

间质性肺疾病急性加重的生物标志物研究进展

王秀芹, 郑妮, 鹿星伦, 万忠坤 综述, 司元全[△] 审校

山东第一医科大学附属省立医院临床医学检验部, 山东济南 250021

摘要: 间质性肺疾病(ILD)是一组以肺泡壁及其周围组织炎症和纤维化为共同特征的异质性疾病群。间质性肺病急性加重(AE-ILD)是 ILD 临床病程中的危重并发症, 表现为患者短期内出现呼吸功能急剧恶化, 病死率高达 50%~80%。目前, AE-ILD 发病机制尚未完全明确, 揭示其发生发展及转归机制仍面临极大挑战, 而相关的生物标志物对于疾病早期诊断、风险分层及预后评估具有重要意义。该文系统回顾了肺泡上皮细胞损伤和功能障碍、细胞外基质重塑和纤维增殖、炎症反应及自身免疫性疾病等领域中与 AE-ILD 相关的关键生物标志物的研究进展, 总结其在 AE-ILD 早期诊断及预后评估中的潜在应用价值, 并探讨多指标联合检测及临床应用的未来方向。

关键词: 间质性肺疾病; 急性加重; 生物标志物; 特发性肺纤维化

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.09.020 **中图法分类号:** R446.1

文章编号: 1673-4130(2026)09-1142-06 **文献标志码:** A

Advances in biomarker for acute exacerbations of interstitial lung disease

WANG Xiuqin, ZHENG Ni, LU Xinglun, WANG Zhongkun, SI Yuanquan[△]

Department of Clinical Laboratory, Shandong Provincial Hospital Affiliated to

Shandong First Medical University, Jinan, Shandong 250021, China

Abstract: Interstitial lung disease (ILD) refers to a heterogeneous group of disorders characterized by inflammation and fibrosis of the alveolar wall and surrounding tissues. Acute exacerbation of ILD (AE-ILD) represents a severe complication during the clinical progression of ILD, defined by rapid worsening of respiratory function and associated with a high mortality rate ranging from 50% to 80%. The pathogenesis of AE-ILD remains incompletely elucidated, presenting substantial challenges for revealing its mechanisms and progression. Biomarkers related to AE-ILD play an essential role in early diagnosis, risk stratification and prognostic evaluation. This article provides a systematic review of recent advances in key biomarkers associated with AE-ILD, covering areas such as alveolar epithelial cell injury and dysfunction, extracellular matrix remodeling and fibroproliferation, inflammatory responses, and autoimmune processes. This review summarizes their potential value in early detection and prognosis assessment, and explores the future directions for multi-index combined detection and clinical application.

Key words: interstitial lung disease; acute exacerbation; biomarker; idiopathic pulmonary fibrosis

间质性肺疾病(ILD)是一组主要累及肺泡壁和其周围组织的肺部疾病的统称, 涵盖 200 余种类型。ILD 典型临床表现包括咳嗽、低氧血症及呼吸困难。肺功能检测通常表现为限制性通气障碍和弥散功能下降^[1]。ILD 主要包括特发性间质性肺炎(IIP)、结缔组织病相关间质性肺疾病(CTD-ILD)、纤维化慢性过敏性肺炎、纤维化慢性结节病及其他与职业暴露相关的 ILD^[2]。特发性肺纤维化(IPF)是 ILD 中最为常见且预后较差的一种疾病。部分 ILD 与潜在的全身性疾病有关, 例如结缔组织病(CTD), 或与环境暴露如石棉、药物及过敏原(如过敏性肺炎)有关。但大多数

ILD 的病因目前仍未明确^[3]。

间质性肺病急性加重(AE-ILD)是指在原有 ILD 基础上出现病情急剧恶化的情况, 约 4%~15% 的 ILD 患者会出现 AE-ILD, 其典型临床表现为呼吸困难进行性加重, 血氧饱和度下降, 影像学可见新出现的磨玻璃影和/或实变影, 且病情恶化不能完全由心力衰竭或液体超负荷解释。AE-ILD 医院内病死率高, 可达 50%~80%^[4]。尽管 AE-ILD 最初在 IPF 中被明确描述, 但实际上几乎所有类型的 ILD 都可能发展成 AE-ILD, 且 IPF 和其他类型的 ILD 发生 AE-ILD 后的医院内病死率无明显差异^[5]。AE-ILD 的发

生发展涉及多种因素,主要包括病毒感染、环境暴露(如空气污染)、药物毒性、侵入性操作(如支气管镜检查)及微吸入等。

高分辨率 CT(HRCT)和肺功能检测是诊断 AE-ILD 的常用方法,但其仍存在明显局限。HRCT 灵敏度不足,且频繁检查会增加辐射暴露风险;AE-ILD 患者往往因病情严重难以配合完成肺功能检测。此外,侵入性检查(如肺活检)在急性加重期风险极高,病理结果亦缺乏特异性。现有传统方法在 AE-ILD 早期诊断和预测方面尚不能满足临床需求。因此,寻找可靠且易于获取的非侵入性生物标志物,对于实现 AE-ILD 的早期预警、指导治疗及评估预后具有重要价值。本文基于近年来相关的研究,系统总结可用于 AE-ILD 诊断和预后评估的生物标志物的潜在价值及当前面临的挑战。

1 肺泡上皮细胞损伤和功能障碍相关的生物标志物

肺泡上皮细胞损伤和功能障碍是 AE-ILD 的核心病理基础,相关生物标志物直接反映肺泡损伤的严重程度,其基线水平升高预示患者出现急性加重风险增加;急性加重期相关生物标志物水平陡增提示患者死亡率增加,而治疗后未能下降则预示恢复不佳。这些指标通过量化肺泡上皮细胞相关指标水平损伤状态,为 AE-ILD 的早期预警和预后评估提供了关键依据。

涎液化糖链抗原-6(KL-6)是一种由 II 型肺泡上皮细胞分泌的高分子质量糖蛋白。ILD 会使 II 型肺泡上皮细胞异常增殖,导致 KL-6 合成增加;同时,肺组织基底膜损伤导致血管通透性增高,促使 KL-6 释放入血,因此 ILD 患者常表现为血清中 KL-6 水平升高^[6]。一项针对 77 例 IPF 患者的前瞻性研究探讨了血清 KL-6 水平与特发性肺纤维化急性加重(AE-IPF)发生风险的关系,结果显示,AE-IPF 患者基线 KL-6 水平高于病情稳定的 IPF 患者;Kaplan-Meier 分析进一步表明,血清 KL-6(连续变量且截断值 $\geq 1\ 300\ \text{U/mL}$)是 AE-IPF 的独立预测因子,该关联在调整年龄、性别、吸烟史和肺活量百分比后差异仍有统计学意义^[7]。CHOI 等^[5]对韩国 3 家三级医院的 96 例 AE-ILD 患者进行回顾性分析发现,住院 1 周内 KL-6 水平升高(增幅 $\geq 10\%$)的患者的生存率降低,提示动态监测 KL-6 有助于评估 AE-ILD 患者预后。另有研究报道,KL-6 水平升高的 IPF 患者的用力肺活量(FVC)下降幅度明显高于 KL-6 水平正常的 IPF 患者,同时发现前者的生存率较后者偏低,进一步支持 KL-6 可作为预后的评估指标^[8]。此外,在接受尼达尼布治疗的 IPF 患者中,基线 KL-6 水平升高是 AE-IPF 的危险因素^[8]。

表面活性剂蛋白(SP)是肺泡表面活性物质的关键成分,主要由 II 型肺泡上皮细胞合成和分泌,在维

持肺泡稳定性和降低表面张力中发挥核心作用。ILD 使肺泡-毛细血管屏障遭到破坏,导致 SP(尤其是 SP-A 和 SP-D)释放入血,使其成为反映疾病严重程度的重要生物标志物^[9]。一项纳入 1 289 例 IPF 患者的荟萃分析显示,SP-A 在区分 IPF 和其他类型 ILD 方面表现出较好的鉴别能力,且血清 SP-A 和 SP-D 水平升高与 IPF 患者死亡风险增加显著相关。此外,在 AE-IPF 期间,患者血清 SP-A 和 SP-D 水平明显高于稳定期^[10]。一项针对 77 例 AE-IPF 患者的回顾性研究进一步表明,血清 SP-D 水平升高与患者生存率下降相关,研究者认为,基线 SP-D 水平升高可能反映增生性肺泡上皮细胞数量增多,这类细胞对可诱发急性加重的各种损伤更为敏感,从而增加 AE-IPF 的发生风险^[11]。

生长分化因子 15(GDF-15),属于转化生长因子- β (TGF- β)超家族成员,其在 ILD 患者中的水平与疾病进展、急性加重及预后密切相关。CAO 等^[12]在涵盖 47 例 AE-IPF 患者和 61 例稳定期 IPF 患者的研究中发现,与稳定期 IPF 患者相比,AE-IPF 患者血清 GDF-15 水平升高,肺组织中 GDF-15 蛋白及 mRNA 表达也明显上调。血清 GDF-15 水平高于 989.3 pg/mL 是发生 AE 的危险因素,而其高于 1 075.76 pg/mL 是预测 IPF 患者生存率的独立因素。

2 细胞外基质重塑和纤维增殖相关的生物标志物

细胞外基质重塑和纤维增殖是驱动 AE-ILD 的关键病理过程,相关生物标志物水平升高提示成纤维细胞活化和胶原代谢失衡。它们水平的急剧升高表明细胞外基质降解、交联和沉积过程爆发性加剧,导致肺结构破坏和功能崩溃。相关生物标志物基线水平升高预示进行性纤维化风险,动态监测可评估病情严重程度和预后,为靶向抗纤维化治疗提供关键依据。

基质金属蛋白酶(MMPs)是一类锌离子依赖的内肽酶,在细胞外基质重塑、炎症反应调节及纤维化进程中发挥核心作用。一项大型临床试验的队列分析表明,MMP-7 与 IPF 患者的不良预后显著相关^[7]。另有研究显示,在进展性肺纤维化患者中,血清 MMP-7 水平明显升高^[13]。

去整合素-金属蛋白酶(ADAMs)家族成员参与包括纤维化在内的多种疾病进程。有研究证实,ADAM-17 在 ILD 患者中表达上调,其水平与疾病活动性和严重程度相关,相较于稳定期 IPF 患者,AE-IPF 患者的 ADAM-17 水平增高^[14]。

人附睾蛋白 4(HE4)虽被广泛认为是卵巢癌和子宫内膜癌的生物标志物,但其核心功能主要是通过调控细胞外基质的代谢平衡参与纤维化疾病(如 ILD)的进程。一项针对 59 例稳定期 IPF 和 AE-IPF 患者

的回顾性研究发现,后者血清 HE4 水平明显高于前者,表明 HE4 可作为评估 IPF 疾病严重程度和不良预后的潜在生物标志物,组织学分析进一步显示,与对照者相比,IPF 患者扩张的支气管黏膜上皮中存在 HE4 过表达^[15]。

循环纤维细胞是成纤维细胞和肌成纤维细胞的祖细胞之一,在组织修复和纤维化进程中起关键作用。有研究显示,与健康对照者相比,IPF 患者外周血中循环纤维细胞占比明显升高,而 AE-IPF 患者的循环纤维细胞水平进一步上升;尽管循环纤维细胞数量与肺功能或影像学严重程度评分无显著相关性,但循环纤维细胞占比高于总白细胞数 5% 的患者的平均生存期仅为 7.5 个月,而低于总白细胞数 5% 的患者平均生存期可达 27.0 个月,提示其是患者早期死亡的独立预测因子^[16]。

骨膜蛋白是一种参与组织损伤修复、纤维化及慢性炎症过程中的非结构性细胞外基质糖蛋白,与 ILD 的疾病进展、急性加重及预后密切相关。一项前瞻性研究检测了 37 例 AE-IPF 患者从发病到发病后第 14 天的血清单体骨膜蛋白动态水平,并分析了其与其他临床结局的关联。结果显示,患者发病后骨膜蛋白水平上升,存活者其水平随时间的延长而下降,而死亡患者其水平则呈持续升高趋势。此外,血清骨膜蛋白水平的降低与患者 3 个月生存率的提高显著相关^[17]。对家族性 IPF 患者肺组织免疫组织化学分析进一步显示,骨膜蛋白在活动性纤维化病灶中明显聚集,而在结构正常的肺组织及坏死区域中未见明显表达^[18]。

骨桥蛋白(OPN)是一种在组织修复过程中发挥重要作用的分泌型糖蛋白。有研究表明,OPN 能够上调 MMP-7 的表达并刺激成纤维细胞的迁移和增殖,从而促进纤维化进程。与健康对照者相比,IPF 患者血清 OPN 水平升高,且升高趋势在 AE-IPF 患者中尤为明显。组织学分析进一步发现,IPF 患者肺组织内的肺泡上皮细胞和肺泡巨噬细胞中均存在 OPN 表达的增强。此外,与稳定期 IPF 相比,AE-IPF 的血清 OPN 水平升高,且其水平升高与不良临床结局密切相关^[19]。

3 自身免疫性疾病相关的生物标志物

自身免疫性疾病相关生物标志物对于诊断 CTD-ILD 非常重要^[20]。这些标志物持续阳性标志着体内存在活跃的自身免疫攻击。这种状态使肺泡-毛细血管处于持续炎症和易损状态。与未合并 ILD 的 CTD 患者相比,所有年龄组的 CTD-ILD 患者总体生存率均有降低^[21]。

类风湿关节炎(RA)患者血清抗环瓜氨酸多肽抗体(anti-CCP)和类风湿因子(RF)水平常升高。有研究表明,RF 水平超过 90 IU/mL 与 RA-ILD 的发生

显著相关。此外,抗 CCP 抗体的特定亚型(如 Hsp90 α 和 Hsp90 β)也可用于诊断 RA-ILD^[22]。

系统性硬化症(SSc)患者中 ILD 的发病率为 50%~60%。抗拓扑异构酶 I 抗体(抗 Scl-70 抗体)与 SSc-ILD 的发生风险增高显著相关,而抗着丝点抗体阳性的 SSc 患者较少发生 ILD。此外,抗 U3 核糖核蛋白抗体、抗 U11/U12 RNP 抗体和抗 Th/To 抗体也被认为与 SSc-ILD 风险增加有关^[23-25]。

特发性炎症性肌病(IIM)是一组系统性自身免疫性疾病,主要包括皮肌炎(DM)、多发性肌炎(PM)、抗合成酶综合征(ASS)等。ILD 是 IIM 常见的严重并发症之一。抗黑色素瘤分化相关基因 5(MDA5)抗体阳性 DM 和 ASS 更易并发快速进展型 ILD。此外,抗苏氨酸-tRNA 合成酶抗体(PL-7)及抗 SSA/Ro52 抗体也被认为与 ILD 的快速进展密切相关^[26]。

4 促炎因子和抗炎细胞因子

促炎因子与抗炎细胞因子失衡是驱动 AE-ILD 的核心环节。促炎细胞因子爆发性释放,形成“细胞因子风暴”,介导大量中性粒细胞和淋巴细胞在肺内募集与活化,引发弥漫性肺泡损伤、上皮屏障破坏。同时,抗炎因子的相对不足无法抑制过度的炎症反应,可导致肺组织急性炎症水肿和呼吸功能急剧恶化。因此,这些炎症细胞因子的动态变化不仅是 AE-ILD 的重要诊断依据,也为靶向生物治疗提供了潜在研究方向。

白细胞介素(IL)作为一类重要的免疫调节因子,在 ILD 的发生发展中扮演重要角色。有研究发现,血清 IL-8 水平升高与患者肺功能下降显著相关,高水平 IL-8 也提示总生存期、无移植生存期及无进展生存期较差。最重要的是,AE-IPF 患者血液 IL-8 水平升高,且 IL-8 每增加 1 pg/mL,患者病死率相应提高 6.7%^[27]。另有报道指出,AE-IPF 患者血清 IL-1 β 水平高于稳定期 IPF,且 IL-1 β >5 pg/mL 是 AE-IPF 患者 3 个月内死亡的独立危险因素^[28]。此外,血清 IL-6 水平升高也被认为是预测 ILD 患者急性加重和不良预后的危险因素,当其水平达到 25.20 pg/mL 时,预测 AE-ILD 发生的灵敏度为 66.7%,特异度为 80.6%^[29]。有研究还证实,AE-IPF 患者血清 IL-6 水平每增加 1 pg/mL,病死率上升 5.6%^[27]。

除了 IL,还有一些由血细胞计数结果衍生的炎症指标,包括中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)及单核细胞/淋巴细胞的比值(MLR)等,其中 NLR 与 AE-ILD 关系的研究较为深入。一项多中心研究显示,高 NLR 值(≥ 2.9 vs. < 2.9)与 IPF 患者死亡风险增加显著相关。NLR 与广泛用于预测 IPF 患者生存情况的 GAP 分期和 GAP 指数(结合性别、年龄和肺功能的评分体系)也具有相

关性^[30-32]。另一项针对 278 例 IPF 患者随访研究表明, NLR 升高与总生存期缩短相关, 学者对该队列中 116 例 AE-IPF 患者进行多因素 Cox 回归分析进一步确认, NLR 是影响患者预后的重要因素, 且患者死亡前的 NLR 较入院时增高^[33]。以上结果表明, NLR 作为一种简便、经济且易于获取的炎症指标, 在预测 ILD 患者结局方面具有较高的临床应用潜力。

5 其他生物标志物

一项针对 IPF 患者的研究发现, 血浆中的 miR-25-3p 和 let-7d-5p 在 AE-IPF 和稳定期 IPF 患者之间存在差异表达。与稳定期 IPF 患者相比, AE-IPF 患者血浆 miR-25-3p 表达上调, 而 let-7d-5p 表达下调。提示这两种 miRNA 可能作为 AE-IPF 的潜在生物标志物^[34]。另有研究报道, miR-302c、miR-423-5p、miR-210、miR-376C 和 miR-185 5 种 miRNA 与 IPF 的疾病严重程度密切相关, 并具备区分 IPF 进展快慢的能力^[35]。

AE-ILD 的发生与机体凝血功能异常密切相关。TAKESHITA 等^[36]研究发现, 与稳定期 ILD 患者相比, AE-ILD 患者血液中凝血酶-抗凝血酶 III 复合物 (TAT)、D-二聚体以及纤溶酶- $\alpha 2$ 纤溶酶抑制剂复合物 (PIC) 水平均升高; 在诊断 AE-ILD 时, 上述两项指标在受试者工作特征曲线分析中均表现出良好的曲线下面积 (AUC), 显示出较高的判别效能。ISHIKAWA 等^[37]进一步证实, 血浆 D-二聚体水平升高的 ILD 患者发生急性加重的风险更高, 表明 D-二聚体可作为预测 AE-ILD 发生的关键生物标志物。

血清 14-3-3 蛋白家族成员 stratifin (SFN) 水平升高与 AE-ILD 的发生密切相关。有研究发现, AE-ILD 患者血清 SFN 水平高于稳定期 ILD 患者。当血清 SFN 水平超过截断值 (≥ 6.6 ng/mL) 时, 患者预后较差; 相反, 血清 SFN 水平低于该截断值的患者, 其 90 d 及 1 年生存率均明显优于 SFN 高于截断值的患者^[38]。

6 多指标联合检测

尽管目前已发现了多种与 AE-ILD 相关的生物标志物, 但仅依赖单一指标在预测其发生发展的临床应用价值有限。更有效的方式应是生物标志物检测结果与患者临床特征、影像学表现等多种因素结合, 进行综合判断, 从而可以更及时、准确地对 AE-ILD 进行诊断和预后评估。

一项多中心研究发现, 进展期和稳定期 IPF 患者血清 OPN、骨膜蛋白、细胞间黏附分子-1 及 MMP-7 的表达存在显著差异。基于这 4 种生物标志物建立的模型在预测 IPF 疾病进展风险、病死率及无进展生存期等方面表现优异, 其预测能力甚至优于临床常用的 GAP 评分系统。另有研究表明, 动脉血氧分压与

吸入氧浓度比值 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、HRCT 弥漫性病变模式及血清 C 反应蛋白 (CRP) 与 AE-IPF 患者 3 个月死亡率显著相关。基于上述指标构建的预测模型可用于评估 AE-IPF 患者 3 个月的死亡风险^[39]。此外, KARAYAMA 等^[40]基于 HRCT 是否存在蜂窝影 (H)、年龄是否大于 75 岁 (A) 及血清乳酸脱氢酶水平是否超过 222 U/L (L) 构建了 HAL 评分系统。该工具可用于预测 IIP 患者出现急性加重的风险, 有助于对 IIP 患者出现急性加重的风险进行分层管理。

7 小结与展望

AE-ILD 病情进展快、病死率高, 早期诊断和预测 AE-ILD 对改善患者的治疗及预后至关重要。生物标志物在这方面发挥关键作用, 尤其是将其与临床参数、肺功能指标及 HRCT 影像相结合时, 可进一步提高对 AE-ILD 的早期识别能力。

尽管当前对 ILD 发病机制的认识不断深入, 生物标志物研究也取得了一定进展, 但 AE-ILD 生物标志物在临床转化中仍面临以下挑战: 首先, 多数研究样本量较小且为回顾性设计, 缺乏大样本前瞻性验证; 其次, AE-ILD 常与感染、全身性炎症反应等其他临床事件共存, 同时免疫抑制剂和抗菌药物的使用也可能干扰生物标志物的水平, 影响其预后判断价值, 因此, 需在研究设计中系统纳入并控制这些混杂因素; 再次, 现有研究多为单中心数据, 且试验方案与检测方法不统一, 导致不同研究结果之间可比性较低, 限制了其临床适用性与推广价值。

未来应致力于开展多中心、前瞻性的多中心大样本临床研究, 统一检测标准与操作流程, 尽可能减少混杂因素的干扰, 从而为 AE-ILD 的早期诊断、风险分层及预后评估提供更具临床应用价值的生物标志物。

参考文献

- [1] SRIVALI N, DE GIACOMI F, TENG M, et al. Corticosteroid therapy for treating acute exacerbation of interstitial lung diseases; a systematic review[J]. Thorax, 2025, 80(3): 140-149.
- [2] COTTIN V, HIRANI N A, HOTCHKIN D L, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases [J]. Eur Respir Rev, 2018, 27(150): 180076.
- [3] WIJSENBEEK M, COTTIN V. Spectrum of fibrotic lung diseases[J]. N Engl J Med, 2020, 383(10): 958-968.
- [4] KIM M J, YANG J, SONG J W. Acute exacerbation of progressive pulmonary fibrosis: incidence and outcomes [J]. Respir Res, 2024, 25(1): 415.
- [5] CHOI M G, CHOI S M, LEE J H, et al. Changes in blood Krebs von den Lungen-6 predict the mortality of patients with acute exacerbation of interstitial lung disease[J]. Sci

- Rep, 2022, 12(1):4916.
- [6] ZHANG T, SHEN P, DUAN C, et al. KL-6 as an immunological biomarker predicts the severity, progression, acute exacerbation, and poor outcomes of interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:745233.
- [7] DRAKOPANAGIOTAKIS F, MARKART P, STEIROPOULOS P. Acute exacerbations of interstitial lung diseases: focus on biomarkers[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12):10196.
- [8] WAKAMATSU K, NAGATA N, KUMAZOE H, et al. Prognostic value of serial serum KL-6 measurements in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Investig*, 2017, 55(1):16-23.
- [9] LUO X, XIANG F. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis a narrative review primary focus on treatments[J]. *J Thorac Dis*, 2024, 16(7):4727-4741.
- [10] WANG K, JU Q, CAO J, et al. Impact of serum SP-A and SP-D levels on comparison and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2017, 96(23):e7083.
- [11] ARAI T, AKIRA M, SUGIMOTO C, et al. Seroradiologic prognostic evaluation of acute exacerbation in patients with idiopathic interstitial pneumonia: a retrospective observational study[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(8):4132-4147.
- [12] CAO M, GU L, GUO L, et al. Elevated expression of growth differentiation factor-15 is associated with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:891448.
- [13] ARAÚJO M, BELTRÃO M, SOKHATSKA O, et al. Serum metalloproteinase-7 as a biomarker of progressive pulmonary fibrosis[J]. *ERJ Open Res*, 2024, 10(6):553.
- [14] GE J, TANG L, MU P, et al. Association of ADAM17 expression levels in patients with interstitial lung disease[J]. *Immunol Invest*, 2020, 49(1/2):134-145.
- [15] TIAN M, MENG K, GAO Y, et al. Elevated serum human epididymis protein 4 is associated with disease severity and worse survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(18):992.
- [16] ODACKAL J, YU V, GOMEZ-MANJERRES D, et al. Circulating fibrocytes as prognostic biomarkers of autoimmune interstitial lung disease[J]. *ERJ Open Res*, 2020, 6(4):481.
- [17] SHIMIZU H, SAKAMOTO S, OKAMOTO M, et al. Association of serum monomeric periostin level with outcomes of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(9):739.
- [18] MURATA K, KOGA Y, KASAHARA N, et al. Accumulation of periostin in acute exacerbation of familial idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(7):E587-E591.
- [19] GUI X, QIU X, XIE M, et al. Prognostic value of serum osteopontin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:3424208.
- [20] GIACOMELLI R, AFELTRA A, ALUNNO A, et al. Guidelines for biomarkers in autoimmune rheumatic diseases-evidence based analysis[J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(1):93-106.
- [21] HYLDGAARD C, BENDSTRUP E, PEDERSEN A B, et al. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: survival patterns in a population-based cohort[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(21):4830.
- [22] GUO L, WANG J, LI J, et al. Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1455346.
- [23] BONHOMME O, ANDRÉ B, GESTER F, et al. Biomarkers in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: review of the literature[J]. *Rheumatology*, 2019, 58(9):1534-1546.
- [24] FRITZLER M J, BENTOW C, BERETTA L, et al. Anti-U11/U12 antibodies as a rare but important biomarker in patients with systemic sclerosis: a narrative review[J]. *Diagnostics*, 2023, 13(7):1257.
- [25] KOWALSKA-KEPCZYŃSKA A. Systemic Scleroderma-definition, clinical picture and laboratory diagnostics[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(9):2299.
- [26] LV C, YOU H, XU L, et al. Coexistence of anti-Ro52 antibodies in anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis is highly associated with rapidly progressive interstitial lung disease and mortality risk[J]. *J Rheumatol*, 2023, 50(2):219-226.
- [27] PAPIRIS S A, TOMOS I P, KARAKATSANI A, et al. High levels of IL-6 and IL-8 characterize early-on idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbations[J]. *Cytokine*, 2018, 102:168-172.
- [28] LI X, ZHOU Y, ZOU R, et al. Associations of serological biomarkers of sICAM-1, IL-1 β , MIF, and su-PAR with 3-month mortality in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Mediat Inflamm*, 2020, 2020(1):4534272.
- [29] LEE J H, JANG J H, PARK J H, 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):e0255365.
- [30] MIKOLASCH T A, GEORGE P M, SAHOTA J, et al. Multi-center evaluation of baseline neutrophil-to-lymphocyte (NLR) ratio as an independent predictor of mortality and clinical risk stratifier in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *EClinicalMedicine*, 2022, 55:101758. (下转第 1152 页)

• 短篇论著 •

头颅磁共振成像联合血清 miR-21-5p、miR-451 对早产儿脑损伤的诊断价值*

蔡琳¹, 杨栋¹, 赵伟¹, 王亚娟²

太原市妇幼保健院: 1. 影像科; 2. 新生儿科, 山西太原 030000

摘要:目的 探讨头颅磁共振成像(MRI)联合血清微小 RNA-21-5p(miR-21-5p)、微小 RNA-451(miR-451)对早产儿脑损伤的诊断价值。方法 选取 2021 年 10 月至 2024 年 10 月在该院出生并确诊的 86 例脑损伤早产儿及 86 例无脑损伤早产儿分别纳入脑损伤组和无脑损伤组。采用实时定量逆转录 PCR(qRT-PCR)检测两组早产儿血清 miR-21-5p、miR-451 水平;采用 Spearman 法分析 miR-21-5p、miR-451 水平与脑损伤早产患儿脑白质损伤程度的相关性;采用多因素 Logistic 分析早产儿脑损伤的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估表观弥散系数(ADC)联合 miR-21-5p、miR-451 水平对早产儿脑损伤的诊断价值。结果 脑损伤组发生宫内感染、宫内窘迫、出生后窒息及新生儿呼吸窘迫综合征的人数占比以及 C 反应蛋白(CRP)水平高于无脑损伤组($P < 0.05$), 1 min Apgar 评分、ADC 及血清 miR-21-5p、miR-451 水平低于无脑损伤组($P < 0.05$)。重度脑损伤组 ADC 及血清 miR-21-5p、miR-451 水平依次低于中度及轻度脑损伤组($P < 0.05$)。脑损伤组 ADC 及血清 miR-21-5p、miR-451 水平与脑白质损伤程度呈负相关($P < 0.05$)。发生宫内感染、宫内窘迫、出生后窒息、新生儿呼吸窘迫综合征及 CRP 为早产儿脑损伤的危险因素($P < 0.05$), miR-21-5p、miR-451 为保护因素($P < 0.05$)。ADC、miR-21-5p、miR-451 水平诊断早产儿脑损伤的曲线下面积(AUC)分别为 0.847、0.817、0.825,三者联合诊断早产儿脑损伤的 AUC 为 0.941,三者联合诊断早产儿脑损伤的 AUC 优于 ADC($Z = 2.838, P < 0.05$)、miR-21-5p($Z = 3.466, P < 0.05$)、miR-451($Z = 3.242, P < 0.05$)单独诊断的 AUC。结论 脑损伤早产儿血清 miR-21-5p、miR-451 水平及 ADC 降低,ADC 联合 miR-21-5p、miR-451 诊断脑损伤早产儿的价值较高。

关键词: 头颅磁共振成像; 微小 RNA-21-5p; 微小 RNA-451; 早产儿; 脑损伤

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.09.021

中图法分类号: R446.1

文章编号: 1673-4130(2026)09-1147-06

文献标志码: B

早产儿脑损伤是新生儿领域最为复杂的临床问题之一,其发病率高,且可能导致长期的神经系统发育障碍,通常与脑白质软化、脑室内出血和缺氧缺血性脑病等病理状态相关^[1]。不同类型的脑损伤在早期没有特异性的临床表现,因此有必要使用安全、可靠、方便的影像学检查辅助早产儿脑损伤的早期诊断^[2]。头颅磁共振成像(MRI)作为一种无创的影像学手段,能够清晰显示脑结构的细微变化,在新生儿脑部病变的检测中发挥重要作用^[3]。然而,仅依赖影像学检查在脑损伤病变早期的识别上仍存在一定局限性^[4]。近年来,MRI 和血清生物标志物联合应用于早产儿脑损伤的早期诊断引起了研究者的广泛关注^[5]。微小 RNA-21-5p(miR-21-5p)作为重要的神经调控因子,主要通过调控靶基因表达参与神经发育、神经炎症、神经元凋亡及神经功能障碍等过程^[6]。微小 RNA-451(miR-451)已被研究揭示在脑出血小鼠脑组织中表达下调,可能通过调控 miR-451/14-3-3 ζ /

FoxO3 通路保护脑出血小鼠免受神经炎症和氧化应激^[7]。目前,关于头颅 MRI 联合血清 miR-21-5p、miR-451 对早产儿脑损伤的诊断价值尚不清楚,因此,本研究旨在探讨头颅 MRI 联合血清 miR-21-5p、miR-451 对早产儿脑损伤的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 10 月至 2024 年 10 月在本院出生并确诊的 86 例脑损伤早产儿及 86 例无脑损伤早产儿分别纳入脑损伤组和无脑损伤组。纳入标准:(1)28 周 \leq 胎龄 $<$ 37 周;(2)符合早产儿脑损伤的诊断标准^[8],即存在意识减退、反应差、肌张力异常、惊厥等临床表现,影像学检查证实存在脑水肿、脑白质损伤、脑实质出血等;(3)经 MRI 及超声影像学确诊;(4)单胎妊娠;(5)病历完整。排除标准:(1)出生时先天脑部畸形及先天性心脏病等;(2)三体综合征、X 连锁遗传病或其他遗传性疾病;(3)脑炎等感染性脑病;(4)新生儿代谢性疾病。患儿家属已签署知