

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.23.019

COPD 患者血清 IL-6、CRP、血浆 NT-proBNP 与肺功能的相关性及其对病情的预测价值

杨文漪,王金湖[△],曹季军,许爱萍,李 勇

太仓市第一人民医院检验科,江苏苏州 215400

摘 要:目的 分析慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期患者血清白细胞介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)及血浆氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)与肺功能的相关性及其对病情的预测价值。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月 98 例该院收治的 COPD 患者,根据患者的病情程度分为稳定期组(50 例)和急性加重期组(48 例),并根据患者的预后情况将稳定期组患者分为预后良好组(27 例)和预后不良组(23 例)。各组血清 IL-6、CRP、血浆 NT-proBNP 及肺功能指标水平进行比较,并分析 COPD 稳定期患者血清 IL-6、CRP、血浆 NT-proBNP 与肺功能相关性。**结果** 稳定期组患者血清 IL-6、CRP、血浆 NT-proBNP 与肺功能指标均明显优于急性加重期组,预后良好组血清 IL-6、CRP、血浆 NT-proBNP 与肺功能指标均明显优于预后不良组,差异均有统计学意义($P<0.05$);COPD 稳定期患者血清 IL-6、CRP、血浆 NT-proBNP 水平与肺功能状况呈负相关。受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析显示,IL-6、CRP、NT-proBNP、肺活量(FVC)、呼吸峰值流速(PEF)、第 1 秒用力呼气量(FEV1)预测对预后良好患者的曲线下面积(AUC)分别为 0.730、0.940、0.899、0.907、0.890、0.845。**结论** COPD 稳定期患者血清 IL-6、CRP、血浆 NT-proBNP 与肺功能状况明显优于 COPD 急性加重期患者,且 CRP、FVC 对 COPD 患者的预后预测价值较高。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 白细胞介素-6; C 反应蛋白; 氨基末端脑钠肽前体; 肺功能

中图分类号:R563.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)23-3459-04

Correlation between serum IL-6,CRP,plasma NT-proBNP and pulmonary function in patients with COPD and its predictive value

YANG Wenyi, WANG Jinhu[△], CAO Jijun, XU Aiping, LI Yong

Department of Clinical Laboratory, Taicang First People's Hospital, Suzhou, Jiangsu 215400, China

Abstract: **Objective** To analyze the correlation between serum interleukin-6; (IL-6), C reactive protein (CRP), plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and pulmonary function and its predictive value in patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD). **Methods** Totally 98 patients with COPD in the hospital from January 2018 to December 2019 were selected According to the severity of the disease, the patients were divided into the stable stage group (50 cases) and the acute exacerbation group (48 cases), and according to the prognosis of the patients, the stable stage group was divided into the group with good prognosis (27 cases) and the group with poor prognosis (23 cases). The differences of serum IL-6, CRP, plasma NT-proBNP and pulmonary function indicators in different groups were compared, and the correlation between serum IL-6, CRP, plasma NT-proBNP and pulmonary function indicators was analyzed in COPD stable stage patients. **Results** Serum IL-6, CRP, plasma NT-proBNP and pulmonary function indicators were significantly better than those in the acute exacerbation group, and serum IL-6, CRP, plasma NT-proBNP and pulmonary function indicators in the group with good prognosis were significantly better than those in the group with poor prognosis ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC of IL-6, CRP, NT-proBNP, FVC, PEF and FEV1 for patients with good prognosis were 0.730, 0.940, 0.899, 0.907, 0.890 and 0.845, respectively. **Conclusion** Serum IL-6, CRP, plasma NT-proBNP and pulmonary function status in patients with COPD at stable stage were significantly better than those in patients with acute exacerbation, and CRP and FVC had higher prognostic value for COPD patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; interleukin-6; C reactive protein; N-terminal pro brain natriuretic peptide; pulmonary function

慢性阻塞性肺疾病(COPD)具有发生率和病死率 高的特点,给患者家庭和社会造成了较大的负担。我

国每年由于该病死亡的人数超过 1 百万,且由于该病丧失劳动能力的人数更多。随着我国生活环境的改变及老年人口的增长,可以推测未来由 COPD 导致残疾或死亡的患者数量将不断增长^[1]。COPD 是一种以不完全可逆性气流受限为主要表现,该病呈进行性进展的趋势,主要累及肺脏,也可引起全身反应^[2]。COPD 患者肺功能存在不同程度的损害,会出现呼吸困难、气促等症状,导致患者的活动能力受限。COPD 稳定期患者虽然病情稳定,但是仍需要积极治疗,以改善患者预后^[3]。但是,目前临床对于 COPD 稳定期预后评估缺乏有效的观察指标,虽然影像学检查能够观察患者的病情变化,但是对于短期病情变化快的情况存在一定的局限性。血清学指标采集方便且可多次测量,能够更好地观察患者炎症反应的变化^[4]。白细胞介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)及血浆氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)是临床常用的炎症观察指标,能够反应患者病情的变化。本文主要针对 COPD 稳定期患者血清 IL-6、CRP、血浆 NT-proBNP 与肺功能相关性及其对病情的预测价值进行分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月 98 例医院收治的 COPD 患者,其中男 54 例,女 44 例,年龄为 55~82 岁,平均(65.4±3.2)岁。入选标准:(1)符合《慢性阻塞性肺疾病(2014 版)》COPD 诊断标准^[5];急性期定义为患者短期内咳嗽、咳痰、气短或气喘加重,且痰液呈脓性,伴发热等;稳定期定义为患者咳嗽等症状稳定或轻微,且病情稳定至少 7 d;(2)无合并其他系统疾病。排除标准:合并免疫功能异常、心脏病患者。根据两组患者的病情程度分为稳定期组 50 例,急性加重期组 48 例。根据预后情况^[5],将稳定期组患者进一步分为预后良好组(27 例)和预后不良组(23 例)。(1)预后良好:治疗后咳嗽、呼吸困难

等临床症状基本消失,且动脉血氧分压>8 kPa、动脉血二氧化碳分压 35~45 mm Hg;(2)预后不良治疗后临床症状缓解不明显或恶化,或在住院期间出现严重不良事件者。

1.2 方法 采集 5 mL 肘静脉血,及时分离血清,防制-30 ℃冰箱冷藏。采用电化学发光法检测血清 IL-6 水平,试剂盒购自罗氏诊断产品(上海)有限公司;采用颗粒增强免疫透射比浊法检测血清 CRP 水平,试剂盒购自德国德赛诊断系统有限公司;采用酶联免疫荧光法检测血浆 NT-proBNP 水平,试剂盒购自梅里埃诊断产品(上海)有限公司;严格按照试剂盒说明书进行操作。采用肺功能仪检测患者肺活量(FVC)、呼吸峰值流速(PEF)、第 1 秒用力呼气量(FEV1)肺功能指标。比较各组患者血清 IL-6、CRP、血浆 NT-proBNP、肺功能指标。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析 COPD 稳定期患者血清 IL-6、CRP 及血浆 NT-proBNP 与肺功能指标的相关性;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 IL-6、CRP、NT-proBNP、肺功能指标对预后较好患者的预测价值。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 稳定期组与急性加重期组 COPD 患者相关指标比较 稳定期组患者血清 IL-6、CRP、血浆 NT-proBNP 与肺功能指标均明显优于急性加重期组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 预后良好组与预后不良组 COPD 患者相关指标比较 观察组血清 IL-6、CRP 及血浆 NT-proBNP 与肺功能指标均明显优于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 1 稳定期组与急性加重期组 COPD 患者相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-6(μg/L)	CRP(mg/L)	NT-proBNP(μg/L)	FVC(L)	PEF(L/s)	FEV1(L)
稳定期组	50	0.25±0.05	12.4±2.1	426.54±16.85	2.85±0.68	7.65±0.63	2.46±0.52
急性加重期组	48	0.30±0.11	20.9±3.4	641.5±22.62	1.96±0.51	4.41±0.55	1.46±0.18
<i>t</i>		2.916	14.956	53.496	7.307	27.076	12.615
<i>P</i>		0.004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 预后良好组与预后不良组 COPD 患者相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-6(μg/L)	CRP(mg/L)	NT-proBNP(μg/L)	FVC(L)	PEF(L/s)	FEV1(L)
预后良好组	27	0.18±0.06	16.42±2.31	516.54±13.65	2.06±0.32	4.79±0.62	1.73±0.41
预后不良组	23	0.24±0.07	24.22±3.16	706.41±16.52	1.51±0.23	3.81±0.58	1.13±0.31
<i>t</i>		3.264	10.06	44.51	6.865	5.737	5.753
<i>P</i>		0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 COPD 稳定期患者血清 IL-6、CRP 及血浆 NT-proBNP 与肺功能指标的相关性 COPD 稳定期患者血清 IL-6、CRP、血浆 NT-proBNP 与肺功能指标呈负相关。见表 3。

2.4 各指标对预后较好患者的预测价值 ROC 曲线分析显示,CRP、FVC 对预后较好患者的预测价值较高。见表 4。

表 3 COPD 稳定期患者血清 IL-6、CRP 及血浆 NT-proBNP 与肺功能指标的相关性						
指标	IL-6		CRP		NT-proBNP	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
FVC	−0.512	0.008	−0.541	0.008	−0.515	0.009
PEF	−0.485	0.005	−0.496	0.006	−0.513	0.009
FEV1	−0.526	0.009	−0.511	0.008	−0.622	0.011

表 4 各指标预测预后较好患者的 ROC 曲线分析

变量	AUC	标准误	<i>P</i>	95%CI		cut-off 值	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)
				下限	上限				
IL-6	0.730	0.070	0.005	0.593	0.868	15.95 μg/L	0.327	37.0	95.7
CRP	0.940	0.039	<0.001	0.865	1.000	22.10 mg/L	0.870	96.2	87.0
NT-proBNP	0.899	0.041	<0.001	0.817	0.980	575.45 μg/L	0.630	63.0	94.0
FVC	0.907	0.044	<0.001	0.821	0.992	1.75 L	0.759	88.9	87.0
PEF	0.890	0.045	<0.001	0.803	0.978	4.15 L/s	0.659	96.3	69.6
FEV1	0.845	0.054	<0.001	0.739	0.951	1.60 L	0.630	63.0	98.2

注:AUC为曲线下面积。

3 讨 论

COPD 引起的病理改变主要包括气道及肺实质慢性炎症,炎症导致分泌物增多,气道纤毛运动失调,气流受限,肺部残气量增多,影响气体交换功能,从而引起肺动脉高压、呼吸衰竭及其他肺外症状^[6]。随着病情的不断加重,患者肺动脉压不断增加,甚至引发肺源性心脏病^[7]。COPD 引起的炎性反应不仅局限于肺部,还可累及全身多组织器官,对患者的生活质量和预后造成较大的影响。

临床上主要采用肺功能指标对 COPD 患者的病情状况进行分级,但是无法全面反映患者的病情状况。目前,COPD 病情评估的指标较多,但是都侧重于某一方面,尚缺乏对患者进行全面评价的指标^[8]。例如,生物学指标主要反映 COPD 进程,与 COPD 的病情进展、炎性反应、肺实质损伤等因素有关,常见的有痰液、肺泡灌洗液及血液中的生物标志物;生理学指标主要是指患者生理改变相关指标,常见的有影像学检查指标、肺功能检查指标、运动试验、发作频率、气道反应等;症状性指标主要是根据患者的临床症状进行评价,常见的有肺功能状态量表、肺功能状态、呼吸困难问卷等^[9]。在 COPD 发展过程中,肺组织不同部位都能够检查到巨噬细胞,免疫因子表达水平升高,多种炎症因子的释放,如 IL-6、CRP 及血浆 NT-proBNP 等,使肺功能损伤进一步加重,导致疾病进展及全身反应^[10]。中性粒细胞是 COPD 进展中的重要炎症细胞,随着中性粒细胞坏死率的升高,释放的炎症因子导致肺组织损伤持续加重,且为不可逆的表现,并最终引起 COPD^[11]。了解 COPD 急性加重期与稳定期炎症因子的相关性对 COPD 临床治疗和预后评估具有重要意义。

白细胞介素是由多种细胞产生且能够作用于多种细胞的细胞因子,在免疫细胞成熟、活化、增殖及免疫调节中起着重要作用,且参与了机体多种生理与病理反应^[12]。IL-6 主要是由单核巨噬细胞、Th2 细胞、血管内皮细胞及成纤维细胞合成,其能够刺激 B 细胞活化和增殖,分泌抗体,同时能够刺激 T 细胞增殖,参与炎性反应。IL-6 作用的靶细胞很多,且生物效应较为复杂,主要包括:(1)激活 T 细胞,增强 TNF、Th 细胞的增殖作用;(2)在感染或创伤引起的急性炎症反应中能够促进急性期反应蛋白的表达,其中以 CRP 升高最为明显;(3)激活 B 细胞,促进 B 细胞增殖、分化和产生抗体;(4)提高糖皮质激素合成,提高破骨细胞活性,加速角质细胞有丝分裂与繁殖。COPD 急性加重期 IL-6 表达水平升高,使炎性反应进一步加重^[13]。

CRP 是机体感染或组织损伤是急性升高的一种蛋白,能够激活补体同时提高吞噬细胞的吞噬效果,清除病原微生物,在细胞免疫中发挥了重要作用^[14]。CRP 是灵敏度较高的炎症标志物,直接参与了炎症相关心血管疾病的发生,是心血管疾病的独立危险因素,其在急性炎症、组织损伤等发生后数小时内快速升高,而健康人群血清 CRP 水平较低,CRP 水平与患者的病情严重程度呈正相关^[15]。同时,CRP 与其他炎症因子,如白细胞总数、红细胞沉降率等密切相关。

NT-proBNP 是由心肌细胞分泌的糖蛋白,由于羟基末端中包含了多个硫基结构,因此在与肺泡上皮细胞膜受体结合时会加重局部免疫性损伤,可引起小气道重塑、平滑肌增生及肺泡间质纤维化等病理反应。COPD 的发生、进展对肺功能造成了较大的影响,加重了心脏负荷,心肌细胞收缩时负荷增加,导致

心室壁细胞在舒张末期灌注时的顺应性降低,从而导致 NT-proBNP 表达水平的升高,但是对于 NT-proBNP 在肺功能损伤严重程度评价中的应用有待进一步深入^[16]。在 COPD 患者病情发展过程中,炎症反应及氧化应激反应导致肺泡上皮细胞坏死速率加快,也是造成病情发展的重要原因,过度表达的炎症细胞因子如 IL-6 和 CRP 在造成肺泡损伤时,可引起平滑肌代偿性增生,引起气道重塑。

肺功能检查主要是观察呼吸道通畅情况以及肺容量,能评估患者的病情严重程度及预后情况。由于 COPD 的主要特点为气流受限,因此主要对患者的肺通气功能进行评价,FVC 主要用于评价患者的换气能力;PEF 主要用于评价大气道阻塞程度,反映患者气道阻塞程度及变化情况,有助于早期发现病情恶化;FEV1 在哮喘和 COPD 病情评估中应用广泛,临床常用 FEV1/FVC 评价患者的病情程度。本研究结果显示,稳定期组患者血清 IL-6、CRP 及血浆 NT-proBNP 与肺功能指标均明显优于急性加重期组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示稳定期患者肺功能指标更好且炎症指标更低;预后良好组血清 IL-6、CRP 及血浆 NT-proBNP 与肺功能指标均明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示可以通过患者血清 IL-6、CRP、血浆 NT-proBNP 评价 COPD 稳定期患者的预后情况。本研究结果显示,COPD 稳定期患者血清 IL-6、CRP、血浆 NT-proBNP 与肺功能状况呈负相关性。这说明 COPD 稳定期患者血清生化指标与肺功能状况密切相关,随着炎症指标的下降,肺功能状况明显改善。ROC 曲线分析结果显示,CRP、FVC 预测预后较好患者 AUC 相对较大,灵敏度及特异度均较高。

综上所述,COPD 稳定期患者血清 IL-6、CRP、血浆 NT-proBNP 与肺功能状况明显优于急性加重期患者,而 CRP 与 FVE 对患者预后的预测价值较高,可作为判断患者预后的相关指标。

参考文献

- [1] 孙立燕,张珍珍,王莹,等.血清 TNF- α 、hs-CRP、NT-proBNP、BNP 水平联合检测在 COPD 合并肺心病患者病情评估中的应用价值[J].中国老年学杂志,2018,38(7):1621-1623.
- [2] 冯平.慢阻肺评估测试、6 分钟步行试验和肺功能检测在老年中重度慢性阻塞性肺疾病稳定期患者病情诊断中的意义[J].国际老年医学杂志,2017,38(1):18-21.
- [3] 李春华,刘微丽.血清 HbA1c、sTREM-1 与 CC16 联合检测对 COPD 患者病情程度变化的判定价值研究[J].河北医药,2019,41(10):1494-1497.
- [4] 任旭斌,陈云凤,罗桐.老年 COPD 患者血清 SP-D、SOD、ET-1、 α -HBD 水平及其与病情严重程度的相关性分析[J].解放军医药杂志,2019,31(4):44-47.
- [5] 蔡柏蓓.慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2014 年修订版)[J].国际呼吸杂志,2014,34(1):1-11.
- [6] 周海,郑琴.重度 COPD 稳定期患者血清 CC16、SP-D、MSP 与患者肺功能、病情严重程度关系[J].临床肺科杂志,2019,24(7):1168-1171.
- [7] 王利军,朱惠源.红细胞分布宽度、C-反应蛋白及肺泡表面活性蛋白-D 水平对慢性阻塞性肺疾病病情变化的意义[J].安徽医药,2017,21(4):669-672.
- [8] 齐福权.白细胞介素 17、白细胞介素 18、白细胞介素 32 及肺腺癌抗原评估慢性阻塞性肺疾病急性加重期病情严重程度的临床价值[J].中国基层医药,2017,24(5):672-675.
- [9] JANSSON S A, BACKMAN H, RÖNMARK E, et al. Hospitalization due to co-morbid conditions is the main cost driver among subjects with COPD: a report from the population-based OLIN COPD study[J]. COPD, 2015, 12(4):381-389.
- [10] CASANOVA C, MARIN J M, MARTINEZ-GONZALEZ C, et al. Differential effect of modified medical research council dyspnea, COPD assessment test, and clinical COPD questionnaire for symptoms evaluation within the new Gold staging and mortality in COPD [J]. Chest, 2015, 148(1):159-168.
- [11] 曹晓伟,唱浩,王延学,等.慢性阻塞性肺疾病患者病情转归与生存质量关系的研究[J].国际呼吸杂志,2018,38(9):652-656.
- [12] BRAIDO F, MELIOLI G, CAZZOLA M, et al. Sub-lingual administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate (PMBL) in patients with moderate, severe, or very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to the GOLD spirometric classification: a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase IV study (AIACE study: Advanced Immunological Approach in COPD Exacerbation) [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2015, 33:75-80.
- [13] PUNEKAR Y S, WURST K, SHUKLA A. Resource use and costs up to two years post diagnosis among newly diagnosed COPD patients in the UK primary care setting: a retrospective cohort study[J]. COPD, 2015, 12(3):267-275.
- [14] 李京,赵丽,刘士立. BNP 在急诊 CAP 和 COPD 加重病情评估中的意义[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2018,13(8):724-726.
- [15] SIGARI N, NASRIN M, SHAHRAKI F S, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibody in patients with wood-smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease (COPD) without rheumatoid arthritis[J]. Rheumatol Int, 2015, 35(1):85-91.
- [16] 郭义娟,朱晖,韩永生,等.慢性阻塞性肺疾病稳定期患者血清 PCT、IL-6、hs-CRP、PSP/Reg 水平变化对病情的预测价值[J].解放军预防医学杂志,2018,36(4):455-458.