

• 论 著 •

脊柱结核患者血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平变化及与预后的相关性研究^{*}

于 鹏¹, 唐明昊¹, 崔 阳², 赵 琪¹

黑龙江省传染病防治院: 1. 骨一科; 2. 检验科, 黑龙江哈尔滨 150500

摘要: **目的** 探讨脊柱结核(STB)患者血清基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9、MMP-13 水平变化及与预后的相关性。**方法** 前瞻性纳入 2022 年 1 月至 2024 年 5 月在该院接受手术的 STB 患者 150 例为 STB 组, 同期体检健康者 75 例为对照组, 检测血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 及炎症因子[C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-6]水平。采用 Spearman 相关分析 STB 患者血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平与炎症因子的相关性。根据术后 1 年预后将 STB 患者分为不良组和良好组。采用多因素 Logistic 回归分析 STB 患者预后的影响因素, 采用受试者工作特征曲线和决策曲线分析血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平对 STB 患者预后的预测效能及净效益, 1 000 次 Bootstrap 法进行内部验证。**结果** 与对照组比较, STB 组血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13、CRP、IL-6 水平升高($P<0.05$)。STB 患者血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平与 CRP、IL-6 水平均呈正相关($P<0.05$)。随访 1 年, 150 例 STB 患者预后不良率为 24.00%(36/150)。结核耐药、CRP 升高、IL-6 升高、MMP-2 升高、MMP-9 升高、MMP-13 升高为 STB 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平单独及三者联合预测 STB 患者预后的曲线下面积分别为 0.756、0.769、0.783、0.902, 三者联合预测效能优于血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平单独预测($P<0.05$)。经 1 000 次 Bootstrap 法进行内部验证, 三者联合预测 STB 患者预后的 C 指数为 0.902, 在阈值 0.10~0.80 内, 三者联合预测 STB 患者预后的净效益高于血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平单独预测。**结论** STB 患者血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平升高与炎症反应增强及预后不良有关, 血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平联合对预后的预测效能较高, 具有作为 STB 患者预后评估和个体化治疗决策参考的潜在临床价值。

关键词: 脊柱结核; 基质金属蛋白酶-2; 基质金属蛋白酶-9; 基质金属蛋白酶-13; 炎症; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.14.006 **中图法分类号:** R521.9

文章编号: 1673-4130(2026)14-1699-07

文献标志码: A

Changes in serum MMP-2, MMP-9, and MMP-13 levels and their correlation with prognosis in patients with spinal tuberculosis^{*}

Yu Peng¹, Tang Minghao¹, Cui Yang², Zhao Qi¹

1. First Department of Orthopedics; 2. Department of Clinical Laboratory, Heilongjiang Provincial Institute of Infectious Disease Prevention and Control, Harbin, Heilongjiang 150500, China

Abstract: **Objective** To investigate the changes of serum matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9 and MMP-13 levels in patients with spinal tuberculosis (STB) and their correlation with prognosis. **Methods** A total of 150 STB patients who underwent surgery in the hospital from January 2022 to May 2024 were prospectively enrolled as the STB group, and 75 healthy subjects during the same period were enrolled as the control group. The levels of serum MMP-2, MMP-9, MMP-13 and inflammatory factors [C-reactive protein (CRP), interleukin (IL)-6] were detected. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between serum levels of MMP-2, MMP-9, MMP-13 and inflammatory factors in STB patients. STB patients were divided into poor group and good group according to one year prognosis. Multivariate Logistic regression was used to analyze the prognostic factors of STB patients. Receiver operating characteristic curve and decision curve were used to analyze the predictive efficacy and net benefit of serum MMP-2, MMP-9 and MMP-13 levels for the prognosis of STB patients. The 1 000 Bootstrap method was used for internal verification. **Results** Compared with the control group, the serum levels of MMP-2, MMP-9, MMP-13, CRP and IL-6 were significantly in-

^{*} 基金项目: 黑龙江省医药卫生科研课题(H20240222)。

作者简介: 于鹏, 男, 副主任医师, 主要从事脊柱结核、腰椎结核相关研究。

creased in the STB group ($P < 0.05$). The serum levels of MMP-2, MMP-9 and MMP-13 in STB patients were positively correlated with CRP and IL-6 levels ($P < 0.05$). After one year of follow-up, the poor prognosis rate of 150 STB patients was 24.00% (36/150). Tuberculosis drug resistance, elevated CRP, IL-6, MMP-2, MMP-9 and MMP-13 were independent risk factors for poor prognosis in STB patients ($P < 0.05$). The area under the curve of serum MMP-2, MMP-9, MMP-13 levels alone and their combination in predicting the prognosis of STB patients were 0.756, 0.769, 0.783 and 0.902, respectively. The combined prediction efficiency of the three levels was better than that of serum MMP-2, MMP-9 and MMP-13 levels alone ($P < 0.05$). After 1 000 Bootstrap tests, the C-index of the combination of the three indicators for predicting the prognosis of STB patients was 0.902. Within the threshold of 0.10–0.80, the net benefit of the combination of the three indicators for predicting the prognosis of STB patients was higher than that of serum MMP-2, MMP-9 and MMP-13 levels alone. **Conclusion** The elevated serum levels of MMP-2, MMP-9 and MMP-13 are associated with enhanced inflammatory response and poor prognosis in patients with STB. The combination of serum levels of MMP-2, MMP-9 and MMP-13 has a high predictive efficiency for prognosis, and has potential clinical value as a reference for prognosis evaluation and individualized treatment decision-making in patients with STB.

Key words: spinal tuberculosis; matrix metalloproteinase-2; matrix metalloproteinase-9; matrix metalloproteinase-13; inflammation; prognosis

2023 年我国新发结核病例 74.1 万例, 发病率为 52/100 000, 死亡病例 2.7 万例, 尽管发病率和死亡率均较 2022 年有所下降, 但其仍然是严重危害我国居民健康的重大传染病之一^[1]。脊柱结核 (STB) 是最常见的肺外继发性结核, 占有骨结核的 50%, 常导致椎体破坏、脊柱畸形及神经功能障碍, 具有高致残率和治疗难度大的特点, 严重影响患者生活质量^[2]。尽管近年来抗结核药物和手术治疗手段不断改进, 但患者术后预后仍不乐观, 因此早期准确预测其预后十分重要^[3]。研究表明, 炎症反应和骨质破坏在 STB 中发挥重要作用^[4]。基质金属蛋白酶 (MMP)-2、MMP-9、MMP-13 是一类依赖锌离子的蛋白水解酶, 在感染、炎症、组织重构及骨质破坏中发挥关键作用^[5-6]。已有研究报道, STB 患者椎间盘组织中 MMP-2、MMP-9、MMP-13 高表达与椎间盘破坏程度加重有关^[7]。但组织检测操作复杂, 且创伤较大, 血清检测具有简便、可重复、无创等优势, 但关于 STB 患者血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平变化及与预后的相关性尚缺乏报道。本研究旨在分析 STB 患者血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平与炎症因子及预后的相关性, 以期改善 STB 患者预后提供更多的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性纳入 2022 年 1 月至 2024 年 5 月在本院接受手术的 STB 患者 150 例为 STB 组, 年龄 34~74 岁, 平均 (54.61±8.95) 岁; 其中女 66 例, 男 84 例。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁; (2) STB 经病原学和病理学检查确诊, 符合相关诊断标准^[8]; (3) 具备手术指征 (如规范抗结核仍迁延不愈或脊柱破坏扩大或顽固疼痛症状不缓解、结核病灶、脓肿增大、进展, 出现感觉运动障碍、死骨、干酪样坏死物质、结核性肉芽组织、病灶脓液等); (4) 临床资料完整。排除标准: (1) 肺结核患者; (2) 其他椎管外结核患者; (3)

不能进行随访者; (4) 多器官功能障碍者; (5) 手术禁忌证者 (如活动性肺结核、明显结核中毒表现、术前抗结核治疗不充分、低蛋白血症、严重贫血等); (6) 血液疾病者; (7) 术后依从性差, 自控停药者; (8) 恶性肿瘤患者; (9) 合并脊柱外伤、脊柱退变性疾病等其他脊柱疾病者; (10) 合并艾滋病、梅毒等其他传染性疾病者。按 2:1 比例选取同期年龄和性别相匹配, 且各项生化检查无异常的体检健康者 75 例为对照组, 年龄 26~72 岁, 平均 (54.24±7.14) 岁; 其中女 30 例, 男 45 例。两组年龄、性别比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 有可比性。本研究经本院伦理委员会批准 [审批号: (2022) 黑 (07) 号], 且研究对象或家属自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 及炎症因子水平检测 采集 STB 组术前和对照组 4 mL 空腹肘静脉血, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离上清液并保存于 -80 °C 冰箱中备用。采用酶联免疫吸附试验检测 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平, 试剂盒均购自无锡市东林科技发展有限公司, 货号分别为 DL-MMP2-Hu1、DL-MMP9-Hu1、DL-MMP13-Hu1, 检测限分别为 0.243、0.063、0.062 ng/mL。同时检测炎症因子指标, 采用免疫透射比浊法检测 C 反应蛋白 (CRP, 南京赛泓瑞生物科技有限公司, 货号: HEA821Hu03; 检测限: 0.4 mg/L); 酶联免疫吸附试验检测白细胞介素 (IL)-6 (南京赛戈巍生物科技有限公司, 货号: EK1217; 检测限: 1.11 pg/mL) 水平, 试剂盒批内及批间变异系数均 < 12%。

1.2.2 资料收集 收集 STB 患者资料, 包括性别、年龄、体重指数、吸烟史、基础疾病、肺结核病史、病变位置、美国脊髓损伤协会 (ASIA) 分级、病变范围、术前结核耐药 (含单耐药、多耐药、耐多药和广泛耐药)、

手术时间、切口长度、出血量、红细胞沉降率(ESR)。

1.3 预后分组 STB 患者均参考《中国脊柱结核外科治疗指南(2022 年版)》^[8]接受标准手术治疗,术后给予局部制动、营养支持、抗骨质疏松、纠正贫血、抗结核和积极治疗基础疾病等支持治疗。术后通过电话或门诊随访 1 年,根据临床及影像学表现分为不良组和良好组。良好预后定义为:术后 1 年内病灶未复发,ESR 维持在正常范围内,影像学提示病灶骨性融合,且临床症状消失达 3 个月以上;不良预后定义为:术后出现结核病灶复发、冷脓肿形成、窦道形成、后凸畸形进展或内固定松动/断裂等情况^[9]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 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 检验或趋势 χ^2 检验;呈正态分布的计量资

料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 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 U 检验;采用 Spearman 相关分析 STB 患者血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平与炎症因子的相关性,采用多因素 Logistic 回归分析 STB 患者预后的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线和决策曲线分析血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平对 STB 患者预后的预测效能及净效益,1 000 次 Bootstrap 法进行内部验证。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 STB 组与对照组血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 及炎症因子水平比较 与对照组比较,STB 组血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13、CRP、IL-6 水平升高($P < 0.05$),见表 1。

表 1 STB 组与对照组血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 及炎症因子水平比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	MMP-2(ng/mL)	MMP-9(ng/mL)	MMP-13(ng/mL)	CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)
STB 组	150	32.26±6.66	4.64±1.16	5.12±1.28	31.23(23.71,38.36)	11.55(9.77,14.19)
对照组	75	19.61±3.04	2.39±0.62	2.89±0.57	6.66(4.95,7.80)	4.36(3.57,5.66)
<i>t/U</i>		19.554	19.010	18.126	12.000	277.500
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 STB 患者血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平与炎症因子的相关性 Spearman 相关结果显示,STB 患者血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平与 CRP、IL-6 水平均呈正相关($P < 0.05$),见表 2。

表 2 STB 患者血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平与炎症因子的相关性

炎症因子	MMP-2		MMP-9		MMP-13	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
CRP	0.566	<0.001	0.573	<0.001	0.603	<0.001
IL-6	0.605	<0.001	0.634	<0.001	0.630	<0.001

2.3 STB 患者预后的单因素分析 随访 1 年,150

例 STB 患者预后不良率为 24.00%(36/150)。单因素分析显示,结核耐药、CRP、ESR、IL-6、MMP-2、MMP-9、MMP-13 与 STB 患者预后有关($P < 0.05$),见表 3。

2.4 STB 患者预后的多因素 Logistic 回归分析 以结核耐药(是/否=1/0)、CRP、ESR、IL-6、MMP-2、MMP-9、MMP-13 为自变量,STB 患者预后(不良/良好=1/0)为因变量建立多因素 Logistic 回归模型(强制输入法),多重共线性较弱,方差膨胀因子(VIF)均 ≤ 5 。结果显示,结核耐药、CRP 升高、IL-6 升高、MMP-2 升高、MMP-9 升高、MMP-13 升高为 STB 患者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$),见表 4。

表 3 STB 患者预后的单因素分析 [n/n 或 $\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	不良组(<i>n</i> =36)	良好组(<i>n</i> =114)	$\chi^2/t/U$	<i>P</i>
性别(男/女)	22/15	63/51	0.200	0.655
年龄(岁)	56.17±8.63	54.11±9.03	1.201	0.232
基础疾病				
高血压	10(27.78)	21(18.42)	1.461	0.227
糖尿病	4(11.11)	9(7.89)	0.067	0.796
肺结核病史	16(44.44)	40(35.09)	1.024	0.312
病变位置			5.606	0.061
胸段	24(66.67)	59(51.75)		
腰段	8(22.22)	49(42.98)		
胸段+腰段	4(11.11)	6(5.26)		
ASIA 分级			3.250	0.071
A 级	4(11.11)	19(16.67)		

续表 3 STB 患者预后的单因素分析[n/n 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]				
项目	不良组($n=36$)	良好组($n=114$)	$\chi^2/t/U$	P
B 级	8(22.22)	28(24.56)		
C 级	8(22.22)	32(28.07)		
D 级	8(22.22)	27(23.68)		
E 级	8(22.22)	8(7.02)		
病变范围			3.383	0.066
≤2 个节段	24(66.67)	56(49.12)		
>2 个节段	12(33.33)	58(50.88)		
结核耐药	20(55.56)	28(24.56)	12.079	0.001
手术时间(min)	149.47±25.28	143.68±27.64	1.117	0.266
切口长度(cm)	10.11±2.28	9.41±2.34	1.571	0.118
出血量(mL)	151.92±27.79	150.34±21.53	0.356	0.723
CRP(mg/L)	37.51(30.06,43.45)	29.59(22.10,36.92)	1 193.000	<0.001
ESR(mm/h)	59.00(51.50,69.00)	35.00(31.00,39.00)	1 255.500	<0.001
IL-6(pg/mL)	13.75(11.29,16.84)	11.24(9.09,13.10)	1 100.000	<0.001
MMP-2(ng/mL)	36.79±5.78	30.84±6.28	5.049	<0.001
MMP-9(ng/mL)	5.52±1.10	4.37±1.04	5.740	<0.001
MMP-13(ng/mL)	6.12±1.11	4.81±1.17	5.942	<0.001

表 4 STB 患者预后的多因素分析								
变量	容差	VIF	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
结核耐药	0.927	1.079	1.976	0.694	8.107	0.004	7.217	1.851~28.134
CRP 升高	0.843	1.186	0.071	0.033	4.635	0.031	1.073	1.006~1.144
ESR 升高	0.841	1.189	0.070	0.036	3.667	0.055	1.072	0.998~1.151
IL-6 升高	0.817	1.224	0.276	0.118	5.521	0.019	1.318	1.047~1.660
MMP-2 升高	0.887	1.128	0.189	0.058	10.651	0.001	1.207	1.078~1.352
MMP-9 升高	0.857	1.167	0.964	0.343	7.907	0.005	2.623	1.339~5.138
MMP-13 升高	0.790	1.265	0.830	0.324	6.573	0.010	2.293	1.216~4.325
常量	—	—	−27.849	5.378	26.815	<0.001	<0.001	—

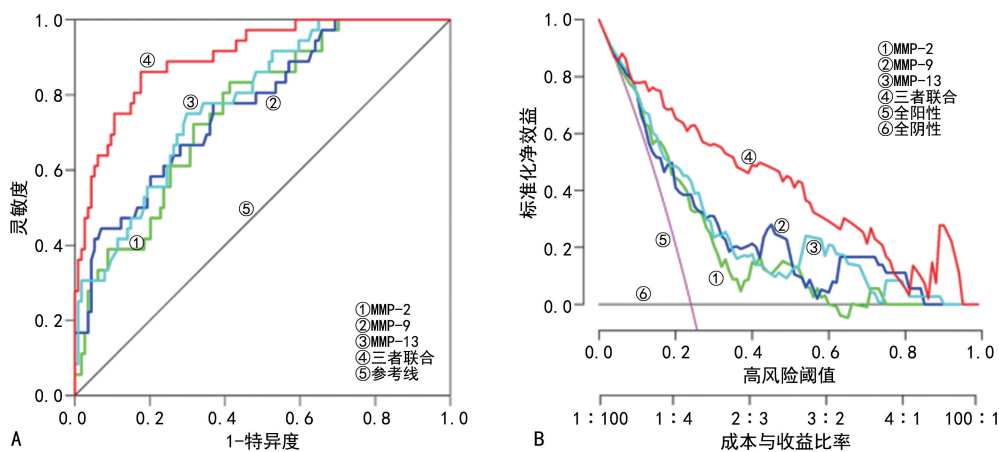
注：—为此项无数据。

2.5 血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平对 STB 患者预后的预测效能 通过 Logistic 回归拟合血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平联合预测 STB 患者预后的概率[$\text{Logit}(P)=-27.849+0.189\times\text{MMP-2}+0.964\times\text{MMP-9}+0.830\times\text{MMP-13}$]。血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平单独及三者联合预测 STB 患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.756、0.769、0.783、0.902,灵敏度分别为 0.833、0.778、0.750、0.861,特异度分别为 0.588、0.632、0.702、0.825,阳

性预测值分别为 0.389、0.400、0.443、0.609,阴性预测值分别为 0.918、0.901、0.899、0.949,三者联合预测效能优于血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平单独($Z=3.594,3.594,3.725,P<0.001$);经 1 000 次 Bootstrap 法进行内部验证,三者联合预测 STB 患者预后的 C 指数为 0.902(95%CI 0.893~0.910),决策曲线显示,在阈值 0.10~0.80 内,三者联合预测 STB 患者预后的净效益高于血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平单独预测,见表 5、图 1。

表 5 血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平对 STB 患者预后的预测效能									
项目	AUC	95%CI	P	截断值	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	约登指数
MMP-2	0.756	0.679~0.822	<0.001	31.25 ng/mL	0.833	0.588	0.389	0.918	0.421
MMP-9	0.769	0.694~0.834	<0.001	4.66 ng/mL	0.778	0.632	0.400	0.901	0.409
MMP-13	0.783	0.708~0.846	<0.001	5.46 ng/mL	0.750	0.702	0.443	0.899	0.452
三者联合	0.902	0.842~0.944	<0.001	—	0.861	0.825	0.609	0.949	0.686

注：—为此项无数据。



注：A、B 分别为血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平预测 STB 患者预后的 ROC 曲线和决策曲线。
图 1 血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平预测 STB 患者预后的 ROC 曲线和决策曲线

3 讨 论

STB 是由结核分枝杆菌感染脊柱引起的慢性传染性疾病,其早期症状隐匿,常表现为背痛、低热、盗汗、乏力等全身毒性症状,易导致诊断延误^[1]。大多数早期 STB 患者经单纯抗结核治疗即可达到治愈效果,但晚期 STB 因椎体破坏、脊柱不稳、神经压迫、椎旁脓肿或后凸畸形等常需联合外科手术,以清除病灶、重建脊柱稳定性并改善神经功能^[10]。然而,部分患者因结核耐药、免疫功能低下、抗结核治疗不规范或病灶清除不彻底,术后易发生复发、内固定失败等不良结局,影响远期预后^[11]。因此,寻找相关标志物在术后早期识别高风险患者,对指导个体化预防和改善预后的意义重大。

炎症反应和骨质破坏是 STB 的关键机制,结核分枝杆菌侵入脊柱后能激活宿主免疫系统,诱发免疫细胞释放大促炎因子形成炎症微环境,增强破骨细胞分化和抑制成骨细胞分化,导致骨组织持续吸收破坏,造成椎体塌陷、脓肿形成、后凸畸形、神经压迫等一系列椎体破坏,从而促进 STB 的进展^[12]。本研究结果也显示,STB 患者血清 CRP、IL-6 水平升高,提示 STB 患者存在明显的炎症反应,与既往报道一致^[13]。MMP-2、MMP-9、MMP-13 是由成骨细胞、破骨细胞、软骨细胞等多种细胞在炎症刺激下表达的一类蛋白水解酶,其中 MMP-2、MMP-9 属于明胶酶家族,能水解明胶、Ⅳ型胶原和弹性蛋白,促进炎症和破骨细胞分化,是炎症-骨破坏的桥梁^[14];MMP-13 则属于胶原酶家族,能水解主要结构蛋白“Ⅰ型胶原、Ⅱ型胶原”,促进骨胶原分解和加速骨质吸收,是骨组织破坏的核心^[15]。近年来已有研究证实了 MMP-2、MMP-9、MMP-13 在骨质破坏中的作用^[16]。MMP-2 在骨关节炎中高表达,能降解Ⅳ型胶原破坏软骨细胞周围基质结构,并影响细胞与外界力学信号传导,从而促进骨关节炎进展^[17]。MMP-9 过表达能通过促进破骨细胞形成加剧金黄色葡萄球菌诱导的骨髓炎^[18]。下调 MMP-13 表达能抑制骨关节炎软骨细胞基质降

解和凋亡^[19]。同时研究指出,血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平有助于鉴别肺结核与肺外结核,且与肺结核患者不良治疗结果有关^[20-21]。基于上述证据,推测血清 MMP-2、MMP-9 和 MMP-13 水平可能与 STB 患者预后相关。本研究结果显示,STB 患者血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平升高,这与 Gao 等^[7]报道 MMP-2、MMP-9、MMP-13 在 STB 患者椎间盘组织中高表达结果相符。进一步研究发现,STB 患者血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平与 CRP、IL-6 水平均呈正相关,且血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平升高为 STB 患者预后不良的独立危险因素。其机制可能为:首先,MMP-2、MMP-9、MMP-13 由炎症刺激表达,血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平升高反映 STB 患者炎症反应增强,且 MMP-2、MMP-9、MMP-13 降解细胞外基质成分,也能释放具有趋化作用的基质片段,通过募集巨噬细胞和中性粒细胞持续放大炎症级联反应,破坏骨稳态而降低 STB 患者预后^[22-23]。其次,MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平升高能通过降解水解明胶、Ⅰ型胶原、Ⅱ型胶原、Ⅳ型胶原、弹性蛋白等细胞外基质成分,诱导破骨细胞分化,促进骨胶原分解和加速骨质吸收,破坏骨结构的完整性,从而增加 STB 患者预后不良风险^[24-25]。同时,MMP-2、MMP-9、MMP-13 介导的细胞外基质降解能破坏血管基底膜,通过增强血管通透性帮助结核分枝杆菌血行播散,并通过削弱组织屏障功能加速结核分枝杆菌向邻近椎体或软组织扩散,进一步降低 STB 患者预后^[26]。研究也指出,使用 MMP 抑制剂能增强一线药物抗结核分枝杆菌的疗效^[27]。

本研究 ROC 曲线结果显示,血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平单独及三者联合预测 STB 患者预后的 AUC 分别为 0.756、0.769、0.783、0.902,三者联合预测效能优于血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平单独预测效能。这提示血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平有助于预测 STB 患者预后,同时检测血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平具备更高

的预测效能。经 1 000 次 Bootstrap 法进行内部验证,三者联合预测 STB 患者预后的 C 指数为 0. 902,进一步证实了其较高的区分能力。且在较大阈值范围内,三者联合预测 STB 患者预后的净效益高于各指标单独预测,提示血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平联合预测 STB 患者预后能获得更高的净效益,临床适用性较高。

综上所述,血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平升高与 STB 患者炎症反应增强及预后不良有关,三者联合对预后具有较高的预测效能。但本研究样本量相对较小,尤其是随访期间预后不良事件数较少,可能影响研究结果的代表性和统计学效能;其次,本研究仅纳入术前单一时间点的血清指标,未动态观察其变化趋势;此外,本研究未深入探讨 MMPs 参与 STB 发病和预后的具体分子机制。未来可通过多中心、大样本的前瞻性研究验证本结论,并结合动物实验或细胞水平研究,进一步明确 MMP-2、MMP-9、MMP-13 在 STB 进展中的作用机制。尽管存在上述局限,本研究仍提示血清 MMP-2、MMP-9、MMP-13 水平联合检测具有潜在的转化医学价值,可为 STB 患者的早期风险评估、个体化治疗决策及预后管理提供参考依据。

参考文献

[1] 舒薇,刘宇红.矢志革新 履践致远:《2024 年全球结核病报告》结核病科学研究章节解读[J]. 中国防痨杂志, 2025,47(2):137-141.

[2] Talebzadeh A T, Talebzadeh N. Diagnosis, management, and prognosis of spinal tuberculosis: a case report[J]. Cureus, 2023,15(2):e35262.

[3] Gan J, Zhang C, Tang D, et al. Surgical treatment of spinal tuberculosis: an updated review[J]. Eur J Med Res, 2024, 29(1):588.

[4] 许金金,陈立群,张迪,等.基于 CT 灌注成像参数联合血清 NOX2、MMP-9 对动脉瘤性蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血的预测模型构建与评价[J]. 现代生物医学进展, 2024,24(24):4718-4720.

[5] 高小亮,杨晓辉,黄卫民,等.基质金属蛋白酶和基质金属蛋白酶抑制剂在脊柱结核椎间盘中的表达水平及意义[J]. 河北医学, 2017,23(3):353-356.

[6] Silva B O, Medeiros J W, Albuquerque G S, et al. Increased expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 as poor prognosis factor for Hodgkin's lymphoma patients[J]. J Pediatr, 2023,99(1):59-64.

[7] Gao Y, Ma X, Shi Z, et al. MMP expression and its clinical significance in intervertebral disc destruction of spinal tuberculosis, Brucellar spondylitis, and pyogenic spondylitis[J]. J Orthop Surg Res, 2025,20(1):208.

[8] 中华医学会结核病分会骨科专业委员会. 中国脊柱结核外科治疗指南(2022 年版)[J]. 中国矫形外科杂志, 2022, 30(17):1537-1548.

[9] Boussaid S, M'Rabet M, Rekik S, et al. Spinal tuberculosis: features and early predictive factors of poor outcomes [J]. Mediterr J Rheumatol, 2023,34(2):220-228.

[10] 中国康复医学会脊柱脊髓专业委员会感染学组, 中国医师协会骨科医师分会脊柱感染学组, 邱贵兴, 等. 脊柱结核手术加速康复外科实施流程专家共识[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2023,16(1):1-16.

[11] Wang J, Jiang S. Meta-analysis and data mining-based study on the expression characteristics of inflammatory factors and causes of recurrence in spinal tuberculosis[J]. Comput Math Methods Med, 2022,2022:8246510.

[12] Zhu M, Tao Z, Duan X, et al. ALKBH5 suppresses miR-29a-3p expression, thereby exacerbating the inflammatory response associated with spinal tuberculosis[J]. J Orthop Surg Res, 2025,20(1):779.

[13] Feng L, Zhu M, Zhang X, et al. METTL14 mediates the M6A methylation of miR-29a-3p, thereby activating the MAP2K6 signaling pathway and exacerbating the inflammatory response associated with spinal tuberculosis[J]. J Orthop Surg Res, 2025,20(1):625.

[14] 林阳坤,伍定辉,苏伟明. 汉防己甲素片联合孟鲁司特钠对尘肺病患者呼吸功能、炎性介质及血清 MMP-9、bFGF 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2025,25(15):2458-2464.

[15] Boldeanu M V, Boldeanu L, Cristea O M, et al. MMP-13, VEGF, and disease activity in a cohort of rheumatoid arthritis patients [J]. Diagnostics (Basel), 2023, 13(9):1653.

[16] Milaras C, Lepetsos P, Pampanos A, et al. The association of MMP-2, MMP-9, and MMP-13 gene polymorphisms with knee osteoarthritis in the Greek population[J]. Cureus, 2024,16(7):e65379.

[17] Nieuwstraten J, Riestter R, Hofmann U K, et al. Matrix metalloproteinases accelerate pericellular matrix breakdown and disrupt mechanotransduction in osteoarthritis [J]. Acta Biomater, 2025,195:73-82.

[18] Yao L, Huang C, Dai J. Staphylococcus aureus enhances osteoclast differentiation and bone resorption by stimulating the NLRP3 inflammasome pathway [J]. Mol Biol Rep, 2023,50(11):9395-9403.

[19] Cheleschi S, Mondanelli N, Seccafico I, et al. Role of lncRNA XIST/miR-146a axis in matrix degradation and apoptosis of osteoarthritic chondrocytes through regulation of MMP-13 and BCL2[J]. Biology, 2025,14(3):221.

[20] Walker N F, Schutz C, Ward A, et al. Elevated plasma matrix metalloproteinases are associated with Mycobacterium tuberculosis bloodstream infection and mortality in human immunodeficiency virus-associated tuberculosis [J]. J Infect Dis, 2025,231(1):109-114.

[21] Pavan Kumar N, Hissar S, Nancy A, et al. Plasma matrix metalloproteinases signature as biomarkers for pediatric tuberculosis diagnosis: a prospective case-control study [J]. Diseases, 2025,13(6):171. (下转第 1710 页)

• 论 著 •

轮状病毒性肠炎患儿血清 IRF4、LRG1 水平及其诊断价值*

朱天文, 陆美华, 陶黎梅, 洪 怡, 钱超颖[△]

南京中医药大学常熟附属医院/常熟市中医院新生儿科, 江苏常熟 215500

摘 要:目的 探讨血清干扰素调节因子(IRF)4、富亮氨酸 $\alpha 2$ 糖蛋白 1(LRG1)在轮状病毒(RV)性肠炎患儿中的诊断价值。方法 选取 2022 年 1 月至 2024 年 11 月该院的 108 例 RV 性肠炎患儿为 RV 性肠炎组,并根据脱水情况分为无/轻度脱水组(49 例)、中重度脱水组(59 例)。同期选取 102 例细菌性肠炎患儿为细菌性肠炎组,105 例非感染性肠炎患儿为非感染性肠炎组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 IRF4、LRG1、降钙素原(PCT)、白细胞介素(IL)-6、IL-8 水平,采用免疫比浊法检测 C 反应蛋白(CRP)水平。绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC),分析各指标的鉴别诊断价值。采用 Pearson 相关分析相关性,采用多因素 Logistic 回归分析影响因素。结果 与非感染性肠炎组比较,RV 性肠炎组、细菌性肠炎组血清 IRF4、LRG1 及炎症因子 PCT、CRP、IL-6、IL-8 水平升高($P < 0.05$)。IRF4、LRG1 鉴别诊断非感染性肠炎和 RV 性肠炎的 AUC 分别为 0.801、0.780,二者联合鉴别诊断的 AUC 为 0.901,二者联合鉴别诊断效能更高($Z = 2.650$ 、 3.206 , $P < 0.05$)。IRF4、LRG1 鉴别诊断 RV 性肠炎和细菌性肠炎的 AUC 分别为 0.838、0.841,二者联合鉴别诊断的 AUC 为 0.949,二者联合鉴别诊断效能更高($Z = 3.494$ 、 3.497 , $P < 0.05$)。RV 性肠炎患儿血清 IRF4、LRG1 水平与炎症因子 PCT、CRP、IL-6、IL-8 均呈正相关($P < 0.05$)。与无/轻度脱水组比较,中重度脱水组 IRF4、LRG1、PCT、CRP、IL-6、IL-8 水平升高($P < 0.05$)。IRF4、LRG1 是影响 RV 性肠炎患儿脱水程度加重的危险因素($P < 0.05$)。结论 RV 性肠炎患儿血清 IRF4、LRG1 水平与炎症因子及病情严重程度相关,二者联合可有效辅助鉴别诊断 RV 性肠炎。

关键词:轮状病毒性肠炎; 细菌性肠炎; 非感染性肠炎; 干扰素调节因子 4; 富亮氨酸 $\alpha 2$ 糖蛋白 1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.14.007

中图法分类号:R725.7

文章编号:1673-4130(2026)14-1705-06

文献标志码:A

Serum IRF4 and LRG1 levels and their diagnostic value in children with rotavirus enteritis*

Zhu Tianwen, Lu Meihua, Tao Limei, Hong Yi, Qian Chaoying[△]

Department of Neonatology, Changshu Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine/Changshu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Changshu, Jiangsu 215500, China

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of serum interferon regulatory factor (IRF) 4 and leucine-rich $\alpha 2$ glycoprotein 1 (LRG1) in children with rotavirus (RV) enteritis. **Methods** A total of 108 children with RV enteritis in this hospital from January 2022 to November 2024 were selected as RV enteritis group, and were divided into no/mild dehydration group (49 cases) and moderate to severe dehydration group (59 cases) according to dehydration. At the same time, 102 children with bacterial enteritis were selected as the bacterial enteritis group, and 105 children with non-infectious enteritis were selected as the non-infectious enteritis group. The levels of IRF4, LRG1, procalcitonin (PCT), interleukin (IL)-6 and IL-8 in serum were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and the level of C-reactive protein (CRP) was detected by immunoturbidimetry. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn and the area under the curve (AUC) was calculated to analyze the differential diagnostic value of each index. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation, and multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors. **Results** Compared with the non-infectious enteritis group, the RV enteritis group and bacterial enteritis group had significantly increased serum levels of IRF4, LRG1, PCT, CRP, IL-6 and IL-8 ($P < 0.05$).

* 基金项目:江苏省医学会儿科医学第二期科研专项资金青年项目[SYH-32034-0118(2024022)]。

作者简介:朱天文,男,主治医师,主要从事儿内科常见疾病相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: coinny@163.com。