

• 论 著 •

血清和胸腔积液 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 在结核性胸膜炎胸膜纤维化患者中的变化及临床意义*

张晓光¹, 吕培², 高江彦², 石良静², 王永军², 郑立恒³, 刘会^{4△}

河北省胸科医院: 1. 医务处; 2. 肾内科; 3. 检验科; 4. 感染性疾病科, 河北石家庄 050041

摘要:目的 探讨血清和胸腔积液纤溶酶原激活剂抑制物-1(PAI-1)、转化生长因子- β (TGF- β)、血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素-6(IL-6)在结核性胸膜炎胸膜纤维化患者中的变化及临床意义。方法 选取 2020 年 7 月至 2023 年 7 月该院收治的 103 例结核性胸膜炎胸膜纤维化患者作为研究对象, 治疗 2 周后, 根据糖皮质激素治疗疗效将其分为显效组、非显效组。比较两组治疗前及治疗 1、2 周后血清和胸腔积液 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 水平。采用 Spearman 相关分析血清和胸腔积液 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 水平与疗效的相关性。治疗 2 周后血清 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 水平与胸腔积液中该指标水平之间进行 Pearson 相关分析。绘制受试者工作特征曲线分析治疗 1、2 周后血清和胸腔积液 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 水平对结核性胸膜炎胸膜纤维化患者疗效的预测价值。结果 两组治疗 1、2 周后血清和胸腔积液 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 水平低于治疗前, 显效组治疗 1、2 周后血清和胸腔积液 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 水平低于非显效组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 1、2 周后血清和胸腔积液 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 水平与疗效呈负相关($P < 0.05$)。治疗 2 周后血清 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 水平和胸腔积液 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 水平呈正相关($r = 0.761, 0.783, 0.812, 0.741$, 均 $P < 0.05$)。治疗 1、2 周后血清和胸腔积液各指标联合检测的曲线下面积(AUC)大于其单独指标的 AUC($P < 0.05$)。结论 结核性胸膜炎胸膜纤维化患者血清和胸腔积液 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 水平与疗效有关, 血清及胸腔积液 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 联合检测的预测价值较好, 能够为临床干预提供参考依据。

关键词: 胸膜纤维化; 纤溶酶原激活剂抑制物-1; 转化生长因子- β ; 血管内皮生长因子; 白细胞介素-6

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.15.007

中图法分类号: R521.7

文章编号: 1673-4130(2024)15-1828-07

文献标志码: A

The changes and clinical significance of PAI-1, TGF- β , VEGF, and IL-6 in serum and pleural effusion of patients with tuberculous pleurisy and pleural fibrosis*

ZHANG Xiaoguang¹, LYU Pei², GAO Jiangyan², SHI Liangjing²,WANG Yongjun², ZHENG Liheng³, LIU Hui^{4△}

1. Medical Department; 2. Department of Nephrology; 3. Department of Clinical Laboratory;

4. Department of Infectious Diseases, Hebei Chest Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050041, China

Abstract: **Objective** To investigate the changes and clinical significance of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), transforming growth factor- β (TGF- β), vascular endothelial growth factor (VEGF), and interleukin-6 (IL-6) in patients with tuberculous pleurisy and pleural fibrosis. **Methods** A total of 103 patients with tuberculous pleurisy and pleural fibrosis who were treated in a hospital from July 2020 to July 2023 were selected as the research subjects. After 2 weeks of treatment, they were divided into a significant effect group and a non-significant effect group based on the therapeutic efficacy of glucocorticoid treatment. The levels of PAI-1, TGF- β , VEGF, and IL-6 in serum and pleural effusion were compared before treatment, after 1 and 2 weeks of treatment. The correlation between the levels of PAI-1, TGF- β , VEGF, and IL-6 in serum and pleural effusion and the therapeutic efficacy was analyzed by Spearman correlation analysis. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between the levels of PAI-1, TGF- β , VEGF, and IL-6 in serum and pleural effusion and the levels of these indicators in pleural effusion after 2 weeks of treatment. A receiver operating characteristic curve was drawn to analyze the predictive value of the levels of PAI-1, TGF- β , VEGF, and

* 基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划(20160503)。

作者简介: 张晓光, 女, 副主任医师, 主要从事结核病学研究。△ 通信作者, E-mail: 64440878@qq.com。

IL-6 in serum and pleural effusion for the efficacy of tuberculous pleurisy and pleural fibrosis patients after 1 and 2 weeks of treatment. **Results** The levels of PAI-1, TGF- β , VEGF, and IL-6 in serum and pleural effusion after 1 and 2 weeks of treatment in both groups were lower than those before treatment, and the levels of PAI-1, TGF- β , VEGF, and IL-6 in serum and pleural effusion after 1 and 2 weeks of treatment in the significant effect group were lower than those in the non-significant effect group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The levels of PAI-1, TGF- β , VEGF, and IL-6 in serum and pleural effusion after 1 and 2 weeks of treatment were negatively correlated with the efficacy ($P < 0.05$). The levels of PAI-1, TGF- β , VEGF, and IL-6 in serum and pleural effusion after 2 weeks of treatment were positively correlated ($r = 0.761, 0.783, 0.812, 0.741$, all $P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of combined detection of serum and pleural effusion indicators after 1 and 2 weeks of treatment was greater than the AUC of individual indicators ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of PAI-1, TGF- β , VEGF, and IL-6 in serum and pleural effusion of patients with tuberculous pleurisy and pleural fibrosis are related to the efficacy of treatment. The combined detection of PAI-1, TGF- β , VEGF, and IL-6 in serum and pleural effusion has good predictive value and can provide reference for clinical intervention.

Key words: pleural fibrosis; plasminogen activator inhibitor-1; transforming growth factor- β ; vascular endothelial growth factor; interleukin-6

结核性胸膜炎胸膜纤维化系结核分枝杆菌侵犯胸膜腔引起的胸膜炎症变态反应,未及时有效治疗可导致胸膜增厚、纤维化、粘连,出现严重通气异常和肺功能损害,威胁患者生命健康^[1-2]。抗结核化疗是结核性胸膜炎胸膜纤维化的基础疗法,但对伴有胸腔积液、胸膜纤维化患者起效慢,且难以取得满意疗效^[3]。糖皮质激素用于治疗结核性胸膜炎胸膜纤维化能明显缓解临床症状,促进胸腔积液吸收,减少胸膜粘连的发生,但不同个体用药后反应性存在较大差异,明确其机制,早期预测患者糖皮质激素应答性对预防病情进展、临床医生决策、选取治疗方案等具有重要现实意义^[4]。纤溶酶原激活剂抑制物-1(PAI-1)具有调控纤溶系统活性作用,在结核性胸膜炎中表达高于健康人群,抗结核性胸膜炎治疗可降低 PAI-1 水平,改善炎症免疫相关细胞因子过度表达^[5]。转化生长因子- β (TGF- β)能通过胸膜间细胞上皮-间质纤维化过程诱发胸膜纤维化,结核性胸膜炎患者治疗后 TGF- β 低于治疗前,并伴胸膜厚度降低,且疗效越好, TGF- β 降低幅度越大^[6]。血管内皮生长因子(VEGF)可促进血管新生,过度表达的 VEGF 可增加胸膜通透性,加重胸腔积液^[7]。白细胞介素-6(IL-6)系放大炎症级联反应的介质之一,在结核性胸膜炎中表达升高,并与胸膜厚度、胸腔积液量有关,抑制 IL-6 表达可改善胸膜内血管排列、形态、胸膜纤维化,是参与结核性胸膜炎发生和进展的一个重要细胞因子^[8]。本研究探讨结核性胸膜炎胸膜纤维化患者血清及胸腔积液 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 在糖皮质激素治疗过程中的动态变化及意义,为结核性胸膜炎胸膜纤维化机制的认识及患者早期治疗反应性的预测提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 7 月至 2023 年 7 月本院收治的 103 例结核性胸膜炎胸膜纤维化患者作为

研究对象,其中男 50 例,年龄 20~69 岁,女 53 例,年龄 18~74 岁。纳入标准:(1)满足结核性胸膜炎胸膜纤维化的标准^[9];(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)入院前 2 周无糖皮质激素治疗史。排除标准:(1)近 2 周有免疫调节或抑制剂使用史;(2)合并其他感染类疾病;(3)因严重不良反应或依从性较差导致未完成治疗,无法评估疗效;(4)肝、肾、心功能衰竭;(5)癌症;(6)伴有危及生命的急危重症;(7)血液系统疾病、风湿免疫疾病及其他疾病引起的胸腔积液。本研究获得本院伦理委员会批准(2020030102),患者及家属知晓本研究目的和意义,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 全部对象基础治疗:强化期 2 个月用异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇,巩固期 4 个月用异烟肼、利福平,全部化疗方案在完全督导下完成,并予以胸腔穿刺抽胸腔积液治疗(2 次/周)、胸腔注入糖皮质激素地塞米松(国药准字 H53021084,云南省陇川县章凤制药厂)5 毫克/次,2 次/周。效果评价为显效:胸腔积液全部被吸收,胸膜纤维化改善显著;有效:胸腔积液部分被吸收,胸膜纤维化好转;无效:在结束治疗后,胸腔积液仍然未被吸收或出现恶化。将显效患者作为显效组,(有效+无效)患者作为非显效组^[9]。治疗 2 周后,根据糖皮质激素治疗疗效,分为显效组(55 例)和非显效组(48 例)。

1.2.2 检测血清和胸腔积液 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 水平 患者治疗前、治疗 1、2 周后分别采集清晨空腹血清与胸腔积液标本,3 500 r/min 离心 10 min,分离上清,以酶联免疫吸附试验法和酶标仪(美国 MD 公司 FlexStation[®] 3)测定血清和胸腔积液上清液 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 水平,试剂盒购于美国 santasanta 公司,严格按照仪器与试剂说明书进行操作。

1.3 统计学处理 采用统计软件 SPSS24.0 进行数据分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。采用 Spearman 相关分析血清和胸腔积液 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 水平与疗效的相关性。治疗 2 周后血清 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 水平与胸腔积液中该指标水平之间进行 Pearson 相关分析。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析治疗 1、2 周后血清和胸腔积液 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 水平对结核性胸膜炎胸膜纤维化患者疗效的预测价值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床资料比较 两组临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组治疗前后血清和胸腔积液 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 水平比较 两组治疗 1、2 周后血清和胸腔积液 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 水平低于治疗前,显效组治疗 1、2 周后血清和胸腔积液 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 水平低于非显效组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血清和胸腔积液 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 水平与疗效的相关性分析 治疗 1、2 周后血清和胸腔

积液 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 水平与疗效呈负相关($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

临床资料	显效组 ($n=55$)	非显效组 ($n=48$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	44.86 $\pm$ 7.95	46.00 $\pm$ 9.28	0.672	0.503
体重指数(kg/m ²)	23.85 $\pm$ 0.64	23.72 $\pm$ 0.73	0.963	0.338
性别			0.264	0.607
男	28(50.91)	22(45.83)		
女	27(49.09)	26(54.17)		
既往史				
饮酒史	6(10.91)	3(6.25)	0.236	0.627
吸烟史	22(40.00)	17(35.42)	0.229	0.632
冠心病	3(5.45)	5(10.42)	0.325	0.569
慢性肺部疾病	1(1.82)	3(6.25)	0.423	0.516
糖尿病	4(7.27)	7(14.58)	1.436	0.231
高血压	5(9.09)	8(16.67)	1.334	0.248
胸腔积液量(mL)	628.44 $\pm$ 120.35	630.79 $\pm$ 114.81	0.101	0.920
胸腔积液部位			0.506	0.777
左侧	24(43.64)	22(45.83)		
右侧	29(52.73)	23(47.92)		
双侧	2(3.64)	3(6.25)		

表 2 两组治疗前后血清和胸腔积液 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	n	血清			胸腔积液		
			治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后
PAI-1(ng/mL)	显效组	55	1.89 $\pm$ 0.33	1.41 $\pm$ 0.25 ^{* #}	1.03 $\pm$ 0.28 ^{* #}	13.30 $\pm$ 4.24	7.48 $\pm$ 2.29 ^{* #}	5.00 $\pm$ 1.64 ^{* #}
	非显效组	48	1.92 $\pm$ 0.35	1.70 $\pm$ 0.32 [*]	1.49 $\pm$ 0.42 [*]	13.57 $\pm$ 4.19	10.25 $\pm$ 3.06 [*]	8.65 $\pm$ 2.33 [*]
TGF- β (μ g/L)	显效组	55	33.45 $\pm$ 10.69	20.53 $\pm$ 6.84 ^{* #}	15.72 $\pm$ 5.16 ^{* #}	114.57 $\pm$ 37.56	68.72 $\pm$ 22.30 ^{* #}	50.43 $\pm$ 15.78 ^{* #}
	非显效组	48	34.86 $\pm$ 11.20	29.10 $\pm$ 9.56 [*]	26.35 $\pm$ 8.11 [*]	116.29 $\pm$ 38.00	101.55 $\pm$ 33.27 [*]	95.97 $\pm$ 31.40 [*]
VEGF(pg/mL)	显效组	55	47.73 $\pm$ 14.81	28.67 $\pm$ 9.31 ^{* #}	22.94 $\pm$ 7.55 ^{* #}	84.60 $\pm$ 27.59	51.83 $\pm$ 16.50 ^{* #}	41.94 $\pm$ 13.28 ^{* #}
	非显效组	48	49.00 $\pm$ 16.27	40.50 $\pm$ 12.85 [*]	35.38 $\pm$ 11.42 [*]	86.48 $\pm$ 26.78	78.20 $\pm$ 24.83 [*]	70.55 $\pm$ 22.36 [*]
IL-6(ng/L)	显效组	55	114.56 $\pm$ 37.29	83.30 $\pm$ 29.72 ^{* #}	70.57 $\pm$ 25.93 ^{* #}	556.84 $\pm$ 120.51	255.79 $\pm$ 84.33 ^{* #}	186.30 $\pm$ 60.51 ^{* #}
	非显效组	48	118.63 $\pm$ 39.30	110.55 $\pm$ 33.68 [*]	98.49 $\pm$ 31.49 [*]	560.94 $\pm$ 123.88	386.03 $\pm$ 125.92 [*]	320.78 $\pm$ 106.22 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与非显效组比较,[#] $P < 0.05$ 。

表 3 血清和胸腔积液 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 水平与疗效的相关性分析

指标	PAI-1		TGF- β		VEGF	
	治疗 1 周后	治疗 2 周后	治疗 1 周后	治疗 2 周后	治疗 1 周后	治疗 2 周后
血清						
r	-0.638	-0.725	-0.583	-0.699	-0.540	-0.677
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
胸腔积液						
r	-0.486	-0.599	-0.490	-0.503	-0.475	-0.516
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 治疗 2 周后血清和胸腔积液 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 水平的相关性分析 为进一步研究血清和胸腔积液 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 水平的相关性,又对治疗 2 周后血清 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 和胸腔积液 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 进行相关性分析,治疗 2 周后血清 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 水平和胸腔积液 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 水平呈正相关($r = 0.761, 0.783, 0.812, 0.741$, 均 $P < 0.05$)。

2.5 血清和胸腔积液 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 水平预测疗效价值 ROC 曲线结果显示,治疗 1、2 周后血清 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 水平预测结核性胸膜炎胸膜纤维化患者疗效的曲线下面积(AUC)与治

疗 1、2 周后胸腔积液 PAI-1、TGF-β、VEGF、IL-6 水平预测结核性胸膜炎胸膜纤维化患者疗效的 AUC 差异无统计学意义($P>0.05$);血清和胸腔积液治疗 2 周后 PAI-1、TGF-β、VEGF、IL-6 水平预测结核性胸膜炎胸膜纤维化患者疗效的 AUC 大于治疗 1 周后的其 AUC($P<0.05$);治疗 1、2 周后血清四者联合及胸

腔积液四者联合检测的 AUC 大于其单独指标的 AUC($P<0.05$);治疗 2 周后,血清各指标联合检测的 AUC 为 0.927,灵敏度为 85.42%,特异度为 92.73%,胸腔积液各指标联合检测的 AUC 为 0.920,灵敏度为 93.75%,特异度为 76.36%。见图 1、表 4。

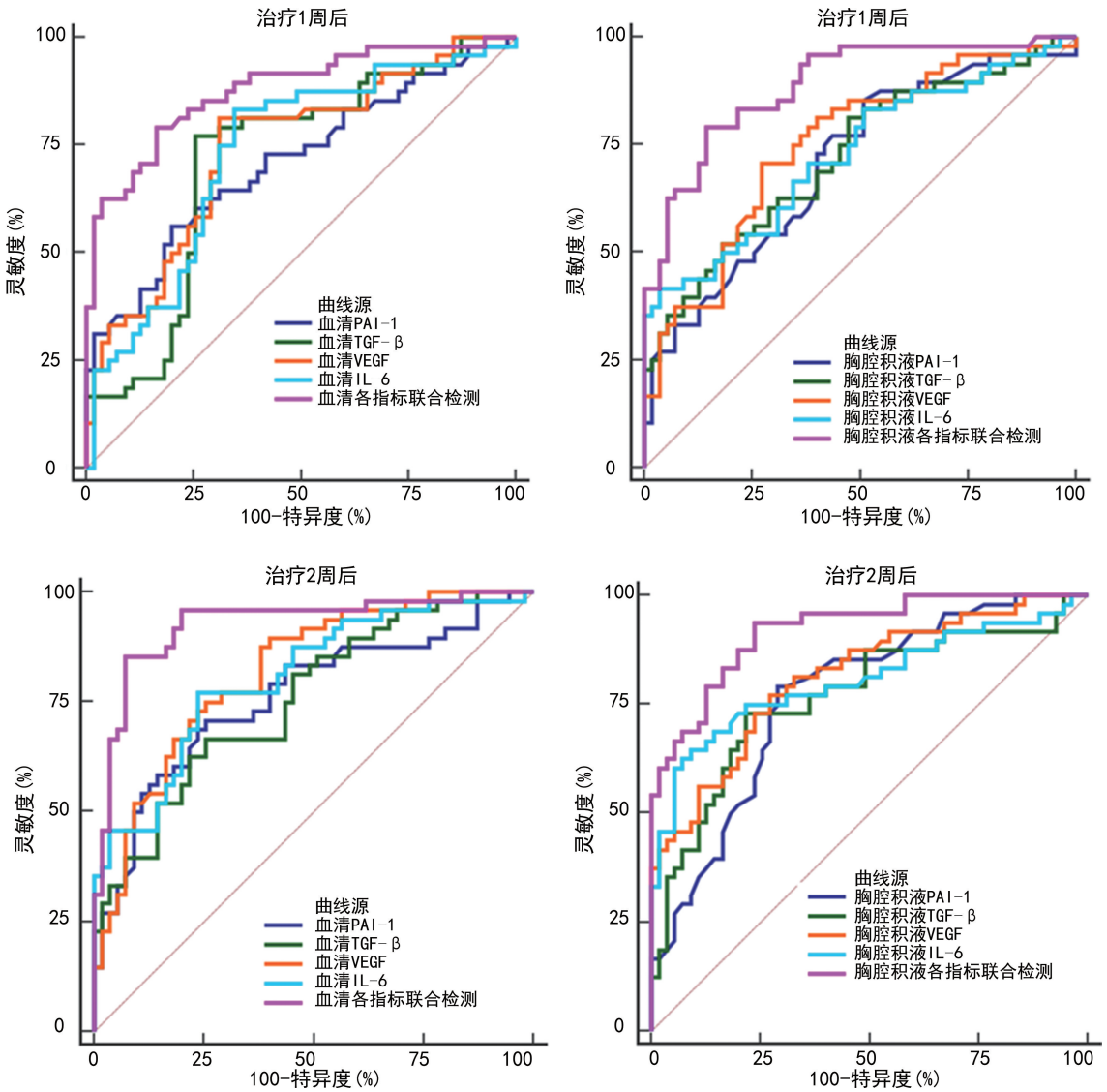


图 1 血清和胸腔积液 PAI-1、TGF-β、VEGF、IL-6 预测疗效的 ROC 曲线

表 4 血清和胸腔积液 PAI-1、TGF-β、VEGF、IL-6 水平对结核性胸膜炎胸膜纤维化患者疗效的预测价值

指标	AUC	95%CI	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	P
治疗 1 周后						
血清 PAI-1	0.710	0.612~0.795	6.32 ng/mL	56.25	80.00	<0.001
血清 TGF-β	0.715	0.617~0.799	91.76 μg/L	77.08	74.55	<0.001
血清 VEGF	0.742	0.647~0.823	56.33 pg/mL	81.25	69.09	<0.001
血清 IL-6	0.733	0.636~0.815	299.77 ng/L	83.33	65.45	<0.001
血清各指标联合检测	0.878	0.799~0.934	—	79.17	83.64	<0.001
治疗 2 周后						
血清 PAI-1	0.761	0.667~0.840	8.67 ng/mL	70.83	74.55	<0.001
血清 TGF-β	0.756	0.662~0.835	62.44 μg/L	66.67	74.55	<0.001

续表 4 血清和胸腔积液 PAI-1、TGF-β、VEGF、IL-6 水平对结核性胸膜炎胸膜纤维化患者疗效的预测价值						
指标	AUC	95%CI	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	P
血清 VEGF	0.818	0.730~0.887	43.09 pg/mL	89.58	60.00	<0.001
血清 IL-6	0.806	0.717~0.878	224.95 ng/L	77.08	76.36	<0.001
血清各指标联合检测	0.927	0.858~0.969	—	85.42	92.73	<0.001
治疗 1 周后						
胸腔积液 PAI-1	0.707	0.609~0.793	1.41 ng/mL	85.42	49.09	<0.001
胸腔积液 TGF-β	0.722	0.626~0.806	19.94 μg/L	81.25	52.73	<0.001
胸腔积液 VEGF	0.750	0.655~0.830	33.32 pg/mL	70.83	72.73	<0.001
胸腔积液 IL-6	0.727	0.631~0.810	126.59 ng/L	41.67	96.36	<0.001
胸腔积液各指标联合检测	0.887	0.809~0.941	—	79.17	85.45	<0.001
治疗 2 周后						
胸腔积液 PAI-1	0.771	0.678~0.848	1.30 ng/mL	79.17	70.91	<0.001
胸腔积液 TGF-β	0.768	0.674~0.845	18.55 μg/L	72.92	78.18	<0.001
胸腔积液 VEGF	0.814	0.726~0.884	26.84 pg/mL	77.08	72.73	<0.001
胸腔积液 IL-6	0.806	0.717~0.878	45.86 ng/L	64.58	90.91	<0.001
胸腔积液各指标联合检测	0.920	0.850~0.964	—	93.75	76.36	<0.001

注:—表示无数据。

3 讨 论

结核性胸膜炎是胸腔积液产生的一个主要诱因,当出现胸膜纤维化时,治疗难度明显增加^[10]。既往研究对结核性胸膜炎胸膜纤维化的机制进行了探讨,其中除了富含具有免疫学活性的多种可溶性介质外,还有大量的免疫炎症细胞等,诸多免疫细胞及免疫炎症因子的表达影响着疾病的发生、发展,而结核性胸膜炎的最佳诊疗途径也亟待解决,所以对其进行探讨是必要的^[11]。

研究发现,纤溶系统活性与结核性胸膜炎发生、发展息息相关^[12]。PAI-1 是纤溶系统一个重要物质,来源于成纤维细胞、淋巴细胞等,可抑制纤溶酶原激活物^[13]。PAI-1 表达可影响纤维蛋白在胸膜的沉积,直接影响胸膜纤维化形成,且还能与炎症反应之间产生相互作用,间接参与胸膜纤维化的发生和修复^[14]。本研究结果显示,显效组治疗 1、2 周后血清和胸腔积液 PAI-1 水平低于非显效组,且其与疗效呈负相关。结核性胸膜炎胸膜纤维化患者胸膜受损,促使吞噬细胞、成纤维细胞、胸膜间皮细胞等分泌大量 PAI-1,导致胸腔积液 PAI-1 活性应激或适应性增加,并透过受损的胸膜屏障进入外周循环,引起血清 PAI-1 水平升高^[15]。给予糖皮质激素治疗后,胸膜受损情况获得缓解,胸腔积液及血清 PAI-1 水平随之降低,所以胸腔积液及血清 PAI-1 可作为其疗效标志物。本研究结果显示,血清 PAI-1 与胸腔积液 PAI-1 呈正相关,且相同治疗时间段胸腔积液及血清 PAI-1 预测疗效的 AUC 相近,提示可通过检测血清 PAI-1 对糖皮质激素治疗应答进行预测,从而避免有创性采集胸腔积液标本,提高临床可操作性、可重复性。

TGF-β 可刺激胞外基质分泌,并能调节细胞增殖、炎症反应^[16]。研究表明,结核性肉芽肿上皮细胞、肺泡巨噬细胞等均可产生 TGF-β^[17];激活 TGF-β 合成分泌即可成功构建肺纤维化动物模型,提示 TGF-β 在结核性胸膜炎胸膜纤维化进程中扮演重要角色^[18]。本研究结果显示,与非显效组比较,显效组治疗 1、2 周后胸腔积液及血清 TGF-β 降低,提示动态监测胸腔积液及血清 TGF-β 变化能用于疗效监测。王玉洁^[19]报道指出,疗效更好的患者胸腔积液 TGF-β 水平降低更明显,胸膜厚度更低。刘梅娟等^[20]纳入 65 例结核性胸膜炎,测定治疗前及治疗 3、6、9 d 时血清及胸腔积液 TGF-β,发现治疗后各时间点均低于治疗前,与本研究结果一致。结核性胸膜炎胸膜纤维化患者 TGF-β 显著升高,给予具有强抗炎作用糖皮质激素后,胸膜炎症反应缓解,对 TGF-β 刺激作用减弱,且胸膜纤维化情况的改善,可减轻对 TGF-β 的激活效应,从而使治疗后 TGF-β 降低。本研究结果显示,血清 TGF-β 与胸腔积液 TGF-β 呈正相关,两者预测疗效的 AUC 相近,提示血清与胸腔积液 TGF-β 均有助于疗效的监测,与检测胸腔积液 TGF-β 相比,检测血清 TGF-β 评估疗效更具有便捷性。

机体生理状态下,VEGF 通常呈低水平状态表达,用以维持正常的血管密度和基本渗透功能^[21]。在胸膜组织中可检测到 VEGF 表达,主要定位于单核巨噬细胞、血管内皮细胞、肉芽肿,且 VEGF 与胸膜纤维化、粘连形成有关^[22]。本研究结果显示,显效组治疗 1、2 周后胸腔积液及血清 VEGF 低于非显效组,与疗效呈负相关。在胸腔积液形成过程中,VEGF 起到增加血管通透性作用,并对内皮细胞、单核细胞发挥趋

化效应,诱导炎症反应,在胸腔积液、胸膜纤维化中起到关键作用。若患者在疗程中 VEGF 无明显降低或持续升高,提示治疗反应性较差,应及时评估治疗方案和病情,适时予以修正或联合其他药物进行治疗,同时结合本研究结果,若能靶向胸膜 VEGF,抑制其表达,可能有助于改善胸腔积液及其胸膜纤维化,为结核性胸膜炎胸膜纤维化的治疗提供一个新思路。

IL-6 能激活 T 细胞、诱导 B 细胞增殖分化,介导并维持炎症反应^[23]。结核杆菌感染后,能对 T 细胞、单核巨噬细胞产生刺激作用,使 IL-6 合成增加;IL-6 增加又对 T 细胞、B 必须产生刺激作用,进而形成恶性循环,导致 IL-6 处于长期高水平状态,对胸膜造成炎症损伤,为胸膜纤维化奠定了基础,且高水平 IL-6 还能刺激肿瘤坏死因子等炎症物质表达,放大胸膜炎症反应,加重胸膜损伤^[24]。本研究结果显示,显效组治疗 1、2 周后血清和胸腔积液 IL-6 低于非显效组,与疗效呈负相关,IL-6 可作为其疗效的一个预测标志物。治疗 1、2 周后血清 IL-6 预测疗效的 AUC 与治疗 1、2 周后胸腔积液对应指标的 AUC 相近,由于血清标本获取更为便捷,在评估疗效时具有一定优势,而不必用有创性方式采集胸腔积液标本。治疗 1、2 周后血清四者联合及胸腔积液四者联合检测的 AUC 大于其单独指标的 AUC($P < 0.05$),提示血清四者联合及胸腔积液四者联合检测的预测价值较好。

综上所述,结核性胸膜炎胸膜纤维化患者糖皮质激素治疗过程中血清和胸腔积液 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 与疗效有关,血清及胸腔积液 PAI-1、TGF- β 、VEGF、IL-6 联合检测的预测价值较好,能够为临床干预提供参考依据。

参考文献

- [1] SHAW J A, KOEGELENBERG C F N. Pleural tuberculosis[J]. Clin Chest Med, 2021, 42(4): 649-666.
- [2] KOUMÉKA P P, OULDIITTOU I, FIKRI O, et al. Predictive factors and biomarkers of exudative lymphocytic tuberculous pleurisy[J]. Rev Mal Respir, 2021, 38(3): 231-239.
- [3] COLA J P, PRADO T N D, CAMPOS B A, et al. Protocol for pragmatic randomized clinical trial to evaluate the completion of treatment of latent Mycobacterium tuberculosis infection with isoniazid in the 300 mg formulation[J]. PLoS One, 2023, 18(2): e0281638.
- [4] RYAN H, YOO J, DARSINI P. Corticosteroids for tuberculous pleurisy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 3(3): CD001876.
- [5] 朱锦琪, 陈剑波, 杨红忠, 等. M1 型和 M2 型巨噬细胞及相关组织因子在结核性胸膜炎患者治疗前后的变化及意义[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(7): 1052-1057.
- [6] 李振云, 崔俊伟, 刘卫国, 等. 活血化瘀方对血清中 γ -干扰素诱导蛋白-10、单核细胞趋化蛋白-1、转化生长因子- β 1

水平的影响及结核性胸膜炎疗效的研究[J]. 安徽医药, 2022, 26(7): 1449-1453.

- [7] CHEN W L, LEE K L, LAI K S, et al. Toll-like receptor 2 mediates VEGF overexpression and mesothelial hyperpermeability in tuberculous pleural effusion[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 2846.
- [8] 黄健, 于建, 李明瑛, 等. 环鸟苷酸腺苷酸合成酶-环鸟苷酸腺苷酸-干扰素基因刺激分子信号通路在结核性胸膜炎大鼠中的作用[J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(4): 313-318.
- [9] 中华医学会结核病学分会超声专业委员会, 中国医师协会介入医师分会超声介入专业委员会. 结核性胸膜炎超声诊断、分型及介入治疗专家共识(2022 年版)[J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(9): 880-897.
- [10] YU R, HU S, WANG C, et al. Clinical diagnostic algorithm in defining tuberculous unilateral pleural effusion in high tuberculosis burden areas short of diagnostic tools[J]. J Thorac Dis, 2022, 14(4): 866-876.
- [11] JOLOBE O M P. Relevance of the lymphocyte content of a tuberculous pleural effusion[J]. J R Coll Physicians Edinb, 2021, 51(1): 106-110.
- [12] 陈存存, 王盛, 叶军, 等. 手术治疗与胸腔内尿激酶溶解纤维素治疗包裹性结核性胸膜炎胸膜纤维板增厚患者的疗效比较[J]. 疑难病杂志, 2015, 14(7): 740-742.
- [13] YASUMA T, D' ALESSANDRO-GABAZZA C N, KO-BAYASHI T, et al. Is the urokinase plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 ratio a marker of sonographic septations in pleural infection[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2023, 207(7): 949.
- [14] BEDAWI E O, KANELAKIS N I, CORCORAN J P, et al. The biological role of pleural fluid PAI-1 and sonographic septations in pleural infection: analysis of a prospectively collected clinical outcome study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2023, 207(6): 731-739.
- [15] KOMISSAROV A A, IDELL S. PAI-1 Drives septation and clinical outcomes in pleural infection[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2023, 207(6): 653-655.
- [16] RASOULI S, HESHMATNIA J, MOSAFFA N, et al. Dysregulation of immunity in pulmonary fibrosis is associated with increased myeloid-specific triggering receptor-1 and transforming growth factor-beta1 expression[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2023, 22(1): 12-24.
- [17] GUPTA A N, SELVARAJU S, GAIKWAD S, et al. Higher interleukin-6 levels and changes in transforming growth factor- β are associated with lung impairment in pulmonary tuberculosis[J]. ERJ Open Res, 2021, 7(1): 00390-2020.
- [18] SCOTT N R, THIRUNAVUKKARASU S, RANGEL-MORENO J, et al. CWHM-12, an antagonist of integrin-mediated transforming growth factor-beta activation confers protection during early mycobacterium tuberculosis infection in mice[J]. J Interferon Cytokine Res, 2022, 42(8): 421-429.

ment[J]. *Genes Dev*, 2020, 34(5/6):360-394.

[6] 蔡志芳,沈晓青,王丽. 奥拉帕利联合 TP 化疗方案对晚期卵巢癌患者血清血管形成因子和细胞凋亡因子的影响[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(19):2656-2659.

[7] 林仲秋. FIGO/IGCS 妇科恶性肿瘤分期及临床实践指南(六):卵巢癌[J]. *国际妇产科学杂志*, 2008, 35(6):459-461.

[8] MEZZANZANICA D. Ovarian cancer: a molecularly insidious disease[J]. *Chin J Cancer*, 2015, 34(1):1-3.

[9] 皋文君,刘砚燕,袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统:通用不良反应术语标准 4.0 版[J]. *肿瘤*, 2012, 32(2):142-144.

[10] LI H, LIU Z Y, WU N, et al. PARP inhibitor resistance: the underlying mechanisms and clinical implications[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):107.

[11] TATTERSALL A, RYAN N, WIGGANS A J, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 2(2):CD007929.

[12] 徐艳艳,郭小红,姚敏,等. 奥拉帕利在肿瘤专科医院卵巢癌患者中的合理性和安全性研究[J]. *实用药物与临床*, 2023, 26(1):21-25.

[13] GOLAN T, HAMMEL P, RENI M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(4):317-327.

[14] ROBSON M E, TUNG N, CONTE P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(4):558-566.

[15] TUTT A N J, GARBER J E, KAUFMAN B, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1-or BRCA2-mutated breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(25):2394-2405.

[16] BANERJEE S, MOORE K N, COLOMBO N, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(12):1721-1731.

[17] CHEN B, ZHANG G, LI X R, et al. Comparison of BRCA versus non-BRCA germline mutations and associated somatic mutation profiles in patients with unselected breast cancer[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(4):3140-3155.

[18] HAN L, LIN X, YAN Q, et al. PBLD inhibits angiogenesis via impeding VEGF/VEGFR2-mediated microenvironmental cross-talk between HCC cells and endothelial cells[J]. *Oncogene*, 2022, 41(13):1851-1865.

[19] QIAO Z Y, ZHANG Z J, LV Z C, et al. Neoadjuvant programmed cell death 1 (PD-1) inhibitor treatment in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplant: a cohort study and literature review[J]. *Front Immunol*, 2021, 19(12):653437.

[20] CHU J X, TIAN W, WANG Z, et al. Co-inhibition of TIGIT and PD-1/PD-L1 in cancer Immunotherapy: mechanisms and clinical trials[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1):93.

[21] WANG T W, JOHMURA Y, SUZUKI N, et al. Blocking PD-L1-PD-1 improves senescence surveillance and ageing phenotypes[J]. *Nature*, 2022, 611(7935):358-364.

[22] SUN P, ZHANG L W, GU Y L, et al. Immune checkpoint programmed death-1 mediates abdominal aortic aneurysm and pseudoaneurysm progression[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 14(22):111955.

[23] YI M, ZHENG X, NIU M, et al. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):28.

(收稿日期:2023-12-16 修回日期:2024-05-02)

(上接第 1833 页)

[19] 王玉洁. 血府逐瘀汤活血化瘀法对结核性胸膜炎患者胸膜厚度及胸水炎症反应的影响[J]. *航空航天医学杂志*, 2021, 32(3):324-325.

[20] 刘梅娟,周玉霞,郭宏. 结核性胸膜炎治疗前后血清和胸腔积液 OSM、TGF- β 1 及 IFN- γ 水平变化及对预后的预测价值分析[J]. *实验与检验医学*, 2021, 39(3):658-661.

[21] KUMAR A, SINGH R, SHARMA R K, et al. Correlation of angiogenic growth factors and inflammatory cytokines with the clinical phenotype of ocular tuberculosis[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2023, 261(5):1369-1380.

[22] SAGHAZADEH A, REZAEI N. Vascular endothelial growth factor levels in tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2022, 17(5):e0268543.

[23] MAJKA G, MAZUREK H, STRUS M, et al. Chronic bacterial pulmonary infections in advanced cystic fibrosis differently affect the level of sputum neutrophil elastase, IL-8 and IL-6[J]. *Clin Exp Immunol*, 2021, 205(3):391-405.

[24] GUPTE A N, KUMAR P, ARAÚJO-PEREIRA M, et al. Baseline IL-6 is a biomarker for unfavourable tuberculosis treatment outcomes: a multisite discovery and validation study[J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(4):2100905.

(收稿日期:2023-11-12 修回日期:2024-05-25)