

浅谈肺结核治疗预后指标的价值

陈大胜¹, 李元军^{2*}, 郭琛³, 胡玮³

¹延安大学附属医院全科医学科, 陕西 延安

²延安市第二人民医院呼吸与结核科, 陕西 延安

³延安大学附属医院呼吸内科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年8月28日; 录用日期: 2023年9月21日; 发布日期: 2023年10月8日

摘要

简便高效的筛查方式、专属的治疗方案, 人性化的管理对肺结核患者来说是十分重要的, 但易获得、有一定关联价值的治疗预后指标在肺结核患者的治疗预后评估中也同样重要。

关键词

肺结核, 预后

On the Value of Prognosis Index for Pulmonary Tuberculosis Treatment

Dasheng Chen¹, Yuanjun Li^{2*}, Chen Guo³, Wei Hu³

¹Department of General Medicine, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Respiratory and Tuberculosis, The Second People's Hospital of Yan'an City, Yan'an Shaanxi

³Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Aug. 28th, 2023; accepted: Sep. 21st, 2023; published: Oct. 8th, 2023

Abstract

Appropriate screening methods, exclusive treatment plan, humanized management are very important for tuberculosis patients, but high sensitivity, easy to obtain treatment prognosis indicators are also important in the history of tuberculosis patients.

*通讯作者。

Keywords

Tuberculosis, Prognosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景

肺结核仍旧对全人类的健康造成威胁, 根据 2021 年世界卫生组织的调查结果表明: 2021 年全球大约有 1060 万人罹患结核病, 而 2020 年共计有 1010 万人; 2021 年有 160 万人因结核病而被剥夺了生命, 其中这 160 万人也包括了 18.7 万艾滋病毒感染者, 而 2020 年有 150 万人死于结核病, 其中包括 21.4 万艾滋病毒感染者[1]。

当前, 临床医生主要借助胸部 X 线和胸部 CT、痰涂片、痰培养来判断患者的病情变化情况。但以上手段, 存在一些问题, 如胸部影像学具有一定的主观性, 痰培养特异性高但耗费时间过长, 痰涂片虽敏感但镜检对菌量有一定要求, 并且无法区分结核分支杆菌和非结核分支杆菌, 无法进一步更好的开展药物敏感性实验[2], 临床上在关注以上这些可以在一定程度上反映病情转归的手段的同时, 也可以关注以下指标在肺结核治疗预后的价值。

2. 血清蛋白

2.1. 白蛋白(ALB)

血清白蛋白是反应营养状况的重要指标, 是公认的评价结核病营养状态指标[3]。严重营养不良与结核发病及结核病患者空洞形成相关, 并且与病情严重程度、疗效有关[4], 吴俊杰等人研究结果显示随着血清白蛋白水平下降, 患者 2 月末及 5 月末痰菌阴转率均下降, 特别是当 ALB < 30 g/L 时, 痰菌阴转率下降尤为明显, 2 月末仅 50%, 5 月末也仅 61.5%, 远低于 ALB 正常组及 ALB 轻度低下组, 与 ALB 正常组及 ALB 轻度低下组之间均有显著性差异[5]。

2.2. 血清前白蛋白

前白蛋白也是血清蛋白的一种, 是一种由肝脏合成的低分子量血浆转运蛋白, 其不仅参与了机体的多种组织修复过程, 同时具有一定的运载功能, 在呼吸系统疾病患者中表达水平异常。前白蛋白表达水平一般不受免疫抑制、抗感染药物、激素等因素的影响, 被广泛应用于评估营养不良及肝脏受损程度, 目前研究证实, 前白蛋白与机体 C 反应蛋白类似, 都是急性时相蛋白, 半衰期短且与炎症程度呈负相关[6]。在付春芳及赵鑫的研究中证实前白蛋白水平明显高于未转归组, 这提示前白蛋白水平与患者病情的转归具有一定的联系[7]。

2.3. C-反应蛋白(CRP)

CRP 是急性反应蛋白中的一种, 可将补体激活, 促进免疫调节, 提升细胞的吞噬效果。CRP 在血清中通常有着较低的含量, 但一旦发生组织损伤或者组织感染的情况后会急剧升高的情况[8]。临床中通常将 CRP 作为一种较为重要的指标, 主要应用在疾病早期诊断中, 在疾病活动性评估中也有着广泛的

使用。孙骥等人选取 76 例涂阳肺结核患者为对象进行研究, ROC 曲线结果显示, 血清 CRP 水平预测涂阳肺结核继发肺部感染的 AUC 值(95%CI)为 0.825 (0.721~0.903), 血清 CRP 水平可用于预测涂阳肺结核是否继发肺部感染, 具有重要的临床意义[9]。

2.4. 血清蛋白相关指数

一些与血清蛋白相关的指数也是能够起到对肺结核疾病预后的参考作用, 如预后营养指数(PNI), PNI 是由淋巴细胞和血清白蛋白联合计算得出, 广泛用于评价多种肿瘤患者手术、放化疗预后情况[10]。蒋亚平研究中提出 PNI 可作为涂阳肺结核患者疗效预测判断简便有效的临床指标, PNI 是评价肺结核患者营养水平、免疫状态的综合指标, 对肺结核患者确诊后制定有效营养、免疫干预方案, 改善营养, 提高免疫力, 有望提高患者治愈率[11]。GNRI (老年营养风险指数), 有相关研究指出, GNRI 指数在老年肺结核中的预后起到一定的评估作用[12]。

宋华峰等人研究也发现总蛋白、白蛋白及前白蛋白的基线水平与肺结核治疗结局具有很好的相关性, 其基线水平越高, 则更加提示肺结核治疗能够获得良好预后, 联合总蛋白、白蛋白以及前白蛋白构建肺结核治疗预后早期预测模型, 能够获得较高的预测准确率(AUC = 0.924), 该联合预测模型能够为临床上肺结核精准化治疗及预后疗效进行评价[2]。当然与肺结核预后相关的蛋白研究还有很多, 有的血清蛋白相关指标在肺结核治疗预后中的提示作用存在一定争议, 但我们期待更多易获取、敏感性高的蛋白类型在肺结核治疗预后的评估中发挥重要作用价值, 当前临床医生对肺结核患者的诊疗过程中, 应该对血清蛋白相关指标有一定的重视, 并积极干预, 做到早诊早治。

3. 炎性指标: 如 ESR (血沉)、PCT (降钙素原)、白细胞介素等指标

3.1. 血沉(ESR)

血沉属于急性炎症的一种非特异性标志物, 通常情况该指标水平较低, 且在一个变化程度较窄的范围内; 当机体发生炎症病变后红细胞形成缗线装的速度加快, 其在血液中的沉降速度也明确加快, 表达水平显著升高。结核病也有炎症反应的参与故部分结核患者血沉也会升高[13]。

侯学静等人的研究结果表明, 活动性肺结核预后不良患者 ESR 水平异常升高; 进一步多因 Logistic 回归分析表明, ESR > 34.21 mm/h 是活动性肺结核预后不良的独立危险因素。由于结核杆菌诱发的特异性及非特异性反应, ESR 水平急剧升高, 大量炎症介质释放, 从而加重病情程度, 最终形成恶性循环, 造成预后不良[14]。冯雄, 郑友彬的研究也指出, 被研究的两组患者 ESR 水平均较治疗前有所减慢, 且转阴组患者的 ESR 水平低于阳性组患者, 考虑可能与转阴组患者组织损伤程度较低, 修复速度更快, 非特异性反应更弱等因素有关[15]。

3.2. 降钙素原(PCT)

PCT 是降钙素的前体, 生理情况下由甲状腺 C 细胞分泌, 但许多器官受到促炎症反应刺激时都会分泌 PCT, 使其在外周血中浓度升高, 因此它可以作为一种敏感特异的常用细菌感染疾病血清学标志物在临床广泛应用[16]。李剑等人选取肺结核患者 84 例作为研究组; 另外收集同期于医院体检的志愿者 42 例, 作为对照组。研究中发现治疗期间定期测定 PCT 血清学指标水平有助于及时评价临床疗效与预后情况[17]。

3.3. 白细胞介素(IL)

近年来研究发现, 白介素家族在感染性疾病发病机制中可能发挥至关重要地位, 而白介素本身在介导 T、B 细胞活化、增殖及分化、免疫细胞激活及调节、炎症反应中均发挥重要作用[18], 在杨芳等人的

研究中通过对重症肺结核患者 92 例的临床资料进行回顾性分析, 根据临床预后的不同将其分为存活组($n = 60$)与死亡组($n = 32$), 比较两组一般资料情况, 观察临床预后的相关影响因素, 认为 IL-10 水平与重症肺结核患者临床预后密切相关, 有望成为临床预测重症肺结核患者预后的新指标[19]。

肺结核的炎症反应与结核分支杆菌的感染是密切相关的, 炎症反应一旦诱发, 那么势必会有炎症指标去反应炎性变化, 以上血沉、白细胞介素、降钙素原的检测, 在大部分医院都可开展检验工作, 这些炎症指标虽然特异性不强, 但在肺结核患者病情转归相关研究中, 可呈现一定的关系。

4. 血红蛋白

在肺结核患者常伴随血红蛋白的下降即贫血, 贫血已被证明是结核病患者疾病进展和死亡的独立预测因素, 研究表明, 贫血与结核病患者预后不良和死亡风险增加是有关联的[20]。有一项回顾性研究分析了 118 名结核病患者在开始进行治疗前的 60 天的血液学相关的一系列指标, 发现有贫血的结核患者的炎症指标在治疗的 60 天后部分恢复, 然而, 这个研究仅仅观察到 60 天内的病情变化, 研究者并没有彻底的分析整个抗结核治疗过程中血液学指标的变化[21]。在 Mengxing Luo 等人在 155 名肺结核患者的研究中发现: 贫血的结核患者的治愈率降低, 肺部病理损伤程度增加, 未治愈的贫血结核患者炎症细胞是异常升高的[22]。

5. 血中免疫相关指标

血中 CD4+T 淋巴细胞水平、CD4+/CD8+比值常在合并基础疾病的肺结核患者的治疗预后起到评估价值, 相关研究发现, PTB 病理改变主要以免疫系统损伤为主, CD4+T 淋巴细胞在结核免疫中发挥重要作用, 其表达降低会导致机体免疫功能下降, 导致疾病进展[23]。CD8+作为机体重要杀伤细胞, 其可识别抗原受体, 杀伤靶细胞, 正常情况下与 CD4+T 细胞相互制衡, 维持机体免疫, 但 CD8+表达增加或 CD4+T 细胞含量减少, 则提示机体免疫系统异常[24]。在李榜龙等人选取 37 例艾滋病合并肺结核的研究中发现, CD4+淋巴细胞水平与 CD4/CD8 比值在艾滋病合并肺结核预后不良的患者中会显著降低, 这可以为患者的预后提供临床价值[25]。

肺结核是糖尿病的机会性感染之一, 糖尿病患者可以使肺结核患者免疫功能改变包括宿主对结核分枝杆菌识别能力下降、吞噬细胞活性下降, 免疫细胞数量减少[26]。李新刚收集 102 例肺结核合并糖尿病患者作为观察对象, 并分了两组进行观察, 经治疗后两组 CD4+、CD4+/CD8+水平均提升, CD8+水平均下降, 且观察组改善效果明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 这说明 CD4+T 淋巴细胞水平、CD4+/CD8+在糖尿病合并肺结核的治疗预后评估价值[27]。

6. 总结

在肺结核的治疗预后判断及评估过程中, 需要临床工作者结合肺结核患者的具体情况, 以综合性的角度分析, 不能选取单一的指标或参照去判断肺结核患者的病情转归。本综述浅谈的预后指标可以给临床工作者提供更多的参考选择, 虽然有其优势, 但价值有限, 今后需要更多的研究去进一步探究其价值。

参考文献

- [1] Bagcchi, S. (2023) WHO's Global Tuberculosis Report 2022. *The Lancet Microbe*, 4, e20. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00359-7](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00359-7)
- [2] 宋华峰, 吴妹英, 张建平, 冯彦军, 胥萍, 赵静, 薛婧, 黄利军, 李晋. 血清蛋白指标在构建肺结核治疗预后评估的早期预测模型中的应用价值[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(7): 664-673.
- [3] 王伟, 孔少飞, 刘海彪, 等. 南京市春节前后大气 PM_{2.5}中重金属来源及健康风险评价[J]. 中国环境科学,

- 2016, 36(7): 2186-2195.
- [4] 郑权, 胡恭任, 于瑞莲, 等. 南昌市冬季大气 PM_{2.5}中重金属元素来源分析及健康风险评估[J]. 地球与环境, 2018, 46(3): 306-312. <https://doi.org/10.14050/j.cnki.1672-9250.2018.46.040>
- [5] 吴俊杰, 郑强, 张设, 等. 血清白蛋白水平对初治涂阳肺结核患者预后的影响[J]. 中国现代医药杂志, 2016, 18(10): 41-43.
- [6] 李怀云. 血清前白蛋白、C 反应蛋白、载脂蛋白 A1 对重症肺炎患者生存状况的评估价值[J]. 安徽医药, 2014, 18(8): 1517-1519.
- [7] 付春芳, 赵鑫. 肺结核患者检测免疫功能指标及血清 PCT、PA 的临床意义探讨[J]. 中国实用医药, 2022, 17(10): 104-106. <https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2022.10.035>
- [8] 吕建森, 徐勋, 徐洪铭, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值和超敏 C 反应蛋白在 1 例治愈的新型冠状病毒肺炎患者治疗中的指导作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27(1): 3.
- [9] 孙骥, 刘牧野, 戈国亮, 等. NLR、IL-6 及 C 反应蛋白水平对涂阳肺结核患者继发肺部感染的预测意义[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2022, 15(5): 694-696.
- [10] 赵彦, 祝淑钗, 宋春洋, 吴佩纹, 许金蕊, 王旋, 闫可, 李曙光, 沈文斌. 放疗前后营养指数对临床 III 期食管癌患者生存的影响分析[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2021, 41(6): 426-430.
- [11] 蒋亚平. 预后营养指数对初治涂阳肺结核患者疗效的预测价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2023, 33(7): 858-860+885.
- [12] 呼宝娟, 张锦博, 孙阿娟, 等. 探析不同营养评估方法在老年肺结核患者营养评估中的作用[C]//中国防痨协会, 重庆智飞生物制品股份有限公司. 中国防痨协会第 33 届全国学术大会暨中国防痨科技奖颁奖大会论文汇编. [出版者不详], 2021: 208-213. <https://doi.org/10.26914/c.cnkihy.2021.046708>
- [13] 金爱慧, 竺其君, 张家溢, 等. 血沉、免疫球蛋白及炎症因子联合检测在上呼吸道感染中的诊断价值[J]. 现代实用医学, 2022, 34(4): 512-514.
- [14] 侯学静, 刘树荣, 孙培培, 等. 高分辨率 CT 评分联合血清 IL-34、ESR 对活动性肺结核抗结核治疗患者预后的评估价值[J]. 山东医药, 2022, 62(34): 53-56.
- [15] 冯雄, 郑友彬. 活动性肺结核患者血清超敏 C 反应蛋白血沉水平变化与预后关系分析[J]. 河北医学, 2020, 26(8): 1260-1264.
- [16] 董晓玉, 马晴晴, 殷俊等. 血清 IL-6 与中性粒细胞表型及吞噬力关系在脓毒症分期中的诊断价值[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(8): 1265-1270. <https://doi.org/10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.08.023>
- [17] 李剑, 杨梁梓, 刘智, 等. 肺结核患者血清可溶性髓系细胞触发受体-1、干扰素- γ 与降钙素原水平与临床预后的相关性研究[J]. 黑龙江医学, 2021, 45(19): 2042-2043+2046.
- [18] 陈勇, 凌建, 何静, 等. 肺结核患者血清白细胞介素 17、CD4⁺、CD3⁺细胞表达变化及其意义探讨[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(6): 142-145.
- [19] 杨芳, 殷卫兵, 严鸣光, 等. 外周血单个核细胞 Blimp1、IFN- γ 、IL-10 水平与重症肺结核患者预后的相关性分析[J]. 实验与检验医学, 2021, 39(2): 259-262.
- [20] Zhang, S.Y., Fu, J.Y., Guo, X.Y., et al. (2020) Improvement Cues of Lesion Absorption Using the Adjuvant Therapy of Traditional Chinese Medicine Qinbudan Tablet for Retreatment Pulmonary Tuberculosis with Standard Anti-Tuberculosis Regimen. *Infectious Diseases of Poverty*, **9**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00660-z>
- [21] Demitto, F.O., Araújo-Pereira, M., Schmaltz, C.A., et al. (2020) Impact of Persistent Anemia on Systemic Inflammation and Tuberculosis Outcomes in Persons Living with HIV. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 588405. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.588405>
- [22] Luo, M., Liu, M., Wu, X., et al. (2022) Impact of Anemia on Prognosis in Tuberculosis Patients. *Annals of Translational Medicine*, **10**, Article No. 329. <https://doi.org/10.21037/atm-22-679>
- [23] Khader, S.A. (2019) HIV-1 and SIV Infection Are Associated with Early Loss of Lung Interstitial CD4⁺ T Cells and Dissemination of Pulmonary Tuberculosis. *Cell Reports*, **26**, 1409-1418.e5.
- [24] 李婕, 李怡, 冯瑞琳, 梁军, 胡斌, 廖斌. 昆明 HIV 感染吸毒者 CD4⁺T 淋巴细胞水平与 CD4/CD8 比值调查分析[J]. 国际病毒学杂志, 2019, 26(3): 157-160.
- [25] 李榜龙, 周外民, 鲁学明, 等. 艾滋病合并肺结核患者治疗前外周血 CD4⁺T 淋巴细胞水平、CD4⁺/CD8⁺ 比值与预后的关系[J]. 中国皮肤性病杂志, 2023, 37(4): 449-453. <https://doi.org/10.13735/j.cjdv.1001-7089.202203074>
- [26] Chumburidze-Areshidze, N., Kezeli, T., Avaliani, Z., et al. (2020) The Relationship between Type-2 Diabetes and Tu-

berculosis. *Georgian Medical News*, **300**, 69-74.

- [27] 李新刚. 母牛分枝杆菌辅助治疗肺结核合并糖尿病疗效及对患者糖化血红蛋白与 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 中国现代医生, 2019, 57(6): 4-7.