

COPD 患者 C 反应蛋白、TNF- α 、IL-8、IL-6 临床研究

易 辉¹ 王树立¹ 崔江禹²

(1 湖南株洲市人民医院 湖南 株洲 412000; 2 广州呼吸病研究所 广东 广州 510120)

摘要 目的:探讨血清中 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 - α (TNF- α)、白介素 -8(IL-8)、白介素 -6(IL-6)的水平变化在慢性阻塞性肺疾病(COPD)的发生发展中的作用及临床意义。**方法:**采用酶联免疫吸附法及全自动生化仪对 35 例 COPD 患者急性发病期和缓解期血清中的 CRP、TNF- α 、IL-8 和 IL-6 浓度进行检测。**结果:**①COPD 缓解期 CRP、TNF- α 、IL-8 和 IL-6 含量显著低于急性期,但仍高于对照组($P < 0.05$)。②吸烟因素可增加 COPD 患者血清中 CRP、TNF- α 、IL-8 和 IL-6 含量。③血清中 CRP、TNF- α 、IL-8 和 IL-6 含量与肺功能指标 FEV1%和 FEV1/FVC%呈负相关。**结论:**CRP、TNF- α 、IL-8 和 IL-6 参与了 COPD 患者气道炎症反应,可能与疾病的严重程度有关,可作为判断预后的辅助指标;吸烟可能是 COPD 发生发展的重要因素。

关键词:慢性阻塞性肺疾病;细胞因子;C 反应蛋白;白介素

中图分类号:R563 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2011)03-534-04

Effect of CRP, TNF- α , IL-8 and IL-6 in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

YI Hui¹, WANG Shu-li¹, CUI Jiang-yu²

(1 The People's Hospital of Zhuzhou City, Hunan, 412000;

2 The Respiratory Diseases Institute of Guangzhou, Guanzhou, 510120)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect and clinical significance of serum levels of CRP, TNF- α , IL-8 and IL-6 in COPD.

Methods: The concentrations of serum TNF- α , IL-8 and IL-6 were measured by ELISA. The level of CRP in plasma was also tested.

Results: ① The levels of CRP, TNF- α , IL-8 and IL-6 significantly decreased in AECOPD, but still significantly higher than SCOPD ($P < 0.05$). ② Smoking significantly increased the serum levels of CRP, TNF- α , IL-8 and IL-6. ③ Serum levels of CRP, TNF- α , IL-8 and IL-6 were inversely correlated with FEV1% and FEV1/FVC%. **Conclusion:** CRP, TNF- α , IL-8 and IL-6 may be involved in the chronic airway inflammatory process in COPD, and correlate with the severity. And they may predict the prognosis of COPD patients. Smoking may play important role in the development of COPD.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; Cytokine; CRP; Interleukin; TNF

Chinese Library Classification: R563 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2011)03-534-04

前言

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种常见的呼吸系统疾病,具有进行性、不可逆性气流受限的特征^[1]。COPD 的确切发病机制尚不明确,但气道慢性炎症中由炎性细胞所释放的多种细胞因子和炎症介质被认为在 COPD 的发生发展中起着十分关键的作用,并可能参与了对 COPD 患者肺功能的损害^[2,3]。本研究比较了 COPD 患者急性加重期与稳定期血清中的 CRP、TNF- α 、IL-8、IL-6 的变化,以探讨这些因子在 COPD 发病机制中的作用及临床意义。

1 材料与方法

1.1 病例

选择由 2008 年 1 月至 2009 年 12 月在我院住院的 COPD 急性期患者 35 例,其中男性 17 例,女性 18 例,平均年龄 69.3 岁。所有患者诊断均符合 2002 年中华医学会呼吸分会制定的

COPD 诊断标准。患者已排除单纯性哮喘及其他合并疾病。病例组进一步分为吸烟组(>10 包/年) 20 例和不吸烟组 15 例,其中吸烟组包括男性 13 例,女性 7 例,不吸烟组包括男性 4 例,女性 11 例。同时选用健康成年人(无 COPD、支气管扩张症、肺结核和哮喘)15 例作为对照组,其中男性 8 例,女性 7 例,平均年龄 65.3 岁。病例组和对组性别、年龄无显著性差异。

1.2 实验方法和步骤

1.2.1 标本采集 分别于患者 COPD 急性发作期和症状缓解期 2 次空腹抽取肘静脉血 6mL,室温下放置 60 min,2500 rpm 离心 10min,吸取血清,分装置于 -70℃ 保存待测。同步检测患者肺功能指标 FEV1%,FEV1/FVC%。

1.2.2 TNF- α 、IL-6、IL-8 浓度测定 采用双抗体夹心 ELISA 法检测血清中 TNF- α 、IL-6、IL-8 的浓度,人 TNF- α 试剂盒购自 Rapdbio 公司,IL-6、IL-8 试剂盒购自北京晶美生物技术公司,操作步骤均按相应试剂盒说明书进行。

作者简介:易辉,主治医师,电话:13973399246,

E-mail:wxpyy88@yeah.net

(收稿日期:2010-11-05 接受日期:2011-11-28)

1.2.3 CRP 浓度测定 采用透射比浊法在日立 7600 型全自动生化分析仪上检测患者血清中 CRP 浓度。

1.3 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析, 所有检测结果用平均值± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 各组间差异的显著性检验采用 t 检验, 相关分析采用 Pearson correlation 法, $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 COPD 组和对照组中 CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 水平

COPD 组患者经过治疗后血清中 CRP、TNF- α 、IL-8 和 IL-6 的水平均较急性发作期时有所降低, 但仍高于对照组, 差异具有显著性($P < 0.05$) (表 1, 图 1)。证实 CRP、TNF- α 、IL-8 和 IL-6 的变化与 COPD 急性加重和缓解密切相关。

表 1 COPD 组和对照组血清 CRP、TNF- α 、IL-8 和 IL-6 水平($\bar{x} \pm s$)
Table 1 The levels of CRP, TNF- α , IL-8 和 IL-6 in COPD and control groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	AECOPD (n=35)	SCOPD (n=35)	Control (n=15)	P value
CRP(mg/L)	1.89± 0.47▲●	1.66± 0.33▲	1.34± 0.70	<0.05
TNF- α (μ g/L)	6.58± 0.25▲●	3.53± 0.37▲	2.15± 0.26	<0.05
IL-8(ng/mL)	0.74± 0.19▲●	0.35± 0.21▲	0.13± 0.02	<0.05
IL-6(ng/L)	11.45± 1.83▲●	9.27± 1.90▲	8.61± 2.83	<0.05

Note : ▲ $P < 0.05$ compared with control group; ● $P < 0.05$ compared with SCOPD group

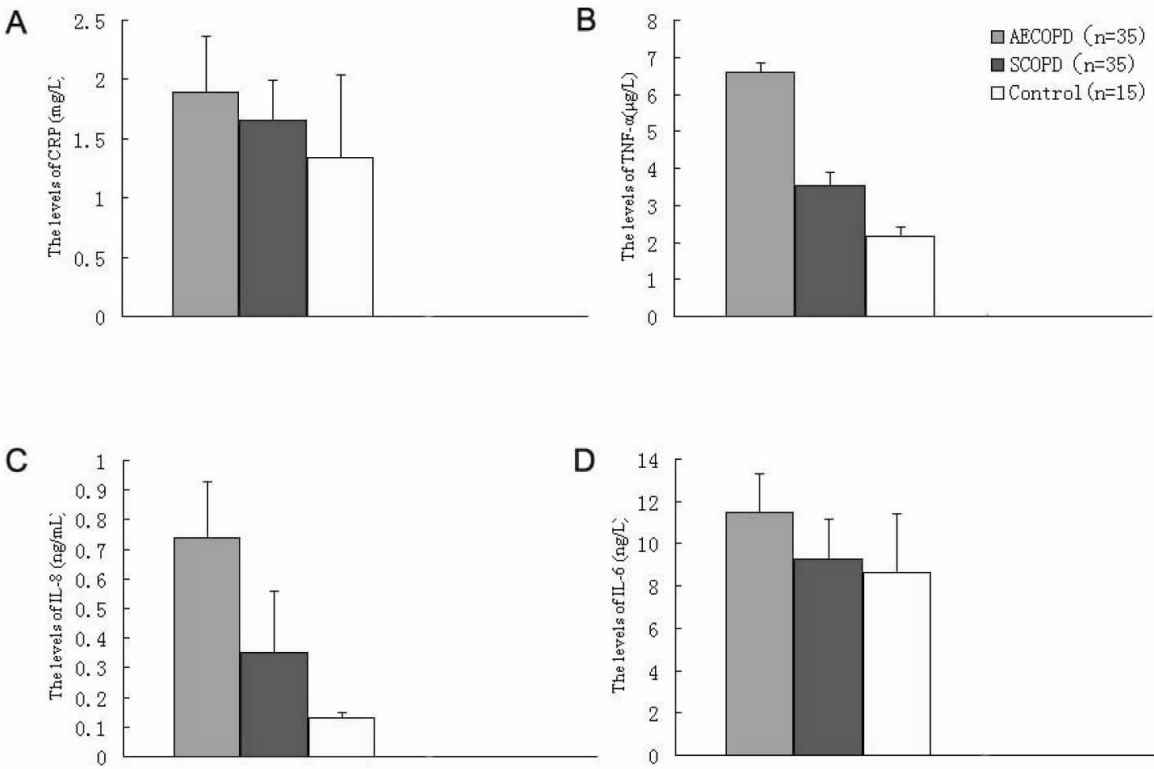


图 1 COPD 组和对照组比较
A:血清中 CRP 水平 B:血清中 TNF- α 水平 C:血清中 IL-8 水平 D:血清中 IL-6 水平
Fig.1 The comparison between COPD and control groups
A: serum CPR B: serum B: serum TNF- α C: serum IL-8 D: serum IL-6

2.2 COPD 吸烟组和不吸烟组中 CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 水平
COPD 吸烟组 CRP、TNF- α 、IL-8 和 IL-6 的水平均显著高于 COPD 不吸烟组, $P < 0.05$ (表 2, 图 2)。提示吸烟可增加血清

中 CRP、TNF- α 、IL-8 和 IL-6 的水平, 进而加重 COPD 患者病情严重程度。

表 2 COPD 吸烟组和不吸烟组血清 CRP、TNF-α、IL-8 和 IL-6 水平($\bar{x} \pm s$)
Table 2 The levels of CRP,TNF-α,IL-8 and IL-6 in smoker and non-smoker COPD groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	COPD(smoker,n=20)	COPD(non-smoker,n=15)	P value
CRP(mg/L)	2.05± 0.34 [▲]	1.45± 0.57	<0.05
TNF-α (μ g/L)	7.64± 0.11 [▲]	2.38± 0.44	<0.05
IL-8(ng/mL)	0.92± 0.50 [▲]	0.21± 0.17	<0.05
IL-6(ng/L)	13.18± 2.68 [▲]	8.93± 1.63	<0.05

Note : [▲]P<0.05 compared with non-smoker group

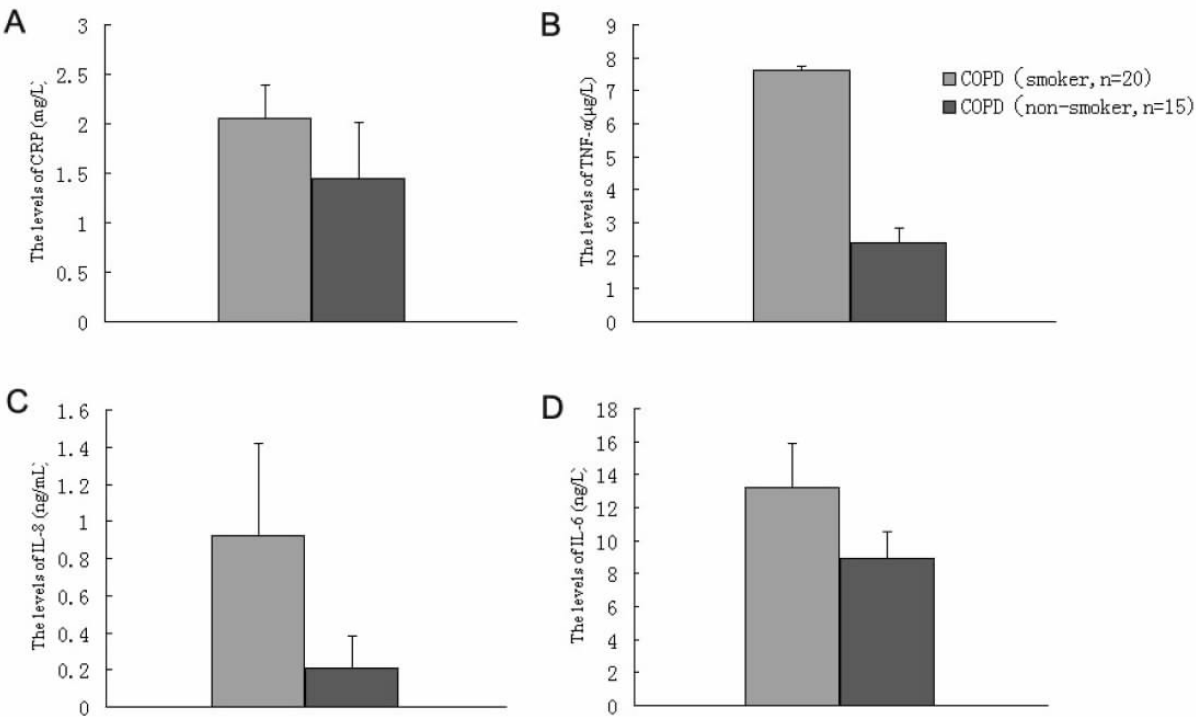


图 2 COPD 吸烟组和不吸烟组比较

A: 血清中 CRP 水平 B: 血清中 TNF-α 水平 C: 血清中 IL-8 水平 D: 血清中 IL-6 水平
Fig.2 The comparison between COPD smoker and non-smoker groups
A: serum CPR B: serum B: serum TNF-α C: serum IL-8 D: serum IL-6

2.3 COPD 组血清 CRP、TNF-α、IL-6、IL-8 与肺功能的相关性分析
IL-8 和 IL-6 与肺功能指标中的 FEV1%,FEV1/FVC%呈均负相关(P<0.05)(表 3)。证实血清中 CRP、TNF-α、IL-8 和 IL-6 的含量与患者肺功能具有相关性。

表 3 COPD 组血清 CRP、TNF-α、IL-8 和 IL-6 和肺功能指标相关性分析
Table3 The analysis of correlation between CRP, TNF-α, IL-8 和 IL-6 and PF index in COPD groups

Group	FEV1%	FEV1/FVC
CRP	-0.495 [▲]	-0.416 [▲]
TNF-α	-0.818 [▲]	-0.745 [▲]
IL-8	-0.587 [▲]	-0.559 [▲]
IL-6	-0.637 [▲]	-0.521 [▲]

Note : [▲]P<0.05

3 讨论

慢性阻塞性肺疾病是一种肺部的常见病、多发病。COPD 的发病机制复杂,其中多种细胞因子、炎症介质等相互作用所产生的慢性炎症被认为是 COPD 主要发病机制之一。因此患者血清中可检测到各种炎症标志物的升高,尤其是在急性加重期,气道炎症处于高反应阶段,活化的炎症细胞会大量释放出多种的炎症介质^[4]。

正常情况下呼吸道上皮细胞也可分泌 CRP,一种急性时相反应蛋白,但当呼吸道受到病毒或细菌感染时,它们所含的某些抗原成分或代谢产物,可激活肺泡中的巨噬细胞也产生 CRP,使得其在患者血清中的水平升高^[5]。肿瘤坏死因子(TNF- α)则是一种强有力的致炎症因子,可以刺激白细胞和内皮细胞表达粘附子,并上调其它致炎症细胞因子如 IL-1 和 IL-6 的表达^[6]。IL-8 和 IL-6 是中性粒细胞和 T 淋巴细胞的重要趋化因子,使得局部的炎症细胞增加,促进甚至加重气道炎症反应,并在一定程度上反映气道炎症的严重程度^[7,8]。本研究 COPD 患者急性发作期时血清中 CRP、TNF- α 、IL-8、IL-6 水平明显高于对照组,经抗炎治疗后患者气道炎症得以控制,血清中 CRP、TNF- α 、IL-8、IL-6 水平较治疗前明显降低,提示上述因子均直接参与了 COPD 的炎症急性加重过程,血清中 CRP、TNF- α 、IL-8、IL-6 的水平与 COPD 患者病情的发生和发展密切相关。经过治疗后,患者血清中 CRP、TNF- α 、IL-8、IL-6 仍明显高于对照组, $P < 0.05$,差异具有显著性,这可能与 COPD 患者在缓解期仍有气道的慢性炎症有关。

环境因素中的吸烟是 COPD 发病和加剧的一个重要因素。吸烟可激活炎症细胞,促使其释放出细胞因子及蛋白溶解酶,启动炎症反应并进一步促使炎症加重。本实验中分析了 COPD 患者血清中 CRP、TNF- α 、IL-8、IL-6 水平与吸烟的相关性,结果吸烟组 COPD 患者血清中上述因子水平均显著高于非吸烟组。提示吸烟有可能增加人群中 COPD 的发病率,并加重 COPD 患者的病情。肺功能检查对 COPD 的诊断和严重程度及预后评价均有重要意义。实验中以 FEV1%和 FEV1/FVC%来反应患者肺功能情况。本研究显示 COPD 组患者血清中 CRP、TNF- α 、IL-8、IL-6 因子水平均与此两项肺功能指标具有负相关性,表明上述因子可能与 COPD 患者的气流受限有关,与患者的肺功能损害有密切联系。

综上所述,COPD 是由多种细胞因子参与的慢性气道炎症,血清 CRP、TNF- α 、IL-8、IL-6 均参与了 COPD 的发生发展,与气道、肺部的炎症密切相关,可作为衡量 COPD 严重程度的重要指标,判断 COPD 患者的治疗效果及预后。

参考文献(References)

- [1] 中华医学会呼吸病学会.慢性阻塞性肺病(COPD)诊治规范[J].中华结核和呼吸杂志,2002,25(8):453
Chinese Society of Respiratory Disease. Standard treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2002, 25 (8):453
- [2] 吴纪珍,马利军,李素云,等.慢性阻塞性肺疾病发作期与缓解期体内胶原、细胞因子变化及临床意义 [J]. 中国实用内科杂志,2005,25(8):703-704
Wu Ji-zhen, Ma Li-jun, Li Su-yun, et al. Changes and clinical significance of collagen and cytokine during COPD episode and remission episode [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2005,25(8):703-704
- [3] 刘华,王华,陈艳波,等.慢性阻塞性肺疾病患者家庭长期氧疗的临床研究[J].现代生物医学进展,2006,6(5):32-34
Liu Hua, Wang Hua, Chen Yan-bo, et al. Clinical research on domiciliary long-term oxygen therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2006, 6(5): 32-34
- [4] Tsoumakidou M, Tzanakis N, Siafakas NM. Induced sputum in the investigation of airway inflammation of COPD [J]. Respir Med, 2003,97(8):863-871
- [5] Volanakis JE. Human C- reactive protein: expression, structure, and function [J]. Mol Immuno, 2001, 38(3): 189-197
王蓉美,李小波,罗先蓉,等. IL-6、TNF- α 与 SIgA 在 COPD 急性加重期的临床意义[J]. 中国医刊, 2005,40(5):47-48
Wang Rong-mei, Li Xiao-bo, Luo Xian-rong, et al. The clinical significance of IL-6, TNF- α and SIgA assaying in acute exacerbating COPD [J]. Chinese Journal of Medicine, 2005, 40(5):47-48
- [6] Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms [J]. Eur Respir, 2003,22(4):672-688
- [7] Wouters EF. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Proc Am Thorac Soc, 2005,2(1):26-33