

外周血单核细胞 miR-1285-3p 在肺结核患者中的表达及临床意义研究

赵 星, 刘 燕, 刘 邦 祺

[摘要] **目的** 探究微小 RNA-1285-3p (microRNA-1285-3p, miR-1285-3p) 在肺结核患者外周血单核细胞中的表达及其临床意义。**方法** 选取 2017 年 7 月—2021 年 3 月在我院诊治的 146 例肺结核患者作为研究对象 (肺结核组), 其中潜伏结核感染 (latent tuberculosis infection, LTBI) 患者 85 例 (LTBI 组), 活动性肺结核 (active pulmonary tuberculosis, APTB) 患者 61 例 (APTB 组), 另纳入同期健康体检者 146 例为健康组。采用实时荧光定量 PCR (real-time fluorescence quantitative PCR, qRT-PCR) 法检测肺结核组和健康组单核细胞中 miR-1285-3p 表达水平; 采用 ELISA 法测定血清 TNF- α 、IL-1 β 水平; 采用 Pearson 法分析 APTB 患者单核细胞中 miR-1285-3p 表达水平与血清 TNF- α 、IL-1 β 水平的相关性; 采用 ROC 曲线评估单核细胞中 miR-1285-3p 表达水平诊断 APTB 的价值。**结果** 肺结核组单核细胞中 miR-1285-3p 表达水平低于健康组, 血清 TNF- α 、IL-1 β 水平高于健康组 (P 均 < 0.05)。APTB 组患者单核细胞中 miR-1285-3p 表达水平低于 LTBI 组, 血清 TNF- α 、IL-1 β 水平高于 LTBI 组 (P 均 < 0.05)。APTB 组患者单核细胞中 miR-1285-3p 表达水平与 TNF- α 、IL-1 β 均呈负相关 (r 分别为 -0.588 、 -0.569 , P 均 < 0.05)。单核细胞中 miR-1285-3p 水平诊断 APTB 的 AUC 为 0.859 ($95\%CI: 0.795 \sim 0.923$), 截断值为 0.56 , 此时敏感度为 81.2% , 特异度为 88.5% 。**结论** 肺结核患者外周血单核细胞 miR-1285-3p 表达水平下调, APTB 患者 miR-1285-3p 表达水平下调更甚, 且其与 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子相关, 测定单核细胞中 miR-1285-3p 表达水平有利于临床诊治 APTB、评估肺结核疾病进展程度。

[关键词] 肺结核; 微小 RNA-1285-3p; 单核细胞; 诊断; 潜伏结核感染; 肿瘤坏死因子- α ; 活动性肺结核; 白介素-1 β
[中国图书资料分类号] R521 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-8134(2021)06-0530-05

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.06.013

Expression and clinical significance of miR-1285-3p in peripheral blood monocytes of patients with pulmonary tuberculosis

ZHAO Xing, LIU Yan*, LIU Bang-qi

Department of Tuberculosis, Chongqing Public Health Medical Center, 400036, China

*Corresponding author, E-mail: 183435984@qq.com

[Abstract] **Objective** To explore the expression of microRNA-1285-3p (miR-1285-3p) in peripheral blood monocytes of patients with pulmonary tuberculosis and its clinical significance. **Methods** A total of 146 pulmonary tuberculosis patients diagnosed and treated in our hospital from July 2017 to March 2021 were selected as the pulmonary tuberculosis group, including 85 patients with latent tuberculosis infection (LTBI) (LTBI group) and 61 patients with active pulmonary tuberculosis (APT) (APT group), and 146 patients with normal physical examination results during the same period were included in the healthy group. The expression level of miR-1285-3p in monocytes of pulmonary tuberculosis group and healthy group was detected by real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR). ELISA method was used to measure the levels of serum TNF- α and IL-1 β . Pearson method was used to analyze the correlation between the expression level of miR-1285-3p in monocytes of APTB patients and the level of serum TNF- α and IL-1 β . ROC curve was used to assess the value of miR-1285-3p expression level in monocytes for the diagnosis of APTB. **Results** The expression level of miR-1285-3p in monocytes in the pulmonary tuberculosis group was lower than that in the healthy group, and the levels of TNF- α and IL-1 β in serum were higher than those in the healthy group ($P < 0.05$). The expression level of miR-1285-3p in monocytes of patients in the APTB group was lower than that in the LTBI group, and the levels of TNF- α and IL-1 β in serum were higher than those in the LTBI group ($P < 0.05$). The expression level of miR-1285-3p in monocytes of patients in the APTB group was negatively correlated with TNF- α and IL-1 β ($r = -0.588$ and -0.569 , respectively, $P < 0.05$). The AUC of miR-1285-3p level in monocytes for diagnosing APTB was 0.859 ($95\%CI: 0.795-0.923$), and the cut-off value was 0.56 . At this time, the sensitivity was 81.2% and the specificity was 88.5% . **Conclusions** The expression level of miR-1285-3p in peripheral blood monocytes of pulmonary tuberculosis patients is down-regulated, the expression level of miR-1285-3p in APTB patients is obviously down-regulated, and it is related to TNF- α , IL-1 β and other inflammatory factors. Determining the expression level of miR-1285-3p in monocytes is conducive to the clinical diagnosis and treatment of APTB and the evaluation of the progression degree of pulmonary tuberculosis.

[Key words] pulmonary tuberculosis; microRNA-1285-3p; monocyte; diagnosis; latent tuberculosis infection; TNF- α ; active pulmonary tuberculosis; IL-1 β

肺结核是由结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB) 感染引发的传染性疾病,

[基金项目] 重庆市社会事业科技计划项目 [荣科发 (2017) 6 号]

[作者单位] 400036, 重庆市公共卫生医疗救治中心结核科 (赵星、刘燕); 404100, 重庆创泰黄杨新城医院呼吸科 (刘邦祺)

[通信作者] 刘燕, E-mail: 183435984@qq.com

MTB 感染人体后, 潜伏在宿主体内, 当宿主免疫能力低下时, 机体将从潜伏结核感染 (latent tuberculosis infection, LTBI) 发展为活动性肺结核 (active pulmonary tuberculosis, APTB) [1-2]。由于我国人口基数大, APTB 发生人数较多, 因此, 明确与肺结核发生发展有关, 且可有效诊断 APTB

的指标甚是重要。目前,有研究者认为肺结核病理变化与微小RNA表达失调、MTB感染、免疫炎症反应等有关^[3-4]。研究发现,微小RNA-1285-3p (microRNA-1285-3p, miR-1285-3p) 在脓毒症急性肺损伤中呈低表达,其可能通过影响免疫炎症反应,进而参与肺损伤过程^[5]。另外,MTB侵入人体后,机体可产生大量炎症因子,炎症反应在肺结核病理发展中有重要作用^[6],且单核细胞是防御MTB感染的第一道防线,其在适应性免疫及固有免疫应答过程中起重要作用^[7]。但单核细胞miR-1285-3p水平与肺结核发生发展是否有关尚不明确。因此,本研究拟初步测定miR-1285-3p在肺结核患者单核细胞中的表达情况,分析其与炎症有关因子的相关性及其诊断APTb的价值,以期评估肺结核患者病情、APTb诊治提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 对象 选取2017年7月—2021年3月重庆市公共卫生医疗救治中心收治的146例肺结核患者作为研究对象(肺结核组),其中男80例,女66例;年龄28~60岁,平均年龄(43.22±10.63)岁;身体质量指数(body mass index, BMI)为(17.11~24.89) kg/m²,平均BMI为(20.93±2.86) kg/m²。其中LTBI患者85例(LTBI组),APTb患者61例(APTb组)。选取同期健康体检者146例进行对照研究(健康组),其中,男82例,女64例;年龄28~60岁,平均年龄(43.89±10.76)岁;BMI为(17.23~25.04) kg/m²,平均BMI为(21.05±2.94) kg/m²,其胸片检查未见异常,血脂、肝肾功能等指标正常,无肺部感染、恶性肿瘤。健康组与肺结核组性别、年龄、BMI比较差异均无统计学意义(*P*均>0.05),见表1。

表1 健康组与肺结核组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of general data between healthy group and pulmonary tuberculosis group($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	男/女(例)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)
健康组	146	82/64	43.89±10.76	21.05±2.94
肺结核组	146	80/66	43.22±10.63	20.93±2.86
χ^2/t 值		0.055*	0.535	0.354
<i>P</i> 值		0.814	0.593	0.724

注:*. χ^2 值

1.2 纳入、排除标准 纳入标准:①肺结核患者符合《肺结核诊断和治疗指南》^[8]中有关肺结核诊断标准;②LTBI患者:γ-干扰素释放试验及结核菌素纯蛋白衍生物试验呈阳性,其肺部放射学检查、细菌学检查为阴性,无结核临床症状;③APTb患者至少满足以下2个条件:有活动性病灶、痰液检测抗酸染色阳性≥1次或有结核中毒症状;

④具备完整检查资料。排除标准:①合并HCV等慢性感染者;②合并甲状腺功能亢进、免疫缺陷病者;③合并支气管哮喘、糖尿病、肿瘤者;④哺乳期、妊娠期女性。受试对象均自愿参与本研究,且研究符合《赫尔辛基宣言》,获得我院伦理委员会批准。

1.3 方法

1.3.1 标本收集 收集所有受试者外周血6~7ml,分成两份,一份进行肝素抗凝,以Ficoll淋巴细胞分离液(P8900,北京索莱宝科技有限公司)分离外周血单个核细胞,将适量CD14⁺免疫磁珠(130-093-166,德国Miltenyi公司)与单个核细胞混合,4℃孵育20~25min,使用自动磁珠分选仪(autoMACS™ Pro SeparatorS,德国Miltenyi公司)分选出CD14⁺单核细胞;另一份,室温下静置25min,分离出血清(转速:4500 r/min,离心半径:8cm,时间:5min),保存于-70℃冰箱。

1.3.2 miR-1285-3p表达水平检测 采用实时荧光定量PCR(real-time fluorescence quantitative PCR, qRT-PCR)法检测单核细胞中miR-1285-3p表达水平。使用miR-Neasy Mini Kit(217004,德国QIAGEN公司)试剂盒抽提CD14⁺单核细胞中总RNA后,采用TaqMan™ MicroRNA Reverse Transcription Kit(4366597,美国Invitrogen公司)试剂盒将RNA合成cDNA,使用TaqMan MicroRNA Assays探针(4440888,美国Invitrogen公司)及qRT-PCR仪(7500 Fast,美国ABI公司)进行qRT-PCR测定。反应体系(20μl):cDNA 2μl, TaqMan Universal PCR Master Mix 10μl, TaqMan Small RNA Assay 1μl, ddH₂O 7μl;反应条件:97℃预变性4min;96℃变性45s,62℃退火15s,40个循环。以U6为内参,采用2^{-ΔΔCT}法计算miR-1285-3p表达水平。

1.3.3 TNF-α、IL-1β水平检测 采用ELISA法检测TNF-α、IL-1β水平,分别依照TNF-α ELISA试剂盒(KET6032,艾美捷科技有限公司)、IL-1β ELISA试剂盒(DLR-IL1b-Hu,无锡市东林科技发展有限公司)说明书制备TNF-α、IL-1β的标准样品溶液,利用酶标仪(CLARIOstar Plus,德国BMG公司)测定标准品溶液于450nm处的吸光度,绘制TNF-α、IL-1β标准回归曲线。同时取血清,测定其吸光度,结合TNF-α、IL-1β的标准回归方程,计算血清TNF-α、IL-1β水平。

1.4 统计学处理 使用SPSS 25.0软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2组比较行独立样本*t*检验(组间方差齐)。计数资料以例(%)表示,2组比较用四格表 χ^2 检验。APTb患者单

核细胞中 miR-1285-3p 表达水平与 TNF- α 、IL-1 β 相关性采用 Pearson 相关分析。单核细胞中 miR-1285-3p 表达水平对 APTB 的诊断价值采用 ROC 曲线评估。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 健康组与肺结核组单核细胞中 miR-1285-3p 及血清 TNF- α 、IL-1 β 水平比较 与健康组相比,肺结核组单核细胞中 miR-1285-3p 表达水平较低,血清 TNF- α 、IL-1 β 水平均较高 (P 均 < 0.05), 见表 2。

表 2 健康组与肺结核组单核细胞中 miR-1285-3p 及血清 TNF- α 、IL-1 β 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of miR-1285-3p levels in monocytes and serum TNF- α and IL-1 β between healthy group and pulmonary tuberculosis group ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-1285-3p	TNF- α (ng/L)	IL-1 β (ng/L)
健康组	146	1.04 \pm 0.35	10.01 \pm 3.45	0.85 \pm 0.29
肺结核组	146	0.53 \pm 0.17	25.65 \pm 8.74	1.48 \pm 0.50
<i>t</i> 值		15.837	20.112	13.170
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

2.2 不同类型肺结核患者单核细胞中 miR-1285-3p 及血清 TNF- α 、IL-1 β 水平比较 与 LTBI 组比较, APTB 组患者单核细胞中 miR-1285-3p 表达水平较低,血清 TNF- α 、IL-1 β 水平均较高 (P 均 < 0.05), 见表 3。

表 3 不同类型肺结核患者单核细胞中 miR-1285-3p 及血清 TNF- α 、IL-1 β 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of miR-1285-3p levels in monocytes and serum TNF- α and IL-1 β of patients with different types of pulmonary tuberculosis ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-1285-3p	TNF- α (ng/L)	IL-1 β (ng/L)
LTBI 组	85	0.68 \pm 0.24	18.43 \pm 6.16	1.17 \pm 0.39
APTB 组	61	0.32 \pm 0.11	35.72 \pm 12.23	1.91 \pm 0.60
<i>t</i> 值		10.914	11.212	9.026
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

2.3 单核细胞中 miR-1285-3p 表达水平与血清 TNF- α 、IL-1 β 水平的相关性 Pearson 法分析结果显示, APTB 组患者单核细胞中 miR-1285-3p 表达水平与血清 TNF- α 、IL-1 β 呈负相关 (r 分别为 -0.588、-0.569, P 均 < 0.05), 见图 1~2。健康组单核细胞中 miR-1285-3p 表达水平与血清 TNF- α 、IL-1 β 无明显相关性 (r 分别为 -0.106、-0.074, P 均 > 0.05)。LTBI 组患者单核细胞中 miR-1285-3p 表达水平与血清 TNF- α 、IL-1 β 无明显相关性 (r 分别为 -0.171、-0.195, P 均 > 0.05), 见图 3~6。

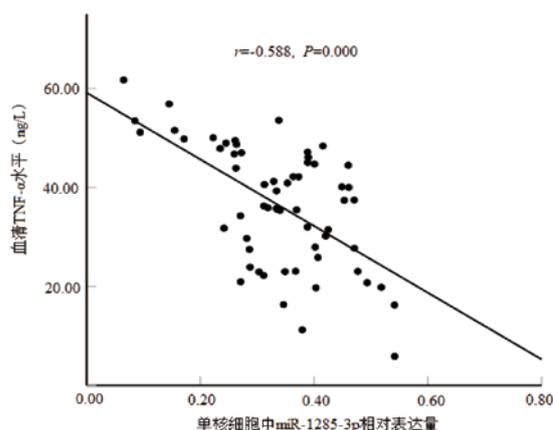


图 1 APTB 组患者单核细胞中 miR-1285-3p 表达水平与血清 TNF- α 的相关性

Figure 1 Correlation between expression level of miR-1285-3p in monocytes and serum TNF- α of APTB patients

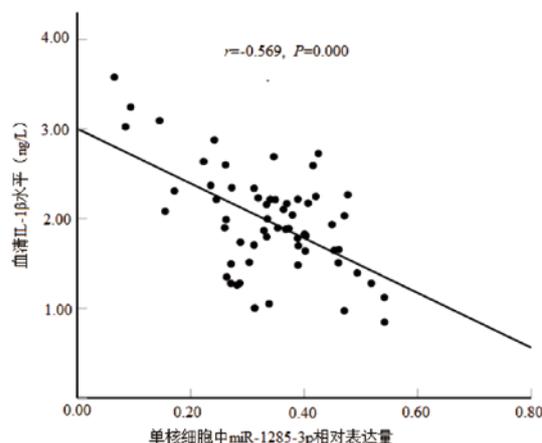


图 2 APTB 组患者单核细胞中 miR-1285-3p 表达水平与血清 IL-1 β 的相关性

Figure 2 Correlation between expression level of miR-1285-3p in monocytes and serum IL-1 β of APTB patients

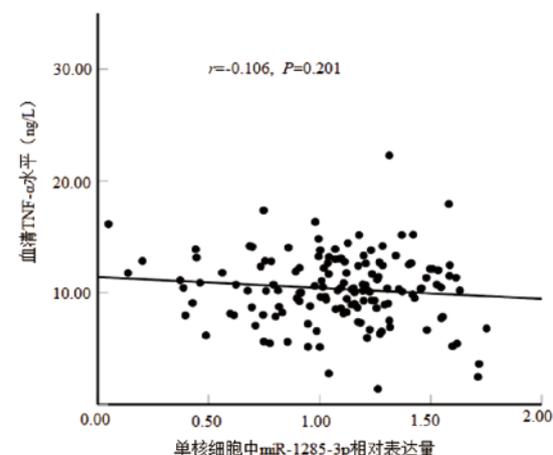


图 3 健康组单核细胞中 miR-1285-3p 表达水平与血清 TNF- α 的相关性

Figure 3 Correlation between expression level of miR-1285-3p in monocytes and serum TNF- α in healthy group

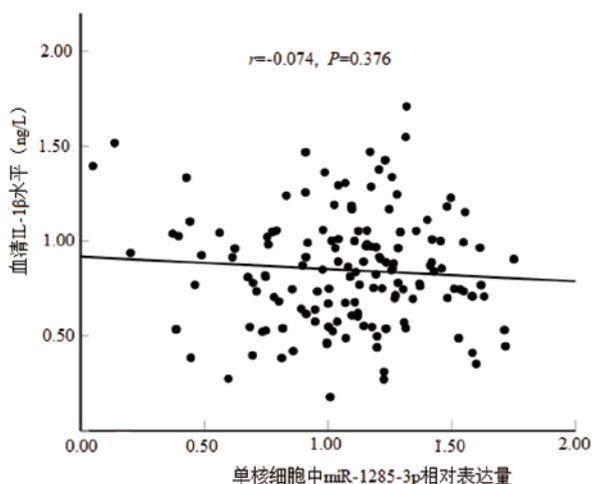


图4 健康组单核细胞中 miR-1285-3p 表达水平与血清 IL-1β 的相关性

Figure 4 Correlation between expression level of miR-1285-3p in monocytes and serum IL-1β in healthy group

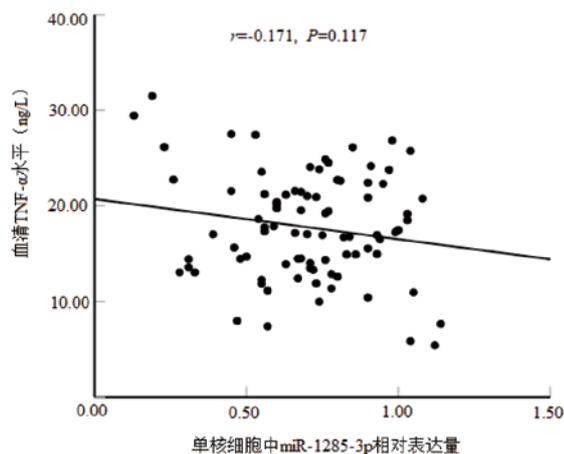


图5 LTBI组患者单核细胞中 miR-1285-3p 表达水平与血清 TNF-α 的相关性

Figure 5 Correlation between expression level of miR-1285-3p in monocytes and serum TNF-α of LTBI patients

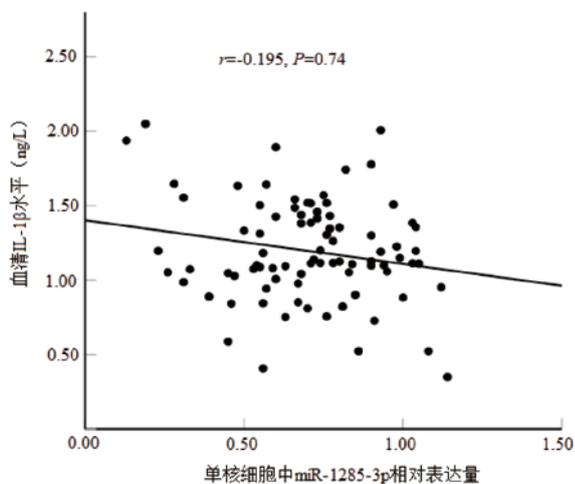


图6 LTBI组患者单核细胞中 miR-1285-3p 表达水平与血清 IL-1β 的相关性

Figure 6 Correlation between expression level of miR-1285-3p in monocytes and serum IL-1β of LTBI patients

2.4 单核细胞中 miR-1285-3p 表达水平对 APTB 的诊断价值 根据 APTB 组与 LTBI 组的 miR-1285-3p 表达水平绘制 ROC 曲线, 见图 7。单核细胞中 miR-1285-3p 水平诊断 APTB 的 AUC 为 0.859 (95%CI: 0.795 ~ 0.923), 截断值为 0.56, 约登指数为 0.697, 其敏感度、特异度分别为 81.2%、88.5%。

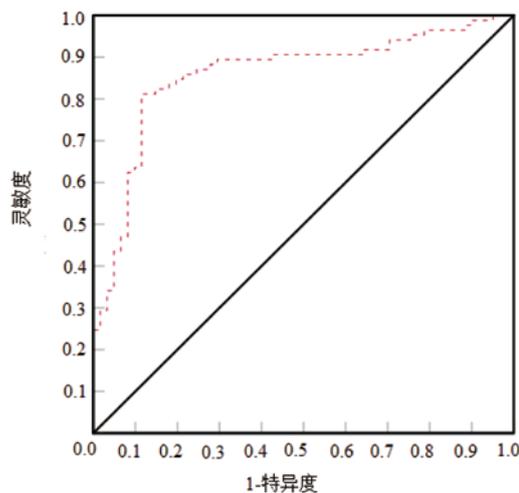


图7 单核细胞中 miR-1285-3 诊断 APTB 的 ROC 曲线
Figure 7 ROC curve of miR-1285-3 in monocytes for diagnosis of APTB

3 讨论

肺结核是一种由 MTB 感染所致的肺部感染性病变, 其传染性强, 对患者身心健康威胁较大^[9-10]。γ-干扰素释放试验可高效诊断 MTB 感染, 但不能有效鉴别 APTB 和 LTBI。因此, 寻找可评估肺结核患者病情、有效鉴别 APTB 的指标, 对提高 APTB 患者生存质量有重要意义。

微小 RNA 可调控免疫应答、细胞凋亡、炎症反应等过程, 与哮喘、肺癌、肺炎、肺结核等疾病密切相关^[11-13]。MTB 感染人体时, 巨噬细胞可产生特异性微小 RNA, 其可通过影响宿主免疫过程, 进而影响肺结核的疾病进程^[14]。研究发现, miR-1285-3p 在肺腺癌中表达失调, 其可能通过影响细胞增殖, 调节相关信号转导过程, 进而影响肺腺癌病变过程^[15]; 张海云等^[5]研究发现 miR-1285-3p 可能通过靶向调节有关基因表达, 激活核转录因子 κB (nuclear transcription factor kappaB, NF-κB) 信号途径, 影响免疫炎症反应。本研究发现, 肺结核患者单核细胞中 miR-1285-3p 表达水平较低, 且 miR-1285-3p 在 APTB 患者中表达水平更低, 提示 miR-1285-3p 表达水平可能与肺结核病变进程有关, 测定单核细胞 miR-1285-3p 水平可能有助于判断肺结核患者病变程度, 推测人体感染 MTB 后,

miR-1285-3p 表达水平降低, miR-1285-3p 可能通过与相关基因靶向结合后, 影响 NF- κ B 通路信号转导, 调节 TNF- α 等炎症因子表达, 进而在肺结核病理变化中发挥作用, 但其机制有待结合基础实验加以证实。此外, 单核细胞 miR-1285-3p 诊断 APTB 的 AUC 为 0.859, 当 miR-1285-3p 相对表达量 < 0.56 时, APTB 发生风险较高, 提示 miR-1285-3p 对 APTB 有一定诊断价值, 测定单核细胞 miR-1285-3p 表达水平有利于临床鉴别 APTB。

肺结核发展进程与 T 淋巴细胞、巨噬细胞介导的免疫应答及免疫细胞分泌的炎症因子关系密切。TNF- α 可使机体发生发热、盗汗、干酪样变化, 影响肺结核疾病进展^[16-17]; 而 IL-1 β 是一种可引发恶病质、发热的细胞因子, 其在机体感染 MTB 时, 由巨噬细胞大量释放, 在肺结核中具有重要作用^[18-19]。本研究结果与孔军伶、李海军等^[19-20] 研究结果类似, 提示 TNF- α 、IL-1 β 可能在肺结核发展过程中起作用, 检测血清 TNF- α 、IL-1 β 水平有利于临床判定肺结核患者病情进展程度, 推测 MTB 侵入人体后, 使机体发生局部损伤, MTB 释放脂多糖, 进而激活淋巴细胞、单核巨噬细胞产生 TNF- α 、IL-1 β , 造成血清 TNF- α 、IL-1 β 水平升高, TNF- α 、IL-1 β 通过参与免疫炎症反应, 从而影响肺结核疾病进展^[18-19]。本研究进一步探讨了健康者、LTBI 与 APTB 患者单核细胞中 miR-1285-3p 表达水平与血清 TNF- α 、IL-1 β 水平的相关性, 结果显示, APTB 组患者单核细胞中 miR-1285-3p 表达水平与 TNF- α 、IL-1 β 均呈负相关, 提示 miR-1285-3p、TNF- α 、IL-1 β 可能协同影响 APTB 病变过程, miR-1285-3p 可能通过与有关靶基因结合, 影响 NF- κ B 相关信号转导, 调节 TNF- α 、IL-1 β 表达, 进而在 APTB 免疫应答及炎症反应过程中发挥作用, 但其机制仍须深入研究证实。

本研究存在一定不足之处: ①未比较 miR-1285-3p、TNF- α 、IL-1 β 及各项联合诊断 APTB 的价值; ②未深入探究 miR-1285-3p 在 APTB 中的具体作用机制; ③单个微小 RNA 诊断 APTB 的意义较为局限; ④本研究样本量有限, 后期将扩增样本量, 结合基础研究从多方面进行探讨, 为临床诊治 APTB 增加说服力。

综上, 肺结核患者外周血单核细胞 miR-1285-3p 表达水平下调, APTB 患者 miR-1285-3p 表达水平下调更甚, 且其与 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子相关, 测定单核细胞中 miR-1285-3p 表达水平有利于临床诊治 APTB、评估肺结核疾病进展程度。

【参考文献】

[1] Lu LL, Das J, Grace PS, *et al.* Antibody Fc glycosylation

- discriminates between latent and active tuberculosis [J]. *J Infect Dis*, 2020, 222(12):2093-2102.
- [2] Sudbury EL, Clifford V, Messina NL, *et al.* Mycobacterium tuberculosis-specific cytokine biomarkers to differentiate active TB and LTBI: a systematic review [J]. *J Infect*, 2020, 81(6):873-881.
- [3] Hua Y, Sun FY, Wu YH, *et al.* MicroRNA-155 from sputum as noninvasive biomarker for diagnosis of active pulmonary tuberculosis [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2020, 23(11):1419-1425.
- [4] Stellmacher F, Perner S. Histopathology of pulmonary tuberculosis [J]. *Pathologe*, 2021, 2(1):71-77.
- [5] 张海云, 韩伟东, 刘海梅, 等. microRNA-1285-3p 在脓毒症急性肺损伤中的表达及其与炎症因子水平的相关性 [J]. *免疫学杂志*, 2020, 36(8):683-689.
- [6] Dalvi SM, Ramraje NN, Patil VW, *et al.* Study of IL-6 and vitamin D3 in patients of pulmonary tuberculosis [J]. *Indian J Tuberc*, 2019, 66(3):337-345.
- [7] 李观强, 张娟娟, 梁娟, 等. miR-20a-5p 在肺结核外周血单核细胞中的表达及临床价值 [J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(14):1739-1742.
- [8] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南 [J]. *中国实用乡村医生杂志*, 2013, 20(2):70-74.
- [9] Wang G, Xu J, Huang B, *et al.* Epidemiological characteristics of pulmonary tuberculosis among health-care workers in Henan, China from 2010 to 2017 [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1):484-490.
- [10] 孙付胜, 张道彬, 田桂真, 等. 菏泽市 2011-2016 年肺结核患者转归质量的 Riddit 分析 [J]. *传染病信息*, 2019, 32(5):422-424.
- [11] Boateng E, Krauss-Etschmann S. miRNAs in lung development and diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8):2765-2771.
- [12] Zhang YH, Jin M, Li J, *et al.* Identifying circulating miRNA biomarkers for early diagnosis and monitoring of lung cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(10):165847-165853.
- [13] Li Z, Li C, Bao R, *et al.* Expressions of miR-29a, TNF-alpha and vascular endothelial growth factor in peripheral blood of pulmonary tuberculosis patients and their clinical significance [J]. *Iran J Public Health*, 2020, 49(9):1683-1691.
- [14] Sun X, Liu K, Wang X, *et al.* Diagnostic value of microRNA-125b in peripheral blood mononuclear cells for pulmonary tuberculosis [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(4):1-7.
- [15] Dong R, Liu J, Sun W, *et al.* Comprehensive analysis of aberrantly expressed profiles of lncRNAs and miRNAs with associated ceRNA network in lung adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma [J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(3):1935-1945.
- [16] Wang Q, Ma A, Gao T, *et al.* Poor vitamin D status in active pulmonary tuberculosis patients and its correlation with leptin and TNF-alpha [J]. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2019, 65(5):390-398.
- [17] Kumar NP, Moideen K, Banurekha VV, *et al.* Plasma proinflammatory cytokines are markers of disease severity and bacterial burden in pulmonary tuberculosis [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6(7):257-264.
- [18] Sousa J, Cá B, Maceiras AR, *et al.* Mycobacterium tuberculosis associated with severe tuberculosis evades cytosolic surveillance systems and modulates IL-1beta production [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):1949-1955.
- [19] 孔军伶, 王临艳, 邵长玲, 等. 肺结核患者血清 IFN- γ , IL-1 β 和 TNF- α 水平的临床检测价值分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(22):67-70.
- [20] 李海军, 刘瑜, 寇夕. 老年活动性肺结核患者血清 25-(OH)D₃、炎症因子水平的变化及临床意义 [J]. *海南医学*, 2020, 31(22):2889-2892.

(2021-07-23 收稿 2021-11-08 修回)

(本文编辑 揣征然)