

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20191464

夜间低氧对慢性阻塞性肺疾病患者血清 IL-6、IL-8 的影响

王永滨, 汤 莺, 张晓兰, 张义宏*

苏州市相城人民医院呼吸科, 苏州 215131

[摘要] **目的:**探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者夜间低氧与全身炎症反应的关系。**方法:**选择中度至极重度 COPD 患者 70 例, 年龄 45~74 岁, 平均(65.41±7.84)岁。按多导睡眠监测结果将研究对象分为低氧组和非低氧组, 均行肺功能和多导睡眠监测、炎症指标检测。比较各组血清 IL-6 及 IL-8 的差异, 分析炎症指标与睡眠呼吸参数的相关性。**结果:**睡眠低氧组 27 例, 低氧率为 38.57%, 低氧组血清 IL-6、IL-8 分别为(14.34±2.76) ng/mL、(68.49±9.65) ng/mL, 明显高于非低氧组的(11.79±1.85) ng/mL、(61.62±8.47) ng/mL(均 $P<0.001$)。经校正年龄、体质指数后, IL-6 与睡眠呼吸相关参数 TS88 正相关($r=0.651, P=0.041$), 与最低 SaO₂ 和平均 SaO₂ 负相关($r=-0.644, P=0.038$ 和 $r=-0.780, P=0.018$); IL-8 与睡眠呼吸相关参数 TS88 正相关($r=0.627, P=0.039$), 与最低 SaO₂ 和平均 SaO₂ 负相关($r=-0.659, P=0.026$ 和 $r=-0.732, P=0.014$)。**结论:**中度至极重度 COPD 患者夜间低氧普遍存在, 低氧组患者全身炎症反应明显增强, 全身炎症反应与夜间低氧相关。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 夜间低氧; 多导睡眠监测; 白细胞介素-6; 白细胞介素-8

[中图分类号] R 563.1 **[文献标志码]** A

Effects of nocturnal hypoxia on serum IL-6 and IL-8 in patients with chronic obstructive pulmonary disease

WANG Yong-bin, TANG Ying, ZHANG Xiao-lan, ZHANG Yi-hong*

Department of Respiration, Suzhou Xiangcheng People's Hospital, Suzhou 215131, Jiangsu, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the association between nocturnal hypoxia and systemic inflammatory response in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Methods:** Seventy moderate to very severe stable COPD patients with an age range of 45-74 years (Average age, [65.41±7.84] years) were included. Patients were divided into nocturnal hypoxia group and non-nocturnal hypoxia group, and lung function, PSG, and inflammatory indicators were performed. The differences of serum IL-6 and IL-8 in each group were compared, the correlation between IL-6 and IL-8 as well as PSG parameters were further evaluated using partial correlation analysis. **Results:** Twenty-seven patients (38.57%) with nocturnal hypoxia were enrolled. Compared with patients without nocturnal hypoxia, serum IL-6 and IL-8 in the hypoxic group ([14.34±2.76] ng/mL and [68.49±9.65] ng/mL, respectively) were significantly higher than those in the non-nocturnal hypoxic group ([11.79±1.85] ng/mL and [61.62±8.47] ng/mL, respectively; $P<0.001$). Additionally, after adjustment for BMI and age, serum IL-6 level showed significant positive correlation with TS88 ($r=0.651, P=0.041$), nevertheless, serum IL-6 level showed significant negative correlation with the lowest SaO₂ and the mean SaO₂ ($r=-0.644, P=0.038$ and $r=-0.780, P=0.018$); serum IL-8 level showed significant positive correlations with TS88 ($r=0.627, P=0.039$), nevertheless, serum IL-6 level showed significant negative correlation with the lowest SaO₂ and the mean SaO₂ ($r=-0.659, P=0.026$ and $r=-0.732, P=0.014$). **Conclusions:** Nocturnal hypoxia generally exists in patients with moderate to very severe stable COPD. Compared with the non-nocturnal hypoxia group, the nocturnal hypoxia group has enhanced systemic inflammatory response, which might be correlated with nocturnal hypoxia.

[Key Words] chronic obstructive pulmonary disease; nocturnal hypoxia; polysomnography; interleukin-6; interleukin-8

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种在人群中十分常

见,并且可预防的疾病,主要原因为暴露于有毒颗粒或刺激性烟雾中,从而导致气道和肺泡异常,主

[收稿日期] 2019-08-22 **[接受日期]** 2019-10-06

[基金项目] 苏州市相城科技发展基金(xj201642). Supported by Suzhou Xiangcheng Science and Technology Development Fund (xj201642).

[作者简介] 王永滨, 硕士, 主治医师. E-mail: wyb.1919@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0512-69571800-3121, E-mail: hhxtm@163.com

要症状为咳嗽、咳痰、胸闷、气喘等持续呼吸道症状,并最终导致气流受限。最新流行病学调查显示,我国40岁以上人群的COPD患病率为13.7%,严重影响患者的生命质量^[1]。COPD以呼吸道症状为主,并且可以引起全身炎症,表现为全身氧化应激反应增强、炎症细胞异常活化、炎症细胞因子浓度异常增高等^[2]。临床上发现很多患者,尤其是重度COPD患者白天无呼吸衰竭,但存在夜间低氧,夜间低氧血症的发生容易被临床医师忽视,部分COPD患者甚至导致夜间猝死。既往研究发现睡眠呼吸暂停患者夜间间断低氧与全身炎症反应有关^[3],本研究探讨COPD患者夜间低氧与全身炎症反应是否存在相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2016年9月~2018年6月在苏州市相城人民医院住院及门诊治疗的稳定期COPD患者共70例,作为研究对象,其中男性51例、女性19例,年龄(65.41±7.84)岁。所有患者均符合中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组2013年制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》中的诊断标准^[4]。所有入组患者均满足下列条件:无中枢性或阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;既往无支气管哮喘、支气管扩张、间质性肺疾病、肺部恶性肿瘤等其他肺部疾病;1个月内无COPD急性加重史;1个月内未进行长期氧疗或夜间氧疗以及应用任何针对夜间低氧药物治疗;无其他严重肝肾、心脑血管等疾病。

本研究经过苏州市相城人民医院伦理委员会批准(2016009),所有入组患者签署书面知情同意。

1.2 肺功能测定 COPD稳定期患者检测常规通气功能后吸入支气管扩张剂硫酸沙丁胺醇200 μg(15 min后),测定FEV1/FVC,FEV1%、FVC占预计值百分比(FVC%)。

1.3 多导睡眠监测 采用Alice-6多导睡眠仪(美国飞利浦伟康公司),睡眠监测时间在7 h以上。监

测:动脉血氧饱和度(SaO₂)、口鼻气流、胸腹运动、脑电图、眼动电图、下颌肌电图、心电图、体位、腿动。有经验的医师对所有患者的睡眠数据进行人工判读。按夜间低氧标准^[5]和多导睡眠监测结果将患者分为低氧组:睡眠中动脉血氧饱和度(SaO₂)≤88%,时间>5 min;其余为非低氧组。

1.4 血清IL-6、IL-8测定 行多导睡眠监测前禁咖啡、浓茶、烟酒24 h以上,多导睡眠监测结束后,晨起清醒5 min内抽取空腹肘静脉血4 mL,3000 r/min离心10 min(离心半径6 cm),分离血清,-70℃保存待测,采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定标本中炎症因子水平(深圳晶美生物技术有限公司)。

1.5 随访 每3个月电话随访1次,观察患者有无急性加重,COPD急性加重的定义是呼吸道症状的急性恶化,导致患者需要医院就诊或附加治疗措施。

1.6 统计学处理 采用SPSS 17.0统计学软件进行数据分析,计量资料中符合正态分布的数据用表示,应用独立样本 t 检验,频数分布用 χ^2 检验;非正态分布数据用中位数[最小值,最大值]表示,行非参数Mann-Whitney秩和检验,相关分析应用Pearson相关,校正之后相关分析应用Partial相关(偏相关)。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 研究对象基本情况 夜间低氧组与非低氧组比较,年龄、BMI、吸烟指数、性别差异均无统计学意义(表1)。

2.2 两组IL-6、IL-8、FEV1/FVC、FEV1%、夜间动脉血氧饱和度<88%时间(TS88)、夜间平均血氧饱和度、最低血氧饱和度比较 低氧组与非低氧组和对对照组比较,FEV1/FVC、FEV1%差异无统计学意义;低氧组与非低氧组比较,最低SaO₂、平均SaO₂降低、TS88增加,有统计学意义(均 $P<0.01$);IL-6、IL-8低氧组较非低氧组升高(均 $P<0.01$);低氧组与非低氧组比较,过去一年急性发作次数增加,有统计学意义($P<0.01$,表2)。

表1 两组间基线资料比较

指标	低氧组(27例)	非低氧组(43例)	统计值	P 值
年龄(岁)	65.02±9.32	66.13±6.54	1.411	0.143
BMI(kg/m ²)	24.28±3.24	23.78±2.17	1.582	0.111
吸烟史(年包)[中位数(范围)]	30(0~50)	27(0~45)	1.638	0.102
性别(男/女)	20/7	31/12	1.143	0.382

BMI:体质指数

表2 两组间炎症指标、睡眠呼吸参数、肺功能比较

指标	低氧组(27例)	非低氧组(43例)	统计值	P值
IL-6(ng/mL)	14.34 ± 2.76	11.79 ± 1.85*	3.987	0.001
IL-8(ng/mL)	68.49 ± 9.65	61.62 ± 8.47*	2.955	0.002
最低 SaO ₂ /%	85.02 ± 2.82	89.22 ± 5.04*	5.652	0.000
平均 SaO ₂ /%	92.82 ± 1.27	96.06 ± 2.67*	4.371	0.000
TS88[<i>min</i> (中位数)]	15(6~35)	2(0~4)*	5.302	0.000
FEV1/FVC/%	52.50 ± 10.43	51.17 ± 12.35	0.401	0.220
FEV1%	42.6 ± 11.48	44.01 ± 12.39	1.875	0.098
过去一年急性发作次数(中位数)	2(0~6)	1(0~3)*	3.674	0.001

SaO₂:动脉血氧饱和度;TS88:夜间 SaO₂<88%的时间;IL-6:白细胞介素-6;IL-8:白细胞介素-8;*与低氧组比较 P<0.01

2.3 血清 IL-6, IL-8 水平与睡眠呼吸参数的相关性 Pearson 相关显示,校正年龄、BMI 之后的偏相关分析 IL-6 与睡眠呼吸相关参数 TS88 正相关 ($r=0.651, P=0.041$),与最低 SaO₂ 和平均 SaO₂ 负相关 ($r=-0.644, P=0.038$ 和 $r=-0.780, P=0.018$);IL-8 与睡眠呼吸相关参数 TS88 正相关 ($r=0.627, P=0.039$),与最低 SaO₂ 和平均 SaO₂ 负相关 ($r=-0.659, P=0.026$ 和 $r=-0.732, P=0.014$);IL-6、IL-8 与过去一年急性发作次数正相关 ($r=0.645, P=0.024$ 和 $r=0.740, P=0.031$)。

3 讨论

COPD 目前是世界第 4 顺位死因,且到 2020 年将会上升至第 3 位。2012 年全球有三百万人死于 COPD,占总死亡人数的 6%,而在 COPD 死亡病例中,睡眠中死亡的患者占 20%^[6],主要与睡眠时出现夜间低氧血症或夜间低氧加重有关,可见 COPD 患者夜间睡眠时的病情变化同样需要关注。COPD 也是一种全身性疾病,可导致全身炎症反应,但导致全身炎症反应的因素目前研究较少,本研究探讨 COPD 患者夜间低氧与全身炎症反应的关系。

COPD 患者主要是以气道炎症为主,同时可导致全身炎症反应增强,炎症过程受细胞因子的调节,研究证实 COPD 患者的外周血及痰液中 IL-6、IL-8 水平明显升高,且与肺功能相关,IL-6 和 IL-8 水平升高,可加快 COPD 患者肺功能的下降速度,同时增加急性发作次数^[7]。

本研究中 COPD 患者睡眠低氧率为 38.57%,与既往研究结果基本一致^[8]。本研究中入组 COPD 患者根据肺功能分级为中度至极重度,其夜间低氧的患病率较高,低氧组与非低氧组相比较,肺功能指标 FEV1/FVC,FEV1% 两组无差异,夜间最低血

氧饱和度、平均血氧饱和度下降,TS88 增多,差异有统计学意义;夜间低氧组与非低氧组相比较,低氧组炎症反应增强,炎症因子 IL-6, IL-8 均升高,差异有统计学意义。本研究中 COPD 患者均为稳定期患者,排除急性加重及全身其他感染导致的炎症,并且两组患者肺功能比较无统计学差异,相关分析发现炎症因子与 TS88 正相关,与最低 SaO₂、平均 SaO₂ 呈负相关,表明 COPD 患者全身 IL-6, IL-8 升高与夜间低氧有关。并且 IL-6 和 IL-8 水平与急性发作次数增多呈正相关,表明炎症水平增高,可增加急性发作次数。但夜间低氧导致 IL-6、IL-8 升高的具体机制还需进一步研究。

目前尚不明确 COPD 患者发生睡眠低氧的确切机制,推测主要原因包括:睡眠期间呼吸中枢驱动减弱、严重气道阻塞、肺气肿、呼吸肌调节功能障碍等^[9]。目前研究认为睡眠期间中枢呼吸控制减弱、气道阻力增加,这些因素对正常人影响不大,基本无临床意义,但对本身存在气道阻塞的 COPD 患者可能产生影响,甚至导致夜间低氧。本研究中,两组患者肺功能无统计学差异,推测夜间血氧饱和度的差异可能与部分 COPD 患者呼吸驱动减弱有关。

目前,对于 COPD 患者的病情评估主要集中于日间症状,对于夜间病情,特别是夜间低氧未引起足够重视。本研究发现,中重度 COPD 患者夜间低氧发生率较高,这种夜间动脉血氧饱和度下降可诱发全身炎症反应,增加急性发作次数。因此,对 COPD 患者的治疗应包括夜间低氧的诊断及治疗。

参考文献

[1] 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*, 2018,391:1706-1711.
- [2] KAŻMIERCZAK M, CIEBIADA M, PEKALA-WOJCIECHOWSKA A, et al. Evaluation of markers of inflammation and oxidative stress in COPD patients with or without cardiovascular comorbidities [J]. *Heart Lung Circ*, 2015,24(8):817-823.
- [3] 罗俊明,张心怡,朱新华. 男性阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清瘦素、食欲素 A、IL-6 及 TNF- α 的水平及意义 [J]. *广东医学*, 2015,36(8):1232-1235.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013,36(4):255-264.
- [5] AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. International Classification of Sleep Disorders [M]. 3rd ed. Darien: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- [6] 王 玮. 睡眠相关低氧血症[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(9):654-656.
- [7] BHOWMIK A, SEEMUNGAL T A, SAPSFORD R J, et al. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations [J]. *Thorax*, 2000,55(2):114-120.
- [8] THOMAS V D, VINOD KUMAR S, GITANJALI B. Predictors of nocturnal oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease in a South Indian population [J]. *J Postgrad Med*, 2002,48(2):101-104.
- [9] CASEY K R, CANTILLO K O, BROWN L K. Sleep-related hypoventilation/ hypoxemic syndromes [J]. *Chest*, 2007,131(6):1936-1948.

[本文编辑] 廖晓瑜, 贾泽军