

不同临床分期慢性阻塞性肺疾病患者血清炎症因子及基质金属蛋白酶水平变化

郑琴, 洪庆, 周海, 唐平, 常晶, 陈风华

上海市杨浦区市东医院, 上海 200082

摘要: **目的** 本研究对慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者血清炎症因子及基质金属蛋白酶水平变化进行分析,为临床治疗提供参考。**方法** 选取本院 2015 年 1 月-2016 年 1 月期间诊治的 COPD 患者 60 例进行研究,测定不同临床分期 COPD 患者血清炎症因子白细胞介素 1 β 、2、6(IL-1 β 、IL-2、IL-6)和基质金属蛋白酶 2、9(MMP-2、MMP-9)及基质金属蛋白酶抑制剂 1、2(TIMP-1、TIMP-2)及脑钠肽(BNP)和血清胱抑素(CysC)水平变化。以本院同期健康体检者 60 例为对照组。

结果 COPD 患者血清中 IL-1 β 、IL-2、MMP-2、MMP-9、TIMP-1、TIMP-2 和 CysC 蛋白水平明显高于对照组($P < 0.05$),且随着 COPD 患者临床分期的增加,上述蛋白的水平明显升高($P < 0.05$),而 BNP 和 IL-6 在各组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** COPD 患者血清炎症因子及基质金属蛋白酶水平变化与临床分期有关。

关键词: 慢性阻塞性肺病;基质金属蛋白酶;抑制剂;临床分期

中图分类号: R563 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2017)06-0747-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2017.06.032

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是临床上表现为气流受限为特征的肺部疾病,严重影响患者的生活质量。目前关于 COPD 的发病机制尚不明确,但有证据显示其可能与体内的炎症反应过度活化有关^[1-2]。白细胞介素(interleukin, IL)是细胞内炎症反应的最主要介质,也是多种肺部疾病发生及发展的关键细胞因子^[3-4];基质金属蛋白酶及其抑制剂参与了肺部组织的重构,也与肺组织病变过程密切相关^[5]。本研究对 COPD 患者血清炎症因子及基质金属蛋白酶水平变化及其与临床分期的相关性进行分析,为临床诊治提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象 以本院 2015 年 1 月-2016 年 1 月期间诊治的 60 例 COPD 患者作为病例组。其中男 35 例,女 25 例,年龄 50~80 岁,平均(64.7 \pm 14.9)岁。所有患者均符合中华医学会制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》(2013 年版)中关于 COPD 的诊断标准,其中 I 期患者 6 例,II 期患者 8 例,III 期患者 21 例,IV 期患者 25 例。采用系统抽样法选取本院同期健康体检者 60 例设为对照组,其中男 35 例,女 25 例,年龄 51~80 岁,平均(63.9 \pm 15.3)岁。对照组和 COPD 组研究对象在性别比例、平均年龄等一般资料方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究中所有患者均知情并签署

知情同意书,并经医院伦理委员会批准。

1.2 试剂及来源 IL-1 β 蛋白检测试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司;IL-2 蛋白检测试剂盒购自 Abcam 公司;IL-6 蛋白检测试剂盒购自碧云天生物技术有限公司;基质金属蛋白酶 2(metalloproteinase2, MMP-2)蛋白检测试剂盒购自 Omega 公司;MMP-9 蛋白检测试剂盒购自罗氏公司;基质金属蛋白酶抑制剂 1(the inhibitor of metalloproteinase1, TIMP-1)蛋白检测试剂盒购自 Santa Cruz 公司;TIMP-2 蛋白检测试剂盒购自 Elab Sciences 公司;脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)及血清胱抑素(cystatin C, CysC)蛋白检测试剂盒购自罗氏公司。

1.3 方法 抽取所有研究对象空腹静脉血,低速离心,分离上层血清保存于-80℃冰箱,待用。白细胞介素、基质金属蛋白酶及其抑制剂、BNP 和 CysC 水平检测均采用 ELISA 法进行,所有操作均按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计分析 数据统计采用 SPSS19.0 统计软件完成,计量资料用平均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用 t 检验,多组比较采用单因素方差分析,总体比较有差异再采用 LSD 法进行两两比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同临床分期的 COPD 患者白细胞介素水平分析 COPD 患者血清中白细胞介素 IL-1 β 和 IL-2 水平显著高于对照组($P < 0.05$);不同临床分期的 COPD

作者简介: 郑琴(1969-),女,硕士,副主任医师,研究方向:慢性阻塞性肺病。

通信作者: 陈风华, E-mail: huhuyyhh@163.com。

患者上述血清白细胞介素水平差异有统计学意义($P<0.05$),且随着临床分期的增加,水平逐渐升高($P<0.05$),而 IL-6 蛋白在各组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 不同临床分期的 COPD 患者白细胞介素水平分析($\bar{x}\pm s$)

组别代号	组别	分期	例数	IL-1 β / β -actin	IL-2/ β -actin	IL-6/ β -actin
1	对照组	-	60	0.22 \pm 0.04	0.26 \pm 0.05	0.25 \pm 0.07
2	病例组	总计	60	0.42 \pm 0.09	0.39 \pm 0.07	0.27 \pm 0.06
3		I 期	6	0.25 \pm 0.05	0.30 \pm 0.04	0.25 \pm 0.06
4		II 期	8	0.33 \pm 0.07	0.35 \pm 0.07	0.28 \pm 0.07
5		III 期	21	0.41 \pm 0.06	0.40 \pm 0.05	0.26 \pm 0.05
6		IV 期	25	0.48 \pm 0.08	0.44 \pm 0.06	0.29 \pm 0.06
统计学比较	t_{1-2} 值			15.73	11.71	1.680
	P_{1-2} 值			<0.001	<0.001	0.096
	F_{3-6} 值			22.40	29.36	1.410
	P_{3-6} 值			<0.001	<0.001	0.249

2.2 不同临床分期的 COPD 患者基质金属蛋白酶水平分析 COPD 患者血清中 MMP-2 和 MMP-9 水平明显高于对照组($P<0.05$);不同临床分期的 COPD 患者血清中的 MMP-2 和 MMP-9 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同临床分期的 COPD 患者基质金属蛋白酶水平分析($\bar{x}\pm s$)

组别代号	组别	分期	例数	MMP-2/ β -actin	MMP-9/ β -actin
1	对照组	-	60	0.18 \pm 0.03	0.21 \pm 0.04
2	病例组	总计	60	0.33 \pm 0.06	0.42 \pm 0.08
3		I 期	6	0.23 \pm 0.04	0.31 \pm 0.06
4		II 期	8	0.30 \pm 0.08	0.38 \pm 0.08
5		III 期	21	0.37 \pm 0.07	0.43 \pm 0.07
6		IV 期	25	0.46 \pm 0.09	0.49 \pm 0.09
统计学比较	t_{1-2} 值			16.58	22.13
	P_{1-2} 值			<0.001	<0.001
	F_{3-6} 值			22.65	16.36
	P_{3-6} 值			<0.001	<0.001

2.3 不同临床分期的 COPD 患者基质金属蛋白酶抑制剂水平分析 COPD 患者血清中 TIMP-1 和 TIMP-2 水平显著高于对照组($P<0.05$);不同临床分期的 COPD 患者血清中的 TIMP-1 和 TIMP-2 蛋白水平差异有统计学意义($P<0.05$),且随着 COPD 患者临床分期的增加,上述蛋白的水平明显升高。见表 3。

表 3 不同临床分期的 COPD 患者基质金属蛋白酶抑制剂水平分析($\bar{x}\pm s$)

组别代号	组别	分期	例数	TIMP-1/ β -actin	TIMP-2/ β -actin
1	对照组	-	60	0.23 \pm 0.05	0.20 \pm 0.04
2	病例组	总计	60	0.45 \pm 0.08	0.46 \pm 0.09
3		I 期	6	0.28 \pm 0.06	0.26 \pm 0.05
4		II 期	8	0.35 \pm 0.07	0.33 \pm 0.06
5		III 期	21	0.45 \pm 0.06	0.44 \pm 0.07
6		IV 期	25	0.49 \pm 0.11	0.54 \pm 0.12
统计学比较	t_{1-2} 值			23.17	19.98
	P_{1-2} 值			<0.001	<0.001
	F_{3-6} 值			33.64	22.32
	P_{3-6} 值			<0.001	<0.001

2.4 不同临床分期的 COPD 患者 BNP 及 CysC 水平

分析 COPD 患者血清中 CysC 水平显著高于对照组($P<0.05$);不同临床分期的 COPD 患者血清中的 CysC 蛋白水平差异有统计学意义($P<0.05$),且随着 COPD 患者临床分期的增加,上述蛋白的水平明显升高($P<0.05$),而 BNP 在各组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 不同临床分期的 COPD 患者 BNP 及 CysC 水平分析($\bar{x}\pm s$)

组别代号	组别	分期	例数	BNP/ β -actin	CysC/ β -actin
1	对照组	-	60	0.41 \pm 0.05	0.23 \pm 0.04
2	病例组	总计	60	0.43 \pm 0.09	0.45 \pm 0.08
3		I 期	6	0.42 \pm 0.07	0.25 \pm 0.06
4		II 期	8	0.43 \pm 0.08	0.37 \pm 0.05
5		III 期	21	0.44 \pm 0.09	0.46 \pm 0.06
6		IV 期	25	0.45 \pm 0.13	0.51 \pm 0.10
统计学比较	t_{1-2} 值			1.505	21.62
	P_{1-2} 值			0.135	<0.001
	F_{3-6} 值			0.166	27.55
	P_{3-6} 值			0.919	<0.001

3 讨论

COPD 是临床上常见的呼吸系统疾病,也是影响患者生活质量的重要原因。因此,探索其发病的相关分子机制及临床分期的相关生物标志物对临床诊断及治疗具有重要的意义。本研究在对 COPD 患者血清炎症因子及基质金属蛋白酶水平变化及其与临床分期的相关性进行分析时发现,COPD 患者血清中白细胞介素、基质金属蛋白酶及其抑制剂、CysC 蛋白水平明显高于对照组,且随着 COPD 患者临床分期的增加,上述蛋白的水平明显升高。因此,COPD 患者血清炎症因子及基质金属蛋白酶水平变化与临床分期有密切的相关性。

基质金属蛋白酶及其抑制剂参与了肺组织的基质降解与重构过程,也是肺组织病理过程的重要调节蛋白^[6-7]。在分析基质金属蛋白酶及其抑制剂在特发性肺纤维化中作用的研究中发现 MMPs 与 TIMPs 在肺纤维化的发生、发展过程中存在动态变化,肺纤维化的发生可能与 MMPs 与 TIMPs 之间失衡导致的 ECM 反复破坏、修复、重构与过度沉积有关^[8]。在分析慢性阻塞性肺疾病大鼠基质金属蛋白酶及炎症因子表达变化的研究中也证实慢阻肺者肺部发生明显的炎症反应,且 MMP 的表达明显升高^[9]。在研究百草枯中毒损伤肺组织 MMP-9 及 TIMP-1 表达变化的研究中也发现百草枯中毒大鼠肺内 MMP-9、TIMP-1 的表达明显上调,提示 MMP-9、TIMP-1 水平的变化也与肺组织损伤过程密切相关^[10]。在分析疏肝理肺方对慢性

应激性哮喘大鼠皮质酮及基质金属蛋白酶-9 表达影响时也发现疏肝理肺方可通过抑制血清 CORT 及肺组织 MMP-9 的表达,有效缓解慢性应激条件下的哮喘大鼠气道重塑^[11]。以往的研究发现白细胞介素介导的炎症反应也参与了肺组织损伤的病理学过程^[12-15]。本研究也发现 COPD 患者血清中白细胞介素蛋白水平明显高于对照组,且随着 COPD 患者临床分期的增加,上述蛋白的水平明显升高。因此,COPD 患者血清炎症因子白细胞介素水平变化与临床分期有密切的相关性。

参考文献

- [1] 姜涛,战战炎. TNF- α 、Ang-1、IL-8 在 COPD 合并肺动脉高压发病机制中的作用[J]. 临床肺科杂志,2013,31(4):585-586.
- [2] 关键,陈艺慧,许西琳,等. IL-17、sICAM-1 在 COPD 炎症机制中的作用研究[J]. 现代生物医学进展,2010,7(22):4320-4322.
- [3] 钟城圭,刘建英,刘代顺,等. 过敏毒素 C3a 及白细胞介素-32 在慢性阻塞性肺疾病气道炎症中的作用[J]. 广东医学,2016,7(4):532-535.
- [4] 汪新龙,刘朝晖,梁志科,等. 慢性阻塞性肺疾病大鼠气道炎症与白细胞介素 10 的相关性研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2014,9(2):142-145.
- [5] 潘中良,张念志,吕园园,等. 参七虫草胶囊对肺纤维化大鼠肺组织基质金属蛋白酶-9 及基质金属蛋白酶抑制剂-1 表达的影响[J]. 安徽中医药大学学报,2014,6(1):70-73.
- [6] 李亚,王元元,李建生,等. 调补肺肾法对 COPD 大鼠肺组织胶原和基质金属蛋白酶的影响及远后效应[J]. 北京中医药大学学报,

2012,54(9):615-619.

- [7] 张宇鹏. 乌司他丁治疗对 COPD 急性加重期患者血清 TLRs、MMPs 以及脂质过氧化的影响[J]. 海南医学院学报,2015,8(2):175-177.
- [8] 刘晓艳,陈强. 基质金属蛋白酶及其抑制剂在特发性肺纤维化中的作用[J]. 南昌大学学报(医学版),2015,5(1):88-91.
- [9] 熊萍,黄炎明,左万里,等. 辛伐他汀对慢性阻塞性肺疾病大鼠基质金属蛋白酶及炎症因子表达的影响[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2015,12(6):541-545.
- [10] 高娟,李春红. 阿托伐他汀对百草枯中毒损伤肺组织 MMP-9 及 TIMP-1 表达的调控[J]. 职业卫生与应急救援,2015,9(6):394-397.
- [11] 郑红,易桂生,孙天寿,等. 疏肝理肺方对慢性应激性哮喘大鼠皮质酮及基质金属蛋白酶-9 表达的影响[J]. 广东医学,2015,31(22):3454-3456.
- [12] 聂莉,吴薇,鲁志兵,等. CXCR3 基因在小鼠急性肺损伤中的作用及与白细胞介素-10 的关系[J]. 武汉大学学报(医学版),2016,17(2):191-194.
- [13] 井军虎,李立宇,李建强. 慢性阻塞性肺疾病患者血清淀粉样蛋白 A 水平变化及其与 C-反应蛋白和白细胞介素-6 的相关性[J]. 中国老年学杂志,2016,34(9):2185-2187.
- [14] 李春红,王飞. 百令胶囊联合呼吸康复训练对矽肺合并慢阻肺患者白细胞介素-6 及肺功能的影响[J]. 中国生化药物杂志,2016,12(5):139-141.
- [15] 老奋坚,舒宗妮,韩俊彦,等. 白细胞介素-32 在慢性阻塞性肺疾病发病中的研究现状[J]. 广东医学,2016,24(9):1395-1397.

收稿日期:2017-01-03

(接 727 页)

关。有效的健康宣教和定期的健康体检,必将对提高中学生的身体素质、降低脂肪肝的发病率起到积极的促进作用。

参考文献

- [1] Silaghi CA, Silaghi H, Crăciun AE, et al. Age, abdominal obesity, and glycated hemoglobin are associated with carotid atherosclerosis in type 2 diabetes patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Med Ultrason, 2015, 17(3):300-307.
- [2] Jung YS, Yun KE, Chang Y, et al. Risk factors such as male sex, smoking, metabolic syndrome, obesity, and fatty liver do not justify screening colonoscopies before age 45[J]. Dig Dis Sci, 2016, 61(4):1021-1027.
- [3] 杨伟峰,伍大勇,周卉,等. 某部队机关团以下干部脂肪肝患病情况及危险因素调查[J]. 实用预防医学,2013,20(12):1519-1520.
- [4] 郭文成. 老年 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患病情况及危险因素分析[J]. 实用预防医学,2015,22(9):1113-1114,1084.
- [5] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会. 非酒精性脂肪肝诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志,2010,18(3):163-166.
- [6] 中国成人血脂异常防治指南制定联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中华心血管病杂志,2007,35(4):390-413.

- [7] Shen Z, Munker S, Luo F, et al. Effect of non-alcoholic fatty liver disease on estimated glomerular filtration rate could be dependent on age[J]. PLoS One, 2015, 10(6):e0130614.
- [8] 贺先友,李先桂. 成都地区脂肪肝患者及肝功能异常的调查研究[J]. 西南国防医药,2014,24(11):1276-1277.
- [9] 段献荣. 轻中度非酒精性脂肪性肝病患者综合干预效果研究[J]. 中华健康管理学杂志,2013,7(4):251-252.
- [10] 李存梅. 健康体检脂肪肝超声检查分析[J]. 特别健康,2014,3(3):485.
- [11] 宗朝霞. 肝脏超声在健康体检中的应用意义初探[J]. 中西医结合心血管病杂志,2014,2(2):51-52.
- [12] 王静,贺中云. 中学生脂肪肝患病危险因素分析及健康干预[J]. 护理研究,2013,27(9):2906-2908.
- [13] 周歆,侯冬青,段佳丽,等. 北京市 387 名肥胖中学生非酒精性脂肪肝等代谢异常罹患状况调查[J]. 中华流行病学杂志,2013,34(5):446-450.
- [14] 孔晓丽,王广宇,许春军,等. 男女两性脂肪肝患病率随年龄变化的特征性分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2014,23(9):1061-1065.

收稿日期:2016-12-21