

# 外周血 TLR2 mRNA、血清 IL-1 $\beta$ 在活动性肺结核患者病情及预后判定中的临床意义

陈春光, 任鹏飞, 崔中锋

**[摘要]** **目的** 探讨外周血 Toll 样受体 2 (Toll like receptor 2, TLR2) mRNA、IL-1 $\beta$  在活动性肺结核患者病情及预后判定中的临床意义。**方法** 选取 2019 年 1 月—2020 年 12 月我院收治的 96 例活动性肺结核患者作为病例组, 同时选取我院 80 例健康体检者作为对照组。采用实时荧光定量 PCR 法检测外周血 TLR2 mRNA 表达水平, 采用多重微球流式免疫荧光发光法检测血清 IL-1 $\beta$  水平。比较 2 组外周血 TLR2 mRNA、血清 IL-1 $\beta$  水平差异, 采用 Spearman 相关分析探讨 TLR2 mRNA、IL-1 $\beta$  与 APACHE II 评分的关系, 采用 ROC 曲线分析外周血 TLR2 mRNA、血清 IL-1 $\beta$  对活动性肺结核患者预后的判定价值, 采用多因素 Logistic 回归分析探讨活动性肺结核患者预后的相关因素。**结果** 病例组外周血 TLR2 mRNA、血清 IL-1 $\beta$  水平均显著高于对照组 ( $P$  均  $< 0.05$ )。TLR2 mRNA、IL-1 $\beta$  与 APACHE II 评分均呈正相关 ( $r$  分别为 0.532、0.592,  $P$  均  $< 0.05$ )。预后良好组 (65 例) 外周血 TLR2 mRNA、血清 IL-1 $\beta$  水平显著低于预后不良组 (31 例) ( $P$  均  $< 0.05$ )。TLR2 mRNA、IL-1 $\beta$  在预测活动性肺结核患者预后的 AUC 分别为 0.678 (95%CI: 0.566 ~ 0.781)、0.716 (95%CI: 0.669 ~ 0.783)。在 5.76 的临界值, TLR2 mRNA 预测预后的灵敏度为 84.4%, 特异度为 65.2%; 在 2.57 的临界值, IL-1 $\beta$  预测预后的灵敏度为 78.6%, 特异度为 60.1%。TLR2 mRNA 与 IL-1 $\beta$  联合检测的 AUC 为 0.911, 灵敏度为 87.1%, 特异度为 90.4%。多因素 Logistic 回归分析显示, TLR2 mRNA、IL-1 $\beta$  是活动性肺结核患者预后不良的危险因素 ( $P$  均  $< 0.05$ )。**结论** 外周血 TLR2 mRNA、血清 IL-1 $\beta$  与活动性肺结核患者病情密切相关, 且对患者预后具有一定的预测价值。

**[关键词]** 外周血; Toll 样受体 2; IL-1 $\beta$ ; 活动性肺结核; 病情; 预后; 危险因素

**[中国图书资料分类号]** R521.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-8134(2021)06-0535-05

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.06.014

## Clinical significance of peripheral blood TLR2 mRNA and serum IL-1 $\beta$ in evaluating condition and prognosis of patients with active pulmonary tuberculosis

CHEN Chun-guang\*, REN Peng-fei, CUI Zhong-feng

Department of Medical Laboratory, the Sixth People's Hospital of Zhengzhou, 450015, China

\*Corresponding author, E-mail: emmagoodya@126.com

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical significance of peripheral blood Toll like receptor 2 (TLR2) mRNA and interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) in evaluating the condition and prognosis of patients with active pulmonary tuberculosis. **Methods** A total of 96 active pulmonary tuberculosis patients admitted to our hospital from January 2019 to December 2020 were selected as the case group, and 80 healthy examinees in our hospital were simultaneously selected as the control group. Fluorescence real-time quantitative PCR was used to detect the expression level of TLR2 mRNA in peripheral blood, and multiplex microsphere flow immunofluorescence method was used to detect serum IL-1 $\beta$  level. The differences in peripheral blood TLR2 mRNA and serum IL-1 $\beta$  levels between 2 groups were compared. Spearman correlation analysis was used to explore the relationship between TLR2 mRNA, IL-1 $\beta$  and APACHE II score. The ROC curve was used to analyze the value of peripheral blood TLR2 mRNA and serum IL-1 $\beta$  on the prognosis of patients with active pulmonary tuberculosis, and the related factors of the prognosis of patients with active pulmonary tuberculosis were analyzed by multivariate Logistic regression. **Results** Compared with the control group, peripheral blood TLR2 mRNA and serum IL-1 $\beta$  levels of the case group were significantly higher ( $P < 0.05$ ). TLR2 mRNA and IL-1 $\beta$  were positively correlated with APACHE II score ( $r=0.532, 0.592, P < 0.05$ ). The levels of peripheral blood TLR2 mRNA and serum IL-1 $\beta$  in the good prognosis group (65 cases) were significantly lower than those in the poor prognosis group (31 cases) ( $P < 0.05$ ). The AUC of TLR2 mRNA and IL-1 $\beta$  on predicting the prognosis of patients with active pulmonary tuberculosis were 0.678 (95% CI: 0.566-0.781) and 0.716 (95% CI: 0.669-0.783), respectively. Under the cut-off value of 5.76, the sensitivity of TLR2 mRNA predicting prognosis was 84.4% and the specificity was 65.2%. Under the cut-off value of 2.57, the sensitivity of IL-1 $\beta$  predicting prognosis was 78.6% and the specificity was 60.1%. The AUC of TLR2 mRNA combined with IL-1 $\beta$  was 0.911, the sensitivity was 87.1%, and the specificity was 90.4%. The results of multivariate Logistic regression analysis showed that TLR2 mRNA and IL-1 $\beta$  were risk factors for the poor prognosis of patients with active pulmonary tuberculosis ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Peripheral blood TLR2 mRNA and serum IL-1 $\beta$  are closely related to the condition of patients with active pulmonary tuberculosis, and both have certain predictive value for the prognosis of patients.

**[Key words]**

[基金项目] 河南省卫生和计划生育项目 (2018020848)

[作者单位] 450015, 郑州市第六人民医院医学检验科 (陈春光, 崔中锋), 呼吸科 (任鹏飞)

[通信作者] 陈春光, E-mail: emmagoodya@126.com

肺结核是严重危害人类健康的慢性传染病,近年来,我国肺结核病例数呈现上升趋势,全球病例数也以百万级的速度逐年增加,其病死率在报告的感染性疾病中居第二位<sup>[1]</sup>。据报道,肺结核的发病进展既与患者体内的细胞免疫水平密切相关,也与感染结核分枝杆菌的数量和毒性相关<sup>[2]</sup>。机体感染结核分枝杆菌不会即刻发病,当机体免疫力降低时,才表现为活动性肺结核<sup>[3]</sup>。Toll样受体(Toll like receptors, TLRs)是内源性分子和微生物保守性分子成分所激活的模式识别受体,在炎症反应和免疫应答中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。研究表明,TLR2是结核分枝杆菌感染的重要介质,其在抗分枝杆菌免疫应答的起始阶段起决定性作用<sup>[5]</sup>。IL-1是一种前炎性细胞因子,具有促进免疫应答、参与炎症反应、促进伤口愈合等生物学效应<sup>[6]</sup>。IL-1 $\beta$ 是一种单核因子,主要由树突状细胞、巨噬细胞和单核细胞等在摄取抗原抗体复合物或抗原提呈过程中产生,在免疫应答中具有十分重要的作用<sup>[7]</sup>。本研究拟探讨外周血TLR2 mRNA、血清IL-1 $\beta$ 在活动性肺结核患者病情及预后判定中的临床意义。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 收集2019年1月—2020年12月郑州市第六人民医院收治的96例活动性肺结核患者作为病例组,男50例,女46例,年龄20~76岁,平均年龄为(45.3 $\pm$ 5.6)岁。部分患者出现发热、盗汗、咳嗽、咯痰、咯血及胸痛等体征。影像学检查发现活动性肺结核病变特征:渗出性病变、干酪性病变并周边渗出性病变、空洞、增殖性病变(血播型肺结核病)。痰涂片发现抗酸杆菌或分枝杆菌培养阳性。纳入标准:①肺结核患者均为首次诊断;②年龄 $\geq$ 18岁;③符合活动性肺结核病的诊断标准<sup>[8]</sup>。排除标准:①患有全身免疫性疾病;②心、肝、肾等重要脏器严重病变;③合并其他肺部疾病;④临床资料不全者。选取我院体检中心同期80例健康体检者为对照组,其中男45例,女35例,年龄18~75岁,平均年龄为(44.8 $\pm$ 5.7)岁。本研究获得我院医学伦理学委员会批准,所有研究对象及家属对本研究知情并签署知情同意书。

**1.2 标本采集** 患者入院第2d采集2份空腹静脉血,各6ml,其中1份为抗凝管采集,用于TLR2 mRNA检测。另1份为非抗凝管采集,用于IL-1 $\beta$ 检测。非抗凝管血液样本室温静止20min后,4℃条件下3000 r/min离心10min,取血清到新的收集管后-80℃保存备用。

## 1.3 指标检测

**1.3.1 IL-1 $\beta$ 检测** 采用多重微球流式免疫荧光发光法(试剂盒购自青岛瑞思凯尔生物科技有限公司)检测血清中IL-1 $\beta$ 水平:将IL-1 $\beta$ 捕获微球抗体稀释至10  $\mu$ g/ml,加入到LEP管中(0.1 ml/管),4℃过夜,洗涤3次,加入血浆样本和标准品各0.1 ml,孵育2 h(37℃),然后加入1000  $\mu$ l缓冲液,振荡后500 g离心30 min,去除上清液后立即上机,采用Beckman Navios流式细胞仪进行检测,计算血清中IL-1 $\beta$ 浓度。

**1.3.2 TLR2 mRNA检测** 采用SYBR Premix Ex Taq<sup>TM</sup>荧光定量试剂盒、Prime Script<sup>TM</sup>反转录试剂盒(Takara,日本)、Trizol裂解液检测TLR2 mRNA含量。根据Gen Bank序列设计引物,TLR2上游引物:5'-GCCTCTCCAAGGAAGAATCC-3',下游引物:5'-TGTTGTTGG ACAGGTCA-3'。内参GAPDH上游引物:5'-TGCACCACCAACTGCTTAGC-3',下游引物:5'-GGCATGGACTGTGGTCATGAG-3'。用Prime Script<sup>TM</sup>反转录试剂盒将样本提取后的RNA转化成cDNA,使用ABI-7500实时荧光定量PCR仪进行PCR扩增及检测TLR2 mRNA水平。TLR2 mRNA及内参GAPDH的扩增产物长度分别为113 bp、107 bp。实时荧光定量PCR反应体系:95℃预变性10 min,95℃变性15 s,60℃退火30 s,最后72℃延伸30 s,循环40次。TLR2 mRNA相对表达量的计算: $\Delta$ Ct值=TLR2 mRNA Ct值-内参GAPDH mRNA Ct值,通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 分析TLR2基因表达的相对变化。

**1.4 治疗方案** 采用2HREZ/4HR标准抗结核化疗方案:口服三联药物[乙胺丁醇(E)1.0 g、利福平(R)0.6 g、异烟肼(H)0.3 g],1次/d;口服吡嗪酰胺(Z)0.75 g,2次/d。强化治疗2个月,巩固治疗4个月。

**1.5 疗效观察** 标准全疗程治疗后,预后不良:症状未明显好转,痰涂片阳性,胸片未正常。预后良好:症状完全消失,痰涂片转阴。

**1.6 APACHEII评分**<sup>[9]</sup> APACHEII评分包括急性生理(0~48分)、年龄(0~6分)及慢性健康评分(0~10分)3个维度,APACHEII评分=急性生理评分+年龄评分+慢性健康评分。评分越高代表病情越严重。

**1.7 统计学处理** 采用SPSS 23.0统计软件对数据进行分析。计量资料呈正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2组比较采用独立成组 $t$ 检验(组间方差齐)。计数资料以例(%)表示,2组比较采用四格表 $\chi^2$ 检验。采用多因素Logistic回归分析活动性肺结核患者预后相关因素。TLR2 mRNA、IL-1 $\beta$ 与

APACHE II评分相关性分析采用 Spearman 相关性分析。采用 ROC 曲线分析外周血 TLR2 mRNA、血清 IL-1 $\beta$  对活动性肺结核患者预后的预测价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 2组一般资料比较** 病例组和对照组患者在性别、年龄、吸烟史方面比较差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )，具有可比性。病例组 APACHEII 评分为 (30.55 $\pm$ 3.62) 分，显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )，见表 1。

表 1 2组一般资料比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

临床特征	病例组 (n=96)	对照组 (n=80)	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
性别 [男, 例 (%)]	50(52.1)	45(56.2)	0.517	0.314
年龄 (岁)	45.30 $\pm$ 5.6	44.80 $\pm$ 5.7	0.423*	0.588
吸烟史 [例 (%)]	54(56.2)	40(50.0)	1.149	0.125
APACHEII 评分	30.55 $\pm$ 3.62	18.12 $\pm$ 2.17	4.658*	0.013

注: \*.  $t$  值

**2.2 2组外周血 TLR2 mRNA、血清 IL-1 $\beta$  水平比较** 病例组外周血 TLR2 mRNA、血清 IL-1 $\beta$  水平分别为 (5.12 $\pm$ 1.33)、(3.25 $\pm$ 0.26) pg/L，均明显高于对照组 ( $P$  均  $< 0.05$ )，见表 2。

表 2 2组外周血 TLR2 mRNA、血清 IL-1 $\beta$  水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

指标	病例组 (n=96)	对照组 (n=80)	$t$ 值	$P$ 值
TLR2 mRNA	5.12 $\pm$ 1.33	1.13 $\pm$ 0.24	6.017	0.012
IL-1 $\beta$ (pg/L)	3.25 $\pm$ 0.26	2.02 $\pm$ 0.14	5.518	0.025

**2.3 TLR2 mRNA、IL-1 $\beta$  与 APACHE II 评分相关性** Spearman 相关性分析显示，TLR2 mRNA、IL-1 $\beta$  与 APACHE II 评分均呈正相关 ( $r$  分别为 0.532、0.592， $P$  分别为 0.000、0.000)。

**2.4 不同预后活动性肺结核患者外周血 TLR2 mRNA、血清 IL-1 $\beta$  水平比较** 预后良好组患者 65 例，预后不良组患者 31 例。预后良好组外周血 TLR2 mRNA、血清 IL-1 $\beta$  水平明显低于预后不良组 ( $P$  均  $< 0.05$ )，见表 3。

表 3 不同预后活动性肺结核患者外周血 TLR2 mRNA、血清 IL-1 $\beta$  水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison of peripheral blood TLR2 mRNA and serum IL-1 $\beta$  levels in active pulmonary tuberculosis patients with different prognosis outcomes ( $\bar{x}\pm s$ )

指标	预后不良组 (n=31)	预后良好组 (n=65)	$t$ 值	$P$ 值
TLR2 mRNA	7.12 $\pm$ 0.63	5.13 $\pm$ 0.54	11.987	0.001
IL-1 $\beta$ (pg/L)	4.25 $\pm$ 0.26	2.02 $\pm$ 0.44	14.388	0.001

**2.5 TLR2 mRNA、IL-1 $\beta$  对活动性肺结核患者预后的预测价值** TLR2 mRNA、IL-1 $\beta$  在预测

发生活动性肺结核患者预后的 AUC 分别为 0.678 (95%CI: 0.566 ~ 0.781,  $P < 0.05$ )、0.716 (95%CI: 0.669 ~ 0.783,  $P < 0.05$ )。在 5.76 的临界值，TLR2 mRNA 预测预后的灵敏度为 84.4%，特异度为 65.2%；在 2.57 的临界值，IL-1 $\beta$  预测预后的灵敏度为 78.6%，特异度为 60.1%。TLR2 mRNA 与 IL-1 $\beta$  联合检测的 AUC 为 0.911，灵敏度为 87.1%，特异度为 90.4%，见表 4 和图 1。

表 4 TLR2 mRNA、IL-1 $\beta$  对活动性肺结核患者预后的预测价值

Table 4 Predictive value of TLR2 mRNA and IL-1 $\beta$  on the prognosis of patients with active pulmonary tuberculosis

指标	界值	AUC	$P$ 值	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)
TLR2 mRNA	5.76	0.678	0.005	0.566 ~ 0.781	84.4	65.2
IL-1 $\beta$ (pg/L)	2.57	0.716	0.001	0.669 ~ 0.783	78.6	60.1
联合检测	-	0.911	0.010	0.846 ~ 0.983	87.1	90.4

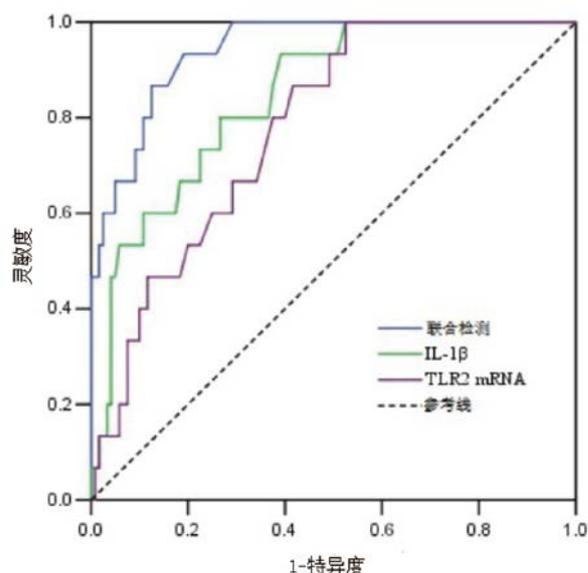


图 1 TLR2 mRNA、IL-1 $\beta$  预测活动性肺结核患者预后的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of TLR2 mRNA and IL-1 $\beta$  in predicting prognosis of patients with active pulmonary tuberculosis

**2.6 活动性肺结核患者预后不良多因素 Logistic 回归分析** 多因素 Logistic 回归分析结果显示，TLR2 mRNA、IL-1 $\beta$  是活动性肺结核患者预后不良的危险因素 ( $P$  均  $< 0.05$ )，见表 5。

表 5 活动性肺结核患者预后不良多因素 logistic 回归分析

自变量	$b$	SE	Wald 值	$P$ 值	OR(95%CI)
TLR2 mRNA	0.985	0.426	5.134	0.032	2.27(1.15 ~ 5.63)
IL-1 $\beta$	2.234	0.414	24.476	0.000	7.26(4.15 ~ 13.29)

### 3 讨 论

肺结核的预防和治疗是一个古老的话题，也是一个难解决的问题，世界上许多地区发病率出现回升。若能及早发现并给予规范治疗，便可有效控制病情。若治疗不及时，病情可能会加重形成重症肺结核；若结核分枝杆菌侵袭血管，可能引发咯血，出现严重并发症并导致病死率上升。研究证实，患者在细胞免疫功能下降的情况下容易导致肺结核的发生，活动性肺结核的发病过程与机体免疫功能密切相关，且多种细胞因子共同参与了结核病的免疫病理过程<sup>[10]</sup>。研究发现，肺结核病情严重程度与患者体内的免疫功能状况密切相关<sup>[11]</sup>。因此，患者体内某些特定免疫功能因子水平变化，对病情的判定及疗效的评价具有一定价值。

TLRs 与其配体结合激活树突状细胞、巨噬细胞和单核细胞，触发微生物感染宿主防御反应<sup>[12]</sup>。TLRs 在宿主防御系统中发挥重要作用，能够检测到广谱的来自于病原体的分子。研究表明，分枝杆菌及其菌体成分是 TLRs 的激动剂，如鸟分枝杆菌是 TLR2 激动剂<sup>[13]</sup>。据报道，将牛分枝杆菌卡介苗接种至鼠腹腔内，TLR2 和 TLR4 可以诱导巨噬细胞凋亡，巨噬细胞可以通过吞噬结核分枝杆菌，把结核分枝杆菌转移到凋亡小体，进而起到保护性免疫应答作用<sup>[14]</sup>。TLRs 依赖型信号转导级联先天性免疫反应与不同分枝杆菌蛋白和脂类密切相关。研究表明，分枝杆菌及其成分在调节相关信号转导途径和分裂原活化蛋白激酶起重要作用，并控制感染预后和杀菌防御<sup>[15]</sup>。本研究结果显示，与对照组患者相比，病例组患者的 TLR2 mRNA 表达水平显著升高，显示肺结核患者 TLR2 mRNA 表达处于上调状态。这与既往国内外研究的结果基本一致<sup>[13, 16]</sup>，提示 TLR2 mRNA 表达水平是循环性促炎细胞因子增加或外周血循环性结核分枝杆菌成分增加敏感性指标。

本研究结果显示，病例组患者血清 IL-1 $\beta$  水平显著高于对照组，这与其他相关研究结果相一致<sup>[17]</sup>。结核分枝杆菌感染过程中巨噬细胞分泌大量 IL-1 $\beta$ ，后者是细胞凋亡相关的炎症因子，成熟的 IL-1 $\beta$  可以增强凋亡相关蛋白半胱氨酸蛋白酶 -1 的活性。研究表明，TNF- $\alpha$ 、IL-23、和 IL-1 $\beta$  等还可以反馈促进 Th17 细胞和树突状细胞分泌 IL-17，从而参与介导结核分枝杆菌“逃逸”机制的形成<sup>[18]</sup>。本研究相关分析结果显示，外周血 TLR2 mRNA、血清 IL-1 $\beta$  与 APACHE II 评分呈正相关，提示外周血 TLR2 mRNA、血清 IL-1 $\beta$  水平越高，病情越严重。多因素 Logistic 回归分析结果显示，外周血 TLR2 mRNA、血清 IL-1 $\beta$  是活动性肺结核患者预后不良

的危险因素，提示均与患者预后有关。肺结核重症患者免疫复合物清除能力下降，过多的免疫复合物积累加重对呼吸系统损伤<sup>[19]</sup>。TLR2 mRNA、血清 IL-1 $\beta$  水平的上调可能起到免疫抑制作用，促进了结核分枝杆菌的繁殖和扩散，进而加重肺结核患者病情<sup>[20]</sup>。绘制 TLR2、IL-1 $\beta$  预测患者预后不良的 ROC 曲线，其 AUC 分别为 0.678、0.716，联合检测的 AUC 为 0.911，提示外周血 TLR2 mRNA、血清 IL-1 $\beta$  对活动性肺结核患者预后预测具有一定的临床应用价值。同时，本研究也存在不足之处，样本量偏小，且为单中心研究，可能因样本量小及个体差异等原因导致研究结果出现偶然性和随机性。

综上所述，外周血 TLR2 mRNA、血清 IL-1 $\beta$  与活动性肺结核患者病情密切相关，且对患者预后具有一定的预测价值。

### 【参考文献】

- [1] 李旭, 仇蕾洁, 姜鑫洋, 等. 中国 2012—2016 年肺结核发病趋势及空间自相关分析 [J]. 中国公共卫生, 2020, 36(11):1624-1627.
- [2] 周青, 叶俊, 傅京力, 等. 肺结核并发肺部感染的危险因素分析 [J]. 传染病信息, 2020, 33(6):546-548.
- [3] 王光辉, 张红霞, 许俊丽, 等. 肺结核患者支气管肺泡灌洗液 miRNA-431、Notch2 表达与结核杆菌耐药性的关系 [J]. 广东医学, 2021, 42(4):386-390.
- [4] Udgate A, Dolasia K, Ghosh S, et al. Dribbling through the host defence: targeting the TLRs by pathogens [J]. Crit Rev Microbiol, 2019, 45(3):354-368.
- [5] Jang AR, Choi JH, Shin SJ, et al. Mycobacterium tuberculosis ESAT6 induces IFN- $\beta$  gene expression in macrophages via TLRs-mediated signaling [J]. Cytokine, 2018, 104:104-109. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.10.006.
- [6] Steluti J, Miranda AM, De Carli E, et al. Unmetabolized folic acid is associated with TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-12 concentrations in a population exposed to mandatory food fortification with folic acid: a cross-sectional population-based study in Sao Paulo, Brazil [J]. Eur J Nutr, 2021, 60(2):1071-1079.
- [7] Kim T, Kim Y, Lucien F, et al. Decreased gremlin 1 expression in women with BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> is mediated by interleukin 10 and interleukin 1 $\beta$  in the follicular fluid [J]. Fertil Steril Sci, 2020, 1(1):16-26.
- [8] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 肺结核基层诊疗指南 (2018 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(8):709-717.
- [9] 孙振康, 刘成, 尤青海. 肺损伤预测评分对重症患者急性呼吸衰竭风险的预测价值 [J]. 安徽医学, 2019, 40(9):971-974.
- [10] 任玲. 初治涂阳肺结核患者经强化期治疗后外周血 T 淋巴细胞亚群表达水平的变化 [J]. 中国卫生工程学, 2020, 19(1):144-146.
- [11] Sanaei R, Rezaei N, Aghamohammadi A, et al. Disturbed transcription of TLRs' negative regulators and cytokines secretion among TLR4- and 9-activated PBMCs of agammaglobulinemic patients [J]. Immunol Invest, 2019, 48(8):860-874.
- [12] Kasimsetty SG, Hawkes A, Barekatin K, et al. TLR2 and NODs1 and 2 cooperate in inflammatory responses associated with renal ischemia reperfusion injury [J]. Transpl Immunol, 2020, 58(7):101260-101266.

Kupffer 相, 对于须要确切了解病灶动脉期情况的肝硬化结节, 采用双次灌注法是否更为有效还须要进一步对比分析。

#### 【参考文献】

- [1] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, *et al.* AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2018, 67(1):358–380.
- [2] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, *et al.* Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis [J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(11):693–699.
- [3] 周康荣. 中华影像医学肝胆胰脾[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002:33–57.
- [4] Effendi K, Sakamoto M. Molecular pathology in early hepatocarcinogenesis [J]. *Oncology*, 2010, 78(2):157–160.
- [5] Efremidis SC, Hytiroglou P. The multistep process of hepatocarcinogenesis in cirrhosis with imaging correlation [J]. *Eur Radiol*, 2002, 12(4):753–764.
- [6] Cosgrove D. Angiogenesis imaging—ultrasound [J]. *Br J Radiol*, 2003, (1):S43–S49. DOI: 10.1259/bjr/86364648.
- [7] Correas JM, Bridal L, Lesavre A, *et al.* Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts [J]. *Eur Radiol*, 2001, 11(8):1316–1328.
- [8] Ferrara KW, Merritt CR, Burns PN, *et al.* Evaluation of tumor angiogenesis with US: imaging, Doppler, and contrast agents [J].

*Acad Radiol*, 2000, 7(10):824–839.

- [9] Weidner N, Semple JP, Welch WR, *et al.* Tumor angiogenesis and metastasis—correlation in invasive breast carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 1991, 324(1):1–8.
- [10] Echtenacher B, Wege AK, Schardt K, *et al.* High-resolution ultrasound including contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the detection of gas formation during aspergillus fumigatus infection in mice [J]. *Ultraschall Med*, 2016, 37(3):277–282.
- [11] Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, *et al.* Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver—update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS [J]. *Ultraschall Med*, 2013, 34(1):11–29.
- [11] 刘政, 王红, 谢峰, 等. 灌注-延迟显像方法在兔肝脏 VX2 肿瘤声学造影中的价值 [J]. *中国超声医学杂志*, 1999, 15(12):15–17.
- [13] 董晓宇, 冯卉, 李志艳, 等. 双次灌注法超声造影对兔 VX2 微小肝癌的观察 [J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2014, 11(3):63–69.
- [14] 吴薇, 陈敏华, 严昆, 等. 超声造影在肝硬化增生结节病变中的应用 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2010, 19(9):776–779.
- [15] 张剑林, 钱叶本. 复发性肝癌的治疗选择 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 18(9):3319–3321.

(2020-02-10 收稿 2021-10-28 修回)

(本文编辑 闫晶晶)

(上接第 538 页)

- [13] Dallas ML, Widera D. TLR2 and TLR4-mediated inflammation in Alzheimer's disease: self-defense or sabotage? [J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(8):1552–1553.
- [14] 麦叶, 林瑶瑶, 刘海林, 等. 结核分枝杆菌对 miR-21 和 TLR-4/NF-κB 信号通路的影响研究 [J]. *重庆医学*, 2021, 50(3):367–371, 377.
- [15] 陈皋, 鄂碧波, 吴孟征, 等. 肺泡灌洗液结核杆菌 RNA 和 DNA 检测在痰菌阴性肺结核诊断中的临床应用 [J]. *传染病信息*, 2019, 32(4):344–345.
- [16] Xie Y, Zhou L, Li H, *et al.* Clostridium butyricum supernatant regulates the expression of RORyt in HCT-116 cells by inhibiting the TLR2/MyD88/NF-κB signaling pathway [J]. *Curr Microbiol*, 2021, 78(4):1543–1550.
- [17] 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.

- [18] Zhu L, Wu Y, Wei H, *et al.* Up-regulation of IL-23 p19 expression in human periodontal ligament fibroblasts by IL-1β via concurrent activation of the NF-κB and MAPKs/AP-1 pathways [J]. *Cytokine*, 2012, 60(1):171–178.
- [19] Martino MD, Lodi L, Galli L, *et al.* Immune response to *Mycobacterium tuberculosis*: a narrative review [J]. *Front Pediatr*, 2019, 7:350. DOI: 10.3389/fped.2019.00350.
- [20] Orgeur M, Brosch R. Evolution of virulence in the *Mycobacterium tuberculosis* complex [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2018, 41:68–75. DOI: 10.1016/j.mib.2017.11.021.

(2021-09-01 收稿 2021-11-04 修回)

(本文编辑 揣征然)