

论 著

慢性阻塞性肺疾病稳定期炎症生物标志物
与肺功能的相关性*

原 源 邓晓慧 岳 睿 葛晓竹 汪 薇 田 巍

首都医科大学附属北京积水潭医院老年医学科, 北京 100035

[摘要] **目的** 探讨慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 稳定期患者白细胞介素 (IL) -1 家族、经典炎症标志物与肺功能的相关性。**方法** 选取 2021 年 7 月—2022 年 12 月在首都医科大学附属北京积水潭医院老年医学科门诊就诊或病房住院的 45 例 COPD 稳定期患者进行前瞻性横断面调查研究, 收集性别、年龄、吸烟史及吸烟指数、基础疾病信息, 进行血清 IL-1 家族 (IL-1 α 、IL-1 β 、IL-18)、IL-6、IL-8、TNF- α 检测及肺功能检查。**结果** 多元线性回归分析显示, 与第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁) 预计值占比 (FEV₁%) 独立相关的炎症标志物是 IL-18, 与肺一氧化碳弥散量 (DLCO) 独立相关的是 IL-18 和年龄, 与 FEV₁ 改善率独立相关的是 IL-18。**结论** COPD 稳定期的 IL-18 水平与肺通气功能、肺弥散功能及 FEV₁ 改善率均显著相关, 提示 IL-18 在该阶段的疾病发生发展中可能发挥了重要作用, 可作为 COPD 稳定期病情评估的良好监测指标。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 稳定期; 白细胞介素 -1 家族; 炎症因子; 肺功能

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.01.002

The Correlation between Inflammatory Biomarkers and
Lung Function in COPD Stable Phase

Yuan Yuan, Deng Xiaohui, Yue Rui, Ge Xiaozhu, Wang Wei, Tian Wei

Department of Geriatrics, Beijing Jishuitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100035

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between interleukin (IL) -1 family, classical inflammatory markers and pulmonary function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** Forty-five patients with stable COPD who visited the outpatient clinic or ward of the Department of Geriatrics, Beijing Jishuitan Hospital, Capital Medical University, from July 2021 to December 2022 were selected for a prospective cross-sectional survey to collect gender, age, smoking history and smoking index, underlying disease information, and serum IL-1 family (IL-1 α , IL-1 β , IL-18), IL-6, IL-8, TNF- α detection and pulmonary function tests. **Results** Multivariate regression analysis found that IL-18 was independently correlated with forced expiratory volume in the first second (FEV₁) predicted value (FEV₁%), IL-18 and age were independently associated with the single-breath diffusing lung capacity of carbon monoxide (DLCO), IL-18 was independently related to the improvement rate of FEV₁. **Conclusion** IL-18 level in stable COPD was significantly correlated with pulmonary ventilation function, pulmonary diffusion capacity and FEV₁ improvement rate, which suggesting that IL-18 may play an important role in the development of the disease at this stage and can be used as the good monitoring indicators for the evaluation of stable COPD.

[Key words] Chronic obstructive pulmonary disease; Stable phase; IL-1 family; Inflammatory factors; Pulmonary function

慢性阻塞性肺疾病 (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种以渐进性气流受限为

*北京市属医院科研培育项目 (PZ2021004)

特点的慢性呼吸系统疾病, 目前认为, 小气道的重塑狭窄和肺实质破坏为其主要病理改变, 肺周围慢性炎症是其致病原因, 尽管有大量相关研究, 但致病机制仍未阐明^[1-2]。炎症生物标志物在 COPD 气道及全身炎症中起着关键作用, 既往研究显示, 白细胞介素 (Interleukin, IL) - 6、IL - 8、肿瘤坏死因子 (Tumor necrosis factor, TNF) - α 显著影响肺气肿进展, 尤其是 IL - 6, 与 COPD 疾病严重程度及第 1 秒用力呼气容积 (Forced expiratory volume in 1 second, FEV₁) 在 5 年内的下降显著相关, 被誉为 COPD 恶化的预测指标^[3-5]。然而, 随着炎症标志物及其信号传导通路研究的深入, IL - 1 家族在 COPD 致病机制中的作用日益受到重视^[6-7]。IL - 1 家族为炎症致病机制的决定因子, 经 IL - 1 刺激的细胞表面呈炎症表型, 所表达的大部分蛋白质直接参与炎症与免疫反应^[8]。鉴于此, 本研究比较 IL - 1 家族 (IL - 1 α 、IL - 1 β 、IL - 18)、经典炎症标志物 (IL - 6、IL - 8、TNF - α) 同 COPD 稳定期肺功能的相关性, 以期为疾病风险预测标志物和特异性靶向药物研究提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2021 年 7 月—2022 年 12 月在首都医科大学附属北京积水潭医院老年医学科门诊就诊或病房住院的 COPD 患者进行前瞻性横断面调查研究。纳入标准: ①符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2021 年修订版)》^[9]中 COPD 的诊断标准, 即吸入支气管舒张剂后 FEV₁/用力肺活量 (Forced vital capacity, FVC) < 0.7; ②处于 COPD 稳定期。排除标准: ①存在风湿免疫病、恶性肿瘤、严重器质性等疾病等可能导致炎症生物标志物显著异常的疾病者; ②正在接受免疫抑制剂、细胞因子拮抗剂、糖皮质激素、放疗等可能影响细胞因子水平的治疗者。本研究经医学伦理委员会批准 (积伦科审字第 202104 - 08 号), 受试者均自愿入组并签署知情同意书。本研究最终纳入 45 例患者, 男 33 例, 女 12 例, 平均年龄 (73.82 \pm 9.67) 岁, 有吸烟史 33 例, 吸烟指数 [每日吸烟量 (包) \times 吸烟时间 (年)] 为 45 (0, 70), COPD 严重程度 I 级 18 例、II 级 15 例、III 级 7 例、IV 级 5 例。

1.2 方法

本研究通过美国 Sensor Medics Vmax Encore 229 肺功能测试系统检测肺功能, 检查前采集受检者的病史、性别、年龄等资料, 测量体质量及身高。肺功能指标包括: 肺通气指标为 FEV₁/FVC、

FEV₁ 占预计值百分比 (FEV₁%), 肺换气指标为肺一氧化碳弥散量 (Diffusion capacity for carbon monoxide of lung, DLCO), 气道阻塞的可逆性指标为 FEV₁ 改善率 [(吸入支气管舒张剂后的 FEV₁ - 吸入支气管舒张剂前的 FEV₁) / 吸入支气管舒张剂前的 FEV₁], 具体操作严格按照仪器说明书进行。炎症生物标志物检查包括 IL - 1 α 、IL - 1 β 、IL - 18、IL - 6、IL - 8、TNF - α 。清晨抽取所有受试者空腹静脉血 3 ~ 5 mL, 装于抗凝管内, 离心机以 3 000 r/min 的速度离心 10 min, 取上清液, 分装于 EP 管中, 放入 -80 $^{\circ}$ C 冰箱保存待用。采用酶联免疫吸附法测定上述各炎症标志物, 试剂盒为赛默飞 (美国) 生物科技公司提供, 操作均严格按照试剂盒使用说明书要求。

1.3 统计学方法

采用 SPSS28.0 统计学软件进行数据分析。正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布计量资料采用 $M(P1, P3)$ 表示。单因素相关性分析分别采用 Pearson 或 Spearman 相关系数进行分析。多因素相关性分析采用多元线性回归方法, 方差膨胀因子 > 10 认为存在共线性。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺功能结果及严重程度

45 例受试者的 FEV₁/FVC 为 (65.43 \pm 4.25)%, FEV₁% 为 71.3% (61.9%, 89.5%), DLCO 为 (4.80 \pm 1.73) CO / (min \cdot mmHg), FEV₁ 改善率为 4.7% (2.1%, 8.9%)。

2.2 炎症生物标志物

45 例受试者的 IL - 1 α 为 0 (0, 0.3) pg/mL, IL - 1 β 为 4.4 (2.9, 9.0) pg/mL, IL - 18 为 15.0 (11.9, 22.9) pg/mL, IL - 6 为 1.4 (0, 24.6) pg/mL, IL - 8 为 0.8 (0.6, 1.2) pg/mL, TNF - α 为 5.9 (3.9, 8.7) pg/mL。

2.3 与肺功能相关的单因素分析

IL - 1 α 、IL - 18 与 FEV₁% 呈负相关 (P < 0.05); IL - 1 α 、IL - 1 β 、IL - 18、IL - 6、IL - 8、TNF - α 与 FEV₁/FVC 均无相关性 (P > 0.05); IL - 1 α 、IL - 1 β 、IL - 18、IL - 6、TNF - α 、年龄与 DLCO 呈负相关 (P < 0.05); IL - 6 与 FEV₁ 改善率呈负相关 (P < 0.05), 见表 1。

2.4 与炎症标志物相关的单因素分析

IL - 1 α 、IL - 1 β 、IL - 18、IL - 6、IL - 8 及 TNF - α 与性别、年龄及吸烟指数均无相关性 (P > 0.05), 见表 2。

表 1 COPD 稳定期患者炎症因子相关性因素分析 (r 值)Tab. 1 Analysis of inflammatory factor correlation factors in stable COPD patients (r -value)

变量	IL-1 α	IL-1 β	IL-18	IL-6	IL-8	TNF- α	性别	年龄	吸烟指数
FEV ₁ %	-0.322 ^a	-0.285	-0.340 ^a	-0.299	0.197	-0.271	-0.180	0.145	0.141
FEV ₁ /FVC	-0.186	-0.166	-0.220	-0.210	-0.070	-0.100	0.006	0.123	0.174
DLCO	-0.390 ^a	-0.444 ^a	-0.435 ^a	-0.485 ^a	-0.200	-0.474 ^a	-0.109	-0.452 ^a	0.103
FEV ₁ 改善率	-0.210	-0.256	-0.210	-0.341 ^a	0.063	-0.229	-0.060	-0.292	-0.091

注:^a $P < 0.05$ 表 2 COPD 稳定期患者炎症因子相关性因素分析 (r 值)Tab. 2 Analysis of inflammatory factor correlation factors in stable COPD patients (r -value)

变量	IL-1 α	IL-1 β	IL-18	IL-6	IL-8	TNF- α
性别	-0.011	-0.132	-0.167	-0.140	-0.017	-0.256
年龄	0.159	0.175	0.110	0.287	0.289	0.147
吸烟指数	-0.005	-0.112	0.111	0.037	-0.077	-0.047

2.5 与肺功能独立相关的回归分析

因单因素分析结果中 FEV₁/FVC 没有显著相关的炎症标志物, 本研究将“FEV₁%、DLCO、FEV₁改善率”这 3 项肺功能指标逐一作为因变量, 年龄、性别、吸烟指数及炎症生物标志物 (IL-1 α 、IL-1 β 、IL-18、IL-6、IL-8 和 TNF- α) 作为

自变量, 纳入多元线性回归方程。经检验, 与 FEV₁% 独立相关的是 IL-18, 见表 3; 与 DLCO 独立相关的是 IL-18 和年龄, 见表 4; 与 FEV₁改善率独立相关的是 IL-18, 见表 5。上述相关性检验有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 3 COPD 稳定期患者 FEV₁% 影响因素的多元线性回归分析Tab. 3 Multiple linear regression analysis of the influencing factors of FEV₁% in stable COPD patients

变量	B	SE	β	t 值	P 值
常量	78.210	29.287	-	2.670	0.011
IL-18	-1.300	0.416	-0.457	-3.127	0.004
性别	-11.246	8.108	-0.206	-1.387	0.174
年龄	0.362	0.379	0.143	0.956	0.346
吸烟指数	0.146	0.184	0.121	0.795	0.432

注:模型 $R^2 = 0.267$, $F = 3.182$, $P = 0.025$; 同线性自变量已排除

表 4 COPD 稳定期患者 DLCO 影响因素的多元线性回归分析

Tab. 4 Multiple linear regression analysis of the influencing factors of DLCO in stable COPD patients

变量	B	SE	β	t 值	P 值
常量	12.269	1.926	-	6.370	0.011
IL-1 α	0.486	1.082	0.080	0.449	0.656
IL-18	-0.095	0.036	-0.471	-2.653	0.012
性别	-0.309	0.518	-0.081	-0.597	0.554
年龄	-0.086	0.025	-0.488	-3.513	0.001
吸烟指数	0.021	0.012	0.252	1.807	0.080

注:模型 $R^2 = 0.422$, $F = 4.817$, $P = 0.002$; 同线性自变量已排除

表 5 COPD 稳定期患者 FEV₁ 改善率影响因素的多元线性回归分析

Tab. 5 Multiple linear regression analysis of factors influencing the improvement rate of FEV₁ in stable COPD patients

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	β	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
常量	24.663	7.701	-	3.203	0.003
IL-1 α	7.281	6.924	0.360	1.052	0.302
IL-18	-0.320	0.149	-0.553	-2.147	0.041
TNF- α	0.007	0.097	0.019	0.070	0.944
性别	-1.253	2.068	-0.113	-0.606	0.550
年龄	-0.187	0.100	-0.338	-1.864	0.073
吸烟指数	-0.012	0.046	-0.047	-0.259	0.798

注:模型 $R^2 = 0.465, F = 2.356, P = 0.045$; 同线性自变量已排除

3 讨论

本研究纳入的炎症指标中, 仅有 IL-18 与 COPD 稳定期患者的肺通气 (FEV₁%)、肺弥散 (DLCO) 及气道高反应性 (FEV₁ 改善率) 存在广泛的独立相关性。IL-18 在 COPD 的发生发展机制中的作用日益受到关注, 尤其是近年来, 越来越多的证据表明, 焦亡在呼吸系统疾病中起着重要作用, 这种新型的细胞死亡形式的重要诱导因素就有 IL-18 的释放^[10-13]。具体来说, IL-18 参与诱导淋巴细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞气道积聚, 介导 1 型、2 型和 17 型免疫应答, 促进 COPD 和香烟烟雾诱导肺气肿的发病机制; 以及通过刺激干扰素- γ 、IL-13、IL-17A 和转化生长因子- β 产生, 参与香烟烟雾或过敏原诱导的气道炎症后的气道重塑等过程^[14-16]。不仅如此, IL-18 还广泛参与全身感染、其他慢性炎症和自身免疫相关的各种先天性和适应性免疫过程^[17]。

本研究未发现 COPD 稳定期患者肺功能指标与经典炎症因子 (IL-6、IL-8 及 TNF- α) 之间独立相关。有研究显示, IL-6 可能通过介导 T 细胞分化以及 JAK/STAT 信号通路, IL-8 通过诱导中性粒细胞向气道迁移等途径促进 COPD 加重^[18-20]。提示 IL-6、IL-8 可能在 COPD 急性加重期发挥更为显著的作用。TNF- α 被认为能够促进和维持导致组织损伤和重塑的各种促炎介质的表达和释放, 针对其在 COPD 致病机制方面的分子机制研究及靶向药物研发也一直备受关注, 但截至目前, 尚未证实 TNF- α 拮抗剂用于 COPD 是有效的^[21-24]。

虽然 COPD 分子靶向药物研发迅速, 由于 COPD 发病机制和潜在病理的复杂性以及炎症因子等靶点本身的多效性和共受体特点, 目前仍然缺乏安全有效的治疗方法, COPD 分子机制及其作用途径仍有待于持续深入地研究^[10,25-27]。

综上所述, 本研究受检炎症标志物中仅 IL-18 与 COPD 稳定期通气功能、弥散功能及气道高反应性均存在独立负相关, 提示 IL-18 或可成为 COPD

稳定期患者病情评估的一个潜力指标。

参考文献

- [1] Venkatesan P. GOLD COPD report: 2023 update [J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11 (1): 18.
 - [2] Bartzioakas K, Papaporfyrion A, Hillas G, et al. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) recommendations: strengths and concerns for future needs [J]. *Postgrad Med*, 2023, 135 (4): 327 - 333.
 - [3] Bradford E, Jacobson S, Varasteh J, et al. The value of blood cytokines and chemokines in assessing COPD [J]. *Respir Res*, 2017, 18 (1): 180.
 - [4] He JQ, Foreman MG, Shumansky K, et al. Associations of IL6 polymorphisms with lung function decline and COPD [J]. *Thorax*, 2009, 64 (8): 698 - 704.
 - [5] Soares do Amaral N, Cruz E Melo N, de Melo Maia B, et al. Noncoding RNA profiles in tobacco - and alcohol - associated diseases [J]. *Genes (Basel)*, 2016, 8 (1): 6.
 - [6] Baines KJ, Fu JJ, McDonald VM, et al. Airway gene expression of IL-1 pathway mediators predicts exacerbation risk in obstructive airway disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 541 - 550.
 - [7] Fu JJ, McDonald VM, Baines KJ, et al. Airway IL-1 β and Systemic Inflammation as Predictors of Future Exacerbation Risk in Asthma and COPD [J]. *Chest*, 2015, 148 (3): 618 - 629.
 - [8] Matarazzo L, Hernandez Santana YE, Walsh PT, et al. The IL-1 cytokine family as custodians of barrier immunity [J]. *Cytokine*, 2022, 154: 155890.
 - [9] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2021 年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44 (3): 170 - 205.
- Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group of Chinese Thoracic Society, Chronic Obstructive Pulmonary Disease Committee of Chinese Association of Chest Physician. Guidelines for the diagnosis and management of

- chronic obstructive pulmonary disease (revised version 2021) [J]. *Chin J Tubercul Respirat Dis*, 2021, 44 (3): 170–205.
- [10] Guo P, Li R, Piao TH, et al. Pathological mechanism and targeted drugs of COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17: 1565–1575.
- [11] Feng Y, Li M, Yangzhong X, et al. Pyroptosis in inflammation-related respiratory disease [J]. *J Physiol Biochem*, 2022, 78 (4): 721–737.
- [12] Frank D, Vince JE. Pyroptosis versus necroptosis: similarities, differences, and crosstalk [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26 (1): 99–114.
- [13] Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death [J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42 (4): 245–254.
- [14] Dima E, Koltsida O, Katsaounou P, et al. Implication of Interleukin (IL) – 18 in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *Cytokine*, 2015, 74 (2): 313–317.
- [15] Kang MJ, Choi JM, Kim BH, et al. IL – 18 induces emphysema and airway and vascular remodeling via IFN – γ , IL – 17A, and IL – 13 [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185 (11): 1205–1217.
- [16] Yamagata S, Tomita K, Sato R, et al. Interleukin – 18 – deficient mice exhibit diminished chronic inflammation and airway remodelling in ovalbumin – induced asthma model [J]. *Clin Exp Immunol*, 2008, 154 (3): 295–304.
- [17] Baggio C, Bindoli S, Guidea I, et al. IL – 18 in autoinflammatory diseases: focus on adult onset still disease and macrophages activation syndrome [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (13): 11125.
- [18] Garth J, Barnes JW, Krick S. Targeting cytokines as evolving treatment strategies in chronic inflammatory airway diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (11): 3402.
- [19] Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Namakanova OA, et al. Non – redundant functions of IL – 6 produced by macrophages and dendritic cells in allergic airway inflammation [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2718.
- [20] Obling N, Backer V, Hurst JR, et al. Nasal and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *Respir Med*, 2022, 195: 106774.
- [21] Singh S, Verma SK, Kumar S, et al. Correlation of severity of chronic obstructive pulmonary disease with potential biomarkers [J]. *Immunol Lett*, 2018, 196: 1–10.
- [22] Xia Z, Wang Y, Liu F, et al. Association between TNF – α – 308, + 489, – 238 polymorphism, and COPD susceptibility: an updated meta – analysis and trial sequential analysis [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 772032.
- [23] Cazzola M, Ora J, Cavalli F, et al. An overview of the safety and efficacy of monoclonal antibodies for the chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Biologics*, 2021, 15: 363–374.
- [24] Matera MG, Calzetta L, Cazzola M. TNF – alpha inhibitors in asthma and COPD: we must not throw the baby out with the bath water [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2010, 23 (2): 121–128.
- [25] Yousuf A, Ibrahim W, Greening NJ, et al. T2 biologics for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7 (5): 1405–1416.
- [26] David B, Bafadhel M, Koenderman L, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait [J]. *Thorax*, 2021, 76 (2): 188–195.
- [27] Dawson RE, Jenkins BJ, Saad MI. IL – 6 family cytokines in respiratory health and disease [J]. *Cytokine*, 2021, 143: 155520.

(2023 – 07 – 10 收稿)

《国际老年医学杂志》全新网站及采编系统启用通知

为更好地服务于老年医学研究成果的传播及应用, 为广大读者、作者及审稿专家提供更加优质的服务, 本刊建立了全新的期刊网站 (<https://gwill.publish.founderss.cn>) 及采编系统 (<https://gwill.portal.founderss.cn>), 欢迎广大医学工作者浏览、使用。

期刊网站 (中英文版) 主要包括期刊简介、编委会、当期目录、过刊浏览、投稿须知等版块, 采编系统包括作者在线投稿、编辑远程办公、专家登录审稿等一体化功能, 为作者、审稿专家及编辑间的沟通交流架起高效快捷的桥梁。

本刊于 2024 年 1 月 1 日正式启用新网站及采编系统, 原采编系统 (<https://gwill.cbpt.cnki.net/>) 将不再接受新的投稿, 敬请广大作者登录新的采编系统进行投稿。若您对新网站和采编系统有宝贵建议, 请发送至 lnyx@jlu.edu.cn。

《国际老年医学杂志》编辑部