

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.17.027

慢性阻塞性肺疾病患者巨噬细胞刺激蛋白与炎症因子水平及肺功能的关系研究

李红英¹, 刘华之^{2△}

1. 江西省于都县中医院检验科, 江西赣州 342300; 2. 赣南医学院第一附属医院院感科, 江西赣州 341000

摘要:目的 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者巨噬细胞刺激蛋白(MSP)与炎症因子水平及与肺功能的关系。**方法** 选择2016年3月至2019年2月江西省于都县中医院收治的100例COPD患者,其中急性加重期COPD患者(AECOPD)55例作为A组,缓解期COPD患者45例作为B组,另外选择同期于本院体检中心进行体检的健康志愿者50例作为对照组。比较3组受试者血浆中MSP水平、肺功能相关指标[用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV1)、FEV1/FVC和FEV1占预计值百分比(FEV1%)],血浆炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-8及C-反应蛋白(CRP)]水平,并且分析MSP水平与肺功能相关指标、血浆炎症因子水平的相关性。**结果** A组、B组血浆MSP、TNF- α 、IL-6、IL-8、CRP水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而FEV1、FVC、FEV1/FVC及FEV1%水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。A组患者血浆中MSP、TNF- α 、IL-6、IL-8、CRP水平明显高于B组,而FEV1、FVC、FEV1/FVC及FEV1%水平明显低于B组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。A、B两组患者血浆中MSP水平均与TNF- α 、IL-6、IL-8及CRP水平呈正相关($r = 0.392 \sim 0.736, P < 0.05$),而与FEV1、FVC、FEV1/FVC及FEV1%呈负相关($r = -0.621 \sim -0.349, P < 0.05$)。**结论** COPD患者血浆中MSP水平及炎症因子水平异常升高,并且MSP水平与炎症因子、肺功能密切相关,可以作为临床上辅助评估COPD的生物学指标。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 巨噬细胞刺激蛋白; 炎症因子; 肺功能; 相关性

中图分类号:R563

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)17-2520-04

Study on the relationship between macrophage stimulating protein and inflammatory factors and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease

LI Hongying¹, LIU Huazhi^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Traditional Chinese Medicine Hospital of Yudu County, Ganzhou, Jiangxi 342300, China; 2. Department of Hospital Infection Control, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, Ganzhou, Jiangxi 341000, China

Abstract: Objective To explore the relationship between macrophage stimulating protein (MSP) and inflammatory factors and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** A total of 100 cases of COPD treated in the hospital from March 2016 to February 2019 were enrolled in the study, including 55 cases of acute exacerbation of COPD (A group) and 45 cases of remission COPD (B group). In addition, 50 cases of healthy volunteers in physical examination center of the hospital in the same period were selected as control group. The levels of MSP in the plasma, lung function related indicators, including forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 second (FEV1), FEV1/FVC, FEV1 percentage of expected value (FEV1%), plasma inflammatory factors level, including tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-6, IL-8 and C-reactive protein (CRP) in the two groups were compared. Meanwhile, the correlation between MSP level and lung function related indexes, plasma inflammatory factors were analyzed. **Results** The plasma levels of MSP, TNF- α , IL-6, IL-8 and CRP in group A and group B were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), and the levels of FEV1, FVC, FEV1/FVC and FEV1% in group A and group B were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The plasma levels of MSP, TNF- α , IL-6, IL-8 and CRP in group A were significantly higher than those in group B, while the levels of FEV1, FVC, FEV1/FVC and FEV1% in group A were significantly lower than those of group B, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). In both groups, the plasma levels of MSP were positively correlated with TNF- α , IL-6, IL-8 and CRP in plasma ($r = 0.392 - 0.736, P < 0.05$), but negatively correlated

with FEV1, FVC, FEV1/FVC and FEV1% ($r = -0.621 - -0.349, P < 0.05$). **Conclusion** The levels of MSP and inflammatory factors in plasma of COPD patients abnormally elevate, and MSP level is closely related with inflammatory factors and pulmonary function, which can be used as a clinical biological indicator in the auxiliary evaluation of COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; macrophage stimulating protein; inflammatory factors; lung function; correlation

慢性阻塞性肺疾病(COPD)临床特征为慢性持续不完全可逆的气流受限,对患者的肺功能及身心健康造成严重影响^[1-2],是临床上常见的呼吸道疾病。采取科学有效的方式及时诊断 COPD 患者,能够在很大程度上改善其生活质量。肺部的慢性炎症影响 COPD 的发生,机体肺内巨噬细胞、中性粒细胞及淋巴细胞数量明显增加,而其中主要的炎症细胞为巨噬细胞^[3-4]。在 COPD 发展过程中,肺泡巨噬细胞是炎症反应的始动细胞,能够释放多种细胞因子和弹性蛋白酶介导炎症反应,从而对肺部造成损伤^[5]。巨噬细胞刺激蛋白(MSP)对巨噬细胞各种功能产生影响,对于调节气道炎症具有重要作用^[6-7]。同时,COPD 患者不仅在肺部存在炎症,也存在全身性炎症反应,在 COPD 发病过程中,多种炎症细胞和炎症因子参与其中^[8]。因此,本研究对不同病情 COPD 患者血浆中 MSP 水平及其与炎症因子水平、肺功能的相关性进行分析,旨在为临床治疗 COPD 提供理论依据和新靶点,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 3 月至 2019 年 2 月江西省于都县中医院收治的 100 例 COPD 患者,其中急性加重期 COPD 患者(AECOPD)55 例作为 A 组,缓解期 COPD 患者 45 例作为 B 组,所有 COPD 患者诊断标准参考中华医学会 2013 年修订的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》中的相关规定^[9]。纳入标准:(1)一般资料完善,且听从医生意见者;(2)AECOPD 患者的痰量增加,加重喘息及呼吸急促,或伴随发热现象者;(3)患者或其家属签署知情同意书者。排除标准:(1)患有肺炎、肺部肿瘤等其他呼吸道疾病者;(2)心、肝、肾等重大脏器发生病变者;(3)精神意识不正常者;(4)患糖尿病、自身免疫性疾病等全身性疾病者。另外选择同期于本院体检中心进行体检的健康志愿者 50 例作为对照组。3 组受试者性别、年龄、体质量指数、吸烟史等各项基本资料之间比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05),具有可比性。所有研究过程均符合江西省于都县中医院医学伦理委员会的相关规定。

1.2 方法

1.2.1 MSP 水平检测 采集受试者空腹肘静脉血 4 mL,置于加肝素钠抗凝的采血管中,以 3 500 r/min 的速度离心 10 min,离心半径为 3 cm,分离出血浆,

置于一 20 °C 冰箱中备用待测。血浆中 MSP 水平检测采用酶联免疫吸附试验,试剂盒由武汉博士德生物工程有限公司提供,严格按照试剂盒上的说明进行操作。

1.2.2 检测肺功能相关指标 应用德国 Jaeger 公司生产的 H21014125 肺功能仪测定受试者的肺功能,详细记录用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV1)、FEV1/FVC、FEV1 占预计值百分比(FEV1%)。

1.2.3 炎症因子水平检测 采用酶联免疫吸附试验检测受试者血浆中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-8 及 C-反应蛋白(CRP)水平,试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供,严格按照试剂盒上的说明进行操作。

1.3 观察指标 比较 3 组受试者血浆中 MSP 水平、肺功能相关指标及炎症因子水平,并且分析 MSP 水平与肺功能相关指标及炎症因子水平之间的相关性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较及多组间比较分别采用独立样本 t 检验和单因素方差分析;计数资料以百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 分析数据的相关性,检验标准设置为 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组受试者 MSP 及炎症因子水平比较 3 组受试者血浆 MSP 水平及炎症因子水平整体比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。A 组和 B 组血浆 MSP、TNF- α 、IL-6、IL-8、CRP 水平明显高于对照组,且 A 组高于 B 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 3 组受试者肺功能相关指标比较 3 组受试者肺功能相关指标整体比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组比较,A 组和 B 组的 FEV1、FVC、FEV1/FVC 及 FEV1%水平明显较低,且 A 组低于 B 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 COPD 患者血浆 MSP 水平与其他指标的相关性 采用 Pearson 相关性分析,结果发现,A、B 两组患者血浆中 MSP 水平均与 TNF- α 、IL-6、IL-8 及 CRP 水平呈正相关($r = 0.392 \sim 0.736, P < 0.05$),而与 FEV1、FVC、FEV1/FVC 及 FEV1%呈负相关($r =$

-0.621~-0.349, $P < 0.05$)。见表 3。

表 1 3 组受试者 MSP 及炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MSP(ng/mL)	TNF- α (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-8(pg/mL)	CRP(mg/L)
A 组	55	7.24 \pm 1.03 ^{ab}	185.24 \pm 39.23 ^{ab}	94.24 \pm 23.15 ^{ab}	192.05 \pm 41.23 ^{ab}	10.23 \pm 3.06 ^{ab}
B 组	45	3.82 \pm 0.75 ^a	132.08 \pm 32.71 ^a	65.61 \pm 16.03 ^a	150.22 \pm 31.05 ^a	8.13 \pm 2.18 ^a
对照组	50	1.02 \pm 0.31	85.16 \pm 19.24	43.22 \pm 9.36	99.37 \pm 20.17	5.62 \pm 1.23
F		864.129	130.466	113.482	107.345	51.886
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

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

表 2 3 组受试者肺功能相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FEV1(L)	FVC(L)	FEV1/FVC(%)	FEV1%(%)
A 组	55	1.03 \pm 0.23 ^{ab}	1.89 \pm 0.51 ^{ab}	51.02 \pm 8.23 ^{ab}	52.07 \pm 9.15 ^{ab}
B 组	45	1.71 \pm 0.38 ^a	2.82 \pm 0.61 ^a	59.05 \pm 9.31 ^a	60.23 \pm 10.26 ^a
对照组	50	2.96 \pm 0.62	3.41 \pm 0.57	86.22 \pm 10.25	85.13 \pm 13.02
F		260.386	98.104	202.996	128.131
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

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

表 3 COPD 患者血浆中 MSP 水平与其他指标的相关性

组别	FEV1	FVC	FEV1/FVC	FEV1%	TNF- α	IL-6	IL-8	CRP
A 组								
r	-0.428	-0.531	-0.349	-0.621	0.629	0.517	0.411	0.736
P	<0.001	<0.001	0.012	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001
B 组								
r	-0.398	-0.487	-0.375	-0.401	0.468	0.499	0.392	0.676
P	0.001	<0.001	0.002	0.001	<0.001	<0.001	0.002	<0.001

3 讨 论

在我国超过 40 岁人群中,COPD 的发病率接近 10%。COPD 可严重影响患者的生命健康,同时对患者家庭及社会造成沉重的经济负担。近年来,随着环境污染程度的加剧,COPD 的发病率逐年升高,COPD 患者肺部功能逐渐退化,严重者出现心脏衰竭、呼吸衰竭,甚至死亡等,目前病死率位居全球第 4^[10-11]。COPD 患者日常生活中会出现不同程度的咳嗽及咳痰,患者的生活质量降低,因此对患者病情进行准确的评估对指导治疗具有非常重要意义。临床上多采用肺功能检测用于评价 COPD,但是单一的检测项目并不能真正地反映患者的身心状况^[12]。气道和肺组织对烟雾等有害气体产生慢性炎症反应可导致 COPD 的发生,气道炎症反应是 COPD 的发病机制之一^[13],炎症细胞释放出大量的细胞因子和炎症介质,共同构成复杂的网络,导致气道损伤,损坏肺泡组织的结构性,从而下调肺功能^[14]。MSP 通过调节巨噬细胞分泌细胞因子水平,从而诱导和调节局部炎症反应。MSP 由肝脏合

成,是一种免疫调节活性糖蛋白,其在体内主要以无活性的单链糖蛋白前体形式存在。COPD 患者体内的 MSP 前体被血浆和细胞膜上的蛋白酶水解成具有生物活性的 MSP^[15]。炎症介质在 COPD 的发病过程中发挥重要作用,而细胞因子作为一种相互作用小分子多肽类蛋白,能够影响多种受体而参与炎症反应^[16-17]。

本研究结果显示,COPD 患者血浆 MSP、TNF- α 、IL-6、IL-8、CRP 水平均高于对照组,而 FEV1、FVC、FEV1/FVC 及 FEV1%水平明显低于对照组,同时 A 组患者各项检测指标较 B 组均更加严重,说明随着病情发展,COPD 患者的炎症水平越来越高,肺功能越来越差。同时,Pearson 相关性分析显示,血浆中 MSP 水平与炎症因子水平、肺功能密切相关,提示血浆中的 MSP 水平能够在一定程度上反映 COPD 的病情。人支气管上皮层纤毛表面和肺泡巨噬细胞表面均有络氨酸激酶(ROK)表达,且 COPD 患者中 ROK 水平明显升高。ROK 是 MSP 的特异性受体,在 MSP

的诱导下可刺激肺泡中的巨噬细胞产生 TNF- α 、IL-8 等细胞因子,损伤肺实质和肺泡的功能性,同时激活诱导核因子- κ B,从而影响细胞分化和迁移,导致细胞膜和细胞质内的蛋白序列重新排列,刺激单核细胞迁移,加速炎性反应的发展。TNF- α 可诱导其他炎症介质的释放,如 IL-6 和 IL-8,级联放大炎性反应,同时 TNF- α 可刺激巨噬细胞和上皮细胞产生多种化学趋化因子,提高中性粒细胞的变形性,诱导炎症细胞迁移至炎症部位,进一步加剧炎性反应。IL-8 能够诱导中性粒细胞释放蛋白水解酶,损伤肺部血管及肺泡上皮,提高其通透性,诱发炎性反应,还可以上调组胺和白三烯的释放量,引起气道阻滞。另外,IL-8 抑制 IL-4 和 IL-10 的活性,增加自然杀伤细胞核辅助 T 细胞的毒性,加重炎性反应。IL-6 加速中性粒细胞中的氧化反应,延缓其凋亡,促使炎性反应持续发生。CRP 与相应的配体结合形成的复合物能够激活补体及单核巨噬细胞系统,从而参与炎性反应。由此可见,MSP 与 TNF- α 、IL-6、IL-8、CRP 等炎症因子的水平均有着内在联系,随着炎性反应的加重,COPD 患者肺功能损伤越严重^[18]。由于 COPD 是一种慢性疾病,多数患者在入院时已接受过一段时间的治疗,这可能会对研究结果造成一定的干扰,后续研究中可挑选治疗时间和治疗方案相近的患者,以减小对研究的影响。

综上所述,COPD 患者血浆中 MSP 水平与肺功能、炎症因子水平密切相关,其对于 COPD 的诊断及治疗均具有重要的临床意义。临床上结合检测 MSP 水平有助于对 COPD 的发生、发展做出准确预测。

参考文献

[1] SECCOMBE L M, ROGERS P G, BUDDLE L, et al. The impact of severe lung disease on evidential breath analysis collection[J]. *Sci Justice*, 2016, 56(4): 256-259.

[2] 董广锋,刘瑞娟,曹修存,等.噻托溴铵联合茶碱对稳定期慢性阻塞性肺病患者肺功能的影响[J]. *山东医药*, 2015, 55(21): 83-85.

[3] 丁宁,王胜.慢性阻塞性肺疾病发病机制最新研究进展[J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(1): 133-135.

[4] 褚旭,刘晓菊,邱敬满,等.党参多糖对细颗粒物所致慢性阻塞性肺疾病小鼠肺泡巨噬细胞吞噬功能障碍加剧的抑制作用[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(14): 1134-1138.

[5] 陈宇清,廖若敏,徐红冰,等.低剂量茶碱联合噻托溴铵对轻中度稳定期慢性阻塞性肺病患者肺功能及生命质量的影响[J]. *中国医师进修杂志*, 2015, 38(4): 235-240.

[6] WANG T, CHEN X, ZHANG W, et al. Roles of macrophage stimulating protein and tyrosine kinase receptor RON in smoke-induced airway inflammation of rats[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(8): 8797-8808.

[7] 杨阳,刘行仁.巨噬细胞刺激蛋白表达水平与慢性阻塞性肺病患者肺功能的关系[J]. *广东医学*, 2017, 38(3): 397-401.

[8] 孙世民,张珠,王云雀,等.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.

[9] 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.

[10] SINGH D, GAGA M, SCHMIDT O, et al. Effects of tiotropium + olodaterol versus tiotropium or placebo by COPD disease severity and previous treatment history in the OTEM-TO[®] studies[J]. *Respir Res*, 2016, 17(1): 73-80.

[11] YAN J, WANG L, LIU C, et al. Effect of a hospital outreach intervention programme on decreasing hospitalisations and medical costs in patients with chronic obstructive pulmonary disease in China: protocol of a randomised controlled trial[J]. *BMJ Open*, 2016, 6(6): e009988.

[12] 黄娟,李光熙,金在艳,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重对患者生活质量的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(15): 2863-2867.

[13] 蔡婷婷,许浦生.慢性阻塞性肺病患者痰中 IL-17、TGF- β 1、IL-10 水平与肺功能、生活质量的关系[J]. *热带医学杂志*, 2014, 14(8): 1017-1020.

[14] 吴娟.孟鲁司特联合噻托溴铵对慢性阻塞性肺病患者肺功能、免疫功能及炎症因子的影响研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2016, 24(12): 49-54.

[15] 张文波,陈小菊,向小均,等.酪氨酸激酶受体 RON 在慢性阻塞性肺病患者肺组织中的表达及意义[J]. *川北医学院学报*, 2016, 31(1): 2-5.

[16] 单淑香,徐向英,刘艳霞,等.噻托溴铵吸入治疗 COPD 患者痰液炎症细胞计数及相关炎症因子表达变化[J]. *山东医药*, 2016, 56(3): 74-75.

[17] 王红阳,付爱双,王袁,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清中 CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 的检测及临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2014, 24(26): 109-112.

[18] LÓPEZ-GARCÍA A, SOUTO-CAMBA S, BLANCO-APARICIO M, et al. Effects of a muscular training program on chronic obstructive pulmonary disease patients with moderate or severe exacerbation antecedents[J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2016, 52(2): 169-175.