

血清 KL-6、SP-A、SP-D 及 MMP-7 对特发性肺纤维化的诊断意义及与肺功能的关系

鲁 未¹, 赵 卉¹, 魏 红²

摘要 目的 探讨血清 II 型肺泡细胞表面抗原 (KL-6)、肺表面活性蛋白 A (SP-A)、肺表面活性蛋白 D (SP-D) 及基质金属蛋白酶 7 (MMP-7) 对特发性肺纤维化 (IPF) 的诊断意义及与肺功能的关系。方法 收集 38 例 IPF 患者血清、38 例肺炎患者血清及 38 例正常者血清标本, 使用 ELISA 法检测 KL-6、SP-A、SP-D 及 MMP-7 的水平, 对血清标记物水平按受试者工作特性曲线 (ROC) 进一步分析, 从中得出每种血清标记物的理想水平, 并对 IPF 患者随访 6 个月, 探索其对 IPF 的诊断意义及与肺功能的关系。结果 在 IPF 患者血清中 KL-6、SP-A、SP-D 及 MMP-7 的表达较肺炎对照组和健康对照组高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。KL-6 的最佳截断值为 723.0 U/ml, SP-A 为 67.2 ng/ml, SP-D 为 98.1 ng/ml, MMP-7 为 10.1 ng/ml。KL-6 诊断的敏感性、特异性为 71.1%、98.7%; SP-A 为 81.6%、97.4%; SP-D 为 81.6%、97.4%; MMP-7 为 68.4%、98.7%。联合 KL-6、SP-A、SP-D 及 MMP-7 四种血清标志物的敏感性为 100% 与单一血清指标比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。IPF 患者血清 SP-A、MMP-7 与用力肺活量在 6 个月内的变化有明显的相关性 ($r_1 = -0.574, P_1 < 0.001, r_2 = -0.465, P_2 = 0.003$)。结论

KL-6、SP-A、SP-D 及 MMP-7 在 IPF 患者的血清中高表达, 在 IPF 患者的诊断中, 四种血清标志物联合检测可提高 IPF 患者早期诊断的敏感性。联合血清中 SP-A、MMP-7 水平可提高对 IPF 患者肺功能改变判断的准确性, 对疾病进展的预测有一定意义。

关键词 特发性肺纤维化; KL-6; SP-A; SP-D; MMP-7; ELISA

2016-04-06 接收

基金项目: 安徽省自然科学基金 (编号: 1508085MH192)

作者单位: ¹安徽医科大学第二附属医院呼吸内科, 合肥 230601

²合肥电子工程学院门诊部, 合肥 230001

作者简介: 鲁 未, 女, 硕士研究生;

赵 卉, 男, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: zhaohuichenxi@126.com

中图分类号 R 563.9

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)06-0868-05

特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 为一种特殊类型的慢性进展性纤维化型间质性肺炎, 病因未明, 好发于老年人, 病变局限于肺, 组织病理学表现为普通型间质性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP) [1-2], 主要表现为成纤维细胞灶的形成、肺泡单位结构紊乱和肺纤维化。临床表现为进行性呼吸困难, 伴有刺激性干咳, 双肺闻及 Velcro 音, 常有杵状指, 肺功能主要表现为限制性通气障碍。IPF 的患病率和病死率逐年增加, 据估计在 (4.6 ~ 16.3) / 10 万, 患病率大概在 (13 ~ 20) / 10 万 [3], 中位生存时间为 2 ~ 3 年, 缺乏有效治疗药物。而早期诊断和治疗干预对于改善 IPF 患者预后具有重要意义 [4]。IPF 发病隐袭, 机制不明, 预后差。目前已有报道 [5-8] II 型肺泡细胞表面抗原 (kreb's Yon den lungen-6, KL-6)、肺表面活性蛋白 A (surfactant protein A, SP-A)、肺表面活性蛋白 D (surfactant protein D, SP-D) 及基质金属蛋白酶 7 (matrix metallo-protease 7, MMP-7) 对 IPF 的诊断、判断疾病的进展有一定的价值。然而, 既往报道对每种标记物的研究是独立进行的, 该研究为了进一步了解血清 KL-6、SP-A、SP-D 及 MMP-7 在诊断中的作用, 采用 ELISA 法联合检测血清中四种标记物的表达并进行对比分析, 探讨其在 IPF 诊断及疾病进展中的应用价值。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集 2014 年 6 月 ~ 2015 年 5 月

uated between the two groups. **Results** PIS of patients with immediate restoration reached (2.35 ± 0.70) in average compared (1.84 ± 0.74) in control group. The patient satisfaction reached (91.5 ± 7.5) with immediate restoration, compared with VAS score in average of (85.8 ± 8.1) in control group. All implants in both groups achieved osseointegration and received 100% survival rate. **Conclusion** With proper technique in surgical and restoration procedure, immediate restoration after implant insertion in posterior mandible has similar clinical success compared with delayed restoration.

Key words implant; immediate implant-supported restoration; clinical application

安徽医科大学第二附属医院及合肥电子工程学院门诊部 38 例诊断为 IPF 的患者为 IPF 组。IPF 的诊断标准^[1]: ① 排除其他间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD) (例如家庭或职业环境暴露相关 ILD, 结缔组织疾病相关 ILD 和药物毒性相关 ILD); ② 高分辨率 CT(HRCT) 表现为普通型间质性肺炎(usual interstitial pneumonia, UIP) 者, 不建议行外科肺活检; ③ 不典型者(可能、疑似诊断者) 需接受肺活检: HRCT 表现和肺活检组织病理学表现符合特定的组合。排除标准^[1]: 其他肺间质纤维化疾病(过敏性肺炎、放射线肺炎、结节病)、结核病、恶性肿瘤的患者。所有患者临床资料完整, 明确诊断为 IPF 的 38 例患者中, 男 23 例, 女 15 例; 年龄 51 ~ 78 (60.6 ± 8.7) 岁, 另选同期入院的 38 例诊断为细菌性肺炎的患者为肺炎对照组, 男 22 例, 女 16 例; 年龄 47 ~ 81 (60.3 ± 9.3) 岁, 排除合并其他呼吸系统疾病(慢性阻塞性肺病、支气管哮喘、肺癌等) 及严重疾病(肝肾功能异常、结缔组织疾病等)。同时选择同期本院体检中心健康成人 38 例作为正常对照组, 男 27 例, 女 11 例; 年龄 50 ~ 75 (61.1 ± 8.9) 岁, 两组对照组匹配入组, 均无间质性肺疾病病史及家族史。实验组及对照组患者在年龄、性别等方面差异无统计学意义, 具有可比性。

1.2 主要试剂 KL-6、SP-A、SP-D 及 MMP-7 ELISA 检测试剂盒(ELISA 法) 购自武汉华美公司。

1.3 标本采集 实验组和对照组采 3 ~ 5 ml 静脉血结束后, 室温、3 500 r/min 离心 15 min, 留取上清液 1 ml 分装后放入 -80 °C 冰箱保存。同时实验组随访 6 个月, 监测肺功能的变化。

1.4 KL-6、SP-A、SP-D 及 MMP-7 血清指标含量检测 采用人 KL-6、人 SP-A、人 SP-D 及人 MMP-7 ELISA 试剂盒检测 IPF 组及对照组 KL-6、SP-A、SP-D 及 MMP-7 血清指标含量: 每孔各加入标准品或 10、50、100 倍稀释 IPF 组样本或对照组样本 100 μl, 37 °C 孵育 2 h, 吸弃每孔液体, 加入检测溶液 A 100 μl, 37 °C 孵育 1 h, 洗板 3 次; 加检测溶液 B 100 μl, 37 °C 孵育 30 min, 洗板 5 次; 加 TMB 底物 90 μl, 37 °C 避光反应 15 ~ 20 min, 每孔加入终止液 100 μl, 立即用酶标仪测定 450 nm 处光密度(optical density, OD) 值。IPF 组设置副孔, 结果取两孔平均值。绘制标准曲线, 根据样品 OD 值在该曲线图上查出相应检测指标含量, 再乘上稀释倍数, 即样本的实际浓度。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 17.0 软件进行分析,

计量资料数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 样本间均数比较采用 *t* 检验或方差分析, 单因素相关分析采用 Pearson 相关分析。

2 结果

2.1 ELISA 法检测血清 KL-6、SP-A、SP-D 及 MMP-7 的表达结果 在 IPF 患者血清中 KL-6、SP-A、SP-D 及 MMP-7 的表达较肺炎对照组和健康对照组高, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。肺炎对照组 SP-A、SP-D 较正常对照组高($P < 0.05$), 而 KL-6、MMP-7 在两组之间差异无统计学意义(表 1)。结果表明四种血清标记物与 IPF 之间具有良好相关性, 联合检测对 IPF 的鉴别具有意义。

2.2 血清 KL-6、SP-A、SP-D 及 MMP-7 截断值的意义 利用受试者工作特性曲线(ROC) 曲线, KL-6 的最佳截断值为 723.0 U/ml, SP-A 为 67.2 ng/ml, SP-D 为 98.1 ng/ml, MMP-7 为 10.1 ng/ml(图 1), 其曲线下面积及 95% 置信区间见表 2。KL-6 诊断的敏感性、特异性为 71.1%、98.7%; SP-A 为 81.6%、97.4%; SP-D 为 81.6%、97.4%; MMP-7 为 68.4%、98.7%。在 IPF 患者中血清 SP-A 及 SP-D 的敏感性最高, 与血清 KL-6 及 MMP-7 比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。联合任意两种或三种血清标志物的敏感性均高于单一血清标志物(除外 KL-6 联合 MMP-7), 但低于联合四种血清标志物的敏感性。联合 KL-6、SP-A、SP-D 及 MMP-7 血清标志物的敏感性为 100%, 与单一血清指标比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 血清 KL-6、SP-A、SP-D 及 MMP-7 的表达结果($\bar{x} \pm s$)

项目	IPF 组	肺炎对照组	正常对照组	F 值
KL-6(U/ml)	1 210.3 ± 672.3	417.3 ± 150.8**	411.7 ± 126.3**	50.401
SP-A(ng/ml)	80.9 ± 23.8	44.3 ± 14.3**	17.0 ± 2.4***	152.245
SP-D(ng/ml)	165.9 ± 67.7	83.4 ± 10.8**	19.4 ± 3.4***	132.579
MMP-7(ng/ml)	11.7 ± 3.2	7.4 ± 1.2*	7.5 ± 1.2**	52.172

与 IPF 组比较: ** $P < 0.01$; 与肺炎对照组比较: * $P < 0.05$

表 2 血清 KL-6、SP-A、SP-D 及 MMP-7 的 ROC 曲线下面积及其 95% 置信区间

血清标志物	ROC 曲线下面积	95% 置信区间
KL-6	0.878	0.795 ~ 0.961
SP-A	0.935	0.882 ~ 0.987
SP-D	0.915	0.852 ~ 0.977
MMP-7	0.873	0.791 ~ 0.955

2.3 IPF 患者血清 KL-6、SP-A、SP-D 及 MMP-7 与肺功能的关系 IPF 患者入院后监测肺功能的变

化 进一步分析四种血清标志物与肺功能的相关性结果显示: KL-6、SP-A、SP-D 及 MMP-7 与用力肺活量(forced vital capacity ,FVC) 、CO 弥散量(diffusion capacity for carbon monoxide of the lung ,DLCO) 、肺总量(total lung capacit ,TLC) 等肺功能无明显相关性。在 IPF 患者中 SP-A、MMP-7 与 FVC 在 6 个月内的变化有明显的相关性($r_1 = -0.574, P_1 < 0.001; r_2 = -0.465, P_2 = 0.003$)。而 KL-6、SP-D 与 FVC 在 6 个月内的变化无明显的相关性($r_1 = -0.297, P_1 = 0.070; r_2 = -0.078, P_2 = 0.640$)。见图 2。

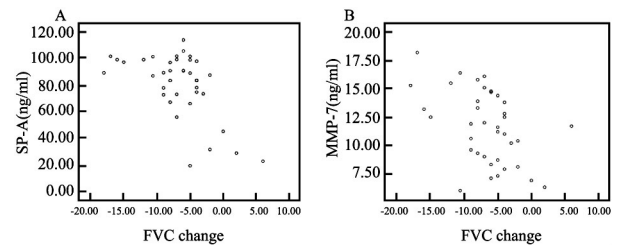


图2 SP-A、MMP-7 与 FVC 在 6 个月的变化值相关性
A: SP-A; B: MMP-7

表3 血清 KL-6、SP-A、SP-D 及 MMP-7 的敏感性比较

血清标志物	≥截数值例数	敏感性(%)
KL-6	27	71.1*
SP-A	31	81.6*
SP-D	31	81.6*
MMP-7	26	68.4*
KL-6 + SP-A	32	84.2
KL-6 + SP-D	31	81.6
KL-6 + MMP-7	29	76.3
SP-A + SP-D	35	92.1
SP-A + MMP-7	32	84.2
SP-D + MMP-7	32	84.2
KL-6 + SP-A + SP-D	36	94.7
KL-6 + SP-A + MMP-7	35	92.1
KL-6 + SP-D + MMP-7	35	92.1
SP-A + SP-D + MMP-7	34	89.5
KL-6 + SP-A + SP-D + MMP-7	38	100.0

与 KL-6 + SP-A + SP-D + MMP-7 联合检测的敏感性比较: * $P < 0.05$

2.4 SP-A、MMP-7 与 FVC 变化量的关系 IPF 患者血清中 SP-A 与 MMP-7 水平的高低与 FVC 在 6 个月内减少的程度呈显著的相关性,血清 SP-A 与 MMP-7 的组合预测疾病进展比任单一生物标志物更好: 在 IPF 患者中高水平的血清 SP-A 与 MMP-7 (SP-A ≥ 67.2 ng/ml, MMP-7 ≥ 10.1 ng/ml) 提示患者有较高频率(28.5%)的肺功能下降(在 6 个月内 FVC 减少 10% 以上)。而血清 SP-A 与 MMP-7 水平均处于低水平的患者,其肺功能下降的频率为 4.6% (表 4、5)。

表4 IPF 患血清 SP-A 和 MMP-7 与 FVC 变化量的关系: 单一的生物标志物

FVC 在 6 个月内 的变化	SP-A		P 值	MMP-7		P 值
	≥67.2 ng/ml	<67.2 ng/ml		≥10.1 ng/ml	<10.1 ng/ml	
肺功能在 6 个月 中下降 ≥10%	10 (19.5)	4 (7.8)	0.041	8 (16.8)	6 (10.9)	0.263

表5 IPF 患血清 SP-A 和 MMP-7 与 FVC 变化量的关系: 组合的生物标志物

FVC 在 6 个月内 的变化	SP-A ≥ 67.2 ng/ml 且 MMP-7 ≥ 10.1 ng/ml	SP-A ≥ 67.2 ng/ml 或 MMP-7 ≥ 10.1 ng/ml	SP-A < 67.2 ng/ml 且 MMP-7 < 10.1 ng/ml	P 值
	肺功能在 6 个月 中下降 ≥10%	5 (28.5)	8 (13.6)	

与 SP-A ≥ 67.2 ng/ml 且 MMP-7 ≥ 10.1 ng/ml 比较: * $P < 0.05$

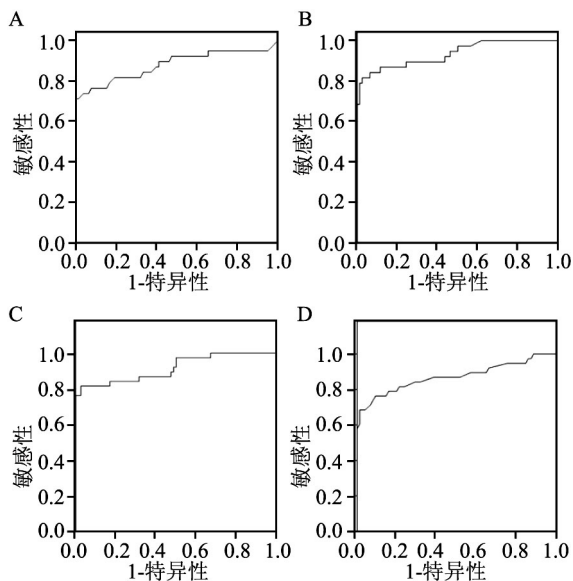


图1 血清 KL-6、SP-A、SP-D 及 MMP-7 的 ROC 曲线
A: KL-6; B: SP-A; C: SP-D; D: MMP-7

3 讨论

IPF 主要发生于老年人, IPF 的诊断主要依赖 HRCT 和(或)肺活检组织病理学 2011 年 3 月美国呼吸危重症杂志全文发表的由美国胸科学会(ATS)、欧洲呼吸学会(ERS)、日本呼吸学会(JRS)和拉丁美洲胸科学会(ALAT)共同制定的特发性肺纤维化(IPF)诊治指南^[1]。指南中将 HRCT 影像学所见作为诊断 IPF 最重要诊断依据,对经支气管肺

活检(TBLB)和支气管肺泡灌洗(BAL)等检查方法的评价,多数IPF患者的诊断评估不建议使用TBLB。对于HRCT表现为非典型UIP、无法进行外科肺活检或无法获得有效标本而疑诊为IPF的患者,通过检测肺纤维化生物标记物对于肺纤维化的诊断、疾病活动度、严重程度及预后评价可能起到重要作用。

KL-6为Ⅱ型肺泡细胞表面抗原,是一种高分子量黏蛋白,1985年由Kohno et al发现,其基因属于MUC1家族^[1]。特发性肺纤维化患者外周血中的血清标志物,如SP-A、SP-D、MMP-7、CCL-18等对IPF患者是有效的预测结果^[9]。目前国际上对IPF生物标记物的研究较多,特别是日本,在临床上SP-A和SP-D可作为间质性肺疾病诊断和预测的有效指标^[10]。Kinder et al^[11]分析了一组82例外科肺活检确诊的IPF中血清SP-A、SP-D的浓度与病死率之间的相关性,血清SP-A可以早期预测IPF的病死率。许多血清生物标志物的水平是一个连续的变量,需要进行多次检测和统计分析,以确定对应的截断值。但目前关于血清标志物在IPF的诊断及疾病进展的研究尚不明朗。已有报道^[9]KL-6、SP-A、SP-D及MMP-7对IPF的诊断、判断疾病的活动性有一定的价值。然而,既往报道对每种标记物的研究是独立进行的,有关IPF疾病活动性标志物的研究尚不完善,也还没有关于IPF疾病活动性的明确定义,本文为了进一步解释血清KL-6、SP-A、SP-D及MMP-7在诊断及疾病进展中的作用,将这四种标记物同时研究并进行对比分析。

本研究使用ELISA法检测KL-6、SP-A、SP-D及MMP-7的水平,其数据经统计学处理,对血清标记物水平按利用ROC曲线,KL-6的最佳截断值为723.0 U/ml,SP-A为67.2 ng/ml,SP-D为98.1 ng/ml,MMP-7为10.1 ng/ml。KL-6诊断的敏感性、特异性为71.1%、98.7%;SP-A为81.6%、97.4%;SP-D为81.6%、97.4%;MMP-7为68.4%、98.7%。在IPF患者中血清SP-A及SP-D的敏感性最高,与血清KL-6及MMP-7相比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。联合任意两种或三种血清标志物的敏感性均高于单一血清标志物(除外KL-6联合MMP-7),但低于联合四种血清标志物的敏感性。联合KL-6、SP-A、SP-D及MMP-7四种血清标志物的敏感性为100%,与单一血清指标比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

IPF患者病情进展表现为呼吸道症状增加、肺

功能结果恶化、HRCT上纤维化进展、急性呼吸衰竭或死亡。目前有关IPF疾病进展的标志物的研究尚不完善,也还没有关于IPF疾病活动性的明确定义^[12]。IPF急性加重(AEIPF)是指IPF患者出现的急剧的(30 d内)、原因不明的临床明显恶化,其可以在IPF慢性过程中随时出现,与IPF的基础病情严重程度无关,病情凶险,进展迅速,病死率高,预后极差。有关预计和监测AEIPF的生物标志物研究已引起国内外临床医师及研究者的关注。而本次研究显示IPF患者血清中SP-A与MMP-7水平的高低与FVC在6个月内减少的程度呈显著的相关性,血清SP-A与MMP-7的组合预测疾病进展比任一生物标志物更好:在IPF患者中高水平的血清SP-A与MMP-7($SP-A \geq 67.2$ ng/ml、 $MMP-7 \geq 10.1$ ng/ml)提示患者有较高频率(28.5%)的肺功能下降(在6个月内FVC减少10%以上)。而血清SP-A与MMP-7水平均处于低水平的患者,其肺功能下降的频率为4.6%。肺功能改变可在一定程度上反应IPF患者疾病进展的情况,IPF患者血清SP-A与MMP-7水平的升高可提示患者肺功能下降幅度增大,进而对疾病进展的预测有一定意义。

综上所述,在IPF患者的诊断中,KL-6、SP-A、SP-D及MMP-7四种血清标志物联合检测可提高IPF患者早期诊断的敏感性。联合血清中SP-A和MMP-7水平可提高对IPF患者肺功能改变判断的准确性,对疾病进展的预测有一定意义。但该结论还需大规模的研究证实。

参考文献

- [1] Raghu G, Collard H R, Egan J J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management [J]. Am J Respir Crit Care Med 2011, 183(6): 788-824.
- [2] Wolters P J, Collard H R, Jones K D. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Annu Rev Pathol 2014, 9: 157-79.
- [3] Fernandez I E, Eickelberg O. New cellular and molecular mechanisms of lung injury and fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Lancet 2012, 380(9842): 680-8.
- [4] Huang H, Peng X, Nakajima J. Advances in the study of biomarkers of idiopathic pulmonary fibrosis in Japan [J]. Biosci Trends, 2013, 7(4): 172-7.
- [5] 王晓飞, 张英为, 蔡后荣, 等. 特发性肺纤维化生物标志物的研究进展 [J]. 中华结核和呼吸杂志 2013, 36(11): 841-3.
- [6] Ishikawa N, Hattori N, Yokoyama A, et al. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases [J]. Respir Investig 2012, 50(1): 3-13.
- [7] 赵亚东, 李振华, 康健, 等. 特发性肺纤维化患者血清及支气

- 管肺泡灌洗液中 KL-6 水平及其意义 [J]. 中华内科杂志, 2007, 46(2): 151-2.
- [8] Yokoyama A, Kondo K, Nakajima M, et al. Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Respirology*, 2006, 11(2): 164-8.
- [9] 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): 1422-9.
- [10] Ohshimo S, Ishikawa N, Horimasu Y, et al. Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Respir Med* 2014, 108(7): 1031-9.
- [11] Kinder B W, Brown K K, McCormack F X, et al. Serum surfactant protein-A is a strong predictor of early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Chest* 2009, 135(6): 1557-63.
- [12] Ohshimo S, Bonella F, Sommerwerck U, et al. Comparison of serum KL-6 versus bronchoalveolar lavage neutrophilia for the diagnosis of bronchiolitis obliterans in lung transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant* 2011, 30(12): 1374-80.

The diagnostic significance of KL-6, SP-A, SP-D and MMP-7 in IPF and its relationship with pulmonary function

Lu Wei¹, Zhao Hui¹, Wei Hong²

(¹Dept of Respiratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601;

²Dept of Out-Patient Electronic Engineering Institute of PLA Hefei 230001)

Abstract Objective To investigate the significance of serum krebs Yon den lungen-6 (KL-6), surfactant protein A (SP-A), surfactant protein D (SP-D) and matrix metalloprotease 7 (MMP-7) in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and its relationship with pulmonary function. **Methods** Serum levels of KL-6, SP-D, SP-A and MMP-7 were detected by ELISA in 38 patients with IPF and serum from 38 patients with pneumonia and 38 normal controls. Serum levels of markers were further analyzed by operating characteristic curve receiver (ROC), from which the ideal level of each serum marker was obtained, and the follow-up of 6 months in patients with IPF. Explore the significance of the diagnosis of IPF and its correlation with pulmonary function. **Results** The expression of MMP-7, SP-A, SP-D and KL-6 in serum of IPF patients was higher than that in the control group and healthy control group ($P < 0.05$). The optimal cutoff value of KL-6 was 723.0 U/ml, SP-A was 67.2 ng/ml, SP-D was 98.1 ng/ml, and MMP-7 was 10.1 ng/ml. The sensitivity of KL-6 was 71.1% and 98.7%, SP-A was 81.6% and 97.4%, SP-D was 81.6% and 97.4%, MMP-7 was 68.4% and 98.7%. The sensitivity of combined KL-6, SP-A, SP-D and MMP-7 four serum markers was 100%, compared with a single serum index, the P value was less than 0.05, with statistical significance. IPF patients serum SP-A, MMP-7 and forced vital capacity within 6 months were significantly correlated ($r_1 = -0.574$, $P_1 < 0.001$; $r_2 = -0.465$, $P_2 = 0.003$). **Conclusion** KL-6, SP-A, SP-D and MMP-7 were highly expressed in serum of patients with IPF, and in the diagnosis of IPF, combined detection of 4 serum markers can improve the early diagnosis of IPF patients. Combined serum SP-A and MMP-7 levels can improve the accuracy of the IPF patients with pulmonary function changes, the prediction of disease progression has a certain significance.

Key words idiopathic pulmonary fibrosis; KL-6; SP-A; SP-D; MMP-7; ELISA