

慢性阻塞性肺疾病患者发生肺部感染的相关因素及血清炎症因子分析

古 辉, 彭 昌, 谭俊锋, 夏婉飞 (广东省佛山市高明区人民医院呼吸内科, 广东佛山 528500)

摘 要: **目的** 探讨导致慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者发生肺部感染的危险因素, 并分析感染后血清炎症因子变化。**方法** 选取COPD患者92例, 按是否发生肺部感染分为感染组和非感染组, 对相关因素先单独应用 t 检验和卡方检验进行单因素分析, 对有统计学意义的因素再进行Logistic回归分析; 比较感染组和非感染组炎症因子的差异。**结果** Logistics回归分析结果显示, 应用抗生素时间、机械通气、糖尿病史以及应用糖皮质激素为导致肺部感染的独立因素; 相对于非感染组, 感染组血清白细胞介素(IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10)、肿瘤坏死因子(TNF- α 、TNF- β)以及干扰素(IFN- α 、IFN- γ)水平均有不同程度升高($P < 0.01$ 或 0.05), IL-2与IL-8的升高尤为显著。**结论** 长时间应用抗生素、机械通气以及应用糖皮质激素均易导致COPD患者发生肺部感染, 因此临床上对于该类患者应尽量减少上述操作。由于患有糖尿病的患者易发生肺部感染, 临床医生应格外重视, 并采取相应措施预防肺部感染发生。临床上检测相关炎症因子(尤其是IL-2与IL-8), 对于肺部感染的诊断与治疗有一定的指导意义。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 感染; 炎症因子; 相关因素

中图分类号: R 563

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2018)05-0497-04

Analysis on risk factors of pulmonary infection in the patients with chronic obstructive pulmonary disease and serum inflammatory factors

GU Hui, PENG Chang, TAN Jun-feng, XIA Wan-fei (Gaoming People's Hospital, Foshan 528500, China)

Abstract: **Objective** To investigate risk factors of pulmonary infection in the patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and to analyze the changes in serum inflammatory factors after infection. **Methods** A total of 92 patients with COPD were selected and divided into Infection Group and Non-Infection Group according to whether there was infection. Single factor analysis was conducted on relevant factors with t -test and chi-square test, and logistic regression analysis was conducted on the factors with statistical significance. The difference in inflammatory factors between the Infection Group and Non-Infection Group was compared. **Results** The results of logistic regression analysis showed that the duration of the application of antibiotics, mechanical ventilation, diabetes history and application of glucocorticoids were independent factors leading to lung infection. Compared with the Non-Infection Group, the Infection Group had an increase in the serum interleukin (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 and IL-10), tumor necrosis factor (TNF- α , TNF- β) and interferon (IFN- α , IFN- γ) levels with varying degrees ($P < 0.01$ or 0.05), and the increase in the IL-2 and IL-8 was more significant. **Conclusion** Long-term application of antibiotics, mechanical ventilation and the application of glucocorticoids can easily lead to pulmonary infection in patients with COPD. Therefore, such clinical operations should be minimized for patients with COPD. Because patients with diabetes are prone to pulmonary infection, special attention should be paid and appropriate measures should be taken to prevent it. The clinical detection of related inflammatory factors (especially IL-2 and IL-8) has certain guiding significance for the diagnosis and treatment of pulmonary infection.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; infection; inflammatory factors; related factors

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种较为常见的疾病, 其特征为持续性气流受限; 临床表现以呼吸困难为主, 通常伴有咳嗽、咳痰和气促。由于COPD病情反复, 迁延不愈, 进行性加重, 这对患者的生命和生活质量均

会产生严重的负面影响^[1]。COPD患者并发肺部感染通常会造成患者病情急性加重, 因此预防肺部感染的发生和及时有效的控制感染是治疗COPD的重要措施^[2]。目前, 有学者发现COPD患者并发肺部感染的过程中通常伴有血清炎症因子的变化^[3], 这提示血清炎症因子的表达与感染的过程密切相关, 相关指标的上升通常预示发生感染, 但其是否具有因果关系及具体机制仍未明了。本文通过相关实验设计,

收稿日期: 2018-07-14; 修订日期: 2018-09-26

作者简介: 古 辉(1977-), 男, 本科, 副主任医师。

探寻发生肺部感染的危险因素,以及发生肺部感染后COPD患者血清炎症因子的变化情况,以期为临床控制COPD患者肺部感染的发生提供参考。

1 资料和方法

1.1 病例资料

选取2015年1月-2017年12月我院诊治的COPD患者92例为研究对象,均符合以下纳入标准和排除标准,纳入标准:(1)参照慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013修订版)可确诊为COPD者^[4];(2)COPD急性加重期,经COPD的综合评估,属于《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》中的B组和C组患者(图1)。排除标准:(1)肺结核等其他肺部疾病所致感染者;(2)合并恶性肿瘤者;(3)近期接受免疫抑制剂治疗者;(4)合并肝肾功能障碍及电解质紊乱者;(5)住院资料不完整者。

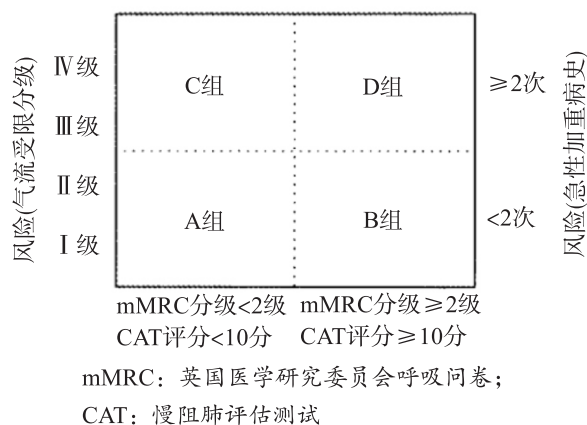


图1 COPD综合评估示意图

1.2 方法

按照患者是否发生肺部感染为标准分组,肺部感染的诊断标准为:发热且体温 $>38^{\circ}\text{C}$,气管内吸出脓性分泌物,白细胞计数 $\geq 10 \times 10^9/\text{L}$,深部痰培养检出病原菌,肺部听诊可闻及干湿性啰音,X线胸片显示渗出性病灶。92例COPD患者中发生肺部感染40例(占43.5%),将感染的40例设为感染组,未发生感染的52例设为非感染组。应用调查表的方法收集两组患者性别、年龄、身高、体质量、临床治疗措施、住院时间、病程、吸烟史、既往病史(高血压和糖尿病)等基本资料信息,分析感染相关因素。每位患者于空腹时抽取外周静脉血5 mL,将血液样本进行离心操作,用酶联免疫吸附法测定血清中的炎症因子含量。比较两组患者的血清白细胞介素(IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10)、肿瘤坏死因子(TNF- α 、TNF- β)以及干扰素(IFN- α 、IFN- γ)水平的

差异。

1.3 统计学处理

应用SPSS 19.0软件进行数据统计与分析。先对单因素中的计数资料进行 χ^2 检验,计量资料进行 t 检验,将单因素分析具有统计意义的因素进行Logistic多因素回归分析,以明确其是否为独立影响因素;对血清炎症因子等计量指标进行 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析

单因素分析结果显示,COPD患者发生肺部感染的主要因素为年龄、住院时间、抗生素应用时间、BMI、机械通气、糖尿病史,应用糖皮质激素,详见表1。

表1 COPD患者发生肺部感染的影响因素

因素	感染组 (n=40)	非感染组 (n=52)	P值
性别			
男	19	27	>0.05
女	21	25	
糖尿病史			
有	31	21	<0.01
无	9	31	
高血压史			
有	23	30	>0.05
无	17	22	
吸烟史			
有	25	25	>0.05
无	15	27	
酗酒史			
有	23	28	>0.05
无	17	24	
进行机械通气			
有	30	5	<0.01
无	10	47	
应用糖皮质激素			
有	18	36	<0.05
无	22	16	
年龄/岁	67.2 $\pm$ 9.4	62.5 $\pm$ 8.3	<0.05
BMI/(kg/m ²)	22.5 $\pm$ 4.3	24.6 $\pm$ 3.9	<0.05
住院时间/d	25.4 $\pm$ 6.2	20.8 $\pm$ 5.9	<0.01
抗生素使用时间/d	20.1 $\pm$ 3.1	13.5 $\pm$ 4.2	<0.01
病程/a	16.6 $\pm$ 7.2	16.5 $\pm$ 6.8	>0.05

2.2 Logistics多因素分析

将上述单因素分析有统计学意义的因素进行Logistic多因素回归分析,发现长时间应用抗生素、机械通气、糖尿病史,应用糖皮质激素为导致肺部感染的独立因素,详见表2。

表2 COPD患者发生肺部感染的多因素Logistic分析

因素	P值	OR值	95%CI
抗生素应用时间	0.001	2.801	1.562~5.213
机械通气	0.041	2.632	1.112~4.982
糖尿病史	0.001	6.345	3.223~11.237
应用糖皮质激素	0.020	2.112	1.112~3.221

2.3 血清炎症因子的比较

经检验分析,感染组患者的血清白细胞介素(IL-1- β 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10)、肿瘤坏死因子(TNF- α 、TNF- β)以及干扰素(IFN- α 、IFN- γ)水平均高于非感染组患者,其差异具有统计学意义($P<0.01$ 或 0.05),详见表3。

表3 感染组和非感染组患者炎症因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

炎症因子	感染组($n=40$)	非感染组($n=52$)	P值
IL-1 β /($\mu\text{g/L}$)	38.23 $\pm$ 12.34	32.49 $\pm$ 10.24	<0.05
IL-2/(ng/L)	289.13 $\pm$ 14.23	220.13 $\pm$ 13.23	<0.01
IL-4/(ng/L)	83.23 $\pm$ 11.23	65.23 $\pm$ 12.23	<0.01
IL-6/(ng/L)	66.56 $\pm$ 13.13	45.34 $\pm$ 14.23	<0.01
IL-8/(ng/L)	26.34 $\pm$ 4.23	4.57 $\pm$ 0.45	<0.01
IL-10/(pg/L)	9.12 $\pm$ 1.12	6.23 $\pm$ 1.12	<0.01
TNF- α /(mg/L)	46.34 $\pm$ 10.23	32.12 $\pm$ 9.23	<0.01
TNF- β /(ng/L)	95.23 $\pm$ 16.98	46.23 $\pm$ 12.57	<0.01
IFN- α /(ng/L)	26.34 $\pm$ 4.24	7.34 $\pm$ 3.45	<0.01
IFN- γ /(pg/L)	55.25 $\pm$ 14.23	46.78 $\pm$ 10.39	<0.01

3 讨论

目前我国约有2 500万COPD患者,其病死率约为100万/年,致残率约为1 000万/年,这对民众的健康产生了极大的威胁^[5]。由于COPD患者的气道长期处于慢性炎症状态,纤毛清除病原体 and 异物能力降低、黏膜水肿充血、腺体分泌过多,这致使其发生肺部感染的几率大于常人^[6]。由于COPD患者本身存在着持续性的气流受限,当并发感染时,极易出现通气和换气功能障碍,进一步导致低氧血症甚至是呼吸衰竭,致使患者死亡^[7]。同时,肺部感染会导致肺部功能的进一步恶化,这不仅会对患者的预后产生负面影响,而且会导致治疗难度和经济负担的

增加。因此,需要对COPD患者并发肺部感染的因素进行进一步研究。

本文选取了92例COPD作为研究对象,经过单因素和Logistic多因素分析后发现,长期应用抗生素、应用糖皮质激素、患有糖尿病、进行过机械通气均为导致COPD患者并发感染的独立影响因素。长期应用抗生素主要会导致菌群失调,破坏免疫平衡,从而导致条件致病菌、真菌感染;此外,还可能导致病原菌恶性增殖,致使病情恶化^[8]。糖皮质激素具有抗炎和抑制免疫应答的作用,长期应用糖皮质激素会降低中性粒细胞的趋化和吞噬能力,造成淋巴细胞的分解,减少抗体的产生,从而导致感染率上升。除此之外,糖皮质激素可能导致肠道菌群失调和移位,致使肺部感染^[9]。患者合并糖尿病时,一方面患者免疫球蛋白减少,另一方面高血糖有利于细菌的增殖,导致该类患者易发生肺部感染。机械通气在治疗过程中易损伤呼吸道黏膜,造成固有免疫力的下降及清除异物和病原体的能力下降。若机械通气时间过长,则会导致固有菌群的移位和其他菌群的定植。因此,需尽量减少COPD患者机械通气的时间^[10]。

本文测定了感染组和非感染组的白细胞介素、肿瘤坏死因子以及干扰素水平,发现各种炎症因子均有不同程度升高,尤其以IL-2与IL-8升高最为显著。由此可见测定炎症因子水平对于判定感染发生和评估病情具有一定指导意义。白细胞介素是一类来源多样的细胞因子,近几年被广泛应用于感染性疾病的评价^[11]。其中IL-1 β 是一种可以调节B细胞增殖和分泌抗体的淋巴细胞刺激因子;IL-2则通过调节T细胞的生长发挥免疫作用;在炎症反应过程中,IL-4的增加会促进T细胞的增殖与释放;IL-6作为一种炎症趋化因子,在多种免疫反应中发挥着杀死病原体的作用;IL-8则可以刺激中性粒细胞的产生;IL-10是一种抗炎因子,在控制炎症和阻止肠炎的过程中发挥着重要作用。肿瘤坏死因子和干扰素水平的升高可能是伴随着免疫细胞的大量产生而出现的,这提示感染的发生^[12]。这些指标对于COPD患者并发肺部感染的病情评估和预测疾病转归都具有重要意义,然而其具体的作用机制仍需进一步的研究^[13]。

本文通过病例对照的研究方法初步探讨了COPD患者并发肺部感染的影响因素并测定了相关炎症因子,为临床上预防COPD患者发生肺部感染提供了一定的参考。然而由于病例对照的证据等级

不高,加上研究条件所限制,所有病例均来自于同一家医院且病程较长,存在一定的偏倚,所以需要的进行多中心的队列研究以进一步明确影响因素。

参考文献:

- [1] Davies B S, Roberts C H, Kaul S, et al. Non-tuberculous slow-growing mycobacterial pulmonary infections in non-HIV-infected patients in south London[J]. Scand J Infect Dis, 2012, 44(11): 815-819.
- [2] Miravittles M, Anzueto A. Antibiotics for acute and chronic respiratory infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(9): 1052-1057.
- [3] 段玉香, 范晔, 杨海峰, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺部真菌感染对血清炎症因子的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(4): 754-757.
- [4] 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]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2014, 6(2): 67-79, 80.
- [5] 罗兴文, 魏龙. 慢性阻塞性肺疾病患者医院肺部感染的相关危险因素分析[J]. 新疆医学, 2016, 46(1): 39-41.
- [6] Gandhi A, Walsh E E, Formica M A, et al. Factors associated with symptomatic rhinovirus infection in patients with COPD[J]. J Clin Virol, 2012, 55(4): 343-347.
- [7] 赵美芳, 宋昱晨, 王月花. 慢性阻塞性肺疾病并发肺部感染的影响因素与病原学检测分析[J]. 中国预防医学杂志, 2017, 18(4): 303-306.
- [8] Sethi S, Anzueto A, Miravittles M, et al. Determinants of bacteriological outcomes in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Infection, 2016, 44(1): 65-76.
- [9] 张英民, 毛毅敏, 孙瑜霞. 老年慢性阻塞性肺疾病患者肺部感染的危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(14): 3482-3483, 3486.
- [10] 王箭, 胡春梅, 王丽娟, 等. 重症监护病房患者VAP感染现状及干预对策[J]. 中华全科医学, 2009, 7(5): 472-473.
- [11] Jia Z, Feng Z, Tian R, et al. Thymosin alpha1 plus routine treatment inhibit inflammatory reaction and improve the quality of life in AECOPD patients[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2015, 37(4): 388-392.
- [12] 武红莉, 田瑞雪, 宁兰丁, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者肺部感染的影响因素分析及血清炎症因子水平变化分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(1): 25-28.
- [13] 叶伟杰, 高炎超, 曾伟棠. 慢性阻塞性肺疾病急性加重患者下呼吸道感染鲍曼不动杆菌的耐药性分析[J]. 广东医科大学学报, 2017, 35(6): 673-676.

《广东医科大学学报》衰老与疾病研究专栏 征 稿 启 事

我国人口老龄化进程将加快,老年人口高龄化特征将日益凸显。人口的老齡化伴随而来的是衰老相关疾病如心脑血管疾病、神经变性疾病、骨质疏松、糖尿病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病等高发,因此衰老及其干预措施的研究对提高我国老年人的生活质量、减少医疗费用具有至关重要的意义,进行衰老机制与干预的基础研究也已经成为国际生命科学领域研究的前沿和热点。《广东医科大学学报》是由广东医科大学主办、国内外公开发行的综合性医药卫生类学术期刊,为广东省优秀科技期刊。《广东医学科大学学报》已从2015年第1期起设立衰老与疾病研究专栏,现诚挚邀请衰老与疾病研究领域的专家、学者以及广大师生、医务工作者踊跃投稿。

本刊编辑部