

活动性肺结核患者血清中 RNase E , HupB 表达水平与疗效及病情预后的关系

贾 斐, 辛 超, 周 欢 (陕西省结核病防治院内七科, 西安 710100)

摘要:目的 探讨活动性肺结核 (APTB) 患者血清中核糖核酸酶 E (RNase E)、HupB 表达水平与患者治疗效果及病情预后的关系。方法 选择 2020 年 3 月 ~ 2023 年 3 月陕西省结核病防治院收治的 108 例 APTB 患者 (APTB 组) 和 101 例非 APTB 患者 (对照组)。所有 APTB 患者接受抗结核治疗, 统计治疗后病情转归和复发情况, 根据治疗结束后结核分枝杆菌控制情况将患者分为转归组 ($n=73$) 和未转归组 ($n=35$); 根据复发情况将患者分为复发组 ($n=22$) 和未复发组 ($n=86$)。检测各组血清 RNase E 和 HupB 蛋白水平。多因素 Logistic 回归分析影响 APTB 患者复发的因素, 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 RNase E 和 HupB 预测 APTB 复发的价值。结果 APTB 组血清 RNase E (213.02 ± 55.16 pg/ml) 和 HupB 蛋白 (853.26 ± 262.19 μ g/ml) 水平高于对照组 (102.35 ± 24.09 pg/ml, 412.51 ± 103.65 μ g/ml), 差异具有统计学意义 ($t=26.368, 15.779$, 均 $P < 0.05$)。未转归组治疗前后血清 RNase E (247.79 ± 20.05 pg/ml, 239.46 ± 18.43 pg/ml) 和 HupB 蛋白 (970.92 ± 71.26 μ g/ml, 952.34 ± 65.08 μ g/ml) 水平高于转归组 (196.35 ± 13.46 pg/ml, 121.42 ± 10.02 pg/ml; 796.85 ± 65.43 μ g/ml, 512.05 ± 33.67 μ g/ml), 差异具有统计学意义 ($t=15.761, 43.137; 12.570, 46.417$, 均 $P < 0.05$); 复发组血清 RNase E (250.32 ± 16.74 pg/ml) 和 HupB 蛋白 (991.32 ± 102.46 μ g/ml) 水平高于未复发组 (203.48 ± 21.35 pg/ml, 817.94 ± 62.35 μ g/ml), 差异具有统计学意义 ($t=9.554, 10.066$, 均 $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示治疗未转归 [OR (95%CI) 3.865 (1.417 ~ 10.544)]、高血清 RNase E [OR (95%CI) 2.330 (1.096 ~ 4.956)] 和 HupB 蛋白 [OR (95%CI) 1.702 (1.144 ~ 2.534)] 是 APTB 复发的危险因素 (均 $P < 0.05$)。RNase E 和 HupB 联合预测 APTB 复发的 AUC (95%CI) 为 0.872 (0.793 ~ 0.928), 高于 RNase E [0.779 (0.689 ~ 0.853)] 和 HupB [0.719 (0.624 ~ 0.801)] 单独预测, 差异具有统计学意义 ($Z=1.981, 2.125$, 均 $P < 0.05$)。结论 APTB 患者血清 RNase E 和 HupB 蛋白水平均显著增高, 且与病情转归及复发有关, 可作为 APTB 预后的标志物。

关键词: 活动性肺结核; 核糖核酸酶; HupB

中图分类号: R521; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2025) 01-078-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2025.01.015

Expression Levels of Serum RNase E , HupB of Patients with Active Pulmonary Tuberculosis and Their Relationship with Curative Effect and Prognosis

JIA Fei, XIN Chao, ZHOU Huan (Departments of Seven Medicine, Tuberculosis Prevention and Treatment Hospital of Shaanxi Province, Xi'an 710100, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between the expression levels of serum ribonuclease E (RNase E) and HupB of patients with active pulmonary tuberculosis (APTB) and their treatment efficacy and prognosis. **Methods** From March 2020 to March 2023, 108 patients with APTB (APTB group) and 101 patients without APTB (control group) were selected from the Tuberculosis Prevention and Treatment Hospital of Shanxi Province. All APTB patients received anti-tuberculosis treatment, and the prognosis and recurrence of the disease were statistically analyzed. Based on the control of *Mycobacterium tuberculosis* after treatment, the patients were divided into a conversion group ($n=73$) and a non-conversion group ($n=35$). According to the recurrence situation, patients were divided into the recurrence group ($n=22$) and the non-recurrence group ($n=86$). Serum RNase E and HupB protein levels were detected in each group. Multivariate logistic regression analysis was used to identify the factors that affect the recurrence of APTB patients, and ROC curve analysis was used to assess the value of serum RNase E and HupB in predicting APTB recurrence. **Results** The levels of serum RNase E (213.02 ± 55.16 pg/ml) and HupB protein (853.26 ± 262.19 μ g/ml) in the APTB group were higher than those in the control group (102.35 ± 24.09 pg/ml, 412.51 ± 103.65 μ g/ml), the differences were statistically significant ($t=26.368, 15.779$, all $P < 0.05$). Before and after treatment, the levels of serum RNase

基金项目: 陕西省科学技术研究发展计划 (2020JM4160)。

作者简介: 贾斐 (1988-), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 结核病的诊治, E-mail: jiafei8349@126.com。

通讯作者: 周欢 (1988-), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 结核病的诊治, E-mail: 116298989@qq.com。

E($247.79 \pm 20.05 \text{ pg/ml}$, $239.46 \pm 18.43 \text{ pg/ml}$) and HupB protein($970.92 \pm 71.26 \mu\text{g/ml}$, $952.34 \pm 65.08 \mu\text{g/ml}$) in the non-conversion group were higher than those in the conversion group ($196.35 \pm 13.46 \text{ pg/ml}$, $121.42 \pm 10.02 \text{ pg/ml}$; $796.85 \pm 65.43 \mu\text{g/ml}$, $512.05 \pm 33.67 \mu\text{g/ml}$), the differences were statistically significant ($t=15.761$, 43.137 ; 12.570 , 46.417 , all $P<0.05$). The levels of serum RNase E($250.32 \pm 16.74 \text{ pg/ml}$) and HupB protein($991.32 \pm 102.46 \mu\text{g/ml}$) in the recurrence group were higher than those in the non-recurrence group ($203.48 \pm 21.35 \text{ pg/ml}$, $817.94 \pm 62.35 \mu\text{g/ml}$), the differences were statistically significant ($t=9.554$, 10.066 , all $P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that no outcome of treatment [OR (95%CI): $3.865 (1.417 \sim 10.544)$], high serum RNase E [OR(95%CI): $2.330 (1.096 \sim 4.956)$] and HupB protein [OR (95%CI): $1.702 (1.144 \sim 2.534)$] levels were risk factors for APTB recurrence (all $P < 0.05$). The AUC (95%CI) predicted by the combination of RNase E and HupB for APTB recurrence was $0.872 (0.793 \sim 0.928)$, higher than that predicted by RNase E [$0.779 (0.689 \sim 0.853)$] and HupB alone [$0.719 (0.624 \sim 0.801)$], the differences were statistically significant ($Z=1.981$, 2.125 , all $P<0.05$). **Conclusion** The serum RNase E and HupB protein levels in patients with APTB are significantly increased and are associated with disease progression and recurrence, which can serve as prognostic markers for APTB.

Keywords: active pulmonary tuberculosis; ribonuclease E; HupB

活动性肺结核 (active pulmonary tuberculosis, APTB) 指痰涂片阳性的肺结核, 需要规律全程接受抗结核治疗以消灭结核分枝杆菌, 防止复发^[1]。世界卫生组织目前推荐在成人肺结核强化治疗阶段结束时监测治疗反应^[2]。但目前检测抗结核治疗反应的方法过度依赖于痰标本和操作人员技术, 因此亟需探寻新的生物学标志物。核糖核酸酶 E (Ribonuclease E, RNase E) 是一种保守的广谱单链核酸内切酶, 主要负责富 a/u 和 5'-单磷酸化 RNA 底物的初始裂解, 在结核分枝杆菌转录组形成中的重要作用, 对分枝杆菌核糖体成熟至关重要^[3]。HupB 是一种 DNA 结合蛋白, 可抵抗脱氧核糖核酸酶 I (DNase I) 对 DNA 的降解, 有助于协调染色体复制与分离, HupB 蛋白可刺激肺结核患者外周血单个核细胞 (PBMC), 上调白细胞介素 -6 (IL-6) 表达, 在肺结核诊断中具有重要价值^[4]。鉴于 RNase E 和 HupB 在结核病的重要作用, 本研究拟检测 APTB 患者血清 RNase E 和 HupB 表达, 分析其与临床疗效以及预后的关系, 旨在为临床治疗和预后分析提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2019 年 3 月 ~ 2022 年 3 月陕西省结核病防治院收治的 108 例 APTB 患者, 男性 62 例, 女性 46 例, 年龄 $45 \sim 70 (57.65 \pm 10.02)$ 岁; 既往吸烟史 49 例, 胸腔积液 32 例, 肺空洞 51 例。纳入标准: ①初诊 APTB, 符合 2017 年中华人民共和国卫生行业诊断标准^[5]; 2 份痰涂片镜检阳性或者 1 份痰涂片镜检阳性, 但肺部影像学提示 APTB; ②接受常规抗结核治疗; ③年龄 18 周岁以上患者。排除标准: ①并发心、肝、肾、脑等其他脏器功能不全; ②并发恶性肿瘤、自身免疫系统疾病; ③近一个月接受免疫抑制、抗结核药物治疗; ④并发 HIV 感染; ⑤依从性差, 不配合复查。另选择同期收治

的 101 例缓解期肺结核为对照组, 均为痰培养阴性, 无 APTB 体征和症状。男性 58 例, 女性 43 例, 年龄 $42 \sim 69 (57.12 \pm 10.63)$ 岁; 既往吸烟史 36 例, 胸腔积液 27 例, 肺空洞 46 例。两组基线资料比较差异无统计学意义 ($\chi^2/t=0.371$, 0.001 , 2.046 , 0.216 , 0.059 , 均 $P > 0.05$)。本研究已经获得陕西省结核病防治院伦理会批准 (20190114), 患者及其家属均知情同意并签署同意书。

1.2 仪器与试剂 RNase E 试剂盒 (上海双赢生物科技有限公司, 货号 M20351), Multiskan FC 全自动酶标仪 (美国赛默飞世尔科技公司), HupB 蛋白试剂盒为 Pierce BCA Protein Assay Kit (美国赛默飞世尔科技公司, 货号 M42352)。

1.3 方法

1.3.1 抗结核治疗疗效和复发分析: 所有 APTB 患者入组后接受常规抗结核治疗, 方案包括两个月的强化期 (异烟肼 0.3 g , 利福平 0.45 g , 吡嗪酰胺 1.5 g , 隔日 1 次) 加四个月的巩固期 (异烟肼 0.3 g , 利福平 0.45 g , 隔日 1 次)。治疗结束后根据痰涂片镜检、胸部 CT, 临床症状评估病情是否得到控制, 痰涂片镜检转阴、临床症状消失或明显缓解、胸部 CT 提示肺部病灶吸收为病情转归, 其它为未转归。根据治疗结束后结核分枝杆菌控制情况将患者分为转归组 ($n=73$) 和未转归组 ($n=35$)。痰涂片镜检未转阴患者做药敏试验, 根据药敏结果采取针对性的联合治疗。治疗后 3, 6 个月门诊复查抗酸杆菌、结核分枝杆菌培养、胸部 X 线, 统计复发情况, 复发定义为出院后再次出现发热、咳嗽、咳痰等症状, 痰涂片镜检或肺部影像学提示 APTB。根据复发情况将患者分为复发组 ($n=22$) 和未复发组 ($n=86$)。

1.3.2 血清 RNase E 和 HupB 表达检测: 所有 APTB 患者治疗前后 (对照组仅采集一次) 采集静脉血 3 ml 注入干燥试管, 室温下静置 120 min 后, 移液管

取上层液体于离心管离心（离心参数：3 000r/min，半径 10cm，时间 5min）分离血清，-80℃保存备检。采用酶联免疫吸附试验（ELISA）检测血清 RNase E 水平。取血清样本，Pierce BCA Protein Assay Kit 测定 HupB 蛋白水平，取血清样品 0.1ml，加入 2ml 工作液（由试剂盒厂家配制）充分混合。密封试管，37℃ 静置 30min，在 562nm 处检测绝对吸光度值，使用仪器为 Multiskan FC 全自动酶标仪。

1.3.3 临床资料收集：收集患者年龄、性别、体质量指数、婚姻状况、文化程度、经济收入、既往吸烟史、临床特征（胸腔积液，肺空洞）、结核接触史、治疗转归等资料。

1.4 统计学分析 采用 SPSS25.0 进行统计分析，正态分布的连续变量表示为均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$)，使用 student-*t* 检验。分类变量以计数和百分比表示，使用卡方检验。多因素 Logistic 回归分析影响 APTB 患者复发的因素，受试者工作特征（ROC）

表 1 不同疗效 APTB 患者血清 RNase E 和 HupB 蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项 目		转归组 (n=73)	未转归组 (n=35)	<i>t</i>	<i>P</i>
RNase E (pg/ml)	治疗前	196.35 ± 13.46	247.79 ± 20.05	15.761	< 0.05
	治疗后	121.42 ± 10.02	239.46 ± 18.43	43.137	< 0.05
HupB (μg/ml)	治疗前	796.85 ± 65.43	970.92 ± 71.26	12.570	< 0.05
	治疗后	512.05 ± 33.67	952.34 ± 65.08	46.417	< 0.05

2.3 复发组和未复发组 APTB 患者治疗前血清 RNase E 和 HupB 蛋白水平比较 两组均按期门诊复查，无失访。复发组治疗前血清 RNase E (250.32 ± 16.74 pg/ml) 和 HupB (991.32 ± 102.46μg/ml) 蛋白水平高于未复发组 (203.48 ± 21.35 pg/ml, 817.94 ± 62.35μg/ml)，差异具有统计学意义 (*t*=9.554, 10.066, 均 *P* < 0.05)。

2.4 影响 APTB 复发的因素分析 见表 2。复发组离异或丧偶，经济收入 < 3 000 元/月，治疗未转归比例高于未复发组，差异具有统计学意义 (均 *P* < 0.05)。以婚姻状态 (0= 已婚, 1= 离异或丧偶)、经济收入 (0= ≥ 3 000 元/月, 1= < 3 000 元/月)、治疗转归 (0= 转归, 1= 未转归)、治疗前血清 RNase E 和 HupB 蛋白水平为自变量 (连续变量原值代入)，以 APTB 患者是否复发为因变量 (0= 未复发, 1= 复发) 进行多因素 Logistic 分析，结果显示治疗未转归，高血清 RNase E 和 HupB 蛋白水平是 APTB 复发的危险因素 (*P* < 0.05)，见表 3。

2.5 血清 RNase E 和 HupB 预测 APTB 复发的价值 见表 4 和图 1。RNase E 和 HupB 联合预测

曲线分析 RNase E 和 HupB 预测 APTB 复发的价值。检验水准 α=0.05。

2 结果

2.1 APTB 组和对照组血清 RNase E 和 HupB 蛋白水平比较 APTB 组治疗前血清 RNase E(213.02 ± 55.16 pg/ml) 和 HupB(853.26 ± 262.19μg/ml) 蛋白水平高于对照组 (102.35 ± 24.09pg/ml, 412.51 ± 103.65μg/ml)，差异具有统计学意义 (*t*=26.368, 15.779, 均 *P* < 0.05)。

2.2 不同疗效 APTB 患者血清 RNase E 和 HupB 蛋白水平比较 见表 1。治疗前后，未转归组血清 RNase E 和 HupB 蛋白水平均高于转归组，差异具有统计学意义 (均 < 0.05)；治疗后，转归组血清 RNase E 和 HupB 蛋白水平较治疗前降低 (*t*=38.152, 33.068, 均 *P* < 0.05)，未转归组血清 RNase E 和 HupB 蛋白水平与治疗前比较降低，但差异无统计学意义 (*t*=1.810, 1.139, *P*=0.075, 0.259)。

APTB 复发的曲线下面积高于单独预测，差异具有统计学意义 (*Z*=1.981, 2.125, 均 *P* < 0.05)。

3 讨论

结核分枝杆菌是世界上最致命的微生物病原体之一，结核分枝杆菌感染后，受感染细胞迁移到局部淋巴结，并通过血液循环迁移到肺组织，激活细胞免疫和局部炎症反应，招募单核细胞和淋巴细胞并吞噬结核分枝杆菌，正常免疫功能的患者在感染结核分枝杆菌后往往进入长期无症状潜伏感染状态，当宿主免疫功能下降时，潜伏感染的结核分枝杆菌将重新激活，引起临床症状和 APTB，并具有传染性。尽管近年来结核病总发病率和死亡率有所下降，但多重耐药结核分枝杆菌菌株检出率不断增加，给临床治疗带来较大挑战^[6-8]。痰液细菌负荷的减少，痰涂片结核分枝杆菌转阴与肺结核治疗成功有关，然而微生物评估存在局限性：首先，痰涂片镜检对抗酸杆菌的敏感度较低，特别是当抗结核治疗后细菌负荷降低时。其次，结核分枝杆菌在培养液中生长缓慢，需要时间较长^[9-10]。因此需探讨与活动性肺结核相关的标志物，以指导临床治疗。

表 2 影响 APTB 复发的单因素分析 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

因 素		复发组 (n=22)	未复发组 (n=86)	t/χ^2 值	P 值
年龄 (岁)		57.71 ± 8.35	57.61 ± 9.31	0.046	0.964
性别	男	12 (54.55)	50 (58.14)	0.093	0.761
	女	10 (45.45)	36 (41.86)		
体质量指数 (kg/m ²)		21.35 ± 1.02	21.62 ± 1.13	1.019	0.311
婚姻状态	已婚	6 (27.27)	49 (56.98)	6.185	0.013
	离异或丧偶	16 (72.73)	37 (43.02)		
文化程度	初中及以下	9 (40.91)	39 (45.35)	0.140	0.708
	高中及以上	13 (59.09)	47 (54.65)		
经济收入 (元/月)	< 3 000	14 (63.64)	30 (34.88)	5.999	0.014
	≥ 3 000	8 (36.36)	56 (65.12)		
既往吸烟史	有	8 (36.36)	41 (47.67)	0.904	0.342
	无	14 (63.64)	45 (52.33)		
胸腔积液	有	6 (27.27)	26 (30.23)	0.074	0.786
	无	16 (72.73)	60 (69.77)		
肺空洞	有	10 (45.45)	41 (47.67)	0.035	0.852
	无	12 (54.55)	45 (52.33)		
结核接触史	有	6 (27.27)	19 (22.09)	0.264	0.607
	无	16 (72.73)	67 (77.91)		
治疗转归	转归	7 (31.82)	66 (76.74)	16.142	<0.001
	未转归	15 (68.18)	20 (23.26)		

表3 影响 APTB 复发的 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P 值
常量	11.542	4.068	8.050	-	<0.001
治疗转归	1.352	0.512	6.973	3.865 (1.417 ~ 10.544)	<0.001
RNase E	0.846	0.385	4.828	2.330 (1.096 ~ 4.956)	0.016
HupB 蛋白	0.532	0.203	6.868	1.702 (1.144 ~ 2.534)	0.002

表 4 血清 RNase E 和 HupB 预测 APTB 复发的价值 (%)

项目	曲线下面积 (95%CI)	最佳截断值	敏感度	特异度	约登指数
RNase E	0.779 (0.689 ~ 0.853)	221.47pg/ml	77.27	80.23	0.575
HupB	0.719 (0.624 ~ 0.801)	874.19μg/ml	72.73	81.40	0.541
联合预测	0.872 (0.793 ~ 0.928)	-	90.91	83.72	0.746

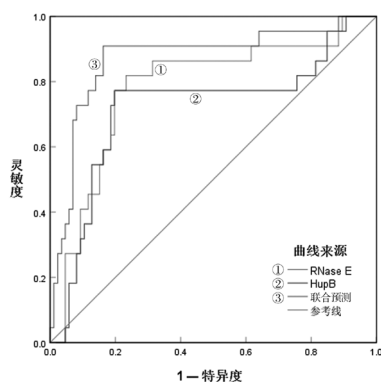


图1 血清 RNase E 和 HupB 预测 APTB 复发的 ROC 曲线

体、单链 DNA 结合蛋白、聚合体、细胞分裂蛋白、BapA 淀粉样生物膜基质蛋白等,与细菌增殖、对抗生素耐药等有关。RNase E 是一种核糖核酸内切酶,在许多细菌中含量丰富,由催化 N 端结构域和含有小微结构域的天然非结构化 C 端区域组成,具有亚细胞定位作用,对于酶的稳定性,全局 mRNA 降解的最佳速率非常重要,在活细胞中 RNase E 在细胞膜上迅速扩散,聚集成协同降解体,形成病灶,参与病原菌 RNA 加工和衰变过程^[11-12]。研究显示 RNase E 介导的 RNA 加工和降解参与了细菌对环境变化的适应性调节, RNase E 表达与伤寒沙门氏菌感染后细胞毒性增加有关^[13],敲低 RNase E 则出现转录明显减慢^[14]。RNase E 参与肺结核的具体机制尚不清楚,现有研究显示 RNase E 是细菌中必不可少的多功能酶,参与稳定 RNA,成熟形式的加工以及大多数 mRNA 的转换^[15],抗结核药物可介导 RNA 聚合酶抑制,以 RNA 依赖的方式减少体内 RNase E 合成,而 RNase E 突变可促使 ATP 结合盒转运蛋白的转运和 III 型分泌系统的激活,促使病原菌在宿主定植^[16]。RNase E 突变可促使 ATP 结合盒转运蛋白表达是细菌产生多重耐药性的重要原因,与包括异烟肼、利福平、氨基糖苷类、氟喹诺酮类在内的抗结核药物外排和结核分枝杆菌耐药有关^[17]。III 型分泌系统分泌致毒蛋白,发挥抗吞噬,诱导细胞凋亡,促使中间纤维降解以及水孔蛋白移位的作用,增强细菌毒性^[18]。因此推测 RNase E 高表达可能促使结核分枝杆菌定植,增加其毒性作用,

诱导抗结核耐药,继而导致抗结核治疗后痰涂片转阴失败和复发。

HupB 是一种约 22kDa 的核相关蛋白,包含 N-和 C-末端结构域,其中 N 端结构域直接与 DNA 相互作用,C 端结构域影响 DNA 序列特异性结合,HupB 被认为参与转录调节过程。最近 HupB 被发现,在分枝杆菌中表达,参与协调复制与染色体分离,在感染期间对结核分枝杆菌的存活至关重要^[19]。结核分枝杆菌主要寄生在巨噬细胞内,降低巨噬细胞对刺激应答的敏感性,逃避巨噬细胞的免疫监视和攻击,继而在细胞内存活和增殖,HupB 是巨噬细胞内结核分枝杆菌生长所必需的铁调控蛋白,在结核分枝杆菌素-分枝杆菌素铁载体铁摄取和运输中起重要作用,正调控铁载体的生物合成,对巨噬细胞的生长至关重要^[20]。HupB 还可调控结核患者对结核分枝杆菌感染的免疫应答,诱导结核患者外周血细胞产生白细胞介素-6 和白细胞介素-10,下调干扰素- γ 和肿瘤坏死因子- α ,使免疫应答向 Th2 型转移^[21]。本研究发现治疗前高水平 HupB 与抗结核治疗后痰涂片转阴失败和复发有关,推测 HupB 表达上调可能导致对抗结核药物耐药,导致复发。既往研究也显示 HupB 有助于结核分枝杆菌对利福平和异烟肼的耐受性,上调 HupB 可促使结核分枝杆菌在抗结核治疗下存活,HupB 缺失则下调外排泵的表达,增加对利福平和异烟肼的易感性^[22]。分析可能的原因: HupB 与结核分枝杆菌基因上游的 HupB 盒结合,促使结核分枝杆菌在宿主介导的免疫反应下存活,增强对抗结核治疗的耐受性^[23]。另外,HupB 还可通过铁摄取促使巨噬细胞生长,维持结核分枝杆菌治疗期间的生长稳态,细胞内复制和宿主传播,进而导致治疗效果差和复发^[23]。ROC 曲线分析显示 RNase E 和 HupB 在预测 ATPB 复发方面均具有较高价值,联合预测效能更高,表明 RNase E 和 HupB 可能作为 ATPB 预后的潜在标志物。

综上,ATPB 患者血清 RNase E 和 HupB 蛋白水平均显著增高,高水平 RNase E 和 HupB 与 ATPB 抗结核治疗转归以及复发有关,可作为 ATPB 预后的标志物,有望成为抗结核治疗的潜在靶点,对改善抗结核耐药,降低复发可能有着重要价值。本研究不足之处在于研究样本较少,其次,RNase E 和 HupB 如何参与抗结核治疗耐药尚不清楚,仍需开展基础研究证实。

参考文献:

- HAN Dong, HE Taiping, YU Yong, et al. Diagnosis of active pulmonary tuberculosis and community acquired pneumonia using convolution neural network based on transfer learning[J]. Academic Radiology, 2022, 29(10): 1486-1492.
- ZIMMER A J, LAINATI F, AGUILERA VASQUEZ N, et al. Biomarkers that correlate with active pulmonary tuberculosis treatment response: a systematic review and meta-analysis [J]. Journal of Clinical Microbiology, 2022, 60(2): e0185921.
- PLOCIŃSKI P, MACIOS M, HOUGHTON J, et al. Proteomic and transcriptomic experiments reveal an essential role of RNA degradosome complexes in shaping the transcriptome of *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Nucleic Acids Research, 2019, 47(11): 5892-5905.
- YU Xiaoli, JIANG Shengsheng, LI Yang, et al. Development of a new cellular immunological detection method for tuberculosis based on HupB protein induced IL-6 release test [J]. Frontiers in Microbiology, 2023, 14: 1148503.
- 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. WS288-2017 肺结核诊断 [S]. (2017-11-09) [2018-05-01] <http://www.nhc.gov.cn/wjw/s9491/201712/a452586fd21d4018b0ebc00b89c06254.shtml>. National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. WS288-2017: Diagnosis for pulmonary tuberculosis [S]. (2017-11-09) [2018-05-01] <http://www.nhc.gov.cn/wjw/s9491/201712/a452586fd21d4018b0ebc00b89c06254.shtml>.
- RABAAN A A, MUTAIR A A, ALBAYAT H, et al. Tools to alleviate the drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Molecules, 2022, 27(20): 6985.
- BESPYATYKH J, SHITIKOV E, BESPIATYKH D, et al. Metabolic changes of *Mycobacterium tuberculosis* during the anti-tuberculosis therapy[J]. Pathogens, 2020, 9(2): 131.
- 梁津, 刘轻彬, 梁成员, 等. 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 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(6): 179-182. LIANG Jin, LIU Zhibin, LIANG Chengyuan, et al. Expression and clinical significance of plasma IL-6, IL-17, IL-37 and TIM-3 in patients with newly diagnosed active pulmonary tuberculosis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(6): 179-182.
- LIU Dongxin, HUANG Fei, ZHANG Guoliang, et al. Whole-genome sequencing for surveillance of tuberculosis drug resistance and determination of resistance level in China[J]. Clinical Microbiology and Infection, 2022, 28(5): 731.e9-731.e15.
- MZINZA D T, SLOAN D J, JAMBO K C, et al. Kinetics of *Mycobacterium tuberculosis*-specific IFN- γ responses and sputum bacillary clearance in HIV-infected adults during treatment of pulmonary tuberculosis [J]. Tuberculosis (Edinburgh, Scotland), 2015, 95(4): 463-469.
- MACKIE G A. RNase E: at the interface of bacterial RNA processing and decay[J]. Nature Reviews Microbiology, 2013, 11(1): 45-57.
- LAALAMI S, CAVAIUOLO M, ROQUE S, et al. Escherichia coli RNase E can efficiently replace RNase Y in *Bacillus subtilis* [J]. Nucleic Acids Research, 2021, 49(8): 4643-4654.
- LEE J, SHIN E, YEOM J H, et al. Regulator of RNase E activity modulates the pathogenicity of *Salmonella typhimurium*[J]. Microbial Pathogenesis, 2022, 165: 105460.
- ZHOU Ying, SUN Huaming, RAPIEJKO A R, et al. Mycobacterial RNase E cleaves with a distinct sequence preference and controls the degradation rates of most

- Mycolicibacterium smegmatis* mRNAs [J]. Journal of Biological Chemistry, 2023, 299(11): 105312.
- [15] HUGHES D. Using the power of genetic suppressors to probe the essential functions of RNase E[J]. Current Genetics, 2016, 62(1): 53-57.
- [16] IFILL G, BLIMKIE T, LEE A H Y, et al. RNase III and RNase E influence posttranscriptional regulatory networks involved in virulence factor production, metabolism, and regulatory RNA processing in *Bordetella pertussis*[J]. mSphere, 2021, 6(4): e0065021.
- [17] MARDLE C E, GODDARD L R, SPELMAN B C, et al. Identification and analysis of novel small molecule inhibitors of RNase E: implications for antibacterial targeting and regulation of RNase E [J]. Biochemistry and Biophysics Reports, 2020, 23: 100773.
- [18] SANCHEZ-GARRIDO J, RUANO-GALLEGO D, CHOUDHARY J S, et al. The type III secretion system effector network hypothesis[J]. Trends in Microbiology, 2022, 30(6): 524-533.
- [19] GREEN K D, BISWAS T, PANG A H, et al. Acetylation by Eis and deacetylation by Rv1151c of *Mycobacterium tuberculosis* HupB: biochemical and structural insight[J]. Biochemistry, 2018, 57(5): 781-790.
- [20] GRIEGO A, DOUCHÉ T, GIANETTO Q G, et al. RNase E and HupB dynamics foster mycobacterial cell homeostasis and fitness[J]. iScience, 2022, 25(5): 104233.
- [21] CHOUDHURY M, VIRIVINTI J, KANDI S, et al. Th2 immune response by the iron-regulated protein HupB of *Mycobacterium tuberculosis*[J]. the Indian Journal of Tuberculosis, 2022, 69(1): 90-99.
- [22] SINGH N, SHARMA N, SINGH P, et al. HupB, a nucleoid-associated protein, is critical for survival of *Mycobacterium tuberculosis* under host-mediated stresses and for enhanced tolerance to key first-line antibiotics [J]. Frontiers in Microbiology, 2022, 13:937970.
- 收稿日期: 2023-11-21
修回日期: 2024-06-02
-
- (上接第72页)
- 2018, 13(1): 70-74.
- China Collaborative Study Group on Neonatal Acute Respiratory Distress Syndrome. A multicenter cross-sectional survey and analysis of the influencing factors of neonatal acute respiratory distress syndrome based on the Montreux criteria[J]. Chinese Journal of Evidence Based Pediatrics, 2018, 13(1): 70-74.
- [6] 周晓光, 洪慧. 新生儿急性呼吸窘迫综合征的治疗进展 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(2): 81-84. ZHOU Xiaoguang, HONG Hui. Advances in the treatment of neonatal acute respiratory distress syndrome [J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2017, 32(2): 81-84.
- [7] 杨明. 足月急性呼吸窘迫综合征新生儿临床治疗方法分析 [J]. 中国农村卫生, 2019, 11(24): 15, 17. YANG Ming. Analysis of clinical treatment methods for full-term acute respiratory distress syndrome newborns [J]. China Rural Health, 2019, 11(24): 15, 17.
- [8] 宋婷阁, 张鹏举, 耿彪, 等. 新生儿急性呼吸窘迫综合征患者血清 miR-183-5p 的表达及与 IL-1 β , IL-6 和 TNF- α 水平的相关性 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(5): 55-57, 68. SONG Tingge, ZHANG Pengju, GENG Biao, et al. Expression of serum miR-183-5p in patients with neonatal acute respiratory distress syndrome and its correlation with IL-1 β , IL-6 and TNF- α [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(5): 55-57, 68.
- [9] SWEET D G, CARNIELLI V P, GREISEN G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2022 update[J]. Neonatology, 2023, 120(1): 3-23.
- [10] LIU Yi, CUI Dixin, PAN Yue, et al. Metabolic-epigenetic nexus in regulation of stem cell fate[J]. World Journal of Stem Cells, 2022, 14(7): 490-502.
- [11] CHEN Liang, HEIKKINEN L, WANG Changliang, et al. Trends in the development of miRNA bioinformatics tools[J]. Briefings in Bioinformatics, 2019, 20(5): 1836-1852.
- [12] CORREIA DE SOUSA M, GJORGJIEVA M, DOLICKA D, et al. Deciphering miRNAs' action through miRNA editing[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(24): 6249.
- [13] AZIZOĞLU M, AYAZ L, BAYRAK G, et al. Evaluation of miRNAs related with nuclear factor kappa B pathway in lipopolysaccharide induced acute respiratory distress syndrome[J]. International Journal of Molecular and Cellular Medicine, 2020, 9(2): 130-139.
- [14] YU L L, ZHU M, HUANG Y, et al. Metformin relieves acute respiratory distress syndrome by reducing miR-138 expression[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2018, 22(16): 5355-5363.
- [15] WANG Xinxia, LI Zexuan, DU Yunhui, et al. LncRNA MIRT1: a critical regulatory factor in chronic intermittent hypoxia exaggerated post-MI cardiac remodeling [J]. Frontiers in Genetics, 2022, 13: 818823.
- [16] 王星童. 通过调控 Smad3 诱导自噬减轻脓毒症肺损伤作用机制研究 [D]. 上海: 第二军医大学附属长海医院, 2017. WANG Xingtong. Mechanism of regulation of Smad3 induced autophagy in ameliorating sepsis-induced lung injury[D]. Shanghai: the Second Military Medical University Affiliated of Changhai Hospital, 2017.
- [17] 牛俪丹. 间充质干细胞来源的胞外囊泡通过 miR-574-5p 负性调控急性肺炎 [D]. 新乡: 新乡医学院, 2021. NIU Lidan. Mesenchymal stem cell derived extracellular vesicle-transmitted miR-574-5p negatively regulates acute pulmonary inflammation[D]. Xinxiang: Xinxiang Medical University, 2021.
- [18] HU Wei, WANG Qin, LUO Zhichun, et al. Circ_0001498 contributes to lipopolysaccharide-induced lung cell apoptosis and inflammation in sepsis-related acute lung injury via upregulating SOX6 by interacting with miR-574-5p[J]. General Physiology and Biophysics, 2023, 42(1): 37-47.
- 收稿日期: 2024-03-08
修回日期: 2024-05-27