



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.07.013

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.07.013>

· 论著 ·

微小 RNA-337-3p 和微小 RNA-582-5p 在肺结核患者血清中的表达及其临床意义

刘芳 马金彤 刘永梅 罗培培 冯洋 刘振龙 王玉红

[摘要] **目的** 探讨微小 RNA(miR)-337-3p 和 miR-582-5p 在肺结核患者血清中的表达及其临床意义。**方法** 选取 2019 年 6 月~2022 年 6 月于我院确诊肺结核并进行治疗的患者 150 例为观察组,另选取同期于我院体检的健康受试者 80 例为对照组。收集所有受试者一般临床资料及实验室检查结果并分组进行比较。采用 *pearson* 相关分析评估肺结核患者血清 miR-337-3p、miR-582-5p 与炎症因子的相关性;采用多因素 *logistic* 回归分析评估肺结核发生的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-337-3p 和 miR-582-5p 相对表达水平对肺结核的诊断价值。**结果** 观察组咳血、肺内空洞患者比例、血清肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-1 β 水平、miR-337-3p、miR-582-5p 相对表达水平均显著高于对照组($P < 0.05$)。多因素 *logistic* 回归分析结果显示,TNF- α 、IL-1 β 、miR-337-3p 及 miR-582-5p 相对表达水平均为肺结核发生的独立危险因素($P < 0.05$)。*Pearson* 相关性分析结果显示,血清 miR-337-3p、miR-582-5p 相对表达水平与炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 均呈正相关($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-337-3p、miR-582-5p 联合诊断肺结核的 AUC 均优于二者单独诊断($P < 0.05$)。**结论** 肺结核患者血清 miR-337-3p、miR-582-5p 相对表达水平上调,且与炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 均呈正相关,二者联合诊断肺结核价值更高。

[关键词] 肺结核; 微小 RNA-337-3p; 微小 RNA-582-5p; 肺内空洞; 临床意义

[中图分类号] R521

[文献标识码] A

肺结核是一种慢性感染性疾病,老年人群自身抵抗力差、合并症复杂,是感染肺结核的危险人群^[1]。患者肺部感染结核分枝杆菌后会出现胸闷、呼吸困难等症状,早期肺结核不易检查出阳性体征,至病情进入恶化阶段才易检出^[2]。据统计,我国是肺结核疾病的高发地区,占全球患病人数的 7.1%^[3]。肺结核具有症状隐匿、实验室指标阳性率低、药物不良反应发生率高特点^[4]。微小 RNA(miR)属于非编码 RNA,对基因转录后表达有调控作用^[5]。研究表明,miR 可参与细胞的增殖、分化及肿瘤的发生与发展等生理病理学过程,miR-337-3p、miR-582-5p 是其中重要的一员^[6]。miR-337-3p 对维生素 D 依赖的抗菌反应通路具有调控作用,可抑制结核免疫机制,促进肺结核病情恶化^[7]。miR-582-3p 及 miR-582-5p 相对表达水平上调可诱导巨噬细胞,促使结核分枝杆菌免疫逃逸,可作为潜在靶点为结核病的诊断和治疗提供参考^[8]。既往

研究表明,miR-337-3p、miR-582-5p 在肺结核患者中表达水平均存在差异,但其对肺结核患者的临床诊断价值尚不清楚。因此,本研究通过检查肺结核患者血清 miR-337-3p、miR-582-5p 相对表达水平,探讨二者与肺结核的相关性及临床意义。

对象与方法

1. 对象:选取 2019 年 6 月~2022 年 6 月于我院确诊肺结核并进行治疗的患者 150 例作为观察组,其中男 83 例、女 67 例,年龄 45~62 岁,平均年龄(53.57 ± 6.69)岁。纳入标准:(1)均符合《肺结核诊断》WS288-2017 版中相关诊断标准^[9];(2)年龄 > 18 岁。排除标准:(1)患其他呼吸系统疾病;(2)伴有心脏、肝脏等其他重要器官功能障碍;(3)患其他慢性疾病;(4)恶性肿瘤。另选取同期于我院进行体检的健康受试者 80 例为对照组,其中男 42 例、女 38 例,年龄 42~60 岁,平均年龄(52.33 ± 6.21)岁。本研究获得我院伦理委员会审核批准,所有受试者均签署知情同意书。

2. 方法:收集所有受试者一般临床资料及实验室检查结果,包括性别、年龄、婚姻状况、咳嗽、咳血、肺内

作者单位:071000 河北省保定市人民医院结核一科(刘芳、罗培培、冯洋、刘振龙),医学科(马金彤),营养科(刘永梅),河北省胸科医院结核二科(王玉红)

通讯作者:王玉红,E-mail:392512868@qq.com

空洞、淋巴结肿大、支气管扩张情况、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、IL-1 β 、miR-337-3p 及 miR-582-5p 相对表达水平。观察组患者于入院后次日清晨、对照组受试者于体检当日分别采集空腹静脉血 4 ml, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清, -80 $^{\circ}$ C 冰箱中保存。采用 qRT-PCR 仪检测血清 miR-337-3p、miR-582-5p 的相对表达水平。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法测定血清肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、IL-1 β 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, 两组间比较采用 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 *pearson* 相关分析评估肺结核患者血清 miR-337-3p、miR-582-5p 与炎症因子的相关性; 采用多因素 *logistic* 回归分析探讨肺结核发生的影响因素; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 miR-337-3p 和 miR-582-5p 相对表达水平对肺结核的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组受试者一般临床资料及实验室检查结果比较:观察组咳血、肺内空洞患者比例及血清 TNF- α 、IL-1 β 水平均显著高于对照组 ($P < 0.05$)。其余指标两组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2. 两组受试者血清 miR-337-3p、miR-582-5p 相对表达水平比较:观察组患者血清 miR-337-3p、miR-582-5p 相对表达水平均显著高于对照组 [(1.08 $\pm$ 0.31) 比 (0.71 $\pm$ 0.18), (0.99 $\pm$ 0.21) 比 (0.69 $\pm$ 0.19)]; $P < 0.001$ 。

3. 肺结核患者血清 miR-337-3p、miR-582-5p 与炎症因子的相关性分析:*Pearson* 相关分析结果显示, 观察组血清 miR-337-3p、miR-582-5p 相对表达水平与炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 均呈正相关 ($P < 0.001$)。见表 2。

表 2 肺结核患者血清 miR-337-3p、miR-582-5p 与炎症因子的相关分析结果

因素	miR-337-3p		miR-582-5p	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
TNF- α	0.573	<0.001	0.584	<0.001
IL-1 β	0.601	<0.001	0.612	<0.001

表 1 两组受试者一般临床资料及实验室检查结果比较 [例, (%)]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	婚姻状况 (已婚/未婚)	咳嗽	咳血	肺内空洞	淋巴结肿大	支气管扩张	TNF- α (ng/L, $\bar{x} \pm s$)	IL-1 β (ng/L, $\bar{x} \pm s$)
观察组	150	83/67	53.57 $\pm$ 6.69	124/26	68 (45.33)	47 (31.33)	36 (24.00)	45 (30.00)	62 (41.33)	13.64 $\pm$ 2.05	62.47 $\pm$ 6.52
对照组	80	42/38	52.33 $\pm$ 6.21	68/12	28 (35.00)	7 (8.75)	5 (6.25)	17 (21.25)	26 (32.50)	4.28 $\pm$ 1.14	15.25 $\pm$ 2.88
χ^2/t 值		0.169	1.372	0.206	2.291	14.811	11.222	2.029	1.723	37.814	61.603
<i>P</i> 值		0.681	0.171	0.650	0.130	<0.001	<0.001	0.154	0.189	<0.001	<0.001

4. 肺结核发生的影响因素分析:多因素 *logistic* 回归分析结果显示, TNF- α 、IL-1 β 、miR-337-3p、miR-582-5p 相对表达水平均为肺结核发生的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 肺结核发生的多因素 logistic 回归分析结果

因素	β 值	<i>S. E.</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
咳血	0.185	0.185	0.181	0.670	1.082	0.753 ~ 1.554
肺内空洞	0.324	0.324	0.812	0.368	1.339	0.710 ~ 2.527
TNF- α	0.326	0.105	9.665	0.002	1.386	1.128 ~ 1.703
IL-1 β	0.503	0.255	3.885	0.049	1.653	1.003 ~ 2.725
miR-337-3p	0.634	0.213	8.858	0.003	1.885	1.242 ~ 2.862
miR-582-5p	0.281	0.134	4.387	0.036	1.324	1.018 ~ 1.722

5. 血清 miR-337-3p、miR-582-5p 对肺结核的诊断价值:ROC 曲线分析结果显示, 血清 miR-337-3p、miR-582-5p 诊断肺结核的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.794、0.802, 取最佳截断值 0.86、0.80 时, 敏感度分别为 76.00%、64.00%, 特异度分别为 80.00%、88.75%, 二者联合诊断肺结核的 AUC 为 0.873, 敏感度和特异度分别为 83.33%、78.75%, 二者联合诊断均优于单独诊断 ($P < 0.05$)。

讨 论

肺结核与免疫反应密切相关, 以由 T 细胞介导的细胞杀伤性免疫为主; 同时肺结核具有高发病率、高死亡率的特点, 对人们生命健康带来巨大隐患^[10]。研究发现, 免疫系统功能紊乱会促进疾病的发生, 在不同阶段分泌多种细胞因子, 各细胞因子会诱导肺结核的发生发展^[11]。有研究发现, IL-18、IL-23、干扰素 (IFN)- γ 均属于辅助性 T 细胞 1 型 (Th1) 细胞因子并与肺结核疾病密切相关, 主要参与细胞免疫, 可参与肺结核的发生发展^[12-13]。由于患者感染结核分枝杆菌后不会快速发病, 仅会造成机体免疫力下降、变态反应增强, 进而表现出明显症状, 及时诊断疾病对治疗和预后有重要的意义^[14]。目前, 临床诊断肺结核的方法有细胞因子检测等, 但均存在一定的弊端, 如耗时长、难以准确判断病情^[15]。因此, 探讨肺结核发病相关因素, 快速且准确的判断疾病和病情, 可为后续治疗提供一定的帮助。

miR 能靶向结合相应癌基因,产生促癌或抑癌作用,可作为肿瘤标志物^[16]。相关研究发现,肺癌合并肺结核患者血清 miR-128 表达水平下调,核因子红细胞 2 相关因子 2 (Nrf2) 表达水平上调,可能参与调控肺结核的发生过程,可用于诊断该疾病的发生^[17]。Demarez 等^[18]的研究表明,miR-337-3p 相对表达水平在肺结核患者血清中高表达,但其对结核分枝杆菌的作用尚不清楚。Shen 等^[12]发现,miR-337-3p 可通过特异性靶向 Toll 样受体 4 (TLR4)/髓样分化因子 88 (MYD88) 和信号转导与转录激活因子 3 (STAT3) 信号通路,降低维生素 D 受体 (VDR) 介导的抗菌反应和快速免疫,从而增强分枝杆菌的致病性^[7]。本研究结果显示,观察组患者血清 miR-337-3p 相对表达水平显著高于对照组,说明其与肺结核的发生有一定的联系,可能对该疾病的临床治疗有一定的指导作用。此外,观察组患者血清 miR-337-3p 水平与炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 均呈正相关,说明 miR-337-3p 与患者体内炎症密切相关,可能对患者体内炎症反应存在一定调控作用。miR-582-5p 作为一种抑癌物质,在多种恶性肿瘤的相关分析中均有研究,可用于恶性肿瘤的临床诊断^[19]。研究表明,miR-582-5p 相对表达水平在肺结核患者中高表达,可抑制巨噬细胞的凋亡,对调节结核分枝杆菌感染引起的免疫应答发挥重要作用^[20]。此外,miR-582-3p 也可靶向某些基因,通过其过表达调节基因表达,从而诱导巨噬细胞自噬^[21]。然而 miR-582-3p 相对表达水平在肺结核疾病中的具体调控作用尚不清楚。因此,本研究分析其在肺结核患者中 miR-582-3p 的作用及临床意义。本研究结果表明,观察组患者血清 miR-582-3p 相对表达水平显著高于对照组,说明 miR-582-3p 与肺结核的发生有重要的联系,miR-582-3p 表达可能参与肺结核的发生过程。此外,观察组患者血清 miR-582-3p 水平与炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 均呈正相关,说明 miR-337-3p 与患者体内炎症密切相关,可能调控患者体内炎症反应,可作为潜在靶点用于临床诊断和治疗。本研究结果表明, TNF- α 、IL-1 β 、miR-337-3p、miR-582-5p 均为肺结核的独立危险因素,及时确定 miR-337-3p、miR-582-5p 相对表达水平有助于临床诊断肺结核,以便及时采取相应治疗措施。血清 miR-337-3p、miR-582-5p 相对表达水平联合诊断肺结核的 AUC 均优于各指标单独诊断,具有较高的诊断价值,提示二者联合可更有效地诊断肺结核,为临床诊断提供一定的数据参考。

综上所述,肺结核患者血清 miR-337-3p、miR-582-5p 水平上调,且与炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 均呈正相

关,二者联合诊断肺结核具有较高价值。但本研究尚存在不足之处,未对血清 miR-337-3p、miR-582-5p 的作用机制进一步分析,后续应增加样本量深入探讨。

参 考 文 献

- [1] 陈志富,李利娟,蒋蜀玖. 肺结核 88 例外周血单核细胞中白细胞分化抗原 36 水平及其临床意义[J]. 安徽医药,2023,27(12):2498-2502.
- [2] 罗志东. 双排 CT 胸部低剂量扫描技术与 X 线胸片诊断肺结核的临床价值[J]. 基层医学论坛,2022,26(31):109-111.
- [3] 李瑾,郭晓芹,李勇,等. 2018 年上海市松江区本市户籍 ≥ 65 岁老年人口肺结核主动筛查及其效果分析[J]. 中国防痨杂志,2020,42(4):353-359.
- [4] 李国境,田晓梅. 老年和中青年肺结核患者临床特征及误诊原因分析[J]. 宁夏医科大学学报,2020,42(8):830-833.
- [5] 王雯雯,延伟伟,莫霄云. 心肌梗死相关 miRNA-mRNA 调控网络及其作用[J]. 山东医药,2023,63(7):71-75.
- [6] Luo H, Ye Z. Identification of Serum miR-337-3p, miR-484, miR-582, and miR-3677 as Promising Biomarkers for Osteosarcoma [J]. Clin Lab, 2021, 67(4):13-19.
- [7] Liang S, Huang G, Wu T, et al. MIR337-3p Enhances Mycobacterial Pathogenicity Involving TLR4/MYD88 and STAT3 Signals, Impairing VDR Antimicrobial Response and Fast-Acting Immunity [J]. Front Immunol, 2021, 12:79219-79334.
- [8] Wu M, Liu Z, Zhang S. Down-regulation of hsa_circ_0045474 induces macrophage autophagy in tuberculosis via miR-582-5p/TNKS2 axis [J]. Innate Immun, 2022, 28(1):11-18.
- [9] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 肺结核诊断[J]. 传染病信息, 2017, 30(6):1-12.
- [10] 贾宗岭,单富强,葛国昌,等. 微小 RNA361-5p 在肺结核病人血清中水平及意义[J]. 安徽医药,2021,25(8):1609-1612.
- [11] Korma W, Mihret A, Chang Y, et al. Antigen-Specific Cytokine and Chemokine Gene Expression for Diagnosing Latent and Active Tuberculosis [J]. Diagnostics (Basel), 2020, 10(9):716-734.
- [12] Shen H, Gu J, Xiao H, et al. Selective Destruction of Interleukin 23-Induced Expansion of a Major Antigen-Specific $\gamma\delta$ T-Cell Subset in Patients With Tuberculosis [J]. J Infect Dis, 2017, 215(3):420-430.
- [13] Wawrocki S, Seweryn M, Kielniewski G, et al. IL-18/IL-37/IP-10 signalling complex as a potential biomarker for discriminating active and latent TB [J]. PLoS One, 2019, 14(12):5556-5568.
- [14] 周冰,徐岩松,侯丽丽,等. 微小 RNA-144 在活动期肺结核病人外周血中的表达水平及临床意义[J]. 安徽医药,2019,23(6):1091-1094.
- [15] 汤志森,王德志. miR-17-5p 在肺结核患者外周血中表达变化及临床意义[J]. 临床肺科杂志,2022,27(4):590-594.
- [16] 郭梦玲. miRNA 在肺癌发生发展中的作用及其机制的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2019,26(11):1281-1287.
- [17] 高健,赵春燕. miR-128 和 Nrf2 在肺癌合并肺结核患者血清中的表达水平及其临床意义[J]. 热带医学杂志,2021,21(11):1449-1453.
- [18] Demarez C, Gérard C, Cordi S, et al. MicroRNA-337-3p controls hepatobiliary gene expression and transcriptional dynamics during hepatic cell differentiation [J]. Hepatology, 2018, 67(1):313-327.
- [19] 贾伟,马艳飞. CircSMC3 调节 miR-582-5p/MCL1 轴对胃癌细胞增殖、凋亡和迁移的影响[J]. 中国现代普通外科进展,2023,26(5):358-362.
- [20] Zhang Y, Zhang X, Zhao Z, et al. Integrated bioinformatics analysis and validation revealed potential immune-regulatory miR-892b, miR-199b-5p and miR-582-5p as diagnostic biomarkers in active tuberculosis [J]. Microb Pathog, 2019, 134:3563-3574.
- [21] Liu Y, Jiang J, Wang X, et al. miR-582-5p is upregulated in patients with active tuberculosis and inhibits apoptosis of monocytes by targeting FOXO1 [J]. PLoS One, 2013, 8(10):8381-8394.

(收稿日期:2024-06-12)

(本文编辑:李丹青)