

(收稿日期:2012-12-18 修回日期:2013-01-25)

· 论 著 ·

# 高龄慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者 IL-8、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平变化与肺功能相关性研究\*

刘 茜, 周志益<sup>△</sup>, 李 华, 甘 丹  
(重庆市第三人民医院老年科 400014)

**摘要:**目的 探讨高龄慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期患者白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平变化及与肺功能相关性的临床意义。方法 采集高龄 COPD 患者急性加重期及治疗后缓解期外周静脉血,检测 IL-8、IL-6、TNF- $\alpha$  水平,采用肺功能检测仪检测两组患者 FEV<sub>1</sub>%pred 的变化。结果 高龄 COPD 急性加重期细胞因子水平随综合评估分级递增而逐渐增加( $P < 0.01$ );急性加重期 IL-8、IL-6、TNF- $\alpha$  水平明显高于缓解期组( $P < 0.05$ );急性加重期及缓解期 IL-8、IL-6、TNF- $\alpha$  水平与肺功能指标 FEV<sub>1</sub>%pred 呈负相关( $P < 0.01$ )。结论 高龄 COPD 患者 IL-8、IL-6、TNF- $\alpha$  水平的变化可作为衡量高龄 COPD 患者病情严重程度和判断患者的疗效及预后的重要指标,且与肺功能负相关。

**关键词:**肺疾病,慢性阻塞性;白细胞介素 8;白细胞介素 6;肿瘤坏死因子  $\alpha$ ;肺功能

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.17.004

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)17-1938-02

## Correlation study of pulmonary function and changes of IL-8, IL-6 and TNF- $\alpha$ in senior patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease\*

Liu Xi, Zhou Zhiyi<sup>△</sup>, Li Hua, Gan Dan

(Department of Geriatrics, the Third People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400014, China)

**Abstract:** Objective To investigate clinical significance of correlation of pulmonary function and changes of IL-8, IL-6, TNF- $\alpha$  in senior patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Methods Peripheral venous blood was collected, IL-8, IL-6 and TNF- $\alpha$  was detected and FEV<sub>1</sub>%pred was detected using pulmonary function detector in senior patients with COPD both in acute exacerbation and catabasis after treatment. Results Cytokine levels were gradually increased with increment of comprehensive assessment grading in senior patients with COPD in acute exacerbation ( $P < 0.01$ ). The levels of IL-8, IL-6 and TNF- $\alpha$  were significantly higher in senior patients with COPD in acute exacerbation than in remission ( $P < 0.05$ ). The levels of IL-8, IL-6, and TNF- $\alpha$  were negatively correlated with FEV<sub>1</sub>%pred both in acute exacerbation and catabasis ( $P < 0.01$ ). Conclusion The changes of IL-8, IL-6 and TNF- $\alpha$  in senior patients with COPD could be seemed as an important indicator for disease severity and prognosis of senior patients with COPD, and was negatively correlated with pulmonary function.

**Key words:** pulmonary disease, chronic obstructive; interleukin-8; interleukin-6; tumor necrosis factor- $\alpha$ ; pulmonary function

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种可以预防和治疗的常见疾病,其特征是持续存在的气流受限。COPD 发病及病情迁延与慢性非特异性气道炎症密切相关<sup>[1-3]</sup>。其发病机制复杂,多种细胞因子及炎症介质参与的气道慢性非特异性炎症反应过程是其重要的发病机制之一<sup>[4]</sup>。高龄 COPD 患者,机体免疫功能、代谢水平明显下调,以及反复急性发作导致气道重构,细胞因子在这一类特殊人群中的变化及与肺功能相关性国内外少有研究报道。本研究分别进行高龄 COPD 患者各综合评估组白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平比较、急性加重期组与缓解期细胞因子水平比较,并将急性加重期及缓解期 IL-8、IL-6、TNF- $\alpha$  水平与 FEV<sub>1</sub>%pred 进行相关性研究,以探讨 IL-8、IL-6、TNF- $\alpha$  在高龄 COPD 诊治中的临床意义。

### 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选择 2011 年 1 月至 2013 年 1 月老年病科及呼吸科住院部确诊 COPD 急性加重期 60 例,实际完成 58 例,

其中,男 38 例,女 20 例,平均(84.8 $\pm$ 3.5)岁,合并呼吸衰竭 15 例,合并肺性脑病 5 例、慢性肺源性心脏病 11 例。分别在常规治疗前和持续低流量吸氧、抗感染、扩张支气管、祛痰或呼吸机辅助通气等治疗 2 周后的清晨空腹卧位抽取抗凝静脉血。诊断标准及肺功能分级均符合 2007 年中华医学会制订的"慢性阻塞性肺疾病诊治指南"。综合评估分级符合 2011 年 GOLD 修订版基于患者的症状、肺功能、急性加重史及合并症对患者的分级。排除标准:急性冠脉综合征、急性脑卒中、急性大面积肺栓塞、肺结核、肺部肿瘤、严重肝肾功能损害等;不能配合完成肺功能检查者。所有研究对象均填写知情同意书。

**1.2 综合评估分级** A 级:mMRC 0-1, CAT < 10, 每年急性加重小于 2 次;B 级:mMRC 2+, CAT 10+, 每年急性加重小于 2 次;C 级:mMRC 0-1, CAT < 10, 每年急性加重大于或等于 2 次;D 级:mMRC 2+, CAT 10+, 每年急性加重大于或等于 2 次。

**1.3 检测方法** 用普通试管清晨空腹卧位抽取各组静脉血 2 mL,离心(4 500 r)5 min 后取血清,分别测定 IL-8、IL-6、

\* 基金项目:重庆市卫生局科研基金资助项目(2012-2-218)。 作者简介:刘茜(1974~),副主任医师,主要从事老年呼吸系统疾病的研究。

<sup>△</sup> 通讯作者, Tel:13883961460; E-mail: zzy16966@163.com。

TNF- $\alpha$  水平。IL-8、IL-6、TNF- $\alpha$  水平测定：用酶联免疫吸附法，IL-8、IL-6、TNF- $\alpha$  试剂盒购于深圳炬英生物科技有限公司，按照试剂盒说明书操作。采用德国耶格 Master Screen 肺功能仪分别测定急性加重期及缓解期 FEV<sub>1</sub>%pred，肺性脑病患者经治疗意识恢复后进行肺功能检查。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS19.0 软件，计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示，各组综合评估分级的细胞因子数据显著性检验采用方差分析，急性加重期与缓解期各指标数据显著性检验采用配对  $t$  检验，两因素间的相关性分析采用 Pearson 相关分析，以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 慢性阻塞性肺疾病综合评估分级各组细胞因子水平的比较** COPD 急性加重期细胞因子水平随综合评估分级递增而逐渐增加，差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )，具体见表 1。

**表 1 慢性阻塞性肺疾病综合评估分级各组细胞因子水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)**

组别	<i>n</i>	IL-8	IL-6	TNF- $\alpha$
A	20	65.12 $\pm$ 13.69	61.92 $\pm$ 11.06	16.32 $\pm$ 4.75
B	17	76.55 $\pm$ 11.53	73.35 $\pm$ 11.40	19.95 $\pm$ 3.96
C	12	92.91 $\pm$ 18.57	89.88 $\pm$ 18.87	27.36 $\pm$ 5.61
D	9	114.68 $\pm$ 23.37	106.73 $\pm$ 18.21	33.81 $\pm$ 7.24
F		22.42	24.06	27.32
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

**2.2 急性期加重期与缓解期细胞因子、肺功能的比较** 急性加重期 IL-8、IL-6、TNF- $\alpha$  水平明显高于缓解期组，FEV<sub>1</sub>%pred 低于缓解组，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

**表 2 急性期加重期与缓解期细胞因子、肺功能的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	IL-8 (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	FEV <sub>1</sub> %pred
急性加重期	81.91 $\pm$ 23.36	78.01 $\pm$ 21.21	22.24 $\pm$ 7.87	38.35 $\pm$ 5.05
缓解期	10.11 $\pm$ 2.70	28.40 $\pm$ 7.21	17.89 $\pm$ 5.96	40.26 $\pm$ 5.24
<i>t</i>	23.26	16.87	3.36	-1.99
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05

**2.3 急性期加重期、缓解期细胞因子与肺功能相关性** 急性加重期及缓解期 IL-8、IL-6、TNF- $\alpha$  水平与肺功能指标 FEV<sub>1</sub>%pred 呈负相关，差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )，见表 3。

**表 3 急性期加重期、缓解期细胞因子与 FEV<sub>1</sub>%pred 相关性**

组别	细胞因子与 FEV <sub>1</sub> %pred	<i>r</i>
急性期	IL-8 与 FEV <sub>1</sub> %pre	-0.628 <sup>#</sup>
	IL-6 与 FEV <sub>1</sub> %pre	-0.654 <sup>#</sup>
	TNF- $\alpha$ 与 FEV <sub>1</sub> %pre	-0.502 <sup>#</sup>
缓解期	IL-8 与 FEV <sub>1</sub> %pre	-0.503 <sup>#</sup>
	IL-6 与 FEV <sub>1</sub> %pre	-0.738 <sup>#</sup>
	TNF- $\alpha$ 与 FEV <sub>1</sub> %pre	-0.546 <sup>#</sup>

<sup>#</sup>:  $P < 0.01$ 。

**3 讨 论**

COPD 是呼吸系统最常见的疾病之一，发病率及死亡率呈

逐年升高趋势。其主要发病机制之一是多种细胞因子、炎症介质等相互作用而产生的气道慢性炎症，当急性期时多种细胞因子的趋化和募集及炎性介质的释放导致病情进一步加重<sup>[5-7]</sup>。

在 COPD 患者中，TNF- $\alpha$  由活化的单核-巨噬细胞分泌产生，是细胞因子级联反应的初级因子和触发成分，在细菌、内毒素及病毒等因素的刺激下，参与炎症过程中淋巴细胞、单核细胞和中性粒细胞等粘附和浸润至内皮细胞，进而引起气道、肺组织损伤及诱导产生一系列的细胞因子<sup>[8-9]</sup>。IL-8 由巨噬、上皮细胞等分泌产生，是具有多种生物学功能的促炎症细胞因子，诸多研究证实 IL-8 通过趋化和促进炎症因子释放等途径参与 COPD 的发生和发展<sup>[10-12]</sup>。IL-6 由淋巴细胞与多种非淋巴细胞分泌产生，不仅可以激活中性粒细胞，而且还能延迟吞噬细胞对衰老和丧失功能的中性粒细胞的吞噬，并可以诱导 B 细胞复制、活化及增殖和抗体形成<sup>[13-14]</sup>。在 COPD 患者中，TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 较正常显著升高，且急性加重期显著高于稳定期，是 COPD 病情和预后评估的重要炎症标志物<sup>[15]</sup>。因此，细胞因子 IL-8、IL-6、TNF- $\alpha$  在 COPD 的发病及迁延过程中，与气道、肺部炎症密切相关，在一定程度上反应 COPD 的气道及全身炎症的程度。

高龄 COPD 患者，机体免疫功能、代谢水平明显下调，以及反复急性发作导致气道重构，细胞因子在这一类特殊人群中的变化及与肺功能相关性国内外少有研究报道。

根据 2011GOLD 修订版，基于患者的症状、肺功能、急性加重史及合并症对患者进行的综合评估能更有效地反映 COPD 患者病情的严重程度及预后。本文研究结果提示在高龄 COPD 患者中，IL-8、IL-6、TNF- $\alpha$  水平随综合评估分级增加而逐渐升高 ( $P < 0.01$ )；在急性期患者中 IL-8、IL-6、TNF- $\alpha$  水平明显升高，与缓解期比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。提示在高龄 COPD 患者中，IL-8、IL-6、TNF- $\alpha$  共同参与了 COPD 的发病机制，引发、维持进而加重气道炎症，各细胞因子间构成复杂的网络，不断环式循环，进而促进疾病发展、迁延。

FEV<sub>1</sub>%pred 是临床衡量 COPD 肺功能较准确的量化指标，本文研究结果提示在高龄 COPD 患者中 IL-8、IL-6、TNF- $\alpha$  水平与 FEV<sub>1</sub>%pre 负相关。可能的原因是由于细胞因子高表达导致使气道黏液分泌过多阻塞气道，从而引起 FEV<sub>1</sub>%pre 降低。

通过本研究，初步可明确在高龄 COPD 患者中，IL-8、IL-6、TNF- $\alpha$  水平变化对于病情严重程度、判断患者的疗效及预后均具有重要的临床意义。但由于研究时间较短，而且因临床限制样本量有限，对这部分特殊群体患者长期细胞因子的变化及相互作用有待进一步深入研究。

**参考文献：**

[1] Rutten FH, Hoes AW. Chronic obstructive pulmonary disease: a slowly progressive cardiovascular disease masked by its pulmonary effects[J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(4): 348-350.

[2] Metzger NL, Lundquist LM. A review of the advances in chronic obstructive pulmonary disease treatment[J]. J Pharmacy Practice, 2012, 25(12): 576-582.

[3] Miravittles M. Prevention of exacerbations of COPD with pharmacotherapy[J]. Eur Respir Rev, 2010, 19(1): 119-126.

[4] Kim V, Criner GJ. Chronic Bronchitis and Chronic Ob-

的;高学历青年军人则相反。这可能是高学历的青年军人认知水平较高,面对各种生活事件时能灵活处理,及时调整心态,因此出现抑郁和心理问题的可能性较低<sup>[9]</sup>,说明文化程度高是心理健康的保护性因素。在军龄方面:1年兵将负性事件归因为外在的、暂时的、局部的,将正性事件归因为内在的、持久的、整体的,而3年以上官兵的归因方式则相反。军人是一个特殊的群体,随着军龄的增加,转业复员问题、恋爱婚姻问题、子女教育等问题一个接一个,自己的社会支持较少,很多问题自己没有办法解决,对生活事件的归因具有宿命和消极倾向。在军种方面:不同军种青年军人的归因方式只是在持续维度上有显著差异,这说明陆海空军军人部队的管理、环境和军事训练基本一致,遇到的社会生活事件相似,心理发展和成长基本相同。在职级方面:士兵的归因方式是倾向积极的,士兵进入部队的时间较短,面对的主要问题是适应问题;士官是军官与士兵之间“上传下达”的纽带,而军官在部队中担任各级领导,面临更多的压力,因此,其归因方式是有消极倾向<sup>[10]</sup>。同时,研究表明抑郁青年军人归因方式与非抑郁青年军人有显著的区别,抑郁青年军人将负性事件归因于内向的、持续的、普遍的和宿命的,他们体会不到成功带来的愉快与自豪感,而较多体会负性事件带来的自责,对未来缺乏自信,容易出现抑郁、焦虑等情绪问题<sup>[11]</sup>,而非抑郁青年军人却正好相反,这与大学生研究结果一致<sup>[12]</sup>。

总之,中国军人军龄长、年龄大,军官、文化程度较低的军人大多采用消极的归因方式,会更多体验到抑郁等负性情绪<sup>[13]</sup>,常常出现心理问题<sup>[14]</sup>,因此,这部分军人应加强积极归因方式的心理健康教育,关注其心理健康状况。

#### 参考文献:

- [1] 俎海珍,卢国华,董兰,等.大学生归因风格、应激性生活事件与抑郁的关系[J].中国健康心理学杂志,2011,19(7):864-866.
  - [2] 戴琴,冯正直,戴勤素.抑郁与归因方式关系研究[J].中
- 
- (上接第 1939 页)
- [5] Cisneros J, Montano M, Rivera RM, et al. Analysis of cytokines and gelatinases in a rat model combining metabolic syndrome and chronic obstructive pulmonary diseases (COPD)[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(5): 669-672.
  - [6] Mat Z, Grensemann B, Yakin Y, et al. Effect of lipoteichoic acid on IL-2 and IL-5 release from T lymphocytes in asthma and COPD[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 13(3): 284-291.
  - [7] Frankenberger M, Eder C, Hofer TP, et al. Chemokine expression by small sputum macrophages in COPD[J]. *Mol Med*, 2011, 17(7): 762-770.
  - [8] Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(22): 2355-2365.
  - [9] 韩涛,邓勇,樊海宁.脓毒症与促炎症细胞因子研究进展[J].中国现代医药杂志,2011,13(1):116-118.
  - [10] Amer Ms, Wahba HM, Ashmawi SS, et al. Proinflammatory cytokines in Egyptian elderly with A chronic ob-

国健康心理学杂志,2009,17(3):337-340.

- [3] Zullow HM, Oettingen G, Peterson C, et al. Pessimistic explanatory style in the historical record[J]. *Am Psychol*, 1988, 43(9): 673-682.
- [4] 冯正直,杨国愉,张大均.军人心理素质训练的现状与思考[J].解放军预防医学杂志,2005,23(5):313-315.
- [5] 衣新发,赵倩,蔡曙山.中国军人心理健康状况的横断历史研究:1990-2007[J].心理学报,2012,44(2):226-236.
- [6] 梁学军,甘景梨,赵兰民.驻岛官兵心理健康状况与应对方式的分析[J].中国健康心理学杂志,2012,20(1):45-47.
- [7] Richards D. Prevalence and clinical course of depression: A review[J]. *Clin Psychol Rev*, 2011, 31(7): 1117-1125.
- [8] 王纯,张宁.归因方式问卷的初步修订[J].中国行为医学科学,2006,15(5):470-471.
- [9] Surbey MK. Adaptive significance of low levels of self-deception and cooperation in depression[J]. *Evol Hum Behav*, 2011, 32(1): 29-40.
- [10] 苏丽娜,刘永芳.工作应激与个体归因特点关系的研究[J].心理科学,2006,29(4):826-829.
- [11] 樊召锋,俞国良.自尊、归因方式与内疚和羞耻的关系研究[J].心理学探新,2008,28(1):57-61.
- [12] 周雪雪,孙爱,程淑英.大学生归因方式与人格特质及父母教养方式的相关研究[J].中国健康心理学杂志,2012,20(3):396-398.
- [13] 刘建斌,叶兰仙,郭坚.作战部队基层官兵焦虑、抑郁情绪调查分析与干预研究[J].中国实用医药,2008,3(1):11-13.
- [14] 武辉,冯正直,宋新涛.中国青年军人抑郁特点及其相关因素研究[J].中华保健医学杂志,2009,11(6):433-436.

(收稿日期:2012-11-08 修回日期:2013-02-05)

structive pulmonary disease[J]. *Lung India*, 2010, 27(4): 225-229.

- [11] Sethi S, Eberhardt E, Wrona C, et al. Bacterial pathogen induction of interleukin-8(IL-8) and adherence to primary bronchial epithelial cells obtained from patients with COPD[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(15): 2898-2894.
- [12] Huertas A, Palange P. COPD: a multifactorial systemic disease[J]. *The Adv Respir Dis*, 2011, 9(2): 217-224.
- [13] Cazzola M, Page CP, Calzetta L, et al. Emerging anti-inflammatory strategies for COPD[J]. *J Eur Respir*, 2012, 40(9): 724-741.
- [14] Wouters EF. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Pron Am Thorac Soc*, 2005, 2(1): 26-33.
- [15] 杨陵懿,朱晔涵.慢性阻塞性肺疾病的炎症相关生物标志物研究进展[J].国际呼吸杂志,2010,30(9):534-537.

(收稿日期:2012-12-08 修回日期:2013-02-17)