

# 食管癌放疗患者血清涎液化糖链抗原水平检测在预测放射性肺炎的风险评估

陈 津, 彭 伟, 崔兆磊, 陈 燕

(福建省肿瘤医院 / 福建医科大学附属肿瘤医院检验科, 福州 350014)

**摘要:** 目的 探讨食管癌患者在放疗前后血清中涎液化糖链抗原 (krebs von den Lungen-6, KL-6) 水平的变化在预警放射性肺炎 (radiation pneumonitis, RP) 发生的价值。方法 对 39 例在 2017 年 7~12 月期间接受放射治疗的食管癌患者进行随访, 留取放疗开始前及放疗开始后的 1, 2, 3, 4 个月内的血清, 将其分为 RP 组 (9 例) 和非 RP 组 (30 例), 采用电化学发光法 (ECLI) 检测两组患者血清中 KL-6 水平的变化。结果 放疗前, RP 组和非 RP 组的血清 KL-6 水平差异无统计学意义 ( $t=1.480$ ,  $P=0.147$ ), 而从放疗开始后的 1~4 个月, RP 组的血清 KL-6 水平显著高于非 RP 组, 差异有统计学意义 ( $t=6.977$ ,  $P=0.001$  和  $t=0.530$ ,  $P=0.602$ ), 对放疗前后 KL-6 水平增高比值进行工作特征曲线 (ROC) 分析, 结果显示最佳诊断界限为 1.4, 灵敏度, 特异度和 AUC 分别为 66.7%, 96.7%, 0.934。结论 血清 KL-6 水平在监测食管癌患者发生 RP 方面有重要意义, 当食管癌病人接受放疗后血清 KL-6 水平升高且与放疗前水平之比大于 1.4 时, 提示该患者罹患 RP 的可能性较大。

**关键词:** 食管癌; 放射性肺炎; 涎液化糖链抗原; 风险评估; 工作特征曲线

中图分类号: R735.1; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 03-126-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.03.034

## Serum KL-6 Predicts the Risk of Pneumonitis Induction after Radiotherapy of Esophageal Cancer

CHEN Jin, PENG Wei, CUI Zhao-lei, CHEN Yan

(Department of Clinical Laboratory, Fujian Cancer Hospital/Affiliated Cancer Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350014, China)

**Abstract:** **Objective** To study the serum levels of KL-6 in predicting radiation pneumonia (RP) before and after radiotherapy. **Methods** A total of 39 hospitalized patients with esophageal cancer were followed up between July to December in 2017. To collect the serum of 39 patients before and after the treatment in 1, 2, 3 and 4 months. The patients were divided into the RP group (9 cases) and non-RP group (30 cases). The levels of KL-6 changes in the two groups were detected by electrochemiluminescence immunoassay (ECLI). **Results** Before radiotherapy, there was no significant difference ( $t=1.480$ ,  $P=0.1471$ ) in serum KL-6 between RP group and non RP group. From 1~4 months after radiotherapy, the serum KL-6 levels in RP group was significantly higher than that in non RP group ( $t=6.977$ ,  $P=0.001$ ,  $t=0.530$ ,  $P=0.602$ ). ROC analysis showed that the best diagnostic limit was 1.4 and the sensitivity, specificity and AUC were 66.7%, 96.7% and 0.934 respectively. **Conclusion** The levels of serum KL-6 is of great clinical significance in monitoring RP of esophageal cancer patients, that is, when the levels of serum KL-6 increases after radiotherapy and the ratio of KL-6 to the levels before radiotherapy was greater than 1.4, it indicates that the patients are more likely to have RP.

**Keywords:** esophageal cancer; radiation pneumonia(RP); KL-6; risk evaluation; ROC

食管癌是国内好发的常见肿瘤之一, 食管癌早期症状往往容易让人忽略, 大部分患者初次就诊时就已失去最佳手术切除机会, 只能依靠放疗等手段治疗<sup>[1]</sup>, 而放射性肺炎 (radiation pneumonia, RP) 是食管癌放射治疗中的一种常见的并发症, 发生率达 10%~15%<sup>[2]</sup>。RP 是间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 的一种<sup>[3]</sup>, 主要表现为纤维细胞的增

殖, 肺组织的正常结构遭到破坏, 严重者可危及患者生命<sup>[4]</sup>, 一旦发生放射性的肺纤维化, 将难以逆转, 从各方面危害癌症病人生存状态及存活率。

涎液化糖链抗原 (Krebs von den lungen-6) (KL-6) 主要表达在人 II 型肺泡上皮细胞上, 反映肺泡上皮和肺间质的损伤程度, 与肺组织纤维化进程有密切相关, 是间质性肺炎 (interstitial

作者简介: 陈津 (1981-), 女, 本科, 主管检验师, 研究方向: 免疫学, E-mail: 2298191807@qq.com。

通信作者: 陈燕, Email: yanc99@sina.com。

pneumonia, IP) 的特异性诊断标志物<sup>[5-6]</sup>。有研究发现血清 KL-6 水平与 ILD 的严重程度显著相关<sup>[7-8]</sup>。KL-6 目前被认为是诊断 ILD 最具前景的生物标记物<sup>[9]</sup>。本研究收集胸部放射治疗前后 4 个月的食管癌病人血清, 动态观察放疗前后血清 KL-6 水平, 并分析其变化在预测放射性肺炎发生中的价值, 以期开展 RP 实验室检查方法及开发 RP 早期诊断的标志物提供理论依据。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 7~12 月期间在福建省肿瘤医院就诊的 I~III 期食管癌患者, 患者为首次进行放射治疗, 且未接受其他部位的放射治疗。按以上标准共收集了 39 例经组织学鉴定确诊为食管癌的患者。发生 RP 的患者 9 例作为 RP 组, 年龄  $64.3 \pm 8.5$  岁, 男性 8 例, 女性 1 例; 未发生 RP 的病人 30 例作为非 RP 组, 年龄  $58.0 \pm 10.7$  岁, 男性 22 例, 女性 8 例。

1.2 仪器与试剂 血清 KL-6 以两步夹心法的化学发光酶免疫检测法定量检测。试剂使用日本富士瑞必欧株式会社公司生产的涎液化糖链抗原 (KL-6) 检测试剂 (Lumipulse KL-6), 仪器为 LUMIPULSE G1200 全自动化学发光免疫分析仪。

1.3 方法 留取进行胸部放射治疗的食管癌患者治疗前及治疗开始后的 1, 2, 3, 4 个月空腹静脉血 3~4ml, 3 000r/min 离心 5min, 于  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱内储存, 决定 RP 组与非 RP 组患者资料后, 待检测时将两组患者血清同时解冻。RP 的诊断标准: 参

照美国肿瘤放射治疗协作组和欧洲肿瘤治疗研究协作组 (RTOG / EORTC) 诊断分级标准, 急性放射性肺炎分以下 5 级: 0 级, 无变化; 1 级, 轻度干咳或劳累时呼吸困难; 2 级, 持续咳嗽需麻醉性止咳药 / 稍活动即呼吸困难, 但休息时无呼吸困难; 3 级, 重度咳嗽, 对麻醉性止咳药无效, 或休息时呼吸困难 / 临床或影像有急性放射性肺炎的证据 / 间断吸氧或可能需类固醇治疗; 4 级, 严重呼吸功能不全 / 持续吸氧或辅助通气治疗; 5 级, 致命性<sup>[10]</sup>。

1.4 统计学分析 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析。计量资料服从正态分布用均值  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 用  $\chi^2$  检验、ROC 曲线及双变量线性回归分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 血清 KL-6 水平的动态改变 见表 1。筛选患者放疗开始前以及放疗开始后 1, 2, 3, 4 个月的血清 KL-6 水平进行分析。RP 组血清 KL-6 水平在放疗后的 4 个月中均有显著升高趋势, 在接受放疗前, RP 患者 KL-6 平均水平为  $190 \pm 47$  U/ml, 在接受放射治疗后的第 1 个月, KL-6 的水平较放疗前显著升高 ( $t=4.561$ ,  $P=0.002$ ), 后每个月逐渐升高, 直至第 4 个月升高至最值, 差异有统计学意义 ( $t=6.977$ ,  $P=0.001$ )。反观非 RP 组 KL-6 水平在放疗前为  $214 \pm 68$  U/ml, 在放疗后第一个月只略微升高为  $222 \pm 77$  U/ml, 但较放疗前差异无统计学意义 ( $t=2.072$ ,  $P=0.052$ )。放疗前 RP 组与非 RP 组的血清 KL-6 水平比较差异无统计学意义 ( $t=1.480$ ,  $P=0.147$ )。

表 1 放疗前后 RP 组与非 RP 组患者血清 KL-6 的水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , U/ml)

放疗时间	RP 组	非 RP 组	RP 组 vs 放疗前		非 RP 组 vs 放疗前		RP 组 vs 非 RP 组	
			<i>t</i>	<i>P</i>	<i>t</i>	<i>P</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
放疗后 1 个月	$304 \pm 92$	$222 \pm 77$	4.561	0.002	2.072	0.052	3.046	0.004
放疗后 2 个月	$360 \pm 151$	$191 \pm 35$	4.786	0.003	1.284	0.214	5.018	0.000
放疗后 3 个月	$437 \pm 147$	$200 \pm 42$	4.687	0.002	0.657	0.519	6.890	0.000
放疗后 4 个月	$493 \pm 179$	$203 \pm 38$	6.977	0.001	0.530	0.602	7.082	0.000

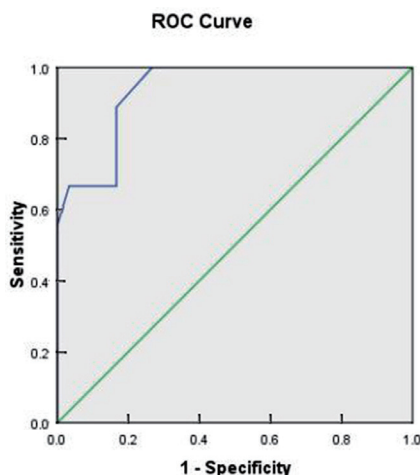


图 1 ROC 曲线

2.2 血清 KL-6 升高比值 ROC 曲线分析 见图 1。将放疗后 4 个月内的血清 KL-6 水平上升的最高值与放疗前血清 KL-6 水平做比较, 将其比值作 ROC 曲线, 曲线下面积为 0.937, 其差异具有统计学意义 ( $P=0.000$ )。ROC 分析, Youden 指数为 0.634 时, 曲线下面积最大, 诊断界限最佳值为 1.4, 其灵敏度为 66.7%, 特异度为 96.7%。

## 3 讨论

放射性肺炎是影响放疗进程的主要并发症, 也会给患者的生存质量造成危害, 单纯采用影像学检查很难尽早确诊此类疾病<sup>[11]</sup>。当肺组织受到放射性损伤, 血清中 KL-6 升高, KL-6 的水平与肺组织纤维化进程有密切的联系<sup>[12]</sup>。KL-6 已经被证实

为各种间质性肺病检测敏感的生物标记物<sup>[13-14]</sup>,并且KL-6检查价格较低廉,操作方便,用时短、检测速度快,便于放疗后患者的随访,所以对血清KL-6在RP方面的研究具有潜在临床应用价值。

本研究筛选患者放疗开始前以及放疗开始后1,2,3,4个月的血清KL-6水平进行分析,在放疗之前,RP组和非RP组的血清KL-6水平差异无统计学意义。而从放疗开始后第1个月到第4个月,RP组的血清KL-6水平较放疗前呈明显升高,后每个月逐渐升高,而非RP组的血清KL-6水平只是在第一个月略升高。结果显示血清KL-6水平与RP的发生密切相关。

ROC曲线结果显示,1.4为最佳诊断界值,诊断RP的灵敏度为66.7%,特异度为96.7%,Youden指数为0.634。结果表明,当食管癌患者接受放疗后,血清KL-6水平升高且放疗开始前后比值大于1.4时,提示该患者罹患RP的可能性较大。SUWAB等<sup>[15,15]</sup>曾先后发表了关于血清KL-6水平在放射性肺损伤中变化机制的研究,他们认为肺组织受到放射性损伤时Ⅱ型肺泡上皮细胞过度增生,使肺组织KL-6黏蛋白的表达水平增加,而肺组织损伤导致的肺泡Ⅱ型上皮细胞损伤甚至破坏以及肺间质血管基底膜破坏,血管通透性增高,KL-6黏蛋白大量入血,血清KL-6水平显著升高,所以他们认为血清KL-6水平是敏感反映肺组织损伤的有意义的血清学标志物。有研究发现,以血清KL-6的临界点为496.5U/ml时,诊断RP的敏感度和特异度分别为85.9%和91.8%,故血清KL-6水平用于诊断RP具有较高敏感度和特异度<sup>[16]</sup>。

综上所述,对于进行放射治疗的食管癌患者,血清KL-6水平的动态改变,能较特异地反映肺损伤程度,预知放射性肺炎的发生,为RP患者提供用于早期诊断的有效监测手段,但单纯依靠监测KL-6的水平具有一定的局限性,应结合影像学检查结果具体分析,以期为患者提供更为有效优质的诊疗手段。

#### 参考文献:

- [1] 王军,肖林林,程云杰.局部进展期食管癌新辅助治疗研究进展[J].中华放射肿瘤学杂志,2018,27(8):709-720.  
WANG Jun, XIAO Linlin, CHENG Yunjie. Research progress in neoadjuvant treatment of locally advanced esophageal cancer[J].Chinese Journal of Radiation of Oncology, 2018,27(8):709-720.
- [2] 鲍艳红,黄常新.放射性肺炎的发病机制及其防治研究进展[J].实用医学杂志,2015,31(21):3621-3623.  
BAO Yanhong, HUANG Changxin. Research progress in the pathogenesis and prevention of radiation pneumonia[J].The Journal of Practical Medicine, 2015, 31(21):3621-3623.
- [3] 何佳欣,朱小辉,鞠永健.KL-6与放射性肺炎的相关研究进展[J].癌症进展,2014,12(3):242-245.  
HE Jiaxin, ZHU Xiaohui, JU Yongjian. Research progress of KL-6 and radiation pneumonia [J]. Oncology Progress, 2014,12(3):242-245.
- [4] 李波,赵永利,李开艳,等.放疗致肺癌患者发生放射性肺炎的影响因素研究[J].中国全科医学,2015,18(14):1659-1662.  
LI Bo, ZHAO Yongli, LI Kaiyan, et al. Influencing factors for radiation pneumonitis induced by radiation therapy for lung cancer [J]. Chinese General Practice, 2015, 18(14):1659-1662.
- [5] SATO H, CALLISTER M E, MUMBY S, et al. KL-6 levels are elevated in plasma form patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Eur Respir J, 2004,23(1):142-145.
- [6] MIYAZAKI K, KURISHIMA K, KAGOHASHI K, et al. Serum KL-6 levels in lung cancer patients with or without interstitial lung disease [J]. J Clin Lab Anal, 2010, 24(5):295-299.
- [7] SAKAMOTO K, TANIGUCHI H, KONDOH Y, et al. Serum KL-6 in fibrotic NSIP: Correlations with physiologic and radiologic parameter[J]. Respir Med, 2010, 104(1):127-133.
- [8] ICHIYASU H, ICHIKADO K, YAMASHITA A, et al. Pneumocyte biomarkers KL-6 and surfactant protein D reflect the distinct findings of high-resolution computed tomography in nonspecific interstitial pneumonia [J]. Respiration, 2012, 83(3):190-197.
- [9] 王冉冉,朱剑,张江林.KL-6在间质性肺疾病诊治中的研究进展[J].解放军医学杂志,2017,42(4):354-357.  
WANG Ranran, ZHU Jian, ZHANG Jianglin. Advances in the research on application of KL-6 in the diagnosis and treatment of interstitial lung disease[J].Medical Journal of Chinese people's Liberation Army, 2017,42(4):354-357.
- [10] 温翠侠,孙凌飞,吴承俊,等.食管癌单纯放疗及同期放化疗患者急性不良反应影响因素[J].北华大学学报(自然科学版),2019,20(1):77-81.  
WENG Cuixia, SUN Lingfei, WU Chengjun. Impact of radiotherapy and concurrent chemoradiotherapy on acute adverse reactions in patients with esophageal cancer[J]. Journal of Beihua University(Natural Science), 2019, 20(1):77-81.
- [11] 张鹏,王永才,张喜报,等.血清降钙素原、炎症细胞因子及超敏C-反应蛋白联合检测放射性肺炎合并肺部感染的诊断价值[J].中华医院感染学杂志,2017,27(23):5322-5324,5347.  
ZHANG Peng, WANG Yongcai, ZHANG Xibao, et al. Diagnostic value of serum calcitonin, inflammatory cytokines and high sensitivity C-reactive protein in the diagnosis of radiation pneumonia complicated with pulmonary infections[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2017,27(23):5322-5324, 5347.