

• 综述 •

# 慢性阻塞性肺疾病与系统性炎症

聂 珊 王浩彦

〔关键词〕 系统性炎症;慢性阻塞性肺疾病

〔中图分类号〕 R563 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1007-5062(2010)06-541-03

慢性阻塞性肺疾病 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) 定义为一种具有气流受限特征的可以预防和治疗疾病,气流受限不完全可逆、呈现进行性发展,并且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<sup>[1]</sup>。由于其患病人数多,病死率高,社会经济负担重,已成为一个重要的公共卫生问题。目前许多研究证明 COPD 是一种炎症性疾病,包括气道炎症和系统性炎症。前者可以引起气流受限和肺功能损害,而後者的产生原因以及发生机制尚不明确,这为 COPD 的研究提出了新的挑战,本文就有关方面的研究进展作一综述。

## 一、COPD 存在着系统性炎症

系统性炎症是 COPD 的主要特征之一<sup>[2]</sup>,这些系统性炎症因子主要包括:C-反应蛋白 (CRP)、白介素-6 (IL-6)、纤维蛋白原 (Fbg) 及肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 等。许多研究已经证实 COPD 存在着持续性低浓度的系统性炎症。在急性加重期,患者的系统性炎症浓度会增加<sup>[3]</sup>。Hurst 等<sup>[4]</sup>已经证明 COPD 患者急性加重期 CRP 水平同样会增高。随着研究的深入,越来越多的学者发现,稳定期 COPD 患者同样存在着系统性炎症。在一项追踪研究急性加重期 COPD 患者病情稳定后的系统性炎症因子变化的研究中<sup>[5]</sup>,研究发现 COPD 患者在稳定期,杀菌性/通透性增强蛋白 (BPI) 水平均高于正常对照组水平。BPI 是储存在中性粒细胞的嗜苯胺蓝颗粒,并且能在嗜中性粒细胞的细菌内毒素的刺激下直接释放出来,也可以被 TNF- $\alpha$  刺激出来<sup>[6]</sup>。研究表明即使是在稳定期 COPD 患者仍然持续存在着刺激中性粒细胞活性的因素。这一结论也得到了国内学者的验证<sup>[7]</sup>,研究证明 COPD 稳定期患者存在下呼吸道细菌定植。不仅如此,为了验证稳定期 COPD 患者确实存在着系统性炎症。Gan 等<sup>[8]</sup>对稳定期 COPD 患者的 CRP、Fbg、TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-8 水平进行测量,结果发现 CRP 水平标准化均数差较正常对照组高 0.53 单位 (95% 可信区间 0.34 ~ 0.72),纤维蛋白原标准化均数差较正常对照组高 0.47 单位 (95% 可信区间 0.29 ~ 0.65),循环中白细胞标准化均数差较正常对照组高 0.44 单

位 (95% 可信区间 0.20 ~ 0.67) 同样的 TNF- $\alpha$  水平的标准化均数差和正常对照组相比较也高出了 0.59 单位 (95% 可信区间 0.20 ~ 0.67)。由此得出结论稳定期 COPD 系统性炎症因子水平较正常人群对照组增高。Davi 等<sup>[9]</sup>和 Dahl 等<sup>[10]</sup>研究发现,稳定期 COPD 患者较正常人群相对照,血浆中纤维蛋白原显著增高,并且与是否吸烟无关。在一项以肺康复中心住院的 102 例稳定期 COPD 患者为研究主题的研究中<sup>[11]</sup>,研究者观察了患者血中 CRP 水平并与肺功能进行了相关性分析。按照 COPD 肺功能对全部的患者进行临床分期,其中有 27 例 II 期患者,37 例 III 期患者,43 例 IV 期患者。对这些患者进行 CRP 水平测量,结果发现在这些稳定期的患者中有 48 例 CRP 水平增高,而且就各个分期患者的 CRP 水平来看,III 期、IV 期患者 CRP 水平显著高于 II 期患者。除此以外他们还发现了这些中重度的稳定期 COPD 患者 IL-6 水平明显也高于健康对照组人群 ( $P < 0.05$ )。Victor 等<sup>[12]</sup>为了探究一种新颖的蛋白微阵列技术在研究 COPD 患者系统性炎症因子的应用效果,研究 48 例症状至少稳定了 3 个月以上 COPD 患者,第 1 秒呼气容积占预计值 ( $FEV_1\%$ )  $< 55\%$ ,并且选取正常对照组进行血清炎症因子的对比情况,结果发现,经过校对患者的年龄、性别等混杂因素,在选取研究的 143 种系统性炎症因子中,COPD 患者有高达 43 种炎症因子显著高于正常对照人群,并且结果差异有统计学意义。

## 二、系统性炎症的发生机制

综上所述,COPD 患者无论是在急性加重期还是在稳定期持续均存在着系统性炎症,然而 COPD 患者出现系统性炎症的原因是什么,目前仍没有得到统一的认证。在急性加重期,炎症浓度增加通常被认为是由于 COPD 患者发生急性多,气道细菌或者病毒感染,感染了呼吸道的这些细菌病毒等微生物,可以直接引起患者循环系统中系统性炎症因子的增高,而稳定期的系统性炎症从何而来呢?

通过回顾大量关于系统性炎症的研究文献表明,目前最被广大学者推崇的是肺部气道炎症的溢出学说。此学说认为 COPD 患者出现肺外器官疾病的原因是肺部炎症溢出了循环系统<sup>[13]</sup>。但是许多研究并没有能证实这一猜想。在一项 148 例的 COPD 患者关于系统性炎症与气道炎症的相关性的随访研究<sup>[14]</sup>中,研究人员发现血浆中的 Fbg 与痰中的 IL-6 ( $\rho = 0.0086$ ,  $\rho = 0.938$ ),IL-8 ( $\rho = 0.0202$ ,  $\rho = 0.873$ )

作者单位:100050 北京 首都医科大学附属北京友谊医院 呼吸科  
通信作者:王浩彦 E-mail:haoyanw@126.com

差异无统计学意义。Vernooy 等<sup>[15]</sup>在研究 18 例 FEV<sub>1</sub> 占预计值的百分比平均在 56% 的 COPD 患者,诱导痰中和血中的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的相关性时,没有发现在血中和痰中的炎症因子存在着相关性。而 Hurst<sup>[16]</sup>同样也没有发现系统性炎症与气道细菌定植情况存在着相关性。在国内关于稳定期 COPD 患者系统性炎症的研究中<sup>[17]</sup>发现下呼吸道细菌定植量(CFU)细胞集落 $\geq 10^7$ /mL 者,其血清 IL-8 浓度为(71.18 $\pm$ 20.11)pg/mL,下呼吸道细菌定植量 CFU $< 10^7$ /mL 者,其血清 IL-8 浓度为(13.98 $\pm$ 2.97)pg/mL 2 组相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但是遗憾的是研究者未就系统性炎症与细菌定植情况的相关性进行研究,故不能证明二者间存在有关联性。

虽然没能找到确切的证据来证明这个假说,但是一些研究的结论却是引人思考。吸入小剂量糖皮质激素的 COPD 患者患急性心肌梗死的风险降低了 32%<sup>[18]</sup>。在一项为期 4 年观察吸入性糖皮质激素与 COPD 患者病死率的研究中<sup>[19]</sup>我们却得到了这样的结论,5 491 例诊断为 COPD 的患者中,除去在出院 90 d 内死亡的 562 例,共研究了 4 022 例 COPD 患者,在这中间应用吸入性糖皮质激素的患者共有 1 629 例,结果发现,在 $> 65$  岁的患者出院后应用吸入性糖皮质激素会使由于各种原因造成的病死率下降 25%。 $34 \sim 64$  岁的患者应用吸入糖皮质激素病死率下降了近 50%。这些减少的病死率大部分是由于减少了心血管事件的病死率,并且也是在某种程度上减少了 COPD 的病死率。众所周知,吸入性激素的治疗靶点是气道性炎症,体内吸收量很低。但是应用吸入激素的结局,得到的却是减少心血管疾病病死率的结果,只可惜的是研究者并未观察这些患者血浆中炎症介质的变化,故尚不能证明吸入激素降低 COPD 患者的心血管病病死率的机制是通过抑制系统性炎症。虽然以上的研究仍然不能证实气道炎症与系统性炎症之间的关系,但是似乎可以以为这一假说提供一定的佐证。

当然还有许多关于推测 COPD 系统性炎症产生的假说,有学者认为吸烟是引起系统性炎症的原因。吸烟可以使患者产生低浓度的系统性炎症,以及引起气道内皮功能障碍<sup>[23]</sup>,但是已经有研究<sup>[20]</sup>发现,这种炎症在 COPD 患者戒烟后,仍然持续存在。这至少说明了吸烟不是引起系统性炎症的唯一原因。还有学者提出了,因为随着人年龄的增长,人体内自然会出现低浓度的系统性炎症因子,这是正常的生理现象<sup>[21]</sup>。而 COPD 又是一项年龄相关的疾病<sup>[22]</sup>。COPD 出现系统性炎症可否用年龄来解释仍然需要进一步探讨。要想搞清楚 COPD 患者出现系统性炎症的发病机制,还是需要进行更为深入的研究。

### 三、系统性炎症的临床意义

系统性炎症与肺功能之间存在着相关性。Fogarty 等<sup>[23]</sup>研究 CRP 与肺功能 FEV<sub>1</sub> 的相关性时,在英国诺丁汉随机选择了 2 633 例成人,从 1991 年随访至 2000 年,在这段时间的观察中,发现了 FEV<sub>1</sub> 和 CRP 水平具有显著负相关性。在 Robert 等<sup>[24]</sup>对弗雷明汉心脏研究资料进行分析,结果发现

增高的 CRP 与 FEV<sub>1</sub> 的下降具有显著相关性,CRP 每增高一个标准差的浓度,FEV<sub>1</sub> 会下降 46 mL。换句话说,CRP 的浓度与肺功能的受损程度具有相关性。同样在 Gavin 等<sup>[14]</sup>耗时 7 年跟踪研究 148 例 COPD 患者系统性炎症因子和肺功能之间的关系中,得到了类似的结论。研究发现在实验之初血清中 Fbg 水平高(Fbg $\geq 3.95$  g/L)的患者在随访中,肺功能(FEV<sub>1</sub> 占预计值的百分比)每年下降速度与最初 Fbg 水平低的患者相比较要多 0.40%,也就是说在高 Fbg 水平的患者肺功能受损程度更为迅速。

系统性炎症还是 COPD 的急性加重的危险因素之一。Dahl 等<sup>[10]</sup>在研究增高的 Fbg 与 COPD 患者住院率的关系时,将纤维蛋白原分为 3 个等级[高水平(Fbg $> 3.3$  g/L),中等水平(Fbg 2.7 $\sim$ 3.3 g/L),低水平(Fbg $< 2.7$  g/L)]。结果发现,血浆中高水平 Fbg 的患者显著高于低水平 Fbg 患者的住院率(每年分别是 93/万和 52/万, $P < 0.001$ ),并且在校正了年龄、性别、质量等影响因素后,高水平的 Fbg 和中水平的 Fbg 与低水平的 Fbg 相比 COPD 住院的相对危险性分别为 1.7 (95% 可信区间为 1.1 $\sim$ 2.6),1.4 (95% 可信区间为 0.9 $\sim$ 2.1)。最终得出结论增高的 Fbg 与增高的 COPD 住院风险有相关性。同样在一项 27 例患者人均随访时间为 0.88 年关于增高的系统性炎症是否是 COPD 急性加重的危险因素的研究中<sup>[25]</sup>,在随访过程中未出现急性发作的患者 Fbg 的水平平均值为 3.45 g/L,出现急性发作的患者的 Fbg 水平为 3.75 g/L,二者之间差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),并且发现纤维蛋白原浓度每增加 1 g/L,每年中度急性发作的发生率会增加 1.2 倍( $P = 0.0042$ )。因此研究者获得这样的结论,增高的 Fbg 是 COPD 患者急性发作的独立危险因素。

系统性炎症也能够反映 COPD 患者一般生活情况。在一项关于系统性炎症在 COPD 患者疾病发展过程中临床意义的研究<sup>[11]</sup>中,研究者选取了稳定期的 COPD 患者作为研究主题,结果发现 CRP 水平与稳定期 COPD 患者活动能力呈负相关,也就是 CRP 增高患者的活动能力受损更为严重。并且 CRP 增高的患者圣乔治呼吸问卷分数更高,尤其在患者症状领域的得分情况显著增高。因此 CRP 是反应 COPD 患者症状表现、运动能力的一项指标。在稳定期 COPD 患者,CRP 水平与患者年龄、缺氧情况以及生活质量直接相关,与患者活动能力和气道阻塞程度成负相关<sup>[26]</sup>。

综上所述,COPD 是一种存在着有系统性炎症的疾病,系统性炎症对于 COPD 患者的发生、发展具有确切的临床意义。目前就 COPD 存在着系统性炎症机制的认识上,仍然存在着很大的不足。根据定义我们不难发现,COPD 是一种气流受限不可逆,并且肺功能呈现进行性下降的疾病,如果可以减缓 COPD 患者肺功能下降的步伐,减少 COPD 患者急性发作的频率,那么这对于提高患者生存率以及生活质量势必存在着重要的意义。这种持续存在的系统性炎症是否就是气流受限以及肺功能进行性下降的关键所在,仍然需要我们未来进行更加深入的研究。

# 参考文献

- [ 1 ] 慢性阻塞性肺疾病诊疗指南(2007 年修订版). 中华内科杂志 2007 46:254-261.
- [ 2 ] Hurst JR , Wilkinson TMA , Perera WR , et al. Relationships among bacteria , upper airway , lower airway , and systemic inflammation in COPD. Chest 2005 ,127:1219-1226.
- [ 3 ] Creutzberg EC , Wouters EF , Vanderhoven-Augustin IM , et al. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000 ,162: 1239-1245.
- [ 4 ] Hurst JR , Donaldson GC , Perera WR , et al. Use of plasmabiomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med ,2006 , 174: 867-874.
- [ 5 ] Groenewegen KH , Dentener MA , Wouters EFM. Longitudinal follow-up of systemic inflammation after acute exacerbations of COPD. Respiratory Medicine ,2007 ,101: 2409-2415.
- [ 6 ] Dentener MA , Francot GJ , Hiemstra PS , et al. Bactericidal /permeability-increasing protein release in whole blood ex vivo: strong induction by lipopolysaccharide and tumor necrosis factor- $\alpha$ . J Infect Dis ,1997 ,175: 108 - 117.
- [ 7 ] 黄惠雪 ,王浩彦 ,李京明 ,等. 稳定期慢性阻塞性肺疾病细菌定植与炎症细胞的关系. 心肺血管病杂志 , 2007 26:103-107.
- [ 8 ] Gan WQ , Man SF , Senthilselvan A ,et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. Thorax 2004 59:574-580.
- [ 9 ] Davi G , Basili S , Vieri M , et al. Enhanced thromboxane biosynthesis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the chronic obstructive bronchitis and haemostasis study group. Am J Respir Crit Care Med ,1997 , 156:1794-1799.
- [ 10 ] Dahl M , Tybjaerg-Hansen A , Vestbo J , et al. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med , 2001 , 164: 1008-1011.
- [ 11 ] Broekhuizen R , Wouters EFM , Creutzberg EC , et al. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. Thorax 2006 61:17-22.
- [ 12 ] Victor PP , John T , Kwan L ,et al. Profiling serum biomarkers in patients with COPD: associations with clinical parameters. Thorax 2007 62:595-601.
- [ 13 ] Agusti AG , Noguera A , Saulea J , et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. EurRespirJ 2003 21:347-360.
- [ 14 ] Gavin CD , Terence ARS , Irem SP , et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. Chest 2005 ,128:1995-2004.
- [ 15 ] Vernooy JH , Kucukaycan M , Jacobs JA , et al. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. Am J Respir Crit Care Med ,2002 ,166: 1218-1224.
- [ 16 ] Hurst JR , Wilkinson TM , Perera WR ,et al. Relationships among bacteria , upper airway , lower airway , and systemic inflammation in COPD. Chest ,2005 , 127: 1219-1226.
- [ 17 ] 刘建坤 ,王浩彦 ,杜晓玲 ,等. 稳定期慢性阻塞性肺疾病下呼吸道细菌定植与气道炎症关系的研究. 心肺血管病杂志 2007 26:11-13.
- [ 18 ] Huiart L , Ernst P , Ranouil X ,et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD. Eur Respir J ,2005 25:634-639.
- [ 19 ] Christine M , Kate W , Jure M , et al. Inhaled Corticosteroids and Mortality in COPD. Chest ,2006 ,130: 640-646.
- [ 20 ] Hogg JC , Chu F , Utokaparch S , et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med ,2004 350:2645-2653.
- [ 21 ] De Martinis M , Franceschi C , Monti D , et al. Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. Exp Mol Pathol 2006 80:219-227.
- [ 22 ] Fabbri LM , Ferrari R. Chronic disease in the elderly: back to the future of internal medicine. Breathe 2006 3: 40-49.
- [ 23 ] Fogarty AW , Jones S , Britton JR , et al. Systemic inflammation and decline in lung function in a general population: a prospective study. Thorax 2007 , 62:515-520.
- [ 24 ] Robert EW , Jemma BW , Martin GL , et al. Systemic Inflammation and COPD: The Framingham Heart Study. Chest 2008 ,133:19-25.
- [ 25 ] Karin HG , Dirkje SP , Wim CJH , et al. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations. Chest ,2008 ,133:350-357.
- [ 26 ] Pinto-Plata VM , Mullerova H , Toso JF , et al. C-reactive protein in patients with COPD , control smokers and non-smokers. Thorax 2006 61:23-28.

(2010-04-02 收稿; 2010-04-13 修回)