

## 肺内和肺外源性急性呼吸窘迫综合征血清炎症因子的比较

蒋金萍,张慧娟,陈群,曹迎亚,鲁卫华

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 重症医学科,安徽 芜湖 241001)

**【摘要】**目的:研究血清炎症因子水平在肺内外源性急性呼吸窘迫综合征(ARDS)中的差异。方法:选择我院ICU 2015年2月~2017年10月收治的21例ARDS患者为研究对象,按不同原发病因将所有对象分为两组:肺内源性ARDS组(ARDS<sub>p</sub>组,11例)和肺外源性ARDS组(ARDS<sub>exp</sub>组,10例)。采用流式微球技术(cytometric bead array,CBA)测定两组患者血清中6种炎症因子IL-8、IL-6、IL-1β、IL-10、IL-12p70、TNF-α的浓度,比较两组患者血清中各炎症因子水平是否存在差异。结果:两组血清中IL-6、IL-1β、IL-10、IL-12p70、TNF-α浓度比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );ARDS<sub>exp</sub>组血清IL-8浓度高于ARDS<sub>p</sub>组( $P<0.05$ )。结论:监测血清IL-8水平有助于肺外源性ARDS的诊治。

**【关键词】**急性呼吸窘迫综合征;肺内源性;肺外源性;炎症因子;白介素-8

**【中图分类号】**R 563.8 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2018.06.015

## Comparing the serum inflammatory cytokines in acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease

JIANG Jinping ZHANG Huijuan CHEN Qun CAO Yingya, LU Weihua

Department of Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

**【Abstract】Objective:** To investigate the differences of serum inflammatory cytokines in acute respiratory distress syndrome(ARDS) caused by either endogenous or exogenous pulmonary and extrapulmonary disease. **Methods:** Twenty-one cases of ARDS admitted to and treated in our department were included from February 2015 to October 2017, and divided into ARDS<sub>p</sub> group( $n=11$ ) and ARDS<sub>exp</sub> group( $n=10$ ) according to causes. Cytometric bead array (CBA) technique was used to determine the level of inflammatory cytokines, including IL-8, IL-6, IL-1β, IL-10, IL-12p70 and TNF-α in serum. Then the serum inflammatory cytokines were compared between groups. **Results:** Serum level of IL-6, IL-1β, IL-10, IL-12p70 and TNF-α was not significantly different between the two groups ( $P>0.05$ ), yet patients in ARDS<sub>exp</sub> group had higher level of IL-8 than those in ARDS<sub>p</sub> group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Determination of serum IL-8 level can contribute to diagnosis and treatment ARDS caused by exogenous pulmonary conditions.

**【Key words】** acute respiratory distress syndrome; endogenous pulmonary disease; exogenous pulmonary condition; inflammatory cytokines; IL-8

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是一种由多种致病因素损伤肺毛细血管内皮和肺泡上皮细胞,从而引起以呼吸窘迫和难治性低氧血症为主要表现的临床综合征<sup>[1]</sup>。近年来尽管对其病理生理认识及治疗方法不断进步,一项较新的研究调查显示ICU的ARDS患者的病死率仍可高达47%<sup>[2]</sup>。Gattinoni等<sup>[3]</sup>于1998年提出不同病因导致的ARDS在病理改变及机械通气治疗的疗效方面存在明显差异,对ARDS的治疗应分为肺内源性和肺外源性区别对待。肺内源性

ARDS常由感染、误吸、肺挫伤等肺源性因素引起;而肺外源性ARDS多由脓毒症、急性重症胰腺炎、大量输血输液等肺外因素所致<sup>[4-5]</sup>。大量研究发现炎症介质大量释放引起肺呼吸膜破坏是ARDS发生发展的重要环节,本研究通过流式微球技术测定血清炎症因子水平在肺内源性和外源性ARDS中的差异,为临床诊治提供参考。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料 选择2015年2月~2017年10月

基金项目:安徽省高校拔尖人才项目(gxhjZD19);安徽省学术和技术带头人后备人选科研项目(2017H145)

收稿日期:2018-05-07

作者简介:蒋金萍(1992-),女,2017级硕士研究生,(电话)15755375652,(电子信箱)m15755375652@163.com;

鲁卫华,男,主任医师,硕士生导师,(电子信箱)lwh683@126.com,通信作者。

在我院重症监护病房接受机械通气的 ARDS 患者 21 例,记录患者临床诊断、性别、年龄等一般资料,并根据原发病因的不同分为肺内源性 ARDS 组(ARDS<sub>Sp</sub>组,11 例)和外源性 ARDS 组(ARDS<sub>Sexp</sub>组,10 例)。纳入标准:①研究方案经医院医学伦理委员会批准,所有患者签署研究知情同意书;②符合 2012 年 ARDS 诊断柏林标准<sup>[6]</sup>,且需行机械通气治疗的患者。排除标准:①拒绝参与研究的患者;②存在影响肺脏功能的慢性疾病,如:结构性肺病、间质性肺病、心功能不全、风湿免疫性疾病及长期应用糖皮质激素药物史等。

1.2 方法 患者确诊 ARDS 后,立即采集静脉血 5 mL 置于-80℃保存直到检测。经离心后取上清液使用流式微球技术(CBA)测定血清中 IL-8、IL-6、IL-1β、IL-10、TNF-α、IL-12p70 的浓度。

1.3 统计学方法 所有数据采用 SPSS 22.0 统计软件进行处理,计数资料采用 Fisher 精确概率法,计量

资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用两样本均数 *t* 检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

两组患者的性别、年龄等一般资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组血清中 IL-6、IL-1β、IL-10、IL-12p70、TNF-α 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ );ARDS<sub>Sexp</sub> 组血清 IL-8 水平高于 ARDS<sub>Sp</sub> 组( $P < 0.05$ )。见表 1、2。

表 1 两组患者的一般资料

组别	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄/岁
ARDS <sub>Sp</sub> 组	11	9/2	69.9±12.7
ARDS <sub>Sexp</sub> 组	10	7/3	70.2±11.7
<i>t</i>			0.054
<i>P</i>		0.635	0.957

表 2 两组患者血清中各炎症因子水平

组别	<i>n</i>	IL-8	IL-6	IL-1β	IL-10	TNF	IL-12p70
ARDS <sub>Sp</sub> 组	11	99.5±62.0	30.4±14.0	121.1±172.5	16.7±6.1	26.6±16.1	15.1±9.0
ARDS <sub>Sexp</sub> 组	10	194.3±113.0 <sup>a</sup>	25.6±5.2	294.9±242.4	20.8±13.5	21.0±5.7	12.1±2.2
<i>t</i>		2.415	1.006	1.907	0.915	1.030	1.043
<i>P</i>		0.026	0.327	0.072	0.371	0.316	0.310

注:与 ARDS<sub>Sp</sub> 组比较 <sup>a</sup>  $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

近年来大多数学者认为 ARDS 的发生发展与细胞炎症因子密切相关,感染、创伤等因素诱发的全身炎症反应综合征(SIRS)是 ARDS 产生的本质原因<sup>[7]</sup>。炎症因子损伤肺泡 II 型上皮细胞,导致肺泡内透明膜形成和肺不张,同时肺泡毛细血管损伤,通透性增加和微血栓形成,液体和蛋白渗出至肺间质和肺泡腔内,形成非心源性肺水肿<sup>[8-9]</sup>,从而导致顽固性低氧血症。由于促炎细胞因子 TNF-α、IL-1、IL-6 等大量释放,抗炎细胞因子 IL-4、IL-10 等过度抑制,形成瀑布式级联反应,而肺是主要的靶器官,使机体的损伤信号进一步增大和加强,因此抗炎因子与促炎因子失衡是促使 ARDS 发生发展的主要原因<sup>[10-11]</sup>。有研究表明,ARDS<sub>Sp</sub> 患者的支气管肺泡灌洗液中炎症因子水平高于 ARDS<sub>Sexp</sub> 患者的水平,而 ARDS<sub>Sexp</sub> 患者的血清中炎症因子水平则高于 ARDS<sub>Sp</sub><sup>[12]</sup>。据此认为肺内源性 ARDS 病理特征是肺泡上皮最先受到损伤,并激活肺泡巨噬细胞炎症反应链,导致肺内炎症反应加剧,病理变化以肺泡腔改变

为主。而肺外源性 ARDS 首先表现为全身的炎症反应,肺外炎症介质通过循环系统进入肺内,损伤全身其他器官同时损伤肺组织,病理变化以肺间质水肿为主<sup>[13]</sup>。此外,研究也发现肺内源性和外源性 ARDS 的炎症因子水平可能与病情严重程度密切相关,且随着病情进展会处于动态变化之中<sup>[14-15]</sup>。

本研究提示 IL-8 在 ARDS 发生发展中发挥着重要作用。多项研究表明 ARDS 患者中 IL-8 水平越高,病情越重,预后越差<sup>[14,16]</sup>。IL-8 属趋化因子家族,是巨噬细胞和上皮细胞等分泌的一类细胞因子,通过对中性粒细胞强大的激活和趋化作用而实现对炎症反应的调节,其能使中性粒细胞黏附于血管内皮细胞,大量向肺内聚集、激活并释放氧自由基、蛋白酶和多种炎症介质,引起肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤。有研究在动物实验中发现,IL-8 浓度和中性粒细胞数量在 ARDS 组肺组织和血清中明显增加<sup>[17]</sup>,表明 IL-8 可能激活中性粒细胞聚集并趋化中性粒细胞移行至肺内,引起肺部炎症反应。相关研究显示 IL-8 是通过与抗 IL-8 自身

抗体相结合形成复合物发挥作用并受其调控,该复合物与免疫球蛋白 IgG 受体 FcγR II a 结合抑制中性粒细胞凋亡,从而加剧肺部炎症反应<sup>[18]</sup>。最近有研究报道抗 IL-8 自身抗体/IL-8 免疫复合物可作为预测和治疗 ARDS 的新指标<sup>[19]</sup>。也有研究显示 IL-8 主要通过趋化因子受体 CXCR2 产生作用,该受体可促进中性粒细胞迁移并穿透肺内皮细胞,导致肺泡毛细血管膜的损伤<sup>[20]</sup>。本研究并未采集不同时间段的血液标本,所以不能判断不同病情阶段 ARDSp 和 ARDSexp 患者外周血中炎症因子是否有变化及如何变化。

本试验通过炎症因子测定进一步揭示了 ARD-Sp 和 ARDSexp 之间不同病生阶段机制,有利于临床针对性治疗。研究结果显示 ARDSexp 组患者血清中 IL-8 浓度高于 ARDSp 组,原因可能为: ARD-Sexp 首先表现为全身炎症反应,大量肺外的炎症因子通过血液循环进入肺内导致肺损伤,所以外周血中炎症因子在早期明显增高; ARDSp 炎症反应主要发生在肺内,炎症因子还局限在肺内释放,ARDS 产生时还尚未发生全身炎症反应综合征,外周血中炎症因子变化不明显。本研究的不足点在于: ①收集的样本量较少。②由于血清标本较易获取,因此本研究只测量了外周血中的炎症因子浓度,未对两组患者的支气管肺泡灌洗液中各炎症因子的水平进行检测。③本研究只检测了 ARDS 患者一个阶段的炎症因子水平,动态监测这些指标对于发现问题可能更有意义。

综上所述,本研究结果表明肺内外源性 ARDS 病理生理特征存在差异。肺外源性 ARDS 患者血清中 IL-8 浓度高于肺内源性患者,监测血清 IL-8 水平对指导 ARDS 患者的治疗和预后有一定指导意义。

**【参考文献】**

[1] JOHNSON ER, MATTHAY MA. Acute lung injury: Epidemiology, pathogenesis, and treatment[J]. Journal of aerosol medicine & pulmonary drug delivery, 2010, 23( 4): 243.

[2] IKE JD, KEMPKER JA, KRAMER MR, et al. The association between acute respiratory distress syndrome hospital case volume and mortality in a U.S. Cohort, 2002-2011[J]. Critical Care Medicine, 2018, 46( 5): 1.

[3] GATTINONI L, PELOSI P, SUTER PM, et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes [J]? American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine, 1998, 158( 1): 3.

[4] 李孝建, 钟晓旻, 邓忠远, 等. 肺保护性通气策略联合肺复张对严重烧伤并发急性呼吸窘迫综合征患者的疗效[J]. 中华烧

伤杂志, 2014, 30( 4): 305-309.

[5] 马和伟. ARDSp 与 ARDSexp 临床特征的差异[J]. 热带医学杂志, 2017, 17( 9): 1222-1224.

[6] RANIERI VM, RUBENFELD GD, THOMPSON BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. Jama, 2012, 307( 23): 2526.

[7] 何流漾, 郑建洲, 夏蕾, 等. 炎症反应在 ARDS 中的作用机制研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29( 7): 651-655.

[8] 刘喆, 刘春峰. 小儿急性呼吸窘迫综合征应用肺保护性通气策略的预后比较[J]. 中国小儿急救医学, 2015, 22( 11): 771-774.

[9] SERPA NA, CARDOSO SO, MANETTA JA, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis[J]. Jama, 2012, 308( 16): 1651-1659.

[10] 郑易, 黄英姿. Wnt/β-catenin 通路在 ARDS 炎症反应中的调控作用研究进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26( 3): 354-356.

[11] PARK WY, GOODMAN RB, STEINBERG KP, et al. Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 164( 10 Pt 1): 1896-1903.

[12] 丁琦, 黄建安. 压力控制法肺复张对肺内源性和外源性急性呼吸窘迫综合征患者炎症因子的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2014, 11( 6): 39-41.

[13] 熊旭明, 温德良, 温艺超, 等. 肺复张对肺内/外源性急性呼吸窘迫综合征模型犬呼吸生理和肺形态学影响的比较[J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23( 1): 36-39.

[14] 桑智慧, 邢佳丽, 陈建荣. 急性呼吸窘迫综合征患者呼出气冷凝液和血清中 IL-8 检测的临床意义[J]. 临床急诊杂志, 2017( 10): 735-739.

[15] 陶少宇, 熊立红, 李宛霞, 等. 肺内外源性急性呼吸窘迫综合征患者外周血中 TNF-α 和 IL-8 浓度变化的比较[J]. 中国急救医学, 2006, 26( 2): 142-143.

[16] 陈晖, 王丹, 李亚明, 等. 急性呼吸窘迫综合征患者白介素 6 及白介素 8 水平变化研究[J]. 中国全科医学, 2016( 5): 538-541.

[17] LI T, ZHAO B, WANG C, et al. Regulatory effects of hydrogen sulfide on IL-6, IL-8 and IL-10 levels in the plasma and pulmonary tissue of rats with acute lung injury[J]. American Political Science Review, 2008, 233( 9): 1081.

[18] FUDALA R, KRUPA A, MATTHAY MA, et al. Anti-IL-8 autoantibody: IL-8 immune complexes suppress spontaneous apoptosis of neutrophils[J]. American Journal of Physiology Lung Cellular & Molecular Physiology, 2007, 293( 2): 364-374.

[19] CROSSL JM, MATTHAY MA. Biomarkers in acute lung injury: insights into the pathogenesis of acute lung injury[J]. Critical Care Clinics, 2011, 27( 2): 355-377.

[20] KONRAD FM, REUTERSHAN J. CXCR2 in acute lung injury[J]. Mediators Inflamm, 2012, 2012( 3): 740987.