

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.11.020

血清 MIF、TNF- α 、IFN- γ 水平动态监测在活动性肺结核患者疾病转归评估中的应用价值

武 娟¹, 许丽娜¹, 束 颖²

河南省周口市中心医院:1. 检验科;2. 急诊科, 河南周口 466000

摘 要:目的 动态监测活动性肺结核(APTB)患者血清相关细胞因子——肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ 干扰素(IFN- γ)、移动抑制因子(MIF)水平,分析其在 APTB 患者疾病转归评估中的应用价值。**方法** 选择 2019 年 1 月至 2021 年 10 月该院收治的 APTB 患者 136 例,给予 APTB 常规治疗,根据治疗后病情转归情况分为转归组(结核得到控制,93 例)和未转归组(结核未控制,43 例)。检测两组患者治疗前,治疗 1、2、3 个疗程后血清 MIF、TNF- α 、IFN- γ 水平及肺部感染评分(CPIS),分析血清相关细胞因子水平与 CPIS 评分的关系及对疾病转归的预测价值。**结果** 两组患者治疗 1、2、3 个疗程后血清 MIF、TNF- α 、IFN- γ 水平及 CPIS 评分均较治疗前下降,且转归组均低于未转归组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗 1、2、3 个疗程后 CPIS 评分与血清 MIF($r=0.581, 0.782, 0.663, P<0.05$)、TNF- α ($r=0.604, 0.749, 0.712, P<0.05$)、IFN- γ ($r=0.585, 0.767, 0.658, P<0.05$)均呈相关;MIF、TNF- α 、IFN- γ 联合预测 APTB 患者疾病转归的曲线下面积明显高于各指标单独检测及两两联合检测,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 血清 MIF、TNF- α 、IFN- γ 水平与 APTB 患者肺部感染情况、疾病转归密切相关,动态监测血清相关细胞因子水平可有效评估 APTB 患者预后,对临床治疗、预后改善均具有指导意义。

关键词:肿瘤坏死因子- α ; 活动性肺结核; 干扰素 γ ; 相关性; 移动抑制因子

中图法分类号:R521;R446.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)11-1588-04

Application value of dynamic monitoring of serum MIF, TNF- α and IFN- γ levels in the evaluation of disease outcome in patients with active pulmonary tuberculosis

WU Juan¹, XU Lina¹, SHU Ying²

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Emergency, Zhoukou Central Hospital of Henan Province, Zhoukou, Henan 466000, China

Abstract: **Objective** To dynamically monitor serum related cytokines-tumor necrosis factor- α (TNF- α), interferon- γ (IFN- γ) and migration inhibitory factor (MIF) levels in patients with active pulmonary tuberculosis (APTB), and to analyze their application value in the evaluation of disease outcome in APTB patients. **Methods** A total of 136 APTB patients admitted to this hospital from January 2019 to October 2021 were selected and given routine treatment of APTB. According to the outcome of the disease after treatment, they were divided into the outcome group (tuberculosis was controlled, 93 cases) and the non-outcome group (tuberculosis was uncontrolled, 43 cases). The serum MIF, TNF- α , IFN- γ levels and clinical pulmonary infection score (CPIS) were detected before treatment and after 1, 2 and 3 courses of treatment in the two groups. The relationship between serum levels of related cytokines and CPIS score and the predictive value of serum levels of related cytokines to disease outcome were analyzed. **Results** After 1, 2 and 3 courses of treatment, the serum MIF, TNF- α , IFN- γ levels and CPIS score in the two groups were lower than those before treatment, and which in the outcome group were lower than those in the non-outcome group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). After 1, 2 and 3 courses of treatment, CPIS score was correlated with serum MIF ($r=0.581, 0.782, 0.663, P<0.05$), TNF- α ($r=0.604, 0.749, 0.712, P<0.05$), IFN- γ ($r=0.585, 0.767, 0.658, P<0.05$). The area under the curve of MIF, TNF- α and IFN- γ combined prediction for the disease outcome of APTB was higher than that of single detection and pairwise detection of the above three indicators, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Serum MIF, TNF- α and IFN- γ levels are closely related to pulmonary infection and disease outcome in APTB patients. Dynamic monitoring of serum levels of related cytokines can effectively evaluate the prognosis of APTB patients, which has guiding sig-

nificance for clinical treatment and prognosis improvement.

Key words: tumor necrosis factor- α ; active pulmonary tuberculosis; interferon- γ ; relevance; migration inhibitory factor

活动性肺结核 (APT_B) 为免疫相关性传染性疾病, 可导致无力、快速消瘦, 甚至全身衰竭, 致死率较高。现阶段, 多通过患者临床症状/体征、胸部 X 线检查、痰涂片检查等进行综合判断, 但痰菌检查的影响因素较多且耗时较长。因此, 探究可实时、快捷反映病情的指标对 APT_B 患者病情评估、治疗方案调整具有重要的指导意义^[1]。相关细胞因子在固有免疫调节、适应性免疫、细胞生长、损伤修复等多种生物过程中均发挥着重要作用, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 作为促炎性细胞因子参与了肺结核的免疫病理过程; γ 干扰素 (IFN- γ)、移动抑制因子 (MIF) 参与多种细胞免疫过程, 分析可能其与 APT_B 病情进展、疾病转归相关^[2-4]。鉴于此, 本研究分析了血清相关细胞因子——MIF、TNF- α 、IFN- γ 水平动态监测在 APT_B 病情评估中的应用价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1 月至 2021 年 10 月本院收治的 APT_B 患者 136 例, 根据治疗后病情转归情况分为转归组 (93 例) 和未转归组 (43 例)。转归组男 41 例, 女 52 例; 年龄 34~62 岁, 平均 (47.78±6.76) 岁。未转归组男 20 例, 女 23 例; 年龄 33~64 岁, 平均 (47.52±6.82) 岁。两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。疾病转归判定标准: 痰涂片阴转, 临床症状消失, 胸部 X 线检查显示空洞、阴影消失, 呈钙化、硬结、纤维化等, 未发现传染性, 结核得以控制。纳入标准: (1) 符合 APT_B 诊断标准^[5]; (2) 经胸部 X 线检查确诊为肺结核; (3) 痰涂片检查显示结核杆菌阳性或连续 3 次抗酸杆菌阳性; (4) 初次就诊; (5) 出现咳嗽、低热、咯血等症状。排除标准: (1) 存在其他慢性疾病; (2) 对本研究治疗方案存在药物禁忌证; (3) 伴有精神、认知障碍; (4) 存在其他部位结核感染; (5) 哺乳期、妊娠期女性; (6) 存在恶性肿瘤。所有患者均了解本研究并签订知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 给予乙胺丁醇、吡嗪酰胺每次 0.75 g, 异烟肼每次 0.3 g, 顿服, 1 次/天; 给予利福平每次 0.45 g, 空腹顿服, 1 次/天; 治疗 2 个月为 1 个疗程, 连续治疗 3 个疗程。

1.2.2 血清 MIF、TNF- α 、IFN- γ 水平测定 采集两组患者治疗前, 治疗 1、2、3 个疗程后空腹静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心 15 min, 取血清, 采用酶联免疫吸附试验测定血清 TNF- α 、IFN- γ 和 MIF 水平。

1.3 观察指标 (1) 对比两组患者治疗前, 治疗 1、2、

3 个疗程后血清 MIF、TNF- α 、IFN- γ 水平。(2) 对比两组患者治疗前, 治疗 1、2、3 个疗程后肺部感染评分 (CPIS), 包括体温、气管分泌物、气管吸取物培养、白细胞计数、氧和情况、胸部 X 线片肺部浸润影 6 个项目, 分别计 0~2 分, 总分为 0~12 分, 分值越高表示肺部感染越严重。(3) 分析血清 MIF、TNF- α 、IFN- γ 水平与 CPIS 评分的相关性。(4) 分析 MIF、TNF- α 、IFN- γ 水平对 APT_B 患者疾病转归的预测价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 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, 等级资料采用秩和检验; 采用 Pearson 相关性分析血清 MIF、TNF- α 、IFN- γ 水平与 CPIS 评分的相关性; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线预测 MIF、TNF- α 、IFN- γ 对 APT_B 疾病转归的价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血清 MIF、TNF- α 、IFN- γ 水平比较 两组患者治疗 1、2、3 个疗程后血清 MIF、TNF- α 、IFN- γ 水平均较治疗前下降, 且转归组均低于未转归组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 治疗前后两组患者血清 MIF、TNF- α 、IFN- γ 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	MIF (ng/mL)	TNF- α (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
治疗前			
转归组 ($n=93$)	20.51±2.22	802.57±56.88	724.64±84.97
未转归组 ($n=43$)	21.34±3.43	791.25±87.43	741.43±124.36
t	1.693	0.903	0.920
P	0.093	0.368	0.360
治疗 1 个疗程后			
转归组 ($n=93$)	11.31±1.59 ^a	478.55±47.84 ^a	422.74±80.46 ^a
未转归组 ($n=43$)	17.80±2.72 ^a	610.34±59.55 ^a	582.47±103.57 ^a
t	17.477	13.797	9.803
P	<0.001	<0.001	<0.001
治疗 2 个疗程后			
转归组 ($n=93$)	9.51±1.33 ^{ab}	420.46±41.51 ^{ab}	413.84±61.39 ^{ab}
未转归组 ($n=43$)	13.53±1.83 ^{ab}	478.58±56.72 ^{ab}	522.84±75.36 ^{ab}
t	14.487	6.733	8.944
P	<0.001	<0.001	<0.001
治疗 3 个疗程后			
转归组 ($n=93$)	9.02±1.22 ^{abc}	394.68±32.46 ^{abc}	346.72±43.38 ^{abc}
未转归组 ($n=43$)	12.24±1.73 ^{abc}	447.52±45.75 ^{abc}	471.33±49.52 ^{abc}
t	12.472	7.715	14.885
P	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与同组治疗前比较, ^a $P<0.05$; 与同组治疗 1 个疗程后比较, ^b $P<0.05$; 与同组治疗 2 个疗程后比较, ^c $P<0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后 CPIS 评分比较 两组患者治疗 1、2、3 个疗程后 CPIS 评分均较治疗前降低,且转归组低于未转归组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 CPIS 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)					
组别	<i>n</i>	治疗前	治疗 1 个 疗程后	治疗 2 个 疗程后	治疗 3 个 疗程后
转归组	93	9.41±0.72	8.15±0.68 ^a	5.73±0.62 ^{ab}	4.36±0.58 ^{abc}
未转归组	43	9.27±0.74	8.49±0.67 ^a	6.24±0.64 ^{ab}	5.49±0.61 ^{abc}
<i>t</i>		1.045	2.724	4.415	10.393
<i>P</i>		0.298	0.007	<0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与同组治疗 1 个疗程后比较,^b $P < 0.05$;与同组治疗 2 个疗程后比较,^c $P < 0.05$ 。

2.3 血清 MIF、TNF- α 、IFN- γ 水平与 CPIS 评分的相关性 治疗 1、2、3 个疗程后 CPIS 评分与血清 MIF、TNF- α 、IFN- γ 水平均呈正相关($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 治疗 3 个疗程后 MIF、TNF- α 、IFN- γ 水平对 APTB 患者疾病转归的预测价值 MIF、TNF- α 、IFN- γ 单独预测 APTB 患者疾病转归的曲线下面积(AUC)均 > 0.7 , MIF、TNF- α 联合预测的 AUC 为 0.854, MIF、IFN- γ 联合预测的 AUC 为 0.849, TNF-

α 、IFN- γ 联合预测的 AUC 为 0.874, 3 项联合预测的 AUC 为 0.922, 高于 3 项指标单独检测和两两联合检测, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4 和图 1、2。

表 3 血清 MIF、TNF- α 、IFN- γ 水平与 CPIS 评分的相关性						
CPIS 评分	MIF		TNF- α		IFN- γ	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
治疗 1 个疗程后	0.581	<0.05	0.604	<0.05	0.585	<0.05
治疗 2 个疗程后	0.782	<0.05	0.749	<0.05	0.767	<0.05
治疗 3 个疗程后	0.663	<0.05	0.712	<0.05	0.658	<0.05

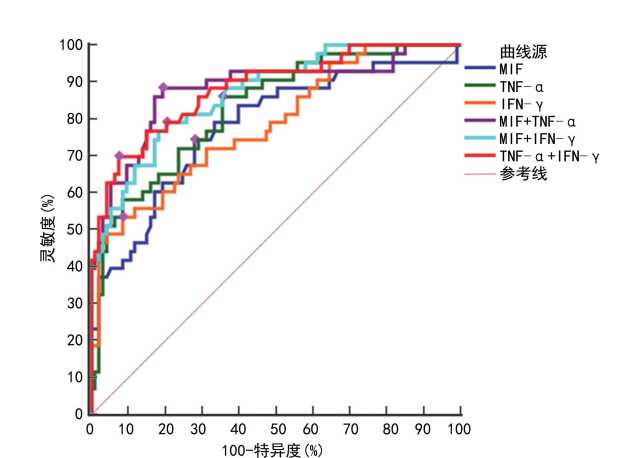


图 1 单项及两两指标联合预测 APTB 患者疾病转归的 ROC 曲线

表 4 治疗 3 个疗程后 MIF、TNF- α 、IFN- γ 水平对 APTB 患者疾病转归的预测价值				
指标	最佳截断值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)
MIF	14.56 ng/mL	0.782(0.764~0.858)	83.72	58.06
TNF- α	544.45 pg/mL	0.816(0.781~0.912)	81.40	64.52
IFN- γ	502.61 pg/mL	0.795(0.755~0.837)	79.07	82.80
MIF+TNF- α	—	0.854(0.811~0.913)	88.37	61.29
MIF+IFN- γ	—	0.849(0.790~0.894)	86.05	68.82
TNF- α +IFN- γ	—	0.874(0.813~0.921)	90.07	64.52
MIF+TNF- α +IFN- γ	—	0.922(0.863~0.961)	95.35	73.19

注:—表示无数据。

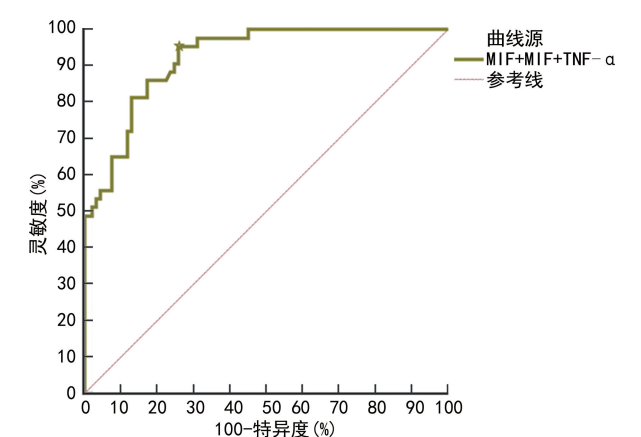


图 2 3 项指标联合预测 APTB 患者疾病转归的 ROC 曲线

3 讨论

APTБ 为一种迟发型细胞免疫性疾病, 巨噬细胞介导的免疫反应参与了 APTB 的免疫发病及免疫应答^[6]。APTБ 患者机体内结核杆菌感染可特异性刺激免疫细胞的产生, 释放多种细胞因子。分析 APTB 患者机体病理生理改变发现, 免疫活动相关的细胞因子在其病情进展中扮演着重要角色。

本研究结果显示, 两组患者治疗后血清 TNF- α 、IFN- γ 水平均较治疗前下降, 与既往研究结果一致^[7], 可见血清 TNF- α 、IFN- γ 水平与 APTB 患者的病情相关。分析原因可能在于 IFN- γ 可促进结核肉芽肿的形成, TNF- α 也是肉芽肿完整性形成所必需的。APTБ 患者病情发生、进展过程中机体细胞免疫应答

反应因结核分枝杆菌感染而激活,产生 TNF- α 并介导其他细胞因子的释放,参与了抑制结核分枝杆菌生长^[8]。若 APTB 患者病情持续进展,为控制结核分枝杆菌感染、加速痰菌转阴则 TNF- α 反应性大量分泌,可在一定程度上反映 APTB 患者的病情^[9]。IFN- γ 分泌于辅助性 T 淋巴细胞 1,在细胞免疫过程中发挥着免疫调节作用。结核杆菌感染可增强辅助性 T 淋巴细胞 1 活性,促使其于结核病灶周围积聚;同时高浓度 IFN- γ 可活化巨噬细胞,增强其免疫效果,进一步抑制感染扩散,在抗结核免疫中具有重要作用^[10-11]。屠俊标等^[12]研究胃癌合并 2 型糖尿病患者术后肺部感染情况指出,肺部感染患者 MIF 水平显著高于无肺部感染患者。本研究转归组患者治疗后血清 MIF 水平、CPIS 评分均较未转归组低,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示 MIF 水平与肺部感染存在一定联系。原因可能为 MIF 作为内分泌免疫因子可限制巨噬细胞活动;APTB 病情发生后感染信号传递至内分泌-免疫系统,促使巨噬细胞向感染部位移动并吞噬结核杆菌;当吞噬行为进展至一定程度可促使内分泌-免疫系统分泌 MIF 以限制其过量吞噬^[13]。

徐欣轶等^[14]研究表明,血清 INF- γ 、MIF、TNF- α 水平与 APTB 患者临床控制率相关,差异均有统计学意义($r=0.602、0.536、0.652,P<0.05$)。本研究结果显示,两组患者治疗后血清 MIF、TNF- α 、IFN- γ 水平与 CPIS 评分均呈正相关,与徐欣轶等^[14]持相似观点,提示血清 MIF、TNF- α 、IFN- γ 水平与 APTB 患者肺部感染、病情恢复密切相关。而徐欣轶等^[14]未深入研究血清指标对 APTB 患者的病情预测价值。本研究进一步 ROC 曲线分析结果显示,MIF、TNF- α 、IFN- γ 两两联合可提高对 APTB 患者疾病转归的预测价值,3 项联合预测的 AUC 最大(0.922),表现出较高的预测价值,可见 3 项联合检测更有利于提高 APTB 患者疾病转归预测价值。

综上所述,动态监测血清 MIF、TNF- α 、IFN- γ 水平可反映 APTB 患者肺部感染情况与疾病转归情况,血清 MIF、TNF- α 、IFN- γ 水平可作为评估 APTB 患者预后的参考指标,具有较高的预测价值。

参考文献

[1] NAM B D,HWANG J H,PARK S Y,et al. Delayed isolation of active pulmonary tuberculosis in hospitalized pa-

tients;a pivotal role of radiologic evaluation[J]. AJR Am J Roentgenol,2020,215(2):359-366.

[2] 许毓贞,陈华昕,刘倩倩,等. 胸腔积液中白细胞介素-22、 γ 干扰素和巨噬细胞移动抑制因子检测对结核性胸膜炎的诊断价值[J]. 中华传染病杂志,2020,38(8):483-488.

[3] 陈晶,张裕娴,芮勇宇. γ 干扰素释放试验在结核病诊断中的应用价值[J]. 中国感染与化疗杂志,2020,20(3):255-258.

[4] REICHLER M R,HIRSCH C,YUAN Y,et al. Predictive value of TNF- α ,IFN- γ ,and IL-10 for tuberculosis among recently exposed contacts in the United States and Canada[J]. BMC Infect Dis,2020,20(1):553.

[5] 张培元. 肺结核诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志,2001,24(2):70-74.

[6] 叶玉涛,李俊明. 巨噬细胞脂质代谢相关受体在结核病相关泡沫巨噬细胞形成中的作用及相关机制[J]. 中华结核和呼吸杂志,2020,43(9):804-807.

[7] 陈科帆,熊域皎,焦家欢,等. CD44 及相关细胞因子水平对活动性肺结核诊断及预后评估价值[J]. 中国防痨杂志,2021,43(5):513-515.

[8] 王永峰,侯永华,王翔,等. 耐药性肺结核患者血清 IL-22、TNF- α 水平与耐多药免疫机制的相关性[J]. 广西医科大学学报,2021,38(1):119-125.

[9] 李海军,刘瑜,寇夕. 老年活动性肺结核患者血清 25-(OH)D₃、炎症因子水平的变化及临床意义[J]. 海南医学,2020,31(22):2889-2892.

[10] 陈彬,朱涛,李长毅. 外周血干扰素- γ 释放试验诊断结核性胸膜炎的假阴性影响因素分析[J]. 重庆医学,2020,49(4):534-538.

[11] 何胜东,林云,严茂文. 活动性结核 γ 干扰素释放试验假阴性结果影响因素的研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2021,20(3):224-228.

[12] 屠俊标,程世豪,纪思成. 胃癌合并 2 型糖尿病患者术后肺部感染对机体巨噬细胞移动抑制因子、基质金属蛋白酶 9 及凝血功能的影响[J]. 癌症进展,2021,19(8):802-805.

[13] LEE J Y,KIM B J,KIM J M,et al. Usefulness of the IgA and IgG responses to macrophage migration inhibitory factor for the diagnosis of tuberculosis[J]. Diagnostics (Basel),2020,10(11):991.

[14] 徐欣轶,沈春丽,王丽君,等. 活动性肺结核患者血清中移动抑制因子、干扰素 γ 和肿瘤坏死因子- α 水平变化及预后关系研究[J]. 临床和实验医学杂志,2021,20(7):722-725.