

· 临床论著 ·

慢性阻塞性肺疾病患者血清瘦素水平的变化及其与 IL-6 的关系

迟晓文 张薇

【摘要】 目的 通过测定慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期患者治疗前、后血清中瘦素水平的变化,及其与炎性因子白细胞介素-6(IL-6)的相关性分析,了解瘦素在 COPD 病情发展过程中的意义。同时通过分析 COPD 急性加重期患者血清瘦素与乏氧、二氧化碳潴留、气道阻力的相关性,了解瘦素与 COPD 加重期患者病情严重程度的关系。**方法** 选择 2011 年 8 月至 2012 年 2 月因 COPD 急性加重,于哈尔滨医科大学第一附属医院呼吸内科住院的男性患者 60 例,年龄(68.4 ± 7.8)岁,并排除肿瘤、结缔组织病、肝肾功能障碍、糖尿病等消耗性疾病,且经过呼吸内科 10 ~ 15 d 治疗后均进入稳定期。采集患者治疗前、后的晨起空腹静脉血,离心后取血清,通过放射免疫法测定瘦素及 IL-6 的水平,分析瘦素和 IL-6 在治疗前、后的差异性及其二者的相关性。并在患者急性加重期时做动脉血气分析和肺通气功能试验,分别做瘦素与 PaCO₂、PaO₂、SaO₂、FEV₁、FEV₁/FVC 的相关性分析。计量资料用均数 ± 标准差的方式表示,差异的比较用独立样本 *t* 检验,分析两个变量之间的相关性用线性相关分析法(Pearson 法)。**结果** (1) COPD 急性加重期患者治疗前血清瘦素水平[(4.41 ± 1.18) ng/ml] 高于治疗后[(2.53 ± 0.70) ng/ml],差异具有显著性($P < 0.001$);(2) COPD 急性加重期患者治疗前血清 IL-6 水平[(516.49 ± 81.47) pg/ml] 高于治疗后[(317.79 ± 37.47) pg/ml],差异具有显著性($P < 0.001$);(3) COPD 患者急性加重期时血清瘦素与 IL-6 呈显著正相关($r = 0.598, P < 0.001$),而经治疗进入稳定期后二者无相关性($r = -0.120, P > 0.05$);(4) COPD 患者急性加重期时血清瘦素与血气分析结果的相关性分析:与二氧化碳分压呈显著正相关($r = 0.490, P < 0.001$),与血氧分压呈显著负相关($r = -0.702, P < 0.001$),与血氧饱和度呈显著负相关($r = -0.656, P < 0.001$);(5) COPD 患者急性加重期时血清瘦素与肺通气功能结果的相关性分析:与 FEV₁ 呈显著负相关($r = -0.620, P < 0.001$),与 FEV₁/FVC 无相关性($r = -0.210, P > 0.05$)。**结论** COPD 患者急性加重期时血清瘦素和 IL-6 水平较稳定期时均显著升高,且二者有显著相关性,因此瘦素可能成为 COPD 加重期时的炎性标记物;瘦素与 COPD 患者急性加重期时的二氧化碳潴留、乏氧、气道阻力均有密切关系,因此瘦素可能在评估病情严重程度方面有一定意义。

【关键词】 肺疾病,慢性阻塞性; 瘦素; 白细胞介素 6

The relationship between leptin and IL-6 in patients with chronic obstructive pulmonary disease CHI Xiaowen, ZHANG Wei. Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: ZHANG Wei, Email: cxwjs1718@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the change of serum leptin, interleukin (IL)-6 in various period of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and observe the correlation between leptin and IL-6 in acute exacerbation of COPD patients. At the same time we observe the correlation between serum leptin and PaCO₂, PaO₂, SaO₂, FEV₁, FEV₁/FVC in acute exacerbation of COPD patients to know the relationship between serum leptin and severity of COPD. **Methods** Blood samples were obtained from total 60 male patients with acute exacerbation of COPD, whose average age was (68.4 ± 7.8) years. They were all treated in Respiratory Department of the First Clinical Medical College of Harbin Medical University during August 2011 to February 2012. After breathing medical therapy, they were all into clinical recovery. The leptin and IL-6 were detected by the radioimmunity method. We compare the difference of serum leptin, IL-6 level between patients pre-treatment and after-treatment. At the same time we do the correlation analysis between serum leptin and IL-6 level in acute exacerbation of COPD. We do the correlation analysis between serum leptin level and arterial blood gas index and lung ventilation function index of

patients with acute exacerbation of COPD. The arterial blood gas was analyzed with type blood gas analyzer. The pulmonary function was detected by the pulmonary function meter. The difference of measurement data was compared with the independent *t*-test. The linear correlation was used to analyze the correlation among the data. **Results** The concentrations of leptin (4.41 ± 1.18) ng/ml in patients with COPD during acute exacerbation were significantly higher than it in stable stage (2.53 ± 0.70) ng/ml ($P < 0.001$). The concentrations of IL-6 (516.49 ± 81.47) pg/ml in patients with COPD during acute exacerbation were significantly higher than it in stable stage (317.79 ± 37.47) pg/ml ($P < 0.001$). The level of leptin with COPD during acute exacerbation correlated positively with IL-6 ($P < 0.01$). The level of leptin with COPD correlated positively with PaCO₂ ($P < 0.001$), and negative correlated with PaO₂, SaO₂, FEV1 ($P < 0.001$). **Conclusion** The concentrations of leptin and IL-6 in patients of COPD during acute exacerbation were significantly increased, and the level of leptin was correlated positively with IL-6. So leptin may be taken as the inflammation marker in the acute exacerbation phase of COPD. The concentrations of leptin in patients of COPD during acute exacerbation have a good correlation with the lack of oxygen, carbon dioxide retention and the spring of airway. It can be used to evaluate the severity of COPD.

【Key words】 Pulmonary disease, chronic obstructive; Leptin; Interleukin-6

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种具有气流受限特征的,可以预防和治疗的疾病,气流受限不完全可逆、呈进行性发展。COPD 主要累及肺脏,也可以引起全身的不良反^[1]。COPD 的发病率及死亡率均高。

我国 COPD 的发病率为 8.2%,男性 12.4%,女性 5.1%^[2]。由呼吸系统疾病(包括 COPD)导致的死亡率,乡村排第三位、城市排第四位;每年有 100 万人死亡,500 万人丧失劳动能力。治疗 COPD 而花费的医药费用相当惊人,而由于 COPD 患者劳动能力下降而造成的损失更是不可忽视^[3]。COPD 是一个慢性过程,患者反复多次加重,导致病情恶化、肺功能受损,严重影响患者生活质量。为此,对 COPD 急性加重期的患者进行病情严重程度评估,对临床治疗及判断预后具有重要意义。

COPD 急性加重期发生时,多种炎性介质释放,其中就包括瘦素及 IL-6,大量实验研究表明,瘦素、IL-6 不仅参与炎症过程,而且能够促进机体多种急性期蛋白的合成。在炎症发展过程中起到重要作用。

目前,临床上通常用肺通气功能检查和血气分析来评估 COPD 病情的严重性。但是肺功能及血气分析却不能较好地反映 COPD 对患者生活质量的影响,而且在 COPD 急性加重期时,患者气流受限程度加重,咳嗽、喘息明显,行肺功能检查评定一秒量不切合实际。血气分析可判断患者缺氧程度和二氧化碳潴留的情况以及酸碱度,但是如患者进入稳定期后,气道痉挛缓解,则没办法判断患者病情的严重程度以及预后的情况。

本试验旨在通过测定 COPD 急性加重期患者血清瘦素、IL-6 的变化,以及瘦素与患者缺氧、二氧化碳潴留及气道受阻的关系,来判断患者血清瘦素与 COPD 的病情严重程度是否相关,试图寻找到一种可以独立

于肺功能、血气分析等辅助检查之外的、能够判断患者病情严重程度一个新指标,以期为今后的临床研究工作提供新的思路。

对象与方法

一、研究对象

选择 2011 年 8 月至 2012 年 2 月,于我院呼吸内科因 COPD 急性加重期住院的男性患者 60 例,诊断均符合 2008 年 GOLD 指南诊断标准,年龄为 (68.4 ± 7.8) 岁。患者均在短期内发生咳嗽、咳痰、气短加重,痰量增多,呈脓性或黏液性,可伴发热等炎症明显加重的表现。其中排除合并肿瘤、结缔组织病、肝肾功能障碍、糖尿病等消耗性疾病。经治疗 10~15 d 后,患者咳嗽、咳痰、喘息等症状明显好转,且已无发热等炎症加重表现,进入稳定期组。

二、实验材料

人血清瘦素放免药盒,北京福瑞生物工程公司生产。IL-6 放免药盒,北京福瑞生物工程公司生产。血气分析仪:丹麦雷度公司生产,型号:ABL800,由我院肺功能室提供,且由专业技师操作。肺功能仪:德国康讯公司生产,型号:Power/Body,由我院肺功能室提供,由专业技师操作。

其他:负压采血管(3.2%枸橼酸钠,血清分离胶)、冻存管、离心机、冰箱、微量加样器、振荡器、酶标仪、电热恒温箱、蒸馏水、量杯、容量器、吸管。

三、方法

1. 血清瘦素的测定:先后采集 COPD 急性加重期患者治疗前、后的晨起空腹静脉血 5 ml,经离心后,留取上清液 1 ml 左右, -80 °C 冰箱内冻存,待标本备齐时再统一采用放射免疫法分别测定 COPD 急性加重期治疗前、后血清中瘦素水平,具体操作过程参考试剂盒说明书。

2. 血清 IL-6 的测定:分别采集 COPD 急性加重期患者、稳定期患者晨起空腹静脉血 5 ml,经离心后,留取上清液 1 ml 左右, -20 °C 冰箱内冻存,待标本备齐时再统一采用放射免疫法分别测定 COPD 急性加重期、稳定期血清中瘦素水平。具体操作过程参考试剂盒说明书。

3. 肺功能测定:所有研究对象的肺功能均采用德国康讯公司生产的 Power/Body 肺功能测定仪测定,此仪器技术参数满足美国胸科协会和欧洲呼吸协会制定的标准要求。每日测定前常规进行温度、压力、湿度、测试气体和容积校正。由专业人员按要求进行肺功能测试。测量方法:患者取坐位,含一次性口器,夹鼻夹,头稍上抬,颈部伸直,全身放松,平静呼吸 30 ~ 40 s。测量 FEV₁、FVC,计算出 FEV₁/FVC%、FEV₁/pre%,肺通气功能按照 ATS/ESR 标准进行控制,选取其中最好的一次结果进行数据分析。

4. 动脉血气分析:测量出受试者位于海平面、静息状态下、呼吸空气条件下的动脉血气分析,即动脉血氧分压、二氧化碳分压及 pH 值。用丹麦雷度公司生产的 ABL800 血气、血氧、电解质和代谢产物分析仪。

四、统计学方法

全部数据用 SPSS 17.0 统计学软件包处理,计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示;两个样本均数的比较用独立样本 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差别具有统计学意义;判断两个变量之间的相关性用线性相关分析法(Pearson 法),计算出相关系数(*r*),再进行线性相关系数的假设检验, $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

结 果

1. COPD 患者不同时期血清瘦素、IL-6 水平的比较:COPD 患者急性加重期时血清瘦素水平[(4.41 ± 1.18) ng/ml]、IL-6 水平[(516.49 ± 81.47) pg/ml]均高于进入稳定期后的瘦素水平[(2.53 ± 0.70) ng/ml]、IL-6 水平[(317.79 ± 37.48) pg/ml],差异具有统计学意义($P < 0.001$)。

2. COPD 患者不同时期血清瘦素与 IL-6 水平的相关性分析(图 1):COPD 患者急性加重期时血清瘦素与 IL-6 水平呈显著正相关($r = 0.598, P < 0.001$),进入稳定期后血清瘦素与 IL-6 水平无显著相关性($r = -0.120, P > 0.05$)。

3. COPD 急性加重期患者血清瘦素水平与血气分析的相关性(图 2):COPD 患者急性加重期时,二氧化碳分压为(62.35 ± 11.89) mm Hg,氧分压为(56.15 ± 14.34) mm Hg,血氧饱和度为(89.50 ± 8.25)%,血清瘦素水平与二氧化碳分压呈显著正相关($r = 0.490, P <$

0.001),与患者血氧分压呈显著负相关($r = -0.702, P < 0.001$)、血氧饱和度呈显著负相关($r = -0.656, P < 0.001$)。

4. COPD 急性加重期患者血清瘦素水平与肺通气功能指标相关性分析(图 3):COPD 急性加重期患者 FEV₁ 水平为 54.04 ± 13.27,FEV₁/FVC 值为 61.42 ± 9.70,血清瘦素水平与 FEV₁ 呈显著负相关($r = -0.620, P < 0.001$),与 FEV₁/FVC 无显著相关性($r = -0.210, P > 0.05$)。

讨 论

气道炎症是 COPD 发生发展的重要机制,导致 COPD 急性加重的原因中,一半以上是由于细菌感染^[4]。瘦素是一种炎性介质,可以与 IL-6、TNF-α 等其他炎性介质相互作用,参与炎症过程^[5]。COPD 急性加重时,多种炎性介质释放,如 IL-6、瘦素等水平显著升高,而且还能促进机体多种急性期蛋白的合成,共同参与了 COPD 急性期的炎症过程。

瘦素是一种 16 kDa、167 个氨基酸组成的蛋白质,它由肥胖基因编码,主要由白色脂肪细胞分泌,另外,支气管黏膜上皮细胞、II 型肺泡上皮细胞、巨噬细胞中均可产生瘦素^[6]。瘦素最早是作为一种调节脂肪和能量代谢的激素而被发现的,随着研究的深入和广泛,近来的研究提示瘦素与机体呼吸功能的调节有一定关系。瘦素的生理功能之一为对呼吸功能的调节,可通过直接作用于下丘脑,刺激呼吸中枢使呼吸频率加快,也可以通过刺激交感神经、肾素-血管紧张素系统影响呼吸。瘦素能够调节胎肺 II 型肺泡上皮细胞的成熟过程及肺泡表面活性物质的表达,因此瘦素在胎肺发育过程中也起到非常重要的作用^[7],另外,瘦素也可以通过调节机体对缺氧的反应性,来调节呼吸功能^[8]。

从本试验结果中不难发现,COPD 患者急性加重期时血清瘦素水平高于稳定期,且与乏氧、二氧化碳潴留、气道阻力之间有显著的相关性。因此,有理由相信瘦素水平与 COPD 的病情严重程度之间有重要的联系。瘦素如果能够成为判断 COPD 病情严重程度的一项指标,就可以评估由于严重呼吸困难、听力障碍等各种原因而不能配合做肺功者的病情。

COPD 病情急性加重过程中,炎性因子的作用非常重要,目前已经证实 IL-8、TNF-α、白三烯 B₄(LTB₄)、C-反应蛋白等炎性因子均参与 COPD 急性加重的过程。瘦素作为一种内源性激素、一种促炎症因子,与 IL-6、TNF-α 相互作用,参与全身炎症过程^[5]。

瘦素在 COPD 急性加重期第一天失去了生理调节,随着其他炎性因子显著升高,血浆瘦素水平与 TNF-

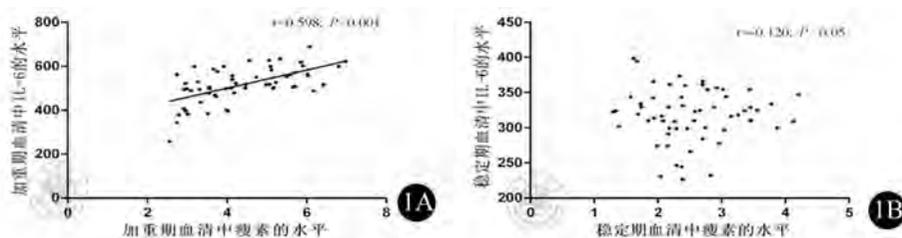


图1 COPD不同时期患者血清瘦素与IL-6的相关性分析

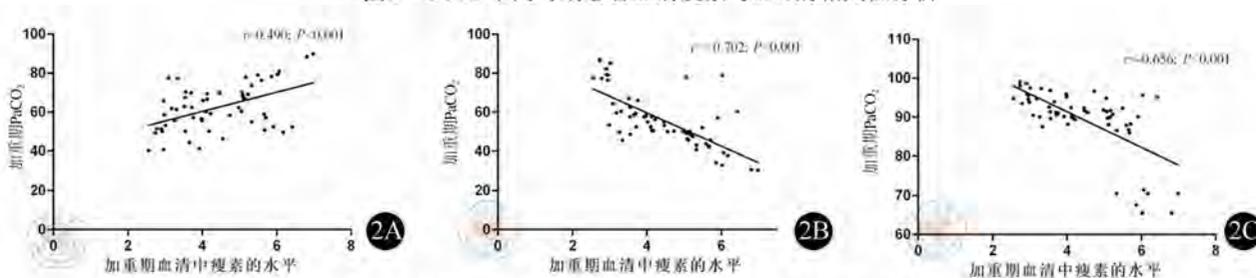


图2 加重期瘦素与PaCO₂、PaO₂、SaO₂的相关性

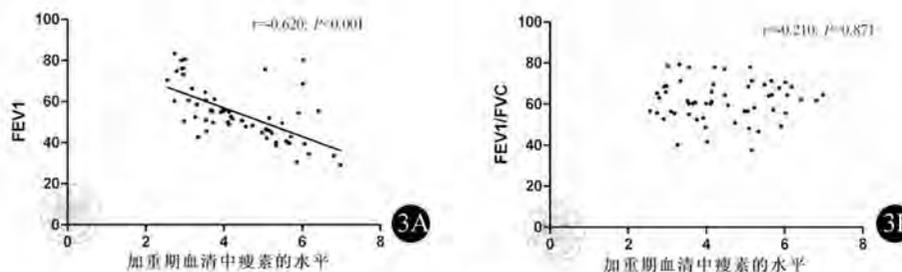


图3 COPD急性加重期血清瘦素水平与FEV₁、FEV₁/FVC的相关性分析

α 、IL-6 等炎性因子成正比,且瘦素水平的改变量与 TNF- α 的改变量之间也存在相关性^[9],说明了瘦素在急性炎症期的代谢紊乱与炎性因子有关。全身炎症反应导致瘦素水平升高,而瘦素水平升高又促进炎症反应,形成恶性循环。

本试验结果中可看出 IL-6、瘦素在 COPD 急性加重期均显著升高,且瘦素与炎性因子 IL-6 有相关性,说明瘦素参与了急性期炎症过程,有理由相信瘦素可能作为一种病情加重炎性标记物。肺组织的慢性炎症可伴随着全身炎症反应,活化的炎症细胞释放各种炎性介质,其炎症反应的程度与该病的严重程度相关。血清中细胞因子和炎性介质可作为一种标记物,检测其血清浓度的变化,有助于 COPD 患者的早期诊断。

营养不良是 COPD 患者常见的临床并发症,是影响 COPD 患者预后的独立危险因素。瘦素由肥胖基因编码、白色脂肪细胞分泌,因此瘦素水平与脂肪含量相关,直接参与患者的营养不良,进而影响患者预后。COPD 患者在病程中体重逐渐减轻,血清瘦素水平与稳定期患者体重呈正相关^[10],严重者可发生恶病质。瘦素可以影响能量的平衡,甚至影响蛋白质、脂肪的吸收及排泄^[11]。COPD 急性加重期时,患者的饮食能量摄入明显下降,而静息能量消耗却明显升高^[12],COPD 急

性加重期骤然升高的瘦素进一步加重患者能量平衡失调,体重随之进一步下降,反复急性发作导致营养不良。患者体力状态差,呼吸肌易疲劳,呼吸肌疲劳是 COPD 患者发生呼吸衰竭的重要环节,而呼吸衰竭是导致 COPD 患者死亡的主要原因。

本试验虽没有做瘦素与 COPD 患者营养状况的探讨,但多篇文献证实,瘦素与患者体重指数 (BMI)、理想体重百分比 (IBW%)、血清白蛋白、上臂中点肌肉周径 (MAMC) 等描述营养状况指标相关。营养不良而导致的体力活动水平下降也是 COPD 患者死亡的重要原因之一,有理由相信瘦素水平对于 COPD 患者预后将有重要意义。

COPD 还具有一定的有遗传易感性,瘦素受体的遗传变异性在 COPD 的发病机制中起重要作用。肺功能在某种程度上受瘦素受体的遗传变异性的影响,有研究发现瘦素受体基因 21SNPs,与肺功能的下降有明显的相关性^[13]。携带瘦素-2584A 等位基因 (LEP-2584A) 的人罹患 COPD 的风险要明显高于其他人^[14]。

综上所述,瘦素在 COPD 发生、发展以及病情的预后中具有极为重要的作用。本实验旨在探讨 COPD 急性加重期时,患者血清瘦素水平的变化,及其对 COPD 患者的症状、病情严重程度的影响,进而了解瘦素在

COPD 患者发病过程中起到的作用及开辟治疗 COPD、改善 COPD 预后的新思路。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病治疗指南(2007年修订版). 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30: 8-17.
- [2] Zhang N, Wang C, Yao W, et al. Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in China: a large population-based survey. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176:753-760.
- [3] Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir*, 2006, 27: 188-207.
- [4] Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbation of COPD: Identification of Biological Clusters and Their Biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011.
- [5] Krommidas G, Kostikas K, Papatheodorou G, et al. Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations: associations with inflammatory biomarkers. *Res Med*, 2010, 104:40-46.
- [6] Vernooij JH, Drummen NE, van Suylen RJ, et al. Enhanced pulmonary leptin expression in patients with severe COPD and asymptomatic smokers. *Thorax*, 2009;26-32.
- [7] Kirwin SM, Bhandari V, Dimatteo D, et al. Leptin enhances lung maturity in the foetal rat. *Pediatr Res*, 2006, 60:200-204.
- [8] Groeben H, Meier S, Brown RH, et al. The effect of leptin on the ventilatory response to hyperoxia. *Exp Lung Res*, 2004, 30:559-570.
- [9] Kythreotis P, Kokkini A, Avgeropoulou E, et al. Plasma leptin and insulin-like growth factor 1 levels during acute exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *BMC Pul Med*, 2009, 9:11.
- [10] Bruno A, Alessi M, Soresi S, et al. Increased leptin/leptin receptor pathway affects systemic and airway inflammation in COPD former smokers. *J Inflamm Res*, 2011, 4:51-59.
- [11] Yu L, Jin W, Zhang X, et al. Leptin and Activity of Tumor Necrosis Factor alpha Relations with Parameters of the Trophologic Status and Digestion in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ter Arkh*, 2011, 83:11-17.
- [12] Creutzberg EC, Wouters EF, Vanderhoven-Augustin IM, et al. Disturbances in Leptin Metabolism are Related to Energy Imbalance during Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162:1239-1245.
- [13] Hamsel NN, Gao L, Rafaels NM, et al. Leptin receptor polymorphisms and function decline in COPD. *Eur Respir J*, 2009, 34:103-110.
- [14] Ye XW, Xiao M, Ye J, et al. The polymorphism-258G/A in leptin and severity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Znt J Immunogenet*, 2011, 38:45-50.

(收稿日期:2012-12-17)

(本文编辑:戚红丹)

迟晓文,张薇.慢性阻塞性肺疾病患者血清瘦素水平的变化及其与 IL-6 的关系[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2013,7(12):5255-5259.

中 华 医 学 会