

· 短篇论著 ·

OPN、IL-18、IFN- γ 及 hs-CRP 在肺结核者中的检测意义

张雅婷

(武汉市医疗救治中心检验科,湖北武汉 430000)

摘要:目的 探析肺结核发生、发展过程中血清骨桥蛋白(OPN)、干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素 18(IL-18)及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的检测意义。方法 分析 2016 年 1—8 月在该院接受诊治的 48 例肺结核患者(肺结核组)的临床资料。另外选取同期在该院接受健康体检的 53 例健康者作为对照组。比较肺结核组与对照组、肺结核合并高热组与非高热组、痰涂片抗酸杆菌阴性组与阳性组、不同病变程度组间的血清 OPN、IFN- γ 、IL-18 与 hs-CRP 的表达水平。结果 肺结核组血清 OPN、IFN- γ 、IL-18 与 hs-CRP 水平显著高于对照组($P < 0.01$)。高热组患者的血清 OPN、IFN- γ 、IL-18 与 hs-CRP 水平显著较非高热组高($P < 0.05$)。痰涂片抗酸杆菌阳性组患者的血清 OPN、IFN- γ 、IL-18 与 hs-CRP 水平显著较阴性组高($P < 0.05$)。粟粒性组、空洞性组的血清 OPN、IFN- γ 、IL-18 显著较浸润性组、结核性胸膜炎组高($P < 0.01$);且不同病变程度的肺结核组间 hs-CRP 水平无显著差异性($P > 0.05$),而血清 OPN、IFN- γ 、IL-18 均差异显著($P < 0.01$)。结论 血清 OPN、IL-18、IFN- γ 水平的高低均可用于肺结核患者病变严重程度及其活动性的评估。

关键词:肺结核; 骨桥蛋白; 干扰素- γ ; 白细胞介素 18; 超敏 C 反应蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.05.034

中图法分类号:R446.62;R521

文章编号:1673-4130(2018)05-0632-03

文献标识码:B

据报道,细胞免疫在肺结核发病机制中发挥了重要作用^[1]。人体一旦感染结核分枝杆菌,体内的巨噬细胞与 T 淋巴细胞就会被充分激活,从而释放大量的细胞因子与炎性递质。在巨噬细胞与 T 淋巴细胞活化早期会形成大量的骨桥蛋白(OPN)^[2]。干扰素- γ (IFN- γ)在巨噬细胞活化过程中发挥了重要作用,而白细胞介素 18(IL-18)对 IFN- γ 的形成具有强烈的诱导作用^[3]。超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)可以有效调节免疫反应,其在机体炎性反应中扮演了重要递质的角色。大量研究结果显示,OPN、IFN- γ 、IL-18 与 hs-CRP 在肺结核患者体内的表达呈显著增高趋势^[4-5],但其是否与此类患者病情严重程度相关有待研究。本研究旨在通过检测肺结核患者体内的血清 OPN、IFN- γ 、IL-18 与 hs-CRP 水平,探析其与患者发热、痰菌阳性及病情严重程度间的关系,以期对肺结核患者的早期诊断寻找敏感指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 分析 2016 年 1—8 月在本院接受诊治的 48 例肺结核患者(肺结核组)的临床资料。其中男 32 例,女 16 例,平均(36.1±9.7)岁。根据体温高低分成高热组(体温 $> 39\text{ }^{\circ}\text{C}$, 14 例)和非高热组(体温 $\leq 39\text{ }^{\circ}\text{C}$, 34 例);根据痰涂片抗酸杆菌的阴、阳性结果分为阳性组(27 例)和阴性组(21 例);根据病变程度的不同分成粟粒性组(8 例)、空洞性组(17 例)、浸润性组(15 例)和结核性胸膜炎组(8 例)。入选标准:符合 2013 年中华医学会结核病学分会制定的肺结核诊断标准;无糖尿病史者。排除标准:存在肾脏疾患

者;存在免疫性疾病史者;有皮质类固醇激素服用史者;肺部及其他疾病患者。另外选取同期在本院接受健康体检的 53 例健康成人作为本次研究的对照组,其中男 36 例,女 17 例,平均(35.3±10.2)岁。本研究经本院医学伦理委员会批准,患者知情同意此次研究并签署相关知情同意书。肺结核组患者与对照组间的年龄、性别等一般资料无显著差异性($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 主要试剂 OPN、IFN- γ 检测试剂盒(武汉博士德公司);IL-18 试剂盒(北京中杉金桥公司);hs-CRP 试剂盒(浙江绍兴圣康公司)。

1.3 方法 所有受试者清晨空腹采集肘静脉血 4 mL,于室温下静置 20 min 后予以离心处理(2 500 r/min, 20 min),取上清液保存在 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱内待测。采用 ELISA 法检测患者体内血清 OPN、IFN- γ 、IL-18 的表达水平,胶乳增强免疫透射比浊(LEITD)法检测 hs-CRP 的表达水平。

1.4 统计学处理 本研究采用 SPSS19.0 软件分析相关数据。经检验本研究中所有数据均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示符合正态分布的计量资料,两组间比较采用 t 检验,肺结核不同病变程度组间比较采用单因素方差分析,多个样本均数间的多重比较采用 LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺结核组与对照组的血清 OPN、IFN- γ 、IL-18 与 hs-CRP 水平 t 检验分析结果提示肺结核组患者的血清 OPN、IFN- γ 、IL-18 与 hs-CRP 水平显著较对

对照组高 ($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 肺结核组与对照组血清 OPN、IFN- γ 、IL-18 与 hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-18 (pg/mL)	OPN (ng/mL)	IFN- γ (pg/mL)	hs-CRP (μ g/mL)
肺结核组	48	410.6 \pm 162.3	657.5 \pm 315.6	4.1 \pm 1.8	37.5 \pm 20.3
对照组	53	37.5 \pm 20.3	170.3 \pm 114.2	0.6 \pm 0.3	7.5 \pm 5.1
<i>t</i>		9.668	10.51	13.95	10.41
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 2 高热组与非高热组血清 OPN、IFN- γ 、IL-18 与 hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-18 (pg/mL)	OPN (ng/mL)	IFN- γ (pg/mL)	hs-CRP (μ g/mL)
高热组	14	481.3 \pm 187.6	775.6 \pm 289.3	5.6 \pm 2.3	48.3 \pm 19.5
非高热组	34	381.5 \pm 112.5	608.9 \pm 213.5	3.5 \pm 1.8	30.1 \pm 11.1
<i>t</i>		2.278	2.211	3.384	4.095
<i>P</i>		0.03	0.03	<0.01	<0.01

2.2 高热组与非高热组的血清 OPN、IFN- γ 、IL-18 与 hs-CRP 水平 *t* 检验分析结果提示高热组患者的血清 OPN、IFN- γ 、IL-18 与 hs-CRP 水平显著较非高

热组高 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 痰涂片抗酸杆菌阳性组与阴性组的血清 OPN、IFN- γ 、IL-18 与 hs-CRP 水平 *t* 检验分析结果提示痰涂片抗酸杆菌阳性组患者的血清 OPN、IFN- γ 、IL-18 与 hs-CRP 水平显著较痰涂片抗酸杆菌阴性组高 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 痰涂片抗酸杆菌阳性组与阴性组血清 OPN、IFN- γ 、IL-18 与 hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-18 (pg/mL)	OPN (ng/mL)	IFN- γ (pg/mL)	hs-CRP (μ g/mL)
阳性组	27	458.4 \pm 179.5	745.3 \pm 304.4	4.6 \pm 1.9	42.5 \pm 18.4
阴性组	21	349.1 \pm 120.4	544.6 \pm 183.1	3.5 \pm 1.5	31.1 \pm 13.5
<i>t</i>		2.399	2.666	2.176	2.382
<i>P</i>		0.02	0.01	0.03	0.02

2.4 肺结核不同病变程度者间的血清 OPN、IFN- γ 、IL-18 与 hs-CRP 水平 单因素方差分析结果提示粟粒性组、空洞性组的血清 OPN、IFN- γ 、IL-18 水平显著较浸润性组、结核性胸膜炎组高 ($P < 0.01$); 且不同病变程度的肺结核组间 hs-CRP 水平无显著差异性 ($P > 0.05$), 而血清 OPN、IFN- γ 、IL-18 水平均差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 肺结核不同病变程度者间血清 OPN、IFN- γ 、IL-18 与 hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-18(pg/mL)	OPN(ng/mL)	IFN- γ (pg/mL)	hs-CRP(μ g/mL)
粟粒性组	8	567.2 \pm 209.8*#	844.3 \pm 256.3*#	6.2 \pm 2.7*#	44.7 \pm 15.2
空洞性组	17	463.5 \pm 165.3*#	724.1 \pm 169.3*#	5.0 \pm 2.1*#	40.8 \pm 12.9
浸润性组	15	362.1 \pm 98.4#	572.1 \pm 145.6#	2.2 \pm 1.5#	32.3 \pm 13.5
结核性胸膜炎组	8	232.5 \pm 78.6*	489.3 \pm 110.2*	3.7 \pm 1.7*	33.0 \pm 11.9
<i>F</i>		8.456	7.786	8.841	2.189
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	0.10

注:与浸润性组相比,* $P < 0.05$;与结核性胸膜炎组相比,# $P < 0.05$

3 讨论

OPN 属于促炎因子之一,产生于 T 淋巴细胞与巨噬细胞活化早期,对 Th1 所介导的机体炎性免疫反应具有良好的诱导作用^[6]。人体一旦感染结核分枝杆菌,其体内活化的巨噬细胞就在机体被感染部位迅速聚集,同时被吞噬的所有结核分枝杆菌会被全部杀灭,细胞免疫反应得以增强^[7]。OPN 可以帮助机体免疫反应有效去除体内的结核分枝杆菌^[8],提示血清 OPN 可以在一定程度上增强机体对结核感染的防御能力。有学者发现,血清 OPN 在肺结核患者体内呈显著上升趋势^[9],这一结果也得到了本研究结果的验证,提示在肺结核的发生、发展过程中 OPN 介导的细胞免疫反应发挥了重要作用。据报道,OPN 的形成明显早于白细胞介素 12(IL-12)、IFN- γ ,抗 OPN 的加入明显减少了 IL-12 与 IFN- γ 的形成^[10]。另有研究

结果发现,在 OPN 水平呈显著上升趋势的小鼠体内,IL-12 与 IFN- γ 形成的能力明显衰减^[11],故认为 OPN 是结核菌感染机体免疫反应过程中的重要细胞因子,其不但可以作为肺结核早期病变情况的预测指标,还可以在在一定程度上展现肺结核患者的病变活动性情况,临床价值不可小觑。

IL-18 产生于具有活性的巨噬细胞,连同 IL-12 诱导 T 淋巴细胞,从而释放大量的 IFN- γ ^[12]。IFN- γ 属于免疫调节因子,产生于自然杀伤细胞与 T 淋巴细胞。据报道,IL-18、IFN- γ 对结核免疫反应起着关键性作用^[13]。本研究也发现,健康者体内的血清 IL-18 与 IFN- γ 浓度均明显较肺结核者低,说明血清 IL-18 与 IFN- γ 对肺结核的发生、发展起着一定的促进作用。

本研究还发现肺结核合并高热者 OPN、IL-18 与

IFN- γ 浓度明显高于肺结核非高热者 ($P < 0.05$), 且痰涂片抗酸杆菌阳性者的 OPN、IL-18 与 IFN- γ 浓度显著较阴性者高 ($P < 0.01$), 提示活动性的肺结核患者体内血清 OPN、IL-18 与 IFN- γ 呈明显上升趋势^[14]。另外, 本研究发现不同病变程度的肺结核患者体内的血清 OPN、IL-18 与 IFN- γ 水平也各不相同, 病变程度相对严重的肺结核患者(粟粒性与空洞性)的血清 OPN、IL-18 与 IFN- γ 水平显著较病变程度相对较轻的肺结核者(浸润性与结核性胸膜炎)高, 说明病变程度严重者的结核免疫反应较激烈, 释放的 OPN、IL-18 与 IFN- γ 量更大^[15]。

hs-CRP 对免疫应答具有一定的调节功效^[16]。健康人体内的血清 hs-CRP 水平相对低下, 但机体一旦患有冠心病或者被感染及组织受损时, 体内的血清 hs-CRP 水平就会呈显著上升趋势, 特别是机体感染细菌时上升幅度更大^[17], 这一结果得到了本研究的证实, 提示肺结核的发生、发展过程中既存在炎症反应又存在组织受损情况。另外, 肺结核合并高热者的 hs-CRP 水平显著较肺结核未合并高热者高 ($P < 0.01$), 说明肺结核体温高者的炎症反应更严重。而痰涂片抗酸杆菌阴、阳性者及不同病变程度者间的血清 hs-CRP 水平差异均无统计学意义, 表明血清 hs-CRP 浓度的高低尚不可反映肺结核患者的病变严重程度及其活动性情况。

总之, 血清 OPN、IL-18、IFN- γ 水平的高低均可用于肺结核患者病变严重程度及其活动性的评估, 在病情预测及抗结核药治疗效果的监测工作中均发挥了重要作用。但本研究尚未能明确肺结核免疫病理机制中血清 OPN、IL-18、IFN- γ 的具体关系, 有待今后更深入的研究加以探讨。

参考文献

- [1] USHIKI A, YAMAZAKI Y, IDEURA G, et al. Pediatric pulmonary tuberculoma with a solid pulmonary nodule detected on chest computed tomography[J]. Intern Med, 2014, 53(8): 913-916.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] SEO K W, AHN J J, RA S W, et al. Persistently retained interferon-gamma responsiveness in individuals with a history of pulmonary tuberculosis [J]. Tohoku J Exp Med, 2014, 233(2): 123-128.
- [5] FORT? N J, MART? N-D? VILA P, G? MEZ-MAM-PASO E, et al. Extra-pulmonary tuberculosis: a biomarker analysis[J]. Infection, 2014, 42(4): 649-654.
- [6] 王文军, 代丽, 李晓燕, 等. 骨桥蛋白对脂多糖致急性肺损伤大鼠 IFN- γ 和 IL-4 表达的影响[J]. 泸州医学院学报, 2011, 34(5): 516-520.
- [7] VALDS I, MONTORO E, MATA-ESPINOZA D, et al. Immunogenicity and protection conferred by Mycobacterium habana in a murine model of pulmonary tuberculosis [J]. Tuberculosis (Edinb), 2014, 94(1): 65-72.
- [8] HERNANDEZ P R, AGUILAR L D, SMITH I, et al. Immunogenicity and protection induced by a Mycobacterium tuberculosis sigE mutant in a BALB/c mouse model of progressive pulmonary tuberculosis [J]. Infect Immun, 2010, 78(7): 3168-3176.
- [9] ZHU Y, JIA H, CHEN J, et al. Decreased osteopontin expression as a reliable prognostic indicator of improvement in pulmonary tuberculosis: impact of the level of interferon-gamma-inducible protein 10 [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 37(5): 1983-1996.
- [10] KWON Y S, CHO Y N, KIM M J, et al. Mucosal-associated invariant T cells are numerically and functionally deficient in patients with mycobacterial infection and reflect disease activity [J]. Tuberculosis (Edinb), 2015, 95(3): 267-274.
- [11] KUMAR N P, SRIDHAR R, BANUREKHA V V, et al. Type 2 diabetes mellitus coincident with pulmonary tuberculosis is associated with heightened systemic type 1, type 17, and other proinflammatory cytokines [J]. Ann Am Thorac Soc, 2013, 10(5): 441-449.
- [12] AXELSSON-ROBERTSON R, JU J H, KIM H Y, et al. Mycobacterium tuberculosis-specific and MHC class I-restricted CD8⁺ T-cells exhibit a stem cell precursor-like phenotype in patients with active pulmonary tuberculosis [J]. Int J Infect Dis, 2015, 32: 13-22.
- [13] 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.
- [14] NISHINO R, UENO S, SASAKI K, et al. A young case of pulmonary tuberculosis with atypical tumor shadow on chest computed tomography and its difficulty in diagnosis [J]. Kekkaku, 2014, 89(10): 781-785.
- [15] DUAN Z L, LI Q, WANG S, et al. Identification of Mycobacterium tuberculosis PPE68-specific HLA-A * 0201-restricted epitopes for tuberculosis diagnosis [J]. Curr Microbiol, 2015, 70(6): 769-778.
- [16] PAI M. Diagnosis of pulmonary tuberculosis: recent advances [J]. J Indian Med Assoc, 2013, 111(5): 332-336.
- [17] NINO V E, GARCIA L F, ROJAS M, et al. Increased percentage of IFN- γ producing CD56⁺ CD3⁺ cells in active tuberculosis patients upon CFP-10 stimulation of peripheral mononuclear cells [J]. Tuberculosis (Edinb), 2014, 94(6): 589-598.