

• 短篇论著 •

# 重症肺结核患者血清 sRAGE、HE4、Neopterin 水平变化及其临床意义\*

何秋惠,王 栋,张蜡喜

文昌市人民医院疾病预防控制中心,海南文昌 571300

**摘 要:****目的** 探讨重症肺结核患者血清可溶性晚期糖基化终产物受体(sRAGE)、人附睾蛋白 4(HE4)、新蝶呤(Neopterin)水平变化及临床意义。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2020 年 6 月在该院该科接受治疗的 100 例重症肺结核患者作为观察组。另选取同期在该院体检健康的 60 例志愿者作为对照组。检测并比较各组血清 sRAGE、HE4、Neopterin 水平。根据重症肺结核患者治疗 6 个月的临床结局,将其分为生存组( $n=76$ )和死亡组( $n=24$ )。利用受试者工作特征曲线评估 sRAGE、HE4、Neopterin 对患者不良预后的诊断效能。**结果** 观察组血清 sRAGE、HE4、Neopterin 水平与对照组血清 sRAGE、HE4、Neopterin 水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。死亡组血清 sRAGE 水平低于生存组,血清 HE4、Neopterin 水平、APACHE II 评分高于生存组( $P<0.05$ )。多因素分析结果显示,血清 sRAGE 降低,血清 HE4、Neopterin 升高及 APACHE II 评分升高是重症肺结核患者预后不良的重要危险因素( $P<0.05$ )。血清 sRAGE、HE4、Neopterin 及三者联合检测预测重症肺结核患者不良预后的曲线下面积分别为 0.747(95%CI:0.634~0.861, $P<0.001$ )、0.796(95%CI:0.688~0.904, $P<0.001$ )、0.832(95%CI:0.736~0.928, $P<0.001$ )、0.903(95%CI:0.838~0.967, $P<0.001$ )。**结论** 重症肺结核患者血清 sRAGE 降低和血清 HE4、Neopterin 升高,其与患者的不良预后有关,并对评估重症肺结核患者预后状况有较高临床价值。

**关键词:**重症肺结核; 可溶性晚期糖基化终产物受体; 人附睾蛋白 4; 新蝶呤

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2023.05.023 **中图法分类号:**R521.04

**文章编号:**1673-4130(2023)05-0632-04 **文献标志码:**A

肺结核是机体受到结核分枝杆菌的入侵进而诱发的一种传染性疾病。目前,随着耐药菌株日益增多及人类免疫缺陷病毒感染等影响,使肺结核的防治带来了极大困难<sup>[1]</sup>。而患者一旦出现一个或多个组织器官功能衰竭,患者病情可进展为重症肺结核,并可能导致多种并发症如大咯血等,从而威胁着人们的生命安全。可溶性晚期糖基化终产物受体(sRAGE)是最有效的内源性晚期糖基化终产物受体(RAGE)抑制剂,可参与体内炎性反应<sup>[2]</sup>。有研究发现,血清 sRAGE 水平升高可反映肺炎患者的疾病严重程度,也是判断患者死亡的潜在生物标志物<sup>[3]</sup>。既往研究证实,人附睾蛋白 4(HE4)血清水平升高与肺纤维化的严重程度及患者肺功能障碍程度密切相关<sup>[4]</sup>。新蝶呤(Neopterin)主要由活化的巨噬细胞/单核细胞和树突状细胞在干扰素  $\gamma$ 8 的刺激下合成和释放,其可在病理状态和细胞内免疫反应 T 淋巴细胞活性增强时分泌增加<sup>[5]</sup>。目前,关于 sRAGE、HE4、Neopterin 对重症肺结核患者预后影响的研究较少。因此,本研究旨在分析 sRAGE、HE4、Neopterin 在重症肺结核患者血清中表达水平,探讨其对患者预后的评估

价值。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 选取 2017 年 1 月至 2020 年 6 月在本院本科接受治疗的 100 例重症肺结核患者作为观察组,其中男 59 例,女 41 例;年龄 35~78 岁,平均(61.25±10.47)岁;体重指数(BMI)为 19~25 kg/m<sup>2</sup>,平均 BMI 为(22.61±1.48)kg/m<sup>2</sup>。纳入标准:(1)所有患者均符合重症肺结核的诊断标准<sup>[6]</sup>;(2)年龄>18 岁;(3)无其他肺部疾病;(4)患者及家属均签署知情同意书。排除标准:(1)恶性肿瘤;(2)严重心肝肾等器官功能不全;(3)存在矽肺、间质性肺疾病或肺炎等呼吸系统疾病;(4)近期使用过激素或免疫抑制剂;(5)精神障碍。根据重症肺结核患者治疗 6 个月的临床结局,将其分为生存组( $n=76$ )和死亡组( $n=24$ )。另选取同期在本院体检健康的 60 例志愿者作为对照组,其中男 30 例,女 30 例;年龄 32~75 岁,平均(59.42±8.10)岁;BMI 为 19~25 kg/m<sup>2</sup>,平均 BMI 为(22.37±1.51)kg/m<sup>2</sup>。两组受试者的年龄、性别、BMI 相比,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究已通过本院伦理委员会审核

\* 基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(20A200304)。

批准。

1.2 方法

1.2.1 检测血清 sRAGE、HE4、Neopterin 水平 观察组及对照组分别于入院 24 h 内和体检时在空腹状态下采集静脉血液各 5 mL, 3 500 r/min 离心 10 min, 离心后置于-70 ℃保存。采用酶联免疫吸附试验法检测血清 sRAGE、HE4、Neopterin 水平, sRAGE 试剂盒购自青岛捷世康生物科技有限公司, HE4 试剂盒上海嵘崑达实业有限公司, Neopterin 试剂盒购自武汉楚锐科药业科技有限公司。所有检测均根据各检测试剂盒说明书进行操作。

1.2.2 计算 APACHE II 评分 观察组均在入院 24 h 内应用急性生理学和慢性健康评价 (APACHE II) 评分评估患者病情严重程度<sup>[7]</sup>, 包括急性生理 (0~48 分)、年龄 (0~6 分) 及慢性健康评分 (0~10 分), 评分越高患者病情越重。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析, 符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较行 *t* 检验。Pearson 法分析 sRAGE、HE4、Neopterin 与 APACHE II 评分相关性。采用多因素 Logistic 回归分析患者死亡的相关因素; 绘制受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 分析 sRAGE、HE4、Neopterin 对重症肺结核患者不良预后诊断效能。生存分析采用 Kaplan-Meier 法, 生存率比较采用 Log-rank 检验。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 观察组与对照组血清 sRAGE、HE4、Neopterin 水平比较 观察组血清 sRAGE、HE4、Neopterin 水

平与对照组比较, 差异均有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 观察组与对照组血清 sRAGE、HE4、Neopterin 水平比较				
组别	<i>n</i>	sRAGE (pg/mL)	HE4 (pmol/L)	Neopterin (nmol/L)
对照组	60	137.85±40.11	19.12±5.06	3.46±1.25
观察组	100	61.29±18.43	54.37±11.84	28.71±6.30
<i>t</i>		10.352	13.049	15.894
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 重症肺结核患者不同预后的血清 sRAGE、HE4、Neopterin 水平及 APACHE II 评分比较 死亡组血清 sRAGE 水平低于生存组, 血清 HE4、Neopterin 水平及 APACHE II 评分高于生存组, 差异均有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 2。

2.3 相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示, 血清 sRAGE 与 APACHE II 评分呈负相关 (*r* = -0.482, *P* < 0.05), 血清 HE4、Neopterin 与 APACHE II 评分呈正相关 (*r* = 0.437、0.396, *P* < 0.05)。

2.4 影响重症肺结核患者临床预后的危险因素分析 以 sRAGE、HE4、Neopterin、APACHE II 评分为自变量, 患者死亡为因变量, 建立 Logistic 回归模型, 结果显示, 血清 sRAGE 降低, 血清 HE4、Neopterin 升高及 APACHE II 评分升高是重症肺结核患者不良预后的独立危险因素 (*P* < 0.05), 见表 3。

表 2 重症肺结核患者不同预后的血清 sRAGE、HE4、Neopterin 水平比较					
组别	<i>n</i>	sRAGE(pg/mL)	HE4(pmol/L)	Neopterin(nmol/L)	APACHE II 评分(分)
生存组	76	73.81±20.24	41.95±8.62	16.56±4.39	14.21±3.60
死亡组	24	21.64±5.08	93.70±15.14	67.19±15.27	22.58±5.17
<i>t</i>		14.073	11.258	10.831	9.107
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 重症肺结核患者临床预后的影响因素分析					
因素	$\beta$	SE	<i>P</i>	OR	95%CI
sRAGE(降低 vs. 升高)	-0.406	0.132	0.005	0.357	0.291~0.835
HE4(升高 vs. 降低)	0.458	0.171	<0.001	1.614	1.107~5.264
Neopterin(升高 vs. 降低)	0.379	0.105	<0.001	2.028	1.423~6.052
APACHE II 评分(升高 vs. 降低)	0.520	0.228	0.013	1.059	1.006~3.796

2.5 血清 sRAGE、HE4、Neopterin 对重症肺结核患者不良预后的预测价值 血清 sRAGE、HE4、Neop-

terin 预测重症肺结核患者不良预后的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.747 (95%CI: 0.634~0.861, *P* <

0.001)、0.796(95%CI:0.688~0.904, $P<0.001$ )、0.832(95%CI:0.736~0.928, $P<0.001$ ),截断值分别为 23.75 pg/mL、91.88 pmol/L、65.41 nmol/L,灵敏度为 0.729、0.800、0.771,特异度为 0.667、0.734、0.700。三者联合检测预测重症肺结核患者不良预后的 AUC 为 0.903(95%CI:0.838~0.967, $P<0.001$ ),灵敏度和特异度分别为 0.686、0.921。见图 1。

**2.6 生存分析** 根据观察组血清 sRAGE、HE4、Neopterin 截断值,将其分为低值组与高值组。血清 sRAGE 低值组患者生存率(67.27%)明显低于 sRAGE 高值组患者(86.67%),差异有统计学意义( $\chi^2=5.104$ , $P=0.034$ );血清 HE4 高值组患者生存率(62.79%)低于 HE4 低值组患者(85.96%),差异有统计学意义( $\chi^2=7.217$ , $P=0.009$ );血清 Neopterin 高值组患者生存率(59.62%)低于 Neopterin 低

值组患者(89.58%),差异有统计学意义( $\chi^2=10.076$ , $P=0.002$ ),见图 2。

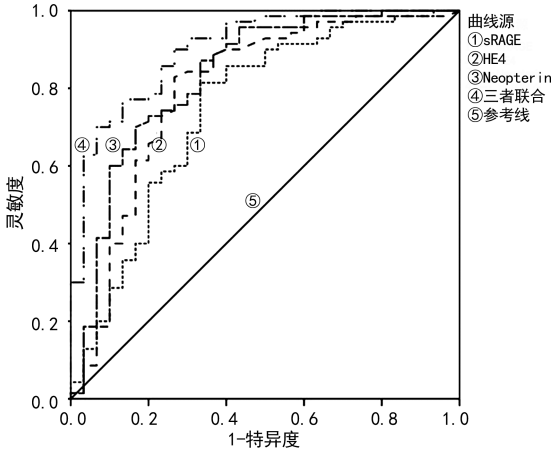
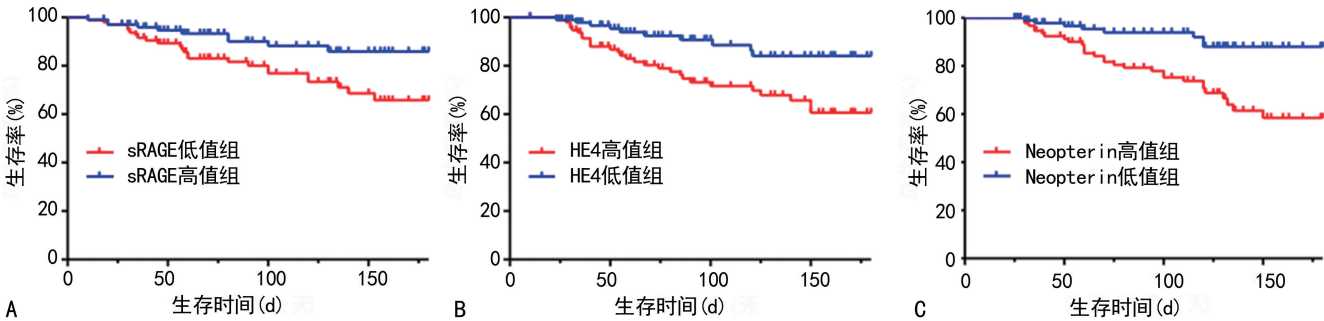


图 1 血清 sRAGE、HE4、Neopterin 预测重症肺结核患者不良预后的 ROC 曲线



注:A 为血清 sRAGE 低值组、高值组与重症肺结核患者生存率的关系;B 为血清 HE4 低值组、高值组与重症肺结核患者生存率的关系;C 为血清 Neopterin 低值组、高值组与重症肺结核患者生存率的关系。

图 2 血清 sRAGE、HE4、Neopterin 与重症肺结核患者生存率的关系

3 讨 论

肺结核仍然是世界范围内严重的健康问题,是导致单一传染病死亡的主要原因,若治疗不当可造成患者心肺功能衰竭,严重影响患者的生存预后。据研究报道,每年的肺结核患者病发率超过千万人,而死亡患者约 150 万例<sup>[8]</sup>。而近年来,随着耐药与耐多药肺结核的出现,肺结核发病率呈逐步递增趋势<sup>[9]</sup>,患者若不能及时采取针对性的治疗,可使病灶进一步扩大,导致病情迁延不愈,从而加重患者病情,严重者可危及患者生命。因此,早期判断患者的病情,并制定有效的防治措施,对降低患者病死率有一定临床意义。

sRAGE 是从细胞膜表面裂解下来的 RAGE 的细胞外段,可竞争性结合 RAGE 配体,对细胞损伤具有保护作用。研究发现:当肺组织发生炎症反应,可刺激机体产生各种 RAGE 配体,并与肺泡表面细胞的 RAGE 相结合,通过细胞内信号传导进一步加重炎症反应,而 sRAGE 可通过拮抗炎症信号通路受体的激活,来减少巨噬细胞或者中性粒细胞的激活,从而维

持正常肺功能及微环境<sup>[10-11]</sup>。若 sRAGE 的表达下调,可加重局部肺泡上皮炎症反应,致使肺泡上皮细胞的凋亡增加,进而加速患者病情的发展<sup>[11]</sup>。有研究表明,与健康对照组相比,肺结核患者血清 sRAGE 水平明显降低<sup>[12]</sup>,与本研究报道结果相一致。HE4 属于乳酸蛋白结构域家族成员之一,在免疫调节、炎症反应和纤维化形成等方面发挥重要作用。HE4 主要由成纤维细胞合成,在肺结核的炎症反应中,HE4 可促进肺成纤维细胞的形成,加速肺纤维化的发生,同时肺成纤维细胞可促进 HE4 释放,继而加重患者的病情<sup>[13]</sup>。有研究证实,肺结核患者血清 HE4 水平明显高于对照组,其是区分肺癌、肺结核与健康者的潜在生物标志物<sup>[14]</sup>。本研究发现,与对照组相比,观察组血清 HE4 水平明显上升,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),说明 HE4 参与肺结核发生过程,与既往报道结果相似<sup>[14]</sup>。Neopterin 是三磷酸鸟苷的分解代谢产物,在干扰素  $\gamma$  刺激下,由活化的单核细胞、巨噬细胞等细胞产生和释放,并释放到身体的血浆中,是细胞介导的免疫反应的敏感标志物。有研究表明,结核分



枝杆菌在肺结核患者体内数量增多,可使巨噬细胞对抗病原体的活性越高,Neopterin 的产生也就越多<sup>[15]</sup>。有研究发现,血清 Neopterin 增高幅度与肺结核患者的病情严重程度有关,其可有效反映患者病情变化<sup>[16]</sup>,与本研究报道结果相似。

本研究还发现,死亡组血清 sRAGE 水平低于生存组,血清 HE4、Neopterin 水平高于生存组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明当机体自身感染结核分枝杆菌后,多种细胞在活化过程中可促使 HE4、Neopterin 释放增多或减少 sRAGE 释放,随着患者炎症反应加重,使结核结节发生纤维化病变,导致机体免疫力降低,从而增加患者死亡风险,与 TÁSSIA 等<sup>[17]</sup>报道结果相似。相关性分析显示,血清 sRAGE 与 APACHE II 评分呈负相关,血清 HE4、Neopterin 与 APACHE II 评分呈正相关,提示血清 sRAGE、HE4、Neopterin 可反映重症肺结核患者病情严重程度,该患者病情越重,sRAGE 水平越低或 HE4、Neopterin 水平越高。多因素分析结果示,血清 sRAGE 降低,血清 HE4、Neopterin 升高是重症肺结核患者不良预后的重要危险因素,三者联合检测血清 sRAGE、HE4、Neopterin 预测重症肺结核患者不良预后的 AUC 为 0.903,均高于三者单独检测,说明入院时三者联合检测对评估重症肺结核的临床预后有较高参考价值,继而有助于临床采取合理治疗措施,以改善该患者的生存预后。血清 sRAGE 低值组患者生存率明显低于 sRAGE 高值组患者,血清 HE4 高值组患者生存率低于 HE4 低值组患者,血清 Neopterin 高值组患者生存率低于 Neopterin 低值组患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明血清 sRAGE、HE4、Neopterin 水平变化可反映重症肺结核患者的生存预后。

综上所述,重症肺结核患者血清 sRAGE 降低和血清 HE4、Neopterin 升高,并与其患者的不良预后密切相关,联合检测血清 sRAGE、HE4、Neopterin 对评估患者的预后有一定临床价值。

## 参考文献

- [1] FURIN J, COX H, PAI M. Tuberculosis[J]. Lancet, 2019,393(10181):1642-1656.
- [2] 唐瑾,张文,徐小妹,等.血浆可溶性晚期糖基化终产物受体水平在危重患者呼吸机相关性肺炎预后中的意义[J]. 内科急危重症杂志,2021,27(2):121-124.
- [3] 勾璇,刘亚男,陈志良,等.血清 S100A12、sRAGE 对老年重症肺炎预后评估的价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2021,20(22):2395-2398.
- [4] BÉLA N, BÉLA N, LIBOR F, et al. Human epididymis

- protein 4: a novel serum inflammatory biomarker in cystic fibrosis[J]. Chest, 2016, 150(3): 661-672.
- [5] 杨扬. 新蝶呤与经输血传播病毒和其它感染性疾病相关性研究新进展[J]. 临床输血与检验, 2020, 22(1): 109-110.
- [6] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 肺结核基层诊疗指南(2018 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(8): 709-717.
- [7] PIOTR K, LUKASZ J K, WOJCIECH W, et al. Mortality rate in Polish intensive care units is lower than predicted according to the APACHE II scoring system[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(11): 1745-1746.
- [8] World Health Organization. Global tuberculosis report 2019[M]. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [9] 丁怀军, 费香勇. 多层螺旋 CT 与血清结核抗体检测在肺结核临床诊断中的比较[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2018, 11(5): 81-83.
- [10] 李改平, 郭青云, 朱贵荣. 慢性阻塞性肺疾病患者血清可溶性晚期糖基化终产物受体水平变化及其诊断价值研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(2): 24-28.
- [11] 郝玉瑜, 杨静. COPD 患者诱导痰液和血清中 sRAGE 和 IL-32 水平及其与肺功能的关系[J]. 医学临床研究, 2019, 36(1): 86-88.
- [12] DA SILVA L F, SKUPIEN E C, LAZZARI T K, et al. Advanced glycation end products (AGE) and receptor for AGE (RAGE) in patients with active tuberculosis, and their relationship between food intake and nutritional status[J]. PLoS One, 2019, 14(3): e0213991.
- [13] LI L S, YAO Y S, LIANG J B, et al. Serum human epididymis protein 4 concentrations are associated with severity of patients with pulmonary tuberculosis[J]. Clin Chim Acta, 2020, 502(1): 255-260.
- [14] LIU W, YANG J, CHI P D, et al. Evaluating the clinical significance of serum HE4 levels in lung cancer and pulmonary tuberculosis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2013, 17(10): 1346-1353.
- [15] SOEDARSONO S, DOLLI P. Comparison of serum neopterin levels in pulmonary tuberculosis patients with positive acid fast bacilli and inactive pulmonary tuberculosis[J]. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis, 2019, 18(1): 100138.
- [16] EL-SHIMY W S, BEDIWY A S, HASSAN A M, et al. Serum neopterin level in cases of pulmonary tuberculosis and pneumonia[J]. Egypt J Bronchol, 2016, 10(1): 140-146.
- [17] TÁSSIA K L, ERIKA C, SANDRA E C, et al. Leptin and advanced glycation end products receptor (RAGE) in tuberculosis patients[J]. PLoS One, 2021, 16(7): e0254198.