

• 临床研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.03.006

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250207.1713.007\(2025-02-07\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250207.1713.007(2025-02-07))

KL-6 在抗 MDA5 阳性幼年皮炎伴肺间质病变患儿血清中的表达研究^{*}

高雨彤^{1,2},陈天平²,胡 鹏^{1△}

(1.安徽医科大学第一附属医院儿科,合肥 230022;2.安徽省儿童医院儿童风湿科,合肥 230051)

[摘要] **目的** 探讨涎液化糖链抗原-6(KL-6)在抗黑色素瘤分化相关基因蛋白 5(MDA5)阳性幼年皮炎(JDM)并发肺间质病变(ILD)患儿血清中的表达情况及其临床意义。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2023 年 12 月安徽省儿童医院儿童风湿科收治的 30 例初发抗 MDA5 阳性 JDM 患儿为研究对象。根据患儿是否并发 ILD 分为 ILD 组($n=15$)和无 ILD 组($n=15$),再将 ILD 组中发生快速进展肺间质病变(RP-ILD)的研究对象作为 RP-ILD 组($n=5$)。采用化学发光法检测研究对象血清 KL-6 水平,分析 3 组 KL-6 水平差异及其与临床指标的相关性。**结果** RP-ILD 组 KL-6 水平高于 ILD 组($n=10$)和无 ILD 组[1 345.22(988.40,1 744.20)U/mL *vs.* 578.00(441.50,845.50)U/mL *vs.* 278.23(145.50,345.20)U/mL],差异有统计学意义($P<0.05$)。ILD 组($n=15$)治疗后 KL-6 水平较治疗前降低[(323.89±134.19)U/mL *vs.* (825.12±320.02)U/mL],差异有统计学意义($P<0.05$)。KL-6 水平与血清铁蛋白水平呈正相关($P<0.05$)。**结论** KL-6 在抗 MDA5 阳性 JDM 并发 ILD 患儿血清中高表达。

[关键词] 幼年皮炎;涎液化糖链抗原-6;抗黑色素瘤分化相关基因蛋白 5;间质性肺疾病;快速进展肺间质病变;儿童

[中图法分类号] R725.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2025)03-0593-04

Serum KL-6 expression in anti-MDA5-positive juvenile dermatomyositis with interstitial lung disease^{*}

GAO Yutong^{1,2},CHEN Tianping²,HU Peng^{1△}

(1.Department of Pediatrics,The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University,Hefei,Anhui 230022,China;2.Department of Pediatric Rheumatology,Anhui Children's Hospital,Hefei,Anhui 230051,China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of Krebs Von den Lungen-6 (KL-6) in serum of children with anti-melanoma differentiation associated gene 5 (MDA5) positive juvenile dermatomyositis (JDM) complicated with interstitial lung disease (ILD) and its clinical significance. **Methods** Thirty children with anti-MDA5-positive JDM who were admitted to the rheumatology Department of Anhui Children's Hospital from January 2020 to December 2023 were selected as the study objects. The children were divided into the ILD group ($n=15$) and the non-ILD group ($n=15$) according to whether they had concurrent ILD. Then, the subjects with rapid progressive interstitial lung disease (RP-ILD) in the ILD group were classified as the RP-ILD group ($n=5$). The expression level of serum KL-6 was detected by chemiluminescence method, and the difference of KL-6 level among the three groups was analyzed, as well as the correlation with clinical indicators. **Results** The level of KL-6 in the RP-ILD group was higher than that in the ILD group ($n=10$) and the non-ILD group [1 345.22(988.40,1 744.20) U/mL *vs.* 578.00(441.50,845.50) U/mL *vs.* 278.23(145.50,345.20) U/mL], the difference was statistically significant ($P<0.05$). The level of KL-6 in the ILD group ($n=15$) after treatment was significantly lower than that before treatment [(323.89±134.19) U/mL *vs.* (825.12±320.02) U/mL], the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was a positive correlation between KL-6 level and serum ferritin level ($P<0.05$). **Conclusion** KL-6 was highly expressed in serum of anti-MDA5 positive JDM children complicated with ILD.

[Key words] juvenile dermatomyositis; Krebs Von den Lungen-6; anti-melanoma differentiation associated gene 5; interstitial lung disease; rapidly progressive pulmonary intestinal lesions; child

^{*} 基金项目:安徽省自然科学基金面上项目(2108085MH268)。

[△] 通信作者,E-mail:hupeng28@aliyun.com。

幼年皮炎炎(juvenile dermatomyositis,JDM)为一种主要累及近端肌肉伴有特征性皮疹的特发性炎症性疾病,疾病多在 18 岁之前发生,具体病因尚不明确^[1-2],该病可累及肺部引起肺间质病变(interstitial lung disease,ILD)^[3]。有研究显示,抗黑色素瘤分化相关基因蛋白 5(anti-melanoma differentiation associated gene 5,MDA5)阳性的 JDM 更易累及肺引起 ILD^[3-6]。还有研究显示,涎液化糖链抗原-6(Krebs Von den Lungen-6,KL-6)为肺泡Ⅱ型细胞表达的一种黏液素样糖蛋白,在肺组织纤维化病理过程扮演重要角色,其水平升高与肺部组织的纤维化损害程度呈正相关^[7-10]。目前抗 MDA5 阳性 JDM 并发 ILD 起病隐匿,早期识别困难,本研究旨在探讨抗 MDA5 阳性 JDM 并发 ILD 患儿血清中 KL-6 水平及其在诊断和评估 ILD 发生及严重程度中的潜在临床意义,为早期诊断和有效管理这一罕见但严重的并发症提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2023 年 12 月安徽省儿童医院儿童风湿科收治的 30 例初发抗 MDA5 阳性 JDM 患儿为研究对象。JDM 诊断符合 1975 年 Bohan/Peter 分类标准^[11],30 例研究对象中男 16 例,女 14 例,平均年龄(7.1±3.4)岁。根据患儿是否并发 ILD 分为 ILD 组($n=15$)和无 ILD 组($n=15$),再将 ILD 组中发生快速进展肺间质病变(rapidly progressive-interstitial lung disease,RP-ILD)的研究对象作为 RP-ILD 组($n=5$),且其中 1 例出现巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome,MAS)。ILD 通过安徽省儿童医院儿童风湿科和影像科医生共同诊断,RP-ILD 定义为开始出现呼吸道症状或诊断 ILD 后 3 个月内出现呼吸衰竭^[12]。本研究通过安徽省儿童医院医学研究伦理委员会批准(审批号:EYLL-2024-006)。

1.2 方法

取研究对象外周静脉血 3 mL,置于-80℃冰箱待测。KL-6 检测采用两步夹心法的化学 ELISA 法检测,试剂盒购自日本富士瑞必欧株式会社公司。具体步骤如下:取 20 μL 血清注入 250 μL 含有抗 KL-6 的结合粒子溶液中搅拌混匀,在 37℃孵育 10 min 后清洗,将 250 μL 酶标记抗体和抗体结合粒子溶液混合在 37℃孵育 10 min,再次清洗去除清洗液,在粒子中加入底物液 200 μL 搅拌,37℃反应 5 min,在波长 477 nm 测定具有最大发光强度的发光量。

1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1,Q_3)$ 表示,比较采用 Mann-Whitney 检验;计数资料以例数或百分比表示,比较

采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;Pearson 检验分析相关性,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组 KL-6 水平比较

RP-ILD 组 KL-6 水平高于 ILD 组($n=10$)和无 ILD 组[1 345.22(988.40,1 744.20)U/mL vs. 578.00(441.50,845.50)U/mL vs. 278.23(145.50,345.20)U/mL],差异有统计学意义($U=-2.652$, $P=0.019$)。

2.2 ILD 组治疗前后 KL-6 表达水平比较

ILD 组($n=15$)治疗后 KL-6 水平较治疗前降低[(323.89±134.19)U/mL vs. (825.12±320.02)U/mL],差异有统计学意义($t=6.345$, $P=0.031$)。

2.3 KL-6 与临床指标的相关性分析

KL-6 水平与血清铁蛋白水平呈正相关($P<0.05$),见表 1。

表 1 KL-6 与临床指标的相关性分析

项目	KL-6	
	r	P
红细胞沉降率	0.534	0.519
CRP	0.230	0.081
血清铁蛋白	0.571	0.034
WBC	0.129	0.511
血红蛋白	-0.276	0.057
PLT	0.431	0.091

3 讨论

青少年特发性炎症性肌病为一组以皮肤肌肉炎症和全身受累为特征的结缔组织病,JDM 为其一个主要亚型。研究显示,JDM 患儿除皮肤和肌肉受累外,同时可累及呼吸系统引起间质性肺病,严重时可出现 RP-ILD 危及生命^[12]。国内外研究显示,超过 50% 的 JDM 患儿体内可检测出肌炎自身抗体,且以肌炎特异性抗体(mysitis-specific autoantibodies,MSAs)为主^[13-14]。有研究发现,抗 MDA5 为 JDM 患儿 MSAs 中常见抗体之一,该抗体阳性时 JDM 患儿更易并发 ILD,严重时可出现致死性并发症 RP-ILD^[12,14-16],抗 MDA5 阳性 JDM 并发 ILD 因起病隐匿,早期识别困难,故早期诊断对治疗和改善预后有重要的指导意义。

KL-6 主要由Ⅱ型肺泡上皮细胞和支气管上皮细胞在肺组织再生过程中分泌的大分子糖蛋白抗原物质组成^[17]。研究显示,KL-6 在 ILD 患者血清中表达水平明显升高^[7-10]。国内外研究显示,KL-6 在结缔组织病、类风湿关节炎、原发性干燥综合征、系统性硬化症等并发 ILD 患儿血清中表达水平明显升高^[18-21]。因此,KL-6 在风湿性疾病并发 ILD 机制中起着重要作用。

本研究显示,ILD 组 KL-6 水平明显高于无 ILD 组,这可能是由于 ILD 患儿肺泡上皮细胞受损后,肺泡Ⅱ型上皮细胞增生明显,分泌 KL-6 水平增加并渗入血液中导致血清中 KL-6 水平升高^[22-23],故血清中 KL-6 水平可作为诊断抗 MDA5 阳性 JDM 并发 ILD 的血清学标志物。研究显示,KL-6 水平与肺组织的纤维化程度呈正相关^[9],日本一项回顾性研究显示,JDM 并发 RP-ILD 的患儿 KL-6 水平明显高于 ILD 和非 ILD 患儿^[24],这与本研究结果一致,故血清 KL-6 可作为判断并发 ILD 严重程度和疗效评估一项指标。

MAS 是与风湿性疾病有关的继发性吞噬淋巴细胞组织细胞增生症^[25-26],其在 JDM 患者中是一种非常罕见的并发症^[27-28]。研究显示,JDM 并发 ILD 为 JDM 并发 MAS 高危因素,推测可能与肺组织损伤致肺泡巨噬细胞活化有关,JDM 并发 RP-ILD 体内 KL-6、血清铁蛋白水平明显升高^[29-30]。本研究结果显示,KL-6 水平与血清铁蛋白水平呈正相关($P<0.05$),且 5 例 RP-ILD 患儿中有 1 例出现 MAS,由此推测 KL-6 与血清铁蛋白同时升高可能成为抗 MDA5 阳性 JDM 同时并发 ILD、MAS 的预警指标,提示该类患儿临床早期可能需要强化治疗。

然而,本研究也存在不足之处。(1)本研究的回顾性设计限制了数据的完整性和研究结果的准确性。尽管在回顾性研究中能够有效收集大量的历史数据,但其受到研究对象选择偏差和数据获取的不完全性影响,这可能影响到结果的推广性和科学价值。(2)虽然本研究提到了 KL-6 在 JDM 并发 ILD 患儿中的表达水平明显增加,但尚需进一步的前瞻性研究验证其在临床实践中的有效性和可靠性。尽管存在一些潜在的限制,但本研究为理解抗 MDA5 阳性 JDM 并发 ILD 的病理生理机制和临床管理提供了重要的见解和实证数据。未来,随着更多前瞻性研究的开展和临床试验的深入,KL-6 作为血清学标志物在早期诊断和治疗评估中的确切角色将得到验证。

综上所述,抗 MDA5 阳性 JDM 并发 ILD 患儿血清 KL-6 水平明显升高,且治疗后水平明显降低,提示 KL-6 可作为抗 MDA5 阳性 JDM 并发 ILD 临床疗效的评估指标,高水平 KL-6 提示预后差。故在抗 MDA5 阳性 JDM 患儿中开展血清 KL-6 水平测定对 ILD 的早期诊疗、预后判断有重要的临床指导意义。

参考文献

[1] KOBAYASHI I, AKIOKA S, KOBAYASHI N, et al. Clinical practice guidance for juvenile dermatomyositis (JDM) 2018-update [J]. *Mod Rheumatol*, 2020, 30(3): 411-423.

[2] XIA J, JIANG G, JIN T, et al. Respiratory sym-

ptoms as initial manifestations of interstitial lung disease in clinically amyopathic juvenile dermatomyositis: a case report with literature review[J]. *BMC Pediatr*, 2021, 21(1): 488.

[3] XU A, YE Y, FU Q, et al. Prognostic values of anti-Ro52 antibodies in anti-MDA5-positive clinically amyopathic dermatomyositis associated with interstitial lung disease[J]. *Rheumatology*, 2021, 60(7): 3343-3351.

[4] MOGHADAM-KIA S, ODDIS C V, SATO S, et al. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 is associated with rapidly progressive lung disease and poor survival in US patients with amyopathic and myopathic dermatomyositis[J]. *Arthritis Care Res*, 2016, 68(5): 689-694.

[5] KWIATKOWSKA D, REICH A. The significance of autoantibodies in juvenile dermatomyositis[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 5513544.

[6] MAMYROVA G, KISHI T, SHI M, et al. Anti-MDA5 autoantibodies associated with juvenile dermatomyositis constitute a distinct phenotype in North America[J]. *Rheumatology*, 2021, 60(4): 1839-1849.

[7] ARNOLD D T, DONALD C, LYON M, et al. Krebs von den Lungen-6 (KL-6) as a marker for disease severity and persistent radiological abnormalities following COVID-19 infection at 12 weeks [J]. *PLoS One*, 2021, 16(4): e0249607.

[8] ALMELDIN A I M, AHMED H A M, BAYO-UMI A I, et al. Role of Krebs Von den Lungen-6 (KL-6) in assessing hypersensitivity pneumonitis[J]. *Tuberc Respir Dis*, 2021, 84(3): 200-208.

[9] MA H, LU J, SONG Y, et al. The value of serum Krebs Von den Lungen-6 as a diagnostic marker in connective tissue disease associated with interstitial lung disease[J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 6.

[10] D’ALESSANDRO M, BERGANTINI L, CAM-ELI P, et al. Krebs von den Lungen-6 as a biomarker for disease severity assessment in interstitial lung disease: a comprehensive review[J]. *Biomark Med*, 2020, 14(8): 665-674.

[11] GONÇALVES J J, DOS SANTOS A M, SAM-PAIO R A A F, et al. Spirituality, religiosity, and mental health in patients with idiopathic inflammatory myopathies: a brazilian multicen-

- tric case-control study[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2024, 21(6):653.
- [12] YOKOYAMA T, INOUE N, SAKUMURA N, et al. An adolescent case of anti-MDA5 Antibody-positive juvenile dermatomyositis with interstitial lung disease successfully treated by multitarget therapy avoiding cyclophosphamide: a case report and literature review[J]. *Cureus*, 2024, 16(6):e62425.
- [13] TANSLEY S L, SIMOU S, SHADDICK G, et al. Autoantibodies in juvenile-onset myositis: Their diagnostic value and associated clinical phenotype in a large UK cohort[J]. *Autoimmun*, 2017, 84:55-56.
- [14] 李冬梅, 汪利, 刘明月, 等. 幼年皮肌炎临床特征与肌炎抗体相关性分析[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(12):966-972.
- [15] 侯俊, 周志轩, 李建国, 等. 抗黑色素瘤分化相关基因 5(MDA5)抗体阳性幼年皮肌炎合并严重肺间质病变三例并文献复习[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(12):928-932.
- [16] NISHI K, OGURA M, TAMAI N, et al. Successful rituximab treatment for severe rapidly progressive interstitial lung disease with anti-MDA5 antibody-positive juvenile dermatomyositis: a case report and literature review[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2022, 20(1):60.
- [17] HUSSEIN Z A, ABU-RAGHIF A R, TAHS-EEN N J, et al. Vinpocetine alleviated alveolar epithelial cells injury in experimental pulmonary fibrosis by targeting PPAR- γ /NLRP3/NF- κ B and TGF- β 1/Smad2/3 pathways [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):11131.
- [18] EI-BEHEIDY R, DOMOUKY A M, ZIDAN H, et al. Serum KL-6 as predictive and prognostic marker of interstitial lung disease in childhood connective tissue diseases: a pilot study[J]. *Rumatismo*, 2021, 73(3):147-155.
- [19] 赵静, 王静, 李鸿斌. 血清涎液化糖链抗原-6 水平与类风湿性关节炎伴间质性肺疾病患者免疫功能的相关性研究[J]. *中华风湿病学杂志*, 2021, 25(10):676-679.
- [20] CHIU Y H, CHU C C, LU C C, et al. KL-6 as a biomarker of interstitial lung disease development in patients with Sjögren syndrome: a retrospective case-control study [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15:2255-2262.
- [21] WATANABE S, SAEKI K, OHKURA N, et al. Kinetic changes in serum KL-6 levels predict disease progression in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease[J]. *Resp Med*, 2022, 191:106689.
- [22] DHANANI Z, NICHOLSON M J, GAYEN S. Revised precapillary pulmonary hypertension criteria and their prognostic value in ipf transplant waitlist survival[J]. *Pulm Circ*, 2025, 15(1):e70046.
- [23] OLAJUYIN A M, ZHANG X, JI H L. Alveolar type 2 progenitor cells for lung injury repair [J]. *Cell Death Discov*, 2019, 5:63.
- [24] KOBAYASHI N, TAKEZAKI S, KOBAYASHI I, et al. Clinical and laboratory features of fatal rapidly progressive interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis [J]. *Rheumatology*, 2015, 54(5):784-791.
- [25] BOJAN A, PARVU A, ZSOLDOS I A, et al. Macrophage activation syndrome: a diagnostic challenge (Review) [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(2):904.
- [26] DONG Y, WANG T, WU H. Heterogeneity of macrophage activation syndrome and treatment progression [J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1389710.
- [27] PODDIGHE D, DAUYEY K. Macrophage activation syndrome in juvenile dermatomyositis: a systematic review[J]. *Rheumatol Int*, 2020, 40(5):695-702.
- [28] STEWART J A, PRICE T, MOSER S, et al. Progressive, refractory macrophage activation syndrome as the initial presentation of anti-MDA5 antibody positive juvenile dermatomyositis: a case report and literature review[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2022, 20(1):16.
- [29] CHANG Y, SHAN X, GE Y. Macrophage activation syndrome in juvenile dermatomyositis: a case report and a comprehensive review of the literature [J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2023, 21(1):106.
- [30] MIZUTA M, SHIMIZU M, IRABU H, et al. Comparison of serum cytokine profiles in macrophage activation syndrome complicating different background rheumatic diseases in children[J]. *Rheumatology*, 2021, 60(1):231-238.