

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.003

血清 KL-6 联合改良 CRP 评分对间质性肺疾病 严重程度及预后的评估价值^{*}

钟 钿

江西省萍乡市人民医院呼吸科,江西萍乡 337000

摘 要:**目的** 探讨血清涎液化糖链抗原-6(KL-6)联合改良临床-影像-病理诊断(CRP)评分对间质性肺疾病(ILD)严重程度及预后的评估价值。**方法** 以 2020 年 7 月至 2022 年 12 月该院收治的 30 例 ILD 患者为观察组,按 ILD 活动情况分为急性加重期(AE)组 18 例及稳定期(S)组 12 例;按治疗后转归情况分为预后良好组 21 例及预后不良组 9 例。另选择同期在该院体检的 30 例健康者作为对照组。比较各组血清 KL-6 水平及改良 CRP 评分,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 KL-6 联合改良 CRP 评分预测 ILD 病情严重程度的价值,同时分析对症治疗前后患者血清 KL-6 水平变化。**结果** 观察组血清 KL-6 水平及改良 CRP 评分高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);AE 组血清 KL-6 水平及改良 CRP 评分高于 S 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);ROC 曲线分析结果显示,血清 KL-6 及改良 CRP 评分联合预测 ILD 病情严重程度的曲线下面积(AUC)为 0.935,此时灵敏度、特异度分别为 77.78%、100.00%;对症治疗前后,预后不良组的血清 KL-6 水平高于预后良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$),治疗后预后良好组血清 KL-6 有明显下降,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$),预后不良组血清 KL-6 水平稍见上升,但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 血清 KL-6 联合改良 CRP 评分可准确评估 ILD 病情严重程度,且血清 KL-6 水平在一定程度上还可反映 ILD 预后。

关键词: 间质性肺疾病; 涎液化糖链抗原-6; 改良临床-影像-病理诊断评分

中图法分类号: R563

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)01-0009-05

Assessed value of serum KL-6 combined with modified CRP score in severity and prognosis of interstitial lung disease^{*}

ZHONG Dian

Department of Respiration, Pingxiang Municipal People's Hospital,
Pingxiang, Jiangxi 337000, China

Abstract:**Objective** To investigate the value of serum salivary liquefied carbohydrate antigen-6 (KL-6) combined with modified clinical-radio-pathological diagnosis (CRP) score in evaluating the severity and prognosis of interstitial lung disease (ILD). **Methods** Thirty patients with ILD admitted and treated in this hospital from July 2020 to December 2022 served as the observation group and divided into the acute exacerbation stage (AE) group (18 cases) and stable stage (S) group (12 cases) according to the ILD activity situation. The patients were divided into the good prognosis group (21 cases) and poor prognosis group (9 cases) according to the outcome after treatment. Contemporaneous 30 healthy subjects undergoing physical examination served as the control group. The KL-6 levels and modified CRP scores were compared among various groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of KL-6 combined with modified CRP score in predicting the severity of ILD, meanwhile the changes of KL-6 levels before and after symptomatic treatment were analyzed. **Results** The serum KL-6 level and CRP score in the observation group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The serum KL-6 level and modified CRP score in the AE group were higher than those in the S group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of serum KL-6 level combined with modified CRP score in predicting the ILD severity was 0.935, the sensitivity and specificity were 77.78% and 100.00% respectively; the serum KL-6 level before and

^{*} 基金项目:江西省卫生健康委员会科技计划项目(2202140560)。

作者简介:钟钿,女,副主任医师,主要从事间质性肺疾病、肺癌、气道炎症的诊疗研究。

after symptomatic treatment in the poor prognosis group was higher than that in the good prognosis group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The serum KL-6 level after treatment in the good prognosis group was significantly decreased, which showed statistical difference compared with before treatment ($P < 0.05$), the serum KL-6 level in the poor prognosis group was slightly increased, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Serum KL-6 combined with modified CRP score could accurately assess the severity of ILD, moreover the serum KL-6 level could also reflect the prognosis of ILD to a certain extent.

Key words: interstitial lung disease; salivary liquefied carbohydrate antigen-6; clinical-radio-pathological diagnosis; prognosis

间质性肺疾病(ILD)是由遗传、药物、感染、环境等因素综合作用形成的一类严重弥漫性肺部疾病,其发病率及病死率均较高^[1]。全球疾病负担研究调查表明,ILD 发病率存在明显地域差异,北美洲发病率约为 14.6/10 万,欧洲为 4.1/10 万~7.6/10 万,南美洲为 0.4/10 万~1.2/10 万,而亚洲则为 1.2/10 万~3.8/10 万^[2-3]。因 ILD 间质纤维及炎症等病变特征不明显,且相对具有特征性的肉芽肿病变在感染、结节病及血管炎等疾病中也有出现,故诊断难度较大^[4]。对此,《中国特发性肺纤维化临床-影像-病理诊断规范》明确了临床-影像-病理诊断(CRP)评分可有助于 ILD 的确诊^[5]。有研究证实 CRP 评分还可一定程度上反映 ILD 病情严重程度^[6]。但 ILD 疾病异质性较高,可长期处于稳定状态,也可表现为急剧恶化,仅依靠 CRP 评分难以有效评估病情进展,不利于疾病诊治。因此,还有待发掘特异性血清指标用于病情及预后评估。有研究显示血清涎液化糖链抗原-6(KL-6)在肺部损伤发生后可呈高表达,且证实血清 KL-6 可用于反映 ILD 病情严重程度及预后转归,KL-6 是可靠的血清标志物^[7]。但国内关于 KL-6 的研究还不够充分。本院推行 CRP 评分用于诊断 ILD,并在临床实践过程中对其进行优化改良(改良 CRP 评分),确诊率为 95%以上,但在 ILD 病情严重程度及预后评估中存在不足。鉴于此,本研究将改良 CRP 评分与血清 KL-6 水平联合应用以评估 ILD 病情严重程度和预后,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2020 年 7 月至 2022 年 12 月本院收治的 30 例 ILD 患者作为观察组。纳入标准:(1)符合美国胸科学会/欧洲呼吸学会/日本呼吸学会/拉丁美洲科学会于 2018 年颁布的《特发性肺纤维化诊断临床实践指南》^[8]及同年中国医师协会风湿免疫科医师分会颁布的《2018 中国结缔组织病相关间质性肺病诊断和治疗专家共识》^[9]中相关诊断标准,且依据临床、影像学及肺功能检查确诊为 ILD;(2)年龄 40~80 岁,临床资料完整。排除标准:(1)合并恶性肿瘤;(2)伴发急性感染、支气管哮喘或慢性阻塞性肺疾病;(3)

妊娠期女性;(4)因尘肺、有机物吸入所致 ILD;(5)继发性血管炎。另选择同期在本院体检的健康者 30 例作为对照组。观察组中男 15 例,女 15 例;年龄 42~80 岁,平均(66.15±8.52)岁。对照组中男 18 例,女 12 例;年龄 41~78 岁,平均(65.39±8.17)岁。两组性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究通过本院伦理委员会审查,受试者自愿参与研究,受试者及家属享有知情权。

1.2 亚组及转归分组 按 ILD 活动情况将观察组分为急性加重期(AE)组 18 例及稳定期(S)组 12 例。判定依据:(1)呼吸困难症状加重;(2)经高分辨率 CT 检查显示磨玻璃影;(3)动脉血气分析中氧分压下降 >10 mm Hg,提示呈进行性恶化;(4)肺功能检查中用力肺活量(FVC)较预测值降低 $>10\%$ 或一氧化碳弥散量(DLCO)减少 $>15\%$ 。符合上述条件时纳入 AE 组,反之则为 S 组。ILD 患者经对症治疗后按转归情况分为预后良好组 21 例及预后不良组 9 例。评估标准:经临床症状、影像学及肺功能检查综合评估,临床症状减轻,影像学检查提示肺部阴影有所吸收,且第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)较预测值上升 $>10\%$,判定为病情好转;若影像学检查示肺部阴影无变化,且肺功能下降不明显,判定为病情稳定;若症状加重,肺部阴影增加,FEV₁较预测值下降 $>10\%$,判定为病情恶化。病情好转及病情稳定患者纳入预后良好组,病情恶化患者纳入预后不良组。

1.3 方法

1.3.1 KL-6 测定 全部受试者均于入组后次日清晨空腹状态下取静脉血 5 mL,离心处理留取血清后置于 -20 °C 冰箱内储存待检。采用化学发光酶免疫分析法[AU5400 型全自动免疫分析仪(日本 Olympus 公司)及血清 KL-6 检测试剂盒(武汉默沙克生物科技有限公司)]测定血清 KL-6 水平。

1.3.2 改良 CRP 评分 该评分为本院自行设计,具体条目及评分细则见表 1。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组

间比较行 t 检验,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较行 Mann-Whiney U 检验;计数资料以百分率或例数表示,组间比较行 χ^2 检

验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 KL-6 联合改良 CRP 评分对 ILD 严重程度和预后的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 改良 CRP 评分

项目	分类	评分	总分(分)
年龄		0 分(<40 岁);3 分(40~<45 岁);6 分(45~<50 岁);9 分(50~<55 岁);12 分(55~<60 岁);15 分(60~<65 岁);18 分(65~<70 岁);21 分(≥ 70 岁)	21
临床表现			
吸烟史	吸烟	0 分(从未);5 分(曾经有);10 分(当前有)	20
	杵状指	0 分(无);5 分(有)	
	发绀	0 分(无);5 分(有)	
肺部 CT	间质性改变(病变范围)	5 分(<1/3);10 分(1/3~2/3);15 分(>2/3)	30
	肺动脉高压	0 分(无);5 分(轻度);10 分(中度);15 分(重度)	
生理学数据	肺功能	0 分(正常);5 分(轻度限制性);10 分(中度限制性);15 分(混合性);20 分(重度混合性)	29
	血气分析	0 分(正常);3 分(轻度缺氧);6 分(中度缺氧);9 分(重度缺氧)	
合计			100

2 结 果

2.1 两组血清 KL-6 水平及改良 CRP 评分比较 观察组血清 KL-6 水平及改良 CRP 评分高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 血清 KL-6 及改良 CRP 评分预测 ILD 发生的 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析结果显示,血清 KL-6 预测 ILD 发生的曲线下面积(AUC)为 0.871,灵敏度、特异度分别为 80.00%、100.00%,对应最佳截断值为 566.55 U/mL。改良 CRP 评分预测 ILD 发生的

效能更高。见表 3、图 1。

表 2 两组血清 KL-6 及改良 CRP 评分比较
[$M(P_{25} \sim P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	KL-6(U/mL)	改良 CRP 评分(分)
对照组	30	256(64~625)	17.53 $\pm$ 6.16
观察组	30	1 157(101~2 912)	60.38 $\pm$ 18.54
Z/t		6.752	12.013
P		<0.001	<0.001

表 3 血清 KL-6 及改良 CRP 评分预测 ILD 发生的效能

项目	AUC	95%CI	P	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
KL-6	0.871	0.765~0.977	<0.001	566.55 U/mL	80.00	100.00
改良 CRP 评分	0.995	0.985~1.000	<0.001	33.00 分	93.33	100.00

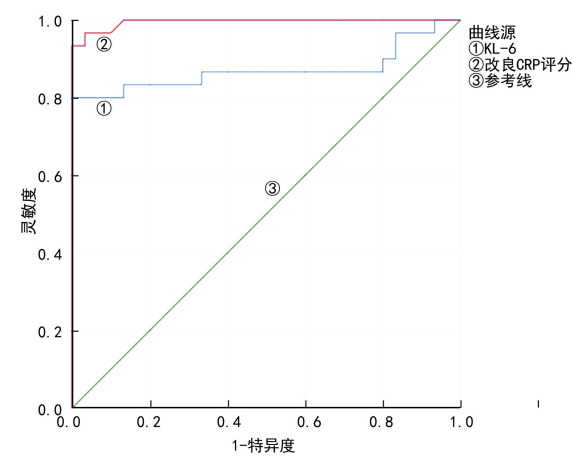


图 1 血清 KL-6、改良 CRP 评分预测 ILD 发生 ROC 曲线

2.3 观察组不同疾病活动情况亚组间血清 KL-6 水平及改良 CRP 评分比较 AE 组血清 KL-6 水平及改良 CRP 评分高于 S 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 观察组不同疾病活动情况亚组间 KL-6 及改良 CRP 评分比较[$M(P_{25} \sim P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	KL-6(U/mL)	改良 CRP 评分(分)
AE 组	18	924(379~2 912)	71.28 $\pm$ 12.25
S 组	12	612(101~1 675)	44.00 $\pm$ 12.61
Z/t		4.642	5.097
P		<0.001	<0.001

2.4 血清 KL-6 及改良 CRP 评分单项及联合预测

ILD 病情严重程度的 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析显示,血清 KL-6 及改良 CRP 评分联合预测 ILD 病情严重程度的 AUC 为 0.935,灵敏度、特异度分别为 77.78%、100.00%。见表 5、图 2。

表 5 血清 KL-6 及改良 CRP 评分单项及联合预测 ILD 病情严重程度的效能

项目	AUC	95%CI	P	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
KL-6	0.852	0.715~0.988	0.003	1 726.05 U/mL	61.11	100.00
改良 CRP 评分	0.824	0.674~0.974	0.001	72.00 分	61.11	100.00
两项联合	0.935	0.853~1.000	<0.001	—	77.78	100.00

注:—表示无数据。

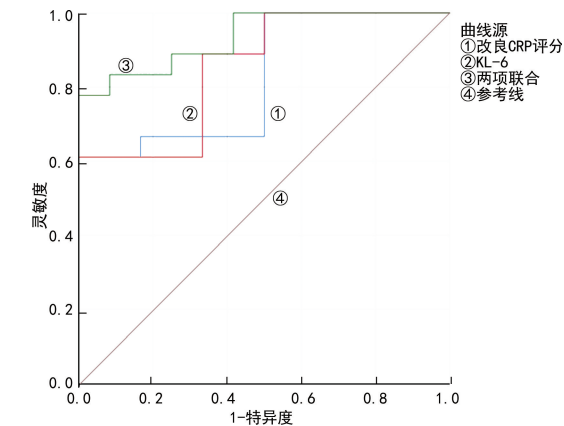


图 2 血清 KL-6 及改良 CRP 评分单项及联合预测 ILD 病情严重程度 ROC 曲线

2.5 观察组不同预后情况亚组治疗前后血清 KL-6 水平比较 治疗前后,预后不良组的血清 KL-6 水平高于预后良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。经对症治疗,预后良好组血清 KL-6 水平明显下降,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$),预后不良组血清 KL-6 水平稍有上升,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 6。

表 6 预后良好组、预后不良组治疗前后血清 KL-6 水平比较[M($P_{25} \sim P_{75}$),U/mL]

组别	n	治疗前	治疗后
预后良好组	21	783(101~2 683)	604(96~1 595) ^a
预后不良组	9	945(612~2 912)	957(1 217~3 336)
Z		2.915	7.798
P		0.007	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨 论

ILD 是一类累及范围广(包括肺间质、支气管及肺泡腔等)的弥漫性肺病,主要类型为特发性肺纤维化(IPF)、结缔组织病相关间质性肺病(CTD-ILD)等,其次为隐源性机化性肺炎(COP)及肺泡蛋白沉积症(PAP)。目前,关于 ILD 的诊断仍依赖临床症状(呼吸困难等)、影像学表现(包括弥漫性阴影及肺动脉高压等)及肺功能(通气障碍及 DLCO 减少等)3 个方面进行综合诊断。而由上述情况整合而来的 CRP 评分

可提升 ILD 的诊断率。鉴于 ILD 患者以老年吸烟人群为主^[10],本院在临床实践中对 CRP 评分进行改良,结果显示,改良 CRP 评分预测 ILD 发生的灵敏度、特异度均>90%。可见改良 CRP 评分可作为普适性标准用于 ILD 诊断中。由于改良 CRP 评分无法对病情活动变化进行有效标记,故对于 ILD 病情严重程度及预后的反映存在不足。

血清 KL-6 可归为 Cluster9 属的上皮性黏蛋白 1,相对分子质量为 2×10^8 ,通常来讲,血清 KL-6 在正常肺组织及支气管中仅见极少量表达,而当肺部损伤发生后,可刺激Ⅱ型肺泡上皮细胞大量分泌 KL-6,且因肺基底膜损伤还可导致血管通透性增加,使 KL-6 进入血液,故血清 KL-6 可作为反映肺泡上皮及间质损伤敏感性血清指标。OGUZ 等^[11]、D'ALESSANDRO 等^[12]均证实血清 KL-6 可用于反映 ILD 病情严重程度。本研究结果显示,相比于 S 组,AE 组血清 KL-6 水平更高,且血清 KL-6 预测 ILD 病情严重程度的效能稍高于改良 CRP 评分(AUC 分别为 0.852、0.824),此时最佳截断值为 1 726.05 U/mL。这提示 ILD 病情越严重,血清 KL-6 水平越高,且 ROC 曲线分析结果表明血清 KL-6 可较好评估 ILD 病情严重程度。这与任登华等^[13]的研究认为血清 KL-6 水平>1 524 U/mL 可视为 ILD 处于活动期,>2 157 U/mL 时,提示 ILD 发展至重度的结论有一定相似性。且该研究还指出 IPF 及 CTD-ILD 患者血清 KL-6 水平相近(中位数分别为 1 223、1 093 U/mL)。本文纳入对象包括 IPF 及 CTD-ILD 患者,但病例数较少,尚待扩大样本量对 ILD 分型进一步研究。此外,CT 分级越高,肺功能越差,可一定程度上反映 CTD-ILD 病情严重程度。由 LEE 等^[14]研究证实血清 KL-6 水平与 CTD-ILD 患者 CT 分级呈正相关,与 FVC、DLCO 呈负相关,可对本研究结论加以佐证。因改良 CRP 评分及血清 KL-6 单项指标评估 ILD 病情严重程度仍可能存在误判情况,不利于 ILD 患者精准化、个体化治疗,因此本文将改良 CRP 评分与血清 KL-6 联合检测用于综合评估。结果显示,血清 KL-6 及改良 CRP 评分联合预测 ILD 病情严重程度的灵敏

度、特异度依次为 77.78%、100.00%，表明两项指标联合检测有助于准确反映 ILD 病情严重程度。因该联合预测方式较少有报道，还有待相关研究进一步循证支持。而在明确 ILD 病情严重程度后，应采取吸氧、抗炎、抗氧化及抗纤维化等对症治疗，针对处于 AE 的 ILD 患者多采用糖皮质激素及抗纤维化治疗，其可通过抑制细胞炎症介质释放减轻肺泡炎症，且减轻毛细血管扩张所致水肿，可于炎症后期减少纤维细胞增生，起到延缓纤维化的作用。而 KIM 等^[15]研究显示高血清 KL-6 水平可增加 ILD 患者死亡风险($HR:2.984;P=0.016$)。另经 LEE 等^[16]研究表明高血清 KL-6 水平的患者生存期短于低血清 KL-6 水平患者(中位生存期 51 个月 *vs.* 96 个月, $P=0.019$)，这提示血清 KL-6 水平还可较好反映预后转归情况。本文动态监测了治疗前后血清 KL-6 水平，结果显示，预后良好组治疗后血清 KL-6 水平低于治疗前($P<0.05$)，预后不良组治疗后血清 KL-6 水平稍高于治疗前，但差异无统计学意义($P>0.05$)。可见病情好转及稳定的 ILD 患者血清 KL-6 水平大体呈下降趋势，而病情恶化的 ILD 患者血清 KL-6 水平呈上升趋势，而差异无统计学意义的原因可能是病情恶化患者例数过少导致。综合看来，血清 KL-6 水平可一定程度反映 ILD 预后。这与 ZHANG 等^[17]一项荟萃研究证实高血清 KL-6 水平可有效预测 ILD 进展($HR:1.98;95\%CI:1.07\sim3.67$)及死亡($HR:2.05;95\%CI:1.50\sim2.78$)有一定相似性。因本研究侧重于探讨血清 KL-6 联合改良 CRP 评分评估 ILD 病情严重程度的临床意义，未对受试者进行长期随访调查，故未证实血清 KL-6 水平与 ILD 长期预后的联系，有待进一步随访研究。

综上所述，血清 KL-6 联合改良 CRP 评分可准确评估 ILD 病情严重程度，且血清 KL-6 水平在一定程度上还可反映 ILD 预后。

参考文献

- [1] COTTIN V, TEAGUE R, NICHOLSON L, et al. The burden of progressive-fibrosing interstitial lung diseases[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 799912.
- [2] OLSON A L, PATNAIK P, HARTMANN N, et al. Prevalence and incidence of chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype in the United States estimated in a large claims database analysis[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(7): 4100-4114.
- [3] RIVERA-ORTEGA P, MOLINA-MOLINA M. Interstitial lung diseases in developing countries[J]. *Ann Glob Health*, 2019, 85(1): 4-11.
- [4] 吴玉枝. 间质性肺病患者血清结缔组织生长因子表达及与涎液化糖链抗原-6 水平的相关性[J]. *中国药物与临*

- 床, 2018, 18(12): 2182-2184.
- [5] 中华医学会病理学分会胸部疾病学组. 中国特发性肺纤维化临床-影像-病理诊断规范[J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47(2): 81-86.
- [6] 侯艳, 王亚芸, 张吕丹, 等. 补肺活血胶囊联合泼尼松治疗特发性间质性肺炎的疗效观察[J]. *中国医刊*, 2020, 55(6): 615-618.
- [7] KILINC A A, ARSLAN A, YILDIZ M, et al. Serum KL-6 level as a biomarker of interstitial lung disease in childhood connective tissue diseases: a pilot study[J]. *Rheumatol Int*, 2020, 40(10): 1701-1706.
- [8] RAGHU G, REMY-JARDIN M, MYERS J L, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(5): e44-e68.
- [9] 中国医师协会风湿免疫科医师分会. 2018 中国结缔组织病相关间质性肺病诊断和治疗专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(8): 558-565.
- [10] KISHABA T. Evaluation and management of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Investig*, 2019, 57(4): 300-311.
- [11] OGUZ E O, KUCUKSAHIN O, TURGAY M, et al. Association of serum KL-6 levels with interstitial lung disease in patients with connective tissue disease: a cross-sectional study[J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(3): 663-666.
- [12] D'ALESSANDRO M, BERGANTINI L, CAMELI P, et al. Krebs von den Lungen-6 as a biomarker for disease severity assessment in interstitial lung disease: a comprehensive review[J]. *Biomark Med*, 2020, 14(8): 665-674.
- [13] 任登华, 丁晶晶, 蔡后荣, 等. 血清 KL-6 水平在间质性肺疾病诊断中的价值研究[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2015, 14(5): 468-473.
- [14] LEE J S, LEE E Y, HA Y J, et al. Serum KL-6 levels reflect the severity of interstitial lung disease associated with connective tissue disease[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 58.
- [15] KIM H C, CHOI K H, JACOB J, et al. Prognostic role of blood KL-6 in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. *PLoS One*, 2020, 15(3): e0229997.
- [16] LEE Y S, KIM H C, LEE B Y, et al. The value of biomarkers as predictors of outcome in patients with rheumatoid arthritis-associated usual interstitial pneumonia[J]. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2016, 33(3): 216-223.
- [17] ZHANG T, SHEN P, DUAN C, et al. KL-6 as an immunological biomarker predicts the severity, progression, acute exacerbation, and poor outcomes of interstitial lung disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 745233.