

• 论 著 •

血清 sTREM-1、sTim3、cullin4A 与肺结核患者肺部受累情况的相关性

唐 莹¹, 唐 钊²

1. 武汉市金银潭医院检验科, 湖北武汉 430000; 2. 赤壁市人民医院感染科, 湖北赤壁 437300

摘 要:目的 研究血清可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)、可溶性 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3(sTim-3)、泛素连接酶 4A(cullin4A)在反映 4MRZE 化疗方案的疗效及肺结核患者肺部受累情况中的价值。**方法** 将 2018 年 1 月至 2021 年 1 月武汉市金银潭医院及赤壁市人民医院收治的 265 例肺结核患者根据治疗方案的不同分为采用 2H3R3Z3E3/4H3R3 标准四联疗法方案治疗的对照组($n=97$)、4MRZE 超短程化疗方案治疗的 4MRZE 组($n=88$)和 2HRZE/4HR 方案治疗的 2HRZE/4HR 组($n=80$)。比较 3 组治疗后临床疗效,以及治疗前和治疗 2、4 个月血清 sTREM-1、sTim3、cullin4A 水平变化,分析血清 sTREM-1、sTim3、cullin4A 在反映肺结核患者肺部受累情况中的价值。**结果** 4MRZE 组、2HRZE/4HR 组治疗 2、4 个月时的痰菌转阴率及病灶有效吸收率均高于对照组($P<0.05$),且 4MRZE 组高于 2HRZE/4HR 组($P<0.05$);在治疗过程中,3 组患者血清 sTREM-1、sTim3 呈下降趋势,而 cullin4A mRNA 呈上升趋势,且 4MRZE 组患者治疗 2、4 个月的血清 sTREM-1、sTim3 显著低于 2HRZE/4HR 组、对照组($P<0.05$),而 cullin4A mRNA 显著高于 2HRZE/4HR 组、对照组($P<0.05$)。但是治疗完成后,3 组痰菌转阴率、病灶有效吸收率,以及血清 sTREM-1、sTim3 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 4MRZE 化疗方案在肺结核治疗中具备治疗周期短的同时保证治疗效果良好的优点。血清 sTREM-1、sTim3、cullin4A 水平在反映痰菌转阴及病灶有效吸收中具有一定价值。

关键词:血清可溶性髓系细胞触发受体-1; 血清可溶性 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3; 泛素连接酶 4A; 肺结核; 4MRZE 化疗方案

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.09.022 中图法分类号:R446.11;R521
文章编号:1673-4130(2023)09-1130-05 文献标志码:A

Correlation between serum sTREM-1, sTim3, cullin4A and pulmonary involvement
in patients with pulmonary tuberculosis*

TANG Ying¹, TANG Zhao²

1. Department of Clinical Laboratory, Wuhan Jinyintan Hospital, Wuhan, Hubei 430000, China;
2. Department of Infectious Disease, Chibi People's Hospital, Chibi, Hubei 437300, China

Abstract: Objective To investigate the value of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 (sTREM-1), soluble T cell immunoglobulin mucin 3 (sTim-3) and ubiquitin ligase 4A (cullin4A) in reflecting the efficacy of 4MRZE chemotherapy and pulmonary involvement in patients with pulmonary tuberculosis. **Methods** From January 2018 to January 2021, 265 patients with tuberculosis were admitted to Wuhan Jinyintan Hospital and Chibi People's Hospital were included. According to the different treatment regimen, the patients were divided into three groups, the control group ($n=97$) treated with 2H3R3Z3E3/4H3R3 standard quadruple therapy regimen, the 4MRZE group ($n=88$) treated with 4MRZE ultra-short-course chemotherapy regimen and the 2HRZE/4HR group treated with 2HRZE/4HR regimen ($n=80$). The clinical efficacy of the three groups after treatment was compared, as well as the changes of serum sTREM-1, sTim3 and cullin4A levels before treatment and 2 and 4 months after treatment. Meanwhile, the value of serum sTREM-1, sTim3 and cullin4A in reflecting pulmonary involvement in patients with pulmonary tuberculosis was analyzed. **Results** The sputum negative conversion rate and the effective absorption rate of lesions in 4MRZE group and 2HRZE/4HR group were significantly higher than those in control group at 2 and 4 months of treatment ($P<0.05$), and the rates in the 4MRZE group were significantly higher than those in 2HRZE/4HR group ($P<0.05$). During treatment, serum sTREM-1 and sTim3 in the three groups showed a decreasing trend, while cullin4A mRNA showed an increasing trend, and serum sTREM-1 and sTim3 in

作者简介:唐莹,女,主治医师,主要从事结核等各类传染病相关研究。

4MRZE group after 2 and 4 months of treatment were significantly lower than those in 2HRZE/4HR group and control group ($P < 0.05$). At the same time, cullin4A mRNA was significantly higher than that in 2HRZE/4HR group and control group ($P < 0.05$). However, after the completion of treatment, there was no significant difference in the sputum negative conversion rate and the effective absorption rate of lesions, and serum sTREM-1 and sTim3 levels among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusion** 4MRZE chemotherapy regimen has the advantages of short treatment cycle and good therapeutic effect in the treatment of pulmonary tuberculosis. The serum sTREM-1, sTim3 and cullin4A levels have a certain value in reflecting sputum conversion and effective absorption of lesions.

Key words: serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1; serum soluble T-cell immunoglobulin mucin 3; ubiquitin ligase 4A; pulmonary tuberculosis; 4MRZE chemotherapy regimen

肺结核是我国重点防治的疾病之一,有效消除传染源、控制结核病是改善患者生命质量、提高国民健康水平的关键。目前,HRZE 方案[异烟肼(H)+(R)+吡嗪酰胺(Z)+乙胺丁醇(E)]是治疗肺结核的主要化疗方案,但该方案化疗时间长,不良反应多,部分患者难以耐受^[1-2]。4MRZE 方案[莫西沙星(M)+利福平(R)+吡嗪酰胺(Z)+乙胺丁醇(E)]化疗,疗程 4 个月]是超短程化疗方案,与传统化疗方案相比,疗程更短,不良反应更少^[3]。血清可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)是反映细菌感染的敏感指标^[4],可溶性 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3(sTim-3)能诱导性表达于活化 T 细胞表面,其表达水平与活动性肺结核病情呈正相关^[5]。泛素连接酶 4A(cullin4A)是一类 E3 泛素连接酶,具有调控细胞周期、维持基因组稳定性等功能。有研究发现,肺结核患者体内 cullin4A 水平下调,提示其可能参与肺结核的发生与发展^[6]。但关于血清 sTREM-1、sTim3、cullin4A 水平与肺结核患者 4MRZE 治疗效果之间的关系并不明确。本研究对肺结核患者 4MRZE、2HRZE/4HR 及 2H3R3Z3E3/4H3R3 标准四联疗法方案治疗前后血清 sTREM-1、sTim3、cullin4A 水平进行监测,初步探讨上述指标在肺结核患者治疗过程中的变化,现结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2018 年 1 月至 2021 年 1 月武汉市金银潭医院及赤壁市人民医院收治的 265 例肺结核患者作为研究对象,根据化疗方案的不同分为 2H3R3Z3E3/4H3R3 标准四联疗法方案治疗的对照组($n=97$)、4MRZE 超短程化疗方案治疗的 4MRZE 组($n=88$)和 2HRZE/4HR 方案治疗的 2HRZE/4HR 组($n=80$)。纳入标准:符合《中国结核病病理学诊断专家共识》中相关诊断标准;初治肺结核;痰涂片或痰培养阳性;年龄 18~60 岁。排除标准:糖尿病、心脏病、肝肾疾病、免疫系统疾病、血液系统疾病合并恶性肿瘤者;存在精神障碍不能配合研究者。4MRZE 组男 50 例,女 38 例;年龄 20~56 岁,平均(39.41 ± 14.62)岁;2HRZE/4HR 组男 47 例,女 33

例;年龄 21~56 岁,平均(39.57 ± 14.33)岁;对照组男 56 例,女 41 例;年龄 19~55 岁,平均(38.18 ± 15.82)岁。3 组患者一般资料对比,差异均无统计学意义($P < 0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准,所有参与者均知情同意,并签署书面知情同意文件。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 4MRZE 组患者采用 4MRZE 方案治疗:莫西沙星(广东阳光药业有限公司,国药准字 H20183246)每次 0.4 g,每天 1 次,利福平(成都锦华药业有限责任公司,国药准字 H51020786)每次 0.45 g,每天 1 次,吡嗪酰胺(沈阳红旗制药有限公司,国药准字 H21022354)每次 0.5 g,每天 1 次,乙胺丁醇(杭州民生药业有限公司,国药准字 H33021602)每次 0.5 g,每天 1 次;疗程 4 个月。2HRZE/4HR 组患者采用 2HRZE/4HR 方案治疗:异烟肼(广东华南药业集团有限公司,国药准字 H44020699)每次 0.3 g,每天 1 次,利福平(广东华南药业集团有限公司,国药准字 H44020771)每次 0.45 g,每天 1 次,吡嗪酰胺(广东华南药业集团有限公司,国药准字 H44020761)每次 0.5 g,每天 2 次,每周 3 d,乙胺丁醇(广东华南药业集团有限公司,国药准字 H44020758)每次 0.5 g,每天 2 次,每周 3 d;疗程 6 个月(2 个月强化期+4 个月巩固期)。对照组患者采用 2H3R3Z3E3/4H3R3 标准四联疗法方案治疗:异烟肼(广东华南药业集团有限公司,国药准字 H44020699)每次 0.3 g,隔日 1 次,利福平(成都锦华药业有限责任公司,国药准字 H51020786)每次 0.45 g,隔日 1 次,吡嗪酰胺(沈阳红旗制药有限公司,国药准字 H21022354)每次 0.5 g,隔日 1 次,乙胺丁醇(杭州民生药业有限公司,国药准字 H33021602)每次 0.5 g,隔日 1 次;疗程 2 个月;随后,异烟肼(广东华南药业集团有限公司,国药准字 H44020699)每次 0.3 g,隔日 1 次,利福平(成都锦华药业有限责任公司,国药准字 H51020786)每次 0.45 g,隔日 1 次;疗程 4 个月。

1.2.2 疗效评价 分别在治疗 2、4 个月时,统计 3 组患者痰菌转阴情况及胸部 X 线病灶吸收情况。痰

菌转阴标准:连续 2 次痰液分离培养阴性,且之后痰菌检查均为阴性。显吸:X 线片显示病灶缩小 $\geq 50\%$,空洞闭合;吸收:X 线片显示病灶缩小 $<50\%$,但空洞变小;不变(未吸收):X 线片显示病灶无明显变化;恶化:X 线片显示病灶播散或增大。有效吸收=显吸+吸收。

1.3 检测方法 (1)分别于治疗前及治疗 2、4 个月后,采集 3 组患者外周静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心,分离上层血清,置于一 80 ℃ 冰箱内保存待用。(2)采用酶联免疫吸附试验检测血清 sTREM-1 及 sTim3 水平,试剂盒均购自美国 R&D 公司。严格按照试剂盒相关标准进行实验操作。采用实时荧光定量 PCR (RT-qPCR)检测血清 cullin4A mRNA 表达水平。采用 Trizol 法提取总 RNA,Nanodrop2000c 超微量分光光度计检测 RNA 浓度。cullin4A 正向引物为 5'-CTACTGGCCAACATACACGC-3',反向引物为 5'-AAGCCATCTCCCTCGTTGCC-3'。内参 GAPDH 正向引物为 5'-AACTCCATCATGAAGTGTGA-3',反向引物为 5'-ACTCCTGCTTGCTGATCCAC-3'。RT-qPCR 反应体系:SYBR Rremix ExTaq II (2 $\times$) 10 μ L,cDNA 2 μ L,正、反向引物各 0.8 μ L,ROX Reference Dye(50 $\times$)0.4 μ L,双蒸水 6 μ L。反应条件:95 ℃ 预变性 2 min,95 ℃ 变性 15 s,60 ℃ 退火 30 s,72 ℃ 延伸 30 s,循环 40 次。以 GAPDH 为内参,采用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法计算 cullin4A mRNA 相对表达量。

1.4 观察指标 (1)3 组患者临床疗效。(2)3 组患

者治疗前后患者血清 sTREM-1、sTim3 水平及血清 cullin4A mRNA 表达情况。(3)血清 sTREM-1、sTim3、cullin4A 与痰菌转阴的关系。(4)血清 sTREM-1、sTim3、cullin4A 与肺结核患者病灶吸收情况的关系。

1.5 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件处理数据。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间及组内多时间点比较使用方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料用率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组患者临床疗效比较 4MRZE 组、2HRZE/4HR 组在治疗 2、4 个月时的痰菌转阴率及病灶有效吸收率均显著高于对照组,且 4MRZE 组高于 2HRZE/4HR 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。疗程完成后,3 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 3 组肺结核患者治疗前后血清 sTREM-1、sTim3、cullin4A 水平比较 3 组患者治疗后血清 sTREM-1、sTim3 呈下降趋势,而 cullin4A mRNA 呈上升趋势,4MRZE 组患者治疗 2、4 个月时血清 sTREM-1、sTim3 显著低于 2HRZE/4HR 组、对照组,而 cullin4A mRNA 显著高于 2HRZE/4HR 组、对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),但疗程结束后 3 组血清 sTREM-1、sTim3 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 3 组患者临床疗效[n(%)]

组别	n	痰菌转阴			病灶有效吸收		
		治疗 2 个月	治疗 4 个月	治疗完成	治疗 2 个月	治疗 4 个月	治疗完成
4MRZE 组	88	55(62.50)	77(87.50)	81(92.05)	49(55.68)	71(80.68)	80(91.91)
2HRZE/4HR 组	80	32(40.00)	62(77.50)	72(90.00)	28(35.00)	60(75.00)	70(87.50)
对照组	97	38(39.18)	61(62.89)	85(87.63)	33(34.02)	70(72.16)	78(80.41)
χ^2		7.024	5.173	0.893	4.509	5.066	0.099
P		0.011	0.024	0.582	0.029	0.032	0.620

表 2 3 组肺结核患者治疗前后血清 sTREM-1、sTim3、cullin4A 水平比较

指标	时间	4MRZE 组(n=88)	2HRZE/4HR 组(n=80)	对照组(n=97)	F	P
sTREM-1(ng/mL)	治疗前	193.65 $\pm$ 37.79	195.08 $\pm$ 35.34	194.09 $\pm$ 41.25	0.322	0.741
	治疗 2 个月	76.16 $\pm$ 16.52 ^a	114.15 $\pm$ 22.42 ^a	115.22 $\pm$ 20.19 ^a	10.540	<0.001
	治疗 4 个月	27.66 $\pm$ 6.65 ^{ab}	56.11 $\pm$ 14.77 ^{ab}	58.06 $\pm$ 21.33 ^{ab}	16.892	<0.001
	治疗完成	24.39 $\pm$ 5.04 ^{ab}	28.19 $\pm$ 7.04 ^{abc}	28.90 $\pm$ 5.30 ^{abc}	0.540	0.592
sTim3(ng/mL)	治疗前	9.35 $\pm$ 1.79	9.78 $\pm$ 1.73	9.66 $\pm$ 2.01	1.038	0.316
	治疗 2 个月	4.13 $\pm$ 1.41 ^a	7.33 $\pm$ 1.62 ^a	7.91 $\pm$ 1.92 ^a	12.492	<0.001
	治疗 4 个月	2.13 $\pm$ 0.63 ^{ab}	4.52 $\pm$ 0.78 ^{ab}	4.55 $\pm$ 0.84 ^{ab}	18.561	<0.001
	治疗完成	1.93 $\pm$ 0.41 ^{ab}	2.09 $\pm$ 0.61 ^{abc}	2.14 $\pm$ 0.37 ^{ab}	1.293	0.238

续表 23 组肺结核患者治疗前后血清 sTREM-1、sTim3、cullin4A 水平比较

指标	时间	4MRZE 组(<i>n</i> =88)	2HRZE/4HR 组(<i>n</i> =80)	对照组(<i>n</i> =97)	<i>F</i>	<i>P</i>
cullin4A mRNA	治疗前	0.41±0.11	0.44±0.12	0.40±0.21	1.389	0.167
	治疗 2 个月	0.89±0.16 ^a	0.57±0.13 ^a	0.56±0.15 ^a	12.003	<0.001
	治疗 4 个月	1.16±0.23 ^{ab}	0.89±0.20 ^{ab}	0.79±0.17 ^{ab}	7.493	<0.001
	治疗完成	1.28±0.10 ^{ab}	1.22±0.23 ^{abc}	1.18±0.13 ^{ab}	1.468	0.129

注:与同组治疗前对比,^a*P*<0.05,与同组治疗 2 个月对比,^b*P*<0.05,与同组治疗 4 个月对比,^c*P*<0.05。

2.3 血清 sTREM-1、sTim3、cullin4A 与痰菌转阴的关系 治疗 4 个月,4MRZE 组共 81 例患者痰菌转阴,2HRZE/4HR 共 69 例患者痰菌转阴,对照组共 83 例患者痰菌转阴。痰菌转阴及未转阴在治疗前及治疗 2、4 个月时,血清 sTREM-1、sTim3 水平均呈依次下降趋势,cullin4A mRNA 均呈依次上升趋势,组内不同时间点差异有统计学意义(*P*<0.05)。但痰菌转阴者治疗前及治疗 2、4 个月时,血清 sTREM-1、sTim3 水平均显著低于痰菌未转阴者,血清 cullin4A mRNA 显著高于痰菌未转阴者(*P*<0.05)。见表 3。

2.4 血清 sTREM-1、sTim3、cullin4A 与肺结核患者

病灶吸收情况的关系 治疗 4 个月时,4MRZE 组 80 例患者病灶有效吸收,2HRZE/4HR 共 65 例患者病灶有效吸收,对照组共 79 例患者病灶有效吸收;病灶有效吸收者及病灶未吸收或恶化者在治疗前及治疗 2、4 个月时,血清 sTREM-1、sTim3 水平均呈依次下降趋势,cullin4A mRNA 均呈依次上升趋势,组内不同时间点差异均有统计学意义(*P*<0.05)。但病灶有效吸收者治疗前及治疗 2、4 个月时,血清 sTREM-1、sTim3 水平均显著低于病灶未吸收或恶化者,血清 cullin4A mRNA 显著高于痰菌未转阴者病灶未吸收或恶化者,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 4。

表 3血清 sTREM-1、sTim3、cullin4A 与痰菌转阴的关系

项目	<i>n</i>	时间	sTREM-1(ng/mL)	sTim3(ng/mL)	cullin4A mRNA
痰菌未转阴	32	治疗前	223.69±36.57	13.69±3.33	0.31±0.07
		治疗 2 个月	90.46±25.13 ^a	5.46±1.14 ^a	0.69±0.15 ^a
		治疗 4 个月	36.79±5.41 ^{ab}	2.66±0.37 ^{ab}	0.89±0.22 ^{ab}
痰菌转阴	233	治疗前	187.48±33.46 ^c	8.46±2.16 ^c	0.43±0.11 ^c
		治疗 2 个月	72.15±11.16 ^{ac}	3.86±0.74 ^{ac}	0.93±0.21 ^{ac}
		治疗 4 个月	25.78±5.14 ^{abc}	2.03±0.35 ^{abc}	1.21±0.22 ^{abc}

注:与治疗前比较,^a*P*<0.05;与治疗 2 个月比较,^b*P*<0.05;与痰菌未转阴者同时时间段比较,^c*P*<0.05。

表 4血清 sTREM-1、sTim3、cullin4A 与肺结核患者病灶吸收情况的关系

项目	<i>n</i>	时间	sTREM-1(ng/mL)	sTim3(ng/mL)	cullin4A mRNA
未吸收或恶化	41	治疗前	224.15±33.75	13.46±2.26	0.32±0.11
		治疗 2 个月	92.06±26.79 ^a	5.51±1.17 ^a	0.68±0.11 ^a
		治疗 4 个月	37.12±3.69 ^{ab}	2.69±0.36 ^{ab}	0.81±0.20 ^{ab}
有效吸收	224	治疗前	186.34±36.14 ^c	8.36±2.22 ^c	0.43±0.13 ^c
		治疗 2 个月	72.35±23.66 ^{ac}	3.80±0.76 ^{ac}	0.94±0.16 ^{ac}
		治疗 4 个月	24.16±5.13 ^{abc}	1.99±0.31 ^{abc}	1.24±0.26 ^{abc}

注:与治疗前比较,^a*P*<0.05;与治疗 2 个月比较,^b*P*<0.05;与病灶未吸收或恶化者同时时间段比较,^c*P*<0.05。

3 讨 论

肺结核主要由结核分枝杆菌引起的慢性传染性疾病,结核分枝杆菌主要寄存于巨噬细胞内,通过降低患者机体免疫力促进肺结核的发生与发展^[7-9]。HRZE 是目前治疗肺结核最常见的化疗方案,其中异烟肼是合成抗菌药物,能有效抑制烯酰基载体蛋白还原酶,杀灭细菌,并降低超氧化物歧化酶活性,抑制结核分枝杆菌增殖;吡嗪酰胺是一线抗结核药物,利福

平为广谱抗生素,能与结核分枝杆菌转录酶的 β 亚基单位牢固结合,阻断其 DNA 复制,有效中止蛋白合成;乙胺丁醇能干扰其 RNA 合成,抑制其增殖。但传统 HRZE 化疗方案治疗时间长,不良反应多。4MRZE 将异烟肼更换为莫西沙星,莫西沙星对多重耐药菌株均具有良好的体外抗菌活性,能缩短治疗疗程,降低药物不良反应。本研究中 4MRZE 组患者治疗 2、4 个月的痰菌转阴率分别为 62.50%、87.50%,

病灶有效吸收率分别为 55.68%、80.68%，痰菌转阴率及病灶有效吸收率均显著高于 2HRZE/4HR 组 ($P<0.05$)，而 3 组治疗完成后最终疗效差异无统计学意义 ($P>0.05$)，表明 4MRZE 的最终治疗效果与 2HRZE/4HR 及经典方案相近，但是所需的治疗时间明显缩短。这与蔡青山等^[10]、冯雄等^[11] 研究结果相近。

血清 sTREM 是髓样细胞触发受体 (TREM) 的可溶性形式，sTREM-1 是其超家族中的重要成员，其中性粒细胞、CD14⁺ 单核-巨噬细胞、肺巨噬细胞等单核细胞源性上皮样细胞上呈高表达，在触发、扩大炎症反应中发挥重要的功效^[12]。朱俊等^[13] 研究发现，血清 sTREM-1 水平升高将增加肺结核患者病情控制不良风险，并在预测患者预后方面也具有一定的作用，提示血清 sTREM-1 在提示肺结核病情中具有一定的价值。sTim-3 表达于活化的 T 细胞表面，能抑制抗 γ -干扰素等细胞因子分泌，降低巨噬细胞吞噬能力，并诱导 T 细胞免疫耐受^[14-15]。cullin4A 属于泛素蛋白酶体系，可介导蛋白质降解，调节细胞周期，维护基因组稳定性等。闫书娜等^[6] 研究发现，与健康者及潜伏肺结核患者相比，肺结核患者血清 cullin4A 水平明显下降，并与 miR-194-5p 呈负相关，推测 cullin4A 可能参与肺结核的发生及发展。

本研究结果发现，3 种化疗方案治疗 2、4 个月及疗程结束后，肺结核患者血清 sTREM-1、sTim3 水平呈依次下降趋势，血清 cullin4A mRNA 水平呈依次上升趋势，提示血清 sTREM-1、sTim3、cullin4A 在反映肺结核患者治疗效果中具有一定价值。进一步分析 4MRZE 方案治疗 4 个月后痰菌转阴者与未转阴者、病灶有效吸收及未吸收患者血清 sTREM-1、sTim3、cullin4A 水平发现 81 例患者痰菌转阴者及 7 例未转阴者在治疗前、治疗 2 个月及 4 个月时，血清 sTREM-1、sTim3 水平均呈依次下降趋势，cullin4A mRNA 均呈依次上升趋势，组内不同时间点内差异显著，但痰菌转阴者治疗前、治疗 2 个月及 4 个月时，血清 sTREM-1、sTim3 水平均显著低于痰菌未转阴者，血清 cullin4A mRNA 显著高于痰菌未转阴者，且病灶有效吸收与未吸收者血清 sTREM-1、sTim3、cullin4A RNA 也呈现一致的规律。这提示血清 sTREM-1、sTim3、cullin4A 水平可反映肺结核患者病情及疗效。

综上所述，4MRZE 化疗方案在治疗肺结核中具有良好的效果，随着治疗的进行，患者血清 sTREM-1、sTim3 水平呈下降趋势，cullin4A 水平呈上升趋势，三者反映痰菌转阴及病灶有效吸收中也具有良好的价值。

参考文献

[1] 王胜难,郑亦慧,史琰琰,等.上海市普陀区 2012-2016 年

户籍人口糖尿病患者并发肺结核的情况及影响因素分析[J]. 复旦学报(医学版),2021,48(1):55-58.

[2] 冯菁楠,高乐,孙一鑫,等. Xpert MTB/RIF 对我国人群活动性肺结核和利福平耐药肺结核诊断准确性的 meta 分析. [J]. 北京大学学报(医学版),2021,53(2):320-326.

[3] 江颖仪,李德宪,劳穗华,等. 血清淀粉样蛋白 A、降钙素原、超敏 C 反应蛋白检测对肺结核合并肺炎的诊断价值[J]. 南方医科大学学报,2021,41(3):453-458.

[4] LEMARIÉ J, GIBOT S. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1: diagnosis or prognosis? [J]. Crit Care Clin, 2020, 36(1):41-54.

[5] ASANO T, MATSUOKA N, FUJITA Y, et al. Serum levels of T cell immunoglobulin and mucin-domain containing molecule 3 in patients with systemic lupus erythematosus[J]. J Clin Med, 2020, 9(11):3563.

[6] 闫书娜,马腾,李国锋,等. 微小 RNA-194-5p 与 cullin4A 在肺结核病人中的表达及意义[J]. 安徽医药,2021,25(3):489-493.

[7] 姚叶萍,曾跃彬,邓永佳. 肺结核病合并 2 型糖尿病 94 例的临床特点分析[J]. 中国感染与化疗杂志,2021,21(3):271-274.

[8] 吴向华,高军,田琦,等. 肺结核患者血清 γ 干扰素诱导蛋白 10 和细胞因子信号转导抑制物 1 水平变化及临床意义[J]. 中国医药,2021,16(3):361-364.

[9] SINGH R, DWIVEDI S P, GAHARWAR U S, et al. Recent updates on drug resistance in Mycobacterium tuberculosis[J]. J Appl Microbiol, 2020, 128(6):1547-1567.

[10] 蔡青山,朱敏,陈园园,等. 莫西沙星替代异烟肼的 4MRZE 超短程化疗方案治疗初始肺结核的临床疗效[J]. 浙江医学,2018,40(4):365-367.

[11] 冯雄,郑友彬. 莫西沙星与异烟肼两种不同化疗方案治疗老年肺结核疗效比较[J]. 中国老年学杂志,2020,40(13):2762-2765.

[12] GERVOIS P, LAMBRICHTS I. The emerging role of triggering receptor expressed on myeloid cells 2 as a target for immunomodulation in ischemic stroke[J]. Front Immunol, 2019, 10:1668.

[13] 朱俊. 血清降钙素原及可溶性髓系细胞触发受体-1 水平与肺结核患者临床预后的相关性[J]. 河南医学研究, 2020, 29(27):5148-5150.

[14] JIANG J, WANG X, CHENG T, et al. Dynamic monitoring of sTREM-1 and other biomarkers in acute cholangitis[J]. Mediators Inflamm, 2020, 15:8203813.

[15] DOUGHTY C, O'DRISCOLL D N, SMITH S, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) in neonatal sepsis[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020, 16:1-8.