

· 论 著 ·

# 62 例初治肺结核患者血清纤维化指标监测的临床意义

符立贤 林绍美

**【摘要】 目的** 探讨初治肺结核患者血清纤维化指标测定的临床意义。**方法** 对我院 2007 年 5 月至 2012 年 6 月感染科住院的 62 例初治肺结核患者(治疗组)与 2010 年 3 月至 2012 年 6 月在我院门诊体检合格的 62 名健康人群(健康对照组)进行血清纤维化指标透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原肽(PCⅢ)及Ⅳ型胶原 C(ⅣC)检测水平的对比;对治疗组进行规范抗结核治疗 6 个月后,再根据影像学的变化情况是否有效分为治疗有效组与治疗无效组,分别与健康对照组的血清纤维化各项指标进行比较。使用 SPSS 13.0 软件进行统计学处理,计量资料用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,采用  $t$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。**结果** 治疗组治疗前血清纤维化指标 HA、LN、PCⅢ、ⅣC 分别为  $(131.64 \pm 40.92) \mu\text{g/L}$ 、 $(99.61 \pm 42.63) \mu\text{g/L}$ 、 $(24.30 \pm 10.58) \mu\text{g/L}$ 、 $(60.76 \pm 23.15) \mu\text{g/L}$ ,明显高于健康对照组的  $(58.66 \pm 15.42) \mu\text{g/L}$ 、 $(44.19 \pm 10.43) \mu\text{g/L}$ 、 $(14.32 \pm 4.56) \mu\text{g/L}$ 、 $(39.60 \pm 10.30) \mu\text{g/L}$ ,差异均有统计学意义( $t$  值分别为 9.3、6.22、5.13、3.9,  $P$  值均  $< 0.01$ )。经过 6 个月规范化抗结核治疗后,46 例治疗有效的患者 HA、LN、PCⅢ、ⅣC 水平分别为  $(61.31 \pm 19.27) \mu\text{g/L}$ 、 $(45.62 \pm 12.34) \mu\text{g/L}$ 、 $(13.52 \pm 4.83) \mu\text{g/L}$ 、 $(35.27 \pm 16.36) \mu\text{g/L}$ ,与健康对照组[分别为  $(58.66 \pm 15.42) \mu\text{g/L}$ 、 $(44.19 \pm 10.43) \mu\text{g/L}$ 、 $(14.32 \pm 4.56) \mu\text{g/L}$ 、 $(39.60 \pm 10.30) \mu\text{g/L}$ ]比较,差异均无统计学意义( $t$  值分别为 2.04、1.83、1.25、-1.07,  $P$  值均  $> 0.05$ );16 例治疗无效的患者 HA、LN、PCⅢ、ⅣC 水平分别为  $(104.31 \pm 18.53) \mu\text{g/L}$ 、 $(69.94 \pm 16.71) \mu\text{g/L}$ 、 $(13.63 \pm 4.07) \mu\text{g/L}$ 、 $(40.64 \pm 9.79) \mu\text{g/L}$ ,与健康对照组比较差异均有统计学意义( $t$  值分别为 6.87、5.07、3.75、3.12,  $P$  值均  $< 0.05$ )。**结论** 血清纤维化指标水平对肺结核的早期纤维化诊断、判断治疗效果和预后有重要的临床价值。

**【关键词】** 结核, 肺/病理学; 肺纤维化/血液; 透明质酸; 层粘连蛋白; 肽碎片; 前胶原

**Clinical significance of serum fibrosis index detection in 62 patients with pulmonary tuberculosis** FU Li-xian, LIN Shao-mei. Infectious Disease Department of Pubei People's Hospital, Qinzhou of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guangxi, Pubei 535300, China  
Corresponding author: FU Li-xian, Email: flx23597@sina.com

**【Abstract】 Objective** To explore the clinical significance of serum fibrosis markers detection among new patients with pulmonary tuberculosis(PTB). **Methods** The radioimmunoassay for detection of serum fibrosis markers, including hyaluronic acid(HA), laminin(LN), type Ⅲ procollagen peptide(PC Ⅲ) and collagen type Ⅳ(C-Ⅳ), were performed among 62 new PTB patients who once stayed at the Infectious Disease Department of our hospital and 62 healthy people who received health check-up at the Outpatient Department of our hospital; the same tests were repeated among 62 PTB patients when they completed the 6 months anti-TB treatment, and those patients were divided into two groups according to their treatment outcomes: effective treatment group and ineffective treatment group. The test results from PTB patients (before and after treatment) and healthy people were compared. SPSS 13.0 software was used for statistical analysis.  $t$  test was calculated and  $P < 0.05$  was regarded as statistically significant difference. **Results** The results of HA, LN, PC Ⅲ and C-Ⅳ among PTB patients before treatment were  $(131.64 \pm 40.92) \mu\text{g/L}$ ,  $(99.61 \pm 42.63) \mu\text{g/L}$ ,  $(24.30 \pm 10.58) \mu\text{g/L}$  and  $(60.76 \pm 23.15) \mu\text{g/L}$ , which were significantly higher than those indexes among healthy group of people  $(58.66 \pm 15.42) \mu\text{g/L}$ ,  $(44.19 \pm 10.43) \mu\text{g/L}$ ,  $(14.32 \pm 4.56) \mu\text{g/L}$ , and  $(39.60 \pm 10.30) \mu\text{g/L}$  ( $t=9.3, 6.22, 5.13, 3.9$ , all  $P$  values were  $< 0.01$ ). After received 6 months standard anti-TB treatment, the results of HA, LN, PC Ⅲ and C-Ⅳ among 46 PTB patients who had effective treatment outcomes were  $(61.31 \pm 19.27) \mu\text{g/L}$ ,  $(45.62 \pm 12.34) \mu\text{g/L}$ ,  $(13.52 \pm 4.83) \mu\text{g/L}$  and  $(35.27 \pm 16.36) \mu\text{g/L}$ , which had no significant difference compared to those results among the healthy group ( $t=2.04, 1.83, 1.25$  and  $-1.07$ ; all  $P$  value was  $> 0.05$ ). The level of HA, LN, PC Ⅲ and C-Ⅳ among 16 PTB pa-

tients who had ineffective treatment outcomes were  $(104.31 \pm 18.53) \mu\text{g/L}$ ,  $(69.94 \pm 16.71) \mu\text{g/L}$ ,  $(13.63 \pm 4.07) \mu\text{g/L}$  and  $(40.64 \pm 9.79) \mu\text{g/L}$ , which had significant difference compared to the health group ( $t=6.87, 5.07, 3.75$  and  $3.12$ ; all  $P$  values were  $<0.05$ ). **Conclusion** Detection of serum fibrosis index has important clinical value on early diagnosis of fibrosis among pulmonary tuberculosis patients and prediction of their treatment outcomes.

**【Key words】** Tuberculosis, pulmonary/pathology; Pulmonary fibrosis/blood; Hyaluronic acid; Laminin; Peptide fragments; Procollagen

肺结核的治疗预后有多种形式,其中纤维化是最常见的转归之一<sup>[1]</sup>。肺结核患者受到结核分枝杆菌侵袭引起组织损伤,进而在组织修复过程中细胞外基质过量的胶原合成与沉积而造成血清纤维化。血清纤维化指标透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原肽(PCⅢ)及Ⅳ型胶原 C(ⅣC)是细胞外基质的主要成分,在肺结核纤维化形成过程中起到重要作用<sup>[2]</sup>。本研究通过对初治肺结核患者血清纤维化指标的监测,探讨其早期纤维化形成和治疗预后的临床意义。

## 对象和方法

### 一、研究对象

62 例患者均来自 2007 年 5 月至 2012 年 6 月本院感染科住院的肺结核患者,肺部 CT 检查符合初治肺结核影像表现,排除复发、复治肺结核和病灶已有纤维化改变的肺结核患者,无糖尿病、高脂血症、特发性肺间质纤维化、自身免疫性疾病及心肾功能明显异常等合并症。男 48 例,女 14 例,年龄 21~76 岁,平均  $(44.67 \pm 17.5)$  岁。浸润性肺结核 45 例,空洞性肺结核 17 例,其中痰涂片找到抗酸杆菌 19 例,病程 1~6 个月,所有入选者均为第一次诊断肺结核。肺结核的诊断根据中华医学会结核病学分会 2001 年修订的《肺结核诊断和治疗指南》的诊断标准<sup>[3]</sup>,具备下列诊断标准第 1 项或第 2~5 项中 3 项者则诊断为肺结核:(1)痰、胸腔积液中结核分枝杆菌阳性或肺组织活检证实结核者;(2)有发热、盗汗、乏力、消瘦等明显的结核中毒症状;(3)血清抗结核抗体(TB-AB)阳性,血清结核活动标志物(ATM)阳性或 PPD 试验强阳性;(4)X 线胸部摄影(胸片)符合典型结核病理影像改变;(5)诊断性抗结核治疗有效。

### 二、健康对照组

将 2010 年 3 月至 2012 年 6 月在我院门诊体检合格的健康人群,通过随机数字表法选择与治疗组例数相同的 62 例作为健康对照组,男 37 例,女 25 例,年龄 20~68 岁,平均  $(37.5 \pm 15.53)$  岁,既往均无心、肝、肺、肾等重要脏器疾患。两组年龄( $t=1.03, P>0.05$ )及性别( $\chi^2=1.03, P>0.05$ )差异均

无统计学意义。本研究经过本院伦理委员会审核通过,两组患者均知情同意。

### 三、检测方法

对照组空腹一次性采血标本、治疗组患者在治疗前和治疗 6 个月抗结核疗程结束后再进行空腹采血标本,所有患者均采静脉血 4 ml 及时分离血清,采用放射免疫分析法检测血清纤维化指标(HA、LN、PCⅢ及ⅣC;单位:  $\mu\text{g/L}$ )。试剂盒由上海海军医学研究所提供,操作按说明书进行。

### 四、CT 扫描

CT 设备为 GE Lightspeed 16,选用恒定管电压 125 kV,自动毫安控制,5 mm 层厚容积扫描,1.0 mm 或 1.25 mm 肺或软组织重建,可以适用于任何形式肺部病变的显示<sup>[4]</sup>。胸部采用常规扫描参数,并行冠状位、矢状位多平面重组成像,同一肺窗、纵隔窗观察病灶。影像科医师从肺结核基本病变的影像表现分析,渗出性病变、增生性病变及坏死性(变质性)病变均属于结核病变的活动性改变;片状阴影(包括肺段性或叶性实变)、结节阴影(包括小叶中心性阴影)、空洞(包括无壁空洞、薄壁空洞或厚壁空洞)、不规则团块样阴影(包括各种形态的团块样增生病灶、干酪病灶及结核球)、支气管播散性病灶(包括腺泡结节、斑片和树芽征等)均属于典型的肺结核活动性表现;小叶间隔增厚、支气管血管束增粗(肺动脉影增大)均提示结核性炎症的存在,属于肺结核活动性的间接表现<sup>[4]</sup>。观察两组初诊原始图像及治疗后 6 个月 CT 图像,记录病变部位、类型。

### 五、治疗方法

入选患者均按 2HRZE/4HR 方案进行抗结核治疗,采用全程督导口服,服药方法为利福平 0.45 g/次,1 次/d;异烟肼 0.3 g/次,1 次/d;乙胺丁醇 0.75 g/次,1 次/d;吡嗪酰胺 0.5 g/次,3 次/d;同时给予护肝治疗。

### 六、疗效评定标准

血清纤维化指标 HA、LN、PCⅢ、ⅣC 正常值分别为 0~100  $\mu\text{g/L}$ 、0~60  $\mu\text{g/L}$ 、0~20  $\mu\text{g/L}$ 、0~60  $\mu\text{g/L}$ ,超过正常值上限即为异常,经治疗 6 个月后,4 个监测值恢复到正常值范围内同时胸部 CT 显示病灶明显吸收即为显效或有效。(1)显效:监测

值恢复到正常值范围,同时实变病灶吸收 $\geq 1/2$  原病灶,空洞缩小 $>1/2$ ,空洞壁变薄;(2)有效:监测值恢复到正常值范围,同时实变病灶吸收 $1/3\sim 1/2$  原病灶,空洞缩小 $1/3\sim 1/2$ ,空洞壁变薄;(3)无效:部分监测值不能恢复到正常值范围,同时病灶及空洞无明显变化或增大,或出现新的播散灶。总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ <sup>[5]</sup>。

七、统计学方法

应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,两组间均数的比较使用  $t$  检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

肺结核患者治疗前后血清纤维化指标检测结果见表 1。肺结核患者治疗前血清纤维化指标 HA、LN、PCⅢ 和ⅣC 明显高于健康对照组,分别为 $(131.64\pm 40.92)\mu\text{g/L}$ 、 $(99.61\pm 42.63)\mu\text{g/L}$ 、 $(24.30\pm 10.58)\mu\text{g/L}$ 、 $(60.76\pm 23.15)\mu\text{g/L}$ ( $t$  值分别为 9.3、6.22、5.13、3.9, $P$  值均 $<0.01$ );肺结核患者在治疗 6 个月后,62 例患者中有 46 例治疗显效和有效,肺 CT 检查显示病灶基本吸收消散和大部分吸收,4 项血清纤维化指标均有下降,HA 和 LN 值分别为 $(61.31\pm 19.27)\mu\text{g/L}$ 、 $(45.62\pm 12.34)\mu\text{g/L}$ ,与治疗前比较差异均有统计学意义( $t$  值分别为 $-6.04$ 、 $-3.03$ , $P$  值均 $=0.000$ ),HA、LN、PCⅢ 和ⅣC 均下降至正常范围,分别为 $(61.31\pm 19.27)\mu\text{g/L}$ 、 $(45.62\pm 12.34)\mu\text{g/L}$ 、 $(13.52\pm 4.83)\mu\text{g/L}$ 、 $(35.27\pm 16.36)\mu\text{g/L}$ ,4 项血清纤维化指标与健康对照组比较,差异均无统计学意义( $t=2.04$ , $P=0.485$ ;  $t=1.83$ , $P=0.316$ ;  $t=1.25$ , $P=0.427$ ;  $t=-1.07$ , $P=0.250$ );16 例患者治疗后无效,肺 CT 检查显示病灶无明显变化,血清纤维化指标与健康对照组比较,HA 和 LN 差异仍有显著统计学意义

( $t=6.87$ , $P<0.01$ ;  $t=5.07$ , $P<0.01$ );PCⅢ 和ⅣC 差异有统计学意义( $t=3.75$ , $P<0.05$ ;  $t=3.12$ , $P<0.05$ ),但 PCⅢ 和ⅣC 下降至正常范围。

讨 论

一、血清纤维化指标病理生理学基础

4 项血清纤维化指标检测已广泛应用于临床中,其形成和生理作用现已基本明确。其中 HA 广泛分布于结缔组织中,与胶原、结构蛋白、蛋白聚糖、硫酸软骨素等一起构成基质的主要成分;本研究显示治疗组患者治疗前 HA 含量显著高于健康对照组,其原因可能为组织受结核分枝杆菌感染后,肺部缺氧,减少了对 HA 的分解作用,同时由于肺内间质细胞中的 HA 移入,造成肺内 HA 合成增加,并释放入血液循环,致使血清 HA 含量的升高<sup>[6]</sup>。LN 又称基膜粘连蛋白,为基质的特有成分,当组织纤维化时,LN 和ⅣC 作为基底膜的主要成分,起连接其他基质的作用,两者相结合沉积在组织间隙中,呈毛细血管化,形成内皮基底膜。PCⅢ是三型前胶原经氨基内肽酶作用释放出的小分子多肽,可从组织中进入血液,是反映组织纤维化程度的较好指标。本研究通过治疗前后血清因子的检测,治疗有效的 46 例患者肺 CT 显示病灶基本吸收,血清因子能恢复至正常水平,而 16 例治疗无效患者中 HA 及 LN 未能下降至正常范围,可能与病灶炎症吸收不良有关,或因病灶早期就出现纤维化形成。有文献资料研究表明,4 项血清纤维化指标不仅反映损伤的组织有胶原的生成,并能反映已经形成纤维化的程度,其中 HA 是反映已生成纤维化的重要指标之一<sup>[7]</sup>。当组织修复时,血清纤维化指标 HA、LN、PCⅢ 及ⅣC 较正常值明显升高,如果基底膜是完整的,并且初始的刺激因素能够及时消除,那么沉积的细胞外基质将被重吸收,同时伴随肺泡毛细血管基底膜上

表 1 两组患者血清四项纤维化指标检测结果比较( $\mu\text{g/L}$ , $\bar{x}\pm s$ )				
组别	HA	LN	PCⅢ	ⅣC
健康对照组(62 例)	58.66 $\pm$ 15.42	44.19 $\pm$ 10.43	14.32 $\pm$ 4.56	39.60 $\pm$ 10.30
治疗组				
治疗前(62 例)	131.64 $\pm$ 40.92	99.61 $\pm$ 42.63	24.30 $\pm$ 10.58	60.76 $\pm$ 23.15
治疗后(有效)(46 例)	61.31 $\pm$ 19.27	45.62 $\pm$ 12.34	13.52 $\pm$ 4.83	35.27 $\pm$ 16.36
治疗后(无效)(16 例)	104.31 $\pm$ 18.53	69.94 $\pm$ 16.71	13.63 $\pm$ 4.07	40.64 $\pm$ 9.79

注 治疗组在治疗前 HA、LN、PCⅢ 及ⅣC 各项指标与健康对照组比较,差异均有统计学意义(分别为: $t=9.3$ , $P=0.000$ ;  $t=6.22$ , $P=0.000$ ;  $t=5.13$ , $P=0.000$ ;  $t=3.9$ , $P=0.000$ );治疗组在治疗后,46 例治疗有效的患者与健康对照组比较,HA、LN、PCⅢ 及ⅣC 各项指标差异均无统计学意义(分别为: $t=2.04$ , $P=0.485$ ;  $t=1.83$ , $P=0.316$ ;  $t=1.25$ , $P=0.427$ ;  $t=-1.07$ , $P=0.25$ );16 例治疗无效的患者与健康对照组比较,HA、LN、PCⅢ 及ⅣC 各项指标差异均有统计学意义(分别为: $t=6.87$ , $P=0.000$ ;  $t=5.07$ , $P=0.003$ ;  $t=3.75$ , $P=0.018$ ;  $t=3.12$ , $P=0.027$ )

皮和内皮细胞的再生。当上皮细胞和血管内皮细胞在基底膜上重建了正常的分隔定向,那么正常的修复过程便得以完成<sup>[8]</sup>。本研究表明,初治肺结核患者治疗前血清纤维化指标 HA、LN、PCⅢ及ⅣC 均明显高于健康对照组( $P<0.01$ ),提示初治肺结核患者在结核分枝杆菌引起的炎症活动过程中,由于细胞外基质的过度沉积以及胶原和纤维素合成增加使肺组织纤维化,血清纤维化指标明显升高。

二、肺纤维化形成的主要机制

肺纤维化发病机制可以概括为以下几个方面:

(1)肺泡毛细血管屏障基底膜完整性的破坏作为肺纤维化形成的“不可逆点”,导致肺组织的纤维化。(2)在基底膜完整性遭到破坏的情况下,上皮细胞和内皮细胞的再生失败会导致肺组织结构的破坏和病理性纤维化。(3)转化生长因子  $\beta$  是纤维化的必要因素,但不足以导致永久性的纤维化。(4)持续的损伤和抗原刺激是纤维化发展的必要条件。(5)上皮细胞向间质细胞转化和骨髓干细胞是纤维化调节中重要的细胞机制<sup>[9]</sup>。

三、血清纤维化指标监测的临床意义

经过 6 个月抗结核治疗后,46 例治疗有效的患者肺 CT 检查显示病灶基本吸收消散,4 项血清纤维化指标均有明显下降,均下降至正常范围,与健康对照组比较差异均无统计学意义( $P$  值均 $>0.05$ );而有 16 例患者经过治疗后无效,其肺 CT 检查显示病灶无明显变化,出现纤维化改变,有 2 项血清纤维化指标下降不十分明显,与健康对照组比较,HA 和 LN 差异有显著统计学意义( $t=6.87, P<0.01; t=5.07, P<0.01$ ),说明体内结核分枝杆菌引起的慢性炎症所造成的组织损伤仍在继续,组织纤维化仍然活跃。这可能是由于肺泡毛细血管屏障基底膜完整性已经破坏,导致肺组织结构的破坏以及永久性的纤维化。临床上抗结核治疗结束后影像学检查发

现病灶无明显吸收时,应考虑到肺纤维化形成的可能,结合 4 项血清因子的检测可以提高肺纤维化的预判。

四、血清纤维化指标应用前景

肺结核导致肺纤维化的机制是复杂的,通过减轻炎症反应来抑制纤维化在动物模型是有效的,遗憾的是对人无效<sup>[10]</sup>。虽然经过标准化抗结核治疗,少部分患者肺部仍出现局灶性纤维化,甚至慢性纤维空洞形成,这可能导致这部分患者肺结核复发<sup>[11]</sup>,严重影响肺功能。国内外有文献曾报道早期抗纤维化治疗,但疗效不确切,其原因有待进一步研究。

参 考 文 献

[1] Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. J Pathol, 2008, 214(2): 199-210.

[2] 陈玉龙,戈川. 肺结核患者血清纤维化指标与肺通气功能的相关性研究. 中国防痨杂志, 2007, 29(3): 249-251.

[3] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(2): 70-74.

[4] 周新华. 重视结核病的影像学分析与影像技术. 中国防痨杂志, 2014, 36(3): 145-148.

[5] 张艳林,吴立盘,张飞龙. 胸部 CT 对中西药联合治疗肺结核的临床价值分析. 临床合理用药, 2013, 6(11A): 127-128.

[6] 秦新海,南德齐. 肺结核患者治疗前后血清 TNF 和 HA 含量的变化. 放射免疫学杂志, 2001, 14 (2): 114-115.

[7] 吴艳凌,吕炜. 肺结核患者治疗前后血清 HA、PⅢP 含量. 放射免疫学杂志, 2003, 16(5): 281-282.

[8] Wallace WA, Fitch PM, Simpson AJ, et al. Inflammation-associated remodelling and fibrosis in the lung—a process and an end point. Int J Exp Pathol, 2007, 88(2): 103-110.

[9] 王辉,陈雪芬,魏路清. 肺纤维化发病机制新进展. 武警后勤学院学报, 2013, 22(1): 69-73.

[10] Keane MP, Strieter RM, Belperio JA. Mechanisms and mediators of pulmonary fibrosis. Crit Rev Immunol, 2005, 25(6): 429-463.

[11] 崔兰英,陈裕华,刘咏梅. 肺结核复发的病因分析与防治策略. 临床医学工程, 2012, 19(2): 239-240.

(收稿日期:2013-12-09)  
(本文编辑:郭萌)