

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.35.010
文章编号: 1005-8982 (2018) 35-0048-05

慢性阻塞性肺疾病患者血浆 NLRP3、IL-1 β 、IL-18 水平及其临床意义*

王蕾, 陈忠仁, 沈彬, 欧宗兴

(中南大学湘雅医学院附属海口医院 呼吸内科, 海南 海口 570208)

摘要: 目的 探讨慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者血浆 Nod 样受体蛋白-3 (NLRP3)、IL-1 β 、IL-18 水平的变化及其临床意义。**方法** 选择中南大学湘雅医学院附属海口医院住院 COPD 急性加重期患者 50 例作为急性加重期组, COPD 稳定期患者 49 例作为稳定期组, 选取同期在该院健康体检中心健康体检者 40 例作为对照组。采用酶联免疫吸附法检测 3 组患者血浆 NLRP3、IL-1 β 、IL-18 水平。采用便携式肺功能仪测定 3 组研究对象的肺功能。Pearson 相关性分析 COPD 患者血浆 NLRP3 水平与其肺功能、IL-1 β 、IL-18 水平的相关性。**结果** 3 组患者血浆 NLRP3、IL-1 β 、IL-18 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且急性加重期组与稳定期组患者血浆 NLRP3、IL-1 β 、IL-18 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组患者肺功能指标呼气流量峰值 (PEF%)、第 1 秒最大呼气量 (FEV1%)、25% 肺活量时用力呼气量占正常预计值百分比 (V25%)、50% 肺活量时用力呼气量占正常预计值百分比 (V50%) 及 75% 肺活量时用力呼气量占正常预计值百分比 (V75%) 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且急性加重期组与稳定期组患者上述肺功能指标比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析显示, COPD 患者血浆 NLRP3 水平与肺功能指标 PEF%、FEV1%、V25%、V50%、V75% 呈负相关 ($P < 0.05$), 与血浆 IL-1 β 、IL-18 呈正相关 ($P < 0.05$)。**结论** COPD 患者血浆 NLRP3 水平升高, 与肺功能及炎症指标 IL-1 β 、IL-18 有相关性, NLRP3 可能是评价 COPD 病情的有效指标。

关键词: 肺疾病, 慢性阻塞性; Nod 样受体蛋白-3; 肺功能; 白细胞介素-1 β ; 白细胞介素-18

中图分类号: R563.9

文献标识码: A

Plasma levels of NLRP3, IL-1 β and IL-18 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and their clinical significance*

Lei Wang, Zhong-ren Chen, Bin Shen, Zong-xing Ou

(Department of Respiratory Medicine, Affiliated Haikou Hospital of Xiangya Medical College, Central South University, Haikou, Hainan 570208, China)

Abstract: Objective To detect plasma levels of Nod-like receptor protein 3 (NLRP3), interleukin-1 β (IL-1 β) and interleukin-18 (IL-18) in the patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and investigate their clinical significance. **Methods** In this study 50 cases with acute exacerbation phase of COPD were selected into the acute exacerbation group, 49 cases with stable phase of COPD into the stable group, and 40 people having healthy physical examination in the Health Examination Center of our hospital at the same time were chosen as the control group. Plasma levels of NLRP3, IL-1 β and IL-18 in the three groups were detected by enzyme-linked

收稿日期: 2018-06-11

* 基金项目: 2017 年海南省自然科学基金面上项目 (No: 0112314037)

[通信作者] 欧宗兴, E-mail: wangleisu520@163.com

immunosorbent assay. Lung function was measured by pulmonary function indexes (PEF%, FEV1%, V25%, V50% and V75%). The correlations of plasma level of NLRP3 with lung function, plasma levels of IL-1 β and IL-18 were analyzed by Pearson correlation analysis. **Results** There were significant differences in the plasma levels of NLRP3, IL-1 β and IL-18 among the three groups ($P < 0.05$), and between the stable group and the acute exacerbation group ($P < 0.05$). There were significant differences in PEF%, FEV1%, V25%, V50% and V75% among the three groups ($P < 0.05$), and between the acute exacerbation group and the stable group ($P < 0.05$). The plasma level of NLRP3 in the patients with COPD was negatively correlated with PEF%, FEV1%, V25%, V50% and V75%, but positively correlated with plasma levels of IL-1 β and IL-18. **Conclusions** Plasma level of NLRP3 in the patients of COPD is obviously increased, and correlated with lung function and plasma levels of IL-1 β and IL-18. NLRP3 may be one of the effective indicators for evaluation of the condition of COPD.

Keywords: pulmonary disease, chronic obstructive; Nod-like receptor protein 3; respiratory function tests; interleukin-1beta; interleukin-18

据报道我国 >40 岁人群中慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 发病率约为 8.2%^[1-2]。COPD 主要病理表现为气管、支气管和肺组织的慢性炎症反应增强, 普遍认为由多种因素参与、多生物学机制共同介导所致^[3-4]。

Nod 样受体蛋白-3 (Nod-like receptor protein-3, NLRP3) 是编码在 10 号染色体 1q44 上的蛋白质, 与多种炎症性疾病密切相关, 在炎症反应急性期 NLRP3 表达量显著升高^[5]。PCR 结果表明, COPD 患者血中 NLRP3 mRNA 水平高于健康体检者, 且急性加重期明显高于稳定期^[6]。由于 PCR 操作复杂存在滞后性, 相关因素较多可能影响最终结果, 本研究采取酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测 COPD 患者血浆 NLRP3 水平, 可进一步印证既往研究结果, 也为用血浆 NLRP3 水平评估 COPD 患者病情及预后提供便捷方法, 为临床治疗 COPD 起指导作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 2 月—2018 年 8 月中南大学湘雅医学院附属海口医院住院 COPD 急性加重期患者 50 例作为急性加重期组。其中, 男性 29 例, 女性 21 例; 年龄 61 ~ 70 岁, 平均 (65.41 \pm 7.31) 岁; 体重指数 (BMI) (24.52 \pm 3.21) kg/m²。同期选择 COPD 稳定期患者 49 例作为稳定期组, 男性 26 例, 女性 23 例; 年龄 59 ~ 70 岁, 平均 (65.11 \pm 7.21) 岁, BMI (24.40 \pm 3.01) kg/m²。选取同期在本院健康体检中心体检健康者 40 例作为对照组, 男性 23 例, 女性 17 例; 年龄 60 ~ 70 岁, 平均 (65.72 \pm 7.76) 岁; BMI (24.33 \pm 3.83) kg/m²。3 组受试者一般资料(年龄、性别、

BMI) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。所有受试对象签署知情协议, 且本研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 纳入标准

① COPD 诊断符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版)》^[7] 标准; ② 年龄 >30 岁, 且接受相关检查; ③ 近 1 个月内无糖皮质激素等药物治疗; ④ 意识清楚, 无认知障碍。

1.3 排除标准

① 合并心、肝、肾、内分泌系统等严重障碍; ② 过敏体质; ③ 合并自身免疫性疾病、严重语言障碍; ④ 有精神病史, 或精神疾病; ⑤ 入院前已合并呼吸道感染; ⑥ 合并真菌、结核等所致慢性喘息。

1.4 方法

1.4.1 血浆 NLRP3、IL-1 β 、IL-18 的检测 3 组受试对象在空腹下抽取静脉血 5 ml 左右, 置于有肝素抗凝剂的试管内, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血浆, 置于 -20 $^{\circ}$ C 保存待测。按 ELISA 试剂盒说明书进行操作, 在酶标仪 450 nm 波长处测定 3 组血浆 NLRP3、IL-1 β 、IL-18 的吸光度值 (OD 值), 以标准品浓度为横坐标, OD 值为纵坐标, 按制作的标准曲线计算 3 组样品中 NLRP3、IL-1 β 、IL-18 的含量。

1.4.2 肺功能检测 3 组受试对象均使用便携式肺功能仪检测呼气流量峰值 (peak expiratory flow, PEF%), 第 1 秒最大呼气量 (maximum expiratory volume in the first second, FEV1%), 25% 肺活量时用力呼气量占正常预计值百分比 (V25%), 50% 肺活量时用力呼气量占正常预计值百分比 (V50%), 75% 肺活量时用力呼气量占正常预计值百分比 (V75%)。

1.5 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, 比较用单因素方差分析, 两两比较用 LSD-*t* 检验, 相关性用 Pearson 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者血浆 NLRP3、IL-1 β 、IL-18 水平比较

3 组患者血浆 NLRP3、IL-1 β 、IL-18 水平比较, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 3 组患者血浆 NLRP3、IL-1 β 、IL-18 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NLRP3/ (pg/ml)	IL-1 β / (μ g/L)	IL-18/ (pg/ml)
对照组	40	67.44 \pm 7.30	1.44 \pm 0.17	255.63 \pm 26.98
稳定期组	49	90.12 \pm 9.45 ¹⁾	4.09 \pm 0.43 ¹⁾	403.75 \pm 42.01 ¹⁾
急性加重期组	50	113.89 \pm 12.65 ¹⁾²⁾	9.03 \pm 1.05 ¹⁾²⁾	450.06 \pm 46.90 ¹⁾²⁾
<i>F</i> 值		10.913	8.090	15.443
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

注: 1) 与对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与稳定期组比较, $P < 0.05$

表 2 3 组患者肺功能指标比较 ($\%$, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PEF%	FEV1%	V25%	V50%	V75%
对照组	40	79.63 \pm 8.79	78.49 \pm 8.39	68.75 \pm 7.43	70.57 \pm 7.78	77.65 \pm 8.83
稳定期组	49	59.16 \pm 6.77 ¹⁾	58.61 \pm 6.68 ¹⁾	50.16 \pm 5.99 ¹⁾	52.31 \pm 5.97 ¹⁾	55.80 \pm 6.35 ¹⁾
急性加重期组	50	56.04 \pm 6.54 ¹⁾²⁾	56.82 \pm 6.61 ¹⁾²⁾	46.24 \pm 5.41 ¹⁾²⁾	48.64 \pm 5.57 ¹⁾²⁾	50.51 \pm 5.75 ¹⁾²⁾
<i>F</i> 值		5.221	8.490	7.054	8.331	7.615
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: 1) 与对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与稳定期组比较, $P < 0.05$

2.3 COPD 患者血浆 NLRP3 水平与肺功能的相关性

Pearson 相关性分析显示, COPD 患者血浆 NLRP3 水平与肺功能指标 PEF%、FEV1%、V25%、V50%、V75% 呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 COPD 患者血浆 NLRP3 水平与肺功能的相关性分析参数

组别	PEF%	FEV1%	V75%	V50%	V25%
稳定期组					
<i>r</i> 值	-0.491	-0.513	-0.506	-0.448	-0.515
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
急性加重期组					
<i>r</i> 值	-0.469	-0.494	-0.534	-0.451	-0.480
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

进一步两两比较用 LSD-*t* 检验, 稳定期组、急性加重期组较对照组血浆 NLRP3、IL-1 β 、IL-18 水平高 ($P < 0.05$); 急性加重期组较稳定期组血浆 NLRP3、IL-1 β 、IL-18 水平高 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 3 组患者肺功能比较

3 组患者肺功能指标 PEF%、FEV1%、V25%、V50%、V75% 比较, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步两两比较用 LSD-*t* 检验, 稳定期组、急性加重期组较对照组患者肺功能指标降低 ($P < 0.05$); 急性加重期组较稳定期组患者肺功能指标降低 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 COPD 患者血浆 NLRP3 水平与 IL-1 β 、IL-18 的相关性

Pearson 相关性分析显示, COPD 患者血浆 NLRP3 水平与 IL-1 β 、IL-18 呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 COPD 患者血浆 NLRP3 水平与 IL-1 β 、IL-18 的相关性分析参数

组别	IL-1 β	IL-18
稳定期组		
<i>r</i> 值	0.611	0.594
<i>P</i> 值	0.000	0.000
急性加重期组		
<i>r</i> 值	0.671	0.651
<i>P</i> 值	0.000	0.000

3 讨论

采取 ELISA 法测定 COPD 患者血中生物学蛋白(如 8 前列腺素 F₂ α 、同型半胱氨酸)^[8]、炎症分子(肿瘤坏死因子 α 等),评估患者的病情和临床预后已得到广泛应用^[9]。COPD 虽然属于呼吸系统,但是其发病机制由多种危险因素通过多种生物学途径介导而成,COPD 的发生、发展与有害物质所致机体多系统的炎症反应增强密切相关^[10]。既往报道的蛋白、分子可能仅仅能评价 COPD 发生、发展中的一个方面,故临床对该病病情和患者预后的评价仍有待于进一步提高。

NLRP3 炎症小体是人体固有免疫系统的组成部分,内、外源性多种信号均通过激活 NLRP3 炎症小体,如烟烟雾暴露、感染及吸入有害气体等经共同 NLRP3 炎症小体信号通路,引起肺部及全身炎症反应,促进 COPD 病情发展^[11]。宋珊等^[12]采取 PCR 测定 COPD 患者血中 NLRP3 mRNA 表达量,结果显示 COPD 患者外周血 NLRP3 mRNA 表达水平明显升高,其表达量与 COPD 患者肺功能有关。本研究采取 ELISA 法测定 COPD 患者血浆 NLRP3 水平,结果显示与对照组比较,稳定期组和急性加重期组患者血浆 NLRP3 水平显著增加;与稳定期组比较,急性加重期组患者血浆 NLRP3 水平增加更明显,进一步证实 NLRP3 可能参与 COPD 病情发展过程。

COPD 患者的肺功能损伤,PEF%、FEV1%、V25%、V50%、V75% 是评价 COPD 患者肺功能的量化临床指标^[13]。本研究结果显示,与对照组比较,COPD 稳定期组和 COPD 急性加重期组患者肺功能指标 PEF%、FEV1%、V25%、V50%、V75% 显著下降;与 COPD 稳定期组比较,COPD 急性加重期组患者肺功能指标 PEF%、FEV1%、V25%、V50%、V75% 降低更显著。Pearson 相关性分析显示,COPD 稳定期和急性加重期患者血浆 NLRP3 与肺功能指标 PEF%、FEV1%、V25%、V50%、V75% 呈负相关,提示 NLRP3 可能通过提高 COPD 患者的气道炎症反应,损伤肺功能。

NLRP3 是一种细胞内蛋白质复合体,主要可活化半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1,并间接调控 IL-1 β 、IL-18 等分泌,体内 NLRP3 过度活化可促进 IL-1 β 和 IL-18 的合成、释放^[14]。文献报道,COPD 患者体

内 IL-1 β 、IL-18 水平升高是导致该病发生及病情加重的重要因素^[15]。本研究结果显示,稳定期组和急性加重期组患者血浆 IL-1 β 、IL-18 水平增加;与稳定期组比较,急性加重期组患者血浆 IL-1 β 、IL-18 水平增加更明显,与既往报道基本一致^[15]。本研究 Pearson 相关性分析显示,COPD 患者血浆 NLRP3 水平与炎症指标 IL-1 β 、IL-18 有相关性。毛建等^[16]报道 COPD 患者 NLRP3 mRNA 表达量与患者血清中 IL-1 β 、IL-18 水平呈正相关。上述结果提示内、外因素可能使 COPD 患者体内 NLRP3 过度活化,上调血中 IL-1 β 、IL-18 含量,介导并加重 COPD 病情。

综上所述,COPD 患者血浆 NLRP3 水平显著升高,与肺功能及炎症指标 IL-1 β 、IL-18 有相关性,可能是评价 COPD 病情的有效指标,提示血浆 NLRP3 水平可能是临床评价 COPD 病情的一个有效指标。本研究不足在于纳入的样本量较小及未进行多中心观察,可能对最终结果产生一定影响。

参 考 文 献:

- [1] 杨小骏,陈文晖,杨方,等.慢性阻塞性肺疾病患者血清 PCT, IL-6 及 CRP 与 BODE 指数的相关性研究[J].临床肺科杂志,2016,21(11):2028-2031.
- [2] 苏永超,田作春,李才,等.低糖高脂肪肠内营养在慢性阻塞性肺疾病急性发作并发呼吸衰竭患者治疗中的应用[J].重庆医学,2018,47(1):103-105.
- [3] 解小云,宋艳红,于雪梅,等.慢性阻塞性肺疾病患者血清 CTRP5 的含量变化及临床意义[J].中国呼吸与危重监护杂志,2018,17(2):113-118.
- [4] 李莉,王海霞,李为群,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 IL-17, HMGB1 和 S100A9 水平改变及其临床意义研究[J].临床肺科杂志,2016,21(9):1658-1660.
- [5] TAN Y, TAN S W, FAN B Y, et al. Hemin Induces the activation of NLRP3 inflammasome in N9 microglial Cells[J]. Iran J Immunol, 2018, 15(2): 122-132.
- [6] 何子凡,高岩,王晓玲,等.NLRP3 炎症小体在慢性阻塞性肺疾病患者机体炎症反应中作用的研究[J].中国呼吸与危重监护杂志,2018,17(2):119-123.
- [7] 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.
- [8] 朱晓颖,戈艳蕾,王红阳,等.慢性阻塞性肺疾病患者血清 8-iso-PGF₂ α , HCY 水平变化及其与认知功能的关系[J].山东医药,2018,58(22):5-7.
- [9] 王林梅,齐景宪,冯青青.慢性阻塞性肺疾病急性加重期和稳定期患者血清 IL-8, TNF- α 及免疫因子的检测[J].郑州大学学报(医学版),2018,53(2):255-258.

- [10] 马强, 吴占庆, 杨培雄, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清白细胞介素表达及临床意义 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(17): 4266-4267.
- [11] WONG K, JACOBS WR J R. Critical role for NLRP3 in necrotic death triggered by mycobacterium tuberculosis[J]. Cell Microbiol, 2011, 13(9): 1371-1384.
- [12] 宋珊, 贾钦尧, 陈绍平, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者外周血核苷酸结合寡聚化结构域 2, 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 及下游炎性因子表达情况及其关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(9): 42-46.
- [13] LINHARES S G, PEREIRA J C, FERNADES P M, et al. Functional exercise capacity and lung function in patients undergoing an early rehabilitation program after the Nuss procedure: a randomized controlled trial[J]. Pediatr Surg Int, 2017, 33(1): 69-74.
- [14] SU Q, LI L, SUN Y, et al. Effects of the TLR4/Myd88/NF- κ B signaling pathway on NLRP3 inflammasome in coronary microembolization-induced myocardial injury[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 47(4): 1497-1508.
- [15] HAMMAD D R, ELGAZZAR A G, ESSAWY T S, et al. Evaluation of serum interleukin-1 beta as an inflammatory marker in COPD patients[J]. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis, 2015, 64(2): 347-352.
- [16] 毛建, 宋珊, 贾钦尧, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者外周血淋巴细胞 NLRP3 mRNA 的表达及血清 IL-1 β , IL-18 检测的意义 [J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(6): 1060-1063.

(童颖丹 编辑)