

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.07.014

❖ 临床研究 ❖

# 支气管扩张合并感染患者血清 PCT、CRP、iNOS、IL-33 水平变化及其与预后的关系

陈晶晶<sup>1</sup>, 丁帆<sup>1</sup>, 杨萍<sup>2</sup>

(江汉大学附属医院·武汉市第六医院, 1. 检验科, 2. 心血管内科, 湖北 武汉 430014)

**【摘要】目的:** 探讨支气管扩张合并感染患者血清降钙素原 (PCT)、C 反应蛋白 (CRP)、诱生型一氧化氮合酶 (iNOS)、白细胞介素 33 (IL-33) 水平的变化及其与预后的关系。**方法:** 选取 140 例支气管扩张合并感染患者为观察组, 根据感染程度分为轻度感染组 (累及单个肺叶,  $n=48$ )、中度感染组 (累及单侧肺叶,  $n=52$ ) 及重度感染组 (累及双侧肺叶,  $n=40$ ); 根据预后分为存活组 ( $n=95$ ) 和死亡组 ( $n=45$ ); 另选 80 名体检健康者为对照组。比较各组对象血清 PCT、CRP、iNOS、IL-33 水平; 多因素 Logistic 回归分析影响气管扩张合并感染预后的因素; ROC 曲线分析血清各指标对患者预后的预测价值。**结果:** 观察组患者血清 PCT、CRP、iNOS、IL-33 水平均高于对照组 ( $P<0.05$ ); 各组感染血清 PCT、CRP、iNOS、IL-33 水平比较: 重度感染组 > 中度感染组 > 轻度感染组 ( $P<0.05$ ); 死亡组患者血清 PCT、CRP、iNOS、IL-33 水平高于生存组 ( $P<0.05$ )。回归分析显示, PCT、CRP、iNOS、IL-33 水平均是影响气管扩张合并感染预后的因素 ( $P<0.05$ )。ROC 分析显示, PCT、CRP、iNOS、IL-33 水平联合预测支气管扩张合并感染预后的敏感度为 91.12%, AUC 为 0.970。**结论:** 支气管扩张合并感染患者血清 PCT、CRP、iNOS、IL-33 水平呈高表达, 联合检测有利于评估患者病情和预后。

**【关键词】** 支气管扩张; 感染; 降钙素原; C 反应蛋白; 诱生型一氧化氮合酶; 白细胞介素 33; 预后

**【中图分类号】** R562.2 **【文献标志码】** A

## Changes of serum PCT, CRP, iNOS and IL-33 levels and prognosis in patients with bronchiectasis and infection

CHEN Jing-jing<sup>1</sup>, DING Fan<sup>1</sup>, YANG Ping<sup>2</sup>

(1. Department of Laboratory; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Wuhan Sixth Hospital, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuhan 430014, Hubei, China)

**【Abstract】Objective:** To explore the changes of serum procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), inducible nitric oxide synthase (iNOS) and interleukin-33 (IL-33) in patients with bronchiectasis and infection, and their relationship with the prognosis. **Methods:** A total of 140 patients with bronchiectasis and infection were prospectively selected as the observation group. They were divided into mild infection group (involving single lung lobe,  $n=48$ ), moderate infection group (involving unilateral lung lobes,  $n=52$ ) and severe infection group (involving bilateral lung lobes,  $n=40$ ) according to the severity of infection. According to the prognosis, the patients were divided into survival group ( $n=95$ ) and death group ( $n=45$ ). Meanwhile, 80 healthy individuals were selected as the control group. Serum PCT, CRP, iNOS and IL-33 levels were compared in groups, multivariate Logistic regression was used to analyze the factors affecting the prognosis of tracheal dilation combined with infection, and ROC curves were used to analyze prognostic value of the indexes. **Results:** Serum PCT, CRP, iNOS and IL-33 levels in observation group were higher than those in control group ( $P<0.05$ ). Serum PCT, CRP, iNOS and IL-33 levels in severe infection group, moderate infection group, and mild infection group decreased in order ( $P<0.05$ ). Serum PCT, CRP, iNOS and IL-33 levels in death group were higher than those in survival group ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that PCT, CRP, iNOS and IL-33 levels were prognostic factors in patients with bronchiectasis and infection ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the sensitivity and AUC of the combination of PCT, CRP, iNOS and IL-33 for predicting the prognosis of bronchiectasis complicated with infection were 91.12% and 0.970. **Conclusion:** Serum PCT, CRP, iNOS and IL-33 levels in patients with bronchiectasis and infection are high. Joint detection is helpful for evaluating the condition and prognosis.

**【Key words】** Bronchiectasis; Infection; Procalcitonin; C-reactive protein; Inducible nitric oxide synthase; Interleukin-33; Prognosis

基金项目: 湖北省卫生健康委员会联合基金项目 (WJ2019H339)

作者简介: 陈晶晶 (1986-), 女, 主管技师。E-mail: 494312204@qq.com

通讯作者: 丁帆。E-mail: 641646408@qq.com

支气管扩张是反复气道感染和炎症引起支气管和细支气管不可逆性扩张,表现为持续性或反复咳嗽、咳痰,还伴有咯血<sup>[1]</sup>。支气管扩张合并感染可加重病情,不易控制,易复发,应长期使用抗生素;但由于缺乏评估感染严重程度的标志物,耐药率逐年上升,增加了患者的经济负担<sup>[2-3]</sup>。血清降钙素原(PCT)既是评价细菌感染指标,也可指导运用抗生素治疗<sup>[4]</sup>。C反应蛋白(CRP)是急性蛋白,常用于感染和炎症筛查、监测和评估治疗效果<sup>[5]</sup>。诱生型一氧化氮合酶(iNOS)、白细胞介素 33(IL-33)是新发现的用于评估细菌感染的标志物,其中 iNOS 所合成的 NO 通过参与免疫病理,在炎症和自身免疫损伤中发挥作用<sup>[6]</sup>;IL-33 主要由受损的上皮和内分泌细胞产生,可促进促炎细胞因子和趋化因子释放<sup>[7]</sup>。目前上述指标在支气管扩张合并感染患者中研究鲜有报道。本研究旨在探讨支气管扩张合并感染患者血清 PCT、CRP、iNOS、IL-33 水平的变化及其与预后的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2022 年 6 月武汉市第六医院收治的 140 例支气管扩张合并感染患者为研究组;同期 80 名体检健康者为对照组。观察组中,男性 65 例,女性 75 例;年龄( $49.64 \pm 6.35$ )岁;病程( $4.54 \pm 1.88$ )年。对照组中,男性 38 例,女性 42 例;年龄( $50.85 \pm 6.43$ )岁。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究符合《赫尔辛基宣言》要求,所有对象及其家属知情同意。观察组再根据感染程度分为轻度感染组(累及单个肺叶, $n = 48$ )、中度感染组(累及单侧肺叶, $n = 52$ )及重度感染组(累及双侧肺叶, $n = 40$ );根据预后分为存活组( $n = 95$ )和死亡组( $n = 45$ )。纳入标准:符合支气管扩张症诊断标准<sup>[8]</sup>,咳嗽、咳痰、发热、疲倦、乏力、运动耐力下降、喘息增加及肺部啰音改变,经影像学确诊。排除标准:(1)肝肾功能不全;(2)慢性肺脓肿、阻塞性肺病、支气管哮喘及其他呼吸系统疾病者;(3)近 1 周内使用抗生素者。

### 1.2 方法

1.2.1 血清学指标检测 入院时取外周血 2 mL,离心分离血清,采用美国贝克曼 DXi800 免疫分析仪检测血清 CRP、PCT 水平;ELISA 测定血清 iNOS、IL-33 水平。

1.2.2 观察指标 (1)观察组与对照组、不同病情及不同预后患者血清 PCT、CRP、iNOS、IL-33 水平;(2)影响气管扩张合并感染预后的因素;(3)血清

PCT、CRP、iNOS、IL-33 水平对支气管扩张合并感染患者预后的预测价值。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 270 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较行独立样本  $t$  检验;多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD- $t$  检验;计数资料以[ $n(\%)$ ]表示,组间比较行独立样本  $\chi^2$  检验;影响因素采用多因素 Logistic 回归分析;预测价值采用受试者工作特征(ROC)曲线分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者血清 PCT、CRP、iNOS、IL-33 水平比较

观察组患者血清 PCT、CRP、iNOS、IL-33 水平高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者血清 PCT、CRP、iNOS、IL-33 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	PCT( $\mu\text{g/L}$ )	CRP( $\text{mg/L}$ )	iNOS( $\mu\text{g/L}$ )	IL-33( $\text{pg/mL}$ )
观察组( $n = 140$ )	$12.89 \pm 4.30$	$57.00 \pm 8.66$	$13.19 \pm 3.72$	$26.18 \pm 5.16$
对照组( $n = 80$ )	$1.22 \pm 0.41$	$6.74 \pm 1.56$	$2.64 \pm 0.18$	$9.47 \pm 2.04$
$t$ 值	24.163	51.403	25.346	27.736
$P$ 值	$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$

### 2.2 不同感染程度患者血清 PCT、CRP、iNOS、IL-33 水平比较

不同感染程度患者血清 PCT、CRP、iNOS、IL-33 水平比较:重度感染组  $>$  中度感染组  $>$  轻度感染组( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 不同感染程度患者血清 PCT、CRP、iNOS、IL-33 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	PCT( $\mu\text{g/L}$ )	CRP( $\text{mg/L}$ )	iNOS( $\mu\text{g/L}$ )	IL-33( $\text{pg/mL}$ )
轻度感染组( $n = 48$ )	$8.17 \pm 1.63$	$48.29 \pm 3.93$	$9.93 \pm 2.23$	$21.46 \pm 3.33$
中度感染组( $n = 52$ )	$13.32 \pm 1.56^*$	$58.26 \pm 4.93^*$	$13.10 \pm 2.70^*$	$25.94 \pm 2.97^*$
重度感染组( $n = 40$ )	$17.99 \pm 2.30^{* \#}$	$65.46 \pm 7.37^{* \#}$	$17.21 \pm 2.00^{* \#}$	$32.17 \pm 2.38^{* \#}$
$F$ 值	319.451	106.454	104.174	143.966
$P$ 值	$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$

\* $P < 0.05$ ,与轻度感染组相比;# $P < 0.05$ ,与中度感染组相比。

### 2.3 不同预后患者血清 PCT、CRP、iNOS、IL-33 水平比较

死亡组患者血清 PCT、CRP、iNOS、IL-33 水平高于生存组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 影响支气管扩张合并感染患者预后的因素

回归分析显示,PCT、CRP、iNOS、IL-33 水平均是影响气管扩张合并感染预后的因素( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 3 不同预后患者血清 PCT、CRP、iNOS、IL-33 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	PCT( $\mu\text{g/L}$ )	CRP( $\text{mg/L}$ )	iNOS( $\mu\text{g/L}$ )	IL-33( $\text{pg/mL}$ )
生存组( $n=95$ )	10.69 $\pm$ 3.06	53.46 $\pm$ 6.61	11.47 $\pm$ 2.90	23.92 $\pm$ 4.11
死亡组( $n=45$ )	17.53 $\pm$ 2.48	64.49 $\pm$ 7.68	16.82 $\pm$ 2.41	30.96 $\pm$ 3.70
$t$ 值	13.100	8.756	10.728	9.758
$P$ 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 影响支气管扩张合并感染患者预后的因素

因素	$\beta$ 值	$SE$ 值	Wald 值	$P$ 值	OR 值	95% CI
性别	0.117	0.284	0.388	0.533	1.194	0.684 ~ 0.533
年龄	0.122	0.305	0.160	0.689	1.130	0.621 ~ 2054
病程	0.114	0.205	0.309	0.578	1.121	0.750 ~ 1.675
PCT	0.376	0.122	9.499	0.002	1.456	1.147 ~ 1.850
CRP	0.402	0.113	12.656	0.000	1.495	1.198 ~ 1.865
iNOS	0.382	0.123	9.645	0.002	1.465	1.151 ~ 1.865
IL-33	0.369	0.127	8.442	0.004	1.446	1.128 ~ 1.855
常量	-9.754	1.904	26.2244	<0.001	0.000	0.002 ~ 4.586

### 2.5 血清 PCT、CRP、iNOS、IL-33 水平对支气管扩张合并感染患者预后的预测价值

ROC 曲线分析显示,血清 PCT、CRP、iNOS、IL-33 单独及联合预测支气管扩张合并感染患者预后的敏感度分别为 80.00%、62.22%、71.11%、62.22%、96.00%;特异度分别为 87.00%、98.95%、89.47%、94.74%、86.32%;曲线下面积(AUC)分别为 0.853、0.844、0.806、0.785、0.970,联合预测的敏感度和 AUC 均高于单独预测( $P < 0.05$ )。见图 1。

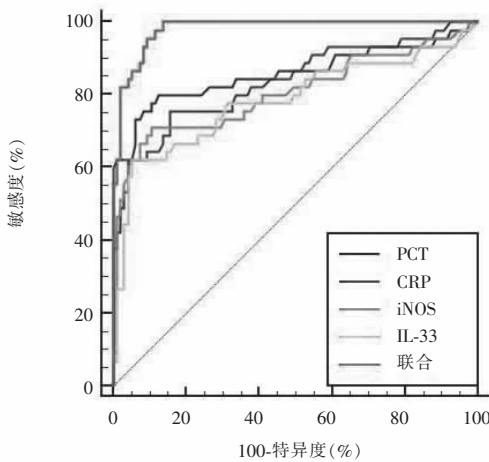


图 1 血清 PCT、CRP、iNOS、IL-33 对支气管扩张合并感染患者预后预测价值的 ROC 曲线

### 3 讨论

近年来,支气管扩张发病率逐年呈上升趋势,由于患者气道中存在以嗜中性粒细胞为主的持续性慢性炎症,会破坏气道平滑肌和弹性纤维,致气道壁增厚、管腔扩大和气道阻塞,使患者面临清痰困难的问

题,易引发呼吸道和肺部的细菌感染,从而加重病情,甚至危及生命<sup>[9-10]</sup>。在临床实践中,虽然抗感染是治疗手段,但传统上依赖的临床症状、体征和影像学等指标在评估抗生素应用和疗效时,敏感性和特异性往往不足,难以提供准确的治疗效果评价,进而可能导致耐药率的上升和疾病的难以控制。因此,寻找敏感性和特异性较高的血清指标对评估病情和预后评估具有重要意义<sup>[11-12]</sup>。

PCT 是降钙素的前肽,健康人体内含量极低,严重细菌感染时,PCT 会升高,而在病毒感染、过敏和全身免疫疾病中表达水平不高。细菌内毒素可诱导 PCT 的产生和分泌,可预测炎症反应和预后。当 PCT 浓度为  $>5 \text{ ng/mL}$  时,提示细菌感染,可作为抗生素治疗效果和疗程的重要监测指标<sup>[13-14]</sup>。CRP 是肝脏在受到炎症刺激时合成的一种时相蛋白,具有增强吞噬作用、减少炎症反应、防止组织损伤的功能<sup>[15-16]</sup>,在正常健康人血清中浓度极低,细菌感染或炎症损伤时呈高表达,病情好转后下降。NO 作为一种重要的信使分子和效应分子,参与多种病理生理过程,包括血管扩张、神经传递、免疫应答等,在体内,NO 合成主要由一氧化氮合酶(NOS)催化底物完成,这些酶催化底物左旋精氨酸与氧分子反应,生成 NO 和其他产物。其中,iNOS 是关键限速酶,它在正常情况下表达水平较低,但在某些病理状态下(如炎症、感染等),表达水平明显升高,导致 NO 的大量生成,进而参与相应的病理生理过程<sup>[17]</sup>。IL-33 在肺组织、肺间质细胞、呼吸上皮细胞中发挥转录因子作用,其经细胞质合成后,可定位于细胞核内,调节促炎因子的基因表达、细胞坏死或丢失时的释放触发下游免疫反应,促进 Th2 细胞免疫反应和 B 细胞合成 IgE<sup>[18-19]</sup>。同时相关报道<sup>[20]</sup>显示,IL-33 水平与哮喘疾病严重程度相关。

本研究中,观察组患者 PCT、CRP、iNOS、IL-33 水平高于对照组( $P < 0.05$ ),与孙印等<sup>[21]</sup>报道一致,这是由于支气管扩张患者气道内存在以中性粒细胞为特征的慢性气道炎症,且感染后形成破坏支气管和肺组织的恶性循环,致使血清 PCT、CRP、iNOS、IL-33 水平升高。PCT、CRP、iNOS、IL-33 水平比较:重度感染组  $>$  中度感染组  $>$  轻度感染组( $P < 0.05$ ),说明上述血清指标水平越高,支气管扩张合并感染的患者病情越严重,临床可用于评估支气管扩张合并感染患者的病情严重程度。死亡组血清 PCT、CRP、iNOS、IL-33 水平高于生存组( $P < 0.05$ ),表明上述血清指标水平与支气管扩张合并感染患者的预后密切相关,原因可能是死亡组患者病情更为严重,可能面临更广泛的器官功能损害,导致机体的

炎症反应加剧<sup>[22]</sup>。回归分析显示,上述血清指标均是影响支气管扩张合并感染预后的因素( $P < 0.05$ ),提示血清 PCT、CRP、iNOS、IL-33 水平对判断支气管扩张合并感染病情转归具有重要意义,有助于临床医生更准确地评估患者的病情和制定治疗方案。ROC 曲线分析显示,PCT、CRP、iNOS、IL-33 水平联合预测预后的敏感度为 91.12%、AUC 为 0.970,高于单独预测( $P < 0.05$ ),说明血清 PCT、CRP、iNOS、IL-33 水平联合检测在临床上的价值更高,能更准确地预测支气管扩张合并感染患者预后。由于 PCT 主要反映细菌感染严重程度,CRP 反映炎症反应活跃程度,iNOS 和 IL-33 则与免疫应答和炎症调节密切相关。因此,通过联合检测这些指标,可更全面地了解患者病情,从而更准确地判断其预后。

综上,血清 PCT、CRP、iNOS、IL-33 水平可评估支气管扩张合并感染患者病情程度和预后,值得临床推广使用。

#### 参考文献

- [1] Aliberti S, Goeminne PC, O'Donnell AE, et al. Criteria and definitions for the radiological and clinical diagnosis of bronchiectasis in adults for use in clinical trials; international consensus recommendations[J]. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2022, 10(3): 298 - 306.
- [2] 邓飞. 清金化痰汤加味联合纤支镜肺泡灌洗治疗支气管扩张合并感染疗效及对血清炎性因子的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(11): 1190 - 1192, 1200.
- [3] 赵林, 余芹. 支气管扩张合并感染患者病原体分布及其与病情的关系[J]. *中国微生态学杂志*, 2021, 33(6): 690 - 694.
- [4] 张正玲, 张翊玲, 徐琳, 等. EB 病毒感染对支气管扩张感染指标 PCT、CRP、IL-6 影响[J]. *现代免疫学*, 2018, 38(5): 406 - 411.
- [5] 温辉, 杨颖, 常海燕, 等. 支气管扩张合并感染患者血清和肽素及抑炎、致炎因子的变化研究[J]. *实用预防医学*, 2017, 24(4): 452 - 453, 461.
- [6] 李玉平, 李国昌, 张永军. 新疆维吾尔族和汉族肺结核患者一氧化氮及一氧化氮合酶表达水平的研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(10): 867 - 870.
- [7] 刘翠霞. 温肺饮对慢性支气管炎急性发作患者血清 IL-2、IL-33、PCT 水平的影响[J]. *陕西中医*, 2018, 39(3): 304 - 306.
- [8] 张海宁, 张晴, 张辉, 等. 支气管扩张症合并哮喘患者中 IL-4 和 IFN- $\gamma$  的表达水平及临床意义[J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22(3): 573 - 575.
- [9] Wells TJ, Davison J, Sheehan E, et al. The use of plasmapheresis in patients with bronchiectasis with *Pseudomonas aeruginosa* infection and inhibitory antibodies[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2017, 195(7): 955 - 958.
- [10] 奚峰, 杨华, 袁亚平, 等. 经支气管肺泡灌洗联合异帕米星局部用药治疗老年支气管扩张感染的临床研究[J]. *老年医学与保健*, 2019, 25(3): 339 - 342.
- [11] Wang R, Ding S, Lei C, et al. The contribution of *Pseudomonas aeruginosa* infection to clinical outcomes in bronchiectasis: a prospective cohort study[J]. *Annals of Medicine*, 2021, 53(1): 459 - 469.
- [12] Li C, Hospital DP. The efficacy and influence of bronchialveolar lavage combined with ambroxol topical administration on the IL-2 and IL-4 levels in bronchiectasis complicated with infection patients[J]. *Journal of Guangxi Medical University*, 2019, 36(2): 225 - 228.
- [13] 陈勇, 叶永青, 刘国栋, 等. 支气管镜肺泡灌洗联合吸入西林钠/舒巴坦钠对支气管扩张合并感染患者的治疗效果研究[J]. *四川医学*, 2017, 38(3): 302 - 305.
- [14] Xie C, Wen Y, Zhao Y, et al. Clinical features of patients with bronchiectasis with comorbid chronic obstructive pulmonary disease in China[J]. *Medical Science Monitor; International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2019, 25: 6805 - 6811.
- [15] 王小江, 李承红. 支气管肺泡灌洗并局部使用阿米卡星治疗支气管扩张合并慢性阻塞性肺疾病的临床观察[J]. *中国感染控制杂志*, 2018, 17(5): 395 - 399.
- [16] Georgakopoulou VE, Trakas N, Damaskos C, et al. Neutrophils to lymphocyte ratio as a biomarker in bronchiectasis exacerbation: a retrospective study[J]. *Cureus*, 2020, 12(8): e9728.
- [17] 乔笑芹. 一氧化氮与诱导型一氧化氮合酶在哮喘中的研究进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2019, 46(9): 627 - 630.
- [18] Yousif WT. Expression of Interleukin-33 gene in hemodialysis patients with chronic toxoplasmosis in Baghdad, Iraq[J]. *Archives of Razi Institute*, 2022, 77(4): 1491 - 1495.
- [19] 张琪, 姜利, 席修明, 等. 血清 TRAF-6、MCP-1、sTREM-1、IL-33 水平与脓毒症严重程度及与合并急性肾损伤关系的临床分析[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(23): 4440 - 4444.
- [20] Rabea RA, El-Gamal R, Fahmy EM, et al. Serum interleukin 33 levels and single nucleotide polymorphism rs1929992 in Egyptian patients with chronic asthma[J]. *The Egyptian Journal of Immunology*, 2021, 28(4): 264 - 271.
- [21] 孙印, 韦海燕, 何士杰. suPAR、PCT 和 CRP 在支气管扩张症继发感染患者的表达[J]. *江苏医药*, 2017, 43(9): 629 - 632.
- [22] 邱添, 赵志刚, 杨震, 等. 血清降钙素原、C-反应蛋白和白细胞介素 6 联合检测对脓毒症预后评估的临床价值[J]. *解放军医学院学报*, 2016, 37(6): 552 - 555.

(收稿日期:2024-03-01

修回日期:2024-05-02)