



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.006

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.006>

· 论著 ·

干扰素 γ 、白细胞介素-32 及涎液化糖链抗原 6 水平检测在肺结核治疗转归中的评估作用

韩伟 潘艳静 李秀芳 黄健 高盼盼 崔俊伟

【摘要】 目的 研究干扰素 γ (IFN- γ)、白细胞介素-32 (IL-32) 及涎液化糖链抗原 6 (KL-6) 水平检测在肺结核治疗转归中的评估作用。**方法** 纳入肺结核患者 84 例 (研究组) 及同期体检且结果正常的健康者 70 例 (对照组)。再根据治疗转归将研究组患者分为治疗有效组 (51 例) 及治疗无效组 (33 例)。比较各组受试者 IFN- γ 、IL-32 及 KL-6 水平, 比较治疗有效组与治疗无效组患者病灶部位空洞情况。采用多元 *logistic* 回归分析评估影响肺结核患者治疗转归的独立危险因素。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 IFN- γ 、IL-32 及 KL-6 对肺结核治疗转归的评估作用。**结果** 研究组受试者 IFN- γ 水平低于对照组, IL-32、KL-6 水平均高于对照组; 治疗无效组患者 IFN- γ 水平低于治疗有效组, IL-32、KL-6 水平及病灶部位空洞比例均高于治疗有效组 ($P < 0.05$)。多元 *logistic* 回归分析结果显示, 年龄 ≥ 65 岁、病灶部位空洞、IFN- γ 水平降低、IL-32 及 KL-6 水平升高均是影响肺结核患者治疗转归的独立危险因素 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, IFN- γ 、IL-32、KL-6 三者联合检测肺结核治疗转归的 ROC 曲线下面积 (AUC) 最大 ($P > 0.05$)。**结论** IFN- γ 、IL-32、KL-6 三者联合检测能够有效评估肺结核治疗转归, 临床上值得推广使用。

【关键词】 干扰素 γ ; 白细胞介素 32; 涎液化糖链抗原 6; 肺结核; 治疗转归

【中图分类号】 R446.1

【文献标识码】 A

Evaluation effect of detection of interferon γ , interleukin-32 and krebs von den lungen 6 levels in the treatment outcome of pulmonary tuberculosis Han Wei, Pan Yanjing, Li Xiufang, Huang Jian, Gao PanPan, Cui Junwei. Department of Tuberculosis, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang 453100, China

【Abstract】 Objective To investigate the evaluation effect of detection of interferon γ (IFN- γ), interleukin-32 (IL-32) and krebs von den lungen 6 (KL-6) levels in the treatment outcome of pulmonary tuberculosis. **Methods** A total of 84 patients with pulmonary tuberculosis (study group) and 70 healthy subjects (control group) with normal results during physical examination in the same period were included. According to the treatment outcome, 84 patients in the study group were divided into treatment effective group (51 cases) and treatment ineffective group (33 cases). IFN- γ , IL-32 and KL-6 levels were compared among all groups, and the cavity at the lesion site was compared between treatment effective group and treatment ineffective group. Multiple *logistic* regression was used to evaluate the independent risk factors affecting the treatment outcome of pulmonary tuberculosis patients. The evaluation effect of IFN- γ , IL-32 and KL-6 on the treatment outcome of pulmonary tuberculosis were analyzed by receiver operation characteristic (ROC) curve. **Results** IFN- γ level in study group was lower than that in control group, while IL-32 and KL-6 levels were higher than those in control group; IFN- γ level in treatment ineffective group was lower than that in treatment effective group, IL-32 and KL-6 levels and the percentage of cavity at the lesion site were higher than those in treatment effective group ($P < 0.05$). Multiple *logistic* regression analysis showed that Age ≥ 65 years old, cavity at the lesion site, decreased IFN- γ level, increased IL-32 and KL-6 levels were all independent risk factors affecting the treatment outcome of patients with pulmonary tuberculosis ($P < 0.05$). ROC curve results showed that the combined detection of pulmonary tuberculosis treatment outcome of IFN- γ , IL-32 and KL-6 had the largest area under ROC curve (AUC) ($P > 0.05$). **Conclusion** The combined detection of IFN- γ , IL-32 and KL-6 can effectively evaluate the treatment outcome of pulmonary tuberculosis, which is worth to use in clinic practice.

【Key words】 Interferon γ ; Interleukin 32; Krebs von den Lungen-6; Pulmonary tuberculosis; Treatment outcome

肺结核是感染结核分枝杆菌所引起的呼吸道传染性疾 病,对患者各大系统造成严重损害^[1]。目前,临床并未明确其发病机制,但多认为与机体免疫相关^[2-3]。抗结核是其最基础的治疗手段^[4]。机体受到结核杆菌感染后未发病状态为潜伏性肺结核,多数潜伏性感染人群无活动性结核临床症状,但随病情进展,易发展为活动性结核^[5]。因此,提高结核检出率并对患者治疗后转归情况进行评估成为目前急需解决的问题^[6]。据相关研究报道,机体受到结核分枝杆菌侵袭,体内免疫系统被激活,产生大量炎性因子^[7-8]。本研究收集于我院就诊肺结核患者的临床资料,通过检测干扰素 γ (IFN- γ)、白细胞介素-32 (IL-32) 及涎液化糖链抗原 6 (KL-6) 水平并进行比较,分析三者对肺结核治疗转归的评估作用,旨在为临床诊疗提供参考。

对象与方法

1. 对象:纳入 2018 年 1 月~2020 年 5 月在我院进行治疗的 84 例肺结核患者(研究组),其中男 49 例,女 35 例,年龄 25~70 岁,平均年龄(51.15±3.05)岁。纳入标准:(1)符合肺结核诊断标准^[9]。(2)有咳嗽、消瘦、乏力等临床表现,胸部 X 线片检查显示肺部有渗出性病变等情况。排除标准:(1)除肺脏外存在其他器官损害或恶性肿瘤;(2)有感染性疾病;(3)入院前 3 个月内使用糖皮质激素或其他激素;(4)精神障碍;(5)对抗结核药物耐药。纳入同期在我院进行体检且结果正常的健康者 70 例为对照组,其中男 39 例,女 31 例,年龄 26~71 岁,平均年龄(50.94±3.55)岁。两组受试者性别及年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究已通过我院伦理委员会审核,所有受试者均签署知情同意书。

2. 方法:采用酶联免疫吸附试验(购自欣博盛生物科技有限公司)检测所有受试者 IFN- γ 、IL-32 及 KL-6 水平。记录研究组患者病灶部位空洞情况。研究组患者强化期采用异烟肼+利福平+吡嗪酰胺+乙胺丁醇方案连续治疗 2 个月,巩固期采用异烟肼+利福平方案连续治疗 4 个月。再根据治疗转归将研究组 84 例患者分为治疗有效组(51 例,60.71%)及治疗无效组(33 例,39.29%)。治疗转归的判断标准:有效:胸部 X 线检查结果确定为病灶组织吸收;无效:连续痰培养结果阳性 ≥ 2 次,胸部 X 线检查结果示病灶直径无变化或增大^[10]。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。符合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;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多元 logistic 回归分析评估影响肺

结核患者治疗转归的独立危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 IFN- γ 、IL-32 及 KL-6 对肺结核治疗转归的评估作用。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 研究组与对照组受试者 IFN- γ 、IL-32 及 KL-6 水平比较:研究组 IFN- γ 水平低于对照组,IL-32、KL-6 水平均高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 研究组与对照组受试者 IFN- γ 、IL-32 及 KL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IFN- γ (pg/ml)	IL-32 (pg/ml)	KL-6 (U/ml)
研究组	84	2.33±0.78	175.15±10.18	520.31±19.15
对照组	70	4.49±0.86	55.48±10.61	290.71±17.74
t 值		16.331	71.257	76.592
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2. 治疗有效组与治疗无效组患者 IFN- γ 、IL-32 及 KL-6 水平比较:治疗无效组患者 IFN- γ 水平低于治疗有效组,IL-32、KL-6 水平及病灶部位空洞比例均高于治疗有效组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 治疗有效组与治疗无效组患者 IFN- γ 、IL-32 及 KL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IFN- γ (pg/ml)	IL-32 (pg/ml)	KL-6 (U/ml)	病灶部位空洞 [例, (%)]
治疗有效组	51	2.06±0.62	147.48±10.71	461.48±20.46	11(21.57)
治疗无效组	33	1.58±0.77	189.56±10.59	528.15±20.37	15(45.45)
t/χ^2 值		3.148	17.664	14.611	5.349
P 值		0.002	<0.001	<0.001	0.021

3. 影响肺结核患者治疗转归的独立危险因素:年龄 ≥ 65 岁、病灶部位空洞、IFN- γ 水平降低、IL-32 及 KL-6 水平升高均是影响肺结核患者治疗转归的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 影响肺结核患者治疗转归的独立危险因素

变量	单因素 logistic 回归分析			多因素 logistic 回归分析		
	OR 值	95% CI	P 值	OR 值	95% CI	P 值
男性	1.162	0.603~2.242	0.673	-	-	-
年龄 ≥ 65 岁	2.330	1.679~3.232	0.006	1.849	1.684~3.799	<0.001
病灶部位空洞	2.653	1.950~3.610	0.005	1.181	1.631~3.805	<0.001
IFN- γ 水平降低	2.408	1.956~2.964	0.009	1.658	1.792~3.081	<0.001
IL-32 水平升高	2.643	2.105~3.137	0.007	1.162	1.670~3.731	<0.001
KL-6 水平升高	2.537	2.029~3.172	0.002	2.565	1.859~3.537	<0.001

4. IFN- γ 、IL-32 及 KL-6 对肺结核治疗转归的评估作用:ROC 曲线分析结果显示,IFN- γ 、IL-32、KL-6 三者联合检测肺结核治疗转归的 ROC 曲线下面积(AUC)最大($P>0.05$)。见表 4。

表 4 IFN- γ 、IL-32 及 KL-6 对肺结核治疗转归的评估作用

评估指标	截断值	敏感度	特异度	AUC	95% CI	约登指数
IFN- γ	25.12	0.898	0.886	0.758	0.653 ~ 0.862	0.784
IL-32	24.65	0.791	0.835	0.863	0.782 ~ 0.944	0.626
KL-6	23.14	0.846	0.825	0.973	0.000 ~ 1.000	0.671
IFN- γ + IL-32 + KL-6	24.89	0.917	0.925	0.992	0.000 ~ 1.000	0.842
预测指数模型	23.69	0.895	0.889	0.996	0.739 ~ 0.957	0.784

讨 论

肺结核临床发病率高,具有潜伏期长、发病隐匿的特点^[11-13]。据统计,我国每年新发结核病患者列居世界 30 个结核病高负担国家中第 3 位^[14-15]。而肺结核患者长期消耗,其机体内免疫细胞、免疫炎症因子等对治疗转归具有一定影响^[16]。

KL-6 是一种大分子量糖蛋白,多表达于支气管上皮细胞和 II 型肺泡上皮细胞,当细胞上皮受损进入再生时,血液中的 KL-6 水平增加,因此血清 KL-6 水平常作为肺损伤的检测标志物^[17]。本研究中肺结核患者血清 KL-6 水平高于正常健康人群,治疗无效组患者 KL-6 水平明显高于治疗有效组,提示肺结核患者的肺脏受到了损害,对其治疗后转归具有一定影响,检测血清 KL-6 水平对患者肺损伤程度及治疗转归的评估具有重要意义。

IL-32 是最新发现的炎症因子,能够通过激活肿瘤坏死因子- α 、IL-6 等炎症因子促进患者机体内炎症反应。据国内外相关文献报道,若 IL-32 失去作用,患者患结核病的几率更大,其感染结核分枝杆菌后,体内巨噬细胞分泌大量 IL-32、IL-6 等细胞因子来限制结核分枝杆菌扩散,此时 T 细胞分化失去平衡,IL-32 及 IL-6 水平上升^[18]。本研究中肺结核患者血清 IL-32 水平明显高于正常健康人群,且治疗无效组患者 IL-32 水平明显高于治疗有效组,考虑其与机体在遭受结核杆菌的侵袭时,炎症反应较强,产生大量 IL-32、IL-6 等促炎细胞因子有关,此时 IL-32 参与了肺结核患者的炎症反应,这与既往文献报道相符^[19]。

IFN- γ 具有诱导免疫、增强人体组织抗原 II 分子在巨噬细胞表面表达的作用。据相关文献报道,IFN- γ 在机体的抗结核免疫反应中可激活单核巨噬细胞,促使其在病灶组织周围聚集,控制感染扩散,有利于结核患者肉芽组织快速形成,并增强杀菌作用^[20]。但相关研究结果发现,结核患者的 IFN- γ 水平低于健康人群^[21],本研究结果示肺结核患者血清 IFN- γ 水平低于正常健康人群,且治疗无效组患者 IFN- γ 水平低于治

疗有效组,与上述研究结果一致,考虑与辅助性 T 细胞(Th)1 在结核分枝杆菌感染阶段免疫反应受到抑制,其抵抗结核分枝杆菌作用下降有关。

本研究通过 logistic 回归模型分析结果得出年龄 ≥ 65 岁、病灶部位空洞、IFN- γ 水平降低、IL-32 及 KL-6 水平升高均是影响肺结核患者治疗转归的独立危险因素。这与既往研究结果相似,免疫细胞、炎症因子与感染性疾病患者病情危重程度及疾病转归密切相关^[22]。同时本文通过 ROC 曲线分析,得出 IFN- γ 、IL-32、KL-6 对患者治疗转归情况能够进行有效评估,三者联合检测对肺结核治疗转归的评估作用最大。

综上所述,相较于健康人群,肺结核患者体内的 IFN- γ 、IL-32 及 KL-6 水平均出现异常改变,三者也是影响肺结核患者治疗转归的独立危险因素,通过对 IFN- γ 、IL-32、KL-6 三者联合检测对患者治疗转归情况能够进行有效评估。

参 考 文 献

- [1] 许敏殷,刘银,刘丽蓉,等. γ 干扰素释放试验联合 IL-6 检测对活动性肺结核的诊断价值[J]. 中国现代医学杂志,2020,30(10):18-21.
- [2] 喻升,杨莅,王明月,等. 肺结核导致肺癌的机制研究进展[J]. 中国肿瘤临床,2020,47(15):798-802.
- [3] Zhang J, Chen C, Yang J. Effectiveness of vitamin D supplementation on the outcome of pulmonary tuberculosis treatment in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(24):2950-2950.
- [4] Koeken VACM, Verrall AJ, Ardiansyah E, et al. IL-32 and its splice variants are associated with protection against Mycobacterium tuberculosis infection and skewing of Th1/Th17 cytokines[J]. J Leukoc Biol, 2020, 107(1):113-118.
- [5] 周妍卉,刘先军,熊畅,等. 利福喷丁对肺结核患者血清 IL-6、IFN- γ 、CA125 水平的影响[J]. 现代生物医学进展,2018,18(21):4118-4121.
- [6] 孔军伶,王临艳,邵长玲,等. 肺结核患者血清 IFN- γ 、IL-1 β 和 TNF- α 水平的临床检测价值分析[J]. 现代生物医学进展,2019,19(22):4257-4260.
- [7] Mukisa J, Kawooya I, Nangendo J, et al. Male gender and duration of anti-tuberculosis treatment are associated with hypocholesterolemia in adult pulmonary tuberculosis patients in Kampala, Uganda [J]. Afr Health Sci, 2018, 18(3):479-487.
- [8] 张会强,文政芳,张冬杰,等. IFN- γ 及血清炎症因子水平变化与肺结核发病相关性及其作用机制分析[J]. 中华医院感染学杂志,2019,29(2):184-187.
- [9] 王田玲,崔佳佳,李慧. 结缔组织病相关肺间质病变患者血清 KL-6 水平变化及临床意义[J]. 中国医药导报,2020,17(28):91-95.
- [10] Zhu X, Chen L, Li R. Values of serum sFlt-1, PLGF levels, and sFlt-1/PLGF ratio in diagnosis and prognosis evaluation of preeclamptic patients[J]. Clin Exp Hypertens, 2020, 42(7):601-607.
- [11] 王琪,严晓娟. OPN、IFN- γ 、IL-10 检测对活动性肺结核病情及预后判定的临床意义[J]. 临床肺科杂志,2019,24(8):1463-1465.
- [12] Light A, Gallagher K, Bhatt N, et al. Global Recruitment for The RE-SECT Study (Transurethral Resection and Single-Instillation Intravesical Chemotherapy Evaluation in Bladder Cancer Treatment): An International Observational Cohort Study Aiming to Improve the Quality of Surgery for Non-Muscle Invasive Bladder Cancer [J]. Br J Surg, 2021, 108(Supplement 2):377.
- [13] 曹探曠,梅春林,商会会,等. 经皮肺穿刺组织行结核分枝杆菌/利福平耐药基因快速检测对涂阴肺结核的诊断价值[J]. 临床内科杂志,2022,39(2):125-126.
- [14] 谢莉,杜凤娇,杨新婷,等. 全血 γ -干扰素释放试验对活动性结核病的辅助诊断价值研究[J]. 国际呼吸杂志,2018,38(3):169-173.
- [15] Ismail E, Erdim S, Fatih Y, et al. Evaluation of plasma VEGF and sVEGFR-1 levels in patients with diabetes mellitus receiving insulin treatment[J]. Turk J Biochem, 2019, 44(2):182-188.

- [16] 陈晶, 张裕炯, 芮勇宇. γ 干扰素释放试验在结核病诊断中的应用价值[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(3): 255-258.
- [17] 左艳华, 刘靓, 许化恒, 等. 结核组织病相关性间质性肺炎患者涎液糖链抗原与 T 细胞亚群水平变化及其临床意义[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(3): 336-337.
- [18] Alimari MJA, Alsaadi M, Shibly I. Evaluation of serum level of interleukin-17 among pulmonary tuberculosis patients in Babylon province[J]. J Biotechnol, 2018, 20(2): 167-171.
- [19] 王健美, 张薇, 刘雅莉, 等. KL-6 在成人呼吸系统疾病中的应用进展[J]. 医学综述, 2019, 25(9): 1722-1726.
- [20] 张国栋, 丁雷, 朱英斌, 等. 活动期肺结核患者血浆 miR-29 家族及血清、外周血单个核细胞中 γ 干扰素的表达及意义[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(11): 1131-1135.

- [21] 孙海柏, 冯冉冉, 张东, 等. CD4⁺CXCR5⁺T 细胞及程序坏死因子在结核中的作用机制[J]. 国际生物医学工程杂志, 2020, 43(2): 100-105.
- [22] 王琼, 余龙凤, 范惠君. 新发活动性肺结核患者治疗前后表达干扰素- γ 的 CD4⁺、CD8⁺T 细胞百分比变化及意义[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(10): 1907-1909.

(收稿日期: 2022-03-11)

(本文编辑: 余晓曼)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.007

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.007

· 病例报告 ·

以腰痛为首发症状的脾脏炎性假瘤样滤泡树突状细胞肉瘤一例

徐海 卢启林 赵为璘 陈新河

[关键词] 腰痛; 脾脏; 炎性假瘤样滤泡树突状细胞肉瘤

[中图分类号] R733.2

[文献标识码] B

患者, 女, 54 岁, 因“反复腰痛 2 年, 加重半年”于 2016 年 7 月 4 日入院。患者 2 年前出现双侧腰部隐痛, 可忍受, 持续 1~3 天可自行缓解, 但反复发生, 无肉眼血尿、尿频、尿急及腹痛、恶心、呕吐等, 在当地医院行腹部 CT 检查发现脾脏占位 (9.6 cm × 8.6 cm × 6.4 cm), 患者拒绝进一步诊治, 在当地医院定期复查。半年前腰痛加重, 伴纳差、乏力、消瘦、头晕, 为求进一步诊治来我院就诊。既往史: 否认肝炎、结核等传染病史, 家族成员均无肿瘤病史。入院体格检查: T 36.2℃, P 76 次/分, R 18 次/分, Bp 85/55 mmHg, 贫血貌, 腹部膨隆, 上腹部压痛、无反跳痛, 肝脏右肋下缘 3 横指、有叩击痛, 脾脏左肋下缘 5 横指、无叩击痛, 腰 3~5 锥体棘突压痛及叩击痛, 双侧髋部轻度压痛。入院后查血常规: 中性粒细胞百分比 (NE%) 79.3% (40.0%~75.0%, 括号内为正常参考值范围, 以下相同), Hb 77 g/L (110~150 g/L), PLT 计数 335 × 10⁹/L (100~300 × 10⁹/L), WBC 计数及 RBC 计数均正常; 红细胞沉降率 (ESR) 135 mm/h (0~15 mm/h); 肝肾功能、电解质: AST 67 IU/L (8~40 IU/L), 白蛋白 (Alb) 32.7 g/L (40.0~55.0 g/L), 白球比 (A/G) 0.76 (1.50~2.50), 碱性磷酸酶 (ALP) 164 U/L (50~135 U/L), 总胆红

素 (TBil) 46.3 μmol/L (3.4~17.1 μmol/L), K⁺ 3.42 mmol/L (3.50~5.50 mmol/L)。肿瘤标志物: 甲胎蛋白 (AFP)、糖类抗原 (CA) 199、CA125 均正常。腹部增强 CT 检查示: 脾脏上极 14.3 cm × 13.6 cm × 10.1 cm 肿块, 周围似有包膜, 内见团状钙化, 周围结构受压, 部分肿块突入临近肝脏表面; 增强扫描肿瘤呈向心性强化, 中间坏死区未见强化, 与脾脏界限欠清, 与肝脏界限清晰 (见图 1)。胸部 CT、头颅 MRI、骨核素扫描检查均未见异常。因临床考虑恶性肿瘤可能性大, 患者知情同意后于 2016 年 7 月 22 日行全麻下脾脏全切除术。术中见肿瘤来源于脾脏上极, 大小约 17.1 cm × 15.0 cm × 10.3 cm, 质韧, 侵犯部分肝脏左叶及左侧膈肌, 予以切除整个脾脏及部分肝脏左叶。病理检查结果: 大体标本呈灰黄色, 切面灰白; 苏木素-伊红 (HE) 染色显微镜下见脾脏结节区红、白髓结构消失, 代之以大量淋巴细胞、浆细胞及少量嗜酸性粒细胞浸润, 其内可见大量多核巨细胞散在分布, 纤维组织增生; 免疫组化: CD21、CD23、CD35 (滤泡树突细胞 +), SMA (平滑肌细胞 +), Desmin (肌纤维母细胞 +), CD68、CD163 (组织细胞及多核巨细胞 +), CD3、CD8 (少量 T 细胞 +), CD20 (少量 B 细胞 +), CD138、CD38 (浆细胞 +),

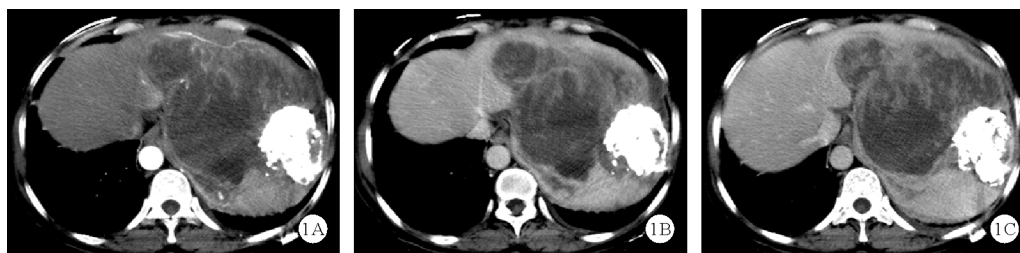


图 1 患者术前腹部增强 CT 检查结果 (A: 动脉期; B: 静脉期; C: 延迟期)