

DOI:10.13350/j.cjpb.220616

• 临床研究 •

活动期肺结核患者痰液 miR-144/451 的检测及其意义*

井晓婷¹, 杨守贵², 高莹², 陈默¹, 龙海^{3*}

(1. 贵阳市公共卫生救治中心呼吸与危重症医学科, 贵州贵阳 550002; 2. 贵阳市公共卫生救治中心结核科; 3. 贵阳市公共卫生救治中心感染科)

【摘要】 **目的** 检测肺结核患者痰液中微小 RNA-144(miR-144)、微小 RNA-451(miR-451)表达水平,探讨二者与肺结核患者痰液中结核杆菌分泌蛋白(TBAG)含量的关系及临床意义。 **方法** 选取 2019 年 1 月-2021 年 1 月本院收治的 88 例活动期肺结核患者为研究对象(肺结核组),另外选取 90 例健康体检者为对照组。采用实时荧光定量 PCR 法检测痰液中的 miR-144、miR-451 水平;采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清中白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、干扰素 γ (IFN- γ)水平;采用受试者工作特征(ROC)曲线评价检测痰液 miR-144、miR-451 水平预测活动期肺结核的价值。 **结果** 与对照组相比,肺结核组患者痰液中 miR-144 水平 $[(3.05 \pm 0.86) \text{ vs } (1.02 \pm 0.30)]$ 升高($P < 0.01$),miR-451 水平 $[(0.45 \pm 0.16) \text{ vs } (1.01 \pm 0.21)]$ 降低($P < 0.01$),血清中 IFN- γ $[(39.24 \pm 10.18) \text{ vs } (11.08 \pm 3.89)]$ pg/ml、TNF- α $[(27.09 \pm 7.69) \text{ vs } (5.11 \pm 1.13)]$ pg/ml、IL-6 $[(23.08 \pm 6.07) \text{ vs } (3.17 \pm 1.03)]$ pg/ml 水平升高($P < 0.01$)。与 TBAG 阴性患者相比,TBAG 阳性患者痰液中 miR-144 水平 $[(3.48 \pm 0.88) \text{ vs } (2.78 \pm 0.67)]$ 较高($P < 0.01$),miR-451 水平 $[(0.39 \pm 0.12) \text{ vs } (0.55 \pm 0.14)]$ 较低($P < 0.01$)。ROC 曲线显示,检测痰液 miR-144 和 miR-451 水平联合预测活动期肺结核的 AUC 为 0.914,敏感度和特异性分别为 88.60%和 86.70%。 **结论** 活动期肺结核患者痰液中 miR-144 表达上调,miR-451 表达下调,miR-144 和 miR-451 联合检测可提高对活动期肺结核的预测价值。

【关键词】 活动期肺结核;微小 RNA-144;微小 RNA-451;痰液;预测价值

【中图分类号】 R52

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)06-0698-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2022 Jun.;17(6):698-701, 705.]

Detection level and significance of miR-144/451 in sputum of patients with active pulmonary tuberculosis

JING Xiao-ting¹, YANG Shou-gui², GAO Ying², CHEN Mo¹, LONG Hai³ (1. *Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Guiyang Public Health Treatment Center, Guiyang, Guizhou 550002, China*; 2. *Tuberculosis, Guiyang Public Health Treatment Center*; 3. *Infectious Diseases, Guiyang Public Health Treatment Center*)

【Abstract】 **Objective** To study the expression levels of microRNA-144 (miR-144) and microRNA-451 (miR-451) in the sputum of pulmonary tuberculosis patients, and to explore the relationship between the two and mycobacterium tuberculosis secreted protein (TBAG) in sputum of pulmonary tuberculosis patients and its clinical significance. **Methods** A total of 88 patients with active pulmonary tuberculosis admitted to our hospital from January 2019 to January 2021 were selected as the research objects (tuberculosis group), and another 90 healthy patients who had undergone physical examination in the hospital were selected as the control group. Real-time fluorescent quantitative PCR method was used to detect the levels of miR-144 and miR-451 in sputum, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure the levels of interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNF- α) and interferon γ (IFN- γ) in serum; the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of sputum miR-144 and miR-451 levels in predicting active pulmonary tuberculosis. **Results** Compared with the control group, the levels of miR-144 $[(3.05 \pm 0.86) \text{ vs } (1.02 \pm 0.30)]$ in the sputum of the tuberculosis group increased ($P < 0.05$), the levels of miR-451 $[(0.45 \pm 0.16) \text{ vs } (1.01 \pm 0.21)]$ in the sputum of the tuberculosis group decreased ($P < 0.05$); and the levels of IFN- γ $[(39.24 \pm 10.18) \text{ vs } (11.08 \pm 3.89)]$ pg/ml, TNF- α $[(27.09 \pm 7.69) \text{ vs } (5.11 \pm 1.13)]$ pg/ml and IL-6 $[(23.08 \pm 6.07) \text{ vs } (3.17 \pm 1.03)]$ pg/ml in the serum increased ($P < 0.05$), compared with TBAG-negative patients, TBAG-positive patients had a higher level of miR-144 $[(3.48 \pm 0.88) \text{ vs } (2.78 \pm 0.67)]$ in the sputum ($P < 0.05$) and a lower level of miR-451 $[(0.39 \pm 0.12) \text{ vs } (0.55 \pm 0.14)]$ ($P < 0.05$); the ROC curve showed that the AUC of miR-144 combined with miR-451 in sputum to predict active tuberculosis was 0.926, and its sensitivity and specificity were 98.90% and 72.20%, respectively. **Conclusion** The expression levels of miR-144 in the sputum of patients with active pulmonary tuberculosis are up-regulated, the expression levels of

* **【基金项目】** 2020 年贵州省卫生健康委科学技术基金项目(No. gzwjkj2020-1-038)。

** **【通讯作者】** 龙海, E-mail: longlong1225@126.com

【作者简介】 井晓婷(1981-), 女, 山东人, 硕士研究生, 副主任医师。主要研究方向: 结核病。E-mail: jingxt81@163.com

miR-451 in the sputum of patients with active pulmonary tuberculosis are down-regulated. The combined detection of miR-144 and miR-451 can improve the predictive value of active pulmonary tuberculosis.

【Key words】 active pulmonary tuberculosis; microRNA-144; microRNA-451; sputum; predictive value

肺结核是一种常见的传染性呼吸系统疾病,以持续低热、咳嗽、咳血为主要临床症状,在全世界范围内发病率居高不下。据报道,2015年全球约有1 040万例新发肺结核患者和140万例因肺结核死亡患者^[1]。尽管目前对肺结核的认识已经取得巨大的进步,但是对活动期肺结核的及早准确诊断仍然较为困难。近年研究证实,微小RNA(microRNAs, miRNAs)是活动期肺结核的敏感诊断指标。miRNAs在调节机体先天性和适应性免疫中起关键作用。微小RNA-144/451(microRNA-144/451, miR-144/451)参与呼吸系统疾病病理进程^[2]。

Lv等^[3]报道,治疗前肺结核患者痰液中miR-144水平显著高于健康者,治疗后肺结核患者痰液中miR-144水平显著低于治疗前患者。另有研究显示,miR-144过表达可降低巨噬细胞活力,抑制白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)的表达^[4]。微小RNA-451(microRNA-451, miR-451)与炎症性疾病也密切相关。Chung等^[5]报道,miR-451能够调节肺中趋化因子CCL17诱导的过敏反应,并促进巨噬细胞活化,可通过影响变应原介导的巨噬细胞表型调节变应性炎症反应。本研究拟检测活动期肺结核患者痰液中的miR-144和miR-451表达水平,并分析其临床意义,为肺结核的早期诊断提供参考依据。

对象与方法

1 受试对象

选取2019年1月-2021年1月本院收治的88例活动期肺结核患者为研究对象(肺结核组),其中男50例,女38例;年龄27~48岁,平均(35.84±6.91)岁。另选取90例在本院就诊的其他肺部疾病患者为对照组,其中支气管炎46例,支气管扩张13例,支气管哮喘31例;男49例,女41例;年龄25~52岁,平均(37.08±6.97)岁。肺结核组、对照组患者性别、年龄构成差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

纳入标准:(1)活动期肺结核诊断标准:符合《肺结核诊断标准(WS288-2017)》,且痰检测结核杆菌呈阳性^[6];(2)年龄 >18 岁;(3)同意参加本次实验,遵守实验安排。排除标准:(1)糖尿病、甲状腺功能亢进、长期接受糖皮质激素治疗的患者;(2)合并心脏、肝脏、肾脏疾病患者;(3)使用免疫抑制剂患者;(4)合并恶性肿瘤患者。

本研究经医院伦理委员会批准。所有受试者及家属均知情同意,并签署知情同意协议书。

2 主要试剂与仪器

TRIzol试剂(货号:15596-026)购于武汉科昊佳生物科技有限公司;SYBR Green Quantitative RT-qPCR Kit(货号:QR0100)和PrimeScript RT reagent Kit(货号:RR047A)购于日本Takara公司;干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) ELISA试剂盒(货号:GD-S0033-B)和TNF- α ELISA试剂盒(货号:GD-S0122-B)购于上海古朵生物科技有限公司;IL-6 ELISA试剂盒(货号:SEKH-0013)购于北京索莱宝科技有限公司;结核杆菌抗原检测试剂盒(货号:140806)购于济南杏恩生物科技有限公司。CFX96 qRT-PCR仪为德国Bio-Rad公司产品。

3 方法

3.1 标本采集

3.1.1 痰液采集 受试者咳痰前先用复方氯己定漱口水漱口,采用雾化吸入高渗盐水诱导排痰,留取痰液不少于2 ml,将痰液收集到无菌培养盒内,显微镜下观察鳞状上皮细胞 ≤ 10 个认为痰液合格。将合格的痰标本加入痰液4倍体积的0.1%二硫苏糖醇,37℃温浴15 min,再加入痰液4倍体积的磷酸盐缓冲液(0.2 mol/L, pH 7.4)稀释,2 500 r/min(离心半径12 cm)离心10 min,收集上清液保存于-80℃冰箱中待测。

3.1.2 血液标本采集 抽取受试者清晨空腹取静脉血3~4 ml,离心,取血清保存于-80℃冰箱待测。

3.2 痰液中的miR-144、miR-451水平检测 从-80℃冰箱中取出痰液标本,在超净工作台上自然解冻,Trizol法提取标本中的总RNA,反转录得到cDNA。采用实时荧光定量PCR仪对miR-144、miR-451及内参U6进行扩增反应。引物由上海生工合成,引物序列见表1。反应体系(20 μ l):5 \times SYBR Green qPCR Mix 4 μ l,上、下游引物各2 μ l, cDNA模板2 μ l, ROX Reference Dye 0.4 μ l, ddH₂O 9.6 μ l。反应条件:95℃ 3 min;95℃ 30 s, 58℃ 30 s, 72℃ 30 s, 共30个循环。痰液中的miR-144、miR-451相对表达量用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算。

3.3 血清IFN- γ 、TNF- α 、IL-6检测 采用酶联免疫吸附法测定血清中的IFN- γ 、TNF- α 、IL-6。按试剂盒说明书操作。

3.4 痰液中结核杆菌分泌蛋白(TBAg)检测 将痰

液标本从冰箱取出,解冻。将痰液样品放入萃取管中,用振荡器将痰液分解打碎(2 min),然后放入 37 °C 水浴箱中(1 h),再倒入离心管中离心(2 500 r/min, 5 min),吸取上清液 3~4 滴,滴入 TBAg 测试纸卡样品槽中,按照结核杆菌抗原检测试剂盒(购自上海西格生物科技有限公司)说明书方法进行检测,15 min 内判定结果。TBAg ≤ 5 ng/ml 为阴性;TBAg > 5 ng/ml 为阳性。

表 1 qRT-PCR 引物序列
Table 1 qRT-PCR primer sequence

基因 Gene	正向引物 5'-3' Forward primer 5'-3'	反向引物 5'-3' Reverse primer 5'-3'
miR-144	TACTGGGAAGTGGACACTA	CTTGACCATGTGCCATFC
miR-451	CACCTATCGTGGTGAAGTT	GAATGCACTGCACAATATT
U6	GCACCGTCAAGGCTGAGAAC	TGGTGAAGACGCCAGTGGA

3.5 统计学分析 采用软件 SPSS 25.0 进行统计学分析。计数资料用例数或百分率(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验。检测痰液 miR-144、miR-451 预测活动期肺结核的价值采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 两组患者痰液 miR-144、miR-451 相对表达量比较

与对照组相比,肺结核组痰液中 miR-144 相对表达量升高($P < 0.01$, miR-451 相对表达量降低($P < 0.01$ (表 2)。

表 2 肺结核组、对照组痰液中 miR-144、miR-451 相对表达量比较
Table 2 Comparison of miR-144 and miR-451 levels in sputum of pulmonary tuberculosis group and control group

组别 Group	例数 <i>n</i>	miR-144/U6 ($\bar{x} \pm s$)	miR-451/U6 ($\bar{x} \pm s$)
肺结核组	88	3.05 ± 0.86	0.45 ± 0.16
对照组	90	1.02 ± 0.30	1.01 ± 0.21
<i>t</i> 值	-	16.317	19.980
<i>P</i> 值	-	<0.01	<0.01

2 两组患者血清中 IFN- γ 、TNF- α 、IL-6 水平比较

与对照组相比,肺结核组血清中 IFN- γ 、TNF- α 、IL-6 水平均显著升高(均 $P < 0.01$ (表 3)。

表 3 肺结核组、对照组血清中 IFN- γ 、TNF- α 、IL-6 水平比较
Table 3 Comparison of serum levels of IFN- γ , TNF- α and IL-6 in pulmonary of tuberculosis group and control group($\bar{x} \pm s$)

组别 Group	例数 <i>n</i>	IFN- γ ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)	TNF- α ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)	IL-6 ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)
肺结核组	88	39.24 ± 10.18	27.09 ± 7.69	23.08 ± 6.07
对照组	90	11.08 ± 3.89	5.11 ± 1.13	3.17 ± 1.03
<i>t</i> 值	-	24.480	26.823	30.671
<i>P</i> 值	-	<0.01	<0.01	<0.01

3 活动期肺结核患者痰液中 miR-144、miR-451 相对表达量与 TBAg 含量的关系

与 TBAg 阴性患者相比, TBAg 阳性患者痰液中 miR-144 相对表达量较高($P < 0.05$, miR-451 表达量较低($P < 0.05$ (表 4)。

表 4 活动期肺结核患者痰液中 miR-144、miR-451 相对表达量与 TBAg 含量的关系

Table 4 The relationship between miR-144, miR-451 and TBAg content in patients with active pulmonary tuberculosis

组别 Group	例数 Case	miR-144/U6($\bar{x} \pm s$)	miR-451/U6($\bar{x} \pm s$)
TBAg 阳性	56	3.48 ± 0.88	0.39 ± 0.12
TBAg 阴性	32	2.78 ± 0.67	0.55 ± 0.14
<i>t</i> 值	-	3.897	5.660
<i>P</i> 值	-	<0.01	<0.01

4 检测痰液中 miR-144、miR-451 相对表达量对活动期肺结核的预测价值

ROC 曲线(图 1)显示,检测痰液中 miR-144 相对表达量预测活动期肺结核的曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.886(95%CI:0.837~0.936),截断值为 1.59,敏感度、特异性分别为 84.10%和 85.60%;检测痰液中 miR-451 相对表达量预测活动期肺结核的 AUC 为 0.802(95%CI:0.739~0.864),截断值为 0.65,敏感度、特异性分别为 80.00%和 64.80%;两者联合预测活动期肺结核的 AUC 为 0.914(95%CI:0.872~0.955),敏感度、特异性分别为 88.60%的 86.70%。

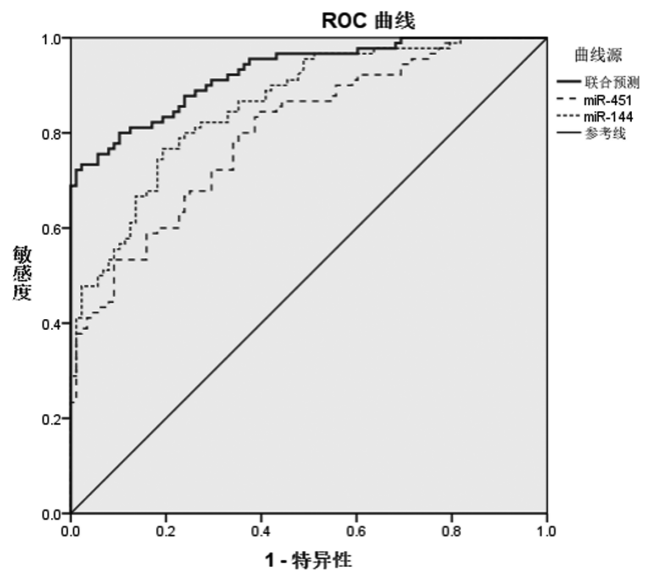


图 1 检测痰液 miR-144、miR-451 预测活动期肺结核的 ROC 曲线
Fig. 1 The ROC curve of miR-144 and miR-451 levels in sputum predicting active tuberculosis

讨论

肺结核是由结核分枝杆菌引起的传染性疾病^[7],但其早期多无典型临床症状,传统的肺结核诊断方法

是结核杆菌快速培养法和痰涂片法,但快速培养法繁琐且费时,痰涂片法检测准确率较低,二者均存在局限性。miRNA 具有高度稳定的特点,在临床中已被广泛应用于感染性疾病的预测。

肺结核属于免疫相关疾病,免疫反应与肺结核发病的病理过程密切相关。miRNA 对免疫细胞分化及信号转导、免疫应答等生理过程都能进行调控^[8]。近期研究发现,miRNA 在机体感染结核分枝杆菌后主要通过调控细胞免疫应答参与肺结核的病理过程^[9]。结核分枝杆菌感染后 miRNA 作用的具体机制可能为:(1)调节巨噬细胞参与免疫应答;(2)抑制巨噬细胞凋亡;(3)诱导 T 细胞参与免疫应答^[10]。miR-144 位于人 11 号染色体上,miR-451 位于人 17 号染色体上,miR-144 和 miR-451 为双顺反子 miRNA。miR-144/451 是红细胞发育中的重要调节因子。miR-144/451 基因簇具有相同的转录调控启动子。研究发现 miR-144 在肺腺癌组织中呈低表达,miR-144 过表达可抑制肺腺癌细胞的增殖和侵袭^[11]。张立营等^[12]报道活动期肺结核患者血浆中的 miR-144 水平显著高于健康体检者。有研究显示结核分枝杆菌感染 II 型肺泡上皮细胞后可激活细胞中 NK- κ B 信号通路,并促进细胞分泌促炎因子^[13]。Zhou 等^[4]在体外实验中发现 miR-144-5p 过表达显著抑制 NK- κ B 信号通路。本研究中肺结核组痰液 miR-144 水平显著高于对照组,且 TBAg 阳性患者痰液中 miR-144 水平显著高于 TBAg 阴性患者,提示 miR-144 可能参与活动期肺结核疾病发生、发展。进一步研究发现痰液中 miR-144 水平预测活动期肺结核的 AUC 为 0.886,其敏感度、特异性分别为 84.10%、85.60%,提示痰液中 miR-144 对评估活动期肺结核有一定的价值。Uchida 等研究发现^[14],miR-451 在肺鳞状细胞癌组织中呈低表达,miR-451 过表达可通过抑制细胞侵袭。Sun 等研究发现^[15],miR-451 在炎性疼痛小鼠的骨髓小胶质细胞中呈低表达,且研究发现 miR-451 过表达可抑制炎性细胞因子(如 TNF- α 、IL-6)释放。本研究发现肺结核组痰液中 miR-451 水平明显低于对照组,TBAg 阳性患者痰液中 miR-451 水平显著低于 TBAg 阴性患者,提示 miR-451 可能影响活动期肺结核疾病的发生、发展。ROC 曲线分析显示,检测痰液 miR-451 水平预测活动期肺结核的 AUC 为 0.802,敏感度、特异性分别为 80.00%和 64.80%,表明检测痰液中 miR-451 水平可能有助于预估活动期肺结核的发生。

结核分枝杆菌感染机体后机体会发生相应的免疫反应,分泌细胞因子并促进肺结核病情进程。IFN- γ 、TNF- α 、IL-6 是机体产生的促炎因子,与活动期肺结核病情进程关系密切。有研究显示,活动期肺结核患者

血浆中 TNF- α 、IL-6 水平显著高于体检健康者^[12]。本研究显示肺结核患者血清中 TNF- α 、IL-6、IFN- γ 水平显著高于其他肺部疾病患者,提示结核分枝杆菌会激活活动期肺结核患者机体免疫反应,促使促炎细胞因子水平升高。ROC 曲线分析显示,检测 miR-144 和 miR-451 联合预测活动期肺结核的 AUC 为 0.914,敏感度、特异性分别为 88.60%和 86.70%,二者联合预测的敏感度高于二者单独预测的敏感度,提示同时检测 miR-144 和 miR-451 可提高对活动期肺结核发生的预测价值。

综上所述,miR-144 在活动期肺结核患者痰液中高表达,miR-451 在活动期肺结核患者痰液中低表达,同时检测 miR-144 和 miR-451 对活动期肺结核有较高的预测价值,但 miR-144、miR-451 与活动期肺结核病情发展的机制还需深入研究。

【参考文献】

- [1] Raviglione M, Sulis G. Tuberculosis 2015; Burden, Challenges and strategy for control and elimination[J]. Infect Dis Rep, 2016, 8(2):6570-6575.
- [2] 颜月,李桃,方蕾. miR-144/451 在呼吸系统疾病中的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(11):2117-2121, 2127.
- [3] Lv Y, Guo S, Li XG, et al. Sputum and serum microRNA-144 levels in patients with tuberculosis before and after treatment[J]. Int J Infect Dis, 2016, 43(1):68-73.
- [4] Zhou G, Li Y, Ni J, et al. Role and mechanism of miR-144-5p in LPS-induced macrophages[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(1):241-247.
- [5] Chung S, Lee YG, Karpurapu M, et al. Depletion of microRNA-451 in response to allergen exposure accentuates asthmatic inflammation by regulating Sirtuin2[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2020, 318(5):1-24.
- [6] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 肺结核诊断标准(WS 288-2017)[J]. 新发传染病电子杂志, 2018, 3(1):59-61.
- [7] 邓国英,杨淑凤,刘欣,等. 抗结核分枝杆菌疫苗的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(1):109-113.
- [8] 陈思达,卓宋明,李娜,等. 痰液 miR-155 检测作为诊断结核分枝杆菌感染标志物的研究[J]. 中国热带医学, 2020, 20(4):359-363.
- [9] 陈雪芳,许文芳. 活动期肺结核患者外周血 miR-29a 的表达及其临床意义[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(12):1416-1419, 1423.
- [10] Malardo T, Gardinassi LG, Moreira BP, et al. MicroRNA expression signatures in lungs of mice infected with *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Tuberculosis (Edinb), 2016, 101(1):151-159.
- [11] Liu C, Yang Z, Deng Z, et al. Downregulated miR-144-3p contributes to progression of lung adenocarcinoma through elevating the expression of EZH2[J]. Cancer Med, 2018, 7(11):5554-5566.

(下转 705 页)

主,是鼻腔黏膜损伤以及炎症发生主要原因^[14]。

抗生素作为一种次级代谢产物,能够有效影响病原菌的生理结构,抑制细胞增殖。随着抗菌素在临床中的不规范使用,对人类健康的影响日益严重。张雪等研究发现,革兰阳性菌敏感性较高的抗生素为万古霉素、左氧氟沙星、利奈唑胺、替加环素,革兰阴性菌敏感性较高的抗生素为头孢吡肟、头孢他啶、美罗培南^[15]。本研究结果显示,金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌为主的革兰阳性菌,对青霉素、 β -内酰胺类、大环内酯类耐药率较高,对新糖肽抗生素、唑烷酮类抗生素敏感性较高。四环素类及氯霉素类抗生素耐药性高于喹诺酮类抗生素。革兰阴性菌对氨苄西林、头孢唑啉、头孢呋辛的耐药性较高,对亚胺培南、阿米卡星的敏感性为100%。对其他抗生素呈现不同程度的耐药性。CRS病因学包括多个方面,当抗生素及糖皮质激素治疗效果不明显时,可以考虑配合手术进行综合治疗。

我国地域辽阔,不同地区人群的CRS的患病率及细菌培养阳性率差异化明显。随着我国医疗水平的快速发展,抗生素频繁使用,致使细菌易产生耐药性。因此,积极提倡将CRS鼻腔分泌物行常规培养及药敏分析,可以为临床使用抗生素提供有力依据,可以结合患者具体情况,制定个性化精准治疗方案。

【参考文献】

[1] 王敏,任海棠,张劲,等. 非侵袭性真菌性鼻-鼻窦炎患者免疫指标研究[J]. 中华医院感染学杂志,2020,30(5):725-728.
[2] Hoggard M, Biswas K, Zoing M, et al. Evidence of microbiota dysbiosis in chronic rhinosinusitis[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2017,7(3):230-239.
[3] Soklic TK, Rijavec M, Silar M, et al. Transcription factors gene expression in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps [J]. Radiol Oncol,2019,53(3):323-330.

[4] Hoggard M, Wanger MB, Jain R, et al. Chronic rhinosinusitis and the evolving understanding of microbial ecology in chronic inflammatory mucosal disease[J]. Clin Microbiol Rev,2017,30(1):321-348.
[5] 孙菲,周柯,陈晓栋,等. 慢性鼻窦炎患者鼻腔定植菌的筛查和耐药性分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2019,33(8):736-741.
[6] Wang SH, Kang JM, Cho JH, et al. What is the relationship between the Localization of maxillary fungal balls and intranasal anatomic variations? [J]. Clin Exp Otorhinolaryngol,2012,5(4):213-217.
[7] Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps[J]. Rhinology,2012,50(1):1-12.
[8] 尚红,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程(第4版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2015.
[9] Kim LY, Schwartz JS, Tajudeen BA, et al. Intranasal penetration of a silastic malar implant, which resulted in chronic sinusitis: A case report and literature review [J]. Allergy Rhinol (Providence),2017,8(1):37-39.
[10] 高旭栋. 慢性鼻-鼻窦炎发病率及相关因素分析[D]. 吉林大学,2014.
[11] 孟红委,刘瑶,刘俊兰,等. 18~22岁健康人皮肤和鼻腔可培养共生菌多样性及耐药性分析[J]. 中华检验医学杂志,2018,41(3):196-202.
[12] 刘健康. 慢性鼻窦炎的病原菌培养与药敏分析[D]. 新疆医科大学,2021.
[13] Wang JJ, Chen CY, Liang KL, et al. Predictors of nasal bacterial culture rates in patients with chronic rhinosinusitis[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis,2020,39(4):711-716.
[14] Tsilochristou O, du Toit G, Sayre PH, et al. Association of *Staphylococcus aureus* colonization with food allergy occurs independently of eczema severity[J]. J Allergy Clin Immunol, 2019,144(2):494-503.
[15] 张雪. 慢性鼻窦炎细菌学研究及药敏试验分析[D]. 吉林大学,2015.

【收稿日期】 2022-03-07 【修回日期】 2022-05-16

(上接 701 页)

[12] 张立营,陈朴,高鹏,等. 活动期肺结核外周血 mir-144 的表达水平及意义[J]. 医学研究杂志,2017,46(1):151-154.
[13] 杜军,任奇杰,王媛,等. Hedgehog 和 NF- κ B 信号通路在结核分枝杆菌感染 II 型肺泡上皮细胞中的免疫调控作用初探[J]. 湖北农业科学,2018,57(11):70-74,90.
[14] Uchida A, Seki N, Mizuno K, et al. Regulation of KIF2A by anti-tumor miR-451a inhibits cancer cell aggressiveness features in

lung squamous cell carcinoma[J]. Cancers (Basel),2019,11(2):258-278.

[15] Sun X, Zhang H. miR-451 elevation relieves inflammatory pain by suppressing microglial activation-evoked inflammatory response via targeting TLR4[J]. Cell Tissue Res,2018,374(3):487-495.

【收稿日期】 2022-01-28 【修回日期】 2022-04-13