



PCT、IL-6与慢性阻塞性肺疾病急性期炎症关系的研究概况

周璇 陈斯宁* 江紫媚 (1 广西中医药大学 广西南宁 530001 2 广西中医药大学附属瑞康医院 广西南宁 530011)

摘要:目的 探讨 PCT、IL-6 与慢性阻塞性肺疾病的气道炎症机制的关系。方法 通过对相关文献的整理、分析,阐明 PCT、IL-6 与 AECOPD 炎症的关系。结果 PCT、IL-6 在 COPD 发病过程中有明显升高的趋势。结论 PCT、IL-6 与细菌的感染密切相关,也可作为治疗过程中感染被控制的客观指标。

关键词:慢性阻塞性肺疾病 气道炎症 降钙素原 白介素 6

中图分类号: R563.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187 (2017) 11-307-02

慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)是一种具有气流受限特征的可以预防和治疗的疾病,气流受限不完全可逆,呈进行性发展,与肺部对香烟烟雾等有害气体或有害颗粒的异常炎症反应有关^[1]。慢性阻塞性肺疾病主要累及人体肺部,但也可以引起肺外器官的损害。

慢性阻塞性肺疾病是呼吸系统疾病中的常见病及多发病,我国对 7 个地区 2045 名成年人进行调查,显示 40 岁以上人群中慢性阻塞性肺疾病的发病率高达 8.2%^[2]。此病患病人数多,死亡率高,社会经济负担重,而且,因肺功能的进行性减退,也影响了患者的生活质量,COPD 已经成为影响人类健康的重要的公共卫生问题,到 2020 年 COPD 将成为世界经济负担的第五位。同时,有研究表明,急性呼吸道感染(特别是细菌感染)是导致 COPD 急性加重的最主要诱因^[3]。

一、COPD 与气道炎症

到目前为止,COPD 的发病机制尚未完全明了,但炎症机制是其中一个重要的方面。COPD 以气道、肺实质和肺血管的慢性炎症为特征,炎性细胞和炎性介质直接或间接的参与了气道的慢性损伤和修复过程,最终导致气道结构改变,发生气道重塑^[4]。

有些因素在 COPD 炎症过程中起到重要作用,有文献报道^[5-6],如维生素 D、脂肪素、脂联素、纤维蛋白原、CRP、IL-6、IL-8、IL-16、TNF- α 等水平均与 COPD 急性加重有关,如 IL-6、TNF- α 等在病人中水平持续升高会造成机体免疫功能失调,进而引起损害。在临床上,随着 COPD 病情的发展,如果短期内,咳嗽、咳痰、气短和(或)喘息加重,痰量增多,呈黏液脓性或脓性,可伴发热等症状,可诊断为慢性阻塞性肺疾病急性加重期(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD),并且,将会反复发生急性加重的情况,甚至出现严重的并发症,如死亡^[7]。

二、COPD 急性加重期与 PCT、IL-6 的关系

(一) 降钙素原(PCT)

降钙素原(PCT)是降钙素的前体激素,正常情况下由甲状旁腺 C 细胞分泌,经细胞内蛋白水解酶水解后形成活性成分^[8]。健康人血清中 PCT 含量极低,但发生细菌感染时升高,病毒和非特异性炎症时保持低水平,提示血 PCT 水平升高与细菌感染有关^[9],一般认为血清 PCT > 0.5 $\mu\text{g/L}$ 则可以判断为细菌感染。

已有研究显示,降钙素原在脓毒症动物模型中已分化的实质细胞中大量表达^[10],临床上也用血清 PCT 含量指标来

反映细菌、真菌、寄生虫等病原菌的感染^[11]。

此外,也有研究表明^[12],体内 PCT 含量和患者的病情有直接关系,PCT 水平越高,患者的病情越严重。健康人血清中 PCT 的含量很低,但是在机体被炎症因子和细菌感染的情况下,血清中 PCT 的含量会急速上升,并且当患者的机体出现病毒性感染时,血清内的 PCT 含量不会出现明显升高^[13],当严重细菌、真菌、寄生虫感染以及脓毒症和多脏器功能衰竭时,PCT 在血浆中的水平会升高,自身免疫、过敏和病毒感染时 PCT 不会升高,它反映了全身炎症反应的活跃程度。除此之外,PCT 与超敏 C 反应蛋白、白细胞、血沉这些炎症因子相比较,PCT 检验炎症时升高时间短、产生峰值快,在血中稳定性高,能够为实验室的检测提供依据,并且,具有特异性及灵敏度高的特点。

当 PCT 在 0.05-0.5 $\mu\text{g/L}$ 间,提示局部或轻度感染,0.5-2 $\mu\text{g/L}$ 间,提示中度感染、严重创伤、大手术后、心源性休克,或有全身感染、脓毒症可能性,大于 10 $\mu\text{g/L}$ 时提示严重的脓毒症,大于 100 $\mu\text{g/L}$ 可确定为脓毒症休克。所以,PCT 可作为临床上机体下呼吸道是否出现细菌感染的生物标记,同时还可以指导临床对抗生素药物的正确使用。

(二) 白介素 6(IL-6)

IL-6 是一种炎症因子,具有多种生物活性,是诱导肝脏在炎症与应激反应时产生多种急性期蛋白的重要介质^[14]。炎性因子白介素 6 主要由巨噬细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞等多种细胞产生,可诱导全身炎症反应急性期反应物的释放^[15]。

Moy 等研究发现^[16],血清 IL-6 水平与 COPD 发作次数、严重程度、死亡率相关。IL-6 是参与 COPD 气道炎症反应的重要炎性因子,能加速局部炎症反应的促进及发生发展,最终导致气道结构的重塑和气流阻塞的形成^[17-18]。

有研究显示,在 COPD 急性加重期患者血清中 IL-6 含量升高,且 IL-6 的含量与 COPD 急性严重程度的成正相关^[19]。在研究 COPD 患者血清炎症因子及肺功能的关系的试验中,已经证实了身体中 IL-6 等炎症状态与肺功能具有较好的相关性,可用于评价患者病情^[20]。

在 AECOPD 的治疗上,如使用糖皮质激素,可通过观察血清炎症因子 IL-6、IL-8 的变化,比较患者的病情改善率及治疗失败率,探讨出临床上中度至重度 AECOPD 患者治疗中激素的理想剂量^[21]。

中医治疗方面,也可应用 IL-6 作为指标,研究中药对 AECOPD 患者体内炎症反应的调节作用、治疗作用^[22]。

因此,血清中 IL-6 的含量可反映机体的炎症严重程度及预后的判断。

(三) PCT 与 IL-6

COPD 出现急性加重主要由下呼吸道发生感染导致,其中约半数均为细菌感染^[23]。虽然抗感染的力度不断增加,但

第一作者:周璇(1991-),女,瑶族,广西桂林人,广西中医药大学在读硕士研究生,研究方向:中西医结合防治呼吸系统疾病。

*通讯作者:陈斯宁(1963-),女,汉族,广西容县人,广西中医药大学附属瑞康医院主任医师,硕士研究生导师。



AECOPD的发病率及死亡率并未明显下降,促炎因子(IL-6)和抑炎因子的失衡可以使病情加重^[24]。PCT能反映机体内毒素,且与肺组织病理标本的严重程度一致,反映肺损伤的严重程度^[25]。也有研究显示IL-6在细菌感染中会出现阳性,但其不如PCT敏感^[26],但PCT及IL-6检测是鉴别诊断细菌、病毒感染性疾病的良好指标。

陈峻^[27]等通过实验发现在炎症指标上,观察组PCT、IL-6的水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);在敏感性上,IL-6高于PCT,差异有统计学意义($P < 0.05$);特异性方面,PCT高于IL-6,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

临床上,血流感染诊断的金标准是血培养,但血培养报告周期长、易污染^[28-29],为早期诊治带来困难,研究发现IL-6和PCT的联合检测可弥补细菌培养周期长、阳性率低、假阳性的缺陷^[30],为临床诊治提供一定的依据。以上观点可说明PCT和IL-6对于COPD的诊断、治疗具有较高的临床价值。

三、小结与展望

综上所述,细胞因子PCT与IL-6在COPD的炎症过程中起着重要的作用,测定血清细胞因子水平可间接反映COPD病情的严重程度,可作为监测COPD病情、观察疗效、判断预后的重要指标。从长远目标来看,利用相关炎症因子的特点,寻求治疗COPD新的治疗思路,是我们所追求的目标。

参考文献

[1]孙砚诚,林振怀,王永仓,等.脾氨肽冻干粉口服联合噻托溴铵治疗老年COPD的临床疗效[J].临床肺科杂志,2014,19(12):2285-2287.

[2]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,2013,36(4).

[3]张海龙,曹帆,李建生,等.慢性阻塞性肺疾病炎症反应研究进展[J].国际呼吸杂志,2009,29(19):1191-1194.

[4]庞才双,曾妮,申永春,文富强.慢性阻塞性肺疾病气道重塑机制及其研究进展[J].西部医学,2017,(01):135-140.

[5]Thomsen M,Ingebrigtsen TS,Marott JL,et al.Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease[J].JAMA,2013,309(22):2353-2361.

[6]Celli BR,Locantore N,Yates J,et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease[J].Am J Respir Care Med,2012,185(10):1065-1072.

[7]谢俊刚.AECOPD在临床诊治中存在的核心问题[J].内科急危重症杂志,2016,(05):329-331.

[8]唐学义,郑素歌,杨志刚.COPD患者急性加重期血清降钙素原水平的变化及临床意义[J].医药论坛杂志,2010,13:119-121.

[9]Gendrel D,Bohuon C.Procalcitonin in a biomarker of bacterial infection.bacterial infection[J].Pediatr Infect Dis J,2000,19:679-688.

[10]BISWALS,THIMMULAPPARK,HARVEYCJ.Experimental therapeutics of Nrf2 as a target for prevention of bacterial exacerbations in COPD[J]. Proceedings of the American Thoracic Society,2012,9(2):47-51.

[11]BAFADHELM,CLARKTW,REIDC,etal.Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD[J]. CHEST, 2011,

139(6):1410-1418.

[12]隆海燕,罗红,陈平等.慢性阻塞性肺疾病患者血清CRP和IL-18与肺功能及生活质量的相关性[J].中南大学学报(医学版),2011,36(11):1090-1096.

[13]董煜.COPD急性加重期患者的hs-CRP、PCT和BNP水平的变化及临床诊断价值分析[J].西北国防医学杂志,2016,09:599-601.

[14]Garrod R,Marshall J,Barley E,etal.The relationship between inflammatory markers and disability in chronic obstructive pulmonary disease(COPD)[J].Prim Care Respir J,2007,16(4):236-240.

[15]朱早君.慢性阻塞性肺疾病患者血清瘦素水平变化及与白细胞介素-6、白三烯B4相关性研究[J].中华实用诊断与治疗杂志,2011,25(4):371-372.

[16]Moy ML,Teylan M,Weston NA,et al. Daily step count is associated with plasma C-reactive protein and IL-6 in a US cohort with COPD[J].Chest,2014,145(3):542-550.

[17]陆晶晶,郑永华,尹琦,等.白介素6、白介素17与慢性阻塞性肺疾病相关性研究[J].临床肺科杂志,2010,15(7):940-941.

[18]许光兰,吴敏.IL-6与慢性阻塞性肺疾病相关性的研究进展[J].湖南中医杂志,2015,31(10):155-157.

[19]朱敏锋.血清C-反应蛋白、白介素-6及白介素-10水平与慢性阻塞性肺疾病的相关性研究[D].苏州大学,2014,24(11):67-70.

[20]杨妍,陈如华,王蓉,马秀琴.呼出气一氧化氮水平与COPD患者血清IL-6、IL-8、TNF- α 及呼吸功能的相关性[J].热带医学杂志,2017,(01):73-80+84.

[21]黄晓梅,贺云鹏,林宗钦,曾勉.不同剂量糖皮质激素在中度至重度COPD患者急性加重期的应用[J].新医学,2017,(03):163-168.

[22]张玉溪.芩丹汤对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清炎症因子及血浆纤维蛋白原的影响[J].中国实验方剂学杂志,2016,(12):172-176.

[23]郭桂英,郭勇,曾邦国,等.白细胞分类计数及降钙素原在慢性阻塞性肺疾病伴感染中的相关性分析[J].国际检验医学杂志,2013,34(13):1658-1659.

[24]李国保,李沛.动态监测重症肺炎患者血液和支气管肺泡灌洗液中IL-6、IL-8、IL-10的含量及其意义.中国实用医药,2009,4:6-8.

[25]袁媛,刘若彬,王冬,等.乌司他丁对内毒素致大鼠急性肺损伤时血清超敏C-反应蛋白和降钙素原的影响[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2011,5:6771-6773.

[26]张玲,郝艳梅,张世益,马晓兰.PCT和IL-6在感染性疾病中的诊断价值[J].放射免疫学杂志,2012,05:557-559.

[27]陈峻,赵岚,毕竟.血清降钙素原及IL-6检测在慢性阻塞性肺疾病患者诊治中的意义[J].实用临床医药杂志,2014,09:144-145.

[28]张智州,徐长喜.儿科血培养标本分离葡萄球菌耐药性分析[J].国际检验医学杂志,2012,33(8):922-923

[29]Stefani S. Diagnostic techniques in bloodstream infections:where are we going?[J].Int J Antimicrob Agents,2009,34(Suppl 4):S9-S12.

[30]林贵兰,马晓波,逯晓辉,郑港森,房丽丽,李珣.血培养阳性患者降钙素原、白细胞介素6的差异性分析[J].中华医院感染学杂志,2017,(03):532-534+549.