

• 临床研究 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.07.030

# 血清 CRP、PCT、IL-17 对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者急性发作的预测作用

杨国林<sup>1</sup>, 易何娟<sup>2</sup>

江西省抚州市立医院:1. 检验科;2. 病案室, 江西抚州 344000

**摘要:**目的 探讨血清 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞介素-17(IL-17)对慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期患者急性发作的预测作用。方法 回顾性选取 2021 年 3 月至 2022 年 7 月在该院接受治疗的 66 例 COPD 患者作为研究对象,根据出院后 1 年内急性发作次数进行分组,未频发组为急性发作次数 $\leq 1$ 次,频发组为急性发作次数 $> 1$ 次。收集患者临床资料,采用多因素 Logistic 回归分析 COPD 稳定期患者急性发作的独立影响因素,构建血清 CRP、PCT、IL-17 单独及联合检测对 COPD 稳定期患者急性发作的风险预测模型。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价该模型的预测效能。结果 未频发组 34 例(51.52%),频发组 32 例(48.48%)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,CRP( $OR = 1.218, 95\%CI: 1.087 \sim 1.364, P = 0.001$ )、PCT( $OR = 82.796, 95\%CI: 13.918 \sim 492.543, P < 0.001$ )、IL-17( $OR = 1.350, 95\%CI: 1.208 \sim 1.508, P < 0.001$ )为 COPD 稳定期患者急性发作的独立影响因素。在此基础上建立风险预测模型,模型公式:  $Logit(P) = -24.506 + 0.197 \times CRP + 4.416 \times PCT - 0.300 \times IL-17$ 。其曲线下面积为 0.932( $95\%CI: 0.897 \sim 0.967$ ),灵敏度为 0.849,特异度为 0.911,约登指数为 0.760。结论 血清 CRP、PCT、IL-17 是 COPD 稳定期患者急性发作的独立影响因素,3 项联合对 COPD 稳定期患者急性发作具有良好的预测效能,这可能与这些指标对患者气道感染、炎症及氧化应激水平的调节和反馈作用有关。

**关键词:** C 反应蛋白; 降钙素原; 白细胞介素-17; 慢性阻塞性肺疾病; 急性发作; 预测

中图分类号: R563.9

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)07-0999-04

## Predictive effect of serum CRP, PCT and IL-17 on acute attack in patients with stable stage of chronic obstructive pulmonary disease

YANG Guolin<sup>1</sup>, YI Hejuan<sup>2</sup>

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Medical Record Room, Fuzhou Municipal Hospital, Fuzhou, Jiangxi 344000, China

**Abstract: Objective** To explore the predictive effect of serum C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and interleukin-17 (IL-17) on acute attack in the patients with stable stage of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** Sixty-six patients with COPD treated in this hospital from March 2021 to July 2022 were retrospectively selected as the research subjects and grouped according to the number of acute attack within 1 year after discharge. The non-frequent group was the number of acute episodes  $\leq 1$  and the frequent group was the number of acute episodes  $> 1$ . The clinical data of the patients were collected, and the multivariate Logistic regression was used to analyze the independent influencing factors of acute attack in the patients with stable stage of COPD, and the risk prediction model of serum CRP, PCT and IL-17 alone and combined detection for acute attack in the patients with stable stage of COPD was constructed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive efficiency of the model. **Results** There were 34 cases (51.52%) in the non-frequent group and 32 cases (48.48%) in the frequent group. The multivariate Logistic regression analysis results showed that CRP ( $OR = 1.218, 95\%CI: 1.087 - 1.364, P = 0.001$ ), PCT ( $OR = 82.796, 95\%CI: 13.918 - 492.543, P < 0.001$ ) and IL-17 ( $OR = 1.350, 95\%CI: 1.208 - 1.508, P < 0.001$ ) were the independent influencing factors of acute attack in the patients with stable stage of COPD. On this basis, the risk prediction model was established. The model formula was  $Logit(P) = -24.506 + 0.197 \times CRP + 4.416 \times PCT - 0.300 \times IL-17$ . The area under the curve of the model was 0.932 ( $95\%CI: 0.897 - 0.967$ ), the sensitivity was 0.849, the specificity was 0.911, and the Youden index was 0.760. **Conclusion** Serum CRP, PCT and IL-17 are the independent influencing factors of acute attack in the patients with stable stage of COPD. The 3-item combination has a good predictive effect on acute attack in the patients with stable stage of COPD, which may be related to the regulation and feedback of these indicators on

airway infection, inflammation and oxidative stress levels in the patients.

**Key words:** C-reactive protein; procalcitonin; interleukin-17; chronic obstructive pulmonary disease; acute attack; predict

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以进行性气流受限为特征的慢性炎症性疾病,其主要病因为吸烟和环境污染<sup>[1]</sup>。虽然 COPD 患者稳定期症状较轻,但预防急性发作(也称为急性加重或急性加重事件)是其临床管理中的关键问题。急性发作会导致患者呼吸困难、咳嗽加剧、痰量增加等,患者症状的急剧恶化将严重影响其生活质量<sup>[2]</sup>。近年来,研究人员广泛关注血清学标志物在预测 COPD 急性发作中的作用。C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)以及白细胞介素-17(IL-17)作为炎症和免疫反应的生物标志物,已经在多种炎症性疾病中显示出了潜在的预测价值<sup>[3-4]</sup>。在 COPD 领域,研究人员也开始探索这些生物标志物在 COPD 稳定期患者中预测急性发作风险的潜力。目前其预测价值是否具有临床实用性,以及它们是否能够作为 COPD 急性发作风险评估的有力工具,仍需要更多的研究和深入的临床验证。本研究旨在探究血清 CRP、PCT、IL-17 预测 COPD 稳定期患者急性发作的效能,以期 COPD 的早期干预和管理提供更为准确的指导,从而改善患者的预后和生活质量。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 参照文献[5]对多因素分析样本量估算的方法,即样本量可取自变量数目的 5~10 倍,本研究最多同时纳入 12 个变量,因考虑到 10%~15%的失访率,故样本量最终确定为 66 例。回顾性选取 2021 年 3 月至 2022 年 7 月在本院接受治疗的 COPD 患者 66 例。根据患者出院后 1 年内急性发作频率进行分组,未频发组为急性发作次数≤1 次,频发组为急性发作次数>1 次。诊断标准:参照《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》<sup>[6]</sup>中相关诊断标准。纳入标准:符合诊断标准且经肺功能检查、胸部 CT 检查、血气分析等检查确诊;年龄≥18 岁;临床资料完整;患者精神状态正常。排除标准:出院后 1 年内随访脱落者;合并终末期肾病、慢性乙型肝炎等严

重疾病者;合并其他呼吸内科慢性疾病者。本研究经本院医学伦理委员会审核通过(伦理审批号:20210213)。

## 1.2 方法

**1.2.1 临床资料收集** 调取患者电子病历,收集患者相关的医疗信息,如年龄、性别、体质量指数(BMI)、吸烟史、病程、高血压史、糖尿病史、肺功能分级等。根据患者出院后 1 年内回访资料判断其急性发作次数。

**1.2.2 指标检测** 于治疗前后采集患者清晨空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 5 min,取上清液。CRP、PCT、IL-17 使用酶联免疫吸附试验试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)检测。使用希森美康(Sysmex)XE2100 血细胞分析仪测定血红蛋白(Hb)、中性粒细胞数、淋巴细胞数并计算中性粒细胞与淋巴细胞比例(NLR)。

**1.3 统计学处理** 数据分析使用 SPSS23.0 和 R 4.3.1 软件。计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验。采用多因素 Logistic 回归分析 COPD 患者急性发作的独立影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析指标的预测效能。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者一般资料比较** 本研究中未频发组 34 例,频发组 32 例。两组患者年龄、性别、BMI、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

**2.2 两组患者血清 CRP、PCT、IL-17、Hb 水平及 NLR 比较** 频发组血清 CRP、PCT、IL-17 水平及 NLR 均显著高于未频发组( $P < 0.05$ ),但两组 Hb 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 1 两组患者一般资料比较( $\bar{x} \pm s$  或  $n(\%)$ )

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	性别		BMI (kg/m <sup>2</sup> )	病程(年)	吸烟史	高血压史	肺功能分级	
			男	女					I~II级	III~IV级
未频发组	34	69.45±4.89	22(64.71)	12(35.29)	24.13±3.89	4.15±1.39	14(41.18)	11(32.35)	27(79.41)	7(20.59)
频发组	32	70.13±4.57	19(59.38)	13(40.62)	23.58±3.56	4.37±1.38	15(46.88)	12(37.50)	23(71.88)	9(28.12)
<i>t</i> / $\chi^2$		-0.583	0.199		0.598	-0.645	0.217	0.192		0.510
<i>P</i>		0.562	0.655		0.552	0.521	0.641	0.661		0.475

**2.3 COPD 稳定期患者急性发作影响因素的多因素 Logistic 回归分析** 以急性发作次数为因变量(急性发作次数≤1 次赋值为 0,急性发作次数>1 次赋值为

1),将表 2 中差异有统计学意义的指标作为自变量(以原值赋值)进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,CRP、PCT 及 IL-7 是 COPD 稳定期患者急性发

作的独立影响因素 ( $P < 0.05$ )。所建立的模型： $PCT - 0.300 \times IL-17$ 。见表 3。

$$\text{Logit}(P) = -24.506 + 0.197 \times \text{CRP} + 4.416 \times$$

表 2 两组患者血清 CRP、PCT、IL-17、Hb 水平及 NLR 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CRP(mg/L)	PCT( $\mu\text{g/L}$ )	IL-17(ng/L)	Hb(g/L)	NLR
未频发组	34	13.21 $\pm$ 4.13	0.92 $\pm$ 0.15	52.34 $\pm$ 5.62	131.91 $\pm$ 17.47	3.35 $\pm$ 0.97
频发组	32	16.79 $\pm$ 5.63	1.41 $\pm$ 0.53	59.87 $\pm$ 5.89	133.65 $\pm$ 16.48	4.02 $\pm$ 1.03
t		-2.958	-5.177	-5.315	-0.416	-2.722
P		0.004	<0.001	<0.001	0.683	0.015

表 3 COPD 稳定期患者急性发作影响因素的多因素 Logistic 回归分析

项目	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	OR 的 95%CI	
						下限	上限
CRP	0.197	0.058	11.606	0.001	1.218	1.087	1.364
PCT	4.416	0.910	23.563	<0.001	82.796	13.918	492.543
IL-17	0.300	0.057	28.139	<0.001	1.350	1.208	1.508
NLR	1.322	1.002	1.741	0.187	3.751	0.526	26.729

型。使用 SPSS23.0 软件绘制 COPD 稳定期患者急性发作风险联合预测模型的 ROC 曲线,评估该模型的预测效能及比较各指标的预测价值。结果显示, PCT 及 IL-17 预测 COPD 稳定期患者急性发作的曲线下面积(AUC)均>0.7,具有较好的预测效能。以约登指数最大值为预测模型的最佳临界值,该模型的约登指数为 0.760, AUC 为 0.932, 95%CI 为 0.897~0.967,灵敏度为 0.849,特异度为 0.911。见表 4、图 1。

## 2.4 模型的预测效能

2.3 中的公式为联合预测模

表 4 COPD 稳定期患者急性发作的预测模型中各变量的效能分析

项目	AUC	P	AUC 的 95%CI		约登指数	最佳截断值	灵敏度	特异度
			下限	上限				
CRP	0.674	<0.001	0.594	0.753	0.310	17.150 mg/L	0.488	0.822
PCT	0.812	<0.001	0.742	0.882	0.596	1.155 $\mu\text{g/L}$	0.674	0.922
IL-17	0.816	<0.001	0.755	0.877	0.500	55.960 ng/L	0.767	0.733
3 项联合	0.932	<0.001	0.897	0.967	0.760	0.549	0.849	0.911

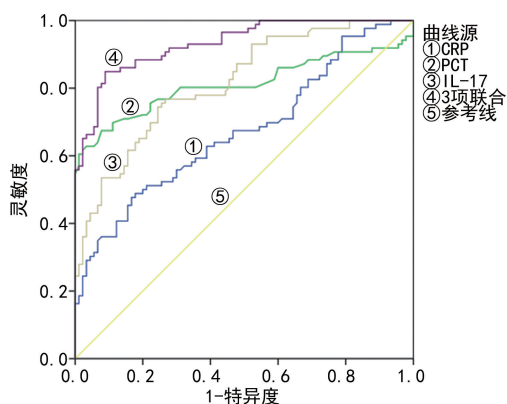


图 1 COPD 稳定期患者急性发作风险预测模型的 ROC 曲线

## 3 讨论

**3.1 研究背景** COPD 是一种进行性的肺部疾病, 主要症状包括呼吸困难、咳嗽和咳痰。急性发作不仅加重患者痛苦, 还增加了医疗费用<sup>[7-8]</sup>。近年的研究显示, 炎症生物标志物, 如 CRP、PCT 和 IL-17 在 COPD 急性发作中有重要作用<sup>[9-11]</sup>, 这些标志物可能有助于预测急性发作的风险, 但目前研究结论还不够

明确。深入研究有助于提供更准确的预测方法, 从而改善 COPD 患者的预后和生活质量。

**3.2 COPD 稳定期患者急性发作的独立影响因素** 本研究结果显示, CRP ( $OR = 1.218, 95\%CI: 1.087 \sim 1.364, P = 0.001$ )、PCT ( $OR = 82.796, 95\%CI: 13.918 \sim 492.543, P < 0.001$ )、IL-17 ( $OR = 1.350, 95\%CI: 1.208 \sim 1.508, P < 0.001$ ) 为 COPD 稳定期患者急性发作的独立影响因素。CRP 是有效的炎症反应标志物, 与患者体内的炎症水平和氧化应激反应息息相关。CRP 是一种急性期蛋白, 在机体发生感染、损伤或炎症刺激时迅速产生并释放到血液中。COPD 患者由于长期的炎症状态, 其体内 CRP 水平常处于升高状态。稳定期 COPD 患者血液中 CRP 水平升高可能与气道炎症的程度相关, 而急性发作往往伴随着气道炎症的急剧加重, 从而可能导致 CRP 水平进一步升高。同时当 COPD 患者急性发作时, 其体内的氧化应激反应程度也会大幅提高, 有研究显示这可能会通过核因子(NF)- $\kappa$ B 通路激活 CRP 基因并促进其生成<sup>[12-13]</sup>。同时 PCT 也被证实与患者

体内的炎症水平有关。炎症细胞和细胞因子的释放可以通过对 NF- $\kappa$ B 通路及甲状腺 C 细胞的影响刺激 PCT 的产生。在急性发作期间,炎症细胞的活化和细胞因子的释放可能导致 PCT 水平的上升,从而反映了气道炎症的严重程度<sup>[14]</sup>。此外,一些研究认为在 COPD 患者中,由于存在慢性的气道炎症,容易引发感染,尤其是急性发作时,PCT 水平升高可能是感染性疾病在急性发作中的集中反映<sup>[15]</sup>。IL-17 同样与患者的炎症水平有关,其是一种促炎性细胞因子,主要由特定的 T 细胞亚群——辅助性 T 细胞(Th)17 等分泌。在 COPD 急性发作期,炎症反应加剧,Th17 和 IL-17 的活性可能进一步增强,导致气道炎症的恶化<sup>[16-17]</sup>。因此,IL-17 水平的升高可能反映了急性发作时炎症反应的加剧,从而对急性发作的预测具有一定的意义。

**3.3 COPD 稳定期患者急性发作风险预警模型的预测效果** CHEN 等<sup>[18]</sup> 研究报道,AUC 为 0.5~0.7、>0.7~0.9 和 >0.9 时,分别判断为预测效果较低、中等和极好。本研究建立的早期风险预测模型的 AUC 是 0.932,95%CI:0.897~0.967,灵敏度和特异度分别为 0.849 和 0.911,说明模型的总体预测效果好,该模型能较好地预测 COPD 稳定期患者的急性发作风险。

综上所述,本研究通过多因素 Logistic 回归分析,发现 CRP、PCT 及 IL-17 是 COPD 稳定期患者急性发作的独立影响因素,所建立的模型显示三者联合对 COPD 稳定期患者急性发作具有较高的预测效能。这可能与 COPD 稳定期患者急性发作时的炎症和氧化应激水平加剧有关。然而本研究局限于样本量较少且为单中心研究,有待进一步开展多中心、大样本量的研究来提高研究的可信度,明确 CRP、PCT 及 IL-17 对 COPD 稳定期患者急性发作的预测效能及具体影响机制。

## 参考文献

- [1] 杨燕,徐静娟,韩英,等. 氧气与空气雾化对无创通气治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重患者的效果比较[J]. 护理学杂志,2023,38(14):49-53.
- [2] 唐小波,宋霜,周胃雯,等. 外周血 NLR、Fib 对老年慢性阻塞性肺疾病稳定期患者急性发作的预测价值[J]. 中国老年学杂志,2023,43(15):3670-3673.
- [3] 李建英,刘远程,潘杨. 8-异前列腺素 F<sub>2</sub> $\alpha$  和白细胞介素-17 预测慢性阻塞性肺疾病稳定期患者急性发作的作用[J]. 医学研究生学报,2022,35(8):863-867.
- [4] 张胜睿,杨栋梁,匡智明,等. 重症慢性阻塞性肺疾病急性发作期患者血清 D-二聚体、超敏 C 反应蛋白及降钙素原表达及其临床意义[J]. 中国老年学杂志,2019,39(5):1084-1086.
- [5] 俞蕙,朱启镛. 临床流行病学与常用科研设计简介[J]. 中华儿科杂志,1999,50(9):61-62.
- [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):255-264.
- [7] 陈佳,柏娟. 慢性阻塞性肺疾病患者体力活动水平与并发症患病关系[J]. 中国公共卫生,2021,37(11):1687-1690.
- [8] 樊长征,苗青,樊茂蓉,等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期中医临床实践指南(征求意见稿)[J]. 中国中药杂志,2020,45(22):5309-5322.
- [9] ŞAHİN F, KOŞAR A F, ASLAN A F, et al. Serum biomarkers in patients with stable and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a comparative study[J]. J Med Biochem, 2019, 38(4):503-511.
- [10] RITZMANN F, LUNDING L P, BALS R, et al. IL-17 cytokines and chronic lung diseases[J]. Cells, 2022, 11(14):2132.
- [11] PANDEY S, GARG R, KANT S, et al. Serum procalcitonin levels in chronic obstructive pulmonary disease patients in North Indian population [J]. Ann Afr Med, 2019, 18(2):103-107.
- [12] SNEH A, PAWAN T, RANDEEP G, et al. Acute phase proteins as predictors of survival in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation [J]. J Chronic Obstruc Pulmon Dis, 2020, 17(1):22-28.
- [13] DONG Y, ZHOU X C, ZHANG Y, et al. Application value of blood heparin-binding protein in the diagnosis of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Contrast Media Mol Imaging, 2021, 2021:3800211.
- [14] GONG C, YANG Y, CHEN M L, et al. Effect of procalcitonin on the prognosis of patients with COPD[J]. Biomed Rep, 2020, 12(6):313-318.
- [15] 卢秀英,程新欣,李玉琦. 痰热清注射液联合左氧氟沙星治疗慢性阻塞性肺疾病急性发作合并肺炎效果及对肺炎严重程度、IL-6、PCT、SAA 水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(5):1673-7717.
- [16] VELLA G, RITZMANN F, WOLF L, et al. IL-17C contributes to NTHi-induced inflammation and lung damage in experimental COPD and is present in sputum during acute exacerbations[J]. PLoS One, 2021, 16(1):e0243484.
- [17] WANG C Y, FENG D, DONG S F, et al. Dysregulated circulating microRNA-126 in chronic obstructive pulmonary disease: linkage with acute exacerbation risk, severity degree, and inflammatory cytokines[J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(3):e24204.
- [18] CHEN Y, DU H, WEI B H, et al. Development and validation of risk-stratification delirium prediction model for critically ill patients: a prospective, observational, single-center study[J]. Medicine (Madr), 2017, 96(29):e7543.