

• 论 著 •

血清 IFN- γ 、OPN、IL-18 检测对肺结核患者的临床意义冯佩璐,袁 岚[△]

(四川大学华西医院感染性疾病中心,成都 610041)

摘要:目的 探讨血清干扰素(IFN)- γ 、骨桥蛋白(OPN)、白细胞介素(IL)-18 检测对肺结核患者的临床意义。方法 选取 2013 年 9 月至 2016 年 11 月该院门诊收治的 55 例肺结核患者作为肺结核组,选取同期健康体检者 60 例作为对照组。比较肺结核组和对照组、痰涂片抗酸杆菌阳性和阴性患者、其他不同病理分组血清 IFN- γ 、OPN 和 IL-18 水平。结果 肺结核组的 IFN- γ 、OPN 和 IL-18 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。痰涂片抗酸杆菌阳性患者 IFN- γ 、OPN 和 IL-18 水平明显高于阴性患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。粟粒性肺结核患者 IFN- γ 、OPN 和 IL-18 水平明显高于空洞性肺结核、结核性胸膜炎及浸润性肺结核患者,而空洞性肺结核患者 IFN- γ 、OPN 和 IL-18 水平明显高于结核性胸膜炎及浸润性肺结核患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 肺结核患者 IFN- γ 、OPN、IL-18 水平较高,3 项指标可作为评估肺结核病情进展及严重程度的敏感指标。

关键词:干扰素- γ ; 骨桥蛋白; 白细胞介素-18; 肺结核

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.21.013 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)21-3168-03

Clinical significance of combined detection of serum IFN- γ , OPN and IL-18 in patients with pulmonary tuberculosisFENG Peilu, YUAN Lan[△]

(Department of Infectious Diseases, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of combined detection of serum IFN- γ , OPN and IL-18 in patients with pulmonary tuberculosis. **Methods** From September 2013 to November 2016, 55 patients with pulmonary tuberculosis in the hospital were selected as the tuberculosis group, at the same time, 60 healthy persons were selected as control group. The levels of IFN- γ , OPN and IL-18 in serum of patients with pulmonary tuberculosis and control group, sputum positive and negative pulmonary tuberculosis and different pathological groups were compared. **Results** The levels of IFN- γ , OPN and IL-18 in tuberculosis group were higher than those in control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of IFN- γ , OPN and IL-18 in serum of sputum positive pulmonary tuberculosis patients were higher than those of sputum negative pulmonary tuberculosis patients, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Serum IFN- γ , OPN and IL-18 of miliary tuberculosis patients were higher than that of cavitary pulmonary, tuberculous pleurisy and invasive, the cavitary pulmonary tuberculosis in patients with IFN- γ , OPN and IL-18 were higher than that of tuberculous pleurisy and invasive, the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum IFN- γ , OPN and IL-18 in patients with pulmonary tuberculosis are high, which can be used as a sensitive index to evaluate the progress and severity of pulmonary tuberculosis.

Key words: interferon gamma; osteopontin; interleukin-18; pulmonary tuberculosis

肺结核的发病机制与细胞免疫反应有密切关系。机体在感染结核分枝杆菌后会激活巨噬细胞和免疫 T 淋巴细胞,从而分泌多种细胞因子和炎症因子^[1]。研究表明,骨桥蛋白(OPN)可诱导辅助性 T 淋巴细胞 1(Th1 细胞)介导的免疫反应,同时 Th1 细胞可分泌干扰素(IFN)- γ , IFN- γ 可诱导巨噬细胞对结核分枝杆菌产生杀伤作用^[2]。白细胞介素(IL)-18 可明显诱导产生 IFN- γ ^[3]。为研究血清 IFN- γ 、OPN、IL-18 检测对肺结核患者的临床意义,本研究选取 2013 年 9 月至 2016 年 11 月本院门诊收治的 55 例肺结核患者与健康人群进行比较。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 9 月至 2016 年 11 月本院门诊收治的 55 例肺结核患者作为肺结核组,所有患者均符合中华医学会结核病学分会 2013 年制订的相关肺结核诊断标准^[4]。肺结核组男 38 例,女 17 例;年龄 19~72 岁,平均(35.7 $\pm$ 9.5)岁;35 例患者痰涂片抗酸杆菌呈阳性,其余 20 例为阴性;病理学分型,空洞性肺结核 22 例,结核性胸膜炎 14 例,浸润性肺结

核 11 例,粟粒性肺结核 8 例。另选取同期健康体检者 60 例作为对照组;其中,男 41 例,女 19 例;年龄 20~71 岁,平均(36.1 $\pm$ 8.6)岁。排除标准:免疫性疾病、合并有心肝肾等严重脏器疾病、有皮质类固醇激素治疗史。3 组患者年龄、性别等一般资料差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 所有研究对象于清晨空腹抽取 4 mL 静脉血,在室温下放置 20 min,以 2 500 r/min 离心 20 min,提取出血清后置于-70℃冰箱待测。痰液的收集采用自然咳嗽法:先用复方氯己定含漱液漱口,咳嗽时先深呼吸,用力咳出气道深处痰液,将痰液置于无菌培养盒内,至少 1 mL。痰液合格标准:采用瑞氏-姬姆萨染色法,白细胞数大于 25 个,鳞状上皮细胞小于 10 个。痰液样品制备:加入 4 倍体积的 0.1%二硫苏糖醇,充分溶解后,加入 4 倍体积 0.2 mol/L 磷酸盐缓冲液,混匀后离心,获得上清液置于-70℃冰箱待测。痰液样品、IFN- γ 、OPN 和 IL-18 均采用酶联免疫吸附试验检测,试剂盒均来自上海万疆生物科技有限公司。所有操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对研究结果进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者 IFN- γ 、OPN 和 IL-18 水平 肺结核组患者的 IFN- γ 、OPN 和 IL-18 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者 IFN- γ 、OPN 和 IL-18 水平($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	IFN- γ (pg/mL)	OPN(ng/mL)	IL-18 (pg/mL)
肺结核组	55	4.72 $\pm$ 1.36	691.54 $\pm$ 102.72	413.74 $\pm$ 82.36
对照组	60	0.28 $\pm$ 0.07	171.94 $\pm$ 36.83	149.91 $\pm$ 31.27
<i>t</i>		11.824	10.631	9.884
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

2.2 痰涂片抗酸杆菌阳性和阴性患者 IFN- γ 、OPN 和 IL-18 水平 痰涂片抗酸杆菌阳性患者 IFN- γ 、OPN 和 IL-18 水平明显高于阴性患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 痰涂片抗酸杆菌阳性和阴性患者 IFN- γ 、OPN 和 IL-18 水平($\bar{x} \pm s$)				
痰涂片抗酸杆菌结果	<i>n</i>	IFN- γ (pg/mL)	OPN(ng/mL)	IL-18(pg/mL)
阳性	35	4.12 $\pm$ 0.35	637.28 $\pm$ 125.31	457.92 $\pm$ 109.83
阴性	20	2.53 $\pm$ 0.18	435.72 $\pm$ 100.65	325.81 $\pm$ 86.26
<i>t</i>		6.724	7.524	7.018
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

2.3 不同病理分组 IFN- γ 、OPN 和 IL-18 水平 粟粒性肺结核患者 IFN- γ 、OPN 和 IL-18 水平明显高于空洞性肺结核、结核性胸膜炎及浸润性肺结核患者,而空洞性肺结核患者 IFN- γ 、OPN 和 IL-18 水平明显高于结核性胸膜炎及浸润性肺结核患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同病理分组 IFN- γ 、OPN 和 IL-18 水平($\bar{x} \pm s$)				
病理分组	<i>n</i>	IFN- γ (pg/mL)	OPN(ng/mL)	IL-18(pg/mL)
空洞性肺结核	22	5.39 $\pm$ 1.24	783.28 $\pm$ 265.36	428.46 $\pm$ 147.31
结核性胸膜炎	14	3.92 $\pm$ 0.99	440.16 $\pm$ 154.83	257.93 $\pm$ 88.56
浸润性肺结核	11	2.86 $\pm$ 0.87	549.25 $\pm$ 184.31	357.29 $\pm$ 119.64
粟粒性肺结核	8	6.37 $\pm$ 1.48	991.26 $\pm$ 347.18	589.27 $\pm$ 177.53

3 讨 论

肺结核是一种慢性传染病,由结核分枝杆菌感染引起^[5]。经研究证实,结核病的发病与机体免疫反应相关^[6]。肺结核的免疫病理过程由多种细胞因子参与,这些细胞因子能有效预示肺结核的活动性、严重程度及预后等^[7-8]。

机体感染结核分枝杆菌后会激活相关免疫细胞,如巨噬细胞、淋巴细胞等,这些免疫细胞会大量向感染处聚集,对结核分枝杆菌产生清除作用^[9-10]。在这些免疫细胞活化的早期阶段就可产生促炎因子 OPN,诱导 Th1 细胞介导的免疫反应,以利于机体的免疫反应,清除结核分枝杆菌^[11]。OPN 可以加强机体的抗结核感染能力。本研究结果显示,肺结核组患者的 OPN 水平明显高于对照组,痰涂片抗酸杆菌阳性患者 OPN 水平明显高于阴性患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示

OPN 相关的细胞免疫反应与肺结核发病密切相关。经过进一步研究,病情程度最严重的粟粒性肺结核患者 OPN 水平明显高于病情程度较轻的空洞性、结核性胸膜炎及浸润性肺结核患者,且空洞性肺结核患者 OPN 水平明显高于结核性胸膜炎及浸润性肺结核患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。随着病情程度的加重,OPN 水平随之升高,说明细胞免疫反应正不断加重。因此,OPN 可以作为肺结核病情进展的敏感指标。

IFN- γ 属于 Th1 细胞因子,是一种免疫调节因子,由活化的 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞(NK 细胞)产生,可加强巨噬细胞对结核分枝杆菌的杀伤作用^[12]。IL-18 属于 IL-1 家族成员之一,由活化的巨噬细胞分泌,可诱导 T 淋巴细胞产生 IFN- γ ,与 IL-12 具有协同作用^[13]。IL-18 与 INF- γ 都属于 Th1 细胞因子,可加强机体对结核免疫反应的防御作用。本研究结果表明,肺结核组患者的 IFN- γ 和 IL-18 水平明显高于对照组,痰涂片抗酸杆菌阳性患者 IFN- γ 和 IL-18 水平明显高于阴性患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明 IFN- γ 和 IL-18 与肺结核的发病有重要关系。粟粒性肺结核患者 IFN- γ 和 IL-18 水平明显高于空洞性肺结核、结核性胸膜炎及浸润性肺结核患者,空洞性肺结核患者血清中 IFN- γ 和 IL-18 水平明显高于结核性胸膜炎及浸润性肺结核患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。因此,本研究结果提示,选取 IFN- γ 、OPN、IL-18 等 3 个细胞因子指标,检测其在血清和痰液样品中的水平,可有效评估患者病情,监测抗结核药物的临床疗效,对于肺结核患者有重要临床意义。

综上,肺结核患者 IFN- γ 、OPN、IL-18 水平较高,3 项指标可作为评估肺结核病情进展及严重程度的敏感指标。

参考文献

[1] 田杰,郭淑湘.活动性肺结核患者痰液及血清中骨桥蛋白白介素-18 和干扰素 γ 的检测及意义[J].标记免疫分析与临床,2015,22(6):540-542.

[2] 袁媛,陈骥.IL-18、OPN、INF- γ 及 hs-CRP 在肺结核中的检测意义[J].湖南师范大学学报(医学版),2016,13(2):117-120.

[3] 郭淑湘,马冬梅.肺结核患者血清骨桥蛋白和白介素 18 的检测及意义[J].中国全科医学,2012,15(31):3617-3619.

[4] 周政,李建英,韩飞,等. γ -干扰素释放试验在结核病诊断中的临床价值[J].检验医学与临床,2014,11(16):2213-2215.

[5] 陈金兰,全毅,赵艳兰,等. γ -干扰素释放试验对肺结核与肺外结核诊断的敏感度和特异度观察[J].检验医学与临床,2016,13(21):3021-3022.

[6] 郭淑湘,马冬梅,刘慧芳,等.肺结核患者血清干扰素- γ 、白介素-18 和骨桥蛋白水平的动态变化及临床意义[J].实用医学杂志,2013,29(4):562-564.

[7] 陈永浩,徐建辉,林庆裕,等.CD3⁺CD25⁺FOXP3⁺调节性 T 细胞在结核病发生中的作用研究[J].实用医学杂志,2012,28(11):1788-1790.

[8] 乔以凤.肺结核患者治疗前后血清 OPN、IL-2 和 VEGF 水平的变化及临床意义[J].放射免疫学杂志,2013,26(6):729-730.

[9] 张锦萍.初治肺结核患者外周血 T 淋巴细胞 IL-4、IL-10、IL-18、IL-23 及 IFN- γ 表达的研究[J].(下转第 3172 页)

速使用抗真菌药物,这对减少并发症具有重要意义。

本研究中,肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌 4 种细菌占据了革兰阴性杆菌的绝大部分,其对氨基糖苷类、β-内酰胺类、头孢菌素类药物都有较高的耐药性。产超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)是革兰阴性杆菌对 β-内酰胺类抗菌药物耐药的主要机制^[9],产 ESBLs 菌株可通过整合子携带氨基糖苷类耐药基因和喹诺酮类耐药基因,在不同菌株间传播。产 ESBLs 菌株对喹诺酮类和氨基糖苷类抗菌药物耐药率均高于非产 ESBLs 菌株,使产 ESBLs 菌株表现为多重耐药。肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌及大肠埃希菌对亚胺培南、美罗培南、哌拉西林/他唑巴坦和阿米卡星的耐药性均较低,提示上述 4 种抗菌药物可作为治疗的首选药物,但阿米卡星具有氨基糖苷类抗菌药物的耳、肾毒性,临床应慎用此类抗菌药物。鲍曼不动杆菌是医院感染的重要病原菌,该菌对临床常用抗菌药物的耐药率高、耐药机制复杂且存在多种耐药机制。本研究中鲍曼不动杆菌对多种抗菌药物耐药率均在 50.0% 以上,表明鲍曼不动杆菌耐药情况较严重,临床医师应根据药敏结果合理使用抗菌药物。

本研究中,金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌的检出率低于相关报道^[10],其原因可能与不同地区病原菌种类分布、痰标本是否合格及抗菌药物使用种类等因素有关。在分离的革兰阳性球菌中,未发现对利奈唑胺和万古霉素耐药的菌株,提示上述 2 种抗菌药物对于革兰阳性球菌抗菌效果好,可用于对多重耐药的金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌的治疗。

目前,肺癌患者真菌感染呈上升趋势,真菌检出率为 14.10%,以白色念珠菌为主,但非白色念珠菌感染呈逐年增高趋势,可能与肺癌患者化疗后免疫力降低、广谱抗菌药物的广泛使用和放化疗医疗侵入性操作等因素有关。分离的真菌对伊曲康唑、氟康唑和伏立康唑的耐药率均低于 10.0%,未发现对两性霉素 B 和 5-氟胞嘧啶耐药的菌株,提示唑类抗真菌药物可作为酵母样真菌治疗的首选药物。虽然未发现对两性霉素 B 耐药的菌株,但由于两性霉素 B 不良反应大,目前临床趋向于将两性霉素 B 与 5-氟胞嘧啶联合用于真菌感染的治疗^[11-12]。

综上所述,江苏省南京市高淳人民医院肺癌患者化疗后肺部感染的病原菌主要以革兰阴性杆菌为主,真菌的检出率接近革兰阳性球菌的检出率,且大多数细菌呈不同程度的耐药性;检出率为前 5 位的细菌均具有明显多重耐药性,其耐药机制复杂,临床治疗较为困难。在肺癌化疗后,应做好感染预防工作,对可疑感染患者及时做痰培养与药敏试验,根据结果合理应用

抗菌药物,减少耐药株的产生。

参考文献

- [1] Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual: esophagus and esophagogastric junction[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(7): 1721-1724.
- [2] 杨爱平, 雷和月, 刘军, 等. 恶性肿瘤患者侵袭真菌感染菌种分布及耐药性分析[J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26(1): 79-81.
- [3] 韦焕瑛, 陈春燕, 杨玲, 等. 肺癌患者化疗期间院内感染的临床特点及危险因素[J]. 医学综述, 2013, 19(9): 3600-3602.
- [4] 李继荣. 肿瘤患者医院感染的病原菌分布及危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(22): 5141-5143.
- [5] 郑微唯, 王加强, 王丹, 等. 恶性肿瘤患者下呼吸道感染主要病原菌分布及危险因素分析[J]. 肿瘤预防与治疗杂志, 2015, 28(3): 131-134.
- [6] 林建阳, 陈春莺, 杨晓敏, 等. 我院 ICU 痰培养病原菌分布及耐药性分析[J]. 泰山医学院学报, 2014, 35(1): 124-126.
- [7] 都瑾, 程相树, 张祎捷. 肺癌住院患者医院感染病原菌类型及耐药性分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2015, 10(9): 837-840.
- [8] 林之光, 陈波斌, 许小平, 等. 院内真菌感染的临床特征及相关因素的研究[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(2): 439-444.
- [9] Giriyaapur RS, Nandihal NW, Krishna BV, et al. Comparison of disc diffusion methods for the detection of extended-spectrum beta lactamase-producing enterobacteriaceae[J]. J Lab Physicians, 2011, 3(1): 33-36.
- [10] 李崇阳, 段忠玉, 杨榆青, 等. 晚期肺癌化疗后肺部感染的病原学分析[J]. 昆明医科大学学报, 2014, 35(5): 64-67.
- [11] 孙健莲, 江先海, 肖斌龙, 等. 呼吸系统真菌感染的分布及其耐药性[J]. 现代预防医学杂志, 2014, 41(16): 3047-3048.
- [12] 徐根平. 临床侵袭性真菌分布与耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(8): 1067-1068.

(收稿日期: 2017-05-14 修回日期: 2017-07-25)

(上接第 3169 页)

哈尔滨医药, 2013, 33(4): 271-273.

- [10] 张韵. VEGF、hs-CRP 及 TNF-α 在鉴别肺结核及肺癌胸腔积液的应用价值[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(7): 1279-1280.
- [11] Hasibuan FM, Shiratori B, Senoputra MA, et al. Evaluation of matrix metalloproteinases in systemic and local immune response to mycobacterium tuberculosis infection[J]. Microbiol Immunol, 2015, 59(10): 623-632.

- [12] Siddiqi UR, Chagan-Yasutan H, Nakajima CA, et al. Distinct clinical features in nontuberculous mycobacterial disease with or without latent tuberculosis infection[J]. Tohoku J Exp Med, 2012, 226(4): 313-319.
- [13] 姜成刚, 韩景景. IL-18 和 IFN-γ 在结核性和恶性胸腔积液鉴别中的临床价值[M]. 吉林医学, 2012, 33(36): 7878-7879.

(收稿日期: 2017-04-22 修回日期: 2017-07-18)