

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

黄秀芳¹ 黎晓强^{2*} 彭燕³ 刘翩² 王茜²

¹成都市新都区人民医院呼吸与危重症医学科,四川成都 610500

重庆市江津区中心医院 ²呼吸与危重症医学科;³放射科,重庆 402260

摘要 目的:检测肺结核患者血清表皮生长因子受体(EGFR)、富亮氨酸 $\alpha 2$ 糖蛋白 1(Lrg1)表达水平,探讨其与患者支气管狭窄的关系。方法:收集 180 例肺结核患者的临床资料,根据患者是否发生支气管狭窄将其分为单纯肺结核组(97 例)和支气管狭窄组(83 例)。采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测患者血清 EGFR、Lrg1 水平;一氧化氮(FeNO)测定仪检测受试者呼出气 FeNO 水平;肺功能仪检测第 1 秒用力呼气量(FEV_1)、用力肺活量(FVC)、最大呼气峰流速(PEF)水平;Pearson 法分析支气管狭窄肺结核患者血清 EGFR、Lrg1 水平与肺功能指标相关性;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 EGFR、Lrg1 水平对肺结核患者支气管狭窄的诊断价值。结果:支气管狭窄组血清 EGFR、Lrg1、FeNO 水平高于单纯肺结核组, FEV_1 、FVC、PEF 水平低于单纯肺结核组(P 均 <0.05);支气管狭窄肺结核患者血清 EGFR 与 Lrg1、FeNO 水平呈正相关($r=0.661$ 、 $r=0.521$, P 均 <0.05),与 FEV_1 、FVC、PEF 呈负相关($r=-0.492$ 、 -0.483 、 -0.457 , P 均 <0.05);Lrg1 与 FeNO 呈正相关($r=0.536$, $P<0.05$),与 FEV_1 、FVC、PEF 呈负相关($r=-0.487$ 、 -0.454 、 -0.479 , P 均 <0.05);血清 EGFR、Lrg1 水平诊断肺结核患者支气管狭窄的曲线下面积(AUC)分别为 0.794、0.842,特异性分别为 85.6%、83.5%,敏感度分别为 66.3%、73.5%;两者联合诊断的 AUC 为 0.896,特异性为 94.8%,敏感度为 74.7%;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(P 均 <0.05)。结论:血清 EGFR、Lrg1 水平与肺结核患者发生支气管狭窄有一定的相关性,在肺结核并支气管狭窄的筛查中可能具有一定评估价值。

关键词 肺结核;支气管狭窄;表皮生长因子受体;富亮氨酸 $\alpha 2$ 糖蛋白 1

中图分类号 R521 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20220507

Serum EGFR and Lrg1 levels are independent risk factors for bronchial stenosis in patients with pulmonary tuberculosis HUANG Xiu-fang¹, LI Xiao-qiang^{2*}, PENG Yan³, LIU Pian², WANG Xi². ¹Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Xindu District People's Hospital, Sichuan Chengdu 610500, China; ²Department of Respiratory and Critical Care Medicine; ³Department of Radiology, Jiangjin District Central Hospital, Chongqing 402260, China
Corresponding author: LI Xiao-qiang, E-mail: 435079253@qq.com

Abstract Objective: To detect the expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) and leucine-rich- $\alpha 2$ -glycoprotein 1 (Lrg1) in the serum of patients with pulmonary tuberculosis, and to explore their relationships with bronchial stenosis. Methods: The clinical data of 180 patients with pulmonary tuberculosis were collected. According to whether the patients had bronchial stenosis, they were divided into simple tuberculosis group (97 cases) and bronchial stenosis group (83 cases). The levels of EGFR and Lrg1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The level of exhaled nitric oxide (FeNO) was measured by nitric oxide analyzer. The first second forced expiratory volume (FEV_1), forced vital capacity (FVC) and peak expiratory flow rate (PEF) were measured by pulmonary function instrument. Pearson's method was used to analyze the correlations between the levels of EGFR, Lrg1 and pulmonary function indexes. The diagnostic values of EGFR and Lrg1 were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve for bronchial stenosis in patients with pulmonary tuberculosis. Results: The levels of serum EGFR, Lrg1 and FeNO in the bronchial stenosis group were higher, and the levels of FEV_1 , FVC and PEF were lower than those in the simple tuberculosis group (all $P<0.05$). Serum EGFR was positively correlated with Lrg1 and FeNO levels in patients with bronchial stenosis and pulmonary tuberculosis ($r=0.661$, $r=0.521$, all $P<0.05$), while EGFR was negatively correlated with FEV_1 , FVC and PEF ($r=-0.492$, -0.483 , -0.457 , all $P<0.05$). Lrg1 was positively correlated with FeNO ($r=0.536$, all $P<0.05$), while Lrg1 was negatively correlated with FEV_1 , FVC and PEF ($r=-0.487$, -0.454 , -0.479 , all $P<0.05$). The area under AUC curve of serum EGFR and Lrg1 levels in the diagnosis of bronchial stenosis in patients with pulmonary tuberculosis was 0.794 and 0.842, respectively. The specificity was 85.6% and 83.5% respectively, and the sensitivity was 66.3% and 73.5% respectively. The AUC of the combined diagnosis was 0.896, the specificity was 94.8%, and the sensitivity was 74.7%; and serum EGFR and Lrg1 were independent risk factors for bronchial stenosis in patients with pulmonary tuberculosis (all

* 通信作者:黎晓强, E-mail:435079253@qq.com, 重庆市江津区鼎山街道江州大道 725 号

$P < 0.05$). Conclusions: The levels of EGFR and Lrg1 in serum are related to the occurrence of bronchial stenosis in patients with pulmonary tuberculosis, which may have a certain evaluation value in the screening of pulmonary tuberculosis with bronchial stenosis.

Key words Pulmonary tuberculosis; Bronchial stenosis; Epidermal growth factor receptor; Leucine-rich- α -2-glycoprotein 1

肺结核是一种由结核分枝杆菌引起的肺部感染性疾病,机体感染结核分枝杆菌后,引起炎症和变态反应,进而造成免疫炎症组织损伤和破坏^[1, 2]。肺结核患者常合并支气管结核,且易出现不可逆的支气管管腔狭窄或闭塞、阻塞性肺炎甚至肺损毁,给患者身心健康造成威胁^[3, 4]。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是能与表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和转化生长因子- α 特异性结合的细胞表面蛋白,在支气管哮喘的发生、发展中发挥重要作用^[5]。富亮氨酸 α 2 糖蛋白 1 (leucine-rich- α -2-glycoprotein 1, Lrg1) 在信号转导、细胞粘附、发育中起作用,与血管生成有密切联系,且与过敏性鼻炎及哮喘的发生有密切联系^[6]。本研究探讨肺结核患者血清中 EGFR、Lrg1 水平与支气管狭窄的关系。

资料与方法

一般资料 选取 2018 年 9 月至 2020 年 1 月成都市新都区人民医院呼吸与危重症医学科收治的 180 例肺结核患者为研究对象,根据患者是否发生支气管狭窄将其分为单纯肺结核组(97 例)和支气管狭窄组(83 例),其中单纯肺结核组男 59 例,女 38 例,年龄 29 ~ 58 岁,平均(42.48 $\pm$ 10.53)岁;支气管狭窄组男 52 例,女 31 例,年龄 30 ~ 60 岁,平均(42.32 $\pm$ 10.84)岁。2 组性别、年龄比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。

纳入与排除标准 纳入标准:①均符合活动性肺结核诊断标准^[7],支气管狭窄患者通过纤维支气管镜检及活检明确诊断;②无糖尿病、肿瘤等免疫相关性或免疫性疾病;③无心、肝、肺、胰、肾等脏器的重大疾病。排除标准:①伴有其他感染性疾病;②4 个月内使用过糖皮质激素及免疫抑制剂;③妊娠期或哺乳期妇女。本研究经医院临床研究伦理委员会批准,所有患者知情并签署同意书。

方法

主要试剂与仪器 EGFR 酶联免疫吸附 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒 (货号: ER0915)、Lrg1 ELISA 试剂盒 (货号: EH2007) 均购自武汉菲恩生物科技有限公司。一氧化氮测定仪

(型号: QT95H-NO) 购自上海科华实验系统有限公司;肺功能仪 (型号: ST-75) 购自日本福田公司。

样品采集及保存 抽取 2 组患者就诊时清晨空腹静脉血,3000 r/min 离心 15 min 后收集血清,置于 -80℃ 保存,待测。

血清 EGFR、Lrg1 水平检测 采用 ELISA 法检测血清中 EGFR、Lrg1 水平,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

肺功能相关指标检测 采用一氧化氮测定仪检测受试者呼出气一氧化氮 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) 水平。肺功能仪检测受试者肺通气功能,主要检测指标:第 1 秒用力呼气量 (forced expiratory volume in one second, FEV₁)、用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、最大呼气峰流速 (peak expiratory flow, PEF)。

统计学分析 采用 SPSS 23.0 统计学软件进行分析,符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较行 t 检验;采用 Pearson 法分析支气管狭窄肺结核患者血清 EGFR、Lrg1 水平与肺功能指标相关性;采用受试者工作特征 (receiver operator characteristic, ROC) 曲线分析血清 EGFR、Lrg1 水平对肺结核患者支气管狭窄的诊断价值;采用多因素 Logistic 回归分析影响肺结核患者支气管狭窄的因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

血清 EGFR、Lrg1 水平 支气管狭窄组血清 EGFR、Lrg1 水平高于单纯肺结核组 (P 均 < 0.05), 见表 1。

表 1 2 组患者血清 EGFR、Lrg1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	EGFR ($\mu\text{g/mL}$)	Lrg1 (ng/mL)
单纯肺结核组	97	1.21 $\pm$ 0.26	56.83 $\pm$ 16.27
支气管狭窄组	83	1.57 $\pm$ 0.37	89.54 $\pm$ 29.66
t 值	-	7.632	9.345
P 值	-	< 0.001	< 0.001

肺功能相关指标 支气管狭窄组 FeNO 水平高于单纯肺结核组,FEV₁、FVC、PEF 水平低于单纯肺结核组 (P 均 < 0.05), 见表 2。

表 2 2 组肺功能相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	FeNO(ppb)	FEV ₁ (%)	FVC(%)	PEF(%)
单纯肺结核组	97	36.84 ± 10.23	92.36 ± 9.37	96.36 ± 8.97	118.24 ± 12.37
支气管狭窄组	83	77.69 ± 23.89	71.33 ± 8.18	72.09 ± 7.56	77.61 ± 7.86
<i>t</i> 值	—	15.288	15.907	19.439	25.793
<i>P</i> 值	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

支气管狭窄肺结核患者血清 EGFR、Lrg1 水平与肺功能指标相关性 Pearson 法分析结果显示,支气管狭窄肺结核患者血清 EGFR 与 Lrg1、FeNO 水平呈正相关($r = 0.661, r = 0.521, P$ 均 < 0.05),与 FEV₁、FVC、PEF 呈负相关($r = -0.492、-0.483、-0.457, P$ 均 < 0.05);Lrg1 与 FeNO 呈正相关($r = 0.536, P < 0.05$),与 FEV₁、FVC、PEF 呈负相关($r = -0.487、-0.454、-0.479, P$ 均 < 0.05),见图 1 和表 3。

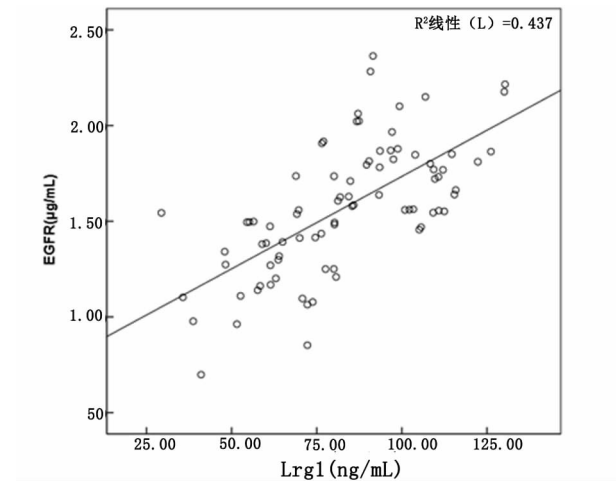


图 1 支气管狭窄肺结核患者血清 EGFR 与 Lrg1 水平相关性

表 3 支气管狭窄肺结核患者血清 EGFR、Lrg1 与肺功能指标相关性

指标	FeNO	FEV ₁	FVC	PEF
EGFR				
<i>r</i> 值	0.521	-0.492	-0.483	-0.457
<i>P</i> 值	0.006	0.008	0.010	0.013
Lrg1				
<i>r</i> 值	0.536	-0.487	-0.454	-0.479
<i>P</i> 值	0.002	0.008	0.016	0.012

血清 EGFR、Lrg1 水平对肺结核患者支气管狭窄的诊断价值 以血清 EGFR、Lrg1 水平为检验变量绘制 ROC 曲线,结果显示,血清 EGFR、Lrg1 水平诊断肺结核患者支气管狭窄的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为 0.794 (95% CI: 0.727 ~ 0.861)、0.842 (95% CI: 0.784 ~ 0.900),截断值

分别为 1.469 μg/mL、68.865 ng/mL,特异性分别为 85.6%、83.5%,敏感度分别为 66.3%、73.5%;两者联合诊断的 AUC 为 0.896 (95% CI: 0.845 ~ 0.946),特异性为 94.8%,敏感度为 74.7%。见图 2。

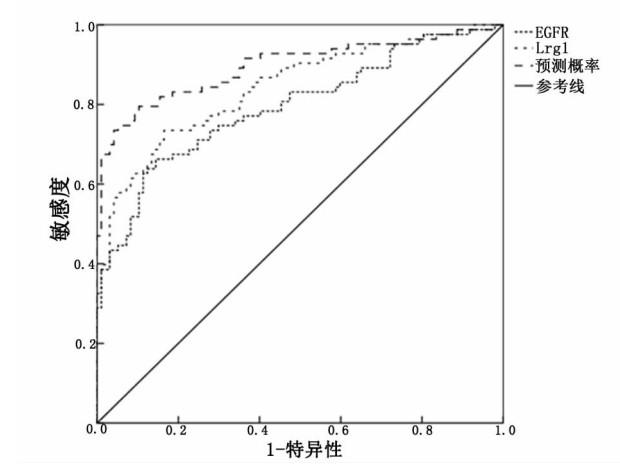


图 2 血清 EGFR、Lrg1 水平对肺结核患者支气管狭窄诊断的 ROC 曲线

影响肺结核患者支气管狭窄的多因素回归分析 以血清 EGFR、Lrg1 水平及 FeNO、FEV₁、FVC、PEF 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示血清 EGFR、Lrg1 是肺结核患者发生支气管狭窄的独立危险因素(P 均 < 0.05),见表 4。

讨 论

支气管狭窄、慢性阻塞性肺疾病等均可通过电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)及支气管镜等进行检查确诊^[8,9],对支气管可疑病灶筛选时可考虑先行血清生物学指标检测,可辅助 CT 等检测,增加正确诊断率。

支气管上皮损伤与气道重塑及支气管狭窄等有密切联系,而 EGFR 及其配体在支气管上皮修复过程中有重要的应用潜力,且该受体络氨酸激酶在上皮细胞行为的调节中起关键作用^[10]。EGFR 可调节黏蛋白、黏附分子、基质蛋白、金属蛋白酶等与慢性疾病表型有关的各种炎性介质的表达^[11]。Pan

表 4 影响肺结核患者支气管狭窄的多因素回归分析

影响因素	β 值	SE 值	Wald 值	OR 值(95% CI)	P 值
EGFR	0.661	0.425	2.419	1.937(1.236~3.037)	0.002
Lrg1	0.746	0.461	2.619	2.108(1.545~2.876)	0.001
FeNO	0.265	0.378	0.491	1.304(0.528~3.219)	0.238
FEV ₁	0.277	0.219	1.600	1.320(0.614~2.837)	0.615
FVC	0.124	0.307	0.163	1.132(0.375~3.415)	0.094
PEF	0.281	0.274	1.052	1.324(0.638~2.749)	0.128

等^[12]研究表明,哮喘支气管上皮中 EGFR 络氨酸激酶的表达与哮喘相关气道炎症有关。本研究显示,发生支气管狭窄的肺结核患者血清 EGFR 水平显著高于单纯肺结核患者,且 EGFR 是肺结核患者发生支气管狭窄的独立危险因素。提示 EGFR 可能通过高表达进一步调节各种炎性介质的表达水平,进而影响支气管上皮修复过程,促进支气管狭窄的发生。

Lrg1 是一种 50 kDa 的糖蛋白,含有 23% 碳水化合物,属于富含亮氨酸重复序列蛋白家族成员^[13,14]。Lrg1 通常在造血过程中表达,尤其是在嗜中性粒细胞谱系分化过程中表达,Lrg1 还通过与辅助受体内皮糖蛋白结合促进新血管生成,并经由相关途径激活内皮细胞中的转化生长因子 β 信号传导^[15]。Hao 等^[6]认为,Lrg1 是过敏性气道疾病的关键调控因素。本研究结果中发生支气管狭窄的肺结核患者血清 Lrg1 水平显著高于单纯肺结核患者,且 Lrg1 是肺结核患者发生支气管狭窄的独立危险因素。提示 Lrg1 高表达可能与支气管狭窄的发生密切相关,且可能是嗜中性粒细胞的活化、趋化、脱颗粒释放炎性介质作用,增加 Lrg1 表达水平,增强气道炎症,进而促进支气管狭窄的发生。EGFR、Lrg1 联合诊断肺结核患者支气管狭窄的 AUC 为 0.896,特异性为 94.8%,敏感度为 74.7%,提示两者联合诊断应用价值更大。

参 考 文 献

1 Mir SA,Sharma S. Immunotherapeutic potential of an N-formylated peptide of *Listeria monocytogenes* in experimental tuberculosis[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol,2019,41(2):292-298.

2 包蕾,王永,刘亚玲,等.第一秒用力呼气容积联合 BODE 评分对慢性阻塞性肺疾病合并肺结核患者预后的预测价值[J].内科急危重症杂志,2019,25(1):41-44.

3 楼巧勤,祝春亚,周华,等.35 例气管支气管结核临床、影像和气管镜下表现[J].中国感染与化疗杂志,2018,18(5):486-489.

4 Li Z,Mao G,Gui Q,et al. Bronchoplasty for treating the whole lung atelectasis caused by endobronchial tuberculosis in main bronchus[J]. J Thorac Dis,2018,10(7):4000-4005.

5 裘晓芬,李新民.润肺平喘方联合沙丁胺醇对支气管哮喘患儿近期疗效和血清 VEGF 水平及潮气量的影响[J].中华全科医学,2020,18(9):1519-1522.

6 Hao LJ,Xie H,Zhang B,et al. LRG1 downregulation in allergic airway disorders and its expression in peripheral blood and tissue cells[J]. J Transl Med,2016,14(1):202.

7 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.

8 秦林,丁卫民,张建英,等.冷冻联合球囊扩张术治疗瘢痕狭窄型支气管结核气道闭塞的有效性及安全性[J].中华结核和呼吸杂志,2018,41(11):857-862.

9 洗少静,马义铭,陈燕.慢性阻塞性肺疾病急性加重期的病原学特征及危险因素研究现状[J].内科急危重症杂志,2021,27(5):353-358.

10 肖非,曹二龙,龙南彪,等.肺炎克雷伯杆菌荚膜多糖经 EGFR 途径诱导支气管上皮细胞分泌细胞因子[J].中国病理生理杂志,2020,36(3):514-518.

11 Farhadi E,Mahmoudi M,Rahmani F,et al. Attenuation of aquaporin-3 and epidermal growth factor receptor expression and activation in systemic sclerosis dermal fibroblasts[J]. J Cell Physiol,2018,234(8):12876-12883.

12 Pan HH,Hsiao YP,Chen PJ,et al. Epithelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors alleviate house dust mite allergen Der p2-induced IL-6 and IL-8[J]. Environ Toxicol,2019,34(4):476-485.

13 于菁,王秋月.富亮氨酸 α -2 糖蛋白-1 与糖尿病血管并发症[J].国际内分泌代谢杂志,2019,39(6):387-390.

14 Ban Z,He J,Tang Z,et al. LRG-1 enhances the migration of thyroid carcinoma cells through promotion of the epithelial-mesenchymal transition by activating MAPK/p38 signaling[J]. Oncol Rep,2019,41(6):3270-3280.

15 Liu TT,Luo R,Yang Y,et al. LRG1 Mitigates renal interstitial fibrosis through alleviating capillary rarefaction and inhibiting inflammatory and pro-fibrotic cytokines[J]. Am J Nephrol,2021,52(3):228-238.