初诊活动性肺结核患者血浆 IL-6，IL-17，IL-37 及 TIM-3 水平表达及其临床意义

梁　津，刘轻彬，梁成员，谭秋清，李茂昆，罗禄文，李忠妹（百色市人民医院感染科，广西百色 533000）

摘　要：目的　探讨初诊肺结核患者血浆白细胞介素 -6（IL-6）、白细胞介素 -17（IL-17）、白细胞介素 -37（IL-37）及 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 -3(TIM-3) 水平变化及其临床意义。**方法**　收集 2018 年 1 月～ 2020 年 10 月百色市人民医院收治的活动性肺结核患者 57 例、肺炎患者 50 例和健康对照 40 例。57 例肺结核患者中菌阳肺结核 31 例，菌阴肺结核 26 例。57 例肺结核按病情轻重、病程长短及病变范围分为轻症组 32 例和重症组 25 例。采用酶联免疫吸附测定（ELISA）法检测各组血浆 IL-6，IL-17，IL-37 及 TIM-3 水平，并进行比较。**结果**　肺结核组血浆 IL-6（41.37±13.50 pg/ml vs 26.28±9.16pg/ml，3.05±1.08 pg/ml），IL-17（62.50±10.73pg/ml vs 30.47±7.18pg/ml，16.13±5.86pg/ml），IL-37（14.63±4.18pg/ml vs 9.85±2.74pg/ml，4.10±1.02 pg/ml）及 TIM-3（18.17±5.16ng/ml vs 11.80±3.52ng/ml，6.24±2.15 ng/ml）水平均明显高于肺炎组和对照组，差异均有统计学意义（t=7.338～13.273，均 P＜0.001）。菌阳肺结核组血浆 IL-6（52.60±15.71pg/ml vs 30.16±8.95 pg/ml），IL-17（72.35±15.20 pg/ml vs 46.52±9.13 pg/ml），IL-37（16.50±6.14 pg/ml vs 12.48±3.17 pg/ml）及 TIM-3（21.70±7.93ng/ml vs 15.21±4.92 ng/ml）水平均明显高于菌阴肺结核组，差异具有统计学意义（t=8.472，10.161，6.925，9.106，均 P＜0.001）。重症组血浆 IL-6（56.38±17.26pg/ml vs 25.84±9.27pg/ml），IL-17（79.50±16.38 pg/ml vs 48.20±8.74 pg/ml），IL-37（18.48±6.20 pg/ml vs 10.82±3.26pg/ml）及 TIM-3（23.26±8.15ng/ml vs 13.90±4.71ng/ml）水平明显高于轻症组，差异具有统计学意义（t=12.642，14.513，10.205，13.172，均 P＜0.001）。**结论**　血浆 IL-6，IL-17，IL-37 及 TIM-3 水平在肺结核患者中明显升高，对判断肺结核严重程度有一定的价值。

关键词：肺结核；白细胞介素 -6；白细胞介素 -17；白细胞介素 -37；T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 -3

Expression and Clinical Significance of Plasma IL-6, IL-17, IL-37 and TIM-3 in Patients with Newly Diagnosed Active Pulmonary Tuberculosis

LIANG Jin, LIU Zhi-bin, LIANG Cheng-yuan, TAN Qiu-qing, LI Mao-kun, LUO Lu-wen, LI Zhong-mei

（ *Department of Infection, People's Hospital of Baise, Guangxi Baise* 533000, *China* ）

Abstract: Objective　To investigate the changes and clinical significance of plasma interleukin-6 (IL-6), interleukin-17 (IL-17), interleukin-37 (IL-37) and T cell immunoglobulin mucin-3 (TIM-3) levels in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. **Methods**　The 57 patients with active tuberculosis, 50 in the pneumonia group and 40 in the healthy control group were collected from People's Hospital of Baise from January 2018 to October 2020. Among the 57 pulmonary tuberculosis patients, 31 cases were in the positive pulmonary tuberculosis group and 26 cases were in the negative pulmonary tuberculosis group. The 57 cases of pulmonary tuberculosis were divided into mild group (32 cases) and severe group (25 cases) according to the severity of the disease, duration of the disease and lesion range. The levels of plasma IL-6, IL-17, IL-37 and TIM-3 were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the groups were compared. **Results**　The levels of plasma IL-6 (41.37 ± 13.50pg/ml vs 26.28 ± 9.16pg/ml, 3.05 ± 1.08 pg/ml), IL-17 (62.50 ± 10.73pg/ml vs 30.47 ± 7.18pg/ml, 16.13 ± 5.86 pg/ml), IL-37 (14.63 ± 4.18pg/ml vs 9.85 ± 2.74pg/ml, 4.10 ± 1.02 pg/ml) and TIM-3 (18.17 ± 5.16ng/ml vs 11.80 ± 3.52ng/ml, 6.24 ± 2.15ng/ml) in tuberculosis group were significantly higher than those in pneumonia group and control group, the differences were statistically significant (t=7.338~13.273, all P < 0.001). The levels of plasma IL-6 (52.60 ± 15.71 pg/ml vs 30.16 ± 8.95 pg/ml), IL-17 (72.35 ± 15.20 pg/ml vs 46.52 ± 9.13pg/ml), IL-37 (16.50 ± 6.14 pg/ml vs 12.48 ± 3.17 pg/ml) and TIM-3 (21.70 ± 7.93ng/ml vs 15.21 ± 4.92 ng/ml) in bacterial positive tuberculosis group were significantly higher than those in bacterial negative tuberculosis group, the differences were statistically significant(t=8.472, 10.161, 6.925, 9.106, all P < 0.001). The levels of plasma IL-6 (56.38 ± 17.26 pg/ml vs 25.84 ± 9.27 pg/ml), IL-17 (79.50 ± 16.38pg/ml vs 48.20 ± 8.74pg/ml),

IL-37 (18.48 ± 6.20 pg/ml vs 10.82 ± 3.26 pg/ml) and TIM-3 (23.26 ± 8.15ng/ml vs 13.90 ± 4.71 ng/ml) in severe group were significantly higher than those in mild group the differences were statistically significant(t=12.642, 14.513, 10.205, 13.172, all P < 0.001). **Conclusion**　The levels of plasma IL-6, IL-17, IL-37 and TIM-3 were significantly increased in patients with pulmonary tuberculosis, which has a certain value in judging the severity of pulmonary tuberculosis.

Keywords：pulmonary tuberculosis; interleukin-6; interleukin-17; interleukin-37; T cell immunoglobulin mucin-3

　　肺结核是一种慢性传染性疾病，临床表现多样，病情轻重不一，主要通过飞沫传播，对人民生活和健康造成极大影响[1]。近年来的研究认为，多种细胞因子在肺结核患者中存在异常表达，参与肺结核的发生、发展，了解细胞因子在肺结核中的作用机制对该病的治疗具有重大帮助[2]。研究发现，白细胞介素 -6（interleukin-6，IL-6），白细胞介素 -17（interleukin-17，IL-17）及白细胞介素 -37（interleukin-37，IL-37）具有促炎、促细胞增殖作用，其表达失衡参与了肺结核的免疫应答及免疫发病过程，可能在肺结核诊疗中具有一定应用价值[3-5]。T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 -3(T-cell immunoglobulin and mucin domain molecule-3，TIM-3）是近年发现的新的基因家族成员之一，主要表达于末分化的 Th1 型细胞，TIM-3 参与介导免疫反应和维持炎症反应稳态，在肺结核的免疫应答中发挥了重要的作用[6]。本研究检测血浆 IL-6，IL-17，IL-37 及 TIM-3 水平在肺结核患者中的表达情况，分析其与患者病情变化的关系，旨在为肺结核的治疗提供指导。

1　材料与方法

1.1　研究对象　收集 2018 年 1 月 ~ 2020 年 10 月百色市人民医院初治的活动性肺结核患者 57 例，男性 33 例、女性 24 例，年龄 17~63（32.85 ± 10.46）岁。肺结核的诊断参照《WS288-2017 肺结核诊断》[7] 的诊断标准。依据痰结核分枝杆菌涂片及培养阳性判定为菌阳肺结核患者 31 例（菌阳肺结核组），菌阴肺结核 26 例（菌阴肺结核组）。57 例肺结核患者按病情轻重、病程长短及病变范围分为轻症组 32 例和重症组 25 例。另收集 50 例非肺结核的普通肺炎患者作为肺炎组，男性 30 例，女性 20 例，年龄 20~68（34.10 ± 10.27）岁，肺炎的诊断参照《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南》[8]。收集 40 例体检正常者作为对照组，男性 25 例，女性 15 例，年龄 18~65（33.60 ± 9.82）岁。各组性别、年龄比较，差异无统计学意义（P > 0.05）。

1.2　仪器与试剂　680 型全自动酶标分析仪（Bio-Rad 公司），酶联免疫吸附试剂盒（武汉华美生物工程有限公司）。

1.3　方法　分别采集肺结核患者，肺炎患者就诊时和对照组于体检时的空腹静脉血 5ml 于肝素抗凝管中，3 500 r/min 离心 10 min 分离血浆，采用酶联免疫吸附测定法检测血浆 IL-6，IL-17，IL-37 及 TIM-3 水平。

1.4　统计学分析　采用 SPSS20.0 统计软件分析，计量资料呈正态分布以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，多组间比较采用单因素方差分析，组内比较采用 SNK-q 检验；两组间比较采用 t 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　肺结核组、肺炎组和对照组血浆 IL-6, IL-17，IL-37 及 TIM-3 水平比较　见表 1。肺结核组血浆 IL-6, IL-17, IL-37 及 TIM-3 水平均明显高于肺炎组和对照组，差异均有统计学意义（t=7.338~13.273, 均 P < 0.001）；肺炎组血浆 IL-6, IL-17, IL-37 及 TIM-3 水平均明显高于对照组，差异均有统计学意义（P < 0.001）。

表 1　　　　　肺结核组、肺炎组和对照组血浆 IL-6，IL-17，IL-37 及 TIM-3 水平比较（$\bar{x} \pm s$）

项目	对照组（n=40）	肺炎组（n=50）	肺结核组（n=85）	F	P
IL-6（pg/ml）	3.05 ± 1.08	26.28 ± 9.16	41.37 ± 13.50	14.610	< 0.001
IL-17（pg/ml）	16.13 ± 5.86	30.47 ± 7.18	62.50 ± 10.73	16.352	< 0.001
IL-37（pg/ml）	4.10 ± 1.02	9.85 ± 2.74	14.63 ± 4.18	11.513	< 0.001
TIM-3（ng/ml）	6.24 ± 2.15	11.80 ± 3.52	18.17 ± 5.16	14.319	< 0.001

2.2　菌阳肺结核组和菌阴肺结核组血浆 IL-6，IL-17，IL-37 及 TIM-3 水平比较　见表 2。菌阳肺结核组血浆 IL-6，IL-17，IL-37 及 TIM-3 水平均明显高于菌阴肺结核组，差异有统计学意义（均 P < 0.001）。

表 2　　　　　菌阳肺结核组和菌阴肺结核组血浆 IL-6，IL-17，IL-37 及 TIM-3 水平比较（$\bar{x} \pm s$）

项目	菌阴肺结核组（n=26）	菌阳肺结核组（n=31）	t	P
IL-6（pg/ml）	30.16 ± 8.95	52.60 ± 15.71	8.472	< 0.001
IL-17（pg/ml）	46.52 ± 9.13	72.35 ± 15.20	10.161	< 0.001
IL-37（pg/ml）	12.48 ± 3.17	16.50 ± 6.14	6.925	< 0.001
TIM-3（ng/ml）	15.21 ± 4.92	21.70 ± 7.93	9.106	< 0.001

2.3　重症组和轻症组血浆 IL-6，IL-17，IL-37 及 TIM-3 水平比较　见表 3。重症组血浆 IL-6，IL-17，IL-37 及 TIM-3 水平均明显高于轻症组，差异有统计学意义（均 $P < 0.001$）。

表 3　重症组和轻症组血浆 IL-6，IL-17，IL-37 及 TIM-3 水平比较（$\bar{x} \pm s$）

项目	轻症组（$n=32$）	重症组（$n=25$）	t	P
IL-6（pg/ml）	25.84 ± 9.27	56.38 ± 17.26	12.642	< 0.001
IL-17（pg/ml）	48.20 ± 8.74	79.50 ± 16.38	14.513	< 0.001
IL-37（pg/ml）	10.82 ± 3.26	18.48 ± 6.20	10.205	< 0.001
TIM-3（ng/ml）	13.90 ± 4.71	23.26 ± 8.15	13.172	< 0.001

3　讨论

肺结核是由结核分枝杆菌感染引起的呼吸道传染病，其发病与机体免疫应答紊乱有关，多种炎症细胞因子参与肺结核的免疫炎症病理损伤过程[9]。IL-6 是一种机体炎症反应的重要调节因子，由激活的 T 细胞、巨噬细胞等细胞产生，对多种免疫活性细胞具有直接或间接的调节功能，在肺结核的发生发展过程中具有重要的作用[10]。IL-17 是由辅助性 T 细胞 17 分泌的促炎症性细胞因子，能够募集效应细胞，并促进炎症因子释放和细胞增殖，在肺结核的病理过程和炎性反应中发挥关键作用[11]。IL-37 是一种新型细胞因子，定位于染色体 2q12-13，具有抑制炎症反应进展的作用，也可刺激机体免疫细胞分泌促炎因子，对调节肺结核的免疫炎症反应起着重要作用[12]。TIM-3 是 T 细胞调节蛋白，能够调控自然杀伤性 T 淋巴细胞的活性，其通过参与肺结核患者体内 Th1 细胞 /Th2 细胞免疫失衡，促进肺结核的发生和发展[13]。

本研究显示，肺结核组血浆 IL-6，IL-17，IL-37 及 TIM-3 水平均明显高于肺炎组和对照组，提示 IL-6，IL-17，IL-37 及 TIM-3 可能参与了肺结核的免疫病理机制，促进细胞免疫应答。王毓微等[14] 研究显示，肺结核患者 IL-17 水平明显高于正常对照组，随着抗结核疗程的进行，IL-17 水平逐渐降低，提示 IL-17 可能参与肺结核患者的炎症反应。陈思达等[15] 研究指出，与对照组比较，肺结核组 IL-37 水平升高，提示 IL-37 通过影响细胞因子之间的平衡促进结核病的发生发展，有望为结核病治疗提供新的思路。本研究中菌阳肺结核组血浆 IL-6，IL-17，IL-37 及 TIM-3 水平均明显高于菌阴肺结核组，且重症组血浆 IL-6，IL-17，IL-37 及 TIM-3 水平明显高于轻症组，提示 IL-6，IL-17，IL-37 及 TIM-3 水平与肺结核严重程度相关，其水平越高肺结核患者病情越严重，对肺结核的病情判断有一定指导意义。LOSADA 等[16] 研究发现，IL-6 与肺结核的发生、发展密切相关，监测 IL-6 水平，可为评估肺结核病变活动性和病情严重程度提供帮助。武艳霞等[17] 研究认为，TIM-3 水平在肺结核患者较健康人群显著升高，且与患者结核分枝杆菌活动程度和病情进展有关，可作为评估肺结核病情变化的参考指标。由此可见，检测肺结核患者血浆 IL-6，IL-17，IL-37 及 TIM-3 水平可在一定程度上了解肺结核的发病机制，有助于判断疾病的进程及治疗效果。

综上所述，肺结核患者血浆 IL-6，IL-17，IL-37 及 TIM-3 水平明显升高，其水平升高与肺结核的严重程度有关，对判断肺结核严重程度有一定的价值，有助于更好地指导临床治疗。

参考文献：

[1]　ZHU Qingqing, WU Qian, WANG Aimin, et al. Epidemiological characteristics of pulmonary tuberculosis in Anhui Province, Eastern China from 2013 to 2018[J]. PLoS One, 2020, 15(8): e0237311.

[2]　REICHLER M R, HIRSCH C, YUAN Yan, 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 Infectious Diseases, 2020, 20(1): 553.

[3]　GUPTE A N, SELVARAJU S, GAIKWAD S, et al. Higher interleukin-6 levels and changes in transforming growth factor-β are associated with lung impairment in pulmonary tuberculosis[J]. ERJ Open Research, 2021, 7(1): 00390-02020.

[4]　COUNOUPAS C, FERRELL K C, ASHHURST A, et al. Mucosal delivery of a multistage subunit vaccine promotes development of lung-resident memory T cells and affords interleukin-17-dependent protection against pulmonary tuberculosis[J]. NPJ Vaccines, 2020, 5(1): 105.

[5]　LIU Haipeng, GE Baoxue. Interleukin-37: a new molecular target for host-directed therapy of tuberculosis[J]. Future Microbiology, 2017, 12(6): 465-468.

[6]　徐萍，卢延虹，时志鹏. PD-1, TIM-3 及 HMGB1 基因多态性在老年肺结核病人中的表达及与肺功能的相关性研究 [J]. 实用老年医学，2020，34（11）：1138-1141.
　　XU Ping, LU Yanhong, SHI Zhipeng. Study on the expression of PD-1, TIM-3 and HMGB1 gene polymorphisms in elderly patients with tuberculosis and its correlation with pulmonary function [J]. Practical Geriatrics, 2020,34 (11): 1138-1141.

[7]　高孟秋.《WS 288-2017 肺结核诊断》新标准中关于临床诊断患者判定的解析 [J]. 中国防痨杂志，2018,40 (3): 243-246.
　　GAO Mengqiu. Interpretation of clinical diagnosed pulmonary tuberculosis case in new national diagnostic standard on pulmonary tuberculosis [J]. Chinese Journal of Antituberculosis, 2018,40 (3): 243-246.

[8]　中华医学会呼吸病学分会感染学组 . 中国成人医院

获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南
(2018 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4)：
255-280.
Infectious Diseases Group of Chinese Throacic
Society of Chinese Medical Association. Chinese adult
hospital acquired pneumonia and ventilator associated
pneumonia diagnosis and treatment guidelines (2018
edition) [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and
Respiratory Diseases,2018,41(4):255-280.

[9]　张会强 , 文政芳 , 张冬杰 , 等 .IFN- γ 及血清炎症因
子水平变化与肺结核发病相关性及作用机制分析
[J]. 中华医院感染学杂志 , 2019, 29(2):184-187.
ZHANG Huiqiang, WEN Zhengfang, ZHANG Dongjie,
et al. Correlation between IFN- γ , serum inflammatory
factors and pathogenesis of tuberculosis and action
mechanisms [J]. Chinese Journal of Nosocomiology,
2019,29 (2): 184-187.

[10]　BUHA I, ŠKODRIĆ-TRIFUNOVIĆ V, ADŽIĆ-
VUKIČEVIĆ T, et al. Relevance of TNF-α, IL-6 and
IRAK1 gene expression for assessing disease severity
and therapy effects in tuberculosis patients[J]. Journal
of Infection in Developing Countries, 2019, 13(5): 419-
425.

[11]　KIM H K, GARCIA A B, SIU E, et al. Macrophage
migration inhibitory factor regulates innate γδ T-cell
responses via IL-17 expression[J]. FASEB Journal,
2019, 33(6): 6919-6932.

[12]　MAJEWSKI K, AGIER J, KOZŁOWSKA E, et al.
Status of cathelicidin IL-37, cytokine TNF, and vitamin
D in patients with pulmonary tuberculosis[J]. Journal of
Biological Regulators and Homeostatic Agents, 2018,
32(2): 321-325.

[13]　孙丽芳 , 郭丹莉 , 吴桂华 , 等 .T 细胞免疫球蛋白黏
蛋白分子在活动性肺结核患者中的表达 [J]. 中华传

染病杂志 , 2020,38 (11): 705-710.
SUN Lifang, GUO Danli, WU Guihua, et al.
Expressions of T-cell immunoglobulin and mucin
domain molecules in peripheral blood of patients with
active tuberculosis [J]. Chinese Journal of Infectious
Diseases, 2020,38 (11): 705-710.

[14]　王毓微 , 蒋德升 , 樊有 , 等 . 复治肺结核患者血清
IL-17, IFN- γ 和 IL-4 的表达及其临床意义 [J]. 临床
肺科杂志 , 2016,21 (8): 1502-1504.
WANG Yuwei, JIANG Desheng, FAN You, et al.
Detection and significance of serum levels of IL-
17,IFN- γ and IL-4 in patients with retreated pulmonary
tuberculosis [J]. Journal of Clinical Pulmonary
Medicine, 2016,21 (8): 1502-1504.

[15]　陈思达 , 卓宋明 , 季乐财 , 等 . 白细胞介素 -37 在活
动性肺结核中对单核细胞分泌炎症因子的调节作用
[J]. 中国热带医学 , 2019,19 (7): 688-691.
CHEN Sida, ZHUO Songming, JI Lecai, et al.
Regulation of IL-37 on the secretion of inflammatory
factors by monocytes in active pulmonary tuberculosis
[J]. China Tropical Medicine, 2019,19 (7): 688-691.

[16]　LOSADA P X, PERDOMO-CELIS F, CASTRO M,
et al. Locally-secreted interleukin-6 is related with
radiological severity in smear-negative pulmonary
tuberculosis[J]. Cytokine, 2020, 127(3): 154950.

[17]　武艳霞 . 肺结核患者血清 OPN, IFN- γ , sIL-2R,
sTIM-3 的水平变化特点及意义 [J]. 实验与检验医学 ,
2019,37 (1): 127-129.
WU Yanxia. Characteristics and significance of serum
OPN, IFN - γ , sIL-2R and sTIM-3 levels in patients
with pulmonary tuberculosis [J]. Experimental and
Laboratory Medicine, 2019,37 (1): 127-129.

LI Xiangyu，LI Ying. MicroRNA as an early diagnosis
biomarker of acute kidney injury [J]. Chinese Journal
of Nephrology Dialysis & Transplantation, 2020, 29 (2):
160-164.

[10]　徐佳音 , 朱海燕 , 徐锦 . NGAL 和 KIM-1 检测在儿
童脓毒症合并急性肾损伤中的诊断价值 [J]. 复旦学
报（医学版）, 2021,48 (1): 82-90.
XU Jiayin, ZHU Haiyan, XU Jin. The value of NGAL
and KIM-1 detection in clinical diagnosis of sepsis with
acute kidney injury in children [J]. Fudan University
Journal of Medical Sciences, 2021,48 (1): 82-90.

[11]　张琛 , 沈文娟 . 血清 miR-29、miR-150 与急性肾损
伤患者病情程度的相关性分析 [J]. 医学临床研究 ,
2020, 17(11):1742-1744.
ZHANG Chen, SHEN Wenjuan. Correlation analysis of
serum miR-29, miR-150 and severity of acute kidney
injury [J]. Journal of Clinical Research, 2020, 17 (11):
1742-1744.

[12]　LIN Yongjun, DING Ying, SONG Shuping, et al.
Expression patterns and prognostic value of miR-210,
miR-494, and miR-205 in middle-aged and old patients

with sepsis-induced acute kidney injury[J]. Bosnian
Journal of Basic Medical Sciences, 2019, 19(3): 249-256.

[13]　ZHANG C F, WANG H J, TONG Z H, et al. The
diagnostic and prognostic values of serum and urinary
kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-
associated lipocalin in sepsis induced acute renal
injury patients[J]. European Review for Medical and
Pharmacological Sciences, 2020, 24(10): 5604-5617.

[14]　YANG Jingjuan, WU Binbin, HAN Fei, et al. Gene
expression profiling of sepsis-associated acute kidney
injury[J]. Experimental and Therapeutic Medicine,
2020, 20(5): 34.

[15]　王元真 、孙丽春 、赵汉儒 . 尿 NGAL、KIM-1 联合
APACHE Ⅱ评分预测脓毒症并发急性肾损伤患者预
后的价值 [J]. 临床肾脏病杂志 , 2019, 19(5):322-325.
WANG Yuanzhen, SUN Lichun, ZHAO Hanru.
Prognostic value of urinary NGAL and KIM-1
combined with APACHE Ⅱ scoring in patients with
sepsis complicated with acute renal injury [J]. Journal
of Clinical Nephrology, 2019,19 (5): 322-325.