

呼吸系统疾病的实验室检测专题·论著 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.03.001

血清 STAT1、CXCL14、sRAGE 在结缔组织病相关
间质性肺病中的临床意义*王慧选,卢俊慧,柳欣,辜冲[△]

淮安市第二人民医院风湿免疫科,江苏淮安 223001

摘要:目的 探讨转录活化因子(STAT)1、CXC 趋化因子配体 14(CXCL14)、可溶性晚期糖基化终产物受体(sRAGE)在结缔组织病相关间质性肺病(CTD-ILD)中的临床意义。方法 选取 2021 年 12 月至 2024 年 12 月该院收治的 115 例 CTD-ILD 患者作为 CTD-ILD 组,115 例结缔组织病(CTD)患者作为 CTD 组,另选取同期在该院体检的 115 例健康体检者作为对照组。检测所有研究对象血清 STAT1、CXCL14、sRAGE、C 反应蛋白(CRP)水平及红细胞沉降率(ESR),并检测 CTD-ILD 组和 CTD 组患者肺功能指标[肺活量占预计值百分比(FVC%)、一氧化碳弥散量占预计值百分比(DLCO%)、肺总容量(TLC)]。采用 Pearson 相关分析 CTD-ILD 组血清 STAT1、CXCL14、sRAGE 水平与 FVC%、DLCO%、TLC、ESR、CRP 的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 CTD-ILD 发生的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 STAT1、CXCL14、sRAGE 单独及联合检测对 CTD-ILD 的诊断价值。结果 CTD-ILD 组 FVC%、DLCO%及 TLC 低于 CTD 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),CTD-ILD 组 ESR 及 CRP 水平高于 CTD 组及对照组,且 CTD 组 ESR 及 CRP 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。CTD-ILD 组血清 STAT1、sRAGE 水平低于 CTD 组和对照组,且 CTD 组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。CTD-ILD 组血清 CXCL14 水平高于 CTD 组和对照组,且 CTD 组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,CTD-ILD 组血清 STAT1、sRAGE 水平与 FVC%、DLCO%、TLC 呈正相关($P<0.05$),与 ESR 及 CRP 水平呈负相关($P<0.05$),CXCL14 水平与 FVC%、DLCO%、TLC 呈负相关($P<0.05$),与 ESR 及 CRP 水平呈正相关($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 STAT1、CXCL14、sRAGE 是 CTD-ILD 发生的影响因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 STAT1、CXCL14、sRAGE 单独诊断 CTD-ILD 的曲线下面积(AUC)分别为 0.816、0.780、0.807,3 项指标联合检测诊断 CTD-ILD 的 AUC 大于血清 STAT1、CXCL14、sRAGE 单独诊断的 AUC($Z=4.177、5.091、4.545$,均 $P<0.001$)。结论 CTD-ILD 患者血清 STAT1、sRAGE 水平降低,CXCL14 水平升高,3 项指标联合检测可用于辅助临床诊断 CTD-ILD。

关键词:结缔组织病相关间质性肺病; 转录活化因子 1; CXC 趋化因子配体 14; 可溶性晚期糖基化终产物受体; 诊断

中图法分类号:R563.9;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)03-0289-07

The clinical significance of serum STAT1, CXCL14 and sRAGE in
connective tissue disease-related interstitial lung disease*WANG Huixuan, LU Junhui, LIU Xin, GU Chong[△]Department of Rheumatology and Immunology, Huai'an Second People's
Hospital, Huai'an, Jiangsu 223001, China

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of activating transcription factor (STAT) 1, CXC chemokine ligand 14 (CXCL14) and soluble receptor for advanced glycation end product (sRAGE) in connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD). **Methods** A total of 115 patients with CTD-ILD admitted to the hospital from December 2021 to December 2024 were selected as the CTD-ILD group, 115 patients with connective tissue disease (CTD) were selected as the CTD group, and 115 healthy people who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control

* 基金项目:江苏省财政厅课题(N5N-220)。

作者简介:王慧选,男,主治医师,主要从事结缔组织病方向的研究。[△] 通信作者,E-mail:517269397@qq.com。

引用格式:王慧选,卢俊慧,柳欣,等.血清 STAT1、CXCL14、sRAGE 在结缔组织病相关间质性肺病中的临床意义[J].检验医学与临床,2026,23(3):289-295.

group. The levels of STAT1, CXCL14, sRAGE, C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) in serum of all research subjects were detected. The lung function indexes [percentage of predicted vital capacity (FVC%), carbon monoxide diffusion capacity (DLCO%), total lung capacity (TLC)] of CTD-ILD group and CTD group were detected. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum STAT1, CXCL14, sRAGE levels and FVC%, DLCO%, TLC, ESR, CRP in the CTD-ILD group. Multivariable Logistic regression was used to analyze the influencing factors of CTD-ILD. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of serum STAT1, CXCL14 and sRAGE alone and in combination for CTD-ILD. **Results** FVC%, DLCO% and TLC in the CTD-ILD group were lower than those in the CTD group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). ESR and CRP level in the CTD-ILD group was higher than those in the CTD group and the control group, and ESR and CRP level in the CTD group was higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum STAT1 and sRAGE in the CTD-ILD group were lower than those in the CTD group and the control group, and those in the CTD group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The level of serum CXCL14 in the CTD-ILD group was higher than that in the CTD group and the control group, and that in the CTD group was higher than that in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum STAT1 and sRAGE levels in the CTD-ILD group were positively correlated with FVC%, DLCO% and TLC ($P < 0.05$), and negatively correlated with ESR and CRP ($P < 0.05$). CXCL14 level was negatively correlated with FVC%, DLCO% and TLC ($P < 0.05$), and positively correlated with ESR and CRP ($P < 0.05$). Multivariable Logistic regression analysis showed that STAT1, CXCL14 and sRAGE were the influencing factors of CTD-ILD ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum STAT1, CXCL14 and sRAGE in the diagnosis of CTD-ILD were 0.816, 0.780 and 0.807 respectively. The AUC of combined detection of the three indexes in the diagnosis of CTD-ILD was larger than that of serum STAT1, CXCL14 and sRAGE alone ($Z = 4.177, 5.091, 4.545$, All $P < 0.001$). **Conclusion** The levels of STAT1 and sRAGE in patients with CTD-ILD are decreased, and the level of CXCL14 is increased. The combined detection of the three indexes can be used to assist the clinical diagnosis of CTD-ILD.

Key words: connective tissue disease-related interstitial lung disease; activating transcription factor 1; CXCL chemokine ligand 14; soluble receptor for advanced glycation end product; diagnosis

结缔组织病(CTD)是一类自身免疫性疾病,其主要表现为结缔组织出现异常增生及炎症反应,这种病理变化会进一步引发机体功能障碍,此外,该病在发病后还具有累及多器官多系统的特点,常见受累部位包括肺、皮肤、关节及肾脏等^[1]。CTD包括系统性硬化症、类风湿关节炎、混合性CTD、系统性红斑狼疮、干燥综合征、特发性炎性肌病等,常见表现包括肺部疾病、关节疼痛和肿胀、肾脏受累、皮肤增厚或硬化等,另外CTD还会增加癌症的发生风险^[2]。结缔组织病相关间质性肺病(CTD-ILD)是CTD的常见并发症,其主要致病机制为肺泡Ⅱ型细胞功能出现障碍,进而触发下游纤维化途径(如炎症级联反应),该反应会促进肺成纤维细胞的增殖,导致肺部修复与重塑过程发生异常,最终引发肺纤维化及间质病理改变。其中,炎症导致的通路调节失调,在CTD-ILD的发生过程中起到十分关键的作用^[3-4]。CTD-ILD作为一种复杂且严重的疾病严重影响患者的生活质量及健康,早期诊断及合理治疗对于改善患者预后十分重要。

转录活化因子(STAT)1是在巨噬细胞的极化和炎症因子的分泌中起关键作用的蛋白质,Janus激酶/STAT信号通路调节在CTD-ILD发生中十分重要^[5]。CXC趋化因子配体14(CXCL14)是重要的趋化因子,与炎症反应密切相关,在炎症反应中具有多重功能,既可以促进炎症反应,也可以通过调节免疫细胞的招募和功能来发挥抗炎作用^[6]。有研究表明,间质性肺病患者CXCL14水平明显升高^[7]。可溶性晚期糖基化终产物受体(sRAGE)是细胞膜上的晚期糖基化终产物受体经蛋白酶切割后产生的可溶性形式,它能够结合高级糖终产物(AGEs)及其他配体,在一定程度上发挥抑制炎症反应与氧化应激的作用^[8]。有研究表明,类风湿关节炎患者sRAGE水平与疾病活动度及炎症标志物[C反应蛋白(CRP)]水平呈负相关^[9]。血清STAT1、CXCL14、sRAGE在CTD中异常表达,但在CTD-ILD中的具体变化情况尚不清楚,本研究聚焦于STAT1、CXCL14及sRAGE水平在CTD-ILD中的意义,以期为临床提供支持,助力

实现更快、更准确地诊断疾病。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 12 月至 2024 年 12 月本院收治的 115 例 CTD-ILD 患者作为 CTD-ILD 组, 115 例 CTD 患者作为 CTD 组。纳入标准:(1)CTD 组患者符合国际分类标准^[10]中 CTD 的诊断标准;(2)CTD-ILD 组患者符合 CTD-ILD 的诊断标准^[11]。排除标准:(1)合并其他肺部疾病;(2)存在肺动脉高压等重要脏器功能障碍;(3)合并恶性肿瘤;(4)合并血液系统疾病。另选取同期在本院体检的 115 例健康体检者作为对照组。CTD-ILD 组中类风湿关节炎相关间质性肺病 84 例, 系统性红斑狼疮相关间质性肺病 25 例, 干燥综合征相关间质性肺病 6 例。CTD 组类风湿关节炎 80 例, 系统性红斑狼疮 26 例, 干燥综合征 9 例。本研究经本院医学伦理委员会批准(KH0002021718), 所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集所有研究对象年龄、性别、体质质量指数、居住地、受教育程度、舒张压、收缩压、吸烟史、饮酒史, 以及 CTD-ILD 和 CTD 组合并糖尿病、合并高血压、合并冠心病等资料。

1.2.2 血清指标检测 对照组于体检当天, CTD-ILD 组和 CTD 组在入院后治疗前采集空腹静脉血 4 mL, 以 3 000 r/min 离心 10 min(M1324R/M1324 离心机购自深圳市瑞沃德生命科技公司), 收集血清置于-20 ℃ MD-86L58 冰箱(购自上海默瑞生物公司)中保存备用。采用全自动生化分析仪检测所有研究对象均红细胞沉降率(ESR), 采用免疫透射比浊法检测 CRP 水平。采用酶联免疫吸附试验检测血清 STAT1 (CB11509-Hu)、CXCL14 (CB14483-Hu)、

sRAGE(CB10951-Hu)水平, 试剂盒均购自上海科艾博公司。酶标仪(A51119600C)购自上海臻诺公司。

1.2.3 肺功能指标检测 采用日本美能肺功能仪(型号:AS-407)检测 CTD-ILD 组、CTD 组入院后治疗前的肺功能指标, 包括肺活量占预计值百分比(FVC%)、一氧化碳弥散量占预计值百分比(DLCO%)、肺总容量(TLC)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。2 组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 SNK- q 检验。计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析 CTD-ILD 组血清 STAT1、CXCL14、sRAGE 水平与 FVC%、DLCO%、TLC、ESR、CRP 的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 CTD-ILD 发生的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 STAT1、CXCL14、sRAGE 单独及联合检测对 CTD-ILD 的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组临床资料比较 CTD-ILD 组 FVC%、DLCO% 及 TLC 低于 CTD 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), CTD-ILD 组 ESR 及 CRP 水平高于 CTD 组及对照组, 且 CTD 组 ESR 及 CRP 水平高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。CTD-ILD 组血清 STAT1、sRAGE 水平低于 CTD 组和对照组, 且 CTD 组低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。CTD-ILD 组血清 CXCL14 水平高于 CTD 组和对照组, 且 CTD 组高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	性别		体质质量指数(kg/m ²)	居住地	
			男	女		城市	乡镇
CTD-ILD 组	115	56.23±3.87	63(54.78)	52(45.22)	22.56±3.54	67(58.26)	48(41.74)
CTD 组	115	55.87±4.03	59(51.30)	56(48.70)	22.71±3.27	65(56.52)	50(43.48)
对照组	115	55.76±4.11	60(52.17)	55(47.83)	22.43±3.76	70(60.87)	45(39.13)
<i>F/χ²/t</i>		0.433		0.302	0.181		0.454
<i>P</i>		0.649		0.860	0.834		0.797

组别	<i>n</i>	受教育程度		舒张压(mmHg)	收缩压(mmHg)	合并糖尿病	
		高中及以上	高中以下			是	否
CTD-ILD 组	115	50(43.48)	65(56.52)	74.14±6.67	112.06±10.64	31(26.96)	84(73.04)
CTD 组	115	53(46.09)	62(53.91)	74.03±6.86	111.83±10.82	27(23.48)	88(76.52)
对照组	115	58(50.43)	57(49.57)	73.68±6.54	111.76±10.23	—	—
<i>F/χ²/t</i>		1.141		0.148	0.020		0.369
<i>P</i>		0.565		0.862	0.980		0.544

续表 1 3 组临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]									
组别	<i>n</i>	合并高血压		合并冠心病		吸烟史		饮酒史	
		是	否	是	否	有	无	有	无
CTD-ILD 组	115	15(13.04)	100(86.96)	11(9.57)	104(90.43)	42(36.52)	73(63.48)	34(29.57)	81(70.43)
CTD 组	115	12(10.43)	103(89.57)	8(6.96)	107(93.04)	38(33.04)	77(66.96)	29(25.22)	86(74.78)
对照组	115	—	—	—	—	31(26.96)	84(73.04)	25(21.74)	90(78.26)
$F/\chi^2/t$		0.378		0.516		2.471		1.861	
<i>P</i>		0.539		0.472		0.291		0.394	

组别	<i>n</i>	FVC%	DLCO%	TLC(L)	STAT1(pg/mL)
CTD-ILD 组	115	79.67±5.73	56.42±5.67	80.13±3.88	55.94±11.64
CTD 组	115	84.55±3.15	67.46±6.34	85.43±4.19	68.89±10.22 ^a
对照组	115	—	—	—	98.73±18.77 ^{ab}
$F/\chi^2/t$		8.003	13.919	9.953	280.496
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	CXCL14(pg/mL)	sRAGE(pg/mL)	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)
CTD-ILD 组	115	89.21±17.33	115.84±21.11	94.51±15.38	37.84±6.15
CTD 组	115	73.01±13.54 ^a	143.64±25.76 ^a	67.84±11.54 ^a	16.57±2.67 ^a
对照组	115	61.43±10.18 ^{ab}	189.73±30.33 ^{ab}	15.84±2.06 ^{ab}	7.13±1.21 ^{ab}
$F/\chi^2/t$		114.381	236.812	1 476.750	1 839.176
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 CTD-ILD 组比较,^a $P<0.05$;与 CTD 组比较,^b $P<0.05$;—表示无数据。

2.2 相关性分析 Pearson 相关分析结果显示,CTD-ILD 组血清 STAT1、sRAGE 水平与 FVC%、DLCO%、TLC 呈正相关($P<0.05$),与 ESR 及 CRP 水平呈负相关($P<0.05$),CXCL14 水平与 FVC%、DLCO%、TLC 呈负相关($P<0.05$),与 ESR 及 CRP 水平呈正相关($P<0.05$)。见表 2。

表 2 相关性分析						
指标	STAT1		CXCL14		sRAGE	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
FVC%	0.384	<0.001	-0.422	<0.001	0.414	<0.001
DLCO%	0.425	<0.001	-0.443	<0.001	0.398	<0.001
TLC	0.396	<0.001	-0.399	<0.001	0.406	<0.001
ESR	-0.512	<0.001	0.527	<0.001	-0.564	<0.001
CRP	-0.553	<0.001	0.506	<0.001	-0.581	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析 CTD-ILD 发生的影响因素 多重共线性检验结果显示,FVC%、DL-

CO%、TLC、ESR、CRP 与 CXCL14 存在共线性,方差膨胀因子分别为 18.62、13.83、15.79、12.47、21.35,选择方差膨胀因子<10 的血清 STAT1(原值输入)、CXCL14(原值输入)、sRAGE(原值输入)作为自变量,以是否发生 CTD-ILD 作为因变量(是=1,否=0)进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血清 STAT1、CXCL14、sRAGE 是 CTD-ILD 发生的影响因素($P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 STAT1、CXCL14、sRAGE 单独及联合检测对 CTD-ILD 的诊断价值 以是否发生 CTD-ILD 为状态变量(否=0,是=1),血清 STAT1、CXCL14、sRAGE 单项及联合为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示,血清 STAT1、CXCL14、sRAGE 单独诊断 CTD-ILD 的曲线下面积(AUC)分别为 0.816、0.780、0.807,3 项指标联合检测诊断 CTD-ILD 的 AUC 大于血清 STAT1、CXCL14、sRAGE 单独诊断的 AUC ($Z=4.177$ 、 5.091 、 4.545 ,均 $P<0.001$)。见表 4。

表 3 多因素 Logistic 回归分析 CTD-ILD 发生的影响因素						
因素	β	SE	OR	Wald χ^2	<i>P</i>	OR 的 95%CI
STAT1	-1.546	0.051	0.213	919.473	<0.001	0.193~0.235
CXCL14	1.862	0.289	6.442	41.548	<0.001	3.656~11.351
sRAGE	-0.667	0.117	0.513	32.546	<0.001	0.408~0.645

表 4 血清 STAT1、CXCL14、sRAGE 单独及联合检测对 CTD-ILD 的诊断价值							
指标	AUC	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC 的 95%CI	约登指数	P
STAT1	0.816	62.20 pg/mL	73.91	76.52	0.759~0.864	0.504	<0.001
CXCL14	0.780	75.83 pg/mL	78.26	64.35	0.721~0.832	0.426	<0.001
sRAGE	0.807	132.36 pg/mL	78.26	70.43	0.750~0.856	0.487	<0.001
3 项联合	0.918	—	71.30	93.91	0.875~0.950	0.652	<0.001

注：—表示无数据。

3 讨 论

CTD-ILD 的发病机制是炎症反复刺激引发肺泡上皮细胞纤维化持续激活及异常增殖,引发肺组织纤维化、功能丧失,使患者出现呼吸困难等表现,严重影响其生命健康安全^[12-13]。本研究结果显示,CTD-ILD 组 FVC%、DLCO% 及 TLC 均低于 CTD 组,这一结果表明 CTD-ILD 患者的肺功能相较于单纯 CTD 患者下降。FVC%反映了机体的通气功能,其降低提示肺部组织的病变导致了气体交换空间的减少及肺组织弹性的下降^[14]。DLCO%主要反映肺泡-毛细血管膜的气体交换能力,该指标的降低说明 CTD-ILD 患者的肺泡-毛细血管膜受到了损伤,气体弥散过程受阻^[15]。而 TLC 的减少则进一步表明肺部整体的容积减少,可能是由于肺间质纤维化、炎症浸润等原因导致肺组织的正常结构被破坏,进而影响了肺部的气体容纳能力^[16]。上述指标的变化反映了 CTD-ILD 的疾病进展及对患者的损伤过程,对 CTD-ILD 进行早期诊断及及时有效的治疗有助于改善患者预后,提升患者生活质量。

STAT 1 是细胞内重要的转录活化因子,在免疫调节中起关键作用。研究显示,巨噬细胞在肺纤维化中具有重要作用,而 STAT 1 在巨噬细胞极化和炎症反应中具有调控作用^[17-18]。冯银合等^[19]研究表明,特发性肺纤维化(IPF)患者 STAT 1 水平降低,且与患者肺功能相关。本研究同样发现 CTD-ILD 患者中 STAT1 水平降低,STAT1 参与 CTD-ILD 发生可以从 2 个方面分析。一方面,CTD 的发生使得机体免疫系统错误地将自身组织识别为外来抗原,引发持续的免疫攻击,这一过程中,大量细胞因子被释放,免疫细胞处于高度活化状态,对 STAT1 的消耗急剧增加。另一方面,CTD 发生可能导致 STAT1 的激活途径受到抑制,干扰与 STAT1 有关的信号转导通路,阻碍 STAT1 的磷酸化激活导致血清中 STAT1 水平降低^[20-21]。低水平 STAT1 破坏了免疫平衡,使得炎症细胞大量浸润肺部组织,不仅引发肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞受损,还促进了肺纤维化的进程,促进 CTD-ILD 发生。

CXCL14 属于趋化因子家族,其主要功能是在炎症微环境中引导免疫细胞的定向迁移,在肺纤维化过

程中,成纤维细胞的活化也可能参与了 CXCL14 的高表达,活化的成纤维细胞不仅能够合成和分泌大量的细胞外基质成分,还能分泌多种细胞因子和趋化因子,其中就包括 CXCL14,进一步加剧炎症细胞的浸润和组织损伤^[22-23]。张新月等^[24]研究显示,血清 CXCL14 水平升高是 IPF 患者预后不良的危险因素,其单独预测 IPF 患者预后不良的价值一般,可与其他指标联合预测。国外报道也显示,患者血清 CXCL14 水平升高,与肺纤维化进展相关,可作为生物标志物^[25]。张杰等^[26]研究显示,特发性炎性肌病合并肺间质纤维化患者血清 CXCL14 水平升高。本研究结果显示,CTD-ILD 组血清 CXCL14 水平高于 CTD 组及对照组,表明 CXCL14 水平变化与 CTD-ILD 的发生过程有关,可能是过表达的 CXCL14 导致大量免疫细胞在肺部过度聚集,引发过度的炎症反应,这些免疫细胞释放的蛋白酶、活性氧等物质,进一步损伤肺组织,肺泡结构破坏和肺功能下降,最终导致 CTD-ILD 发生^[27]。检测 CXCL14 水平可能辅助临床诊断及治疗 CTD-ILD 患者,后续将进一步探索 CXCL14 水平与 CTD-ILD 发展及患者预后的关系。

sRAGE 具有抗炎症和抗氧化应激作用,晚期糖基化终末产物(AGEs)是非酶糖基化反应生成的化合物,在慢性炎症等病理状态下大量生成,而 sRAGE 与 AGEs 特异性结合能够减轻炎症反应和氧化应激损伤^[28-29]。张旋等^[30]研究表明,IPF 患者血清 sRAGE 水平降低,且 sRAGE 水平与患者肺功能损伤程度有关,与其他指标联合可用于鉴别 IPF。研究显示,sRAGE 水平在肺纤维化患者中降低,sRAGE 水平降低会促进肺纤维化的发展^[31]。本研究中,CTD-ILD 患者血清 sRAGE 水平降低,可能是 CTD-ILD 患者体内 AGEs 大量积累,sRAGE 被 AGEs 大量结合并消耗,导致血清中游离的 sRAGE 水平降低,多余的 AGEs 激活下游炎症信号通路,导致炎症细胞因子大量释放,加重肺部炎症反应。

Pearson 相关分析结果显示,CTD-ILD 组血清 STAT1、sRAGE 水平与 FVC%、DLCO%、TLC 呈正相关($P<0.05$),与 ESR 及 CRP 水平呈负相关($P<0.05$),CXCL14 水平与 FVC%、DLCO%、TLC 呈负相关($P<0.05$),与 ESR 及 CRP 水平呈正相关($P<$

0.05),这表明 STAT1、CXCL14、sRAGE 参与 CTD-ILD 的机制可能与影响肺功能及炎症反应有关。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 STAT1、CXCL14、sRAGE 是 CTD-ILD 发生的影响因素($P < 0.05$),这进一步证实了上述 3 项指标在 CTD-ILD 发病机制中的重要作用,STAT1 水平的降低、CXCL14 水平的升高及 sRAGE 水平的降低,可能是通过不同的途径影响 CTD-ILD 的发生,可推测出,STAT1 的异常可能破坏免疫调节平衡,导致炎症细胞的过度活化;CXCL14 水平升高可能促进炎症细胞的浸润和肺纤维化的进程;而 sRAGE 水平降低则可能使 AGEs 介导的损伤加重。上述因素相互作用,共同推动 CTD-ILD 的发生,对这 3 项指标的监测可能有助于临床早期发现 CTD-ILD 的高危人群。本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 STAT1、CXCL14、sRAGE 联合检测诊断 CTD-ILD 的 AUC 为 0.918,高于血清 STAT1、CXCL14、sRAGE 单独诊断的 AUC,表明 3 项指标联合检测的效果较好,通过联合检测,可以更全面地评估患者的病情,减少误诊和漏诊的发生,为临床医生制订治疗方案提供更有力的依据。

综上所述,CTD-ILD 患者血清 STAT1、sRAGE 水平降低,而 CXCL14 水平升高,且血清 STAT1、sRAGE、CXCL14 是 CTD-ILD 发生的影响因素,3 项指标联合可用于辅助临床诊断疾病。本研究作为初步研究,尚存在不足之处。首先,未对 3 项指标参与 CTD-ILD 发生的具体机制进行探索,使得研究不够深入;其次,样本量较少限制研究结果的适用性;最后,未分析 3 项指标与肺功能的关系也是本研究的不足之处,后续将纳入大样本展开更深层次的研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。
作者贡献 王慧选:研究构思、论文撰写、修改;卢俊慧:资料收集整理;柳欣:数据分析;辜冲:思路指定、论文修改。

参考文献

[1] 万磊,刘健,黄传兵.高表达抗 $\beta 2$ 糖蛋白 I ($\beta 2$ GPI)自身抗体可加重结缔组织病炎症程度及免疫功能紊乱[J].细胞与分子免疫学杂志,2024,40(6):532-537.
[2] REN M,YAO S,CHEN T,et al. Connective tissue growth factor: regulation, diseases, and drug discovery[J]. Int J Mol Sci,2024,25(9):4692-4715.
[3] CERRO CHIANG G,PARIMON T. Understanding interstitial lung diseases associated with connective tissue disease (CTD-ILD):genetics, cellular pathophysiology, and biologic drivers

[J]. Int J Mol Sci,2023,24(3):2405-2421.
[4] RZEPKA-WRONA P,SKOCZYŃSKI S,BARCZYK A. Are there differences in inflammatory and fibrotic pathways between IPAF, CTD-ILDs,and IIPs? A single-center pilot study[J]. Int J Mol Sci,2022,23(23):15205-15229.
[5] 赵莹,王爽,潘志,等.当归补血汤含药血清抑制 JAK2/STAT1/3 信号通路诱导人类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞凋亡的机制研究[J].中药新药与临床药理,2023,34(7):870-877.
[6] DEVISME C,PIQUET-PELLORCE C,CHAILIN A,et al. CXCL14 chemokine exacerbates acute viral hepatitis in coronavirus MHV-infected mice and is associated with human acute viral hepatitis[J]. FASEB J,2025,39(10):1-17.
[7] AL HAMWI G,NAMASIVAYAM V,BÜSCHHBELL B,et al. Proinflammatory chemokine CXCL14 activates MAS-related G protein-coupled receptor MRGPRX2 and its putative mouse ortholog MRGPRB2[J]. Commun Biol,2024,7(1):52-67.
[8] ZOCCALI C,TRIPEPI G,STEL V,et al. Decoy receptors as biomarkers for exploring aetiology and designing new therapies[J]. Clin Kidney J,2024,17(8):1-10.
[9] DELRUE C,SPEECKAERT R,DELANGHE J R,et al. The potential influence of advanced glycation end products and (s)RAGE in rheumatic diseases[J]. Int J Mol Sci,2023,24(3):2894-2915.
[10] FURST D E,MATUCCI CERINIC M. Connective tissue diseases [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol,2007,21(6):969-970.
[11] KONDOH Y,MAKINO S,OGURA T,et al. 2020 guide for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease associated with connective tissue disease[J]. Respir Investig,2021,59(6):709-740.
[12] 郭鑫龙,赵志伟,庞桂芬,等.红细胞体积分布宽度变异系数和血清 IL-11、IL-31 在间质性肺疾病诊断中的应用价值[J].解放军医学杂志,2024,49(11):1295-1301.
[13] LIU W,HUANG K,YANG X Z,et al. Transcriptomic and network analysis identifies shared and unique pathways and immune changes across fibrotic interstitial lung diseases[J]. Aging (Albany NY),2024,16(4):3200-3230.

- [14] SINGER D, CHASTEK B, SARGENT A, et al. Impact of chronic fibrosing interstitial lung disease on healthcare use: association between fvc decline and inpatient hospitalization[J]. BMC Pulm Med, 2023, 23(1): 337-347.
- [15] YAMAKAWA H, TAKEMURA T, SATO S, et al. Can transbronchial lung cryobiopsy benefit adaptive treatment strategies in connective tissue disease-associated interstitial lung disease[J]. BMC Pulm Med, 2023, 23(1): 126-135.
- [16] KINOSHITA Y, TAKENAKA S, TAKATA K, et al. Platythorax increases residual volume/total lung capacity in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis[J]. ERJ Open Res, 2024, 10(4): 1-17.
- [17] TSENG C C, SUNG Y W, CHEN K Y, et al. The role of macrophages in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: focusing on molecular mechanisms and potential treatment strategies[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(15): 11995-12015.
- [18] ZHOU B W, LIU H M, XU F, et al. The role of macrophage polarization and cellular crosstalk in the pulmonary fibrotic microenvironment: a review[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1): 172-188.
- [19] 冯银合, 刘元元, 史雅旭, 等. 特发性肺纤维化患者病情程度与血清 TGF- β_1 、STAT1 水平的相关性[J]. 贵州医科大学学报, 2020, 45(7): 864-868.
- [20] GOLZARI-SORKHEH M, ZÚÑIGA-PFLÜCKER J C. Development and function of FOXP3+ regulators of immune responses[J]. Clin Exp Immunol, 2023, 213(1): 13-22.
- [21] TOLOMEO M, CAVALLI A, CASCIO A. STAT 1 and its crucial role in the control of viral infections[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(8): 4095-4115.
- [22] YOU Y, YUAN H, MIN H, et al. Fibroblast-derived CXCL14 aggravates crystalline silica-induced pulmonary fibrosis by mediating polarization and recruitment of interstitial macrophages[J]. J Hazard Mater, 2023, 460: 132489-132493.
- [23] OGAWA T, MAKI Y, TAKAHASHI S, et al. Airway epithelium-derived CXCL14 promotes eosinophil accumulation in allergic airway inflammation[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2025, 72(2): 145-157.
- [24] 张新月, 陈明茜, 白巧红, 等. 特发性肺纤维化患者血清 LTBP2、CXCL14 水平变化及其与预后的关系[J]. 山东医药, 2022, 62(13): 62-65.
- [25] RUSSO R C, QUESNIAUX V F J, RYFFEL B. Homeostatic chemokines as putative therapeutic targets in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Trends Immunol, 2023, 44(12): 1014-1030.
- [26] 张杰, 何俊锋, 鲍晓, 等. 趋化因子 14 在特发性炎性肌病合并肺间质纤维化患者中的表达及意义[J]. 成都医学院学报, 2023, 18(2): 172-175.
- [27] GUO J, CHANG C, YANG L Y, et al. Dysregulation of CXCL14 promotes malignant phenotypes of esophageal squamous carcinoma cells via regulating SRC and EGFR signaling[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 609: 75-83.
- [28] LIU J, PAN S, WANG X, et al. Role of advanced glycation end products in diabetic vascular injury: molecular mechanisms and therapeutic perspectives[J]. Eur J Med Res, 2023, 28(1): 553-560.
- [29] DASCALU A E, FURMAN C, LANDRIEU I, et al. Development of receptor for advanced glycation end products (RAGE) ligands through target directed dynamic combinatorial chemistry: a novel class of possible antagonists[J]. Chemistry, 2024, 30(20): 1-10.
- [30] 张旋, 钱媛媛, 陈晓辰, 等. 血清晚期糖基化终产物及其可溶性受体对特发性肺纤维化与肺纤维化实质性疾病的鉴别诊断价值[J]. 实用老年医学, 2022, 36(6): 570-574.
- [31] BAEK H, JANG S, PARK J, et al. Reduced receptor for advanced glycation end products is associated with α -SMA expression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and mice[J]. Lab Anim Res, 2021, 37(1): 28-36.

(收稿日期: 2025-06-25 修回日期: 2025-09-16)

(编辑: 熊欣然 廖薇薇)