

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170253

乳胶凝集法检测唾液酸化糖链抗原 KL-6 的性能观察及其对间质性肺病的诊断价值

吴悦, 吴炯, 王蓓丽*, 郭玮, 潘柏申

复旦大学附属中山医院检验科, 上海 200032

[摘要] **目的:**探讨乳胶凝集法检测唾液酸化糖链抗原 KL-6 的性能,并评估 KL-6 对间质性肺病的诊断价值。**方法:**检测 44 例表面健康人血清 KL-6 水平,验证试剂盒厂商提供的参考区间。比较间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)组、其他肺病组和表面健康人组血清 KL-6 水平,通过绘制 ROC 曲线评价 KL-6 对 ILD 的诊断性能。**结果:**44 例表面健康人血清 KL-6 水平有 43 例在厂商提供的参考范围内($>90\%$),通过验证。ILD 组、其他肺病组和表面健康人组 KL-6 中位浓度分别为 824 (187.9~8 214)、246 (101~2 129)、168 (98~416) U/mL,差异有统计学意义($P<0.001$)。以 500 U/mL 为临界值, KL-6 诊断 ILD 灵敏度和特异度分别为 75%、89.8%。KL-6 诊断 ILD 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.852 (95%CI 0.793 ~ 0.911, $P<0.0001$)。**结论:**乳胶凝集法检测血清 KL-6 的性能符合要求;KL-6 对 ILD 具有较好的诊断效能,是潜在的诊断指标。

[关键词] KL-6;乳胶凝集法;间质性肺病;诊断价值

[中图分类号] R-331 **[文献标志码]** A

Efficiency of latex agglutination method in detecting Krebs von den Lungen-6 and its diagnostic value in patients with interstitial lung disease

WU Yue, WU Jiong, WANG Bei-li*, GUO Wei, PAN Bai-shen

Department of Clinical Laboratory, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To explore the detect in efficiency of Krebs von den Lungen-6 (KL-6) by latex agglutination method and evaluate its diagnostic value in patients with interstitial lung disease. **Methods:** The serum KL-6 levels of 44 healthy subjects were detected, and the reference interval provided by the kit manufacturer was verified. Serum KL-6 levels were compared between the ILD group, the other lung diseases group and the healthy subjects group. The diagnostic value of KL-6 for interstitial lung disease (ILD) was evaluated by drawing the ROC curve. **Results:** The serum KL-6 level of 43 in 44 healthy people ($>90\%$) was within the reference range provided by the manufacturer. The median concentrations of KL-6 in the ILD group, the other lung diseases group and the healthy subjects group were 824 (187.9-8 214), 246 (101-2 129), and 168 (98-416) U/mL, respectively, and the differences were statistically significant ($P<0.001$). The sensitivity and specificity of KL-6 in diagnosis of ILD was 75% and 89.8%, respectively, with 500 U/mL as the cutoff value. The area under the ROC curve (AUC) of KL-6 for ILD diagnosis was 0.852 (95% CI 0.793-0.911, $P<0.0001$). **Conclusions:** The latex agglutination method for detecting serum KL-6 has good performance and KL-6 is a potential diagnostic index of ILD.

[Key Words] Krebs von den Lungen-6; latex agglutination method; interstitial lung disease; diagnostic value

间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)是一组疾病的统称,以多种形式的肺间质炎症和纤维化为特征,包括特发性间质性肺炎、胶原血管病引起的间质性肺炎、过敏性肺炎、放射性肺炎、急性呼吸窘迫综合征等。ILD 多为散发,见于各年龄组,以 40~70 岁较多见,各国 ILD 发病率为(20~40)/10

万人^[1-3]。

临床上诊断 ILD 常用高分辨率计算机断层扫描、支气管镜检查(和)肺活检来确诊 ILD,用肺功能检测来监控疾病活动性和 ILD 患者预后。然而,这些检查需要特定的医疗设备,且会给患者带来较强的不适感。而目前国内 ILD 实验室检查中尚缺

[收稿日期] 2017-03-27

[接受日期] 2017-07-06

[基金项目] 上海市卫生和计划生育委员会重要薄弱学科建设项目(2015ZB0201)。Supported by Key Developing Disciplines of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (2015ZB0201)。

[作者简介] 吴悦,技师。E-mail: wu.yue@zs-hospital.sh.cn

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-64041990-2376, E-mail: wang.beili1@zs-hospital.sh.cn

乏具有高灵敏度(>80%)和高特异度(>90%)的指标^[4]。

KL-6 是一种唾液酸化糖链抗原,属于Ⅱ类跨膜高相对分子质量黏蛋白(MUC),主要由增殖、受激发或受损的Ⅱ型肺泡上皮细胞分泌,对判断Ⅱ型肺泡上皮细胞的功能有特异性。乳胶凝集法检测 KL-6 易操作、成本低、重复性高、侵入性低。目前国内鲜有用乳胶凝集法检测血清 KL-6 的性能及其对 ILD 诊断价值的相关研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 3 月至 2016 年 7 月在复旦大学附属中山医院经病理、影像和临床确诊为 ILD 的患者 80 例,作为 ILD 组。其中,男性 38 例,女性 42 例;年龄 36~89 岁,平均(64.83±16.45)岁。

选择同期在复旦大学附属中山医院住院的肺癌(23 例)、肺结节(31 例)、非间质性肺炎(14 例)、肺隐球菌病(4 例)、肺结核(4 例)、肺栓塞(2 例)、支气管炎(5 例)患者共 83 例作为其他肺病组。其中,男性 47 例,女性 36 例;年龄 26~85 岁,平均年龄(57.14±17.24)岁。排除 ILD 可能,且年龄、性别的分布情况与 ILD 组相匹配。

选择 2016 年 3 月在复旦大学附属中山医院体检中心排除肺部疾病进行体检的健康人 44 例,作为表面健康人组。其中,男性 24 例、女性 20 例;年龄 35~82 岁,平均(55.14±26.24)岁。排除 ILD 病史,年龄、性别与疾病组相匹配。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 血清 KL-6 检测采用唾液酸化糖链抗原检测试剂盒(乳胶凝集法,批号:C002)以及 Hitachi 型全自动 7600 生化分析仪。步骤如下:使用惰性分离胶真空管,采集各组患者静脉血 5 mL,室温下自然凝集 10 min,4~8℃、7 610×g 离心 10 min。新鲜标本于 2 h 内检测。批间实验使用的混合标本于 -80℃ 保存,检测前于 15~30℃ 解冻,并于 24 h 内检测。

1.2.2 生物参考区间的验证 统计 44 例表面健康人的血清 KL-6 检测结果。根据美国临床和实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)C28-A2 标准,如果检测结果不超过 10%在厂家建议的参考区间以外,则厂商提供的参考区间通过验证。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 和 GraphPad

Prism 5 进行数据分析。3 组间 KL-6 水平的比较采用 Mann-Whitney 检验。利用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评估 KL-6 对 ILD 的诊断价值。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 生物参考区间验证 44 例表面健康人中,只有 1 例 KL-6 的检测值不在试剂盒提供的生物参考区间内(105~435 U/mL),符合率为 97.7%(图 1),说明试剂盒提供的生物参考区间结果可采用。

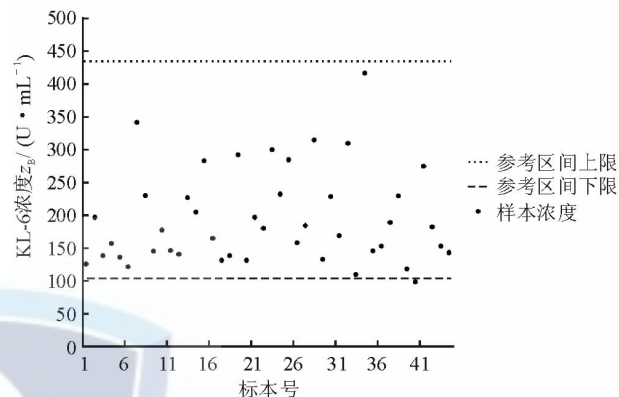


图 1 表面健康人血清 KL-6 浓度的分布

2.2 3 组 KL-6 浓度比较 207 例入组对象中,男性 109 例,女性 98 例。ILD 组、其他肺病组和表面健康人 KL-6 中位浓度分别为 824(187.9~8 214)、246(101~2 129)、168(98~416) U/mL,差异有统计学意义(图 1)。ILD 组 KL-6 水平大于其他两组($P<0.001$),其他肺病组 KL-6 水平大于表面健康人组($P<0.01$)。

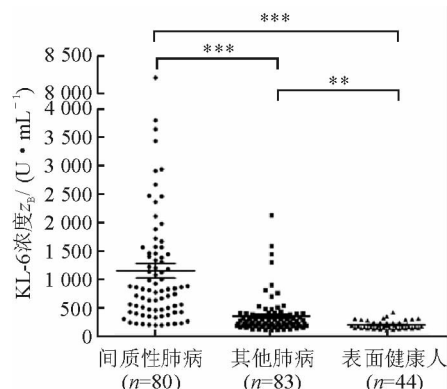


图 2 3 组人群 KL-6 的浓度比较

** $P<0.01$, *** $P<0.001$

2.3 诊断价值评估 KL-6 诊断 ILD 的 ROC 曲线下面积为 0.852。以 500 U/mL 为临界值, KL-6 诊断 ILD 的灵敏度和特异度分别为 75.0%、89.8%(图 3)。

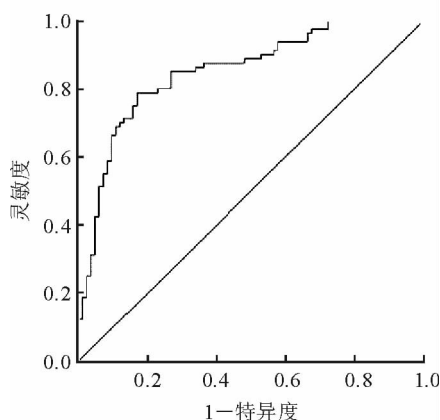


图 3 KL-6 诊断 ILD 的 ROC 曲线

3 讨论

乳胶凝集法检测 KL-6 试剂盒厂商推荐的 KL-6 浓度的参考区间是依据 171 例日本表面健康志愿者的检测结果所建立的,但参考范围会随地区、人种及年龄等改变。本研究中,中国人群的 KL-6 参考区间与日本人群相近,厂商提供的参考区间得到验证。通过比较 ILD 组、其他肺病组与表面健康人组得出:KL-6 对 ILD 的诊断,对 ILD 与非间质性肺病的鉴别诊断具有一定的参考价值。

ILD 以弥漫性肺实质、肺泡炎和间质纤维化为基本病理改变,其种类多样。目前缺乏理想的 ILD 血清学标志物。KL-6 主要由Ⅱ型肺泡上皮细胞分泌,定位于Ⅱ型上皮细胞、支气管上皮细胞的细胞质和细胞膜,部分细支气管基底细胞、Clara 细胞的细胞质,支气管腺细胞也有表达。当出现 ILD 时,Ⅱ型肺泡上皮细胞大量增殖,释放大量的 KL-6 入血,导致血清 KL-6 升高^[5]。本研究中,ILD 组患者血清 KL-6 大于其他两组($P < 0.01$)。

除 KL-6 外,常用的 ILD 血清学标志物还有 SP-A、SP-D、MCP-1。本研究中 KL-6 诊断 ILD 的 AUC 为 0.852,优于有关研究^[6]中 SP-A、SP-D、MCP-1 的诊断效能。有研究表明,肺组织的纤维化损伤程度越严重,KL-6 的水平越升^[7],且 ILD 患者血清及肺泡灌洗液中 KL-6 水平较健康人和其他呼吸系统疾病患者明显升高^[8]。在 ILD 中,KL-6 不仅可作为诊断的参考指标,而且对评估疾病活动性和预后具有重要作用^[9]。

此外,细菌性肺炎患者血清 KL-6 水平不会升高^[10],但细菌性肺炎及肺结核患者血清 SP-A 和 SP-D 升高^[11],表明 KL-6 诊断 ILD 有一定优越性。但是,肺纤维化感染(军团菌肺炎、严重肺结核、卡氏肺孢子虫肺炎等)和恶性肿瘤患者血清 KL-6 也会升高^[12-13]。

综上所述,血清 KL-6 在检测 ILD 中具有高灵敏度和特异度,是 ILD 诊断、监测和预后较好的指标,具有较高的临床应用价值,但本研究并未对治疗前后的 KL-6 水平变化进行分析,无法探讨疾病活动度与 KL-6 的相关性。此外,本研究对其他非 ILD 组未进行细分且样本量较小。因此,不同阶段 ILD 患者中的血清 KL-6 水平有待进一步扩大样本量进行研究。

参考文献

- [1] VALEYRE D, FREYNET O, DION G, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases[J]. Presse Med, 2010,39(1):53-59.
- [2] KARAKATSANI A, PAKAKOSTA D, RAPTIS A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece[J]. Respir Med, 2009,103(8):1122-1129.
- [3] MUSELLIM B, OKUMUS G, UZASLAN E, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey[J]. Clin Respir J, 2014,8(1): 55-62.
- [4] HU Y, WANG L S, JIN Y P, et al. Serum Krebs von den Lungen-6 level as a diagnostic biomarker for interstitial lung disease in Chinese patients[J]. Clin Respir J, 2017,11(3): 337-345.
- [5] SUWABE A. Lung injury and serum markers[J]. Rinsho Byori, 2002,50(11):1061-1066.
- [6] OHNISHI H, YOKOYAMA A, KONDO K, et al. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002,165(3):378-381.
- [7] 王妍亭,颜浩,韩娟,等. KL-6 在部分肿瘤及间质性肺病中的应用进展[J]. 临床肺科杂志, 2017,22(2):339-343.
- [8] YANABA K, HASEGAWA M, TAKEHARA K, et al. Comparative study of serum surfactant protein-D and KL-6 concentrations in patients with systemic sclerosis as markers for monitoring the activity of pulmonary fibrosis [J]. J Rheumatol, 2004,31(6):1112-1120.
- [9] KONDO T, HATTORI N, ISHIKAWA N, et al. KL-6 concentration in pulmonary epithelial lining fluid is a useful prognostic indicator in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Respir Res, 2011, 12: 32.
- [10] JANSSEN R, SATO H, GRUTTERS J C, et al. Study of Clara cell 16, KL-6, and surfactant protein-D in serum as disease markers in pulmonary sarcoidosis[J]. Chest, 2003, 124(6):2119-2125.
- [11] HAMAI K, IWAMOTO H, ISHIKAWA N, et al. Comparative study of circulating MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A, and SP-D as disease markers of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Dis Markers, 2016, 2016:4759040.
- [12] GUO W L, ZHOU Z Q, CHEN L, et al. Serum KL-6 in pulmonary alveolar proteinosis: China compared historically with Germany and Japan[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(2):287-295.
- [13] HAMADA H, KOHNO N, YOKOYAMA A, et al. KL-6 as a serologic indicator of pneumocystis carinii pneumonia in immunocompromised hosts[J]. Intern Med, 1998, 37(3): 307-310.