

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.03.010
文章编号: 1005-8982 (2021) 03-0053-06

呼吸系统疾病专题·论著

小儿风湿病相关间质性肺疾病患者血清KL-6、LN、MMP-7水平及其临床意义

袁晓颖, 李春珍, 崔洁媛

(河北医科大学附属河北省儿童医院, 河北 石家庄 050031)

摘要: **目的** 探讨小儿风湿病相关间质性肺疾病患者血清涎液化糖链抗原-6 (KL-6)、层粘连蛋白 (LN) 及基质金属蛋白酶-7 (MMP-7) 水平及其临床意义。**方法** 回顾性分析2017年5月—2019年5月河北医科大学附属河北省儿童医院收治的风湿病患者78例作为风湿病组, 选取同期该院收治的风湿病相关间质性肺疾病患儿60例作为间质性肺疾病组, 同期该院体检的72例健康小儿作为健康组。比较3组血清KL-6、LN、MMP-7水平; 比较风湿病相关间质性肺疾病活动期与非活动期患儿血清KL-6、LN、MMP-7水平; 比较风湿病相关间质性肺疾病活动期与非活动期患儿肺活量 (VC)、用力肺活量 (FVC)、第1秒钟用力呼吸容积 (FEV₁) 及肺一氧化碳弥散量 (D_LCO); 分析风湿病相关间质性肺疾病患儿血清KL-6、LN、MMP-7水平与VC、FVC、FEV₁、D_LCO的相关性。**结果** 间质性肺疾病组和风湿病组血清KL-6、LN、MMP-7水平高于健康组 ($P < 0.05$), 且间质性肺疾病组高于风湿病组 ($P < 0.05$)。风湿病相关间质性肺疾病活动期患儿血清KL-6、LN、MMP-7水平高于非活动期 ($P < 0.05$)。风湿病相关间质性肺疾病患儿血清KL-6、LN、MMP-7水平分别与类风湿关节炎疾病活动度评分 (DAS28) 呈正相关 ($r = 0.749$ 、 0.826 和 0.728 , 均 $P = 0.000$)。风湿病相关间质性肺疾病活动期患儿VC、FVC、FEV₁、D_LCO低于非活动期 ($P < 0.05$)。风湿病相关间质性肺疾病患儿血清KL-6、LN、MMP-7水平分别与VC、FVC、FEV₁、D_LCO呈负相关 (KL-6: $r = -0.846$ 、 -0.829 、 -0.715 和 -0.731 , 均 $P = 0.000$; LN: $r = -0.853$ 、 -0.796 、 -0.752 和 -0.814 , 均 $P = 0.000$; MMP-7: $r = -0.827$ 、 -0.814 、 -0.722 和 -0.743 , 均 $P = 0.000$)。**结论** 风湿病和风湿病相关间质性肺疾病患儿血清KL-6、LN、MMP-7水平升高, 检测上述指标有助于早期发现风湿病和风湿病相关间质性肺疾病。风湿病相关间质性肺疾病患儿血清KL-6、LN、MMP-7水平与肺功能指标相关。

关键词: 风湿病; 肺疾病, 间质性; 涎液化糖链抗原-6; 层粘连蛋白; 基质金属蛋白酶7

中图分类号: R593

文献标识码: A

Serum KL-6, LN, MMP-7 levels, and clinical significance in children with rheumatism-associated interstitial lung disease

Xiao-ying Yuan, Chun-zhen Li, Jie-yuan Cui

(Department of Children's, Affiliated Children's Hospital of Hebei Medical University,
Shijiazhuang, Hebei 050031, China)

Abstract: Objective To explore the serum levels of sputum glycosylated antigen-6 (KL-6), laminin (LN), and matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) in children with rheumatism-related interstitial lung disease (JIA-ILD) and their clinical significance. **Methods** The data of 78 children with simple rheumatism (JIA) admitted to the hospital from May 2017 to May 2019 was retrospectively analyzed, recorded as RA group; and the data of 60 cases of JIA-ILD in the same period of the hospital was retrospectively analyzed, recorded as JIA-ILD group; the data of 72

收稿日期: 2020-08-20

healthy children who were examined in the hospital at the same time were retrospectively analyzed, recorded as healthy group. The levels of serum KL-6, LN, and MMP-7 in the RA group, JIA-ILD group, and healthy group were compared; serum KL-6, LN, and MMP-7 levels were compared between the active periods and inactive periods of JIA-ILD; indexes of lung function vital capacity (VC), forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV_1), and carbon monoxide diffusion capacity (DLCO) were compared between the active periods and inactive periods of JIA-ILD; the correlation between serum KL-6, LN and MMP-7 levels and indexes of lung function VC, FVC, FEV_1 , and DLCO in children with JIA-ILD was analyzed. **Results** The levels of serum KL-6, LN, and MMP-7 in JIA-ILD group were higher than those in healthy group ($P < 0.05$); the levels of serum KL-6, LN and MMP-7 in the JIA-ILD group were higher than those in the JIA group ($P < 0.05$); the levels of serum KL-6, LN and MMP-7 in children with JIA-ILD during active period were higher than those during the inactive period ($P < 0.05$). The serum KL-6 ($r = 0.749$), LN ($r = 0.826$), and MMP-7 ($r = 0.728$) levels in children with JIA-ILD were positive correlation correlated with DAS28 scores, respectively (all $P = 0.000$). The lung functional indicators VC, FVC, FEV_1 , and DLCO in JIA-ILD during active period were lower than those during the inactive period ($P < 0.05$). The serum levels of KL-6, LN, and MMP-7 in children with JIA-ILD were negatively correlated with indexes of lung function VC, FVC, FEV_1 and DLCO, respectively (KL-6: $r = -0.846, -0.829, -0.715$, and -0.731 , all $P = 0.000$; LN: $r = -0.853, -0.796, -0.752$, and -0.814 , all $P = 0.000$; MMP-7: $r = -0.827, -0.814, -0.722$, and -0.743 , all $P = 0.000$). **Conclusion** Serum levels of KL-6, LN, and MMP-7 in children with RA and JIA-ILD are increased. They are helpful for early detection of lesions with JIA and JIA-ILD and have a certain promoting effect on JIA-ILD activity. The serum levels of KL-6, LN, and MMP-7 in children with JIA-ILD are related to lung function indicators.

Keywords: rheumatism; lung diseases, interstitial; krebs von den lungen 6; laminin; matrix metalloproteinase 7

小儿风湿病是一种常见的结缔组织病，以慢性关节炎为主要特点，病变可累及全身多个器官，间质性肺疾病是其重要并发症之一^[1]。据统计，风湿病合并间质性肺疾病的发病率约为40%，且随着风湿病患儿年龄增大，合并间质性肺疾病的风险越高^[2]。其临床主要表现为活动后呼吸困难进行性加重、限制性功能障碍、低氧血症及双肺弥漫性阴影等，严重影响患儿身体健康^[3]。血清涎液化糖链抗原-6(krebs von den lungen-6, KL-6)主要由上皮黏性蛋白增殖的Ⅱ型肺泡上皮细胞分泌，能够敏感地反映肺泡上皮细胞和肺间质的损伤程度，促进纤维细胞增殖和迁徙^[4]。组织学研究表明，层粘连蛋白(Laminin, LN)是细胞外基质的一部分，参与肺间质纤维化过程^[5]。基质金属蛋白酶-7(matrix metalloproteinase-7, MMP-7)能够调节异常上皮细胞损伤，降解细胞外基质成分，参与肺部炎症反应，诱导肺间质纤维化^[6]。当前，间质性肺疾病主要采用动脉血气分析、肺部高分辨率扫描进行诊断，但其可重复性差，具有放射性，且费用较高，诊断结果容易受到患者、机器等因素影响。因此，临床诊断需要方便易行及有效的生物标志物进行早期诊断。本研究通过检测风湿病相关间质性肺疾病患儿血清KL-6、LN及MMP-7水平，探讨其临床价值及意义，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2017年5月—2019年5月河北医科大学附属河北省儿童医院收治的风湿病患儿78例作为风湿病组，以及同期医院收治的风湿病相关间质性肺疾病患儿60例作为间质性肺疾病组，另取同期在该院体检的健康小儿72例作为健康组。风湿病组男性41例，女性37例；年龄6个月~12岁，平均(7.13 ± 1.16)岁；病程1~2年，平均(1.45 ± 0.23)年；按照风湿病种类分为：类风湿关节炎36例，骨关节病21例，强直性脊柱炎11例，干燥综合征6例，系统性红斑狼疮4例。间质性肺疾病组男性32例，女性28例；年龄6个月~12岁，平均(7.15 ± 1.18)岁；病程1~2年，平均(1.42 ± 0.21)年；按照风湿病种类分为：类风湿关节炎31例，骨关节病16例，强直性脊柱炎7例，干燥综合征4例，系统性红斑狼疮2例。健康组男性38例，女性34例；年龄6个月~12岁，平均(7.11 ± 1.14)岁。纳入标准：①风湿病诊断符合《小儿常见风湿病诊断标准》^[7]；②风湿病和风湿病相关间质性肺疾病均采用CT检查，均符合病理诊断金标准^[8]：静息或活动后气促，干咳或吸气性爆裂音，双肺外周出现蜂窝影、磨玻璃影及小叶间隔增厚等，肺功能检查提示限制性通气障碍；③健康组为体检健康小儿；④有完整的资料信息。排除标准：①环境、药物及心功能不全

引发的肺部病变;②合并恶性肿瘤;③家族性特发性肺纤维化;④肺静脉闭塞;⑤先天性心脏病。本研究经医院伦理委员会批准,小儿家属签署知情同意书。3组基础资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

所有研究对象抽取外周静脉血3 ml,将采集的血液标本3 000 r/min离心10 min分离血清,血清样本置于 -80°C 冰箱冷冻保存备用。采用酶联免疫吸附试验双夹心抗体法测定血清KL-6、LN、MMP-7水平,试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司。

将风湿病相关间质性肺疾病患儿分为疾病活动期18例和疾病非活动期42例。诊断标准^[9]:根据间质性肺疾病活动度,将出现呼吸困难症状加重;高分辨率计算机扫描磨玻璃影出现或进展;动脉血气分析进行性恶化,动脉氧分压下降10 mmHg以上,用力肺活量(FVC)下降10%以上的患儿诊断为疾病活动期。分析风湿病相关间质性肺疾病患儿血清KL-6、LN、MMP-7水平与疾病活动度的相关性,疾病活动度采用类风湿关节炎疾病活动度评分(DAS28)^[10]进行评价,评分范围为0.0~9.4分,评分越高表示疾病活动度越高。

分析血清KL-6、LN、MMP-7水平与肺功能指标的相关性,肺功能指标采用肺功能测试仪(德国耶格公司)检测,肺功能指标主要包括肺活量(VC)、FVC、

第1秒钟用力呼吸容积(FEV_1)、肺一氧化碳弥散量(D_LCO)。

1.3 观察指标

比较风湿病组、间质性肺疾病组和健康组血清KL-6、LN、MMP-7水平;比较风湿病相关间质性肺疾病活动期和非活动期患儿血清KL-6、LN、MMP-7水平;分析风湿病相关间质性肺疾病患儿血清KL-6、LN、MMP-7水平与疾病活动度的相关性;比较风湿病相关间质性肺疾病活动期与非活动期患儿VC、FVC、 FEV_1 、 D_LCO ;分析风湿病相关间质性肺疾病患儿血清KL-6、LN、MMP-7水平与肺功能指标的相关性。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 26.0统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较用 t 检验或方差分析,进一步两两比较用LSD- t 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验,相关分析用Pearson法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组血清KL-6、LN、MMP-7水平

3组血清KL-6、LN及MMP-7水平比较,经方差分析,差异有统计学意义($P<0.05$),间质性肺疾病组和风湿病组高于健康组($P<0.05$),且间质性肺疾病组高于风湿病组($P<0.05$)。见表1。

表1 3组血清KL-6、LN、MMP-7水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	KL-6/(u/ml)	LN/(ng/ml)	MMP-7/(ng/ml)
间质性肺疾病组	60	1 046.82 \pm 137.09 ^{①②}	182.61 \pm 28.46 ^{①②}	13.86 \pm 2.14 ^{①②}
风湿病组	78	362.74 \pm 51.86 ^①	146.94 \pm 22.39 ^①	7.08 \pm 1.13 ^①
健康组	72	328.43 \pm 47.35	121.08 \pm 19.74	5.49 \pm 0.85
<i>F</i> 值		1478.865	112.634	624.532
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

注:①与健康组比较, $P<0.05$;②与风湿病组比较, $P<0.05$ 。

2.2 风湿病相关间质性肺疾病活动期和非活动期患儿血清KL-6、LN、MMP-7水平

风湿病相关间质性肺疾病活动期与非活动期患儿血清KL-6、LN、MMP-7水平比较,经 t 检验,差异有统计学意义($P<0.05$),活动期高于非活动期

($P<0.05$)。见表2。

2.3 风湿病相关间质性肺疾病患儿血清KL-6、LN、MMP-7水平与疾病活动度的相关性

血清KL-6、LN、MMP-7水平分别与DAS28评分呈正相关($r=0.749$ 、 0.826 和 0.728 ,均 $P=0.000$)。

表 2 风湿病相关间质性肺疾病活动期与非活动期患儿血清 KL-6、LN、MMP-7 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	KL-6/(u/ml)	LN/(ng/ml)	MMP-7/(ng/ml)
活动期	18	1 189.97 ± 149.58	221.76 ± 34.18	18.43 ± 3.06
非活动期	42	985.47 ± 132.06	165.83 ± 25.92	11.90 ± 1.85
t 值		5.282	6.944	10.200
P 值		0.000	0.000	0.000

2.4 风湿病相关间质性肺疾病活动期和非活动期患儿肺功能指标

风湿病相关间质性肺疾病活动期与非活动期患儿 VC、FVC、FEV₁、D_LCO 比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 活动期低于非活动期 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 风湿病相关间质性肺疾病患儿血清 KL-6、LN、MMP-7 水平与肺功能指标的相关性

采用 Pearson 相关性分析, 血清 KL-6、LN、MMP-7 水平与肺功能指标 VC、FVC、FEV₁ 及 D_LCO 呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 J 风湿病相关间质性肺疾病活动期与非活动期患儿 VC、FVC、FEV₁、D_LCO 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	VC/L	FVC/L	FEV ₁ /%	D _L CO/[ml(min·mmHg)]
活动期	18	70.24 ± 11.09	71.25 ± 11.73	68.58 ± 10.81	48.34 ± 7.23
非活动期	42	81.96 ± 12.37	82.71 ± 13.42	77.86 ± 12.04	56.62 ± 8.16
t 值		3.464	3.142	2.817	3.721
P 值		0.001	0.003	0.007	0.000

表 4 风湿病相关间质性肺疾病患儿肺功能指标与血清 KL-6、LN、MMP-7 的相关性分析

指标	VC		FVC		FEV ₁		D _L CO	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
KL-6	-0.846	0.000	-0.829	0.000	-0.715	0.000	-0.731	0.000
LN	-0.853	0.000	-0.796	0.000	-0.752	0.000	-0.814	0.000
MMP-7	-0.827	0.000	-0.814	0.000	-0.722	0.000	-0.743	0.000

3 讨论

风湿病是一种常见的系统性、炎症性及自身免疫性疾病, 常并发间质性肺疾病, 增加患儿死亡风险^[11]。该病可由多种因素引起, 其发病机制尚不清楚, 由于其临床表现隐匿, 容易被忽视, 导致多数患儿不能得到早期干预^[12]。当前采用的高分辨率计算机肺部扫描、实验室血气分析是协助风湿病相关间质性肺疾病检查的基本方法, 然而该方法可重复性差, 具有放射性, 仍有待进一步提高^[13]。有研究报道, 细胞及细胞因子在发病过程中起重要作用, 且血清 KL-6、LN、MMP-7 水平与肺间质化有关^[14]。因此, 寻找特异性的血清标志物, 有助于早期识别患儿

风湿病相关间质性肺疾病, 对及时采取治疗措施, 减轻患儿病痛具有重要意义。

本研究结果表明, 间质性肺疾病组与风湿病组血清 KL-6、LN 及 MMP-7 水平高于健康组, 且间质性肺疾病组高于风湿病组, 提示风湿病相关间质性肺疾病患者和风湿病患者血清 KL-6、LN 及 MMP-7 水平升高, 且风湿病相关间质性肺疾病患者更高。血清 KL-6 是一种大分子量的黏液糖蛋白, 主要由 II 型肺泡细胞和呼吸细支气管上皮细胞分泌, 在细胞增生或损伤后增加。患者出现间质性肺疾病时, 血清 KL-6 被大量释放进入外周血^[15]。血清 MMP-7 属于锌依赖的蛋白酶家族, 间质性肺疾病患者肺泡持续性

损伤,细胞外基质破坏,细胞外基质与基质金属蛋白酶失衡,导致血清MMP-7异常增多^[16]。小鼠基因敲除实验证实,MMP-7基因缺乏小鼠能够成功避免博来霉素介导的纤维化^[17]。血清LN是基底膜的主要组成部分,能够影响细胞的黏附和运动,调节细胞生长和分化,基底膜受到破坏上皮细胞无法黏附,不能重新建立正常的肺泡表面结构,正常组织被纤维化,导致血清LN水平升高^[18]。相关研究报道,肺间质损伤可导致血清KL-6、LN、MMP-7水平升高^[19]。本研究结果显示,风湿病相关间质性肺疾病活动期患儿血清KL-6、LN、MMP-7水平高于非活动期,提示风湿病相关间质性肺疾病活动期患儿血清KL-6、LN及MMP-7水平更高。有研究报道,间质性肺疾病病变时存在着细胞外基质的改变,且与间质性肺疾病活动程度呈正相关^[20]。随着细胞外基质沉积增多,其从组织进入血循环,进而导致血清KL-6、LN、MMP-7水平升高。本研究结果显示,血清KL-6、LN、MMP-7水平分别与DAS28评分呈正相关,提示血清KL-6、LN、MMP-7水平可以反映疾病活动度。有研究报道,血清KL-6、LN、MMP-7可能通过调节肿瘤坏死因子表达、增强白细胞募集、诱导血管生成,以及趋化因子表达等多种途径参与风湿病患者关节破坏^[21];而DAS28评分主要根据关节疼痛、肿胀指标统计。本研究显示,风湿病相关间质性肺疾病活动期患儿VC、FVC、FEV₁、D_LCO低于非活动期,提示风湿病相关间质性肺疾病活动期患儿肺功能损伤更严重。有研究报道,风湿病相关间质性肺疾病患儿活动期纤维组织增生,肺脏皱缩以及扩张受限,导致VC、FVC及FEV₁降低^[22]。间质性肺疾病活动期引起广泛性的肺小气道阻塞(肺泡导管和终末呼吸细支气管),管腔内炎症渗出、水肿、上皮细胞脱落及纤维化等,导致肺弥散功能异常,D_LCO降低^[23]。因此,血清KL-6、LN、MMP-7对风湿病和风湿病相关间质性肺疾病的发生、发展,以及风湿病相关间质性肺疾病活动度有一定的促进作用。

本研究结果表明,血清KL-6、LN、MMP-7水平分别与VC、FVC、FEV₁及D_LCO呈负相关,提示血清KL-6、LN、MMP-7水平可以反映肺功能指标。相关研究表明,血清KL-6、LN、MMP-7水平与间质性肺病患者多项肺功能指标呈负相关,可反映肺功能损伤情况^[24-25]。血清指标测定具有简单、高效、无创

等优点,值得临床进一步推广。

综上所述,血清KL-6、LN、MMP-7参与风湿病和风湿病相关间质性肺疾病的病理过程,可以作为评价风湿病相关间质性肺疾病活动度及肺功能损伤的重要指标。

参考文献:

- [1] JEONG S O, UH S T, PARK S, et al. Effects of patient satisfaction and confidence on the success of treatment of combined rheumatic disease and interstitial lung disease in a multidisciplinary outpatient clinic[J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(8): 1600-1608.
- [2] CLEMENT A, de BLIC J, EPAUD R, et al. Management of children with interstitial lung diseases: the difficult issue of acute exacerbations[J]. *Eur Respir J*, 2016, 48(6): 1559-1563.
- [3] NAMBA N, KAWASAKI A, SADA K E, et al. Association of MUC5B promoter polymorphism with interstitial lung disease in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(8): 1144-1146.
- [4] PAULIN F, MERCADO J F, FERNÁNDEZ M E, et al. Correlation between lung and joint involvement in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: a cross-sectional study[J]. *Rev Invest Clin*, 2018, 70(2): 76-81.
- [5] TAKANASHI S, NISHINA N, NAKAZAWA M, et al. Usefulness of serum krebs von den Lungen-6 for the management of myositis-associated interstitial lung disease[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(6): 1034-1039.
- [6] SU Y L, GU H Y, WENG D, et al. Association of serum levels of laminin, type IV collagen, procollagen III N-terminal peptide, and hyaluronic acid with the progression of interstitial lung disease[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(18): 6617-6621.
- [7] 曹兰芳,蔡宇波. 小儿常见风湿病诊断标准[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2010, 25(9): 697-700.
- [8] 张修建,葛德海,肖永龙. 胸部CT磨玻璃影及其他影像学特征对部分间质性肺病诊断价值探讨[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(2): 94-98.
- [9] 王娟,王楷文,赵江峰. 抗MDA5抗体对皮肌炎继发间质性肺病的病情活动与预后评估的价值[J]. *诊断学理论与实践*, 2019, 18(2): 40-44.
- [10] 宋志博,张卓莉. 基于多种生物学标记物的疾病活动度评分及其在类风湿关节炎中的应用[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2017, 11(1): 53-56.
- [11] HIRJI S A, RAMIREZ-DEL VAL F, EJIORFOR J I, et al. Significance of interstitial lung disease on outcomes following cardiac surgery[J]. *Am J Cardiol*, 2019, 124(7): 1133-1139.
- [12] WIJSENBEK M, KREUTER M, OLSON A, et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management[J]. *Curr Med Res Opin*, 2019, 35(11): 2015-2024.

- [13] NAKANISHI Y, MASUDA T, YAMAGUCHI K, et al. Pre-existing interstitial lung abnormalities are risk factors for immune checkpoint inhibitor-induced interstitial lung disease in non-small cell lung cancer[J]. *Respir Investig*, 2019, 57(5): 451-459.
- [14] 黄剑锋, 古继红, 吴俊颖. 自拟养阴通痹方治疗类风湿关节炎合并肺间质病变疗效及对 MMPs、KL-6 的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(10): 1103-1106.
- [15] YAMAKAWA H, HAGIWARA E, KITAMURA H, et al. Serum KL-6 and surfactant protein-D as monitoring and predictive markers of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(2): 362-371.
- [16] 姜丽丽, 刘娟, 周浩彤, 等. 基质金属蛋白酶 7 和干扰素-诱导蛋白 10 在类风湿关节炎合并肺间质病变中的意义[J]. *中华风湿病学杂志*, 2018, 22(4): 257-260.
- [17] 张宝, 王翠苹, 张文波, 等. 基质金属蛋白酶-7 底物在大鼠肺动脉高压形成过程中的作用[J]. *岭南心血管病杂志*, 2015, 21(2): 237-241.
- [18] 李慧萍, 郑雪琴, 赵群, 等. III型前胶原、IV型胶原、层黏连蛋白和透明质酸酶在诊断肝纤维化程度中的应用[J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(5): 96-98.
- [19] 鲁未, 赵卉, 魏红. 血清 KL-6、SP-A、SP-D 及 MMP-7 对特发性肺纤维化的诊断意义及与肺功能的关系[J]. *安徽医科大学学报*, 2016, 51(6): 868-872.
- [20] WÄLSCHER J, EBERHARDT R, HEUßEL C P, et al. Transbronchial cryobiopsies for diagnosing interstitial lung disease: real-life experience from a tertiary referral center for interstitial lung disease[J]. *Respiration*, 2019, 97(4): 348-354.
- [21] KUMAR B S, SUNEETHA P, MOHAN A, et al. Comparison of disease activity score in 28 joints with ESR (DAS28), clinical disease activity index (CDAI), health assessment questionnaire disability index (HAQ-DI) & routine assessment of patient index data with 3 measures (RAPID3) for assessing disease activity in patients with rheumatoid arthritis at initial presentation[J]. *Indian J Med Res*, 2017, 146(3): 57-62.
- [22] NURMI H M, KETTUNEN H P, SUORANTA S K, et al. Several high-resolution computed tomography findings associate with survival and clinical features in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. *Respir Med*, 2018, 113(1): 24-30.
- [23] VASZAR L T, LARSEN B T, SWANSON K L, et al. Diagnostic utility of surgical lung biopsies in elderly patients with indeterminate interstitial lung disease[J]. *Respirology*, 2018, 23(5): 507-511.
- [24] 王蕾萌. 血清 KL-6、MMP-7 与类风湿关节炎相关间质性肺疾病的关联性研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2018.
- [25] 苏奕亮, 翁东, 周瑛, 等. 血清 LN、IVC、PIIINP、HA 与特发性肺纤维化严重度和预后的相关性[J]. *中华急诊医学杂志*, 2018, 27(2): 188-193.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 袁晓颖, 李春珍, 崔洁媛. 小儿风湿病相关间质性肺病患者血清 KL-6、LN、MMP-7 水平及其临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(3): 54-59.

Cite this article as: YUAN X Y, LI C Z, CUI J Y. Serum KL-6, LN, MMP-7 levels and clinical significance in children with rheumatism-associated interstitial lung disease[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(3): 54-59.