

血清 IL-34 与活动性肺结核严重程度的相关性及其疗效判断价值

刘林, 蒋秋, 田冰, 赵春娥, 陈瑞华

重庆大学附属三峡医院感染科, 重庆 404000

摘要: **目的** 探讨血清 IL-34 与活动性肺结核严重程度的相关性, 并分析其对疗效的预测价值。**方法** 选择 2018 年 6 月至 2020 年 1 月在三峡医院接受治疗的活动性肺结核患者 103 例为观察组, 选择同期住院的社区获得性肺炎患者 103 例作为对照组。以双抗体夹心 ELISA 法检测 IL-34、C-反应蛋白(CRP)水平。观察组患者均给予 2HRZE/4HR 化疗方案治疗, 治疗 2 个月后进行疗效评价并分为有效组与无效组。比较不同组间 IL-34、CRP 水平及 IL-34、CRP 对活动期肺结核患者疗效的预测价值。**结果** 观察组患者血清 IL-34、CRP 水平均高于对照组 ($P<0.01$); 有空洞的肺结核患者 IL-34、CRP 水平均高于无空洞者 ($P<0.01$); ≥ 3 个肺野的肺结核患者 IL-34 与 CRP 水平均高于 <3 个肺野者 ($P<0.01$)。活动性肺结核患者 IL-34 与 CRP 水平与病灶范围均呈显著正相关关系 ($P<0.05$)。无效组患者 IL-34 与 CRP 水平均高于有效组 ($P<0.01$)。血清 IL-34、CRP 对活动性肺结核患者疗效预测的截断值分别为 46.29 pg/ml、27.93 mg/L; 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.882、0.764, 二者联合诊断的 AUC 为 0.958, 其诊断效能高于各指标单独检测 ($P<0.05$)。**结论** 活动性肺结核患者血清 IL-34、CRP 水平高于社区获得性肺炎患者, 且与肺结核严重程度呈正相关, 血清 IL-34 >46.29 pg/ml、CRP >27.93 mg/L 时提示预后不良。

关键词: 白细胞介素-34; C-反应蛋白; 活动性肺结核; 疗效预测

中图分类号: R521 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2022)08-1102-05

The correlation between serum IL-34 and the severity of active pulmonary tuberculosis and its therapeutic value

LIU Lin, JIANG Qiu, TIAN Bing, ZHAO Chun-e, CHEN Rui-hua

Department of Infectious Diseases, Three Gorges Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing 404000, China

Corresponding author: JIANG Qiu, E-mail: 305965381@qq.com

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum IL-34 and the severity of active pulmonary tuberculosis patients, and to analyze its efficacy prediction value. **Methods** From June 2018 to January 2020, 103 cases of active pulmonary tuberculosis treated in Three Gorges Hospital were selected as the observation group. 103 cases of community acquired pneumonia were selected as control group. The IL-34 and C-reactive protein(CRP) levels were detected by double-antibody sandwich ELISA. All patients in the observation group were treated with 2HRZE/4HR chemotherapy regimen. The efficacy was evaluated after 2 months of treatment, they were divided into effective group and ineffective group. The levels of IL-34 and CRP were compared between different groups. The predictive value of IL-34 and CRP on the curative effect of patients with active pulmonary tuberculosis were analyzed. **Results** The serum levels of IL-34 and CRP in observation group were higher than those in control group ($P<0.01$). The levels of IL-34 and CRP in pulmonary tuberculosis patients with cavities were higher than those without cavities ($P<0.01$); The levels of IL-34 and CRP in tuberculosis patients with ≥ 3 lung fields were higher than those with <3 lung fields ($P<0.01$). The levels of IL-34 and CRP in patients with active tuberculosis were significantly positively correlated with the extent of the lesion ($P<0.05$). The levels of IL-34 and CRP in patients with active pulmonary tuberculosis in the ineffective group were

higher than those in the effective group ($P < 0.01$). ROC analysis showed that the cut-off values of serum IL-34 and CRP for predicting the therapeutic effect of patients with active pulmonary tuberculosis were 46.29 pg/ml and 27.93 mg/L, respectively; the area under the curve (AUC) was 0.882 and 0.764 respectively. The AUC of combined diagnosis was 0.958, which was higher than that of single detection ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum IL-34 and CRP levels of patients with active pulmonary tuberculosis were higher than those of community acquired pneumonia groups, and their serum IL-34 and CRP levels were positively correlated with the severity. Serum IL-34 was greater than 46.29 pg/ml, CRP greater than 27.93 mg/L indicates poor prognosis.

Keywords: Interleukin-34; C-reactive protein; Active tuberculosis; Efficacy prediction

Fund program: Project of Chongqing Municipal Health and Family Planning Commission (ZY201703067)

结核病是因结核分枝杆菌感染而致,据统计90%以上的结核病发生于肺部,我国为全球30个结核病高发国家之一,2014年的调查结果显示我国新发肺结核人数为93万,低于印度的220万及印度尼西亚的100万,位居全球第三^[1-2]。活动性肺结核的治疗对于结核病的控制具有重要的意义,目前临床多采取影像学检查与细菌学检查结合的方法评估疗效^[3]。但细菌学检查受取样等多方面因素的影响,其阳性率不高,而影像学检查则主要在治疗后3~4周出现改变,频繁进行CT等影像学检查不仅需要高昂的费用,还可对患者造成较大的辐射伤害,因此有必要寻找更为方便、客观、安全的指标以评估活动期肺结核患者的病情严重程度及治疗效果^[4-5]。白细胞介素-34(IL-34)为一种新型细胞因子,可促进巨噬细胞的增殖、分化,同时研究证实IL-34还可促进多种炎症因子与趋化因子的分泌。目前该指标已被用于多种炎症疾病的病情判断及疗效评估,但关于IL-34在活动性肺结核中的应用研究较少^[6]。本研究旨在通过分析血清IL-34与活动性肺结核患者严重程度相关性及其疗效判断价值,以期为活动性肺结核患者的临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年6月至2020年1月在重庆大学附属三峡医院接受治疗的活动性肺结核患者103例为观察组,以性别、年龄(± 5 岁)进行1:1配对选择同期住院的社区获得性肺炎患者103例作为对照组。纳入标准:(1)观察组符合肺结核的相关诊断^[7],对照组符合社区获得性肺炎的诊断^[8];(2)观察组经胸部CT检查符合活动性肺结核的表现;(3)神志清醒,可配合检查及治疗。排除标准:(1)HIV感染者;(2)乙肝、丙肝病毒感染者;(3)恶性肿瘤患者;(4)糖尿病、高血压等慢性疾病者;(5)入组前1个月内使用免疫调节剂治疗者;(6)妊娠期及哺乳期妇女。观察组男63例,女40例;年龄

27~59(38.17 \pm 6.02)岁。对照组男63例,女40例;年龄25~61(38.46 \pm 6.11)岁。两组一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究通过医院伦理委员会审批(编号:202211)。

1.2 方法 (1)血清指标的检测:入组后抽取空腹外周静脉血3ml,离心15min后分取血清,置-80℃冰箱中保存待测。检测前在室温变融后以双抗体夹心ELISA法检测IL-34、C反应蛋白(CRP)水平,试剂盒购于武汉优尔生科技股份有限公司。(2)观察组患者根据影像学检查有无空洞分为空洞组与非空洞组,并比较两组患者IL-34、CRP水平。根据病灶范围分为 ≥ 3 个肺野组与 < 3 个肺野组,比较两组患者IL-34、CRP水平,并对IL-34、CRP与病灶范围进行相关性分析。(3)观察组患者在入组后均给予2HRZE/4HR(强化期:异烟肼,利福平,吡嗪酰胺和乙胺丁醇,顿服,2个月。巩固期:异烟肼,利福平,隔日1次,4个月)化疗方案治疗,在治疗2个月后进行疗效评价^[9],标准如下:①有症状者治疗后症状得到缓解;②影像学检查显示病灶吸收1/2及以上;③病灶吸收不足1/2;④空洞直径缩小1/2以上为缩小;⑤空洞增大或缩小不足原直径1/2。符合上述①+②、③中的一项与④、⑤中的一项即认为治疗有效。根据2个月后治疗效果分为有效组与无效组,比较两组患者IL-34、CRP水平,并分析IL-34、CRP对活动期肺结核患者疗效预测价值。

1.3 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行数据分析。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;相关性分析采用Pearson相关系数法;以ROC曲线分析IL-34、CRP水平对活动性肺结核治疗效果的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清IL-34与CRP水平对比 观察组患者血清IL-34与CRP水平均高于对照组,差异有统计学意义

($P < 0.01$); 空洞组活动性肺结核患者 IL-34 与 CRP 水平均高于非空洞组 ($P < 0.01$); ≥ 3 个肺野组活动性肺结核患者 IL-34 与 CRP 水平均高于 < 3 个肺野组 ($P < 0.01$)。见表 1、表 2。

2.2 活动性肺结核患者 IL-34、CRP 水平与病灶范围的相关性 相关性分析结果显示,活动性肺结核患者 IL-34、CRP 水平与病灶范围呈显著正相关关系 ($r = 0.731, P = 0.014; r = 0.688, P = 0.009$)。

2.3 不同治疗效果活动性肺结核患者 IL-34、CRP 水平对比 无效组活动性肺结核患者 IL-34 与 CRP 水平均高于有效组 ($P < 0.01$)。见表 3。

2.4 ROC 分析 血清 IL-34、CRP 对活动性肺结核患者治疗效果预测的截断值分别为 46.29 pg/ml、27.93 mg/L,曲线下面积 (AUC) 分别为 0.882、0.764; 联合诊断 (指联合检测时 IL-34、CRP 其中 1 个指标高于截断值即预测预后不良) 的 AUC 为 0.958,联合检测诊断效能高于 IL-34、CRP 单独检测 ($Z = 2.054, 2.662, P = 0.040, 0.009$)。见图 1、表 4。

表 1 两组调查对象血清 IL-34 与 CRP 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum IL-34 and CRP levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-34 (pg/ml)	CRP (mg/L)
对照组	103	31.03±5.88	23.88±5.65
观察组	103	53.19±6.95	31.09±6.82
<i>t</i> 值		24.704	8.262
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

表 2 有无空洞、不同病灶范围活动性肺结核患者 IL-34 及 CRP 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of IL-34 and C-reactive protein levels in patients with active pulmonary tuberculosis with or without cavities and different lesion ranges ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-34 (pg/ml)	CRP (mg/L)
空洞组	40	62.01±7.88	39.28±7.94
非空洞组	63	47.59±6.95	25.89±6.98
<i>t</i> 值		9.740	8.992
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001
<3 个肺野组	38	38.24±6.81	25.24±7.35
≥ 3 个肺野组	65	61.93±8.25	34.51±8.02
<i>t</i> 值		14.962	5.834
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

表 3 不同治疗效果活动性肺结核患者 IL-34 及 CRP 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of IL-34 and C-reactive protein levels in different treatment effects group ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-34 (pg/ml)	CRP (mg/L)
有效组	78	41.19±7.35	25.34±7.35
无效组	25	90.63±8.11	49.03±8.02
<i>t</i> 值		30.881	14.909
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

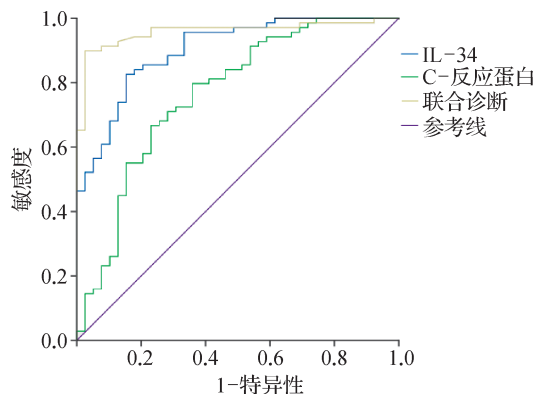


图 1 ROC 分析结果

Fig. 1 ROC analysis results

表 4 ROC 分析

Tab. 4 ROC analysis

指标	AUC(95%CI)	<i>P</i> 值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
IL-34	0.882(0.841~0.949)	0.013	71.8	71.9
CRP	0.764(0.668~0.865)	0.008	62.5	68.8
联合检测	0.958(0.907~0.992)	0.016	82.1	68.8

3 讨论

肺结核患者根据其病情严重程度的不同可有乏力、低热、咳嗽、胸闷等表现,若得不到及时有效的治疗患者可出现咳血、呼吸困难等表现,该病的预后多较差且具有极强的传染性,可对患者自身及其周边人群的生命安全造成严重的危害^[10]。结核病的免疫机制复杂,多项研究证实细胞因子在结核病的发生、发展过程中发挥着重要的作用^[11]。结核分枝杆菌为胞内寄生菌的一种,在机体感染结核分枝杆菌后体内 T 淋巴细胞介导的单核细胞、巨噬细胞在病灶周围大量聚集而增强细胞免疫以杀灭结核分枝杆菌,但同时被激活的淋巴细胞还易导致变态反应,使机体炎症反应加剧而引起组织损伤^[12]。因此免疫激活及炎症反应在机体抵抗分枝杆菌感染过程中均发挥着重要的作用,检测患者循环中相关细胞因子水平的变化不仅可反映上述反应,还可为患者的病情评估及预后预测^[13]。

IL-34 为本世纪初才被发现的细胞因子,在生理环境下,IL-34 主要作为朗格汉斯细胞及小胶质细胞的调节因子而在表皮及神经系统中表达^[14]。在病理条件下,IL-34 已被证实可通过多种特定的信号传导通路参与心血管疾病、炎症性肠病等基本的炎症反应及免疫调节^[15]。目前关于 IL-34 在结核病患者应用方面的研究较少,因此本研究通过分析血清 IL-34 与活动性肺结核患者严重程度相关性及其疗效判断价值,以期为该病的临床诊治提供参考,结果显示,观察

组患者血清 IL-34、CRP 水平均高于对照组,空洞组活动性肺结核患者 IL-34 与 CRP 水平均高于非空洞组,≥3 个肺野组活动性肺结核患者 IL-34、CRP 水平均高于<3 个肺野组;且相关性分析结果显示,活动性肺结核患者 IL-34、CRP 水平与病灶范围分别均呈显著正相关关系,提示血清 IL-34 与 CRP 水平均可用于反映活动性肺结核患者的病情严重程度。CRP 为急性时相反应蛋白的一种,在健康人体内 CRP 水平较低,但当机体感染病原微生物、受伤、炎症或受到肿瘤破坏时均可引起其水平的升高^[16-17]。CRP 对活动性肺结核患者预后预测的敏感度及特异度均较低,可能 CRP 在急性创伤等非结核分枝杆菌感染所引起的炎症性反应中均可明显升高,因此该指标用于活动性肺结核预后评估的价值有限^[18]。IL-34 与集落刺激因子-1 受体、多配体蛋白聚糖-1 及蛋白酪氨酸磷酸酶- ζ 受体结合而衍生出多样有益的效应^[19]。在结核杆菌感染过程中可分泌出一系列的效应分子对宿主的巨噬细胞进行调控,干扰并逃逸宿主免疫,蛋白酪氨酸磷酸酶是起免疫的重要蛋白酶之一,IL-34 水平的升高可与蛋白酪氨酸磷酸酶- ζ 受体结合而促进蛋白酪氨酸磷酸酶,这可能是血清 IL-34 水平对活动性肺结核患者预后预测价值较高的原因之一。将 CRP 与 IL-34 联合检测可综合多方面的信息而提高预后预测效能^[20]。

综上所述,活动性肺结核患者血清 IL-34、CRP 水平均高于社区获得性肺炎患者,且二者与严重程度呈正相关关系,血清 IL-34 > 46.29 pg/ml、CRP > 27.93 mg/L 时提示预后不良。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 汪德华,付军,陈娜,等. 2008—2018 年南昌市肺结核病的流行病学特征分析[J]. 南昌大学学报(医学版), 2021, 61(1): 69-72, 87. Wang DH, Fu J, Chen N, et al. Epidemiological characteristics of tuberculosis in Nanchang, 2008—2018[J]. J Nanchang Univ Med Sci, 2021, 61(1): 69-72, 87.
- [2] ElAssal G, Osman N, Darwish HEH. Correlation between serum adenosine deaminase and cancer antigen 125 in assessment of severity of active pulmonary tuberculosis [J]. Egypt J Chest Dis Tuberc, 2018, 67(3): 312.
- [3] Kumar NP, Moideen K, Nancy A, et al. Plasma chemokines are biomarkers of disease severity, higher bacterial burden and delayed sputum culture conversion in pulmonary tuberculosis[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 18217.
- [4] 侯丽,赖辉,何兴,等. GBP5、miR-223 在肺结核外周血单个核细胞中的表达及其临床意义[J]. 热带医学杂志, 2021, 21(3): 287-290. Hou L, Lai H, He X, et al. Expression of GBP5 and miR-223 in peripheral blood mononuclear cells of tuberculosis and their clinical significance[J]. J Trop Med, 2021, 21(3): 287-290.
- [5] 牛俊梅,李振魁,张边防,等. 糖尿病合并肺结核与单纯肺结核患者血清细胞因子水平、临床疗效和转归比较[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(2): 245-248. Niu JM, Li ZK, Zhang BF, et al. Comparison and correlation of serum cytokine, clinical efficacy and prognosis between diabetic patients complicated with pulmonary tuberculosis and simple pulmonary tuberculosis[J]. J Trop Med, 2020, 20(2): 245-248.
- [6] 杨小乔,梁彪,叶丽芳,等.慢性萎缩性胃炎 Hp 感染患者胃黏膜形态及 IL-34、PLR 水平探讨[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(11): 1854-1857, 1861. Yang XQ, Liang B, Ye LF, et al. Study on gastric mucosal morphology and IL-34 and PLR levels in patients with Helicobacter pylori infection in chronic atrophic gastritis[J]. J Mol Diagn Ther, 2021, 13(11): 1854-1857, 1861.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 肺结核诊断标准: WS 288—2017[S]. 北京: 中国标准出版社, 2017. Ministry of Health of the People's Republic of China. Diagnostic Criteria for Tuberculosis: WS 288—2017 [S]. Beijing: Standards Press of China, 2017.
- [8] 中国医师协会急诊医师分会, 中国急性感染联盟. 2015 年中国急诊社区获得性肺炎临床实践指南[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(12): 1324-1344. Emergency Physician Branch of Chinese Medical Doctor Association, China Acute Infection Alliance. 2015 Clinical practice guidelines for community-acquired pneumonia in China's emergency department[J]. Chin J Emerg Med, 2015, 24(12): 1324-1344.
- [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. Chinese Medical Association, Journal of Chinese Medical Association, General Practice Branch of Chinese Medical Association, et al. Guideline for primary care of pulmonary tuberculosis (2018) [J]. Chin J Gen Pract, 2019, 18(8): 709-717.
- [10] Murthy SE, Chatterjee F, Crook A, et al. Pretreatment chest X-ray severity and its relation to bacterial burden in smear positive pulmonary tuberculosis[J]. BMC Med, 2018, 16(1): 73.
- [11] Jones TPW, Dabbak S, Mandal I, et al. P161 Blood neutrophil count at 1 month of treatment predicts the radiological severity of post-tuberculous lung disease[J]. Thorax, 2021, 76(Suppl 1): 176-179.
- [12] Feng JY, Su WJ, Pan SW, et al. Role of TREM-1 in pulmonary tuberculosis patients-analysis of serum soluble TREM-1 levels[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 8223.
- [13] 方刚,顾小燕,尹小芳. 母牛分枝杆菌菌苗辅助抗结核方案治疗肺结核对患者免疫功能及疾病转归的影响[J]. 中国临床研究, 2020, 33(4): 501-504. Fang G, Gu XY, Yin XF. Effect of anti-tuberculosis regimen supplemented with mycobacterium vaccae vaccine on immune function and prognosis in patients with pulmonary tuberculosis [J]. Chin J Clin Res, 2020, 33(4): 501-504.