

稳定期 COPD 患者下呼吸道细菌定植与血清炎症因子水平的关系

田宁强¹, 苏云涛², 陈西洲¹, 刘飞¹, 黄震¹

(宝鸡市中心医院综合内科¹、放疗科², 陕西 宝鸡 721000)

【摘要】 目的 探讨稳定期慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者下呼吸道细菌定植(LABC)与血清炎症因子水平的关系。方法 选择2016年6月至2017年4月期间宝鸡市中心医院综合内科收治的稳定期 COPD 患者 58 例为研究对象,分析患者的下呼吸道细菌定植情况,并检测血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白细胞介素-6 (IL-6)水平以及肺功能指标[第一秒用力呼气量(FEV1)与用力肺活量(FVC)的比值(FEV1/FVC),FEV1 占预计值百分比(FEV1/预计值)]。结果 本组患者 LABC 的发生率为 29.31% (17/58),细菌检出率前三位依次为肺炎链球菌(29.41%)、流感嗜血杆菌(23.53%)和铜绿假单胞菌(17.65%);LABC 组患者吸烟指数 ≥400 的比例为 47.06%,明显高于无 LABC 组的 17.07%,差异有统计学意义(P<0.05); LABC 组患者的血清 hs-CRP、TNF-α、IL-6 水平分别为 (17.3±7.4) mg/L、(124.3±44.6) pg/mL、(25.5±8.2) pg/mL,明显高于无 LABC 组的(11.2±6.5) mg/L、(91.8±35.2) pg/mL、(18.7±7.0) pg/mL,FEV1/预计值、FEV1/FVC 分别为(54.6±4.2)%、(53.9±5.4)%,均低于无 LABC 组的(60.3±5.1)%、(59.3±6.8)%,差异均有统计学意义(P<0.05)。结论 部分稳定期 COPD 患者存在下呼吸道细菌定植,下呼吸道细菌定植可加重患者的炎症反应程度,并加重患者肺功能的损害。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;稳定期;呼吸道细菌定植;炎症因子

【中图分类号】 R563 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2018)15—2125—03

Relationship between lower airway bacterial colonization and serum levels of inflammatory factors in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. TIAN Ning-qiang¹, SU Yun-tao², CHEN Xi-zhou¹, LIU Fei¹, HUANG Zhen¹. Department of General Medicine¹, Department of Radiotherapy², Baoji Central Hospital, Baoji 721000, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between lower airway bacterial colonization (LABC) and serum levels of inflammatory factors in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** From June 2016 to April 2017, 58 COPD patients in stable period treated in Department of General Medicine, Baoji Central Hospital were selected as research subjects. LABC colonization in patients were analyzed, and serum hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor alpha (TNF-α), interleukin-6 (IL-6) level and the lung function indexes (ratio of forced expiratory volume in first second and forced vital capacity [FEV1/FVC], FEV1/predicted value) was tested. **Results** The LABC rate was 29.31% (17/58) in this study, and the detection rate was the highest for *Streptococcus pneumoniae* (29.41%), followed by *Haemophilus influenzae* (23.53%) and *Pseudomonas aeruginosa* (17.65%). The proportion of smoking index ≥400 in LABC group was 47.06%, significantly higher than 17.07% in non-LABC group (P<0.05). The serum hs-CRP, TNF-α, IL-6 in LABC group was (17.3±7.4) mg/L, (124.3±44.6) pg/mL, (25.5±8.2) pg/mL, significantly higher than (11.2±6.5) mg/L, (91.8±35.2) pg/mL, (18.7±7.0) pg/mL in non-LABC group. FEV1/predicted value and FEV1/FVC were (54.6±4.2)% and (53.9±5.4)%, significantly lower than (60.3±5.1)% and (59.3±6.8)% in non-LABC group (P<0.05). **Conclusion** Some patients with stable COPD have LABC, which can aggravate the inflammatory reaction and the impairment of lung function.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Stable period; Lower airway bacterial colonization; Inflammatory factors

通讯作者:苏云涛。E-mail:15229970630@163.com

[9] 申辛欣, 马学军. 病毒性脑炎脑膜炎炎症候群病原学研究进展[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2017, 31(1): 75-78.

[10] 何芳, 彭镜, 尹飞. 儿童中枢神经系统感染性疾病致颅高压及脑积水的诊治进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(6): 549-553.

[11] 孙兴元, 石寒冰, 赵焕. 血清降钙素原、C-反应蛋白、白介素-6联合检测对中枢神经系统感染的诊断意义[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(8): 1502-1504.

[12] Lubell Y, Blacksell SD, Dunachie S, et al. Performance of C-reactive protein and procalcitonin to distinguish viral from bacterial and malarial causes of fever in Southeast Asia [J]. BMC Infectious Diseases, 2015, 15(1): 511.

[13] 付惠玲, 郭珊, 田金富. 血清降钙素原在小儿早期中枢神经系统感染鉴别诊断中的价值[J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26(7): 826-828.

[14] 黄小明, 张春荣. 血清PCT检测在小儿急性细菌性脑膜炎及病毒性脑炎鉴别诊断中的应用[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(18): 2626-2627.

(收稿日期:2017-11-30)

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种严重危害人类健康的呼吸系统常见病,由于感染等因素引起反复急性加重发作是导致 COPD 进展的重要原因^[1]。COPD 的特征为气流持续受限,并且这一过程呈进行性发展,其发病及疾病进展均与机体不同程度的异常炎症反应有关。正常人下呼吸道是无菌的,因为机体存在完善的防御系统,但对于存在气道阻塞的 COPD 患者,由于肺部防御体系的损害导致下呼吸道病原体清除障碍,使 COPD 患者在稳定期时下呼吸道仍携带有细菌,即存在细菌定植。COPD 按照病程情况的不同分为加重期和稳定期,COPD 从稳定期转化为加重期的一个重要原因就是下呼吸道细菌感染。近年来,研究发现 COPD 患者即时处于稳定期,也仍然存在下呼吸道细菌定植(lower airway bacterial colonization, LABC),影响了患者气道纤毛运动及巨噬细胞吞噬能力,进而促进气道炎症反应并影响患者的肺功能^[2]。本研究对稳定期 COPD 患者下呼吸道细菌定植与血清炎症因子水平的关系进行了探讨,现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择宝鸡市中心医院综合内科于 2016 年 6 月至 2017 年 4 月期间收治的稳定期 COPD 患者 58 例为研究对象,其中男性 35 例,女性 23 例;年龄 49~82 岁,平均(68.8±11.7)岁;病程 3~34 年,平均(13.7±6.4)年。纳入标准:①符合 COPD 诊断标准^[3];② 6 周内无急性加重及其他感染,4 周内未应用抗生素(包括口服和静脉)。排除标准:①合并急性加重发作以及肺结核、支气管扩张、肺脓肿等其他肺部疾病;②合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病及近 1 个月内有激素药物治疗史者。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者对本研究知情同意,签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 痰液标本留取及细菌培养 患者于入组次日清晨在医生指导下漱口,其后取深咳第一口痰,将其保存于无菌瓶中;如患者无痰则应用 3%生理盐水雾化导痰。将痰液在低倍镜下进行观察,如标本不合格则立即重新留取标本。其中合格标准为鳞状上皮

细胞<10 个/每低倍视野、多核白细胞>25 个/每低倍视野,或鳞状上皮细胞/多核白细胞<1:2.5。如果标本合格则进一步稀释 10⁶倍,然后依次进行接种、孵化、菌落计数,并进行菌型判断。以细菌定量≥10⁷ CFU/mL 作为定植标准。

1.2.2 血清炎症因子及肺功能检查 患者均于入组次日清晨抽取空腹静脉血,血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)采用免疫比浊法测定,并采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)水平;两组患者均行肺功能检查,记录第 1 秒用力呼气量(FEV₁)/用力肺活量(FVC)和 FEV₁ 占预计值百分比(即 FEV₁/FVC 和 FEV₁/预计值)。

1.3 统计学方法 应用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两两比较采用 *t* 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验,均以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 稳定期 COPD 患者下呼吸道细菌的定植情况 本组 58 例患者中有 17 例患者痰标本细菌定量≥10⁷ CFU/mL,LABC 发生率为 29.31%。细菌检出率依次为肺炎链球菌 5 例(29.41%)、流感嗜血杆菌 4 例(23.53%)、铜绿假单胞菌 3 例(17.65%)、副流感嗜血杆菌 2 例(11.76%)、卡他莫拉菌 2 例(11.76%)、金黄色葡萄球菌 1 例(5.88%)。

2.2 LABC 和无 LABC 稳定期 COPD 患者临床指标比较 LABC 组与无 LABC 组患者的年龄、性别、BMI 比较差异均无统计学意义(*P*>0.05);但是 LABC 组吸烟指数≥400 的比例明显高于无 LABC 组,血清 hs-CRP、TNF-α、IL-6 水平明显高于无 LABC 组,FEV₁/预计值、FEV₁/FVC 低于无 LABC 组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 1 和表 2。

表 1 两组患者的临床资料比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	男/女 (例)	BMI (kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	吸烟指数≥400 [例(%)]
LABC 组	17	69.3±10.3	10/7	23.3±2.1	8 (47.06)
无 LABC 组	41	67.5±11.7	25/16	24.1±1.8	7 (17.07)
<i>t</i> / χ^2 值		0.253	0.694	0.926	5.635
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

表 2 两组患者的血清炎症因子及肺功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	血清炎症因子			肺功能	
		hs-CRP (mg/L)	TNF-α (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	FEV ₁ /预计值 (%)	FEV ₁ /FVC (%)
LABC 组	17	17.3±7.4	124.3±44.6	25.5±8.2	54.6±4.2	53.9±5.4
无 LABC 组	41	11.2±6.5	91.8±35.2	18.7±7.0	60.3±5.1	59.3±6.8
<i>t</i> 值		3.124	2.910	2.341	4.056	2.911
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

随着我国老龄化社会的进展,慢性阻塞性肺疾病在我国已经成为了一种最常见的呼吸系统疾病,流行病学调查显示我国40岁以上人群中COPD的患病率高达8.2%,对人民的健康和生命产生严重威胁^[4-5]。由于COPD患病人数多,病死率高,造成了严重的社会经济负担重,已成为一个重要的公共卫生问题。慢性阻塞性肺疾病的病程由稳定期和急性加重期组成,临床上常常表现为咳嗽、咳痰、气道阻塞等症状,且引起呼吸肌做功增加、呼吸肌疲劳,使肺功能下降^[6-7];患者一旦合并肺部感染而急性发作,则可因气道炎症反应使气道阻力进一步升高,损害患者的肺功能,降低患者的运动耐力,严重时可发展至呼吸衰竭而危及患者生命^[8]。正常情况下,健康人的下呼吸道是无菌的。COPD患者由于气道上皮细胞纤毛常常出现破坏,其气道防御功能大大降低;另一方面,COPD患者机体免疫功能减退,更容易合并细菌感染^[9-10]。因此,COPD患者常常存在LABC。上呼吸道定植的细菌移行、外界致病菌直接感染是LABC来源的两个方面。研究表明,COPD从稳定期转化为加重期的一个重要原因就是LABC^[11]。本研究中58例患者中有17例患者发生LABC,其发生率为29.31%。细菌检出率前三位依次为肺炎链球菌(29.41%)、流感嗜血杆菌(23.53%)和铜绿假单胞菌(17.65%)。LABC组与无LABC组的年龄、性别、BMI比较差异均无统计学意义($P>0.05$),但是LABC组吸烟指数 ≥ 400 的比例明显高于无LABC组,差异有统计学意义($P<0.05$)。即吸烟的COPD患者更容易合并LABC,分析其原因可能与吸烟引起的气道上皮损伤、上皮细胞黏附细菌的能力增强及微环境毒素释放增加等有关。

目前COPD的发病机制尚未完全明确,但是公认本病属于慢性炎症性疾病,不仅存在于患者的气道、肺实质及肺血管中,且有学者认为COPD患者存在系统性炎症反应,即肺部表现只是全身系统性炎症反应的局部表现^[12-13]。Tumkaya等^[14]研究指出,LABC和气道炎症反应共同参与了稳定期的COPD患者的急性加重和反复发作过程。孟聪^[15]研究也指出稳定期COPD患者血清炎症因子水平明显升高,且与肺功能关系密切。CRP在机体发生炎症反应时升高明显,目前使用高敏感的检测方法对CRP进行检测即hs-CRP。肺部感染引起局部组织炎症反应损伤,其炎症反应及组织损伤物质大量进入肺循环,产生免疫反应,刺激各种细胞因子,通过相应的细胞因子介导在肝脏合成CRP,导致机体反应性的CRP升高。TNF- α 是一种由单核-巨噬细胞产生的促炎因子,可通过诱导气道内皮细胞表达黏附分子,增加气道黏液分泌过多,并可

引起组织纤维增生而导致气道狭窄;IL-6是多功能细胞因子,可以诱导B细胞活化以产生具有防御功能的抗体,并可见hs-CRP等急性期蛋白质的合成,对小气道和肺泡组织结构和功能造成损伤,引起肺功能的降低。本研究中,LABC组患者的血清hs-CRP、TNF- α 、IL-6水平明显高于无LABC组,FEV1/预计值、FEV1/FVC低于无LABC组,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明稳定期COPD患者LABC可以加重炎症反应程度,且与肺功能的损害关系密切。

综上所述,部分稳定期COPD患者存在LABC,LABC可加重患者的炎症反应程度,并加重患者肺功能的损害。

参考文献

- [1] 肖甜,陈晓英,王娜,等.中国城市社区COPD患者急性加重的相关因素调查[J].中华疾病控制杂志,2017,21(2):110-113,122.
- [2] Zhang M, Li Q, Zhang XY, et al. Relevance of lower airway bacterial colonization, airway inflammation, and pulmonary function in the stable stage of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2010, 29(12): 1487-1493.
- [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)[S].中华结核和呼吸杂志,2007,30(1):8-17.
- [4] 周玉民,冉鑫鑫.慢性阻塞性肺疾病的流行病学[J].中国呼吸与危重监护杂志,2004,3(5):60-80.
- [5] 韩瑞,邹继华,沈霞,等.黑龙江省慢性阻塞性肺疾病危险因素调查分析[J].中华结核和呼吸杂志,2015,38(2):93-98.
- [6] 季惠娟,陈巧兰,汤冬香.综合康复护理对老年慢性阻塞性肺疾病患者肺功能的影响[J].实用临床医药杂志,2013,17(8):40-42.
- [7] 刘茜,周志益,李华,等.高龄慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者IL-8、IL-6、TNF- α 水平变化与肺功能相关性研究[J].重庆医学,2013,42(17):1938-1940,1942.
- [8] 谢杰,赵剑斌.COPD急性加重期患者死亡率的影响因素研究[J].新疆医学,2014,44(7):49-51.
- [9] 唐焕新,魏娜,薛继红.COPD急性加重易感人群免疫功能及高危因素研究[J].河北医学,2016,22(3):378-380.
- [10] 孙沛,丁毅鹏.慢性阻塞性肺疾病危险因素及发病机理研究进展[J].海南医学,2015,26(9):1324-1327.
- [11] 叶华,戴元荣,徐显,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者医院感染病原菌特点与相关因素分析[J].中华医院感染学杂志,2017,27(16):3655-3657,3661.
- [12] 刘剑臻,杜秀芳.COPD急性加重期患者血清CRP和PCT含量与全身炎症反应程度的相关性分析[J].海南医学院学报,2017,23(5):620-622,626.
- [13] 周秩峤,徐何,杨威.血清FKN、IL-8和IL-17水平与慢性阻塞性肺疾病肺功能的关系[J].海南医学,2016,27(14):2349-2350,2351.
- [14] Tumkaya M, Atis S, Ozge C, et al. Relationship between airway colonization, inflammation and exacerbation frequency in COPD [J]. Respir Med, 2007, 101(4): 729-737.
- [15] 孟聪.COPD稳定期患者血清TNF- α 、IL-6、IL-8水平测定及分析[J].山东医药,2011,51(3):58-59.

(收稿日期:2018-01-26)