

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.08.022
文章编号: 1005-8982 (2019) 08-0099-04

咽喉反流、炎症因子与慢性阻塞性肺疾病 急性加重的相关性研究

钱俊峰, 金元虹, 王洪源

(丽水市人民医院 呼吸内科, 浙江 丽水 323000)

摘要:目的 探讨咽喉反流(LPR)和炎症因子与慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重的相关性研究。
方法 选取2017年6月—2018年7月丽水市人民医院收治的387例COPD患者作为研究对象,其中分为急性加重患者185例(急性加重组)、稳定期患者202例(稳定组);另选取同期于该院体检的健康者67例作为对照组。采用碳13呼气试验检测反流症状指数和反流体征指数;采用酶联免疫吸附法测定肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素2(IL-2)、白细胞介素6(IL-6)及白细胞介素8(IL-8)含量。**结果** 急性加重组反流症状指数、反流体征指数高于稳定组和对照组($P < 0.05$);稳定组反流症状和反流体征指数高于对照组($P < 0.05$)。急性加重组血清TNF- α 、IL-6及IL-8水平高于稳定组和对照组,而血清IL-2水平低于稳定组和对照组($P < 0.05$)。稳定组和对照组炎症因子水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。反流症状指数和反流体征指数与TNF- α 、IL-6及IL-8呈正相关($P < 0.05$),而与IL-2呈负相关($P < 0.05$)。
结论 LPR和炎症因子与COPD急性加重期相关性较高,且LPR与TNF- α 、IL-6和IL-8呈线性正相关,而与IL-2呈线性负相关。

关键词: 肺疾病,慢性阻塞性;炎症;反流;胃;相关性

中图分类号: R563.5

文献标识码: A

Correlation between laryngopharyngeal reflux (LPR) and inflammatory factors and acute exacerbation of COPD

Jun-feng Qian, Yuan-hong Jin, Hong-yuan Wang

(Department of Respiratory Medicine, Lishui People's Hospital, Lishui, Zhejiang 323000, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between laryngopharyngeal reflux (LPR) and inflammatory factors and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** From June 2017 to July 2018, 387 patients with COPD were selected as subjects, including 185 patients with acute exacerbation and 202 patients with stable phase; another 67 healthy subjects in our hospital from June 2017 to July 2018 were selected as control group. The reflux symptom index and reflux sign index were measured with carbon 13 breath test; tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8) were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) content. **Results** The reflux symptom index score and reflux sign index score of the acute aggravation group were higher than those of the stable group and the control group ($P < 0.05$). The scores of reflux symptom index and reflux sign index in the stable group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). Serum levels of TNF- α , IL-6 and IL-8 in acute exacerbation group were higher than those in stable group and control group, while serum levels of IL-2 were lower than those in stable group and control group.

收稿日期: 2018-11-12

There was no significant difference in inflammatory factors between the stable group and the control group ($P > 0.05$). The reflux symptom index and reflux sign index were positively correlated with TNF- α , IL-6 and IL-8 ($P > 0.05$), but negatively correlated with IL-2 ($P > 0.05$). **Conclusions** LPR and inflammatory factors were highly correlated with acute exacerbation of COPD, and LPR was positively correlated with TNF- α , IL-6 and IL-8, but negatively correlated with IL-2.

Keywords: pulmonary disease, chronic obstructive; inflammation; gastroesophageal reflux; correlation of data

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, 其发病率呈不断上升趋势^[1-2]。COPD 不仅存在肺组织炎症反应, 同时还存在全身炎症反应, 认为其发病中有多项炎症因子和炎症细胞参与^[3-4]。咽喉反流 (laryngopharyngeal reflux, LPR) 是由于机体胃内容物受到刺激返流到咽部, 刺激损伤咽喉黏膜且导致相应的症状。近年来, 关于 LPR 研究主要集中于耳鼻咽喉科^[5-6], 而尚无有关与 COPD 研究报道。因此, 本文研究探讨 LPR 和炎症因子与 COPD 急性加重的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 6 月—2018 年 7 月丽水市人民医院收治的 387 例 COPD 患者作为研究对象, 其中急性加重患者 185 例 (急性加重组) 与稳定期患者 202 例 (稳定组); 另选取同期于本院体检的健康者 67 例作为对照组。急性加重组: 男性 123 例, 女性 62 例; 年龄 43 ~ 74 岁, 平均 (59.83 ± 4.52) 岁; 病程 6 ~ 21 年, 平均 (14.53 ± 3.56) 年; 肺功能 I ~ III 级。稳定组: 男性 128 例, 女性 74 例; 年龄 41 ~ 75 岁, 平均 (60.18 ± 5.76) 岁; 病程 8 ~ 20 年, 平均 (14.98 ± 2.73) 年; 肺功能 I ~ III 级。对照组: 男性 40 例, 女性 27 例; 年龄 45 ~ 72 岁, 平均 (59.61 ± 4.76) 岁。纳入标准: 参照《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[7] 中相关诊断标准。排除标准: 严重凝血功能障碍、肝肾功能、精神疾病及近期服用免疫抑制剂和糖皮质激素。所有研究对象服从纽伦堡准则和赫尔辛基宣言, 本研究通过本院伦理委员会批准, 受试者知情同意。3 组性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 肺功能检测 肺功能检测采用德国耶格肺功能仪, 记录第 1 秒用力呼气容积占与预计值百分比。

1.2.2 LPR 所有研究进行¹³ 碳呼气试验检测, 应用 HCBT-01 型呼气试验测试仪 (深圳市中核海得威生物科技有限公司), 分析患者反流症状指数和反流体征指数。①反流症状指数: 该指数量表包括 9 个方面 (反复咽部异物感、咽喉疼痛感、喜清嗓子、呼吸困难或不适、反酸、烧心、胃部不适、咽腔干燥或分泌物增多、吞咽困难或不适、慢性咳嗽及声嘶或发声疲劳), 每项根据严重程度评分 0 ~ 5 分, 其中以无症状为 0 分, 最严重症状为 5 分, 总分 45 分, 评分越高症状越严重; ②反流体征指数: 该指数量表包括 8 个部分 [喉内黏稠分泌物 (有 2 分, 无 0 分)、喉内肉芽肿 (有 2 分, 无 0 分)、后连合黏膜肥厚 (阻塞 4 分, 重度 3 分, 中度 2 分, 轻度 1 分, 无 0 分)、喉水肿 (阻塞 4 分, 重度 3 分, 中度 2 分, 轻度 1 分, 无 0 分)、声带水肿 (增生改变 4 分, 重度 3 分, 中度 2 分, 轻度 1 分, 无 0 分)、黏膜充血 (弥散性 4 分, 局部于杓区 2 分, 无 0 分)、喉室消失 (完全 4 分, 部分 2 分, 无 0 分) 及声门下水肿 (有 2 分, 无 0 分)]。

1.2.3 炎症因子检测 所有研究对象入院后次日清晨空腹、安静状态下采集 3 ml 外周静脉血, 离心 10 min, 分离血清。离心条件: 半径 5 cm、2 500 r/min, 放于 -20℃ 下保存待测, 采用酶联免疫吸附法测定肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 2 (Interleukin-2, IL-2)、白细胞介素 6 (Interleukin-6, IL-6) 及白细胞介素 8 (Interleukin-8, IL-8) 的含量, 试剂盒均来自北京中杉金桥生物科技有限公司, 操作严格依据试剂盒说明书标准, 仪器为日立 7600 型全自动生化分析仪。

1.3 观察指标

观察各组反流症状指数和反流体征指数变化、各组炎症因子变化及 COPD 急性加重期 LPR 和炎症因子与肺功能的相关性。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料以均数标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用方差分析, 进一步

两两比较用 LSD-*t* 检验; 相关性分析用 Pearson 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组反流症状和反流体征指数比较

3 组反流症状和反流体征指数比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 急性加重组反流症状指数、反流体征指数评分高于稳定组和对照组 ($P < 0.05$), 稳定组反流症状、反流体征指数评分高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 3 组炎症因子水平比较

3 组炎症因子水平比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 急性加重组血清 TNF- α 、IL-6 及 IL-8 水平高于稳定组和对照组, 而血清 IL-2 水平低于

稳定组和对照组 ($P < 0.05$)。稳定组和对照组炎症因子水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 LPR 与炎症因子相关性分析

反流症状指数和反流体征指数与 TNF- α 、IL-6 及 IL-8 呈正相关 ($P < 0.05$), 而与 IL-2 呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 3 组反流症状和反流体征指数比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	反流症状指数	反流体征指数
急性加重组	185	25.31 $\pm$ 6.52	20.38 $\pm$ 4.25
稳定组	202	7.83 $\pm$ 1.24	6.91 $\pm$ 1.02
对照组	67	2.81 $\pm$ 0.79	2.34 $\pm$ 0.54
<i>F</i> 值		39.811	32.425
<i>P</i> 值		0.000	0.000

表 2 3 组炎症因子水平比较 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF- α	IL-2	IL-6	IL-8
急性加重组	185	1.57 $\pm$ 0.29	3.19 $\pm$ 0.76	0.36 $\pm$ 0.04	0.49 $\pm$ 0.12
稳定组	202	1.13 $\pm$ 0.38	5.32 $\pm$ 1.42	0.23 $\pm$ 0.07	0.25 $\pm$ 0.08
对照组	67	1.05 $\pm$ 0.36	5.71 $\pm$ 1.97	0.22 $\pm$ 0.05	0.24 $\pm$ 0.06
<i>F</i> 值		5.271	7.264	3.790	4.682
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 炎症因子与 LPR 的相关性分析

指标	反流症状指数		反流体征指数	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
TNF- α	0.768	0.000	0.817	0.000
IL-2	-0.715	0.000	-0.826	0.000
IL-6	0.839	0.000	0.745	0.000
IL-8	0.815	0.000	0.798	0.000

3 讨论

COPD 发病机制与炎症细胞激活、浸润且释放炎症因子相关, 认为多种炎症因子参与其发生、发展。其中, TNF- α 、IL-2、IL-6 及 IL-8 等为其相关炎症因子^[8-9]。TNF- α 是气道炎症反应的一种重要介质, 主要由 T 淋巴细胞和单核巨噬细胞产生, 可激活 IL-8 释放及中性粒细胞的致炎作用。COPD 中 TNF- α 可使内皮细胞表达黏附分子, 黏附白细胞在炎症部位聚集^[10-11]。IL-2 主要由 CD4⁺ T 淋巴细胞产生, 其能增强自然杀伤细胞和 T 细胞活性, 且可增强自然杀伤细胞

的细胞毒性作用, 促进淋巴因子激活的杀伤细胞生成; 可促使干扰素形成, 进一步对机体免疫起调节作用, 在抗肿瘤及抗感染中具有重要作用。临床研究报道显示, COPD 急性加重期患者血清 IL-2 水平较稳定期及健康人降低^[12]。IL-6 主要由淋巴细胞和单核巨噬细胞合成分泌, 直接参与炎症损伤及炎症反应, 从而诱导中性粒细胞浸润气道, 同时促进肝脏分泌急性时相蛋白^[13]。在急性加重期 COPD 中氧化物质生成增加可引起血清 IL-6 水平升高, 炎症反应加重^[14]。IL-8 是一种白细胞趋化因子, 可吸引中性粒细胞, 并且与中性粒细胞表面受体结合, 从而引起其变形和趋化, 细胞内游离钙离子浓度一过性上升, 进一步诱导气道上皮细胞分泌 IL-8, 最终导致 IL-8 增多, 形成一种“炎症循环”, 导致气流阻塞^[15]。本文研究说明, COPD 急性加重期存在过度炎症反应, 促炎因子与抗炎因子处于失衡状态。

LPR 主要是胃内容物异常反流至食管上括约肌以上的咽喉部而造成的一系列症状和体征的总称。认为 LPR 与多种咽喉部慢性炎症相关 (包括喉癌、声

带白斑、声门下狭窄及声带突肉芽肿)。临床主要表现为慢性咳嗽、咽喉异物感、吞咽不畅、发音障碍及咽喉痛等,临床体征主要有咽部黏膜增厚、充血,杓间区黏膜肥厚、增生,咽后壁淋巴滤泡增生以及声带弥漫性充血水肿,甚者可出现溃疡性或结节性病变、肉芽肿、声门下狭窄及喉室消失等^[16-17]。近年来,关于 LPR 研究广泛应用于耳鼻咽喉科,但目前尚无有关 COPD 疾病方面研究。本文通过初步研究表明,急性加重组反流症状指数和反流体征指数评分高于稳定组 and 对照组,提示 COPD 急性加重期患者反流症状和体征加重。

综上所述, LDR 和炎症因子与 COPD 急性加重期相关性较高,且 LPR 与 TNF- α 、IL-6 及 IL-8 呈正相关,而与 IL-2 呈负相关,其具有重要临床研究意义,值得临床借鉴。

参 考 文 献:

- [1] VALLABHAJOSYULA S, HADDAD T M, SUNDARAGIRI P R, et al. Role of B-type natriuretic peptide in predicting in-hospital outcomes in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with preserved left ventricular function: a 5-year retrospective analysis[J]. J Intensive Care Med, 2018, 33(11): 635-644.
- [2] 赵明明, 杭燕萍, 郑海霞, 等. 影响 COPD 患者急性加重期发生多器官功能衰竭的因素研究[J]. 转化医学电子杂志, 2016, 3(12): 52-53.
- [3] PERKINS-PORRAS L, RIAZ M, OKEKUNLE A, et al. Feasibility study to assess the effect of a brief mindfulness intervention for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial[J]. Chron Respir Dis, 2018, 15(4): 400-410.
- [4] ANDRIJEVIC I, MILUTINOV S, LOZANOV CRVENKOVIC Z, et al. N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) as a diagnostic biomarker of left ventricular systolic dysfunction in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD)[J]. Lung, 2018, 196(5): 583-590.
- [5] 郇振伟, 周水洪. 咽喉反流和喉癌前病变[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 52(8): 637-639.
- [6] 陈贤明, 李焱, 郭文玲, 等. 福州地区咽喉反流性疾病的流行病学调查[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(12): 909-913.
- [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[J]. 中华内科杂志, 2002, 25(8): 453-460.
- [8] 蒋欢欢, 戴元荣. 维生素 D 与 COPD 患者肺功能及血清炎症因子的相关性[J]. 温州医科大学学报, 2016, 46(2): 102-105.
- [9] 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.
- [10] 赵娜, 赵吉庆, 郑文文. 炎症因子及肺功能在加重期与缓解期不同类型 COPD 患者中表达水平研究[J]. 国际医药卫生导报, 2016, 22(16): 2440-2442.
- [11] 刘雪娇. COPD 急性发作期患者血清中 IL-17, IL-35 和 TNF- α 的表达[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(12): 1836-1837.
- [12] 肖海钦. COPD 急性加重期和稳定期血清炎症因子水平及其意义[J]. 牡丹江医学院学报, 2017, 38(5): 98-99.
- [13] 季丰, 葛明坤, 叶健. 血清 Hs-CRP, IL-6 及血浆 FIB 联合检测在 COPD 中的应用价值[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(22): 2711-2713.
- [14] 刘芳. 血清 hs-CRP, IL-6, PCT 及脂联素联合检测在 COPD 中的应用价值[J]. 实验与检验医学, 2017, 35(2): 278-279.
- [15] 杨妍, 陈如华, 王岑, 等. 呼出气一氧化氮水平与 COPD 患者血清 IL-6, IL-8, TNF- α 及呼吸功能的相关性[J]. 热带医学杂志, 2017, 17(1): 78-80.
- [16] 司峰志, 龚晓瑾, 丁军. 咽喉部痰液胃蛋白酶浓度检测对咽喉反流性疾病的诊疗价值[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(36): 7037-7038.
- [17] 张帆, 姚利, 彭一纯, 等. 嗓音障碍严重指数在咽喉反流相关嗓音疾病中的应用研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017(22): 1745-1748.

(唐勇 编辑)