



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.04.013

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.04.013>

· 论著 ·

结核性胸膜炎患者胸腔积液 CC 类趋化因子配体 2、卵泡抑素样蛋白-1 水平及其诊断价值研究

费劲萌 刘红艳

[摘要] **目的** 探讨 CC 类趋化因子配体 2 (CCL2)、卵泡抑素样蛋白-1 (FSTL1) 在结核性胸膜炎 (TBPE) 患者胸腔积液中表达水平及诊断价值。**方法** 选取 2020 年 1 月 ~ 2021 年 3 月本院收治的 TBPE 伴胸腔积液患者 75 例作为 TBPE 组,另选取同期非 TBPE 伴胸腔积液患者 72 例为对照组。收集所有患者一般资料及临床资料并进行分组比较。采用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 技术检测患者胸腔积液中 CCL2 和 FSTL1 mRNA 表达水平;采用 *pearson* 相关分析评估胸腔积液中 CCL2 和 FSTL1 mRNA 表达水平的相关性。采用多因素 *logistic* 回归分析评估 TBPE 发生的危险因素。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析胸腔积液中 CCL2 和 FSTL1 mRNA 表达水平对 TBPE 的诊断价值。**结果** TBPE 组患者胸腔积液 CCL2 和 FSTL1 mRNA 表达水平明显高于对照组 ($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示,TBPE 组胸腔积液 CCL2 和 FSTL1 mRNA 表达水平呈正相关 ($P < 0.05$)。多因素 *logistic* 回归分析显示,CCL2 和 FSTL1 mRNA 是均影响 TBPE 发生的独立危险因素。CCL2 和 FSTL1 mRNA 联合诊断 TBPE 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 显著大于 CCL2 mRNA 及 FSTL1 mRNA 单独诊断的 AUC ($P < 0.05$)。**结论** CCL2 和 FSTL1 mRNA 在 TBPE 患者胸腔积液中表达水平显著升高,两者均为影响 TBPE 发生的独立危险因素,且两者联合对于 TBPE 具有较高的诊断价值。

[关键词] 结核性胸膜炎; 胸腔积液; CC 类趋化因子配体 2; 卵泡抑素样蛋白 1; 诊断

[中图分类号] R526

[文献标识码] A

结核性胸膜炎 (TBPE) 是一种由结核分枝杆菌感染及其他菌体成分进入胸膜腔而产生的胸膜炎症,临床多表现为咳嗽、发热和胸痛等症状,严重者会出现呼吸困难,多数患者会产生不同程度的胸腔积液,对肺功能产生持久影响^[1]。TBPE 存在确诊困难、治疗不及时等问题^[2],可能会发展成为结核性脓胸。目前临床主要的检测方法是胸腔积液或者胸膜活检、胸腔镜等,存在创伤大、检测率低的特点,需寻找新的临床检测指标提高检验敏感度。CC 类趋化因子配体 2 (CCL2) 是一种诱导炎性反应的启动因子,可以诱导炎性介质的释放^[3]。CCL2 水平升高可能与结核分枝杆菌感染有关^[4]。卵泡抑素样蛋白-1 (FSTL1) 在组织器官中广泛表达,通过转化生长因子和炎性因子等诱导表达,广泛的参与细胞的增殖、分化和凋亡等过程,在人体自身的免疫中发挥重要作用^[5]。FSTL1 在阻塞性睡眠呼吸暂

停低通气综合征患者中呈高表达,且血清 FSTL1 水平与其呼吸暂停低通气指数呈正相关^[6]。目前 CCL2 和 FSTL1 在 TBPE 中的研究相对较少,本研究旨在探讨 CCL2 和 FSTL1 对于 TBPE 的诊断价值。

对象与方法

1. 对象:选取 2020 年 1 月 ~ 2021 年 3 月本院诊治的 75 例 TBPE 伴胸腔积液患者作为 TBPE 组。纳入标准:(1) 年龄 > 18 岁;(2) 符合《肺结核诊断 WS288-2017》中 TBPE 相关诊断标准^[7];(3) 胸腔积液为渗出液,胸腔积液或胸膜组织活检显示结核分枝杆菌阳性;(4) 胸膜组织活检显示典型的结核性病理改变;(5) 初次接受治疗。另选取同期非 TBPE 伴胸腔积液患者 72 例为对照组,其中细菌性肺炎 22 例、肝硬化 25 例、慢性心力衰竭 21 例、肾衰竭 4 例。两组患者均通过胸腔积液的常规检查及胸膜活检确诊。排除标准:(1) 近 3 个月内有胸部手术史,或者合并其他肺部感染性疾病;(2) 近 1 周内接受相关治疗;(3) 合并心肝肾严重

器质性疾病或者精神异常无法配合治疗;(4)妊娠期或哺乳期。本研究经我院伦理委员会审核通过,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)一般资料及临床资料收集:包括性别、年龄、BMI、饮酒史、吸烟史、临床表现(发热、胸痛、咳嗽、气短)、胸腔积液体积、胸腔积液中腺苷脱氨酶(ADA)、乳酸脱氢酶(LDH)、干扰素-γ(IFN-γ)、淋巴细胞计数及总蛋白水平。

(2)样品采集及检测:抽取患者胸腔积液约 20 ml,离心机 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,置于 -80 ℃ 冰箱保存待测。采用 Trizol 试剂提取样本中总 RNA,采用分光光度计检测 RNA 的纯度并测定其浓度。采用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 技术检测两组患者胸腔积液中 CCL2 和 FSTL1 mRNA 表达水平。

3. 统计学处理:应用 SPSS 25.0 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;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 *pearson* 相关分析评估胸腔积液中 CCL2 与 FSTL1 mRNA 表达水平的相关性。采用多因素 *logistic* 回归分析评估 TBPE 发生的危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价胸腔积液中 CCL2 与 FSTL1 mRNA 表达水平对 TBPE 的诊断价值,CCL2 和 FSTL1 mRNA 联合诊断与两者单独诊断的 ROC 曲线下面积(AUC)比较采用 *Z* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般资料及临床资料比较:TBPE 组患者胸腔积液 ADA、LDH、IFN-γ、淋巴细胞计数及总蛋白水平均明显高于对照组($P < 0.05$)。两组患者其他资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. 两组患者胸腔积液中 CCL2 和 FSTL1 mRNA 表

达水平比较:TBPE 组患者胸腔积液中 CCL2 与 FSTL1 mRNA 表达水平均高于对照组(1.51 ± 0.49 比 $1.01 \pm 0.26, 1.20 \pm 0.14$ 比 $1.01 \pm 0.17, P < 0.05$)。

3. 两组患者胸腔积液 CCL2 与 FSTL1 mRNA 表达水平的相关性分析:*Pearson* 相关分析结果显示,TBPE 组患者胸腔积液 CCL2 与 FSTL1 mRNA 表达水平呈正相关($r = 0.532, P < 0.001$)。对照组患者胸腔积液 CCL2 与 FSTL1 mRNA 表达水平无显著相关($r = 0.126, P = 0.359$)。

4. 影响 TBPE 发生的因素分析:以发生 TBPE 为因变量,以 ADA、LDH、IFN-γ、淋巴细胞计数、总蛋白、CCL2 mRNA、FSTL1 mRNA 为自变量,多因素 *logistic* 回归分析结果显示,CCL2 mRNA、FSTL1 mRNA 均是影响 TBPE 发生的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 多因素 *logistics* 回归分析影响 TBPE 发生的因素

变量	β 值	<i>S. E.</i>	<i>Wald</i> χ^2	OR 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
ADA	0.141	0.331	0.183	1.152	0.602 ~ 2.204	0.669
LDH	0.305	0.456	0.448	1.357	0.555 ~ 3.312	0.503
IFN-γ	0.226	0.237	0.912	1.254	0.788 ~ 1.995	0.340
淋巴细胞计数	0.118	0.184	0.410	1.125	0.784 ~ 1.614	0.522
总蛋白	0.210	0.231	0.829	1.234	0.785 ~ 1.941	0.363
CCL2 mRNA	0.506	0.184	7.551	1.658	1.156 ~ 2.378	0.006
FSTL1 mRNA	0.549	0.213	6.650	1.732	1.141 ~ 2.629	0.010

5. 胸腔积液 CCL2、FSTL1 mRNA 的表达水平对 TBPE 的预测价值评价:ROC 曲线分析结果显示,CCL2 mRNA、FSTL1 mRNA 预测 TBPE 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.817(95% *CI* 0.750 ~ 0.885)、0.817(95% *CI* 0.746 ~ 0.888),当 CCL2 mRNA 的最佳截断值为 1.365、FSTL1 mRNA 最佳截断值为 1.095 时,对应敏感度为 57.3%、85.3%,特异度为 91.7%、72.2%;两者联合预测 TBPE 的 AUC 为 0.906(95% *CI* 0.858 ~ 0.953),其敏感度、特异性分别为 93.7%、48.9%。两者联合诊断的 AUC 显著大于 CCL2 mRNA 单独诊断的

表 1 两组患者一般资料及临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	性别 (男/女)	BMI (kg/m ²)	胸腔积液体积 (ml)	临床表现			
						发热	胸痛	咳嗽	气短
TBPE 组	75	53.40 ± 8.63	42/33	23.71 ± 2.34	362.36 ± 32.06	40(53.33)	38(50.67)	53(70.67)	35(46.67)
对照组	72	52.50 ± 8.66	40/32	23.67 ± 2.58	359.64 ± 33.01	30(41.67)	28(38.89)	42(58.33)	25(34.72)
<i>t</i> / χ^2 值		0.631	0.003	0.099	0.507	2.005	2.060	2.444	2.170
<i>P</i> 值		0.529	0.957	0.992	0.613	0.157	0.151	0.118	0.141

组别	例数	饮酒史 [例,(%)]	吸烟史 [例,(%)]	ADA (U/L)	LDH (U/L)	IFN-γ (ng/L)	淋巴细胞计数 (×10 ⁹ /L)	总蛋白 (g/L)
TBPE 组	75	34(45.33)	30(40.00)	45.52 ± 11.33	359.64 ± 59.45	180.28 ± 23.55	5.02 ± 0.57	43.21 ± 5.27
对照组	72	30(41.67)	27(37.50)	29.37 ± 9.78	241.35 ± 52.34	87.39 ± 10.35	3.78 ± 0.48	25.12 ± 2.35
<i>t</i> / χ^2 值		0.201	0.097	9.235	12.784	30.737	14.238	26.688
<i>P</i> 值		0.654	0.756	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

$AUC(Z=2.139, P=0.032)$ 及 FSTL1 mRNA 单独诊断的 $AUC(Z=2.057, P=0.040)$ 。见图 1。

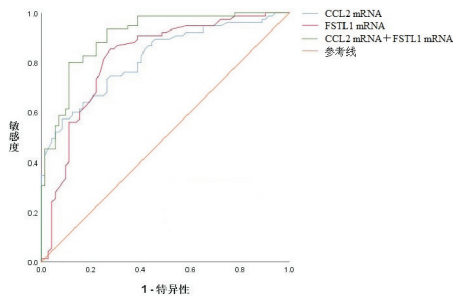


图 1 胸腔积液 CCL2、FSTL1 mRNA 预测 TBPE 的 ROC 曲线

讨 论

TBPE 患者产生的胸腔积液主要是由结核分枝杆菌直接感染胸膜腔并导致淋巴细胞驱动免疫反应造成。大多数患者会出现盗汗、寒战、虚弱、呼吸困难和体重下降。TBPE 胸腔积液可自行消退,但患者容易发展成为活动性结核。结核、恶性肿瘤、外伤、心功能不全、肺炎和脓胸等都有可能会导致患者产生胸腔积液。临床方面针对不同病因导致的胸腔积液,治疗方案也有所不同,因此,进行鉴别性诊断,具有重要的临床意义。目前常用的诊断方法存在敏感度和特异度低的特点,而且在 TBPE 患者中,由于早期胸腔积液中的结核分枝杆菌含量较少,诊断难度较大,因此寻找新的生物标记物在 TBPE 的诊断中尤为重要。CCL2 作为一种趋化因子对单核细胞和小胶质细胞具有很强的趋化作用。研究发现,CCL2 可促使颅脑损伤后发生炎症反应,通过趋化作用,加重脑组织缺血性损伤^[8]。CCL2 在前列腺增生合并炎症的患者中呈现高表达,通过吸引中性粒细胞,巨噬细胞和 T 细胞等免疫细胞向前列腺组织浸润,诱发机体产生炎症反应^[9]。另有研究报道,CCL2 的表达降低了结核分枝杆菌的存活率,CCL2 可以抑制结核分枝杆菌感染的巨噬细胞自噬^[4]。本研究显示 TBPE 患者胸腔积液中的 CCL2 mRNA 表达水平升高,这与李秀萍等^[4]的研究结果一致,提示 CCL2 mRNA 的表达水平升高可能与 TBPE 发生发展和患者胸腔积液的产生过程有关。CCL2 表达升高可能通过影响 NF- κ B 信号通路中相关炎症因子的表达促进结核分枝杆菌感染。

FSTL1 主要是由间充质细胞(成纤维细胞、软骨细胞、骨细胞等)产生的一种分泌型蛋白,通过多种信号通路影响免疫调节、肿瘤发生、纤维化和器官发育^[10-11]。骨髓 FSTL1 缺乏会减轻小鼠纤维化肝脏中的炎症和巨噬细胞/中性粒细胞浸润^[12]。矽肺患者肺纤维化程度与 FSTL1 的表达呈正相关,其激活了转录

因子,促进炎症细胞的浸润,分泌大量的炎症因子,后又加重患者的肺部纤维化^[13]。FSTL1 作为促炎因子目前在炎症方面的研究主要集中在类风湿关节炎、骨关节炎、呼吸系统炎症疾病方面。FSTL1 缺乏能缓解香烟烟雾暴露小鼠的肺功能下降,减轻慢性气道疾病气道重塑和气道炎症^[14]。本研究结果显示,TBPE 患者胸腔积液中的 FSTL1 mRNA 表达水平增高,可能是由于胸腔积液刺激胸膜,导致炎症刺激,进而使 FSTL1 mRNA 表达水平升高。

据报道,FSTL1 水平上调可能通过 NF- κ B 信号通路调节 CCL2 水平升高^[15-16]。本研究结果中,CCL2 与 FSTL1 mRNA 呈正相关。此外,多因素 logistic 回归分析结果显示,CCL2 与 FSTL1 mRNA 升高均是 TBPE 发生的独立危险因素,这提示 CCL2 与 FSTL1 相互作用,二者在 TBPE 疾病进展的过程中发挥重要作用。本研究中,CCL2 和 FSTL1 单独诊断 TBPE 的 AUC 分别为 0.817、0.817,其敏感度、特异性分别为 57.3%、85.3%、91.7%、72.2%,表明二者对 TBPE 的发生有一定的诊断效能。进一步研究发现,两者联合诊断的 AUC 显著大于二者单独诊断,这提示在临床诊断的过程中可考虑两者的联合使用。但本研究纳入对象为选择性样本,具有局限性,今后的研究中,将按照 TBPE 胸腔积液发生率加权估计进行分组,以验证本研究所得结论。

综上所述,TBPE 患者胸腔积液中 CCL2 与 FSTL1 mRNA 表达升高,两者是影响 TBPE 发生的独立危险因素,两者联合对 TBPE 具有更高的诊断价值,有望成为早期诊断指标。但本研究纳入病例数较少,同时并未深入探讨两者在 TBPE 中的具体作用机制,因此后续仍需进行深入研究。

参 考 文 献

- [1] 王彦斌, 宫希涛, 郝文嘉, 等. 胸腔积液腺苷脱氨酶、结核分枝杆菌-DNA 联合血清脂阿拉伯甘露糖-免疫球蛋白 G 检测对结核性胸膜炎的诊断价值[J]. 临床内科杂志, 2023, 40(8): 539-541.
- [2] 张梦月, 杨炯, 杜荣辉, 等. 宏基因组二代测序在结核性胸膜炎中的诊断价值[J]. 临床内科杂志, 2023, 40(4): 275-276.
- [3] Rose CE Jr, Sung SS, Fu SM. Significant involvement of CCL2 (MCP-1) in inflammatory disorders of the lung[J]. Microcirculation, 2003, 10(3-4): 273-288.
- [4] 李秀萍, 王玲, 王馨, 等. CC 类趋化因子配体 2 对结核分枝杆菌感染单核巨噬细胞 THP-1 自噬的影响及分子机制[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(9): 101-106.
- [5] 徐雷倩, 曹洁. FSTL1 促进间歇性低氧诱导的肺成纤维细胞活化[J]. 天津医科大学学报, 2019, 25(5): 446-449, 454.
- [6] 季磊, 张文辉, 孙宜田, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者卵泡抑素样蛋白 1 测定及临床意义[J]. 中国校医, 2021, 35(3): 164-166, 175.
- [7] 周林, 刘二勇, 孟庆琳, 等. 《WS 288-2017 肺结核诊断》标准实施后肺结核诊断质量评估分析[J]. 中国防痨杂志, 2020, 42(9): 910-915.
- [8] 曹鑫意. 趋化因子 CCL2 在颅脑损伤后炎症反应中的作用[J]. 中国临床神经外科杂志, 2022, 27(3): 224-226.
- [9] 李云祥, 李进铭, 王安果, 等. IL-17 CCL2 CXCL10 在良性前列腺增生合并组织学炎症患者组织中的表达研究[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(2): 127-130.
- [10] 张雪松, 王明富, 赵晓莲, 等. FSTL1 在肝脏疾病中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(15): 3377-3381.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.04.014

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.04.014

· 论著 ·

长链非编码 RNA *HOTAIR* 在乙型肝炎病毒相关性肝癌患者组织学中表达水平与临床特征的相关性研究

张诗琬 冉紫晶 叶青 赵敏 梅小平

[摘要] 目的 初步了解乙型肝炎病毒 (HBV) 相关性肝癌组织、癌旁组织和外周血中长链非编码 RNA (lncRNA *HOTAIR*) 的表达, 探讨其 *HOTAIR* 表达水平与 HBV 相关肝细胞癌患者临床特征的相关性。方法 收集 73 例肝癌患者作为实验组, 根据有无 HBV 感染将其分为 HBV 相关性肝癌组及非 HBV 相关性肝癌组; 另选取同期无 HBV 感染的肝病患者的 20 例作为对照组。收集所有患者一般临床资料, 实验组患者肝癌组织、癌旁组织及同期外周血、对照组患者肝组织及同期外周血中 lncRNA *HOTAIR* 的表达水平。采用 *pearson* 相关分析评估肝癌组织、癌旁组织及外周血组织中 lncRNA *HOTAIR* 表达水平的相关性。结果 实验组肝癌组织、癌旁组织及对照组肝组织中 lncRNA *HOTAIR* 表达水平依次降低 ($P < 0.05$)。HBV 相关性肝癌组肝癌组织中 lncRNA *HOTAIR* 表达水平高于非 HBV 相关性肝癌组 ($P < 0.05$)。HBV 相关性肝癌组肝癌组织、外周血液组织及癌旁组织中 lncRNA *HOTAIR* 的表达水平依次降低 ($P < 0.001$); HBV 相关性肝癌组外周血中 HBV DNA 水平 ≥ 500 IU/ml 的肝癌组织中 lncRNA *HOTAIR* 表达水平显著低于外周血 HBV DNA 水平 < 500 IU/ml 的肝癌组织 ($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示, HBV 相关性肝癌组肝癌组织 lncRNA *HOTAIR* 表达水平与外周血组织中 lncRNA *HOTAIR* 表达水平呈正相关 ($P < 0.05$)。HBV 相关性肝癌组患者肿瘤直径 ≥ 5 cm 的肝癌组织中 lncRNA *HOTAIR* 表达水平高于肿瘤直径 < 5 cm 的肝癌组织; 有门静脉侵袭及淋巴结转移患者肝癌组织中 lncRNA *HOTAIR* 表达水平高于无门静脉侵袭和淋巴结转移患者; 低 TNM 分期 (I + II 期) 患者肝癌组织 lncRNA *HOTAIR* 表达水平显著低于高 TNM 分期 (III + IV 期) 患者 ($P < 0.05$)。结论 HBV 相关性肝癌组织中 lncRNA *HOTAIR* 表达水平高于癌旁组织、外周血液组织及非癌肝组织; 与外周血液中 lncRNA *HOTAIR* 表达水平呈正相关; 与肿瘤直径、TNM 分期、肿瘤转移与否关系密切。

[关键词] 乙型肝炎病毒; 肝细胞癌; 长链非编码 RNA *HOTAIR***[中图分类号]** R735.7; R512.6 + 2**[文献标识码]** A

肝癌在全球严重威胁着人类的生命健康, 全球每

年新增的肝癌患者中约 1/2 发生在我国^[1]。目前多数学者认为肝癌的发生发展与乙型肝炎病毒 (HBV) 感染密切相关^[2], 现全球约有 3.5 亿慢性 HBV 感染者是发展为原发性肝癌的最大风险人群与因素。为此针对 HBV 相关性肝癌的早期诊治及预后评估十分重要。

作者单位: 637000 四川南充, 川北医学院附属医院感染科 (张诗琬、梅小平); 四川成都新华医院 (冉紫晶); 乐山市人民医院感染科 (叶青); 遂宁市中心医院感染科 (赵敏)

通讯作者: 梅小平, E-mail: 1124377569@qq.com

- [11] Chaly Y, Hostager B, Smith S, et al. Follistatin-like protein 1 and its role in inflammation and inflammatory diseases [J]. Immunol Res, 2014, 59 (1-3): 266-272.
- [12] Rao J, Wang H, Ni M, et al. FSTL1 promotes liver fibrosis by reprogramming macrophage function through modulating the intracellular function of PKM2 [J]. Gut, 2022, 71 (12): 2539-2550.
- [13] 李瑞文, 黄明, 李聪, 等. 矽肺患者血 FSTL1、KL-6、TNF- α 、sIL-2R 水平变化及其临床意义 [J]. 广东医学, 2019, 40 (10): 1396-1400.
- [14] Liu Y, Xu J, Liu T, et al. FSTL1 aggravates cigarette smoke-induced airway inflammation and airway remodeling by regulating autophagy [J]. BMC Pulm Med, 2021, 21 (1): 45.

- [15] Hu PF, Ma CY, Sun FF, et al. Follistatin-like protein 1 (FSTL1) promotes chondrocyte expression of matrix metalloproteinase and inflammatory factors via the NF- κ B pathway [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23 (3): 2230-2237.
- [16] Liu S, Lu C, Liu Y, et al. Hyperbaric Oxygen Alleviates the Inflammatory Response Induced by LPS Through Inhibition of NF- κ B/MAPKs-CCL2/CXCL1 Signaling Pathway in Cultured Astrocytes [J]. Inflammation, 2018, 41 (6): 2003-2011.

(收稿日期: 2023-09-02)

(本文编辑: 李丹青)