

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*

桑智慧¹ 邢佳丽¹ 陈建荣¹

[摘要] 目的:通过检测急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者呼出气冷凝液(EBC)和血清中 IL-8 的含量,探讨其与 ARDS 严重程度、临床指标及预后的关系。方法:以行机械通气的 ARDS 患者为研究组,共 45 例,根据柏林诊断标准分为轻度组、中度组和重度组;按病因分为肺内源性组及肺外源性组;按预后分为存活组和死亡组,同时选择 15 例健康人为对照组。检测各组患者 EBC 和血清中 IL-8 的含量,采集各组患者急性生理和慢性健康状况评分 II (APACHE II)评分、氧合指数及 PiCCO 监测参数。结果:①ARDS 组患者血清和 EBC 中 IL-8 均明显高于对照组;②随着 ARDS 程度的加重,患者血清和 EBC 中 IL-8 水平相应的升高;③肺内源性 ARDS 组 EBC 中的 IL-8 含量明显高于肺外源性 ARDS 组($P < 0.05$);④ARDS 死亡组 EBC 中 IL-8 含量明显高于存活组($P < 0.05$);⑤ARDS 患者 EBC 中 IL-8 水平与 APACHE II 评分、PVPI 及 EVLWI 成正相关,与氧合指数成负相关,而血清中 IL-8 水平仅与 APACHE II 评分成正相关。结论:ARDS 患者 EBC 和血清中 IL-8 的检测,对于 ARDS 的诊断,病情评估和预后判断有很大帮助。

[关键词] 急性呼吸窘迫综合征;呼出气冷凝液;白介素-8

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2017.10.006

[中图分类号] R441.8 **[文献标志码]** A

Clinical significance of IL-8 in exhaled breath condensate and serum of patients with acute respiratory distress syndrome

SANG Zhihui XING Jiali CHEN Jianrong

(Department of Critical Care Medicine, the First People's Hospital of Nantong, Nantong, 226001, China)

Corresponding author: CHEN Jianrong, E-mail: drchenjr@163.com

Abstract Objective: To detect the changes of IL-8 in exhaled breath condensate (EBC) and serum of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) and to explore its relationship with severity, type, clinical indicators and prognosis of ARDS. **Method:** Forty-five mechanical ventilation patients with ARDS were selected in the study. The patients were divided into mild, moderate and severe groups according to the Berlin Definition. They were also divided into pulmonary endogenous and extrapulmonary groups according to the etiology. The patients were divided into survival group and death group according to prognosis. Fifteen healthy persons were selected as control group. IL-8 in serum and EBC were detected in all groups. APACHE II score, results of blood gas analysis and pulse index continuous cardiac output (PiCCO) parameters were noted. **Result:** ①IL-8 in serum and EBC were significantly higher in ARDS group than in the healthy control group. ②The level of IL-8 in serum and EBC in ARDS patients increased with the aggravation of ARDS. ③The level of IL-8 in EBC in the Pulmonary endogenous group was significantly higher than that in the Extrapulmonary group ($P < 0.05$). ④The level of IL-8 in EBC in ARDS death group was significantly higher than that in ARDS survival group ($P < 0.05$). ⑤The level of IL-8 in EBC in ARDS group was positively correlated with APACHE II score, PVPI and EVLWI, and negatively correlated with PaO_2/FiO_2 . But the level of IL-8 in the serum was only positively correlated with APACHE score. **Conclusion:** The test of IL-8 in EBC and serum of ARDS patients can contribute to their diagnosis, condition evaluation and prognosis.

Key words acute respiratory distress syndrome; exhaled breath condensate; interleukin-8

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory dis-

truss syndrome, ARDS)是一种常见的急危重症,临床上主要表现为急性的呼吸窘迫和顽固性低氧血症,其病死率相对较高,最高可达到 50%,近年来学者们针对 ARDS 展开了大量的探索与研究,在治疗方法上取得了一定的进步,但是目前尚无明显降低 ARDS 病死率的确定性治疗手段^[1-2]。

* 基金项目:南通市卫生局青年自然科学基金资助项目 (No:WQ2015025)

¹南通市第一人民医院重症医学科(江苏南通,226001)
通信作者:陈建荣, E-mail: drchenjr@163.com

ARDS 的发病机制错综复杂,其中一个重要机制是炎症反应,通过炎症反应引起肺泡上皮细胞以及毛细血管内皮细胞损伤^[3]。肺巨噬细胞产生的促炎递质白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8),它促进中性粒细胞活化参与炎症过程,诱发细胞变性、溶酶体酶释放及呼吸爆发,IL-8 能够调节中性粒细胞表面细胞因子受体以及细胞间黏附分子的表达,通过促进细胞间的相互作用使得局部炎症反应迅速加重,最终表现为肺泡毛细血管膜损伤^[4],其在 ARDS 发生和发展过程中起到重要的作用。

本研究通过检测 ARDS 患者血清和呼出气冷凝液(exhaled breath condensate, EBC)中 IL-8 的测定,研究 IL-8 在 ARDS 严重程度、ARDS 类型(肺内源性及肺外源性)及预测临床预后的作用。

1 资料和方法

1.1 一般资料

研究组选择 2015-06—2016-06 在我院重症监护病房(ICU)行机械通气的 ARDS 患者 45 例,其中男 26 例,女 19 例;平均年龄(63.12±15.13)岁。对照组 15 例均为体检中心体检的健康人,其中男 10 例,女 5 例;平均年龄(61.41±13.37)岁。两组年龄、性别比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:符合 2012 年柏林标准^[1]的 ICU 机械通气患者;签署进入研究知情同意书。排除标准:均排除可能影响肺脏的严重慢性相关疾病,如:支气管哮喘、支气管扩张、间质性肺病、慢性阻塞性肺疾病急性发作、肺心病、严重的心律失常、急性心功能不全、风湿免疫性疾病及长期吸入糖皮质激素药物史等。

1.3 研究分组

①按照柏林标准分组:轻度组(20 例)、中度组(15 例)、重度组(10 例);②按照肺内源性及肺外源性分组:肺内源性 ARDS(21 例)、肺外源性 ARDS(24 例);③按照预后分组:根据患者入院 28 d 时的生存情况分为存活组(31 例)和死亡组(14 例)。各研究组患者均给予基础重症护理,采用保护性机械通气策略、广谱抗生素及综合对症支持治疗。

1.4 方法

1.4.1 EBC 的收集 在患者诊断为 ARDS 的 24 h 内和第 5 天,生命体征相对平稳时进行收集,使用干燥的呼吸机螺纹管,脱开加温湿化器,按顺序接入 EcoScreen 冷凝器,以串联的方式连接后方可进行 EBC 收集,每次收集时间为 20 min,可获得 2~4 ml EBC。健康体检者先漱口清洁口腔,戴鼻夹通过咬口器与 EcoScreen 冷凝器连接,平静呼吸 20 min 后,可收集到 2~4 ml 的 EBC。

1.4.2 血清采集 EBC 收集期间,同步采集静脉血液 5 ml 分离血清。

1.4.3 血气分析 标本收集前后 1 h 内抽取动脉血 0.5 ml 行血气分析。

1.4.4 IL-8 的测定 采用 Elisa 法测定呼出气及血清中 IL-8 的浓度。

1.4.5 监测指标 脉搏指示连续心排量测定(pulse index continuous cardiac output, PiCCO)监测肺血管通透性(pulmonary vascellum permeation index, PVPI)和血管外肺水指数(extravascular lung water index, EVLWI);通过动脉血气分析计算氧合指数(PaO₂/FiO₂);患者入院 24 h 内行 APACHE II 评分,并记录最终患者生存情况。

1.5 统计学处理

统计分析采用 SPSS19.0,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用 *t* 检验,采用方差分析进行多组间均数比较,采用 χ^2 检验进行性别和组间病死率之间差异的比较,采用直线相关分析进行两变量间的相关性分析,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ARDS 组与对照组血清和 EBC 中 IL-8 水平的比较

ARDS 组血清和 EBC 中 IL-8 水平均明显高于对照组(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 ARDS 组与对照组血清和 EBC 中 IL-8 水平的比较 ng/L

指标	ARDS 组 (45 例)	对照组 (15 例)	<i>t</i>	<i>P</i>
血清	128.61±45.33	63.16±23.03	5.345	<0.05
EBC	53.95±20.29	10.82±4.41	8.125	<0.05

2.2 不同分组标准 ARDS 患者的血清和 EBC 中 IL-8 水平的比较

ARDS 患者血清及 EBC 中 IL-8 水平随着 ARDS 程度的加重,有升高的趋势,但仅在入院后第 5 天,重度 ARDS 患者 EBC 内的 IL-8 水平显著高于轻度 ARDS 患者 EBC 内的 IL-8 水平(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 柏林标准分组 ARDS 患者在同一时间内血清和 EBC 中 IL-8 水平的比较 ng/L

指标	轻度 (20 例)	中度 (15 例)	重度 (10 例)
血清			
D-1	118.23±42.17	125.68±41.38	130.26±45.29
D-5	117.61±37.12	124.32±39.37	134.29±47.39
EBC			
D-1	45.13±19.02	52.15±21.19	58.91±22.35
D-5	40.15±18.22	50.95±26.20	60.28±22.21

不论 ARDS 严重程度的高低,患者入院第 1 天和第 5 天的血清和 EBC 中 IL-8 水平差异无统计学意义。见表 3。

在入院第 1 天时,肺内源性及肺外源性 ARDS 组患者血清中的 IL-8 水平差异无统计学意义,但肺内源性 ARDS 组患者 EBC 中的 IL-8 高于肺外源性 ARDS 组 ($P < 0.05$);在入院第 5 天时,肺内源性及肺外源性 ARDS 组患者 EBC 中的 IL-8 水平差异无统计学意义,但肺外源性 ARDS 组患者血清中的 IL-8 高于肺内源性 ARDS 组 ($P < 0.05$)。

见表 4。

不论是肺内源性 ARDS 还是肺外源性 ARDS,其血清或者 EBC 中的 IL-8 水平在入院第 1 天和入院第 5 天时相比差异无统计学意义。见表 5。

ARDS 存活组与死亡组患者在入院第 1 天时血清中 IL-8 水平差异无统计学意义,而死亡组 EBC 中 IL-8 水平高于存活组 ($P < 0.05$),在入院第 5 天时,ARDS 患者死亡组在血清和 EBC 中 IL-8 水平均显著高于存活组 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 3 柏林标准分组 ARDS 患者在不同时间内血清和 EBC 中 IL-8 水平的比较

指标	D-1	D-5	<i>t</i>	<i>P</i>	ng/L
轻度(20 例)					
血清	118.23±42.17	117.61±37.12	0.049	0.961	
EBC	45.13±19.02	40.15±18.22	0.846	0.403	
中度(15 例)					
血清	125.68±41.38	124.32±39.37	0.092	0.927	
EBC	52.15±21.19	50.95±26.20	0.138	0.891	
重度(10 例)					
血清	130.26±45.29	134.29±47.39	0.194	0.848	
EBC	58.91±22.35	60.28±22.21	0.137	0.892	

表 4 肺内源性及肺外源性 ARDS 患者在同一时间内血清和 EBC 中 IL-8 水平的比较

指标	ARDS _p (21 例)	ARDS _{exp} (24 例)	<i>t</i>	<i>P</i>	ng/L
血清					
D-1	120.61±38.12	137.79±42.35	1.422	0.162	
D-5	114.78±37.33	138.39±40.38	2.026	0.049	
EBC					
D-1	58.39±19.20	46.15±19.46	2.118	0.040	
D-5	45.91±23.24	51.43±21.09	0.835	0.408	

表 5 肺内源性及肺外源性 ARDS 患者在不同时间内血清和 EBC 中 IL-8 水平的比较

指标	D-1	D-5	<i>t</i>	<i>P</i>	ng/L
ARDS _p (21 例)					
血清	120.61±38.12	114.78±37.33	0.501	0.619	
EBC	58.39±19.20	45.91±23.24	1.897	0.065	
ARDS _{exp} (24 例)					
血清	137.79±42.35	138.39±40.38	0.050	0.960	
EBC	46.15±19.46	51.43±21.09	0.901	0.372	

表 6 存活组和死亡组 ARDS 患者在同一时间内血清和 EBC 中 IL-8 水平的比较

指标	存活组(31 例)	死亡组(14 例)	<i>t</i>	<i>P</i>	ng/L
血清					
D-1	122.67±41.32	139.78±47.38	1.229	0.226	
D-5	116.61±36.38	152.61±41.49	2.942	0.005	
EBC					
D-1	44.15±22.27	58.91±20.78	2.100	0.042	
D-5	37.95±20.29	67.24±26.37	4.078	0.002	

ARDS 患者不论是存活组还是死亡组,其血清或者 EBC 中的 IL-8 水平在入院第 1 天和入院第 5 天时相比差异均无统计学意义。见表 7。

2.3 EBC 和血清中 IL-8 与临床指标的相关性分析

EBC 中 IL-8 水平与 APACHE II 评分、PVPI 及 EVLWI 成正相关($P < 0.05$),与 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 成负相关($P < 0.05$)。而血清中 IL-8 水平仅与 APACHE II 评分成正相关($P < 0.05$)。见表 8。

3 讨论

由于 ARDS 在 ICU 患者中发病率及病死率均很高,尽早的识别及诊断 ARDS 对于改善患者预后有着极为重要的意义。近年来通过特殊装置收集 EBC 并加以检测,是一种新的无创标本收集和检测方法,并已经逐步应用于临床,EBC 中生化分子主要来源于下呼吸道,因此,EBC 中的炎性因子能有效及时地反映气道的炎症状态。

以往的相关研究表明,急性肺损伤可致大鼠肺组织及血清 IL-8 水平明显增高,而减少 IL-8 表达后肺损伤得到明显改善^[5];另外的研究表明,在严重肺挫伤患者中发现血清中 IL-8 水平可反映肺损伤程度^[6]。本研究中也发现 ARDS 患者血清中 IL-8 水平随着 ARDS 程度的加重而升高,同时还发现 EBC 中的 IL-8 水平也可以反映 ARDS 肺损伤的程度。然而,不论 ARDS 严重程度的高低,ARDS 患者在入院第 1 天和第 5 天的血清和 EBC 中 IL-8 水平差异无统计学意义,这表明在 ARDS 病程的早期,IL-8 水平变化不大,也许 IL-8 浓度与 ARDS 的病程进展没有相关性。但是有意思的是,在入院后第 5 天,重度 ARDS 患者 EBC 内的 IL-8 水平显著高于轻度 ARDS 患者,而血清内的 IL-8 水平无差异。这表明也许随着病情的进展,EBC 内的 IL-8

水平较血清中的 IL-8 水平更能反映肺损伤的程度。

有相关荟萃分析显示 ARDS 患者血清 IL-8 水平与病死率呈正相关^[7]。本研究也发现 ARDS 患者死亡组血清中 IL-8 水平高于存活组,同时我们发现不论在入院第 1 天还是第 5 天,ARDS 患者死亡组 EBC 中 IL-8 水平明显高于存活组,这提示 EBC 中的 IL-8 水平也可以作为预测 ARDS 患者预后的指标,而且较血清 IL-8 水平更早。其实早在 1992 年 Miller 等^[8]就发现,ARDS 患者支气管肺泡灌洗液中 IL-8 浓度较对照组显著升高,而且高浓度组患者病死率明显增加。这可能与 IL-8 促使中性粒细胞向肺泡腔募集有关,EBC 内的 IL-8 水平也许能够更准确的反映肺损伤的程度并更早的预测预后。

ARDS 从病因可以分为肺内源性 ARDS 和肺外源性 ARDS,肺内源性 ARDS 首先打击的是肺泡上皮细胞,多表现为肺实变。而肺外源性 ARDS 首先打击的是毛细血管内皮细胞,一般表现为肺不张,包括肺萎陷、压迫性肺不张^[9]。本研究发现 ARDS 患者在入院第 1 天时,肺内源性及肺外源性 ARDS 组的血清中的 IL-8 水平差异无统计学意义,但肺内源性 ARDS 组在 EBC 中的 IL-8 明显高于肺外源性 ARDS 组,这表明 ARDS 早期 EBC 中 IL-8 水平可以辅助区分肺内源性及肺外源性 ARDS,这是由于肺内源性 ARDS 早期病变局限于肺内,EBC 中炎性因子的变化较全身变化更为显著。而随着病情的进展,肺内病变趋于一致,EBC 中 IL-8 水平对于其病因来源的区分度亦逐步减弱。由于 IL-8 是中性粒细胞移行、达到炎症部位的重要趋化因子,全身炎症反应时明显增高,因此入院第 5 天时肺外源性 ARDS 组在血清中的 IL-8

表 7 存活组和死亡组 ARDS 患者在不同时间内血清和 EBC 中 IL-8 水平的比较

组别	D-1	D-5	ng/L	
			<i>t</i>	<i>P</i>
存活组(31 例)				
血清	122.67±41.32	116.61±36.38	0.613	0.542
EBC	44.15±22.27	37.95±20.29	1.146	0.256
死亡组(14 例)				
血清	139.78±47.38	152.61±41.49	0.762	0.453
EBC	58.91±20.78	67.24±26.37	0.928	0.362

表 8 EBC 和血清中 IL-8 与临床指标的相关性分析

临床指标	EBC		血清	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
APACHE II 评分/mmHg	0.349	<0.05	0.334	<0.05
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2/\text{mmHg}$	-0.313	<0.05	-0.142	>0.05
PVPI	0.382	<0.05	0.123	>0.05
EVLWI/(ml·kg ⁻¹)	0.449	<0.05	0.109	>0.05

明显高于肺内源性 ARDS 组。

ARDS 患者肺组织毛细血管内皮细胞广泛受损,肺血管通透性(PVPI)增加又导致血管外肺水指数(EVLWI)增加。研究表明肺损伤指标、炎症细胞因子水平与血管外肺水值具有较明显的相关性,高血管外肺水值患者肺泡灌洗液中具有较高浓度的炎性因子,提示肺损伤程度明显高于其他患者^[10]。本研究显示 EBC 中 IL-8 及 VEGF 水平均与 APACHE II 评分、PVPI、EVLWI 及 PaO₂/FiO₂ 存在一定的相关性,而血清中仅 IL-8 水平与 APACHE II 评分成正相关。这表明 EBC 中炎性因子的变化也许比血清中的炎性因子变化更能体现肺损伤的程度,有研究显示在 ARDS 初期,肺内源性的 EVLWI、PVPI 较肺外源性的高。如果将肺内源性 ARDS 患者独立成组进行相关性分析,也许相关性会更好^[11]。

综上所述,通过收集 ARDS 患者的 EBC,动态分析其中的 IL-8 含量,可以有效评估肺损伤严重程度、辅助区分 ARDS 类型并预测预后,且在某种程度上比测定血清 IL-8 更有优越性。

参考文献

[1] Ranieri V M, Rubenfeld G D, Thompson B T, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition[J]. *JAMA*, 2012, 307: 2526-2533.

[2] Villar J, Sulemanji D, Kacmarek R M. The acute respiratory distress syndrome: incidence and mortality, has it changed[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2014, 20: 3-9.

[3] Matthay M A, Zemans R L. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment[J]. *Annu*

Rev Pathol, 2011, 6: 147-163.

- [4] Perez-Gil J, Weaver T E. Pulmonary surfactant pathophysiology: current models and open questions[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2010, 25: 132-141.
- [5] 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]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2008, 233: 1081-1087.
- [6] 钱进先, 陆骏灏, 陆士奇, 等. 严重肺挫伤患者冯·维勒布兰德因子, 白介素 8 的动态变化及其意义[J]. *中华急诊医学杂志*, 2011, 20(6): 583-587.
- [7] Terpstra M L, Aman J, van Nieuw Amerongen G P, et al. Plasma biomarkers for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42: 691-700.
- [8] Miller E J, Cohen A B, Nagao S, et al. Elevated levels of NAP-1/interleukin-8 are present in the airspaces of patients with the adult respiratory distress syndrome and are associated with increased mortality[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1992, 146: 427-432.
- [9] Desai S R. Acute respiratory distress syndrome: imaging of the injured lung[J]. *Clin Radiol*, 2002, 57: 8-17.
- [10] 黄昭, 陈裕胜, 杨自力, 等. 血管外肺水指标在脓毒症合并急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征患者中的作用[J]. *中华急诊医学杂志*, 2012, 21(3): 244-248.
- [11] 徐志华, 李峰, 曹亮, 等. 肺内或肺外源性急性呼吸窘迫综合征血管外肺水指数和肺毛细血管渗透性指数的比较[J]. *内科急危重症杂志*, 2015, 21(1): 20-23.

(收稿日期: 2017-05-19)