

血清CCL2、CXCL13、CC16水平 与特发性肺纤维化患者肺功能的关系及其诊断价值

钟家宝¹, 张晓雪¹, 邓国平²上海健康医学院附属浦东新区人民医院检验科¹、呼吸内科², 上海 201299

【摘要】 目的 研究血清趋化因子2 (CCL2)、趋化因子13 (CXCL13)及Clara细胞分泌蛋白16 (CC16)水平与特发性肺纤维化(IPF)患者肺功能的关系及其诊断价值。方法 选取浦东新区人民医院2017年4月至2019年12月收治的60例IPF患者纳入IPF组,另取同期健康志愿者60例作为对照组。检测所有受试者的血清CCL2、CXCL13及CC16水平,肺活量(VC)以及肺弥散量(DLco)。血清CCL2、CXCL13及CC16与VC、DLco的相关性,以及血清CCL2、CXCL13和CC16之间的相关性采用Pearson相关性分析,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清CCL2、CXCL13及CC16诊断IPF的价值。结果 IPF组患者的血清CCL2、CXCL13水平分别为(50.73±6.18) pg/mL、(44.38±17.22) pg/mL,明显高于对照组的(15.22±5.09) pg/mL、(18.74±4.05) pg/mL,而CC16水平为(7.23±1.34) μg/L,明显低于对照组的(9.55±1.83) μg/L,差异均有统计学意义($P<0.05$);IPF组患者的VC、DLco分别为(62.83±9.28)%、(51.22±9.05)%,明显低于对照组的(93.48±8.48)%、(94.39±6.91)%,差异均有统计学意义($P<0.05$);Pearson相关性分析结果显示,IPF患者血清CCL2、CXCL13与VC、DLco均呈负相关($r=-0.543, -0.558, -0.647, -0.640, P<0.05$),而CC16与VC、DLco均呈正相关($r=0.582, 0.623, P<0.05$);经ROC曲线分析结果显示,血清CCL2、CXCL13及CC16联合检测诊断IPF的曲线下面积为0.944,高于上述三项指标单独检测的0.722、0.705及0.731($P<0.05$);经Pearson相关性分析结果显示,IPF患者血清CCL2与CXCL13呈正相关($r=0.528, P<0.05$),与CC16呈负相关($r=-0.577, P<0.05$),CXCL13与CC16呈负相关($r=-0.549, P<0.05$)。结论 CCL2、CXCL13在IPF患者血清中存在异常高表达,而CC16呈明显低表达,其中CCL2、CXCL13与肺功能均呈负相关,而CC16与肺功能呈正相关。联合检测上述三项血清学指标可能有利于临床诊断IPF。

【关键词】 特发性肺纤维化;肺功能;趋化因子2;趋化因子13;Clara细胞分泌蛋白16;诊断价值;相关性

【中图分类号】 R563 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)19-2476-04

Relationship between serum CCL2, CXCL13, CC16 levels and pulmonary function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and their diagnostic value. ZHONG Jia-bao¹, ZHANG Xiao-xue¹, DENG Guo-ping². Department of Clinical Laboratory¹, Department of Respiratory Medicine², Pudong New Area People's Hospital Affiliated to Shanghai Medical College, Shanghai, 201299, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum chemokine 2 (CCL2), chemokine 13 (CXCL13) and Clara cell-secreted protein 16 (CC16) levels and pulmonary function in patients with idiopathic pulmonary fi-

通讯作者:钟家宝, E-mail: nnnxxx1008@163.com

- [6] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(6): 557-581.
- [7] 谢蓉蓉, 谢剑锋, 杨毅, 等. 脓毒症患者远期预后的现状及干预对策[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(4): 329-332.
- [8] 孙守松, 张鑫雨, 陈静, 等. 老年脓毒症和脓毒性休克患者30 d死亡率的危险因素分析[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(19): 3698-3701, 3741.
- [9] CONTENTI J, OCCELLI C, LEMOEL F, et al. Presepsin versus other biomarkers to predict sepsis and septic shock in patients with infection defined by sepsis-3 criteria: the PREDI study of diagnostic accuracy [J]. Emergencias, 2019, 31(5): 311-317.
- [10] MIERZCHAŁA-PASIERB M, LIPÍŃSKA-GEDIGA M. Sepsis diagnosis and monitoring-procalcitonin as standard, but what next [J]. Anaesthesiol Intensive Ther, 2019, 51(4): 299-305.
- [11] 郭亚红, 马小红, 李清, 等. 连续性血液净化对严重脓毒症患者炎症因子、血流动力学及免疫功能的影响[J]. 海南医学, 2018, 29(23): 3260-3262.
- [12] 余德海. 慢性心衰患者外周血CD14dimCD16⁺细胞含量与心室重构、炎症反应的相关性研究[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(2): 3358-3361.
- [13] 斯琴, 关英慧, 唐颖, 等. IL-33和sST2在恶性胸腔积液和结核性胸腔积液患者胸腔积液和外周血中的表达水平及其临床意义[J]. 吉林大学学报(医学版), 2017, 43(1): 91-95.
- [14] 陈睦虎, 甘辞海, 胡迎春, 等. 白细胞介素-33在不同严重程度脓毒症中的变化[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 23(3): 59-62.
- [15] 牛潇晗, 买丹, 邱霜, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清C1q与CTRP1水平监测的临床价值初探[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(10): 864-868.
- [16] 梁伟, 田书雅, 苏征佳, 等. 补体C1q肿瘤坏死因子相关蛋白1与老年原发性高血压患者微量白蛋白尿相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(1): 8-11.
- [17] 曾志友, 杜贵鹏, 廖舒, 等. CTRP1与脓毒症患者严重程度及短期预后的相关性分析[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(2): 128-131.
- [18] 孔夏, 张新超. 血清可溶性ST2对脓毒症预后的判断价值研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(4): 394-398.
- [19] 王军宇, 王宏伟, 刘温馨, 等. 降钙素原和血乳酸及病情严重程度评分对脓毒症患者预后的评估价值[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(8): 938-941.
- [20] 郑涛, 解好好, 吴秀文, 等. 全国多中心肠外瘘诊治情况调查及预后风险因素分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22(11): 1041-1050.

(收稿日期:2020-04-03)

brosis (IPF) and their diagnostic value. **Methods** A total of 60 IPF patients admitted to Pudong New Area People's Hospital from April 2017 to December 2019 were enrolled into the IPF group, and 60 healthy volunteers were selected as the control group. Serum CCL2, CXCL13, and CC16 levels, vital capacity (VC), and pulmonary diffusion volume (DLco) were measured in all subjects. Pearson correlation was used to analyze the correlation of serum CCL2, CXCL13 and CC16 with VC and DLco, and the correlation among serum CCL2, CXCL13 and CC16. The value of serum CCL2, CXCL13 and CC16 in diagnosing IPF was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The serum levels of CCL2 and CXCL13 in IPF group were (50.73±6.18) pg/mL and (44.38±17.22) pg/mL, respectively, which were significantly higher than corresponding (15.22±5.09) pg/mL and (18.74±4.05) pg/mL in the control group, while the CC16 levels were (7.23±1.34) μg/L in IPF group versus (9.55±1.83) μg/L in the control group ($P<0.05$). VC and DLco in IPF group were (62.83±9.28)% and (51.22±9.05)%, respectively, which were significantly lower than corresponding (93.48±8.48)% and (94.39±6.91)% in the control group (all $P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum CCL2 and CXCL13 of IPF patients were negatively correlated with VC and DLco ($r=-0.543, -0.558, -0.647, -0.640, P<0.05$), while CC16 was positively correlated with VC and DLco ($r=0.582, 0.623, P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of serum CCL2, CXCL13 and CC16 combined detection for the diagnosis of IPF was 0.944, significantly higher than corresponding 0.722, 0.705 and 0.731 detected by the above three indicators alone (all $P<0.05$). Pearson correlation showed that serum CCL2 of IPF patients was positively correlated with CXCL13 ($r=0.528, P<0.05$) and negatively correlated with CC16 ($r=-0.577, P<0.05$), and CXCL13 was negatively correlated with CC16 ($r=-0.549, P<0.05$). **Conclusion** CCL2 and CXCL13 are abnormally highly expressed in the serum of patients with IPF, while CC16 is significantly lowly expressed. Among them, CCL2 and CXCL13 are negatively correlated with lung function, while CC16 is positively correlated with lung function. Combined detection of the above three serological indicators may be beneficial to the diagnosis of IPF.

【Key words】 Idiopathic pulmonary fibrosis; Lung function; Chemokine 2 (CCL2); Chemokine 13 (CXCL13); Clara cells secrete proteins 16 (CC16); Diagnostic value; Correlation

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)属于临床上较为常见的一种以肺功能渐进性恶化为特征的慢性肺纤维化疾病,患者一经确诊,中位生存期往往不足5年^[1]。由此可见,早期有效发现并诊断IPF是改善患者预后,延长生命的关键。迄今为止,关于IPF的具体病因以及发病机制尚未完全明确,目前的研究认为 γ -干扰素以及白细胞介素-8等多种免疫细胞因子导致的肺泡上皮损害和组织异常修复、重构,可能在IPF的发生、发展过程中起着至关重要的作用。随着近年来关于IPF的研究日益深入,一系列相关生物标志物开始进入人们的视线,且逐渐成为基础以及临床研究的重点。研究者迫切希望发现一种或多种安全、可靠的IPF生物标志物,从而有利于筛查高危人群,并为相关治疗药物的研发提供参考依据。趋化因子2(chemokine 2, CCL2)亦可称为单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1),在单核细胞趋化过程中发挥着重要作用,属于炎症因子之一,可介导免疫反应^[2]。趋化因子13(chemokine 13, CXCL13)主要由基质细胞合成、分泌,其在机体发生炎症反应时,影响B细胞朝炎症病灶的归巢过程^[3]。Clara细胞分泌蛋白16(Clara cell secretory protein 16, CC16)主要由Clara细胞分泌,目前已被证实具有内源性免疫以及炎症调控等作用,在多种肺部疾病中均存在异常表达^[4]。因此,笔者推测CCL2、CXCL13及CC16可能在IPF发生、发展过程中发挥着重要作用,有望成为IPF诊治的新靶点。鉴于此,本文通过研究血清

CCL2、CXCL13及CC16与IPF患者肺功能的关系及其诊断价值,旨在为临床诊治IPF提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取浦东新区人民医院2017年4月至2019年12月收治的60例IPF患者纳入IPF组,其中男性34例,女性26例;年龄31~77岁,平均(59.32±4.12)岁;受教育时间6~16年,平均(9.83±2.49)年。另取同期健康志愿者60例作为对照组,其中男性35例,女性25例;年龄32~79岁,平均(58.39±4.15)岁;受教育时间6~15年,平均(9.10±2.51)年。两组受检者的一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:(1)所有IPF患者均符合2011年《特发性肺纤维化诊治国家询证指南》所制定的IPF相关诊断标准^[5];(2)病程均已超过90 d;(3)入院前未接受相关治疗;(4)均为成年人。排除标准:(1)意识障碍或伴有精神疾病者;(2)依从性较差,无法完成相关调查者;(3)研究过程中因各种原因退出者。本研究获医院伦理委员会批准,所有受试者均在知情同意书上签字。

1.2 观察指标与检测方法 (1)主要观察指标:血清CCL2、CXCL13及CC16水平。检测方式:所有受试者入院后均进行禁食处理,于翌日清晨状态下抽取静脉血5 mL,按照3 000 r/min,离心半径为6 cm的条件离心10 min,获取血清开展酶联免疫吸附法检测,相关操作遵循试剂盒说明书完成,相关试剂盒均购自上海生工生物工程股份有限公司。(2)次要观察指标:肺功能包括肺活量(vital capacity, VC)以及肺弥散量

(diffusion capacity of lung, DLco), 通过 Sensormedics 6200 型体描仪完成, 相关操作遵从仪器说明书完成。

1.3 统计学方法 应用 SPSS22.0 软件分析数据。计量资料呈正态分布, 以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 组间比较采用 *t* 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 各项指标指标间的相关性采用 Pearson 相关性分析。采用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 CCL2、CXCL13 及 CC16 诊断 IPF 的价值, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受检者的血清 CCL2、CXCL13 及 CC16 水平比较 60 例 IPF 患者无一例退出研究。IPF 组患者的血清 CCL2、CXCL13 水平明显高于对照组, 而 CC16 水平明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.01$), 见表 1。

表1 两组受检者的血清 CCL2、CXCL13 及 CC16 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CCL2 (pg/mL)	CXCL13 (pg/mL)	CC16 ($\mu\text{g/L}$)
IPF 组	60	50.73±6.18	44.38±10.22	7.23±1.34
对照组	60	15.22±5.09	18.74±4.05	9.55±1.83
<i>t</i> 值		34.355	18.066	7.923
<i>P</i> 值		0.001	0.001	0.001

2.2 两组受检者的肺功能指标比较 IPF 组患者的 VC、DLco 分别为(62.83±9.28)%、(51.22±9.05)%, 明显低于对照组的(93.48±8.48)%、(94.39±6.91)%, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 IPF 患者血清 CCL2、CXCL13 及 CC16 水平与肺功能的相关性 经 Pearson 相关性分析结果显示, IPF 患者血清 CCL2、CXCL13 与 VC、DLco 均呈负相关($P<0.05$), 而 CC16 与 VC、DLco 均呈正相关($P<0.05$), 见表 2。

表2 IPF 患者血清 CCL2、CXCL13 及 CC16 与肺功能的相关性

指标	VC		DLco	
	<i>r</i>	<i>P</i> 值	<i>r</i>	<i>P</i> 值
CCL2	-0.543	0.012	-0.647	<0.05
CXCL13	-0.558	0.005	-0.640	<0.05
CC16	0.582	0.001	0.623	<0.05

2.4 血清 CCL2、CXCL13 及 CC16 诊断 IPF 的价值 经 ROC 曲线分析发现, 血清 CCL2、CXCL13 及 CC16 联合检测诊断 IPF 的曲线下面积、灵敏度、特异度及准确度均明显高于上述三项指标单独检测, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 见表 3 和图 1。

表3 血清 CCL2、CXCL13 及 CC16 诊断 IPF 的价值(%)

指标	曲线下面积	灵敏度	特异度	准确度
CCL2	0.722	0.76	0.70	0.73
CXCL13	0.705	0.72	0.68	0.70
CC16	0.731	0.76	0.69	0.73
联合三项检测	0.944	0.96	0.92	0.94

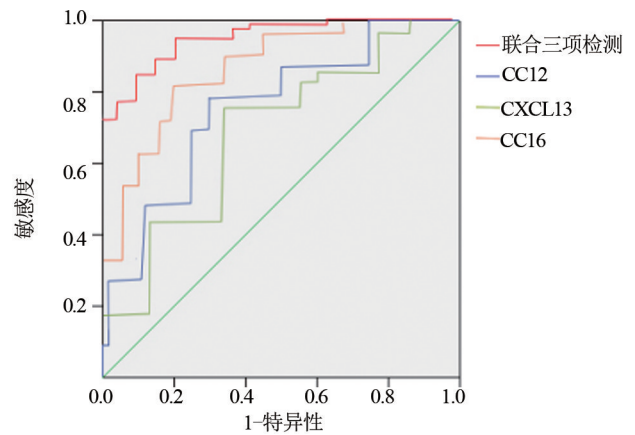


图1 血清 CCL2、CXCL13 及 CC16 诊断 IPF 的 ROC 曲线

2.5 IPF 患者血清 CCL2、CXCL13 及 CC16 的相关性 经 Pearson 相关性分析结果显示, IPF 患者血清 CCL2 与 CXCL13 呈正相关($r=0.528, P=0.007$), 与 CC16 呈负相关($r=-0.577, P=0.000$), 且 CXCL13 与 CC16 呈负相关($r=-0.549, P=0.002$)。

3 讨论

IPF 作为特殊类型的慢性渐进性纤维化肺炎, 多见于老年人群, 且病变往往仅限于肺部, 主要临床表现特征为成纤维细胞灶形成以及肺纤维化等, 患者往往表现出进行性呼吸困难以及刺激性干咳等临床症状, 且存在不同程度的肺功能通气障碍、双肺可闻及 Velcro 音^[6-8]。相关研究数据显示, IPF 的发病率正呈逐年攀升趋势, 临床上尚无特效治疗手段, 加之发病隐匿性较强, 不易早期诊断, 患者预后极差^[9]。生物学标志物主要是指可用于客观评估机体病生理过程以及治疗后药理反应的一系列特征量, 是目前广大医务人员研究的热点^[10-11]。迄今为止, 临床上尚无公认的 IPF 特异性生物学标志物, 这也促使其成为研究的热点。相关研究报道表明, CCL2、CXCL13 及 CC16 在多种呼吸系统疾病中均存在异常表达^[12-13], 但关于 CCL2、CXCL13 及 CC16 在 IPF 中表达的研究报道并不多见。由此, 本文拟通过对 IPF 患者血清 CCL2、CXCL13 及 CC16 水平进行检测, 分析其与患者肺功能的相关性以及对于 IPF 的诊断价值, 从而为临床诊治方案的制定提供理论依据。

本文结果表明, IPF 组血清 CCL2、CXCL13 水平均高于对照组, 而 CC16 水平低于对照组。这表明 CCL2、CXCL13 在 IPF 患者血清中存在异常高表达, 而 CC16 呈明显低表达, 三者可能在 IPF 发病、进展过程中发挥着重要的作用。分析原因, CCL2 属于 CC 趋化因子亚家族成员, 主要介导机体的免疫反应, 可能通过对肺组织发挥显著的促炎以及免疫破坏作用, 继而加剧肺组织损伤, 促进肺纤维化的发生、发展^[14]。而 CXCL13 可通过刺激机体内 B 细胞, 继而引起机体的免疫失调, 诱发或加剧病情的进展^[15]。GUO 等^[16]的研

究报道指出:IPF 患者的血清 CXCL13 水平显著高于慢性阻塞性肺疾病患者以及正常者,且 IPF 伴有非动脉高压或急性加重期患者的血清 CXCL13 水平更高。这与本文结果相似。CC16 主要表达于肺组织,与其相关的分子生物途径仍存在一定的争议,然而,作为内源性生物活性物质之一,其被广泛认为可能对肺组织具有极其重要的抗炎以及免疫调控作用,并可能通过影响 IFN- γ 等细胞因子的合成或活性,继而在 IPF 的发生过程中发挥重要作用^[17]。此外,IPF 组 VC、DLco 均低于对照组。这可能与 IPF 会促进患者出现限制性通气障碍以及气体交换异常有关^[18-19]。另外,经 Pearson 相关性分析可得:IPF 患者血清 CCL2、CXCL13 与 VC、DLco 均呈负相关,而 CC16 与 VC、DLco 均呈正相关。这提示了血清 CCL2、CXCL13 及 CC16 水平可在一定程度上反应 IPF 患者的病情严重程度,即随着血清 CCL2、CXCL13 水平的不断升高以及 CC16 水平的逐渐降低,患者的病情越严重,其可能成为临床病情评估以及预后判断的潜在生物学指标。经 ROC 曲线分析发现:血清 CCL2、CXCL13 及 CC16 联合检测诊断 IPF 的效能较高。这表明了在实际临床工作中可能通过联合检测上述三项指标为 IPF 的诊断提供参考依据。经 Pearson 相关性分析发现:IPF 患者血清 CCL2 与 CXCL13 呈正相关,与 CC16 呈负相关,且 CXCL13 与 CC16 呈负相关。究其原因,可能是上述三项指标在 IPF 的发生、发展过程中具有协同互补作用。

综上所述,CCL2、CXCL13 在 IPF 患者血清中存在异常高表达,而 CC16 呈明显低表达,联合检测上述三项血清学指标,可为临床 IPF 的诊断提供参考依据。且 CCL2、CXCL13 与 IPF 患者肺功能呈负相关,而 CC16 与 IPF 患者肺功能呈正相关,可作为有效反映患者肺功能的有效指标。

参考文献

- [1] KIM S, HAN JH, KIM S, et al. p90RSK inhibition ameliorates TGF- β_1 signaling and pulmonary fibrosis by inhibiting Smad3 transcriptional activity [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2020, 54(2): 195-210.
- [2] 陈淳, 林建伟, 严建平, 等. 白藜芦醇对 TNF- α 诱导的离体大鼠肺动脉内皮细胞损伤及 MCP-1 表达的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(2): 346-351.
- [3] 郭闪闪, 余学庆. 特发性肺纤维化血清蛋白标志物近年研究概况 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2019, 17(19): 69-72.
- [4] 周丹, 石芳, 刘瀚旻, 等. “新型”支气管肺发育不良生物标志物的研究现状 [J]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2019, 15(4): 357-362.
- [5] 蔡后荣. 2011 年特发性肺纤维化诊断和治疗循证新指南解读 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2011, 10(4): 313-316.
- [6] 韦建茂, 高胜兰, 宋泽庆, 等. 细胞衰老在特发性肺纤维化中的作用及机制研究进展 [J]. *海南医学*, 2019, 30(5): 637-642.
- [7] 崔红霞, 冯一中, 顾振纶, 等. CXCL12/CXCR4 生物轴与特发性肺纤维化研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2010, 26(3): 298-301.
- [8] 申严, 卓宋明, 庄虹, 等. 小剂量阿奇霉素联合吸入布地奈德和 N-乙酰半胱氨酸治疗特发性肺纤维化的临床疗效分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(5): 905-908.
- [9] 孙洋, 郭彦君, 周丽娜. 特发性肺间质纤维化合并肺癌的研究进展 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22(7): 658-663.
- [10] LIU P, MIAO K, ZHANG L, et al. Curdione ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by repressing TGF- β -induced fibroblast to myofibroblast differentiation [J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 58-59.
- [11] 陈杰, 张念, 崔天盆, 等. 特发性肺纤维化的生物学标志物检测应用 [J]. *中华检验医学杂志*, 2016, 39(1): 68-70.
- [12] 李延领, 周英发. 慢性乙型肝炎患者血清 CXCL-13 与 IL-1 β 、IL-6 表达及意义 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2019, 33(4): 372-375.
- [13] 刘丽敏, 郝宏伟, 孙丽英, 等. 支气管哮喘患儿血清 CCL2、CCL3 表达水平及临床意义 [J]. *热带医学杂志*, 2019, 19(4): 459-462.
- [14] GUI X, QIU X, TIAN Y, et al. Prognostic value of IFN- γ , sCD163, CCL2 and CXCL10 involved in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 70(1): 208-215.
- [15] XUE M, GUO Z, CAI C, et al. Evaluation of the diagnostic efficacies of serological markers KL-6, SP-A, SP-D, CCL2, and CXCL13 in idiopathic interstitial pneumonia [J]. *Respiration*, 2019, 98(6): 534-545.
- [16] GUO L, YANG Y, LIU F, et al. Clinical research on prognostic evaluation of subjects with IPF by peripheral blood biomarkers, quantitative imaging characteristics and pulmonary function parameters [J]. *Arch Bronconeumol*, 2019, 11(15): 30384-30389.
- [17] 李派, 秦瑞玲, 刘剑波, 等. 特发性肺纤维化患者血清 CC16 和 γ 干扰素水平的变化及意义 [J]. *广东医学*, 2016, 37(4): 562-563.
- [18] 高耐芬, 郭洁, 张瑾, 等. 特发性肺纤维化患者免疫球蛋白 A、TGF- β_1 、IL-6 和 IL-17 水平变化的意义 [J]. *河北医药*, 2019, 41(6): 881-883.
- [19] 赵玉月, 连宏建, 李姝, 等. B 细胞活化因子对自身免疫性疾病引起的寻常型间质性肺炎与特发性肺纤维化的鉴别诊断 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(7): 544-550.

(收稿日期:2020-03-17)