

• 论 著 •

KL-6 联合 CRP 和血常规评估甲型流感患者早期肺损伤的意义

韩忠燕,李梦雪,唐 瑶,王守星[△]
南京医科大学附属逸夫医院检验科,江苏南京 210000

摘 要:**目的** 探讨涎液化糖链抗原(KL-6)、C 反应蛋白(CRP)和血常规中部分指标联合检测在甲型流感病毒感染患者肺损伤中的诊断价值。**方法** 选取 2023 年 12 月该院收治的 92 例甲型流感患者作为观察组,根据 X 线检查是否出现肺内斑片状、磨玻璃影等明显纹理改变特征,将甲型流感患者分为肺损伤阳性组(T1 组,30 例)和肺损伤阴性组(T2 组,62 例),另选取 53 例同期体检健康者作为对照组。检测外周血血常规、CRP 和 KL-6 水平。比较观察组和对照组,以及 T1 组和 T2 组血常规、KL-6、CRP 水平,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析单项指标与联合检测对甲型流感患者肺损伤的诊断效能。**结果** 与对照组比较,观察组白细胞计数、中性粒细胞百分比、单核细胞百分比、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、单核细胞/淋巴细胞比值(MLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、CRP 及 KL-6 水平升高,淋巴细胞百分比、血小板计数降低($P<0.05$)。与 T2 组比较,T1 组贫血发生率、CRP、KL-6 水平升高($P<0.05$)。二元 Logistic 回归分析结果显示,血常规单独检测, KL-6 和 CRP 均是甲型流感患者肺损伤的影响因素($P<0.05$),KL-6、CRP、血常规单独检测, KL-6 联合 CRP 及 KL-6、CRP、血常规三者联合诊断甲型流感患者肺损伤的曲线下面积分别为 0.679、0.641、0.604、0.727 和 0.781。**结论** KL-6 联合 CRP 和血常规检测对甲型流感患者肺损伤诊断效能较高,具有较大的临床意义。

关键词: 甲型流感病毒; 肺损伤; 涎液化糖链抗原; 血常规; C 反应蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.07.014 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2025)07-0840-05 **文献标志码:**A

Significance of KL-6 combined with CRP and blood routine in evaluating early lung injury in patients with influenza A

HAN Zhongyan, LI Mengxue, TANG Yao, WANG Shouxing[△]
Department of Clinical Laboratory, Sir Run Run Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210000, China

Abstract:**Objective** To explore the diagnostic value of combined detection of Krebs Von den Lungen-6 (KL-6), C-reactive protein (CRP), and some indicators in blood routine for lung injury in patients with influenza A virus infection. **Methods** A total of 92 patients with influenza A admitted to the hospital in December 2023 were selected as the observation group. Based on whether there were obvious texture changes such as patchy and ground glass opacities in the lungs on X-ray examination, the patients were divided into a lung injury positive group (T1 group, 30 cases) and a lung injury negative group (T2 group, 62 cases). Additionally, 53 healthy individuals who underwent physical examinations during the same period were selected as the control group. Peripheral blood routine, CRP, and KL-6 levels were detected. Peripheral blood routine, CRP, and KL-6 levels were compared between the observation group and control group, and between T1 group and T2 group. receiver operating characteristic (ROC) curve were used to evaluate the diagnostic efficacy of individual indicators and combined detection for patients with lung injury who infected with influenza A. **Results** Compared with the control group, white blood cell count, neutrophil ratio, monocyte ratio, neutrophil/lymphoid ratio (NLR), monocyte/lymphoid ratio (MLR), platelet/lymphoid ratio (PLR), CRP and KL-6 levels in the observation group were increased, while the lymphocyte ratio and platelet count decreased ($P<0.05$). Compared with the T2 group, the CRP and KL-6 levels increased and the incidence of anemia increased in the T1 group ($P<0.05$). The results of binary Logistic regression analysis showed that blood routine, KL-6, and CRP were all influencing factors of lung injury in patients with influenza A ($P<0.05$). The area under the curve of single detection of KL-6, CRP, blood routine, the combined detection of KL-6 and CRP, and the combined detection

作者简介:韩忠燕,女,主管技师,主要从事临床检验方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: wshx1120@126.com。

of KL-6, CRP and blood routine were 0.679, 0.641, 0.604, 0.727 and 0.781. **Conclusion** KL-6 combined with CRP and blood routine testing has high diagnostic efficacy for lung injury in patients with influenza A and has significant clinical significance.

Key words: influenza A virus; lung injury; Krebs Von den Lungen-6; blood routine; C-reactive protein

流行感冒(简称流感)病毒是公共卫生和经济负担最重的呼吸道病毒之一,其主要病原体为甲型流感病毒(IAV),属于正黏病毒科单股、负链、分节段 RNA 病毒家族,主要累及上呼吸道,并通过呼吸道飞沫传播,已确定感染人类的有 A、B 和 C 3 型^[1-2]。IAV 感染上呼吸道上皮细胞,严重感染时,病毒可到达下呼吸道感染肺上皮细胞^[3]。严重的 IAV 感染与过度炎症和上皮损伤有关,出现呼吸窘迫综合征(ARDS)的标志性特征为肺水肿和血管渗漏^[4],而继发的细菌感染可增加患者病死率。涎液化糖链抗原(KL-6)是一种黏蛋白样的高分子量糖蛋白,在肺中由Ⅱ型肺泡上皮细胞、细支气管上皮细胞和浆液性支气管腺细胞表达^[5],细胞损伤后其表达增加^[6-7]。本研究收集本院 2023 年 12 月收治的 92 例甲型流感患者,旨在分析肺损伤阳性、肺损伤阴性者的临床特征,以期提高临床医生对甲型流感患者肺损伤程度的综合评估及诊治水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2023 年 12 月收治的 92 例甲型流感患者作为观察组,回顾性分析其病例资料,根据影像学结果是否出现肺内斑片状、磨玻璃影等明显纹理改变特征,分为肺损伤阳性组(T1 组,30 例)和肺损伤阴性组(T2 组,62 例)。流感诊断依据为《成人流行性感 冒 诊 疗 规 范 急 诊 专 家 共 识 (2022 版)》^[8];肺损伤诊断和评估参照《甲型 H1N1 流感重症肺炎影像诊断中国专家共识》诊断标准^[9]。观察组须有甲流抗原检测阳性结果,T1 组须有 X 线检查出现肺内斑片状或磨玻璃影的明显纹理改变特征,所有研究对象均需排除肿瘤、高血压、糖尿病、传染病、妊娠期、哺乳期、炎症性疾病、肺部病变及长期使用非甾体类抗炎药者。另选取 53 例同期健康体检中心性别、年龄匹配的体检健康者作为对照组。对照组中,男 27 例(50.94%),女 26 例(49.06%);年龄 19~60 岁,平均 28(23,36)岁。观察组中,男 44 例(47.83%),女 48 例(52.17%);年龄 14~66 岁,平均 26(21,33)岁。两组性别、年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。T1 组中,男 11 例(36.67%),女 19 例(63.33%);年龄 17~66 岁,平均 30(23,42)岁。T2 组中,男 33 例(53.22%),女 29 例(46.78%);年龄 14~52 岁,平均 26(21,29)岁。两组性别、年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有

可比性。

1.2 仪器与试剂 IAV 和乙型流感病毒(IBV):使用 Sofia 干式荧光免疫分析仪,相关试剂购自美艾利尔(上海)医疗器械销售公司。血常规:使用日本 Sysmex XN-B2 全自动血液细胞分析仪,相关试剂均购自希森美康医用电子(上海)有限公司。C 反应蛋白(CRP):使用全自动特定蛋白即时检测分析仪 Otto-man-1000,相关试剂购自上海奥普生物医药有限公司。KL-6:使用深圳迎凯生物科技有限公司 Shine i2910 全自动化学发光免疫分析仪,相关试剂均购自湖南永和阳光生物科技股份有限公司。所有试验步骤均按照试剂盒说明书严格操作。

1.3 标本采集及处理 患者就诊时使用阳普含分离胶黄管采集静脉血 3 mL,3 000 r/min,离心 10 min 分离血清,立刻-80℃冻存,用于测定血清 KL-6 水平;使用阳普 EDTA-K₂ 抗凝管采集静脉血 1 mL,直接测定血常规[白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分比、单核细胞百分比、淋巴细胞百分比、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)]和 CRP 水平,并计算中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、单核细胞/淋巴细胞比值(MLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)。

1.4 统计学处理 采用 Graphpad Prism 8.0 软件进行统计分析。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数检验;计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用二元 Logistic 回归分析影响因素,通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血常规、CRP 及 KL-6 单项和联合检测对甲型流感患者肺损伤的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与观察组一般资料及实验室检查比较 两组 WBC、中性粒细胞百分比、单核细胞百分比、淋巴细胞百分比、PLT、NLR、MLR、PLR、CRP 及 KL-6 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),两组性别、年龄、血红蛋白(Hb)及贫血发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 T1 组与 T2 组一般资料及实验室检查比较 92 例甲型流感患者中,发热 71 例(77.17%),咳嗽 82 例(89.13%),呕吐/腹泻 5 例(5.43%),呼吸困难 11 例(11.96%);伴其他呼吸系统并发症 83 例(90.22%);伴全身症状 63 例(68.48%)。

T1 组 CRP、KL-6 水平和贫血发生率高于 T2 组 意义($P>0.05$)。见表 2。
($P<0.05$),其余项目在两组间比较,差异均无统计学

表 1 对照组与观察组一般资料及实验室检查比较[$n(\%)$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

项目	对照组($n=53$)	观察组($n=92$)	χ^2/Z	P
性别(男)	27(50.94)	44(47.83)	0.13	0.718
年龄(岁)	28(23,36)	26(21,33)	1.07	0.285
贫血	0(0.00)	4(4.35)	—	0.297
WBC($\times 10^9/L$)	5.87(5.11,6.95)	6.85(5.52,8.02)	−3.63	<0.001
中性粒细胞百分比(%)	54.00(50.60,59.50)	73.60(62.75,77.95)	−11.68	<0.001
单核细胞百分比(%)	7.40(6.10,8.40)	11.50(9.08,13.63)	−8.90	<0.001
淋巴细胞百分比(%)	35.80(31.80,40.30)	15.15(10.58,23.63)	14.78	<0.001
NLR	1.49(1.24,1.88)	4.88(2.62,7.29)	−8.67	<0.001
MLR	0.22(0.18,0.25)	0.79(0.52,0.98)	−16.59	<0.001
PLR	122.88(104.70,158.33)	193.88(145.75,260.29)	−5.25	<0.001
Hb(g/L)	141.00(133.00,156.00)	139.00(128.00,155.25)	0.70	0.483
PLT($\times 10^9/L$)	255.00(226.00,315.00)	205.50(174.75,245.50)	4.08	<0.001
CRP(mg/L)	4.31(3.16,6.68)	11.50(4.46,23.98)	−3.88	<0.001
KL-6(IU/mL)	213.54(185.15,289.82)	307.34(284.59,377.80)	−4.67	<0.001

注:—表示无数据。

表 2 T1 组与 T2 组一般资料及实验室检查比较[$n(\%)$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

项目	T1 组($n=30$)	T2 组($n=62$)	χ^2/Z	P
性别(男)	11(36.67)	33(53.22)	2.22	0.136
年龄(岁)	30(23,42)	26(21,29)	1.46	0.145
贫血	4(13.33)	0(0.00)	—	0.001
起病特征				
发热	21(70.00)	50(80.65)	1.30	0.254
咳嗽	26(86.67)	56(90.32)	0.28	0.597
呼吸困难	5(16.67)	6(9.68)	0.94	0.333
呕吐	1(3.33)	4(6.45)	0.02	0.898
并发症[$n(\%)$]				
其他呼吸系统	28(93.33)	56(90.32)	0.23	0.631
全身症状	18(60.00)	45(72.58)	0.96	0.328
WBC($\times 10^9/L$)	6.76(5.06,8.08)	6.87(5.66,8.00)	−0.19	0.850
中性粒细胞百分比(%)	70.55(61.75,77.85)	74.20(63.70,77.70)	−1.35	0.178
单核细胞百分比(%)	12.05(9.25,12.70)	11.25(9.03,13.70)	0.96	0.336
淋巴细胞百分比(%)	16.45(10.30,25.55)	14.90(10.68,22.45)	0.72	0.471
NLR	4.44(2.37,7.47)	5.15(2.69,7.19)	−0.46	0.645
MLR	0.68(0.48,1.02)	0.81(0.54,0.95)	−1.68	0.094
PLR	200.12(133.88,259.05)	186.41(152.04,259.74)	0.47	0.638
CRP(mg/L)	15.80(10.00,26.78)	9.46(4.37,19.10)	2.14	0.032
Hb (g/L)	134.50(127.75,156.75)	141.00(12.50,154.00)	−1.60	0.113
PLT($\times 10^9/L$)	219.50(189.00,250.75)	201.00(171.00,242.25)	0.97	0.332
KL-6(IU/mL)	366.47(294.67,517.90)	298.67(284.26,358.08)	2.08	0.038

注:—表示无数据。

2.3 影响因素分析 以与甲型流感感染相关的 WBC、中性粒细胞百分比、单核细胞百分比、淋巴细胞百分比、PLT、Hb、NLR、MLR 及 PLR 作为血常规变量,同时纳入与甲型流感感染及肺损伤同时密切相关的 CRP 和 KL-6($P<0.05$),将以上 3 项作为检验变量,是否发生肺损伤为状态变量,建立二元 Logistic 回归模型。结果显示,KL-6、CRP 和血常规均是甲型流感感染患者发生肺损伤的影响因素($P<0.05$)。见表 3。

2.4 各指标单独、联合检测的 ROC 曲线分析 以 KL-6、CRP、血常规、KL-6+CRP、KL-6+CRP+血常规作为检验变量,是否发生肺损伤作为变量结果,作 ROC 曲线分析,结果显示,KL-6 和 CRP 单独诊断甲

型流感患者肺损伤的 AUC 分别为 0.679(95%CI: 0.551~0.808)、0.641(95%CI: 0.521~0.761)。KL-6 联合 CRP 诊断甲型流感患者肺损伤的 AUC 为 0.727(95%CI: 0.609~0.846),灵敏度 46.7%,特异度 96.4%;KL-6 联合 CRP 和血常规诊断甲型流感患者肺损伤的 AUC 为 0.781(95%CI: 0.673~0.890),灵敏度 66.7%,特异度 78.2%;三者联合检测的灵敏度较差,但 AUC 最大。见表 4、图 1。

表 3 二元 Logistic 回归分析各变量

变量	回归系数	标准误	Wald	P
KL-6	0.009	0.003	10.594	0.001
CRP	0.033	0.015	4.728	0.030
血常规	4.856	2.434	3.979	0.046

表 4 KL-6、CRP 和血常规对甲型流感患者肺损伤的诊断效能分析

变量	AUC	95%CI	标准误	P	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
KL-6	0.679	0.551~0.808	0.066	0.006	408.46 IU/mL	40.0	92.7
CRP	0.641	0.521~0.761	0.061	0.033	15.66 mg/L	56.7	70.9
血常规	0.604	0.475~0.734	0.066	0.114	—	33.3	90.9
KL-6+CRP	0.727	0.609~0.846	0.061	0.001	—	46.7	96.4
KL-6+CRP+血常规	0.781	0.673~0.890	0.055	<0.001	—	66.7	78.2

注:—表示无数据。

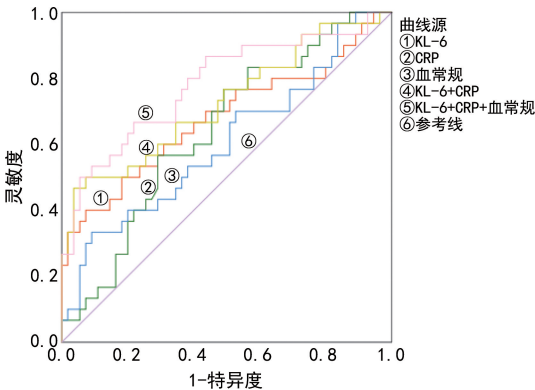


图 1 KL-6 联合 CRP、血常规对流感及肺损伤诊断的 ROC 曲线

3 讨论

IAV 引起的流感多爆发于冬季和春季,IAV 主要感染上呼吸道上皮细胞,常伴发热和咳嗽症状^[3],感染严重时,病毒到达下呼吸道可感染肺上皮细胞和肺泡巨噬细胞,导致炎症和肺损伤,也增加了继发性细菌感染导致死亡的风险^[10]。

本研究结果显示,对照组和观察组 WBC、中性粒细胞百分比、单核细胞百分比、淋巴细胞百分比、PLT、NLR、MLR、PLR 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明血常规可作为甲型流感患者病原学检测外的辅助检测。进一步分析发现,上述血常规指标在 T1 组和 T2 组之间差异无统计学意义($P>$

0.05),提示血常规可能仅能辅助诊断 IAV 感染,并不能帮助判断甲型流感患者是否发生了肺损伤。

与 T2 组相比,T1 组贫血发生率更高($P<0.05$)。贫血在炎症患者中常见,炎症性贫血(AI)时免疫系统被激活,引起铁代谢紊乱、促红细胞生成素功能障碍、红细胞生成抑制和红细胞存活降低^[11-12]。本研究结果显示,贫血可能可以作为甲型流感患者肺损伤的早期辅助评估指标,但由于本研究中贫血患者例数过少,统计学价值有限,具有一定的局限性,故未纳入后续联合诊断中。未来可进一步研究贫血在甲型流感患者肺损伤中的价值,以期对相关诊疗提供更多的思路。

KL-6 作为Ⅱ型肺泡上皮细胞特有的表面标志物,对感染发生及感染程度的评估具有重要指导意义。有研究表明,肺泡上皮和肺间质存在严重损伤时气血屏障功能可能出现障碍^[13],而血清 KL-6 水平升高与气血屏障功能障碍存在关联^[14-16]。本研究中,观察组和对照组,以及 T1 组和 T2 组 KL-6 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明其在判断 IVA 感染及甲型流感患者肺损伤中具有一定价值。

KL-6、CRP 和血常规单项指标及其联合检测诊断甲型流感患者是否发生肺损伤的特异度均较高,但仅 KL-6+CRP+血常规联合检测时灵敏度达到 66.7%,其余检测的灵敏度均≤60.00%,提示联合检

测诊断效能较高。另外,常规影像学检查结果审核较慢,且影像学检查存在一定辐射,不适合短时间内重复检测以观察疾病的发生和发展,而血液检测可通过一次采血同时检测多种指标,且具有无辐射、报告时效性高、易接受等优势。流感合并肺炎可能进一步发展为重症肺炎,除常规对症治疗外,还应尽早(48 h 内)启动抗病毒治疗,以减少并发症,降低病死率,缩短住院时间等^[8],因此,血液指标的联合检测对甲型流感患者肺损伤的评估具有较高的临床实用价值和经济价值。

综上所述,KL-6 联合 CRP 和血常规检测对甲型流感患者肺损伤的诊断效能较高,且可通过一次采血实现多项指标的联合检测,避免了影像学检查时效性和辐射的困扰,可指导临床及时、合理和规范的治疗,具有较高的临床实用性和经济性。此外,本研究中三者联合诊断检测结果无假阳性,但仍需在大样本研究中进一步评价其假阳性率。本研究的不足之处是未对病程天数、淋巴细胞亚群及细胞因子进行分析,无法评估患者免疫功能等方面,具有一定的局限性。

参考文献

[1] CARTER T, IQBAL M. The influenza a virus replication cycle; a comprehensive review[J]. *Viruses*, 2024, 16(2): 316.

[2] NYPAVER C, DEHLINGER C, CARTER C. Influenza and influenza vaccine; a review[J]. *J Midwifery Womens Health*, 2021, 66(1): 45-53.

[3] LAGHLALI G, LAWLOR K E, TATE M D. Die another way: interplay between influenza a virus, inflammation and cell death[J]. *Viruses*, 2020, 12(4): 401.

[4] GAUTAM A, BOYD D F, NIKHAR S, et al. Necroptosis blockade prevents lung injury in severe influenza[J]. *Nature*, 2024, 8009(628): 835-843.

[5] PARK H K, YOON C S, NA Y O, et al. Serum KL-6 levels predict the occurrence and severity of treatment-related interstitial lung disease in lung cancer[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 18126.

[6] GAO Y, DU T, YANG L, et al. Research progress of KL-6 in respiratory system diseases[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2024, 28: 1-17.

[7] IGYÖRFI A H, FILLA T, DICKEL N, et al. Performance of serum biomarkers reflective of different pathogenic

processes in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2024, 63(4): 962-969.

[8] 中国医师协会急诊医师分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国急诊专科医联体, 等. 成人流行性感胃诊疗规范急诊专家共识(2022 版)[J]. *中华急诊医学杂志*, 2023, 32(1): 17-31.

[9] 中国研究型医院学会感染与炎症放射学专业委员会, 中华医学会放射学分会传染病学组, 中国科技产业化促进会数字健康专业委员会, 等. 甲型 H1N1 流感重症肺炎影像诊断中国专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(33): 2571-2578.

[10] LEWIS N M, ZHU Y, PELTAN I D, et al. Vaccine effectiveness against influenza a-associated hospitalization, organ failure, and death; united states, 2022-2023[J]. *Clin Infect Dis*, 2024, 78(4): 1056-1064.

[11] LANSER L, FUCHS D, KURZ K, et al. Physiology and inflammation driven pathophysiology of iron homeostasis-mechanistic insights into anemia of inflammation and its treatment[J]. *Nutrients*, 2021, 13(11): 3732.

[12] LI J, DENG S H, LI J, et al. Obacunone alleviates ferroptosis during lipopolysaccharide-induced acute lung injury by upregulating Nrf2-dependent antioxidant responses[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27(1): 29-38.

[13] HOOK J L, BHATTACHARYA J. The pathogenesis of influenza in intact alveoli: virion endocytosis and its effects on the lung's air-blood barrier[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1328453.

[14] WANG Y, CHEN S, ZHENG S, et al. The role of lung ultrasound B-lines and serum KL-6 in the screening and follow-up of rheumatoid arthritis patients for an identification of interstitial lung disease: review of the literature, proposal for a preliminary algorithm, and clinical application to cases[J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1): 212.

[15] VIANELLO A, GUARNIERI G, ACHILLE A, et al. Serum biomarkers of remodeling in severe asthma with fixed airway obstruction and the potential role of KL-6[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2023, 61(10): 1679-1687.

[16] XING H, LIANG H. The clinical value of KL-6 for predicting the occurrence and severity of connective tissue disease-associated interstitial lung disease is not affected by CTD type or treatment[J]. *PeerJ*, 2024, 12: e17792.