

慢性阻塞性肺疾病患者血清 IL-13、TGF- α 浓度变化及其肺功能相关性研究

杨秀娜¹, 杨梅², 刘新会¹, 郭春阳¹

1. 河北省石家庄市第三医院, 河北 石家庄 050011; 2. 石家庄市急救中心

摘要: **目的** 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者血清 IL-13、TGF- α 与肺功能的关系。**方法** 收集 2008 年 10 月-2013 年 3 月石家庄市第三医院收治的慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者 45 例为 AECOPD 组, 治疗后其症状明显缓解处于 COPD 稳定期设定为 COPD 组。另选择同期健康体检者 45 例为正常对照组。应用 ELISA 法测定各组血清 IL-13、TGF- α 的浓度, 并进行肺功能检查。**结果** AECOPD 组患者的血清 IL-13 浓度(40.6 ± 8.7 pg/ml)、TGF- α 浓度(52.6 ± 9.4 pg/ml)均较 COPD 组(22.8 ± 4.6 pg/ml、 34.2 ± 8.5 pg/ml)和正常对照组(6.3 ± 1.9 pg/ml、 20.6 ± 7.5 pg/ml)的表达明显增高(均 $P < 0.05$), 血清 IL-13、TGF- α 浓度在 COPD 组患者中的表达较正常对照组明显升高($P < 0.05$); AECOPD 组患者的肺功能指标 FEV1($45.9 \pm 8.7\%$)、FEV1/FVC($44.5 \pm 10.7\%$)均较 COPD 组($58.6 \pm 10.2\%$ 、 $68.3 \pm 8.6\%$)和正常对照组($88.7 \pm 8.3\%$ 、 $85.2 \pm 10.6\%$)明显下降($P < 0.05$), COPD 组患者 FEV1、FEV1/FVC 均显著低于正常对照组($P < 0.05$)。AECOPD 组、COPD 组患者血清 IL-13、TGF- α 浓度与肺功能指标中的 FEV1%、FEV1/FVC 均呈负相关($P < 0.05$)。**结论** TGF- α 和 IL-13 可能参与 COPD 的发病机制, 两者的血清浓度检测更可作为判断 COPD 病情严重程度变化的参考指标, 且两者浓度变化与患者肺功能下降密切相关。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 肿瘤坏死因子- α ; 白介素-13; 肺功能

中图分类号: R563 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2017)01-0092-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2017.01.029

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是呼吸系统常见慢性疾病之一, 无特效治疗手段, 严重者可发展为慢性阻塞性肺气肿、肺源性心脏病和肺功能进行性减退、呼吸衰竭等。近年来其发病率和病死率逐年上升, 对患者的生命和生活质量产生严重威胁。目前对 COPD 的发病机制的研究尚存在较多空白区域, 多数研究报道均认同细胞因子在 COPD 反复发作、恶化的病理发展过程中具有重要作用。其中肿瘤坏死因子(TGF- α)和白

介素-13(IL-13)与 COPD 气道炎症和肺功能损害的关系及其所起的作用已引起人们的重视^[1-2]。本研究通过分析 COPD 患者血清 IL-13、TGF- α 与其病情和肺功能的相关性, 旨在探讨二者在 COPD 病理发生进展过程中的作用机制及其对肺功能的作用。

1 对象与方法

1.1 对象 收集 2008 年 10 月-2013 年 3 月河北省石家庄市第三医院收治的 COPD 患者 45 例, 入选标准均符合中华医学会呼吸病学分会制定的 COPD 诊治指

作者简介: 杨秀娜(1973-), 女, 河北省石家庄人, 本科学历, 副主任医师, 主要从事呼吸内科工作。

础理论的掌握程度、护理带教等息息相关; 消毒隔离是防止院感、避免医源性污染的关键环节, 这些都是护理管理工作的重中之重, 这两方面的不足主要与病儿数量较多、周转速度过快、长期不良工作习惯等因素有关。因此护理质量考核体系只能是护理管理工作中重要的一个环节, 不能代替护士素质培养、科室人文环境建立、基础带教等核心内容, 不能用以考核代管理、以惩罚代提高的简单、粗放管理^[4], 重视护理工作的细节管理, 体贴关爱护士日常身心健康, 激发临床一线护士的主观能动性, 让护士们自觉、自愿的遵守科室规章制度^[5], 提高管理的效益是护理管理者今后不断努力

的方向。

参考文献

- [1] 孙芙蓉. 绩效考核在护理质量控制中的应用[J]. 齐鲁护理杂志, 2011, 17(27): 104-105.
- [2] 李清, 何燕, 全春花. 护理绩效考核体系持续改进初探[J]. 重庆医学, 2013, 42(24): 2947-2948.
- [3] 李秀云, 朱秀琴. 医院护理绩效考核体系改进的探讨[J]. 中华医院管理杂志, 2012, 28(5): 375-377.
- [4] 文先梅. 护理人员绩效工资分配与考核体系的建立与实施[J]. 医学信息, 2014, 27(1): 311.
- [5] 冯亚宾, 焦丽, 张晓峰. 临床护士绩效考核的构建与效果评价[J]. 河北医药, 2014, 36(8): 1270-1271.

收稿日期: 2016-08-15

南^[3],排除近期应用明显影响免疫系统药物者、合并风湿性疾病或自身免疫性疾病、恶性肿瘤、其他部位炎症性疾病及严重的其他系统疾病者。其中男 31 例,女 14 例;年龄 50~74(59.8±4.7)岁;入院时均处于慢性阻塞性肺疾病急性加重期(exacerbations of COPD, AE-COPD)设定为 AECOPD 组,治疗后其症状均明显缓解处于 COPD 稳定期设定为 COPD 组。另选择与入选 COPD 患者年龄、性别匹配的体检者 45 例为正常对照组,均为健康者,肺功能检查正常。

1.2 方法

1.2.1 血清 IL-13、TGF-α 检测 AECOPD 组患者于入院第 1 d 采集清晨空腹静脉血 5 ml,同一患者经过治疗达到 COPD 稳定期标准后采集清晨空腹静脉血 5 ml,正常对照组于体检时采集清晨空腹静脉血 5 ml。分离血清,采用 ELISA 法测定研究对象血清 IL-13、TGF-α 浓度,人 IL-13、人 TGF-α ELISA 试剂盒(美国 R&D 公司)购自上海活乐生物科技有限公司,检测过程由专人操作并质控,严格按说明书操作。

1.2.2 肺功能检测 采用德国 JAEGER MS-CS 肺功能仪对各组进行肺功能测定,检测的内容含有:FEV1(第 1 s 用力呼气容积)、FEV1%(第 1 s 用力呼气容积/预计值×100%)、FVC(用力肺活量)、FEV1/FVC(第 1 s 用力呼气容积/用力肺活量)。AECOPD 组患者在就诊 24 h 内进行检测,同一患者经过治疗达到 COPD 稳定期标准后重复进行检测,正常对照组于体检时进行检测。

1.3 统计学分析 所有数据资料均输入 SPSS 15.0 软件进行分析。计量资料比较采用方差分析,组间比较采用 *t* 检验。各指标之间相关性应用 Pearson 相关分析。

2 结果

2.1 各组血清 IL-13、TGF-α 浓度和肺功能指标比较

AECOPD 组患者的血清 IL-13 浓度[(40.6±8.7) pg/ml]、TGF-α 浓度[(52.6±9.4) pg/ml]均较 COPD 组[(22.8±4.6) pg/ml、(34.2±8.5) pg/ml]和正常对照组[(6.3±1.9) pg/ml、(20.6±7.5) pg/ml]的表达明显增高(均 *P*<0.05),血清 IL-13、TGF-α 浓度在 COPD 组患者中的表达较正常对照组明显升高(*P*<0.05);AECOPD 组患者的肺功能指标 FEV1[(45.9±8.7)%]、FEV1/FVC[(44.5±10.7)%]均较 COPD 组[(58.6±10.2)%、(68.3±8.6)%]和正常对照组[(88.7±8.3)%、(85.2±10.6)%]明显下降(*P*<0.05),COPD 组患者 FEV1、FEV1/FVC 均显著低于正

常对照组(*P*<0.05),见表 1。

表 1 各组血清 IL-13、TGF-α 浓度和肺功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-13(pg/ml)	TGF-α(pg/ml)	FEV1(%)	FEV1/FVC(%)
AECOPD 组	45	40.6±8.7 ^{ab}	52.6±9.4 ^{ab}	45.9±8.7 ^{ab}	44.5±10.7 ^{ab}
COPD 组	45	22.8±4.6 ^a	34.2±8.5 ^a	58.6±10.2 ^a	68.3±8.6 ^a
正常对照组	45	6.3±1.9	20.6±7.5	88.7±8.3	85.2±10.6
<i>F</i> 值		7.64	7.09	6.96	7.15
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:ns 正常对照组,a *P*<0.05;ns COPD 组,b *P*<0.05。

2.2 血清 IL-13、TGF-α 浓度与肺功能指标之间的关系 AECOPD 组和 COPD 组中,血清 IL-13、TGF-α 浓度表达与肺功能指标中的 FEV1%、FEV1/FVC 检测水平均呈负相关性(*P*<0.05),见表 2。

表 2 AECOPD 组、COPD 组血清 IL-13、TGF-α 浓度与肺功能指标之间的关系分析

组别	FEV1	FEV1/FVC
AECOPD 组		
IL-13	<i>r</i> =-0.517 ^a	<i>r</i> =-0.478 ^a
TGF-α	<i>r</i> =-0.431 ^a	<i>r</i> =-0.397 ^a
COPD 组		
IL-13	<i>r</i> =-0.529 ^a	<i>r</i> =-0.508 ^a
TGF-α	<i>r</i> =-0.416 ^a	<i>r</i> =-0.439 ^a

注:a 表示 *P*<0.05。

3 讨论

COPD 的气流受限特征是一个不完全可逆且进行性发展的过程,COPD 具有气流受限、呈不完全可逆和进行性发展的特征。虽然目前对其发病机制了解不清楚,但气道慢性炎症反应已被确定是 COPD 的发病机制之一,同时目前认为气道炎症反应中细胞因子水平的异常对病情不断演变、发展有着极为重要的作用^[4-5]。因此,深入探讨细胞因子在气道慢性炎症反应中所起的作用及其对 COPD 病情演变的影响,将为 COPD 的治疗提供新的思路和方向^[6-7]。

TGF-α 是具有多种免疫功能的多显性多肽调节因子,是机体免疫防御、炎症损伤、休克等发病的重要介质,主要由单核细胞和巨噬细胞分泌产生,能促进炎症细胞趋化和活化,并可作用血管内皮细胞,诱发 IL-1、IL-6、IL-2 等其他细胞因子的释放,从而参与 COPD 气道结构的重塑及气道炎症反应^[8-9]。IL-13 是一种由激活后 CD4⁺Th2 细胞分泌产生的细胞因子,目前发现其具有多种生物学活性。研究发现 IL-13 可能参与了 COPD 病理发生发展过程,其作用机制推测是:IL-13 结合特异性受体后,激活核内信号转导,从而引发一系列的生物学作用,引发肺容积增大、支气管

杯状细胞分泌增多、气道管壁及其周边组织的炎症反应;还可对呼吸道上皮细胞产生直接作用,引发气道高反应性、嗜酸性粒细胞性炎症、IgE 升高、激活单核细胞调节 TGF- α 和气道上皮纤维化等等^[10-11]。本研究结果发现,AECOPD 组患者的血清 IL-13 浓度(40.6 ± 8.7 pg/ml)、TGF- α 浓度(52.6 ± 9.4 pg/ml)均较 COPD 组(22.8 ± 4.6 pg/ml、 34.2 ± 8.5 pg/ml)和正常对照组(6.3 ± 1.9 pg/ml、 20.6 ± 7.5 pg/ml)的表达明显增高(均 $P < 0.05$),说明在 COPD 急性加重期,由于存在肺部感染导致炎症细胞大量激活,更多炎症细胞(包括嗜酸性粒细胞)浸润,参与气道管壁及其周边组织的炎症反应。大量中性粒凋亡细胞清除吞噬,细胞发生凋亡后,释放出大量多肽调节因子 TGF- α ,而激活的嗜酸性粒细胞大量释放 IL-13,致使炎症气道反应加重,气道和肺组织直接受到损伤^[12-13]。说明 TGF- α 和 IL-13 两种细胞因子均参与了 COPD 病理发展过程中,在其急性加重期呼吸道炎症反应加重及气道结构重塑的过程中发挥作用。本组研究结果还发现,经过一段时间治疗后,COPD 稳定期患者的血清 TGF- α 和 IL-13 浓度出现显著下降,不过仍然显著高于正常对照组的浓度,这表明血清 TGF- α 和 IL-13 的浓度检测可作为判断 COPD 病情严重程度变化的参考指标,同时也说明稳定期 COPD 患者仍存在一定程度的气道炎症反应,血清 TGF- α 和 IL-13 的浓度仍明显高于健康体检者,这也为临床医师制定对 COPD 稳定期患者的进一步诊疗巩固手段提供了一些理论指导。

肺功能检查是临床确诊 COPD 的关键检查,对确定患者是否存在不完全可逆性气流受限及评价其患者病情进展情况等具有重要临床参考价值。本研究结果显示,AECOPD 组患者的肺功能指标 FEV1($45.9 \pm 8.7\%$)、FEV1/FVC($44.5 \pm 10.7\%$)均较 COPD 组($58.6 \pm 10.2\%$ 、 $68.3 \pm 8.6\%$)和正常对照组($88.7 \pm 8.3\%$ 、 $85.2 \pm 10.6\%$)明显下降($P < 0.05$),COPD 组患者 FEV1、FEV1/FVC 均显著低于正常对照组($P < 0.05$)。这也验证了肺功能检查对临床评估患者病情进展的临床价值。本研究着重分析了 CDPD 稳定期和急性加重期患者血清 TGF- α 和 IL-13 浓度变化与患者肺功能的关系,结果显示 AECOPD 组、COPD 组患者血清 IL-13、TGF- α 浓度与肺功能指标中的 FEV1%、FEV1/FVC 均呈负相关($P < 0.05$)。说明血清 IL-13、TGF- α 浓度表达变化不仅与 COPD 患者的呼吸道炎症反应程度存在紧密联系,与其气流受限程度一样关系密切,推测 TGF- α 和 IL-13 不仅可能参与 COPD 的

发病机制,更可能在 COPD 患者肺功能下降过程中发挥重要作用。推测 TGF- α 和 IL-13 被大量释放出来后,加重呼吸道炎症反应以及气流受限程度,继而肺功能进一步下降,而肺功能的下降又反过来促进两种细胞因子的释放,形成恶性循环,进而加重 COPD 患者病情进展。因此,如何阻断炎症反应,对抗细胞因子的释放和作用有望成为治疗 COPD 患者的新途径。

综上所述,本研究结果提示 TGF- α 和 IL-13 不仅可能参与 COPD 的发病机制,两者的血清浓度检测更可作为判断 COPD 病情严重程度变化的参考指标,且两者浓度变化与患者肺功能下降密切相关,但两者在 COPD 患者的炎症反应中的具体作用及其影响患者肺功能的机理等还需要进一步的探究。

参考文献

- [1] Snell N, Newbold P. The clinical utility of biomarkers in asthma and COPD[J]. Curr Opin Pharmacol, 2008, 8(3): 222.
- [2] Amer MS, W alhba HM, Ashmawi SS, et al. Proinflammatory cytokines in Egyptian elderly with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lung India, 2010, 27(4): 225-229.
- [3] 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(2007 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(1): 8-15.
- [4] Agusti A, Faner R. Systemic inflammation and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Proc Am Thorac Soc, 2012, 9(2): 43-46.
- [5] Rovina N, Dima E, Gerassimou C, et al. Interleukin-18 in induced sputum; association with lung function in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Respir Med, 2009, 103(7): 1056-1062.
- [6] 赵修斌, 曾亚, 肖云武. 慢性阻塞性肺疾病患者血中炎症因子变化与呼吸功能的相关性研究[J]. 实用预防医学, 2007, 8(1): 86-88.
- [7] 赵亚丽, 杨振汉, 向华国, 等. 白介素-6 与慢性阻塞性肺疾病患者营养不良关系的研究[J]. 实用预防医学, 2010, 17(1): 93, 183.
- [8] Safir H, Mortaz E, Janse WT, et al. IL-8 production by macrophages is synergistically enhanced when cigarette smoke is combined with TNF- α [J]. Biochem Pharmacol, 2010, 79(5): 698-705.
- [9] 龙仕居, 陈忠仁. 慢性阻塞性肺疾病患者急性加重期与缓解期痰液及血清 IL-6、IL-8、TNF- α 表达水平的差异及其临床意义[J]. 重庆医学, 2012, 41(19): 1970-1972.
- [10] Sethi S. Molecular diagnosis of respiratory tract infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(Suppl 4): 290-295.
- [11] Yf L, Yu Y, Lu ZF. Serum levels of IL-13 and TNF- α in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2010, 12(4): 275-277.
- [12] Mathew JL, Patwari AK, Gupta P, et al. Acute respiratory infection and pneumonia in India: a systematic review of literature for advocacy and action; UNICEF-PHF1 series on newborn and child health, India[J]. Indian Pediatr, 2011, 48(3): 191-218.
- [13] Kersul AL, Iglesias A, Rlos A, et al. Molecular mechanisms of inflammation during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Arch Bronconeumol, 2011, 47(4): 176-183.