

· 论 著 ·

气道黏液高分泌对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者预后及炎症因子的影响

付潇潇, 韩校鹏, 刘剑波

郑州大学第二附属医院呼吸内科, 河南 郑州 450014

摘要: **目的** 研究分析气道黏液高分泌对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者预后及炎症因子的影响。**方法** 选择2014年9月至2017年9月在呼吸内科住院的AECOPD患者225例进行回顾性分析,根据是否存在气道黏液高分泌分为两组,高分泌组110例,非高分泌组115例。对两组患者相关指标进行对比分析,包括预后相关因素即住院时间、6 min步行距离、1年内急性发作次数,肺功能包括1秒用力呼气容积(FEV1)、1秒用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV1/FVC)、1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1% Pred)、呼气峰值流速占预计值百分比(PEF% Pred),及白介素6(IL-6)、白介素8(IL-8)、降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等炎症指标。**结果** 高分泌组住院时间、6 min步行距离、1年内急性发作次数均明显高于非高分泌组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。高分泌组的FEV1、FEV1/FVC、FEV1%、PEF% Pred均低于非高分泌组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。高分泌组TNF- α 、PCT、CRP、IL-6、IL-8水平均高于非高分泌组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 存在气道黏液高分泌的AECOPD患者预后较差,血清炎症因子水平更高。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病, 急性加重期; 气道黏液高分泌; 白细胞介素6; 白细胞介素8; 肿瘤坏死因子

中图分类号: R 563.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)03-0321-04

Airway mucus hypersecretion for prognosis and inflammatory factors in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

FU Xiao-xiao, HAN Xiao-peng, LIU Jian-bo

Department of Respiratory Medicine, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450014, China

Corresponding author: LIU Jian-bo, E-mail: jbliuzz@163.com

Abstract: Objective To study the impacts of airway mucus hypersecretion on prognosis and inflammatory factors in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** A retrospective analysis of 225 patients with AECOPD admitted to the Department of Respiratory Medicine from September 2014 to September 2017 was performed. According to airway mucus secretion, the patients were divided into hypersecretion group ($n = 110$) and non-hypersecretion group ($n = 115$). Comparative analysis was made between two groups on the next indexes: related-prognosis indicators including hospital stay, 6-minute walking distance, number of acute attacks within one year; indicators of lung function including forced expiratory volume in 1 second (FEV1), the ratio of FEV1 to forced vital capacity (FVC) (FEV1/FVC), FEV1% predicted, peak expiratory flow (PEF) values expressed as a percentage of their predicted value (PEF% Pred); inflammatory markers including interleukin (IL)-6, IL-8, procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor (TNF)- α . **Results** The hospitalization time, 6-minute walking distance and the number of acute episodes within one year in hypersecretion group were significantly higher than those in non-hypersecretion group. Values of FEV1, FEV1/FVC, FEV1% Pred, PEF% Pred were significantly lower in hypersecretion group than those in non-hypersecretion group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Levels of PCT, IL-6, IL-8, TNF- α and CRP in hypersecretion group were statistically higher than those in non-hypersecretion group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion** AECOPD patients with airway mucus hypersecretion have a poorer prognosis and a higher level of serum inflammatory factors.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, acute exacerbation; Airway mucus hypersecretion; Interleukin-6; Interleukin-8; Tumor necrosis factor

Fund program: Henan Basic and Frontier Technology Research Project (B20140032)

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是呼吸内科常见的疾病之一^[1]。据统计,约有 50% 的 COPD 患者存在气道黏液高分泌,且气道黏液高分泌也不单纯是一种临床表现^[2]。研究表明,气道黏液高分泌是影响 COPD 患者预后的独立危险因素^[3]。研究显示,气道黏液高分泌的产生与氧化应激反应、慢性炎症、蛋白酶失衡等多种因素有关,气道黏液高分泌会加重气道慢性炎症,增加气流受限程度,进而影响患者的长期预后^[4]。但关于气道黏液高分泌对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的影响,仍需进一步研究。白介素(IL)-6、IL-8、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等是重要的炎症指标,也是提示 AECOPD 严重程度和短期预后的重要指标^[5-6]。因此,本文选择 225 例 AECOPD 患者进行研究,通过对预后相关因素、肺功能及炎症指标进行分析,为气道黏液高分泌对 AECOPD 影响机制提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2014 年 9 月至 2017 年 9 月在呼吸内科住院的 AECOPD 患者 225 例进行回顾性分析,根据是否存在气道黏液高分泌分为高分泌组 110 例和非高分泌组 115 例,气道黏液高分泌评估采用 Crawford 等^[7]设计的咳嗽和咳痰评估问卷,对患者近 1 年的咳嗽症状、咳嗽影响、咳痰症状、咳痰影响等 4 个方面进行评估,总分 > 60 分为存在气道黏液高分泌。两组患者性别、年龄、体质指数、病程等一般情况比较无统计学差异($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)	体质指数 (kg/m ²)	病程(年)
		男	女			
高分泌组	110	68	42	65.34 ± 8.54	22.89 ± 2.98	15.64 ± 3.95
非高分泌组	115	74	41	63.89 ± 11.06	23.05 ± 2.14	14.98 ± 4.17
χ^2/t 值		0.155	1.103	0.461	1.219	
P 值		0.694	0.271	0.645	0.224	

1.2 纳入与排除标准 (1)符合《慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2014 年修订版)》中 COPD 急性发作期的诊断^[8]; (2)无支气管哮喘、肺结核、真菌感染、间质性肺疾病等其他呼吸系统疾病; (3)无血液系统、严重的心、肝、肾功能障碍、恶性肿瘤等疾病; (4)无感染性休克,无需要器械通气或液体复苏的重症感染; (5)能配合完成问卷填写或电话调研。

1.3 研究方法

1.3.1 预后相关指标 通过对既往病历的查找及电话随访的方式记录两组患者的本次入院期间的住院时间、6 min 步行距离,并记录过去 1 年急性发作次数。

1.3.2 肺功能检查 两组患者均入院 2 d 内进行肺功能检查,肺功能于本院肺功能室进行,记录内容包括 1 秒用力呼气容积(FEV1)、1 秒用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV1/FVC)、1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1% Pred)、呼气峰值流速占预计值百分比(PEF% Pred)。

1.3.3 炎症指标检测 两组患者均于入院 2 d 内抽取空腹静脉血,送到本院生化实验室进行炎症指标检测,检测指标包括 IL-6、IL-8、TNF- α 、PCT、CRP。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用成组 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 预后相关指标比较 高分泌组住院时间、6 min 步行距离、1 年内急性发作次数均明显高于非高分泌组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2。

2.2 肺功能结果比较 高分泌组的 FEV1、FEV1/FVC、FEV1%、PEF% Pred 均低于非高分泌组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 3。

2.3 炎症指标结果比较 高分泌组 TNF- α 、PCT、CRP、IL-6、IL-8 水平均高于非高分泌组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 4。

3 讨论

COPD 是呼吸科常见的慢性疾病,近期我国学者在《柳叶刀》上发表的研究显示,我国 40 岁以上 COPD 的患病率高达 13.7%,全国约有 1 亿 COPD 患者,造成极大的医疗负担^[9]。气道黏液是呼吸系统

表 2 高分泌组与非高分泌组预后相关指标比较

组别	例数	($\bar{x} \pm s$)		
		住院时间 (d)	6 min 步行距离 (m)	1 年内急性发作次数
高分泌组	110	13.97 ± 3.14	372.65 ± 64.15	3.11 ± 0.57
非高分泌组	115	10.48 ± 2.49	352.17 ± 49.25	2.59 ± 0.42
t 值		9.211	2.672	7.762
P 值		0.000	0.001	0.000

表 3 高分泌组与非高分泌组肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FEV1 (L)	FEV1/FVC (%)	FEV1% Pred (%)	PEF% Pred (%)
高分泌组	110	2.21 ± 0.62	60.14 ± 9.64	62.16 ± 9.32	52.79 ± 8.62
非高分泌组	115	2.37 ± 0.59	63.82 ± 11.51	65.61 ± 11.56	56.42 ± 10.47
t 值		1.981	2.594	2.457	2.844
P 值		0.049	0.010	0.015	0.005

表 4 高分泌组与非高分泌组炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	PCT (ng/ml)	CRP (mg/L)	IL-6 (ng/L)	IL-8 (ng/ml)
高分泌组	110	9.62 ± 1.63	0.38 ± 0.11	11.81 ± 2.59	28.64 ± 4.28	0.69 ± 0.18
非高分泌组	115	8.12 ± 1.47	0.35 ± 0.09	9.14 ± 1.87	25.38 ± 3.99	0.53 ± 0.13
t 值		7.238	2.233	8.832	5.903	7.615
P 值		0.000	0.027	0.000	0.000	0.000

重要的防御屏障,如果黏液分泌过多,会导致咳嗽、咳痰等临床表现,增加 COPD 患者的死亡率,更有研究显示,气道黏液高分泌是 COPD 患者不良预后的独立危险因素^[3]。但气道黏液高分泌产生的原因及其对 COPD 具体的影响方式目前尚未明确,也缺乏有效的治疗方法,气道黏液高分泌是目前国内外研究的热点。

正常的气道黏液由水分、蛋白质、脂质及无机盐组成,其中最重要的成分是黏蛋白。MUC5AC 是黏蛋白中最为重要的一员,在气道黏液的清洁、防御功能中起到重要作用。当出现异常刺激时,如有害气体吸入、急慢性感染等,MUC5AC 的分泌明显增加,气道黏液也呈现高分泌状态^[10]。大量的黏液会增加感染风险,阻塞小气道,进而影响肺功能。研究显示,COPD 的预后与肺功能、运动耐量、AECOPD 发生率有密切的关系^[11]。本研究中,高分泌组的 FEV1、FEV1%、FEV1/FVC 和 PEF% Pred 明显低于非高分泌组,提示合并气道黏液高分泌的患者肺功能下降明显,特别是 FEV1%、FEV1/FVC 和 PEF% Pred。Dijkstra 等^[12] 研究显示,高分泌 COPD 患者的 FEV1、FEV1%、FEV1/FVC 较非高分泌的 COPD 患者更低,本文结果与其基本一致。本研究显示,高分泌组住院时间、6 min 步行距离、1 年内急性发作次数均明显高于非高分泌组,与既往研究基本一致^[13]。分析认为,气道黏液分泌增加,但大量黏液不能及时排出,导致气道内管腔阻塞,同时又为病原菌提供了感染的温床,增加感染的机会,反复的急慢性感染又刺激肥大细胞和杯状细胞增生,又增加黏液分泌,形成恶性循环。因此对于气道黏液高分泌的 COPD 患者,其肺功能更差,运动耐力下降明显,急性发作次数增加,急性期的治疗时间也需要的更长,进而对 COPD 患者的预后产生不良影响。

IL-6、IL-8、TNF- α 在 AECOPD 气道炎症发展过程中起着重要的作用^[14],PCT 和 CRP 也是评价

AECOPD 感染严重程度的经典指标。本研究中,高分泌组的 PCT、IL-6、IL-8、TNF- α 及 CRP 水平均明显高于非高分泌组。分析认为,一方面,高分泌组相关炎症指标较非高分泌组更高,提示高分泌组的 AECOPD 患者感染更重,可能是由于黏液较多不易排出,导致感染不易控制,感染加重引发 IL-6、IL-8、TNF- α 、PCT 和 CRP 的增高。另一方面,IL-8、TNF- α 也是诱发气道黏液高分泌的重要因子。Lee 等^[15] 的研究显示,TNF- α 会通过 TNF- α /NF- κ B 通路增加 MUC5AC 的分泌,继而加重气道黏液高分泌。小鼠研究也显示,IL-8 也通过改变中性粒细胞行为激发炎症反应,进而刺激黏液生成^[16]。因此,在 AECOPD 患者中,气道黏液高分泌的患者感染严重程度高,炎症因子分泌增加,而这些炎症因子又参与诱导黏液生成,加重高分泌状态,进而加重病情,影响患者的预后。

综上所述,对于存在气道黏液高分泌的 AECOPD 患者,其肺功能、运动耐量、急性发作次数等预后相关指标较差,急性期 IL-6、IL-8、TNF- α 、PCT 和 CRP 等炎症指标更高,同时急性加重期分泌的炎症因子又会加重气道黏液高分泌,形成恶性循环。在随后的研究中,应进一步明确 AECOPD 患者各种炎症因子的作用方式。同时,在临床上,应加强气道黏液高分泌的 AECOPD 患者的抗感染治疗,避免病情进一步加重。

参考文献

- [1] 钟南山. 慢性阻塞性肺疾病在中国[J]. 中国实用内科杂志, 2011, 31(5): 321-322.
- [2] Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, et al. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group[J]. Respiration, 2000, 67(5): 495-501.
- [3] Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction[J]. N Engl J Med, 2010, 363(23): 2233-2247.
- [4] 陈玉梅, 童瑾. 气道黏液高分泌机制的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2016, 36(11): 1573-1577.

- 585.

- [4] 莫凤媚, 丘映, 邓李文. 妇女年龄、不育年限、受孕史与供精人工授精成功的关系[J]. 广西医科大学学报, 2010, 27(5): 693-695.
- [5] Ferrara I, Balet R, Grudzinskas JG. Intrauterine insemination with frozen donor sperm. Pregnancy outcome in relation to age and ovarian stimulation regime[J]. Hum Reprod, 2002, 17(9): 2320-2324.
- [6] 李秀芳, 范华蕊, 盛燕, 等. 供精人工授精成功率影响因素分析[J]. 中华男科学杂志, 2015, 21(3): 234-238.
- [7] 宋革, 郑炜炜, 钟小英, 等. 供精人工授精结局分析及临床应用价值[J]. 生殖与避孕, 2014, 34(5): 410-414, 420.
- [8] 王冰松, 孙绪磊, 袁水桥, 等. 供精人工授精周期妊娠率相关因素及妊娠结局分析[J]. 实用妇产科杂志, 2009, 25(11): 678-680.
- [9] Chavkin DE, Molinaro TA, Roe AH, et al. Donor sperm insemination cycles: are two inseminations better than one[J]. J Androl, 2012, 33(3): 375-380.
- [10] 张清健, 宋革, 钟小英, 等. 供精人工授精 10 690 个周期妊娠结局的多因素分析[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(2): 101-105.
- [11] 石青青, 王玢, 陈华, 等. 供精人工授精中不同助孕方案及授精次数对临床结局的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(9): 111-112.
- [12] Qublan H, Amarin Z, Nawasreh M, et al. Luteinized unruptured follicle syndrome: incidence and recurrence rate in infertile women with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination [J]. Hum Reprod, 2006, 21(8): 2110-2113.
- [13] Blockeel C, Knez J, Polyzos NP, et al. Should an intrauterine insemination with donor semen be performed 1 or 2 days after the spontaneous LH rise? A prospective RCT[J]. Hum Reprod, 2014, 29(4): 697-703.
- [14] Gandhi A, Carvalho L, Nutter B, et al. Determining the fertility benefit of controlled ovarian hyperstimulation (COH) and intrauterine insemination (IUI) after operative laparoscopy in patients with endometriosis[J]. Fertil Steril, 2012, 98(3): S37.
- [15] Mokdad C, Clavier B, Perdrix A, et al. Prognosis factors in donor semen insemination: a 10-years follow-up study of 188 patients[J]. Gynecol Obstet Fertil, 2013, 41(2): 96-104.
- [16] Streda R, Stepán J, Zadroblíková I, et al. Ovulation induction increases pregnancy rate during intrauterine insemination compared with natural cycles[J]. Ceska Gynekol, 2007, 72(6): 397-402.
- [17] 李冬兰, 杨丽娟, 胥杜娟, 等. 自然周期与促排卵周期供精人工授精妊娠结局的比较[J]. 生殖与避孕, 2011, 31(11): 776-779.
- [18] Andersen AMN. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study[J]. BMJ, 2000, 320(7251): 1708-1712.
- [19] 李冬兰, 杨丽娟, 胥杜娟, 等. 患者年龄对供精人工授精周期妊娠率和流产率的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2011, 22(6): 343-345.
- [20] Brown S. Miscarriage and its associations[J]. Semin Reprod Med, 2008, 26(5): 391-400.
- [21] Gray RH, Wu LY. Subfertility and risk of spontaneous abortion[J]. Am J Public Health, 2000, 90(9): 1452-1454.

收稿日期: 2018-07-15 修回日期: 2018-09-19 编辑: 石嘉莹

(上接第 323 页)

- [5] 王红阳, 付爱双, 王袁. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清中 CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 的检测及临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(26): 109-112.
- [6] Jia TG, Zhao JQ, Liu JH. Serum inflammatory factor and cytokines in AECOPD[J]. Asian Pac J Trop Med, 2014, 7(12): 1005-1008.
- [7] 慢性气道炎症性疾病气道黏液高分泌管理中国专家共识编. 慢性气道炎症性疾病气道黏液高分泌管理中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(10): 723-729.
- [8] 慢性阻塞性肺疾病急性加重 AECOPD 诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 诊治中国专家共识 (2014 年修订版)[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(1): 1-11.
- [9] Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study[J]. Lancet, 2018, 391(10131): 1706-1717.
- [10] Yu Q, Chen X, Fang X, et al. Caveolin-1 aggravates cigarette smoke extract-induced MUC5AC secretion in human airway epithelial cells[J]. Int J Mol Med, 2015, 35(5): 1435-1442.
- [11] 张景熙, 胡建军, 徐健, 等. 慢性阻塞性肺疾病评估测试评分与慢性阻塞性肺疾病预后因素相关性分析[J]. 第二军医大学学报, 2013, 34(8): 839-845.
- [12] Dijkstra AE, de Jong K, Boezen HM, et al. Risk factors for chronic mucus hypersecretion in individuals with and without COPD: influence of smoking and job exposure on CMH [J]. Occup Environ Med, 2014, 71(5): 346-352.
- [13] Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects[J]. Chest, 2009, 135(4): 975-982.
- [14] 王林梅, 齐景宪, 冯青青. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期和稳定期患者血清 IL-8、TNF- α 及免疫因子的检测[J]. 郑州大学学报 (医学版), 2018, 53(2): 255-258.
- [15] Lee SU, Sung MH, Ryu HW, et al. Verproside inhibits TNF- α -induced MUC5AC expression through suppression of the TNF- α /NF- κ B pathway in human airway epithelial cells[J]. Cytokine, 2016, 77: 168-175.
- [16] Xu D, Wan C, Wang T, et al. Berberine attenuates cigarette smoke-induced airway inflammation and mucus hypersecretion in mice[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(6): 8641-8647.

收稿日期: 2018-08-14 修回日期: 2018-08-30 编辑: 王宇