

进展性肺纤维化的血清标志物研究进展

于佳^{1,2}, 籍佳琦², 何星², 郭璐²

(1. 成都医学院, 四川 成都 610500; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院 呼吸与危重症医学科, 四川 成都 610072)

【摘要】 在肺间质性疾病中,除特发性肺纤维化外,另有一部分疾病经过积极治疗后,肺部纤维化程度仍然继续加重,导致肺功能进行性降低且早期死亡风险增加,将这一类具有进行性肺纤维化表型的疾病统称为进行性纤维化性间质性肺疾病。其病因复杂,诊断和治疗难度大,近年来,关于各种肺纤维化相关的生物标志物进行了很多探索,发现其在肺纤维化疾病诊断、病情评估、病情监测中均有一定的临床价值,本文对进展性肺纤维化相关的血清学标志物进行总结和分析,提高对相关血清学标志物的进一步认识和临床应用。

【关键词】 进展性肺纤维化;血清学标志物;研究进展

【中图分类号】 R563.1+3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)02-0013-04

Research progress in serum markers of progressive pulmonary fibrosis YU Jia^{1,2}, JI Jia-qi², HE Xing², GUO Lu² (1. Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China; 2. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China)

【Corresponding author】 GUO Lu

【Abstract】 In addition to idiopathic pulmonary fibrosis, the degree of pulmonary fibrosis of some interstitial lung diseases continues to worsen after active treatment. This leads to progressive reduction in lung function and increased risk of early death. This kind of disease with progressive pulmonary fibrosis phenotype is referred to as a general name of progressive fibrotic interstitial lung disease. The etiology of pulmonary fibrosis is complex. Their diagnosis and treatment are difficult. In recent years, a lot of exploration has been conducted on various biomarkers related to pulmonary fibrosis. It has been found that these markers have certain clinical value in the diagnosis, disease evaluation and disease monitoring. This article summarizes and analyzes the serological markers related to progressive pulmonary fibrosis in order to improve the further understanding and clinical application of these markers.

【Key words】 Progressive pulmonary fibrosis; Serological markers; Research progress

间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)是一组弥漫性实质性肺疾病总称,其涵盖了广泛的疾病,据统计,超过 200 多种疾病可导致间质性肺疾病,其中最常见疾病是特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)^[1]。IPF 是一种原因不明的慢性、进行性、不可逆行、纤维化性 ILD,其预后较差,从诊断到未治疗的患者中位生存期为 3~5 年^[2],然而除 IPF 以外,许多 ILD 都可呈现出现纤维化的进展,其不仅在生理特点与 IPF 类似,且在肺功

能的恶化、死亡风险等均与 IPF 相似^[3],2022 年 5 月美国胸科协会(ATS)/欧洲呼吸学会(ERS)/日本呼吸学会(JRS)/拉丁美洲胸科协会(ALAT)联合发布相关指南,将这一类具有纤维化进展的 ILD 统称为进展性肺纤维化(progressive pulmonary fibrosis, PPF)^[4]。有研究分析 18%~32% 诊断为非 IPF 型 ILD 的患者有发展为进行性纤维化表型,且这些患者从出现症状到死亡的时间为仅 61~80 个月^[5]。关于 PPF 的治疗,早采用合适的、规范的免疫调节或抗炎治疗,可有助于防止炎症病变进展为纤维化,对于 PPF 的抗纤维化治疗,已有大量的临床研究,表明了抗纤维化药物能够有效延缓肺功能的下降速度^[6~10],因此早期识别 PPF,及时合理规范的治疗可有效的延缓纤维化的进展,提高患者的生活质量。然而其病因复杂,诊治难度大,近年来,研究发现一些血清学标志物可用来协助 PPF 的诊断,并在疗效评估、病情监测中均有一定的临床价值,本文对目前关于 PPF 相关的血清学标志物进行总结分析,提高对相关的血清学标志物的进一步认识和临床应用。

1 肺泡上皮功能紊乱相关的指标

1.1 涎液化糖链抗原-6(krebs von den lungen 6,

【基金项目】四川省人民医院临床研究及转化基金项目(编号:2018LY07);四川省医疗卫生与健康促进会科研课题(编号:KY2022SJ0116);成都市科技局重大科技应用示范项目(编号:2022-YF09-00003-SN)

【通讯作者简介】郭璐,女,博士,教授,主任医师,硕士研究生导师。四川省卫健委学术技术带头人,四川省“卫生健康英才计划”首席专家,中华医学会呼吸专委会肺血管学组委员,中华医学会器官移植分会肺移植学组委员,中国康复医学会呼吸康复专委会委员,国家肺移植技术医疗质控中心委员,四川省医学会内科专委会候任主任委员,四川省医疗卫生与健康促进会呼吸专委会主任委员,四川省医学会呼吸专委会常务委员,四川省医师协会呼吸医师分会常务委员,四川省康复医学会呼吸分会副会长兼呼吸危重症专委会主任委员,四川省女医师协会呼吸专委会副主任委员。主要研究方向:间质性肺疾病及肺血管性疾病的诊断和治疗。

KL-6) 是一种具有高分子量的粘蛋白样糖蛋白,主要在 II 型肺泡上皮细胞的细胞表面表达,在正常情况下,血清中的 KL-6 分泌较少,血清 KL-6 的升高可能反映出 II 型肺泡上皮细胞的损伤和再生^[11]。KL-6 在多种肺部疾病的诊断、病情的评估、预后预测有着重要的作用,在 ILD 的患者中,血清 KL-6 水平已被广泛接受为 ILD 诊断和疾病活动评估的生物标志物,是肺纤维化非常重要的血清学标志物之一,约 70% 以上的 ILD 患者的 KL-6 血清水平高于 500 U/ml^[11]。有研究表明,进展性的 ILD 患者的血清 KL-6 水平明显显著高于稳定性的 ILD 患者,KL-6 水平与肺高分辨率 CT (high-resolution CT, HRCT) 评分成明显的正相关,与患者的肺功能参数成负相关性,血清 KL-6 水平的变化与 ILD 的进展和生存率密切相关,不良的预后和死亡率的增加与 KL-6 浓度增加相关,且通过 Logistic 回归分析显示,血清 KL-6 的连续变化是随访过程中 ILD 患者疾病进展的重要预测因素^[12,13],表明血清 KL-6 在 PPF 的监测和临床管理评估中有重要的价值。

1.2 表面活性蛋白 (Surfactant proteins, SP) 是由肺泡 II 型上皮细胞分泌和合成的一种磷脂蛋白混合物,是 C 型凝集素集合蛋白家族的成员,主要用于降低气液界面的表面张力、预防呼气末肺泡塌陷的作用,其中 SP-A 和 SP-D 为大分子亲水性活性蛋白,在肺部免疫反应中起着重要的作用,具有氨基末端胶原样区域和羧基末端碳水化合物识别结构域 (carbohydrate recognition domain, CRD), CRD 结构域具有调节吞噬细胞对感染因子的摄取以及炎症和适应性免疫反应^[14]。既往一项接受抗纤维化治疗的探索性队列研究中,通过对连续测量 7 种血清学标志物的研究中发现,SP-D 血清水平的变化与用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 的变化之间存在显著的负相关^[15]。陈芳等^[16]研究发现,血清 SP-A、SP-D 是多发性肌炎/皮肌炎 (PM/DM) 合并 ILD 的潜在的血清标志物,且血清 SP-A 水平是 PM/DM 合并 ILD 的死亡独立危险因素,并对预后的评估有重要的作用。另有一项多中心的 PROFILE 队列研究分析发现,进展性疾病患者的 SP-D 基线值显著高于稳定性疾病患者,且 SP-D 的基线值水平与疾病进展和总体死亡率密切相关^[17]。

2 细胞外基质重构相关标志物

基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 属于锌依赖性蛋白酶家族,为无活性的酶原分泌,需要进一步激活钙结合域而发挥作用, MMPs 能够降解细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 中几乎所有的蛋白质,同时还参与信号蛋白的加工,

包括细胞因子和趋化因子等,从而调节其释放或其活性^[18]。有学者认为 MMPs 有助于调节肺损伤后肺的再生和修复,而失调的 MMPs 激活可能是 ILD 特征的 ECM 沉积和降解之间不平衡的一部分原因^[19]。MMP-7 是已知 MMPs 中最小的一种,主要在上皮细胞中表达^[20]。在一项进展性间质性肺疾病的血清标志物的研究中,发现血清 MMP-7、SP-D 等血清标志物在各种类型 ILD 中明显升高,其血清水平的高低与患者生存率相关,表明了 IPF 相关的 MMP-7、SP-D 等血清学标志物也是进行性肺纤维化的血清标志物,与 ILD 的亚型无关^[21],关于其他种类的 MMPs 在进展性纤维化的作用,目前尚缺乏相关的数据,未来还需要大量的临床数据进一步的验证。

3 趋化因子 CC 配体 18 (CC chemokine ligand-18, CCL-18)

趋化因子是控制免疫细胞迁移和定位的趋化细胞因子,是一个庞大而复杂的系统,大约由 50 个内源性趋化因子配体和 20 个 G 蛋白偶联受体组成。CCL-18 是一种趋化因子蛋白,也称为肺及活化调节趋化因子 (PARC),主要由肺泡巨噬细胞和树突状细胞产生,CCL18 可直接作用于肺成纤维细胞,刺激肺成纤维细胞中胶原的生成,从而导致纤维化和肺功能的恶化,而成纤维细胞衍生的胶原反过来刺激肺泡巨噬细胞进一步产生^[22],既往有研究发现,在各种类型的 ILD 患者的血清和肺泡灌洗液中 CCL-18 水平高于非 ILD 的患者^[23]。一项在系统性硬化症相关的 ILD 的患者的研究中证明了 CCL-18 与肺功能恶化、纤维化的进展、生存率的下降有关^[24]。另有一纳入 93 例 ILD 的研究表明,与正常对照组相比,ILD 患者的血清 CCL-18 明显升高,且具有统计学差异,并在随访 2 年发现,具有进展性肺纤维化的患者的血清 CCL-18 明显高于非进展性肺纤维化的患者,通过多变量逻辑回归分析显示,CCL-18 是进展性肺纤维化的独立预测因子^[25]。

4 白介素 6 (interleukin-6, IL-6)

IL-6 是一种促细胞炎因子,可发挥多种生理作用,对急性以及反应、免疫调节、造血功能具有调节功能。IL-6 可通过反式信号传导成分间接激活促纤维化生长因子 TGF- β 通路,导致疾病的进展,对通路激活和疾病进展有影响^[26]。在一项关于 ILD 的临床回顾性研究分析中,发现血清 IL-6 水平是 ILD 患者急性加重的独立预测因素,且 IL-6 预测急性加重的最佳临界水平值为 25.20 pg/ml。此外,在随访期间高血清水平的 IL-6 是 ILD 患者死亡率的独立预后因素^[27],表明 IL-6 在预测 ILD 进展有着重要的

作用,是 PPF 一个潜在的血清学标志物。

5 几丁质酶样蛋白 40(YKL-40)

YKL-40 又称几丁质酶 3 样蛋白 1(chitinase-3-like protein 1, CHI3L1)、人类软骨糖蛋白-39(human cartilage glycoprotein-39, HCgp-39),是一种肝素和几丁质结合凝集素,主要由巨噬细胞、中性粒细胞、平滑肌细胞和肿瘤细胞中产生。目前关于 YKL-40 确切的生物学功能尚不清楚。但据报道,它有助于炎症、血管生成和重塑、细胞增殖、分化和迁移^[28]。一项关于多发性肌炎/皮肌炎相关性间质性肺病(polymyositis/dermatomyositis associated interstitial lung disease, PM/DM-ILD)中的研究发现,与健康对照组相比,PM/DM-ILD 患者的血清 YKL-40 水平显著升高,与动脉氧分压(PaO_2)和预测一氧化碳弥散量百分比相关,通过多变量 Cox 风险分析表明,较高的血清 YKL-40 和较低的预测用力肺活量百分比与不良预后独立相关^[29]。另有一项纳入 105 例 DM 的回顾性研究发现,有肺间质病变的患者血清 YKL-40 明显高于无肺间质病变的患者,且肺间质病变进展的患者 YKL-40 水平较高,稳定性患者的 YKL-40 水平较低,生存曲线显示,血清 YKL-40 水平高($>80 \text{ ng/ml}$)的患者的 6 个月生存率显著低于 YKL-40 浓度低($\leq 80 \text{ ng/ml}$)的患者^[30],表明 YKL-40 在 ILD 的诊断、病情的进展、死亡率的评估有着重要的作用。

6 肿瘤标志物

肿瘤标志物主要是用于癌症的广泛筛查,包括肺癌、消化系统肿瘤、卵巢癌等,然而大多数的肿瘤标志物并不是特异性的,而是相对的,在一些良性疾病中也可能出现升高^[31]。与健康人群相比,没有任何恶性肿瘤的慢性肺部疾病的患者也可能表现出异常的血清肿瘤标志物水平,既往已有研究发现,ILD 患者血清糖类抗原 19-9(CA19-9)、糖类抗原-125(CA125)、癌胚抗原(CEA)等肿瘤标志物高于其他呼吸系统疾病的患者^[32]。目前血清肿瘤标志物已被提议作为预测和检测有疾病进展或死亡风险患者的潜在工具。一项回顾性研究分析发现,在 ILD 患者中,IPF 与非 IPF ILD 两组间的血清肿瘤标志物水平没有差异,且具有高 CEA 浓度的患者生存率更差,通过多变量分析,较高的 CEA 水平与 ILD 患者的死亡率显著相关^[33]。另有一项研究,进展性的 ILD 的患者血清 CA19-9 水平明显高于非进展的患者,其水平与肺功能下降呈负相关,说明了 CA19-9 可能是疾病严重程度的标志^[34]。在一项评价肿瘤标志物在 CTD-ILD 相关的研究中,类风湿相关性间质性肺疾病(rheumatoid associated interstitial

lung disease, RA-ILD)的患者血清 CA125 水平显著高于肺部无间质病变的患者,且血清 CA125 水平的高低与疾病的严重程度相关^[35],因此血清肿瘤标志物在 PPF 患者的诊断、病情的严重程度的评估都有着重要的作用。

IPF 其特征是进行性肺纤维化、肺功能下降、呼吸困难和生活质量恶化及早期死亡,是一种典型的进展性肺纤维化间质性肺疾病^[36],因此像转化生长因子- β 、黏蛋白 5B、血管内皮生长因子、趋化因子 CXCL13、骨桥蛋白、T 细胞亚群占比等这些 IPF 相关的血清学标志物也可能是 PPF 潜在的血清学标志物,未来还需要大量的临床数据来进一步验证。

7 总结

目前 HRCT 和肺功能是监测肺疾病重要的方法,然而病情严重的患者肺功能检查难以配合、HRCT 辐射危害和成本等需要其他指标来对疾病诊治和预测。血清学标志物易获得、可以纵向测量,并且具有实现临床应用的最高可能性,且多种血清标志物的组合可能提高诊断、疾病评估和判断预后的准确性。

【参考文献】

- [1] Marlies W, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases[J]. The Lancet, 2022, 400(10354): 769-786.
- [2] Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases[J]. N Engl J Med, 2020, 383(10): 958-968.
- [3] George PM, Spagnolo P, Kreuter M, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(9): 925-934.
- [4] Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205(9): e18-e47.
- [5] Wijsenbeek 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.
- [6] Maher TM, Corte TJ, Fischer A, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(2): 147-157.
- [7] Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases[J]. N Engl J Med, 2019, 381(18): 1718-1727.
- [8] Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial[J]. Eur Respir J, 2022, 59(3): 2004538.
- [9] Matteson EL, Aringer M, Burmester GR, et al. Effect of nintedanib in patients with progressive pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis: data from the INBUILD trial[J]. Clin

- Rheumatol, 2023, 42(9): 2311-2319.
- [10] Behr J, Prasse A, Kreuter M, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(5): 476-486.
 - [11] Ishikawa N, Hattori N, Yokoyama A, et al. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases[J]. Respir Investig, 2012, 50(1): 3-13.
 - [12] Jiang Y, Luo Q, Han Q, et al. Sequential changes of serum KL-6 predict the progression of interstitial lung disease[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(8): 4705-4714.
 - [13] Lee JS, Lee EY, Ha YJ, 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.
 - [14] Hasenberg M, Stegemann-Koniszewski S, Gunzer M. Cellular immune reactions in the lung[J]. Immunol Rev, 2013, 251(1): 189-214.
 - [15] Majewski S, Szewczyk K, Zal A, et al. Serial Measurements of Circulating KL-6, SP-D, MMP-7, CA19-9, CA-125, CCL18, and Periostin in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Receiving Antifibrotic Therapy: An Exploratory Study[J]. J Clin Med, 2021, 10(17): 3864.
 - [16] 陈芳, 舒晓明, 王冬雪, 等. 血清肺表面活性蛋白-A、D 检测在弥漫性肌炎/皮肌炎合并间质性肺病中的意义[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(31): 2182-2185.
 - [17] Maher TM, Oballa E, Simpson JK, et al. An epithelial biomarker signature for idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the multicentre PROFILE cohort study[J]. Lancet Respir Med, 2017, 5(12): 946-955.
 - [18] Pardo A, Cabrera S, Maldonado M, et al. Role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Respir Res, 2016, 17: 23.
 - [19] Giannandrea, M Parks WC. Diverse functions of matrix metalloproteinases during fibrosis[J]. Dis Model Mech, 2014, 7(2): 193-203.
 - [20] Parks WC, Wilson CL, Lopez-Boado YS. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2004, 4(8): 617-629.
 - [21] Alqalyoobi S, Adegunsoye A, Linderholm A, et al. Circulating Plasma Biomarkers of Progressive Interstitial Lung Disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 201(2): 250-253.
 - [22] Prasse A, Pechkovsky DV, Toews GB, et al. A vicious circle of alveolar macrophages and fibroblasts perpetuates pulmonary fibrosis via CCL18[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 173(7): 781-792.
 - [23] Miaotian C, Bonella F, He X, et al. CCL18 in serum, BAL fluid and alveolar macrophage culture supernatant in interstitial lung diseases[J]. Respiratory Medicine, 2013, 107(9): 1444-1452.
 - [24] Hoffmann-Vold AM, Tennoe AH, Garen T, et al. High Level of Chemokine CCL18 Is Associated With Pulmonary Function Deterioration, Lung Fibrosis Progression, and Reduced Survival in Systemic Sclerosis[J]. Chest, 2016, 150(2): 299-306.
 - [25] Zanatta E, Martini A, Depascale R, et al. CCL18 as a Biomarker of Interstitial Lung Disease (ILD) and Progressive Fibrosing ILD in Patients with Idiopathic Inflammatory Myopathies[J]. Diagnostics (Basel), 2023, 13(10): 1715.
 - [26] Epstein SG, Brook E, Bardenstein-Wald B, et al. TGF-beta pathway activation by idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) fibroblast derived soluble factors is mediated by IL-6 trans-signaling[J]. Respir Res, 2020, 21(1): 56.
 - [27] Lee JH, Jang JH, Park JH, et al. The role of interleukin-6 as a prognostic biomarker for predicting acute exacerbation in interstitial lung diseases[J]. PLOS ONE, 2021, 16(7): e255365.
 - [28] Duru S, Yucege M, Ardic S. Chitinases and lung diseases[J]. Tuberk Toraks, 2013, 61(1): 71-75.
 - [29] Hozumi H, Fujisawa T, Enomoto N, et al. Clinical Utility of YKL-40 in Polymyositis/dermatomyositis-associated Interstitial Lung Disease[J]. J Rheumatol, 2017, 44(9): 1394-1401.
 - [30] Jiang L, Wang Y, Peng Q, et al. Serum YKL-40 level is associated with severity of interstitial lung disease and poor prognosis in dermatomyositis with anti-MDA5 antibody[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(6): 1655-1663.
 - [31] Yang Y, Xu M, Huang H, et al. Serum carcinoembryonic antigen elevation in benign lung diseases[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 19044.
 - [32] Dai H, Liu J, Liang L, et al. Increased lung cancer risk in patients with interstitial lung disease and elevated CEA and CA125 serum tumour markers[J]. Respiratory, 2014, 19(5): 707-713.
 - [33] Kwon BS, Kim ES, Lim SY, et al. The significance of elevated tumor markers among patients with interstitial lung diseases[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 16702.
 - [34] Balestro E, Castelli G, Bernardinello N, et al. CA 19-9 serum levels in patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and other interstitial lung diseases (ILDs): Correlation with functional decline[J]. Chron Respir Dis, 2020, 17: 1-9.
 - [35] Zheng M, Lou A, Zhang H, 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.
 - [36] Wijsenbeek 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.

(收稿日期:2023-08-17;修回日期:2023-10-20)

(本文编辑:林 赞)