



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.02.013

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.02.013

· 论著 ·

哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征不同 发作类型患者痰液中炎症因子水平 和肺功能差异及其相关性分析

黄远东 何家富 唐丹丹

【摘要】 目的 探讨哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征 (ACOS) 不同发作类型患者痰液中炎症因子水平和肺功能差异及其相关性。**方法** 根据入组前 1 年急性发作次数, 将 102 例 ACOS 患者分为频繁发作组 (>2 次) 49 例和非频繁发作组 (≤2 次) 53 例。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测两组患者痰液中干扰素 (INF)- γ 、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、白细胞介素 (IL)-4、IL-13 水平, 同时检测其肺功能和呼出气一氧化氮 (FeNO) 水平并进行比较。采用 *Pearson* 相关分析评估 ACOS 患者肺功能指标、FeNO 与痰液中炎症因子、嗜酸性粒细胞的相关性。**结果** 频繁发作组患者第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁)、用力肺活量 (FVC) 及 FEV₁/FVC 均低于非频繁发作组, FeNO、痰液中 INF- γ 、TNF- α 、IL-4、IL-13 水平及嗜酸性粒细胞百分比均明显高于非频繁发作组 ($P < 0.05$)。*Pearson* 相关分析结果显示, ACOS 患者 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 与痰液中 INF- γ 、TNF- α 、IL-4、IL-13 水平均呈负相关, FeNO 与痰液中 INF- γ 、TNF- α 、IL-4、IL-13 水平均呈正相关 ($P < 0.001$)。**结论** ACOS 频繁发作患者诱导痰液中炎症因子水平高于非频繁发作患者, 而肺功能指标较非频繁发作患者更差。ACOS 频繁发作患者肺功能较差可能与自身炎症因子水平过高有关。

【关键词】 哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征; 炎症因子; 干扰素- γ ; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素

哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征 (ACOS) 在临床中较为常见, 给患者及其家庭造成严重的经济负担。ACOS 的病因较为复杂, 如母亲怀孕时父母吸烟、环境暴露 (吸烟、下呼吸道感染、环境污染、职业暴露)、急性感染等^[1]。其临床特征为具有哮喘和慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 的共同特质, 表现为呼吸困难、喘息、慢性咳嗽等^[2]。炎症因子过度分泌导致人体的免疫能力被抑制^[3-4]。既往研究结果表明, 频繁发作与非频繁发作的 ACOS 患者痰液中炎症因子水平存在明显差异^[5]。我们通过比较频繁发作和非频繁发作 ACOS 患者的肺功能、呼出气一氧化氮 (FeNO)、炎症因子、嗜酸性粒细胞水平并分析其相关性, 旨在为其防治提供依据。

对象与方法

1. 对象: 纳入 2015 年 12 月 ~ 2018 年 4 月我院收治的 ACOS 患者 102 例, 所有患者均符合《慢性阻塞性

肺疾病诊治指南 (2013 年修订版)》中关于 ACOS 的诊断标准^[6]。排除标准: (1) 合并其他呼吸系统疾病; (2) 因其他疾病所导致气流受限; (3) 合并心、肝、肾等重要脏器功能障碍或疾病; (4) 存在沟通障碍和 (或) 精神抑郁类疾病。根据入组前 1 年急性发作次数将其分为频繁发作组 (>2 次) 49 例和非频繁发作组 (≤2 次) 53 例, 其中频繁发作组男 31 例, 女 18 例, 年龄 48 ~ 74 岁, 平均年龄 (63.77 ± 10.81) 岁, 平均吸烟量 (38.61 ± 23.50) 包/年, 平均病程 (13.24 ± 7.85) 年; 非频繁发作组男 30 例, 女 23 例, 年龄 46 ~ 75 岁, 平均年龄 (63.58 ± 10.93) 岁, 平均吸烟量 (40.93 ± 18.17) 包/年, 平均病程 (10.87 ± 7.19) 年。两组患者性别构成比、年龄、吸烟量及病程比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经我院伦理委员会审核批准, 所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1) 痰液的诱导和分析: 患者雾化吸入沙丁胺醇 200 μg , 然后雾化吸入 3% 高渗盐水, 雾化器以 2 ml/min 的速度产出直径 1 ~ 5 μm 的微粒, 患者将喷嘴含入口中, 将口部闭合后, 让雾气进入呼吸道, 吸入过程中指

作者单位: 441021 湖北省襄阳市中心医院 湖北文理学院附属医院 呼吸内科

通讯作者: 唐丹丹, E-mail: 13995798118@139.com

导患者进行深呼吸,吸入时间为 10 ~ 15 min,让药液充分到达肺脏内部,当患者感觉有痰时,让其深吸气后用力将痰液咳至培养皿中,将痰液黏稠的部分取出,用生理盐水洗涤,洗涤后在低倍镜视野下观察痰液样本,WBC 计数 ≥ 25 个、上皮细胞计数 ≥ 10 个为达标样本,随后将达标痰液样本放入痰前处理液中,于 4 °C 下以 2 000 r/min 离心 20 min,随后抽取表面液体置于 -70 °C 冰箱中保存备用。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测所有患者痰液上清液中干扰素 (INF)- γ 、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、白细胞介素 (IL)-4、IL-13 水平。

(2) 肺功能检测:采用肺功能检测仪对所有患者的肺功能进行检测,检测指标包括第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁)、用力肺活量 (FVC) 及 FEV₁/FVC。

(3) FeNO 水平检测:采用纳库伦呼气分析仪检测患者 FeNO 水平,患者吸入无一氧化氮 (NO) 的气体达到肺部总量后将气体呼出体外,呼出时气流速度为 50 ml/s,呼气达到稳定的平台期后测量 NO 水平。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数表示,两组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者肺功能及 FeNO 水平比较:频繁发作组患者 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC% 均低于非频繁发作

组,FeNO 水平高于非频繁发作组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2. 两组患者痰液中炎症因子水平及嗜酸性粒细胞百分比比较:频繁发作组患者痰液中 INF- γ 、TNF- α 、IL-4、IL-13 水平及嗜酸性粒细胞百分比均高于非频繁发作组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

3. ACOS 患者肺功能指标、FeNO 与痰液中炎症因子、嗜酸性粒细胞的相关性分析结果:Pearson 相关分析结果显示,ACOS 患者 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 与痰液中 INF- γ 、TNF- α 、IL-4、IL-13 水平均呈负相关,FeNO 与痰液中 INF- γ 、TNF- α 、IL-4、IL-13 水平均呈正相关 ($P < 0.001$)。见表 3。

讨 论

ACOS 的临床特点包括:中性粒细胞介导的炎症反应、肺功能下降、使用药物后不敏感等^[7]。有学者认为,ACOS 的发病是在哮喘的基础上诱发 COPD,或是因气道不完全可逆性阻塞所致^[8]。ACOS 的发病率随年龄增长而升高。随着年龄的增长,机体功能衰退,肺功能降低,且缺乏锻炼更易发生 ACOS^[9]。气道炎症是 COPD 的重要特征,炎症因子可使人体气道出现痉挛和结构上的改变,肺功能检查是呼吸系统疾病中必要的检查之一,可对呼吸道的通畅程度、气道病变、疾病的严重程度进行判定^[10]。因此,对 ACOS 患者进行痰液检查可判断其在患者频繁发作机制中的作用,肺功能检测可判定患者自身疾病情况^[11]。

表 1 两组患者肺功能及 FeNO 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FVC (%)	FEV ₁ (%)	FEV ₁ /FVC (%)	FeNO (ppb)
频繁发作组	49	45.97 ± 10.39	49.18 ± 10.65	57.38 ± 10.00	53.31 ± 16.66
非频繁发作组	53	57.71 ± 9.79	62.18 ± 9.80	67.77 ± 13.01	25.25 ± 7.97
<i>t</i> 值		5.875	6.420	4.495	10.981
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 两组患者痰液中炎症因子水平及嗜酸性粒细胞百分比比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	INF- γ ($\mu\text{g/L}$)	TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	IL-4 ($\mu\text{g/L}$)	IL-13 ($\mu\text{g/L}$)	嗜酸性粒细胞百分比 (%)
频繁发作组	49	21.92 ± 7.13	9.33 ± 3.00	120.27 ± 30.98	98.30 ± 27.67	33.52 ± 10.32
非频繁发作组	53	15.23 ± 4.01	6.42 ± 2.10	87.74 ± 20.44	63.72 ± 17.53	26.09 ± 7.63
<i>t</i> 值		5.897	5.710	6.304	7.599	4.156
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001

表 3 ACOS 患者肺功能指标、FeNO 与痰液中炎症因子、嗜酸性粒细胞的相关性分析结果

指标	INF- γ		TNF- α		IL-4		IL-13		嗜酸性粒细胞	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
FVC	-0.495	<0.001	-0.413	<0.001	-0.417	<0.001	-0.462	<0.001	-0.482	<0.001
FEV ₁	-0.430	<0.001	-0.478	<0.001	-0.441	<0.001	-0.464	<0.001	-0.457	<0.001
FEV ₁ /FVC	-0.460	<0.001	-0.446	<0.001	-0.404	<0.001	-0.495	<0.001	-0.438	<0.001
FeNO	0.427	<0.001	0.446	<0.001	0.410	<0.001	0.472	<0.001	0.470	<0.001

本研究结果显示,频繁发作组患者痰液中 $\text{INF-}\gamma$ 、 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-4 、 IL-13 水平及嗜酸性粒细胞百分比均高于非频繁发作组,表明频繁发作组患者肺部炎症反应程度高于非频繁发作组,而嗜酸性粒细胞百分比过高表明频繁发作组患者存在呼吸道过敏现象^[12]。Pearson 相关分析结果显示,ACOS 患者 FVC 、 FEV_1 、 FEV_1/FVC 与痰液上清液中 $\text{INF-}\gamma$ 、 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-4 、 IL-13 水平均呈负相关,表明 ACOS 患者炎症因子水平越高,其肺功能越差,而 FeNO 与痰液上清液中 $\text{INF-}\gamma$ 、 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-4 、 IL-13 水平均呈正相关,表明 ACOS 患者痰液中炎症因子水平越高, FeNO 水平越高。梅湛强等^[13]的研究结果表明,哮喘患者痰液炎症因子水平与 FeNO 、气流阻塞程度均呈正相关。孙世民等^[14]的研究结果表明, COPD 患者炎症因子水平与肺功能指标存在相关性。 $\text{TNF-}\alpha$ 是单核巨噬细胞来源的细胞因子,是临床中极为重要的致炎因子, $\text{TNF-}\alpha$ 可导致人体中性粒细胞、巨噬细胞、单核细胞活化,从而使气道黏膜蛋白高表达。 $\text{INF-}\gamma$ 是人体 CD4^+ T 淋巴细胞和 CD8^+ T 淋巴细胞产生的炎症因子,在气道炎症和宿主病毒防御中具有关键作用。本研究中频繁发作组患者痰液上清液中 $\text{INF-}\gamma$ 水平高于非频繁发作组,提示 $\text{INF-}\gamma$ 与 ACOS 患者病情的频繁发作可能呈正相关。 IL-4 对人体淋巴细胞的迁移具有一定作用, IL-13 则具有控制炎症反应和促进细胞活化等作用。本研究中,频繁发作组患者痰液中 IL-4 、 IL-13 水平均高于非频繁发作组,提示频繁发作组患者气道和肺组织炎症反应较严重,其因疾病反复发作导致支气管壁增厚,黏膜水肿不能缓解,炎症对肺部侵袭较重,最终导致肺功能受损。

综上所述,ACOS 频繁发作患者诱导痰液中炎症因子水平高于非频繁发作患者,而肺功能指标较非频繁发作患者更差,可能原因为炎症因子对人体气道造成损害,进而损害其肺功能,并且可能与 ACOS 患者频繁发作具有一定关系,有待进一步研究证实。

参 考 文 献

- [1] Ding B, Marco DB, Niklas K, et al. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome in the urban Chinese population: prevalence and disease burden using the 2010, 2012, and 2013 China National Health and Wellness Surveys [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016, 11(1):1139-1150.
- [2] 方佳,肖翔,李瑞金,等. 噻托溴铵联合福莫特罗/布地奈德治疗哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征的疗效分析[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(3):203-204.
- [3] Araújo D, Padrão E, Morais-Almeida M, et al. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome-Literature Review and Contributions Towards a Portuguese Consensus [J]. Rev Port Pneumol, 2017, 23(2):90-99.
- [4] 黄晓梅,贺云鹏,许元文. 慢性阻塞性肺疾病-哮喘重叠综合征和 COPD 患者临床特征的差异性 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(15):2491-2494.
- [5] Yeh JJ, Wei YF, Lin CL, et al. Association of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome with coronary artery disease, cardiac dysrhythmia and heart failure: a population-based retrospective cohort study [J]. BMJ Open, 2017, 7(10):1-9.
- [6] 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.
- [7] AlSallakh MA, Rodgers SE, Lyons RA, et al. Identifying patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome using latent class analysis of electronic health record data: a study protocol [J]. NPJ Prim Care Respir Med, 2018, 28(1):22.
- [8] 陆帅,孙珍贵,秦立龙,等. 慢性阻塞性肺疾病频繁发作患者常见表型临床特征及痰炎症因子分析 [J]. 中国综合临床, 2018, 34(5):429-434.
- [9] Netto ACMG, Reis TGD, Matheus CF, et al. Prevalence of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOSS) in elderly patients [J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 137(2):AB3.
- [10] 陈石,李磊,吴刚,等. 吸入激素联合噻托溴铵治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征的临床疗效评价 [J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(10):1856-1860.
- [11] 刘凌云,曾勉,左万里,等. 诱导痰嗜酸性粒细胞检测在支气管哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征中的应用 [J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(2):91-94.
- [12] 罗炜,杨超培,王慧,等. 诱导痰 MUC5AC 在嗜酸性粒细胞性支气管炎和支气管哮喘患者中的差异分析 [J]. 重庆医学, 2016, 45(11):1560-1562.
- [13] 梅湛强,胡少枝,罗志杨. 哮喘患者 FeNO 水平的影响因素及与气流阻塞的关系 [J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(6):1040-1042.
- [14] 孙世民,张珠,王云雀. COPD 急性加重期和稳定期血清炎症因子水平及其与肺功能的关系 [J]. 中国全科医学, 2014, 17(24):2790-2793.

(收稿日期:2019-03-01)

(本文编辑:周三凤)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床内科杂志》2020 年重点内容安排

第一期 血栓与止血

第二期 肺部肿瘤的诊治进展

第三期 肿瘤相关性肾病

第四期 药物相关性消化系统损害或疾病

第五期 骨质疏松症的诊治进展

第六期 乙型肝炎的规范诊治和管理

第七期 脑小血管病的诊治进展

第八期 心力衰竭的诊治进展

第九期 肥胖及其慢性并发症的防治

第十期 肺部肉芽肿性疾病

第十一期 疑难肝病的诊治进展

第十二期 心房颤动的诊治进展