

血清 PCT、IL-6、CRP 在慢性阻塞性肺疾病急性加重期中的临床意义

吴兆艳 杨 刚 李业山

(芜湖市第二人民医院 呼吸内科 安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的: 探讨慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD) 患者血清降钙素原(PCT) 、白细胞介素-6(IL-6) 、C 反应蛋白(CRP) 表达水平及临床意义。方法: 连续选取 AECOPD 患者 66 例为研究对象 根据结局指标分为死亡组与存活组; 比较两组患者入选 24 h 内血清 PCT、IL-6、CRP 水平差异。结果: 66 例 AECOPD 患者中 死亡 45 例 病死率 68.2%; 与存活组比较 ,AECOPD 死亡组患者 PCT、IL-6、CRP 水平均升高($P < 0.05$); PCT、IL-6、CRP 水平预测 AECOPD 患者死亡风险的灵敏度和特异度均较高 其中以 PCT 最高 ,AUC ROC 最大 ,为 0.855(95% CI 0.749~0.961) 。结论: AECOPD 患者炎性指标高 死亡患者血清 PCT、IL-6、CRP 明显升高 结合临床特征和实验室相关指标如动脉血气分析可作为 AECOPD 患者病情严重度的参考指标。

【关键词】慢性阻塞性肺疾病; 急性加重期; 血清降钙素原; 白细胞介素-6; C 反应蛋白

【中图分类号】R 563.9; R 446.11 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2018.05.018

Clinical significance of serum PCT ,IL-6 and CRP in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

WU Zhaoyan ,YANG Gang ,LI Yeshan

Department of Respiratory Medicine ,Wuhu No.2 People's Hospital ,Wuhu 241000 ,China

【Abstract】Objective: To investigate the expression and clinical significance of serum procalcitonin(PCT) ,interleukin-6(IL-6) and C-reactive protein (CRP) levels in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(AECOPD) . **Methods:** Sixty-six consecutive patients with AECOPD were enrolled in this study ,and divided into death group and survival group by the clinical outcomes. Serum PCT ,IL-6 and CRP levels within 24 h

收稿日期: 2018-02-02

作者简介: 吴兆艳(1978-) ,女, 主治医师 (电话) 18055317685 (电子信箱) 979111923@qq.com。

LC 术后一旦确诊胆管结石残留 ,应及时处理 ,经保守治疗无效者需手术治疗。手术方式可选择 EST ,亦可采用腹腔镜下或开腹胆道探查取石术。本组资料中 5 例保守治疗有效 ,15 例行 EST ,11 例行胆总管探查术 ,6 例胆总管残余结石者行腹腔镜下胆囊管切除术。因此 ,LC 术后胆管结石残留的处理 ,应综合胆管扩张程度、结石残留的位置和数量以及术者水平、医院的条件等 ,采取胆总管探查(腹腔镜或开腹) 、EST 等个体化治疗措施 ,尽量避免给患者造成更大的伤害。

【参考文献】

[1] 陈训如,田伏洲,黄大熔.微创胆道外科手术学[M].北京:军事医学科学出版社,2000: 211-212.

[2] 冉瑞图.关于肝胆管残余结石的几点看法[J].中国实用外科杂志,2000,20(9) : 517-518.

[3] HERVE J, SIMONES CH, SMETS D *et al.* Laparoscopic cholecystectomy; a retrospective 10-year study [J]. Hepatogastroenterology , 2007 ,54(77) : 1326-1330.

[4] SHAPEY IM, JAUNOO SS, ARACHCHILAGE KM *et al.* Biliary tract imaging for retained calculi after laparoscopic cholecystectomy: is risk stratification useful [J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2012, 22(5) : 459-462.

[5] 杨晓军,高鹏,司若滢,等.常规/选择性胆道造影在腹腔镜胆囊切除术中的应用研究[J].中国普外基础与临床杂志,2012,19(10) : 1105-1109.

[6] 崔宏力,周长宇,刘建东,等.腹腔镜胆囊切除术后胆总管残余结石的危险因素分析[J].国际外科学杂志,2014,41(11) : 758-762.

[7] 周照,朱剑飞,吴建波,等.不保留胆囊管的腹腔镜胆囊切除术[J].中国微创外科杂志,2017,17(4) : 337-339.

[8] 刘芳,许间峰,刘合春,等.腹腔镜胆囊切除术后经胆管胆道造影的临床意义[J].腹部外科,2014,27(3) : 226-229.

were compared between the two groups. **Results:** Forty-five deaths(68.2%) occurred in the 66 patients with AECOPD. PCT ,IL-6 and CRP levels were higher in the death group than in the survival group($P<0.05$) and had higher sensitivity and specificity for predicting the death of AECOPD patients. Of the three indicators ,PCT level was the best predictor ,with AUC ROC being 0.855(95%CI 0.749–0.961) . **Conclusion:** Inflammatory index can be higher in patients with AECOPD. And the death have elevated serum levels of PCT ,IL-6 and CRP. The severity of COPD may be estimated based on the clinical pictures and laboratory findings such as PaCO₂.

【Key words】 chronic obstructive pulmonary disease; acute exacerbation; PCT; IL-6; CRP

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease ,COPD) 致残率和病死率很高 ,全球 40 岁以上发病率已高达 9%~10%^[1]。慢性阻塞性肺疾病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease ,AECOPD) 是 COPD 患者疾病过程中常见的现象 ,影响患者长期预后且与院内病死率增加相关^[2]。呼吸道感染是 AECOPD 的主要原因^[3] ,其发病机制与炎症细胞激活、浸润并释放炎症因子引起非特异性气道炎症有关 ,AECOPD 相关的炎症因子包括降钙素原(procalcitonin ,PCT) 、白细胞介素-6(interleukin-6 ,IL-6) 、C 反应蛋白(C-reactive protein ,CRP) 等^[4]。有研究显示 AECOPD 患者血清 CRP 和 PCT 含量与机体炎症反应程度呈正相关 ,AECOPD 严重感染常导致患者死亡^[5]。本研究旨在比较 AECOPD 患者死亡组与存活组血清 PCT、IL-6、CRP 表达水平的差异 ,结合临床病情、血气分析、并发症等 ,进一步分析其在 AECOPD 患者病情严重程度中的预测作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续选取 2015 年 1 月~2017 年 11 月我院收治的 AECOPD 患者为研究对象 ,纳入标准: 患者均符合中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版) 》的诊断标准^[6]; 患者的症状和体征均符合急性加重期标准。排除标准: 有肺部手术史患者; 合并支气管扩张、肺气肿、肺脓肿等肺部疾病患者; 严重的心、脑、肝、肾疾病患者; 近期使用大剂量糖皮质激素及抗生素治疗的患者; 慢性炎症性疾病和自身免疫系统疾病患者。本研究经医院伦理委员会审核批准 ,患者及家属签署知情同意书。最终纳入 AECOPD 患者 66 例 ,其中 45 例患者死亡 ,21 例患者存活。两组性别比较差异无统计学意义 ,总体年龄比较差异有统计学意义($P<0.001$) ,进一步分层发现 ,年龄 ≥ 80 岁两组比较差异无统计学意义($P>0.05$) ,而年龄 <80 岁两组比较差异有统计学意义($P<0.05$) 。见表 1。

表 1 两组临床资料比较

项目	死亡组(n=45)	存活组(n=21)	χ^2/t	P
性别(男/女)	37/8	15/6	0.457	0.499
年龄/岁	82.93±6.98	71.95±9.53	5.284	0.000
≥ 80	85.74±4.60	84.80±2.05	0.448	0.657
<80	73.10±4.43	67.94±6.91	2.099	0.047

1.2 治疗方法 对于 AECOPD 患者临床上治疗主要为针对病因治疗 ,明确 COPD 急性加重的各项诱因 ,如诱因为感染诱发则加强抗感染治疗等。其次为对症支持治疗 ,基础疾病控制及营养支持治疗。

1.3 检测方法 AECOPD 患者入组后 24 h 内抽取空腹静脉血 4 mL ,常规行高速分离后取血清-20℃ 冷藏 ,并于取样后 12 h 内完成相关检测 ,采用罗氏(德国) 全自动化学发光免疫分析仪酶联免疫吸附法(ELISA) ,血清 PCT、IL-6、CRP 采用日本 OLYMPUS 公司 AU2700 全自动生化分析仪进行检测。PCT 的参考范围取 0~0.046 ng/L ,CRP 参考范围取 0~8 mg/L ,IL-6 参考值 0~5000 mg/L。操作严格按照仪器和试剂盒说明书的要求进行。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件对数据进行处理。计量资料比较采用 t 检验和秩和检验 ,计数资料组间比较采用 χ^2 检验; 并采用受试者操作特征曲线分析 AECOPD 患者早期血清 PCT、IL-6、CRP 水平对死亡风险的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AECOPD 患者死亡组与存活组的血清 PCT、IL-6、CRP 水平总体比较 死亡组患者早期血清 PCT、IL-6、CRP 水平均较存活组升高($P<0.05$)。在并发症方面 ,死亡组 32 例并发肺源性心脏病 ,7 例并发肺部感染 ,31 例伴有 II 型呼吸衰竭 ,11 例存在二氧化碳潴留。存活组仅 4 例并发肺源性心脏病 ,无肺部感染; 1 例伴有 II 型呼吸衰竭 ,9 例出现二氧化碳潴留。死亡组肺源性心脏病及 II 型呼吸衰竭并发症发生率高于存活组($P<0.05$) ;死亡组和存活组肺部

感染和二氧化碳潴留并发症发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 2.198, P = 0.138; \chi^2 = 2.298, P = 0.130$)。见表 2。

表 2 AECOPD 患者两组 PCT、IL-6、CRP 水平及并发症比较 [M(P25 ,P75)]

项目	PCT/(ng/L)	IL-6/(mg/L)	CRP/(mg/L)	肺源性心脏病	呼吸衰竭(II 型)
死亡组(n=45)	2.22(1.33 ,4.09)	73.50(31.05 ,160.20)	113.00(80.50 ,148.50)	32	31
存活组(n=21)	0.04(0.03 ,0.06)	1.50(1.50 ,5.15)	8.14(3.25 ,19.80)	4	1
z/χ^2	6.505	6.334	6.395	15.654	23.574
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 不同年龄 AECOPD 血清 PCT、IL-6、CRP 水平比较 结果显示 ,不同年龄水平的 AECOPD 患者血清 PCT、IL-6、CRP 水平死亡组均较存活组升高($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 AECOPD 患者血清 PCT、IL-6、CRP 水平对死亡风险的预测价值 结果显示 ,AECOPD 患者血清 PCT 的 AUC ROC 最大 ,为 0.855(95% CI 0.749 ~ 0.961)。见表 4。

表 3 不同年龄段 AECOPD 患者两组血清 PCT、IL-6、CRP 水平比较 [M(P25 ,P75)]

年龄	分组	PCT/(ng/L)	IL-6/(mg/L)	CRP/(mg/L)
≥80 岁	死亡组(n=35)	2.22(1.39 ,4.12)	62.5(30.6 ,171.9)	114.00(78.00 ,151.00)
	存活组(n=5)	0.05(0.04 ,0.09)	6.00(1.50 ,11.50)	16.10(6.70 ,43.00)
	z	3.578	3.518	3.374
	P	0.000	0.000	0.001
<80 岁	死亡组(n=10)	2.49(1.12 ,3.80)	88.30(50.55 ,133.28)	111.00(81.00 ,125.25)
	存活组(n=16)	0.03(0.02 ,0.06)	1.50(1.50 ,3.00)	7.06(3.23 ,17.08)
	z	4.219	4.198	4.217
	P	0.000	0.000	0.000

表 4 AECOPD 患者血清 PCT、IL-6、CRP 水平对死亡风险的预测价值

变量	界值	灵敏度	特异度	AUC ROC	AUC 95% CI	P
PCT	0.16 ng/L	0.889(40/45)	0.714(15/21)	0.855	[0.741 ,0.961]	0.000
IL-6	12.05 mg/L	0.711(32/45)	0.619(13/21)	0.798	[0.711 ,0.619]	0.000
CRP	17.05 mg/L	0.867(39/45)	0.571(12/21)	0.823	[0.867 ,0.571]	0.000

3 讨论

随着环境污染的加剧 ,COPD 的发病率呈逐年上升趋势 ,截至 2015 年 ,COPD 影响全球约 1.745 亿 (2.4%) 人口 ,在 2015 年 ,COPD 造成 320 万人死亡^[7]。这些死亡中 90% 以上发生在发展中国家 ,且预计死亡人数将进一步增加^[8]。年龄和吸烟是 COPD 和其他疾病的常见危险因素 ,常导致 COPD 患者表现出多种并存的合并症^[9]。本研究显示 ,AECOPD 患者总体年龄偏大 ,在年龄 ≥80 岁患者中的死亡风险更高 ,具体原因不详 ,值得临床更进一步探讨。

COPD 一旦形成 ,常反复发作 ,且其病情可随着急性加重次数的增加而加重 ,然而其长期预后的预

测具有挑战性。PCT 在正常代谢下 ,由甲状腺 C 细胞分泌产生 ,健康人血清中 PCT 含量极低 ,当机体受到炎症刺激尤其是在细菌感染/脓毒症状态下 ,PCT 可明显升高并释放入血^[10]。有研究显示 PCT 浓度与炎症程度呈正相关 ,动态监测 PCT 可预测全身炎症反应的预后^[11]。IL-6 是一种具有多种生物学效应的细胞因子 ,参与 COPD 患者全身炎症反应^[12]。CRP 是一种急性时相蛋白 ,CRP 在 COPD 中的作用主要与细菌感染密切相关 ,可作为判断 COPD 急性加重期患者下呼吸道感染辅助诊断指标^[13]。有研究显示 ,与 COPD 稳定期患者相比较 ,AECOPD 患者 IL-6 及 CRP 水平均明显升高^[14]。张艳平等^[15]发现 AECOPD 患者血清 CRP 与 PCT

联合检测对细菌感染的诊断和治疗敏感,且对 AECOPD 患者的预后评估较为准确。Grolimund 等^[16]也证实 PCT 水平在 AECOPD 患者病死率评估中具有重要的价值,PCT 水平每升高 1 μg/L,医院病死率增加 1.85 倍^[17]。我们的研究也同样显示 AECOPD 患者血清 PCT、IL-6、CRP 水平均升高,相对存活组死亡组患者升高,但与患者年龄大小无相关性。三者预测其死亡的灵敏度及特异度均较高,其中以 PCT 最高。本研究也发现死亡组患者常见合并有肺源性心脏病及 II 型呼吸衰竭,较存活组明显增高。结合患者临床资料发现 AECOPD 患者最常见的死亡原因为肺心病失代偿、II 型呼吸衰竭并发症。单纯的肺功能检查在 COPD 诊断中虽具有重要作用,但对于 AECOPD 患者可操作性较差,实施起来难度高,故本研究没有收集 AECOPD 患者肺功能,也是研究的不足之处^[18]。

目前最常见的多参数评分系统都具有一定的局限性,如 DOSE 指数并不能反映急性加重的严重程度,而 ADO 指数仅用于初步评估轻中度 COPD 患者,并不能预测患者的死亡风险^[19]。血清 PCT、IL-6、CRP 监测具有简便、快捷、操作性强、干扰性小等优点,联合监测 PCT、IL-6、CRP 对 COPD 疾病活动的判断及预后具有重要的临床价值^[20]。我们的研究显示,结合临床病情、血气分析、并发症等,PCT、IL-6、CRP 对 AECOPD 病情严重度的预测价值良好,可作为 AECOPD 病情及预后评估的生化标志物,为临床医师提供一定的参考价值。

【参考文献】

[1] RABE KF, HURD S, ANZUETO A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med* 2007, 176(6) : 532-555.

[2] 谈翠挽,肖贵华. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者死亡率影响因素研究[J]. *现代仪器与医疗* 2015 21(3) : 7-9.

[3] 张甜,王峰,李建生. 慢性阻塞性肺疾病急性加重的诱因及其防治对策[J]. *中医学报* 2011 26(3) : 275-278.

[4] 曹雯雯,顾玉海,杨阳,等. 血清 IL-6 及 IL-8 水平在中度海拔地区 COPD 的关系[J]. *临床肺科杂志* 2012, 17(9) : 1583-1584.

[5] 刘剑臻,杜秀芳. COPD 急性加重期患者血清 CRP 和 PCT 含量与全身炎症反应程度的相关性分析[J]. *海南医学院学报*, 2017 23(5) : 620-622.

[6] 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(2013 年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志* 2013 36(4) : 484-491.

[7] GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. *Lancet* 2016 388(10053) : 1545-1602.

[8] PAAP MC, BODE C, LENFERINK LI, et al. Identifying key domains of health-related quality of life for patients with chronic obstructive pulmonary disease: interviews with healthcare professionals [J]. *Qual Life Res* 2015 24(6) : 1351-1367.

[9] JAMES GD, DONALDSON GC, WEDZICHA JA, et al. Trends in management and outcomes of COPD patients in primary care, 2000-2009: a retrospective cohort study [J]. *NPJ Prim Care Respir Med* 2014 24(2) : 14015.

[10] MOYA F, NIETO A, R-CANDELA JL. Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor [J]. *Eur J Biochem* 1975 55(2) : 407-413.

[11] 黄伟平,江稳强,胡北,等. 降钙素原对全身炎症反应综合征患者病情预后的判断价值[J]. *中华危重病急救医学* 2012 24(5) : 294-297.

[12] MESQUIDA M, LESZCZYNSKA A, LLORENC V, et al. Interleukin-6 blockade in ocular inflammatory diseases [J]. *Clin Exp Immunol* 2014 176(3) : 301-309.

[13] 吴峰妹,黄建安. AECOPD 患者血清 PCT、CRP 变化及临床意义[J]. *国际呼吸杂志* 2014(8) : 581-584.

[14] 王惠欣. 慢性阻塞性肺疾病患者体内 IL-6 与超敏 C 反应蛋白水平及其与肺功能的相关性研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2017 38(12) : 1719-1721.

[15] 张艳平,周鹏婕. C-反应蛋白联合降钙素原对慢性阻塞性肺病急性加重期中细菌感染的诊疗价值[J]. *中南大学学报(医学版)* 2014 39(9) : 939-943.

[16] GROLIMUND E, KUTZ A, MARLOWE RJ, et al. Long-term Prognosis in COPD Exacerbation: Role of Biomarkers, Clinical Variables and Exacerbation Type [J]. *COPD* 2015 12(3) : 295-305.

[17] ERGAN B, SAHIN AA, TOPELI A. Serum Procalcitonin as a Biomarker for the Prediction of Bacterial Exacerbation and Mortality in Severe COPD Exacerbations Requiring Mechanical Ventilation [J]. *Respiration* 2016 91(4) : 316-324.

[18] 贾睿奕,张阳,苏艳娜,等. COPD 稳定期患者肺功能与 DOSE 指数及 CCQ 的相关性研究[J]. *重庆医学* 2016 45(4) : 462-464.

[19] 王赛,陈宪海. 复合指数评分系统在慢性阻塞性肺疾病中的应用价值[J]. *中华临床医师杂志(电子版)* 2014(13) : 2544-2547.

[20] TANRIVERDI H, ÖRNEK T, ERBOY F, et al. Comparison of diagnostic values of procalcitonin, C-reactive protein and blood neutrophil/lymphocyte ratio levels in predicting bacterial infection in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD [J]. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2015 127(19-20) : 1-8.