

舒利迭治疗对慢性阻塞性肺病炎症标志物的影响

冯业全^{1#}, 邓 旺², 王导新² (1. 重庆市渝北区中医院内科 401120; 2. 重庆医科大学
附属第二医院呼吸科 400010)

【摘要】 目的 观察舒利迭[沙美特罗/替卡松粉吸入剂(50 μ g/500 μ g)]在对慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期治疗的过程中对全身炎症标记物的影响。**方法** COPD加重期患者 60 例为研究对象。30 例健康查体者作为对照组。患者入院当天检测血 C 反应蛋白(CRP)、血清前清蛋白(PA)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、白细胞介素(IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等指标, COPD 患者经舒利迭治疗 4 周后再复查上述指标。**结果** 急性加重期 COPD 患者治疗前血清 CRP 和 PA 浓度在治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。同时, 治疗前后 sICAM-1 比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。IL-6、IL-8、TNF- α 水平在治疗后明显低于治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 以上炎症因子在一定程度上反映了 COPD 患者的病情轻重, 同时通过吸入舒利迭可以有效地控制 COPD 患者气道炎症, 对临床治疗有重要意义。

【关键词】 舒利迭; C 反应蛋白; 血清前清蛋白; 可溶性细胞间黏附分子-1; 细胞因子

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.01.008 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)01-0016-02

Effect of seretide treatment on inflammatory markers in COPD FENG Ye-quan¹, DENG Wang², WANG Dao-xin²
(1. Department of Internal Medicine, Yubei District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 401120, China; 2. Department of Respiration, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

【Abstract】 Objective To explore the influence of seretide on systemic inflammatory markers in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** 60 patients with AECOPD were selected in the study. 30 healthy ones were as control group. Serum levels of C-reactive protein (CRP), prealbumin (PA), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and cytokines were detected on admission. According to the classification criteria of COPD, the patients were divided into three groups. The above indexes were redetected after 4-week seretide treatment. The serum levels of cytokines were measured by radioimmunoassay (RIA). **Results** The levels of CRP and PA in the AECOPD group had significant differences before and after treatment ($P < 0.05$). At the same time, the sICAM-1 level showed statistical difference before and after treatment ($P < 0.05$). The levels of IL-6, IL-8 and TNF- α after treatment were significantly lower than before treatment with statistical difference ($P < 0.05$). **Conclusion** The above inflammatory markers reflect the severity of disease condition to some degree in COPD. Seretide inhalation can effectively control airway inflammation in COPD patients with important significance to clinical treatment.

【Key words】 seretide; C-reactive protein; prealbumin; soluble intercellular adhesion molecule-1; cytokine

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种具有进行性、不完全可逆气流受限特征的疾病,与肺部对有害气体或有害颗粒的异常炎症反应有关,是导致致残、致死的重要原因,发病率呈明显上升趋势。COPD 气道炎症是以淋巴细胞、肺泡巨噬细胞和中性粒细胞浸润为主,这些被激活的炎症细胞可释放许多炎性介质及细胞因子,它们能破坏肺的结构和(或)促进中性粒细胞炎症反应,是引起气流阻塞的主要原因^[1]。同时感染是引起 COPD 急性加重最主要的原因。本研究通过测定 COPD 患者血 C 反应蛋白(CRP)、血清前清蛋白(PA)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、白细胞介素(IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的含量,探讨吸入舒利迭对 COPD 炎症因子的作用和意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2008 年 10 月至 2009 年 10 月重庆医科大学附属第二医院住院的 COPD 患者 60 例为研究对象,诊断符

合 2002 年慢性阻塞性肺疾病诊治指南及《慢性阻塞性肺疾病全球倡议》(GOLD)^[2-3]。慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AE-COPD)是指原有 COPD 患者的呼吸困难程度、咳嗽或(和)咳痰性状及程度等发生变化,这种变化超出正常情况下的每日变异,急性加重,需要加以控制的治疗。根据临床表现、X 线胸片或者胸部 CT 检查确诊,并排除其他引起 CRP 升高的相关性疾病,如急性心肌梗死、活动性肺结核、恶性肿瘤、结缔组织病、慢性肝病等。有支气管哮喘、支气管扩张、过敏性疾病、高血压、糖尿病等以及 4 周内应用过糖皮质激素者予以排除。从门诊体检的健康成人中选取 30 例非吸烟者作为对照组。

1.2 方法 所有 COPD 患者入院 24 h 内完成病史和体格检查的采集,同时抽取肘静脉血 5 mL 化验血细胞 CRP、PA、sICAM-1、IL-6、IL-8、TNF- α 水平;患者经吸入舒利迭(50 μ g/500 μ g)治疗 4 周后再复查血细胞因子水平。健康查体者查体

现在重庆市渝北区人民医院工作。

当天 X 线、肺功能、超声、心电图、血、尿、便常规及血生化各项检查均正常。CRP、PA 采用免疫透射比浊法,试剂盒由德塞(上海)有限公司提供;sICAM-1、IL-6、IL-8、TNF- α 采用用酶联免疫吸附法(ELISA),试剂盒购自北京北方生物所,所有操作均按说明书操作。

1.3 统计学处理 用 SPSS13.0 分析软件进行数据处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 AECOPD 患者治疗前血清 CRP 浓度升高,PA 浓度下降,经治疗后血清 CRP 浓度降低,PA 浓度升高,治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。同时,治疗前后 sICAM-1 比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 治疗前后各组 CRP、PA 和 sICAM-1 的比较

组别	<i>n</i>	CRP(mg/L)	PA(g/L)	sICAM-1(μ g/L)
COPD 组				
治疗前	60	42.3 $\pm$ 11.5 ^a	168.26 $\pm$ 21.2 ^a	39.59 $\pm$ 7.5 ^a
治疗后	60	15.6 $\pm$ 15.9 ^b	227.74 $\pm$ 19.5 ^b	27.19 $\pm$ 6.8 ^b
对照组	30	5.2 $\pm$ 7.3	295.26 $\pm$ 14.2	11.64 $\pm$ 5.1

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 COPD 组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 IL-6、IL-8、TNF- α 水平在治疗后明显低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 治疗前后各组 IL-6、IL-8 和 TNF- α 的比较(μ g/L)

组别	<i>n</i>	IL-6	IL-8	TNF- α
COPD 组				
治疗前	60	0.74 $\pm$ 0.31 ^a	0.73 $\pm$ 0.18 ^a	2.67 $\pm$ 1.54 ^a
治疗后	60	0.28 $\pm$ 0.21 ^b	0.42 $\pm$ 0.22 ^b	1.24 $\pm$ 0.61 ^b
对照组	30	0.25 $\pm$ 0.09	0.31 $\pm$ 0.17	0.28 $\pm$ 0.06

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 COPD 组比较,^b $P < 0.05$ 。

3 讨 论

COPD 的反复急性加重是引起患者肺功能进行性下降和病死率增高的主要原因,感染是 COPD 急性发作的主要因素。AECOPD 常因感染引起气道炎症细胞及介质释放,导致炎性物质进入血液产生免疫反应,CRP 是机体发生炎症时在人体液中很快产生的一种急性时相反应蛋白,其以糖蛋白的形式存在于血液中,能提高分叶核白细胞吞噬细菌的能力,炎症发生时能与 T 淋巴细胞特异结合,影响这些细胞的功能,消除炎症损伤,促进组织愈合,清除致病因子并起到解毒作用^[4]。PA 是由肝细胞合成、胰岛细胞分泌的一种血浆转运蛋白,因其电泳迁移在清蛋白之前,故名前清蛋白,又被称为感染状态的负急性时相反应蛋白,是一种非特异性宿主防御物质,可以清除感染过程中释放于循环中的有毒代谢产物,并被逐渐消耗,所以在急性感染时,PA 可迅速下降,以细菌性感染明显,其感染程度与含量降低有一定关系,可以作为病情观察的动态指标。本研究结果显示,吸入舒利迭可以有效降低 CRP 和提高 PA 水平,说明他们对抗炎作用有一定的敏感度,对判断是否感染存在具有重要作用。黏附分子是一类介导细胞与细胞、细胞与细胞外基质间黏附作用的膜表面糖蛋白,在胚胎的发育和分化、正常组织结构的维持、炎症与免疫应答、伤口修复、凝血与血栓形成以及肿瘤的浸润和转移等多种生理、病理过程中均具

有重要作用。sICAM-1 属免疫球蛋白超家族的一员,可以表达在血管内皮细胞及气道上皮细胞,是胞膜表面的黏附分子通过酶解脱落进入体液的一种形式。在 COPD 慢性炎症中炎症细胞的激活和释放、慢性炎症的维持需要黏附分子的持续表达,sICAM-1 可能参与 COPD 的发病^[5],血清可溶性黏附分子水平增高,在一定程度反映血管内皮细胞 sICAM-1 的表达水平^[6]。本研究结果显示,吸入舒利迭可明显抑制 sICAM-1 的表达,进而抑制 IL-6、IL-8、TNF- α 的释放,其作用机制可能是激素抑制 sICAM-1 的表达^[7]。因此,sICAM-1 表达水平的高低从一定程度上可反映 COPD 病情轻重。IL-6 是由气道巨噬细胞及支气管上皮细胞所产生的一种多效应性的细胞因子,是引起 COPD 气道炎症的重要因子之一^[8]。它能诱导抗原刺激的 T 淋巴细胞增殖和 B 淋巴细胞成熟,使 IgE 分泌增加,上调局部免疫反应,诱导全身性的急性期反应物释放。本研究结果显示,IL-6 在 COPD 急性加重期升高,而经舒利迭治疗后明显降低,说明其参与机体的急性期反应。IL-8 主要是中性粒细胞的趋化因子和激活剂,参与炎症过程中中性粒细胞和 T 淋巴细胞的聚集和活化,从而参与炎症反应和调节免疫,在 COPD 的病理过程和病理发展中起着重要作用^[9]。在 COPD 气道炎症中 TNF- α 可促进炎症细胞黏附、游走和浸润,迅速引起肺损伤^[10];并能诱导气道上皮细胞和中性粒细胞生成 IL-8。本研究结果显示,在 COPD 加重期 TNF- α 明显升高,经过治疗病情好转后下降。

综上所述,以上炎症因子在一定程度上反映了 COPD 患者的病情轻重,同时通过吸入舒利迭可以有效地控制 COPD 患者气道炎症,对临床治疗有重要意义。

参考文献

[1] Barnes PJ,Shapiro SD,Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms [J]. Eur Respir J,2003,22(4):672-688.

[2] 中华医学会呼吸病分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺部疾病诊治指南[J]. 中华结核和呼吸杂志,2002,25(8):453-460.

[3] Fabbri L,Pauwels RA,Hurd SS,et al. Global strategy for the diagnosis,management,and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary updated 2003[J]. COPD,2004,1(1):105-141.

[4] Murphy TF,Sethi S. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. Drugs Aging,2002,19(10):761-775.

[5] Zand-Voort A,van der Gele YM,Jonker MR,et al. High ICAM-1 gene expression in pulmonary fibroblasts of COPD patients;a reflection of an enhanced immunological function[J]. Eur Respir J,2006,28(1):113-22.

[6] Shiota Y,Wilson JG,Marukawa M,et al. Soluble intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) antigen in sera of bronchial asthmatics[J]. Chest,1996,109(1):94-98.

[7] 张定荣,林荣军,武文伟,等. 长期吸入糖皮质激素对支气管哮喘患儿可溶性细胞间黏附分子-1 的影响[J]. 实用儿科临床杂志,2006,21(18):1246-1247.

[8] Yasuda N,Gotoh K,Minatoguchi S,et al. An increase of soluble Fas,an inhibitor of apoptosis,associated with progression of COPD[J]. Respir Med,1998,(下转第 19 页)

0.05);在尿液中加入二甲苯后,未加防腐剂即测值、加入防腐剂即测值和加入防腐剂后 24 h 测定值,这三者之间差异无统计学意义($P>0.05$);在尿液中加入浓盐酸并调节 pH 至 4.08,加入防腐剂即测值明显低于未加防腐剂即测值($P<0.05$),加入防腐剂后 24 h 测定值也是明显低于未加防腐剂即测值($P<0.05$)。

表 1 不同防腐剂保存对 24 h Ucr 的检测结果
($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

防腐剂	<i>n</i>	无防腐剂即测	加入防腐剂即测	加入防腐剂后 24 h
甲醛	35	10.0±4.2	8.2±3.5	7.8±3.7
二甲苯	30	8.3±3.9	8.2±4.0	8.4±3.8
浓盐酸(pH4.08)	33	9.3±4.0	8.2±3.8	7.7±4.1

2.3 不同检测方法对 Ucr 的影响 未加防腐剂的 24 h Ucr 用肌酐酶法测定值为(8.9±3.2)mmol/L,低于碱性苦味酸法测定值(10.0±4.2)mmol/L,差异有统计学意义($P<0.01$)。

3 讨 论

临床上 24 h 尿液检测用于多种疾病的诊断和随访。例如:24 h 尿液中某些离子检测可用于尿路结石患者的随访;24 h 尿蛋白定量可用于肾病综合征等疾病的诊断。24 h 尿肌酐可以辅助诊断很多临床疾病,如尿蛋白肌酐比值可以帮助诊断糖尿病早期肾损害^[1],如尿淀粉酶与 Ucr 的比值可以辅助诊断急性胰腺炎^[2],24 h Ucr 与血肌酐同时检测,可计算出 24 h 肌酐清除率(Ccr)^[3]。Ccr 是临床上用于评估肾小球滤过率(GFR)的主要指标之一,为急、慢性肾病的诊断、检测和预后提供科学的依据。

通常检测 Ucr 需要留取 24 h 尿,这就意味着 24 h Ucr 测定会受到很多因素的干扰,如经过 24 h 的放置、留取方法不当、环境因素等^[4]。尽管以往的研究表明,放置时间是影响尿液检验结果的主要因素,如将尿液放置 3 h,尿糖浓度即有明显下降;放置 9 h,尿蛋白、酮体和尿白细胞计数也明显下降,其原因与细菌的分解作用有关^[5]。根据本试验的研究,虽然留取 24 h 尿肌酐标本时间长,但尿肌酐的浓度保持稳定,细菌污染这个常见因素对肌酐检测并没有明显影响。

尽管肌酐十分稳定,但是采用不同的防腐剂对结果亦会产生不同的影响。采用甲醛作为防腐剂,对肌酐的影响较大,加入防腐剂后即测与加入防腐剂后 24 h 检测的结果明显下降;采用二甲苯作为防腐剂对 Ucr 的检测几乎没有影响;采用浓

盐酸作为防腐剂,调节 pH 至 4.08,加入防腐剂后即测与加入防腐剂后 24 h 检测的结果明显下降。另有文献报道,由于干化学相对于传统的湿化学有其不同的工作机制,因此在某些项目的检测中,添加盐酸可造成一定的影响,其中肌酐浓度偏低,并且相对偏差与肌酐浓度和改变后的 pH 有关,其中低 pH 值造成的影响更为明显^[6]。

由于酶法测定肌酐比碱性苦味酸速率法(简称苦味酸法)更为特异和准确,使酶法应用越来越普遍,国内已确定酶法测定血清肌酐的参考区间^[7],但由于 24 h 尿液留取不便,国内少见关于酶法测定尿肌酐参考区间的报道,本试验研究表明,由于尿液中假肌酐较少,而尿肌酐浓度又很高,故假肌酐对尿肌酐的干扰少。在 38 份 24 h 尿液中,用肌酐酶法测定值低于碱性苦味酸法测定值($P<0.01$),但两者仍然高度相关,这与国内许多实验室的对比实验结果基本相符。

然而,24 h 尿肌酐参考区间仍然是一个复杂的问题,本试验的结果也有待进一步证实,我们认为有必要对健康人酶法测定 24 h 尿肌酐作进一步研究,建立起健康人群的酶法测定 24 h 尿肌酐的参考区间。

参考文献

[1] 张慧敏,巩文彦.尿微量清蛋白与尿肌酐比值测定在糖尿病肾病诊断中的应用[J].实用医学杂志,2008,15(13):1675-1676.

[2] 秦晓光.应用尿肌酐比值时需注意的几个问题[J].中华医学检验杂志,1991,14(5):279-282.

[3] 曲茗兰,罗琼,方海瑛.内生肌酐清除率检测在临床中的应用[J].中华临床医学研究杂志,2006,12(15):2115.

[4] 马迎春,左力,王梅,等.肌酐清除率和MDRD方程评估肾小球滤过率的比较[J].临床内科杂志,2006,23(1):32-35.

[5] 刘学芸,李飞娥,刘道燕.尿液标本放置时间对成分检测的影响[J].解放军护理杂志,2001,18(3):20-21.

[6] Lambert LM,Caban J,Jay DW. Interference in the vitro CREA method when measuring urine creatinine on samples acidified with acetic acid[J]. Clin Chem,2004,50(7):1273-1274.

[7] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].3版.南京:东南大学出版社,2006:467.

(收稿日期:2011-06-22)

(上接第 17 页)

92(8):993-999.

[9] Aaron SD,Angel JB,Lunau M,et al. Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med,2001,163(2):349-355.

[10] Hackett TL,Holloway R,Holgate ST,et al. Dynamics of

proinflammatory and anti-inflammatory cytokine release during acute inflammation in chronic obstructive pulmonary disease;an ex vivo study[J]. Respir Res,2008,9(1):47-53.

(收稿日期:2011-06-16)