

呼出气一氧化氮、血清25羟基维生素D与间质性肺疾病严重程度相关性研究进展

应瑞净¹, 王玲玲^{2*}

¹牡丹江医学院呼吸与危重症医学科, 黑龙江 牡丹江

²黑龙江省医院呼吸与危重症医学科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年11月25日; 录用日期: 2023年12月19日; 发布日期: 2023年12月26日

摘要

间质性肺病(Interstitial Lung Diseases, ILD)是一组异质性疾病, 其特征在於广泛的肺纤维化和炎性异常。如果未被识别和治疗, 最终导致疾病进展, 可能损害患者生活质量。因此, 早期识别治疗至关重要。本文主要对呼出气一氧化氮(FENO)、血清25羟基维生素D (25(OH)D)的水平与ILD病情严重程度相关性进行综述。

关键词

间质性肺疾病, 呼出气一氧化氮, 血清25羟基维生素D

Exhaled Nitric Oxide, Serum 25 Hydroxyvitamin D and Interstitial Lung Disease Research Progress on Correlation of Severity

Ruijing Ying¹, Lingling Wang^{2*}

¹Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Mudanjiang Medical College, Mudanjiang Heilongjiang

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Heilongjiang Provincial Hospital, Harbin Heilongjiang

Received: Nov. 25th, 2023; accepted: Dec. 19th, 2023; published: Dec. 26th, 2023

Abstract

Interstitial lung disease (ILD) is a heterogeneous group of diseases characterized by extensive

*通讯作者。

文章引用: 应瑞净, 王玲玲. 呼出气一氧化氮、血清 25 羟基维生素 D 与间质性肺疾病严重程度相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 19732-19737. DOI: 10.12677/acm.2023.13122777

pulmonary fibrosis and inflammatory abnormalities. If not recognized and treated, it eventually leads to disease progression, and may impair patients' quality of life. Therefore, early identification of treatment is crucial. This article mainly reviewed the correlation between exhaled nitric oxide (FENO) and serum 25 hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels and ILD severity.

Keywords

Interstitial Lung Diseases, Fractional Exhaled Nitric Oxide, 25 Hydroxyvitamin D

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

间质性肺疾病(ILD)主要破坏肺泡腔和其之间的结缔组织、淋巴管、血管等,是一种导致肺功能丧失的弥漫性肺疾病。ILD的临床表现与许多肺部常见疾病难以区分。主要的表现是呼吸费力、喘息、咳嗽、胸痛、低氧血症,肺功能下降主要包括限制性通气功能障碍、弥散功能下降。影像学上的改变如磨玻璃样阴影、网状影、实变、蜂窝样影和结节或肺部听诊中的 Velcro-爆裂音,如果不能及时加以干预,随着疾病的进一步恶化,最终可发展为慢性肺纤维化,严重损伤心、肺等脏器,导致呼吸衰竭而死亡[1]。国外的一项流行病学研究显示,女性和男性的ILD总发病率分别约为26.1和31.5例/100,000 [2]。近几年来疾病发生率以及死亡的概率逐渐升高,严重的影响人类的健康。

2. 间质性肺疾病目前诊断方法

2.1. 病史和体格检查

详细的病史、体格检查是诊断ILD的关键步骤。许多疾病通过详细的询问病史可作出初步诊断,如职业接触史、治疗史、家族史及既往史等,以此发现ILD可能的病因或线索。但在某些情况下,原因也可能是不清楚的[3]。仔细的体格检查可以为ILD的具体诊断提供依据。如肺部听诊通常双肺基底 Velcro-爆裂声,中晚期ILD可表现为杵状指、通常提示严重的肺功能受损。ILD晚期可以出现肺动脉高压、肺源性心脏病进而表现乏氧、紫绀、呼吸频率加快、下肢水肿、腹水、胸腔积液等征象[4] [5] [6] [7]。

2.2. 影像学检查

影像学检查是ILD诊断过程的重要组成部分,胸部X线可以显示ILD的存在,但其价值通常仅限于提示疾病累及部位。高分辨率(HRCT)已成为ILD诊断中的核心,技术上充分的研究可以进行诊断,消除了侵入性诊断的需求[8]。HRCT可以识别胸片上不明显的异常,并可指导ILD的早期诊断。HRCT可用于确定支气管肺泡灌洗和肺活检的部位,指导治疗策略并预测治疗结局[9]。其他影像学检查,如正电子发射断层扫描(PET)-CT和磁共振成像(MRI)在ILD中显示出不同的用途,这些方法不常用[10]。

2.3. 肺功能检查

肺功能测试(PEFTs)常用于ILD的严重程度评估、病情进展和对治疗的反应以及预后。对于有症状的患者PEFTs可以作为早期诊断的工具,大多数ILD患者表现为用力肺活量(FVC)和第一秒用力呼气量(FEV1)降低,提示限制性功能障碍。一氧化碳弥散量(DLCO)降低,提示弥散功能障碍。有临床症状的患

者, 如果诊断为 ILD, 异常 PFTs 的意义非常大。但是如果有临床及影像学上的改变, 即使 PFTs 是正常的也不能排除 ILD。ILD 的生理学方面的改变是非常典型的, 但却不是特异性的。所以肺功能检查不是诊断 ILD 的特异性标志。而应该结合患者的病史、临床症状、体征、影像等多方面的信息从而对患者进行整体的评估。

2.4. 支气管肺泡灌洗、支气管活检、支气管镜冷冻活检和外科肺活检

有时, 即使结合了病史、体格检查、影像学、肺功能后, 仍无法确定诊断。我们可以考虑侵入性手术比如支气管肺泡灌洗(BAL)、支气管活检(TBBx)、支气管镜冷冻活检(CryoBx)和外科肺活检(SLBx)但是由于诊断率和安全性的问题这些检查并不常用。有研究表明患者接受支气管肺泡灌洗(BAL)后有急性加重的风险增加[11]。支气管活检(TBBx)在 ILD 诊断中样本中有一半以上被认为是不充分的[12], 诊断率较低。在尹建升等人的研究中支气管镜冷冻活检(CryoBx)与传统钳夹活检相比总体诊断率是提高的大约 68%, 但是安全性问题仍然是一个问题, 据报告气胸和中度至重度出血的发生率分别为 13%和 6% [13]。ILD 的诊断具有一定的难度, 将病史、临床表现、体格检查、胸部影像学、肺功能等检查结果相结合, 可以更深入地了解疾病本身和患者状况。

3. 呼出气一氧化氮

3.1. 呼出气一氧化氮概述

人身体内的一氧化氮(NO)大部分是一氧化氮合酶(NOS)作用于人体 I 型肺泡上皮、II 型肺泡上皮、支气管上皮、平滑肌细胞和肺泡免疫细胞等内含有的 L-精氨酸经过氧化脱掉氨基而生成的。一氧化氮合酶有 3 种分别是内皮型一氧化氮合酶(eNOS)、神经源性一氧化氮合酶(nNOS)和诱导性一氧化氮合酶(iNOS)。在生理条件下, NO 主要是由 eNOS、nNOS 产生的, 发挥它舒张血管、血管平滑肌的作用。iNOS 在生理条件下是不表达的, 但是在炎症状态下许多细胞因子如白介素-2、白介素-4、肿瘤坏死因子刺激巨噬细胞、嗜酸性粒细胞和中性粒细胞, iNOS 可以大量表达, 从而导致 NO 合成增多。研究表明肺泡巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、内皮细胞、成纤维细胞以及气道、血管平滑肌细胞等多种细胞参与肺间质纤维化的形成[14], 所以通过上述描述我们可以思考 FENO 与 ILD 有一定的相关性。

3.2. 呼出气一氧化氮的检测方法

当前检测 NO 的方法主要有三种: 血清一氧化氮、支气管肺泡灌洗液一氧化氮、FENO。由于前两种检测方法的复杂性, 它们尚未得到广泛应用, FENO 的检测方法操作容易、无创、可重复性高、易被患者接受, 在临床上应用比较多。FENO [15]主要有两种形式经口 FENO 和经鼻 FENO。FENO 的检测受到很多因素的影响。包含年龄、性别、身高、呼吸道炎症、检测前摄入过多含氮食物、应用糖皮质激素、吸烟等, 这些因素可以影响 FENO 的真实水平, 所以, 在临床应用过程中, 我们应该尽最大努力排除干扰因素, 得到真实的 FENO 值, 便于临床应用分析[16]。

3.3. 呼出气一氧化氮目前研究现状

NO 被认为是一种重要的炎性介质, 在气道炎症性疾病例如支气管炎, 哮喘、慢性阻塞性肺疾病等炎症疾病的发生和进展中起着十分重要的作用[17]。由于 NO 具有的多中生理作用, NO 已经成为临床研究的热点。如今有关 NO 方面的研究一般和炎症性疾病以及 ILD 的诊断相关[18], 对其诊断利用价值大。而对 ILD 病情严重程度评估中仍未有确切分析, 仍需我们进一步研究探讨。FENO 是反应气道炎性的标志物, 它的水平高低, 能够评估气道炎性反应及严重程度。能够有效的评估激素治疗反应性[19], 所以在气道炎症相关的疾病诊断中得到应用。有一项研究表明 ILD 患者的 FENO 水平有增高趋势[20]。

4. 呼出气一氧化氮与间质性肺疾病研究现状

FENO 是最近研究较多的气道炎性反应标志物, FENO 能够在白介素-1、白介素-4、肿瘤坏死因子等炎症因子的刺激下合成 NOS, 加速 NO 的生成。

呼出气一氧化氮与间质性肺疾病肺功能及预后相关性

最近梁志强等人[20]的研究显示 CTD-ILD 患者的 FENO 水平明显增高, 肺功能水平明显下降, FENO 水平与 CRP 呈正相关, 这一结论与 Hewitt 等人的研究结果一致。Hewitt 等人[21]的研究表明, CTD-ILD 患者的 FENO 水平显著增高。FENO 水平与 CRP 水平呈正相关, 进一步表明 FENO 水平变化可以反映气道炎症的进展和患者的肺功能情况。Paolo [22]等研究显示 IPF 患者 FENO 显著升高 FENO 与 TLCO 呈负相关且与疾病严重程度相关。IPF 患者的 FENO ≥ 6 和 ≥ 9 ppb 分别与疾病进展和死亡率显著相关, FENO < 6 ppb 的患者生存率较高[23]。这些数据表明 FENO 作为一种非创伤性和可重复性强的生物标志物, 能够预测 ILD 患者的疾病进展和生存结局, 最近的分析证实了 FENO 的可靠性, 可用于 ILD 的临床管理, 以早期识别疾病进展。

5. 血清 25 羟基维生素 D 与间质性肺疾病研究现状

5.1. 血清 25 羟基维生素 D 概述

血清 25 羟基维生素 D (25(OH)D)是维生素 D 的一种形式[24], 存在于许多组织中, 具有多种作用, 长期以来被认为是骨骼健康的关键介质。目前研究表明,它除了能调节血钙、磷代谢外, 还具有抗炎和抗纤维化作用[25]对呼吸系统健康也至关重要。

5.2. 血清 25 羟基维生素 D 与间质性肺疾病肺功能相关性

有研究表明, 25(OH)D 水平降低与呼吸道感染的发生率升高有关[26], 与慢阻肺和哮喘加重[24]密切相关, 补充 25(OH)D 有助于提高哮喘患者生活质量[27] [28]。另有研究表明 ILD 的血清维生素 D 降低, 25(OH)D 浓度也与肺功能相关[29]。Zheng 等人[30]发现 25(OH)D 能够减轻肺泡上皮的损伤, 促进 AT2 的生长发育并抑制它的死亡。在动物实验相关的研究中, 25(OH)D 可降低博莱霉素诱导的大鼠肺纤维化的发生概率。Vasilios Tzilas 等人[31]通过检测 93 名 IPF 患者血清维生素 D 浓度发现, IPF 患者体内的维生素 D 水平普遍下降, 并且与患者肺功能呈正相关, 任云丽等[32]研究发现, SSc-ILD 患者 25(OH)D 水平更低, 并且 25(OH)D 水平与 DLCO、FVC%呈正相关, 患者血清中 25(OH)D 水平的下降与肺通气功能及弥散功能下降有关。这表明维生素 D 水平有可能成为评估 ILD 病情严重程度以及判断预后的生物标志物, 在疾病病情严重程度评估中具有一定价值。

5.3. 血清 25 羟基维生素 D 与间质性肺疾病预后相关性

据报道 ILD 的不良预后与呼吸困难评分、肺功能分级[33] [34], HRCT 高分辨率计算的模式[35] [36] 相关。在最近的一项研究中通过对 44 例 ILD 患者进行为期 6 个月的前瞻性研究发现 ILD 患者血清表面活性蛋白 D (SP-D)和(KL-6)浓度升高与患者的用力肺活量(FVC)及严重程度程负相关[37], 其中死亡的 ILD 患者的 KL-6 水平最高(3990.4 U/mL (3490.0~4467.6)), SP-D 水平最高(256.1 ng/mL (217.9~260.0)), 其次是恶化的患者: KL-6 水平 1357.0 U/mL (822.6~1543.4)和 SP-D 水平 191.2 ng/mL (152.8~210.5), FVC 的变化与 KL-6 的变化负相关($p = 0.016$)和 SP-D ($p = 0.008$)。但尚未在临床实践中广泛使用。高[38]等人的研究者中 CTD-ILD 患者经过治疗后 $\Delta 25(OH)D$ (%)与 ΔFVC (%), ΔFEV_1 (%)和 $\Delta DLCO-SB$ (%)呈正相关, 血清 25(OH)D 水平高的患者中位生存期较 25(OH)D 低水平组延长 16.5 个月, 这表明 25(OH)D 水

平的变化可预测疾病的发展, 25(OH)D 的水平可能是与预后相关的一种重要的血清标志物。

6. 结论

综上所述, ILD 的 FENO 水平随着病情加重呈显著上升趋势, 这与机体的炎症反应和肺功能显著相关。患者维生素 D 缺乏的患病率较高, 这不仅与肺功能下降有关, 而且与疾病的严重程度呈负相关。因此 FENO、25(OH)D 不仅可以作为评估 ILD 疾病活动的气道炎症指标, 而且能评估病情严重程度以及判断疾病的预后。

参考文献

- [1] Salonen, J., Purokivi, M., Bloigu, R., *et al.* (2020) Prognosis and Causes of Death of Patients with Acute Exacerbation of Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *BMJ Open Respiratory Research*, **7**, e000563. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000563>
- [2] Shah Gupta, R., Koteci, A., Morgan, A., George, P.M. and Quint, J.K. (2023) Incidence and Prevalence of Interstitial Lung Diseases Worldwide: A Systematic Literature Review. *BMJ Open Respiratory Research*, **10**, e001291. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2022-001291>
- [3] Kim, Y., Yang, H.I. and Kim, K.S. (2023) Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 14509. <https://doi.org/10.3390/ijms241914509>
- [4] 杨俊因. 血炎症标志物在间质性肺病相关肺动脉高压中的临床意义[D]: [硕士学位论文]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2023. <https://doi.org/10.26925/d.cnki.gbbyc.2023.000081>
- [5] 曲婧格, 钱君岩, 黄璨, 等. 红细胞分布宽度与系统性红斑狼疮相关肺动脉高压患者预后的相关性[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2021, 15(1): 7-12.
- [6] Nathan, S.D., Barbera, J.A., Gaine, S.P., *et al.* (2019) Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Disease and Hypoxia. *European Respiratory Journal*, **53**, Article ID: 1801914. <https://doi.org/10.1183/13993003.01914-2018>
- [7] Torres, P.P.T.E.S., Rabahi, M.F., Moreira, M.A.D.C., Escuissato, D.L., Meirelles, G.S.P. and Marchiori, E. (2021) Importance of Chest HRCT in the Diagnostic Evaluation of Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Jornal Brasileiro de Pneumologia: Publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*, **47**, e20200096. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200096>
- [8] Robbie, H., Daccord, C., Chua, F., *et al.* (2017) Evaluating Disease Severity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *European Respiratory Review*, **26**, Article ID: 170051. <https://doi.org/10.1183/16000617.0051-2017>
- [9] Bendstrup, E., Møller, J., Kronborg-White, S., Prior, T.S. and Hyldegaard, C. (2019) Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis Remains a Challenge for Clinicians. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, 2038. <https://doi.org/10.3390/jcm8122038>
- [10] Walsh, S.L.F., Devaraj, A., Enghelmayer, J.I., Kishi, K., Silva, R.S., Patel, N., Rossman, M.D., Valenzuela, C. and Vancheri, C. (2018) Role of Imaging in Progressive-Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *European Respiratory Review*, **27**, Article ID: 180073. <https://doi.org/10.1183/16000617.0073-2018>
- [11] Chugh, K. and Jatwani, S. (2022) Transbronchial Biopsy vs. Bronchoalveolar Lavage in Interstitial Lung Disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, **28**, 3-8. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000847>
- [12] Sheth, J.S., Belperio, J.A., Fishbein, M.C., Kazerooni, E.A., Lagstein, A., Murray, S., *et al.* (2017) Utility of Transbronchial vs Surgical Lung Biopsy in the Diagnosis of Suspected Fibrotic Interstitial Lung Disease. *Chest*, **151**, 389-399. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.09.028>
- [13] 尹建升, 任寿安. 经支气管镜冷冻肺活检在间质性肺疾病诊断中的应用价值及安全性的 Meta 分析[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(5): 1099-1109.
- [14] Ricciardolo, F.L., Sorbello, V. and Ciprandi, G. (2015) A Pathophysiological Approach for FeNO: A Biomarker for Asthma. *Allergologia et Immunopathologia (Madr)*, **43**, 609-616. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2014.11.004>
- [15] 平淼文, 王彦, 曹洁, 等. 吸烟对慢性气道炎症患者 FeNO 表达的影响[J]. 天津医药, 2016, 44(1): 29-32.
- [16] Zheng, Y., Lou, Y., Zhu, F., Wang, X., Wu, W. and Wu, X. (2021) Utility of Fractional Exhaled Nitric Oxide in Interstitial Lung Disease. *Journal of Breath Research*, **15**, Article ID: 036004. <https://doi.org/10.1088/1752-7163/ac01c1>
- [17] Maniscalco, M., Fuschillo, S., Mormile, I., Detoraki, A., Sarnelli, G., Paulis, A., Spadaro, G., Cantone, E. and Path-2 Task Force (2023) Exhaled Nitric Oxide as Biomarker of Type 2 Diseases. *Cells*, **12**, Article No. 2518. <https://doi.org/10.3390/cells12212518>

- [18] 常潇丹, 陈美佳, 廖画, 等. 肺泡一氧化氮在间质性肺疾病诊断及鉴别中的应用价值[J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(8): 1410-1416.
- [19] 徐娅冬, 李雅丽, 黄魏宁. 呼出气一氧化氮对变应性鼻炎伴哮喘患者鼻用激素治疗的指导价值[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2023, 30(6): 398-400. <https://doi.org/10.16066/j.1672-7002.2023.06.014>
- [20] 梁志强, 庞桂芬, 张勃, 等. 呼出气一氧化氮水平与结缔组织病相关肺间质病变的相关性分析[J]. 中华保健医学杂志, 2017, 19(6): 474-476.
- [21] Hewitt, R.S., Modrich, C.M., Medlicott, T., *et al.* (2016) Supporting the Diagnosis of Non-Specific Respiratory Symptoms in Primary Care: The Role of Exhaled Nitric Oxide Measurement and Spirometry. *Primary Care Respiratory Journal*, **25**, 97-103. <https://doi.org/10.3132/pcrj.2008.00025>
- [22] Paolo Cameli, P., Bergantini, L., Salvini, M., Refini, R.M., Pieroni, M., Bargagli, E. and Sestini, P. (2019) Alveolar Concentration of Nitric Oxide as a Prognostic Biomarker in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Nitric Oxide*, **89**, 41-45. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2019.05.001>
- [23] Cameli, P., Bargagli, E. and Rottoli, P. (2016) Exhaled Nitric Oxide Is Not Increased in Pulmonary Sarcoidosis. *Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*, **33**, 39-40.
- [24] 刘玲, 王卫刚, 赵金章. FeNO 与肺功能指标联合检测在小儿咳嗽变异性哮喘中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(20): 3000-3003.
- [25] 石磊, 许亚男, 张耀南, 等. 骨科就诊人群血清维生素 D 与骨代谢标志物水平相关性分析[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(7): 778-782.
- [26] 邓清洋, 孙建, 冯晓丽, 等. COPD 患者血清炎症指标与气道炎症的关系[J]. 西部医学, 2020, 32(1): 69-72.
- [27] 邵云燕, 梅雪峰, 肖惠. 血清 25-羟基维生素 D 水平与支气管哮喘患者肺功能及炎症指标的相关性[J]. 中华保健医学杂志, 2022, 24(6): 524-525.
- [28] 吴勇. 血清 25 羟基维生素 D3、血清淀粉样蛋白 A 在咳嗽变异性哮喘患儿预后评估中的价值[J]. 中国现代医生, 2022, 60(8): 51-53+69.
- [29] 万甜甜. 血清维生素 D 水平与 ILD 的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2023. <https://doi.org/10.27262/d.cnki.gqdau.2022.001176>
- [30] Zheng, S., Yang, J., Hu, X., *et al.* (2020) Vitamin D Attenuates Lung Injury via Stimulating Epithelial Repair, Reducing Epithelial Cell Apoptosis and Inhibits TGF- β Induced Epithelial to Mesenchymal Transition. *Biochemical Pharmacology*, **177**, Article ID: 113955. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113955>
- [31] Tzilas, V., Bouros, E., Barbayianni, I., *et al.* (2019) Vitamin D Prevents Experimental Lung Fibrosis and Predicts Survival in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, **55**, 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2019.01.003>
- [32] 任云丽. 干燥综合征及其相关间质性肺病患者血清 25 羟维生素 D3 水平及临床意义[J]. 交通医学, 2020, 34(1): 32-33+36. <https://doi.org/10.19767/j.cnki.32-1412.2020.01.011>
- [33] Salonen, J., Jansa, S., Vähänikkilä, H. and Kaarteenaho, R. (2023) Rehospitalisation Predicts Poor Prognosis after Acute Exacerbation of Interstitial Lung Disease. *BMC Pulmonary Medicine*, **23**, Article No. 236. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02534-0>
- [34] Kawada, T. (2022) Risk Factors for Progression of Interstitial Lung Disease in Sjögren's Syndrome. *Clinical Rheumatology*, **41**, 955. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06049-7>
- [35] Enomoto, Y., Nakamura, Y. and Colby, T.V. (2017) Radiologic Pleuroparenchymal Fibroelastosis-Like Lesion in Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease. *PLOS ONE*, **12**, e0180283. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06049-7>
- [36] Tanizawa, K., Handa, T. and Kubo, T. (2018) Clinical Significance of Radiological Pleuroparenchymal Fibroelastosis Pattern in Interstitial Lung Disease Patients Registered for Lung Transplantation: A Retrospective Cohort Study. *Respiratory Research*, **19**, Article No. 162. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0860-6>
- [37] Rai, M., Parthasarathi, A., Beeraka, N.M., Kaleem Ullah, M., Malamardi, S., Padukudru, S., Siddaiah, J.B., Uthaiiah, C.A., Vishwanath, P., Chaya, S.K., Ramaswamy, S., Upadhyay, S., Ganguly, K. and Mahesh, P.A. (2023) Circulatory Serum Krebs von Den Lungen-6 and Surfactant Protein-D Concentrations Predict Interstitial Lung Disease Progression and Mortality. *Cells*, **12**, Article No. 1281. <https://doi.org/10.3390/cells12091281>
- [38] Gao, Y., Zhao, Q., Qiu, X., Zhuang, Y., Yu, M., Dai, J., Cai, H. and Yan, X. (2020) Vitamin D Levels Are Prognostic Factors for Connective Tissue Disease Associated Interstitial Lung Disease (CTD-ILD). *Aging (Albany NY)*, **12**, 4371-4378. <https://doi.org/10.18632/aging.102890>