

白介素-6、总胆固醇与Ⅱ型呼吸衰竭患者 营养状态的相关性分析

黄敏洁 曹磊 李杰 陈香 刘澄英 陶俊

(南通大学附属江阴人民医院呼吸与危重症医学科,江苏无锡,214400)

版权说明: 本文是根据知识共享署名 - 非商业性使用 4.0 国际许可协议进行发布的开放获取文章。允许以任何方式分享与复制, 只需要注明原作者和文章来源, 并禁止将其用于商业目的。

摘要: **目的:** 探讨白细胞介素 -6 (Interleukin-6, IL-6)、总胆固醇 (Total Cholesterol, TC) 水平在不同营养状态的老年慢性阻塞性肺疾病急性加重 (Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, AECOPD) 伴Ⅱ型呼吸衰竭 (Type II Respiratory Failure, RF) 患者中的表达差异及其与营养状态的临床相关性。**方法:** 回顾性分析 2022 年 1 月至 2024 年 1 月期间, 江阴市人民医院收治的 109 例老年 AECOPD 伴Ⅱ型 RF 患者的临床资料。根据入院时血清白蛋白 (Albumin, ALB) 水平, 将患者分为营养不良组 (ALB < 35 g/L, n=39) 和非营养不良组 (ALB ≥ 35 g/L, n=70)。比较两组患者的一般临床资料、IL-6、TC 及其他实验室指标的差异。采用多因素 Logistic 回归分析影响患者营养状态的独立危险因素。通过受试者工作特征 (Receiver Operating Characteristic, ROC) 曲线评估年龄、IL-6、TC 对营养不良的预测价值。**结果:** 营养不良组患者的年龄显著高于非营养不良组 [79 (73, 82) 岁 vs 73.5 (70, 77) 岁, P=0.008], IL-6 水平显著升高 [31.33 (7.40, 59.29) pg/mL vs 15.62 (6.91, 32.57) pg/mL, P=0.020], TC 水平显著降低 [3.43 (2.78, 4.15) mmol/L vs 4.08 (3.52, 4.50) mmol/L, P=0.002]。多因素 Logistic 回归分析显示, 年龄 (OR=0.913, 95%CI: 0.840~0.992, P=0.032)、IL-6 (OR=0.978, 95%CI: 0.961~0.995, P=0.013) 是营养不良的独立危险因素, 而 TC (OR=4.613, 95%CI: 1.975~10.776, P=0.000) 是营养良好的保护因素。年龄、IL-6、TC 预测营养不良的 ROC 曲线下面积 (Area Under Curve, AUC) 分别为 0.653 (95%CI: 0.542~0.763, P=0.008)、0.634 (95%CI: 0.518~0.751 P=0.020)、0.676 (95%CI: 0.588~0.764, P=0.002)。**结论:** 老年 AECOPD 伴Ⅱ型 RF 患者中, 高龄、高 IL-6 水平和低 TC 水平与营养不良密切相关, 是发生营养不良的独立危险因素。IL-6 和 TC 可作为评估此类患者营养风险的潜在生物标志物。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病急性加重; Ⅱ型呼吸衰竭; 营养不良; 白细胞介素 -6; 总胆固醇

DOI: <https://doi.org/10.62177/fcdt.v2i2.1295>

作者简介: 黄敏洁, 女, 主治医师, 主要从事呼吸系统慢性疾病及其并发症的研究。

基金项目: 江阴市科技创新专项资金项目 (编号: JY0603A011014240005PB)。

慢性阻塞性肺疾病（Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD）是一种常见的以持续气流受限为特征的慢性炎症性疾病，严重影响患者的生活质量并导致沉重的社会经济负担^{[1][2]}。COPD急性加重期（AECOPD）是疾病进程过程中的重要事件，常导致肺功能急剧恶化，部分严重患者可进展为呼吸衰竭（Respiratory Failure, RF），主要是以二氧化碳潴留为主的Ⅱ型呼吸衰竭，临床处理尤为棘手。随着肺功能减退，患者呼吸愈加费力，营养消耗增加，营养不良成了COPD患者，尤其是在AECOPD进展为RF阶段常见的并发症^[3]。因此近年来，医患双方均开始重视COPD患者的营养状态，并研究其发生的具体机制^[4]。

尽管IL-6和TC作为重要的生物标志物已受到关注，但它们在老年AECOPD伴Ⅱ型RF这一特定危重患者群体中，与营养状态的关联及其联合预测价值尚需进一步明确。本研究旨在探讨IL-6、TC水平在不同营养状态的老年AECOPD伴Ⅱ型RF患者中的差异，分析其与患者营养水平的相关性，并评估其对营养不良的预测价值，为临床早期识别和干预高危营养不良患者提供科学依据。

一、资料与方法

（一）研究设计

本研究为单中心回顾性队列研究。

（二）研究对象

选取2022年1月至2024年1月期间，于江阴市人民医院呼吸与危重症医学科住院治疗的109例老年AECOPD伴Ⅱ型RF患者作为研究对象。本研究方案经江阴市人民医院伦理委员会批准，伦理批号：（2024）伦审研第（085）号，因本研究为回顾性研究且不涉及患者隐私信息泄露，申请免除知情同意。

（三）纳入标准

（1）符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》中AECOPD的诊断标准及Ⅱ型呼吸衰竭诊断标准，即在海平面呼吸室内空气条件下，或在纠正低氧血症后，动脉血氧分压（PaO₂）<60 mmHg，且动脉血二氧化碳分压（PaCO₂）>50 mmHg（1 mmHg = 0.133 kPa）^[1]；

（2）胸部CT或X线检查提示肺气肿、肺大疱等COPD影像学改变；

（3）入院后均接受规范治疗，包括短效支气管舒张剂、抗生素（根据病情选用）、全身性糖皮质激素（根据病情选用），并接受无创正压通气（Non-invasive Ventilation, NIV）或高流量鼻导管氧疗（High-flow Nasal Cannula, HFNC）治疗时间≤7天，无相关治疗禁忌证；

（4）入院24小时内完善血清学检查（包括血常规、肝肾功能、电解质、血脂、IL-6、C反应蛋白等）、生命体征监测及动脉血气分析；

（5）年龄≥65岁。

（四）排除标准

（1）存在意识障碍、认知功能异常或患有严重精神性疾病，无法配合研究者；

（2）并发严重器质性疾病，如失代偿期肝硬化、尿毒症期慢性肾衰竭（非本次急性加重所致）；

（3）患有原发性或累及血液和造血器官的疾病；

（4）入院时已存在由其他原因导致的多个器官功能衰竭综合征；

（5）患有肺癌、活动性肺结核、弥漫性实质性肺间质病变、胸膜病变、软脑膜的弥漫性炎症性病变及颅脑创伤等可能显著抑制呼吸中枢或加重呼吸衰竭的疾病；

（6）并发重症肺炎（定义为除AECOPD以外的其他病原体引起的、更为广泛和严重的肺部感染）或

感染性休克；

(7) 营养不良主要由其他明确疾病导致，如未经控制的恶性肿瘤、活动性结缔组织病、未控制的糖尿病、甲状腺功能亢进等代谢性疾病。

(五) 资料收集

通过医院电子病历系统回顾性收集所有入选患者的临床资料。收集内容包括：

(1) 一般资料：年龄、性别、吸烟史（如有）、COPD 病程、合并基础疾病（高血压、糖尿病、冠心病、心房颤动、肺心病等）。

(2) 实验室检查（入院 24 小时内空腹血液标本）：血常规【白细胞计数（WBC）、红细胞计数（RBC）、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、红细胞分布宽度（RDW）、中性粒细胞与淋巴细胞比值（NLR）】、D-二聚体、肝功能【谷草转氨酶（AST）、谷丙转氨酶（ALT）】、肾功能（血肌酐）、血清白蛋白（ALB）、总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、C 反应蛋白（CRP）、肝素结合蛋白（HBP）、细胞因子十二项、脑钠肽（BNP）及动脉血气分析（NIV 或 HFNC 治疗前，或在稳定吸氧条件下）：pH 值、动脉血二氧化碳分压（PaCO₂）、动脉血氧分压（PaO₂）、实际碳酸氢根（HCO₃⁻）、血乳酸（Lac）、剩余碱（BE）。

(六) 分组方法

根据患者入院 24 小时内首次检测的血清 ALB 水平进行分组：ALB < 35 g/L 定义为营养不良组，ALB ≥ 35 g/L 定义为非营养不良组。

(七) 观察指标

主要观察指标为两组患者的 IL-6 和 TC 水平。同时比较两组患者的一般资料、其他实验室指标及血气分析结果的差异。

(八) 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用独立样本 t 检验；不符合正态分布的计量资料以中位数（四分位数间距）[M(P25, P75)] 表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数（百分比）[n (%)] 表示，组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。将单因素分析中 P<0.05 的变量纳入多因素 Logistic 回归模型，分析影响 AECOPD 伴 II 型 RF 患者发生营养不良的独立危险因素，计算比值比（OR）及其 95% 置信区间（CI）。对多因素 Logistic 回归分析中具有统计学意义的独立预测因子绘制 ROC 曲线，计算 AUC，评估其对营养不良的预测效能，并确定最佳截断值、敏感度及特异度。

所有统计检验均为双侧检验，P<0.05 为差异有统计学意义。

二、结果

(一) 两组患者一般资料及实验室指标比较

本研究共纳入 109 例患者，其中营养不良组 39 例（35.78%），非营养不良组 70 例（64.22%）。两组患者在性别构成、是否使用 NIV 或 HFNC、合并高血压、糖尿病、冠心病、心房颤动、肺心病等基础疾病的比例、COPD 病程年限以及动脉血气分析结果（pH、PaCO₂、PaO₂、实际 HCO₃⁻、Lac、BE）等方面比较，差异均无统计学意义（P>0.05）。

营养不良组患者的年龄显著高于非营养不良组，白细胞计数、中性粒细胞计数、RDW、NLR、CRP、肝素结合蛋白、IL-6、BNP 水平均显著高于非营养不良组（P<0.05）。营养不良组的红细胞计数和总胆固醇水平均显著低于非营养不良组（P<0.05）。详细结果见表 1。

表1 两组患者基线临床资料及实验室指标比较

	营养不良组 (n= 39)	非营养不良组 (n= 70)	P
年龄 (岁) ^c	79(73, 82)	73.5(70, 77)	0.008*
男性 ^b	35(89.7)	52(74.3)	0.054
无创 / 高流量 ^b	30(76.9)	46(65.7)	0.222
高血压 ^b	19(48.7)	32(45.7)	0.763
糖尿病 ^b	7(17.9)	10(14.3)	0.613
冠心病 ^b	7(17.9)	13(18.6)	0.936
房颤 ^b	6(15.4)	12(17.1)	0.813
肺心病 ^b	14(35.9)	30(42.9)	0.478
病程 (年) ^c	10(10, 20)	10(10, 20)	0.942
白细胞绝对值 (10 ⁹ /L) ^c	9.01(6.79, 13.27)	6.85(4.91, 9.56)	0.004*
红细胞绝对值 (10 ¹² /L) ^a	4.15 ± 8.72	4.52 ± 5.111	0.017*
RDW ^c	13.5(12.9, 14.9)	13.1(12.5, 14.1)	0.049*
淋巴细胞绝对值 (10 ⁹ /L) ^c	0.78(0.55, 0.97)	0.86(0.61, 1.27)	0.132
单核细胞绝对值 (10 ⁹ /L) ^c	0.52 (0.34, 0.80)	0.50(0.37, 0.72)	0.563
中性粒细胞绝对值 (10 ⁹ /L) ^c	7.42(5.37, 11.52)	5.24(3.60, 7.19)	0.001*
NLR ^c	10.06(6.81, 21.42)	5.86(3.59, 11.41)	0.001*
D- 二聚体 (mg/L) ^c	0.86(0.45, 1.87)	0.51(0.35, 1.17)	0.091
谷草 (IU/L) ^c	17.80(13.70, 24.30)	18.45(13.75, 32.85)	0.945
谷丙 (IU/L) ^c	10.90(7.40, 25.90)	13.70(8.08, 25.50)	0.622
肌酐 (μ mol/L) ^c	67.00(55.00, 87.00)	70.50(62.05, 83.25)	0.719
总胆固醇 (mmol/L) ^c	3.43(2.78, 4.15)	4.08(3.52, 4.50)	0.002*
甘油三酯 (mmol/L) ^c	0.92(0.62, 1.19)	0.90(0.70, 1.20)	0.325
CRP(mg/L) ^c	31.30(5.60, 78.90)	9.20(3.00, 41.23)	0.005*
肝素结合蛋白 (ng/mL) ^c	54.00(19.16, 82.00)	19.45(11.94, 40.18)	0.002*
IL-1β (pg/mL) ^c	1.05(0.81, 2.57)	1.30(0.78, 2.33)	0.990
IL-2(pg/mL) ^c	0.79(0.20, 1.48)	0.67(0.17, 1.34)	0.757
IL-4(pg/mL) ^c	1.56(0.62, 2.86)	1.55(0.78, 3.37)	0.629
IL-5(pg/mL) ^c	0.77(0.10, 1.77)	0.86(0.88, 1.84)	0.909
IL-6 (pg/mL) ^c	31.33(7.40, 59.29)	15.62(6.91, 32.57)	0.020*
IL-8(pg/mL) ^c	49.11(22.34, 75.74)	35.38(20.04, 54.53)	0.085
IL-10(pg/mL) ^c	3.43(2.48, 5.83)	3.10(1.71, 5.49)	0.351
IL-12p70(pg/mL) ^c	1.03(0.33, 2.09)	0.94(0.31, 2.20)	0.894
IL-17(pg/mL) ^c	5.37(2.40, 8.71)	4.23(1.78, 9.23)	0.561
TNF-α (pg/mL) ^c	1.20(0.60, 2.10)	0.95(0.48, 2.03)	0.407
γ 干扰素 (pg/mL) ^c	3.57(1.23, 9.16)	3.49(1.23, 9.69)	0.985
α 干扰素 (pg/mL) ^c	0.45(0.22, 1.57)	0.41(0.08, 1.59)	0.424
BNP (pg/mL) ^c	909.30(336.00, 3781.00)	510.50(110.00, 1576.00)	0.030*
PH ^a	7.36 ± 0.80	7.37 ± 0.59	0.296

	营养不良组 (n= 39)	非营养不良组 (n= 70)	P
PaCO ₂ (mmHg) ^c	70(60.15, 83.50)	62.5(55.00, 79.50)	0.156
PaO ₂ (mmHg) ^c	89.90(64.00, 127.00)	85.00(64.75, 110.00)	0.559
实际 HCO ₃ ⁻ (mmol/L) ^a	40.29 ± 8.57	38.87 ± 7.62	0.384
Lac(mmol/L) ^c	1.40 (1.00, 1.80)	1.20(0.90, 1.70)	0.260
BE(mmol/L) ^c	12.4(7.45, 15.45)	11.05(7.86, 13.70)	0.505

注：^a表示计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示；^b表示计数资料以例（%）表示；^c表示计量资料不符合正态分布以 M（P25，P75）表示。RDW：红细胞分布宽度；NLR：中性粒细胞与淋巴细胞比值；CRP：C反应蛋白；IL-6：白细胞介素-6；BNP：脑钠肽。*表示与非营养不良组比较，P<0.05。

（二）影响 AECOPD 合并呼吸衰竭患者营养状态的多因素 Logistic 回归分析

以患者是否发生营养不良为因变量（营养不良 =0，非营养不良 =1），将表 1 中两组比较差异有统计学意义的变量（年龄、白细胞计数、红细胞计数、RDW、中性粒细胞计数、NLR、总胆固醇、CRP、肝素结合蛋白、IL-6、BNP）作为自变量，进行二元 Logistic 回归分析。结果（见表 2）显示，年龄（OR=0.913, 95%CI: 0.840~0.992, P=0.032）、IL-6（OR=0.978, 95%CI: 0.961~0.995, P=0.013）是 AECOPD 合并 II 型 RF 患者发生营养不良的独立危险因素（OR<1 表明随着该因素数值增加，患者归属于“非营养不良组”的概率降低，即发生营养不良的风险增加）。总胆固醇（OR=4.613, 95%CI: 1.975~10.776, P=0.000）是营养良好的独立保护因素（即 TC 水平越高，患者归属于“非营养不良组”的概率增加，反之低 TC 是营养不良的风险因素）。

表 2 影响 AECOPD 合并呼吸衰竭患者营养状态的多因素 Logistic 回归分析

变量	B	标准误差	Wald 值	自由度	显著性	Exp(B) (OR)	EXP(B) 的 95% 置信区间	
							下限	上限
年龄	-.091	.043	4.585	1	.032	.913	.840	.992
白细胞计数	.367	.593	.383	1	.536	1.443	.452	4.614
红细胞计数	.827	.462	3.200	1	.074	2.287	.924	5.660
RDW-CV	-.148	.158	.876	1	.349	.863	.633	1.175
中性粒细胞计数	-.546	.651	.704	1	.401	.579	.162	2.073
NLR	-.023	.045	.276	1	.600	.977	.895	1.066
总胆固醇	1.529	.433	12.475	1	.000	4.613	1.975	10.776
CRP	.001	.006	.049	1	.824	1.001	.990	1.013
肝素结合蛋白	-.003	.007	.173	1	.677	.997	.984	1.010
IL-6	-.022	.009	6.156	1	.013	.978	.961	.995
BNP	.000	.000	.170	1	.680	1.000	1.000	1.000

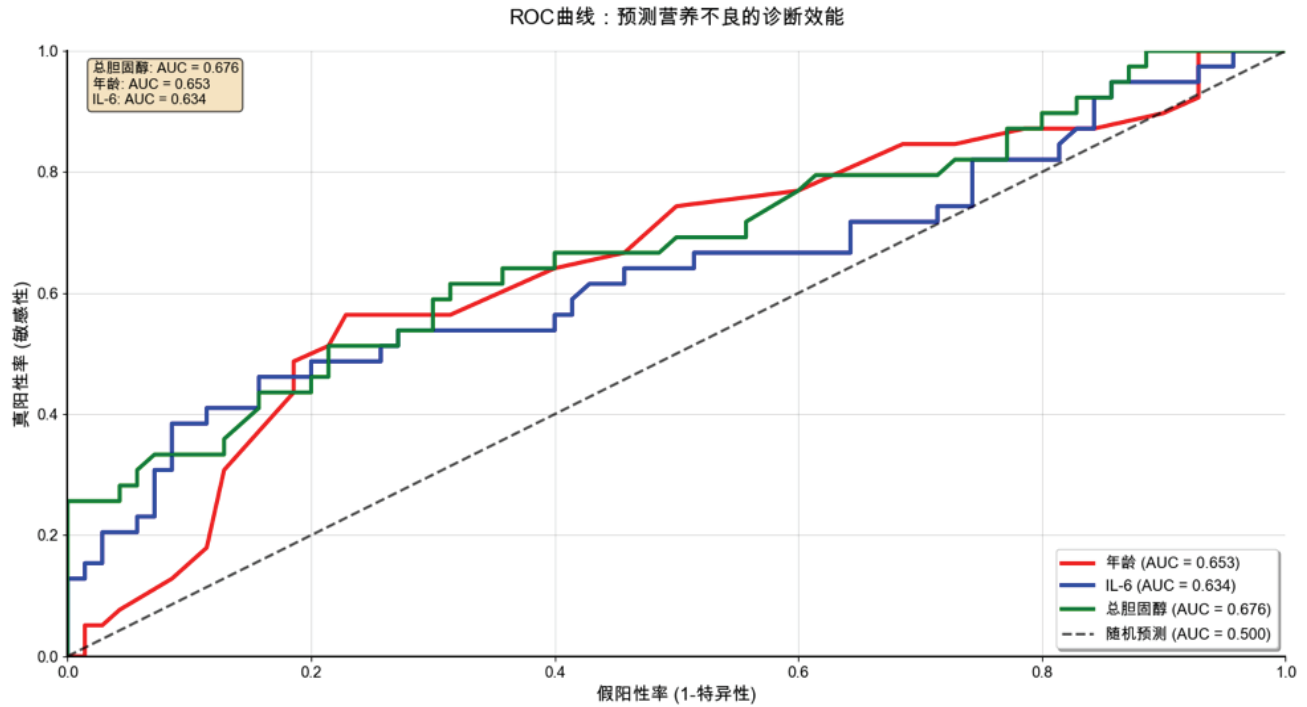
（三）年龄、总胆固醇、IL-6 预测 AECOPD 合并呼衰患者营养状态的 ROC 曲线分析

对 Logistic 回归分析中筛选出的独立影响因素年龄、总胆固醇、IL-6 进行 ROC 曲线分析，以评估其对 AECOPD 合并 II 型 RF 患者营养不良的预测效能。结果（见表 3 和图 1）显示：年龄预测营养不良的 AUC 为 0.653(95%CI: 0.542~0.763, P=0.008)；总胆固醇预测营养不良的 AUC 为 0.676(95%CI: 0.588~0.764, P=0.002)；IL-6 预测营养不良的 AUC 为 0.634 (95%CI: 0.518~0.751 P=0.020)。三者对营养不良均具有一定的预测价值。

表 3 年龄、总胆固醇、IL-6 预测 AECOPD 合并呼衰患者营养状态的 ROC 分析

变量	AUC	95%CI 下限	95%CI 上限	P 值	敏感性 (%)	特异性 (%)	截断值
年龄	0.653	0.542	0.763	0.008	56.4	77.1	≥ 78.0 岁
总胆固醇	0.676	0.588	0.764	0.002	1.5	68.6	≤ 3.79mmol/L
IL-6	0.634	0.518	0.751	0.020	46.2	84.3	≥ 39.82pg/mL

图 1 年龄、总胆固醇、IL-6 对 AECOPD 合并呼衰患者发生营养不良预测效能的 ROC 曲线



三、讨论

本研究通过对老年 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭 (RF) 患者的分析发现, 以血清 ALB < 35g/L 为标准, 该人群营养不良发生率高达 35.78%。多因素 Logistic 回归及 ROC 曲线分析证实, 高龄、低总胆固醇 (TC) 水平和高 IL-6 水平是此类患者发生营养不良的独立危险因素, 其中 IL-6 的预测效能相对最优。这一结果提示, 在传统的人口学特征外, 炎症与代谢指标对评估危重 COPD 患者的营养风险具有重要价值。

既往研究显示, 约 25%–40% 的 COPD 患者存在体重过轻, 部分患者甚至出现肺恶液质状态^[5]。营养不良的发生机制复杂, 涉及能量消耗增加 (如呼吸功增加)、膳食摄入不足 (如呼吸困难、食欲减退所致)、持续的全身炎症反应以及代谢紊乱等多个方面。营养不良不仅削弱患者的呼吸肌及全身肌肉力量, 损害免疫功能, 延长住院时间, 更是预测 COPD 患者预后不良的重要因素^{[3][5][6]}。

全身炎症反应是 COPD 的核心病理生理环节, 即使在稳定期亦存在, 而在 AECOPD 时更为显著^[7]。白细胞介素 -6 (Interleukin-6, IL-6) 作为一种关键的促炎细胞因子, 在 COPD 的发生发展中扮演重要角色^[8]。研究证实, COPD 患者血清 IL-6 水平升高, 且与疾病严重程度、急性加重频率及预后密切相关^[9]。IL-6 水平的升高不仅反映了肺部炎症的强度, 也是驱动全身性炎症反应的关键信号, 并可能通过多种途径介导 AECOPD 患者的全身性表现, 特别是与营养不良和肌肉消耗相关的病理过程^{[3][10]}。

脂质代谢紊乱亦是 COPD 患者常见的全身表现之一^[11]。总胆固醇 (Total Cholesterol, TC) 作为临床常规检测的血脂指标, 其水平变化与机体营养状况及多种慢性疾病的预后相关^[12]。尽管高胆固醇是心血管

疾病的传统危险因素，但在某些慢性消耗性疾病（如严重 COPD）中，低 TC 水平反而可能提示营养状况不佳及预后不良^[13]。已有研究提示，COPD 患者 TC 水平降低可能与营养不良及认知功能障碍相关^[6]。

COPD 患者发生营养不良的机制复杂。本研究证实高龄是独立危险因素，这与老年患者消化吸收功能减退、基础代谢改变及进食能力下降有关^{[14][15]}的。更为关键的是，AECOPD 合并 RF 患者处于高代谢应激状态，呼吸功增加导致的能量消耗与缺氧、胃肠道淤血导致的摄入不足形成剪刀差，极易诱发负氮平衡^{[5][16]}。再者，AECOPD 合并 RF 的患者常存在继发性肺动脉高压及右心功能不全，导致胃肠道淤血，消化吸收功能受损，患者常感食欲差、腹胀等，进一步加剧营养不良。此外，RF 导致的机体内环境紊乱，如酸碱失衡，可能抑制消化酶活性，引起肠道菌群失调，亦可影响营养物质的吸收利用^{[17][18]}。而炎症因子在营养不良的发生发展中也起着至关重要的作用。

IL-6 作为一种核心的促炎细胞因子，在 AECOPD 的病理生理过程中发挥着关键作用^[19]。本研究发现，血清 IL-6 水平升高是 AECOPD 合并 RF 患者发生营养不良的独立危险因素，这与 IL-6 已知的生物学功能相符^{[9][20]}，但是，IL-6 升高时的炎症状态，肝脏会自动减少白蛋白合成以优先合成 C 反应蛋白等，这也是本研究使用白蛋白作为评估指标的局限性。IL-6 主要由单核-巨噬细胞、T 细胞、B 细胞、内皮细胞、成纤维细胞等多种细胞在炎症刺激下产生。在 COPD 患者中，尤其是在急性加重期，IL-6 在肺局部及外周血中的浓度均显著升高。这种升高不仅反映了肺部及全身炎症的强度，IL-6 本身也通过多种途径主动介导机体的分解代谢过程，从而促进营养不良和肌肉消耗。通过查阅文献，我们发现其机制可能包括：

（1）促进肌肉蛋白质降解：IL-6 能够上调骨骼肌中参与蛋白质降解的关键分子表达，如肌肉生长抑制素（myostatin）和半胱天冬酶-3（caspase-3）。更重要的是，IL-6 可通过激活下游信号通路如 JAK/STAT（尤其是 STAT3）和 NF- κ B（nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells）通路。这些信号通路的激活，可进一步导致 FOXO（forkhead box O）转录因子的活化，活化的 FOXO 和 NF- κ B 能够上调泛素-蛋白酶体系统（ubiquitin-proteasome system, UPS）中关键酶（如肌肉特异性 E3 泛素连接酶 MuRF1 和 MAFbx/atrogen-1）的基因转录，从而加速肌肉蛋白质的分解，导致肌肉萎缩^{[10][21]}。

（2）抑制食欲：IL-6 具有中枢性的食欲抑制作用。研究表明，血清 IL-6 水平升高与 COPD 患者的食欲下降存在显著相关性，这直接导致了患者能量和营养素摄入不足，加剧了营养不良的风险^{[15][17]}。

（3）干扰合成代谢激素：升高的 IL-6 水平与体内多种合成代谢激素（如睾酮、胰岛素样生长因子-1（IGF-1）、脱氢表雄酮（DHEA））的水平降低呈负相关^[3]。这些激素对于维持肌肉质量和功能至关重要，其水平下降进一步促进了肌肉萎缩和机体功能的衰退。

此外，大量研究已证实，血清 IL-6 水平升高是 AECOPD 患者不良临床结局（包括住院时间延长、再入院风险增加、急性呼吸衰竭的发生以及病死率升高等）的独立预测因子^{[9][20]}。本研究结果提示，IL-6 不仅是炎症状态的标志物，更通过直接影响食欲、肌肉代谢和内分泌平衡，深度参与并驱动了营养不良的发生发展。

TC 是机体重要的脂质成分，其合成与营养摄入密切相关。在营养不良状态下，TC 水平降低可能与合成底物不足、肝脏合成能力下降、吸收障碍等因素有关。值得注意的是，在慢性消耗性疾病（如 COPD）中，TC 水平与预后之间可能存在“胆固醇悖论”现象。即与传统观念中高胆固醇增加心血管风险不同，在这些患者中，较低的 TC 水平反而可能与更差的营养状况、更低的体重指数（BMI）、更严重的肌肉减少（sarcopenia）以及更高的全因死亡率相关^{[22][23]}。Ozturk 等人的研究显示，COPD 患者 TC 水平降低不仅与营养不良相关，还与认知功能障碍的发生有关^[6]。本研究也发现，低总胆固醇（TC）水平是 AECOPD 伴 RF 患者发生营养不良的独立危险因素，该结果支持了低 TC 作为此类危重患者营养不良风险标志物的

观点。炎症与 TC 水平之间也存在相互影响^[6]，既往研究发现，IL-6 等炎症因子可能通过抑制 HMG-CoA 还原酶活性来降低胆固醇合成；而极低的胆固醇水平也可能反过来损害免疫功能，加剧炎症反应，形成恶性循环^[24]，但另一方面，HMG-CoA 还原酶途径的中间产物（类异戊二烯）参与了 IL-6 的信号传导过程^{[25][26]}，两者相互影响，参与机体的生理及病理过程^[27]。

本研究的临床意义在于，年龄、IL-6 和 TC 均为临床上易于获取的检测指标。通过监测这些指标，尤其是 IL-6 和 TC 的水平（结合 ROC 曲线确定的最佳截断值），可能有助于早期识别 AECOPD 伴 II 型 RF 患者中营养不良的高风险个体。这为临床采取及时、个体化的营养干预措施（如加强营养支持、调整膳食结构等）提供了潜在的依据，从而可能改善患者的临床结局。但是，这三个指标的 AUC 均在 0.6–0.7 范围，单独使用预测能力有限，年龄和总胆固醇易于获得，成本低，IL-6 检测成本相对稍高，但特异度最高。建议结合多个指标提高诊断准确性。

本研究亦存在一些不足之处。首先，本研究为单中心、回顾性研究，样本量相对较小，可能存在选择偏倚，研究结果的外推性有待多中心、大样本前瞻性研究的验证。其次，本研究仅采用血清 ALB 作为评估营养状态的单一指标。虽然 ALB 是临床常用的营养指标，但其水平也受炎症、肝功能等多种因素影响^{[28][29]}，正因如此，本研究联合 IL-6 来共同解读。联合应用多种营养评估方法，如营养风险筛查 2002（NRS 2002）评分、体重指数（BMI）、无脂肪质量指数（FFMI）等，可能更全面、准确地反映患者的营养状况^[30]。未来的研究可以考虑采用更综合的营养评估体系。再次，尽管进行了多因素回归分析，仍不能完全排除潜在混杂因素的影响。

四、结论

综上所述，老年 AECOPD 伴 II 型 RF 患者营养不良发生率较高。高龄、血清 IL-6 水平升高以及总胆固醇水平降低是此类患者发生营养不良的独立危险因素。IL-6 和总胆固醇作为简便易得的生物标志物，对预测营养不良具有一定的临床应用价值，有助于临床早期识别高危患者并指导营养干预。未来需要更大规模的前瞻性研究来验证这些发现，并进一步探讨针对性干预对改善患者营养状况及远期预后的影响。

利益冲突

作者声明，在发表本文方面不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] 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 (2021 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 170–205. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20201020-00869.
- [2] BD 2019 Chronic Respiratory Diseases Collaborators. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990–2019: an update from the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *EClinicalMedicine*, 2021, 35: 100863.
- [3] SILVESTRE C R, DOMINGUES T D, MATEUS L, et al. The Nutritional Status of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbators[J]. *Can Respir J*, 2022, 2022: 3101486. DOI:10.1155/2022/3101486.
- [4] Schols AMWJ, Ferreira IM, Franssen FME, et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement[J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(6): 1504–1520.
- [5] RAWALA M S, KHAN A M, THANDRA K C, et al. A Review of Undernutrition in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients[J]. *Cureus*, 2016, 8(7): e674. DOI:10.7759/cureus.674.
- [6] OZTURK H M, OGAN N, ERDOGAN M, et al. The association between total cholesterol and cognitive

- impairment in chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2023, 164: 106697. DOI:10.1016/j.prostaglandins.2022.106697.
- [7] Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(10): 1005-1012.
- [8] Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(1): 16-27.
- [9] FERRARI R, TANNI S E, CARAM L M O, et al. Three-year follow-up of Interleukin 6 and C-reactive protein in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Res*, 2013, 14: 21. DOI:10.1186/1465-9921-14-21.
- [10] LIU Y, ZHANG Y, LIU S, et al. The Role of Inflammatory Cytokines in Skeletal Muscle Atrophy[J]. *Cells*, 2022, 11(19): 2996. DOI:10.3390/cells11192996.
- [11] Argil é s JM, Busquets S, Stemmler B, et al. Cachexia and sarcopenia: mechanisms and potential targets for intervention[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 22: 100-106.
- [12] Chen ZW, Huang J, Lin E, et al. Lipid metabolism in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15: 1009-1018.
- [13] ZHANG L, WANG Y, WANG J, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio in chronic obstructive pulmonary disease: a paradoxical association with prevalence and mortality from NHANES[J]. *Lipids Health Dis*, 2024, 23(1): 123. DOI:10.1186/s12944-024-02058-0.
- [14] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis[J]. *Age Ageing*, 2019, 48(1): 16-31.
- [15] 王锦锦, 刘春芳, 王刚, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者营养不良的危险因素分析 [J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(12): 2473-2476. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2020.12.025.
- [16] Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention[J]. *Lancet*, 2007, 370(9589): 786-796.
- [17] 李金芮, 王化洲, 孙德俊. 序贯肠内外营养支持对 AECOPD 合并呼吸衰竭患者营养指标、胃肠黏膜功能和免疫功能的影响 [J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2021, 16(5): 555-558. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2021.05.016.
- [18] LI J R, WANG H Z, SUN D J. Effects of sequential enteral and parenteral nutrition support on nutritional indicators, gastrointestinal mucosal function and immune function in patients with AECOPD complicated with respiratory failure[J]. *Chin J Emerg Resusc Disaster Med*, 2021, 16(5): 555-558. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2021.05.016.
- [19] Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2014, 6(10): a016295.
- [20] BARREIRO E, GEA J, SANCHO-MUÑOZ A, et al. Systemic cytokines and future risk of mortality in COPD: a prospective study[J]. *Respirology*, 2015, 20(5): 759-766. DOI:10.1111/resp.12520.
- [21] BONETTO A, AGRAMONTE-HEVIA J, PENSON M, et al. Molecular mechanisms of muscle wasting in cancer cachexia[J]. *Clin Transl Med*, 2016, 5(1): 27. DOI:10.1186/s40169-016-0107-1.
- [22] PETERSEN J A, SAATCI E, WEBB K A, et al. The "obesity paradox" in men and women with

- stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(7): 777–783. DOI:10.1164/rccm.201101–01610C.
- [23] EGAN B, ZIERATH J R. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(2): 162–184. DOI:10.1016/j.cmet.2012.12.012.
- [24] SCHOLS A M, BUURMAN W A, STAAL VAN DEN BREKEL A J, et al. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Thorax*, 1996, 51(8): 819–824. DOI:10.1136/thx.51.8.819.
- [25] Ridker PM. From C–Reactive Protein to Interleukin–6 to Interleukin–1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection[J]. *Circ Res*, 2016, 118(1): 145–156.
- [26] YENİÇERİOĞLU Y, UZELCE O, AKAR H, et al. Effects of atorvastatin on development of peritoneal fibrosis in rats on peritoneal dialysis[J/OL]. *Renal Failure*, 2010, 32(9): 1095–1102. DOI:10.3109/0886022X.2010.508859.
- [27] SAHOO S R, DAS K, PANDA B, et al. Serum Interleukin (IL)–6, Lipid Profile, and Association With Disease Severity in Patients With Psoriasis: A Cross–Sectional Study[J/OL]. *Cureus*, 2024, 16(9): e69599. DOI:10.7759/cureus.69599.
- [28] PAN X, LIU H, FENG G, et al. Role of Muscle Mass and Nutritional Assessment Tools in Evaluating the Nutritional Status of Patients With Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma[J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 567085. DOI:10.3389/fnut.2021.567085.
- [29] EVANS D C, CORKINS M R, MALONE A, et al. The Use of Visceral Proteins as Nutrition Markers: An ASPEN Position Paper[J]. *Nutr Clin Pract*, 2021, 36(1): 22–28. DOI:10.1002/ncp.10588.
- [30] BHARADWAJ S, GINOYA S, TANDON P, et al. Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2016, 4(4): 272–280. DOI:10.1093/gastro/gow013.