

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.21.012

文章编号: 1005-8982(2019)21-0060-05

新进展研究·论著

## 慢性阻塞性肺疾病患者 FeNO 与外周血 IL-8、 TNF- $\alpha$ 和 VEGF 水平的相关性研究\*

关英, 阿选德

(西宁市第一人民医院 呼吸内科, 青海 西宁 810001)

**摘要: 目的** 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期患者呼出气一氧化氮(FeNO)的变化, 以及  
与外周血白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、血管内皮生长因子(VEGF)水平的相关性。  
**方法** 选取2016年3月—2018年5月西宁市第一人民医院收治的COPD急性加重期患者75例为急性观察组,  
同期门诊65例COPD稳定期患者为稳定对照组,另选取45例该院健康体检者为健康对照组。比较3组受试者  
FeNO、肺功能及外周血IL-8、TNF- $\alpha$ 、VEGF水平,并且分析急性观察组FeNO与外周血IL-8、TNF- $\alpha$ 、  
VEGF水平的相关性。**结果** ①急性观察组第1秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)和第1秒用力呼气容积/用力肺活量  
(FEV<sub>1</sub>/FVC)低于稳定对照组( $P < 0.05$ ),而稳定对照组FEV<sub>1</sub>和FEV<sub>1</sub>/FVC低于健康对照组( $P < 0.05$ );②急  
性观察组FeNO及外周血IL-8、TNF- $\alpha$ 、VEGF水平高于稳定对照组和健康对照组( $P < 0.05$ );稳定对照  
组外周血IL-8、TNF- $\alpha$ 、VEGF水平高于健康对照组( $P < 0.05$ );③急性观察组外周血IL-8( $r = 0.535, P =$   
0.000)、TNF- $\alpha$ ( $r = 0.313, P = 0.006$ )及VEGF( $r = 0.226, P = 0.049$ )与FeNO呈正相关。**结论** COPD急性  
加重期患者FeNO及外周血IL-8、TNF- $\alpha$ 、VEGF水平高于健康人群和COPD稳定期患者,并且这些指标  
呈正相关,可能作为临床诊断的指标。

**关键词:** 肺疾病, 慢性阻塞性; 呼出气一氧化氮; 白细胞介素-8; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 血管内皮生长  
因子

中图分类号: R563

文献标识码: A

## Correlation between FeNO and peripheral blood IL-8, TNF- $\alpha$ and VEGF levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease\*

Ying Guan, Xuan-de A

(Department of Respiratory Medicine, Xining First People's Hospital, Xining, Qinghai 810001, China)

**Abstract: Objective** To explore the changes and correlation analysis of fractional exhaled nitric oxide  
(FeNO) and peripheral blood IL-8, TNF- $\alpha$ , VEGF levels in COPD patients. **Methods** A total of 75 cases of COPD of  
acute exacerbations stage in our hospital were selected as observation group, 65 cases of COPD of stable stage in our  
hospital were selected as control group 1, and 45 healthy people in our hospital were selected as control group 2. The  
levels of FeNO, lung function and peripheral blood IL-8, TNF- $\alpha$  and VEGF were compared in three groups, and the  
correlation between FeNO and peripheral blood IL-8, TNF- $\alpha$  and VEGF in observation group was analyzed. **Results**  
① FEV<sub>1</sub> and FEV<sub>1</sub>/FVC in observation group was significantly lower than that in control group 1 ( $P < 0.05$ ), and  
FEV<sub>1</sub> and FEV<sub>1</sub>/FVC in control group 1 was significantly lower than that in control group 2 ( $P < 0.05$ ). ② The level  
of FeNO, IL-8, TNF- and VEGF in observation group was significantly lower than that in control group 1 and control

收稿日期: 2019-05-05

\* 基金项目: 西宁市科技项目(No: 2017-K-05)

group 2 ( $P < 0.05$ ), but the level of FeNO, IL-8, TNF- $\alpha$  and VEGF in control group 1 was significantly lower than that in control group 2 ( $P < 0.05$ ). ③ In observation group, FeNO was positively correlated with IL-8 ( $r = 0.535$ ,  $P = 0.000$ ), TNF- $\alpha$  ( $r = 0.313$ ,  $P < 0.006$ ) and VEGF ( $r = 0.226$ ,  $P = 0.049$ ). **Conclusions** The levels of FeNO and peripheral blood IL-8, TNF- $\alpha$  and VEGF in patients with COPD of acute exacerbations stage are higher than those in patients with COPD of stable stage and healthy people, and there is a positive correlation between them. It may be a clinical diagnostic indicator, but still needs further study.

**Keywords:** pulmonary disease, chronic obstructive; fractional exhaled nitric oxide; interleukin-8; tumor necrosis factor- $\alpha$ ; vascular endothelial growth factor

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是常见的一种呼吸系统疾病, 由受限气流与肺部有害气体或颗粒产生异常炎症反应所导致<sup>[1]</sup>。COPD 可改变肺内炎症及组织结构, 造成肺功能下降, 患病率及病死率较高<sup>[2]</sup>, 威胁患者生命健康。有研究发现 COPD 的发病机制与多种生物活性因子及炎症因子有关, 如近年来作为评估气道炎症无创指标的呼出气一氧化氮 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO)<sup>[3]</sup>、白细胞介素-8 (Interferon-8, IL-8)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ ) 均属炎症因子。具有高度生物活性的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 参与肺实质细胞凋亡<sup>[4]</sup>。如将三者与 FeNO 联合起来预测患者病情情况, 可为临床治疗提供依据和参考。本文旨在研究 COPD 急性加重期患者 FeNO 及外周血 IL-8、TNF- $\alpha$  和 VEGF 表达水平及其相关性分析, 为后期更好地开展诊断及治疗提供帮助。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2016 年 3 月—2018 年 5 月西宁市第一人民医院 75 例 COPD 急性加重期患者为急性观察组。其中, 男性 39 例, 女性 36 例; 年龄 44 ~ 75 岁, 平均 ( $65.23 \pm 5.67$ ) 岁。选取同期本院门诊 COPD 稳定期患者 65 例为稳定对照组。其中, 男性 35 例, 女性 30 例; 年龄 43 ~ 74 岁, 平均 ( $64.86 \pm 5.49$ ) 岁。另选择同期本院健康体检者 45 例为健康对照组。其中, 男性 23 例, 女性 22 例; 年龄 45 ~ 77 岁, 平均 ( $65.12 \pm 5.03$ ) 岁。

### 1.2 纳入和排除标准

纳入标准: ①符合 COPD 和急性加重期的诊断标准<sup>[5]</sup>; ②不伴有心力衰竭、恶性肿瘤、支气管哮喘、肝肾功能不全、肺结核等疾病。排除标准: ①年龄 < 18 或 > 80 岁; ②存在精神障碍疾病患者; ③仅 2 周

内接受糖皮质激素治疗; ④依从性较差, 不能配合进行相关检查。

### 1.3 方法

**1.3.1 FeNO 检测** 采用 Sunvou-CA2122 纳库伦一氧化氮测定仪 (无锡尚沃生物科技有限公司) 检测各组受试者 FeNO 浓度。受试者先尽量呼出肺内气体, 用嘴紧包过滤器, 用力吸气 5 s 后, 缓慢排出肺内气体约 10 s 后读值。检测结果以 ppb 表达 ( $1 \text{ ppb} = 1 \times 10^9 \text{ mol/L}$ )。操作过程严格按照产品说明书要求, 并由 2 位熟练医生完成来减少误差。

**1.3.2 血清学检测** 采集各组受试者外周空腹静脉血 10 ml, 室温静置, 3 000 r/min 离心 15 min, 取上层血清放置无菌管中冷藏待测。用双体夹心酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清 IL-8、TNF- $\alpha$  及 VEGF 水平。

**1.3.3 肺功能检测** 所有受试者由经过肺功能检测培训的技术人员专人采用 HYPAIR 肺功能仪 (比利时麦迪肺功能仪) 参照美国胸科学会 / 欧洲呼吸学会工作组推荐的肺功能测试标准化 (2005) 中制定的标准执行, 测定各受试者的第 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>) 和第 1 秒用力呼气容积 / 用力肺活量 (forced expiratory volume in one second/forced vital capacity, FEV<sub>1</sub>/FVC)。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 进一步的两两比较采用 SNK- $q$  检验; 计数资料以例 (%) 表示, 比较采用  $\chi^2$  检验; 相关性检验用 Pearson 分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床资料比较

3 组性别、年龄、BMI、饮酒史、吸烟史比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), FEV<sub>1</sub> 和 FEV<sub>1</sub>/FVC 比较,

差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。急性观察组 FEV<sub>1</sub> 和 FEV<sub>1</sub>/FVC 低于稳定对照组 ( $P < 0.05$ )，稳定对照组 FEV<sub>1</sub> 和 FEV<sub>1</sub>/FVC 低于健康对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 3 组 FeNO 及外周血 IL-8、TNF- $\alpha$ 、VEGF 水平比较

3 组 FeNO 及外周血 IL-8、TNF- $\alpha$ 、VEGF 水平比较，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。急性观察组 FeNO 及外周血 IL-8、TNF- $\alpha$ 、VEGF 水平高于稳定对照

组和健康对照组 ( $P < 0.05$ )；稳定对照组外周血 IL-8、TNF- $\alpha$ 、VEGF 水平高于健康对照组 ( $P < 0.05$ )，但两组 FeNO 比较，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 急性观察组患者 FeNO 与外周血 IL-8、TNF- $\alpha$ 及 VEGF 水平的相关性分析

Pearson 检验相关性结果：急性观察组 IL-8 ( $r = 0.535, P = 0.000$ )、TNF- $\alpha$  ( $r = 0.313, P = 0.006$ ) 及 VEGF ( $r = 0.226, P = 0.049$ ) 与 FeNO 呈正相关。见图 1。

表 1 3 组一般临床资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	BMI/(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	饮酒史例(%)		吸烟史例(%)		FEV <sub>1</sub> /(%, $\bar{x} \pm s$ )	FEV <sub>1</sub> /FVC/(%, $\bar{x} \pm s$ )
					有	无	有	无		
急性观察组	75	39/36	65.23 ± 5.67	22.35 ± 1.88	25(33.33)	50(66.67)	26(34.67)	49(65.33)	41.27 ± 12.35 <sup>①②</sup>	36.39 ± 13.44 <sup>①②</sup>
稳定对照组	65	35/30	64.86 ± 5.49	22.46 ± 1.83	23(35.38)	42(64.62)	21(32.31)	44(67.69)	54.36 ± 12.64 <sup>②</sup>	56.24 ± 12.67 <sup>②</sup>
健康对照组	45	23/22	65.12 ± 5.03	21.76 ± 1.94	20(44.44)	25(55.56)	19(42.22)	26(57.78)	81.39 ± 11.71	79.43 ± 12.35
F/ $\chi^2$ 值		0.089	0.185	2.045	1.575		1.195		150.089	157.945
P 值		0.956	0.831	0.132	0.455		0.550		0.000	0.000

注：①与稳定对照组比较， $P < 0.05$ ；②与健康对照组比较， $P < 0.05$ 。

表 2 3 组 FeNO 及外周血 IL-8、TNF- $\alpha$  和 VEGF 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	FeNO/ppb	IL-8/(pg/ml)	TNF- $\alpha$ /(pg/ml)	VEGF/(pg/ml)
急性观察组	75	27.83 ± 5.47 <sup>①②</sup>	71.26 ± 22.53 <sup>①②</sup>	87.32 ± 18.51 <sup>①②</sup>	152.53 ± 121.26 <sup>①②</sup>
稳定对照组	65	13.32 ± 3.47	15.46 ± 3.47 <sup>②</sup>	28.52 ± 11.42 <sup>②</sup>	117.31 ± 62.16 <sup>②</sup>
健康对照组	45	12.58 ± 3.36	9.16 ± 2.89	16.97 ± 8.04	94.31 ± 62.16
F 值		256.137	359.832	456.946	6.220
P 值		0.000	0.000	0.000	0.002

注：①与稳定对照组比较， $P < 0.05$ ；②与健康对照组比较， $P < 0.05$ 。

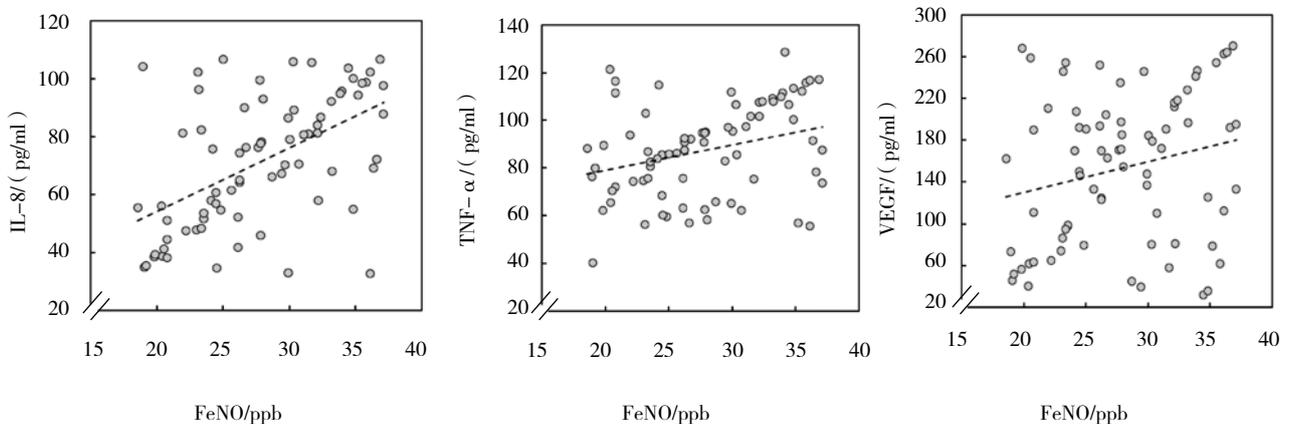


图 1 FeNO 与外周血 IL-8、TNF- $\alpha$  及 VEGF 水平的相关数据散点图

### 3 讨论

COPD 好发于中老年人群, 发病率呈逐年上升趋势, 其在稳定期内患者主要表现为咳嗽、少痰、气短等症状, 但在急性加重期时患者脓痰量增加, 呼吸困难, 伴有感染发热等症状, 容易导致呼吸道阻塞, 进而发生严重并发症, 如心力衰竭、呼吸衰竭等, 病死率效率高<sup>[6-7]</sup>。COPD 作为不可逆转、进行性、炎症性呼吸系统疾病, 多数由一些呼吸性疾病缓慢发展形成, 如肺气肿、慢性支气管炎等, 其炎症作用会累及破坏肺部组织, 包括肺实质、肺血管等, 造成上皮细胞黏膜发生坏死、脱落等一系列变化<sup>[8]</sup>。

COPD 的发病与感染、环境等因素有关, 具体机制尚未完全阐明, 但大量研究发现患者血液中存在多种炎症因子、生物因子水平上升, 在发病中具有重要意义<sup>[9]</sup>。IL-8 属于细胞趋化因子家族, COPD 炎症过程中可趋化嗜碱粒细胞、T 淋巴细胞及中性粒细胞, 将中性粒细胞激活, 多种炎症介质得到释放, 参与发挥免疫调节和炎症反应效果<sup>[10]</sup>。TNF- $\alpha$  是由巨噬细胞和单核细胞分泌的一种重要的细胞因子, 但当 TNF- $\alpha$  量增多, 能够诱导 COPD 患者气道的炎症反应, 上调中性粒细胞水平, 激发蛋白水解酶的活性, 促进粒细胞黏附、弹性组织解离, 形成肺气肿, 同时还可刺激气道平滑肌收缩, 引起气道重构<sup>[11]</sup>。VEGF 是血管内皮细胞生成的一种高度生物活性因子, 具有增加血管通透性及加快内皮细胞增殖的功能<sup>[12]</sup>, 在 COPD 患者中通过促血管通透作用, 使血浆蛋白及纤维素渗出, 促进炎症细胞趋化, 导致气道黏膜组织纤维化, 气道壁增厚及管腔变小<sup>[13]</sup>, 发展为气道重构。

内源性一氧化氮 NO 做为一种脂溶性非肽类分子具有多种生理功能, 如炎症介质、信号转导、免疫调节、细胞毒性等<sup>[13]</sup>。过量 NO 会刺激机体合成大量氧自由基, 造成呼吸组织细胞损伤及生物膜破坏, 进而损伤气道组织引发炎症<sup>[14-15]</sup>。FeNO 主要来源于呼吸道上皮细胞在炎症细胞因子诱导下表达一氧化氮合酶, 产生 NO<sup>[13]</sup>。当气道内发生炎症时, 大气道和周围气道的上皮细胞内的诱导型一氧化氮合酶受炎症细胞因子刺激表达增加, 释放 FeNO, 使其水平升高<sup>[13]</sup>。大部分学者认为呼吸道 NO 与嗜酸性粒细胞浸润有密切关系<sup>[16]</sup>, 是反映嗜酸性粒细胞炎症的指标, 可用来诊断典型哮喘、嗜酸性粒细胞支气管炎等嗜酸性粒细胞性呼吸道疾病。FeNO 浓度测定是目前最有应用和研究前景的气道炎症标志物之一<sup>[17-18]</sup>。因此, 气道内 NO 水平的

变化在某种程度上可以反映气道炎症水平的变化。但是关于 COPD 急性加重期患者 FeNO 及外周血 IL-8、TNF- $\alpha$  和 VEGF 水平的相关性研究鲜有报道。

本研究显示, 急性观察组 IL-8、TNF- $\alpha$  及 VEGF 水平高于稳定对照组和健康对照组, 说明 COPD 患者机体内存在炎症反应, 而稳定对照组 IL-8、TNF- $\alpha$  及 VEGF 水平高于健康对照组可以证实其发病及发展过程可能与上述炎症及生物因子有关。急性观察组 FeNO 水平高于稳定对照组和健康对照组, 而稳定对照组和健康对照组 FeNO 水平差异无统计学意义, 说明 FeNO 参与 COPD 的病情的发作和恶化。相关性分析显示急性观察组外周血 IL-8、TNF- $\alpha$  及 VEGF 与 FeNO 呈正相关, 可能是由于 COPD 患者炎症因子的表达与 FeNO 反映的气道炎症同步, 存在平行上升趋势。

综上所述, FeNO 及外周血 IL-8、TNF- $\alpha$ 、VEGF 水平在 COPD 急性加重期患者中存在高表达, 并且呈正相关, 为临床诊断提供参考。

#### 参 考 文 献:

- [1] 金秋, 王宏飞, 王勇强, 等. 神经调节辅助通气对慢性阻塞性肺疾病患者炎症反应及脱机的影响 [J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(5): 530-535.
- [2] TARIGAN A P, SYAFI UDDIN T, YUNUS F, et al. Association of tumor necrosis factor alpha and lymphotoxin alpha gene polymorphisms with the presence of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Acta Med Indones, 2015, 47(4): 283-290.
- [3] 颜文森, 李斌, 江小运, 等. 呼出气一氧化氮与慢性阻塞性肺疾病 1 秒用力呼气容积, 1 秒用力呼气容积 / 用力肺活量比值, 慢性阻塞性肺疾病评估测试量表评分的相关性研究 [J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(9): 21-23.
- [4] 梁小裕, 叶宏波, 王鑫, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者诱导痰 VEGF, TNF- $\alpha$ , IL-13 水平及意义 [J]. 中华全科医学, 2015, 13(12): 1963-1965.
- [5] 陈立文, 李崇文. 不同病程 COPD 患者免疫功能的临床分析 [J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(1): 32-34.
- [6] 李崇文, 陈俊琦, 王锦鸿, 等. 噻托溴铵联合福莫特罗布地奈得吸入对 COPD 患者血清炎症因子及肺功能的影响 [J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(2): 214-217.
- [7] WEINREICH U M, THOMSEN L P, BROCK C, et al. Diffusion capacity of the lung for carbon monoxide - A potential marker of impaired gas exchange or of systemic deconditioning in chronic obstructive lung disease [J]. Chron Respir Dis, 2015, 12(4): 357-364.
- [8] BERNOCCHI P, SCALVINI S, GALLI T, et al. A multidisciplinary telehealth program in patients with combined chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: study protocol for a randomized controlled trial [J]. Trials, 2016, 17(1): 462.

- [9] 吴明景. COPD 患者血清炎症因子水平及其与 COPD 加重期的相关性 [J]. 安徽医学, 2016, 37(7): 852-854.
- [10] 崔蕊, 王学亮. 富露施对 COPD 患者 IL-8, 免疫调节及 BODE 评分的影响 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(29): 5551-5552.
- [11] 张小飞, 张彩萍, 王耀勇. COPD 患者外周血中 C 反应蛋白, 肿瘤坏死因子  $\alpha$ , 白细胞介素 -6 长期重复性与相关性分析 [J]. 中国临床实用医学, 2017, 8(4): 46-48.
- [12] LI Z, XUE T Q, CHEN X Y. Predictive values of serum VEGF and CRP levels combined with contrast enhanced MRI in hepatocellular carcinoma patients after TACE[J]. Am J Cancer Res, 2016, 6(10): 2375-2385.
- [13] 姚月娟, 王艳, 王星, 等. 肺癌外周血 VEGF-C 及 VEGF-R3 检测的临床价值 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2017, 44(4): 262-265.
- [14] 刘波, 宋铁友, 宋卓, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者呼出气一氧化氮浓度变化及其临床意义 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(4): 40-43.
- [15] 梁月明, 李敏菁. FeNO 和血清总 IgE 在 ACOS 和 COPD 患者中的表达及临床意义 [J]. 河北医药, 2017, 39(5): 678-682.
- [16] 张家伟, 孟帅, 刘群, 等. 儿童慢性咳嗽呼出气一氧化氮水平检测与气道高反应性的相关性研究 [J]. 实用医院临床杂志, 2016, 13(4): 76-79.
- [17] 张邵婕, 何健, 卫旭东, 等. 一氧化氮监测在气道变应性疾病中的研究进展 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(20): 1603-1606.
- [18] LIU Y, YAN A H. The application of preoperative pulmonary function and FeNO test in patients with chronic rhinosinusitis[J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck, 2018, 32(23): 1788-1791.

(张西倩 编辑)