

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.14.020

I-TAC、IL-1 家族第 7 因子及 IGFBP-5 在结核病诊断中的应用比较

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 分析痰液干扰素诱导的 T 细胞 α 亚族趋化因子(I-TAC)、白细胞介素(IL)-1 家族第 7 因子、胰岛素样生长因子结合蛋白 5(IGFBP-5)在结核病诊断中的应用价值。**方法** 选取兰州市肺科医院 2019 年 6 月至 2020 年 6 月收治的 80 例结核病患者为观察组, 同期 80 例非结核病患者为对照组, 比较两组患者痰液中的 IL-1 家族第 7 因子、I-TAC、IGFBP-5 水平及阳性率, 并对 3 项指标对结核病的诊断效能。**结果** 观察组的 I-TAC、IL-1 家族第 7 因子、IGFBP-5 水平及阳性率均明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); I-TAC 诊断结核病的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值均高于 IL-1 家族第 7 因子和 IGFBP-5, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 在结核病诊断中 I-TAC 的诊断效能高, 可作为优选标志物加以使用。

关键词: 结核病; 干扰素诱导的 T 细胞 α 亚族趋化因子; 白细胞介素-1 家族第 7 因子; 胰岛素样生长因子结合蛋白 5

中图法分类号: R446.9

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)14-1958-04

Comparison of the application of I-TAC, IL-1 family factor 7 and IGFBP-5 in the diagnosis of tuberculosis

CHEN Yuqian¹, WANG Shijun², WANG Xin³, XU Xiuli¹

1. Xi'an Regional Medical Laboratory Center, Xi'an, Shaanxi 710116, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Lanzhou Pulmonary Hospital, Lanzhou, Gansu 730046, China;
3. Inspection Center, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou, Gansu 730013, China

Abstract: Objective To analyze the application value of interferon-induced T cell α chemokine (I-TAC), interleukin(IL)-1 family factor 7 and insulin-like growth factor binding protein 5 (IGFBP-5) induced by sputum interferon in the diagnosis of tuberculosis. **Methods** A total of 80 tuberculosis patients who received treatment from June 2019 to June 2020 in Lanzhou Pulmonary Hospital were selected as the observation group, and 80 non-tuberculous patients during the same period were selected as the control group. The levels and positive rates of IL-1 family factor 7, I-TAC, IGFBP-5 in the sputum of the two groups were compared, then compared the diagnostic efficiency of the three indicators in diagnosing tuberculosis. **Results** The levels and positive rates of IL-1 family factor 7, I-TAC, IGFBP-5 in the sputum of observation group were significantly higher than those of control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of I-TAC in diagnosing tuberculosis were higher than those of IL-1 family factor 7 and IGFBP-5, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** I-TAC has high diagnostic efficiency in the diagnosis of tuberculosis and could be used as a preferred marker.

Key words: tuberculosis; interferon-induced T cell α chemokine; interleukin-1 family factor 7; insulin-like growth factor binding protein 5

结核病已经成为一个全球性公共卫生问题, 且近些年来其发病率又呈现出上升趋势^[1]。根据发病部位不同临床将结核病分为肺结核、肺外结核两大类, 随着病程的延长将会加大并发症发生风险, 甚至危及患者生命安全^[2]。然而, 结核病并非不可治愈, 接受规范的、系统的抗结核治疗, 绝大多数患者预后较好,

但实现该目的的前提在于早发现、早诊断^[3]。目前, 临床中采用的痰涂片镜检、结核分枝杆菌培养或灵敏度低, 或耗时长, 难以满足临床快速检测的需要^[4]。即使结核分枝杆菌 DNA 检测速度更快、灵敏度更高, 但依然有 50% 的结核病患者无法通过该方法确诊^[5]。干扰素诱导的 T 细胞 α 亚族趋化因子(I-TAC)为近

期国外研究发现的鉴定结核病的潜在生物标志物之一,能够准确区分结核病与非结核病患者,但国内鲜有此方面的临床研究,故本研究对此展开分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 6 月至 2020 年 6 月兰州市肺科医院收治的 80 例结核病患者为观察组,同期 80 例非结核病患者为对照组。观察组中男 45 例,女 35 例;年龄 48~69 岁,平均(56.87±2.43)岁;肺结核 65 例(活动性肺结核 48 例、非活动性肺结核 17 例),肺外结核 15 例;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。对照组中男 48 例,女 32 例;年龄 50~68 岁,平均(56.79±2.51)岁;肺癌 10 例,支气管扩张 15 例,肺炎 21 例,慢性阻塞性肺疾病 34 例;病程 1 个月至 10 年,平均(5.45±1.11)年;有吸烟史 45 例,无吸烟史 35 例;有饮酒史 30 例,无饮酒史 50 例。纳入标准:(1)结核病患者与非结核病患者均经结核分枝杆菌培养证实;(2)年龄 18 岁及以上;(3)具有良好的认知能力,能够配合标本采集;(4)知晓研究方案内容,且自愿参与。排除标准:(1)研究开始前服用过影响 I-TAC、白细胞介素(IL)-1 家族第 7 因子、人胰岛素样生长因子结合蛋白 5(IGFBP-5)检测结果的药物,如干扰素、生长因子类药物、重组蛋白质药物等;(2)血行播散性肺结核患者;(3)伴有攻击倾向的精神障碍患者。两组患者除结核病类型、病程外的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。本研究通过兰州市肺科医院医学伦理委员会审批。

1.2 标本采集 采集两组患者的痰液标本,方法为自然咳嗽法,痰液标本量≥1 mL。在痰液采集前利用

复方氯己定含漱液反复漱口。叮嘱患者深呼吸后用力咳嗽,尽量将位于气道深部的痰液排出,将痰液标本转移至无菌培养盒中,精确称重后按照 1:4 比例加入 1%二硫苏糖醇,适度用力混匀后将混合溶液置于 FYL-YS-430L 恒温箱中,37℃孵育 15 min。利用 Oven 螺旋振荡器振荡 15 s。再次向混合溶液中加入 4 倍痰液体积的磷酸盐缓冲液(0.2 mol/L,pH 值为 7.4),混匀后置于 TD-5M-I 医用离心机中以 3 000 r/min 离心 10 min,收集上清液。

1.3 检测方法 采用 IGFBP-5 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒、I-TAC ELISA 试剂盒分别对 I-TAC、IGFBP-5 进行检测。IL-1 家族第 7 因子采用人 IL-1 家族细胞因子抗体芯片测定,检测方法为双抗体夹心法。

1.4 观察指标 比较两组患者 I-TAC、IL-1 家族第 7 因子、IGFBP-5 水平及阳性率,并分析 3 项指标诊断结核病的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值。灵敏度=真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数)×100%。特异度=真阴性例数/(真阴性例数+假阳性例数)×100%。阳性预测值=真阳性例数/(真阳性例数+假阳性例数)×100%。阴性预测值=真阴性例数/(真阴性例数+假阴性例数)×100%。

1.5 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理及统计分析。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数秩和检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者 3 项指标水平比较 观察组的 I-TAC、IL-1 家族第 7 因子、IGFBP-5 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者 3 项指标水平比较 [$M(P_{25},P_{75})$,pg/mL]

组别	<i>n</i>	I-TAC	IL-1 家族第 7 因子	IGFBP-5
观察组	80	111.45(12.65,123.94)	1 574.98(235.52,1 785.85)	72.58(7.77,79.87)
对照组	80	42.47(9.89,47.65)	1 120.54(211.87,1 320.64)	33.33(7.69,52.08)
<i>Z</i>		-4.674	-7.743	-4.231
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组患者 3 项指标的阳性率比较 观察组的 I-TAC、IL-1 家族第 7 因子、IGFBP-5 阳性率均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 3 项指标的结核病诊断效能 I-TAC、IL-1 家族第 7 因子、IGFBP-5 诊断结核病的结果与结核分枝杆菌培养结果的对照见表 3~5,I-TAC 诊断结核病的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值均高于 IL-1 家族第 7 因子和 IGFBP-5,差异有统计学意义($P<$

0.05),见表 6。

表 2 两组患者 3 项指标的阳性率比较 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	I-TAC	IL-1 家族第 7 因子	IGFBP-5
观察组	80	74(92.50)	64(80.00)	65(81.25)
对照组	80	7(8.75)	34(42.50)	37(46.25)
χ^2		65.203	29.625	28.649
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 I-TAC 检测与结核分枝杆菌培养结果比较(n)			
I-TAC	结核分枝杆菌培养		合计
	结核病	非结核病	
结核病	73	5	78
非结核病	7	75	82
合计	80	80	160

表 4 IL-1 家族第 7 因子检测与结核分枝杆菌培养结果对照(n)			
IL-1 家族第 7 因子	结核分枝杆菌培养		合计
	结核病	非结核病	
结核病	61	13	74
非结核病	19	67	86
合计	80	80	160

表 5 IGFBP-5 检测与结核分枝杆菌培养结果对照(n)			
IGFBP-5	结核分枝杆菌培养		合计
	结核病	非结核病	
结核病	60	12	72
非结核病	20	68	88
合计	80	80	160

表 6 3 项指标的结核病诊断效能(%)				
指标	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
I-TAC	91.25	93.75	93.59	91.46
IL-1 家族第 7 因子	76.25	83.75	82.43	77.91
IGFBP-5	75.00	85.00	83.33	77.27

3 讨 论

结核病是一种古老且曾经在全球扩散传播的传染性疾病,由感染结核分枝杆菌所致,可侵袭人体的多个组织器官,其中尤以肺部侵袭最为常见,既往被医学界称之为“白色瘟疫”^[6-7],根据病变部位可以分为肺结核及肺外结核,进一步可以细分为肺结核、淋巴结核、骨骼结核等^[8]。人体感染结核分枝杆菌后并不一定发病,而是在机体免疫力下降、细胞介导的变态反应发生时才会起病,并且绝大多数患者经过合理的抗结核治疗可以获得临床痊愈^[9]。然而,结核病患者的症状表现多样且缺乏特异性,患者自己容易忽视。活动性肺结核患者的结核分枝杆菌毒力强、繁殖活跃,容易形成扩散及群体性暴发事件,故及早诊断成为有效治疗及预防结核病传播的重中之重^[10]。

痰涂片镜检、结核分枝杆菌培养为当前临床诊断结核病的常用手段,对指导临床治疗起到了重要作用^[11]。然而,痰涂片镜检结果依赖于检验人员的业务技能水平,灵敏度处于较低水平,而结核分枝杆菌培养则暴露出了耗时长的问题,使以上两种方法难以作为常规检查项目得到推广使用^[12]。故临床迫切需要一种操作简便、成本低廉、结果可靠的诊断方法。近

年来,虽然已经有结核病、活动性肺结核相关的生物标志物的研究报道,但距离临床应用尚需要较长时间^[13-14]。采集痰液标本具有方便、患者依从性高的优点,基于痰液标本的蛋白质检测技术引起了临床的高度重视,目前已经从痰上清液中发现了 640 余种人类蛋白质,其中不乏与结核病密切相关的蛋白质^[15]。

本研究结果发现,观察组 I-TAC、IL-1 家族第 7 因子、IGFBP-5 水平及阳性率明显高于对照组($P<0.05$),表明以上 3 种蛋白质可以被用于区分结核病与非结核病。在诊断效能方面,I-TAC 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值均高于 IL-1 家族第 7 因子和 IGFBP-5($P<0.05$)。由以上结果可知,在结核病诊断中 I-TAC 的诊断效能高,能够满足临床诊断需求,不失为一种良好的生物标志物,且其所具有的诊断效能较 IL-1 家族第 7 因子、IGFBP-5 更高。总结原因如下:IL-1 家族第 7 因子、IGFBP-5 水平与痰上清液标本量密切相关,当标本量较少时将会导致以上蛋白质难以被检测到,削弱了 2 项指标的应用价值。I-TAC 为单核细胞释放的一种蛋白质,结核病起病后,在炎症反应刺激下细胞因子快速释放,由此导致外源性肿瘤坏死因子急剧升高,后者将会激活单核细胞并源源不断地释放出 I-TAC。此外,结核分枝杆菌侵袭重要脏器期间将会诱发明显的感染性病变,类型包括炎症渗出、增殖或坏死,由此导致内源性炎症因子水平随之升高^[16]。在内源性及外源性肿瘤坏死因子双重刺激下,I-TAC 水平明显上升,且该指标水平与痰液标本量无关,故对诊断结核病具有较高的灵敏度及特异度。

综上所述,在结核病诊断中 I-TAC 的诊断效能比 IL-1 家族第 7 因子、IGFBP-5 高,可作为结核病诊断的优选标志物加以使用。

参考文献

[1] 高静韬,刘宇红. 2020 年世界卫生组织全球结核病报告要点解读[J]. 河北医科大学学报,2021,42(1):1-6.

[2] 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.

[3] 魏兰,秦学博,段小亮,等. 血 γ 干扰素诱导蛋白 10 检测对判断肺结核患者治疗效果的价值[J]. 中国防痨杂志,2019,41(2):181-185.

[4] 方木通,杨倩婷,王仲元,等. 病理组织中的病原学检查对结核病的诊断价值[J]. 中华传染病杂志,2021,39(2):92-96.

[5] 杨建伟,李辉,王少华,等. 间隔区寡核苷酸 DNA 微阵列分型在结核分枝杆菌检测中的应用[J]. 新乡医学院学报,2021,38(4):323-327.

[6] 侯新月,周慧芳,孟存仁. miR-24-3p 在肺结核病患者血清中的表达及其临床意义[J]. 新疆医科大学学报,2021,44(1):80-83.

(下转第 1965 页)

综上所述,NLR、BMP4、ANGPLT8 升高是冠心病发病和严重程度的独立危险因素,NLR、BMP4、ANGPLT8 检测可能有助于冠心病早期诊断及病情预测。

参考文献

[1] 陆艳,张荣,刘萌,等. 冠心病患者外周血中性粒细胞-淋巴细胞比值水平及其与 Gensini 积分相关性研究[J]. 贵州医药,2021,45(9):1366-1368.

[2] 张朝义,刘泽森,孟康. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对冠心病患者预测价值的 Meta 分析[J]. 心肺血管病杂志,2019,38(7):773-780.

[3] 中华人民共和国卫生部. 冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准:WS 319-2010[S]. 北京:中华人民共和国卫生部,2010.

[4] 王鹏. 外周血炎症因子相关天然自身抗体与动脉粥样硬化发病的关系研究[D]. 长春:吉林大学,2020.

[5] 王亚柱,郭云飞,薛文平,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值联合脉压对冠心病诊断价值及冠心病发生影响因素分析[J]. 临床误诊误治,2021,34(9):49-54.

[6] 苏广胜. 青年冠心病患者中性粒细胞与淋巴细胞比值与冠状动脉病变严重程度的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志,2018,10(11):1379-1384.

[7] 邱乐,刘奇志. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在心血管疾病中作用的研究进展[J]. 中国全科医学,2020,23(12):1559-1565.

[8] SILVESTRE-ROIG C,HIDALGO A,SOEHNLEIN O. Neutrophil heterogeneity: implications for homeostasis

and pathogenesis[J]. Blood,2016,127(18):2173-2181.

[9] 程琳,苏畅,边云飞. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、胆红素与冠状动脉粥样硬化性心脏病的相关性分析[J]. 中国现代医学杂志,2021,31(18):95-100.

[10] 王媛,张邢科,马粉粉,等. 中性粒细胞和淋巴细胞的比值及单核细胞和淋巴细胞的比值与早发冠心病的相关性分析[J]. 中国心血管病研究,2021,19(10):910-915.

[11] VERDOIA M,BARBIERI L,GIOVINE G D, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and the extent of coronary artery disease: results from a large cohort study[J]. Angiology,2015,67(1):75-82.

[12] 魏晓,侯静,吴蔚桦,等. 血清 BMP-2、BMP-4 检测在慢性肾脏病大鼠主动脉钙化中的意义[J]. 中国动脉硬化杂志,2018,26(9):900-905.

[13] 顾秀莲,敬梅,樊济海,等. Notch2 高表达可使人主动脉平滑肌细胞骨形态发生蛋白 4 表达增加促进钙化[J]. 心血管病学进展,2020,41(9):962-966.

[14] WANG Y, QUAGLIARINI F, GUSAROVA V, et al. Mice lacking ANGPTL8 (Betatrophin) manifest disrupted triglyceride metabolism without impaired glucose homeostasis[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2013,110(40):16109-16114.

[15] MYSORE R,LIEBISCH G,ZHOU Y, et al. Angiopoietin-like 8 (Angptl8) controls adipocyte lipolysis and phospholipid composition[J]. Chem Phys Lipids,2017,207(Pt. B):246-252.

(收稿日期:2021-11-10 修回日期:2022-03-23)

(上接第 1960 页)

[7] SABIITI W,AZAM K,FARMER E C W, et al. Tuberculosis bacillary load, an early marker of disease severity: the utility of tuberculosis Molecular Bacterial Load Assay [J]. Thorax,2020,75(7):606-608.

[8] 廖彦,林肿,陈林,等. γ -干扰素释放试验联合细胞因子检测对菌阴肺结核的诊断价值[J]. 中国热带医学,2021,21(7):611-616.

[9] 久太,颜然然,冯喜英,等. 差异表达的 miR-181a-5p、miR-141-3p 在青海藏族肺结核诊断中作用[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版),2019,12(6):702-707.

[10] KLOPROGGE F,MWANDUMBA H C,BANDA G, et al. Longitudinal pharmacokinetic-pharmacodynamic biomarkers correlate with treatment outcome in drug-sensitive pulmonary tuberculosis: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis [J]. Open Forum Infect Dis,2020,7(7):218.

[11] 孙宇峰,张明新,隋文君,等. γ -干扰素释放试验联合肿瘤标志物 CA-125 在活动性肺结核诊断中的应用[J]. 中华

医学杂志,2019,99(8):599-604.

[12] 邢少杰,李旭,曹兴旺. 支气管镜检查联合 TB-RNA、血清 TB-SA 抗体测定用于菌阴肺结核诊断的特异性与敏感性分析[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版),2020,13(6):794-796.

[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] 洪佳,李汛. 基于生物信息学的活动性结核生物标志物的筛选[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(16):1983-1986.

[15] 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.

[16] 牛若溪,袁磊,谭姹辉,等. PSM-E 抑制炎症细胞因子分泌及单核细胞趋化的功能研究[J]. 热带医学杂志,2021,21(4):402-407.

(收稿日期:2021-11-20 修回日期:2022-03-20)