

论著·临床研究

## 活动性肺结核患者抗结核治疗后血清炎症因子 动态水平改变与预后关系研究\*

袁媛

(成都医学院第一附属医院感染科, 成都 610500)

**摘要:**目的 研究活动性肺结核患者治疗过程中炎症因子的动态变化与患者的预后评估关系。方法 将 2014 年 1 月至 2016 年 1 月间该院感染科 158 例活动性肺结核患者纳入研究,在接受临床抗结核治疗 3 个月后将根据痰菌转阴情况分为痰菌转阴组 124 例,痰菌阳性组 34 例,痰菌转阴组、痰菌阳性组于治疗前、治疗 3 个月、治疗 9 个月分别检测炎症因子并与对照组比较。结果 治疗过程中两组治疗前、治疗 3 个月以及治疗 9 个月后炎症因子 IL-1、IL-6、INF $\gamma$ 、TNF $\alpha$  水平均有不同程度的下降,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),两组炎症因子治疗前、治疗 3 个月以及治疗 9 月 IL-10 有不同程度的升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );痰菌转阴组、痰菌阳性组治疗 9 个月后,肺部病灶吸收率、经  $\chi^2$  检验分析比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),痰菌转阴组肺部病灶吸收率,预后效果优于痰菌阳性组。结论 炎症因子的动态监测有助于肺结核患者的疗效评价及预后评估。

**关键词:**肺结核; 活动性; 静止性; 炎症因子; 预后评估

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.03.020

**中图法分类号:**R446.61

**文章编号:**1673-4130(2018)03-0327-03

**文献标识码:**A

### Study on the relationship between the changes of serum inflammatory factors and the prognosis in patients with active tuberculosis after anti-tuberculosis treatment\*

YUAN Yuan

(Infectious Disease Department, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500)

**Abstract: Objective** To study the relationship between the dynamic changes of inflammatory factors and the prognosis of patients with active pulmonary tuberculosis. **Methods** From January 2014 to January 2016, 158 cases of active pulmonary tuberculosis were enrolled in our hospital. In September, after receiving clinical anti-tuberculosis treatment, 124 cases were divided into sputum negative group, 34 cases of sputum positive group, sputum negative group, sputum positive group before treatment, after treatment in March, after 3 months were detected inflammatory factors and compared with the control group. **Results** The levels of IL-1, IL-6, INF $\gamma$  and TNF $\alpha$  in the treatment group were significantly lower than those in the treatment group ( $P < 0.05$ ), and the difference was significant ( $P < 0.05$ ). The levels of IL-10 in the two groups were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ), and the levels of IL-10 in the treatment group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ), and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The absorption rate of lung lesions after 9 months of treatment with sputum negative group and sputum positive group was statistically different ( $P < 0.05$ ), and the sputum was negative. The rate of lung lesion was better than that of sputum positive group. **Conclusion** The dynamic monitoring of inflammatory factors is also an important clinical value for the evaluation of clinical efficacy and clinical prognosis of pulmonary tuberculosis patients.

**Key words:** pulmonary tuberculosis; activity; resting; inflammatory factor; prognosis

结核病为传染性疾病中发病率最高、病死率最高的病种。据统计资料显示,2011 年全球范围内,结核的新发病例将近 780 万,死亡人数为 140 万<sup>[1-2]</sup>。致

病病原体为结核分枝杆菌,可累及多个器官,其中以肺部感染常见,疾病呈现慢性过程,患者表现为低热、乏力、咳嗽、咯血、潮热、盗汗等临床症状。近年因合

\* 基金项目:四川省医学会感染性肝病(深圳健安)专项科研课题(2017SZJA09)。

作者简介:袁媛,女,主治医师,主要从事传染性疾病治疗及诊断的研究。

本文引用格式:袁媛.活动性肺结核患者抗结核治疗后血清炎症因子动态水平改变与预后关系研究[J].国际检验医学杂志,2018,39(3):

并 HIV 感染、结核多耐药菌株的产生,肺结核的发病呈现直线上升<sup>[3]</sup>,肺结核已成为严重威胁人类健康的公共卫生问题。目前,结核分枝杆菌的感染机制以及引起的免疫炎性反应还有待进一步深化探讨。有研究显示<sup>[4]</sup>,T 淋巴细胞介导的细胞炎性反应与结核的发生、发展、转归密切相关。本研究着重于活动性肺结核患者在抗结核治疗过程中血清炎性因子水平的动态变化与预后评估的关系,旨在为肺结核的防治提供临床研究资料。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 158 例临床确诊活动性肺结核均来源于 2014 年 1 月至 2016 年 1 月本院感染科住院患者,其中男 92 例,女 66 例,年龄 34~82 岁,平均(59.8±9.6 岁);在接受临床抗结核治疗 3 个月后根据痰菌转阴情况分为痰菌转阴组 124 例,痰菌阳性组 34 例,本研究经医院医学伦理会讨论通过,所有研究对象均签署知情同意书,享有知情权。

**1.2 诊断标准** 肺结核的诊断参考中华医学会结核病分会制定及颁布的《肺结核诊断与治疗指南》<sup>[5]</sup>。活动性肺结核:痰涂片镜检连续 3 次抗酸杆菌阳性或结核分枝杆菌培养阳性;患者具备临床结核中毒症状(低热、咳嗽、咯血);具备胸部 X 线结核诊断支持并可排除其他非结核性肺部疾患。

**1.3 纳入及排除标准** 均符合活动性肺结核的诊断标准,无免疫系统疾病且半年内未服用免疫抑制剂,无心、肝、肾功能严重障碍;排除合并肺炎、支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病者。

**1.4 方法** 活动性肺结核患者接受抗结核治疗,异烟肼 0.3 g/d,利福平 0.45 g/d,乙胺丁醇 0.75 g/d 每天 1 次,吡嗪酰胺 0.5 g×3/d,服用 3 个月;异烟肼 0.3 g/d,利福平 0.45 g/d 乙胺丁醇 0.75 g/d 继续服用 6 个月。行痰涂片抗酸杆菌检测及炎性因子检测,包括白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-10(IL-10)、γ 干扰素(INFγ)、肿瘤坏死因子 α(TNFα),并根据痰涂片抗酸杆菌检测结果分组,比较痰菌转阴组与痰菌阳性组治疗前、治疗 3 个月后及治疗 9 个月后炎性因子的差异性,分析活动性肺结核患者治疗过程中炎性因子的动态变化与患者的预后评估关系。

**1.5 实验室检测** IL-1、IL-6、IL-4、IL-10、INFγ、TNFα 炎性因子采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)检测,试剂盒购自深圳晶美生物工程有限公司产品,酶标仪为 Labsystems,比色波长 450 nm,严格按试剂说明书操作,设置阴、阳性对照组和质控以保证单日结果的有效性。

**1.6 统计学处理** 采用统计学软件 SPSS19.0 对研究数据进行分析处理,两组间炎性因子均值比较采用 *t* 检验,方差不齐采用改良 *t* 检验(*t*, 检验),多组间均值比较采用方差分析,组间两两比较采用 SNK 法;计数资料以百分率表示,组间比较采用 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 治疗过程中两组炎性因子比较** 治疗过程中两组炎性因子治疗前、治疗 3 个月以及治疗 9 个月 IL-1、IL-6、INFγ、TNFα 均有不同程度的下降,痰菌转阴组下降更为显著,差异有统计学意义(*P*<0.05),两组炎性因子治疗前、治疗 3 个月以及治疗 9 个月 IL-10 有不同程度的升高,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 治疗过程中两组炎性因子比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 炎性因子  | 时间       | 痰菌转阴组<br>(n=124) | 痰菌阳性组<br>(n=34) | <i>t</i> | <i>P</i> |
|-------|----------|------------------|-----------------|----------|----------|
| IL-1  | 治疗前      | 35.3±5.8         | 36.8±6.3        | 1.311    | 0.192    |
|       | 治疗 3 个月  | 27.5±4.1*        | 29.5±4.9*#      | 2.413    | 0.017    |
|       | 治疗 9 个月  | 13.2±2.7*△       | 23.2±4.1*△#     | 13.445   | 0.000    |
|       | <i>F</i> | 809.350          | 58.688          |          |          |
|       | <i>P</i> | 0.000            | 0.000           |          |          |
| IL-6  | 治疗前      | 498.7±124.4      | 528.7±116.8     | 1.262    | 0.209    |
|       | 治疗 3 个月  | 186.4±67.2*      | 229.3±95.2*#    | 2.973    | 0.003    |
|       | 治疗 9 个月  | 89.6±23.8*△      | 154.2±57.1*△#   | 9.899    | 0.000    |
|       | <i>F</i> | 827.127          | 154.204         |          |          |
|       | <i>P</i> | 0.000            | 0.000           |          |          |
| IL-10 | 治疗前      | 7.2±1.2          | 7.4±1.6         | 0.797    | 0.426    |
|       | 治疗 3 个月  | 8.6±2.5*         | 8.2±2.7         | 0.812    | 0.418    |
|       | 治疗 9 个月  | 9.8±3.1*△        | 8.6±2.6#        | 2.065    | 0.041    |
|       | <i>F</i> | 36.411           | 2.293           |          |          |
|       | <i>P</i> | 0.000            | 0.106           |          |          |
| INFγ  | 治疗前      | 55.6±8.2         | 53.2±8.9        | 1.484    | 0.140    |
|       | 治疗 3 个月  | 37.3±7.6*        | 42.3±8.2*#      | 3.341    | 0.001    |
|       | 治疗 9 个月  | 15.9±3.6*△       | 25.6±3.5*△#     | 13.670   | 0.000    |
|       | <i>F</i> | 1064.615         | 124.202         |          |          |
|       | <i>P</i> | 0.000            | 0.000           |          |          |
| TNFα  | 治疗前      | 83.4±31.8        | 79.4±27.2       | 0.669    | 0.545    |
|       | 治疗 3 个月  | 68.5±25.7*       | 72.4±24.6       | 0.791    | 0.430    |
|       | 治疗 9 个月  | 53.2±12.3*△      | 67.4±15.2#      | 5.657    | 0.000    |
|       | <i>F</i> | 46.530           | 2.351           |          |          |
|       | <i>P</i> | 0.000            | 0.101           |          |          |

注:与治疗前比较,\**P*<0.05;与治疗 3 个月比较,△*P*<0.05;与痰菌转阴组比较,#*P*<0.05

**2.2 两组临床预后比较** 痰菌转阴组、痰菌阳性组治疗 3 个月后,肺部病灶吸收率比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),痰菌转阴组、痰菌阳性组治疗 9 个月后,肺部病灶吸收率比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),痰菌转阴组肺部病灶吸收率预后效果优于痰菌阳性组。见表 2。

表 2 两组肺部病灶吸收率的比较[n(%)]

| 时间      | 痰菌转阴组<br>(n=124) | 痰菌阳性组<br>(n=34) | χ <sup>2</sup> | <i>P</i> |
|---------|------------------|-----------------|----------------|----------|
| 治疗 3 个月 | 48(38.7%)        | 7(20.6%)        | 3.085          | 0.070    |
| 治疗 9 个月 | 79(63.7%)        | 11(41.2%)*      | 4.674          | 0.032    |

注:与痰菌转阴组比较,\**P*<0.05

## 3 讨论

肺结核的防治为全球性公共卫生问题,部分发展中国家,如印度、中国尤为严重<sup>[6]</sup>。统计资料显示<sup>[7]</sup>,

自 2012 起,我国肺结核每年的新发病例将近 100 万/年,形势极为严峻。肺结核为一种与机体免疫密切相关的慢性呼吸道疾病。T 淋巴细胞介导的细胞免疫在结核免疫中占主导地位,结核分枝杆菌感染人体后,表现为淋巴细胞致敏性及细胞吞噬能力增强,其中各类炎性因子发挥了重要的作用。同时结核分枝杆菌毒力、数量及机体的免疫状态也决定了疾病的转归、预后<sup>[8]</sup>。炎性因子一定程度反映了机体的免疫状态,其动态监测对疗效的评估有重要的临床意义<sup>[9]</sup>。

白细胞介素为一类白细胞或免疫细胞间相互作用的细胞因子,在传递信息,激活与调节免疫细胞,介导 T、B 细胞活化、增殖与分化及在炎症反应中起重要作用。IL-1、IL-6 由单核巨噬细胞、T 淋巴细胞产生,具有广泛的生物活性,在结核的免疫防御中 IL-1、IL-6 具有双重作用性,为结核肉芽肿形成的重要促进因子,对结核感染的控制有一定的积极作用<sup>[10]</sup>。其中 IL-6 为重要的趋化因子,可促进 T 细胞、B 细胞分化增殖,并参与炎症反应及免疫病理损伤,在炎症呼吸道疾病中与气道高反应性及气道重构密切相关。研究报道<sup>[11]</sup>,IL-6 可刺激肝细胞分泌 CRP 增加血管内皮的通透性,并对血管内皮细胞造成损伤。在研究中不同预后的两组活动性结核患者治疗 9 个月后,IL-1、IL-6 均出现不同程度的降低,痰菌转阴组相对更为显著,差异具有统计学意义。有研究显示,IL-1、IL-6 为机体典型的促炎因子与结核患者的活动性相关<sup>[12]</sup>。T 淋巴细胞功能紊乱、炎性因子过度表达、抑炎因子表达受抑为肺结核患者重要的免疫特点<sup>[13]</sup>,IL-10 为目前公认的机体重要的抑炎因子与免疫抑制因子<sup>[14]</sup>。其由 Th2 细胞克隆分泌,能够抑制 Th1 细胞克隆 IL-2 和 IFN $\gamma$  的合成,并影响单核巨噬细胞释放免疫介质及其抗原呈递功能,IL-10 可急剧降低大多数天然免疫中重要细胞因子的作用。研究数据显示,活动性肺结核患者处于炎症状态,血清 IL-10 为低水平,治疗后 IL-10 活动性肺结核患者 IL-10 均出现升高,痰菌转阴组升高更明显。TNF- $\alpha$  为机体受特定刺激及损伤因素由活化单核巨噬细胞分泌的炎性因子,也是机体炎症反应瀑布效应级联放大的重要促进因子<sup>[14]</sup>。IFN- $\gamma$  由激活的 CD4 细胞、NK 细胞分泌,具有较强的免疫调节作用,IFN- $\gamma$  作为第二信使可促进 IL-23 的分泌,IL-23 具有直接的抗结核作用,IFN- $\gamma$  也可增加 LPS 诱导的 IL-1 转录翻译和分泌。数据显示, TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  在两组中的变化与 IL-1、IL-6 相同,国内有研究认为,IFN- $\gamma$ 、IL-6 在结核病患者病情评估、预后评价等方面有重要的临床应用价值。

痰菌转阴为肺结核患者由活动性转为静止性的标志之一<sup>[15]</sup>,对痰菌转阴组及痰菌阳性组的肺部病灶吸收进行同期检查,数据显示,痰菌转阴组临床预后优于痰菌阳性组,同时研究数据也提示炎性因子的动态监测对肺结核患者的疗效评价及临床预后的评估也重要的临床价值。

综上所述,多种炎性因子在活动性肺结核的免疫病理机制发挥重要的作用,对炎性因子行动态监测对肺结核患者的疗效评价及临床预后的评估有一定的指导意义。

## 参考文献

- [1] 代水琼,普洪学,赵子辉,等. 云南省峨山县“十二五”规划期间结核病防治成本效益分析[J]. 中国防痨杂志,2017,39(3):318-321.
- [2] 解燕,缪昌东,张德坤. 2012-2014 年泰州市痰培养阳性肺结核患者耐药结果分析[J]. 现代预防医学,2016,43(21):4005-4008.
- [3] 牛家峰,尚永明,吕纪玲,等. 耐多药肺结核患者莫西沙星与卷曲霉素联用对炎性因子及免疫功能的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(14):3138-3140.
- [4] 张艳芳,郭箭,王玉霞. 抗结核感染免疫疗法治疗肺结核的疗效及对免疫功能和生活质量的影响[J]. 医学综述,2016,22(21):4326-4328,4331.
- [5] 吴成周,吴砚樵. 肺结核患者 T 细胞亚群及炎性因子水平对患者预后的影响[J]. 海南医学院学报,2016,22(15):1660-1662.
- [6] 黄丽霞,汪国香,徐旭东,等. 允许性高碳酸血症对肺结核患者单肺通气时炎性因子的影响[J]. 中华传染病杂志,2015,33(3):154-158.
- [7] 陈志,林明贵,梁建琴,等. 活动性肺结核患者血清炎性因子变化特点及与免疫状态的关系[J]. 第三军医大学学报,2006,28(11):1234-1236.
- [8] 张国栋. 初治涂阳肺结核患者经强化期治疗后 T 细胞亚群的变化[J]. 临床肺科杂志,2017,22(5):795-797.
- [9] 廖莎,霍凤敏,杨新婷,等. 白细胞介素-9 在肺结核患者血浆和 T 细胞中表达水平的研究[J]. 中国防痨杂志,2017,39(3):265-268.
- [10] SAGHEB M M, NAMAZI S, GERAMIZADEH B, et al. Serum cystatin C as a marker of renal function in critically ill patients with normal serum creatinine[J]. Nephrourol Mon,2014,6(2):e15224.
- [11] 董海平,邝小佳,肖芄,等. 肺结核患者细胞因子与病情严重程度相关性研究[J]. 临床肺科杂志,2017,22(5):785-788.
- [12] 周群博,陆林,许琳,等. 云南省涂阳耐多药肺结核患者特征及影响因素分析[J]. 现代预防医学,2016,43(21):3983-3985,3992.
- [13] 石凤玲,陈子强. 糖尿病并初治涂阳肺结核标准治疗与免费治疗不良反应对比分析[J]. 中国误诊学杂志,2012,12(14):3584-3585.
- [14] Kolomiets V M, Abramov A V, Rachina N V, et al. Immunomodulator Intensification of etioropic therapy in patients with advanced pulmonary tuberculosis[J]. Antibiot Khimioter,2015,60(7):18-22.
- [15] 丁毅. 胸腺五肽对初治肺结核患者免疫功能和痰菌阴转率的影响[J]. 临床肺科杂志,2013,18(12):2176-2177.