

血清嗜酸性粒细胞趋化因子、人 β -防御素-1 对活动性肺结核的鉴别诊断价值及与临床疗效的关系研究

邱国院¹, 冯 静¹, 龚成丽¹, 代诗琼², 冷文华³, 杨文娟¹

基金项目: 四川省医学科研课题(编号:S2020371)

作者单位: 1. 攀枝花市中心医院检验科, 四川 617000; 2. 攀枝花市中心医院全科医学科, 四川 617000; 3. 攀枝花市中心医院呼吸及危重症医学科, 四川 617000

第一作者: 邱国院, 大学本科, 医学学士, 主管检验师, 研究方向: 生化检验与临床疾病诊断。E-mail: cdaq056@163.com

通信作者: 杨文娟, 医学硕士, 副主任技师, 研究方向: 生化检验与临床疾病诊断。E-mail: 282586045@qq.com

[摘要] **目的** 探讨血清嗜酸性粒细胞趋化因子(Eot)、人 β -防御素-1(hBD-1)对活动性肺结核(ATB)的鉴别诊断价值,并分析二者与临床疗效的关系。**方法** 选取2020年3月至2022年10月攀枝花市中心医院收治的162例ATB患者(ATB组),另选取同期81名体检健康者(健康组)及81例潜伏结核感染(LTBI)者(LTBI组),检测并比较三组血清Eot、hBD-1水平,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析其对LTBI与ATB的鉴别诊断价值。ATB组患者均予2HRZE/4HR方案治疗,根据疗效分为有效组与无效组,比较两组血清Eot、hBD-1水平。采用多因素logistic回归分析影响ATB患者疗效的危险因素。采用ROC曲线分析血清Eot、hBD-1对疗效的预测价值。**结果** ATB组、LTBI组血清Eot水平高于健康组,hBD-1水平低于健康组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ATB组血清Eot水平高于LTBI组,hBD-1水平低于LTBI组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,血清Eot、hBD-1水平均具有鉴别诊断LTBI与ATB的价值($P < 0.05$),且两指标联合的鉴别诊断效能更优[AUC(95%CI) = 0.834(0.696 ~ 0.969), $P < 0.001$],灵敏度和特异度分别为83.33%、82.72%。162例ATB患者治疗有效率为76.54%(124/162),治疗无效率为23.46%(38/162)。无效组有吸烟史、合并空洞及Eot水平均显著高于有效组($P < 0.05$),hBD-1水平显著低于有效组($P < 0.05$)。多因素logistic回归分析结果显示,有吸烟史、合并空洞、较高的Eot水平及较低的hBD-1水平是ATB治疗无效的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,血清Eot、hBD-1水平均能有效预测ATB患者的疗效($P < 0.05$),且两指标联合的预测效能更优[AUC(95%CI) = 0.842(0.720 ~ 0.940), $P < 0.001$],灵敏度和特异度分别为81.58%、82.26%。**结论** ATB患者血清Eot水平升高、hBD-1水平下降有助于鉴别LTBI与ATB,且较高的Eot水平、较低的hBD-1水平是ATB患者治疗无效的独立危险因素,血清Eot、hBD-1联合检测对于预测ATB患者疗效具有较高的参考价值。

[关键词] 活动性肺结核; 嗜酸性粒细胞趋化因子; 人 β -防御素-1; 诊断; 疗效

[中图分类号] R 52 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2024)01-0052-07

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2024.01.10

A study on the value of serum eotaxin and human β -defensin-1 in the differential diagnosis of active pulmonary tuberculosis and their relationship with clinical efficacy QIU Guoyuan¹, FENG Jing¹, GONG Chengli¹, DAI Shiqiong², LENG Wenhua³, YANG Wenjuan¹. 1. Department of Clinical Laboratory, Panzhihua Central Hospital, Sichuan 617000, China; 2. Department of General Medicine, Panzhihua Central Hospital, Sichuan 617000, China; 3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Panzhihua Central Hospital, Sichuan 617000, China

[Abstract] **Objective** To explore the value of serum eotaxin(Eot) and human β -defensin-1(hBD-1) in the differential diagnosis of active pulmonary tuberculosis(ATB), and to analyze the relationship between them and clinical efficacy. **Methods** A total of 162 ATB patients admitted to Panzhihua Central Hospital from March 2020 to October 2022 were selected(ATB group), and 81 healthy individuals undergoing physical examination(healthy group) and 81 patients with latent tuberculosis infection(LTBI group) were selected during the same period. Serum Eot and hBD-1 levels were

detected and compared among the three groups. Receiver operating characteristic(ROC) curve was used to analyze their differential diagnostic value for LTBI and ATB. All the patients in the ATB group were treated with 2HRZE/4HR regimen, and these patients were divided into effective group and ineffective group according to their clinical efficacy, and the serum Eot and hBD-1 levels were compared between the two groups. The risk factors affecting the efficacy of the ATB patients were analyzed using multivariate logistic regression analysis. The predictive value of serum Eot and hBD-1 for efficacy were analyzed using ROC curve. **Results** The levels of serum Eot in the ATB group and the LTBI group were higher than those in the healthy group, and the levels of serum hBD-1 in the ATB group and the LTBI group were lower than those in the healthy group, and the differences were significant($P < 0.05$). The levels of serum Eot in the ATB group were higher than those in the LTBI group, and the levels of serum hBD-1 in the ATB group were lower than those in the LTBI group, and the differences were significant($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the levels of serum Eot and hBD-1 had the differential diagnostic value for LTBI and ATB($P < 0.05$), and the combination of the two indicators had better differential diagnostic efficacy[$AUC(95\% CI) = 0.834(0.696-0.969)$, $P < 0.001$], with sensitivity and specificity being 83.33% and 82.72%, respectively. In the 162 patients with ATB, the effective rate was 76.54% (124/162) and the ineffective rate was 23.46% (38/162). Smoking history, tuberculosis complicated with tuberculous cavity and the levels of Eot in the ineffective group were significantly higher than those in the effective group($P < 0.05$), and the levels of hBD-1 in the ineffective group were significantly lower than those in the effective group($P < 0.05$). The results of multivariate logistic regression analysis showed that smoking history, tuberculosis complicated with tuberculous cavity, higher level of Eot and lower level of hBD-1 were independent risk factors for ineffective treatment of ATB($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that both serum Eot and hBD-1 levels could effectively predict the efficacy of the ATB patients($P < 0.05$), and the combined predictive efficacy of the two indicators was better[$AUC(95\% CI) = 0.842(0.720-0.940)$, $P < 0.001$], with sensitivity and specificity being 81.58% and 82.26%, respectively. **Conclusion** Increased serum Eot levels and decreased hBD-1 levels in ATB patients are helpful to distinguish LTBI from ATB, and higher Eot levels and lower hBD-1 levels are independent risk factors for ineffective treatment in the ATB patients. The combined detection of serum Eot and hBD-1 has a higher reference value in predicting the efficacy of the ATB patients.

[**Key words**] Active pulmonary tuberculosis; Eotaxin; Human β -defensin-1; Diagnosis; Efficacy

活动性肺结核(active pulmonary tuberculosis, ATB)是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)引起的肺部疾病,临床表现为发热、乏力、咳嗽、咳痰或咯血等,ATB 处于活动期时具有较强的传染性^[1]。潜伏结核感染(latent tuberculosis infection, LTBI)同样由 MTB 引起,但 X 线显示胸片正常或无明显临床症状,无传染性^[2]。由于 LTBI 与 ATB 治疗方案不同,二者需要进行有效鉴别。临床常用的鉴别诊断方法中,痰涂片检测便捷,但灵敏度不理想,阳性率仅为 30% 左右;MTB DNA 检测易受到标本取材不当、聚合酶链式反应抑制物等影响,漏诊率较高^[3]。而血清学指标因具有无创、客观、简便等优势,在多种疾病的诊断、指导治疗中意义重大。因此,寻找灵敏、高效地鉴别 ATB、LTBI 的血清学指标对指导 MTB 感染的治疗具有重要意义。炎性渗出是结核病的主要病理变化,MTB 感染初期,结核菌入侵并诱导巨噬细胞发挥免疫调节作用,分泌细胞因子并大量释放炎症因子^[4]。嗜酸性粒细胞趋化因子(eotaxin, Eot)是由支气管、肺表皮细胞分泌的一种细胞因子,对白细胞

具有明显的激活、趋化作用^[5]。有报道指出,Eot 在血液透析合并 LTBI 患者全血中表达水平升高,提示 Eot 参与 LTBI 的发生与发展^[6]。人 β -防御素-1(human β -defensin-1, hBD-1)属于抗菌肽,参与免疫应答反应,是机体防御系统的重要部分,同时具有明显的抗菌作用^[7]。Sharma 等^[8]研究发现,hBD-1 对于肉芽肿内休眠的分枝杆菌具有明显的杀伤作用。上述研究提示 Eot、hBD-1 与 MTB 感染、免疫炎症反应密切相关。本研究旨在分析 Eot、hBD-1 对 ATB 的鉴别诊断价值以及二者与临床疗效的关系,以期对 ATB 的诊治提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2020 年 3 月至 2022 年 10 月攀枝花市中心医院收治的 162 例 ATB 患者作为 ATB 组,另选取同期本院 81 名体检健康者作为健康组以及 81 例 LTBI 患者作为 LTBI 组。三组基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1,具有可比性。本研究获攀枝花市中心医院医学伦理委员会批准(批号:2020ZXYEC-052-13),研究对象签署知情同意书。

表 1 三组基线资料比较[($\bar{x} \pm s$), $n(\%)$]

组 别	例数	性别		年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	合并症			
		男	女			高血压	糖尿病	冠心病	高脂血症
ATB 组	162	103 (63. 58)	59 (36. 42)	42. 97 ± 6. 82	22. 82 ± 1. 48	56 (34. 57)	37 (22. 84)	19 (11. 73)	28 (17. 28)
LTBI 组	81	52 (64. 20)	29 (35. 80)	43. 59 ± 6. 72	22. 56 ± 1. 41	31 (38. 27)	25 (30. 86)	10 (12. 35)	21 (25. 93)
健康组	81	49 (60. 49)	32 (39. 51)	44. 05 ± 6. 46	23. 06 ± 1. 62	—	—	—	—
F/χ^2		0. 311		0. 746	2. 236	0. 322	1. 830	0. 020	2. 505
P		0. 577		0. 475	0. 109	0. 570	0. 176	0. 889	0. 113

注: BMI 为体质质量指数(body mass index)

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 年龄 18 ~ 70 岁。 (2) ATB 患者符合《肺结核基层诊疗指南(2018 年)》^[9] 中关于 ATB 的诊断标准, 且经胸部 CT 或 X 线片、痰涂片培养、结核菌培养等检查确诊。 (3) LTBI 患者符合《潜伏结核感染管理指南》^[10] 中的诊断标准: 经临床症状及体征检查排除 ATB, 再进行 γ 干扰素释放试验(interferon gamma release assay, IGRA) 或结核菌素皮肤试验(tuberculin skin test, TST), IGRA 或 TST 阳性患者胸部 X 线显示无异常, 则诊断为 LTBI。 (4) 健康组体检结果正常, 排除 ATB、LTBI 等肺部疾病, 自述无明显不适。 排除标准: (1) 存在结核病史或发生结核菌耐药者。 (2) 入组前进行过 ATB 相关治疗者。 (3) 入组前进行过抗菌或抗病毒治疗者。 (4) 患有自身免疫性疾病者。 (5) 患有恶性肿瘤者。 (6) 处于孕期或哺乳期者。 (7) 患有其他肺部疾病者。 (8) 合并人类免疫缺陷病毒感染。 (9) 患有认知功能障碍者。 (10) 合并肺外结核者。

1.3 资料收集 通过医院电子病历系统收集 ATB 患者的资料, 包括 (1) 一般资料: 性别、年龄、BMI、合并症(高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症)、肺结核患者密切接触史、吸烟史、饮酒史。 (2) 治疗前临床特征资料: 临床症状(包括发热、乏力、咳嗽、咳痰或咯血等)、肺结核分类(原发性肺结核、血行散播性肺结核、继发性肺结核、气管支气管结核及结核性胸膜炎)、合并空洞情况、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、白蛋白(albumin, ALB) 水平。 (3) 患者入院时痰涂片培养结果。 (4) 患者治疗期间出现的药物不良反应, 包括胃肠道反应、肝功能异常、皮疹及药物热等。

1.4 血清 Eot、hBD-1 水平检测 患者于治疗前(健康组于体检时)采集空腹肘静脉血 4 mL, 以 2 500 r/min 离心 15 min 后取血清, -80 ℃ 保存备检。采用酶联免疫吸附试验测定血清 Eot、hBD-1 水平, 试剂盒均购自武汉艾美捷科技有限公司, 实验操作严格按照试剂盒使用说明书进行。

1.5 治疗方法 对 ATB 患者采用《肺结核基层诊疗指南(2018 年)》^[9] 推荐的方案进行强化期及巩固期治疗, 即 2HRZE/4HR: 强化期为 2 个月, 服用异烟肼(国药准字 H21022350, 沈阳红旗制药有限公司) 0. 3 g/d、利福平(国药准字 H11020094, 华润赛科药业有限责任公司) 0. 45 g/d、吡嗪酰胺(国药准字 H44021711, 广州康和药业有限公司) 0. 75 g/d 及乙胺丁醇(国药准字 H41023299, 天方药业有限公司) 0. 75 g/d, 1 次/d; 巩固期为 4 个月, 服用异烟肼 0. 3 g/d、利福平 0. 45 g/d, 1 次/d。总疗程为 6 个月, 临床可根据痰涂片结果调整强化期时间(总疗程不变)。

1.6 疗效评估 通过门诊复查的方式对患者进行随访, 每个月复查 1 次。从治疗开始时随访, 至完成 6 个月的疗程时结束随访, 根据患者 6 个月后的痰涂片培养结果评估患者疗效^[9]: (1) 痊愈。发热、乏力、咳嗽、咳痰或咯血等症状消失, X 线胸片显示病灶基本吸收; 痰涂片培养阴性(简称涂阴) 患者的痰涂片培养结果为阴性; 痰涂片培养阳性(简称涂阳) 患者, 连续 2 次痰涂片培养结果均为阴性(最后一次为治疗完成后)。 (2) 改善。临床症状明显改善, X 线胸片显示病灶吸收 $\geq 1/2$; 涂阴患者的痰涂片培养结果为阴性; 涂阳患者最后一次痰涂片培养结果为阴性。 (3) 无效。临床症状改善不明显, X 线胸片显示病灶吸收 $< 1/2$; 涂阴患者的痰涂片培养结果为阴性或阳性; 涂阳患者治疗完成后痰涂片培养结果仍为阳性。将治疗后痊愈及改善的患者纳入有效组, 无效、死亡患者纳入无效组, 失访患者进行特别标记。

1.7 统计学方法 应用 SPSS 26. 0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 以 LSD- t 检验进行组间两两比较。计数资料以例数(百分率)[$n(\%)$] 表示, 组间比较采用 χ^2 检验(或校正 χ^2 检验)。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 Eot、hBD-1 水

平对 ATB 的鉴别诊断价值和 ATB 疗效的预测价值。采用多因素 logistic 回归分析影响 ATB 患者疗效的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清 Eot、hBD-1 水平比较 ATB 组、LTBI 组血清 Eot 水平高于健康组,hBD-1 水平低于健康组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ATB 组血清 Eot 水平高于 LTBI 组,hBD-1 水平低于 LTBI 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 三组血清 Eot、hBD-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	Eot(ng/L)	hBD-1(μmol/L)
ATB 组	162	316.05 ± 42.36 ^{ab}	9.02 ± 1.53 ^{ab}
LTBI 组	81	185.19 ± 22.46 ^a	11.24 ± 1.86 ^a
健康组	81	90.62 ± 12.56	22.74 ± 3.01
<i>F</i>		1376.881	1222.713
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与健康组比较,^a $P < 0.05$;与 LTBI 组比较,^b $P < 0.05$

2.2 血清 Eot、hBD-1 水平对 LTBI 与 ATB 的鉴别诊断效能 ROC 曲线分析结果显示,血清 Eot、hBD-1 水平平均具有鉴别诊断 LTBI 与 ATB 的价值($P < 0.05$),且两指标联合的鉴别诊断效能更优[$AUC(95\%CI) = 0.834(0.696 \sim 0.969)$, $P < 0.001$],灵敏度和特异度分别为 83.33%、82.72%,见表 3、图 1。

2.3 治疗有效组与无效组临床资料比较 162 例 ATB 患者随访期间未发生失访,其中治疗有效者 124 例(有

效组),治疗有效率为 76.54%,治疗无效者 38 例(无效组),治疗无效率为 23.46%。两组性别、年龄、BMI、合并症、肺结核患者密切接触史、饮酒史、临床症状、肺结核分类、入院时痰涂片培养结果、治疗期间药物不良反应、Hb 及 ALB 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。无效组有吸烟史、合并空洞及 Eot 水平均高于有效组,hBD-1 水平低于有效组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 3 血清 Eot、hBD-1 水平鉴别诊断 LTBI 与 ATB 的 ROC 曲线分析结果

指 标	AUC(95% CI)	<i>P</i>	最佳截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
血清 Eot	0.700 (0.440 ~ 0.962)	<0.001	220 ng/L	68.52	71.60
血清 hBD-1	0.745 (0.552 ~ 0.922)	<0.001	16 μmol/L	74.69	72.84
两指标联合	0.834 (0.696 ~ 0.969)	<0.001	—	83.33	82.72

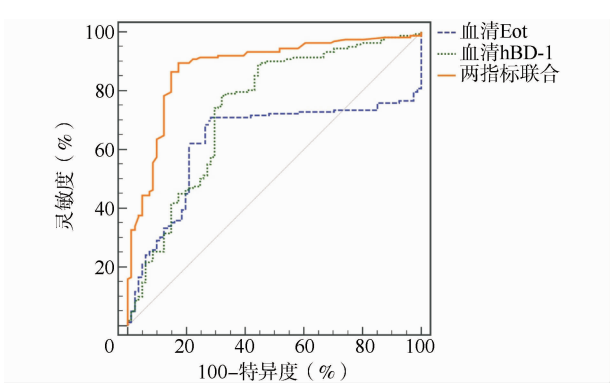


图 1 血清 Eot、hBD-1 水平鉴别诊断 LTBI 与 ATB 的 ROC 曲线图

表 4 治疗有效组与无效组临床资料比较[($\bar{x} \pm s$), $n(\%)$]

组 别	例数	性别		年龄 (岁)	BMI(kg/m ²)		合并症				肺结核患者 密切接触史
		男	女		<18.5	≥18.5	高血压	糖尿病	冠心病	高脂血症	
有效组	124	81(65.32)	43(34.68)	45.46 ± 6.13	34(27.42)	90(72.58)	39(31.45)	30(24.19)	13(10.48)	19(15.32)	33(26.61)
无效组	38	22(57.89)	16(42.11)	46.03 ± 5.86	15(39.47)	23(60.53)	17(44.74)	12(31.58)	6(15.79)	9(23.68)	15(39.47)
χ^2/t		0.693		0.507	2.003		2.270	0.826	0.361	1.422	2.307
<i>P</i>		0.405		0.613	0.157		0.132	0.363	0.548	0.233	0.129

组 别	例数	吸烟史	饮酒史	临床症状(种)		肺结核分类				
				≥4	<4	原发性肺结核	血行散播性肺结核	继发性肺结核	气管支气管结核	结核性胸膜炎
有效组	124	31(25.00)	36(29.03)	54(43.55)	70(56.45)	32(25.81)	19(15.32)	51(41.13)	13(10.48)	9(7.26)
无效组	38	16(42.11)	13(34.21)	22(57.89)	16(42.11)	9(23.68)	3(7.89)	16(42.11)	4(10.53)	6(15.79)
χ^2/t		4.132	0.370	2.404		3.527				
<i>P</i>		0.042	0.543	0.121		0.474				

续表

组 别	例数	治疗期间药物不良反应				入院时痰涂片培养结果		合并空洞
		胃肠道反应	肝功能异常	皮疹	药物热	阴性	阳性	
有效组	124	9(7.26)	5(4.03)	3(2.42)	5(4.03)	28(22.58)	96(77.42)	40(32.26)
无效组	38	5(13.16)	4(10.53)	2(5.26)	3(7.89)	6(15.79)	32(84.21)	22(57.89)
χ^2/t		0.644	1.264	0.123	0.285		0.809	8.092
P		0.422	0.261	0.726	0.594		0.368	0.004

组 别	例数	Hb(g/L)		ALB(g/L)		Eot (ng/L)	hBD-1 (μ mol/L)
		<120	≥ 120	<35	≥ 35		
有效组	124	69(55.65)	55(44.35)	65(52.42)	59(47.58)	240.24 $\pm$ 32.46	24.76 $\pm$ 3.24
无效组	38	23(60.53)	15(39.47)	25(65.79)	13(34.21)	391.26 $\pm$ 52.26	16.15 $\pm$ 2.79
χ^2/t		0.282		2.106		16.846	14.780
P		0.595		0.147		<0.001	<0.001

2.4 影响 ATB 患者疗效的多因素 logistic 回归分析结果 将表 4 中差异有统计学意义的指标作为自变量,以 ATB 患者治疗 6 个月后的疗效作为因变量(无效=1,有效=0)进行多因素 logistic 回归分析,结果显示吸烟史、合并空洞、血清 Eot 水平上升及 hBD-1 水平下降是促进 ATB 患者治疗无效的独立危险因素($P<0.05$),见表 5。

表 5 影响 ATB 患者疗效的多因素 logistic 回归分析结果

因 素	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95% CI)
吸烟史	0.542	0.202	7.222	0.007	1.719 (1.158~2.553)
合并空洞	0.502	0.134	13.976	<0.001	1.652 (1.270~2.149)
血清 Eot	0.019	0.005	12.178	<0.001	1.019 (1.008~1.030)
血清 hBD-1	0.497	0.116	14.253	<0.001	1.435 (1.164~1.952)

2.5 血清 Eot、hBD-1 水平对 ATB 患者疗效的预测价值 以无效组($n=38$)为阳性样本,以有效组($n=124$)为阴性样本,进行 ROC 曲线分析。结果显示,血清 Eot、hBD-1 水平均能有效预测 ATB 患者的疗效($P<0.05$),且两指标联合的预测效能更优[$AUC(95\%CI)=0.842(0.720\sim0.940)$, $P<0.001$],灵敏度和特异度分别为 81.58%、82.26%,见表 6、图 2。

表 6 血清 Eot、hBD-1 水平预测 ATB 患者疗效的 ROC 曲线分析结果

指 标	AUC(95% CI)	P	最佳 截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
血清 Eot	0.713 (0.510~0.923)	<0.001	320 ng/L	71.05	69.35
血清 hBD-1	0.731 (0.484~0.951)	<0.001	20 μ mol/L	71.05	73.39
两指标联合	0.842 (0.720~0.940)	<0.001	—	81.58	82.26

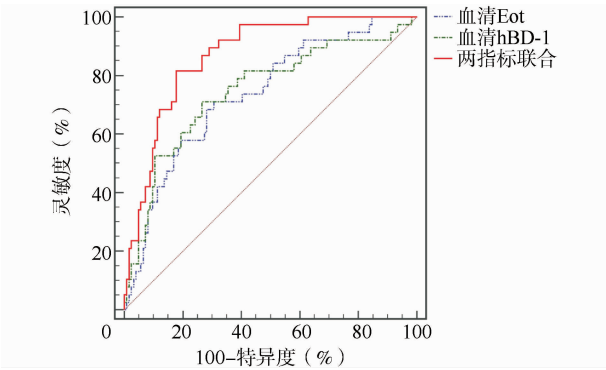


图 2 血清 Eot、hBD-1 水平预测 ATB 患者疗效的 ROC 曲线图

3 讨论

3.1 ATB 是目前发病率较高的传染性疾病,研究发现,炎性渗出、增生及干酪样坏死是 ATB 的基本病理特征,可能会形成肺部空洞或发生液化,经支气管传播引起新的病灶,增加治疗难度^[11]。MTB 是引发 ATB 的直接原因,MTB 入侵呼吸道后,机体免疫系统,如巨噬细胞,能够有效识别并清除 MTB,但 MTB 也能降低巨噬细胞对刺激应答的敏感性,从而逃避免疫监视,使自身能够大量繁殖,最终导致肺部病变^[12]。LTBI 同样是由 MTB 引起,但多数 MTB 处于休眠状态,与免疫反应保持动态平衡,若该平衡被打破,则会转为 ATB,具有传染性^[13]。因此,有效鉴别 LTBI 与 ATB,对于预防 LTBI 的传播意义重大。目前临床主要采用痰涂片、分离培养、IGRA、TST 等方法对 LTBI、ATB 进行鉴别。痰涂片法阳性率较低,分离培养法培养周期长,易受到 MTB 数量及存活情况的影响,特异度较低,不利于 LTBI、ATB 的及时鉴别诊断及针对性治疗^[14]。IGRA、TST 能够在一定程度上弥补痰涂片阳性率较低、分离培养周期长的不足,但 IGRA、TST 无法确定 MTB 是否处于活动期^[15]。因此,近年来临床致力于寻找有效鉴别 LTBI、ATB 的标志物,及时、

准确的诊断对于 LTBI、ATB 的治疗效果具有积极作用。

3.2 本研究结果显示,ATB 组、LTBI 组血清 Eot 水平高于健康组,hBD-1 水平低于健康组;ATB 组血清 Eot 水平高于 LTBI 组,hBD-1 水平低于 LTBI 组,提示 Eot、hBD-1 可能参与 ATB 的发生与发展。Eot 是一种具有选择性的趋化因子,Anuradha 等^[16]研究认为消瘦的 LTBI 患者 Eot 水平显著降低,提示 Eot 参与 LTBI 的发生与发展。hBD-1 是一种内源性抗微生物肽,主要由上皮细胞分泌,其抗微生物作用及免疫调节作用在呼吸系统疾病中至关重要。Pohorielova 等^[17]研究指出结核病患者 hBD-1 水平明显升高,可用于评估肺结核的严重程度。当患者遭到 MTB 入侵后,机体分泌大量 hBD-1,激活细胞免疫,并发挥自身防御作用,杀死 MTB^[8]。同时,MTB 的入侵会使 Eot 诱导巨噬细胞释放大量炎性介质,并沉积大量阳离子蛋白,促使 Eot 与嗜酸性粒细胞表面的受体特异性结合,促进嗜酸性粒细胞炎性聚集,介导肺部炎性病变,增加 ATB 的发生风险^[18-19]。LTBI 组、ATB 组患者血清 Eot、hBD-1 水平均存在显著差异,本研究 ROC 曲线分析结果提示血清 Eot、hBD-1 联合检测可用于临床对 ATB 进行有效鉴别,提高 ATB 诊断的准确性,减少误诊、漏诊等情况的发生。

3.3 本研究中 162 例 ATB 患者经过 6 个月的治疗后,治疗有效者 124 例,治疗无效者 38 例,表明仍有部分患者治疗效果较差,若提前掌握影响 ATB 患者疗效的因素,有效提高 ATB 患者的治疗效果,则能改善患者预后。本研究 logistic 回归分析结果显示,有吸烟史、合并空洞是导致 ATB 治疗无效的独立危险因素。吸烟产生的烟雾会对呼吸道及肺黏膜造成一定损伤,减少气道表面纤毛的运动,降低纤毛对外来物的防御作用,大量物质堆积于肺泡,影响药效的发挥^[20]。肺部结构改变导致的空洞会造成血液供给不足,治疗所用药物的浓度无法达到预期浓度,降低治疗效果^[21]。合并空洞的患者,部分肺组织发生干酪样坏死,周围血管硬化,治疗药物无法运输至该区域,降低疗效。

3.4 本研究发现较高的 Eot 水平、较低的 hBD-1 水平是导致 ATB 治疗无效的独立危险因素。分析原因,Eot 能够选择性诱导嗜酸性粒细胞募集、脱颗粒,并附着于气道黏膜,从而诱导嗜酸性粒细胞聚集于炎症部位^[22]。由于 Eot 诱导多种细胞因子促进炎症反应,加重了 MTB 对肺组织的炎症损伤,从而导致治疗无效。hBD-1 能够发挥自身免疫作用,直接杀死微生物,发挥抗菌作用,且 hBD-1 能够趋化多种炎性因子,激活

巨噬细胞炎性蛋白的配体,趋化 T 淋巴细胞及树突状细胞,增强细胞免疫,从而发挥细胞介导的适应性免疫^[23]。hBD-1 水平越高,机体免疫功能及抗菌作用越强。相反,低水平的 hBD-1 导致机体免疫能力降低,机体对于 MTB 入侵肺组织的防御能力下降,抗菌作用减弱,从而导致病情进一步发展,治疗无效。由此推测较低的 hBD-1 水平会增加 ATB 治疗无效的风险,其作用机制可能与 Eot 水平升高导致炎症反复剧烈,以及低水平 hBD-1 引起免疫紊乱、增强炎症反应有关,但具体机制尚待深入研究。本研究 ROC 曲线分析结果显示血清 Eot、hBD-1 联合检测对 ATB 治疗无效的预测效能高于单独检测,提示临床可对患者 Eot 及 hBD-1 水平进行同时监测,评估 ATB 患者的疗效,必要时可及时调整治疗方案,以提高 ATB 患者的治疗有效率。

综上所述,ATB 患者血清 Eot 水平升高、hBD-1 水平下降,有助于鉴别 LTBI 与 ATB,且较高的 Eot 水平、较低的 hBD-1 水平是促进 ATB 患者治疗无效的独立危险因素,血清 Eot、hBD-1 联合检测对于 ATB 患者疗效具有较高的预测效能。为进一步明确 Eot、hBD-1 在 ATB 诊断及疗效评估中的价值,未来可扩大样本量,延长随访时间,探究 Eot、hBD-1 与 ATB 患者远期疗效的关系,为 ATB 的有效防治提供更科学、有效的数据支持。

参考文献

- [1] Matsumoto H, Komiya K, Yamasue M, et al. Features of active pulmonary tuberculosis without abnormal chest X-ray findings[J]. Infect Dis(Lond), 2020,52(7):520-523.
- [2] 赵 丽,胡黎梅,袁育林,等.涂片抗酸染色 T-SPOT. TB 与 GeneXpert MTB/RIF 联合检测在结核病诊断中的应用价值分析[J].中国临床新医学,2022,15(10):928-932.
- [3] 陈礼昌,汪小五,刘海清,等.三种检测方法在结核病中的诊断价值比较[J].国际检验医学杂志,2022,43(3):266-268,274.
- [4] Muefong CN, Sutherland JS. Neutrophils in tuberculosis-associated inflammation and lung pathology[J]. Front Immunol, 2020,11:962.
- [5] 豆吉娟,朱炜杰,周雪梅,等.支气管哮喘患儿血清硫化氢、嗜酸性粒细胞趋化因子水平与炎症因子及肺功能的关系研究[J].现代生物医学进展,2021,21(24):4751-4755.
- [6] Park JY, Park SB, Park H, et al. Cytokine and chemokine mRNA expressions after *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigen stimulation in whole blood from hemodialysis patients with latent tuberculosis infection[J]. Diagnostics(Basel), 2021,11(4):595.
- [7] Bolatchiev A, Baturin V, Bazikov I, et al. Effect of antimicrobial peptides HNP-1 and hBD-1 on *Staphylococcus aureus* strains in vitro and in vivo[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2020,34(1):102-108.
- [8] Sharma R, Saikia UN, Sharma S, et al. Activity of human beta-defensin-1

- and its motif against active and dormant *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2017, 101(19):7239–7248.
- [9] 中华医学会, 中华医学杂志社, 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] 刘宇红. 浅读世界卫生组织《潜伏结核感染管理指南》[J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(10):1915–1916.
- [11] Dorhoi A, Kaufmann SH. Pathology and immune reactivity: understanding multidimensionality in pulmonary tuberculosis[J]. Semin Immunopathol, 2016, 38(2):153–166.
- [12] Yanti B, Mulyadi M, Amin M, et al. The role of *Mycobacterium tuberculosis* complex species on apoptosis and necroptosis state of macrophages derived from active pulmonary tuberculosis patients[J]. BMC Res Notes, 2020, 13(1):415.
- [13] Hook EB. Latent tuberculosis infection[J]. N Engl J Med, 2022, 386(13):e33.
- [14] 张波, 张涛, 张茜, 等. 痰液涂片、支气管刷片抗酸染色联合 γ -干扰素释放试验对肺结核的诊断价值[J]. 海南医学, 2021, 32(21):2759–2762.
- [15] Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, et al. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1):200.
- [16] Anuradha R, Munisankar S, Bhootra Y, et al. Malnutrition is associated with diminished baseline and mycobacterial antigen-stimulated chemokine responses in latent tuberculosis infection[J]. J Infect, 2018, 77(5):410–416.
- [17] Pohorielova OO, Shevchenko OS. Human-beta-defensin-1: prognostic marker of tuberculosis severity and treatment effectiveness in pulmonary tuberculosis[J]. Wiad Lek, 2021, 74(8):1839–1843.
- [18] Bohrer AC, Castro E, Tocheny CE, et al. Rapid GPR183-mediated recruitment of eosinophils to the lung after *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. Cell Rep, 2022, 40(4):111144.
- [19] Nakagome K, Nagata M. Possible mechanisms of eosinophil accumulation in eosinophilic pneumonia[J]. Biomolecules, 2020, 10(4):638.
- [20] 李欢爱. 吸烟对肺结核患者痰培养和治疗效果的影响[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(23):4110–4112.
- [21] 戴金武. 肺结核空洞的影像学改变与疗效的相关性研究[J]. 中国医药指南, 2010, 8(16):44–46.
- [22] Adar T, Shteingart S, Ben Ya'acov A, et al. From airway inflammation to inflammatory bowel disease: eotaxin-1, a key regulator of intestinal inflammation[J]. Clin Immunol, 2014, 153(1):199–208.
- [23] Wu J, Gong RL, Hu QF, et al. Immunoregulatory effect of human β -defensin 1 on neonatal cord blood monocyte-derived dendritic cells and T cells[J]. Mol Immunol, 2019, 109:99–107.
- [收稿日期 2023-09-12][本文编辑 余军 蒋龙艳]

本文引用格式

邱国院, 冯静, 龚成丽, 等. 血清嗜酸性粒细胞趋化因子、人 β -防御素-1 对活动性肺结核的鉴别诊断价值及与临床疗效的关系研究[J]. 中国临床新医学, 2024, 17(1):52–58.