

• 综 述 •

肺结节病血清生物标志物的研究进展

余奇龙¹, 李长毅^{2△}

(1. 重庆医科大学研究生院, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属第二医院呼吸内科, 重庆 400010)

[摘要] 该文综述了近年来肺结节病血清生物标志物的研究进展, 依据病理生理机制, 将其分类为单核细胞/巨噬细胞相关标志物、T 细胞和 B 细胞活化标志物、急性期反应蛋白及血清钙等几大类。目前, 血管紧张素转化酶(ACE)仍是最常用的血清生物标志物, 而新型标志物如细胞外溶酶原激活物(CTO)、可溶性白细胞介素-2 受体(sIL-2R)及血清钙等也逐渐表现出良好的临床应用前景。尽管这些血清标志物在诊断中存在一定局限性, 未来的研究可以通过开发新型生物标志物和探索多种标志物的组合来提高诊断精度, 促进肺结节病的早期筛查和个性化治疗的进展。

[关键词] 肺结节病; 血清生物标志物; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2025.02.048

中图法分类号: R563

文章编号: 1009-5519(2025)02-0512-06

文献标识码: A

Research progress of serum biomarkers in pulmonary sarcoidosis

YU Qilong¹, LI Changyi^{2△}

(1. Graduate School of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

2. Department of Respiratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] This paper reviewed the research progress of serum biomarkers of pulmonary sarcoidosis in recent years. According to the pathophysiological mechanism, they are classified into monocyte/macrophage related markers, T cell and B cell activation markers, acute phase reaction protein and serum calcium. Currently, angiotensin-converting enzyme (ACE) remains the most widely utilized serum biomarker, while other markers such as cell-free proenzyme activator (CTO), soluble interleukin -2 receptor (sIL-2R), and serum calcium are demonstrating promising clinical applications. Despite certain limitations in the diagnostic use of these serum biomarkers, future research may enhance diagnostic accuracy by developing new biomarkers or investigating combinations of multiple biomarkers, thereby advancing early screening and personalized treatment strategies for pulmonary sarcoidosis.

[Key words] Pulmonary sarcoidosis; Serum biomarkers; Review

肺结节病是一种罕见的结缔组织病, 主要表现为肺部结节的出现, 常伴随有全身性免疫和炎症反应。肺结节病的临床症状多种多样, 包括咳嗽、气短、胸痛等, 且常常无特异性, 容易与其他肺部疾病混淆。尽管多数患者可能是自限性的, 但部分患者需要免疫抑制治疗, 以防止因重要器官(尤其是心脏和肺)衰竭而导致终末器官损伤甚至死亡。

肺结节病发病机制尚不完全明了, 普遍认为是由遗传易感性和环境因素共同作用引发的免疫反应异常。该病常见于具有特定人类白细胞抗原(HLA)基因型的个体。接触特定的外源性抗原后, 可能是微生物(如结核分枝杆菌、痤疮丙酸菌、伯氏疏螺旋体、曲

霉菌等)或无机物(如硅尘等), 免疫细胞和炎症因子在肺部组织中积聚, 导致组织损伤与结节形成^[1]。从病理学上来看, 肺结节病表现为无菌性非干酪性肉芽肿, 大部分都会累及肺部和纵隔淋巴结。虽然影像学检查, 如胸部 CT 扫描, 在肺结节病的初步诊断中起到了重要作用, 但由于肺结节病的影像表现不具特异性, 常常需要通过病理活检来进一步确认诊断。因此, 肺结节病的早期诊断和准确鉴别诊断一直是临床医学中的一大挑战。随着医学研究的进展, 血清生物标志物作为一种非侵入性的诊断手段, 逐渐受到关注。血清标志物不仅能够辅助诊断, 还能为肺结节病的早期筛查提供可能的解决方案。由于肺结节病的

诊断依赖于临床症状、影像学检查和组织学检查,而血清标志物的检测具有较高的便捷性和重复性,成为肺结节病诊断中的一个潜在辅助工具。因此,研究和开发有效的血清生物标志物,对于提高肺结节病的早期诊断率和治疗效果具有重要意义。

1 肺结节病的诊断现状及挑战

1.1 肺结节病 该病主要基于 3 个主要诊断标准:(1)临床表现符合;(2)组织活检显示非干酪性肉芽肿;(3)排除其他可能导致肉芽肿的疾病。其中组织活检是确定肺结节病的金标准,通常根据部位通过经支气管超声引导下的经支气管镜活检(EBUS-TBNA)来获取纵隔淋巴结或通过表浅可及淋巴结活检。此外,诊断的确立也考虑到影像学、临床和组织学检查结果的特征性程度及流行病学背景。某些患者的病灶不易定位,特别是当病变分布较广时,可能需要借助¹⁸F-氟脱氧葡萄糖-正电子发射断层扫描(PET-CT)来辅助定位和选择活检部位^[2]。

1.2 诊断肺结节病的主要挑战 该挑战在于其临床表现多样、症状不特异,且与其他疾病(如肺癌、结核、淋巴瘤等)具有相似的影像学和临床表现。虽然胸部 X 光和计算机断层扫描(CT)是常用的影像学检查,但其对早期病变的敏感性有限,且无法提供明确的诊断^[3]。

1.3 血清生物标志物的应用背景 首先,血清生物标志物的优势在于其非侵入性的检测方式。与传统的组织活检或侵入性检查相比,血清标志物的采集更加简便,能够有效降低对患者的风险和不适。也可以监测与结缔组织病相关的免疫和炎症变化。这种便利性使得血清生物标志物在临床筛查和随访中具有广泛应用价值。其次,研究表明,特定的血清生物标志物可以与结缔组织病的活动性和预后相关联。例如,抗核抗体(ANA)、抗双链 DNA 抗体(anti-dsDNA)、抗 Smith 抗体(anti-Sm)等被广泛用于系统性红斑狼疮的诊断和监测。尽管尚未明确肺结节病的特定生物标志物,相信随着血清生物标志物研究的不断深入,新型标志物的发现为结缔组织病的诊断提供了新的机遇。此外,其他与炎症相关的标志物,如 C 反应蛋白(CRP)和红细胞沉降率(ESR),也可用于反映病情的活动性。通过综合分析这些标志物的变化,医生可以评估疾病进程和治疗反应,以制定个性化的治疗方案。

总之,血清生物标志物在结缔组织病的诊断中展现出巨大的潜力,不仅为早期识别提供了新思路,也为监测和评估疾病状态提供了有效工具。

2 肺结节病的血清生物标志物

2.1 单核细胞/巨噬细胞相关标志物 结节病的一

个特征性病理表现是肉芽肿的形成,而巨噬细胞在这一过程中起到核心作用。激活的单核细胞在肺部组织中聚集,转化为巨噬细胞,并相互融合形成多核巨噬细胞,最终构成肉芽肿。肉芽肿的形成是肺结节病的重要免疫反应,通常是机体对外来抗原(如微生物、金属等)的防御机制。深入理解这些细胞在肺结节病中的功能,可以为该病的诊断与治疗提供新的思路和方向,为充分发挥免疫系统的保护作用奠定基础。

2.1.1 血清血管紧张素转化酶(sACE) 血管紧张素转换酶是结节病中关注最多的血清生物标志物,ACE 是一种酸性糖蛋白,可将血管紧张素 I 转化为血管紧张素 II,在调节血压和电解质平衡方面起关键作用。其主要由活化的肺泡巨噬细胞产生,高水平的血清 ACE 被认为反映了肉芽肿性炎症的负担。自 1975 年以来,ACE 一直被用作结节病的诊断标志物,大约 30%~80% 的结节病患者的 sACE 水平升高,敏感性在 22%~86%,特异性在 54%~95% 之间^[4]。但需要注意的是,ACE 水平的升高不仅限于结节病患者,在其他一些肉芽肿性疾病中,如肝病、淋巴瘤、糖尿病和甲状腺功能亢进症等,也常常会出现 ACE 水平升高。另外,ACE 抑制剂(ACEI)的广泛使用,也可能导致血清 ACE 水平的降低,从而影响诊断的准确性,导致假阴性结果。因此,ACE 水平的变化需要与其他疾病的可能性结合考虑,以避免误诊。

有研究表明,血清 ACE 水平升高与肺外结节病的发生、治疗无效及肺泡灌洗液中 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比值升高均相关,且 ACE 水平升高与患者糖皮质激素治疗后的预后不良密切相关^[5]。这一研究结果提示,sACE 水平的变化不仅与肺结节病的活动性相关,而且还可以作为评估患者预后的一项指标。

2.1.2 壳三糖苷酶 CTO 是一种属于糖苷水解酶家族(也称为几丁质酶)的酶,主要参与分解几丁质(由真菌或寄生虫分泌的 N-乙酰氨基葡萄糖聚合物)。肺中性粒细胞和巨噬细胞在 γ -干扰素(γ -IFN)、肿瘤坏死因子(TNF)和粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)刺激 Toll 样受体(TLR)后可分泌 CTO,作为巨噬细胞活化的特异性标志物。CTO 血清水平与 sACE 水平直接相关。^[6]

CTO 的活性可通过荧光测定法在血清中检测,正常水平的界限值一般在 48.8~100 nmol/(h·mL)。在疾病进展患者中发现血清水平最高,并且在使用泼尼松或其他免疫抑制剂治疗后血清水平降低。敏感性和特异性高于其他血清生物标志物,这使得 CTO 成为结节病中可能有用的生物标志物^[7]。目前,有研究发现 CTO 血清水平在高雪氏病、疟疾、多发性硬化、动脉粥样硬化、阿尔茨海默病和肺结核等

其他疾病中升高^[8]。尽管如此,CTO 在诊断和评估疾病的活动性和严重程度中,仍具有一定的敏感性和较高的诊断价值。^[9]

2.1.3 溶菌酶 溶菌酶是一种能够水解细菌细胞壁中肽聚糖的酶,具有杀菌作用。其通过切割细胞壁中的糖苷键,破坏细菌的结构,从而限制细菌的生长,帮助控制感染。在人体内溶菌酶主要由单核细胞、巨噬细胞和上皮细胞产生,在肉芽肿性疾病如结节病中参与肉芽肿的形成。溶菌酶在结节病的初期较为常见,但其变化幅度较小,且与临床表现的相关性较弱,因此不常单独用于诊断,更适合作为预后指标。^[10]

2.1.4 新蝶呤 一种非特异性的炎症标志物,由激活的单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞和内皮细胞在 γ -IFN 刺激下产生^[11]。有研究发现,neopterin 水平与肉芽肿病的活动性存在一定相关性,尤其在疾病活跃期,neopterin 的水平较高,但特异性较低,并不适合作为独立的诊断工具^[12]。然而,其可以作为评估疾病活动性和预后的一项重要指标,尤其在辅助诊断和监测疾病进展中具有一定的临床价值。

2.1.5 KL-6 KL-6 是一种与肺纤维化相关的生物标志物,广泛应用于 sarcoidosis 的诊断和监测。根据研究,KL-6 在肺结节病患者中具有较高的敏感性,尤其在评估纤维化性肺损伤时表现突出。相关研究表明,KL-6 在肺结节病中的诊断效能较好,血清 KL-6 的曲线下面积(AUC)范围为 0.79~0.83,表明其具有较高的诊断准确性。KL-6 水平的升高通常与肺部纤维化的程度相关,因此,其也可作为预测肺结节病患者肺部病理进展的重要指标。^[13]

2.1.6 YKL-40 YKL-40 是一种由巨噬细胞和中性粒细胞分泌的生长因子,能够促进成纤维细胞和血管内皮细胞的增生。在肺结节病患者中,血清 YKL-40 水平升高,并与肺部一氧化碳扩散能力(DLCO)呈负相关。活动期肺结节病患者的 YKL-40 水平高于静止期患者。此外,YKL-40 水平与可溶性 IL-2 受体(sIL-2R)和可溶性 ACE 水平存在相关性,这提示 YKL-40 可能作为粒细胞集结的标志物^[14]。总之,YKL-40 作为一种炎症和纤维化标志物,在炎症、组织修复和多种疾病的诊断中具有潜在价值^[15]。

2.2 T 细胞活化标志物 T 细胞在肉芽肿的发展中扮演着复杂而关键的角色。其通过促进巨噬细胞的激活、诱导肉芽肿的结构化及调节免疫反应的强度,直接影响肉芽肿的形成和功能。深入理解 T 细胞在肉芽肿性反应中的作用将为治疗相关疾病提供新的思路。

2.2.1 可溶性白细胞介素-2 受体(sIL-2R) sIL-2R 是 IL-2 受体的可溶性形式,主要由 T 细胞、B 细胞、

单核细胞等免疫细胞释放。Th1 细胞在被激活时,会上调 IL-2 受体的表达,并将 sIL-2R 释放到血液中。因而,sIL-2R 水平的升高通常被认为是 Th1 细胞激活的标志,尤其在肺结节病的肉芽肿形成和持续过程中具有重要作用^[16]。然而,sIL-2R 并非肺结节病的特异性标志物,因为其他一些肉芽肿性疾病、血液恶性肿瘤和自身免疫性疾病也可出现 sIL-2R 水平升高。

有研究表明,sIL-2R 诊断结节病方面的约登指数 0.45 和 ROC 曲线下面积 0.76 均优于 ACE(约登指数 0.23,ROC 曲线下面积 0.65),在与胸部 X 射线影像结合使用时,sIL-2R 表现出较高的敏感性(92%)和较低的特异性(58%),综合来看略优于 ACE^[17]。近期有研究提出,sIL-2R 水平可用于预测结节病的自发缓解^[18]。总之,sIL-2R 水平的监测可能为疾病的诊断、治疗决策及疗效评估提供有价值的信息。

2.2.2 IL-12 和 IL-18 IL-12 主要由树突状细胞、巨噬细胞等抗原呈递细胞分泌,能够促进 T 细胞向 Th1 型免疫反应的偏向,增强细胞介导的免疫反应。IL-12 通过诱导 T 细胞分泌 γ -IFN 来激活巨噬细胞和自然杀伤细胞(NK 细胞),增强抗菌和抗病毒能力。IL-18 是 IL-1 超家族成员之一,通常与 IL-12 一起协同作用。IL-18 能够促进 Th1 免疫反应的激活,增强 γ -IFN 的分泌,进一步促进免疫细胞的活性。IL-18 不仅在抗感染过程中发挥作用,还参与肿瘤免疫、过敏反应及某些自身免疫疾病的发生。

IL-12 和 IL-18 的上调常见于肺部肉芽肿患者的支气管肺泡灌洗液(BALF)中,这表明 IL-12 和 IL-18 可能在该疾病的免疫炎症过程中起到关键作用。IL-12 和 IL-18 可能通过增强免疫系统的细胞介导反应,参与肉芽肿的炎症反应和组织损伤^[19]。

2.3 B 细胞活化标志物 B 细胞是免疫系统的一个重要组成部分,负责产生抗体和调节免疫反应,也参与肉芽肿的形成。

2.3.1 B 细胞活化因子(BAFF) BAFF 是一种属于肿瘤坏死因子(TNF)家族的细胞因子,在 B 细胞的发育和功能中起着关键作用。研究表明,肺结节病患者的血清 BAFF 水平明显高于健康对照组,高 BAFF 水平与眼部和皮肤受累、血清溶菌酶、IL-10 产生的调节性 B 细胞及疾病的多脏器损害相关联^[20]。BAFF 水平的升高与肺功能下降、胸部 X 光影像学表现的进展(如 II/III 期)密切相关^[21]。然而,BAFF 水平的升高并不是结节病的特异性指标,因为在其他免疫调节性疾病中也发现了这些,如系统性红斑狼疮(SLE)和类风湿性关节炎(RA)^[22]。但是 B 淋巴细胞活化的差异可能是结节病和结核病之间的关键鉴别特征^[23]。

关于结节病患者 BAFF 的机制仍有很多未知,未来研究可能揭示 BAFF 及相关 B 细胞标志物在肺结节病中的临床应用潜力。

2.3.2 免疫球蛋白(Ig) Ig 是由 B 细胞合成的一类蛋白质,主要作用是通过与抗原结合来介导免疫反应。其在免疫系统中起着关键作用,能够识别和中和外来病原,如细菌和病毒。免疫球蛋白可分为 5 种主要类型:IgG、IgA、IgM、IgE 和 IgD,每种类型在免疫反应中扮演不同角色^[24]。在眼部疾病如葡萄膜炎的研究中,免疫球蛋白水平的变化常常反映出患者的免疫状态。研究表明,在患有结节病的葡萄膜炎患者中,Ig 水平的升高频率显著高于其他病因所致的葡萄膜炎患者。这表明免疫球蛋白,特别是 IgG 等类型,在肺结节病的免疫反应中可能发挥重要作用。Ig 水平的异常升高可能与局部 B 细胞活性增强、免疫系统过度反应相关^[25]。

2.4 急性期反应蛋白

2.4.1 血清淀粉样蛋白 A(SAA) SAA 是一种由肝脏在急性期反应期间合成的蛋白质。在炎症状态下,巨噬细胞的激活会导致 SAA 水平显著升高,SAA 可上调趋化因子配体 20(CCL20)的表达,CCL20 通过结合和激活趋化因子 C-C 受体(CCR)诱导 Treg 细胞和 Th17 细胞的迁移^[26]。在肺结节病的研究中,SAA 水平的变化似乎与患者的肺功能下降有一定关联^[27]。SAA 可能在结节病的临床管理中发挥潜在价值,可以作为评估疾病活动性和肺功能状态的指标。

2.4.2 CRP CRP 通常被应用于检测炎症反应,在多种疾病中 CRP 水平升高,并不用于特定疾病的诊断。

2.4.3 红细胞沉降率(ESR) ESR 是常见的炎症指标,通常作为初步筛查和辅助诊断工具。

2.5 其他 结节病患者的实验室检查结果常常表现为淋巴细胞数量减少和炎症指标显著升高。这些炎症标志物的变化反映了结节病的全身性炎症反应,帮助医生评估病情的活动性及治疗反应。

2.5.1 单核细胞比例和血小板/淋巴细胞比值(PLR) 巨噬细胞在肉芽肿的形成中起关键作用,单核细胞作为巨噬细胞的前体,存在于血液中,可被认为是结节病的生物标志物。PLR 作为炎症标志物,在免疫介导、代谢紊乱、血栓形成及肿瘤性疾病中均有广泛的应用。PLR 值的升高常常提示炎症反应的增强,特别是在结节病等慢性炎症性疾病中,PLR 的变化可作为疾病活动性和预后的一个重要参考^[28]。

一项研究回顾性分析了 274 例 II 期结节病患者 10 年的临床数据。结果显示,ACE 水平升高组的单核细胞比例和 PLR 显著高于正常 ACE 组($t =$

-4.58 、 -3.23 , $P < 0.05$)。研究表明,单核细胞比例及 PLR 与 ACE 水平之间存在一定的相关性,而 ACE 已被证明在结节病的诊断中具有参考价值^[29]。

2.5.2 淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)和中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR) 近年来,LMR 和 NLR 是受到广泛关注的炎症标志物,二者均能够反映全身性炎症的状态,并且在多种疾病的评估中具有潜在的临床应用价值。LMR 作为一种较新的生物标志物,主要用于评估自身免疫性疾病、心血管疾病、肺部疾病及恶性肿瘤等疾病的炎症程度和预后。研究发现,LMR 可能与免疫反应和炎症反应的平衡密切相关,因此被认为是判断疾病活动性和预后的重要指标之一。较高的 LMR 可能提示较强的免疫抑制或较低的炎症反应,而较低的 LMR 则可能反映炎症或免疫系统异常。NLR 是一种非常简便、经济且易于操作的检测方法,被广泛用于评估肺部炎症、感染及其他恶性肿瘤的炎症反应水平。有研究对 NLR 在肺结节病中的诊断价值进行了深入研究,结果显示,肺结节病患者的血清 NLR 水平显著高于肺结核患者。通过 ROC 曲线分析,研究者发现,排除肺结核的最佳 NLR 临界值为 2.203,即当 $NLR \geq 2.203$ 时,具有较高的敏感性(85.48%)和特异性(69.70%),阳性预测值为 72.60%,阴性预测值为 83.64%。这些数据表明,NLR 不仅在肺结节病的诊断中具有一定的价值,还能有效地与肺结核进行鉴别诊断,有助于医生做出更准确的临床判断^[30]。

总之,LMR 和 NLR 作为简单且经济的血清生物标志物,在肺结节病及其他相关疾病的诊断中具有重要的应用前景。通过这些标志物的检测,能够为临床提供更多的参考依据,提升诊断的准确性和及时性,为患者制订个性化的治疗方案提供有力支持。

2.5.3 血清钙 在结节病患者中,钙代谢的变化较为常见。高钙血症与疾病的临床表现持续性及其更高的活动性相关联。尽管钙代谢的变化在结节病患者中较为普遍,但目前尚未有充分的证据表明钙代谢参数能够作为区分不同慢性间质性肺病的生物标志物^[31]。大约 90% 的高钙血症患者患有原发性甲状旁腺功能亢进症或恶性肿瘤,其他可能原因包括肉芽肿性疾病(如结节病)、遗传性疾病及某些药物(如噻嗪类利尿剂)等。因此,高钙血症并不是结节病的特异性表现,诊断时应排除其他潜在原因。

意大利对 237 例结节病患者的钙代谢分析表明,肺结节病患者的血清和尿钙浓度明显高于特发性肺纤维化和慢性过敏性肺炎患者($P = 0.0004$ 、 < 0.0001)。根据受试者工作特征(ROC)曲线分析,尿钙在结节性和非结节性肺纤维化的鉴别诊断中表现

出较高的准确性(AUC 0.765 8 vs. 0.620 5; $P = 0.002 6$ vs. $P = 0.182 0$)。然而,结节病组中不同临床表型和放射学分期的血清或尿钙代谢参数之间未见显著差异^[32]。

以上这些发现支持了钙代谢紊乱可能是结节性肉芽肿的特异性特征的假设,提示钙代谢评估可能有助于肺结节病的早期诊断和鉴别诊断。在临床实践中,钙代谢参数作为生物标志物的潜力仍需进一步探索,以期对结节病的诊断和治疗提供更为精准的依据。

3 血清生物标志物在肺结节病诊断中的作用

3.1 早期筛查 血清生物标志物的一个重要优势在于其非侵入性检测方法。相对于传统的组织活检和其他侵入性检查,血清标志物的采样相对简单,能够在更大范围内进行应用。这种便利性使得血清生物标志物在肺结节病的早期筛查中具有独特的优势,有利于提高诊断的便捷性和患者的接受度。

3.2 与影像学结合 血清生物标志物在肺结节病的早期诊断中不仅可以单独使用,也可以与影像学检查相结合,形成综合评价。例如,将血清标志物的检测结果与胸部 CT 影像学特征结合,可以提高对肺结节病和其他相关疾病的鉴别能力。

4 血清生物标志物在肺结节病诊断中的局限性与挑战

尽管血清生物标志物在肺结节病的诊断中展现了良好的应用前景,但在实际应用过程中仍存在许多局限性和挑战。这些因素可能影响标志物的敏感性、特异性以及其在临床诊断中的有效性。

4.1 标志物特异性不足 血清生物标志物的特异性不足是主要的挑战之一。许多生物标志物不仅在肺结节病患者中水平升高,还可能在其他各种疾病(如感染、炎症性疾病和恶性肿瘤)中出现水平升高。这使得仅依靠某一标志物来做出肺结节病的诊断变得复杂,容易导致误诊或漏诊。例如,ACE 和 sIL-2R 在一些其他肉芽肿性疾病及自身免疫疾病中也可能表现出增加的趋势,使得其作为单独的诊断工具受到限制。

4.2 敏感性和准确性问题 尽管一些血清生物标志物在研究中显示出一定的诊断价值,但其敏感性和准确性仍未达到理想水平。部分标志物的变化在早期阶段可能并不明显,导致在疾病发展的早期阶段难以检测。

4.3 经济成本和可及性 尽管血清生物标志物的检测一般被认为是非侵入性的,但某些特定的检测可能仍然面临经济成本和可及性的问题。此外,血清标志物的开发和验证过程往往需要相对较长的时间和高

额的资金投入,这对资源较少的医疗机构构成挑战。

5 未来发展方向

未来,在以下几个方面,血清生物标志物很可能会为肺结节病的诊断和管理带来重大突破。

5.1 新型生物标志物的开发 当前,研究者们正致力于发现和验证新的生物标志物,以提升对肺结节病的诊断准确性。这些新型标志物可能包括特定的细胞因子、小 RNA、代谢产物等,它们在肺结节病的发病机制中可能扮演更为重要的角色。ISSHIKI 等^[33]最近强调了基质金属蛋白酶-7(MMP-7)、CC 趋化因子配体-18(CCL-18)和骨膜蛋白的潜在诊断作用。通过高通量技术和组学研究,能够挖掘出更多特异性较强的生物标志物,帮助临床更早、更准确地识别肺结节病。

5.2 组合标志物的应用 联合使用的生物标志物在某些情况下可能比单个标志物的应用价值更高,特别是在疾病的诊断、分型、预后评估等方面。一方面,通过联合使用血清生物标志物,能够更有效地识别和区分疾病不同的活动状态,例如 CTO、sIL-2R 和 ACE 在诊断结节病方面表现出较好的敏感性,而 YKL-40 和 CRP 在检测疾病活动性方面表现出较好的敏感性^[14]。另一方面,研究表明,ACE 和 CTO 的组合较单一血清生物标志物具有更好的诊断准确性(AUC = 0.898,敏感性 90.5%,特异性 79.3%,阳性和阴性预测值分别为 90.5%、79.3%),可能是活检的真正替代方法^[34]。也有研究提出一个由细胞因子组成的血清生物标志物组,对区分肺结节病与肺结核有一定价值。

5.3 临床标准化的发展 为实现血清生物标志物的广泛应用,标准化的检测方法和诊断流程至关重要。制定临床指南,明确何时进行血清生物标志物检测,如何解读检测结果,推行组合标志物试剂盒,达到降低成本和增加实验效率的目的。

5.4 多学科合作与研究 未来,血清生物标志物在肺结节病的应用将受益于多学科合作的推进。医学、基因组学、分子生物学、计算机科学等多个领域的学者之间的合作,可以加速血清生物标志物研究的进展,促进标志物的翻译研究,从而实现更快的临床转化。

6 小 结

血清生物标志物在疾病的诊断、监测和预后评估中发挥着重要作用,尤其在肺结节病等复杂疾病的管理中,其诊断价值日益凸显。其为早期诊断、预后评估、个性化医疗和临床研究提供了重要依据。未来,随着新的标志物的不断发现和应用技术的进步,血清生物标志物有望在改善疾病诊断与管理方面发挥更

大的作用,为患者提供更优质的医疗服务。

参考文献

- [1] NEVES F S, PEREIRA I A, SZTAJNBOK F, et al. Sarcoidosis: A general overview[J]. *Adv Rheumatol*, 2024, 64(1):57.
- [2] LI Y, XU G. Diagnostic value of imaging and serological biomarkers in pulmonary sarcoidosis [J]. *Adv Respir Med*, 2024, 92(3):190-201.
- [3] MESHAM S B, GANDHI R P, REDDY G H V. The gray area of sarcoidosis and tuberculosis: A diagnostic enigma[J]. *Cureus*, 2024, 16(10):e71763.
- [4] RAMOS-CASALS M, RETAMOZO S, SISÓ-ALMIRALL A, et al. Clinically-useful serum biomarkers for diagnosis and prognosis of sarcoidosis[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2019, 15:391-405.
- [5] 张东星, 丁晶晶. 肺结节病患者糖皮质激素吸入的预后影响因素分析[J]. *医学综述*, 2021, 27(8):1662-1665.
- [6] POPEVIC S, ŠUMARAC Z, JOVANOVIĆ D, et al. Verifying sarcoidosis activity: chitotriosidase versus ACE in sarcoidosis—a case-control study [J]. *J Med Biochem*, 2016, 35:390-400.
- [7] BARGAGLI E, BENNETT D, MAGGIORELLI C, et al. Human chitotriosidase: A sensitive biomarker of sarcoidosis[J]. *J Clin Immunol*, 2013, 33:264-270.
- [8] LOPES M C, AMADEU T P, RIBEIRO-ALVES M, et al. Identification of active sarcoidosis using chitotriosidase and angiotensin-converting enzyme[J]. *Lung*, 2019, 197:295-302.
- [9] 刘森, 刘红, 胡莹月, 等. 血清血管紧张素转换酶水平和外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞计数对肺结节病患者激素治疗反应及预后的预测价值研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31(10):71-76.
- [10] BERGANTINI L, BIANCHI F, CAMELI P, et al. Prognostic biomarkers of sarcoidosis: A comparative study of serum chitotriosidase, ACE, lysozyme, and KL-6[J]. *Dis Markers*, 2019, 2019:1-7.
- [11] ALOIZOU A M, GABRIEL T A, LUKAS C, et al. Aseptic meningitis with recurrent headache episodes, vomiting, and central fever as first manifestation of isolated neurosarcoidosis: A case report[J]. *BMC Neurol*, 2024, 24(1):299.
- [12] LACKEY E, SHEN J, SHARMA A, et al. Beyond biopsy for neurosarcoidosis: A review of blood and CSF biomarkers[J]. *J Neuroimmunol*, 2024, 393:578394.
- [13] KRAAIJVANGER R, JANSSEN BONÁS M, VORSELAARS A D M, et al. Biomarkers in the diagnosis and prognosis of sarcoidosis: Current use and future prospects[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1443.
- [14] UYSAL P, DURMUS S, SOZER V, et al. YKL-40, soluble IL-2 receptor, angiotensin converting enzyme and C-reactive protein: Vcomparison of markers of sarcoidosis activity[J]. *Biomolecules*, 2018, 8(3):84.
- [15] TONG X, MA Y, LIU T, et al. Can YKL-40 be used as a biomarker for interstitial lung disease? A systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(17):e25631.
- [16] JI H L, XI N M S, MOHAN C, et al. Biomarkers and molecular endotypes of sarcoidosis: Lessons from omics and non-omics studies[J]. *Front Immunol*, 2024, 14:1342429.
- [17] ZHOU Y, ZHANG Y, ZHAO M, et al. sIL-2R levels predict the spontaneous remission in sarcoidosis[J]. *Respir Med*, 2020, 171:106115.
- [18] GROEN-HAKAN F, EURELINGS L, TEN BERGE J C, et al. Diagnostic value of serum-soluble interleukin 2 receptor levels vs angiotensin-converting enzyme in patients with sarcoidosis-associated uveitis [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2017, 135(12):1352-1358.
- [19] EURELINGS L E M, MIEDEMA J R, DALM V A S H, et al. Sensitivity and specificity of serum soluble interleukin-2 receptor for diagnosing sarcoidosis in a population of patients suspected of sarcoidosis[J]. *PLoS One*, 2019, 14:e0223897.
- [20] PUTERA I, SCHRIJVER B, KOLIJN P M, et al. A serum B-lymphocyte activation signature is a key distinguishing feature of the immune response in sarcoidosis compared to tuberculosis [J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1):1114.
- [21] ANDO M, GOTO A, TAKENO Y, et al. Significant elevation of the levels of B-cell activating factor (BAFF) in patients with sarcoidosis[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37:2833-2838.
- [22] TAKEDA A, HASEGAWA E, YAWATA N, et al. Increased vitreous levels of B cell activation factor (BAFF) and soluble interleukin-6 receptor in patients with macular edema due to uveitis related to Behçet's disease and sarcoidosis [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022, 260(8):2675-2686.
- [23] PUTERA I, SCHRIJVER B, KOLIJN P M, et al. A serum B-lymphocyte activation signature is a key distinguishing feature of the immune response in sarcoidosis compared to tuberculosis [J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1):1114.
- [24] LI H, ZHOU H, SUN J, et al. Optic perineuritis and its association with autoimmune diseases[J]. *Front Neurol*, 2021, 11:627077.
- [25] MENG K, ZHANG B, MA C, et al. Serum amyloid A/anti-CCL20 induced the rebalance of Th17/regulatory T cells in SodA-induced sarcoidosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 109:108784.