

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.10.011

文章编号: 1005-8982 (2024) 10-0066-06

临床研究·论著

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*

王庆保¹, 朱俊¹, 张兰慧², 陈首慧¹, 刘亚婷¹, 卜素¹, 胡立¹, 张波克¹

(安徽中医药大学第一附属医院 1. 检验中心, 2. 影像中心, 安徽 合肥 230031)

摘要: **目的** 检测血清肿瘤标志物在类风湿性关节炎(RA)患者中的表达, 探讨相关肿瘤标志物对类风湿性关节炎并发间质性肺病(RA-ILD)的诊断价值。 **方法** 回顾性分析2021年1月—2023年4月在安徽中医药大学第一附属医院风湿科住院的101例RA患者的病历资料。根据高分辨率CT(HRCT)确诊RA-ILD患者31例(RA-ILD组), 类风湿性关节炎不伴间质性肺病(RA-non-ILD)患者70例(RA-non-ILD组)。收集两组患者的病历资料及抗环瓜氨酸肽抗体(anti-CCP)、类风湿因子(RF)、C反应蛋白(CRP)、血细胞沉降率(ESR)等实验室检测数据。采用化学发光法检测甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)、糖类抗原153(CA15-3)、糖类抗原199(CA199)、细胞角蛋白-19片段(CA21-1)和人附睾蛋白4(HE4)的表达。 **结果** RA-ILD组血清RF、CRP、ESR水平均高于RA-non-ILD组($P < 0.05$)。RA-ILD组血清CA125、HE4水平均高于RA-non-ILD组($P < 0.05$)。 < 50岁、50~< 60岁、≥ 60岁RA-non-ILD患者血清HE4水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。全年龄段(35~72岁)RA-ILD组HE4水平高于≥ 60岁RA-non-ILD组($P < 0.05$)。受试者工作特征曲线分析结果显示, HE4、CA125、RF、CRP、ESR诊断RA-ILD的最佳截断值分别为42.45 pmol/L、19.85 u/mL、112.00 KIU/L、18.23 mg/L和54.50 mm/h, 曲线下面积(AUC)分别为0.817、0.672、0.668、0.676和0.729, 敏感性分别为80.00%、38.71%、64.52%、58.06%和58.06%, 特异性分别为74.29%、94.29%、67.14%、77.14%和85.71%。本研究将HE4、CA125分别与RF、CRP、ESR进行联合诊断时发现, HE4与RF、CRP、ESR联合诊断时的AUC为0.874, 敏感性和特异性分别为84.29%和80.65%; CA125与RF、CRP、ESR联合诊断时的AUC为0.752, 敏感性和特异性分别为74.29%和58.06%。 **结论** 血清肿瘤标志物中HE4对RA-ILD的诊断效能最佳, 且与RA活动性指标联合诊断RA-ILD具有良好的临床应用价值。

关键词: 类风湿性关节炎; 间质性肺病; 肿瘤标志物; 人附睾蛋白4

中图分类号: R593.22; R563.1

文献标识码: A

Diagnostic value of serum tumor markers for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease*

Wang Qing-bao¹, Zhu Jun¹, Zhang Lan-hui², Chen Shou-hui¹, Liu Ya-ting¹, Bu Su¹, Hu Li¹, Zhang Bo-ke¹

(1. Clinical Laboratory Center, 2. Medical Imaging Center, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230031, China)

Abstract: Objective To detect the serum levels of tumor markers in patients with rheumatoid arthritis (RA), and to explore the diagnostic value of serum tumor markers for RA-associated interstitial lung disease (RA-ILD). **Methods** We retrospectively analyzed the medical records of 101 patients with RA hospitalized in the Department of Rheumatology of our hospital from January 2021 to April 2023, with 31 patients with RA-ILD diagnosed based on high-resolution CT (HRCT) (RA-ILD group) and 70 RA patients without ILD (RA-non-ILD group). The clinical

收稿日期: 2023-07-14

* 基金项目: 安徽省高等学校自然科学研究重点项目(No: KJ2020A0417)

[通信作者] 张波克, E-mail: zhb2011@163.com; Tel: 15375053958

data and laboratory test data including anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP antibody), rheumatoid factor (RF), C-reactive protein (CRP), and erythrocyte sedimentation rate (ESR) of the two groups of patients were collected. The expressions of alpha-fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA-125), carbohydrate antigen 15-3 (CA15-3), carbohydrate antigen 199 (CA-199), cytokeratin-19 fragment (CA21-1) and human epididymis protein 4 (HE4) were detected by chemiluminescent immunoassay. **Results** The levels of RF, CRP, and ESR in the RA-ILD group were higher than those in the RA-non-ILD group ($P < 0.05$). The levels of HE4 and CA125 in the RA-ILD group were higher than those in the RA-non-ILD group ($P < 0.05$). There was no difference in the serum level of HE4 among patients in the RA-non-ILD group aged < 50 years, aged 50 to < 60 years, and aged ≥ 60 years ($P > 0.05$). The levels of HE4 in patients of the RA-ILD group across the entire age range (35 to 72 years old) were higher than those of the RA-non-ILD group aged ≥ 60 years ($P < 0.05$). The ROC curve analysis showed that optimal cut-off values of HE4, CA125, RF, CRP and ESR for diagnosing RA-ILD were 42.45 pmol/L, 19.85 u/mL, 112.00 KIU/L, 18.23 mg/L, 54.50 mm/h, with the areas under the ROC curves (AUCs) being 0.817, 0.672, 0.668, 0.676, and 0.729, the sensitivities being 80.00%, 38.71%, 64.52%, 58.06%, and 58.06%, and the specificities being 74.29%, 94.29%, 67.14%, 77.14%, and 85.71%, respectively. We combined HE4 or CA125 with RF, CRP, and ESR for diagnosis and found that the combined detection of HE4, RF, CRP, and ESR yielded an AUC of 0.874, with the sensitivity and specificity being 84.29% and 80.65%, respectively, and that the combined detection of CA125, RF, CRP, and ESR yielded an AUC of 0.752, with the sensitivity and specificity being 74.29% and 58.06%, respectively. **Conclusion** Among the serum tumor markers, HE4 has the best diagnostic efficacy for RA-ILD, and its combination with activity indicators of RA holds significant clinical value for the diagnosis of RA-ILD.

Keywords: rheumatoid arthritis; interstitial lung disease; tumor markers; HE4

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种常见的系统性自身免疫性疾病, 约 40% RA 患者可能合并关节外表现。间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 是 RA 患者常见的并发症, 也是导致 RA 患者病死率极高的一个主要原因^[1]。据报道, 类风湿性关节炎相关间质性肺病 (rheumatoid arthritis related interstitial lung disease, RA-ILD) 患者的死亡风险是类风湿性关节炎不伴间质性肺病 (RA without ILD, RA-non-ILD) 患者的 2 倍^[2]。因此, 早期诊断和监测疾病进展显得尤为重要。目前, RA-ILD 主要通过高分辨率 CT (high resolution CT, HRCT) 进行诊断^[3-4]。但 HRCT 的设备成本及电离辐射可能会限制其临床应用, 而病理检查中穿刺导致的肺组织损伤也是不可避免的。寻找与 RA-ILD 相关的血清标志物迫在眉睫。肿瘤标志物主要指肿瘤细胞异常合成的生物物质, 或由于机体对肿瘤刺激而生成的物质。近年来, 已发现血清肿瘤标志物与结缔组织病并发 ILD 密切相关, 如较高的血清糖类抗原 153 (carbohydrate antigen 15-3, CA15-3)、糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125) 与 RA-ILD 风险的增加有关^[5-6]。因此, 肿瘤标志物的评估对发现和诊断 RA-ILD 具有重要的临床意义。本研究旨在分析相关血清肿瘤标志物在早期诊断 RA-ILD 中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2021 年 1 月—2023 年 4 月在安徽中医药大学第一附属医院风湿科住院的 101 例 RA 患者的病历资料。纳入标准: ①年龄 > 18 周; ②符合美国风湿病学会 (ACR)^[7] 的 RA 诊断标准。排除标准: ①其他肺部疾病, 如肺部感染、肺结核、慢性阻塞性肺气肿和尘肺病等; ②恶性肿瘤病或其他可能影响肿瘤标志物水平的疾病。本研究经医院医学伦理委员会批准 (伦理号: 2022MCZQ09), 所有患者对临床各项检查知情并签署知情同意书。

1.2 HRCT 检查

所有 RA 患者进行 HRCT 肺部检查 (德国西门子公司 SOMATOM Definition AS 型 64 排 128 层螺旋 CT), 影像结果由高年资影像科医师进行判读。根据 ILD 的影像形态学特点 (单侧或局限分布的斑点状、斑片状磨玻璃影或网格影等) 确诊 RA-ILD 患者 31 例 (RA-ILD 组), RA-non-ILD 患者 70 例 (RA-non-ILD 组)。

1.3 临床资料收集

从病历资料中收集资料, 包括: 性别、年龄、病程、吸烟史、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、类风湿因子 (rheumatoid factor, RF)、抗环瓜氨酸肽抗体

(anti-cyclic citrullinated peptide antibody, anti-CCP)。

1.4 化学发光法检测血清肿瘤标志物

采集患者晨起空腹静脉血约 5 mL, 3 000 r/min 离心 5 min 取血清。采用化学发光法检测甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 199(carbohydrate antigen 199, CA199)、细胞角蛋白-19 片段(cytokeratin-19 fragment, CA21-1)、人附睾蛋白 4(human epididymis protein 4, HE4)、CA125、CA153 的表达。i2000 全自动化学发光分析仪及其配套试剂盒购自美国雅培公司。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 和 GraphPad Prism 8.0 统

计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数和四分位数 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 比较用 t 检验或方差分析或秩和检验, 多组间进一步两两比较用 Holm-Sidak 检验。计数资料以构成比或率(%)表示, 比较用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较

RA-ILD 组与 RA-non-ILD 组性别构成、年龄、RA 病程、吸烟比较, 经 t 或 χ^2 或秩和检验, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较

组别	<i>n</i>	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	RA 病程/[年, $M(P_{25}, P_{75})$]	吸烟 例(%)
RA-non-ILD 组	70	3/67	52.90 \pm 7.57	8.00 (3.00, 14.25)	2(2.86)
RA-ILD 组	31	1/30	56.29 \pm 8.86	12.00 (5.00, 16.00)	1(3.22)
$\chi^2/t/Z$ 值		0.252	1.969	1.408	0.101
<i>P</i> 值		0.801	0.052	0.159	0.920

2.2 健康肺与间质性肺病 HRCT 影像学表现

HRCT 健康肺部肺窗显示两肺纹理正常或稍显增多, 走行规整, 边界清楚, 纵隔未见明显移位, 气管及各叶支气管管腔通畅(见图 1A)。两肺间质性改变主要表现为肺窗显示两肺纹理稍显增多, 走行欠规整, 两下肺近胸膜下可见多发网格状、斑点状及磨玻璃影等, 部分边界欠清(见图 1B~D)。

2.3 两组患者血清活动性指标比较

RA-ILD 组与 RA-non-ILD 组血清 anti-CCP 水平比较, 经秩和检验, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。RA-ILD 组与 RA-non-ILD 组血清 RF、CRP、ESR 水平比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); RA-ILD 组血清 RF、CRP、ESR 水平均高于 RA-non-ILD 组。见表 2。

2.4 两组患者血清肿瘤标志物水平比较

RA-ILD 组与 RA-non-ILD 组血清 AFP、CEA、

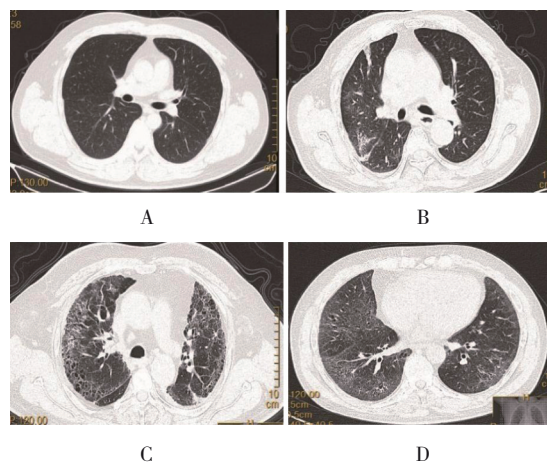


图 1 健康肺和间质性肺病的 HRCT 影像学表现
A: 健康肺; B: 肺部呈斑片状影; C: 肺部呈网格状高密度影; D: 肺部呈磨玻璃影和网格影。

图 1 健康肺和间质性肺病的 HRCT 影像学表现

CA199、CA153、CA211 水平比较, 经 t 或秩和检验, 差

表 2 两组患者血清活动性指标比较 $M(P_{25}, P_{75})$

组别	<i>n</i>	anti-CCP/(RU/mL)	RF/(KIU/L)	CRP/(mg/L)	ESR/(mm/h)
RA-non-ILD 组	70	73.80(13.20, 182.50)	49.90(27.88, 175.00)	6.61(2.17, 15.85)	31.50(20.75, 47.25)
RA-ILD 组	31	156.0(30.80, 360.00)	145.0(49.90, 267.60)	22.68(4.84, 39.60)	60.00(29.00, 69.00)
<i>Z</i> 值		1.927	2.165	2.805	3.657
<i>P</i> 值		0.054	0.030	0.005	0.000

异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。然而, RA-ILD 组与 RA-non-ILD 组血清 CA125、HE4 水平比较, 经秩和检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); RA-ILD 组

血清 CA125、HE4 水平均高于 RA-non-ILD 组。见表 3。

表 3 两组患者血清肿瘤标志物水平比较

组别	<i>n</i>	AFP/(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	CEA/[ng/mL, M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	CA199/[u/mL, M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	CA153/[u/mL, M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	CA211/[ng/mL, M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	CA125/[u/mL, M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	HE4/[pmol/mL, M(P ₂₅ ,P ₇₅)]
RA-non-ILD组	70	2.47 ± 1.06	1.53(1.07, 2.41)	2.68(2.00, 4.68)	8.55(6.70, 11.60)	1.24(0.93, 1.67)	12.35(9.20, 15.98)	37.45(31.88, 43.10)
RA-ILD组	31	2.42 ± 1.17	1.69(1.27, 3.17)	3.41(2.00, 8.67)	9.80(7.00, 14.50)	1.39(1.07, 1.93)	16.60(10.90, 22.70)	48.90(43.03, 66.35)
<i>t</i> / <i>Z</i> 值		0.236	1.568	1.454	1.502	1.473	2.754	5.002
<i>P</i> 值		0.814	0.117	0.146	0.133	0.141	0.006	0.000

2.5 两组不同年龄段患者 HE4 表达水平比较

HE4 水平受女性年龄和绝经的影响, 将 RA-non-ILD 组根据年龄段分为 3 组: < 50 岁、50 ~ < 60 岁、≥ 60 岁, 3 组患者 HE4 水平分别为 (36.00 ± 7.10)、(37.86 ± 7.80)、(42.09 ± 8.97) pmol/mL, 经方差分析, 差异无统计学意义 ($F = 2.534, P = 0.087$)。

全年龄段 (35 ~ 72 岁) RA-ILD 组 HE4 为 52.60 (43.58, 66.35) pmol/mL, 与 ≥ 60 岁 RA-non-ILD 组患者 HE4 水平比较, 经秩和检验, 差异有统计学意义 ($Z = 2.437, P = 0.014$); 全年龄段 RA-ILD 组 HE4 水平高于 ≥ 60 岁 RA-non-ILD 组。

2.6 血清肿瘤标志物与活动性指标对 RA-ILD 的诊断价值

ROC 曲线分析结果显示, HE4、CA125、RF、CRP、ESR 诊断 RA-ILD 的最佳截断值分别为 42.45 pmol/L、19.85 u/mL、112.00 KIU/L、18.23 mg/L、54.50 mm/h, 曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.817、0.672、0.668、0.676 和 0.729, 敏感性分别为

80.00%、38.71%、64.52%、58.06% 和 58.06%, 特异性分别为 74.29%、94.29%、67.14%、77.14% 和 85.71%。本研究将 HE4、CA125 分别与 RF、CRP、ESR 进行联合诊断时发现, HE4 与 RF、CRP、ESR 联合诊断时的 AUC 为 0.874, 敏感性和特异性分别为 84.29% 和 80.65%; CA125 与 RF、CRP、ESR 联合诊断时的 AUC 为 0.752, 敏感性和特异性分别为 74.29% 和 58.06%。见图 2 和表 4。

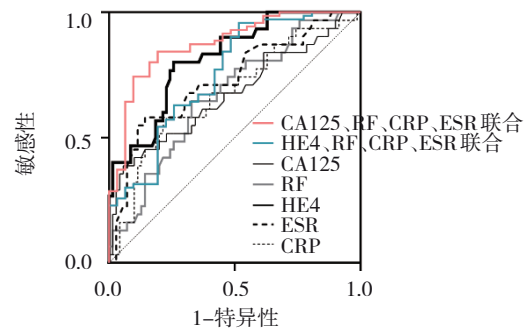


图 2 HE4、CA125、RF、CRP、ESR 单独及联合诊断 RA-ILD 的 ROC 曲线

表 4 HE4、CA125、RF、CRP、ESR 单独及联合诊断 RA-ILD 的效能分析

指标	最佳截断值	AUC	95% CI		敏感性/ %	95% CI		特异性/ %	95% CI	
			下限	上限		下限	上限		下限	上限
HE4	42.45 pmol/L	0.817	0.730	0.903	80.00	0.627	0.905	74.29	0.630	0.831
CA125	19.85 u/mL	0.672	0.551	0.794	38.71	0.238	0.562	94.29	0.862	0.978
RF	112.00 KIU/L	0.668	0.556	0.779	64.52	0.470	0.789	67.14	0.555	0.770
CRP	18.23 mg/L	0.676	0.559	0.792	58.06	0.408	0.736	77.14	0.661	0.854
ESR	54.50 mm/h	0.729	0.618	0.839	58.06	0.408	0.736	85.71	0.757	0.921
联合 1		0.752	0.645	0.859	74.29	0.630	0.831	58.06	0.408	0.736
联合 2		0.874	0.801	0.947	84.29	0.740	0.910	80.65	0.637	0.908

注: 联合 1: CA125+RF+ESR+CRP; 联合 2: HE4+RF+ESR+CRP。

3 讨论

间质性肺病是 RA 的一种常见肺部并发症, 严重危及患者的生命健康。虽然影像学检查和穿刺病理检查均对 ILD 的诊断、监测具有很好的临床价值, 但由于辐射、损伤等限制了这些方法的临床应用。RA-ILD 的生物标志物主要包括与肺泡上皮细胞损伤、纤维增生和细胞外基质重塑、免疫功能等相关的标志物, 如肺部表面活性物质蛋白 A 和 D^[8], 涎液化糖链抗原 (krebs von den lungen-6, KL-6)^[9], 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs)^[10] 及各种细胞因子^[11-13]。然而, 由于检测方法的不成熟, 部分生物标志物如细胞因子不稳定性等原因, 临床上未广泛开展, 因此需要继续寻找敏感性高、重复性好的生物标志物。肿瘤标志物是由肿瘤细胞或肿瘤微环境中其他细胞合成和分泌的物质, 常被用于预测、诊断和监测肿瘤的存在与进展。除了肿瘤细胞, 肿瘤标志物可以由炎症细胞产生, 并可能在炎症的持续存在中发挥重要作用, 这可能是在没有肿瘤的免疫相关性疾病中也能观察到肿瘤标志物升高的原因之一。有研究发现, 由于部分肿瘤标志物属粘液糖蛋白, 这些肿瘤标志物可能与 ILD 存在特殊的相关性, 且与 RA 无关, 提示肿瘤标志物水平高的 RA 患者可能更容易发生 ILD^[14-15]。此外, 相对于其他生物标志物, 血清肿瘤标志物稳定性更好, 且检测方法更加成熟完善。但是有关肿瘤标志物在 RA-ILD 患者中表达水平变化的研究较少, 其诊断价值不十分清楚。

目前 RA-ILD 患者肿瘤标志物水平升高的原因仍不清楚, 可能与 ILD 患者肺部持续损伤、过度修复、上皮细胞凋亡及纤维母细胞病灶形成等有关。有研究发现, CA125、CA199、CEA 可以反映肺部上皮细胞的增殖与分泌, 是肺部上皮损伤的生物标志物^[16]。据报道, CEA、CA199、CA125 在 RA-ILD 患者中的表达水平明显高于单纯 RA 组^[5]。此外, 也有研究发现 CA153、CA211 表达升高与结缔组织病较高的 ILD 风险有关, 在 CA153>9.45 u/mL 和 CA211>2.13 ng/mL 时提示 ILD 存在^[17]。然而, 本研究与前人研究不一致的是笔者并没有发现 RA-ILD 患者 CA199、CEA、CA153、CA211 水平高于 RA-non-ILD 组。虽然两组 CA125 有差异, 但 ROC 曲线分析结果表明, CA125 诊断 RA-ILD 的敏感性较差 (38.71%), 其原因可能是研究对象的肺部病变程度不同、病程

不同、有无吸烟、用药史不同及样本量大小不同等。

HE4 是一种人类附睾特异性蛋白, 目前已被临床广泛用于诊断卵巢癌的肿瘤标志物。研究发现, HE4 水平升高与自身免疫性疾病的预后有关, 但 HRCT 检查并没有显示任何恶性肿瘤的存在^[18]。有研究证实 HE4 mRNA 和蛋白在口腔、呼吸道及肾小管上皮等多个组织表达^[19]。因此, HE4 的表达水平可能因肺部受累而发生改变。有研究发现, HE4 mRNA 和蛋白在囊性纤维化患者的肺活检组织中表达升高^[20]。此外有研究证实, HE4 不仅可以预测进展性纤维化间质性肺病的预后, 而且系统性硬化症 (systemic sclerosis, SSc) ILD 患者血清 HE4 水平较 SSc-non-ILD 患者显著升高^[21]。与健康人群相比, 血清 HE4 在特发性炎症性疾病及其他结缔组织病患者中均显著升高, 且可作为评估这些疾病相关 ILD 严重程度和预后的新型血清标志物^[18, 22]。然而, 文献报道健康人群中, HE4 受女性绝经和年龄的影响较大^[23]。本研究结果表明, 3 个年龄段 RA-non-ILD 患者 HE4 水平无差异, 而且所有 RA-ILD 患者血清 HE4 水平不仅明显高于 >60 岁 RA-non-ILD 患者, 而且明显高于所有 RA-non-ILD 患者。NISHIYAMA 等^[24]对 ILD 肺标本进行免疫组织化学染色发现, HE4 并不表达于健康肺的支气管上皮或肺实质, 却表达于 ILD 肺中蜂窝组织和/或支气管上皮内衬区域的变性支气管上皮中; 因此, 作为一种分泌蛋白, HE4 可能在 ILD 患者外周血中表达升高。此外, HE4 可抑制多种蛋白酶 (包括丝氨酸蛋白酶和基质金属蛋白酶) 的活性, 尤其是抑制纤维化肾脏中 MMP2/9 介导的 I 型胶原降解^[25]。由于 MMP2/9 在肺纤维化过程中可表达上调^[26], 那么 HE4 在肺纤维化中的机制可能类似于 HE4 在肾脏病变中的促纤维化过程。因此, RA-ILD 患者 HE4 水平变化的原因及其相关性仍不明确, 需要进一步研究。

RA-ILD 患者常处于活动期, 其活动性指标 (RF、CRP、ESR) 显著高于 RA-non-ILD 组, 但其 AUC 和诊断敏感性均较低。其原因可能是这些指标仅反映炎症的活动性而不能反映患者的肺部受累。相对这些指标, HE4 诊断 RA-ILD 的 AUC (0.817)、敏感性 (80.00%) 和特异性 (74.29%) 均较好。将 HE4 与 CA125 分别与 RF、CRP、ESR 进行联合诊断, 结果发现 HE4 与 RA 活动性指标联合诊断均能够提高 RA-ILD 的诊断敏感性和特异性。

综上所述, 临床上常用的肿瘤标志物在 RA-ILD

患者中的表达水平各不相同,其中 HE4 联合 RA 活动性指标诊断 RA-ILD 有很好的临床应用价值。当然,本研究存在一定的局限性,由于样本量较少,没有对 RA-ILD 患者进行 HRCT 评分和肺功能评估分组分析;其次,未与其他经典的 ILD 生物标志物如 KL-6 等比较。因此,未来将对这些问题进一步探究。

参 考 文 献 :

- [1] DUARTE A C, PORTER J C, LEANDRO M J. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients-an overview of different types of involvement and treatment[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(11): 2031-2038.
- [2] DENIS A, HENKET M, ERNST M, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a retrospective study[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 1024298.
- [3] LI L 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.
- [4] 游淑红, 彭贵平, 陶荣. 肺超声与 HRCT 对间质性肺病诊断效能的对照研究[J]. *影像科学与光化学*, 2022, 40(2): 397-402.
- [5] ZHENG M H, LOU A J, ZHANG H R, et al. Serum KL-6, CA19-9, CA125 and CEA are diagnostic biomarkers for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease in the Chinese population[J]. *Rheumatol Ther*, 2021, 8(1): 517-527.
- [6] 杨刘敏, 马天罡, 吕雪娇, 等. 肿瘤标志物与结缔组织病相关间质性肺病的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(21): 5407-5411.
- [7] ARNETT F C, EDWORTHY S M, BLOCH D A, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 1988, 31(3): 315-324.
- [8] BEKETOV V D, LEBEDEVA M V, MUKHIN N A, et al. Clinical significance of the determination of surfactant proteins A and D in assessing the activity of lung sarcoidosis[J]. *Ter Arkh*, 2018, 90(3): 42-46.
- [9] 赵静, 王静, 李鸿斌. 血清涎液化糖链抗原-6 水平与类风湿性关节炎伴间质性肺病患者免疫功能的相关性研究[J]. *中华风湿病学杂志*, 2021, 25(10): 676-679.
- [10] ROQUE W, BONI A, MARTINEZ-MANZANO J, et al. A tale of two proteolytic machines: matrix metalloproteinases and the ubiquitin-proteasome system in pulmonary fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 3878.
- [11] MATSUO T, HASHIMOTO M, ITO I, et al. Interleukin-18 is associated with the presence of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study[J]. *Scand J Rheumatol*, 2019, 48(2): 87-94.
- [12] 刘一平, 颜菲, 张榕. 细胞因子在结缔组织病相关间质性肺病发病机制中作用的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2022: 1-12.
- [13] 席雅婧, 康天伦, 钱唐亮, 等. 芍甘附子汤加味对胶原诱导性关节炎大鼠肺间质病理及血清 KL-6、IL-6 与 IL-17 表达水平的影响[J]. *吉林中医药*, 2022, 42(6): 703-707.
- [14] SILSIRIVANIT A. Glycosylation markers in cancer[J]. *Adv Clin Chem*, 2019, 89: 189-213.
- [15] SARGIN G, KÖSE R, ŞENTÜRK T. Tumor-associated antigens in rheumatoid arthritis interstitial lung disease or malignancy?[J]. *Arch Rheumatol*, 2018, 33(4): 431-437.
- [16] STRIETER R M, MEHRAD B. New mechanisms of pulmonary fibrosis[J]. *Chest*, 2009, 136(5): 1364-1370.
- [17] BAO Y Q, ZHANG W, SHI D D, et al. Correlation between serum tumor marker levels and connective tissue disease-related interstitial lung disease[J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 2553-2560.
- [18] MENG K F, TIAN M, GUI X H, et al. Human epididymis protein 4 is associated with severity and poor prognosis of connective tissue disease-associated interstitial lung disease with usual interstitial pneumonia pattern[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 108: 108704.
- [19] GALGANO M T, HAMPTON G M, FRIERSON H F Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues[J]. *Mod Pathol*, 2006, 19(6): 847-853.
- [20] NAGY B Jr, NAGY B, FILA L, et al. Human epididymis protein 4: a novel serum inflammatory biomarker in cystic fibrosis[J]. *Chest*, 2016, 150(3): 661-672.
- [21] CHEN J L, SUN F, BAO H Z, et al. Elevated serum human epididymis protein 4 is associated with disease activity and systemic involvements in primary Sjögren's syndrome[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 670642.
- [22] SUN F, ZHAO J, LI Y, et al. Human epididymis protein 4 as a clinical biomarker in identifying interstitial lung disease in patients with idiopathic inflammatory myopathies[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 115: 109609.
- [23] CHENG H Y, ZENG L, YE X, et al. Age and menopausal status are important factors influencing the serum human epididymis secretory protein 4 level: a prospective cross-sectional study in healthy Chinese people[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(11): 1285-1291.
- [24] NISHIYAMA N, MASUO M, NUKUI Y, et al. Human epididymis protein 4 is a new biomarker to predict the prognosis of progressive fibrosing interstitial lung disease[J]. *Respir Investig*, 2021, 59(1): 90-98.
- [25] LEBLEU V S, TENG Y Q, O'CONNELL J T, et al. Identification of human epididymis protein-4 as a fibroblast-derived mediator of fibrosis[J]. *Nat Med*, 2013, 19(2): 227-231.
- [26] HEWLETT J C, KROPSKI J A, BLACKWELL T S. Idiopathic pulmonary fibrosis: epithelial-mesenchymal interactions and emerging therapeutic targets[J]. *Matrix Biol*, 2018, 71/72: 112-127.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 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.

Cite this article as: WANG Q B, ZHU J, ZHANG L H, et al. Diagnostic value of serum tumor markers for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(10): 66-71.