

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.11.027

❖ 临床研究 ❖

COPD 急性加重期与稳定期患者血清白细胞介素水平变化及其与肺功能的相关性

崔立慧, 李素娟, 陶建娇

(东南大学附属中大医院呼吸内科, 江苏 南京 210000)

【摘要】目的: 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期与稳定期患者血清白细胞介素-6(IL-6)、IL-8、IL-10 水平变化及与肺功能的相关性。**方法:** 按照病程将 80 例 COPD 患者分为急性加重期组($n=46$)和稳定期组($n=34$)。另选取 40 名同期健康体检者作为对照组。采用酶联免疫吸附法检测受试者血清 IL-6、IL-8、IL-10 水平,并对受试者肺功能进行测定。比较各组血清 IL-6、IL-8、IL-10 水平及肺功能指标差异,并采用 Pearson 相关系数分析 IL-6、IL-8、IL-10 与肺功能之间的相关性。**结果:** COPD 急性加重期组与稳定期组血清 IL-6、IL-8 水平均高于对照组($P<0.05$),IL-10 水平低于对照组($P<0.05$),且急性加重期组血清 IL-6、IL-8 水平高于稳定期组($P<0.05$),IL-10 水平低于稳定期组($P<0.05$)。COPD 急性加重期组与稳定期组 FEV1、FEV1/FVC 均低于对照组($P<0.05$),且急性加重期组 FEV1、FEV1/FVC 低于稳定期组($P<0.05$)。相关性分析显示,在 COPD 急性加重期及稳定期患者中,血清 IL-6、IL-8 水平均与 FEV1、FEV1/FVC 呈负相关($P<0.05$),IL-10 水平与 FEV1 水平呈正相关($P<0.05$)。**结论:** COPD 急性加重期、稳定期患者血清 IL-6、IL-8 呈高表达,IL-10 呈低表达,且与肺功能损伤程度具有相关性。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;急性加重期;稳定期;白细胞介素;肺功能

【中图分类号】 R563.9 **【文献标志码】** A

Changes of serum interleukin levels in patients with acute exacerbation and stable COPD and their correlation with pulmonary function

CUI Li-hui, LI Su-juan, TAO Jian-jiao

(Department of Respiratory Medicine, Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 210000, Jiangsu, China)

【Abstract】Objective: To investigate the changes of serum interleukin-6 (IL-6), IL-8 and IL-10 levels in patients with acute exacerbation and stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and their correlation with pulmonary function. **Methods:** A total of 80 patients with COPD were selected, including 46 in acute exacerbation period (acute exacerbation group) and 34 cases in stable period (stable group). Another 40 healthy subjects were selected as the control group. The serum levels of IL-6, IL-8 and IL-10 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and the lung function was measured. The serum levels of IL-6, IL-8, IL-10 and pulmonary function indexes were compared among the groups. Pearson correlation coefficient was used to analyze the correlation between IL-6, IL-8, IL-10 and pulmonary function. **Results:** The serum IL-6 and IL-8 levels in the acute exacerbation group and the stable group of COPD were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$), and the IL-10 level was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). Compared with the stable group, the serum IL-6 and IL-8 levels in the acute exacerbation group were significantly higher ($P<0.05$), and the IL-10 level was significantly lower ($P<0.05$). FEV1 and FEV1/FVC in the acute exacerbation group and the stable group of COPD were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$), and FEV1 and FEV1/FVC in the acute exacerbation group were significantly lower than those in the stable group ($P<0.05$). Correlation analysis showed that in patients with acute exacerbation and stable COPD, serum IL-6 and IL-8 levels were negatively correlated with FEV1 and FEV1/FVC ($P<0.05$), and IL-10 level was positively correlated with FEV1 level ($P<0.05$). **Conclusion:** Serum IL-6 and IL-8 are highly expressed in patients with acute exacerbation and stable COPD, while IL-10 is lowly expressed, which is correlated with the degree of lung function injury.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation period; Stable period; Interleukin; Lung function

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是常见的呼吸系统疾病,以持续

气流受限为主要特征,发病率和致残率均较高^[1]。COPD 发病机制复杂,慢性气道炎症是其主要病理

基础,多种炎症介质和细胞因子被证实与 COPD 的发生发展有关^[2]。白细胞介素-6(IL-6)是一种重要的促炎因子,被发现与 COPD 炎性反应程度呈正相关^[3]。IL-8 是由巨噬细胞等分泌的细胞因子,具有炎症反应调节作用^[4]。部分研究^[5]表明,IL-10 可能参与了慢性气道炎症,与 COPD 患者病情严重程度相关。然而,目前关于这些细胞因子与 COPD 患者肺功能损害的相关性尚不明确。因此,本研究对 COPD 患者血清白细胞介素家族成员(IL-6、IL-8、IL-10)水平进行检测,探讨其与患者肺功能损伤程度的相关性,为 COPD 的病情监测提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月东南大学附属中大医院收治的 80 例 COPD 患者,其中急性加重期 46 例(急性加重期组),稳定期 34 例(稳定期组)。纳入标准:(1)符合《慢性阻塞性肺病基层诊疗指南(2018)》^[6]中诊断标准;(2)年龄 50~80 岁;(3)无其他类型呼吸系统疾病。排除标准:(1)合并严重心肝肾功能障碍者;(2)合并血液系统疾病者;(3)合并免疫系统疾病者;(4)恶性肿瘤患者;(5)近 3 个月有感染病史者。急性加重期组中,男性 25 例,女性 21 例;年龄 50~79(69.21±6.23)岁;吸烟史 12 例。稳定期组中,男性 20 例,女性 14 例;年龄 51~78(68.87±5.89)岁;吸烟史 10 例。另选取 40 名同期体检的健康体检者作为对照组,其中男性 22 名,女性 18 名,年龄 50~75(67.89±6.21)岁。各组性别、年龄、吸烟史比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究通过医院伦理委员会批准,入组对象均知情同意。

1.2 血清 IL-6、IL-8、IL-10 水平检测

采集患者清晨空腹静脉血 5 mL,以 3 000 rpm 的转速,离心 10 min($r = 10$ cm),分离上层血清,放置到-20℃环境下保存待测。采用酶联免疫吸附法进行 IL6、IL-8、IL-10 的检测,试剂盒为武汉华美公司产品;严格按试剂盒说明书进行检测操作。健康体检者于体检时采血,同上述检测。

1.3 肺功能检测

利用肺功能仪(德国耶格公司,型号:MasterScreen Paed/MasterScreenPFT)对受试者肺功能进行测定,包括第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second,FEV1)、用力肺活量(forced vital capacity,FVC),并计算 FEV1/FVC。

1.4 统计学分析

应用 SPSS24.0 软件进行统计分析。计数资料

以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较用 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,三组整体比较用单因素方差分析,进一步两两比较用 LSD-t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 IL-6、IL-8、IL-10 水平比较

各组血清 IL-6、IL-8、IL-10 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);COPD 急性加重期组与稳定期组血清 IL-6、IL-8 水平高于对照组($P < 0.05$),IL-10 水平低于对照组($P < 0.05$);且急性加重期组血清 IL-6、IL-8 水平高于稳定期组($P < 0.05$),IL-10 水平低于稳定期组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组血清 IL-6、IL-8、IL-10 水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/L)

组别	IL-6	IL-8	IL-10
急性加重期组($n = 46$)	35.25 ± 6.36 ^{**}	32.58 ± 6.23 ^{**}	15.19 ± 5.72 ^{**}
稳定期组($n = 34$)	27.41 ± 5.39 [*]	24.24 ± 5.74 [*]	24.15 ± 6.47 [*]
对照组($n = 40$)	14.45 ± 3.87	10.68 ± 2.92	37.87 ± 12.25
F 值	54.871	47.589	89.647
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与对照组相比;# $P < 0.05$,与稳定期组相比。

2.2 各组肺功能指标比较

各组 FEV1、FEV1/FVC 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);COPD 急性加重期组与稳定期组 FEV1、FEV1/FVC 均低于对照组($P < 0.05$),且急性加重期组 FEV1、FEV1/FVC 亦低于稳定期组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$,n(%))

组别	FEV1	FEV1/FVC
急性加重期组($n = 46$)	38.31 ± 6.49 ^{**}	44.26 ± 5.95 ^{**}
稳定期组($n = 34$)	64.27 ± 8.79 [*]	60.37 ± 6.25 [*]
对照组($n = 40$)	87.41 ± 9.51	82.69 ± 9.21
F 值	71.214	68.547
P 值	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与对照组相比;# $P < 0.05$,与稳定期组相比。

2.3 COPD 患者血清 IL-6、IL-8、IL-10 水平与肺功能指标的相关性

相关性分析显示,COPD 急性加重期患者血清 IL-6、IL-8 水平均与 FEV1、FEV1/FVC 呈负相关($r < 0$, $P < 0.05$);IL-10 水平与 FEV1 水平呈正相关($r > 0$, $P < 0.05$),而与 FEV1/FVC 水平无明显相关性($P > 0.05$)。见表 3。同时在 COPD 稳定期患者中,血清 IL-6、IL-8 水平均与 FEV1、FEV1/FVC 呈负相关($r < 0$, $P < 0.05$);IL-10 水平与 FEV1 水平呈正相

关($r > 0, P < 0.05$),而与 FEV1/FVC 水平无明显相关性($P > 0.05$)。见表 4。

表 3 COPD 急性加重期患者血清 IL-6、IL-8、IL-10 水平与肺功能指标的相关性 (ng/L)

指标	IL-6		IL-8		IL-10	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
FEV1	-0.387	0.003	-0.396	0.001	0.309	0.015
FEV1/FVC	-0.348	0.009	-0.321	0.012	0.221	0.071

表 4 COPD 稳定期患者血清 IL-6、IL-8、IL-10 水平与肺功能指标的相关性 (ng/L)

指标	IL-6		IL-8		IL-10	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
FEV1	-0.313	0.012	-3.332	0.005	0.341	0.008
FEV1/FVC	-0.325	0.010	-0.321	0.010	0.243	0.065

3 讨论

COPD 发病机制复杂,有害气体或颗粒所致的异常肺部炎症反应是其发病的主要原因。多种炎症介质、细胞因子参与的炎症反应,会诱发免疫损伤,破坏肺实质,造成肺损伤,导致肺功能降低^[7-8]。白细胞介素作为重要炎症介质在 COPD 炎症病理改变中发挥着重要作用。由于 COPD 病因复杂、存在地域差异等因素,仅依靠肺功能难以完全反映其病情^[9]。因此,寻找可靠的生物标志物用于 COPD 的诊断至关重要。IL-6 是由巨噬细胞、淋巴细胞等产生的一种糖蛋白,可促进胶原蛋白蛋白凝聚,诱导成纤维细胞增殖,抑制细胞外基质降解,参与 COPD 的气道重塑^[10]。在 COPD 发展各阶段,IL-6 的释放可进一步影响受损的肺功能,并诱发中性粒细胞炎症反应^[11]。IL-6 还能够诱导 B 淋巴细胞的成熟,在 COPD 病情加重时,其在血清的表达也相应增高,炎症反应也加重。本研究显示,COPD 各组血清 IL-6 水平显著高于对照组,且急性加重期高于稳定期,提示血清 IL-6 水平可用于 COPD 病情评估。本研究还发现,急性加重期与稳定期患者血清 IL-6 均与肺功能指标 FEV1、FEV1/FVC 水平均呈负相关,这充分体现了气道的炎症反应性,原因可能是 IL-6 等炎症因子分泌增多时,易引起气道黏液分泌增多,导致气道阻塞,从而使得肺功能进一步降低。

IL-8 是一种由巨噬细胞、内皮细胞产生的趋化因子,可通过与趋化因子受体结合,对中性粒细胞产生趋化作用,进而对炎症反应发挥调节作用^[12]。周仁江^[13]发现,IL-8 在毛细支气管炎患者血清中表达增高,并且与病情严重程度具有相关性。本研究显

示,COPD 各组血清 IL-8 水平均高于对照组,且 IL-8 水平与肺功能指标 FEV1、FEV1/FVC 水平均呈负相关,提示 IL-8 可能与 COPD 发生密切相关,可反映肺功能损伤程度。分析其原因可能为:慢性非特异性炎症是 COPD 的主要病理基础,气管管壁伴随 T 淋巴细胞浸润,官腔存在中性粒细胞聚集,IL-8 可发挥趋化中性粒细胞、T 淋巴细胞等向炎症部位聚集的作用,使得炎症介质大量释放,进而导致肺组织结构破坏,故 IL-8 在 COPD 患者血清表达增高,且随着病情加重而增高。

IL-10 是一种抑炎因子,主要由淋巴细胞、巨噬细胞分泌,对 Th1 细胞应答、中性粒细胞聚集等有抑制作用^[14]。IL-10 虽属于 IL-6 细胞因子家族,但功能与 IL-6 等促炎因子相反,可抑制促炎介质的产生,是关键负调控因子^[15]。IL-10 虽对 IL-17 的分泌无直接抑制作用,但能够通过放大 Treg 细胞对 Th 的抑制,而对 IL-17 有间接抑制作用^[16]。Zhang 等^[17]发现,IL-10/IL-17 失衡可能在 COPD 发病过程中有重要作用。本研究显示,对照组、稳定期组、急性加重期组血清 IL-10 水平呈逐渐降低趋势。其可能机制为在有害气体或颗粒的吸入,刺激超氧化物歧化酶的产生,进而诱发氧化应激,诱发免疫反应,并导致二次免疫反应^[18],这使得促炎因子释放增多,而抑炎因子表达减少。本研究还显示,在 COPD 稳定期或急性加重期患者中,IL-10 水平均与 FEV1 呈正相关,提示 IL-10 能够反映 COPD 患者肺功能损伤程度,这与杨晶等^[19]研究报道相似。

综上,COPD 患者血清 IL-6、IL-8 水平均增高,IL-10 水平降低,且与肺功能具有相关性,血清 IL-6、IL-8、IL-10 水平有助于评估 COPD 病情严重程度。但本研究样本量较小,所得结果仍需进一步验证。

参考文献

- [1] 李凡,孙惠芬,段静,等.从 GOLD 指南的演变看慢性阻塞性肺疾病的防治[J].中国全科医学,2019,22(27):8-13.
- [2] 田春燕,张继红,李伟国,等.细胞因子与 COPD 炎症机制研究进展[J].临床肺科杂志,2011,16(2):248-249.
- [3] Rubini A. Impaired respiratory mechanics and the role of IL-6 in COPD investigated by end-inflation occlusion method[J]. Minerva Pneumologica,2020,59(2):114.
- [4] Sanmamed M, Perez-gracia J, Schalper K, et al. Changes in serum interleukin-8 (IL-8) levels reflect and predict response to anti-PD-1 treatment in melanoma and non-small cell lung cancer patients [J]. Annals of Oncology Official Journal of the European Society for Medical Oncology,2017,28(8):1988-1995.
- [5] 阮国虎,李欢.IL-10 与慢性阻塞性肺疾病严重程度的关系 [J].临床肺科杂志,2019,24(4):95-98.

(下转第 1540 页)