

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.23.026

# 支气管灌洗液 SIRT-1、TGF- $\beta$ 1 及 PINP 水平与肺结核患者支气管狭窄发生风险的关系及其预测价值分析\*

陆 勤<sup>1</sup> 张婷婷<sup>1</sup> 陈明治<sup>2</sup> 鲁 珊<sup>1</sup> 顾新南<sup>1Δ</sup>

(1 江苏大学附属宜兴医院呼吸与危重症医学科 江苏 宜兴 214200; 2 江苏大学附属宜兴医院心胸外科 江苏 宜兴 214200)

**摘要 目的:** 探讨支气管灌洗液中沉默信息调节因子 1(SIRT-1)、转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)及 I 型前胶原 N 端前肽(PINP)水平与肺结核患者支气管狭窄发生风险的关系,并分析三指标预测肺结核发生支气管狭窄的价值。**方法:** 选择 2020 年 2 月至 2023 年 2 月江苏大学附属宜兴医院收治的 187 例肺结核患者,根据是否发生支气管狭窄分为狭窄组(86 例)和非狭窄组(101 例)。检测并比较两组支气管灌洗液 SIRT-1、TGF- $\beta$ 1 及 PINP 水平和肺功能。Pearson 相关性分析支气管灌洗液 SIRT-1、TGF- $\beta$ 1 及 PINP 水平与肺功能的相关性。多因素 Logistic 回归模型分析肺结核患者发生支气管狭窄的影响因素。受试者工作特征(ROC)曲线分析支气管灌洗液 SIRT-1、TGF- $\beta$ 1 及 PINP 水平预测肺结核患者发生支气管狭窄的价值。**结果:** 狭窄组肺不张、呼吸困难比例、支气管灌洗液 TGF- $\beta$ 1、PINP 水平高于非狭窄组( $P<0.05$ ),SIRT-1 水平、第 1 秒用力呼气量(FEV<sub>1</sub>)、用力肺活量(FVC)、最大呼气峰流速(PEF)低于非狭窄组( $P<0.05$ )。支气管狭窄肺结核患者的支气管灌洗液 SIRT-1 水平与 FEV<sub>1</sub>、FVC、PEF 呈正相关( $P<0.05$ ),TGF- $\beta$ 1、PINP 水平与 FEV<sub>1</sub>、FVC、PEF 呈负相关( $P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析,结果显示,呼吸困难、高水平 TGF- $\beta$ 1、高水平 PINP 是肺结核患者发生支气管狭窄的危险因素( $P<0.05$ ),高水平 SIRT-1 则是保护因素( $P<0.05$ )。支气管灌洗液 SIRT-1、TGF- $\beta$ 1 及 PINP 单独检测预测肺结核患者发生支气管狭窄的曲线下面积(AUC)为 0.736、0.799、0.730,联合检测支气管灌洗液 SIRT-1、TGF- $\beta$ 1 及 PINP 预测的 AUC 为 0.861,高于单独指标检测的预测效能。**结论:** 支气管狭窄肺结核患者的支气管灌洗液中 SIRT-1 水平降低,TGF- $\beta$ 1、PINP 升高,且与肺功能下降以及支气管狭窄发生风险增加有关,支气管灌洗液 SIRT-1、TGF- $\beta$ 1 及 PINP 水平检测对肺结核患者发生支气管狭窄具有一定预测价值,且联合检测的预测效能更高。

**关键词:** 肺结核;支气管狭窄;SIRT-1;TGF- $\beta$ 1;PINP;预测价值

中图分类号:R521 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)23-4532-05

## Relationship between the Levels of SIRT-1, TGF- $\beta$ 1 and PINP in Bronchial Lavage Fluid and the Risk of Bronchial Stenosis in Patients with Pulmonary Tuberculosis and Their Predictive Value Analysis\*

LU Qin<sup>1</sup>, ZHANG Ting-ting<sup>1</sup>, CHEN Ming-zhi<sup>2</sup>, LU Shan<sup>1</sup>, GU Xin-nan<sup>1Δ</sup>

(1 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Yixing Hospital Affiliated to Jiangsu University, Yixing, Jiangsu, 214200, China; 2 Department of Cardiothoracic Surgery, Yixing Hospital Affiliated to Jiangsu University, Yixing, Jiangsu, 214200, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the relationship between the levels of silent information regulator 1 (SIRT-1), transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) and type I procollagen N-terminal propeptide (PINP) in bronchial lavage fluid and the risk of bronchial stenosis in patients with pulmonary tuberculosis, and to analyze the value of three indicators in predicting bronchial stenosis in patients with pulmonary tuberculosis. **Methods:** 187 patients with pulmonary tuberculosis who were admitted to Yixing Hospital Affiliated to Jiangsu University from February 2020 to February 2023 were selected, and patients were divided into stenosis group (86 cases) and non-stenosis group (101 cases) according to whether bronchial stenosis occurred. The levels of SIRT-1, TGF- $\beta$ 1 and PINP in bronchial lavage fluid and lung function were detected and compared between two groups. The correlation between the levels of SIRT-1, TGF- $\beta$ 1 and PINP in bronchial lavage fluid and lung function were analyzed by Pearson correlation analysis. The influencing factors of bronchial stenosis in patients with pulmonary tuberculosis were analyzed by multivariate Logistic regression model. The value of SIRT-1, TGF- $\beta$ 1 and PINP levels in bronchial lavage fluid in predicting bronchial stenosis in patients with pulmonary tuberculosis were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The proportion of atelectasis and dyspnea, the levels of TGF- $\beta$ 1 and PINP in bronchial lavage fluid in stenosis group were higher than those in non-stenosis group ( $P<0.05$ ), and the levels of SIRT-1, forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>), forced vital capacity (FVC) and peak expiratory flow (PEF) were lower than those in non-stenosis group ( $P<0.05$ ). The level of SIRT-1 in bronchial lavage fluid of patients with bronchial stenosis and pulmonary tuberculosis

\* 基金项目:江苏大学医学临床科技发展基金项目(JLY20140065)

作者简介:陆勤(1981-),女,硕士,副主任医师,从事呼吸系统疾病诊治工作,E-mail: 13921370579@163.com

Δ 通讯作者:顾新南(1977-),男,本科,主任医师,从事呼吸介入诊疗工作,E-mail: staff958@yxph.com

(收稿日期:2023-06-06 接受日期:2023-06-30)

was positively correlated with FEV<sub>1</sub>, FVC and PEF ( $P<0.05$ ), and the levels of TGF- $\beta$ 1 and PINP were negatively correlated with FEV<sub>1</sub>, FVC and PEF ( $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that, dyspnea, high level of TGF- $\beta$ 1 and high level of PINP were risk factors for bronchial stenosis in patients with pulmonary tuberculosis ( $P<0.05$ ), while high level of SIRT-1 was a protective factor ( $P<0.05$ ). The area under the curve (AUC) of bronchial lavage fluid SIRT-1, TGF- $\beta$ 1 and PINP for predicting bronchial stenosis in patients with pulmonary tuberculosis was 0.736, 0.799 and 0.730 respectively. The AUC of combined detection of bronchial lavage fluid SIRT-1, TGF- $\beta$ 1 and PINP was 0.861, which was higher than that of single index detection. **Conclusion:** The level of SIRT-1 in bronchial lavage fluid of patients with bronchial stenosis and pulmonary tuberculosis decrease, and the levels of TGF- $\beta$ 1 and PINP increase, which are relate to the decrease of lung function and the increase of the risk of bronchial stenosis, the detection of SIRT-1, TGF- $\beta$ 1 and PINP levels in bronchial lavage fluid has certain predictive value for bronchial stenosis in patients with pulmonary tuberculosis, and the predictive efficiency of combine detection is higher.

**Key words:** Pulmonary tuberculosis; Bronchial stenosis; SIRT-1; TGF- $\beta$ 1; PINP; Predictive value

**Chinese Library Classification(CLC):** R521 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2023)23-4532-05

## 前言

肺结核是结核分枝杆菌感染引起的呼吸系统传染病,多数肺结核患者患有气管支气管结核,尽管进行充分的抗结核治疗,部分患者仍会出现不同程度的气道狭窄,引发呼吸困难甚至阻塞性肺炎<sup>[1,2]</sup>。早期发现支气管狭窄对于及时采取治疗措施并提高肺结核患者的生存率具有重要意义。支气管镜检查是目前诊断支气管狭窄的主要方法,但其具有侵入性,会增加医务人员职业暴露的风险等不足,因此有必要寻找可靠的生物标志物以预测支气管狭窄发生风险。研究显示,肺结核感染诱导介导气管支气管组织损伤,成纤维细胞被激活,炎症介质分泌和细胞外基质合成增加以促使伤口愈合,当过量细胞外基质合成和积累,可能导致胶原蛋白沉积,纤维化瘢痕形成,引起气管狭窄<sup>[3,4]</sup>。沉默信息调节因子1(SIRT-1)是一种依赖于烟酰胺腺苷二核苷酸的去乙酰化酶,具有调节糖脂代谢、炎症反应和胰岛素分泌等多种生理功能,与纤维化病理过程也密切相关<sup>[5]</sup>。在气管损伤性气管狭窄兔模型中上调 SIRT-1 表达可减轻气管狭窄的炎症及纤维化进程<sup>[6]</sup>。转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)是组织修复、炎症和纤维化的主要调节因子,可驱动多种促纤维化信号通路诱导纤维化,其还可诱导支气管上皮细胞迁移的过程,加速气管成纤维细胞增殖与分化<sup>[7-9]</sup>。I型前胶原N端前肽(PINP)是细胞外加工过程中从I型前胶原中分离的蛋白,与纤维化疾病的发生发展密切相关,研究显示,其水平变化与多种纤维化疾病的发生发展有关<sup>[10,11]</sup>。本研究拟检测肺结核患者支气管灌洗液中 SIRT-1、TGF- $\beta$ 1 及 PINP 水平,分析其与肺结核患者支气管狭窄发生的关系及其预测肺结核患者发生支气管狭窄的价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择 2020 年 2 月至 2023 年 2 月江苏大学附属宜兴医院收治的 187 例肺结核患者。纳入标准:(1)肺结核符合《肺结核基层诊疗指南(2018 年)》诊断标准<sup>[12]</sup>,经胸部计算机断层扫描(CT)、抗酸杆菌阳性、结核分枝杆菌培养阳性诊断为肺结核;(2)均接受支气管镜检查 and 活检确诊为支气管狭窄;(3)年龄 18 周岁及以上;(4)患者或家属签署同意书;(5)初次确诊。排

除标准:(1)骨骼疾病、心血管疾病;(2)肝纤维化、肾纤维化等其他系统性纤维化疾病;(3)恶性肿瘤;(4)艾滋、乙肝、梅毒等其他传染病;(5)合并其他感染性疾病;(6)哺乳期或妊娠期妇女;(7)心、肝、肺、胰、肾等脏器的重大疾病;(8)先天性气管支气管狭窄者,结缔组织疾病、气管切开、气管插管、异物所致气管支气管狭窄。根据是否发生支气管狭窄为支气管狭窄 86 例(狭窄组),101 例正常(非狭窄组)。

### 1.2 方法

**1.2.1 一般资料收集** 利用本院病历系统收集患者年龄、性别、吸烟史、临床症状(咳嗽、呼吸困难、喘息)、胸部 CT 征象(肺不张、黏液栓)、肺功能等一般资料。

**1.2.2 支气管灌洗液 SIRT-1、TGF- $\beta$ 1 及 PINP 检测** 所有患者入组后 24 h 内接受支气管镜检查,采集 5 mL 支气管肺泡灌洗液,经单层纱布过滤后离心(离心参数:转速 3 000 r/min,半径 10 cm,时间 10 min),取上清液置于 -70℃ 保存待检。采用酶联免疫吸附试验检测 SIRT-1、TGF- $\beta$ 1 及 PINP 水平,SIRT-1、PINP 试剂盒购自上海酶研生物科技有限公司,TGF- $\beta$ 1 试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司,酶标仪为 Infinite F50 酶标仪(瑞士帝肯公司)。

**1.2.3 肺功能检测** 所有患者入组后 24 h 内接受肺功能检测,仪器为 PFT-B 肺功能测试仪(安徽电子科学研究所),检测指标包括第 1 秒用力呼气量(FEV<sub>1</sub>)、用力肺活量(FVC)、最大呼气峰流速(PEF)。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 软件(25.0 版)进行统计分析。正态分布的计量资料以平均值 $\pm$ 标准差表示,采用年 student-t 检验;计数资料以例和百分比表示,采用卡方检验。Pearson 相关性分析支气管灌洗液 SIRT-1、TGF- $\beta$ 1 及 PINP 与肺功能的相关性。采用多因素 Logistic 回归模型分析肺结核患者发生支气管狭窄的因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析支气管灌洗液 SIRT-1、TGF- $\beta$ 1 及 PINP 预测肺结核患者发生支气管狭窄的价值。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 狭窄组和非狭窄组基线资料和支气管灌洗液 SIRT-1、TGF- $\beta$ 1 及 PINP 水平比较**

狭窄组肺不张、呼吸困难比例、支气管灌洗液 TGF-β1、(P<0.05)。两组在年龄、性别、吸烟史、咳嗽、喘息、黏液栓等方 PINP 水平高于非狭窄组(P<0.05),SIRT-1 水平低于非狭窄组 面比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表 1。

表 1 狭窄组和非狭窄组基线资料和支气管灌洗液 SIRT-1、TGF-β1 及 PINP 水平比较

Table 1 Comparison of baseline data and levels of SIRT-1, TGF-β1 and PINP in bronchial lavage fluid between stenosis group and non-stenosis group

| Projects                    | Stenosis group(n=86) | Non-stenosis group(n=101) | t/χ <sup>2</sup> value | P value |
|-----------------------------|----------------------|---------------------------|------------------------|---------|
| Age(year, $\bar{x} \pm s$ ) | 50.21±6.23           | 49.42±7.11                | 0.801                  | 0.424   |
| Gender [n (%)]              |                      |                           |                        |         |
| Male                        | 51(59.30)            | 63(62.38)                 | 0.184                  | 0.668   |
| Female                      | 35(40.70)            | 38(37.62)                 |                        |         |
| History of smoking [n (%)]  |                      |                           |                        |         |
| Yes                         | 42(48.84)            | 49(48.51)                 | 0.002                  | 0.965   |
| No                          | 44(51.16)            | 52(51.49)                 |                        |         |
| Clinical symptom [n (%)]    |                      |                           |                        |         |
| Cough                       | 66(76.74)            | 79(78.22)                 | 0.058                  | 0.810   |
| Dyspnea                     | 38(44.19)            | 21(20.79)                 | 11.771                 | 0.001   |
| Wheezing                    | 23(26.74)            | 35(34.65)                 | 1.358                  | 0.244   |
| Chest CT signs [n (%)]      |                      |                           |                        |         |
| Atelectasis                 | 14(16.28)            | 5(4.95)                   | 6.531                  | 0.011   |
| Mucous plug                 | 5(5.81)              | 7(6.93)                   | 0.096                  | 0.756   |
| SIRT-1(ng/mL)               | 2.01±0.36            | 4.21±1.17                 | -16.769                | <0.001  |
| TGF-β1(ng/L)                | 12.35±2.71           | 2.01±0.43                 | 37.808                 | <0.001  |
| PINP(ng/mL)                 | 23.65±4.19           | 16.24±3.06                | 13.938                 | <0.001  |

## 2.2 狭窄组和非狭窄组肺功能相关指标比较

狭窄组 FEV<sub>1</sub>、FVC、PEF 低于非狭窄组(P<0.05),见表 2。

表 2 狭窄组和非狭窄组肺功能相关指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of pulmonary function related indexes between stenosis group and non-stenosis group( $\bar{x} \pm s$ )

| Groups             | n   | FEV <sub>1</sub> (%) | FVC(%)     | PEF(%)       |
|--------------------|-----|----------------------|------------|--------------|
| Stenosis group     | 86  | 70.32±6.19           | 71.35±5.07 | 77.12±8.24   |
| Non-stenosis group | 101 | 88.24±10.47          | 95.24±9.32 | 115.65±13.07 |
| t value            |     | -13.931              | -21.240    | -23.626      |
| P value            |     | <0.001               | <0.001     | <0.001       |

## 2.3 支气管狭窄肺结核患者支气管灌洗液 SIRT-1、TGF-β1 及 PINP 水平与肺功能指标相关性

FEV<sub>1</sub>、FVC、PEF 呈正相关 (P<0.05),TGF-β1、PINP 水平与 FEV<sub>1</sub>、FVC、PEF 呈负相关(P<0.05),见表 3。

支气管狭窄肺结核患者的支气管灌洗液 SIRT-1 水平与

表 3 支气管狭窄肺结核患者支气管灌洗液 SIRT-1、TGF-β1 及 PINP 水平与肺功能指标相关性

Table 3 Correlation between levels of SIRT-1, TGF-β1 and PINP in bronchial lavage fluid and pulmonary function indexes in patients with bronchial stenosis and pulmonary tuberculosis

| Indexes          | SIRT-1 |        | TGF-β1 |        | PINP   |        |
|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                  | r      | P      | r      | P      | r      | P      |
| FEV <sub>1</sub> | 0.426  | <0.001 | -0.382 | 0.005  | -0.339 | 0.016  |
| FVC              | 0.398  | 0.002  | -0.411 | <0.001 | -0.376 | <0.001 |
| PEF              | 0.501  | <0.001 | -0.428 | <0.001 | -0.438 | <0.001 |

## 2.4 肺结核患者发生支气管狭窄的多因素 Logistic 回归分析

以表 1 和表 2 中具有统计学差异的肺不张(赋值:0=否,1=是)、呼吸困难(赋值:0=否,1=是)、SIRT-1、TGF- $\beta$ 1、PINP、FEV<sub>1</sub>、FVC、PEF(均为连续变量,原值输入)为自变量,以肺结

核患者是否发生支气管狭窄为因变量(赋值:0=否,1=是),纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示,呼吸困难、高水平 TGF- $\beta$ 1、高水平 PINP 是肺结核患者发生支气管狭窄的危险因素( $P<0.05$ ),高水平 SIRT-1 则是保护因素( $P<0.05$ ),见表 4。

表 4 肺结核患者发生支气管狭窄的多因素 Logistic 回归分析结果

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis results of bronchial stenosis in patients with pulmonary tuberculosis

| Variable       | $\beta$ | SE    | Wald $\chi^2$ | OR(95%CI)          | P value |
|----------------|---------|-------|---------------|--------------------|---------|
| Constant term  | 11.352  | 2.168 | 27.417        | -                  | <0.001  |
| Dyspnea        | 1.054   | 0.311 | 11.486        | 2.869(1.560~5.278) | <0.001  |
| TGF- $\beta$ 1 | 0.657   | 0.193 | 11.588        | 1.929(1.321~2.816) | <0.001  |
| PINP           | 0.223   | 0.091 | 6.005         | 1.250(1.046~1.494) | 0.016   |
| SIRT-1         | -0.107  | 0.049 | 4.768         | 0.899(0.816~0.989) | 0.023   |

## 2.5 支气管灌洗液 SIRT-1、TGF- $\beta$ 1 及 PINP 水平预测肺结核患者发生支气管狭窄的价值

ROC 曲线分析结果显示:支气管灌洗液 SIRT-1、TGF- $\beta$ 1 及 PINP 单独检测预测肺结核患者发生支气管狭窄的曲线下面积(AUC)分别为 0.736、0.799、0.730,联合检测支气管灌洗液 SIRT-1、TGF- $\beta$ 1 及 PINP 预测的 AUC 为 0.861,高于单独指标检测的预测效能,见表 5 和图 1。

表 5 支气管灌洗液 SIRT-1、TGF- $\beta$ 1 及 PINP 水平预测肺结核患者发生支气管狭窄的价值

Table 5 The value of SIRT-1, TGF- $\beta$ 1 and PINP levels in bronchial lavage fluid in predicting bronchial stenosis in patients with pulmonary tuberculosis

| Indexs         | AUC(95%CI)         | Critical value | Sensitivity(%) | Specificity (%) | Youden index |
|----------------|--------------------|----------------|----------------|-----------------|--------------|
| SIRT-1         | 0.736(0.667~0.798) | 3.16ng/mL      | 76.74          | 74.26           | 0.5100       |
| TGF- $\beta$ 1 | 0.799(0.734~0.854) | 6.39ng/L       | 81.40          | 78.22           | 0.5962       |
| PINP           | 0.730(0.660~0.792) | 19.77ng/mL     | 74.42          | 72.28           | 0.4670       |
| Unite          | 0.861(0.803~0.907) | -              | 95.35          | 80.20           | 0.7555       |

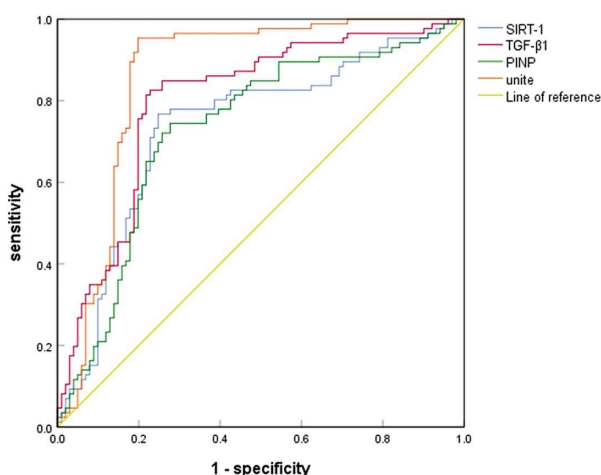


图 1 支气管灌洗液 SIRT-1、TGF- $\beta$ 1 及 PINP 水平预测肺结核患者发生支气管狭窄的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of SIRT-1, TGF- $\beta$ 1 and PINP levels in bronchial lavage fluid to predict bronchial stenosis in patients with pulmonary tuberculosis

## 3 讨论

肺结核患者容易形成瘢痕粘连,导致气管狭窄或闭塞,支气管狭窄表现为咳嗽、胸闷、呼吸困难,必要时需行支气管镜下球囊扩张或粘连切开手术治疗<sup>[13-15]</sup>。支气管狭窄早期症状隐匿,若不及时诊治可能增加呼吸窘迫,机械通气甚至死亡发生风

险,因此探讨与肺结核支气管狭窄相关标志物对临床诊断和治疗均有重要的临床意义。

SIRT-1 属于 sirtuin 家族的一员,可使多种底物脱乙酰,定位于细胞核和细胞质中,广泛参与基因表达、代谢、衰老、纤维化等病理生理功能<sup>[16,17]</sup>。SIRT-1 还可通过去乙酰化 H3K9/14ac,抑制肺成纤维细胞中 TGF- $\beta$ 1/白细胞介素-11/丝裂原细胞外信号调节激酶/细胞外信号调节激酶信号通路激活,缓解肺纤维化进程<sup>[18]</sup>。本研究发现支气管狭窄肺结核患者支气管灌洗液中 SIRT-1 水平低于非狭窄组,且与肺功能下降有关,多因素 Logistic 分析结果显示高水平 SIRT-1 是肺结核患者支气管狭窄发生的保护因素,可见 SIRT-1 在肺结核发生支气管狭窄中发挥保护作用。分析原因为结核分枝杆菌感染可抑制 SIRT-1 表达,增强 TAK1 表达,激活 p65/p38/JNK/ERK 信号通路,促使白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  分泌<sup>[19]</sup>,诱导局部炎症反应,促使气管纤维化和管腔狭窄,进而导致支气管狭窄。

TGF- $\beta$ 1 是纤维化的生物标志物,主要通过跨膜受体丝氨酸/苏氨酸激酶激活下游 SMAD2/3 启动纤维化信号通路<sup>[20-22]</sup>。TGF- $\beta$ 1 还可激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路,诱导 FOXO3a 过度磷酸化和上皮-间质转化,在特发性肺纤维化中起重要作用<sup>[23]</sup>。本研究发现,支气管灌洗液中 TGF- $\beta$ 1 水平升高与肺结核患者肺功能下降以及支气管狭窄的发生有关,表明 TGF- $\beta$ 1 可能参与肺结核患者支气管狭窄的发生发展过程。研究显示,支气管慢性炎症可引起 TGF- $\beta$ 1 分泌增加,导致上

皮间质转化,促使气道重塑和纤维化,通过皮下注射卡介苗可降低 TGF- $\beta$ 1 水平,上调 E- 上皮钙粘附素表达,下调  $\alpha$ - 平滑肌肌动蛋白和纤维连接蛋白表达,减轻气道炎症和气道重塑<sup>[24]</sup>。可见 TGF- $\beta$ 1 也参与气管纤维化的病理过程,推测可能的机制为结核分枝杆菌感染下激活免疫反应,诱导 TGF- $\beta$ 1 表达,继而启动气道纤维化途径,导致气道纤维瘢痕形成和管腔狭窄,最终导致支气管狭窄。

本研究结果显示,支气管狭窄肺结核患者的支气管灌洗液中 PINP 水平显著升高,高于单纯肺结核患者,PINP 水平与呈 FEV<sub>1</sub>、FVC、PEF 负相关,多因素 Logistic 分析结果显示高水平 PINP 是肺结核患者发生支气管狭窄的危险因素,表明 PINP 水平升高可能与肺结核患者发生支气管狭窄有关。Hansen<sup>[25]</sup>在博来霉素诱导的肺纤维化大鼠模型中也观察到 PINP 表达上调,伴胶原蛋白和弹性蛋白沉积。推测可能是 PINP 在肺结核诱导的支气管纤维化过程中表达上调和合成增加,因此可检测到支气管灌洗液中 PINP 水平增高,提示 PINP 有望可作为预测肺结核患者发生支气管狭窄的潜在标志物。

本研究 ROC 曲线分析显示,支气管灌洗液 SIRT-1、TGF- $\beta$ 1 及 PINP 单独检测预测肺结核患者发生支气管狭窄的 AUC 分别为 0.736、0.799、0.730,且联合检测预测效能显著增加,提示支气管灌洗液 SIRT-1、TGF- $\beta$ 1 及 PINP 有望作为辅助评估肺结核患者发生支气管狭窄风险的潜在生物标志物。多因素回归分析显示,呼吸困难与肺结核患者发生支气管狭窄也有关,分析原因为呼吸困难可能导致肺通气障碍,最终引发支气管狭窄。

综上所述,支气管狭窄肺结核患者的支气管灌洗液中 SIRT-1 水平降低,TGF- $\beta$ 1、PINP 升高;低水平 SIRT-1,高水平 TGF- $\beta$ 1、PINP 与肺结核患者肺功能下降以及支气管狭窄发生风险增加有关。联合检测肺结核患者支气管灌洗液中 SIRT-1、TGF- $\beta$ 1 及 PINP 水平可提高对支气管狭窄发生的预测效能。

#### 参考文献(References)

- [1] Jung SS, Park HS, Kim JO, et al. Incidence and clinical predictors of endobronchial tuberculosis in patients with pulmonary tuberculosis [J]. *Respirology*, 2015, 20(3): 488-495
- [2] Su Z, Cheng Y, Wu Z, et al. Incidence and Predictors of Tracheobronchial Tuberculosis in Pulmonary Tuberculosis: A Multicentre, Large-Scale and Prospective Study in Southern China[J]. *Respiration*, 2019, 97(2): 153-159
- [3] 林霏申,张向荣,于俊,等. 支气管结核纤维支气管镜下分型的临床分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2011, 15(21): 143-145
- [4] 雷华,周霞,杨智峰. 支气管色素沉着纤维化与支气管结核的相关性分析[J]. *武汉大学学报:医学版*, 2023, 44(1): 105-110
- [5] 何远芬,谢婷婷,闵香玉,等. SIRT1 在特发性肺纤维化发病机制中的研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(17): 3371-3375
- [6] 孟晓燕. SIRT1 在气管损伤性气管狭窄中作用的初步研究[D]. 广西医科大学, 2019
- [7] Kim KK, Sheppard D, Chapman HA. TGF- $\beta$ 1 Signaling and Tissue Fibrosis[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(4): a022293
- [8] 钟长江,岳喜磊,李建华,等. TRPC1 在 TGF- $\beta$ 1 诱导支气管上皮细胞迁移中的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(2): 267-272
- [9] 蒋源,陈红梅,易恒仲,等. 结核性气道狭窄中 SIRT1 对气管成纤维细胞增殖速度及分化的影响研究 [J]. *临床肺科杂志*, 2021, 26(5): 727-733
- [10] Lepojärvi ES, Piira OP, Pääkkö E, et al. Serum PINP, PIINP, galectin-3, and ST2 as surrogates of myocardial fibrosis and echocardiographic left ventricular diastolic filling properties [J]. *Front Physiol*, 2015, 6(1): 200
- [11] Veidal SS, Vassiliadis E, Bay-Jensen AC, et al. Procollagen type I N-terminal propeptide (PINP) is a marker for fibrogenesis in bile duct ligation-induced fibrosis in rats[J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2010, 3(1): 5
- [12] 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
- [13] 黄秀芳,黎晓强,彭燕,等. 血清 EGFR、Lrg1 水平是肺结核患者发生支气管狭窄的独立危险因素[J]. *内科急危重症杂志*, 2022, 28(5): 383-386
- [14] 赵岳,李鹏飞,安福成. 支气管镜下球囊扩张术对结核性支气管狭窄患者肺功能的影响研究[J]. *武警后勤学院学报:医学版*, 2021, 30(12): 68-70
- [15] 程砚秋子,苏柱泉,吴智龙,等. 结核性气道狭窄的临床特点分析[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2020, 19(4): 379-383
- [16] Lee YH, Kim SJ, Surh YJ. Role of Post-translational Modification of Silent Mating Type Information Regulator 2 Homolog 1 in Cancer and Other Disorders[J]. *J Cancer Prev*, 2022, 27(3): 157-169
- [17] 梅堃,王飞,张晨瑶,等. SIRT1 的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(14): 2783-2785, 2789
- [18] Zhou J, Chen H, Wang Q, et al. SIRT-1 overexpression improves senescence-associated pulmonary fibrosis induced by vitamin D deficiency through downregulating IL-11 transcription[J]. *Aging Cell*, 2022, 21(8): e13680
- [19] Yang H, Hu J, Chen YJ, et al. Role of SIRT-1 in innate immune mechanisms against *Mycobacterium tuberculosis* via the inhibition of TAK1 activation[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 69(667): 49-58
- [20] Martelossi Cebinelli GC, Paiva Trugilo K, Badaró Garcia S, et al. TGF- $\beta$ 1 functional polymorphisms: a review [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2016, 27(4): 81-89
- [21] Ye Z, Hu Y. TGF- $\beta$ 1: Gentlemanly orchestrator in idiopathic pulmonary fibrosis (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 48(1): 132
- [22] 张亮,席瑞,臧凝子. 熊去氧胆酸通过调控 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路对博来霉素诱导大鼠肺纤维化的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2023, 18(2): 271-276
- [23] Qian W, Cai X, Qian Q, et al. Astragaloside IV modulates TGF- $\beta$ 1-dependent epithelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22 (9): 4354-4365
- [25] Wu Y, Li Y, Bai Y, et al. Clinical significance of serum transforming growth factor-  $\beta$ 1 and procollagen type I N-propeptide in post-tuberculosis tracheobronchial stenosis [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(6): 570
- [25] Hansen NU, Karsdal MA, Brockbank S, et al. Tissue turnover of collagen type I, III and elastin is elevated in the PCLS model of IPF and can be restored back to vehicle levels using a phosphodiesterase inhibitor[J]. *Respir Res*, 2016, 17(1): 76