

• 论 著 •

KL-6 联合 CC16 检测对极早产儿支气管肺发育不良的预测价值*

王奇蕾,舒桂华,赵雪琴,秦巧稚[△]

江苏省苏北人民医院儿科,江苏扬州 225000

摘要:**目的** 探讨涎液化糖链抗原 6(KL-6)联合 Clara 细胞分泌蛋白 16(CC16)检测对极早产儿支气管肺发育不良(BPD)的预测价值。**方法** 选择 2019 年 7 月至 2022 年 6 月在江苏省苏北人民医院出生的极早产儿(胎龄 28~31⁺ 周)112 例,其中 BPD 组 53(轻度 27 例,中、重度 26 例),非 BPD 组 59 例。收集其脐带血、出生后 7 d 及 14 d 的外周血,检测血清 KL-6 和 CC16 水平,用受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)分析 KL-6、CC16 预测 BPD 的灵敏度和特异度。**结果** 与非 BPD 组相比,BPD 组脐带血、出生后 7 d 及 14 d 外周血血清 KL-6 水平升高,CC16 水平降低,两组之间差异均有统计学意义($P<0.001$)。与轻度 BPD 组相比,中重度 BPD 组 KL-6 水平明显升高($P<0.05$),CC16 差异不明显($P>0.05$)。二元 Logistic 分析发现极早产儿 KL-6 水平升高或 CC16 水平降低,发生 BPD 的风险增加($P<0.05$)。ROC 曲线提示出生后 14 d 血清 KL-6、CC16 水平对 BPD 的发生均有更好的独立预测能力(AUC 分别为 0.973、0.900,灵敏度分别为 94.3%、88.1%, $P<0.05$),两者联合时预测价值更高(AUC 为 0.983,灵敏度为 98.1%)。**结论** 血清 KL-6、CC16 水平在预测极早产儿发生 BPD 中具有较高的可靠性,且 KL-6 的预测能力高于 CC16,两种标志物联合检测能更好地预测 BPD 的发生发展。

关键词:极早产儿; 涎液化糖链抗原 6; Clara 细胞分泌蛋白 16; 支气管肺发育不良; 肺损伤; 生物学指标

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.14.011

中图法分类号:R722;R725

文章编号:1673-4130(2023)14-1718-05

文献标志码:A

Predictive value of KL-6 combined with CC16 for bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants*

WANG Qilei, SHU Guihua, ZHAO Xueqin, QIN Qiaozhi[△]

Pediatric department, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu 225000, China

Abstract: Objective To investigate the predictive characteristics of Krebs von den Lungen-6 (KL-6) and Clara cell secretory protein 16 (CC16) in bronchopulmonary dysplasia (BPD) of extremely preterm infants. **Methods** The study was conducted from July 2019 to June 2022, the subjects were extremely preterm infants with gestational age less than 32 week, fifty-one preterm infants were studied, of whom 53 were diagnosed with BPD (27 were diagnosed mild BPD and 26 were moderate/severe). Serum KL-6 and CC16 levels concentration were measured in cord blood plasma and were determined 7 and 14 days after birth to evaluate their value in the diagnosis of BPD, and the area under the curve (AUC) of Receiver operator characteristic (ROC) curve was used to analyze the sensitivity and specificity of KL-6 and CC16 for the diagnosis of BPD. **Results** Compared with non-BPD group, the serum KL-6 level in BPD group was increased, while the level of serum CC16 was decreased, and the differences were statistically significant ($P<0.001$). Compared with mild BPD group, the serum KL-6 level in BPD group was higher in moderate/severe BPD group ($P<0.05$), while the CC16 makes no sense ($P>0.05$). Through binary Logistic analysis we found increased KL-6 level or decreased CC16 level increased the risk of BPD, which was statistically significant ($P<0.05$). KL-6 and CC16 levels had better predictive ability for BPD at 2 weeks postnatal than that of cord blood and at 7 days (area under ROC curve of receiver operation characteristics were 0.973 and 0.900, sensitivity were 94.3% and 88.1%, respectively, $P<0.05$), the combination of these markers enhanced the AUC further (area under ROC curve was 0.983, sensitivity was 98.1%). **Conclusion** The levels of serum KL-6 and CC16 have high reliabili-

* 基金项目:江苏省妇幼保健协会 2021 年度立项科研项目(FYX202022)。

作者简介:王奇蕾,女,主治医师,主要从事儿科疾病的相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: qinqiaozhi@126.com。

ty in predicting the occurrence of BPD among extremely preterm infants, and the predictive ability of KL-6 was higher than that of CC16. The combined detection of the two indicators can better predict the occurrence and development of BPD.

Key words:extremely preterm infants; Krebs Von den Lungen-6; Clara cell secretory protein 16; bronchopulmonary dysplasia; lung injury; biological indicator

随着肺保护性通气策略、产前糖皮质激素的应用以及出生后肺表面活性物质的补充,早产儿呼吸系 统管理取得了极大进展。支气管肺发育不良(BPD)的 发病率虽已明显降低,但 BPD 仍是影响早产儿生存 质量的严重肺部疾病^[1]。BPD 是一种由肺实质慢性 炎症和纤维化引起的呼吸窘迫综合征,主要发生于极 早产儿,引起极早产儿体内炎症系统的失衡,从而发 生肺损伤^[2]。极早产儿对氧的依赖并非均为肺损伤, 也可能由于肺发育不成熟导致,因此需要更多肺实质 损伤的直接证据来确定 BPD,胸部 X 片的解读具有主 观性,不能明确肺损伤的程度^[3],而且反复摄片有射 线危害。BPD 的预测及诊断应该依赖于临床观察,以 及更严谨、灵敏的检测指标,不仅可以反映 BPD 的严 重程度,还能够评估预后。涎液化糖链抗原-6(KL-6) 是肺间质损伤的标志之一,具有较高的敏感性和特异 性。KL-6 在正常肺组织表达少,但在间质性肺病及 肺损伤时,血浆中 KL-6 表达水平显著增加^[4-5],既往 有报道称 BPD 组患儿出生后 2 周内血清 KL-6 水平 明显高于非 BPD 组,且水平相对稳定,但早产儿早期 血清 KL-6 水平动态监测的研究较少。Clara 细胞分 泌蛋白 16(CC16)主要在气道中表达,在肺部抗炎、氧 化应激及调节免疫中发挥重要作用,与肺损伤密切相 关^[6-7]。人们一直致力于研究 CC16 作为肺损伤的生 物标志物^[8-9],有学者通过动物实验以及对儿童长期 随访研究发现 CC16 水平与远期肺功能密切相关。陈 璐等^[10]研究发现 CC16 可能作为新生儿呼吸系统疾 病严重程度评估的指标,低 CC16 水平可能反映早期 肺损伤。本研究检测了 BPD 极早产儿、非 BPD 极早 产儿出生时、出生后不同时间段血清中的 KL-6、CC16 水平,旨在明确其尽早预测 BPD 的能力及评估 BPD 严重程度的价值。以便临床早期干预,减少并发症及 后遗症,提高儿童的生活质量。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经江苏省苏北人民医院科研 和临床试验伦理委员会批准(批号:2020ky-048)。选 取 2019 年 7 月至 2022 年 6 月在江苏省苏北人民医院 出生并于新生儿科救治的极早产儿 112 例(胎龄 28~ 31⁺⁶ 周)。排除标准包括先天性心脏病、多发畸形或 染色体异常,在评估 BPD 程度之前放弃治疗或死亡 者,或出生后 14 d 未获得血样标本的婴儿。BPD 的

诊断和严重程度根据美国国立儿童健康与人类发育 研究院(NICHHD)制定标准^[11],对于胎龄<32 周的婴 儿,使用氧气治疗至少 28 d,在纠正胎龄 36 周,根据 吸氧浓度分为轻度、中度和重度 BPD。1 级 BPD(轻 度):需氧浓度同空气;2 级 BPD(中度):需氧浓度< 30%;3 级 BPD(严重):需氧浓度>30%或者需要经 鼻持续气道正压通气或呼吸机辅助通气。诊断有 BPD 的极早产儿为观察组,根据严重程度分为轻度组 和中重度组,未发生 BPD 的极早产儿为对照组。记 录性别、出生体重、出生胎龄、分娩方式等,同时记录 出生后氧疗需求等。

1.2 标本收集及处理 出生时抽取脐带断端血 2 mL,并在出生后 7、14 d 抽取静脉血 2 mL(部分来源 于临床的废弃标本)。血液标本立即在 3 000 r/min 4 ℃离心 10 min,取上清存储在-80 ℃。KL-6、CC16 血清水平采用人酶联免疫吸附试验(ELISA)测定。 每个样品重复运行 3 次,并计算平均浓度。试剂盒对 KL-6 和 CC16 的灵敏度分别为 0.10、0.01 ng/mL。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行统计分 析。所有连续性变量均首先完成正态分布检测和方 差齐性检测。连续性变量采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异 采用 *t* 检验或单因素方差分析;计数资料采用 χ^2 检 验;采用二元 Logistic 回归分析评估 KL-6、CC16 与 BPD 的相关性,并绘制 ROC 曲线来评价两者对 BPD 的预测价值,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组极早产儿基本资料及围生期特征比较 共 纳入研究对象 112 例,其中 53 例诊断为 BPD(轻度 BPD 组 27 例,中重度 BPD 组 26 例),59 例为非 BPD。 与非 BPD 组相比,BPD 组孕周(*P*<0.001)及出生体 重均较小(*P*<0.001),性别及分娩方式无明显差异 (*P*>0.05)。见表 1。

表 1 两组极早产儿的基本资料及围生期特征

项目	BPD 组 (<i>n</i> =53)	非 BPD 组 (<i>n</i> =59)	<i>P</i>
出生体重($\bar{x} \pm s$,g)	1 148.68±160.28	1 255.93±129.67	<0.001
出生孕周($\bar{x} \pm s$,w)	29.39±1.32	30.24±1.14	<0.001
男性[<i>n</i> (%)]	28(52.8%)	31(52.5%)	0.976
顺产[<i>n</i> (%)]	27(50.9%)	32(54.2%)	0.122

注:—表示该项无数据。

2.2 两组极早产儿不同时间点血清 KL-6、CC16 水平组内及组间的比较 两组间比较显示出生后不同时间点,BPD 组血清 KL-6 水平均明显高于非 BPD 组($P<0.001$),而 CC16 水平均明显低于非 BPD 组($P<0.001$)。组内比较发现随着出生后日龄的增加,出生后 7 d KL6、CC16 水平较脐带血明显增高($P<0.05$),其中非 BPD 组 CC16 水平在出生后逐渐增高。见表 2。

表 2 两组极早产儿出生后不同时间点血清 KL-6、CC16 水平($\bar{x}\pm s$)

项目	BPD 组 (<i>n</i> =53)	非 BPD 组 (<i>n</i> =59)	<i>P</i>
KL-6(ng/mL)			
脐带血	23.46±4.38 [#]	14.69±3.80 [#]	<0.001
出生后 7 d	93.43±10.96 [*]	68.65±8.99 [*]	<0.001
出生后 14 d	91.85±7.54 [*]	69.74±7.95 [*]	<0.001
CC16(ng/mL)			
脐带血	8.08±1.86 [#]	12.21±3.19 [#]	<0.001
出生后 7 d	31.37±3.07 [*]	35.95±2.87 ^{*#}	<0.001
出生后 14 d	31.66±3.83 [*]	38.22±3.48 [*]	<0.001

注:同组内与该项指标的脐带血检测结果比较,^{*} $P<0.05$;同组内与出生后 14 d 的该项指标检测结果比较,[#] $P<0.05$ 。

2.3 轻度 BPD 与中重度 BPD 各时间点血清 KL-6、CC16 水平的比较 与轻度 BPD 组相比,中重度 BPD 组在出生后不同时间点 KL-6 水平明显升高($P<0.05$),但 CC16 水平无明显差异。两组组内脐带血的 KL6、CC16 水平与出生后 7 d 差异明显($P<0.05$)。其中中重度 BPD 组患儿 KL6 水平在出生后 7 d 达到高峰,后出现下降。见表 3。

表 3 不同严重程度 BPD 亚组血清 KL-6、CC16 水平

项目	轻度 BPD 组 (<i>n</i> =27)	中重度 BPD 组 (<i>n</i> =26)	<i>P</i>
KL-6(ng/mL)			
脐带血	21.43±3.19 [#]	25.57±4.50 [#]	<0.001
出生后 7 d	87.87±7.83 [*]	99.20±10.87 ^{*#}	<0.001
出生后 14 d	89.14±7.72 [*]	94.30±7.66 [*]	0.018
CC16(ng/mL)			
脐带血	8.10±1.63 [#]	8.02±2.00 [#]	0.876
出生后 7 d	31.91±3.63 [*]	30.81±2.30 [*]	0.197
出生后 14 d	31.29±4.34 [*]	32.04±3.25 [*]	0.486

注:与同组内该项指标的脐带血检测结果比较,^{*} $P<0.05$;与同组内出生后 14 d 的该项指标检测结果比较,[#] $P<0.05$ 。

2.4 KL-6、CC16 与 BPD 发生的相关性的二元 Logistic 回归分析 调整出生体重、孕周、是否合并感染

或持续肺动脉高压(PPHN)等因素后行二元 Logistic 分析发现脐带血、出生后 7 d、14 d 血清 KL-6 水平升高,OR 值>1,表明 BPD 发生风险增加,而 CC16 水平升高,OR 值<1,表明 BPD 发生风险减低,具有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 KL-6、CC16 与 BPD 相关性的二元 Logistic 回归分析

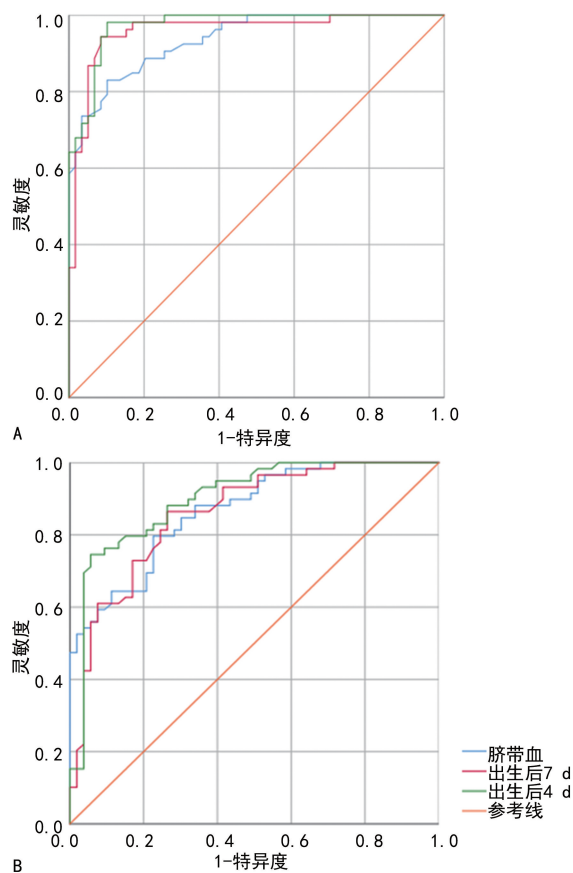
项目	OR	95%CI	<i>P</i>
脐带血 KL-6	2.12	1.48~3.023	<0.001
脐带血 CC16	0.38	0.21~0.68	0.001
出生后 7 d KL-6	1.28	1.15~1.43	<0.001
出生后 7 d CC16	0.79	0.63~1.00	0.049
出生后 14 d KL-6	1.53	1.21~1.94	<0.001
出生后 14 d CC16	0.75	0.56~1.00	0.046

2.5 KL-6、CC16 对 BPD 的预测价值 绘制 ROC 曲线,结果发现极早产儿出生后不同时间点的 KL-6、CC16 水平均对极早产儿 BPD 的发生具有一定的预测价值,其中 KL-6 的预测价值优于 CC16,两者联合预测价值更高。出生后 14 d 两指标的独立预测价值均高于其他时间段。出生后 14 d 血清 KL-6 预测 BPD 的曲线下面积(AUC)为 0.973(95%CI:0.949~0.997, $P<0.001$),ROC 曲线的最佳临界值为 81.5 ng/mL,灵敏度为 94.3%,特异度为 91.5%。血清 CC16 预测 BPD 的 AUC 为 0.900(95%CI:0.841~0.959, $P<0.001$),ROC 曲线的最佳临界值为 33.83 ng/mL,灵敏度为 88.1%,特异度为 73.6%。见表 5 及图 1。

表 5 出生后不同时间点 KL-6、CC16 水平对 BPD 的预测价值

项目	约登指数	截断值 (ng/mL)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC
KL-6					
脐带血	0.728	19.55	83	89.8	0.937
出生后 7 d	0.858	79.35	94.3	91.5	0.959
出生后 14 d	0.858	81.5	94.3	91.5	0.973
CC16					
脐带血	0.527	9.06	84.7	69.8	0.866
出生后 7 d	0.6	32.99	86.4	73.6	0.858
出生后 14 d	0.617	33.83	88.1	73.6	0.900
KL-6+CC16					
脐带血	0.821	—	90.6	91.5	0.979
出生后 7 d	0.86	—	96.2	89.8	0.964
出生后 14 d	0.898	—	98.1	91.5	0.983

注:—表示该项无数据。



注:A 为 KL-6;B 为 CC16。

图 1 出生后不同时间点 KL-6、CC16 预测 BPD 的 ROC 曲线

3 讨 论

目前研究表明 BPD 的发生与肺发育不成熟、急性肺损伤和损伤后的异常修复等多个方面有关^[12]。在 32 周以前出生的早产儿,其肺部的各个组织发育不完全,若在此情况下长期机械通气、高浓度吸氧,容易造成早产儿的肺气肿,进而出现 BPD^[13]。在临床工作中 BPD 的诊断和分级需要较长时间,因此错失了干预的机会。为了减少早产带来的并发症,改善早产儿生存质量,寻找能够对 BPD 进行早期预测、辨别严重程度的生物学指标变得至关重要。

本研究分析了在极早产儿中 KL-6、CC16 与 BPD 之间的关系,发现不同时间点,与非 BPD 组相比,BPD 组血清 KL-6 水平升高,这与既往报道的研究结果一致^[14-15]。另外,本研究显示,中重度 BPD 组极早产儿血清 KL-6 水平明显高于轻度 BPD 患儿,同样提示了血清 KL-6 水平升高与长期用氧有关,而中重度 BPD 患儿肺损伤在出生后 7 d 达到高峰,提示中重度 BPD 患儿肺损伤在出生后 7 d 达到高峰。有研究表明 KL-6 升高也能反映肺再生重塑或纤维,间质性肺病患者血清 KL-6 水平明显升高,而且与疾病严重程度呈正相关^[16-17]。笔者推测 KL-6 也可作为评估 BPD 预后的潜在生物学指标,今后将对此进行进一步

研究。

同时,本研究发现与非 BPD 组相比,BPD 组极早产儿血清 CC16 水平明显降低,且随着日龄增加,非 BPD 组 CC16 出生后 14 d 水平较出生后 7 d 明显增高,而 BPD 组 CC16 水平在出生后 7 d 及 14 d 水平没有明显差异。前期有研究显示 CC16 主要在肺中表达及发挥功能,可沿水平梯度从呼吸道扩散到血清,是磷脂酶 A2 的抑制性调节因子,抑制炎症发生和肺表面活性物质降解^[7]。有报道称,在急性暴露于某些肺部刺激物后,作为一种肺保护机制,血清中 CC16 水平短暂升高,当炎症持续时,CC16 可能被消耗,导致其水平较低^[6]。本研究发现提示 BPD 组患儿可能消耗了 CC16,进一步验证了 CC16 是一种肺损伤保护因子。其他研究显示早产儿脐带血 CC16 表达水平低于足月儿,最终发生 BPD 的患儿 CC16 水平最低^[14],也进一步辅助证实了本研究得出的结果。有学者对中国发生哮喘的患儿的一项研究表明,其肺功能受损,CC16 水平也降低,猜测 CC16 可作为预测肺损伤的生物学指标^[18]。另外,本研究发现不同严重程度的 BPD 患儿 CC16 水平差异没有统计学意义,与既往研究结果不一致^[14],笔者猜想这可能 CC16 不稳定的血浆水平。

接下来,本课题组通过多因素 Logistic 回归分析极早产儿 KL-6、CC16 在早产儿呼吸道发挥生物标志物的作用,发现 KL-6 水平升高、CC16 水平下降均是 BPD 发生的危险因素。WANG 等^[19]研究发现,血浆 KL-6 和 CC16 水平与机械通气 ≥ 1 周及脓毒症相关,表明 KL-6 和 CC16 水平与肺损伤和感染有关,调整混杂危险因素后,KL-6 和 CC16 水平仍与 BPD 发病率显著相关。也有学者通过动物研究发现 CC16、KL-6 的表达与 BPD 肺组织的细胞凋亡密切相关^[20]。

此外,本研究评估 KL-6 和 CC16 预测极早产儿 BPD 的潜在作用,ROC 曲线表明无论是什么时间点,血清 KL-6 都是更好的预测因子,对 KL-6 和 CC16 联合数据的分析表明,它们共同预测 BPD 的效果优于单独预测。OGIHARA 等^[21]对 42 例胎龄 28 周早产儿进行的一项研究表明,出生后 14 d 血清 KL-6 预测价值高于脐带血及出生后 7 d 的预测价值。本研究也得出了同样的结论,由于使用了不同的试剂盒,这两项研究中的 KL-6 的截断值无法进行比较。然而,观察结果的相似之处表明,血清 KL-6 水平相对稳定,只有在与肺损伤相关的情况下才明显增加。其他研究也表明早期 KL-6 水平升高和 CC16 水平降低是婴幼儿呼吸系统疾病的敏感指标,对极早产儿支气管肺发育不良(BPD)具有良好的预测特征^[14,19,22],也是 BPD 严重程度的预测指标。预测 BPD 的生物标志物使临

床医生能够早期干预,减少肺损伤。

最后,本研究由于样本量相对较小,可能使研究结果产生偏倚。另外,一些标本可能有溶血,也会影响检测结果。因此,本课题组将在未来开展更大样本量,更长随访时间的进一步研究。

综上所述,本研究发现,极早产儿出生后血清 KL-6、CC16 水平可以预测 BPD 的发生。这些标志物的预测在临床上可为早期治疗干预提供理论依据。然而,使用 KL-6 和 CC16 水平监测早产儿 BPD 的临床价值应该在更大样本量的研究中进行验证。

参考文献

[1] CSABA S, KRISTIN D K, JULIANA F M L, et al. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021, 34(11): 1721-1731.

[2] ENDO T, SAMPEI M, FUKUDA S. Kangaroo mother care alters chromogranin A and perfusion index in preterm babies[J]. Pediatr Int, 2021, 63(1): 53-59.

[3] HYODYNMAA E, KORHONEN P, AHONEN S, et al. Frequency and clinical correlates of radiographic patterns of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants by term age[J]. Eur J Pediatr, 2012, 171(1): 95-102.

[4] BENYAMINE A, HEIM X, RESSEGUIER N, et al. Elevated serum Krebs von den Lungen-6 in systemic sclerosis: a marker of lung fibrosis and severity of the disease[J]. Rheumatol Int, 2018, 38(5): 813-819.

[5] 郭忠, 周荣伟, 边巍. 涎液化糖链抗原 6 在急性加重期特发性间质性肺炎患者中的变化及预后的关系[J]. 医学综述, 2022, 28(9): 1814-1818.

[6] LIN J L, ZHANG W W, WANG L J, et al. Diagnostic and prognostic values of club cell protein 16 (CC16) in critical care patients with acute respiratory distress syndrome[J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(2): e22262.

[7] GUZMAN-BARCENAS J, CALDERON-MOORE A, BAPTISTA-GONZALEZ H, et al. Clara cell protein expression in mechanically ventilated term and preterm infants with respiratory distress syndrome and at risk of bronchopulmonary dysplasia: a pilot study[J]. Can Respir J, 2017, 2017: 8074678.

[8] ZHAI J, INSEL M, ADDISON K J, et al. Club cell secretory protein deficiency leads to altered lung function[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 199(3): 302-312.

[9] BEAMER P I, FURLONG M, LOTHROP N, et al. CC16 levels into adult life are associated with nitrogen dioxide exposure at birth[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(5): 600-607.

[10] 陈璐, 魏家凯, 安瑶, 等. 血清 Clara 细胞分泌蛋白 16 及肺

表面活性蛋白 A 在新生儿急性呼吸窘迫综合征诊断中的临床意义[J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(8): 697-700.

[11] JOBE A H, BANCALARI E. Bronchopulmonary dysplasia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(7): 1723-1729.

[12] ZHENG P Y, LIU X Q, HUANG H M, et al. Diagnostic value of KL-6 in idiopathic interstitial pneumonia[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(8): 4724-4732.

[13] 谢小华, 陈泽, 刘成博, 等. 鲨肝醇对支气管肺发育不良新生大鼠肺泡化阻滞的改善作用[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39(7): 714-720.

[14] SCHRAMA A J, BERNARD A, POORTHUIS B J, et al. Cord blood clara cell protein CC16 predicts the development of bronchopulmonary dysplasia[J]. Eur J Pediatr, 2008, 167(11): 1305-1312.

[15] DILLI D, ZYAZICI A, DURSUN A, et al. Predictive values of plasma KL-6 in bronchopulmonary dysplasia in preterm infants[J]. Turk J Med Sci, 2017, 47(2): 621-626.

[16] LEE J S, LEE E Y, HA Y J, 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.

[17] SCOTTO R, PINCHERA B, PERNA F, et al. Serum KL-6 could represent a reliable indicator of unfavourable outcome in patients with COVID-19 Pneumonia[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(4): 2078.

[18] MA Y N, WANG J, LEE Y L, et al. Association of urine CC16 and lung function and asthma in Chinese children[J]. Allergy Asthma Proc, 2015, 36(4): 59-64.

[19] WANG K Y, HUANG X M, LU H, et al. A comparison of KL-6 and Clara cell protein as markers for predicting bronchopulmonary dysplasia in preterm infants[J]. Dis Markers, 2014, 2014: 736536.

[20] 贺成光, 朱筛成, 陈大业. 转化生长因子- β 1、Clara 细胞分泌蛋白 16、II 型肺泡细胞表面抗原 6 与支气管肺发育不良的相关性研究[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(3): 74-81.

[21] OGIHARA T, HIRANO K, MORINOBU T, et al. Plasma KL-6 predicts the development and outcome of bronchopulmonary dysplasia[J]. Pediatr Res, 2006, 60(5): 613-618.

[22] SARAFIDIS K, STATHOPOULOU T, AGAKIDOU E, et al. Comparable effect of conventional ventilation versus early high-frequency oscillation on serum CC16 and IL-6 levels in preterm neonates[J]. J Perinatol, 2011, 31(2): 104-111.