

涎液化糖链抗原 KL-6 在间质性肺炎诊疗中的临床价值研究

李志波

(湖南省浏阳市人民医院 湖南长沙 410300)

【摘要】 间质性肺炎 (ILD) 作为一类异质性强、预后差异大的肺部疾病, 其早期精准诊断与动态管理一直是临床诊疗的难点。本研究旨在系统探究涎液化糖链抗原 (KL-6) 在ILD诊断、病情评估中的临床价值, 研究收集浏阳市人民医院31例确诊ILD患者及12例健康对照者的血浆样本, 采用国产试剂盒进行检测, 通过精密度、准确度、线性范围等指标验证试剂可靠性, 借助ROC曲线分析KL-6的诊断效能, 并与市售主流试剂进行相关性比对。结果显示, 国产试剂低值批内精密度CV为2.86%, 高值批内精密度CV为3.51%, 准确度相对偏差3.66%, 回收率104.59%, 批间精密度CV4.23%, 在5~2000U/mL范围内线性良好 ($r>0.975$); ROC曲线分析中, KL-6区分ILD患者与健康对照的AUC达0.9704 (95%CI: 0.9285~1.0124), 最佳Cutoff值设定为358.106U/mL时, 诊断灵敏度87.10%、特异性100.00%; 与对比试剂的相关性分析显示 $R^2=0.8778$, 一致性良好。结论表明, KL-6是ILD诊断中高度敏感且特异的生物标志物, 国产KL-6检测试剂性能稳定、诊断效能优异, 具备重要产业化价值与广阔临床应用前景。

【关键词】 涎液化糖链抗原KL-6; 间质性肺炎 (ILD); 生物标志物; 诊断效能; ROC曲线

Clinical value of salivary liquefied glycan antigen KL-6 in the diagnosis and treatment of interstitial pneumonia

Li Zhibo

(Liuyang People's Hospital, Hunan Province Changsha 410300)

[Abstract] Interstitial pneumonia (ILD), as a highly heterogeneous and prognostic lung disease, has always been a difficult point in clinical diagnosis and treatment in terms of early accurate diagnosis and dynamic management. The aim of this study is to systematically explore the clinical value of salivary liquefied glycan antigen (KL-6) in the diagnosis and assessment of ILD. Plasma samples were collected from 31 confirmed ILD patients and 12 healthy controls at Liuyang People's Hospital, and tested using a domestically produced reagent kit. The reliability of the reagent was verified by precision, accuracy, linear range, and other indicators. The diagnostic efficacy of KL-6 was analyzed using ROC curve, and compared with mainstream commercially available reagents. The results showed that the low value within batch precision CV of the domestic reagent was 2.86%, the high value within batch precision CV was 3.51%, the relative accuracy deviation was 3.66%, the recovery rate was 104.59%, the inter batch precision CV was 4.23%, and the linearity was good in the range of 5-2000 U/mL ($r>0.975$); In ROC curve analysis, the AUC of KL-6 for distinguishing ILD patients from healthy controls was 0.9704 (95% CI: 0.9285-1.0124). When the optimal Cutoff value was set at 358.106U/mL, the diagnostic sensitivity was 87.10% and the specificity was 100.00%; The correlation analysis with the comparative reagent showed that $R^2=0.8778$, indicating good consistency. The conclusion indicates that KL-6 is a highly sensitive and specific biomarker for ILD diagnosis. Domestic KL-6 detection reagents have stable performance and excellent diagnostic efficiency, and have important industrial value and broad clinical application prospects.

[Key words] salivary liquefied glycan antigen KL-6; Interstitial pneumonia (ILD); Biomarkers; Diagnostic efficacy; ROC curve

引言

间质性肺炎 (ILD) 是一组包含 200 余种疾病的异质性疾病谱系, 其核心病理特征为肺间质炎症与进行性纤维化, 病变可累及肺泡壁、肺泡周围组织及细支气管、血管等肺内结构。从临床表现来看, ILD 患者多呈现进行性加重的呼吸困难, 伴随干咳、乏力等症状, 疾病进展至晚期时, 常出现杵状指 (趾), 严重者可发展为呼吸衰竭, 且不同类型 ILD 的自然病程、治疗反应及预后存在显著差异。其中, IPF 作为预后最差的亚型之一, 患者中位生存期仅 3~5 年, 因此, 实现 ILD 的早期准确诊断、精准病情评估及动态治疗监测, 对改善患者预后、推进个体化治疗具有重要意义。

当前, ILD 的诊断需综合临床表现、肺功能检查、血清学标志物、高分辨率计算机断层扫描 (HRCT) 及有创检查等多维度信息。然而, 这两种关键诊断手段均存在局限性: 因此, 临床亟需一种无创、便捷、客观的循环生物标志物, 用于反映肺部病理生理状态并支持动态监测, 而 KL-6 正是近年来备受关注的潜在标志物。KL-6 属于人类黏液素 1 (MUC1) 家族, 是一种高分子量糖蛋白, 主要由 II 型肺泡上皮细胞 (AECIIs) 及呼吸性细支气管上皮细胞合成与分泌。血清或血浆中 KL-6 水平的升高, 本质上反映了肺泡上皮细胞的损伤程度及肺组织修复/纤维化进程的活跃状态, 与 ILD 的核心病理机制高度契合。本研究通过收集临床样本, 系统评估国产 KL-6 检测试剂的分析性能与临床诊断价值, 为该试剂的临床应用与产业化推广提供坚实数据支撑, 同时进一

步丰富国内 KL-6 相关临床研究证据。

1 材料与方法

1.1 样本来源

本研究为观察性研究, 所有样本均来源于浏阳市人民医院呼吸与危重症医学科。

患者组: 连续纳入 2023 年 1 月至 2024 年 6 月期间住院或门诊就诊的 ILD 患者 31 例, 所有患者均符合国际公认的 ILD 诊断标准, 并经多学科讨论 (MDT) 最终确认。其中, 特发性肺纤维化 (IPF) 12 例、结缔组织病相关间质性肺病 (CTD-ILD) 11 例、非特异性间质性肺炎 (NSIP) 5 例、过敏性肺炎 (HP) 3 例。纳入标准: (1) 年龄 18~80 岁; (2) 临床资料、肺功能检查及 HRCT 影像学资料完整; (3) 签署知情同意书。排除标准: (1) 合并严重心、肝、肾功能不全; (2) 合并恶性肿瘤; (3) 合并其他可能导致 KL-6 升高的肺部疾病 (如活动性肺结核、重症肺炎、肺腺癌等); (4) 处于妊娠或哺乳期。

健康对照组: 同期从该院健康体检中心招募年龄、性别与患者组匹配的健康志愿者 12 例, 所有志愿者无肺部疾病史, 体检及胸部 X 线检查未见明显异常。

本研究方案经浏阳市人民医院伦理委员会审查批准。

样本采集与处理: 所有入组对象均在清晨空腹状态下, 使用 EDTA-K2 抗凝真空采血管采集外周静脉血 5mL。采集完成后 2 小时内, 于 4℃ 条件下以 3000rpm 离心 15 分钟,

小心分离上层血浆，分装至 EP 管中，置于-80℃超低温冰箱保存，全程避免反复冻融。

1.2 检测项目

本研究核心检测项目为血浆中涎液化糖链抗原 KL-6 的浓度。

1.3 试剂与方法

1.3.1 主要试剂与仪器

待评价试剂：湖南某生物科技股份有限公司生产的 KL-6 化学发光免疫分析试剂盒（批号：202310A），基于双抗体夹心法原理设计。

检测仪器：配套使用全自动化学发光免疫分析仪（型号：Shinei2910）。

比对试剂：选用市售主流、性能公认的 SimoaKL-6 检测试剂盒（版本：V2.1）。

比对仪器：配套使用 HD-1 全自动分析仪。

1.3.2 检测流程

所有冻存血浆样本检测前于 4℃冰箱缓慢解冻，解冻后轻轻混匀以避免产生气泡。严格按照两种试剂盒的说明书进行操作，待评价试剂与比对试剂的检测均由同一名经验丰富的检验技师完成，且技师不知晓样本的临床分组信息（盲法检测）。所有样本均进行双孔复测，取两次检测结果的平均值作为最终检测结果。

1.3.3 试剂分析性能验证

参照《体外诊断试剂分析性能评估指导原则》，从以下维度验证待评价试剂的可靠性：

精密度：分别使用低值、高值质控品，一天内重复检测 20 次，计算批内精密度（CV%）；连续检测 5 天，计算批间精密度（CV%）。

准确度：测定已知浓度的标准品，计算检测值与靶值的相对偏差，评估试剂准确度。

回收率：在已知浓度的样本中加入一定量的 KL-6 标准品，检测加入后的回收浓度，计算回收率（%）。

线性范围：将高浓度与低浓度样本按不同比例混合，制备系列浓度样本并检测，通过计算相关系数 r，评估试剂在声称浓度范围内的线性关系。

1.4 统计学分析

采用 SPSSStatistics25.0 软件及“芸豆荚 IVD 统计程序”进行数据分析。计量资料经 Shapiro-Wilk 检验验证正态性：符合正态分布者以“均值±标准差”表示，组间比较采用独立样本 t 检验；不符合正态分布者以“中位数（四分位数间距）”表示，组间比较采用 Mann-WhitneyU 检验。计数资料以“例数（百分比）”表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。诊断效能评价通过绘制受试者工作特征曲线（ROC 曲线）实现，计算曲线下面积（AUC）及其 95%置信区间（CI）；根据约登指数最大值确定最佳诊断临界值（Cutoff 值），并计算相应的灵敏度与特异性。两种检测试剂的相关性通过 Passing-Bablok 回归分析及决定系数（R²）评估。所有统计学检验均为双侧检验，以 P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 试剂基础性能验证结果

为确保后续临床研究数据的可靠性，首先对国产 KL-6 检测试剂盒进行全面的分析性能验证，结果如下表所示：

表 1 KL-6 检测试剂盒性能验证

性能指标	验证结果	可接受标准	结论
低值批内精密度	CV=2.86%	CV<10%	优秀
高值批内精密度	CV=3.51%	CV<10%	优秀
准确度（相对偏差）	3.66%	<±10%	符合要求
回收率	104.59%	90%~110%	符合要求
批间精密度	CV=4.23%	CV<15%	优秀
线性性能	5~2000U/mL 范围内，r=0.988	r>0.975	线性良好

由表 1 可知，该国产 KL-6 检测试剂盒在所有关键分析性能指标上均达到或超过预设行业标准及厂家声称要求，具备开展可靠临床检测的基础条件。

2.2 健康人群 KL-6 参考范围的建立

为确立本实验室及该国产试剂对应的 KL-6 参考范围，回顾性分析前期积累的 284 例健康体检者（年龄 35-60 岁）的 KL-6 检测数据。经正态性检验，该组数据符合高斯分布，其 KL-6 浓度均值为 25.203U/mL，标准差为 2.344U/mL。依据统计学惯例，采用“均值±1.96 倍标准差”确定 95%参考区间，计算得参考上限为 29.796U/mL。为便于临床应用，将参考值上限取整，最终确定健康人群 KL-6 参考值为 ≤30U/mL。

2.3ILD 患者 KL-6 水平及诊断效能分析

2.3.1ILD 患者与健康对照 KL-6 水平比较

31 例 ILD 患者的血浆 KL-6 水平中位数为 445.72U/mL（范围：158.43~3983.19U/mL），健康对照组的血浆 KL-6 水平中位数为 24.89U/mL（范围：18.13~33.94U/mL）。统计分析显示，ILD 患者的 KL-6 水平显著高于健康对照组，且差异具有极显著的统计学意义（P<0.0001），提示 ILD 患者体内存在 KL-6 的过度表达与释放。

2.3.2ROC 曲线分析与诊断价值评估

以健康对照组为阴性样本、ILD 患者组为阳性样本，绘制 KL-6 诊断 ILD 的 ROC 曲线，分析结果如下表 2 所示：

表 2 ROC 分析结果

统计项目	结果
样本量（阳性/阴性）	31/12
AUC 面积	0.9704
标准误（Se）	0.0214
95%置信区间（CI）	0.9285~1.0124
Z 统计量、P 值	Z=21.9791, P=0.0000
最佳 Cutoff 值	>358.106U/mL
灵敏度	87.10%（27/31）
特异性	100.00%（12/12）
约登指数	0.8710
检验结论	P<0.05, 拒绝 H0, KL-6 对 ILD 有显著诊断意义

由表可知，KL-6 诊断 ILD 的 AUC 高达 0.9704，提示其对 ILD 具有极高的区分能力；根据约登指数最大值确定的最佳 Cutoff 值为 358.106U/mL，在此临界值下，诊断灵敏度达 87.10%，可有效识别绝大多数 ILD 患者，特异性达 100.00%，所有健康对照者均被正确排除，无假阳性情况发生。

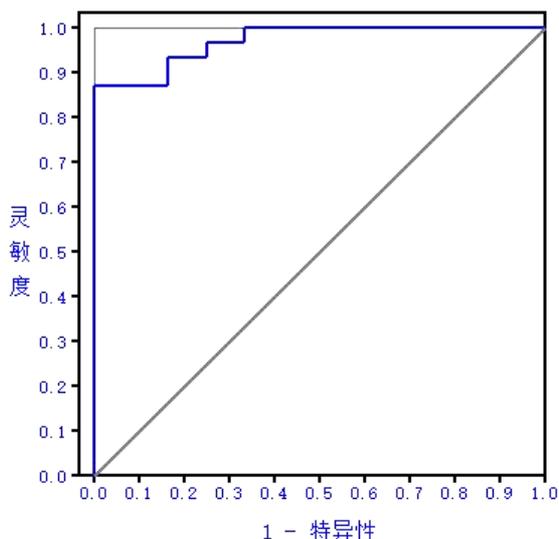


图 1 KL-6 诊断间质性肺炎的 ROC 曲线 对应的 ROC 曲线如图 1 所示，曲线整体靠近左上角，进一步直观证实 KL-6 对 ILD 的诊断准确性极高。

2.3.3 不同临界值下的诊断指标变化
为明确 Cutoff 值选择对诊断指标的影响,分析了不同临界值对应的灵敏度、特异性及约登指数:

表 3 不同临界值下 KL-6 诊断指标变化

临界值	灵敏度	特异性	约登指数
>=136.762	100.00%	0.00%	0.0000
>136.762	100.00%	8.33%	0.0833
>137.446	100.00%	16.67%	0.1667
>155.901	100.00%	25.00%	0.2500
>167.494	100.00%	33.33%	0.3333
>168.753	100.00%	41.67%	0.4167
>197.6	100.00%	50.00%	0.5000
>215.835	100.00%	58.33%	0.5833
>225.023	100.00%	66.67%	0.6667
>230.623	96.77%	66.67%	0.6344
>230.815	96.77%	75.00%	0.7177
>244.126	93.55%	75.00%	0.6855
>272.652	93.55%	83.33%	0.7688
>297.829	90.32%	83.33%	0.7366
>337.608	87.10%	83.33%	0.7043
>349.899	87.10%	91.67%	0.7876
>358.106	87.10%	100.00%	0.8710
>388.65	83.87%	100.00%	0.8387
>388.876	80.65%	100.00%	0.8065
>443.548	77.42%	100.00%	0.7742
>527.768	74.19%	100.00%	0.7419
>529.923	70.97%	100.00%	0.7097
>533.023	67.74%	100.00%	0.6774
>545.844	64.52%	100.00%	0.6452
>580.437	61.29%	100.00%	0.6129
>661.915	58.06%	100.00%	0.5806
>677.033	54.84%	100.00%	0.5484
>745.477	51.61%	100.00%	0.5161
>751.688	48.39%	100.00%	0.4839
>762.809	45.16%	100.00%	0.4516
>829.023	41.94%	100.00%	0.4194
>904.165	38.71%	100.00%	0.3871
>919.506	35.48%	100.00%	0.3548
>948.698	32.26%	100.00%	0.3226
>965.651	29.03%	100.00%	0.2903
>1172.559	25.81%	100.00%	0.2581
>1281.746	22.58%	100.00%	0.2258

>1296.899	19.35%	100.00%	0.1935
>1320.265	16.13%	100.00%	0.1613
>1416.032	12.90%	100.00%	0.1290
>2016.961	9.68%	100.00%	0.0968
>2681.938	6.45%	100.00%	0.0645
>3983.186	3.23%	100.00%	0.0323
>5766.858	0.00%	100.00%	0.0000

注:本结果与 MedCalc 完全相同

由表可见,随着 Cutoff 值升高,灵敏度逐渐下降,但特异性维持在 100%;约登指数在 Cutoff 值为 358.106U/mL 时达到峰值 0.8710,进一步证实了该值作为最佳诊断临界值的合理性。

2.4 方法学比对与相关性分析

为评估国产试剂与市售主流试剂 (Simoa) 检测结果的一致性,采用两种试剂对 62 例涵盖不同浓度水平的临床样本进行平行检测。通过 Passing-Bablok 回归分析发现,两种试剂的检测结果存在良好线性关系,回归方程为 $Y=0.9307X-7.0017$ (其中 Y 代表国产试剂检测结果, X 代表 Simoa 试剂检测结果)。该方程斜率接近 1、截距较小,提示两种试剂检测结果具有良好一致性与可比性。进一步计算得决定系数 $R^2=0.8778$,表明国产试剂检测结果与 Simoa 试剂检测结果的相关性较高,超过 87%的结果变异可通过两者的线性关系解释,充分证实国产 KL-6 检测试剂盒的检测结果可靠、可信。

3 讨论

研究表明,涎液化糖链抗原 KL-6 是间质性肺炎 (ILD) 诊断中高度敏感且特异的血清学生物标志物,在 ILD 辅助诊断、病情评估中具有不可替代的临床价值。本研究中, KL-6 诊断 ILD 的 AUC 达 0.9704,处于国内外同类研究报道的高位区间 (0.85-0.98),充分证实其卓越的诊断效能。在最佳 Cutoff 值 (358.106U/mL) 下,100%的特异性意味着:当患者 KL-6 水平超过该阈值时,临床医生应高度怀疑 ILD,这一特性可有效减少误诊,引导临床开展 HRCT 等针对性检查,尤其适用于 HRCT 表现不典型或无法耐受肺活检的患者。然而,87.10%的灵敏度也提示约 13%的 ILD 患者 KL-6 水平可能未显著升高,这一现象可能与 ILD 的疾病类型、分期相关。因此, KL-6 阴性不能完全排除 ILD,其临床价值更多体现在辅助诊断与高危人群筛查中,需结合临床表现、HRCT 等信息综合判断。该试剂的成功研发与产业化,不仅填补了国内高质量 KL-6 检测试剂的空白,更有望通过降低检测成本、提升可及性,为我国 ILD 的早期发现、精准诊断、病情评估与个性化治疗提供有力工具,对提升我国 ILD 整体诊疗水平具有积极推动作用。建议后续开展更广泛的多中心临床研究,同时探索将 KL-6 检测纳入 ILD 诊疗路径与医保支付体系的可行性,进一步扩大其临床应用范围。

参考文献:

- [1]韩莹.血清 KL-6 与 LDH 在结缔组织病相关间质性肺炎中的诊断与预后价值分析[J].实验室检测, 2025, 3 (17): 262-264.
 - [2]安勇鹏,刘书香,王微.非特异性间质性肺炎临床特征分析与血清表面活性蛋白-D 和白细胞介素-32 及涎液化糖链抗原对其预后复发的预测价值[J].医药论坛杂志, 2025, 46 (09): 925-929.
 - [3]唐小平.KL-6 在肺癌病理类型和肿瘤转移及预后评估的应用价值[D].中南大学, 2023.D
 - [4]江涛. KL-6 在结缔组织病相关肺间质病变疾病中作用研究[J].中外医疗, 2021, 40 (24): 18-21.
 - [5]岳欢欢,黎联. KL-6 和 Th1/Th2 细胞因子在结缔组织病相关性间质性肺炎中的表达及临床意义[J].中华肺部疾病杂志 (电子版), 2020, 13 (01): 18-22.
 - [6]左艳华. KL-6 与 T 细胞亚群在结缔组织病相关性间质性肺炎中的表达研究[J].临床研究, 2019, 27 (10): 42-43.
- 作者简介:李志波,1969年8月18日,男,湖南浏阳,汉族,本科,中南大学,主任技师,研究方向:医学检验。