

缺氧诱导因子 1 调控创面微环境的分子机制研究进展*

陈 兴,郝荣涛,叶 伟综述,周 汎[△]审校

(重庆市中医院皮肤美容科 400021)

[关键词] 缺氧诱导因子 1;创面微环境;分子机制;研究进展

[中图分类号] Q491.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)31-4438-04

随着社会的发展和人口老龄化的加剧,创面尤其是难愈性创面问题已逐渐成为当今社会不容忽视的一大难题。难愈性创面增加患者经济负担,同时也加大社会医疗资源压力,也严重影响了患者的生存质量。因此,对于创面的相关研究也显得极其重要。

创面愈合是一个较为复杂的生物学过程,包括肉芽组织的形成和创面的再上皮化等基本步骤。在创面愈合过程中,由于创缘及肉芽组织中细胞高耗氧状态,使创面形成一个低氧微环境^[1]。有研究指出,慢性难愈性创面周围的持续低氧环境是导致其延迟愈合的重要原因。同时,也有部分研究证实,短时低氧可促进血管的发生及创面的愈合^[2]。但短时低氧促进创面愈合及长期低氧延迟创面愈合的具体分子机制目前均未阐明。当前有大量的研究从低氧环境下缺氧诱导因子 1(HIF-1)的调控来研究低氧诱导的创面愈合分子机制。本文对当前 HIF-1 及其对创面调控的分子机制的研究进展进行综述。

1 HIF-1 组成及其活性在创面调控中的重要作用

HIF-1 是由 HIF-1 α 亚基与 HIF-1 β 亚基共同组成的异二聚体转录因子,其中 HIF-1 α 亚基主要存在于细胞质中,对氧分子及其敏感,而 HIF-1 β 亚基主要存在于细胞核内,只有当 HIF-1 α 亚基进入细胞核后与 HIF-1 β 亚基共同作用才能发挥基因调控作用。由此也可以看出 HIF-1 的活性主要由 HIF-1 α 亚基决定,这也是 HIF-1 α 是目前 HIF-1 调控研究关键分子的原因所在。同时也可以看出 HIF-1 的活性调节主要体现在基因的转录水平和蛋白的表达水平上,例如在特殊情况下增加 HIF-1 α 基因的转录来调控 HIF-1 的活性,同时也可以反作用调节 HIF-1 α 蛋白的表达^[3]。已有大量的研究显示,在创面尤其是慢性创面的愈合过程中,由于其高氧耗极易造成缺氧环境,缺氧环境调控 HIF-1 对血管内皮生长因子(VEGF)等的表达也起到重要的调控作用^[4]。VEGF 又叫血管通透因子,是创面愈合过程中的一类重要调控蛋白,对创面及其周围血管的生成起着重要的作用^[5],并以此促进创面愈合。除对 VEGF 的调控外,HIF-1 还对创面细胞的增殖及迁移能力起着重要的调控作用。鉴于 HIF-1 在慢性难愈性创面周围的持续低氧环境及短时低氧环境中的重要作用,HIF-1 分子调控机制的探讨对临床创面的预防及治疗均有着极其重要的意义。

2 创面微环境中 HIF-1 活性调控的分子机制

如前所述,HIF-1 α 亚基是 HIF-1 活性调控的关键组成成分,其对氧分子极其敏感,在不同的创面微环境中,其低氧状态调控 HIF-1 α 亚基从而间接调控 HIF-1 的活性,并以此影响相关蛋白的表达。慢性创面中,由于组织细胞高耗能,使细胞微

环境长期处于低氧状态,此时胞质中 HIF-1 α 亚基感受到低氧刺激并产生活性,随后进入核内与靶基因中的 HRE 位点(缺氧反应元件)结合。HRE 元件通常位于相关靶基因的启动子区域,但也有部分报道指出位于增强子序列中,其核心的关键序列为 5'-RCGTG-3'。HIF-1 α 与该序列结合后,调控下游靶基因的转录,进而调控创面表皮细胞的增殖迁移及创面相关生长因子的表达,并以此促进创面愈合^[6];此外,在急性创面中,细胞处于非低(缺)氧的状态,此时 HIF-1 表达则受到 PI3K/Akt/mTOR 信号通路及 MAPK 通路的调控,无论是否缺氧机体均能通过 MAK 途径直接磷酸化,从而调控 HIF-1 的表达。

在急性创面的情况下,创面微环境还未处于低氧状态,此时胞内的脯氨酸羟化酶(PHDs)促进 HIF-1 α 亚基的羟基化,HIF-1 α 位点羟基化造成泛素化酶的结合,泛素化酶逐渐在细胞质中降解 HIF-1 α 亚基,使其无法入核产生下游效应;而在慢性创面中,细胞微环境处于低氧或缺氧环境中,低氧或缺氧环境促使脯氨酸羟化酶失去活性,此时 HIF-1 α 不被脯氨酸羟化酶羟基化,泛素化酶无法结合,使其产生活性,其后入核调控相关蛋白的表达产生效应,如通过上调脂蛋白受体 LRP1 影响热休克蛋白 HSP90 α 的表达,从而促进相关细胞的迁移调控创面愈合等^[7];也可以通过上调 HIF-1 α 的表达后诱导表皮细胞整合素 Integrin β 1 的表达,以此来促进细胞的迁移及创面愈合^[8-9]。总的来看,HIF-1 在急性创面及慢性创面中有着不同的分子调控方式。

2.1 HIF-1 在急性创面或早期创面中的活性调控 细胞通过激活一系列信号通路来应对低氧条件的生存,当前已知的大部分通路均对 HIF-1 起到一定的调控,这些调控几乎均依靠对 HIF-1 的稳定性及转录活性来进行。在急性创面中,细胞微环境还暂时未处于低氧环境,该环境近似为常氧状态,因 HIF-1 α 亚基在急性创面中依旧存在,但由于常氧环境使其极易被羟基化然后被泛素化降解,通常具有不超过 5 min 的较短寿命,因此 HIF-1 α 亚基在急性创面中也处于一个不断降解与合成的动态过程。需要指出的是在急性创面微环境中,HIF-1 α 亚基的第 402 位脯氨酸残基和第 564 位脯氨酸残基被特异的脯氨酸羟化酶羟基化^[10],且此过程需要氧及亚铁离子,及分别以 α 酮戊二酸及抗坏血酸盐作为辅因子参与。这样的催化方式也解释了去铁敏(desferrioxamine)及氯化钴等研究工作中常用的模拟低氧或缺氧铁离子拮抗剂或整合剂等具有模拟低氧的效应^[11]。

戊邻酮二酸盐是三羧酸循环的中间产物,该物质在激活 PHDs 中扮演着重要的作用,而三羧酸循环中其他产物如延胡

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会科研项目(20142071)。
[△] 通信作者,E-mail:cqzyyzx@163.com。

作者简介:陈兴(1986—),住院医师,硕士,主要从事皮肤美容的临床

索酸等与戊邻酮二酸盐起着拮抗的作用,抑制 PHDs 的激活^[12]。当激活的 PHDs 与 HIF-1 α 亚基作用后,HIF-1 α 亚基的第 402 位脯氨酸残基和第 564 位脯氨酸残基发生羟基化,VHL 蛋白(Hippel-Lindau protein)识别此信息并与其结合。由于 VHL 蛋白为 E₃ 连接酶泛素化蛋白酶复合体重要组成成分,当 HIF-1 α 亚基与 VHL 蛋白结合后引发 VHL 蛋白介导的 HIF-1 α 亚基泛素化并逐渐降解^[13]。此外,E₃ 连接酶复合体中 VHL 还连接环指蛋白 RBX1,RBX1 与同源性的 E₂ 蛋白结合,此外 VHL 蛋白还与其他受体蛋白如延伸因子 B(elongin B),延伸因子 C(elongin C)及 cullin 2 等结合形成较大的蛋白复合体^[14](图 1)。HIF-1 α 第 803 位天冬氨酸残基在常氧条件下也容易被命名为 FIH-1(factor-inhibiting-1)的天冬氨酸羟基化,也阻碍辅助转录蛋白 p300/CBP 与 HIF-1 α 碳端反式结合区域的结合^[15](图 1)。

在上述过程中,FIH-1 和 PHDs 蛋白相似,需要在戊邻酮二酸盐、铁离子、抗坏血酸盐及分子氧的共同作用下来促使羟基化,但和 PHDs 蛋白不同的是,FIH-1 蛋白不会因三羧酸循环的中间产物如延胡索酸草酰琥珀酸等而受到抑制。因此,相比 HIF-1 α 第 402 位脯氨酸残基和第 564 位脯氨酸残基而言,HIF-1 α 第 803 位天冬氨酸残基更容易发生羟基化,影响其活性。HIF-1 α 亚基在经过上述过程后其活性受到抑制或者逐渐降解,使其无法入核与靶基因 HRE 元件结合,无法调控下游创面相关基因。因此,HIF-1 在急性创面或早期创面的非低氧环境中起到的作用甚微。

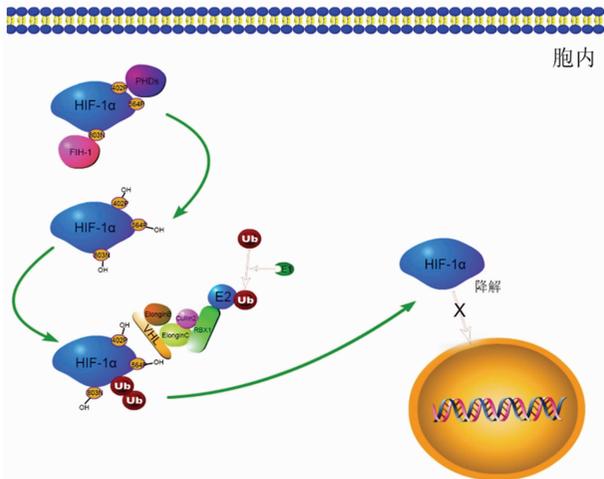


图 1 急性创面或创面早期微环境中 HIF-1 α 调控模式图

急性创面或早期创面微环境还未处于低氧环境,此时 HIF-1 α 第 402 位脯氨酸残基(402P)及第 564 位脯氨酸残基(564P)被特异性的 PHDs 羟基化。VHL 蛋白识别 HIF-1 α 脯氨酸残基羟基化位点,并与其结合。VHL 蛋白是 E₃ 连接酶复合体的重要组成部分,该连接酶复合体还包括 elongin B,elongin C,cullin 2 及 Rbx1。E₃ 连接酶复合体与具有泛素激活活性的 E1 及泛素连接活性的 E₂ 共同作用介导 HIF-1 α 的泛素化,并且逐渐被蛋白酶体降解,以此无法进入细胞核内起调控作用。此外,HIF-1 α 第 803 位天冬氨酸残基(803N)被 FIH-1 识别并羟基化,使其无法与 p300/CBP 蛋白结合,进一步降低 HIF-1 α 的活性。

2.2 HIF-1 在慢性创面微环境中的活性调控 在慢性创面以及难愈性创面中,由于细胞一直处于高耗氧,因此其微环境为低氧或缺氧状态,在此时,具有调控 HIF-1 α 亚基羟基化的

PHDs 及 FIH-1 在氧分子的作用下均失去活性,HIF-1 α 亚基的脯氨酸残基均不再发生羟基化,因此 HIF-1 α 也不再发生泛素化降解并在细胞中逐渐累积。当积累到一定程度后,HIF-1 α 亚基进入细胞核并与 HIF-1 β 形成二聚体结合到相关靶基因的 HRE 序列(5'-RCGTG-3'五核苷酸序列)上,以此调控细胞迁移、增殖及促进创面愈合的基因表达,促使细胞在低氧状态下生存^[16]。此外,在低氧微环境中,p300/CBP 蛋白也与 HIF-1 α 相互作用,并抑制 HIF-1 α 亚基第 803 位天冬氨酸残基的羟基化,以此来增加 HIF-1 的转录活性^[17]。在慢性创面的低氧或缺氧条件下,HIF-1 直接或间接调控的基因超过 100 个,涉及细胞的增殖、分化、迁移及凋亡等^[17]。目前研究比较清楚的 HIF-1 的靶标基因 VEGF,对血管的生成具有重要作用,同时也有利于创面的愈合^[2](图 2)。此外,在众多受 HIF-1 调控的蛋白中,CXCR4 与 SDF-1 在调控细胞黏附、迁移及在血管的形成中具有极其重要的作用^[18](图 2)。

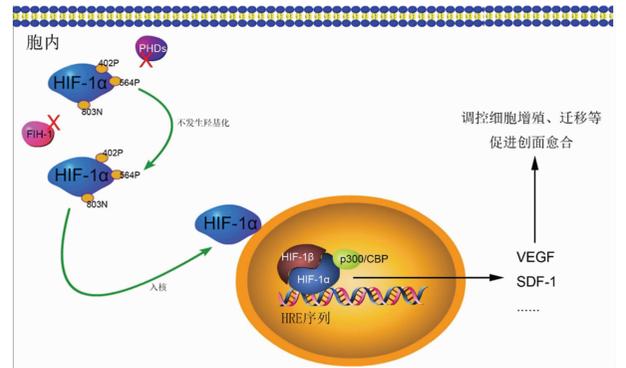


图 2 慢性创面微环境中 HIF-1 α 调控模式图

在慢性创面微环境的低氧或缺氧条件下,因 PHDs 及 FIH-1 在氧的作用下蛋白失活,使 HIF-1 α 不在羟基化,阻碍其降解。当 HIF-1 α 在细胞质内到达一定量后,HIF-1 α 进入细胞核内与 HIF-1 β 形成二聚体,并与 p300/CBP 蛋白相互作用,增强其活性。其后,HIF-1 结合到 VEGF、SDF-1 等靶标基因启动子或增强子区域的缺氧反应元件,促使相关基因转录,以此调控细胞产生应对低氧的反应,调控创面愈合。

2.3 HIF-1 在创面中的其他调控方式 除上述的早期创面以及慢性创面中的氧微环境对 HIF-1 活性的调控外,组蛋白脱乙酰基酶抑制剂也介导 VHL 依靠的 HIF-1 α 蛋白的降解,并以此调控 HIF-1 活性。组蛋白脱乙酰基酶抑制剂促使 HSP90 超乙酰化,影响 HSP90 与 HIF-1 α 的相互作用,形成不成熟的 HIF-1 α -HSP70 复合物,以此影响 HIF-1 α 的活性^[19-20]。此外,被命名为 CHIP(carboxy terminus of HSP70-interacting protein)的泛素连接酶也对 HIF-1 α 的泛素化及长时间的低氧导致的蛋白的降解过程有着重要的调控作用,同时此过程也在分子伴侣的协助下增加乙二醛的含量^[19]。乙二醛同时是糖酵解的侧链产物,与 α -酮戊二醛具有较高的亲和性,在慢性创面中具有较高的活性且抑制 PHDs 的活性,阻碍 HIF-1 α 的羟基化,对 HIF-1 活性起着重要的调控作用^[16]。

尽管已有大量的研究证实 HIF-1 α 的活性调控方式依靠 PHD 及 VHL 蛋白促使其降解,但也有证据表明 HIF-1 α 亚基还受其他信号通路的调控,例如 RACK1 蛋白与 HIF-1 α 蛋白及延伸因子 C 结合,与起到稳定 HIF-1 α 结构的热激蛋白 HSP90 竞争性抑制,从而促进 HIF-1 α 泛素化并降解^[21]。磷酸化的信号转导通路 PI3K 及 MAPK 也对 HIF-1 α 亚基的调控及 HIF-1 活性对下游相关靶基因的转录及蛋白表达起着调

控作用^[22-23]。例如,上游正向调节蛋白如络氨酸受体激酶 RTKs 及小 G 蛋白 Ras 的功能获得型突变或者抑癌基因 PTEN 等肿瘤抑制基因的功能缺失型突变,均能通过 PI3K 信号通路增强 HIF-1 α 基因的表达^[24]。此外,MAPK 介导的 HIF-1 α 磷酸化并促使其与 p300/CBP 蛋白的结合,增强 HIF-1 的活性^[25]。同时 HIF-1 α 磷酸化还能使其不从核内向核外转移,保护其活性。

3 小结与展望

低氧或缺氧是组织在创面尤其是慢性创面中常见的病理生理的反应。大量的研究已经证实,HIF-1 α 是低氧或缺氧条件下的关键转录调节因子,在促进创面细胞增殖、迁移及创面相关细胞因子的靶基因转录及表达起着重要的作用。HIF-1 α 活性的调节,也可能是创面尤其是难愈性创面治疗新的切入点。虽然关于 HIF-1 α 活性调节及下游信号对创面愈合的分子调节机制已有较多的认识,但将其准确地应用于临床实践还有很多的问题有待进一步解决。此外,相信随着目前分子生物学研究技术的不断进步,HIF-1 α 亚基的活性调节也很可能成为除创面外,很多低氧疾病新的靶标,也不断为临床治疗提供新的参考。

参考文献

- [1] Schreml S, Szeimies RM, Prantl L, et al. Oxygen in acute and chronic wound healing[J]. *Brit J Dermatol*, 2010, 163(2):257-268.
- [2] Thangarajah H, Yao DC, Chang EI, et al. The molecular basis for impaired hypoxia-induced VEGF expression in diabetic tissues[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(32):13505-13510.
- [3] Wang GL, Jiang BH, Rue EA, et al. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92(12):5510-5514.
- [4] Bento CF, Pereira P. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 and the loss of the cellular response to hypoxia in diabetes[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(8):1946-1956.
- [5] Dai Y, Xu MF, Wang YG, et al. HIF-1 alpha induced-VEGF overexpression in bone marrow stem cells protects cardiomyocytes against ischemia[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 42(6):1036-1044.
- [6] Barliya T, Mandel M, Livnat T, et al. Degradation of HIF-1 alpha under hypoxia combined with induction of Hsp90 polyubiquitination in cancer cells by hypericin: a unique cancer therapy[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9):e22849.
- [7] Li W, Li Y, Guan S, et al. Extracellular heat shock protein-90alpha: linking hypoxia to skin cell motility and wound healing[J]. *EMBO J*, 2007, 26(5):1221-1233.
- [8] 金秀,王潇飞,王红红,等. 硫酸右旋糖苷抑制人胃癌细胞 HIF-1 α 和整合素 β 1 表达及其相关性[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2016, 32(01):53-57.
- [9] Lee SH, Lee YJ, Han HJ. Role of hypoxia-induced fibronectin-integrin beta 1 expression in embryonic stem cell proliferation and migration: involvement of PI3K/Akt and FAK[J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(2):484-493.
- [10] Hon WC, Wilson MI, Harlos K, et al. Structural basis for the recognition of hydroxyproline in HIF-1 alpha by pVHL[J]. *Nature*, 2002, 417(6892):975-978.
- [11] Yuan Y, Hilliard G, Ferguson T, et al. Cobalt inhibits the interaction between hypoxia-inducible factor-alpha and von Hippel-Lindau protein by direct binding to hypoxia-inducible factor-alpha[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(18):15911-15916.
- [12] Hewitson KS, Lienard BMR, McDonough MA, et al. Structural and mechanistic studies on the inhibition of the hypoxia-inducible transcription factor hydroxylases by tricarboxylic acid cycle intermediates [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(5):3293-3301.
- [13] Cockman ME, Masson N, Mole DR, et al. Hypoxia inducible factor-alpha binding and ubiquitylation by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(33):25733-25741.
- [14] Stebbins CE, Kaelin WG, Pavletich NP. Structure of the VHL-ElonginC-ElonginB complex; implications for VHL tumor suppressor function[J]. *Science*, 1999, 284(5413):455-461.
- [15] Lando D, Peet DJ, Gorman JJ, et al. FIH-1 is an asparaginyl hydroxylase enzyme that regulates the transcriptional activity of hypoxia-inducible factor[J]. *Genes Dev*, 2002, 16(12):1466-1471.
- [16] Weidemann A, Johnson RS. Biology of HIF-1 alpha[J]. *Cell Death Differ*, 2008, 15(4):621-627.
- [17] Sang N, Stiehl DP, Bohensky J, et al. MAPK signaling up-regulates the activity of hypoxia-inducible factors by its effects on p300[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(16):14013-14019.
- [18] Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ, et al. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1[J]. *Nat Med*, 2004, 10(8):858-864.
- [19] Bento CF, Fernandes R, Ramalho J, et al. The chaperone-dependent ubiquitin ligase CHIP targets HIF-1 alpha for degradation in the presence of methylglyoxal [J]. *PLoS One*, 2010, 5(11):e15062.
- [20] Luo W, Zhong J, Chang R, et al. Hsp70 and CHIP selectively mediate ubiquitination and degradation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha but not HIF-2 alpha[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(6):3651-3663.
- [21] Liu YV, Baek JH, Zhang H, et al. RACK1 competes with HSP90 for binding to HIF-1 alpha and is required for O₂-independent and HSP90 inhibitor-induced degradation of HIF-1 alpha[J]. *Mol Cell*, 2007, 25(2):207-217.
- [22] Guo C, Hao LJ, Yang ZH, et al. Deferoxamine-mediated up-regulation of HIF-1 alpha. prevents dopaminergic neuronal death via the activation of MAPK family proteins in MPTP-treated mice[J]. *Exp Neurol*, 2016, 280(1):13-23.
- [23] Yeh YH, Wang SW, Yeh YC, et al. Rhapontigenin inhibits TGF-beta-mediated epithelial-mesenchymal transition via the PI3K/AKT/mTOR pathway and is not associated

with HIF-1 alpha degradation[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(5):2887-2895.

[24] Maynard MA, Ohh M. The role of hypoxia-inducible factors in cancer[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2007, 64(16):2170-2180.

[25] Mylonis I, Chachami G, Samiotaki M, et al. Identification
• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.31.044

of MAPK phosphorylation sites and their role in the localization and activity of hypoxia-inducible factor-1 alpha [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(44):33095-33106.

(收稿日期:2017-04-28 修回日期:2017-07-17)

结核病疗效监测技术及指标研究进展*

陈云坤¹, 王 勇²综述, 冯英凯^{1△} 审核

(1. 重庆市中医院道门口院部呼吸内科 400011; 2. 重庆市公共卫生医疗救治中心普内科, 重庆 400036)

【关键词】 结核; 疗效监测; 抗结核治疗

【中图分类号】 R516

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-8348(2017)31-4441-03

世界卫生组织 2016 年全球结核病报告显示, 全球结核病死亡数量和发病率均继续下降。2015 年, 据估计全世界新发结核病数量约为 1 040 万例, 其中 590 万为男性(56%), 350 万为女性(占 34%), 100 万为儿童(10%)^[1]。120 万新发结核病例为艾滋病病毒感染者(11%)。印度、印度尼西亚、中国、尼日利亚、巴基斯坦和南非这 6 个国家占新发病例数的 60%, 中国结核病患者人数居世界第 3。2015 年, 据估计有 140 万人死于结核病, 还有 40 万艾滋病病毒感染者死于结核病。虽然从 2000—2015 年结核病死亡数量下降了 22%, 但结核病仍是 2015 年全球十大死因之一。

早期确诊和提高治愈率是控制结核病的现实目标。结核病的治疗多采用联合化疗方案, 遵循“早期、联合、适量、规律、全程”的原则。由于结核化疗药物不良反应严重, 加之缺乏灵敏、有效的疗效监测指标, 相当一部分患者服药依从性较差, 特别是西部欠发达地区, 经济及文化落后, 患者往往一旦自觉症状改善即自行停药, 导致治疗失败或产生耐药。采取正确合理的治疗方案、提高患者服药依从性是实施结核化疗成功的关键。缩短和简化疗程是减少化疗药物不良反应、提高服药依从性的重要手段之一。而实施短程化疗必须建立在实时掌握结核患者病情变化和疗效的基础之上, 否则, 治疗的成功与否便无据可依。目前国内外学者对其疗效监测技术和指标做了大量的研究, 除了传统手段以外, 分子生物学、内镜、超声等技术在结核病的诊疗和效果观察中发挥越来越多的优势^[2]。现对其研究进展作一综述。

1 目前常用的肺结核疗效判定方法

目前临床上观察肺结核病情变化的常用方法有痰涂片镜检、传统改良罗氏培养法、结核菌素试验(TST)等, 病情变化的标志为症状改善、痰菌阴转、病灶吸收、空洞闭合等。

1.1 结核杆菌检查 最经典的肺结核疗效判定方法为:(1)痰或呼吸道分泌物(通过纤支镜检吸取分泌物、镜下毛刷取材、活检、支气管肺泡灌液等直接涂片和应用集菌法)涂片应用萋尼抗酸染色法行抗酸杆菌检查。(2)结核杆菌培养。选择痰或呼吸道分泌物、胸腔积液、腹水、脑脊液等行结核杆菌培养。培养基从性状上分主要有固体培养基(如罗氏培养基)、液体培养基(苏通培养基)、半流体培养基(改良苏通半流体琼脂培养基)、

固液双相培养基(Septi-Check AFB 双相培养基)等类型。(3)病理学检查。通过肺活检、胸膜活检、淋巴结活检、手术切除等留取可疑结核组织, 固定、切片, 行病理学检查。病理学检查结果被视为结核诊断的金标准, 不足之处是其敏感度差, 阳性率较低。

1.2 胸部 X 线片检查 X 线片是早期发现肺结核病的重要手段, 且通过胸部 X 线片可以了解肺结核病灶吸收、空洞闭合情况。王国庆^[3]通过对 120 例痰菌和聚合酶链反应(PCR)阳性肺结核患者, 选择 6 个月短程方案, 并在 X 线片下动态观察病灶变化, 发现原病灶吸收、缩小、纤维化、消散, 钙化及自觉症状消失, 体质恢复, 得出 X 线片变化可作为化疗效果的判断指标。并且 X 线片检测应用普及, 覆盖面广, 一般医院都能开展, 使用方便, 在结核病防治工作中仍是必不可少的检查手段。不足之处是其特异度低、缺乏明确的评价标准; 时效性差, 不能实时反映抗结核疗效, 存在滞后性。

1.3 红细胞沉降率(ESR) ESR 是一种经典急性期反应标志物, 常用来监测炎症状态的发生和转归, 还可作为疾病活动与否的监测指标, 以及监测疾病严重程度。Mesquita 等^[4]通过研究发现, 在抗结核治疗过程中 ESR 水平明显下降, 结果表明 ESR 可以作为结核病患者疗效及预后的参考指标。不足之处是其特异度低, 除结核以外, 各种炎症性疾病、急性全身性或局部性感染、自身免疫性疾病、严重贫血、血液病、慢性肝炎、肝硬化、多发性骨髓瘤、甲状腺功能亢进、重金属中毒、恶性淋巴瘤、巨球蛋白血症、慢性肾炎等疾病时, ESR 也可明显加快。

1.4 结核菌素皮肤试验(TST) 该试验具有操作简单易行、成本低廉、可目视反应结果等优点。但 TST 所用的纯化蛋白质衍生物是从结核分枝杆菌中粗提的抗原混合物, 与牛结核分枝杆菌减毒株(卡介苗), 以及非结核分枝杆菌的抗原, 都存在交叉反应, 易出现较高的假阳性率, 特异度低, 且无法区别既往及现患结核。而对于营养不良、器官移植、免疫系统功能低下的结核病患者而言, 该方法的灵敏度较低。

2 血清学检查

2.1 C 反应蛋白(CRP) CRP 是一种非特异性的急性期蛋白, 在组织损伤急性期, CRP 会相应增高。Mendy 等^[5]通过对肺结核患者抗结核治疗前后 CRP 的动态监测, 发现通过 2

* 基金项目: 重庆市卫生和计划生育委员会医学科研重点项目(2013-1-038)。 作者简介: 陈云坤(1992—), 在读硕士, 主要从事呼吸系统疾病的诊疗工作。 △ 通信作者, E-mail: fykme@163.com。