

KL-6 在老年间质性肺炎中的表达及意义

丁玉洁

(南通市第二人民医院呼吸内科,江苏 南通 226000)

摘要:目的 探讨 KL-6 在老年间质性肺炎(ILD)中表达及意义。方法 选择老年患者 108 例,采用不同疾病分为间质性肺炎患者 37 例(观察组)、其他非质性肺炎患者 36 例(对照组)以及正常体检老年人 35 例(正常组),测定三组患者治疗前后的 KL-6 血清浓度,以此为指标进行对比分析。结果 正常组 KL-6 平均浓度为 $(201.17 \pm 20.37) \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$,阳性率为 0;对照组 KL-6 平均浓度为 $(299.75 \pm 37.24) \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$,阳性率为 14.33%;观察组 KL-6 平均浓度为 $(1801.26 \pm 185.36) \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$,阳性率为 83.78%,三组阳性率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前,观察组血清 KL-6 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组血清 KL-6 水平均明显降低, $P < 0.05$,且两组血清 KL-6 水平差异不明显($P > 0.05$)。血清 KL-6 浓度与 VC、FVC、 DL_{CO} ($r = -0.363, P < 0.05; r = -0.401, P < 0.05; r = -0.396, P < 0.05$) 呈负相关;血清 KL-6 浓度与 FEV_1 ($r = 0.362, P < 0.05$) 呈正相关。结论 KL-6 在老年间质性肺炎中表达较高,与患者的肺功能有较高的相关性,可作为老年间质性肺炎的诊断以及康复评价指标。

关键词: KL-6;间质性肺炎;肺功能;临床意义

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.08.036

The significance of KL-6 expression in the elderly with interstitial pneumonia

DING Yujie

(Department of Respiratory Medicine, The Second People's Hospital of Nantong, Nantong, Jiangsu 226000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the significance of KL-6 expression in the elderly with interstitial lung disease (ILD). **Methods** This research included 108 elderly patients in Nantong Second People's Hospital. All cases were divided into three groups with 37 cases of interstitial lung disease (study group), 36 patients of other pulmonary disease (control group) and 35 cases of normal healthy elderly patients (normal group). The figure of KL-6 in serum before and after treatment was the point of comparison. **Results** In the normal group, the average KL-6 concentration was $(201.17 \pm 20.37) \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$, the positive rate was 0. In the control group, the average KL-6 concentration was $(299.75 \pm 37.24) \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$, the positive rate was 14.33%. In the study group, average concentration was $(1801.26 \pm 185.36) \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$, the positive rate was 83.78%. There was a significant statistical difference between these three groups ($P < 0.05$). Before treatment, the serum level of KL-6 in study group was higher than the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum level of KL-6 in the control group and the study group decreased obviously ($P < 0.05$). And there was no significant difference between these two groups in the serum level of KL-6 ($P > 0.05$). The serum KL-6 concentration was negatively correlated with VC ($r = -0.363, P < 0.05$), FVC ($r = -0.401, P < 0.05$), DL_{CO} ($r = -0.396, P < 0.05$), while positively correlated with FEV_1 ($r = 0.362, P < 0.05$). **Conclusion** The high concentration of KL-6 in the elderly ILD patients, which closely connection with the lung function of the patients, can be used as the diagnosis and rehabilitation evaluation index of the elderly patients with interstitial pneumonia.

Key words: KL-6;Interstitial pneumonia;Pulmonary function;Clinical significance

KL-6 是与肺腺癌相关的一种抗原,它是一种大分子量糖蛋白^[1]。在正常的肺组织中,KL-6 表达于Ⅱ型肺泡细胞、呼吸性细支气管上皮细胞和支气管腺浆液细胞^[2]。血清 KL-6 能够反映肺泡损伤、Ⅱ型肺泡细胞再生和多种间质性肺疾病的活动度^[3]。临床研究表明 KL-6 高水平表达可能与肺间质性疾病、急性损伤性肺炎、肿瘤等疾病相关联,其作用机制可能是通过促进成纤维细胞增殖和迁徙,从而影

响纤维化的发生和发展^[4]。本研究通过观察血清 KL-6 水平在老年 ILD 患者中的变化,比较不同疾病 KL-6 水平的差异以及探索 KL-6 水平与肺功能的相关性,以发掘 KL-6 在老年间质性肺炎的临床诊断和疗效评估中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 9 月至 2015 年 9 月在南通市第二人民医院呼吸内科就诊的 108 例患者

的临床资料,分为老年间质性肺炎患者(观察组)、其他肺病患者(对照组)以及正常体检老年人(正常组),进行分组对照研究。正常组 35 例(男 20 例,女 15 例),年龄(60.85 ± 6.39)岁;对照组 36 例(男 20 例,女 16 例),包括慢阻肺 14 例、肺炎 11 例、支气管扩张 11 例,年龄(61.16 ± 6.51)岁,病程(8.93 ± 0.97)年;观察组 37 例(男 21 例,女 16 例),年龄(60.92 ± 6.40)岁,病程(9.12 ± 1.19)年。三组参与者年龄、性别、病程等一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

纳入标准:根据《呼吸系统疾病的诊疗指南》^[5],结合临床症状、体征、影像学、肺功能等明确诊断为老年间质性肺炎(静息或活动后气促,干咳或 Velcro 啰音,与临床症状相符的 ILD 影像学表现,肺功能检查示限制性通气和(或)肺换气功能障碍,排除自由职业、环境、药物和心功能不全引起的肺部病变)。患者年龄 60~75 岁;所有患者均通过专家伦理委员会审核,并签署知情同意书。

排除标准:合并有其他严重呼吸系统疾病的患者;合并有严重心脑血管病变的患者;肝肾功能不全的患者;有精神异常,不能配合研究的患者;进行治疗期间,不能配合实施研究方案的患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均给予抗炎、抗感染、维持电解质平衡、化痰止咳、解痉平喘、营养支持等常规治疗。

1.2.2 指标检测方法 (1)KL-6 的检测:对所有参与者治疗前清晨 8:00 空腹取静脉血,按照常规实验标准静置分离出血清,并严格按照 KL-6 ELISA 试剂盒(Yamasa 公司,日本)说明书进行操作,应用化学发光酶免疫分析(CLEIA)法检测血清 KL-6 水平,通过 LUMIPULSE G1200 全自动免疫分析仪(富士瑞必欧株式会社)进行检测。具体操作步骤为:将稀释后的血清样品或 KL-6 校准液分注到 250 μ L 结合有 KL-6 抗体的抗体结合粒子溶液中,混匀,37 $^{\circ}$ C 下孵育 10 min,去反应液,洗净后加入 250 μ L 碱性磷酸酶标记抗体,37 $^{\circ}$ C 下孵育 10 min,再次去除反应液,洗净后加入底物 200 μ L,混匀,37 $^{\circ}$ C 下反应 5 min,在 477 nm 条件下测定吸光度。根据标准校正曲线计算血清样本 KL-6 浓度。

(2)肺功能检测:运用 Master Screen Body 型肺功能仪(美国 BIO-RAD 伯乐公司)检测患者肺功能,记录各项肺功能指标。

1.3 统计学方法 运用 SPSS 22.0 软件进行统计

学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用单因素方差分析或成组 t 检验;计数资料以数值(%)表示,组间比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组一般资料比较 见表 1。

表 1 三组一般资料比较					
分组	例数	性别		年龄	病程
		男	女	/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	/ (年, $\bar{x} \pm s$)
正常组	35	20	15	60.85 ± 6.39	—
对照组	36	20	16	61.16 ± 6.51	8.93 ± 0.97
观察组	37	21	16	60.92 ± 6.40	9.12 ± 1.19
$\chi^2(t)$ 值		0.008		(0.224)	(0.587)
P 值		0.990		0.824	0.453

2.2 三组 KL-6 平均浓度比较 各疾病组与观察组的阳性率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 三组参与者的 KL-6 的平均浓度的比较			
疾病	例数	平均浓度/ $(U \cdot mL^{-1}, \bar{x} \pm s)$	阳性率/%
正常组	35	201.17 ± 20.37	0
对照组	36	299.75 ± 37.24	14.33
观察组	37	1801.26 ± 185.36	83.78
P 值		0.000	0.000

2.3 治疗前后对照组与观察组患者血清 KL-6 水平比较 治疗前,观察组的血清 KL-6 水平远远高于对照组($P < 0.05$);治疗后,两组血清 KL-6 水平均明显降低($P < 0.05$),且两组血清 KL-6 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 治疗前后两组患者血清 KL-6 水平对比($\bar{x} \pm s$)				
组别	例数	血清 KL-6 水平/ $(U \cdot mL^{-1}, \bar{x} \pm s)$		P 值
		治疗前	治疗后	
对照组	36	332.56 ± 33.86	208.12 ± 21.69	0.000
观察组	37	1801.26 ± 185.36	210.49 ± 22.58	0.000
$\chi^2(t)$ 值		48.815	0.407	
P 值		0.000	0.649	

注:组间比较为成组 t 检验,前后比较为配对 t 检验

2.4 ILD 患者血清 KL-6 浓度与肺功能指标相关性分析 血清 KL-6 浓度与 VC 呈负相关, $r = -0.363$, $P < 0.05$;血清 KL-6 浓度与 FVC 呈负相关, $r = -0.401$, $P < 0.05$;血清 KL-6 浓度与 DL_{CO} 呈负相关, $r = -0.396$, $P < 0.05$;血清 KL-6 浓度与 FEV_1 呈正相关, $r = 0.362$, $P < 0.05$ 。血清 KL-6 浓度与其他指标的相关性并不明确。见表 4,表 5。

表 4 观察组患者肺功能指标实测值/ $\bar{x} \pm s$

肺功能指标	观察组实测值	对照组实测值	正常组实测值
VC/L	1.86 ± 0.71	1.98 ± 0.95	2.01 ± 1.01
FEV ₁ /FVC/%	85.14 ± 6.74	83.76 ± 7.93	84.54 ± 8.51
FEV ₁ /L	1.53 ± 0.40	1.47 ± 0.52	1.50 ± 0.39
MVV/L·min ⁻¹	49.68 ± 17.90	51.77 ± 15.84	53.10 ± 16.38
DL _{CO} /mL·min ⁻¹	3.29 ± 1.28	3.51 ± 1.46	3.78 ± 1.37
DL _{CO} /VA	0.86 ± 0.59	0.89 ± 0.72	0.91 ± 0.82

表 5 ILD 患者血清 KL-6 浓度与肺功能指标相关性分析

肺功能指标	r 值	P 值
VC	-0.363	0.000
FVC	-0.401	0.000
FEV ₁	0.362	0.000
DL _{CO}	-0.396	0.000

注:VC 为肺活量,FVC 为用力肺活量,FEV₁ 为第 1 秒末肺活量,MVV 为每分钟最大通气量,DL_{CO} 为一氧化碳弥散量,VA 为肺泡容量

3 讨论

间质性肺炎是不同类疾病群构成的临床病理实体的总称,它主要以弥漫性肺实质、肺泡炎和间质纤维化为基本病理改变,临床表现为活动性呼吸困难,胸片可见弥漫阴影,肺功能示限制性通气障碍、弥散功能降低和低氧血症^[6]。老年人是间质性肺炎的易患人群,而且病情常易缠绵不愈。一项统计研究表明,本病以 40~70 岁人群多发,美国 ILD 的发病率为 20/10 万~40/10 万,关于 ILD 报道日见增多,其发病率也日见增长^[17]。间质性肺炎通常不是恶性的^[8],但据美国疾病控制中心统计,因炎症后肺纤维化死亡者,男性由 48.6/10 万(1979 年)上升至 50.9/10 万(1991 年),女性由 21.4/10 万上升至 27.2/10 万。另外,本病继发感染时可有黏液脓痰,伴消瘦、乏力、食欲减退、四肢关节疼痛等全身症状,急性期可伴发热^[9]。

间质性肺炎是发生在肺间质组织的炎症反应,主要侵犯支气管壁、肺泡壁,特别是支气管周围血管、周围小叶间和肺泡间隔的结缔组织,并且多呈坏死性的病变^[10]。其致病因素有吸入粉尘、药物、微生物感染和吸入气体,但大部分感染是由包括腺病毒、呼吸道合胞病毒、流感病毒等在内的病毒所致,其中尤以感染腺病毒和流感病毒较为多见,病情也比较严重,常易引起坏死性支气管炎及支气管肺炎,且病程迁延易演变为慢性肺炎^[11]。间质性肺炎的诊断主要通过病史、血液检查、光学辅助检查、以及肺功能检查和肺活检等来确诊。治疗方案则是以大剂量糖皮质激素及机械通气支持治疗为主^[12]。

Kohno 在 1987 年发现 KL-6 是一种能够识别唾液酸化的糖链的抗体,深入研究发现 KL-6 为一种高

分子黏液素样糖蛋白,主要表达于 II 型肺泡细胞和支气管上皮细胞^[13]。相关研究发现,在血清和肺泡灌洗液中,细胞损伤或再生时,KL-6 显著升高,故推测血清 KL-6 水平是反映肺损伤的一个重要指标。有研究发现,多种肺部疾病均会出现血清 KL-6 水平增高,但 KL-6 与肺间质病变的相关性最高^[14]。血清 KL-6 可在不同类型的 ILD 上表达,这为间质性肺疾病的诊断、活动性评估、以及对预后的判断提供了新的思路^[15]。与传统的放射 X 线、HRCT、肺功能等检查相比较,它具有定量检测、可重复测量、非损伤性、简单易行等特点,在临床诊断、治疗间质性肺疾病过程中有一定的优势。

本次研究发现,治疗前正常组、对照组的 KL-6 平均水平及阳性率检出率均明显低于间质性肺炎组($P < 0.05$),说明 KL-6 在老年间质性肺炎中具有较高的表达性,对间质性肺炎的诊断提供了有力的证据。治疗后,对照组与观察组血清 KL-6 水平均明显降低($P < 0.05$),且两组血清 KL-6 水平差异不明显,接近正常组的平均水平($P > 0.05$)。说明抗炎、抗感染治疗有效。血清 KL-6 浓度与 VC、FVC、DL_{CO} 呈负相关,与 FEV₁ 呈正相关($P < 0.05$),说明 KL-6 对于老年间质性肺炎的诊断以及预后评估具有较为准确的效果,这与姚莉和尤青海^[16]的研究结果一致,她们发现当自身免疫性疾病合并有 ILD 时,KL-6 非常具有应用价值。例如:系统性硬皮病合并 ILD 时,血清 KL-6 水平较单纯系统性硬皮病患者显著增加。

本实验通过对 37 例老年间质性肺炎患者进行研究分析,表明 KL-6 在老年间质性肺炎中表达较高,且与患者的肺功能有较高的相关性,可作为老年间质性肺炎的诊断以及康复评价指标。

参考文献

[1] OHSHIMO S,ISHIKAWA N,HORIMASU Y,et al. Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Respiratory Medicine, 2014, 108 (7): 1031-1039.

[2] KEYI WANG, XIANMEI HUANG, HUI LU, ZHIQUN ZHANG. A comparison of KL-6 and clara cell protein as markers for predicting bronchopulmonary dysplasia in preterm infants [J]. Disease Markers, 2014, 2014(3): 687-703.

[3] TOBIUME M, SHINOHARA T, KUNO T, et al. BCG-induced pneumonitis with lymphocytic pleurisy in the absence of elevated KL-6 [J]. BMC Pulmonary Medicine, 2014, 14(1): 1-4.

[4] 刘倩. 结缔组织病肺间质病变的临床特征及血清标志物的研究[D]. 广州:南方医科大学, 2015.

[5] 韩文铭,黄燕,刘一. 血清 KL-6 检测在 COPD 合并肺间质纤维化诊断中的意义[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(5): 812-814.