

稳定期慢性阻塞性肺疾病治疗后炎症介质反应及临床病情的研究

高炎超, 梁志华, 马展成

广州市番禺区何贤纪念医院呼吸内科, 广东 广州 511400

摘要: **目的** 通过对稳定期阻塞性肺疾病阻塞性肺疾病(COPD)治疗后炎症介质标记物以及 COPD 分级与气流阻塞程度情况与健康人群对照研究,为临床治疗稳定期 COPD 提供进一步指导。**方法** 选择 2012 年 1 月至 2014 年 1 月收治的 60 例稳定期 COPD 患者作为观察组,同时募集 40 例年龄匹配的健康体检者作为对照组。观察组患者进行规律吸入长效支气管舒张剂与吸入肾上腺皮质激素的基础治疗,半年后比较两组患者炎症介质标记物的水平[血清表面活性蛋白 D(SPD)、Clara 细胞分泌蛋白(CC)-16、血清基质金属蛋白酶(MMP)-9、基质金属蛋白酶组织型抑制剂-1(TIMP-1)]以及 COPD 分级及气流阻塞程度情况。**结果** 与健康对照组相比,COPD 患者血清中 SPD 显著升高($P < 0.05$),CC-16 水平显著下降($P < 0.05$),MMP-9 水平显著升高($P < 0.05$),TIMP-1 水平显著升高($P < 0.01$)。观察组、对照组呼吸困难评分分别为(3.4 ± 0.6)分、(3.7 ± 0.7)分,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,观察组、对照组圣乔治呼吸问卷评分总分分别为(29.7 ± 9.8)分、(54.3 ± 17.9)分,两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 通过对稳定期 COPD 治疗后炎症介质标记物以及 COPD 分级及气流阻塞程度情况与健康人群对照研究,为临床治疗稳定期 COPD 提供依据,为药物及康复治疗提供参考。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病;呼吸困难评分;圣乔治呼吸问卷评分;表面活性蛋白 D; Clara 细胞分泌蛋白-16; 基质金属蛋白酶-9; 基质金属蛋白酶组织型抑制剂-1

中图分类号: R 563 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2015)03-0298-03

Study on inflammatory mediators and clinical condition after treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease of stable phase

GAO Yan-chao, LIANG Zhi-hua, MA Zhan-cheng

Department of Respiratory Internal Medicine, Panyu Hexian Memorial Hospital of Guangzhou, Guangzhou, Guangdong 511400, China

Abstract: Objective To investigate the inflammatory mediators, COPD staging and airflow obstruction after therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of stable phase in order to provide further guidance for clinical treatment of COPD. **Methods** A total of 60 COPD patients in stable phase treated in our hospital between January 2012 and January 2014 were selected as observation group, and matched 40 healthy peoples in physical examination were selected as control group. The based therapy of inhaled long-acting bronchodilators and adrenocortical hormone were regularly given in observation group. Six months after treatment, the markers of inflammatory mediators including serum surface active protein D(SPD), Clara cell secretory protein(CC)-16, matrix metalloproteinase (MMP)-9, matrix metalloproteinases tissue inhibitors (TIMP)-1 and COPD stages, airflow obstruction degree were compared between two groups. **Results** Compared with control group, serum SPD level increased significantly ($P < 0.05$), CC-16 level decreased significantly ($P < 0.05$), MMP-9 level increased significantly ($P < 0.05$), TIMP-1 level increased significantly in observation group ($P < 0.01$). The Dyspnea scores [(3.4 ± 0.6) vs (3.7 ± 0.7), $P < 0.05$], the St. George's respiratory questionnaire (SGRQ) scores [(29.7 ± 9.8) vs (54.3 ± 17.9), $P < 0.01$] in observation group were all significantly lower than those in control group. **Conclusion**

The controlled trial of inflammatory mediators, COPD staging and airflow obstruction after therapy in the patients with COPD in stable stage and healthy peoples provides further guidance of treating drugs and rehabilitation for clinical treatment of COPD.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; Dyspnea score; St. George's respiratory questionnaires score; Surface

active protein D; Clara cell secretory protein-16; Matrix metalloproteinase-9; Matrix metalloproteinases tissue inhibitors-1

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种破坏性的肺部疾病,其特征是不完全可逆的气流受限,是最常见、发病率高的疾病^[1]。患者劳动能力和生活能力减弱甚至丧失,其病死率排名在全球位居第 4 位。COPD 反复发作,如不及时干预,肺功能会持续受损。本文以吸入长效支气管舒张剂与吸入肾上腺皮质激素治疗的稳定期 COPD 患者为研究对象,通过治疗后炎症介质同标记物以及 COPD 分级与气流阻塞程度情况的研究,为临床治疗稳定期 COPD 提供进一步指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月到 2014 年 1 月收治的 COPD 患者 60 例作为观察组,男 39 例,女 21 例;年龄 53 ~ 76 (60 ± 12) 岁。选择年龄相匹配的健康体检者 40 例为对照组,男 21 例,女 19 例;年龄 54 ~ 76 (61 ± 15) 岁。观察组患者采用吸入长效支气管舒张剂与吸入肾上腺皮质激素治疗。患者纳入标准:(1) 年龄 40 ~ 80 岁;(2) 门诊就诊的稳定期 COPD 患者;(3) 在入组前 4 周内无急性加重病史、未使用口服或吸入糖皮质激素治疗;(4) 为初诊或未规范治疗者;(5) 肺功能检查符合吸入支气管扩张剂后 FEV₁/FVC < 70%,排除限制性通气功能障碍者。

1.2 研究方法 (1) 对所有同意参与研究的受试者通过问卷进行一般情况登记和呼吸相关病史和症状登记,包括呼吸困难评分和圣乔治呼吸问卷评分。(2) 肺通气功能 + 支气管舒张试验评估 COPD 严重程度。(3) 获得患者诱导痰,用 ELISA 法检测相关炎症介质标记物[表面活性蛋白 D (SPD)、Clara 细胞分泌蛋白 (CC)-16、基质金属蛋白酶 (MMP)-9、基质金属蛋白酶组织型抑制剂 (TIMP)-1]。(4) 按照慢性阻塞性肺疾病全球倡议 (GOLD) 指南予以治疗(规律吸入长效支气管舒张剂与吸入激素为基础的治疗),每

月随访 1 次,记录呼吸困难评分、圣乔治呼吸问卷 (St. George's respiratory questionnaire, SGRQ) 评分、呼吸相关症状和急性发作的情况。(5) 针对上述指标,半年后进行复查。

1.3 呼吸困难评分标准^[2] 0 级:除非剧烈活动,无明显呼吸困难;1 级:当快走或上缓坡时有气短;2 级:根据呼吸症状比年龄相同的人行走得慢,或根据自己的呼吸状况在平地上行走时要停下来呼吸;3 级:在平路上步行 100 m 或数分钟后需要停下来呼吸一会儿;4 级:呼吸困难严重,不能离开房屋或在穿脱衣服时已经出现气短。

1.4 SGRQ 评分 参照文献[3],对患者的健康相关生活质量进行量化分析,同时也是近年来评估患者生活质量的成熟的评估方法,量化分析有利于提高项目研究的准确性。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 13.0 软件处理数据。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组呼吸困难评分以及炎症介质变化比较 观察组、对照组呼吸困难评分分别为 (3.4 ± 0.6)、(3.7 ± 0.7) 分,两组比较差异有统计学意义 (*t* = 2.291, *P* < 0.05)。观察组患者治疗后 SPD、CC-16、MMP-9 和 TIMP-1 等炎症介质的水平与对照组比较差异均有统计学意义 (*P* < 0.05, *P* < 0.01)。见表 1。

2.2 治疗后两组气流阻塞程度比较 治疗后对照组 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 均明显低于观察组 (*P* 均 < 0.01)。见表 2。

2.3 两组患者 SGRQ 评分比较 治疗后观察组 SGRQ 各项评分及总分均显著低于对照组 (*P* 均 < 0.01)。见表 3。

表 1 治疗后两组患者炎症介质比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SPD	CC-16	MMP-9	TIMP-1	锁链素
观察组	60	66.2 ± 9.1	3.4 ± 0.63	73.87 ± 12.41	12.31 ± 1.48	1048.6 ± 818.84
对照组	40	61.3 ± 11.2	3.7 ± 0.87	68.68 ± 10.21	10.28 ± 0.31	1036.3 ± 909.06
<i>t</i> 值		2.488	2.110	2.195	8.537	0.704
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.01	>0.05

表 2 治疗后两组气流阻塞程度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FVC (L)	FEV ₁ (L/s)	FEV ₁ /FVC
观察组	60	2.40 ± 0.41	2.09 ± 0.35	0.68 ± 0.13
对照组	40	1.82 ± 0.31	1.46 ± 0.43	0.52 ± 0.17
<i>t</i> 值		7.609	8.041	5.324
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01

表 3 两组患者 SGRQ 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	症状	活动	社会心理影响	总分
观察组	60	40.3 ± 17.9	33.6 ± 18.1	23.1 ± 11.4	29.7 ± 9.8
对照组	40	63.1 ± 20.4	50.4 ± 21.3	44.3 ± 16.8	54.3 ± 17.9
<i>t</i> 值		5.798	9.324	8.567	7.775
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

3 讨论

根据 WHO 资料显示, COPD 的发病率逐渐增高, 在全球 COPD 是主要死亡原因之一^[4]。美国 1965 ~ 1998 年的数据显示, 其他疾病的病死率不断下降, 而 COPD 的病死率不断上升^[5]。在我国 COPD 亦呈高发趋势, 从而导致其高病死率和高致残率, 给社会带来严重的经济负担^[6]。

本文通过呼吸困难评分及有关炎症标记物检测, 与健康对照组相比, 发现 COPD 患者血液中的 SPD 明显升高。COPD 患者循环血液中 SPD 含量与 FEV₁/FVC 水平的变化也影响着患者的生活质量以及气流阻塞程度 (FEV₁% pred)。从血清 CC-16 蛋白在 COPD 患者血液中的水平明显下降可以看出, CC-16 的下降可能直接导致患者的健康状况变差, 同样 MMP-9 在 COPD 的血清中显著升高也能看出 MMP-9 的升高能够引起患者的气流阻塞以及呼吸困难程度加深。目前, COPD 稳定期的治疗药物主要有茶碱类药物、吸入性支气管扩张剂和吸入糖皮质激素、胆碱能受体阻滞剂等。COPD 患者支气管平滑肌收缩、炎症因子浸润和支气管粘膜水肿等是主要病理因素; 同时部分患者又存在气道高反应性, 所以吸入支气管扩张剂及糖皮质激素是目前治疗 COPD 最重要的药物治疗^[7-8]。COPD 发作时可出现气道反应升高、大量炎症细胞浸润并释放炎症介质如白三烯 B₄、肿瘤坏死因子、趋化因子、花生四烯酸、过氧化物等, 会直接使气道痉挛、水肿及大量分泌黏液并产生气道阻塞, 从而导致 COPD 患者 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 降低, 肺功能受损^[9-10]。通过肺通气功能和支气管舒张试验的检查, 可评估气道阻塞的严重程度及了解对支气管舒张的反应^[11-12]; 通过 ELISA 法检测血液中 SPD、CC-16、MMP-9、TIMP-1、锁链素等炎症标记物可以反映患者生活质量及气流阻塞程度, 从而为调整药物治疗及康复治疗提供切入点^[13-14]。

综上所述, 通过对稳定期 COPD 治疗后炎症介质标记物以及 COPD 分级及气流阻塞程序的研究, 为临

床治疗稳定期 COPD 提供更多临床依据, 为药物及康复治疗提供参考。

参考文献

- [1] Rabe KF, Wedzicha JA. Controversies in treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Lancet*, 2011, 378 (9795): 1038 - 1047.
- [2] 刘欣欣, 王浩彦. 慢性阻塞性肺疾病呼吸困难评价 [J]. *心血管病杂志*, 2007, 26(1): 59 - 61.
- [3] 胡世玲, 熊昊, 郭燕妮. 圣乔治呼吸问卷在 COPD 患者疗效评价中的应用 [J]. *西南国防医学*, 2012, 22(2): 231 - 232.
- [4] 崔宏旻, 王晓, 刘建峰. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期和稳定期患者血清炎症因子的表达及临床意义 [J]. *中国综合临床*, 2014 (6): 595 - 597.
- [5] 蔡柏嵩. 慢性阻塞性肺疾病急性加重的治疗 [J]. *中华全科医师杂志*, 2014, 13(3): 169 - 172.
- [6] 施凯, 刘晓菊, 庞琪, 等. 大气细颗粒物对慢性阻塞性肺疾病患者外周血巨噬细胞吞噬功能的影响 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(4): 299 - 301.
- [7] Han J, Dai L, Zhong N. Indacaterol on dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials [J]. *BMC Pulm Med*, 2013, 13: 26.
- [8] 李杰伟, 罗瑞峰, 谢梓正, 等. 社区中重度 COPD 稳定期患者不同治疗方案的临床对照研究 [J]. *中华全科医学*, 2014, 12(4): 585 - 586, 597.
- [9] 宋爱玲, 卜丽娜, 贾卫红, 等. 肺通气功能程度与慢性阻塞性肺疾病患者夜间低氧发生的相关性分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(10): 1911 - 1913, 1882.
- [10] Gandy WE, Grayson SK. More oxygen can't hurt can it? The dangers of too much O₂ [J]. *Grayson EMS World*, 2013, 42(5): 24 - 27.
- [11] 陈晶晶, 张念志. 张念志教授治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期经验 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2014, 9(1): 17 - 19.
- [12] Astaf'ev AV, Styrt EA, Sinopal'nikov AI. Infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prospects for high-dose levofloxacin therapy [J]. *Klin Med (Mosk)*, 2013, 91(3): 44 - 50.
- [13] 任凯, 章荣. 肺功能训练合并营养支持在慢性阻塞性肺疾病患者稳定期康复中的应用 [J]. *四川医学*, 2014, 35(1): 76 - 79.
- [14] Rabe KF, Cooper CB. Global Initiative on Obstructive Lung Disease revised; what constitutes a guideline [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(10): 1035 - 1036.

收稿日期: 2014 - 11 - 27 修回日期: 2015 - 01 - 04 编辑: 王国品