

· 论著 ·

百草枯所致肺纤维化患者Ⅱ型肺泡表面抗原6粘糖蛋白与肺泡表面活性蛋白A、D及白介素6的相关性研究

王英, 刘敏, 于波涛, 王敬东

【摘要】 目的 探讨百草枯所致肺纤维化患者Ⅱ型肺泡表面抗原6 (KL-6) 粘糖蛋白与肺泡表面活性蛋白A (SP-A)、肺泡表面活性蛋白D (SP-D) 及白介素6 (IL-6) 的相关性。方法 选取2016年6月—2017年2月青岛市中心医院收治的百草枯所致肺纤维化患者65例作为观察组, 选取同期体检健康志愿者30例作为对照组。比较两组受试者血清KL-6粘糖蛋白、SP-A、SP-D、IL-6水平; 百草枯所致肺纤维化患者血清KL-6粘糖蛋白水平与血清SP-A、SP-D、IL-6水平的相关分析采用Pearson相关分析。**结果** 观察组患者血清KL-6粘糖蛋白、SP-A、SP-D、IL-6水平高于对照组 ($P<0.05$)。Pearson相关分析结果显示, 百草枯所致肺纤维化患者血清KL-6粘糖蛋白水平与血清SP-A ($r=0.573$)、SP-D ($r=0.466$)、IL-6 ($r=0.521$) 水平呈正相关 ($P<0.05$)。**结论** 百草枯所致肺纤维化患者血清KL-6粘糖蛋白、SP-A、SP-D、IL-6水平明显升高, 且血清KL-6粘糖蛋白水平与血清SP-A、SP-D、IL-6水平呈正相关, KL-6粘糖蛋白可作为诊断百草枯所致肺纤维化的参考指标及治疗靶点。

【关键词】 百草枯; 肺纤维化; Ⅱ型肺泡表面抗原-6; 肺表面活性物质相关蛋白质A; 肺表面活性物质相关蛋白质D; 白介素6

【中图分类号】 R 916.4 R 563.13 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.10.012

王英, 刘敏, 于波涛, 等. 百草枯所致肺纤维化患者Ⅱ型肺泡表面抗原6粘糖蛋白与肺泡表面活性蛋白A、D及白介素6的相关性研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (10): 50-53. [www.syxnf.net]

WANG Y, LIU M, YU B T, et al. Correlations of KL-6 mucoprotein with SP-A, SP-D and IL-6 in pulmonary fibrosis patients caused by paraquat [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (10): 50-53.

Correlations of KL-6 Mucoprotein with SP-A, SP-D and IL-6 in Pulmonary Fibrosis Patients Caused by Paraquat

WANG Ying, LIU Min, YU Bo-tao, WANG Jing-dong

Department of Critical Care Medicine, Qingdao Central Hospital (Qingdao Turnor Hospital), Qingdao 266042, China

Corresponding author: WANG Jing-dong, E-mail: wjdwjd@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlations of KL-6 mucoprotein with SP-A, SP-D and IL-6 in pulmonary fibrosis patients caused by paraquat. **Methods** From June 2016 to February 2017, a total of 65 pulmonary fibrosis patients caused by paraquat were selected as observation group in Qingdao Central Hospital, meanwhile a total of 30 healthy volunteers were selected as control group. Serum levels of KL-6 mucoprotein, SP-A, SP-D and IL-6 were compared between the two groups, and Pearson correlation analysis was used to analyze the correlations of serum KL-6 mucoprotein level with serum levels of SP-A, SP-D and IL-6 in pulmonary fibrosis patients caused by paraquat. **Results** Serum levels of KL-6 mucoprotein, SP-A, SP-D and IL-6 in observation group were statistically significantly higher than those in control group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis results showed that, serum KL-6 mucoprotein level was positively correlated with serum levels of SP-A ($r=0.573$), SP-D ($r=0.466$) and IL-6 ($r=0.521$) in pulmonary fibrosis patients caused by paraquat, respectively ($P<0.05$). **Conclusion** Serum levels of KL-6 mucoprotein, SP-A, SP-D and IL-6 are significantly elevated in pulmonary fibrosis patients caused by paraquat, meanwhile the serum KL-6 mucoprotein level is positively correlated with serum levels of SP-A, SP-D and IL-6, respectively, which might be a diagnostic indicator or therapeutic target of paraquat-induced pulmonary fibrosis.

【Key words】 Paraquat; Pulmonary fibrosis; Krebs von den lungen-6; Pulmonary surfactant-associated protein A; Pulmonary surfactant-associated protein D; Interleukin-6

266042 山东省青岛市中心医院 (青岛市肿瘤医院) 重症医学科
通信作者: 王敬东, E-mail: wjdwjd@163.com

百草枯是一种非选择性接触型除草剂,因其除草效能高而在我国农业生产中普遍应用。百草枯进入人体后可迅速进入各循环系统并对多种器官造成不同程度损伤^[1-2]。肺部百草枯主要靶器官之一,而肺泡上皮细胞可摄取大量百草枯并蓄积在肺组织,因此肺组织中百草枯浓度是血液的数十倍以上^[3]。研究表明,百草枯可通过诱导肺成纤维细胞及肺上皮细胞转分化为肌成纤维细胞并导致细胞外基质沉积,造成肺泡壁厚度增加并对肺泡结构产生影响,最终引发肺纤维化^[4-5]。目前,临床上主要采用免疫抑制剂及抗氧化剂治疗百草枯所致肺纤维化,但整体治疗效果较差^[6-8],因此积极寻找新的治疗靶点以提高百草枯所致肺纤维化患者治愈率具有重要临床意义。本研究旨在探讨百草枯所致肺纤维化患者Ⅱ型肺泡表面抗原6(KL-6)粘糖蛋白与肺泡表面活性蛋白A(SP-A)、肺泡表面活性蛋白D(SP-D)及白介素6(IL-6)的相关性,为百草枯所致肺纤维化患者治疗靶点研究提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准 百草枯所致肺纤维化患者早期(3 d~1周)主要表现为肺纹理增多,肺野毛玻璃样改变甚至双肺广泛高密度影,“白肺”形成,肺实质改变或小囊肿等;中期(1~2周)主要表现为肺大片实变,肺泡结节及部分肺纤维化;后期(2周后)主要表现为局限性或弥漫性网状纤维化、低氧血症。

1.2 一般资料 选取2016年6月—2017年2月青岛市中心医院收治的百草枯所致肺纤维化患者65例作为观察组,排除标准:(1)存在免疫缺陷性疾病者;(2)存在恶性肿瘤者;(3)中毒至入院时间>2 h者;(4)既往有肺、肝、肾等脏器疾病者;(5)临床资料不完整者;(6)合并其他药物中毒者;(7)入组前服用过免疫抑制剂、免疫增强剂者。另选取同期在青岛市中心医院体检健康志愿者30例作为对照组。两组患者性别、年龄、体质量比较,差异无统计学意义($P>0.05$,见表1),具有可比性。本研究经青岛市中心医院医学伦理委员会审批通过,所有受试者或其家属签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	体质量 ($\bar{x}\pm s$, kg)
对照组	30	14/16	38.4±6.2	68.1±11.3
观察组	65	30/35	37.9±6.5	68.4±11.6
$t(\chi^2)$ 值		0.322 ^a	0.327	0.098
P 值		>0.05	>0.05	>0.05

注:^a为 χ^2 值

1.3 方法

1.3.1 血清 KL-6 粘糖蛋白水平检测方法 抽取两组受试者清晨空腹静脉血 3 ml, 4 000 r/min 离心 10 min (离心半径 13 cm), 留取上清液 1 ml 并置于 -20 °C 冰箱保存待测; 采用化学发光酶免疫检测法检测血清 KL-6 粘糖蛋白水平, 具体如下: 将稀释后血清标本及 KL-6 粘糖蛋白校准液分注入含 KL-6 抗体的抗体结合粒子溶液 (250 μ l), 混匀后 37 °C 孵育 10 min, 去除反应液、洗净后加入碱性磷酸酶标记抗体 250 μ l, 37 °C 孵育 10 min, 再次去除反应液、洗净后加入底物 200 μ l, 混匀后 37 °C 反应 5 min, 测定波长 477 nm 处发光强度最大条带即为血清 KL-6 粘糖蛋白水平。KL-6 粘糖蛋白试剂盒购自富士瑞必欧株式会社并严格按照说明书进行操作, 所用仪器为 LUMI PULSE G1200 全自动免疫分析仪, 并设置复孔取均值。

1.3.2 血清 SP-A、SP-D、IL-6 水平检测方法 抽取两组受试者清晨空腹静脉血 3 ml, 3 500 r/min 离心 10 min (离心半径 13 cm), 留取上清液 1 ml 并置于 -80 °C 冰箱保存待测; 采用酶联免疫吸附试验检测血清 SP-A、SP-D、IL-6 水平, 具体如下: 首先将抗人 SP-A 抗体包被于酶标板上, 标准品或血清标本中 SP-A 与包被抗体结合后洗去游离成分, 按顺序加入生物素化的抗人 SP-A 抗体及辣根过氧化物酶标记的亲合素, 抗人 SP-A 抗体与结合在包被抗体上的人 SP-A 结合后形成免疫复合物, 洗去游离成分并加入显色底物, 在辣根过氧化物酶的催化下显色底物变为蓝色, 加入终止液后显色底物变为黄色, 采用酶标仪测定 450 nm 波长处光密度 (OD) 值并通过绘制标准曲线计算血清 SP-A 水平。血清 SP-D、IL-6 水平检测原理、步骤及计算方法同血清 SP-A 水平, 试剂盒均购自伊莱瑞特生物科技有限公司并严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 计数资料分析采用 χ^2 检验; 百草枯所致肺纤维化患者血清 KL-6 粘糖蛋白水平与血清 SP-A、SP-D、IL-6 水平的相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 KL-6 粘糖蛋白、SP-A、SP-D、IL-6 水平 观察组患者血清 KL-6 粘糖蛋白、SP-A、SP-D、IL-6 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表 2)。

2.2 相关性分析 Pearson 相关分析结果显示, 百草枯所致肺纤维化患者血清 KL-6 粘糖蛋白水平与血清 SP-A ($r=0.573$)、SP-D ($r=0.466$)、IL-6 ($r=0.521$) 水平均呈正相关 ($P<0.05$)。

表2 两组受试者血清 KL-6 粘糖蛋白、SP-A、SP-D、IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum levels of KL-6 mucoprotein, SP-A, SP-D and IL-6 between the two groups

组别	例数	KL-6 粘糖蛋白 (U/ml)	SP-A (ng/L)	SP-D (μ g/L)	IL-6 (ng/L)
对照组	30	192.2 ± 23.2	203.0 ± 30.5	50.3 ± 7.1	7.2 ± 1.3
观察组	65	485.3 ± 73.5	828.0 ± 113.7	94.8 ± 9.2	25.4 ± 4.8
<i>t</i> 值		29.180	41.229	23.431	28.314
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: KL-6= II 型肺泡表面抗原 6, SP-A= 肺泡表面活性蛋白 A, SP-D= 肺泡表面活性蛋白 D, IL-6= 白介素 6

3 讨论

百草枯中毒可累及多个脏器, 严重时可导致多器官功能障碍综合征 (MODS)。肺脏是百草枯主要靶器官之一, 百草枯中毒后可形成“百草枯肺”, 早期表现为急性肺损伤 (ALI) 或急性呼吸窘迫综合征 (ARDS), 后期则出现肺泡内和肺间质纤维化, 而百草枯所致肺纤维化患者病死率为 50%~70%^[9-10]。肺出血、水肿、肺部间质炎症、胶原合成及成纤维细胞增殖是百草枯所致肺纤维化的主要病理特征^[11], 但目前百草枯导致肺纤维化的具体机制尚不完全明确, 氧自由基造成的直接损伤及成纤维细胞、炎性细胞造成的间接损伤可能是百草枯导致肺纤维化的主要原因^[12]。

KL-6 粘糖蛋白分子量较大, 是黏蛋白 1 (MUC1) 家族成员之一^[13]。KL-6 粘糖蛋白主要在 II 型肺泡上皮、胰腺及乳腺导管组织中表达, 其中 II 型肺泡上皮中 KL-6 粘糖蛋白表达水平较高。研究表明, KL-6 粘糖蛋白可促进成纤维细胞产生胶原蛋白 I、胶原蛋白 III 并诱导成纤维细胞转化为肌成纤维细胞, 促进 α 平滑肌肌动蛋白生成及上皮-间质转变, 诱导大量细胞外基质成分产生^[14-15]; KL-6 粘糖蛋白对特发性肺纤维化有一定诊断价值并可在一定程度上判断疾病的严重程度^[16], 但目前关于百草枯中毒所致肺纤维化患者 KL-6 粘糖蛋白的临床意义研究较少见。本研究结果显示, 观察组患者血清 KL-6 粘糖蛋白水平高于对照组, 提示血清 KL-6 粘糖蛋白水平可作为诊断百草枯所致肺纤维化的参考指标, 分析百草枯所致肺纤维化患者血清 KL-6 粘糖蛋白水平升高机制如下: 百草枯中毒导致基底膜损伤及 II 型肺泡上皮细胞含量增加, KL-6 粘糖蛋白分泌随之增多并释放入肺泡衬褶, 肺泡衬褶损伤及血管通透性增加导致 KL-6 粘糖蛋白释放入血而引起血清中 KL-6 粘糖蛋白水平升高^[17-19]。

肺泡表面活性蛋白属亲水性大分子物质, 主要来源于肺泡 II 型上皮细胞, 包括 A、B、D 等多种亚型, 其中 SP-A、SP-D 表达量占该类蛋白总表达量的一半以

上^[20]。正常情况下, SP-A、SP-D 无法通过肺组织血气屏障而进入血液循环, 因此健康人血清 SP-A、SP-D 水平较低。既往研究表明, 肺纤维化大鼠血清白介素 4 (IL-4) 及 SP-A 水平明显高于正常大鼠, 且肺纤维化程度越重, 血清 IL-4 及 SP-A 水平越高^[21-22]; 不同阶段肺纤维化大鼠血清 SP-D 水平均高于正常大鼠, 且血清 SP-D 水平随肺纤维化程度加重而升高^[16, 22-23]。本研究结果显示, 观察组患者血清 SP-A、SP-D 水平高于对照组, 与上述研究结果一致, 分析其主要原因与肺泡 II 型上皮细胞分泌肺泡表面活性蛋白增多、肺组织血气屏障遭破坏而导致 SP-A、SP-D 进入血液循环有关。

有研究表明, 百草枯进入体内后可通过脂质过氧化物损伤组织细胞并引发应激反应, 刺激白介素 1 (IL-1)、IL-6 及肿瘤坏死因子 α 等炎性递质大量释放, 继而导致巨噬细胞、中性粒细胞等浸润、聚集并进一步促进炎性递质及细胞因子释放, 造成组织损伤加重^[24-26]。IL-6 主要由血管内皮细胞及单核细胞分泌产生, 具有广泛的生物学效应, 血清 IL-6 水平升高不仅会对血管内皮细胞造成直接损伤, 还可能催化、放大炎症反应并进一步加重血管内皮细胞。本研究结果显示, 观察组患者血清 IL-6 水平高于对照组, 分析原因可能与百草枯导致肺纤维化过程中大量增生的巨噬细胞、淋巴细胞、成纤维细胞分泌大量 IL-6 有关^[27-28]。本研究结果还显示, 百草枯所致肺纤维化患者血清 KL-6 粘糖蛋白水平与血清 SP-A、SP-D、IL-6 水平均呈正相关, 提示 KL-6 粘糖蛋白可作为诊断百草枯所致肺纤维化的参考指标, 这也为百草枯所致肺纤维化的治疗提供了新的靶点。

综上所述, 百草枯所致肺纤维化患者血清 KL-6 粘糖蛋白、SP-A、SP-D、IL-6 水平明显升高, 且血清 KL-6 粘糖蛋白水平与血清 SP-A、SP-D、IL-6 水平呈正相关, KL-6 粘糖蛋白可作为诊断百草枯所致肺纤维化的参考指标及治疗靶点; 但本研究样本量较小且观察指标较少, 结果结论尚需扩大样本量进一步研究证实。

作者贡献: 王英进行试验设计与实施、资料收集整理、撰写论文并对文章负责; 刘敏、于波涛进行试验实施、评估、资料收集; 王敬东进行质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 李燕飞, 王会, 胡长平. 百草枯所致小鼠肺纤维化时肺组织酸性鞘磷脂酶表达上调 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21 (7): 765-770.
- [2] BATTIKHA M, SÅ L, PORTER A, et al. Relationship between pulmonary function and exercise capacity in individuals with spinal cord injury [J]. Am J Phys Med Rehabil, 2014, 93 (5): 413-421. DOI: 10.1097/PHM.000000000000046.

- [3] 百草枯中毒诊断与治疗“泰山共识”专家组, 菅向东. 百草枯中毒诊断与治疗“泰山共识”(2014)[J]. 中国工业医学杂志, 2014, 27(2): 117-119. DOI: 10.13631/j.cnki.zggyyx.2014.02.016.
- [4] 吴友茹, 陈明勇, 朱静. 肺纤维化患者血清及诱导痰肺表面活性蛋白水平测定及意义[J]. 检验医学与临床, 2015, 27(3): 350-351. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.03.025.
- [5] PALMER J L, DEBURGHGRAEVE C R, BIRD M D, et al. Combined radiation and burn injury results in exaggerated early pulmonary inflammation [J]. *Radiat Res*, 2013, 180(3): 276-283. DOI: 10.1667/RR3104.1.
- [6] GAWARAMMANA I, BUCKLEY N A, MOHAMED F, et al. High-dose immunosuppression to prevent death after paraquat self-poisoning—a randomised controlled trial [J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2018, 56(7): 633-639. DOI: 10.1080/15563650.2017.1394465.
- [7] LI L R, SYDENHAM E, CHAUDHARY B, et al. Glucocorticoid with cyclophosphamide for paraquat-induced lung fibrosis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(8): CD008084. DOI: 10.1002/14651858.CD008084.pub4.
- [8] YE H S T, GUO H R, SU Y S, et al. Protective effects of N-acetylcysteine treatment post acute paraquat intoxication in rats and in human lung epithelial cells [J]. *Toxicology*, 2006, 223(3): 181-190. DOI: 10.1016/j.tox.2006.03.019.
- [9] 中国医师协会急诊医师分会. 急性百草枯中毒诊治专家共识(2013)[J]. 中国急救医学, 2013, 33(6): 484-485. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2013.6.002.
- [10] 索冬卫, 陈灵, 孙秋虹, 等. 消退素 D1 对百草枯致急性肺损伤大鼠肺泡表面活性物质与巨噬细胞的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(3): 23-26.
- [11] INOKOSHI Y, TANINO Y, WANG X, et al. Clinical significance of serum hyaluronan in chronic fibrotic interstitial pneumonia [J]. *Respirology*, 2013, 18(8): 1236-1243. DOI: 10.1111/resp.12144.
- [12] 张菊, 谢席胜. 百草枯中毒致肺纤维化机制的研究进展 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2016, 34(3): 239-241. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2016.03.023.
- [13] OHSHIMO S, YOKOYAMA A, HATTORI N, et al. KL-6, a human MUC1 mucin, promotes proliferation and survival of lung fibrosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 338(4): 1845-1852. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.10.144.
- [14] 徐伯赢, 张慧, 徐菊玲, 等. 染矽小鼠体内 KL-6 含量与肺纤维化关系 [J]. 中国公共卫生, 2014, 30(12): 1536-1538. DOI: 10.11847/zgggws2014-30-12-13.
- [15] XU L, YAN D R, ZHU S L, et al. KL-6 regulated the expression of HGF, collagen and myofibroblast differentiation [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(22): 3073-3077.
- [16] SONG J W, DO K H, JANG S J, et al. Blood biomarkers MMP-7 and SP-A: predictors of outcome in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Chest*, 2013, 143(5): 1422-1429. DOI: 10.1378/chest.11-2735.
- [17] 朱晨, 赵亚滨, 孔灵菲, 等. 涎液化糖链蛋白 6 在特发性肺纤维化患者支气管肺泡灌洗液和血清中的表达及临床意义 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2015, 14(3): 225-228.
- [18] SAMUKAWA T, HAMADA T, UTO H, et al. The elevation of serum napsin A in idiopathic pulmonary fibrosis, compared with KL-6, surfactant protein-A and surfactant protein-D [J]. *BMC Pulm Med*, 2012, 12: 55. DOI: 10.1186/1471-2466-12-55.
- [19] YOKOYAMA A, KONDO K, NAKAJIMA M, et al. Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Respirology*, 2006, 11(2): 164-168.
- [20] 王鹏鹏, 郑首燕, 任洛, 等. 肺炎患儿支气管肺泡灌洗液中肺表面活性蛋白 A 和 D 表达及其与肺炎临床特征的相关性 [J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(5): 386-390. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.05.002.
- [21] WYNES M W, FRANKEL S K, RICHES D W. IL-4-induced macrophage-derived IGF-I protects myofibroblasts from apoptosis following growth factor withdrawal [J]. *J Leukoc Biol*, 2004, 76(5): 1019-1027. DOI: 10.1189/jlb.0504288.
- [22] KUROKI Y, TAKAHASHI H, CHIBA H, et al. Surfactant proteins A and D: disease markers [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1408(2/3): 334-345.
- [23] NAYAK A, DODAGATTA-MARRI E, TSOLAKI A G, et al. An insight into the diverse roles of surfactant proteins, SP-A and SP-D in innate and adaptive immunity [J]. *Front Immunol*, 2012, 3: 131. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00131.
- [24] 陈锋, 赵煜, 李伟, 等. 血清纤维化指标及细胞因子在百草枯所致肺纤维化及肺部感染患者中的检测意义研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(23): 5407-5409. DOI: 10.11816/cn.ni.2016-162081.
- [25] 田同德, 杨峰, 唐静雯, 等. 清热活血散结复方对放射性肺炎及肺纤维化血清细胞因子 IL-6, TNF- α , TGF- β 1 水平的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(5): 127-130. DOI: 10.11653/syfxj2014050127.
- [26] 沈伏葳, 王恣, 胡贤达. 阿维 A 通过下调 Th17 细胞相关因子改善硬皮病小鼠模型皮肤及肺组织纤维化程度 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2017, 31(4): 387-392, 402. DOI: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.201609057.
- [27] TANG X Q, SUN W P, XU H B, et al. The changes in the levels of IL-6, IL-17, and IL-21 in the acute stage of childhood asthma [J]. *Clin Lab*, 2013, 59(11/12): 1381-1387.
- [28] 张瑾, 宋宁, 高耐芬, 等. IL-17 和 IL-6 在特发性肺纤维化患者中的表达和意义 [J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(2): 210-212, 216. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2016.02.006.

(收稿日期: 2018-06-09; 修回日期: 2018-10-17)

(本文编辑: 刘新蒙)