

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 02. 019

IL-6、IL-8、IL-18、VEGF 诊断活动性肺结核的价值

陈玉芊¹, 王世军², 王 欣³, 徐修礼¹

1. 西安区域医学检验中心, 陕西西安 710116; 2. 兰州市肺科医院检验科, 甘肃兰州 730046;
3. 甘肃省人民医院检验中心, 甘肃兰州 730013

摘 要:目的 分析白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-18、血管内皮生长因子(VEGF)诊断活动性肺结核的价值。
方法 选取 2019 年 6 月至 2021 年 6 月兰州市肺科医院和甘肃省人民医院收治的 80 例活动性肺结核患者作为活动性肺结核组, 73 例非活动性肺结核患者作为非活动性肺结核组, 另选取同期 80 例健康体检者作为对照组, 检测并比较 3 组受试者血清 IL-6、IL-8、IL-18、VEGF 水平, 以及活动性肺结核组内有、无胸腔积液组和有、无空洞组 IL-6、IL-8、IL-18、VEGF 水平。**结果** 活动性肺结核组和非活动性肺结核组血清 IL-6、IL-8、IL-18、VEGF 水平均明显高于对照组, 且活动性肺结核组高于非活动性肺结核组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 活动性肺结核组内有胸腔积液组血清 IL-6、IL-8、IL-18、VEGF 水平均明显高于无胸腔积液组, 有空洞组血清 IL-6、IL-8、IL-18、VEGF 水平均明显高于无空洞组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 在活动性肺结核诊断中, IL-6、IL-8、IL-18、VEGF 均可作为生物学标志物推广使用。

关键词: 活动性肺结核; 白细胞介素-6; 白细胞介素-8; 白细胞介素-18; 血管内皮生长因子
中图法分类号: R446. 9; R521 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2023)02-0224-04

Analysis of the value of IL-6, IL-8, IL-18, VEGF in differentiating active pulmonary tuberculosis

CHEN Yuqian¹, WANG Shijun², WANG Xin³, XU Xiuli¹

1. Greater Xi'an Area Medical Diagnostic Lab Center, Xi'an, Shaanxi 710116, China;
2. Department of Clinical Laboratory, Lanzhou Lung Hospital, Lanzhou, Gansu 730046, China;
3. Laboratory Center, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou, Gansu 730013, China

Abstract: Objective To analyze the value of interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), interleukin-18 (IL-18), vascular endothelial growth factor (VEGF) in identifying active tuberculosis. **Methods** A total of 80 patients with active pulmonary tuberculosis received in Lanzhou Lung Hospital and Provincial People's Hospital from June 2019 to June 2021 were selected as the active pulmonary tuberculosis group, 73 patients with inactive pulmonary tuberculosis were selected as the inactive pulmonary tuberculosis group, and 80 healthy people in the same period were selected as the control group. The serum IL-6, IL-8, IL-18 and VEGF of the three groups were measured and compared, and the differences of IL-6, IL-8, IL-18 and VEGF in the active pulmonary tuberculosis group with or without pleural effusion and in the patients with or without cavities were compared. **Results** The serum levels of IL-6, IL-8, IL-18 and VEGF in the active and inactive pulmonary tuberculosis groups were significantly higher than those in the control group, and the levels of IL-6, IL-18 and VEGF in the active pulmonary tuberculosis group were significantly higher than those in the inactive pulmonary tuberculosis group ($P<0.05$). The levels of IL-6, IL-8, IL-18 and VEGF in patients with pleural effusion in active pulmonary tuberculosis group were significantly higher than those in patients without pleural effusion, and the levels of IL-6, IL-8, IL-18 and VEGF in patients with cavities were significantly higher than those in patients without cavities ($P<0.05$). **Conclusion** IL-6, IL-8, IL-18 and VEGF can be used as biological markers in the differential diagnosis of active pulmonary tuberculosis.

Key words: active pulmonary tuberculosis; interleukin-6; interleukin-8; interleukin-18; vascular endothelial growth factor

肺结核已经成为导致全球人类死亡的十大常见病因之一^[1], 保守估计每年因该病死亡的人数超过 170 万, 并且其中超过 1/3 的活动性肺结核患者并未得到及时确诊及治疗^[2]。痰液显微镜检查在活动性肺结核诊断中十分常用, 但检查结果严重依赖于检验人员的自身技术水平, 并且采用的固体或者液体培养方法耗时长, 使其难以在医疗条件较差的地区得到广泛应用^[3]。感染了人类免疫缺陷病毒的患者难以获

得痰液标本,即便是获得了痰液标本也会因细菌量不足而得出错误的诊断^[4]。近年来,与活动性肺结核有关的外周血蛋白标志物引起了医学界及临床的高度重视,临床上纷纷开展研究^[5]。活动性肺结核起病后患者普遍伴有不同程度的肺部炎症渗出,由此导致炎症因子持续释放,而目前临床上与活动性肺结核炎症活动有关的指标包括白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-18等,其水平升高往往反映出炎症的严重程度^[6]。血管内皮生长因子(VEGF)全程参与结核分枝杆菌的增殖,并且随着结核分枝杆菌数量的增加,由细胞壁中的糖脂、其他组分刺激单核细胞与巨噬细胞将会源源不断地释放该物质^[7]。因此,在理论上检测 IL-6、IL-8、IL-18、VEGF 水平有助于活动性肺结核的临床诊断,但目前涉及此方面内容的临床研究较少,故本研究围绕 IL-6、IL-8、IL-18、VEGF 在活动性肺结核诊断中的应用效果展开分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 6 月至 2021 年 6 月兰州市肺科医院和甘肃省人民医院收治的 80 例活动性肺结核患者作为活动性肺结核组,73 例非活动性肺结核患者作为非活动性肺结核组,另选取同期 80 例健康体检者作为对照组。活动性肺结核组男 45 例,女 35 例;年龄 48~69 岁,平均(56.87±2.43)岁;病程 1~3 个月,平均(1.85±0.25)个月;有吸烟史 44 例,无吸烟史 36 例;有饮酒史 35 例,无饮酒史 45 例;有胸腔积液 45 例,无胸腔积液 35 例;有空洞 48 例,无空洞 32 例。非活动性肺结核组男 43 例,女 30 例;年龄 49~68 岁,平均(56.62±2.52)岁;病程 1~3 个月,平均(1.80±0.23)个月;有吸烟史 40 例,无吸烟史 33 例;有饮酒史 37 例,无饮酒史 36 例。对照组男 48 例,女 32 例;年龄 50~66 岁,平均(56.82±2.51)岁;有吸烟史 47 例,无吸烟史 33 例;有饮酒史 32 例,无饮酒史 48 例。纳入标准:(1)活动性肺结核符合相关的诊断标准^[8],结核分枝杆菌检测阳性。或者结核分枝杆菌检测阴性但具有以下情形之一:影像学检查提示肺部渗出性病变;原结核分枝杆菌检测阳性,正在接受规范的抗结核治疗但尚未完成疗程;新发现活动性病变、病变较之前增多、新发空洞、结核分枝杆菌转阳。(2)非活动性肺结核诊断标准:细菌学检查为

阴性,无活动结核体征及相关症状,影像学检查有结节性病灶、空洞、胸膜粘连或增厚等。(3)认知功能良好,能够配合标本采集者。排除标准:(1)具有活动性肺结核相似症状的肺癌、支气管扩张、肺炎、慢性阻塞性肺疾病患者。(2)合并严重精神障碍并伴有攻击倾向的患者。(3)标本采集前服用过抗菌药物或抗 VEGF 的患者。(4)合并终末期恶性肿瘤或未经控制的重度感染患者。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究通过医学伦理委员会审批。活动性肺结核组、非活动性肺结核组和对照组性别、年龄、吸烟史、饮酒史比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 活动性肺结核组、非活动性肺结核组和对照组均采集空腹静脉血 3 mL,置于山东博科生物产业有限公司生产的 TD-5M-I 医用离心机中以 3 000 r/min 离心 10 min,收集上清液。采用上海卡努生物科技有限公司生产的 VEGF 定量检测试剂盒以酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 VEGF 水平。采用英国 Abcam 公司生产的检测试剂盒以 ELISA 检测 IL-6、IL-8、IL-18 水平。所有检测步骤均严格按照试剂盒说明书执行。入院后活动性肺结核患者均按照《肺结核基层诊疗指南(2018 年)》^[9]内容予以 2HRZE/4HR 方案治疗,总疗程 9 个月。

1.3 观察指标 选取活动性肺结核组、非活动性肺结核组和对照组血清 IL-6、IL-8、IL-18、VEGF,以及活动性肺结核组内有、无胸腔积液组和有、无空洞组血清 IL-6、IL-8、IL-18、VEGF 作为观察指标。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 SNK- q 检验,两组间比较采用独立样本 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 活动性肺结核组、非活动性肺结核组和对照组血清 IL-6、IL-8、IL-18、VEGF 水平比较 活动性肺结核组和非活动性肺结核组血清 IL-6、IL-8、IL-18、VEGF 水平均明显高于对照组,且活动性肺结核组血清 IL-6、IL-8、IL-18、VEGF 水平均高于非活动性肺结核组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 活动性肺结核组、非活动性肺结核组和对照组血清 IL-6、IL-8、IL-18、VEGF 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)					
组别	<i>n</i>	IL-6	IL-8	IL-18	VEGF
活动性肺结核组	80	24.21±8.00* [♯]	19.45±6.34* [♯]	1 450.59±425.41* [♯]	494.88±161.24* [♯]
非活动性肺结核组	73	18.43±7.40*	13.42±5.95*	819.45±397.34*	336.53±157.53*
对照组	80	5.88±1.45	6.78±1.97	621.34±187.66	167.74±55.59
<i>F</i>		8.472	9.042	35.952	22.035
<i>P</i>		0.004	0.003	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与非活动性肺结核组比较,[♯] $P<0.05$ 。

2.2 有胸腔积液组和无胸腔积液组血清 IL-6、IL-8、IL-18、VEGF 水平比较 活动性肺结核组内有胸腔积液组血清 IL-6、IL-8、IL-18、VEGF 水平均明显高于无胸腔积液组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 有胸腔积液组和无胸腔积液组血清 IL-6、IL-8、IL-18、VEGF 水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	<i>n</i>	IL-6	IL-8	IL-18	VEGF
有胸腔积液组	45	29.71±8.89	23.64±7.46	1 798.94±550.47	655.67±200.43
无胸腔积液组	35	19.34±5.91	15.79±4.37	1 112.68±322.78	335.29±105.98
<i>t</i>		5.950	5.527	6.546	8.563
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 有空洞组和无空洞组血清 IL-6、IL-8、IL-18、VEGF 水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	<i>n</i>	IL-6	IL-8	IL-18	VEGF
有空洞组	48	30.68±9.51	24.27±7.53	1 829.47±596.32	681.50±201.62
无空洞组	32	18.45±5.87	14.85±4.05	1 069.85±321.47	333.17±102.58
<i>t</i>		6.490	6.471	6.587	9.012
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨 论

活动性肺结核是指痰涂片阳性,发现结核分枝杆菌排出、病灶处于活动期的肺结核类型^[10]。X 线片检查能够发现斑片状阴影或结核空洞,或播散病灶,表明此时患者体内的结核分枝杆菌毒力强、繁殖活跃^[11]。本研究发现,与无空洞组比较,有空洞组血清 IL-6、IL-8、IL-18、VEGF 水平均明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。活动性肺结核并非不可治愈,在明确诊断后接受积极、规律抗结核治疗后患者普遍能够取得较好的预后^[12]。若未合理、规律抗结核治疗将会导致病情持续加重,甚至播散至其他脏器形成播散性疾病,病情严重者可危及其生命安全^[13]。未及时治疗的活动性肺结核患者会形成永久性肺损伤,使其肺功能呈进行性下降^[14]。鉴于活动性肺结核有极大的危害,故早发现、早治疗尤为重要。然而,活动性肺结核患者的症状表现存在较为明显的差异,轻者可无任何症状,仅仅在正常体检时被发现,典型患者则表现出咳嗽、咳痰、午后低热、盗汗、消瘦等,女性患者则伴有月经不调,容易被患者忽视^[15]。痰涂片镜检虽然能够为临床诊断工作提供较为可靠的参照依据,但灵敏度相对较低且耗时长,难以满足快速检测^[16]。并非每个医疗卫生机构均可以开展痰涂片镜检,该方法的限制性较大。故当前诊断迫切需要一种操作便捷、简单可靠、成本低廉、灵敏度高的检测方法。

美国哈佛大学和麻省理工学院的研究团队在 Luminex 平台基础上应用 Simoa 超高灵敏蛋白检测技术研发出一种基于血液的活动性结核病快速检测方

2.3 有空洞组和无空洞组血清 IL-6、IL-8、IL-18、VEGF 水平比较 活动性肺结核组内有空洞组血清 IL-6、IL-8、IL-18、VEGF 水平均明显高于无空洞组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

法,通过分层筛选,最终获得了 4 种蛋白质标志物,分别是 IL-6、IL-8、IL-18 和 VEGF,连续性数据检测证实以上指标可以作为区分活动性结核病及其他与结核病相似症状疾病的生物标志物^[17]。然而,目前国内临床研究中尚无此方面的研究,故该成果是否可以被用于临床尚有待于进一步证实。基于此,本研究对此展开分析,结果显示,与对照组比较,活动性肺结核组和非活动性肺结核组血清 IL-6、IL-8、IL-18、VEGF 水平更高,且活动性肺结核组高于非活动性肺结核组,差异均有统计学意义($P<0.05$),由此提示,IL-6、IL-8、IL-18、VEGF 有助于活动性肺结核的诊断且不失为良好的生物学标志物。其原因在于 IL-6、IL-8、IL-18 与炎症密切相关,活动性肺结核患者在结核分枝杆菌侵入肺部后将会诱发感染性病变,容易形成胸腔积液,而胸腔积液恰恰属于炎症渗出的重要表现,并且胸腔积液的出现还加重了患者的咳嗽、咳痰等症状^[18]。本研究结果显示,活动性肺结核组内有胸腔积液组血清 IL-6、IL-8、IL-18、VEGF 水平均明显高于无胸腔积液组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。VEGF 全程参与到细胞的增殖、炎症、新生血管形成等进程中,广泛分布于结核分枝杆菌细胞壁中的糖脂在其增殖活跃时不断刺激单核/巨噬细胞,使巨噬细胞源源不断地释放出 VEGF,而随着 VEGF 水平升高,活动性肺结核的病理进程随之加快。因此,IL-6、IL-8、IL-18、VEGF 与活动性肺结核之间存在密切的关联性,在临床中具有一定的推广使用价值,但不足之处在于血清 IL-6、IL-8、IL-18、VEGF 的特异度相对

较低,在今后工作中需继续摸索全新的检测方案。

综上所述,活动性肺结核患者血清 IL-6、IL-8、IL-18、VEGF 水平较高,可作为生物学标志物推广使用。

参考文献

[1] 祁迎,李琦,王岫峥,等.联合检测鉴别涂阴肺结核与社区获得性肺炎[J].中国国境卫生检疫杂志,2021,44(2):109-111.

[2] DALVI S M, RAMRAJE N N, PATIL V W, et al. Study of IL-6 and vitamin D3 in patients of pulmonary tuberculosis[J]. Indian J Tuberc, 2019, 66(3):337-345.

[3] 苗雨,段月庭.血清 S HBG 联合 Gene-Xpert 检测对涂阴肺结核的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2021,42(10):1204-1207.

[4] 董海平,王彩珠,梁小成,等.血浆细胞因子在肺结核复发中的意义[J].现代医院,2019,19(7):1015-1018.

[5] 江颖仪,李德宪,劳穗华,等.血清淀粉样蛋白 A、降钙素原、超敏 C 反应蛋白检测对肺结核合并肺炎的诊断价值[J].南方医科大学学报,2021,41(3):453-458.

[6] 杨硕,段国辰,闫泓泓,等.肺结核与肺炎支原体肺炎患儿外周血炎性反应指标及淋巴细胞亚群比例对比观察[J].山东医药,2021,61(18):72-75.

[7] 黄继康,刘斌.肺结核相关 miRNA 的生物信息学分析[J].智慧健康,2020,6(34):1-5.

[8] 中华人民共和国卫生部.肺结核诊断 WS288-2017[J].中国感染控制杂志,2018,17(7):642-652.

[9] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.肺结核基层诊疗指南(2018 年)[J].中华全科医师杂志,2019,18(8):709-717.

[10] 郑晟超,毛佳斌,陈世浩,等.活动性肺结核患者血清白细

胞介素-34 水平及与其他炎症细胞因子水平的相关性[J].中国现代医学杂志,2020,30(22):14-18.

[11] 孙丽芳,郭丹莉,吴桂华,等.T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子在活动性肺结核患者中的表达[J].中华传染病杂志,2020,38(11):705-710.

[12] 黄来荣,王文强,颜铭,等.外周血结核感染 T 细胞斑点试验在老年结核病诊断中的价值[J].检验医学与临床,2020,17(24):3615-3617.

[13] 何家花,余成强,李步荣,等.TB-DNA、T-SPOT. TB 和 TB-Ab 平行检测在肺结核诊断中的应用价值[J].检验医学与临床,2021,18(1):67-69.

[14] 黄茉莉,王卫阳.血清细胞角蛋白 19 片段、神经元特异性烯醇化酶、鳞状上皮细胞癌抗原表达在早期肺癌与肺结核鉴别诊断中的应用观察[J].中国临床医生杂志,2021,49(8):916-919.

[15] 王亚楠,张婷,田娟,等.多种肿瘤标志物在肺癌与肺结核中的诊断及鉴别诊断[J].标记免疫分析与临床,2020,27(10):1694-1700.

[16] 赵新惠,王德翠,田新村,等.复治肺结核患者外周血 CD4⁺、CD25⁺、Foxp3⁺ T 细胞与细胞因子、自由基生成的关系分析[J].医药前沿,2021,11(17):9-11.

[17] AHMAD R, XIE L, PYLE M, et al. A rapid triage test for active pulmonary tuberculosis in adult patients with persistent cough [J]. Sci Transl Med, 2019, 11 (515); eaaw8287.

[18] 鲁进,尹伶,黄汉平. IL-6/STAT3 通路在肺结核患者巨噬细胞免疫中的作用机制[J].实用医学杂志,2021,37(3):319-323.

(收稿日期:2022-05-06 修回日期:2022-10-09)

(上接第 223 页)

[10] LI C, WANG W, SUN S, et al. Expression and potential role of MMP-9 in intrauterine adhesion[J]. Mediators Inflamm, 2021, 2021:6676510.

[11] WANG Y, YAO Z, ZHAO H, et al. Reproductive outcomes of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection after transcervical resection of adhesions: a retrospective cohort study [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2020, 28(7):1367-1374.

[12] ZHANG L P, WANG M, SHANG X, et al. The incidence of placenta related disease after the hysteroscopic adhesiolysis in patients with intrauterine adhesions[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2020, 59(4):575-579.

[13] ZHAO Y X, HUANG Q Y, CHEN W C, et al. Repair abilities of mouse autologous adipose-derived stem cells and ShakeGelTM3D complex local injection with intrauterine adhesion by BMP7-Smad5 signaling pathway activation[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1):191.

[14] HAN H, MO X, MA Y, et al. The role of blood flow in corpus luteum measured by transvaginal two-dimensional and three-dimensional ultrasound in the prediction of early intrauterine pregnancy outcomes[J]. Front Pharmacol, 2019, 10(1):767.

[15] 冯金凤,郑卫,陈宇翔,等.三维能量多普勒超声血流定量参数测定对子宫内膜良恶性病变的诊断价值[J].河北医药,2021,43(10):1554-1556.

[16] 余春艳.断层超声显像结合三维能量技术在宫腔粘连诊断中的应用价值[D].遵义:遵义医科大学,2020.

[17] 刘莎,陈娇,陈文,等.三维经阴道超声对宫腔粘连患者宫腔容积及血流变化的评估[J].影像科学与光化学,2020,38(3):65-69.

(收稿日期:2022-04-07 修回日期:2022-10-08)