

# 西宁地区KL-6联合肺间质纤维化CT评分对特发性肺纤维化的诊断价值

祁晓静, 张娜, 张月琴

青海省人民医院呼吸与危重症医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年4月17日; 录用日期: 2023年5月9日; 发布日期: 2023年5月22日

## 摘要

特发性肺纤维化是原因不明的以普通型间质性肺炎为特征性病理表现的慢性、进行性发展的、预后较差的间质性肺疾病, 目前尚缺乏有效的、灵敏度高的无创监测指标。涎液化糖链抗原(KL-6)可反映肺泡损伤, 与健康人群对比有显著差异, 且KL-6与肺间质纤维化评分有显著正相关, 两者联合对于特发性肺间质纤维化具有良好诊断价值。本文拟观察西宁地区特发性肺间质纤维化患者KL-6联合肺间质纤维化评分对该病诊断的临床应用价值。

## 关键词

西宁地区, 特发性肺纤维化, KL-6

## Diagnostic Value of KL-6 Combined with CT Score of Pulmonary Interstitial Fibrosis in Xining Area for Idiopathic Pulmonary Interstitial Fibrosis

Xiaojing Qi, Na Zhang, Yueqin Zhang

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Apr. 17<sup>th</sup>, 2023; accepted: May 9<sup>th</sup>, 2023; published: May 22<sup>nd</sup>, 2023

## Abstract

Idiopathic interstitial lung fibrosis is a chronic, progressive, poorly prognostic interstitial lung disease of unknown cause with common type interstitial pneumonia as the characteristic patho-

文章引用: 祁晓静, 张娜, 张月琴. 西宁地区 KL-6 联合肺间质纤维化 CT 评分对特发性肺纤维化的诊断价值[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 8050-8054. DOI: 10.12677/acm.2023.1351127

logical manifestation, and there is a lack of adequate and sensitive noninvasive monitoring indicators. Salivary liquefied glycocalyx antigen (KL-6) can reflect alveolar damage, and there is a significant difference in comparison with a healthy population. There is a significant positive correlation between KL-6 and interstitial lung fibrosis score, and the combination of the two has a good diagnostic value for idiopathic interstitial lung fibrosis. In this paper, we intend to observe the clinical application value of KL-6 combined with interstitial fibrosis score for the diagnosis of idiopathic interstitial pulmonary fibrosis in the Xining area.

## Keywords

Xining Area, Idiopathic Interstitial Lung Fibrosis, KL-6

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

特发性肺纤维化是一种原因不明,组织病理学表现为普通型间质性肺炎(Usual Interstitial Pneumonia, UIP),局限于肺部的慢性致纤维化型间质性肺炎。其发病机制可能与肺泡上皮受损及损伤后的反复异常修复有关,损伤后的肺泡上皮细胞不能通过再生正常修复;并释放多种促纤维化细胞因子,导致成纤维细胞的增殖失调,细胞外基质蛋白增多,基质聚集,形成肺纤维化实质破坏。与其他类型肺间质纤维化不同,特发性肺纤维化预后差,治疗手段有限,因此,早期发现肺间质纤维化,寻找可靠监测指标,对改善患者预后具有重要意义;且既往无明确研究对比西宁地区(即中度海拔地区)与平原地区肺间质纤维化的发病特点,对该地区特发性肺纤维化的发病率和严重程度尚属空白。因此,如何能提高该地区特发性肺间质纤维化诊疗水平是临床工作重点。

目前对于特发性肺纤维化的检查手段包括:高分辨CT、支气管镜检查、外科肺活检、肺功能检查和血清生物标志物检查,肺功能不适合重症患者,且对患者配合度要求较高;肺活检及经支气管镜冷冻肺活检虽能明确病理,但受患者生理情况影响,如重度肺功能障碍、有凝血功能障碍出血倾向者属于相对禁忌;因HRCT对IPF中典型UIP诊断意义较大,其病理诊断的阳性预测值为90%~100% [1],UIP特征性表现是胸膜下和肺基底部分布为主的蜂窝影,伴或不伴外周牵拉性支气管扩张,故目前多用HRCT作为特发性肺间质纤维化初步筛查的诊断工具及长期随访监测手段。关于特发性肺纤维化的血清学生物标志物目前正在探索中,如骨桥蛋白,CCL18,基质金属蛋白酶7(MMP7)、表面活性蛋白D(SP-D)、涎液化糖链抗原(KL-6),甚至CA 19-9和CA-125也可作为潜在标记物[2]本研究旨在探讨特发性肺间质纤维化患者血清KL-6指标对疾病预测价值。

## 2. 资料和方法

选取2022年3月至2022年8月青海省人民医院呼吸与危重症医学科住院诊断为特发性肺纤维化的患者为研究对象,年龄在45~80岁之间,居住于西宁地区10年以上,平均年龄(66.48 + 9.32)岁。本项目主要是由于中海拔的地区对人体的影响主要体现在低压、低氧,尤其为低氧,机体会继发一系列生理或病理改变适应环境。国内外关于测定血清KL-6、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>与尼达尼布、吡非尼酮、糖皮质激素不同药物在中海拔地区特发性肺纤维化的疗效评估的研究甚少,导致该地区特发性肺纤维化病人预后差,病死率高,加重社会的经济负担。为改善中海拔地区特发性肺纤维化病人预后提供理论参考依据。

## 2.1. 纳入标准

1) 符合 2018 年美国胸科学会联合欧洲呼吸学会、日本呼吸学会以及拉丁美洲胸科协会颁布的特发性肺纤维化治疗指南中的相关诊断标准且经影像学检测证实; 2) 近两个月内未服用过免疫抑制剂或皮质类固醇药物; 3) 自愿配合本次研究并签署知情同意书, 符合医学伦理。排除标准: 1) 合并其他呼吸系统疾病, 如慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、恶性肿瘤等; 2) 血流动力学不稳定(如急性左心衰、恶性心律失常等); 3) 合并其他系统性疾病的患者, 如严重肝、肾功能不全、血栓、神经肌肉疾病、消化道大出血等; 4) 患有精神类疾病、中重度骨质疏松。同时选择健康受试者 29 例作为对照组。

## 2.2. 方法

### 2.2.1. HRCT 评分标准

读取固定 3 个层面影像, 根据纤维化征象面积占对应肺野比例, 最终取平均值进行评分, 0 分: 无纤维化征象; 1 分: 1%~25%; 2 分: 26%~50%; 3 分: 及 51%~75%; 4 分: 76%~100% [3]。

### 2.2.2. KL-6 检测

对象均禁饮禁食 10 h 以上, 于次日抽取晨起空腹肘正中静脉血 4 mL, 采用低温高速离心机以 3000 r/min 的速度进行离心, 取上清血液, 放于-80℃超低温冰箱中低温保存。采用酶联免疫吸附法测定血清 KL-6。

## 2.3. 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件包进行统计学数据分析, 计量资料比较采用独立样本 t 检验。采用 Pearson 进行相关性检验分析。采用 ROC 曲线分析血清 KL-6 评分对于特发性肺纤维化患者的诊断价值,  $p < 0.05$  具有统计学意义。

## 3. 结果

1) 健康人群组和 IPF 组 KL-6 的之间的差异比较结果见表 1。

**Table 1.** Comparison of KL-6 between healthy people and IPF group

**表 1.** 健康人群和 IPF 组 KL-6 对比

	例数	KL-6 (U/mL)
健康对照组	29	211.128 + 56.502
IPF 组	62	1659.194 + 1230.26
t		9.881
p		0.000

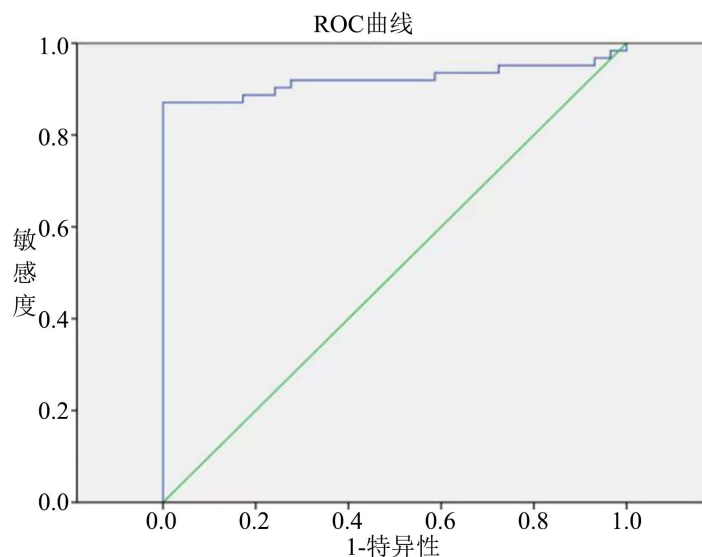
2) 淋巴细胞、氧和指数、CT 值与 KL-6 之间的线性相关, 上述数据均符合正态分布, 故采用 Pearson 相关性检验分析。见表 2。

**Table 2.** Linear correlation between lymphocytes, oxygenation index, CT number and KL-6

**表 2.** 淋巴细胞、氧合指数、CT 值与 KL-6 之间的线性相关

	氧合指数 P/F		CT 值		淋巴细胞(*10 <sup>9</sup> /L)	
	r	p	r	p	r	p
KL-6	-0.001	0.094	0.327	0.009	-0.063	0.630

### 3) 健康对照组与 IPF 组血清 KL-6 ROC 曲线



曲线下面积: 0.921,  $p = 0.000 \leq 0.05$ 。

## 4. 讨论

KL-6 是一种大分子糖链蛋白, 是黏液唾液酸化的人黏蛋白 1 上的糖链。人黏蛋白 1 由 1 个大的细胞外结构域、1 个单程跨膜区域和 1 个细胞内胞质尾部组成。起初作为一种肿瘤标志抗原进行研究, 属于分类为 Cluster 9 的上皮性粘蛋白 1 (MUC1), 表达于肺、胃、胰腺和乳腺的正常腺上皮细胞, 表达稳定, 其在支气管肺泡灌洗液中有较高浓度, 且还存在于血液循环中。不受肺部感染及吸烟影响, 在我们观察到的数据中, 性别、淋巴细胞、年龄与 KL-6 水平无显著性相关。KL-6 在肺部主要集中在 II 型肺泡上皮细胞表面, 在正常肺组织和终末细支气管上皮细胞有极少量表达, 在退变的 II 型肺泡上皮细胞表达增强。KL-6 对细胞粘附具有调节功能, 并对人成纤维细胞具有趋化性。若肺部基底膜的损害, 可致血管通透性增加, 使 KL-6 入血。通常在中国患者中, KL-6 以 500 U/mL 作为诊断的 cut-off 值。

血清 KL-6 可反映肺泡损伤。在过去 20 年中, 血清 KL-6 作为评估 ILD 疾病严重程度的生物标志物进行了广泛研究, 研究较多的集中在 IPF 和结缔组织病(CTD)相关 ILD 患者中[4] [5] [6], 且 KL-6 在 ILD 中参与一些重要过程, 如 KL-6 参与成纤维细胞的趋化性及抗凋亡作用, 可以反映肺泡细胞的损伤和再生, 且是肺纤维化的重要生物标志物。因此, KL-6 被认为是诊断 ILD 的核心生物标志物, 并与疾病活动密切相关, 可以提供预后信息[7] [8]。而在肺间质性疾病中, 特发性肺纤维化外周血 KL-6 值显著高于其他类型的肺间质纤维化, 如肺结节病和隐源性机化性肺炎[9]。我们的研究中, 西宁地区特发性肺纤维化人群 KL-6 水平显著高于健康人群, 且 ROC 曲线中 AUC 大于 0.5, 肯定了 KL-6 在特发性肺疾病中的诊断价值。

在一项纳入了 549 例类风湿性关节炎、系统性硬化症、炎性肌炎和其他 CTDs (结缔组织疾病) 伴或不伴 ILD 患者中观察 KL-6 水平及 CT 半定量分级的关系, 发现 CTD-ILD 患者血清 KL-6 水平升高, 且与 CT 分级呈正相关, 与 FVC、DLCO 呈负相关[5]。我们的研究也证实了在特发性肺纤维化中血清 KL-6 与 CT 评分呈明显相关性, 同时, 也对 KL-6 与淋巴细胞、氧合指数进行相关性分析, 未发现相关性, 可能与样本量偏少有关。在研究过程中, 因新冠肺炎疫情反复, 导致部分患者未能及时进行病情评估, 同时, 特发性肺纤维化患者部分呈现快速进展, 生存期短, 中途失访及脱落。

综上, KL-6 水平提示肺泡损伤, 联合 CT 评分可显著提高患者特发性肺纤维化的诊断率。目前对于 KL-6 的监测, 不仅用于诊断, 在治疗期间的疗效评估及预后评估也有十分重要的意义, 临床仍需不断探索证明。

## 参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会. 特发性肺(间质)纤维化诊断和治疗指南(草案) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(7): 387-389
- [2] Maher, T.M., Oballa, E., Simpson, J.K., Porte, J., Habgood, A., Fahy, W.A., Flynn, A., Molyneaux, P.L., Braybrooke, R., Divyateja, H., Parfrey, H., Rassel, D., Russell, A.M., Saini, G., Renzoni, E.A., Duggan, A.M., Hubbard, R., Wells, A.U., Lukey, P.T., Marshall, R.P. and Jenkins, R.G. (2017) An Epithelial Biomarker Signature for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Analysis from the Multicentre PROFILE Cohort Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, **5**, 946-955. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30430-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30430-7)
- [3] K. Fujimoto, H. Taniguchi, T. Johkoh, Y. Kondoh, K. Ichikado, H. Sumikawa, 罗伟. 急性加重的特发性肺纤维化: HRCT 评分预测死亡率[J]. 国际医学放射学杂志, 2012, 35(2): 190.
- [4] Ohshimo, S., Ishikawa, N., Horimasu, Y., Hattori, N., Hirohashi, N., Tanigawa, K., Kohno, N., Bonella, F., Guzman, J. and Costabel, U. (2014) Baseline KL-6 Predicts Increased Risk for Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiratory Medicine*, **108**, 1031-1039. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.04.009>
- [5] Lee, J.S., Lee, E.Y., Ha, Y.-J., Kang, E.H., Lee, Y.J. and Song, Y.W. (2019) Serum KL-6 Levels Reflect the Severity of Interstitial Lung Disease Associated with Connective Tissue Disease. *Arthritis Research & Therapy*, **21**, Article No. 58. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1835-9>
- [6] Bonella, F., Volpe, A., Caramaschi, P., Nava, C., Ferrari, P., Schenk, K., Ohshimo, S., Costabel, U. and Ferrari, M. (2011) Surfactant Protein D and KL-6 Serum Levels in Systemic Sclerosis: Correlation with Lung and Systemic Involvement. *Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*, **28**, 27-33.
- [7] Xue, M., Cai, C., Zeng, Y., et al. (2021) Krebs von den Lungen-6 and Surfactant Protein-A in Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features. *Medicine (Baltimore)*, **100**, e24260. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024260>
- [8] Hu, C., Wu, C., Yang, E., et al. (2019) Serum KL-6 Is Associated with the Severity of Interstitial Lung Disease in Chinese Patients with Polymyositis and Dermatomyositis. *Clinical Rheumatology*, **38**, 2181-2187. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04501-9>
- [9] Jiang, D., Xiao, H., Dong, R., Geng, J., Xie, B., Ren, Y. and Dai, H. (2022) Krebs von den Lungen-6 Levels in Untreated Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *The Clinical Respiratory Journal*, **16**, 234-243. <https://doi.org/10.1111/crj.13475>