

· 论 著 ·

SLC11A1 基因多态性与肺结核治疗失败的关联分析

刘亚洁¹, 张燕¹, 陈阳贵², 张为胜², 马丽², 曹明芹¹

1. 新疆医科大学公共卫生学院, 新疆 乌鲁木齐 830011; 2. 乌鲁木齐市疾病预防控制中心

摘要: **目的** 分析溶质载体蛋白家族 11A 成员 1 (SLC11A1) 基因 rs17235409 位点多态性与肺结核治疗失败的关联, 为肺结核防治提供依据。 **方法** 选取 2019 年在乌鲁木齐市疾病预防控制中心登记治疗的肺结核患者为研究对象。通过国家传染病网络直报信息系统收集患者的人口学信息、临床特征和治疗信息, 采用荧光多重连接酶反应技术检测 SLC11A1 基因 rs17235409 位点多态性, 并进行哈迪-温伯格平衡检验, 采用多因素 Logistic 回归模型分析 rs17235409 位点与肺结核治疗结局的关联。 **结果** 纳入肺结核患者 731 例, 治疗失败 37 例, 治疗失败率为 5.06%。rs17235409 位点 G/A 基因型和 G/G 基因型患者治疗失败率分别为 8.55% 和 4.23%。多因素 Logistic 回归分析结果显示, rs17235409 位点 G/A 基因型患者比 G/G 基因型更容易出现治疗失败 ($OR=2.213$, $95\%CI: 1.041 \sim 4.702$)。按性别分层分析显示, 男性 G/A 基因型比 G/G 基因型更容易出现治疗失败 ($OR=2.547$, $95\%CI: 1.021 \sim 6.356$)。 **结论** SLC11A1 基因 rs17235409 位点多态性与肺结核治疗失败有关, 携带 G/A 基因型的患者更容易出现治疗失败的结局。

关键词: 肺结核; 溶质载体蛋白家族 11A 成员 1; 基因多态性; 治疗结局

中图分类号: R521 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2021) 06-0563-05

The association between SLC11A1 gene polymorphism and treatment failure of pulmonary tuberculosis

LIU Yajie*, ZHANG Yan, CHEN Yanggui, ZHANG Weisheng, MA Li, CAO Mingqin

*College of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China

Abstract: Objective To analyze the association between recombinant solute carrier family 11, member 1 (SLC11A1) rs17235409 polymorphism and treatment failure of pulmonary tuberculosis, so as to provide the basis for the prevention and treatment of pulmonary tuberculosis. **Methods** The patients with pulmonary tuberculosis registered for treatment at the Urumqi Center for Disease Control and Prevention in 2019 was recruited and collected demographic, clinical and treatment information from National Infectious Diseases Reporting System. The polymorphism of SLC11A1 rs17235409 was detected by multiple ligase chain reaction and Hardy-Weinberg balance test was performed. The multivariate logistic regression analysis was conducted for the association between rs17235409 and the treatment outcome of tuberculosis. **Results** A total of 731 cases of pulmonary tuberculosis patients were enrolled, and 37 cases failed, with a failure rate of 5.06%. The failure rate of the patients with G/A was 8.55%, with G/G was 4.23%. The results of multivariate logistic regression analysis showed that the patients with G/A were more likely to fail in the treatment than those with G/G ($OR=2.213$, $95\%CI: 1.041-4.702$). The males with G/A were more likely to fail in the treatment than those with G/G ($OR=2.547$, $95\%CI: 1.021-6.356$). **Conclusion** The rs17235409 polymorphism of SLC11A1 is associated with the failure of tuberculosis treatment, and the patients with G/A are more likely to fail.

Keywords: pulmonary tuberculosis; recombinant solute carrier family 11, member 1; gene polymorphism; treatment outcome

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2021.06.005

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82060622); 国家自然科学基金委-新疆联合基金项目 (U1903123)

作者简介: 刘亚洁, 硕士在读, 主要从事传染病流行病学工作

通信作者: 曹明芹, E-mail: cmq66@126.com

结核病是由结核分枝杆菌引起的慢性传染病，是一个全球性的健康问题。我国是结核病高负担国家之一^[1]。结核病病情进展受多种因素影响，包括病原体、宿主遗传变异、免疫状况和社会经济等^[2]。溶质载体蛋白家族 11A 成员 1 (recombinant solute carrier family 11, member 1, SLC11A1) 位于人染色体 2q35^[2]，是结核病感染固有免疫反应的关键个体，可导致结核分枝杆菌 DNA 复制减少和呼吸链功能下降^[3]。有研究发现，SLC11A1 基因位点多态性可能影响免疫系统清除结核分枝杆菌的灭杀功能，从而影响肺结核治疗结局^[4]。本研究分析 SLC11A1 基因 rs17235409 位点多态性与肺结核患者治疗结局的关联，为肺结核防治提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象 选取 2019 年在乌鲁木齐市疾病预防控制中心接受督导短程化疗治疗的肺结核确诊患者为研究对象。纳入标准：病案信息记录完整、治疗结局明确、知情同意。本研究通过新疆医科大学第一附属医院伦理委员会审查 (K201910-07)。

1.2 方法 通过国家传染病网络直报信息系统和肺结核专报信息系统收集资料，内容包括：(1) 性别、年龄、民族、是否流动人口、患者发现方式 (追踪、转诊、其他方式等) 等；(2) 痰涂片检查结果、初治复治分类和治疗管理方式等临床信息；(3) 不同时期患者痰涂片、痰培养结果、胸部影像学检查和治疗结局等随访资料。

采集患者静脉血 2 mL，采用上海天昊生物公司的荧光多重连接酶反应 (imLDR™) 多重单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 分型试剂盒做 SNP 位点分型。(1) 目标 SNP 位点所在区段先采用多重 PCR 反应在一个体系中获得扩增。(2) 扩增产物经外切核酸酶和虾碱酶 (*ExoI/SAP*) 纯化后用于后续连接酶反应的模板。(3) 在一个连接反应中，每个位点包含 2 条 5' 端等位基因特异探针和紧挨其后的 1 条 3' 端位点的荧光标记的特异探针。连接产物通过电泳区分，原始数据文件采用 GeneMapper 4.1 软件分析。

1.3 相关指标定义 定义参照《中国结核病预防控制工作技术规范 (2020 年版)》^[5]。

涂阳：痰标本直接涂片分枝杆菌镜检阳性。涂阴：痰标本直接涂片分枝杆菌镜检阴性。

初治：(1) 从未因结核病应用过抗结核药品治疗；(2) 正进行标准化疗方案规律用药而未满疗程

(登记分类以治疗开始时为准)；(3) 不规则化疗未滿 1 个月。复治：(1) 因结核病不合理或不规律用抗结核药品治疗 ≥ 1 个月；(2) 初治失败和复发。

治疗 2 月末阴转：肺结核患者标准化治疗至第 2 个月末进行痰涂片检查，治疗初期涂阴，2 月末仍涂阴为持续涂阴；治疗初期涂阳，2 月末涂阴为转阴，仍涂阳为未阴转。

全程督导化疗：在肺结核患者治疗全过程中，每次用药均在督导人员直接面视下进行。强化期督导：在肺结核患者治疗强化期，每次用药均在督导人员直接面视下进行，继续期采用全程管理。全程管理：在肺结核患者治疗全过程中，通过加强宣传教育，定期门诊取药，家庭访视，复核患者服药情况 (核查剩余药品量、尿液抽检等)，误期 (未复诊或未取药) 追回等综合性管理方法，保证患者规律用药。

治疗成功包括治愈和完成疗程。治愈：病原学阳性患者完成规定的疗程，在治疗最后 1 个月末，以及上一次的痰涂片或培养结果为阴性。完成疗程：病原学阴性患者完成规定的疗程，疗程末痰涂片或培养结果阴性或未痰检；病原学阳性患者完成规定的疗程，疗程结束时无痰检结果，但最近一次痰涂片或培养结果为阴性。

治疗失败包括死亡、失访和失败等不良结局。死亡指在开始治疗前或在治疗过程中由于任何原因死亡；失访指没有开始治疗或治疗中断连续 2 个月或以上；失败指在治疗第 5 个月末或疗程结束时的痰涂片或培养结果为阳性。治疗失败率 (%) = (治疗失败患者例数/患者总例数) $\times 100\%$ 。

1.4 哈迪-温伯格平衡检验 哈迪-温伯格平衡定律：若个体 A 基因的频率用 p 表示，a 基因的频率用 q 表示，则 AA 基因型频率表示为 p^2 ，Aa 基因型频率表示为 $2pq$ ，aa 基因型频率表示为 q^2 ，最终 p 与 q 的关系符合 $p^2+q^2+2pq=1$ 。根据病例组与对照组的基因型频率，计算各种基因型的预测值，预测值与实际值采用拟合优度 χ^2 检验比较， $P>0.05$ 说明符合哈迪-温伯格平衡定律，选择的研究对象具有群体代表性和可比性。

1.5 统计分析 采用 Excel 2019 软件整理数据，采用 SPSS 22.0 软件统计分析。定性资料采用相对数描述，治疗失败的影响因素采用 Logistic 回归模型分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 基本情况 纳入肺结核患者 731 例，其中男性

433例,占59.23%;女性298例,占40.77%。年龄为11~88岁,平均(47.11±20.09)岁。汉族511例,占69.90%;少数民族220例,占30.10%。随访发现患者390例,占53.35%,转诊发现患者263例,占35.98%;其他方式发现患者78例,占10.67%。初治患者685例,占93.71%;复治患者46例,占6.29%。涂阴患者475例,占64.98%;涂阳患者256例,占35.02%。治疗2月末持续涂阴患者475例,占64.98%;未阴转患者218例,占29.82%;阴转患者38例,占5.20%。强化期督导患者426例,占58.28%;全程督导患者224例,占30.64%;全程管理患者81例,占11.08%。

2.2 肺结核患者治疗失败率比较 肺结核患者治疗失败37例,治疗失败率为5.06%。年龄≥60岁、其他方式发现、涂阳、治疗2月末阴转及未阴转、全程督导治疗的患者治疗失败风险较高($P<0.05$)。见表1。

2.3 哈迪-温伯格平衡检验结果 rs17235409位点G/G基因型理论频数为567.4,实际频数为568;G/A基因型理论频数为153.3,实际频数为152;A/A基因型理论频数为10.3,实际频数为11。各基因位点基因型频率分布符合哈迪-温伯格遗传平衡定律($\chi^2=0.051, P=0.975$),基因型分布均匀。

2.4 不同基因分型患者治疗失败率比较 肺结核患者rs17235409位点的基因型分为G/G、G/A和A/A,以G/G基因型为主,568例占77.70%。主要等位基因G频率为88.10%,次要等位基因A频率为11.90%。rs17235409位点G/A基因型肺结核患者治疗失败风险较高($P<0.05$)。见表1。

2.5 肺结核患者治疗失败影响因素的多因素 Logistic 回归分析 以肺结核患者的治疗结局为应变量(0=治疗成功,1=治疗失败),以性别、年龄、患者发现方式、痰涂片检查结果、治疗2月末阴转情况、治疗管理方式和rs17235409基因型为自变量进行多因素 Logistic 回归分析(采用逐步回归法, $\alpha_{入}=0.05, \alpha_{出}=0.10$)。结果显示,其他发现方式,治疗2月末痰涂片未阴转、阴转以及rs17235409位点的G/A基因型与肺结核患者治疗失败存在统计学关联,见表2。进一步对肺结核患者按性别分层后,发现男性rs17235409位点的G/A基因型比G/G基因型更容易出现治疗失败($OR=2.547, 95\%CI: 1.021 \sim 6.356$)。

3 讨论

研究结果显示,肺结核患者治疗失败率为

表1 治疗失败肺结核患者的单因素 Logistic 回归分析

项目	调查例数	治疗失败例数	治疗失败率(%)	OR值	95%CI
性别					
女	298	16	5.37	1.000	
男	433	21	4.85	0.898	0.461 ~ 1.752
年龄(岁)					
11~	294	8	2.72	1.000	
41~	223	11	4.93	1.855	0.733 ~ 4.691
60~88	214	18	8.41	3.283	1.400 ~ 7.700
民族					
少数民族	220	12	5.45	1.000	
汉族	511	25	4.89	0.892	0.440 ~ 1.809
患者发现方式					
随访	390	16	4.10	1.000	
转诊	263	12	4.56	1.118	0.520 ~ 2.402
其他	78	9	11.54	3.049	1.295 ~ 7.177
初治复治分类					
初治	685	32	4.67	1.000	
复治	46	5	10.87	2.489	0.921 ~ 6.724
痰涂片检查结果					
涂阴	475	9	1.89	1.000	
涂阳	256	28	10.94	6.359	2.951 ~ 13.699
治疗2月末阴转					
持续涂阴	475	9	1.89	1.000	
未阴转	218	17	7.80	4.379	1.920 ~ 9.990
阴转	38	11	28.95	21.095	8.056 ~ 55.235
治疗管理方式					
强化期督导	426	12	2.82	1.000	
全程督导	224	22	9.82	3.757	1.823 ~ 7.744
全程管理	81	3	3.70	1.327	0.366 ~ 4.811
基因型					
G/G	568	24	4.23	1.000	
G/A	152	13	8.55	2.126	1.058 ~ 4.273
A/A	11	0	0	0.203	0.000 ~ 104.225
等位基因					
G	1 288 ^a	61 ^a	4.74	1.000	
A	174 ^a	13 ^a	7.47	1.624	0.873 ~ 3.022
显性模型					
A/A+G/A	163	13	7.98	1.000	
G/G	568	24	4.23	1.965	0.977 ~ 3.953
隐性模型					
G/A+G/G	720	37	5.14	1.000	
A/A	11	0	0	0.166	0.000 ~ 84.611
共显性模型					
A/A+G/G	579	24	4.15	1.000	
G/A	152	13	8.55	2.163	1.074 ~ 4.356

注: a表示基因频数。

表2 肺结核患者治疗失败影响因素的多因素 Logistic 回归分析

变量	参照组	β	$s_{\bar{x}}$	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
发现方式							
转诊	追踪	-0.288	0.426	0.458	0.499	0.750	0.325 ~ 1.727
其他发现方式		1.066	0.466	5.243	0.022	2.905	1.166 ~ 7.237
治疗2月末阴转							
未阴转	持续涂阴	1.271	0.433	8.618	0.003	3.563	1.526 ~ 8.323
阴转		3.093	0.515	36.023	<0.001	22.039	8.027 ~ 60.508
rs17235409							
A/A	G/G	-17.059	12 005.154	<0.001	0.999	<0.001	—
G/A		0.794	0.385	4.267	0.039	2.213	1.041 ~ 4.702
常量		-4.646	0.510	83.107	<0.001	0.010	

5.06%，耐药的发展可能阻碍肺结核的治愈^[4]。60岁及以上的老年人更容易出现治疗失败，可能因为老年患者生理功能相对较差，需要依靠家人送往医院持续治疗，更容易出现治疗中断的情况^[6]，且老年患者免疫力低下、合并症多等也导致治疗效果较差^[7]。

多因素 Logistic 回归分析结果显示，治疗失败可能与患者的发现方式、治疗2月末阴转情况和 rs17235409 位点的不同基因型有关。痰分枝杆菌检查结果反映肺结核患者体内细菌含量、是否具有传染性治疗效果。痰早期细菌性阴转是治疗成功的关键^[8]，研究表明如果患者在治疗2个月后涂片由阳性转为阴性，治疗成功的概率为57.3%；从培养阳性转为阴性，治疗成功的概率为63.7%^[9]。患者治疗2个月末痰涂片阴转及持续阳性的患者更容易出现治疗失败，可能与患者的治疗依从性有关，刚开始治疗症状消退时认为自己已经治愈，若症状持续没有得到改善则会失去继续治疗的信心，导致依从性较差^[10]。医疗机构应加强患者2月末痰检工作，进一步提高肺结核患者治疗的成功率，减少治疗失败的发生。

SLA11A1 基因在巨噬细胞、淋巴细胞和肺组织中表达，可以干扰细胞内病原体的存活，包括结核分枝杆菌^[11]。结核病患者中检测到的 SLC11A1 基因对疾病结局有影响^[12]，G/A 基因型的患者比 G/G 基因型更容易出现治疗失败。此外，男性 rs17235409 基因位点的 G/A 基因型较 G/G 基因型更容易出现治疗失败，其他研究也发现男性肺结核患者该位点多态性与治疗失败有关^[13]，可能由于女性比男性对感染和接种疫苗有更强的免疫反应。

肺结核治疗失败是肺结核传播、潜在的耐药性分枝杆菌传播的根源。治疗肺结核患者的目的在于治愈患者，预防结核病死亡，并阻止结核分枝杆菌传播，

由于患者通常需要服用至少6个月的多种药物，患者依从性较低，因此肺结核治疗具有一定的挑战性^[14-15]。常规监测结核病治疗效果和分析导致不良治疗结果的决定因素对防止进一步的不良后果至关重要。肺结核患者治疗成功后可能会复发^[16]，建议进行主动筛查，增加随访次数，做到早发现、早诊断和早治疗。

参考文献

- [1] ARAVINDAN P P. Host genetics and tuberculosis: theory of genetic polymorphism and tuberculosis [J]. Lung India, 2019, 36 (3): 244-252.
- [2] 朱圭娜, 侯怀哲, 尹媛婕, 等. SLC11A1 基因多态性与宁夏南部人群肺结核易感性研究 [J]. 中国防痨杂志, 2017, 39 (10): 1080-1087.
- [3] KHALILULLAH S A, HARAPAN H, HASAN N A, et al. Host genome polymorphisms and tuberculosis infection: what we have to say? [J]. Egypt J Chest Dis Tuberc, 2014, 63 (1): 173-185.
- [4] LIU Y, ZHAO E, ZHU L, et al. 3'UTR polymorphisms in NRAMP1 are associated with the susceptibility to pulmonary tuberculosis: a MOOSE-compliant meta-analysis [J/OL]. Medicine (Baltimore), 2019, 98: e15955. [2021-03-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33101421/>. DOI: 10.1097/MD.00000000000015955.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结核病预防控制工作技术规范 (2020年版) [EB/OL]. (2020-04-02) [2021-03-05]. <http://guide.medlive.cn/guideline/21035>.
- [6] GEBREZGABIHER G, ROMHA G, EJETA E, et al. Treatment outcome of tuberculosis patients under directly observed treatment short course and factors affecting outcome in southern Ethiopia: a five-year retrospective study [J/OL]. PLoS One, 2016, 11 (2): e0150560. [2021-03-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26918458/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0150560.
- [7] 杨丹, 文进, 刘年强, 等. 新疆维吾尔族人群肺结核治疗结局影响因素研究 [J]. 中国全科医学, 2019, 22 (12): 1413-1418.

- [8] 郭净, 刘忠达, 张尊敬, 等. 丽水市耐多药肺结核治疗效果及影响因素分析 [J]. 预防医学, 2018, 30 (10): 987-991.
- [9] ALENE K A, VINEY K, YI H, et al. Comparison of the validity of smear and culture conversion as a prognostic marker of treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis [J]. PLoS One, 2018, 13 (5): e0197880. [2021-03-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5965863/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0197880.
- [10] MELESE A, ZELEKE B. Factors associated with poor treatment outcome of tuberculosis in Debre Tabor, northwest Ethiopia [J]. BMC Res Notes, 2018, 11 (1): 25. [2021-03-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29335004/>. DOI: 10.1186/s13104-018-3129-8.
- [11] 马丽, 古丽娜扎尔·艾克拜尔, 陈阳贵, 等. 涂阳肺结核患者2月末痰菌阳性的影响因素分析 [J]. 现代预防医学, 2019, 46 (8): 1487-1489, 1493.
- [12] ZENG J, XIE L, LUO H, et al. The epigenetic modifications of genes associated with tuberculosis susceptibility and implications for epi-drugs [J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2015, 25 (4): 349-362.
- [13] SALINAS-DELGADO Y, GALAVIZ-HERNANDEZ C, TORAL R G, et al. The D543N polymorphism of the SLCLC11A1/NRAMP1 gene is associated with treatment failure in male patients with pulmonary tuberculosis [J]. Drug Metab Pers Ther, 2015, 30 (3): 211-214.
- [14] ALI M K, KARANJA S, KARAMA M. Factors associated with tuberculosis treatment outcomes among tuberculosis patients attending tuberculosis treatment centres in 2016-2017 in Mogadishu, Somalia [J]. Pan Afr Med J, 2017, 28: 197. [2021-03-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29610635/>. DOI: 10.11604/pamj.2017.28.197.13439.
- [15] MULUYE A B, KEBAMO S, TEKLIE T, et al. Poor treatment outcomes and its determinants among tuberculosis patients in selected health facilities in east Wollega, western Ethiopia [J]. PLoS One, 2018, 13 (10): e0206227. [2021-03-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6203372/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0206227.
- [16] 邱玉冰, 许琳, 杨蕊, 等. 云南省成功治疗肺结核患者5年复发情况及影响因素研究 [J]. 预防医学, 2020, 32 (6): 559-562.
- 收稿日期: 2020-11-25 修回日期: 2021-03-05 本文编辑: 田田

(上接第 562 页)

- [18] XU Q L, YU F, LI F, et al. Quantitative differences between common occupational health risk assessment models [J]. J Occup Health, 2020, 62 (1): 1-11.
- [19] 周莉芳, 张美辨. 职业健康风险评估方法学研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2020, 7 (2): 125-130.
- [20] 厉小燕, 陈坤, 张美辨, 等. 国际采矿与金属委员会职业健康风险评估模型在火力发电厂的应用研究 [J]. 浙江预防医学, 2013, 25 (11): 16-20, 27.
- [21] 丁士岳, 胡志平, 吴成峰. 两种风险评估方法在潮模砂铸造造型工艺职业健康风险评估中的应用 [J]. 职业与健康, 2018, 34 (24): 3324-3328.
- 收稿日期: 2020-11-24 修回日期: 2021-03-22 本文编辑: 田田