

# 血清涎液化糖链抗原-6 检测 在矽肺病早期预防中的价值

王文美, 宋海燕, 庞燕, 季晓庆

南京市职业病防治院, 江苏 南京 210019

**摘要:** **目的** 探讨血清涎液化糖链抗原-6(Krebs von den Lungen-6, KL-6)水平在矽肺病早期预防中的价值。 **方法** 在 2015 年 7 月-2016 年 12 月于南京市职业病防治院体检、申请职业病诊断及住院的患者中搜集无粉尘接触史的正常人群、有矽尘接触史但尚无临床表现的人群、有矽尘接触史且已有临床表现但尚未构成诊断的人群、明确诊断的矽肺患者共 4 组人群,采用酶联免疫吸附法测定每组 KL-6 水平,并进行组间比较;比较不同病理分期矽肺组患者 KL-6 水平。 **结果** (1)有临床表现的接尘组 KL-6 浓度高于无临床表现的接尘组、矽肺组以及无接尘正常组,差异有统计学意义(均  $P < 0.001$ );无临床表现的接尘组 KL-6 浓度高于矽肺组及无接尘正常组,差异有统计学意义(均  $P < 0.001$ );同时矽肺组 KL-6 浓度高于无接尘正常组,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。 (2)利用 ROC 曲线得出 KL-6 的最佳临界值为 1.79 ng/ml,此时 KL-6 预防矽肺病的最佳敏感性、特异性分别为 70.0%、93.3%。不同分期矽肺患者 KL-6 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。 **结论** KL-6 可作为矽肺病早期预防的一个参考指标,警戒接尘工人早期预防,避免肺部纤维化不可逆转的形成,具有一定的临床预防价值。

**关键词:** 矽肺; 血清涎液化糖链抗原-6; ROC 曲线; 早期预防

**中图分类号:** R135.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2018)12-1528-03 DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2018.12.035

矽肺病是我国主要职业病之一,是由于长期吸入含游离二氧化硅粉尘导致肺组织弥漫性纤维化而引发的一种慢性疾病,是由多种细胞因子、趋化因子参与的肺组织损伤与修复的结果<sup>[1]</sup>。近年来研究发现,血清标志物涎液化糖链抗原-6(Krebs von den Lungen-6, KL-6),可以对纤维母细胞产生很强的趋化作用,促进成纤维细胞增殖及迁徙,从而引导病变组织纤维化的发生发展<sup>[2]</sup>。KL-6 是 II 型肺泡上皮细胞膜上的一种糖蛋白,可以从 II 型肺泡上皮细胞脱落进入肺泡腔和血液中。在肺泡损伤初期, I 型肺泡上皮细胞凋亡后,肺泡基底膜上的 II 型上皮细胞大量再生,表达 KL-6 水平明显增加<sup>[3]</sup>,同时 KL-6 协同其它活性分子如细胞外基质、细胞因子等诱导成纤维细胞迁移、积聚在受损伤的肺泡腔,参与肺部纤维化形成,并且这种升高与肺组织纤维化损伤的程度呈正相关<sup>[4]</sup>。鉴于此,本研究通过检测矽肺患者及接尘者血清中 KL-6 水平,探讨其在矽肺病早期预防中可能存在的应用价值。

## 1 对象与方法

**1.1 调查对象** 在 2015 年 7 月-2016 年 12 月于南京市职业病防治院体检、申请职业病诊断及住院的患

者中搜集无粉尘接触史的正常人群(正常组)、有矽尘接触史但尚无临床表现的人群(无临床表现的接尘组)、有矽尘接触史且已有临床表现但尚未构成诊断的人群(有临床表现的接尘组)、明确诊断的矽肺患者共四组男性人群(矽肺组)。其中正常组:在参与体检人群中筛选,无粉尘接触史,无咳嗽、气促、胸闷、胸痛及呼吸困难等症状,且经过抽血、X 片、心电图等检查,证实无明显心脑血管疾病、肺结核及其他肺部损伤及感染的疾病;无临床表现的接尘组:在有矽尘接触史的体检人群中筛选,余条件同第一组;有临床表现的接尘组:有矽尘接触史且已有咳嗽、气促、胸闷、胸痛或呼吸困难的临床表现但尚未构成矽肺诊断的人群,在门诊病人、职业健康体检病人及申请矽肺职业病诊断的人群中筛选,此组人群均经过专家组审阅病人胸片,评定未达到矽肺病诊断标准,并排除心脑血管疾病、肺结核及其他肺部损伤及感染的疾病;矽肺组:在住院病人及申请矽肺职业病诊断的人群中筛选,经过专家组审阅胸片确诊,并排除心脑血管疾病、肺结核及其他肺部损伤及感染的疾病。本试验符合赫尔辛基宣言,所有试验对象入组前均签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 检查方法** 所有观察对象均经过采血、X 胸片、心电图等检查排除了心脑血管疾病、肺结核及其他肺部损伤及感染的疾病。所有矽肺患者均经过南京市

**基金项目:**南京市医学科技发展项目(YKK15190)

**作者简介:**王文美(1987-),女,江苏南京人,硕士研究生,主治医师,主要从事职业病防治工作。

职业病防治院职业病鉴定专家小组审核并确诊。并参考美国胸科协会对呼吸系统疾病设计的调查问卷,对观察对象的一般情况(姓名、年龄、吸烟情况等)、职业史(工种、工龄、职业变动史等)及既往病史等情况进行详细的调查记录。依据 GBZ 70-2015《职业性尘肺病的诊断》通过影像学检查对矽肺组患者进行分期,检测不同分期患者 KL-6 水平。

1.2.2 KL-6 检测 将观察对象外周静脉血经离心后取血清,保存于-20℃冻存。使用北畅生物科技有限公司提供的试剂盒,依照说明书采用酶联免疫吸附法,用标准曲线计算样本 KL-6 的浓度(ng/ml)。

1.3 统计学处理 运用 SPSS 19.0 统计软件进行统计分析。计量资料组间比较时,若数据服从正态性及方差齐性,则采用方差分析;若总体有差异,组间两两比较可采用 LSD-*t* 检验。计数资料采用 $\chi^2$  检验。同时应用 ROC 曲线判定 KL-6 浓度在矽肺病早期预防中的价值。检验水准  $\alpha=0.05$ (双侧)。

2 结果

2.1 一般情况 共纳入 226 例研究对象,均为男性,分为:(1)无接尘组:共 60 例,平均年龄(67.47±6.27)岁,吸烟率 56.7%;(2)无临床表现接尘组:共 60 例,平均年龄(36.43±10.59)岁,吸烟率 51.7%;(3)有临床表现接尘组:共 56 例,平均年龄(38.89±11.28)岁,吸烟率 51.8%;(4)矽肺组:共 50 例,平均年龄(76.76±7.11)岁,吸烟率 56.0%。4 组比较,年龄差异有统计学意义( $F=273.514, P<0.001$ ),吸烟率差异无统计学意义( $\chi^2=1.072, P=0.784$ )。

2.2 各组血清 KL-6 检测比较 见表 1。由于 4 组研究对象年龄差异有统计学意义,故将年龄作为协变量进行协方差分析。经统计分析,各组 KL-6 浓度总体比较差异有统计学意义( $F=322.298, P<0.001$ ),其中有临床表现的接尘组 KL-6 浓度高于无临床表现的接尘组、矽肺组以及无接尘正常组,差异有统计学意义(均  $P<0.001$ )。无临床表现的接尘组 KL-6 浓度高于矽肺组及无接尘正常组,差异有统计学意义(均  $P<0.001$ )。同时矽肺组 KL-6 浓度高于无接尘正常组,差异有统计学意义( $P<0.001$ )。

2.3 KL-6 临界值的效率研究 以无临床表现接尘组和有临床表现接尘组两组人群作为分析人群,建立受试者工作特性曲线(ROC 曲线)(图 1),计算曲线下面积(AUC 值)为 0.892(95%CI: 0.836~0.948,  $P<0.001$ ),获得不同 KL-6 切点值下灵敏度与特异度(表 2),计算 Youden 指数(Youden 指数=灵敏度+特异度-

1),得到 KL-6 的最佳临界值为 1.79 ng/ml,此时对应的敏感性、特异性分别为 70.0%、93.3%。

表 1 各组血清 KL-6 检测结果比较

组别	例数	平均浓度(ng/ml, $\bar{x}\pm s$ )
正常组	60	1.06±0.19
无临床表现的接尘组	60	1.65±0.10 <sup>ab</sup>
有临床表现的接尘组	56	1.87±0.15 <sup>abc</sup>
矽肺组	50	1.16±0.19 <sup>e</sup>

注:与正常组相比, a  $P<0.001$ , e  $P<0.01$ ; b 与矽肺组相比,  $P<0.001$ ; c 与无临床表现的接尘组相比,  $P<0.001$ 。

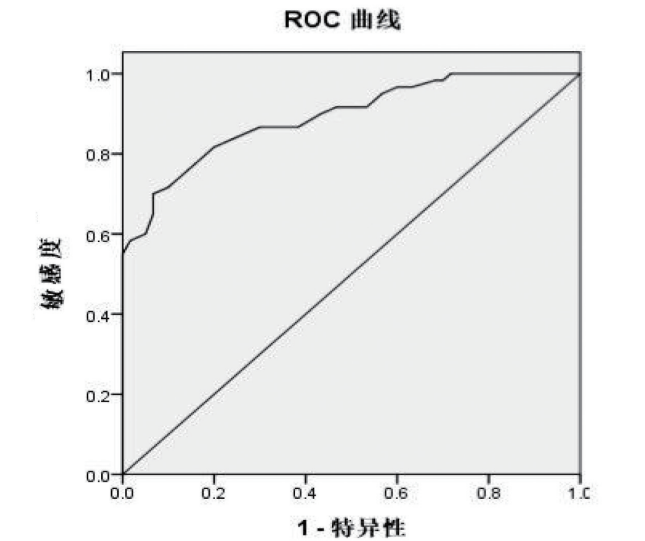


图 1 血清 KL-6 的 ROC 曲线

表 2 KL-6 切点值与灵敏度特异度之间的比较(截取)

KL-6 切点(ng/ml)	灵敏度(%)	1-特异性(%)
1.75	0.817	0.200
1.76	0.783	0.167
1.77	0.750	0.133
1.78	0.717	0.100
1.79	0.700	0.067
1.80	0.683	0.067
1.81	0.650	0.067
1.82	0.600	0.050
1.83	0.583	0.017
1.84	0.550	0.000

2.4 矽肺组患者不同分期例数及 KL-6 水平比较 矽肺 I 期患者 25 例,矽肺 II 期患者 19 例,矽肺 III 期患者 6 例,不同分期矽肺患者 KL-6 水平差异无统计学意义( $F=2.909, P=0.064$ )。见表 3。

表 3 不同分期矽肺患者 KL-6 水平比较(ng/ml,  $\bar{x}\pm s$ )

分期	例数	KL-6 水平
矽肺 I 期	25	1.22±0.24
矽肺 II 期	19	1.09±0.27
矽肺 III 期	6	0.93±0.21

### 3 讨论

KL-6 是由 Kohno 等<sup>[5]</sup>1985 年在研究肺腺癌的肿瘤标志物时发现的,主要分布于肺泡的Ⅱ型上皮细胞、支气管上皮细胞细胞质及细胞膜、细支气管基底细胞和 Clara 细胞细胞质及支气管腺中。KL-6 能促进成纤维细胞的增殖以及迁徙,抑制细胞凋亡,从而逐渐加重肺组织纤维化的发展<sup>[6]</sup>。当此类细胞受损时,表达 KL-6 水平增加,并通过受损伤的肺泡-毛细血管屏障进入到血液循环,导致血清中 KL-6 水平明显升高<sup>[7]</sup>。陈冉等<sup>[8]</sup>通过动物实验证实了染尘大鼠血清及肺泡灌洗液中 KL-6 浓度与对照组相比均升高,说明 KL-6 在尘肺纤维化发生发展过程中有着关键作用。KL-6 已被公认为是与肺泡损伤直接相关的一个血清学指标<sup>[9]</sup>。本研究入组 226 例对象,其中有临床表现的接尘组 KL-6 浓度显著高于其余三组,已确诊的矽肺组 KL-6 浓度较接尘组降低,这可能与矽肺组纳入病例基本为晚期矽肺患者相关,大多数患者已脱离矽尘工作多年,其肺部纤维化基本定形,已过了早期的肺泡炎时期。本研究证实在肺组织损伤初期,即早期肺泡炎时期,KL-6 浓度达到最高,但到了肺部纤维化基本定型的阶段,KL-6 浓度有所下降。说明血清 KL-6 水平是肺组织早期损伤及纤维化的指标,并非是矽肺病损伤的特异指标。矽肺组患者中,矽肺Ⅰ期患者 25 例,矽肺Ⅱ期患者 19 例,矽肺Ⅲ期患者 6 例,不同分期矽肺患者 KL-6 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ ),说明 KL-6 水平对矽肺分期诊断的意义较小。

目前矽肺病主要是依靠职业性粉尘接触史及高仟伏胸片的表现确诊<sup>[10]</sup>,但胸片的变化只有在肺组织纤维化达到一定程度时才能有所反映<sup>[11]</sup>,且多次接触射线对检查者的健康不利。因此,尚缺乏一个用于早期筛查的特异性指标。本研究是从血清学标志物入手,重在将血清 KL-6 作为接尘工人早期预防的一个参考指标,可在日常体检中开展,警戒其早期预防,及时治疗,避免后期肺部纤维化不可逆转的形成。本研究使用 ELISA 法检测 KL-6 水平,其数据经统计学处理,同时以无临床表现接尘组和有临床表现接尘组两组人群作为分析人群,利用 ROC 曲线,得到 KL-6 的最佳截断值为 1.79 ng/ml,此时 KL-6 预防矽肺病的敏感

性、特异性分别为 70.0%、93.3%。证明早期检测血清 KL-6 水平对矽肺病的预防具有一定的临床价值。血清 KL-6 值在有临床表现但尚不足以诊断的接尘组中明显增加,提示 KL-6 的水平变化要先于 X 线胸片,因此 KL-6 可参与成为早期筛查预防矽肺病的辅助指标。

综上所述,KL-6 可作为接尘工人早期预防的一个参考指标,可在接尘工人的日常体检工作中开展,警戒其早期预防,避免后期肺组织纤维化不可逆转的形成,具有一定的经济及社会效益。另外,血清 KL-6 只是矽肺病发生发展过程中大多数细胞因子中的一员,因此可能还需期待关于更多细胞因子的研究,从而对矽肺病的早期预防工作做出更加准确的监测。

### 参考文献

- [1] 樊乃根. 矽肺发病及治疗研究的最新进展[J]. 职业与健康,2016,32(8):1140-1142.
- [2] 朱玉婷,富建华. KL-6 在肺部疾病中的研究进展[J]. 国际儿科学杂志,2013,40(6):565-568.
- [3] Hesselstrand R, Wildt M, Bozovic G, et al. Biomarkers from bronchoalveolar lavage fluid in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease relate to severity of lung fibrosis[J]. Resp Med,2013,107(7):1079-1086.
- [4] 徐伯赢,张慧,徐菊玲. 染矽小鼠体内 KL-6 含量与肺纤维化关系[J]. 中国公共卫生,2014,30(12):1536-1538.
- [5] Xu L, Yan DR, Zhu SL, et al. KL-6 regulated the expression of HGF, collagen and myofibroblast differentiation[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2013,17(22):3073-3077.
- [6] Ohshimo S, Yokoyama A, Hattori N, et al. KL-6, a human MUC1 mucin, promotes proliferation and survival of lung fibroblasts[J]. Biochem Biophys Res Commun,2005,338(4):1845-1852.
- [7] 朱晨,赵亚滨,孔灵菲,等. 涎液化糖链蛋白 6 在特发性肺纤维化患者支气管肺泡灌洗液和血清中的表达及临床意义[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2015,14(3):225-228.
- [8] 陈冉,张海东,杨飞飞,等. 染矽尘大鼠结缔组织生长因子和Ⅱ型肺泡细胞表面抗原的表达[J]. 环境与职业医学杂志,2017,34(1):58-62.
- [9] 王妍亭,颜浩. 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.
- [10] 孙登峰. X 线胸片与常规 CT、HRCT 对矽肺及其合并症诊断的对比分析[J]. 影像技术,2014,26(1):33-35.
- [11] 祝军伟,张汉宏. 高仟伏胸片及 CT 在粉尘相关性弥漫性病变诊断中的临床价值分析[J]. 中国医师杂志,2018,20(4):604-606.

收稿日期:2018-05-12