

肿瘤相关标志物在皮肤炎合并间质性肺病患者中的意义*

杨 嫒¹, 郝景程², 陈 媛³, 刘 毅¹, 谢其冰¹, 尹 耕^{4△}

1. 四川大学华西医院 风湿免疫科(成都 610041); 2. 慕尼黑大学医学院(慕尼黑 81377);

3. 四川大学华西口腔医学院(成都 610041); 4. 四川大学华西医院 金卡国际医疗中心/全科医学科(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨肿瘤相关标志物与皮肤炎(dermatomyositis, DM)并发间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)的关系,寻找临床中DM合并ILD的血清标志物,帮助判断病情,指导治疗。**方法** 前瞻性纳入59例DM患者,其中合并ILD患者30例,另有5例合并恶性肿瘤。测定血清转录中介因子1- γ (TIF1- γ)抗体以及肿瘤相关抗原(tumor-associated antigens, TAAs),分析肿瘤相关标志物与DM合并ILD的关系,并采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析单指标、多指标联合的诊断价值。**结果** 59例DM中合并ILD与合并肿瘤相互独立。共11例血清TIF1- γ 抗体阳性。在5例合并恶性肿瘤DM患者中,4例血清TIF1- γ 抗体阳性,其诊断肿瘤灵敏度为36.36%,特异度为97.92%。而在30例DM合并ILD患者中,仅1例TIF1- γ 抗体阳性($P=0.002$)。DM合并ILD组中血清糖类抗原125(CA125)($P=0.018$)、糖类抗原153(carbohydrate antigen-125, CA153)($P=0.014$)、细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)增高($P=0.002$),CYFRA21-1诊断ILD的ROC曲线下面积(AUC)为0.745($P=0.002$),当最佳诊断点为3.58 ng/mL时,血清CYFRA21-1检测DM合并ILD的敏感性和特异性分别为60.71%和84%,CA125(21.5 U/mL)与CYFRA21-1(3.58 ng/mL)的联合诊断价值最高,AUC达0.801($P<0.001$),但诊断点的敏感性和特异性未见明显提高(分别为64.29%和82.61%)。**结论** 在DM合并ILD患者中,肿瘤相关抗原CA125、CA153、CYFRA21-1的血清水平升高提示DM合并ILD情况,尤其是CYFRA21-1,可以考虑作为DM合并ILD的较好的血清学指标。

【关键词】 皮肤炎 间质性肺病 血清转录中介因子1- γ 肿瘤相关抗原

The Clinical Significance of Tumor-associated Antigens in Dermatomyositis Patients with Interstitial Lung Disease

YANG Yuan¹, HAO Jing-cheng², CHEN Yuan³, LIU Yi¹, XIE Qi-bing¹, YIN Geng^{4△}. 1. Department of Rheumatology and Immunology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Klinikum Grosshadern, Ludwig-Maximilians University of Munich, Munich 81377, Germany; 3. West China School of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 4. Department of International Medical Center/General Practice, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: yingeng1975@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between tumor related markers and the presence of interstitial lung disease (ILD) in dermatomyositis (DM) patients as well as potential serum markers for accompanied ILD. **Methods** Fifty-nine DM patients were included, including 30 patents with ILD. Serum level of anti-transcription intermediary factor1- γ (TIF1- γ) and tumor-associated antigens (TAAs) were detected to analyze the correlation of these markers with ILD. Meanwhile, the diagnostic value of these markers was evaluated by receive operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** We found that there were 5 patients bearing malignancies, independent from the presence of ILD ($P=0.024$). Serum anti-TIF1- γ was positive in 4/5 DM patients with tumor, of which sensitivity and specificity were 36.36% and 97.92%, respectively. In contrast, only one case was found positive anti-TIF1- γ in 30 DM with ILD ($P=0.002$). carbohydrate antigen (CA)125, CA153, and cytokeratin-19 fragment (CYFRA21-1) were elevated in DM patients with ILD in compared to those without ILD. The area under curve (AUC) of CYFRA21-1 for the prediction of ILD was 0.745 ($P=0.002$). The optimal cut-off value was 3.58 ng/mL with a sensitivity of 60.71% and a specificity of 84.00%. The AUC in combination of CA125 and CYFRA21-1 could reach 0.801 ($P<0.002$) with a sensitivity of 64.29% and a specificity of 82.61%. **Conclusion** Presence of malignance and positive anti-TIF1 γ could be the protective factors for ILD in DM. Elevated serum levels of CA125, CA153, CYFRA21-1 could indicate the accompanying ILD.

* 国家自然科学基金(No. 30901339、No. 81172869)和四川省科技厅应用基础重点项目(No. 2016JY0021、No. 2017JY0025)资助

△ 通信作者, E-mail: yingeng1975@163.com

【Key words】 Dermatomyositis Interstitial lung disease Transcription intermediary factor 1- γ
Tumor-associated antigens

炎性肌病(idiopathic inflammatory myopathies, IIMs)是一组自身免疫性疾病,以进行性近端肌无力、多器官受累为主要表现,其中大约 50% 患者可合并间质性肺病(interstitial lung disease, ILD),合并 ILD 是 IIMs 首位致死因素^[1], 5 年死亡率可达 50%^[2]。作为 IIMs 中最常见的一类,皮肤炎(DM)合并 ILD 同其他类型相比,治疗效果不佳,预后更差^[3]。研究发现一些肿瘤标志物如糖类抗原(CA)153 (CA153)、CA199 与肺间质病变有关^[4-6],而这些肿瘤相关抗原在自身免疫疾病患者的血清和组织中,可能表达于炎性细胞的表面,参与炎症发生发展过程^[4,7-8]。为了寻找临床中 DM 合并 ILD 的血清标志物,帮助判断病情,指导治疗,我们分析近期收治的 DM 患者临床资料,测定其血清相关肿瘤标志物,旨在探寻合并有 ILD 的 DM 患者血清学指标。

1 对象与方法

1.1 病例收集

前瞻性纳入四川大学华西医院风湿免疫科 2015 年 11 月至 2016 年 12 月门诊及住院 DM 患者,DM 诊断符合 Bohan 等分类标准^[9-10]。ILD 诊断参照美国胸科学会和欧洲呼吸学会《间质性肺炎国际共识分类》,根据症状、体征、影像学 and 肺功能综合判断^[11]。下述患者被排除该研究:未成年人;孕妇;不能书面签署书面知情同意书的患者;合并其他风湿性疾病。本研究参与者均签署知情同意书,研究程序符合伦理委员会所制定的伦理学标准,已获得四川大学华西医院伦理委员会批准。

1.2 血清转录中介因子 1- γ (TIF1- γ)抗体测定

采集空腹静脉血 2 mL,1 h 内离心,吸取上层血清待测,采用欧蒙印迹法测定 TIF1- γ 抗体。由本院检验科完成测定。

1.3 肿瘤相关抗原(TAAs)测定

采集空腹静脉血 2 mL,1 h 内离心,吸取上层血清待测,采用电化学发光法常规测定 TAAs[甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、CA125、CA153、CA199]和肺癌特异性 TAAs[神经原特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)和细胞角蛋白 19 片段(cytokeratin-19 fragment, CYFRA21-1)]。均由本院检验科完成测定。

1.4 统计学方法

定量资料以中位值或 $\bar{x} \pm s$ 表示,经正态分布检验(*Shapiro-Wilk* 检验)后,组间比较采用 *t* 检验或非参数检验。定性资料间比较通过卡方或 Fisher 精确概率法完成。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析以计算相应资料的诊断价值,通过似然比最大以确定最佳诊断点。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

本研究共前瞻性纳入 2015 年 11 月至 2016 年 12 月四川大学华西医院风湿免疫科门诊及住院确诊 DM 患者共 59 例,其中男性 19 例(32.20%),女性 40 例(67.80%),发病年龄 19~82 岁,平均年龄(50 ± 13.41)岁,病程 1~120 月,平均(19.37 ± 33.56)月。其中有 30 例患者合并 ILD,有 5 例患者合并恶性肿瘤,分别为肺癌 2 例,食管癌 2 例,乳腺癌 1 例。合并 ILD 患者与合并恶性肿瘤患者相互独立,未发现有患者同时合并 ILD 及恶性肿瘤。

2.2 血清 TIF1- γ 抗体检测结果

2.2.1 DM 患者血清 TIF1- γ 抗体与合并恶性肿瘤的关系 59 例 DM 患者中,血清 TIF1- γ 抗体阳性者共计 11 例。5 例合并恶性肿瘤患者中,4 例呈 TIF1- γ 抗体阳性,另 1 例呈阴性。经交叉表格检验,差异具有统计学意义($P = 0.003$)。其诊断肿瘤的灵敏度为 36.36%,特异度为 97.92%。见表 1。

表 1 TIF1- γ 抗体在是否合并恶性肿瘤的 DM 患者血清中的检出/例数

Table 1 The serum anti-TIF1- γ in DM patients with or without malignancy/case

Malignancy	Anti-TIF1- γ positive	Anti-TIF1- γ negative	Total
With	4	1	5
Without	7	47	54
Total	11	48	59

2.2.2 血清 TIF1- γ 抗体与 DM 患者合并 ILD 的关系 30 例 DM 合并 ILD 患者中,仅 1 例呈 TIF1- γ 抗体阳性,另 29 例呈阴性。经交叉表格检验,差异具有统计学意义($P = 0.002$)。见表 2。

2.3 TAAs 与 DM 合并 ILD 的关系

2.3.1 常规 TAAs 与不合并 ILD 的 DM 患者相比,DM 合并 ILD 组 AFP、CEA、CA125、CA153 均有增高,其中 CA125($P = 0.018$)和 CA153($P =$

0.014)的增高具有统计学意义。见表 3。

表 2 TIF1-γ 抗体在是否合并 ILD 的 DM 患者血清中的检出/例数

Table 2 Serum anti-TIF1-γ in DM patients with or without ILD/case

ILD	Anti-TIF1-γ positive	Anti-TIF1-γ negative	Total
With	1	29	30
Without	10	19	29
Total	11	48	59

表 3 常规 TAAs 在是否合并 ILD 的 DM 患者血清中的水平

Table 3 Common TAAs in DM patients with or without ILD

Item	With ILD (n=30)	Without ILD (n=29)	P
AFP/(ng/mL)	13.83±56.43	2.90±1.32	0.810
CEA/(ng/mL)	4.31±4.41	3.20±3.20	0.161
CA125/(U/mL)	26.15±25.69	14.20±8.76	0.018
CA153/(U/mL)	29.21±14.83	19.65±7.48	0.014
CA199/(U/mL)	12.96±11.65	21.41±40.55	0.377

AFP: Alpha-fetal protein; CEA: Carcinoembryonic antigen

2.3.2 肺癌特异性 TAAs NSE 在合并 ILD 的 DM

患者血清中的表达水平与不合并 ILD 的 DM 患者相比,差异无统计学意义[(19.01±10.18) ng/mL vs. (24.52±17.93) ng/mL, $P>0.05$],CYFRA21-1 在 DM 合并 ILD 组中增高,与不合并 ILD 的 DM 患者相比,差异有统计学意义[(4.82±3.52) ng/mL vs. (2.96±2.04) ng/mL, $P=0.002$]。

表 4 CA125、CA153 和 CYFRA21-1 诊断 DM 合并 ILD 的 ROC 曲线分析

Table 4 The ROC analysis of CA125, CA153 and CYFRA21-1 on ILD in DM patients

Index	AUC	P	Cut-off	Sensitivity/%	Specificity/%	Likelihood ratio
CA125	0.689	0.018	21.5 U/mL	46.43	96.00	11.610
CA153	0.701	0.014	31.99 U/mL	28.00	96.15	7.280
CYFRA21-1	0.745	0.002	3.58 ng/mL	60.71	84.00	3.795

表 5 CA125、CA153 和 CYFRA21-1 联合诊断 DM 合并 ILD 的 ROC 曲线分析

Table 5 The ROC curve analysis of combinations of CA125, CA153 and CYFRA21-1 on ILD in DM patients

Index	AUC	P	Sensitivity/%	Specificity/%	Likelihood ratio
CA125+CA153	0.747	0.003	32.00	96.00	8.000
CA125+CYFRA21-1	0.801	<0.001	64.29	82.61	3.696
CA153+CYFRA21-1	0.767	0.001	44.00	95.83	10.560
CA125+CA153+CYFRA21-1	0.791	0.001	44.00	95.65	10.120

以 CYFRA21-1 传统的参考值 3.3 ng/mL(正常值上限)对 59 例患者分组后发现,共计 23 例 DM 患者血清 CYFRA21-1 异常(>3.3 ng/mL),其中 18 例为合并 ILD,另外 1 例合并右肺腺癌,1 例合并左乳腺癌,2 例肺部感染,1 例慢性阻塞性肺病。

2.4 单指标 ROC 分析

见表 4。对 CA125、CA153 和 CYFRA21-1 诊断 ILD 分别进行 ROC 曲线分析,结果显示上述 3 项肿瘤标志物均有明显的诊断价值,其中 CYFRA21-1 的诊断价值最大,曲线下面积(area under curve,AUC)达 0.745($P=0.002$),最佳诊断点为 3.58 ng/mL 时,血清 CYFRA21-1 在 59 例 DM 患者中检测出 DM 合并 ILD 的敏感性和特异性分别为 60.71%和 84%,似然比=3.795。

2.5 多指标联合诊断分析

见表 5 及附图。我们也进一步通过 Logit(P)判别式评估不同标志物联合诊断 DM 患者是否合并 ILD 的价值,结果显示 CA125(21.5 U/mL)与 CYFRA21-1(3.58 ng/mL)的联合诊断价值最高,AUC 达 0.801($P<0.001$),其判别式为:Logit

$(P) = -2.082 + 0.51 \times \text{CA125} + 0.365 \times \text{CYFRA21-1}$, 该预测值 >0.50 时, 其相应的敏感性和特异性分别为 64.29% 和 82.61%, 似然比 = 3.696。

3 讨论

DM 作为一种多系统受累的自身免疫性疾病, 常累及肺、心脏、胃肠道, 其中 ILD 是 DM 最常见的并发症, 合并 ILD 也是引起 DM 患者死亡的主要原因^[12]。DM 合并 ILD 的发病机制尚不清楚, 研究表明 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞、树突状细胞等均参与了疾病的发生发展。

本组纳入了 59 例 DM 患者, 其中 30 例合并 ILD, 发生率为 50.8%, 与文献报道相似^[1]。同时, 我们测定了患者血清 TIF1- γ 抗体, 发现阳性者共 11 例, 在 5 例合并恶性肿瘤患者中, 有 4 例阳性, 1 例阴性, 其诊断肿瘤灵敏度为 36.36%, 特异度为 97.92%。而在 30 例 DM 合并 ILD 患者中, 仅 1 例呈 TIF1- γ 抗体阳性。有文献报道, 75% 肿瘤相关肌炎可出现 TIF1- α/γ 抗体阳性^[13], 荟萃分析显现 TIF1- α/γ 抗体诊断 DM 并发肿瘤敏感度为 78%, 特异度为 89%^[14], 而几乎所有 TIF1- α/γ 抗体阳性的患者, 都有典型的 DM 皮疹, 同时并发 ILD 概率较低^[13, 15-17], 所以本研究进一步证实了 TIF1- γ 抗体与 DM 合并肿瘤相关, 对诊断合并肿瘤有较高特异性, 是其特异性标志物, 并且 TIF γ 抗体对并发 ILD 有一定保护作用。

目前已有报道表明, TAAs 不仅在肿瘤细胞表达, 也在炎性细胞表面表达, 其在自身免疫性疾病中与 C 反应蛋白 (CRP) 以及疾病活动度相关, 提示 TAAs 可能参与了炎症的发生发展^[4-8, 18]。本研究中发现 DM 合并 ILD 组中, AFP、CEA、CA125、CA153 均增高, 其中 CA125 和 CA153 的增高具有统计学意义。早前在一些自身免疫性疾病, 比如系统性硬化症 (systemic sclerosis, SSc) 患者中, 发现血清 CA199、CA125、CA153、CEA 与对照组相比, 明显升高^[18], 并且, CA153 被证实可能作为肺纤维化的血清学标志物, 能帮助诊断患者早期的肺纤维化以及预测预后^[19], 血清 CA199 水平在肺纤维化患者中也明显升高^[5-6], 提示非肺部特异性的部分肿瘤相关抗原血清水平与 DM 合并 ILD 相关, 参与了肺部炎症进展。

同时, 本研究着重观察了肺癌特异性标志物 NSE 和 CYFRA21-1 与合并 ILD 的关系, 发现与不

合并 ILD 组相比, 在 DM 合并 ILD 组中, CYFRA21-1 明显增高 ($P=0.002$)。在 59 例 DM 患者中, 23 例 DM 患者血清 CYFRA21-1 升高 (大于参考值 3.3 ng/mL), 其中 18 例确诊合并 ILD ($P=0.002$), 血清 CYFRA21-1 于诊断 ILD 的 ROC 曲线分析显示 AUC 为 0.745 ($P=0.002$)。通过 LR 最大化, 我们发现当最佳诊断点为 3.58 ng/mL 时, 血清 CYFRA21-1 检测 DM 合并 ILD 的敏感性和特异性分别为 60.71% 和 84%。有研究发现, 在特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 患者中, 血清^[20]和肺泡灌洗液中^[21] CYFRA21-1 水平明显高于对照组, 并且高水平的 CYFRA21-1 IPF 患者生存率低于低水平患者 ($P=0.030$), ROC 曲线分析显示, 当肺泡灌洗液中 CYFRA21-1 最佳诊断点为 2.7 ng/mL 时, 诊断 IPF 敏感性为 50%, 特异性为 82%^[22]。故 CYFRA21-1 与肺纤维化相关, 在诊断 DM 中合并 ILD 患者中, 特异性高, 可以考虑作为 DM 患者合并 ILD 的血清学指标。CYFRA21-1 增高提示其在 ILD 的发病中起到重要作用, 由于嗜酸性粒细胞和中性粒细胞释放的蛋白酶和氧化物, 造成支气管、肺泡上皮细胞损害, 从而释放 CYFRA21-1^[21], 所以作为可能的预测上皮损伤的指标^[23], CYFRA21-1 在 ILD 形成的过程中, 呼吸道上皮细胞受损导致其释放增加, 从而可以提示合并 ILD 的情况, 包括其严重程度。

本研究的缺点在于纳入患者数量较少, 一些 TAAs 的变化有一定趋势, 但没有统计学意义, ROC 曲线的 AUC 均未达 0.9, 诊断价值有限。另外, 缺乏随访资料, 对于 TAAs 血清水平较高的患者, 尤其是肺癌特异性标志物 CYFRA21-1 高水平的患者, 可随访观察其 ILD 的进一步发展、生存情况以及合并肺部肿瘤的情况。

总之, 在 DM 合并 ILD 患者中, 肿瘤相关抗原 CA125、CA153、CYFRA21-1 的血清水平升高提示 DM 合并 ILD 情况, 尤其是 CYFRA21-1, 必要时可联合 CA125 与 CYFRA21-1 检测结果进行诊断。

参 考 文 献

- [1] YAMASAKI Y, YAMADA H, OHKUBO M, *et al.* Long-term survival and associated risk factors in patients with adult-onset idiopathic inflammatory myopathies and amyopathic dermatomyositis: experience in a single institute in Japan. *J Rheumatol*, 2011, 38(8):1636-1643.
- [2] COTTIN V, THIVOLET-BÉJUI F, REYNAUD-GAUBERT M, *et al.* Interstitial lung disease in amyopathic

- dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur Respir J*, 2003, 22(2): 245-250.
- [3] FUJISAWA T, SUDA T, NAKAMURA Y, *et al.* Differences in clinical features and prognosis of interstitial lung diseases between polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*, 2005, 32(1): 58-64.
- [4] VALERIO-MARZANO A, MORABITO A, BERTI E, *et al.* Elevated circulating CA 15.3 levels in a subset of systemic sclerosis with severe lung involvement. *Arch Dermatol*, 1998, 134(5): 645.
- [5] KIM HR, LEE CH, KIM YW, *et al.* Increased CA 19-9 level in patients without malignant disease. *Clin Chem Lab Med*, 2009, 47(6): 750-754.
- [6] MEDRANDA GOMEZ MA, PARICIO NUNEZ P, TOVAR MARTÍNEZ A, *et al.* CA 199 and pulmonary fibrosis. *Rev Esp Enferm Dig*, 2005, 97(11): 843-844.
- [7] SZEKANECZ E, SANDOR Z, ANTAL-SZALMAS P, *et al.* Increased production of the soluble tumor-associated antigens CA19-9, CA125 and CA15-3 in rheumatoid arthritis: potential adhesion molecules in synovial inflammation? *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1108: 359-371.
- [8] SZEKANECZ E, ANDRAS C, SANDOR Z, *et al.* Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic disease. *Autoimmun Rev*, 2006, 6(1): 42-47.
- [9] BOHAN A, PETER JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*, 1975, 292(7): 344-347.
- [10] BOHAN A, PETER JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*, 1975, 292(8): 403-407.
- [11] American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ERS Executive Committee, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(2): 277-304.
- [12] KAMEDA H, TAKEUCHI T. Recent advances in the treatment of interstitial lung disease in patients with polymyositis/ dermatomyositis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2006, 6(4): 409-415.
- [13] TARGOFF IN, MAMYROVA G, TRIEU EP, *et al.* A novel autoantibody to a 155-kD protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(11): 3682-3689.
- [14] TRALLERO ARAGUAS E, RODRIGO PENDAS JA, SELVA- O'CALLAGHAN A, *et al.* Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(2): 523-532.
- [15] FUJIMOTO M, HAMAGUCHI Y, KAJI K, *et al.* Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcriptional intermediary factor 1 family proteins. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(2): 513-522.
- [16] HOSHINO K, MURO Y, SUGIURA K, *et al.* Anti-MDA5 and anti-TIF1-gamma antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(9): 1726-1733.
- [17] TRALLERO ARAGUAS E, LABRADOR HORRILLO M, SELVA-O' CALLAGHAN A, *et al.* Cancer-associated myositis and anti-p155 autoantibody in a series of 85 patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Medicine (Baltimore)*, 2010, 89(1): 47-52.
- [18] SZEKANECZ E, SZUCS G, SZEKANECZ Z, *et al.* Tumor associated antigens in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: associations with organ manifestations, immunolaboratory markers and disease activity indices. *J Autoimmun*, 2008, 31(4): 372-376.
- [19] BALDUS SE, ENGELMANN K, HANISH FG. MUC1 and the MUCs; a family of human mucins with impact in cancer biology. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2004, 41(2): 189-231.
- [20] NAKAYAMA M, SATOH H, ISHIKAWA H, *et al.* Cytokeratin 19 fragment in patients with nonmalignant respiratory diseases. *Chest*, 2003, 123(6): 2001-2006.
- [21] INAGE M, NAKAMURA H, KATO S, *et al.* Levels of cytokeratin 19 fragments in bronchoalveolar lavage fluid correlate to the intensity of neutrophil and eosinophil alveolitis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*, 2000, 94(2): 155-160.
- [22] INGE M, VERCAUTERE N, STIJN E, *et al.* CYFRA 21.1 in bronchoalveolar lavage of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Exp Lung Res*, 2015, 41(8): 459-465.
- [23] NAKAMURA H, ABE S, SHIBATA Y, *et al.* Elevated levels of cytokeratin 19 in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with chronic airway inflammatory diseases—a specific marker for bronchial epithelial injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 155(4): 1217-1221.

(2017-11-07 收稿, 2018-01-11 修回)

编辑 汤洁