

血清白细胞介素 - 17、降钙素原对伴肺部感染的老年重症慢性阻塞性肺疾病患者预后的预测*

刘自双¹ 杜 歌¹ 陈珊珊¹ 张新峰¹ 刘芳芳¹ 芮 曦^{2**}

¹首都医科大学附属北京康复医院老年重症康复中心, 北京 100144; ²中国医学科学院北京协和医院重症医学科, 北京 100730

[摘要] 目的 观察血清白细胞介素 (IL) - 17、降钙素原 (PCT) 在伴肺部感染的老年重症慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者中的表达情况, 探讨其对患者预后的预测价值。方法 选取 2021 年 3 月—2022 年 5 月首都医科大学附属北京康复医院收治的 120 例伴肺部感染的老年重症 COPD 患者作为研究对象, 纳入对象均进行 6 个月的有效随访, 检测血清 IL - 17、PCT 水平, 收集一般资料, 进行统计学分析。结果 随访结束时, 存活 80 例, 存活率为 66.67%, 死亡 40 例, 死亡率为 33.33%。死亡组和存活组性别、年龄、合并各类基础疾病、吸烟史等资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 死亡组血清 IL - 17、PCT 水平高于存活组, COPD 病程及肺部感染病程长于存活组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。将 IL - 17、PCT、COPD 病程、肺部感染病程作为自变量, 患者的预后情况作为因变量, 进行多因素 logistic 回归分析, 得出血清 IL - 17、PCT 水平是伴肺部感染的老年重症 COPD 患者死亡的独立危险因素 ($P < 0.05$)。ROC 曲线显示, 血清 IL - 17、PCT 预测伴肺部感染的老年重症 COPD 患者死亡的曲线下面积均 > 0.90 。结论 血清 IL - 17、PCT 水平与伴肺部感染的老年重症 COPD 患者预后有关, 可能是死亡风险增加的危险因素。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 老年人; 白细胞介素 - 17; 降钙素原; 预后

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.01.004

Prognosis Value of Serum Interleukin - 17 and Procalcitonin in Elderly Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Pulmonary Infection

Liu Zishuang¹, Du Ge¹, Chen Shanshan¹, Zhang Xinfeng¹, Liu Fangfang¹, Rui Xi^{2**}

¹Geriatric intensive care rehabilitation center, Beijing Rehabilitation Hospital Affiliated with Capital Medical University, Beijing 100144;

²Department of intensive care medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730

** Corresponding author: Rui Xi, email: llz47865@163.com

[Abstract] **Objective** To observe the expression of serum interleukin (IL) - 17 and procalcitonin (PCT) in elderly patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) accompanied by pulmonary infection, and to explore their predictive value for the prognosis of patients. **Methods** A total of 120 elderly patients with severe COPD complicated with pulmonary infection admitted to Beijing Rehabilitation Hospital Affiliated with Capital Medical University from March 2021 to May 2022 were selected as the study subjects. All patients were followed up for 6 months. Serum IL - 17 and PCT levels were measured, general data were collected, and the above data were statistically analyzed. **Results** At the end of follow - up, 80 patients survived with a survival rate of 66.67% and 40 patients died with a mortality rate of 33.33%. There was no significant difference in gender, age, combined underlying diseases, smoking history and other data between the death group and the survival group ($P > 0.05$); the serum IL - 17 and PCT levels in the death group were higher than those in the survival group, and the duration of COPD and pulmonary infection was longer than those in the survival group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). IL - 17, PCT, duration of COPD and duration of pulmonary infection were used as independent variables, and the prognosis of patients was used as dependent variable, multivariate logistic regression analysis was performed. The results showed that serum IL - 17 and PCT levels were independent risk factors for death in elderly patients with severe COPD and pulmonary infection ($P < 0.05$). ROC curves showed that the area under

* 首都医科大学附属北京康复医院 2020 - 2022 年科技发展专项立项任务 (2020 - 005)

** 通讯作者: 芮 曦, 电子邮箱 llz47865@163.com

the curve of serum IL-17 and PCT for predicting death in elderly patients with severe COPD and pulmonary infection was >0.90 .

Conclusion Serum IL-17 and PCT levels are associated with prognosis in elderly patients with severe COPD with pulmonary infection and may be risk factors for increased risk of death.

[Key words] Chronic obstructive pulmonary disease; Elderly; Interleukin-17; Calcitoninogen; Prognosis

慢性阻塞性肺疾病 (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 患者因肺功能下降长期处于低水平供氧状态, 导致机体免疫功能与抵抗力下降, 久而久之导致多种并发症发生, 其中尤以肺部感染占比较高。目前已有研究证实, 肺部感染会直接导致 COPD 患者预后不良^[1]。故肺部感染情况的准确评估与早期诊疗对 COPD 患者尤为重要。研究报道, 诸多炎症细胞 (如巨噬细胞、中性粒细胞) 通过释放大量炎症介质, 打破肺内抗氧化与氧化平衡, 继而损伤气道正常结构, 加重 COPD 进展的同时诱发肺炎, 而白细胞介素 (Interleukin, IL) -17 可募集大量粒细胞, 释放炎症细胞, 参与炎症的发生与进展^[2]。降钙素原 (Pro Calcitonin, PCT), 为降钙素前体, 作为常规的细菌感染标志物, 主要由甲状腺滤泡旁细胞合成、释放, 属于内源性抗炎物质, 常被用于感染性疾病的早期诊断与预后评估^[3]。鉴于此, 本研究观察血清 IL-17、PCT 在不同预后的老年重症 COPD 伴肺部感染患者中的表达, 旨在探讨 IL-17、PCT 对此类患者预后的预测价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2021 年 3 月—2022 年 5 月首都医科大学附属北京康复医院收治的 120 例伴肺部感染的老年重症 COPD 患者作为研究对象。纳入标准: ①COPD 诊断参照《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》(2021 年修订版)^[4], 具备“气促加重、痰量增加、多为脓性痰”其中任意两项者即为重症 COPD; ②肺部感染诊断参照《医院获得性肺炎诊断和治疗指南 (草案)》^[5], 体温 $>38^{\circ}\text{C}$, 咳嗽、咳痰等加重, 气道内分泌物增加, 肺部听诊广泛湿啰音, 白细胞计数 $\geq 10 \times 10^9/\text{L}$, 中性粒细胞比例较入院时增加明显, 肺部 X 线片示肺炎表现, 痰标本细菌培养阳性可见病原菌; ③年龄 ≥ 60 岁; ④纳入患者家属知晓研究目的并签署同意书。排除标准: ①入组前 1 个月服用抗生素、免疫抑制剂、糖皮质激素等药物者; ②合并支气管哮喘、支气管扩张、肺结核等其他呼吸系统疾病者; ③合并心脏、肝脏、肾脏功能不全者; ④合并恶病质者; ⑤合并胃炎、类风湿性关节炎等影响血清 IL-17 表达或其他感染性疾病影响 PCT 表达者; ⑥不能配合研究中途退出者。本研究经首都医科大学附属北京康复医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

收集基线资料, 包括性别、年龄、病程、吸烟

史、基础疾病、PCT 及 IL-17 等。实验室指标检测, 采集入院次日空腹肘静脉血 4 mL, 离心半径为 15 cm, 3 000 r/min 离心 10 min (美国贝克曼公司提供的 TG16-WS 型离心机), 取血清。胶体金免疫法检测血清 PCT [LEPU Quant 800 Analyzer 及其配套试剂 (北京乐普医疗科技有限责任公司)] 水平, 双抗夹心酶联免疫吸附法检测血清 IL-17 (试剂盒购自南昌长城生物科技有限公司) 水平。

纳入对象均进行 6 个月的有效随访, 随访日期截至 2022 年 11 月 30 日, 随访成功率为 100%, 记录患者生存情况。

1.3 统计学方法

采用 SPSS24.0 统计学软件进行数据分析。计量资料经 Shapiro-Wilk 正态性检验, 服从正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验; 采用多因素 logistic 回归方程对伴肺部感染的老年重症 COPD 患者预后的影响因素进行分析; 绘制 ROC 曲线, 分析指标的预测效能; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 伴肺部感染的老年重症 COPD 患者预后情况

随访结束时, 存活 80 例 (存活组), 存活率为 66.67% (80/120), 死亡 40 例 (死亡组), 死亡率为 33.33% (40/120)。

2.2 两组基线资料和实验室指标比较

死亡组和存活组的性别、年龄、合并各类基础疾病、吸烟史比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 死亡组 COPD 病程及肺部感染病程长于存活组, 血清 IL-17、PCT 水平高于存活组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.3 伴肺部感染的老年重症 COPD 患者预后的多因素 logistic 回归分析

将伴肺部感染的老年重症 COPD 患者的血清 IL-17、PCT 及 COPD 病程、肺部感染病程分别作为自变量 (连续型变量), 预后情况作为因变量, 进行多因素 logistic 回归分析, 结果显示: 血清 IL-17、PCT 是伴肺部感染的老年重症 COPD 患者死亡的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.4 血清 IL-17、PCT 水平对伴肺部感染的老年重症 COPD 患者预后的预测效能

血清 IL-17、PCT 预测伴肺部感染的老年重症 COPD 患者死亡的 ROC 曲线下面积均 >0.90 , 具有较高的预测价值, 见表 3、图 1。

表 1 两组基线资料和实验室指标比较

Tab. 1 Comparison of baseline data and laboratory indicators between two groups

因素	死亡组(40 例)	存活组(80 例)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]			1.313	0.252
男	14(35.00)	20(25.00)		
女	26(65.00)	60(75.00)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	71.25 \pm 2.15	72.05 \pm 2.32	1.824	0.071
合并基础病[例(%)]				
糖尿病	12(30.00)	18(22.50)	0.800	0.371
高血压	25(62.50)	45(56.25)	0.429	0.513
高脂血症	10(25.00)	15(18.75)	0.632	0.427
吸烟史[例(%)]			1.250	0.264
是	25(62.50)	58(72.50)		
否	15(37.50)	22(27.50)		
COPD 病程($\bar{x} \pm s$, 年)	3.15 \pm 0.42	2.21 \pm 0.31	13.861	<0.001
肺部感染病程($\bar{x} \pm s$, 月)	2.02 \pm 0.20	1.45 \pm 0.18	15.753	<0.001
血清 IL-17($\bar{x} \pm s$, ng/L)	385.45 \pm 25.12	225.45 \pm 12.65	46.502	<0.001
血清 PCT($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	5.95 \pm 0.85	4.01 \pm 0.45	16.373	<0.001

表 2 伴肺部感染的老年重症 COPD 患者预后的多因素 logistic 回归分析

Tab. 2 Multivariate logistic regression analysis of prognosis in elderly severe COPD patients with pulmonary infection

变量	β	SE	Wald χ^2	P 值	OR	95% CI
常量	-40.340	15.259	6.989	0.008	0.000	-
COPD 病程	0.942	0.629	2.243	0.134	2.566	0.748 ~ 8.806
肺部感染病程	1.837	1.084	2.868	0.090	6.275	0.749 ~ 52.564
血清 IL-17	0.057	0.020	7.872	0.005	1.059	1.017 ~ 1.102
血清 PCT	4.963	2.135	5.403	0.020	143.077	2.178 ~ 9400.240

表 3 血清 IL-17、PCT 表达对伴肺部感染的老年重症 COPD 患者预后的预测效能

Tab. 3 Predictive efficacy of serum IL-17 and PCT expression on prognosis in elderly severe COPD patients with pulmonary infection

指标	曲线下面积	95% CI	标准误	P 值	cut-off 值	灵敏度	特异度	约登指数
血清 IL-17 (ng/L)	0.979	0.952 ~ 1.000	0.014	<0.001	232.325	0.975	0.775	0.750
血清 PCT (ng/mL)	0.951	0.899 ~ 1.000	0.026	<0.001	3.585	0.975	0.825	0.800

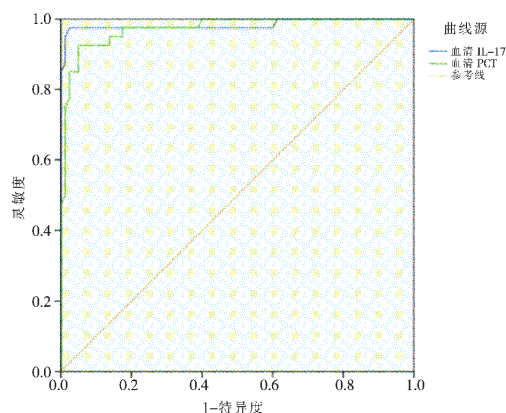


图 1 ROC 曲线图

Fig. 1 ROC curve

3 讨论

COPD 主要病灶累及中央、外周气道、肺间质、肺血管在内的肺结构组织。老年重症 COPD 患者合并肺部感染后, 随着炎症反应影响扩大, 日益加重的肺泡损坏、气道重塑导致肺泡面积缩减, 再加上血管病变引起血管狭窄、血供减少, 肺功能受损逐渐加重, 导致病情严重, 而逐渐加重的病情又损害机体肺功能, 形成负反馈恶性循环, 肺组织释放大量的炎症介质, 气道纤毛运动削弱, 自洁能力下降, 大量分泌物凝集, 堵塞气道, 最终导致肺功能出现不可逆性损伤, 增加患者呼吸衰竭发生的风险, 甚至出现死亡^[6-7]。本研究显示, 纳入 120 例伴肺部感染的老年重症 COPD 患者, 随访结束时存活 80 例, 死亡 40 例, 可见伴肺部感染的老年重症

COPD 患者死亡风险较高。故针对伴肺部感染的重症老年 COPD 患者, 找寻可促进患者良性预后的切入点靶点尤为关键。

炎症是导致老年重症 COPD 患者病情进展的重要因素, 尤其是细菌感染诱发的炎症, 炎症的出现直接引起呼吸道表层上皮炎症细胞浸润, 黏液分泌腺体增大、杯状细胞量增多, 黏液分泌量也随之明显增加; 再者诸多炎症细胞增加, 如巨噬细胞、中性粒细胞等, 直接加重炎症程度, 导致肺部感染加重, 肺部感染的反复发作也是引起气道壁损伤、修复过程反复的因素, 最终加重炎症发展, 引起不良预后^[8-9]。PCT 可由甲状腺滤泡旁细胞与肺的神经内分泌细胞产生、释放, 在健康状态下 PCT 呈低表达, PCT 的刺激物主要是细菌及其产物, 涵盖肿瘤坏死因子、内毒素等在内的促炎因子, 在机体炎症评估方面其价值优于传统炎症细胞^[10]。血清 IL-17 属于促炎因子, 是 T 细胞诱导炎症启动的早期因子之一, 可促进 IL-6 快速生成, 继而影响呼吸道纤维结缔组织的重构与平滑肌增生, 此外 IL-17 还可通过诱导趋化因子, 促进中性粒细胞的活化与累积^[11]。健康状态下, IL-17 主要分布在细胞表面, 当外源性抗原刺激发生时, 启动诱导 IL-17 分泌的信号通路, 生成大量 IL-17, 加速炎症因子 IL-8、IL-6 等的生成及 T 细胞增殖、B 细胞活化, 诱发并加重特异性免疫反应^[12]。本研究显示, 死亡组血清 IL-17、PCT 水平较存活组高, 提示血清 IL-17、PCT 高表达可能是导致伴肺部感染的老年重症 COPD 患者死亡风险增加的相关因素。

为明确血清 IL-17、PCT 水平与伴肺部感染的老年重症 COPD 患者预后之间的关系, 经多因素 logistic 回归分析, 显示血清 IL-17、PCT 水平是此类患者死亡的独立危险因素; 后经 ROC 曲线分析, 显示血清 IL-17、PCT 水平在预测此类患者死亡的曲线下面积均 >0.90, 进一步证实血清 IL-17、PCT 在预测伴肺部感染的老年重症 COPD 患者预后方面具有较高的价值。对此进行分析, 原因在于: ①肺部感染作为刺激源导致大量 PCT 分泌、释放、入血, 引起外周血中 PCT 短时间大幅度增加; 诸多炎症因子阻断了 PCT 降解通路, 是引起外周血中 PCT 高表达的又一因素^[13-14]。②血清 IL-17 高表达导致 Th17/Treg 失衡, 强化中性粒细胞趋化作用, 促进胶原蛋白聚集, 阻碍细胞外基质分解, 加速成纤维细胞增殖, 出现级联放大反应, 诱发肺组织局部、全身炎症反应, 加重肺部感染程度, 形成恶性循环, 造成不良预后^[15-16]。但因本研究样本数量少, 且仅选取单一时间点的血清指标进行分析, 结论可信度还需开展大样本的多中心研

究加以验证。

参考文献

- [1] Jiang YL, Fei J, Cao P, et al. Serum cadmium positively correlates with inflammatory cytokines in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Environ Toxicol*, 2022, 37 (1): 151-160.
- [2] D'Anna SE, Maniscalco M, Cappello F, et al. Bacterial and viral infections and related inflammatory responses in chronic obstructive pulmonary disease [J]. 2021, 53 (1): 135-150.
- [3] 李尚茹, 罗璐玲, 刘礼银, 等. COPD 急性加重期患者治疗前后血清 8-OHdG、CRP 及 PCT 水平的变化和意义 [J]. *贵州医科大学学报*, 2021, 46 (7): 857-862.
Li SR, Luo LL, Liu LY, et al. The changes and significance of serum 8-OHdG, CRP, and PCT levels in patients with acute exacerbation of COPD before and after treatment [J]. *J Guizhou Med Univ*, 2021, 46 (7): 857-862.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 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.
The Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group of the Respiratory Branch of the Chinese Medical Association, the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Working Committee of the Respiratory Branch of the Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease (revised version 2021) [J]. *Chin J Tubercul Respir Dis*, 2021, 44 (3): 170-205.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会. 医院获得性肺炎诊断和治疗指南 (草案) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 1999, 22 (4): 201.
Respiratory Branch of the Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment guidelines for hospital acquired pneumonia (draft) [J]. *Chin J Tubercul Respir Dis*, 1999, 22 (4): 201.
- [6] Agusti A, Faner R. Chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis [J]. *Clin Chest Med*, 2020, 41 (3): 307-314.
- [7] 陈惠. C 反应蛋白及降钙素原与老年哮喘合并社区获得性肺炎的相关性及其特异性诊断价值 [J]. *国际老年医学杂志*, 2022, 43 (3): 284-287.
Chen H. Serum C-reactive protein and procalcitonin in older patients with asthma complicated with community-acquired pneumonia and their diagnostic specificity [J]. *Int J Geriatr*, 2022, 43 (3): 284-287.
- [8] 朱伟伟, 于刚刚, 徐波. 慢性阻塞性肺疾病相关性炎症标志物的研究进展 [J]. *心肺血管病杂志*,

- 2021, (3): 294-297.
- Zhu WW, Yu G, Xu B. Research progress on inflammatory markers associated with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Cardiopul Vascul Dis*, 2021, (3): 294-297.
- [9] 曹晓明, 马志益, 梁荣章, 等. 慢性阻塞性肺疾病中血栓和炎症标志物的表达及相关性 [J]. *国际呼吸杂志*, 2021, 41 (19): 1476-1481.
- Cao XM, Ma ZY, Liang RZ, et al. Expression and correlation of thrombosis and inflammation markers in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Respir*, 2021, 41 (19): 1476-1481.
- [10] 杨茜, 高梦琦, 周彤, 等. 血清 N 端脑钠肽前体、D-二聚体、降钙素原和 C 反应蛋白水平联合检测对慢性阻塞性肺疾病并发肺部感染患者诊断效能分析 [J]. *实用医院临床杂志*, 2022, 19 (2): 144-147.
- Yang Q, Gao MQ, Zhou T, et al. Analysis of the diagnostic efficacy of combined detection of levels of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide, D-dimer, procalcitonin and C-reactive protein in patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary infection [J]. *Pract J Clin Med*, 2022, 19 (2): 144-147.
- [11] 李雪梅, 聂晓红. 老年慢性阻塞性肺疾病伴肺部感染患者血清白细胞介素 17、胆碱酯酶及和肽素的临床价值探讨 [J]. *实用医院临床杂志*, 2021, 18 (3): 71-74.
- Li XM, Nie XH. The clinical value of interleukin 17, cholinesterase and copeptin in elderly patients with COPD and pulmonary infections [J]. *Pract J Clin Med*, 2021, 18 (3): 71-74.
- [12] 郑家群, 黄建, 刘庆, 等. 血清 IL-17、TLR4 对慢阻肺患者肺部感染的预测价值及相关性分析 [J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26 (10): 1456-1459.
- Zheng JQ, Huang J, Liu Q, et al. The predictive value and correlation of serum IL-17 and TLR4 for pulmonary infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chin J Lab Diagn*, 2022, 26 (10): 1456-1459.
- [13] 于菲, 侯玮, 孙娟, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并肺部感染患者血浆 C3、C4、PCT、免疫球蛋白水平的变化及易感因素分析 [J]. *海南医学*, 2022, 33 (19): 2452-2455.
- Yu F, Hou W, Sun J, et al. Changes in levels of plasma C3, C4, procalcitonin, and immunoglobulins in patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary infection and analysis of predisposing factors [J]. *Hainan Med J*, 2022, 33 (19): 2452-2455.
- [14] 唐燕玉, 冯小玲, 冯艳, 等. 老年 COPD 合并肺部感染患者肠道菌群分布及其与血清 IL-6、SAA、PCT 的相关性 [J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26 (6): 816-819.
- Tang YY, Feng XL, Feng Y, et al. Distribution of intestinal flora in elderly patients with COPD and pulmonary infection and its correlation with serum IL-6, SAA and PCT [J]. *Chin J Lab Diagn*, 2022, 26 (6): 816-819.
- [15] 周燕, 卢保强, 黄玉龙, 等. TLR7 多态性及血清 TLR7/IL-23/IL-17 变化与 COPD 合并肺部感染的关联 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32 (4): 506-510.
- Zhou Y, Lu BQ, Huang YL, et al. Association between TLR7 polymorphism, variation levels of serum TLR7/IL-23/IL-17 and pulmonary infection in COPD patients [J]. *Chin J Nosocomiol*, 2022, 32 (4): 506-510.
- [16] 陈志勇, 罗世林, 张健, 等. 慢阻肺患者血清 IL-17、IL-27 和 IL-33 水平表达及与不同临床分期 FeNO 和肺功能的相关性研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36 (4): 152-155, 166.
- Chen ZY, Luo SL, Zhang J, et al. Expression of serum IL-17, IL-27 and IL-33 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its correlation with FeNO and lung function in different clinical stages [J]. *J Mod Laborat Med*, 2021, 36 (4): 152-155, 166.

(2023-06-29 收稿)