

· 论著 ·

(文章编号) 1007-0893(2021)24-0001-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.24.001

血清 KL-6 检测在儿童系统性红斑狼疮伴肺间质病变中的意义

马洁^{1,2} 王婷² 戴鸽² 蒋吴君² 宋晓翔² 封其华² 李晓忠² 盛茂² 严永东^{2*}

(1. 常熟市梅李人民医院, 江苏 常熟 215511; 2. 苏州大学附属儿童医院, 江苏 苏州 215003)

〔摘要〕 **目的:** 探讨血清涎液化糖链抗原-6 (KL-6) 在系统性红斑狼疮 (SLE) 伴肺间质病变 (ILD) 儿童中的变化及临床意义。**方法:** 选择 2016 年 11 月至 2018 年 11 月在苏州大学附属儿童医院住院的 15 例 SLE 合并 ILD 患儿作为 SLE-ILD 组, SLE-非 ILD 患儿 19 例作为 SLE-非 ILD 组, 同时另选取在苏州大学附属儿童医院体检的健康儿童 32 例作为健康对照组, 利用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测三组儿童的血清 KL-6 水平并进行比较, 绘制受试者工作特征曲线 (ROC) 分析 KL-6 对 SLE 合并 ILD 的诊断效能。**结果:** SLE-ILD 组、SLE-非 ILD 组和健康对照组儿童血清 KL-6 检测结果分别为 339.14 (320.12, 380.71) U · mL⁻¹、139.73 (86.86, 190.59) U · mL⁻¹ 和 99.43 (76.71, 180.14) U · mL⁻¹, SLE-ILD 组显著高于 SLE-非 ILD 组和健康对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。KL-6 的 ROC 曲线下面积为 0.907, 最佳诊断阈值为 201.118 U · mL⁻¹, 灵敏度为 0.867, 特异度为 0.882。**结论:** 血清 KL-6 可作为预测 SLE-ILD 发生的生物标志物, 其诊断效能较高。

〔关键词〕 系统性红斑狼疮; 肺间质病变; 涎液化糖链抗原; 儿童

〔中图分类号〕 R 593.24^{†3}; R 563.1; R 392.7 **〔文献标识码〕** A

The Significance of Serum KL-6 Detection in Children Suffering from Systemic Lupus Erythematosus with Interstitial Lung Disease

MA Jie^{1,2}, WANG Ting², DAI Ge², JIANG Wu-jun², SONG Xiao-xiang², FENG Qi-hua², LI Xiao-zhong², SHENG Mao², YAN Yong-dong^{2*}

(1. Changshu Meili People's Hospital, Jiangsu Changshu 215511; 2. The Children's Hospital Affiliated to Soochow University, Jiangsu Suzhou 215003)

〔Abstract〕 **Objective** To investigate the changes and clinical significance of serum krebs von den lungen-6 (KL-6) in children with systemic lupus erythematosus (SLE) with interstitial lung disease (ILD). **Methods** 15 children with SLE and ILD who were hospitalized in the Children's Hospital Affiliated to Soochow University from November 2016 to November 2018 were selected as the SLE-ILD group, and 19 children with SLE-non-ILD were selected as the SLE-non-ILD group. Thirty-two healthy children who were examined in the Children's Hospital Affiliated to Soochow University were selected as the healthy control group. The serum KL-6 levels of the three groups of children were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and compared, and the receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn to analyze the diagnostic efficacy of KL-6 for SLE combined with ILD. **Results** The results of serum KL-6 in the SLE-ILD group, SLE-non-ILD group and healthy control group were 339.14 (320.12, 380.71) U · mL⁻¹, 139.73 (86.86, 190.59) U · mL⁻¹ and 99.43 (76.71, 180.14) U · mL⁻¹ respectively, the SLE-ILD group was significantly higher than that in the SLE-non-ILD group and the healthy control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The area under the ROC curve of KL-6 is 0.907, the best diagnostic threshold is 201.118 U · mL⁻¹, the sensitivity was 0.867 and the specificity was 0.882. **Conclusion** Serum KL-6 can be used as a biomarker to predict the occurrence of SLE-ILD, and its diagnostic efficiency is high.

〔Key Words〕 Systemic lupus erythematosus; Interstitial lung disease; Krebs von den lungen-6; Children

〔收稿日期〕 2021 - 10 - 12

〔基金项目〕 国家自然科学基金项目资助课题 (81870006)

〔作者简介〕 马洁, 女, 主治医师, 主要研究方向是呼吸系统疾病。

〔*通信作者〕 严永东 (E-mail: yyd3060@126.com)

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是儿童中较常见的一种自身免疫性结缔组织疾病, 常累及全身多个脏器和系统^[1-2]。由于肺部血管和结缔组织丰富, 故成为最易受累的器官之一。肺间质病变 (interstitial lung disease, ILD) 是一组病因不明的慢性肺部疾病, 其特征是炎症和/或纤维化, 导致肺泡壁增厚和变形, 从而导致气体交换受阻, 是除胸膜炎、狼疮性肺炎、肺水肿、肺动脉高压外最常见的肺脏受累表现^[3]。早期由于缺乏特异性的症状和体征, 易被漏诊和误诊, 晚期可能出现肺纤维化而预后极差。因此, 早期识别并进行早期干预显得尤为重要。

血液生物标志物已被积极研究以预测 ILD 的严重程度、治疗反应和疾病进展。涎液化糖链抗原-6 (krebs von den lungen-6, KL-6) 是一种在支气管上皮细胞和肺泡上皮细胞表达的高分子糖蛋白 (分子量 200000), 相关研究发现^[3], 在 ILD 患者中, II 型肺泡上皮细胞的再生和增殖使 KL-6 的表达增加, 并与组织的纤维化损伤程度呈正相关。在本研究中, 笔者检测了 SLE 合并 ILD 进展的患者、SLE 没有 ILD 进展的患者及健康对照儿童血液中生物标志物 KL-6 的浓度。观察到的血清生物标志物浓度变化与患者不同疾病之间的关系, 表明生物标志物作为诊断 SLE 合并 ILD 的替代临床措施是有价值的, 具体如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2016 年 11 月至 2018 年 11 月在苏州大学附属儿童医院住院的 34 例患儿作为研究对象, 根据是否合并 ILD, 分为 15 例 SLE 合并 ILD 患儿作为 SLE-ILD 组, SLE-非 ILD 患儿 19 例作为 SLE-非 ILD 组, 同时另选取在苏州大学附属儿童医院体检的健康儿童 32 例作为健康对照组。SLE-ILD 组男 4 例, 女 11 例, 年龄 (133.73 ± 27.49) 个月; SLE-非 ILD 组男 3 例, 女 16 例, 年龄 (137.87 ± 44.06) 个月; 健康对照组男 14 例, 女 18 例, 年龄 (100.09 ± 45.92) 个月。三组儿童的年龄、性别等一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.1.1 纳入标准 年龄 < 12 岁; SLE-ILD 组患儿符合 ILD^[4] 和 SLE^[5] 的诊断标准, SLE-非 ILD 组仅符合 SLE 的诊断标准。

1.1.2 排除标准 (1) 曾患肺结核或结核感染者; (2) 有结节病、肺部肿瘤者; (3) 有支气管炎、支气管肺炎、支气管哮喘、支气管扩张等呼吸系统疾病者; (4) 由药物或环境因素引起肺部病变者。

1.2 影像学检查与放射诊断

患儿入院后进行计算机断层扫描 (computer tomography,

CT) 完成图像数据的采集, 由 2 名以上经验丰富的放射科医师同时阅片, 对有肺部病变者由临床医师结合临床特征进行复读合议。

1.3 标本采集

所有患儿在入院 24 h 内, 自肘部正中静脉抽取 3~4 mL 空腹静脉血, 置于 5 mL 肝素抗凝管中, 采集 2 h 内采用 2000 r · min⁻¹ 的离心机离心 15 min, 分离血清, 置于 1.0 mL EP 管中, 冻存于 -80 °C 冰箱中备测。

1.4 观察指标

利用酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 测定各组儿童的血清 KL-6 的水平。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件进行数据处理, 计量资料符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两两比较采用 t 检验, 不符合正态分布的计量资料采用中位数 (四分位数) 表示, 两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验, 计数资料用百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验、校正 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。根据血清 KL-6 水平绘制受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC), 计算曲线下面积, 分析 KL-6 的诊断最佳阈值及灵敏度、特异度。

2 结果

2.1 三组儿童的血清 KL-6 水平比较

SLE-ILD 组患儿的 KL-6 水平明显高于 SLE-非 ILD 组和健康对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); SLE-非 ILD 组和健康对照组的 KL-6 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 三组儿童的血清 KL-6 水平比较
($M (P_{25}, P_{75})$, U · mL⁻¹)

组别	n	KL-6
健康对照组	32	99.43(76.71,180.14)
SLE-非 ILD 组	19	139.73(86.86,190.59)
SLE-ILD 组	15	339.14(320.12,380.71) ^a

与健康对照组、SLE-非 ILD 组比较, ^a $P < 0.05$
注: KL-6 一涎液化糖链抗原

2.2 KL-6 诊断 SLE 合并 ILD 的效能分析

利用本研究 15 例 SLE-ILD 及 19 例 SLE-非 ILD 患儿血清 KL-6 浓度绘制 ROC 曲线, 曲线下面积为 0.907, 95 % CI (0.798, 1.000), $P < 0.01$, 见图 1。根据 ROC 曲线分析得出: 血清 KL-6 诊断 SLE 合并 ILD 的最佳阈值为 201.118 U · mL⁻¹, 灵敏度为 0.867, 特异度为 0.882。

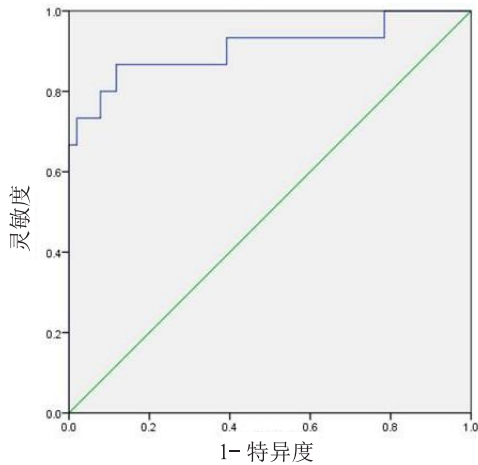


图 1 血清 KL-6 诊断 SLE-ILD 的 ROC 曲线

3 讨论

SLE 是一种累及多器官的自身免疫性疾病。肺是较常见的受累器官，ILD 是 SLE 常见的合并症，也是患儿预后不良的重要因素之一^[6-7]。SLE 引发 ILD 的发病机制尚不清楚。尽管临床-放射-病理学 (clinic-radiologic-pathologic, C-R-P) 三位一体的诊断模式已成共识^[5]。但是由于 SLE-ILD 早期呼吸道表现比较隐匿甚至缺如，尽管它可能在急性肺炎发作之前发生。慢性干咳、呼吸困难、复发性胸膜炎性胸痛和运动耐力下降是常见的主诉，影像学表现复杂多变、重复扫描会导致更多的辐射暴露，国内肺活检病理检查开展极少等因素，给 SLE-ILD 早期诊断带来很大挑战^[6]。

有研究发现 KL-6 在一些 ILD 患者肺泡灌洗液中的表达高于正常人^[8]。此后越来越多的研究证实，其在类风湿关节炎、干燥综合征、皮炎等结缔组织病伴发的 ILD 中表达升高，且在血清和肺泡灌洗液中同步^[8-9]。KL-6 是一种黏液性高分子量糖蛋白，最近被揭示为一种有用的血清生物标志物，可用于疾病进展和严重程度的预后。KL-6 在增殖的 II 型肺泡上皮细胞上高表达。ILD 患者血清 KL-6 水平升高可能是由于肺泡毛细血管破坏后通透性增加导致 KL-6 产生增加，导致受累肺中肺泡 II 型肺细胞再生。血清生物标志物的检测可以反映分子从肺泡到毛细血管的渗漏程度^[8]。因此，KL-6 作为反映 ILD 肺部损伤的血清学标志物，获得广泛关注。在本研究中，SLE-ILD 组血清 KL-6 水平显著高于 SLE-非 ILD 组及健康对照组。提示 KL-6 水平升高与 ILD 发生有一定的相关性。

有报道示^[10]，几乎所有 ILD 患者血清中的 KL-6 都是升高的，故 KL-6 也是判断疾病严重程度的敏感指标。Jiang 等人研究报道在 ILD 患者与健康对照组相比，ILD 患者血清 KL-6 的基线水平显著升高^[11]。血清 KL-6 水平在疾病进展患者中显著升高。在本研究中，笔者根据 15 例 SLE-ILD 及

19 例 SLE-非 ILD 患儿血清 KL-6 浓度绘制 ROC 曲线，结果显示：曲线下面积为 0.907，95% CI (0.798, 1.000)， $P < 0.01$ ，血清 KL-6 诊断 SLE 合并 ILD 的最佳阈值为 $201.118 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，灵敏度为 0.867，特异度为 0.882，表明血清 KL-6 可作为预测 SLE-ILD 的生物标志物，具有较高的诊断效能。但本研究仅为本单位少量样本的回顾性分析，缺少详细的随访，具有一定的局限性。另外，入组的大多数患儿的病情为轻中型，缺乏严重病例资料，可能影响了诊断的阈值，需在今后的研究中进行完善。

[参考文献]

- (1) 王金菊, 王文棣, 孙裕平. 系统性红斑狼疮患儿脑利肽和肌钙蛋白水平的变化 (J). 中国小儿急救医学, 2011, 18(2): 156-157.
- (2) Brunner HI, Huggins J, Klein-Gitelman MS. Pediatric SLE --towards a comprehensive management plan (J). Nat Rev Rheumatol, 2011, 7(4): 225-233.
- (3) Chen Y, Wang Y, Chen X, et al. Association of Interstitial Lung Disease With Clinical Characteristics of Chinese Patients With Systemic Lupus Erythematosus (J). Arch Rheumatol, 2020, 35(2): 239-246.
- (4) 中华医学会儿科学分会呼吸学组全国儿童弥漫性肺实质疾病/肺间质疾病协作组. 儿童肺间质疾病诊断程序专家共识 (J). 中华儿科杂志, 2013, 51(2): 101-102.
- (5) 曾小峰, 陈耀龙. 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南 (J). 中华内科杂志, 2020, 68(3): 172-185.
- (6) Deng L, Chen Y, Hu X, et al. Case Report: Successful Treatment of Refractory Interstitial Lung Disease With Cyclosporine A and Pirfenidone in a Child With SLE (J). Front Immunol, 2021, 12(1): 708463.
- (7) 陈晓芳, 杨敏, 赵进军, 等. 系统性红斑狼疮合并间质性肺炎的临床特征及相关危险因素分析 (J). 重庆医学, 2018, 47(11): 1460-1464.
- (8) Kinoshita F, Hamano H, Harada H, et al. Role of KL-6 in evaluating the disease severity of rheumatoid lung disease: comparison with HRCT (J). Respir Med, 2004, 98(11): 1131-1137.
- (9) Kodera M, Hasegawa M, Komura K, et al. Serum pulmonary and activation-regulated chemokine/CCL18 levels in patients with systemic sclerosis: a sensitive indicator of active pulmonary fibrosis (J). Arthritis Rheum, 2005, 52(9): 2889-2896.
- (10) Satoh H, Kurishima K, Ishikawa H, et al. Increased levels of KL-6 and subsequent mortality in patients with interstitial lung diseases (J). J Intern Med, 2006, 260(5): 429-434.
- (11) Jiang Y, Luo Q, Han Q, et al. Sequential changes of serum KL-6 predict the progression of interstitial lung disease (J). J Thorac Dis, 2018, 10(8): 4705-4714.