



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.05.018

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.05.018

## · 论著摘要 ·

## 血清触珠蛋白、Toll 样受体 4 表达水平与初治菌阳肺结核患者复发的相关性

张天蔚 彭婷 李永武 王艳波 钟业腾

**[摘要]** **目的** 探讨血清触珠蛋白(HAP)、Toll 样受体 4(TLR4)表达水平与初治菌阳肺结核患者复发的相关性。**方法** 回顾性纳入我院接受异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺联合方案治疗初治菌阳肺结核后复发的患者 42 例作为复发组,并选取我院同期接受相同联合方案治疗后未复发患者 42 例作为未复发组。比较两组患者一般临床资料及实验室检查指标。影响因素分析采用多因素 *logistic* 回归分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估有效因子对初治菌阳肺结核患者复发的预测价值。**结果** 复发组血清 IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、HAP 及 TLR4 水平均高于未复发组( $P < 0.05$ )。多因素 *logistic* 回归分析结果显示,血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、HAP 及 TLR4 水平过表达均是初治菌阳肺结核患者治疗后复发的危险因素( $P < 0.001$ )。血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、HAP 及 TLR4 水平单独及四项指标联合预测初治菌阳肺结核患者治疗后复发的 AUC 均高于 0.80,有一定预测价值,且联合预测的 AUC 均高于上述指标单独预测( $P < 0.001$ )。**结论** 初治菌阳肺结核患者经异烟肼治疗后病情反复可能与治疗前患者血清中 HAP、TLR4 因子的过度表达有关。

**[关键词]** 肺结核; 初治; 异烟肼; 触珠蛋白; Toll 样受体 4; 复发

**[中图分类号]** R446.11 **[文献标识码]** A

血清触珠蛋白(HAP)作为一种急性反应蛋白,可结合并清除体内 Hb,降低血液中氧自由基水平,减轻机体毒性反应程度<sup>[1]</sup>。HAP 不仅与机体免疫、物质交换、代谢等密切相关,且在多种感染性疾病、恶性疾病中呈高表达状态<sup>[2]</sup>。Toll 样受体 4 (TLR4)作为一种天然的免疫受体,是 Toll 样受体中重要的类型之一,能够有效识别病原微生物,对体内多种免疫细胞产生强烈刺激作用,可促进机体产生大量细胞因子以及相关趋化因子,进一步加重炎症反应,不利于预后<sup>[3]</sup>。研究表明,HAP、TLR4 可能与肺结核疾病存在关系,因此,本研究将探讨初治菌阳肺结核患者经异烟肼治疗后复发的可能因素,重点分析血清 HAP、TLR4 表达水平与患者病情复发的相关性。

#### 对象与方法

1. 对象:回顾性纳入 2014 年 1 月~2015 年 1 月于我院接受异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺联合方案治疗初治菌阳肺结核后复发的患者 42 例作为复发组,选取同期于我院接受相同方案治疗后未复发的患者 42 例作为未复发组。纳入标准:(1)均符合《肺结核诊断和治疗指南》<sup>[4]</sup>中对应诊断标准;(2)初次接受治疗;(3)接受 HAP、TLR4 水平检测;(4)患者病历资料完整。排除标准:(1)伴严重脏器功能障碍;(2)伴其他传染性疾病或合并感染性疾病;(3)存在免疫系统障碍。本研究经我院医学伦理委员会批准[伦审(2020)第 60 号],所有患者均签署知情同意书。

2. 方法:收集所有患者一般临床资料,包括性别、年龄、BMI、吸烟史、合并糖尿病、药敏试验(敏感/耐药)、合并肝损害、诊断延误、肺部病灶范围、肺部空洞;实验室检查指标:肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、IL-6、干扰素(IFN)- $\gamma$ 、HAP、 $\alpha$ 1-酸性糖蛋白(AAG)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、TLR4。

3. 统计学方法:应用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。非正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用多因素 *logistic* 回归分析探讨初治菌阳肺结核患者复发的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估有效因子对初治菌阳肺结核患者复发的预测价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

#### 结果

1. 两组患者一般临床资料及实验室检查指标比较:复发组血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、HAP 及 TLR4 水平均高于未复发组( $P < 0.05$ )。两组患者其余指标比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

2. 初治菌阳肺结核患者治疗后复发的影响因素分析:多因素 *logistic* 回归分析结果显示,血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、HAP 及 TLR4 水平过表达均是初治菌阳肺结核患者治疗后复发的危险因素( $P < 0.001$ )。见表 2。

3. 血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、HAP 及 TLR4 水平对初治菌阳肺结核患者治疗后复发的预测价值:ROC 曲线分析结果显示,血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、HAP 及 TLR4 水平单独及联合预测初治菌阳肺结核患者治疗后复发的 AUC 均高于 0.80,有一定预测价值,且联合预

表 1 两组患者一般临床资料及实验室检查指标比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	吸烟史 [例,(%)]	合并糖尿病 [例,(%)]	合并肝损害 [例,(%)]
复发组	42	23/19	47.73(46.32,50.11)	23.17(21.36,23.91)	21(50.00)	19(45.24)	17(40.48)
未复发组	42	25/17	48.72(46.52,50.64)	23.51(22.03,23.94)	25(59.52)	21(50.00)	24(57.14)
$\chi^2/U$ 值		0.194	1.417	0.236	0.769	0.191	2.335
$P$ 值		0.659	0.141	0.902	0.381	0.662	0.127

组别	例数	药敏试验 (敏感/耐药)	诊断延误 [例,(%)]	肺部病灶范围 (≥3 个肺野/ <3 个肺野)	肺部空洞 [例,(%)]	IFN- $\gamma$ (pg/ml)	AAG (mg/dl)
复发组	42	23/19	16(38.10)	20/22	13(30.95)	0.34(0.29,0.43)	53.06(46.95,63.25)
未复发组	42	16/26	21(50.00)	19/23	17(40.48)	0.31(0.26,0.38)	67.35(49.32,75.41)
$\chi^2/U$ 值		2.345	1.208	0.048	1.718	1.540	1.535
$P$ 值		0.126	0.272	0.827	0.190	0.124	0.125

组别	例数	MDA (nmol/ml)	SOD (U/L)	IL-6 (g/L)	TNF- $\alpha$ (g/L)	HAP (μg/ml)	TLR4 (ng/ml)
复发组	42	7.87 (6.35,9.84)	71.45 (65.42,76.85)	29.67 (27.83,30.63)	2.76 (2.45,2.96)	1 389.14 (1 326.17,1 524.12)	16.27 (13.79,18.30)
未复发组	42	8.33 (6.21,9.45)	73.56 (65.47,76.24)	14.89 (13.58,17.61)	0.86 (0.79,2.25)	864.12 (765.30,932.62)	8.41 (7.54,9.94)
$\chi^2/U$ 值		0.704	0.128	5.343	5.704	5.775	5.926
$P$ 值		0.482	0.898	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 各指标影响初治菌阳肺结核患者治疗后复发的多因素 logistic 回归分析结果

变量	$B$ 值	$S.E.$	$Wald\chi^2$ 值	$OR$ 值	95% $CI$	$P$ 值
常量	9.469	2.103	20.285	8.252	—	<0.001
IL-6	1.753	0.061	13.195	1.777	1.690 ~ 1.875	<0.001
TNF- $\alpha$	1.839	0.471	15.564	1.856	1.062 ~ 2.392	<0.001
HAP	1.901	0.685	16.445	1.989	1.582 ~ 1.996	<0.001
TLR4	2.318	0.968	18.412	2.487	1.307 ~ 2.775	<0.001

表 3 血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、HAP 及 TLR4 水平对初治菌阳肺结核患者治疗后复发的预测价值

指标	$AUC$	95% $CI$	$S.E.$	$P$ 值	最佳截断值	特异度	敏感度	约登指数
IL-6	0.841	0.748 ~ 0.933	0.047	<0.001	11.860 g/L	0.976	0.976	0.952
TNF- $\alpha$	0.864	0.784 ~ 0.943	0.040	<0.001	0.875 g/L	0.512	0.952	0.464
HAP	0.868	0.787 ~ 0.949	0.041	<0.001	862.620 μg/ml	0.512	0.976	0.488
TLR4	0.878	0.797 ~ 0.959	0.041	<0.001	7.245 ng/ml	0.805	0.976	0.781
四者联合	0.889	0.816 ~ 0.961	0.037	<0.001	—	0.585	0.976	0.561

测的  $AUC$  均高于上述指标单独预测 ( $P < 0.001$ )。见表 3。

讨 论

菌阳肺结核在慢性传染病中占比较高,早期经异烟肼化疗可获得较好的治疗效果<sup>[5]</sup>。但因患者淋巴细胞免疫功能异常,免疫系统清除肺结核的能力下降,可推动病情发展,影响预后。研究发现,炎症因子与肺结核的发生发展关系密切<sup>[6]</sup>。本研究结果显示,TNF- $\alpha$ 、IL-6 对初治菌阳肺结核患者治疗后复发有促进作用。简单分析原因,TNF- $\alpha$  是多功能促炎因子,能在一定程度上加重炎症反应程度,进而造成患者肺部组织、细胞损伤

程度进一步加重,影响预后;IL-6 对 B 细胞的分化具有明显诱导作用,故而增加释放免疫球蛋白,参与免疫反应,一定意义上对肺结核的复发起诱导作用<sup>[7]</sup>。但因 TNF- $\alpha$ 、IL-6 检测结果受诸多因素影响,如基质金属蛋白酶、耐药性等,故参考价值有限。HAP 作为一种急性期反应蛋白,当机体受到炎症刺激时,其水平可在较短时间内迅速升高,与机体病变程度及预后密切相关<sup>[8]</sup>。TLR4 是天然免疫功能中识别受体重要成员之一,可准确识别并介导体内病原及损伤分子的作用模式,从而引发炎症反应<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,复发组血清 HAP 及 TLR4 水平较未复发组高,基于此结果初步判断患者血清 HAP 及 TLR4 表达与治疗后病情复发可能有关。进一步行多因素 logistic 回归分析发现,患者治疗前血清 HAP 及 TLR4 过度表达可能是影响治疗后复发的风险因子,在此基础上绘制 ROC 曲线结果显示,血清 HAP 及 TLR4 水平预测初治菌阳肺结核患者治疗后复发的  $AUC$  均  $> 0.80$ ,有一定预测价值。考虑原因可能为,HAP 对新生血管的生成有促进作用,已被研究证实可在多种病理及生理条件下促肿瘤、炎症性疾病、结核杆菌等大量新生血管生成,增加复发风险;同时,HAP 可在机体发生感染、免疫功能异常后激活巨噬细胞活性,敦促其释放大量的 IL 及 TNF 等多种炎症因子,一定程度上加重患者体内炎症反应程度,影响预后<sup>[10]</sup>。当 TLR4 处于高表达性状态会增加体内多种趋化因子及炎症物质的水平,继而加重肺结核患者肺部组织、细胞的病变程度;此外,受 TLR4 调控生成的趋化因子及炎症物质本身对患者肺部相关组织、细胞的活化程度起加重作用,且可引发多种生理活动发生异常性改变,继而加重炎症反应程度,故不利于预后,患者在治疗后有更高的复发风险<sup>[11]</sup>。

本研究结果表明患者治疗前血清中的 HAP、TLR4 表达与其治疗后复发有明确相关性,但因不同研究对上述指标报道的升高具体数值能偏差,加之本研究纳入样本量原因,结果可能存在偏差,且临床上尚未将 HAP、TLR4 作为常规检测指标,因此本研究所得指标阈值是否可用于初治菌阳肺结核患者治疗

后病情复发风险预测有待商榷,仍需要在未来展开更多的研究加以证实阐述。初治菌阳肺结核患者经异烟肼治疗后病情反复可能与治疗前患者血清中 HAP、TLR4 因子的过度表达有关,临床可考虑对患者治疗前血清中的 HAP、TLR4 表达进行检测,指导早期合理调整干预方案,可能对减少其复发有一定价值。

### 参 考 文 献

- [1] Aggarwal A, Gupta R, Negi VS, et al. Urinary haptoglobin, alpha-1 antichymotrypsin and retinol binding protein identified by proteomics as potential biomarkers for lupus nephritis. [J]. Clin Exp Immunol, 2017, 188(2):254-262.
- [2] Okada T, Suzuki H. Toll-like receptor 4 as a possible therapeutic target for delayed brain injuries after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Neural Regen Res, 2017, 12(2):193-196.
- [3] Woodward NC, Levine MC, Haghani A, et al. Toll-like receptor 4 in glial inflammatory responses to air pollution in vitro and in vivo [J]. J Neuroinflammation, 2017, 14(1):84-89.
- [4] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2013, 20(2):7-11.
- [5] 李明武, 马萌, 张瑞雨, 等. 异烟肼, 利福平不同剂型对肺结核病患

- 者的临床疗效[J]. 昆明医科大学学报, 2019, 40(1):105-108.
- [6] 钟树林, 卢智健, 张婷, 等. 脐血 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- $\alpha$  与母体、胎儿炎症反应及早产预后的相关性[J]. 海南医学, 2016, 27(24):4036-4038, 4039.
- [7] 韩娜, 朱建光, 田彦卿, 等. 氨溴索注射液治疗 COPD 合并肺结核患者的疗效及对血清 IL-6、TNF- $\alpha$  水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(7):127-130.
- [8] Pontone G, Andreini D, Guaricci AI, et al. Association Between Haptoglobin Phenotype and Microvascular Obstruction in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Cardiac Magnetic Resonance Study[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2019, 12(6):1007-1017.
- [9] Yang KC, Xue Y, Gao XY. LncRNA XIST Promotes Atherosclerosis by Regulating miR-599/TLR4 Axis[J]. Inflamm, 2021, 44(3):965-973.
- [10] 刘泽明, 孙颖, 高玉春, 等. 诺米林通过抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 炎症通路减轻克雷伯菌老年肺炎大鼠模型炎症反应[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(8):970-975.
- [11] Nishino K, Koda S, Kataoka N, et al. Establishment of an antibody specific for cancer-associated haptoglobin; a possible implication of clinical investigation[J]. Oncotarget, 2018, 29(16):12732-12744.

(收稿日期:2022-07-20)

(本文编辑:李丹青)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.05.019

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.05.019>

## • 病例报告 •

### 心脏血管瘤一例

周锦 娜迪亚海尼木·热合米图拉 李磊

[关键词] 心脏肿瘤; 血管瘤; 病案报告; 罕见; 左心房肿瘤

[中图分类号] R541 [文献标识码] B

患者,女,65岁,因“急性心肌梗死术前检查发现心脏异常3月”于2023年3月4日收入我院。患者3月前因急性非ST段抬高型心肌梗死于外院住院时心脏彩超示左心室后方液性暗区,考虑心包积液或心包腔囊肿可能?完善相关检查提示前降支中重度狭窄,于2022年12月2日在外院行球囊扩张术治疗,术后建议患者出院后转上级医院行进一步检查及治疗,遂前往我院就诊。高血压病史10余年,最高血压180/110mmHg,平素口服硝苯地平缓释片10mg每日1次控制血压,血压控制尚可;2019年6月在湖北省人民医院因肾结石行取石术(具体不详),否认其他手术史,否认过敏史、乙肝、结核、及特殊家族史。患者无明显胸痛、出汗、心悸、咯血、头晕、头痛、黑朦、晕厥、双下肢水肿等不适。入院体格检查:T 36.5℃、R 72次/分、P 18次/分、Bp 150/84 mmHg。神志清醒,颈静脉无充盈,肝颈征(-);心界不大,律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹软,肝脾肋下未触及,双下肢不肿,足背动脉搏动正常。入院后

完善心电图示窦性心律,未见明显异常;超声心动图示左心房扩大,左侧房室沟后可见一大小约8.0×3.4×3.6 cm的无回声包块(图1);头颈+大血管增强CT结果:1.颈动脉、脑动脉粥样硬化,颈椎骨质增生;2.主动脉粥样硬化;3.右肺散在结节灶;4.左房室沟侧后方低密度灶,考虑包裹性心包积液或心包囊肿可能(图2)。心脏MRI结果:巨大单纯性心包囊肿并局部分隔;下间隔、左室下壁运动幅度减低(RCA区);双房扩大;双心室收缩功能测值正常(图3)。初步诊断:1.心包良性肿瘤;2.高血压病3级、极高危;3.冠状动脉粥样硬化性心脏病、冠状动脉支架植入后状态。2023年3月9日在全麻体外循环下行心外膜囊肿部分切除术,术中见:心包肿块附着于左室侧壁,上缘近左心耳,下缘紧贴心包膈面,大小约8.0×4.5×3.5 cm,外膜质韧,内部多处分隔,内容物为淡黄色清亮液体,约100 ml(图4)。术后予以预防感染、维护血容量、稳定内环境、维护心功能及控制心律失常等治疗,复查心脏彩超结果:心包包裹性积液可能。术后组织病理学检测诊断为血管瘤(图5)。免疫组化结果:囊壁内衬上皮CD31(+),CK5/6(-)。患者术后恢复良好,遂于3月29日出院,嘱患者出院后定期监测心包/胸腔超声。

### 讨 论

原发性心脏肿瘤是一种罕见的疾病,尸检时的总发病率约为0.0017%<sup>[1]</sup>。其中良性心脏肿瘤近1/2以上为心脏黏液

基金项目:武汉市卫生健康委员会科研项目(WZ21C59)

作者单位:430056 武汉,武汉科技大学附属武汉亚心总医院肿瘤科(周锦、娜迪亚海尼木·热合米图拉、李磊);武汉科技大学医学院(周锦、娜迪亚海尼木·热合米图拉)

通讯作者:李磊, E-mail: lileifriend363@aliyun.com