临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000917

肺结核及合并细菌性肺炎患者血清脂类分析

包 孟[1],付玉荣[2],伊正君[1]

（1. 潍坊医学院医学检验学系,潍坊 261053;2. 潍坊医学院临床医学院,潍坊 261053）

【摘 要】目的:研究肺结核、肺结核合并细菌性肺炎患者血清脂类特征及与痰涂片结果的相关性。**方法**:研究对象来自山东省潍坊市第二人民医院,共 3 组:入院治疗的肺结核患者 460 例(单一结核组),肺结核合并细菌性肺炎患者 315 例(结核合并肺炎组),同期健康体检者 434 例(健康对照组)。抽取研究对象清晨空腹血,离心后检测血清总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride,TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、脂蛋白 a(lipoprotein(a),Lp(a))、载脂蛋白 A1(apoprotein A1,ApoA1)、载脂蛋白 B(apoprotein B,ApoB)的含量。TC、TG 采用酶法测定;HDL-C、LDL-C 采用选择性遮蔽直接法测定;Lp(a)、ApoA1、ApoB 采用免疫透射比浊法测定。收集患者即时、夜间、次日清晨 9 份痰液,做抗酸染色镜检,结果用--、1+、2+、3+、4+表示。**结果**:(1)与健康对照组相比,单一结核组 TC、TG、HDL-C、LDL-C、ApoA1、ApoB 降低(Z 值分别为-5.941、-3.733、-4.170、-6.213、-4.557、-4.022,P 值均小于 0.001),Lp(a)升高(Z=-2.399,P=0.016);(2)与健康对照组相比,结核合并肺炎组 TC、TG、HDL-C、LDL-C、ApoA1、ApoB 降低(Z 值分别为-6.894、-3.676、-5.796、-6.287、-5.799、-4.321,P 值均小于 0.001),Lp(a)升高(Z=-2.888,P=0.004);(3)与单一结核组相比,结核合并肺炎组 TC、HDL-C、LDL-C、ApoA1 降低(Z 值分别为-5.624、-4.169、-2.237、-4.328,P 值分别为 0.000、0.000、0.025、0.000);(4)单一结核组痰涂片结果与 ApoA1 相关(r_s=-0.319,P=0.000),结核合并肺炎组痰涂片结果与 HDL-C、ApoA1 相关(r_s 值分别为-0.175、-0.302,P 值分别为 0.002、0.000)。**结论**:(1)血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C、Lp(a)、ApoA1 和 ApoB 可辅助诊断肺结核;(2)TC、HDL-C、LDL-C、ApoA1 可区分肺结核、肺结核合并细菌性肺炎两种疾病;(3)ApoA1 有望成为肺结核患者病情严重程度的诊断标准,HDL-C、ApoA1 有望成为肺结核合并细菌性肺炎患者病情严重程度的诊断标准。

【关键词】结核/肺;肺炎;血脂;痰涂片

【中图分类号】R521 **【文献标志码】**A **【收稿日期】**2015-12-10

作者介绍:包 孟,Email:mengbao2014@sina.com,
研究方向:分子诊断。

通信作者:伊正君,Email:fuyizhengjun@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81470001)。

优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160428.1531.002.html
(2016-04-28)

[15] Landgraf P,Rusu M,Sheridan R,et al. A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing[J]. Cell,2007,129(7):1401-1414.

[16] Mishima T,Mizuguchi Y,Kawahigashi Y,et al. RT-PCR-based analysis of microRNA (miR-1 and -124) expression in mouse CNS[J]. Brain Res,2007,1131(1):37-43.

[17] Jeyaseelan K,Lim KY,Armugam A. MicroRNA expression in the blood and brain of rats subjected to transient focal ischemia by middle cerebral artery occlusion[J]. Stroke,2008,39(3):959-966.

[18] Farkas E,Luiten PG,Bari F. Permanent,bilateral common carotid artery occlusion in the rat:a model for chronic cerebral hypoperfusion-related neurodegenerative diseases[J]. Brain Res Rev,2007,54(1):162-180.

[19] Sun Y,Gui H,Li Q,et al. MicroRNA-124 protects neurons against apoptosis in cerebral ischemic stroke[J]. CNS Neurosci Ther,2013,19(10):813-819.

[20] Bergamaschi D,Samuels Y,O'neil NJ,et al. iASPP oncoprotein is a key inhibitor of p53 conserved from worm to human[J]. Nat Genet,2003,33(2):162-167.

[21] Liu X,Li F,Zhao S,et al. MicroRNA-124-mediated regulation of inhibitory member of apoptosis-stimulating protein of p53 family in experimental stroke[J]. Stroke,2013,44(7):1973-1980.

[22] Doeppner TR,Doehring M,Bretschneider E,et al. MicroRNA-124 protects against focal cerebral ischemia via mechanisms involving Usp14-dependent REST degradation[J]. Acta Neuropathol,2013,126(2):251-265.

[23] Zhu F,Liu JL,Li JP,et al. MicroRNA-124(miR-124) regulates Ku70 expression and is correlated with neuronal death induced by ischemia/reperfusion[J]. J Mol Neurosci,2014,52(1):148-155.

（责任编辑:张辉洁）

Analysis of serum lipids of patients with pulmonary tuberculosis and bacterial pneumonia

Bao Meng[1], *Fu Yurong*[2], *Yi Zhengjun*[1]

(*1. Department of Medical Laboratory, Weifang Medical University;*

2. School of Clinical Medicine, Weifang Medical University)

【Abstract】***Objective***: To study the characteristics of serum lipids of patients with pulmonary tuberculosis and bacterial pneumonia and to explore its correlation with sputum smear results. ***Methods***: Objects were from the Second People's Hospital in Weifang city, Shandong province. There were there groups: 460 pulmonary tuberculosis patients treated in hospital (single-tuberculosis group), 315 pulmonary tuberculosis & bacterial pneumonia patients treated in hospital (tuberculosis & pneumonia group), and 434 healthy check-ups in the same period (healthy controls). Objects' fasting blood was drawn in the morning, then centrifuged and the concentration of serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), lipoprotein (a) (Lp(a)), apoprotein A1 (ApoA1), and apoprotein B (ApoB) was tested. TC and TG were tested by enzymic method, HDL-C and LDL-C were tested by selective-covered direct method, Lp(a), ApoA1 and ApoB were tested by immunoturbidimetic assay. Patient's sputum of real time, night and next morning was selected, acid-fast staining and microscopic examination were done. The results were showed by --, 1+, 2+, 3+, 4+. ***Results***: (1) Compared with those of healthy controls, TC, TG, HDL-C, LDL-C, ApoA1 and ApoB of single-tuberculosis group were reduced (Z=-5.941, -3.733, -4.170, -6.213, -4.557, -4.022, respectively; P=0.000), while Lp(a) was raised (Z=-2.399, P=0.016). (2) Compared with those of healthy controls, TC, TG, HDL-C, LDL-C, ApoA1 and ApoB of tuberculosis & pneumonia group were reduced (Z=-6.894, -3.676, -5.796, -6.287, -5.799, -4.321, respectively, P=0.000), while Lp(a) was raised (Z=-2.888, P=0.004). (3) Compared with those of single-tuberculosis group, TC, HDL-C, LDL-C and ApoA1 of tuberculosis & pneumonia group were reduced (Z=-5.624, -4.169, -2.237, -4.328, respectively; 0.000, 0.000, 0.025, 0.000, respectively). (4) Sputum smear results of single-tuberculosis group were related with ApoA1 (r_s=-0.319, P=0.000), while sputum smear results of tuberculosis & pneumonia group were related with HDL-C and ApoA1 (r_s=-0.175, -0.302, respectively; P=0.002, 0.000, respectively). ***Conclusion***: (1) TC, TG, HDL-C, LDL-C, Lp(a), ApoA1, and ApoB are auxiliary test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. (2) TC, HDL-C, LDL-C and ApoA1 can be used to differentiate pulmonary tuberculosis and pulmonary tuberculosis & bacterial pneumonia. (3) ApoA1 is expected to be the disease severity standard for pulmonary tuberculosis, while HDL-C and ApoA1 are expected to be the disease severity standards for pulmonary tuberculosis & bacterial pneumonia.

【Key words】tuberculosis/pulmonary; pneumonia; serum lipids; sputum smear

肺结核，是由结核分枝杆菌（*mycobacterium tuberculosis*，MTB）引起的肺部感染性疾病，是造成死亡人数最多的单一传染病，全球有近 1/3 人口感染 MTB，我国是结核病疫情最严重的国家之一[1]。有研究表示，MTB 是肺炎的潜在危险因素[2]，肺结核合并肺炎，尤其是细菌性肺炎在临床上很常见。

MTB 侵入人体后，为了适应宿主体内的环境，会诱发一系列基因的表达，这些基因可能与 MTB 逃避免疫系统攻击、在吞噬细胞内繁殖密切相关，其中就包括脂类代谢基因。研究发现 MTB 脂代谢过程中的脂肪酸来自宿主体内的甘油三酯[3]，胆固醇的代谢途径发生在许多含有分枝菌酸的放线菌，胆固醇亦是 MTB 感染期的关键物质[4]。因此，推测肺结核患者的血脂水平可能发生变化。

研究分析肺结核、肺结核合并细菌性肺炎患者血清脂类水平及与痰涂片结果的相关性，对肺结核的致病机制有更加深入的理解，为疾病的诊断提供有力依据。

1 对象与方法

1.1 对象

分析山东省潍坊市第二人民医院收治的肺结核患者460例（单一结核组）；肺结核合并细菌性肺炎患者 315 例（结核合并肺炎组）；同期健康体检者 434 例（健康对照组）。肺结核诊断标准参照《中华人民共和国卫生行业标准-法定传染病诊断标准》（WS288-2008）。所有合并肺炎者均用微生物方法确

诊为细菌性肺炎，其中社区获得性肺炎（community acquired pneumonia，CAP）100 例，医院获得性肺炎（hospital acquired pneumonia，HAP）215 例。研究对象均排除合并恶性肿瘤、艾滋病、免疫抑制性疾病、心脑血管疾病、其他严重肺部疾病、其他传染性疾病等。

1.2 方法

1.2.1 记录研究对象基线资料 性别、年龄。

1.2.2 检测研究对象血清脂类水平 抽取研究对象清晨空腹血，离心后检测血清总胆固醇（total cholesterol，TC）、甘油三酯（triglyceride，TG）、高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein cholesterol，HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol，LDL-C）、脂蛋白 a（lipoprotein (a)，Lp(a)）、载脂蛋白 A1（apoprotein A1，ApoA1）、载脂蛋白 B（apoprotein B，ApoB）的含量，取两次测量结果的均值。TC、TG 采用酶法测定；HDL-C、LDL-C 采用选择性遮蔽直接法测定；Lp(a)、ApoA1、ApoB 采用免疫透射比浊法测定。

1.2.3 患者痰液抗酸染色镜检 收集患者即时、夜间、次日清晨 9 份痰液（每次留取 3 份），涂片后做抗酸染色镜检，步骤按《痰涂片镜检标准化操作及质量保证手册》进行。结果全为阴性，记为--；若有阳性结果，则取最大的阳性值；痰涂结果用--、1+、2+、3+、4+表示。

1.3 统计学处理

用 SPSS 19.0 统计学软件分析处理。性别用率表示，组间比较用卡方检验；年龄用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较用方差分析；血清脂类各项用中位数（四分位数间距）表示，组间比较用 Wilcoxon 秩和检验；相关性分析用 Spearman 等级相关。检验水准 α=0.05。

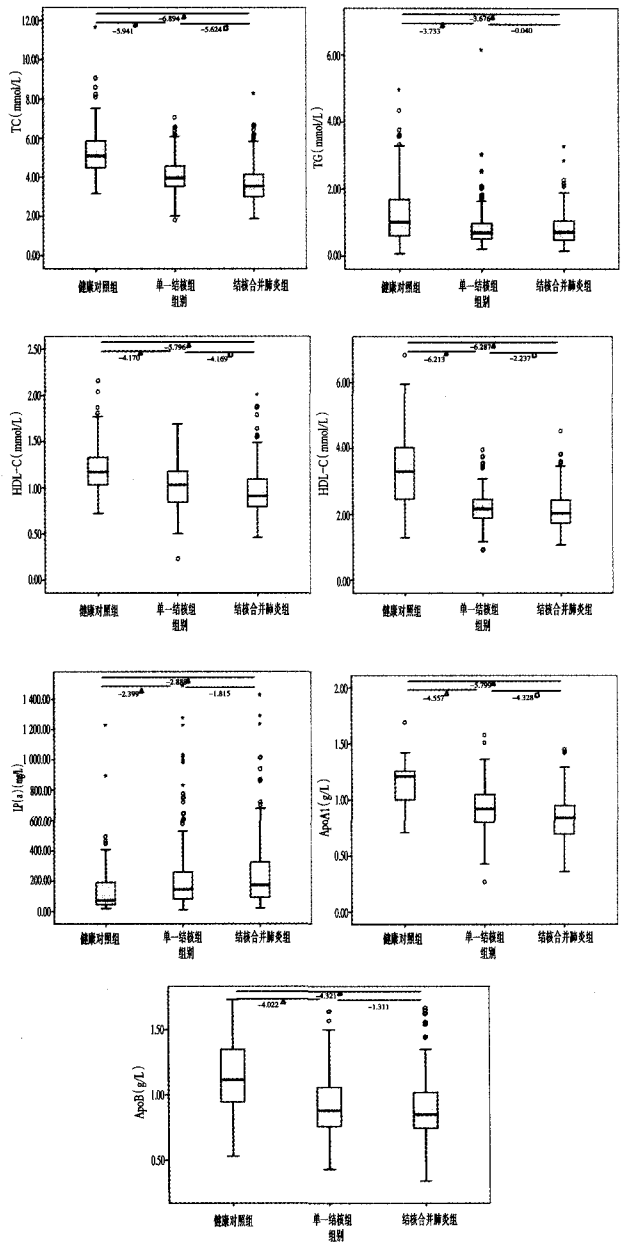
2 结 果

2.1 健康对照组、单一结核组及结核合并肺炎组基线资料

健康对照组男 298 人，女 136 人，年龄在 16~75 岁之间；单一结核组男 310 人，女 150 人，年龄在 14~78 岁之间；结核合并肺炎组男 212 人，女 103 人，年龄在 14~77 岁之间。经分析，3 组资料在性别、年龄上无差异。见表 1。

2.2 健康对照组、单一结核组及结核合并肺炎组血脂水平比较

与健康对照组相比，单一结核组及结核合并肺炎组 TC、TG、HDL-C、LDL-C、ApoA1 和 ApoB 均降低，Lp(a)均升高；与单一结核组相比，结核合并肺炎组 TC、HDL-C、LDL-C 和 ApoA1 降低，TG、Lp(a)和 ApoB 无明显差异（图 1）。



图中值用中位数（四分位数间距）表示；检验统计量为 Z 值；△，表示与健康对照组相比 P<0.05；□，表示与单一结核组相比 P<0.05

图 1 健康对照组、单一结核组及结核合并肺炎组血脂水平比较

Fig.1 Comparision of serum lipids among healthy controls, single-tuberculosis and tuberculosis & pneumonia group

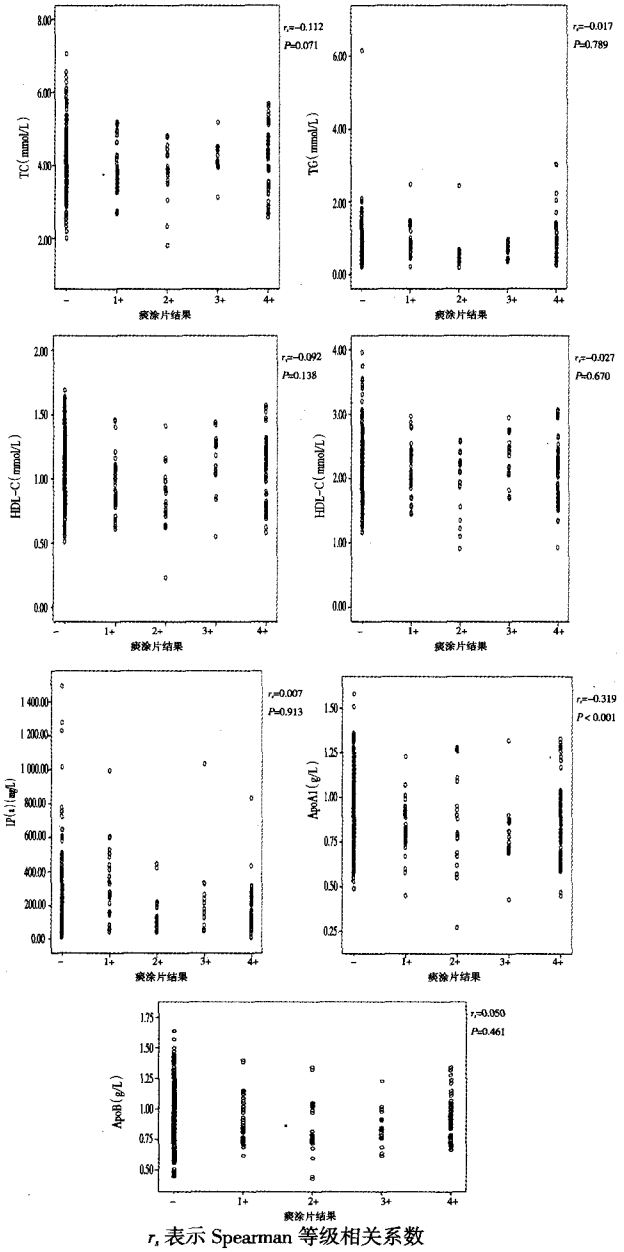
表 1 健康对照组、单一结核组及结核合并肺炎组基线资料

Tab.1 Baseline data of healthy controls, single-tuberculosis and tuberculosis & pneumonia group

项目	健康对照组（n=434）	单一结核组（n=460）	结核合并肺炎组（n=315）	χ^2 或 F 值	P 值
男性（n，%）	298（68.7）	310（67.4）	212（67.3）	0.219	0.896
年龄（岁）	36.88 ± 16.40	35.14 ± 17.20	37.02 ± 17.50	1.030	0.419

2.3 单一结核组及结核合并肺炎组痰涂片结果与 TC、TG、HDL-C、LDL-C、Lp(a)、ApoA1、ApoB 的相关性分析

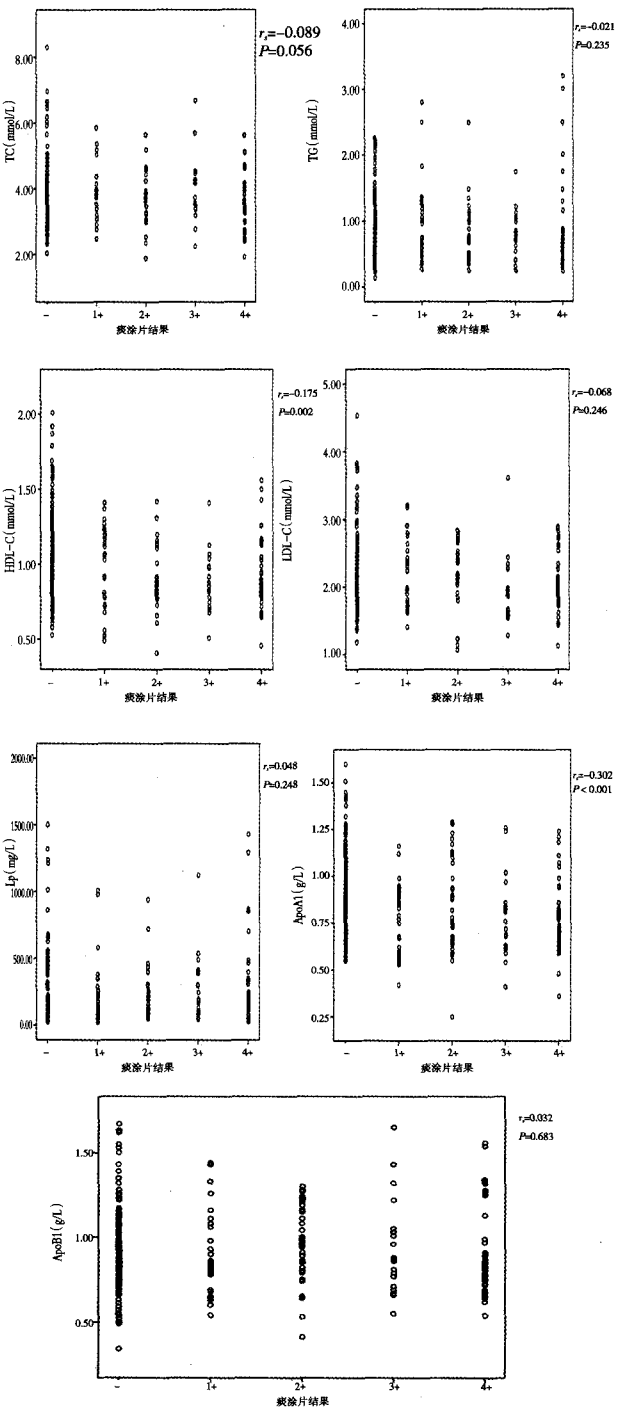
单一结核组痰涂片结果与 ApoA1 相关；结核合并肺炎组痰涂片结果与 HDL-C、ApoA1 相关(图 2、3)。



r_s 表示 Spearman 等级相关系数

图 2 单一结核组痰涂片及血脂结果关系的散点图

Fig.2 Scatterplot of sputum smear and serum lipids results of single-tuberculosis group



r_s 表示 Spearman 等级相关系数

图 3 结核合并肺炎组痰涂片及血脂结果关系的散点图

Fig.3 Scatterplot of sputum smear and serum lipids results of tuberculosis & pneumonia group

3 讨 论

3.1 血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C、Lp(a)、ApoA1 和 ApoB 可辅助诊断肺结核

与健康对照组相比，单一结核组及结核合并肺炎组 TC、TG、HDL-C、LDL-C 均明显降低，Deniz 等[5]发现肺结核患者血清 TC、HDL-C、LDL-C 浓度较健康人低，Deniz 等[6]还发现 HDL-C 浓度在 CAP 患者中明显低于健康对照者，研究与文献报道相符。胆

固醇不仅对细胞内 MTB 来说是一种重要的营养物质，而且在宿主抗结核免疫中起着重要作用[7]。MTB 侵入宿主后会消耗宿主脂类来进行自身代谢，致使宿主脂类水平明显降低；肺结核患者多有食欲减退的症状，使外源性的 TC、TG 吸收减少，所以肺结核患者应加强补充营养。

单一结核组及结核合并肺炎组 ApoA1、ApoB 水平也较健康者显著降低，目前关于肺结核患者血清 ApoA1、ApoB 浓度的报道较少。Albanna 等[8]发现潜伏性结核感染患者经利福平治疗后血清 ApoA1 浓度升高，而经异烟肼治疗后血清 ApoB 浓度降低，其机制还不明确。近来关于 ApoA1、ApoB 的研究大多集中于心血管疾病方面，因此 ApoA1、ApoB 在肺结核、肺结核合并细菌性肺炎患者致病机制中的作用还有待深入研究。

值得注意的是，研究首次发现 Lp(a)在单一结核组及结核合并肺炎组均较健康对照组显著升高。Lp(a)浓度受遗传因素影响大而且血清浓度相对稳定，其主要在肝脏合成，然而结核病患者多有肝功能的损害，关于 Lp(a)升高的机制尚不明确。近来关于 Lp(a)的研究多集中于冠心病、糖尿病等，Lp(a)是动脉粥样硬化和心血管疾病的独立危险因素[9]，其机制有：促进炎症反应，影响血管内皮的正常功能，巨噬细胞摄取氧化的 Lp(a)参与诱导泡沫细胞的形成等[10]。有关 Lp(a)在肺结核病中的作用目前还未见报道，有待进一步研究。

3.2 血清 TC、HDL-C、LDL-C、ApoA1 可用于区分肺结核、肺结核合并细菌性肺炎

与单一结核组相比，结核合并肺炎组 TC、HDL-C、LDL-C、ApoA1 均明显下降。肺结核是一种慢性消耗性疾病，患者的病程长，免疫力下降，肺组织的破坏及抗生素的滥用导致肺部感染的发生，合并细菌性肺炎的患者营养状况更差，病情更复杂，因此在治疗过程中要更加注重补充营养，注意监测血清脂类的变化，而血清 TC、HDL-C、LDL-C、ApoA1 水平可用于区分这两种疾病。

3.3 ApoA1 有望成为肺结核患者病情严重程度的诊断标准，HDL-C、ApoA1 有望成为肺结核合并细菌性肺炎患者病情严重程度的诊断标准

痰涂片镜检结果可以判断肺结核患者该时期内排菌量的多少及病情严重程度。单一结核组痰涂片结果与 ApoA1 成负相关；结核合并肺炎组痰涂片结果与 HDL-C、ApoA1 成负相关。因此 ApoA1 可作为肺结核患者病情严重程度的诊断标准，而 HDL-C、ApoA1 可作为肺结核合并细菌性肺炎患者病情严重程度的诊断标准。然而相关系数并不大，说明它们的相关性还不够密切，这可能与痰涂片阳性率不高有关，但也具有一定的参考价值。而且 Deniz 等[5]表示结核患者 TC、HDL-C、LDL-C 血清浓度的降低与疾病的痰涂片阳性程度相关，这与结论也有差异，可能与地区差异性及其他因素有关，痰涂片阳性程度的相关血脂因素还有待进一步考究。

参 考 文 献

[1] 陈红光，刘 民. 糖尿病对肺结核疫情影响的流行病学研究进展[J]. 中国预防医学杂志，2012，13(5)：387-390.

[2] Cavallazzi R，Wiemken T，Christensen D，et al. Predicting Mycobacterium tuberculosis in patients with community-acquired pneumonia[J]. Eur Respir J，2014，43(1)：178-184.

[3] Daniel J，Maamar H，Deb C，et al. Mycobacterium tuberculosis uses host triacylglycerol to accumulate lipid droplets and acquires a dormancy-like phenotype in lipid-loaded macrophages[J]. PLoS Pathog，2011，7(6)：e1002093.

[4] 袁 方，廖泽容，张 璐，等. 结核分枝杆菌 FadD3 结构与功能的生物信息学分析[J]. 中国病原生物学杂志，2015，10(5)：406-409.

[5] Deniz O，Gumus S，Yaman H，et al. Serum total cholesterol，HDL-C and LDL-C concentrations significantly correlate with the radiological extent of disease and the degree of smear positivity in patients with pulmonary tuberculosis[J]. Clinical Biochem，2007，40(3-4)：162-166.

[6] Deniz O，Tozkoparan E，Yaman H，et al. Serum HDL-C levels，log (TG/HDL-C) values and serum total cholesterol/HDL-C ratios significantly correlate with radiological extent of disease in patients with community-acquired pneumonia[J]. Clinical Biochem，2006，39(3)：287-292.

[7] Ouellet H，Johnston JB，de Montellano PR. Cholesterol catabolism as a therapeutic target in Mycobacterium tuberculosis[J]. Trends Microbiol，2011，19(11)：530-539.

[8] Albanna AS，Bachmann K，White D，et al. Serum lipids as biomarkers for therapeutic monitoring of latent tuberculosis infection[J]. Eur Respir J，2013，42(2)：547-550.

[9] Nordestgaard BG，Chapman MJ，Ray K，et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor：current status[J]. Eur Heart J，2010，31(23)：2844-2853.

[10] 杨 简，涂玉林，王 佐. 脂蛋白(a)与动脉粥样硬化研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志，2012，20(5)：472-476.

（责任编辑：张辉洁）