DOI:10.16016/j.1000-5404.201512001

吸烟及全身炎症反应与慢性阻塞性肺疾病患者中发生肺动脉高压的相关性研究

陈刘通,廖 晨,涂洪波,冯双双,白 莉 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所,全军呼吸病研究重点实验室)

[摘要] **目的** 研究吸烟、全身炎症反应与慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)患者中发生肺动脉高压(pulmonary hypertension,PH)之间的关系。**方法** 连续收集我研究所2013年4月至2015年3月收治的111例COPD合并PH的住院患者作为病例组,匹配年龄、性别后以同期111例COPD未合并PH的住院患者作为对照组,记录患者年龄、性别、吸烟史等一般资料,采集患者入院24 h内血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、白细胞(white blood cell, WBC)、中性粒细胞/淋巴细胞比例(neutral granular cell/lymphocyte ratio, NLR)、血清C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、纤维蛋白原、降钙素原(procalcitonin, PCT)、动脉血气、胸部CT及心脏彩超等结果。**结果** COPD合并PH组的吸烟指数、CRP、IL-6及TNF-α均明显高于COPD未合并PH组($P<0.01$),且与肺动脉收缩压呈正相关($r=0.271$、0.181、0.270、0.208, $P<0.05$),多因素Logistic回归分析结果显示吸烟、CRP、IL-6及TNF-α是PH形成的独立危险因素($OR=6.185$、6.740、3.434、2.700, $P<0.05$)。**结论** 吸烟及血清中CRP、IL-6及TNF-α升高与肺动脉压力升高呈正相关,提示吸烟、机体炎症反应与COPD发生PH密切相关。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病;肺动脉高压;吸烟;炎症反应
[中图法分类号] R163; R544; R563.9 [文献标志码] A

Association of cigarette smoking and systemic inflammation with pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Chen Liutong, Liao Chen, Tu Hongbo, Feng Shuangshuang, Bai Li (Institute of Respiratory Diseases, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the relationship of smoking and systemic inflammatory response with pulmonary hypertension (PH) in the patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** A total of 111 COPD patients with PH admitted in our department from April 2013 to March 2015 were consecutively recruited in this study, and another 110 age- and sex-matched COPD patients without PH served as control group. The clinical data of these patients including age, sex, smoking history, erythrocyte sedimentation rate (ESR), white blood cell count (WBC), neutral granular cell/lymphocyte ratio (NLR), serum C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF-α), fibrinogen, procalcitonin (PCT), arterial blood gas, chest CT and Doppler echocardiography results were recorded and compared between the 2 groups. **Results** Smoking index and serum levels of CRP, IL-6 and TNF-α were significantly higher in the COPD patients complicated with PH than those without PH, and were positively correlated with pulmonary arterial systolic pressure ($r=0.271$, 0.181, 0.270, 0.208, $P<0.05$). Multiple logistic regression analysis showed that smoking, CRP, IL-6 and TNF-α were independent risk factors for pulmonary hypertension ($OR=6.185$, 6.740, 3.434, 2.700, $P<0.05$). **Conclusion** Elevated smoking index and higher serum levels of CRP, IL-6 and TNF-α are positively correlated with increase of PH in COPD patients. Our results suggest tobacco smoking and systemic inflammation are closely associated with the

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81370139)
[通信作者] 白 莉,E-mail:blpost@126.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160201.1434.034.html(2016-02-01)

development of PH in COPD patients.

[**Key words**] chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary hypertension; cigarette smoking; systemic inflammation

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81370139). Corresponding author: Bai Li, E-mail: blpost@126.com

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary diseases,COPD)是呼吸系统常见慢性病之一,其严重危害人类健康的不仅是所带来的肺功能进行性下降,而且包括众多并发症带来的一系列危害[1]。肺动脉高压(pulmonary hypertension,PH)就是其众多并发症中最为凶险的一种,有着极高的病死率及致残率,且目前尚无疗效确切的药物可以治疗[2]。吸烟是COPD最重要的环境发病因素,其发病机制可能涉及有害颗粒及气体直接引起肺内氧化应激、炎症反应,继而导致全身慢性炎症反应[3-5]。传统观点认为PH发生在COPD晚期阶段,和缺氧引起的肺血管收缩及重构有关,但近年来也有很多研究发现在吸烟COPD患者早期尚无气流受限和缺氧时,肺血管重构却已经开始出现,其机制可能涉及炎症反应[6]。为进一步明确吸烟是否是PH的危险因素,且炎症反应是否在其中起到重要作用,本研究回顾性分析111例COPD合并PH的住院患者,匹配年龄、性别后以同期111例COPD未合并PH的住院患者作为对照组,比较两组吸烟指数、外周血炎症标志物水平的差异并分析上述指标与肺动脉收缩压之间的相关性,旨在为COPD相关PH的防治提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

连续收集本院2013年4月至2015年3月收治的111例COPD合并PH的住院患者作为病例组,采用成组匹配方法,匹配年龄、性别后纳入同期111例COPD未合并PH的住院患者作为对照组。

1.2 病例和对照的纳入及排除标准

COPD诊断均符合中华医学会呼吸病学会2013年修订的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》[3]。PH诊断按照2009年欧洲心脏病学会联合呼吸学会共同制定的PH诊断和治疗指南,以彩色多普勒超声心动图估测的肺动脉收缩压为主要判断指标(肺动脉收缩压≥36 mmHg为PH,肺动脉收缩压<36 mmHg为肺动脉压力正常)[7]。排除标准:①合并急性心肌梗死、左心功能不全、脑出血急性期、自身免疫系统疾病、感染性疾病、ARDS;②恶性肿瘤;③近3个月来有严重外伤、手术史;④近1个月内应用全身糖皮质激素患者。

1.3 方法

采用病例对照研究设计,回顾性收集患者的年龄、性别、住院时间、吸烟史、既往史等资料,并收集患者入院24 h内血沉(ESR)、白细胞(WBC)、中性粒细胞/淋巴细胞比例(NLR)、血清C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、降钙素原(PCT)、动脉血气、纤维蛋白原、胸部CT及心脏彩超等检查结果。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件,符合正态分布的计量资料以$\bar{x} \pm s$表示,两组间比较采用独立样本t检验,非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距表示,两组间比较采用独立样本Mann-Whitney U检验;计数资料以频数(率)表示,组间比较采用χ^2检验;相关性分析采用Spearman等级相关;采用多因素Logistic回归法分析PH发生的相关危险因素,以四分位数间距对吸烟指数、CRP、IL-6、TNF-α进行分层分析。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料及吸烟指数的比较

COPD合并PH的住院患者为111例,其中男性88例(79.3%),女性23例(20.7%),年龄50~96(72.74±8.11)岁,匹配年龄、性别后纳入同期111例COPD未合并PH的住院患者作为对照组,其中男性88例(79.3%),女性23例(20.7%),年龄49~90(72.15±6.74)岁,两组患者年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$);COPD合并PH组的吸烟指数为(574.77±509.27)年支,明显高于COPD未合并PH组的吸烟指数(360.36±396.87)年支($P<0.05$);而两组间住院时间、氧分压(PaO_2)、二氧化碳分压($PaCO_2$)差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。

2.2 两组炎症标志物的比较

COPD合并PH组患者的血清CRP、IL-6及TNF-α水平均明显高于COPD未合并PH组($P<0.05$);而两组间PCT、血沉、白细胞、NLR及纤维蛋白原经比较差异无统计学意义($P>0.05$,表2)。

2.3 吸烟、炎症标志物与肺动脉收缩压之间的相关性

采用Spearman相关性分析评估吸烟、炎症标志物与肺动脉收缩压的关系,结果发现吸烟指数、CRP、IL-6及TNF-α与肺动脉收缩压呈正相关,吸烟指数与CRP之间也呈正相关($P<0.05$),而年龄、性别与肺动脉收缩压无明显相关性($P>0.05$,表3)。

表 1 两组一般资料及吸烟指数的比较

组别	n	年龄(岁)	性别(男/女)	住院时间(d)	吸烟指数(年支)	PaO_2(mmHg)	$PaCO_2$(mmHg)
COPD 合并 PH 组	111	72.74±8.11	88/23	9.71±4.61	574.77±509.27	80.47±30.13	49.21±16.59
COPD 未合并 PH 组	111	72.15±6.74	88/23	10.55±6.38	360.36±396.87	83.56±34.77	48.20±14.30
t 值/χ^2 值		0.585	0.000	−1.212	3.499	−0.708	0.483
P 值		0.559	1.000	0.264	0.001	0.480	0.630

表 2 两组炎症标志物的比较(n=111)

组别	CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)	PCT(ng/mL)	血沉(mm/h)	白细胞($\times10^9$/L)	NLR(%)	纤维蛋白原(g/L)
COPD 合并 PH 组	21.10(6.40~71.10)	5.37(2.00~13.70)	10.70(7.74~15.80)	0.21±0.06	12.00(5.00~31.00)	8.95±3.48	6.57(4.40~10.87)	3.75±0.96
COPD 未合并 PH 组	11.30(5.00~27.20)	2.81(2.00~6.83)	8.76(6.67~12.00)	0.21±0.05	11.00(7.00~27.00)	8.88±4.25	5.91(2.95~10.99)	3.56±0.95
t 值/z 值	−3.198	−3.487	−2.859	−0.854	−0.032	0.140	−1.421	1.509
P 值	0.001	<0.001	0.004	0.394	0.974	0.889	0.155	0.133

PCT、白细胞、纤维蛋白原符合正态分布,以"$\bar{x}\pm s$"表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;CRP、IL-6、TNF-α、血沉、NLR 为非正态分布,以中位数(四分位数间距)表示,两组间比较采用独立样本 Mann-Whitney U 检验

表 3 吸烟、炎症标志物与肺动脉收缩压的相关性分析

	肺动脉收缩压	年龄	性别	吸烟指数	CRP	IL-6	TNF-α
肺动脉收缩压							
r 值	1	0.016	−0.010	0.271	0.181	0.270	0.208
P 值		0.807	0.878	<0.001	0.007	<0.001	0.002
吸烟指数							
r 值	0.271	−0.017	0.491	1	0.139	0.067	0.115
P 值	<0.001	0.806	<0.001		0.038	0.323	0.088

2.4 PH 相关危险因素的多因素 Logistic 回归分析

采用多因素 Logistic 回归分析方法,将 PH 设为因变量,协变量为年龄、性别、吸烟、CRP、IL-6、TNF-α、血沉、PCT、白细胞、NLR 及纤维蛋白原,其中吸烟、CRP、IL-6、TNF-α 以四分位数分组,分析结果显示吸烟、CRP、IL-6 及 TNF-α 均为 PH 发生的独立危险因素(OR=6.185、6.740、3.434、2.700,P<0.05),见表 4。

表 4 肺动脉高压危险因素的多因素 Logistic 回归分析

	B	S.E.	$Wald$	P 值	OR 值	OR 95% CI
吸烟(年支)						
0,参照组			13.176	0.004		
>0~400	0.703	0.55	1.63	0.202	2.019	0.687~5.938
>400~800	0.719	0.433	2.761	0.097	2.053	0.879~4.795
>800	1.822	0.504	13.095	<0.001	6.185	2.305~16.593
CRP(mg/L)						
≤5.78,参照组			17.797	<0.001		
>5.78~15.25	0.082	0.433	0.036	0.85	1.085	0.464~2.537
>15.25~39.55	−0.155	0.45	0.119	0.73	0.856	0.355~2.069
>39.55	1.908	0.581	10.772	0.001	6.740	2.157~21.065
IL-6(pg/mL)						
≤2.00,参照组			9.422	0.024		
>2.00~4.00	0.501	0.43	1.36	0.244	1.651	0.711~3.835
>4.00~10.70	0.353	0.375	0.886	0.346	1.423	0.683~2.967
>10.70	1.234	0.406	9.248	0.002	3.434	1.550~7.604
TNF-α(pg/mL)						
≤7.3,参照组			6.358	0.095		
>7.3~9.81	0.392	0.4	0.961	0.327	1.480	0.676~3.243
>9.81~14.03	0.606	0.396	2.334	0.127	1.832	0.842~3.986
>14.03	0.993	0.404	6.052	0.014	2.700	1.224~5.959

3 讨论

吸烟作为 COPD 的重要危险因素已被人们广泛认同,Zhang 等[8]研究发现,与既往不吸烟的 COPD 患者相比,吸烟的 COPD 患者肺功能损害程度及病死率要更高,且与吸烟总量呈正相关。过去研究结论多倾向于 PH 发生在 COPD 晚期患者,是由于缺氧导致肺血管收缩、重构等,而 Peinado 等[9]提出了新的见解,他认为香烟烟雾或炎症因素可以造成肺血管内皮细胞损伤及功能紊乱,从而在 PH 的早期阶段起到始动作用。Ferrer 等[10]利用动物模型研究发现在香烟暴露下,豚鼠的肺动脉重构现象明显早于肺气肿的形成。这些结果提示香烟暴露在 COPD 相关 PH 形成过程占重要地位;本研究结果发现 COPD 合并 PH 组的吸烟指数明显高于单纯 COPD 组,且吸烟指数与肺动脉收缩压之间呈正相关,进一步通过多因素 Logistic 回归分析发现,吸烟是影响 PH 发生的独立危险因素,OR 值为 6.185,提示吸烟者患 PH 的风险远远大于不吸烟者。

目前认为 COPD 不单是一种累及气道和肺部的慢性炎症反应,而是一种全身慢性炎症综合征,其中可能涉及多种炎症因子,比如 IL-6、IL-8、TNF-α、CRP 等[11-12]。那么这些炎症因子在 PH 中是否发挥作用呢? Joppa 等[13]研究发现 COPD 合并 PH 患者血清 CRP 及 TNF-α 的水平明显高于 COPD 未合并 PH 的患者,且两者与肺动脉压力呈正相关。而 Savale 等[14]研

究发现血清 IL-6 在小鼠肺血管重构及炎症反应中发挥重要作用。本研究发现 COPD 合并 PH 患者血清 CRP、IL-6 及 TNF-α 的水平均明显高于 COPD 未合并 PH 的患者,且三者均与肺动脉压力呈正相关,通过多因素 Logistic 回归分析也发现,CRP、IL-6 及 TNF-α 均是影响 PH 发生的独立危险因素,*OR* 值分别为 6.740、3.434、2.700,提示患者血清 CRP、IL-6 及 TNF-α 水平较高的 COPD 患者罹患 PH 的风险明显高于炎症因子水平较低的患者,进一步说明全身炎症反应在 PH 的发生发展中可能起到促进作用。

研究发现吸烟者肺泡灌洗液中 IL-12、IL-17 及 TNF-α 等炎症因子水平明显高于不吸烟者[15]。Lee 等[16]发现使用香烟提取物刺激小鼠肺成纤维细胞可以导致 TNF-α 和 COX-2 的 mRNA 表达水平升高,同时伴有 IL-6、TNF-α 的生成释放增加。我们前期研究发现尼古丁可以促进大鼠肺动脉平滑肌细胞中的 IL-6、TNF-α 的生成释放,并能促进其增殖[17]。而本研究也发现吸烟与 CRP 之间存在正相关,说明吸烟可能通过增加机体炎症反应,从而引发肺血管重构导致 PH 的形成。

综上所述,本研究表明吸烟及全身炎症反应在 PH 的发生、发展中可能起促进作用;进一步研究香烟暴露和炎症反应在 PH 形成过程中的分子机制,有望给从抗炎角度干预 PH 的形成提供理论依据。本研究由于是回顾性病例对照研究,存在一定局限性,可能有部分混杂因素无法完全排除,希望今后可以设计前瞻性队列研究,进一步优化病例入组标准,减少混杂因素的干扰,以求获得更加准确的数据和结果来进一步阐明吸烟及全身炎症反应在 PH 发生、发展中的促进作用。

参考文献:

[1] Fabbri L, Pauwels R A, Hurd S S, *et al*. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary updated 2003[J]. COPD, 2004, 1(1): 105 - 141. DOI: 10.1081/COPD-120030163

[2] 蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压诊治的新认识[J]. 中国实用内科杂志, 2010, 30(12): 1068 - 1071.

[3] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.04.007

[4] 张珍祥. 吸烟与慢性阻塞性肺疾病[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(10): 790 - 792. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2009.10.030

[5] 肖丹, 王辰. 防治慢性阻塞性肺疾病最重要的措施: 戒烟和防止被动吸烟[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(5): 374 - 375. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2010.05.003

[6] Barbera J A. Mechanisms of development of chronic obstructive pulmonary disease-associated pulmonary hypertension [J]. Pulm Circ, 2013, 3(1): 160 - 164. DOI: 10.4103/2045-8932.109949

[7] Galie N, Hoeper M M, Humbert M, *et al*. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. Eur Heart J. 2009, 30(20): 2493 - 2537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp297

[8] Zhang J, Lin X F, Bai C X. Comparison of clinical features between non-smokers with COPD and smokers with COPD: a retrospective observational study[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2014, 9: 57 - 63. DOI: 10.2147/COPD.S52416

[9] Peinado V I, Pizarro S, Barbera J A. Pulmonary vascular involvement in COPD[J]. Chest, 2008, 134(4): 808 - 814. DOI: 10.1378/chest.08-0820

[10] Ferrer E, Peinado V I, Diez M, *et al*. Effects of cigarette smoke on endothelial function of pulmonary arteries in the guinea pig [J]. Respir Res, 2009, 10: 76. DOI: 10.1186/1465-9921-10-76

[11] Fabbri L M, Rabe K F. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? [J]. Lancet, 2007, 370(9589): 797 - 799. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61383-X

[12] Wouters E F, Groenewegen K H, Dentener M A, *et al*. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of exacerbations [J]. Proc Am Thorac Soc, 2007, 4(8): 626 - 634. DOI: 10.1513/pats.200706-071TH

[13] Joppa P, Petrasova D, Stancak B, *et al*. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension[J]. Chest, 2006, 130(2): 326 - 333. DOI: 10.1378/chest.130.2.326

[14] Savale L, Tu L, Rideau D, *et al*. Impact of interleukin-6 on hypoxia-induced pulmonary hypertension and lung inflammation in mice[J]. Respir Res, 2009, 10: 6. DOI: 10.1186/1465-9921-10-6

[15] Crotty-Alexander L E, Shin S, Hwang J H. Inflammatory Diseases of the Lung Induced by Conventional Cigarette Smoke: A Review[J]. Chest, 2015, 148(5): 1307 - 1322. DOI: 10.1378/chest.15-0409

[16] Lee H, Park J R, Kim E J, *et al*. Cigarette smoke-mediated oxidative stress induces apoptosis *via* the MAPKs/STAT1 pathway in mouse lung fibroblasts[J]. Toxicol Lett, 2016, 240(1): 140 - 148. DOI: 10.1016/j.toxlet.2015.10.030

[17] 涂洪波, 陈刘通, 孙丽, 等. 二甲双胍对尼古丁诱导肺动脉平滑肌细胞增殖的影响及机制研究[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(7): 623 - 628. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201410118

(**收稿**:2015-12-01;**修回**:2016-01-26)

(编辑 郭建秀)