

• 论 著 •

CRP、PCT、IFN- γ 、IL-6 及 IFN- γ /IL-10 的联合检测对 HIV/TB 双重感染的临床早期诊断价值*高雯琬¹, 周 奉¹, 李佩波², 付 晓³, 魏成丽³, 王鹏森¹, 何 瑛¹, 李同心^{1△}

重庆市公共卫生医疗救治中心: 1. 中心实验室; 2. 结核科; 3. 医学检验科, 重庆 400036

摘要:目的 评估人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者、结核病(TB)患者和 HIV/TB 双重感染者中 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)和细胞因子[干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-10、IL-6、IL-4、IL-2、IL-17A 和 IFN- γ /IL-10]表达差异, 以期为临床早期判断 HIV 感染者是否具有 HIV/TB 双重感染提供依据。**方法** 收集 2021 年 1 月至 2022 年 9 月在该中心就诊的 103 例 HIV 感染者(HIV 组)、42 例 TB 患者(TB 组)和 67 例 HIV/TB 双重感染者(HIV/TB 组)的病历资料和临床信息。所有患者均进行 CRP、PCT 和细胞因子检测, 分析其在 3 组间的表达差异, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线并评价其筛查能力。**结果** 与 HIV 组和 TB 组比较, HIV/TB 组 CRP、PCT、IFN- γ 、IL-10、IL-6 水平及 IFN- γ /IL-10 升高, 差异均有统计学意义($P < 0.001$)。Bonferroni 校正结果显示, CRP、PCT、IFN- γ 、IL-6 水平和 IFN- γ /IL-10 在 HIV 组和 HIV/TB 组中差异有统计学意义(均 $P < 0.001$)。ROC 曲线分析显示, CRP、PCT、IFN- γ 、IL-6 和 IFN- γ /IL-10 联合检测的曲线下面积为 0.826, 均高于单一指标检测的 AUC。**结论** CRP、PCT、IFN- γ 、IL-6、IFN- γ /IL-10 联合检测可以帮助临床早期筛查 HIV 感染者和 HIV/TB 双重感染者。

关键词: C 反应蛋白; 降钙素原; 细胞因子; 人类免疫缺陷病毒; 结核病**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.20.012**中图法分类号:** R446.1**文章编号:** 1673-4130(2024)20-2491-05**文献标志码:** A**Value of combined detection of CRP, PCT, IFN- γ , IL-6 and IFN- γ /IL-10 in early clinical diagnosis of HIV/TB co-infection***GAO Wenwan¹, ZHOU Feng¹, LI Peibo², FU Xiao², WEI Chengli², WANG Pengsen¹, HE Ying¹, LI Tongxin^{1△}

1. Department of Central Laboratory; 2. Department of Tuberculosis; 3. Department of Laboratory Medicine, Chongqing Public Health Medical Center, Chongqing 400000, China

Abstract: **Objective** To evaluate the expression differences of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and cytokines[interferon- γ (IFN- γ), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin(IL)-10, IL-6, IL-4, IL-2, IL-17A, and IFN- γ /IL-10] in human immunodeficiency virus (HIV) infection, tuberculosis (TB) infection and HIV/TB co-infection in order to provide evidence for early clinical diagnosis of HIV/TB co-infection. **Methods** Medical records and clinical information of 103 patients with HIV (HIV group), 42 patients with TB (TB group) and 67 patients with HIV/TB co-infection (HIV/TB group) were collected from January 2021 to September 2022. CRP, PCT and cytokines were detected in all patients, and their expression differences among the three groups were analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn and screening ability was evaluated. **Results** Compared with HIV group and TB group, CRP, PCT, IFN- γ , IL-10, IL-6 levels and IFN- γ /IL-10 in HIV/TB group were increased, with statistical significance ($P < 0.001$). Bonferroni correction results showed that CRP, PCT, IFN- γ , IL-6 levels and IFN- γ /IL-10 were significantly different between HIV and HIV/TB groups (all $P < 0.001$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of CRP, PCT, IFN- γ , IL-6 and IFN- γ /IL-10 combined detection was 0.826, which was higher than that of single detection. **Conclusion** CRP, PCT, IFN- γ , IL-6, IFN- γ /IL-10 combined detection can help the early screening of HIV infection and HIV/TB co-infection.

* 基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目(2024MSXM061); 重庆市沙坪坝区技术创新与应用发展项目(202316); 重庆市沙坪坝区技术创新与应用发展项目(202321)。

作者简介: 高雯琬, 女, 主管技师, 主要从事 HIV 和结核病方向的研究。△ 通信作者, E-mail: cqtlxin@163.com。

Key words: C-reactive protein; procalcitonin; cytokine; human immunodeficiency virus; tuberculosis

结核病(TB)是仅次于新型冠状病毒感染的全球第二流行的单一传染病致死原因,同时也是人类免疫缺陷病毒(HIV)患者主要致死原因之一。HIV 阳性者感染 TB 的风险是 HIV 阴性者的 18 倍,在 2021 年,大约有 703 000 例 HIV 患者感染 TB,187 000 例 HIV/TB 双重感染者死亡^[1-2]。

在 TB 高负担的发展中国家,抗酸杆菌涂片镜检广泛运用于 TB 诊断。虽然该方法特异度很高,但是灵敏度在 20%~80%。另外,在 HIV/TB 双重感染者中,传统方法能检测出 TB 阳性的病例仅占 50%^[3]。金标准痰分枝杆菌培养需要数周时间,并对痰标本的质量也有一定要求,高质量的痰标本并非总能轻易获得^[4]。因此,迫切需要一种非侵入性的生物标志物用于 TB 的早期预测筛查。

血液生物标志物可能是一种简单快捷的方法,其在识别 HIV 感染者和 HIV/TB 双重感染者这两类人群方面具有以下优势:样本采集相对容易、传播风险较低及能够测量多种生物标志物等^[2,5]。

多项研究表明,HIV 感染者与 HIV/TB 双重感染者对某些细胞因子具有不同的反应^[6-8]。有研究发现,HIV/TB 双重感染者的外周血单个核细胞经结核分枝杆菌抗原刺激后,干扰素- γ (IFN- γ)和白细胞介素(IL)-12 的分泌水平比 HIV 感染者低^[9]。此外,C 反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)是临床上常用的实验室检测指标。有研究表明,CRP 对 TB 诊断具有较高的灵敏度,具有成为 HIV/TB 双重感染者中 TB 筛查指标的潜力,但是未能在大样本中验证该猜想^[10-11]。PCT 由白细胞合成,细菌感染时血液中的 PCT 水平升高^[12]。

因此,本研究分析 HIV 感染者和 HIV/TB 双重感染者在未受分枝杆菌抗原刺激的情况下细胞因子、CRP 和 PCT 分泌水平的差异,评价其在 HIV 感染者中筛查 TB 患者的能力。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2021 年 1 月至 2022 年 9 月在本中心就诊的 103 例 HIV 感染者(HIV 组)、42 例 TB 患者(TB 组)和 67 例 HIV/TB 双重感染者(HIV/TB 组)的临床资料和实验室检测结果。临床资料包括性别和临床症状(咳嗽、发热和体重下降),本研究所纳入的实验室检测指标包括 CRP、PCT 和细胞因子[IFN- γ 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-10、IL-6、IL-4、IL-2、IL-17A 和 IFN- γ /IL-10]。纳入标准:(1)年龄>17 岁;(2)HIV 确证试验(免疫印迹法)均为阳性;(3)均未接受抗逆转录病毒治疗和抗 TB 治疗。(3)TB 依据肺结核诊断标准诊断,两次痰培养结

果均为阳性。排除标准:(1)妊娠期或哺乳期女性;(2)病情危重者。本研究获得医院伦理委员会批准(伦理批号:2023-038-01-KY)。

1.2 仪器和试剂 蛋白分析仪(型号:PA-990pro)购自深圳普门科技股份有限公司,化学发光仪(型号:cobas8000)购自罗氏公司,FACS Canto II 流式细胞仪购自 BD 公司及细胞因子联合检测试剂盒(免疫荧光法)购自赛基生物公司。

1.3 方法

1.3.1 CRP 和 PCT 检测 全血 CRP 水平由特定蛋白分析仪(型号:PA-990pro)及配套试剂采用速率散射比浊法进行检测。PCT 由化学发光仪(型号:cobas8000)及配套试剂采用化学发光法检测。实验室检测严格按照仪器、试剂盒相关说明操作。

1.3.2 细胞因子检测 取患者血清 25 μ L 加入含有 25 μ L 捕获微球混合液的流式管中,涡旋充分混匀后,再加入 25 μ L 荧光检测试剂,轻轻混匀并避光孵育。孵育 3 h 后,继续加入 100 mL PBS 溶液,200 $\times$ g 离心 5 min,弃掉上清液,再加入 100 mL PBS 溶液即可上机检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件对数据进行处理和分析。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,差异有统计学意义的指标进一步采用 Bonferroni 校正检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)评估各指标的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HIV 组、TB 组和 HIV/TB 组临床资料比较 3 组性别、咳嗽和体重减轻、CD4 细胞计数 ≥ 200 个/微升占比比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而 3 组发热、CD4 细胞计数 <200 个/微升占比比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。Bonferroni 校正结果显示,与 TB 组比较,HIV 组和 HIV/TB 组发热、CD4 细胞计数 <200 个/微升占比比较,差异有统计学意义($P<0.05$),而 HIV 组和 HIV/TB 组差异无统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 HIV 组、TB 组和 HIV/TB 组临床资料比较[n 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	HIV 组	TB 组	HIV/TB 组	P
性别				0.250
男	83	32	59	
女	20	10	8	

续表 1

HIV 组、TB 组和 HIV/TB 组临床资料比较[<i>n</i> 或 <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]				
项目	HIV 组	TB 组	HIV/TB 组	<i>P</i>
临床症状				
咳嗽	70	36	47	0.087
发热	53	8	36	0.001
体重减轻	73	25	53	0.089
CD4 细胞计数 (个/微升)				
<200	44(21,199)	153(141,170)	42(17,181)	0.001
≥200	345(291,640)	382(319,625)	319(292,547)	0.275

2.2 HIV 组、TB 组和 HIV/TB 组各指标水平比较 3 组 CRP、PCT、IFN- γ 、IL-10、IL-6 水平及 IFN- γ /IL-10 比较,差异均有统计学意义($P<0.001$)。经 Bonferroni 校正显示,HIV/TB 组 CRP、PCT、IFN- γ 、IL-6 水平及 IFN- γ /IL-10 均高于 HIV 组,差异有统计学意义($P<0.001$)。见表 2。

2.3 HIV 患者 CRP、PCT、IFN- γ 、IL-6 和 IFN- γ /IL-10 联合检测对 HIV/TB 双重感染的诊断鉴别价值 ROC 曲线分析显示,CRP、PCT、IFN- γ 、IL-6 和 IFN- γ /IL-10 联合检测的 AUC 为 0.826,均高于单一检测指标的 AUC,说明联合检测在 HIV 人群中对 HIV/TB 双重感染的鉴别筛查能力更好。见表 3。

表 2

HIV 组、TB 组和 HIV/TB 组各指标水平比较[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]				
指标	HIV 组	TB 组	HIV/TB 组	<i>P</i>
PCT(ng/mL)	0.104(0.049,4.870)	0.082(0.048,0.231)	0.229(0.123,11.176)	<0.001
CRP(mg/L)	10.190(3.410,236.800)	41.950(12.870,72.310)	60.150(25.660,239.470)	<0.001
IFN- γ (pg/mL)	3.090(1.470,121.860)	5.110(2.889,10.970)	15.430(9.180,27.930)	<0.001
TNF- α (pg/mL)	1.570(0.990,56.230)	2.165(1.325,4.325)	3.520(3.350,3.860)	0.343
IL-10(pg/mL)	8.790(5.275,229.110)	5.830(3.795,8.556)	9.420(7.310,13.640)	<0.001
IL-6(pg/mL)	13.230(7.355,1 385.370)	31.890(12.248,59.168)	231.050(159.178,374.780)	<0.001
IL-4(pg/mL)	1.360(0.790,30.180)	1.570(1.045,2.743)	1.670(1.490,2.010)	0.584
IL-2(pg/mL)	1.540(0.915,26.670)	1.660(1.170,2.550)	1.870(1.690,2.220)	0.313
IL-17A(pg/mL)	7.090(3.120,209.840)	10.535(3.248,18.343)	17.140(9.410,32.590)	0.168
IFN- γ /IL-10	0.340(0.210,2.880)	0.828(0.556,1.470)	0.700(0.440,5.370)	<0.001

表 3

HIV 患者 CRP、PCT、IFN- γ 、IL-6 和 IFN- γ /IL-10 联合检测对 HIV/TB 双重感染的诊断鉴别价值							
项目	AUC (95%CI)	最佳临界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
CRP	0.766(0.694~0.769)	14.900 mg/L	85.1	55.6	0.434	45.0	89.8
PCT	0.688(0.608~0.769)	0.115 ng/mL	80.3	58.3	0.359	47.6	86.2
IFN- γ	0.691(0.611~0.771)	4.655 pg/mL	59.7	71.8	0.315	62.4	69.5
IL-6	0.790(0.718~0.861)	22.920 pg/mL	85.1	69.9	0.550	60.2	89.8
IFN- γ /IL-10	0.756(0.680~0.833)	0.613	61.2	81.6	0.428	74.3	70.8
联合诊断	0.826(0.761~0.891)	—	77.6	75.7	0.533	68.2	84.2

注:—为此项无数据。

3 讨 论

到目前为止,TB 仍然是 HIV 患者主要死亡原因之一。TB 诊断的实验室金标准依然是结核分枝杆菌培养。但是用于培养的高质量痰标本不易获得。因此,基于血液的生物标志物可能是快速筛查 HIV 患者是否感染 TB 的一种简单快捷方法。

本研究从常规血液中筛选出 CRP、PCT、IFN- γ 、IL-6 和 IFN- γ /IL-10 作为 HIV 人群中筛查 TB 的指标。CRP 属于一种急性期反应蛋白,在炎症反应、细胞损伤或组织损伤时水平会明显升高,其在 HIV 人

群中筛查 TB 方面具有潜力^[13]。在本研究中,CRP 作为单一筛查指标时,其 AUC 为 0.766,灵敏度为 85.1%,阴性预测值为 89.8%。与其他 4 种筛查指标比较,具有较高的灵敏度和阴性预测值,表明 CRP 可以作为 TB 的一种“排除性”检测^[13-14]。此外,本研究还发现临床症状(发热、体重减轻和咳嗽)在 HIV 组和 HIV/TB 组中差异无统计学意义($P>0.05$),也证实了之前的研究即在 TB 筛查方面,CRP 检测优于基于临床症状的筛查^[10,13]。PCT 是由白细胞合成的一种蛋白质。有研究表明,细菌感染和炎症反应会导致

PCT 水平升高^[12]。然而,在本研究中,PCT 诊断 HIV/TB 双重感染时其 AUC 为 0.688,说明其筛查 HIV 患者是否患有 TB 的准确性并不是很高。造成这一结果的原因可能是,与肺结核患者相比,社区获得性肺炎患者的 PCT 水平更高^[12,15]。

HIV 和 TB 均会导致患者体内免疫系统功能失调,促炎反应辅助型 T 细胞的免疫反应受到抑制。在 HIV/TB 双重感染中,HIV 引起的免疫抑制会因持续的结核分枝杆菌感染而加重,导致细胞因子失衡^[7]。因此,本研究还分析发现了未经结核分枝杆菌特异性抗原刺激的细胞因子(IFN- γ 、IL-10、IL-6)在 HIV 组和 HIV/TB 组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。IFN- γ 是一种促炎因子,在机体对抗结核分枝杆菌的适应性免疫中发挥作用^[16]。有研究结果显示,在 HIV/TB 双重感染者中 IFN- γ 水平明显高于 HIV 感染者^[16],这与本研究的结果一致。这可能是由于结核分枝杆菌在体内能够诱导 IFN- γ 的产生,另一个原因可能是辅助型 T 细胞 2 反应的负调控^[17]。IL-6 具有多向性免疫调节作用,可参与 TB 的免疫发病机制^[18-19]。转录激活因子 3(STAT-3)在 TB 的发病机制中发挥作用,并且可以被 IL-6 激活。与此同时,由于 STAT-3 的活化,结核分枝杆菌可诱导巨噬细胞产生 IL-6^[20]。因此,一些研究将高水平的 IL-6 视为 TB 的非特异性生物标志物^[18,21]。本研究结果显示,IL-6 诊断 HIV/TB 双重感染的 AUC 高于其他 4 种检测指标,也证实了 IL-6 在筛查 TB 方面有较高的准确度。上述结果也进一步证明了在结核分枝杆菌和 HIV 共同作用下,IFN- γ 和 IL-6 分泌会增加并促进相应的免疫反应,加速 HIV 复制,导致疾病进展^[7]。

此外,有研究发现 HIV/TB 双重感染者的 IFN- γ /IL-10 升高可能会影响 IL-10 在 HIV 感染中的抑制功能,从而导致其向促炎反应转变,结核分枝杆菌诱导的发病机制可能诱导了该现象的发生^[3]。因此,本研究将 IFN- γ /IL-10 也纳入了筛查指标,结果发现在 HIV/TB 双重感染中该比值同样升高。

目前,国内研究表明在中国 HIV/TB 双重感染人群中,当机体受到结核分枝杆菌刺激后,IL-6 水平升高,同时诱导 CRP 和 PCT 合成增加^[7,14,22],但是联合应用 CRP、PCT 和细胞因子等检测指标在 HIV 人群中筛查 TB 的研究较少。

在本研究中,CRP、PCT、IFN- γ 、IL-6 和 IFN- γ /IL-10 作为单一筛查指标时,其在筛查 TB 方面的准确性仍然有待提高,并且灵敏度和特异度相差较大。例如,CRP 的灵敏度有 85.1%,而特异度只有 55.6%。但是,当 5 种筛查指标联合检测时,结果显示其在 HIV 人群中筛查 TB 方面表现最佳(AUC 为

0.826),其灵敏度和特异度均达 75.0%以上。

综上所述,CRP、PCT、IFN- γ 、IL-6 和 IFN- γ /IL-10 联合检测在 HIV 感染中筛查 TB 方面具有较高的准确性,可实现筛查诊断效能最大化。该方法是基于血液的生物标志物分泌水平的差异,不受痰标本质量的影响,对于部分不能留取高质量痰标本的患者来说,是一种简便快捷的早期筛查方法。但是本研究仍然存在一些局限性。首先,本研究是在传染病专科医院进行的回顾性研究,所接收的患者多为转诊或重症患者,可能存在一定的选择偏倚。其次,本研究的样本量偏少。因此,接下来需要多中心、大样本量研究进一步证实本研究的结果。

参考文献

[1] BAGCCHI S. WHO's global tuberculosis report 2022[J]. Lancet Microbe,2023,4(1):e20.

[2] PILLAY K,LEWIS L,RAMBARAN S,et al. Plasma biomarkers of risk of tuberculosis recurrence in HIV co-infected patients from South Africa[J]. Front Immunol, 2021,12:631094.

[3] KISUYA J,CHEMTAI A,RABALLAH E,et al. The diagnostic accuracy of Th1 (IFN- γ , TNF- α , and IL-2) and Th2 (IL-4, IL-6 and IL-10) cytokines response in AFB microscopy smear negative PTB-HIV co-infected patients [J]. Sci Rep,2019,9(1):2966.

[4] CONG C,TAO Y,LIGUO L,et al. Identification of a novel serum biomarker for tuberculosis infection in Chinese HIV patients by iTRAQ-based quantitative proteomics [J]. Front Microbiol,2018,9:330.

[5] RAMBARAN S,NAIDOO K,LEWIS L,et al. Effect of inflammatory cytokines/chemokines on pulmonary tuberculosis culture conversion and disease severity in HIV-infected and-uninfected individuals from South Africa[J]. Front Immunol,2021,12:641065.

[6] RONALD B,ATOSHI B,RAMASERI S S,et al. Discordance in CD4⁺ T-cell levels and viral loads with co-occurrence of elevated peripheral TNF- α and IL-4 in newly diagnosed HIV-TB co-infected cases[J]. PLoS One,2013,8 (8):e70250.

[7] 傅雅静,张子宁,刘飞鹰,等. 我国 HIV/TB 双重感染者血清细胞因子水平的研究[J]. 中国医科大学学报,2014,43 (3):5.

[8] BRUYN E D,FUKUTANI K F,ROCKWOOD N,et al. Inflammatory profile of patients with tuberculosis with or without HIV-1 co-infection: a prospective cohort study and immunological network analysis[J]. Lancet Microbe, 2021,2(8):e375-e385.

[9] SUBRAMANYAM S,HANNA L E,VENKATESAN P, et al. HIV alters plasma and M. tuberculosis-induced cytokine production in patients with tuberculosis[J]. J In-

- terferon Cytokine Res, 2004, 24(2):101-106.
 - [10] YOON C, SEMITALA F C, ATUHUMUZA E, et al. Point-of-care C-reactive protein-based tuberculosis screening for people living with HIV: a diagnostic accuracy study[J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(12):1285-1292.
 - [11] CALDERWOOD C J, REEVE BW, MANN T, et al. Clinical utility of C-reactive protein-based triage for presumptive pulmonary tuberculosis in South African adults[J]. J Infect, 2023, 86(1):24-32.
 - [12] SCHLEICHER G K, HERBERT V, BRINK A, et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels in HIV-positive subjects with tuberculosis and pneumonia[J]. Eur Respir J, 2005, 25(4):688-692.
 - [13] SHAPIRO A E, TING H, SABINA G, et al. C-reactive protein as a screening test for HIV-associated pulmonary tuberculosis prior to antiretroviral therapy in South Africa[J]. AIDS, 32(13):1811-1820.
 - [14] 陈莉贞, 姚鹏, 李兰娟. 艾滋病合并结核分枝杆菌感染的诊断研究[J]. 中华临床感染病杂志, 2015, 8(3):269-271.
 - [15] AMAR J B, ZAIBI H, BOUZID K, et al. Role of procalcitonin and C-reactive protein levels: a diagnostic tool in lower respiratory tract infections[J]. Tunis Med, 2016, 94(3):176-180.
 - [16] SUDBURY E L, CLIFFORD V, MESSINA N L, et al. Mycobacterium tuberculosis-specific cytokine biomarkers to differentiate active TB and LTBI: a systematic review[J]. J Infect, 2020, 81(6):873-881.
 - [17] RONALD B, ATOSHI B, RAMASERI S S, et al. Discordance in CD4⁺ T-cell levels and viral loads with co-occurrence of elevated peripheral TNF- α and IL-4 in newly diagnosed HIV-TB co-infected cases [J]. PLoS One, 2013, 8(8):e70250.
 - [18] GUPTE A N, KUMAR P, ARAÚJO-PEREIRA M, et al. Baseline IL-6 is a biomarker for unfavourable tuberculosis treatment outcomes: a multisite discovery and validation study[J]. Eur Respir J, 2022, 59(4):2100905.
 - [19] YU Y, ZHANG Y, HU S, et al. Different patterns of cytokines and chemokines combined with IFN- γ production reflect Mycobacterium tuberculosis infection and disease [J]. PLoS One, 2012, 7(9):e44944.
 - [20] NOVITA B D, TJAHJONO Y, WIJAYA S, et al. Characterization of chemokine and cytokine expression pattern in tuberculous lymphadenitis patient[J]. Front Immunol, 2022, 13:983269.
 - [21] DE SÁNB R, DE SOUZA N C S, NEIRA-GOULART M, et al. Inflammasome genetic variants are associated with tuberculosis, HIV-1 infection, and TB/HIV-immune reconstitution inflammatory syndrome outcomes [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12:962059.
 - [22] 赵静, 李永勤, 李艳, 等. HIV/AIDS 合并机会性感染患者 IP-10、SAA、hs-CRP、PCT、CD4⁺ T 细胞计数检测的意义[J]. 检验医学, 2023, 38(8):725-729.
- (收稿日期: 2024-02-02 修回日期: 2024-07-21)
-
- (上接第 2490 页)
- [19] 杨柳, 刘强胜, 张彬, 等. 抑制组织蛋白酶 B 对脓毒症急性肺损伤小鼠肺组织细胞焦亡的影响[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(3):213-218.
 - [20] WANG W, YANG N, WEN R, et al. Long noncoding RNA: regulatory mechanisms and therapeutic potential in sepsis[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 5(11):563126.
 - [21] HAO L, WU W, XU Y, et al. LncRNA-MALAT1: a key participant in the occurrence and development of cancer [J]. Molecules, 2023, 28(5):2126.
 - [22] 周侑龙, 杨韶华, 张弛, 等. 长链非编码基因 MALAT1 对 LPS 诱导的脓毒症大鼠免疫反应的调节作用及机制[J]. 四川大学学报(医学版), 2018, 49(6):865-870.
 - [23] CHEN J, TANG S, KE S, et al. Ablation of long noncoding RNA MALAT1 activates antioxidant pathway and alleviates sepsis in mice [J]. Redox Biol, 2022, 8(54):102377.
 - [24] DING Y, GUO F, ZHU T, et al. Mechanism of long noncoding RNA MALAT1 in lipopolysaccharide-induced acute kidney injury is mediated by the miR-146a/NF- κ B signaling pathway[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(1):446-454.
 - [25] 何应丰, 陈建军, 周亮亮, 等. 血浆长链非编码 RNA MALAT1 对脓毒症的诊断、严重程度以及预后的评估价值研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2021, 41(12):1811-1815.
 - [26] ZHANG J, CHEN Q, DAI Z, et al. miR-22 alleviates sepsis-induced acute kidney injury via targeting the HMGB1/TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. Int Urol Nephrol, 2023, 55(2):409-421.
 - [27] XU L, HU G, XING P, et al. Paclitaxel alleviates the sepsis-induced acute kidney injury via lnc-MALAT1/miR-370-3p/HMGB1 axis [J]. Life Sci, 2020, 12(262):118505.
 - [28] PENG M, DENG F, QI D. Development of a nomogram model for the early prediction of sepsis-associated acute kidney injury in critically ill patients[J]. Sci Rep, 2023, 13(1):15200.
- (收稿日期: 2024-02-02 修回日期: 2024-07-20)