

· 论 著 ·

慢性阻塞性肺疾病合并肺结核患者
部分细胞因子水平的表达及其意义

张占军 姚岚 唐神结

【摘要】 目的 探讨慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)合并肺结核患者部分细胞因子水平的表达及其意义。**方法** 对 2012 年 7 月至 2013 年 6 月间住院诊治的 50 例 COPD 合并肺结核患者(研究组)、50 例肺结核患者(肺结核对照组)、50 例 COPD 患者(COPD 对照组),以及 50 名健康志愿者(健康对照组)的细胞免疫功能进行检测。采用流式细胞仪抗体双标法检测各组人员的外周血自然杀伤细胞(natural killer cell, NK 细胞)、T 淋巴细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)的表达率,采用 ELISA 法测定患者血清中白细胞介素(IL)-1、可溶性白细胞介素-2 受体(sIL-2R)、IL-6、 γ 干扰素(IFN- γ)及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的表达水平。多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 *t* 检验。**结果** COPD 对照组的 NK 细胞比率[(15.34±8.11)%]高于研究组[(12.37±6.96)%]和肺结核对照组[(12.53±7.14)%](*t* 值分别为 2.20 和 2.08, *P* 值均<0.05),研究组 CD4⁺ T 淋巴细胞比率[(30.09±11.09)%]低于肺结核对照组[(39.80±9.42)%](*t*=2.80, *P*<0.01)。研究组的 IL-1 表达水平[(30.14±20.84)ng/L]高于 COPD 对照组[(23.54±9.94)ng/L](*t*=2.00, *P*<0.05);COPD 对照组的 sIL-2R 的表达水平[(114.70±49.32)pmol/L]低于研究组[(168.78±94.92)pmol/L]与肺结核对照组[(182.68±74.91)pmol/L](*t*=4.07 和 5.12, *P* 值均<0.01);在 IL-6 的表达上,肺结核对照组[(75.62±75.97)ng/L]高于研究组[(51.46±35.86)ng/L]与 COPD 对照组[(48.90±30.04)ng/L](*t* 值分别为 2.68 和 2.97, *P* 值均<0.01);研究组[(28.82±32.40)ng/L]与肺结核对照组[(29.90±23.79)ng/L]的 IFN- γ 表达均高于 COPD 对照组[(16.60±9.27)ng/L](*t* 值分别为 2.89 和 3.15, *P* 值均<0.01)。**结论** 与对照组相比,研究组患者存在以 NK 细胞、CD4⁺ T 淋巴细胞为主的细胞免疫功能低下,同时还存在 IL-1、sIL-2R、IL-6、IFN- γ 等细胞因子表达异常。

【关键词】 结核, 肺/并发症; 肺疾病, 慢性阻塞性; 细胞因子类

Expression and significance of cytokines in patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary tuberculosis ZHANG Zhan-jun, YAO Lan, TANG Shen-jie. Medical College of Soochow University, Suzhou 215006, China

Corresponding author: TANG Shen-jie, Email: tangsj1106@sina.com

【Abstract】 Objective To explore the changes and the significance of cellular immune function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated by pulmonary tuberculosis (TB). **Methods** Fifty in-patients with COPD complicated with pulmonary TB who were detected during July 2012 to June 2013 were enrolled in the study as a study group; the other 50 pulmonary TB patients, 50 COPD patients and 50 healthy people were also enrolled as the control groups. The percentages of NK cells (natural killer cell) and T lymphocyte subsets (such as CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺) in peripheral blood were measured by flow cytometry-based antibody double-labeling method in all enrolled subjects; the levels of IL-1, sIL-2R, IL-6, IFN- γ and TNF- α were also measured using ELISA method. Single-factor analysis of variance was used for comparison among groups, and *t* test was used for comparison between two groups. **Results** The percentage of NK cell in the control group with COPD patients (15.34±8.11)% was higher than that in the control group with TB patients (12.53±7.14)% and the study group (12.37±6.96)% (*t*=2.08 and 2.20, respectively, both *P*<0.05). The percentage of CD4⁺ T lymphocyte in the control group with TB patients (39.80±9.42)% was higher than that in the study group (30.09±11.09)% (*t*=2.80, *P*<0.01). The level of IL-1 in the study group (30.14±20.84) ng/L was higher than that in the control group with COPD patients (23.54±9.94) ng/L (*t*=2.00, *P*<0.05). The level of sIL-2R in the control group with COPD patients (114.70±49.32) pmol/L was lower than that in the study group (168.78±94.92) pmol/L and the

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2014.03.010

作者单位:215006 苏州大学医学院(张占军);同济大学附属上海市肺科医院结核病诊疗中心 上海市结核(肺)重点实验室(姚岚);首都医科大学附属北京胸科医院(唐神结)

通信作者:唐神结,Email:tangsj1106@sina.com

control group with TB patients (182.68 ± 74.91) pmol/L ($t=4.07$ and 5.12 , respectively, both $P<0.01$). The level of IL-6 in the control group with TB patients (75.62 ± 75.97) ng/L was higher than that in the study group (51.46 ± 35.86) ng/L and the control group with COPD patients (48.90 ± 30.04) ng/L ($t=2.68$ and 2.97 , respectively, both $P<0.01$). The level of IFN- γ in the control group with COPD patients (16.60 ± 9.27) ng/L was lower than that in the study group (28.82 ± 32.40) ng/L and the control group with TB patients (29.90 ± 23.79) ng/L ($t=2.89$ and 3.15 , respectively, both $P<0.01$). **Conclusion** Compared with the patients in all control groups, the patients with pulmonary TB complicated by COPD in the study group have lower expression in NK cells and T lymphocytes, and an abnormal expression of IL-1, sIL-2R, IL-6 and IFN- γ .

【Key words】 Tuberculosis, pulmonary/complications; Pulmonary disease, chronic obstructive; Cytokines

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者是肺结核的高发人群,也是导致肺结核患者死亡的原因之一^[1]。既往的研究表明,肺结核的发生、发展与患者自身的外周血辅助性 T 细胞(T-helper cell, Th1)或 Th2 免疫反应相关, Th1 反应可通过形成肉芽肿来抑制结核分枝杆菌的生长, Th2 反应则表现出相反的效应, Th1 或 Th2 免疫反应与 Th1 细胞分泌的白细胞介素(IL)-2、 γ 干扰素(IFN- γ)以及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等细胞因子和 Th2 细胞分泌的 IL-6、IL-4 等细胞因子相关^[2-5],但关于 COPD 合并肺结核患者的细胞免疫功能及细胞因子变化的研究较少,本研究通过对 COPD 合并肺结核患者自然杀伤细胞(natural killer cell, NK 细胞)、T 淋巴细胞、IL-1、可溶性白细胞介素-2 受体(sIL-2R)、IL-6、IFN- γ 及 TNF- α 表达量的分析,初步探讨细胞免疫在 COPD 患者并发肺结核中所起到的作用。

资料和方法

一、研究对象和试剂来源

(一)研究对象

1. 研究分组:按照研究对象来源及基本情况,确定分组原则。(1)研究组的选例:2012 年 7 月至 2013 年 6 月共有 72 例 COPD 合并肺结核的患者住院诊治,其中 12 例患者同时合并有 2 型糖尿病,3 名患者合并有类风湿性关节炎且长期应用免疫抑制剂,符合研究组纳入标准者有 57 例;按患者住院诊治的先后顺序,选取符合纳入标准的前 50 例 COPD 合并肺结核患者作为研究组。(2)肺结核对照组的选例:当有 COPD 合并肺结核患者符合研究组纳入标准时,选取年龄与研究组相仿(± 5 岁)、性别相同的符合肺结核对照组纳入标准的肺结核患者入选该组;若只有 1 例肺结核患者符合上述标准,则取该例患者入选肺结核对照组;若同时有多例患者符合上述标准,则对相关患者编号后,通过数字表法随机抽取其中 1 例入选肺结核对照组;若同时段无性别相同的符合纳入标准的患者,可选取符合上述

标准的不同性别的患者入选肺结核对照组。(3)COPD 对照组的选例:当有 COPD 合并肺结核患者符合研究组纳入标准时,选取年龄与研究组相仿(± 5 岁)、性别相同的符合 COPD 对照组纳入标准的 COPD 患者入选 COPD 对照组;若只有 1 例 COPD 患者符合上述标准,则取该例患者入选 COPD 对照组;若同时有多例患者符合上述标准,则对相关患者编号后,通过数字表法随机抽取其中 1 例入选 COPD 对照组;若同时段无性别相同的符合纳入标准的患者,可选取符合上述标准的不同性别的患者入选 COPD 对照组。(4)健康对照组的选例:由于 COPD 多见于中老年患者,为使得研究组与健康对照组有可比性,连续选取符合健康对照组纳入标准的中老年健康体检者入选健康对照组,直至选取 50 名健康体检者。

对三组(研究组、肺结核组、COPD 组)患者细胞免疫功能进行检测,并与 50 名健康对照组的细胞免疫功能进行比较。研究组中,男性患者 25 例,女性患者 25 例;患者年龄 44~78 岁,平均(63.5 ± 10.0)岁。肺结核对照组中,男性患者 26 例,女性患者 24 例;患者年龄 41~84 岁,平均(61.8 ± 9.4)岁。COPD 对照组中,男性患者 22 例,女性患者 28 例;患者年龄 35~83 岁,平均(63.0 ± 10.0)岁。健康对照组中,男性 26 名,女性 24 名;年龄 41~70 岁,平均年龄(61.9 ± 9.1)岁。四组在性别及年龄上的差异没有统计学意义(卡方值和 F 值分别为 0.860 和 0.386, P 值均 >0.05)。研究组及肺结核对照组的患者均为涂阳肺结核患者。

2. 纳入和排除标准:(1)肺结核对照组纳入标准:①肺结核的诊断依据中华医学会 2005 年版《临床诊疗指南(结核病分册)》^[6]进行;②痰涂片检查阳性;③若经菌种鉴定为非结核分枝杆菌,则予以剔除。(2)COPD 对照组纳入标准:①COPD 的诊断依据中华医学会呼吸病学分会 2007 年版的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 年修订版)》^[7];②患者有长期的咳嗽、咯痰、气促症状;③肺功能检测显示吸入支气管舒张药后 1 s 用力呼气容积(FEV₁)/FVC

$<70\%$, 以及 $FEV_1 < 80\%$ 预计值。(3) 研究组: 本组患者为 COPD 基础上继发肺结核的患者, 肺结核及 COPD 的诊断标准同上, 且均为初治涂阳肺结核患者。(4) 健康对照组为 50 名我院门诊体检的健康志愿者, X 线胸片检查未见异常。所有组均排除: (1) 有糖尿病病史; (2) 有免疫性疾病病史且长期应用糖皮质激素的患者; (3) HIV 感染者。

(二) 试剂和仪器

流式细胞仪(BD Accuri C6)及 CD3-PE、CD16-FITC、CD4-FITC、CD8-PE 等单克隆抗体均购自于美国 BD 公司。IL-6 ELISA 检测试剂盒、人 TNF- α ELISA 检测试剂盒、人 IFN- γ ELISA 检测试剂盒等相关 ELISA 检测试剂盒购自于上海信然生物有限公司。Avanti J-30I 离心机购自于美国贝克曼公司。

二、检测方法

1. 样本的收集: 于患者空腹时采集其外周静脉血各 3 ml 于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管和枸橼酸钠促凝管中, 研究组和肺结核对照组患者的采血时间均在应用抗结核治疗药物之前。

2. 测定方法: (1) NK 细胞和 T 淋巴细胞亚群的分离: 采用流式细胞仪(BD Accuri C6)抗体双标法测定抗凝管中 NK 细胞及 T 淋巴细胞亚群的比率及 $CD4^+/CD8^+$ 的比值。使用移液器吸除抗凝管中的上层血浆, 取下层细胞悬液 2 ml, 加入红细胞裂解液后室温放置 10 min, 离心(离心半径 16 cm, 1500 r/min, 3 min)后用移液器小心吸除试管中上清, 留取试管底部白色物质, 取 1 ml 磷酸缓冲液(phosphate buffer solution, PBS)溶解白色物质后移于 1.5 ml EP 管中, 洗涤后加入相应单克隆抗体, 在 BD Accuri C6 流式细胞仪 FS-SS 双参数图上设门选定 $CD4^+$ T 淋巴细胞、 $CD8^+$ T 淋巴细胞以及 NK 细胞等细胞群。(2) 血清中的细胞因子的测定: 采用双抗体夹心 ELISA 方法测定促凝管血清中的细胞因子(IL-1、sIL-2R、IL-6、IFN- γ 及 TNF- α)的表达水平, 严格按照试剂盒中的说明书进行。简言之, 即

向包被有细胞因子特异性单克隆抗体的 96 孔微孔板中加入待测样品, 37 °C 温育 1 h, 洗板 3 次后加入辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记的另一抗体, 同上温育和洗涤后加入 3,3',5,5'-四甲基联苯胺(简称“TMB”)底物液后室温避光显色 30 min, 以终止液终止反应后, 立即测定 450 nm 处的吸光度(A)值。实验中均同时测定试剂盒中提供的细胞因子标准品, 并以吸光度为纵坐标, 相应细胞因子的浓度为横坐标, 绘制标准曲线, 根据标准曲线计算出待检样品中细胞因子的含量。

三、数据的收集和处理

对于 NK 细胞、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T 淋巴细胞的含量及 $CD4^+/CD8^+$ T 淋巴细胞比值, 以及 IL-1、sIL-2R、IL-6、IFN- γ 及 TNF- α 等细胞因子的含量进行分析。所有数据经正态性检验, 均符合正态分布, 采用 $\bar{x} \pm s$ 的形式来描述。应用 SPSS 19.0 统计学软件完成相关数据的分析, 多个样本的比较采用单因素方差分析, 多个样本间的两两比较, 采用 LSD- t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、各组 NK 细胞及 T 淋巴细胞比率的变化

通过单因素方差分析法比较 4 个组在 NK 细胞比率上的差异, 差异存在统计学意义($F = 7.718$, $P < 0.01$)。健康对照组高于研究组和肺结核对照组(t 值分别为 4.14 和 4.02, P 值均 < 0.01), COPD 对照组高于研究组和肺结核对照组(t 值分别为 2.20 和 2.08, P 值均 < 0.05)。在 $CD4^+$ T 淋巴细胞的比率上, 四组间的差异有统计学意义($F = 4.226$, $P < 0.01$), 多样本间的两两比较, 健康对照组高于研究组($t = 2.98$, $P < 0.01$)和 COPD 对照组($t = 2.06$, $P < 0.05$), 肺结核对照组高于研究组($t = 2.80$, $P < 0.01$)。本研究未发现 4 个组在 $CD8^+$ T 淋巴细胞的比率及 $CD4^+/CD8^+$ 比值上差异有统计学意义(F 值分别为 1.294 和 1.027, P 值均 > 0.05) (表 1)。

表 1 各组 NK 细胞、T 淋巴细胞亚群的变化($\bar{x} \pm s$)

分组	例数(名)	NK 细胞(%)	$CD4^+$ T 细胞含量(%)	$CD8^+$ T 细胞含量(%)	$CD4^+/CD8^+$ 比值
研究组	50	12.37 \pm 6.96 ^{ac}	30.09 \pm 11.09 ^g	25.30 \pm 11.10	1.88 \pm 1.44
肺结核对照组	50	12.53 \pm 7.14 ^{bf}	39.80 \pm 9.42	22.92 \pm 10.83	2.27 \pm 1.47
COPD 对照组	50	15.34 \pm 8.11	35.98 \pm 11.00 ^d	23.03 \pm 10.00	1.91 \pm 1.16
健康对照组	50	17.98 \pm 4.22	40.17 \pm 9.14	21.49 \pm 6.63	2.01 \pm 0.61
F 值		7.718	4.226	1.294	1.027
P 值		0.000	0.006	0.278	0.382

注 与健康对照组比较, ^a: $t = 4.14$, $P < 0.01$; ^b: $t = 4.02$, $P < 0.01$; ^c: $t = 2.98$, $P < 0.01$; ^d: $t = 2.06$, $P < 0.05$; 与 COPD 对照组比较, ^e: $t = 2.20$, $P < 0.05$; ^f: $t = 2.08$, $P < 0.05$; 与肺结核对照组比较, ^g: $t = 2.80$, $P < 0.01$

表 2 各组血清中 IL-1、sIL-2R、IL-6、IFN- γ 、TNF- α 表达水平的变化($\bar{x}\pm s$)

分组	例数(名)	IL-1(ng/L)	sIL-2R(pmol/L)	IL-6(ng/L)	IFN- γ (ng/L)	TNF- α (ng/L)
研究组	50	30.14 \pm 20.84 ^{aj}	168.78 \pm 94.92 ^{dk}	51.46 \pm 35.86 ^p	28.82 \pm 32.40 ^{gn}	48.16 \pm 25.56 ^{iq}
肺结核对照组	50	26.56 \pm 15.86 ^b	182.68 \pm 74.91 ^{cl}	75.62 \pm 75.97 ^{fm}	29.90 \pm 23.79 ^{bo}	66.36 \pm 72.87
COPD 对照组	50	23.54 \pm 9.94 ^c	114.70 \pm 49.32	48.90 \pm 30.04	16.60 \pm 9.27	53.64 \pm 24.90
健康对照组	50	37.98 \pm 17.31	95.42 \pm 24.32	33.76 \pm 12.40	17.80 \pm 9.15	65.04 \pm 22.66
F 值		7.162	19.937	7.393	5.570	2.207
P 值		0.000	0.000	0.000	0.01	0.089

注 与健康对照组比较,^a: $t=2.38, P<0.05$,^b: $t=3.47, P<0.05$,^c: $t=4.39, P<0.01$,^d: $t=5.52, P<0.01$,^e: $t=6.57, P<0.01$,^f: $t=4.65, P<0.01$,^g: $t=2.61, P<0.05$,^h: $t=2.86, P<0.01$,ⁱ: $t=2.00, P<0.05$;与 COPD 对照组比较,^j: $t=2.00, P<0.05$,^k: $t=4.07, P<0.01$,^l: $t=5.12, P<0.01$,^m: $t=2.97, P<0.01$,ⁿ: $t=2.89, P<0.01$,^o: $t=3.15, P<0.01$;与肺结核对照组比较,^p: $t=2.68, P<0.01$,^q: $t=2.16, P<0.05$

二、各组血清中各细胞因子表达水平的变化

4 个组在 IL-1 表达上的差异有统计学意义($F=7.162, P<0.01$);在表达上健康组最高,研究组次之,COPD 对照组最低,研究组的 IL-1 表达水平高于 COPD 对照组($t=2.00, P<0.05$)。在 sIL-2R 的表达上,研究组高于 COPD 对照组和健康对照组(t 值分别为 4.07 和 5.52, P 值均 <0.01),肺结核对照组高于 COPD 对照组和健康对照组(t 值分别为 5.12 和 6.57, P 值均 <0.01)。在 IL-6 的表达上,四组间差异有统计学意义($F=7.393, P<0.01$);肺结核对照组最高,研究组次之,健康对照组最低。在 IFN- γ 的表达上,研究组高于 COPD 对照组和健康对照组(t 值分别为 2.89 和 2.61, P 值分别 <0.01 和 0.05),肺结核对照组高于 COPD 对照组和健康对照组(t 值分别为 3.15 和 2.86, P 值均 <0.01)。在 TNF- α 的表达上,研究组均低于肺结核对照组和健康对照组(t 值分别为 2.16 和 2.00, P 值均 <0.05) (表 2)。

讨 论

COPD 合并肺结核的患者多见于老年人群,这可能是由于老年人群生理机能减退及 COPD 患者长期应用糖皮质激素,造成了老年 COPD 患者的免疫力下降,并因体内结核分枝杆菌的复燃或者再次感染结核分枝杆菌而继发肺结核。

人体的细胞免疫功能在抵抗结核分枝杆菌的感染上起到了十分重要作用。NK 细胞是人体固有免疫中重要的细胞成分之一,它一方面可通过释放穿孔素、NK 细胞毒因子等途径发挥其自然杀伤活性,另一方面也可通过分泌 IFN- γ 、肿瘤坏死因子(TNF)等细胞因子来调节机体对结核分枝杆菌的免疫力^[8-9]。本研究发现,研究组的 NK 细胞比率小于 COPD 对照组($P<0.05$),NK 细胞比率的下降

可能与 COPD 患者肺结核的发生有一定的相关性。T 淋巴细胞是人体抵抗结核分枝杆菌感染的重要细胞,其中以 CD4⁺ T 淋巴细胞发挥的细胞免疫作用为主,CD4⁺ T 淋巴细胞可识别主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)-II 类分子提呈的结核分枝杆菌抗原,同时 CD4⁺ T 淋巴细胞还能分泌 IFN- γ 等细胞因子,参与了机体抵抗结核分枝杆菌感染的过程^[10]。本研究虽未发现研究组与 COPD 对照组在 CD4⁺ T 淋巴细胞比率上的差异有统计学意义,但笔者发现 COPD 合并肺结核患者的 CD4⁺ T 淋巴细胞比率较单纯肺结核患者更低($P<0.05$)。

Th1 细胞分泌的 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 等细胞因子和 Th2 细胞分泌的 IL-4、IL-5、IL-6 等细胞因子在机体抵抗结核分枝杆菌感染的过程中也起到了关键性作用。IL-1 主要由单核细胞、巨噬细胞以及树突状细胞等细胞产生,在缺乏 IL-1 的小鼠体内可见到结核分枝杆菌的过度增殖及肉芽肿的形成障碍^[11]。本研究发现研究组 and COPD 对照组的 IL-1 的表达量低于健康对照组($P<0.05$),但研究组的 IL-1 表达量高于 COPD 对照组($P<0.05$),这可能是机体在感染结核分枝杆菌后产生的保护性免疫反应。Wilkinson 等^[12]也认为,IL-1 可以使机体免于结核分枝杆菌造成的更严重损害。

sIL-2R 是一种重要的免疫抑制剂,由活化的 T 淋巴细胞产生。sIL-2R 可与细胞膜上的 IL-2R 受体竞争性地结合 IL-2,抑制 IL-2 相关的淋巴细胞的增生,降低机体对结核分枝杆菌的抵抗力^[13]。本研究发现,研究组的 sIL-2R 表达水平明显高于 COPD 对照组($P<0.01$),这表明 COPD 合并肺结核患者的免疫功能较单纯 COPD 患者有所下降。

IL-6 主要由 T 淋巴细胞和巨噬细胞产生,在结核分枝杆菌感染的早期即在感染位点产生,具有抗

炎和促炎的双重特性^[14]; IL-6 可通过增加结核分枝杆菌感染早期 IFN- γ 的产量来增强机体的抵抗力^[15], 但 IL-6 也可通过抑制 TNF- α 和 IL-1 β 的产生促进结核分枝杆菌的生长^[16]。本研究发现, 研究组和 COPD 对照组的 IL-6 表达量均低于肺结核对照组 ($P < 0.01$)。

人体对结核分枝杆菌产生适应性免疫之前, NK 细胞是产生 IFN- γ 的主要细胞, IFN- γ 可通过活化单核细胞以及促进单核细胞向病灶处聚集增强机体对结核分枝杆菌的抵抗力^[17]。本研究发现, 研究组和肺结核对照组的 IFN- γ 表达量明显高于健康对照组和 COPD 对照组, 且 COPD 对照组和健康对照组间差异无统计学意义; 研究组和肺结核对照组 IFN- γ 表达量的增加可能与结核分枝杆菌的感染相关。

TNF- α 主要由单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞等细胞产生。TNF- α 可诱导巨噬细胞的活化, 参与机体结核性肉芽肿的形成, 在机体抵抗结核分枝杆菌感染中起到了重要作用^[18]。本研究发现, COPD 合并肺结核患者的 TNF- α 的表达量明显低于健康人群。

综上所述, COPD 合并肺结核患者存在以 NK 细胞、CD4⁺ T 淋巴细胞为主的细胞免疫功能的低下, 同时还存在 IL-1、sIL-2R、IL-6、IFN- γ 、TNF- α 等细胞因子表达的紊乱, 这可能与 COPD 患者易继发肺结核有一定相关性。通过对 COPD 合并肺结核患者免疫功能进一步的深入研究, 有望从免疫上发现 COPD 患者易合并肺结核的机理, 并为免疫干预和免疫治疗提供依据。

参 考 文 献

- [1] Inghammar M, Ekblom A, Engström G, et al. COPD and the risk of tuberculosis—a population-based cohort study. *PLoS One*, 2010, 5(4): e10138.
- [2] 杨妍, 唐神结, 张青, 等. 耐多药和广泛耐药肺结核患者外周血 NKT、NK 和 T 细胞亚群的构成及其意义. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(2): 109-113.
- [3] 唐神结, 肖和平. 细胞因子网络与结核病. *中华结核和呼吸杂志*, 2001, 24(9): 571-574.
- [4] 李红, 唐神结. 肺结核患者外周血 sIL-2R、TNF- α 、IFN- γ 、IL-6 的检测及意义. *中国防痨杂志*, 2011, 33(1): 57-60.
- [5] 唐神结, 肖和平, 范以虎, 等. 肺结核患者支气管肺泡灌洗液中某些细胞因子与受体的检测及其临床意义. *中华传染病杂志*, 2009, 27(3): 167-171.
- [6] 中华医学会. 临床诊疗指南结核病分册. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 64-86.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 年修订版). *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(1): 8-17.
- [8] 张青, 肖和平. T 细胞、NKT 和 NK 细胞在结核病诊断中的意义探讨. *中国防痨杂志*, 2010, 32(5): 267-271.
- [9] 尹洪云, 何娅, 杨妍, 等. 肺结核患者外周血自然杀伤细胞和 T 细胞数量和细胞因子水平变化. *中国防痨杂志*, 2009, 31(12): 725-727.
- [10] 张青, 肖和平, 粟波. 肺结核患者外周血 CD4 细胞的临床意义初探. *中国防痨杂志*, 2011, 33(2): 95-98.
- [11] Juffermans NP, Florquin S, Camoglio L, et al. Interleukin-1 signaling is essential for host defense during murine pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis*, 2000, 182(3): 902-908.
- [12] Wilkinson RJ, Patel P, Llewelyn M, et al. Influence of polymorphism in the genes for the interleukin(IL)-1 receptor antagonist and IL-1 β on tuberculosis. *J Exp Med*, 1999, 189(12): 1863-1874.
- [13] Shitrit D, Izbicki G, Bar-Gil Shitrit A, et al. Role of soluble interleukin-2 receptor levels in patients with latent tuberculosis. *Lung*, 2006, 184(1): 21-24.
- [14] VanHeyningen TK, Collins HL, Russell DG, et al. IL-6 produced by macrophages infected with *Mycobacterium* species suppresses T cell response. *J Immunol*, 1997, 158(1): 330-337.
- [15] Saunders BM, Frank AA, Orme IM, et al. Interleukin-6 induces early gamma interferon production in the infected lung but is not required for generation of specific immunity to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Infect Immun*, 2000, 68(6): 3322-3326.
- [16] Shiratsuchi H, Johnson JL, Ellner JJ, et al. Bidirectional effects of cytokines on the growth of *Mycobacterium avium* within human monocytes. *J Immunol*, 1991, 146(9): 3165-3170.
- [17] Nemeth J, Winkler HM, Boeck L, et al. Specific cytokine patterns of pulmonary tuberculosis in Central Africa. *Clin Immunol*, 2011, 138(1): 50-59.
- [18] 漆运, 石志红, 苟超伦. MIF、TNF- α 在肺结核组织中表达和意义的初步探讨. *中国防痨杂志*, 2011, 33(3): 153-157.

(收稿日期: 2013-08-07)

(本文编辑: 张晓进)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于外文字母使用斜体的常用场合

(1)所有的量符号和量符号中代表量及变动性数字的下角标符号。(2)用字母代表的数和一般函数。(3)统计学符号。(4)生物学中“属”以下(含“属”)的拉丁文学名。(5)化学中表示旋光性、分子构型、构象、取代基位置等的符号。例如:左旋 l , 右旋 d , 外消旋 dl , 邻位 o , 对位 p , 顺式 Z , 反

式 E 等。(6)在文章中引用的外文书名、刊名和中文书名、刊名的汉语拼音名称(不使用汉语书名号“《》”)。(7)中药方剂的汉语拼音名称。

(本刊编辑部)