

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.18.004
文章编号: 1005-8982(2020)18-0018-04

慢性阻塞性肺疾病患者 IL-8、LTB4、PGE2 水平 及与肺功能受损严重程度的相关性*

李霞, 荣庆娜, 江丽娟, 王欢

(廊坊市人民医院 呼吸科, 河北 廊坊 065000)

摘要: **目的** 探究白细胞介素-8(IL-8)、白三烯 B4(LTB4)、前列腺素 E2(PGE2)在慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者中的表达水平及与肺功能受损严重程度的相关性。**方法** 前瞻性选择2018年5月—2019年5月廊坊市人民医院收治的98例急性期COPD患者作为病例组,另取同期该院健康体检者50例作为对照组。比较两组血清IL-8、LTB4、PGE2水平,比较不同肺功能受损严重程度患者血清IL-8、LTB4、PGE2水平,分析其与肺功能受损严重程度的相关性,采用多因素 Logistic 回归分析 COPD 的影响因素。**结果** 病例组血清IL-8、LTB4、PGE2水平高于对照组($P < 0.05$)。不同肺功能受损严重程度患者血清IL-8、LTB4、PGE2水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),IV级 > III级 > II级 > I级。COPD患者血清IL-8、LTB4、PGE2水平与肺功能受损严重程度均呈正相关($r_s = 0.712$ 、 0.561 、和 0.476 , $P < 0.05$)。血清IL-8[OR=2.268(95%CI:1.272,3.948)]、LTB4[OR=1.847(95%CI:1.161,2.746)]、PGE2[OR=2.108(95%CI:1.202,3.326)]是COPD的危险因素($P < 0.05$)。**结论** IL-8、LTB4、PGE2在COPD患者血清中高表达,与COPD发生及肺功能受损严重程度相关,有望成为预测COPD发生、发展的指标之一。

关键词: 肺疾病,慢性阻塞性;白细胞介素-8;白三烯B4;前列腺素E2;肺功能;相关性

中图分类号: R563.9

文献标识码: A

Correlation between IL-8, LTB4 and PGE2 expression and severity of pulmonary function impairment in patients with chronic obstructive pulmonary disease*

Xia Li, Qing-na Rong, Li-juan Jiang, Huan Wang

(Respiratory Department, People's Hospital of Langfang City, Langfang, Hebei 065000, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between interleukin-8 (IL-8), leukotriene B4 (LTB4) and prostaglandin E2 (PGE2) expression and severity of pulmonary function impairment in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** Ninety-eight acute COPD patients (case group) and 50 physical examinees (control group) in our hospital from May 2018 to May 2019 were selected. Serum IL-8, LTB4, and PGE2 levels were detected, and then the comparison was made between groups and among COPD patients with different severity of pulmonary function impairment. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between IL-8, LTB4 and PGE2 expression and severity of pulmonary function impairment. Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of COPD. **Results** The levels of serum IL-8, LTB4 and PGE2 in the case group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). Among all patients, serum IL-8, LTB4, and PGE2 levels were highest in patients with grade IV pulmonary function impairment, followed by the

收稿日期: 2020-03-28

*基金项目: 河北省科技支撑计划项目 (No: 12277732)

grade III, grade II and grade I, and paired comparison showed statistic differences ($P < 0.05$). Serum IL-8, LTB4, and PGE2 levels were positively correlated with the severity of pulmonary function impairment ($r_s = 0.712, 0.561, 0.476$, $P < 0.05$) and were independent risk factors for COPD [$\hat{OR}_{IL-8} = 2.268$ (95% CI: 1.272, 3.948); $\hat{OR}_{LTB4} = 1.847$ (95% CI: 1.616, 2.746); $\hat{OR}_{PGE2} = 2.108$ (95% CI: 1.202, 3.326)] ($P < 0.05$). **Conclusions** IL-8, LTB4 and PGE2 are highly expressed in serum of COPD patients and significantly correlated with the severity of pulmonary function impairment in COPD, and potentially can be established as reliable predictors of the occurrence and development of COPD.

Keywords: IL-8; LTB4; PGE2; COPD; expression level; severity of pulmonary function impairment; correlation

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是以持续气流受限为主要特点的呼吸道疾病, 死亡率较高^[1]。COPD 常伴意识障碍、嗜睡等精神症状及咳嗽、哮喘等气道炎症反应, 易引发肺源性心脏病、慢性呼吸衰竭等并发症, 对患者生命健康构成极大威胁^[2]。COPD 确切病因尚不清楚, 普遍认为炎症细胞及其细胞因子在 COPD 发生、发展中起重要作用^[3]。白细胞介素-8 (Interleukin 8, IL-8) 是巨噬细胞和上皮细胞等分泌的细胞因子, 除具有很强的促血管生成作用外还对炎症反应具有调节作用^[4]。白三烯 B4 (leukotriene B4, LTB4) 是一种由响应炎症介质的白细胞产生的白三烯类物质, 与炎症反应密切相关^[5]。前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 是由花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 经环加氧酶 (cyclooxygenase, COX) 代谢产生的一种物质, 具有扩张支气管和抑制炎症细胞的作用^[6]。有研究发现 IL-8、LTB4、PGE2 在 COPD 患者中水平异常, 但 IL-8、LTB4、PGE2 与 COPD 病情相关性的研究较少^[7-8]。因此本研究检测 COPD 患者血清 IL-8、LTB4、PGE2 水平, 探讨其与 COPD 患者肺功能受损严重程度的相关性, 为临床监测 COPD 病情提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性选择 2018 年 5 月—2019 年 5 月廊坊市人民医院收治的 98 例急性期 COPD 患者作为病例组, 另取同期本院健康体检者 50 例作为对照组。病例组男性 61 例, 女性 37 例; 年龄 41 ~ 75 岁, 平均 (65.15 ± 5.68) 岁; 根据第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比 (FEV1% pred) 对肺功能受损严重程度进行分级^[9]: I 级 (FEV1% pred $\geq 80\%$) 24 例, II 级 (50% ~ $<80\%$) 29 例, III 级 (30% ~ $<50\%$) 26 例, IV 级 (FEV1% pred $<30\%$) 19 例。对照组男性 29 例, 女性 21 例; 年龄 42 ~ 77 岁, 平均 (66.38 ± 5.19) 岁。两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具

有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准, 批准号: 2015 年科伦审第 (59) 号。

纳入标准: ①符合《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南 (2018 年)》^[10] 中急性期 COPD 诊断标准; ②无高血压及糖尿病史; ③无内分泌、神经系统疾病; ④自愿签署知情同意书。排除标准: ①合并凝血功能异常; ②合并免疫系统疾病; ③合并肿瘤血液病; ④合并心、肝、肾功能异常。

1.2 主要仪器及试剂

肺功能检测仪 (珠海天创仪器有限公司, 型号: M289608), 离心机 (北京东迅天地医疗仪器有限公司, 型号: PPT10-SS), IL-8 检测试剂盒 (上海信裕生物科技有限公司), LTB4 检测试剂盒 (上海博湖生物科技发展有限公司), PGE2 检测试剂盒 (上海继锦化学科技有限公司)。

1.3 方法

两组患者入院后记录年龄、性别等一般资料, 采用肺功能检测仪检测 FEV1% pred。采集患者晨起空腹静脉血 5 ml, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 IL-8、LTB4、PGE2 水平, 所有操作由专业人士严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验或方差分析, 方差分析的两两比较用 SNK- q 法; 相关性分析用 Spearman 法; 影响因素的分析采用多因素 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 IL-8、LTB4、PGE2 水平

病例组与对照组血清 IL-8、LTB4、PGE2 水平比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 病例组高于对照组。见表 1。

表 1 两组血清 IL-8、LTB4、PGE2 水平比较
(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-8	LTB4	PGE2
对照组	50	10.05 ± 3.17	129.71 ± 30.89	61.25 ± 5.38
病例组	98	29.12 ± 3.25	301.42 ± 32.56	70.16 ± 6.57
t 值		34.041	30.867	8.274
P 值		0.000	0.000	0.000

2.2 不同肺功能受损严重程度患者血清 IL-8、LTB4、PGE2 水平

不同肺功能受损严重程度患者血清 IL-8、LTB4、PGE2 水平比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 进一步组间两两比较均差异有统计学意义 ($P < 0.05$), IV 级 > III 级 > II 级 > I 级。见表 2。

2.3 COPD 患者血清 IL-8、LTB4、PGE2 水平与肺功能受损严重程度的相关性

COPD 患者血清 IL-8、LTB4、PGE2 水平与肺功能受损严重程度均呈正相关 ($r_s = 0.712$ 、 0.561 、 0.476 ,

表 2 不同分级肺功能受损严重程度患者血清 IL-8、LTB4、PGE2 水平比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

分级	n	IL-8	LTB4	PGE2
I 级	24	16.75 ± 4.32	196.17 ± 41.22	61.19 ± 3.43
II 级	29	25.08 ± 5.30 ^①	253.59 ± 52.07 ^①	65.24 ± 4.25 ^①
III 级	26	33.78 ± 6.13 ^{①②}	338.94 ± 58.76 ^{①②}	69.88 ± 5.36 ^{①②}
IV 级	19	42.28 ± 7.41 ^{①②③}	450.26 ± 65.52 ^{①②③}	73.91 ± 5.99 ^{①②③}
F 值		79.560	88.810	29.580
P 值		0.000	0.000	0.000

注: ①与 I 级比较, $P < 0.05$; ②与 II 级比较, $P < 0.05$; ③与 III 级比较, $P < 0.05$ 。

均 $P = 0.000$ 。

2.4 COPD 的影响因素

以是否患有 COPD 为因变量 (是 =1, 否 =0), 以性别 (男 =1, 女 =0)、年龄、IL-8、LTB4、PGE2 为自变量。多因素 Logistic 回归分析结果表明血清 IL-8、LTB4、PGE2 是 COPD 的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 COPD 影响因素的多因素 Logistic 回归分析参数

变量	b	S _b	Wald χ^2	P 值	OR	95% CI	
						下限	上限
性别	-0.014	0.023	0.371	0.057	0.986	0.920	1.006
年龄	0.012	0.094	0.016	0.068	1.012	0.843	1.218
IL-8	0.819	0.289	8.031	0.005	2.268	1.272	3.948
LTB4	0.614	0.220	7.789	0.005	1.847	1.161	2.746
PGE2	0.746	0.260	8.232	0.004	2.108	1.202	3.326

3 讨论

COPD 为一种进行性发展的慢性呼吸道疾病, 病因尚不明确。以往研究报道, COPD 与肺部对有害气体或有害颗粒的异常炎症反应有关^[11]。炎症细胞及细胞因子广泛参与 COPD 发病, 其中 IL-8、LTB4、PGE2 较为常见, 其对 COPD 发病具有较高的特异性, 受到诸多学者及临床医师的广泛关注^[12]。

IL-8 是趋化因子家族的一种细胞因子, 由巨噬细胞和上皮细胞等分泌产生, 可参与调节人类排卵、黄体形成、子宫内膜增殖等生理过程, 以及子宫内膜异位症、自然流产等病理过程, 还可通过结合趋化因子受体 IL-8 受体 α (IL8RA) 和 IL-8 受体 β (IL8RB) 对中性粒细胞产生细胞趋化作用, 从而实现对炎症反应的调节作用^[13]。相关研究发现, IL-8 在毛细支气管

炎患儿血清中高表达且与病情相关^[14]。本研究结果显示, 病例组血清 IL-8 水平高于对照组, COPD 患者血清 IL-8 水平随肺功能受损严重程度加重而升高, 且 Spearman 相关性分析显示 COPD 患者血清 IL-8 水平与肺功能受损严重程度呈正相关。由此提示 IL-8 在 COPD 患者血清中高表达, 并与 COPD 发生及肺功能受损严重程度相关。分析其原因, COPD 病理基础是气道的慢性非特异性炎症, 管壁以 T 淋巴细胞浸润为主, 管腔内以中性粒细胞聚集为主, IL-8 能够趋化 T 淋巴细胞、中性粒细胞等聚集到炎症部位, 促使炎症介质大量释放, 从而破坏肺组织结构, 因此 IL-8 在 COPD 患者血清中高表达。

LTB4 是一种与炎症反应有关的白三烯类物质, 由响应炎症介质的白细胞产生, 可引起中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞等炎症细胞趋化聚集, 导致

细胞因子分泌和免疫球蛋白 E 合成, 参与气道炎症反应。在中性粒细胞中, LTB4 也是一种强效化学诱导物, 能够诱导形成活性氧和促进溶酶体中酶的释放^[15]。有研究发现, COPD 患者呼出气冷凝液中的中性粒细胞趋化活性在 LTB4 作用下增强^[16]。本研究结果显示病例组血清 LTB4 水平高于对照组, 提示 LTB4 在 COPD 患者血清中高表达; Spearman 相关性分析显示 COPD 患者血清 LTB4 水平与肺功能受损严重程度呈正相关, 提示血清 LTB4 水平越高的 COPD 患者其肺功能受损严重程度分级越高。

前列腺素 (PG) 是一类广泛分布于身体各组织和体液中有生理活性的不饱和脂肪酸。PG 与其特异性受体结合后可以介导细胞增殖、分化、凋亡等一系列细胞活动, 并在调节心血管系统平衡、血小板聚集中发挥重要作用。此外 PG 也可参与炎症反应^[17]。PGE2 是由 AA 经 COX 代谢产生的一种物质, 可抑制炎症细胞, 保护支气管^[18]。有研究发现, COPD 患者支气管上皮细胞培养上清液中 PGE2 水平较健康体检者明显升高^[19], 这在本研究中也得到了证实。本研究结果显示, PGE2 在 COPD 患者血清中高表达, 并与患者肺功能受损严重程度呈正相关。进一步采用多因素 Logistic 回归分析 COPD 影响因素, 发现血清 IL-8、LTB4、PGE2 是 COPD 的危险因素。分析其原因可能为吸烟、职业粉尘、有害气体等导致机体肺部炎症细胞活化, 释放 IL-8、LTB4、PGE2 等细胞因子, 而趋化和调控中性粒细胞, 使中性粒细胞在气道内募集和激活, 引发气道、肺实质、肺血管等部位产生慢性炎症, 最终导致 COPD 发生。

综上所述, IL-8、LTB4、PGE2 在 COPD 患者血清中高表达, 与 COPD 发生及肺功能受损严重程度相关, 有望成为预测 COPD 发生、发展的指标之一。

参 考 文 献:

- [1] 颜玮, 史奇, 万民君, 等. 江西省监测地区常住居民慢性阻塞性肺疾病流行现状及影响因素 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2019, 10(7): 507-511.
- [2] 王昭灿, 吴海洪. 多索茶碱对慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(16): 117-120.
- [3] 游超君, 邓招惠, 白晶. 慢性阻塞性肺疾病患者血清热休克蛋白 70 水平与炎症细胞因子的相关性分析 [J]. 广西医科大学学报, 2019, 11(5): 2230-2235.
- [4] SANMAMED M, PEREZ-GRACIA J, SCHALPER K, et al. Changes in serum interleukin-8 (IL-8) levels reflect and predict response to anti-PD-1 treatment in melanoma and non-small cell lung cancer patients[J]. *Annals of Oncology*, 2017, 8(2): 126-129.
- [5] MIN A, LEE Y A, KIM K A, et al. SNAP23-dependent surface translocation of leukotriene B4 (LTB4) receptor 1 is essential for nox2-mediated exocytotic degranulation in human mast cells induced by trichomonas vaginalis-secreted LTB4[J]. *Infection Immunity*, 2017, 85(1): 526-528.
- [6] SIKORA M, GOSCHORSKA M, BARANOWSKA-BOSIACKA I, et al. In vitro effect of 3D plates used for surgical treatment of condylar fractures on prostaglandin E2 (PGE2) and thromboxane B2 (TXB2) concentration in THP-1 macrophages[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(12): 586-590.
- [7] MANION M, ANDRADE B B, DERSIMONIAN R, et al. Country of residence is associated with distinct inflammatory biomarker signatures in HIV-infected patients[J]. *Journal of Virus Eradication*, 2017, 3(1): 24-33.
- [8] 杨东霞, 苏炜欣, 黄晓霞. 无创正压通气 + 常规治疗在 COPD 并 II 型呼吸衰竭患者中的应用价值 [J]. 中国医学创新, 2019, 16(16): 68-71.
- [9] 傅洛桐, 赵立. 慢性阻塞性肺疾病家族聚集性与肺功能损害程度、症状评分关联性的研究 [J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(5): 330-335.
- [10] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南 (2018 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(11): 856-870.
- [11] 徐楚楚, 钱朝霞. 血清肺表面活性蛋白 D 及降钙素原与慢性阻塞性肺疾病的关系 [J]. 安徽医学, 2017, 11(2): 241-245.
- [12] IKARI J, NELSON A J, OBAID J, et al. Reduced microRNA-503 expression augments lung fibroblast VEGF production in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): 184039-184041.
- [13] JAYATILAKA H, TYLE P, CHEN J J, et al. Synergistic IL-6 and IL-8 paracrine signalling pathway infers a strategy to inhibit tumour cell migration[J]. *Nature Communications*, 2017, 8(6): 15584-15590.
- [14] 许长娣, 周瑶, 张佳敏, 等. 抵抗素、miRNA-26b 在婴幼儿毛细支气管炎中的表达 [J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(5): 752-755.
- [15] TU Z L, ZHOU Z Y, XU H C, et al. LTB4 and montelukast in transplantation-related bronchiolitis obliterans in rats[J]. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 2017, 12(1): 102-107.
- [16] ZHANG Y, OLSON R M, BROWN C R. Macrophage LTB4 drives efficient phagocytosis of borrelia burgdorferi via BLT1 or BLT2[J]. *Journal of Lipid Research*, 2017, 58(3): 182-185.
- [17] 詹文志, 钟山, 赖克方. 前列腺素与咳嗽 [J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(23): 1805-1809.
- [18] YU X W, YANG Y W, YUAN H, et al. Inhibition of COX-2/PGE2 cascade ameliorates cisplatin-induced mesangial cell apoptosis[J]. *American Journal of Translational Research*, 2017, 9(3): 1222-1225.
- [19] 许和平, 姚津剑, 吴多益, 等. 细胞色素 C 氧化酶-2/ 前列腺素 E2 信号通路对老年慢性阻塞性肺疾病患者肺血管内皮细胞凋亡的作用 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 2(14): 1236-1240.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 李霞, 荣庆娜, 江丽娟, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者 IL-8、LTB4、PGE2 水平及与肺功能受损严重程度的相关性 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(18): 18-21.