重程度的潜在生物标志物^[4],尽管 KL-6 在 CTD-ILD 领域的临床意义正在显现,但在 CTD-ILD 患者中 KL-6 水平与患者肺功能、炎症因子之间的相关性研究较少,对此类患者疾病严重程度诊断还需要进一步确认。本研究为了进一步了解血清 KL-6 在 CTD-ILD 患者中的作用,对患者 KL-6 与肺功能、炎症因子进行相关性分析,以期为该病的治疗及预后评估提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2023 年 1 月—2024 年 6 月我院收治的 98 例 CTD-ILD 患者为研究对象,根据 GAP 分期标准,分为轻度组($n = 29$),中度组($n = 43$),重度组($n = 26$)。其中男性 59 例,女性 39 例,年龄 22~63 岁,平均年龄(52.44 ± 5.29)岁。纳入标准:①符合

CTD-ILD 诊断标准^[5]。②年龄 ≥ 18 岁。③患者及家属知情并签署知情同意书。排除标准:①患有活动性或慢性感染。②患有恶性肿瘤。③合并其他肺部疾病,如结核病、慢性阻塞性肺病、肺部感染等。④其他原因引起的肺间质纤维化,如尘肺、放射性肺炎。该研究获本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 收集所有患者的性别、年龄、是否有吸烟史等。

1.2.2 KL-6 测定 采集所有入组患者的血液样本(10 mL),以 1 000 rpm 的速度离心 15 min 后,储存在 -80°C 下。解冻并适当稀释样本后,血清 KL-6 浓度($\mu\text{g}/\text{mL}$)通过乳胶增强免疫比浊法进行检测,正常参考值为 < 500 U/mL。

1.2.3 肺功能测定 肺功能检查由专业技术人员采用肺量计检测患者用力肺活量(Forced vital capacity, FVC)、一秒用力呼气容积(Forced expiratory volume in one second, FEV1)、肺总量(Total lung volume, TLC)、一氧化碳弥散量(Diffusing capacity for carbon monoxide, DLCO),并计算各指标百分比以及 FEV1/FVC%。

1.2.4 炎症因子测定 魏氏法检测患者红细胞沉降率(Erythrocyte sedimentation rate, ESR)水平,胶乳增强免疫比浊法检测患者 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)水平,酶联免疫吸附法检测白介素-6(Interleukin-6, IL-6)水平。

1.3 分组方法 根据 GAP 分期标准^[6],将 CTD-ILD 患者进行分级,评估内容包括性别、年龄、FVC/预计

值%及 DLCO/预计值%,每个指标赋予不同分值,GAP 等级越高,临床情况越严重,分为轻度组(0~3分)、中度组(4~5分)及重度组(6~8分)。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。连续变量表示采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)。分类变量描述为频率和百分比。如果数据呈正态分布,组间使用 t 检验或单因素方差分析比较连续变量的统计值。使用 χ^2 检验分析分类变量的统计值。使用 Pearson 相关系数分析 KL-6 与其他参数之间的关系,受试者工作特征曲线(ROC)计算预测效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般资料比较 3 组在性别、年龄、是否伴有吸烟史等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 3 组一般资料比较 [$n(\times 10^{-2})$, ($\bar{x} \pm s$)]

组别	n	性别		年龄(岁)	是否伴有吸烟史	
		男	女		是	否
轻度组	29	13(44.83)	16(55.17)	53.74±7.11	23(79.31)	6(20.69)
中度组	43	29(67.44)	14(32.56)	51.69±6.02	31(72.09)	12(27.91)
重度组	26	17(65.38)	9(34.62)	52.58±7.39	16(61.54)	10(38.46)
F/χ^2		4.093		0.804	2.138	
P		0.129		0.450	0.343	

2.2 不同病情严重程度患者入院时血清 KL-6 水平、肺功能、炎症因子水平比较 中度组和重度组入院时血清 KL-6、ESR、CRP、IL-6 水平显著高于轻度组($P < 0.05$),且重度组高于中度组($P < 0.05$);中度组和重度组患者入院时 FEV1%、FEV1/FVC%、TLC%、DLCO% 数值低于轻度组,且重度组低于中度组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 不同病情严重程度患者血清 KL-6 水平、肺功能、炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum KL-6, lung function and inflammatory factors in patients with different disease severities

组别	n	KL-6(U/mL)	FEV1%	FEV1/FVC%	TLC%	DLCO%	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)
轻度组	29	675.34±15.27	88.62±10.29	72.64±6.95	90.72±7.23	76.72±5.66	18.24±1.57	13.84±1.81	9.85±1.23
中度组	34	891.20±19.50 ^①	76.59±8.94 ^①	63.49±4.38 ^①	84.29±5.67 ^①	62.54±7.20 ^①	26.74±4.84 ^①	19.54±2.28 ^①	18.64±2.13 ^①
重度组	26	1 225.02±22.41 ^{①②}	70.24±7.42 ^{①②}	52.53±5.16 ^{①②}	75.84±6.41 ^{①②}	54.51±6.84 ^{①②}	32.46±5.20 ^{①②}	27.27±4.16 ^{①②}	31.52±4.27 ^{①②}
t		5 676.053	30.240	93.309	37.645	79.348	79.611	158.788	447.504
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,① $P < 0.05$;与中度组比较,② $P < 0.05$ 。

2.3 CTD-ILD 患者血清 KL-6 与临床指标的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示,CTD-ILD 患者入院时血清 KL-6 水平与 ESR、CRP、IL-6 水平具有正相关性($r = 0.248, 0.569, 0.346, P < 0.05$),与 FEV1%、FEV1/FVC%、TLC%、DLCO% 具有负相关性($r = -0.427, -0.319, -0.493, -0.622, P < 0.05$),见表 3。

表 3 患者血清 KL-6 与临床指标的相关性分析

Table 3 Correlation between serum KL-6 and clinical indicators

指标	FEV1%	FEV1/FVC%	TLC%	DLCO%	ESR	CRP	IL-6
r	-0.427	-0.319	-0.493	-0.622	0.248	0.569	0.346
P	0.001	0.029	<0.001	<0.001	0.042	0.018	0.027

2.4 血清 KL-6、肺功能、炎症因子对 CTD-ILD 的预测价值 绘制 ROC 曲线结果显示,血清 KL-6 的 AUC 均高于肺功能、炎症因子指标的 AUC 值,且具有较高的敏感度和特异度,见表 4、图 1。

2.5 血清 KL-6 对 CTD-ILD 病情程度的诊断效能 根据患者病情严重程度,分为轻度亚组($n = 29$)和中重度亚组($n = 69$),轻度亚组的血清 KL-6 水平为(675.34 ± 15.27)U/mL,中重度亚组为($1 016.99 \pm 35.52$)U/mL。绘制 ROC 曲线结果显示,AUC 值为

表 4 血清 KL-6、肺功能、炎症因子对 CTD-ILD 的 ROC 曲线参数

Table 4 ROC curve parameters of serum KL-6, lung function and inflammatory factors on CTD-ILD

指标	截断值	敏感度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
KL-6	882.36	87.69	92.86	0.894	0.829~0.959
FEV1%	80.51	18.46	11.90	0.142	0.066~0.218
FEV1/FVC%	65.11	16.92	9.52	0.131	0.058~0.203
TLC%	91.60	9.23	19.05	0.102	0.041~0.162
DLCO%	65.13	12.31	95.24	0.103	0.037~0.170
ESR	26.91	72.31	92.86	0.856	0.783~0.929
CRP	18.17	90.77	78.57	0.846	0.756~0.937
IL-6	6.48	92.31	83.33	0.878	0.799~0.957

0.755,截断值为 819.56 U/mL,敏感度为 73.91%,特异度为 79.31%,见图 2。

3 讨论

ILD 是 CTD 患者内脏受累的重要表现,CTD-ILD 是由自身免疫反应引起的肺泡上皮不同程度的炎症和纤维化^[7]。CTD-ILD 早期表现为渗出性肺泡炎,晚期胶原纤维广泛沉积,导致不可逆的肺纤维化和肺功能障碍。CTD-ILD 引起的肺功能减退直接导致患者死亡率增加,影响患者预后^[8]。该病发病机制复杂,治疗手段有限,致残率高,死亡率高,早期诊断

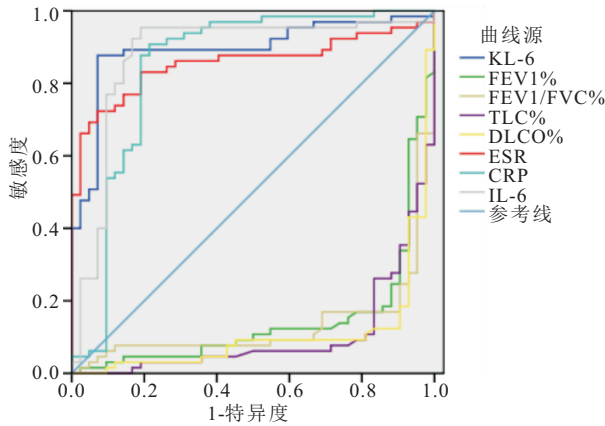


图 1 血清 KL-6、肺功能、炎症因子对 CTD-ILD 预测价值的 ROC 曲线
Figure 1 ROC curves of serum KL-6, lung function and inflammatory factors on CTD-ILD

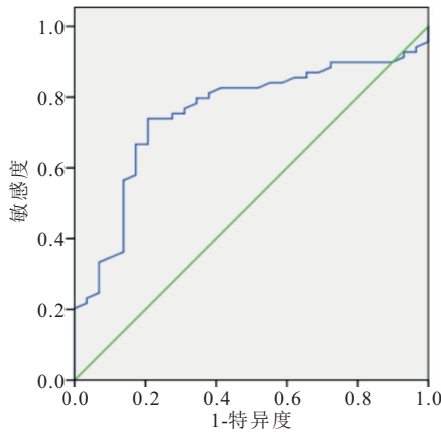


图 2 血清 KL-6 对 CTD-ILD 病情程度的 ROC 曲线
Figure 2 ROC curve of serum KL-6 on severity of CTD-ILD

和有效评估对改善临床预后至关重要,但是目前没有单一可靠的生物标志物可用于预测疾病进展或治疗反应,或用于与其他纤维化疾病(如非特异性间质性肺炎和过敏性肺炎)进行鉴别诊断。

CTD-ILD 患者肺功能降低是造成其喘息气短、咳嗽的主要原因,肺功能测试是用于诊断和评估 CTD-ILD 的主要方式之一,如 DLCO 能够评估弥散功能受损的严重程度^[9]。本研究结果显示,血清 KL-6 水平与 CTD-ILD 患者的 FEV1%、FEV1%/FVC%、TLC%、DLCO% 等肺功能指标呈负相关,高表达说明患者肺功能相对越差,这与 El-Beheidy 等^[10] 研究结果一致。主要是因为,一方面,CTD-ILD 患者常表现为限制性通气功能障碍及弥散障碍,而肺功能参数在评估患者通气功能方面至关重要,在疾病病变累及肺脏时肺功能指标出现不同程度的降低。另一方面,鉴于 KL-6 不是肺泡表面活性物质,KL-6 的过量产生可能影响原有表面活性物质的表达,导致肺泡扩张,进而破坏肺顺应性,导致通气功能障碍和远期肺损伤。并且 KL-6 对肺成纤维细胞具有促纤维化和抗凋亡作

用,高水平 KL-6 是 TGF- β 信号传导和纤维化的触发因素,进一步影响肺泡细胞的自我更新及代谢功能,并且还会抑制细胞外基质的降解并促进细胞外基质的过度合成,导致肺部纤维化的发生^[11]。在类风湿关节炎引起的 ILD 患者中,也证实患者的血清 KL-6 与 TLC% 等指标呈显著负相关^[12]。Xing 等^[13] 研究证实,KL-6 有望成为诊断 CTD-ILD 和评估其严重程度的最有前景的生物标志物,且诊断价值不受药物干扰。

ILD 代表了一大类弥漫性肺实质损伤模式,其特征是不同程度的炎症和纤维化,这是 CTD 患者的常见表现,也是导致严重发病率和死亡率的主要原因^[14]。本研究结果显示,患者 KL-6 与炎性 CRP、ESR、IL-6 指标为显著正相关关系。CRP 是一种同型五聚体急性期反应蛋白,是全身炎症先天免疫反应的一部分,被发现是疾病严重程度和 ILD 生存的预测生物标志物,并可识别需要强化治疗的患者^[15]。Karadeniz 等^[16] 指出,COVID-19 患者的 KL-6 值与 CRP 之间存在显著相关性。ESR 为临床上常用炎性指标,通过检测红细胞沉降速度进行疾病诊断,在 CTD 疾病活动时可升高^[17]。IL-6 可激活 B 细胞、T 细胞起到促炎作用,是参与慢性炎症反应的主要炎症因子之一^[18]。CTD-ILD 患者中肺组织存在着炎症,故 CRP、ESR、IL-6 水平明显上升。在间质或气道发生炎症或非炎症损伤的情况下,II 型肺泡上皮细胞会增殖并参与正常再生或病理性慢性过程,导致 II 型肺泡上皮细胞增生,这些细胞分泌多种参与局部炎症反应的细胞因子和蛋白质,这些蛋白质中就包括 KL-6,因此 KL-6 及炎性指标均与 CTD-ILD 密切相关,且二者之间为正相关关系。

本研究结果表明,在 CTD-ILD 患者中,重度患者血清 KL-6 水平显著高于轻中度患者,表明重度患者血清 KL-6 水平上升程度更高,且血清 KL-6 的 AUC 为 0.894,敏感度为 87.69%,特异度为 92.86%,说明该指标在 CTD-ILD 患者中具有较高的预测价值。原因在于,KL-6 主要表达于 II 型肺泡上皮细胞表面,受损的肺泡上皮细胞释放大量的 KL-6,可引起成纤维细胞聚集,抑制成纤维细胞凋亡^[19]。肺泡受损时,血液交换屏障通透性增加,KL-6 大量进入血液,导致血清 KL-6 水平升高^[20]。本研究的局限性在于,为单中心设计,可能会导致选择偏差并影响结果,因此后续有必要进行进一步的多中心研究来解决这些局限性,并提高对 KL-6 在 CTD-ILD 患者中的临床效用的理解。

4 结论

CTD-ILD 患者血清 KL-6 水平与肺功能、炎症反应

联系密切,血清 KL-6 可作为预测 CTD-ILD 的有效指标。

【参考文献】

- [1] 王庆保,朱俊,张兰慧,等.血清肿瘤标志物对类风湿性关节炎相关间质性肺病的诊断价值研究[J].中国现代医学杂志,2024,34(10):66-71.
- [2] 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]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11(1): 45-54.
- [3] 王冬梅,袁宝军,高利常,等. CTD-ILD 患者血清 YKL-40 和 CCL18 水平的变化及意义[J].天津医药,2023,51(2):198-202.
- [4] CAMBIER M, HENKET M, FRIX A N, *et al.* Increased KL-6 levels in moderate to severe COVID-19 infection[J]. *PLoS One*, 2022, 17(11): e0273107.
- [5] 邹庆华,路跃武,周京国,等. 结缔组织病相关间质性肺疾病诊疗规范[J].中华内科杂志,2022,61(11):1217-1223.
- [6] LEY B, RYERSON C J, VITTINGHOFF E, *et al.* A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Ann Intern Med*, 2012, 156(10): 684-691.
- [7] 颜菲,范观止,刘一平,等.血清肿瘤标志物检测在结缔组织病相关间质性肺病患者中的临床意义[J].中国医科大学学报,2023,52(2):153-159.
- [8] WEI F Q, ZHANG X R, YANG S N, *et al.* Evaluation of the clinical value of KL-6 and tumor markers in primary sjögren's syndrome complicated with interstitial lung disease[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(15): 4926.
- [9] 郭红红,金红阳,曹珊,等.结缔组织病相关间质性肺疾病的 HRCT 定量评估方法对比[J].放射学实践,2023,38(11):1399-1408.
- [10] EL-BEHEIDY R, DOMOUKY A M, ZIDAN H, *et al.* Serum KL-6 as predictive and prognostic marker of interstitial lung disease in childhood connective tissue diseases: a pilot study[J]. *Reumatismo*, 2021, 73(3). DOI: 10.4081/REUMATISMO.2021.1399.
- [11] PARK H K, YOON C S, NA Y O, *et al.* Serum KL-6 levels predict the occurrence and severity of treatment-related interstitial lung disease in lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 18126.
- [12] 宿利清,王立红,高俊珍,等.血清 KL-6 水平对类风湿关节炎合并间质性肺病的预测及其与预后的关系[J].中国免疫学杂志,2024,40(5):1108-1113.
- [13] XING H F, LIANG H P. The clinical value of KL-6 for predicting the occurrence and severity of connective tissue disease-associated interstitial lung disease is not affected by CTD type or treatment[J]. *PeerJ*, 2024, 12: e17792.
- [14] 任英,胡银秀,李羽,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值和血小板/淋巴细胞比值与结缔组织病相关间质性肺疾病活动性的关系[J].空军军医大学学报,2023(1):82-86.
- [15] SHADRACH B J, DUTT N, ELHENCE P, *et al.* Clinical utility of bronchoalveolar lavage neutrophilia and biomarkers for evaluating severity of chronic fibrosing interstitial lung diseases [J]. *Cureus*, 2023, 15(7): e42162.
- [16] KARADENIZ H, AVANOĞLU GÜLER A, ÖZGER H S, *et al.* The prognostic value of lung injury and fibrosis markers, KL-6, TGF- β 1, FGF-2 in COVID-19 patients[J]. *Biomark Insights*, 2022, 17: 11772719221135443.
- [17] 翁翠琦,陈玉梅,蒋蕾,等.小儿肺炎支原体肺炎血清 CRP、PCT、ESR 水平与病情严重程度的关系[J].中华医院感染学杂志,2022,32(8):1220-1223.
- [18] 丁苗,陈群.老年重症肺炎患者血清 D-二聚体、IL-6、BNP 和 ChE 水平及与病情严重程度及预后的关系[J].中国老年学杂志,2024,44(4):819-821.
- [19] 申福国,杨钰,孔维丽,等.肺结核病合并骨结核患者血清中 KL-6 和 OPN 表达及临床意义[J].中国防痨杂志,2024,46(S1):91-93.
- [20] BALCI A, DÜZ ME, VURMAZ A, *et al.* Comprehensive biomarker analysis of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung disease with healthy individuals[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(12): 5468-5479.
- (收稿日期:2024-10-14;修回日期:2025-09-05;编辑:刘灵敏)
- (上接第 1672 页)
- [16] WANG Y H, TANG H, CHEN E Q. Quantitative Measurement of Serum HBcrAg Can Be Used to Assess the Feasibility of Safe Discontinuation of Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B[J]. *Viruses*, 2024, 16(4): 529.
- [17] LIN J, JIANG S, CHEN X, *et al.* The significance of detecting HBV pgRNA and HBcrAg in HBV patients treated with NAs [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(14): 37752.
- [18] OHKUBO M, FUKUDA K, CHIBA S, *et al.* Impact of HBcrAg levels on HBsAg seroconversion after HBV rebound: a case report[J]. *J Pharm Health Care Sci*, 2023, 9(1): 52.
- [19] SUZUKI T, MATSUURA K, WATANABE T, *et al.* Kinetics of HBcrAg and HBsAg using highly sensitive iTACT assays in chronic hepatitis B patients with HBsAg seroclearance [J]. *J Med Virol*, 2023, 95(9): e29109.
- [20] 林欣其,肖丽. HBV pgRNA 在慢性乙型肝炎感染者治疗中的临床价值[J].肝脏,2024,29(2):240-243.
- [21] 陈慧娟,李伟,陈家盛,等.慢性乙型肝炎病人经核苷(酸)药物治疗后血清 HBVpgRNA 的检测及其临床意义[J].蚌埠医学院学报,2023,48(7):913-916,921.
- [22] KAN K, WONG D K, HUI R W, *et al.* Anti-HBc: a significant host predictor of spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients - a retrospective longitudinal study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2023, 23(1): 348.
- [23] PAPANICOLAOU G V, LEKAKIS V, VOULGARIS T, *et al.* Hepatitis B virus reactivation associated with new classes of immunosuppressants and immunomodulators: A systematic review, meta-analysis, and expert opinion[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(6): 1670-1689.
- [24] 易世豪,文娟,王欢.肝脏类器官在乙型肝炎病毒研究中的应用进展[J].遵义医科大学学报,2025,48(4):408-413.
- (收稿日期:2024-06-04;修回日期:2025-09-05;编辑:刘灵敏)