

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.09.019

血清 IL-13、IL-17、IL-37 与慢性阻塞性肺疾病急性加重期 无创机械通气患者预后不良的关系分析*

郑涛¹ 袁红^{2△} 黄彬彬¹ 朱敬影² 李阳¹

(1 新疆军区总医院北京路医疗区急诊医学科 新疆 乌鲁木齐 830099;

2 新疆军区总医院北京路医疗区呼吸及危重症医学科 新疆 乌鲁木齐 830099)

摘要 目的: 分析慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)无创机械通气患者血清白细胞介素(IL)-13、IL-17、IL-37 的变化并探讨其与患者预后不良的关系。**方法:** 选取 2019 年 1 月~2022 年 2 月我院收治的 102 例接受无创机械通气治疗的 AECOPD 患者(AECOPD 组),根据预后情况分为预后不良亚组 41 例和预后良好亚组 61 例,另选取 68 例慢性阻塞性肺疾病稳定期(SCOPD)患者作为 SCOPD 组和 57 例体检健康者作为对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 IL-13、IL-17、IL-37 水平。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析 AECOPD 无创机械通气患者预后不良的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IL-13、IL-17、IL-37 水平对 AECOPD 无创机械通气患者预后不良的预测价值。**结果:** 对照组、SCOPD 组、AECOPD 组血清 IL-13、IL-17、IL-37 水平依次升高($P<0.05$)。预后不良亚组血清 IL-13、IL-17、IL-37 水平高于预后良好亚组($P<0.05$)。单因素分析显示,预后不良亚组年龄大于预后良好亚组,心功能不全比例和 COPD 评估测试(CAT)评分、C 反应蛋白高于预后良好亚组($P<0.05$),而两组性别、体质指数、AECOPD 病程、吸烟、糖尿病、高血压、冠心病、慢性肾功能不全、第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV_1/FVC)、白细胞计数、降钙素原组间对比无差异($P>0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, $FEV_1\%$ 增加为 AECOPD 无创机械通气患者预后不良的独立保护因素,年龄增加、CAT 评分增加和 IL-13、IL-17、IL-37 升高独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清 IL-13、IL-17、IL-37 水平联合预测 AECOPD 无创机械通气患者预后不良的曲线下面积大于 IL-13、IL-17、IL-37 水平单独预测。**结论:** AECOPD 无创机械通气患者血清 IL-13、IL-17、IL-37 水平升高与预后不良密切相关,血清 IL-13、IL-17、IL-37 可作为 AECOPD 无创机械通气患者预后评估的潜在生物学指标。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病;急性加重期;无创机械通气;白细胞介素-13;白细胞介素-17;白细胞介素-37;预后

中图分类号:R563 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)09-1696-06

Analysis of the Relationship between Serum IL-13, IL-17 and IL-37 and Poor Prognosis in Patients on Non-Invasive Mechanical Ventilation during Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

ZHENG Tao¹, YUAN Hong^{2△}, HUANG Bin-bin¹, ZHU Jing-ying², LI Yang¹

(1 Department of Emergency Medicine, Beijing Road Medical District, General Hospital of Xinjiang Military Region, Urumqi, Xinjiang, 830099, China; 2 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Road Medical District, General Hospital of Xinjiang Military Region, Urumqi, Xinjiang, 830099, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the changes in serum interleukin (IL)-13, IL-17 and IL-37 in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) on non-invasive mechanical ventilation and to explore their relationship with poor prognosis of patients. **Methods:** 102 patients with AECOPD treated with non-invasive mechanical ventilation (AECOPD group) who were admitted to our hospital from January 2019 to February 2022 were selected, and they were divided into 41 patients in the poor prognosis subgroup and 61 patients in the good prognosis subgroup according to their prognosis situation, and 68 patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (SCOPD) were selected as the SCOPD group and 57 physically healthy individuals were selected as the control group. The levels of serum IL-13, IL-17 and IL-37 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Univariate and multivariate Logistic regression were used to analyze the influencing factors of poor prognosis in patients with AECOPD with non-invasive mechanical ventilation. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of the levels of serum IL-13, IL-17 and IL-37 on poor prognosis in patients with AECOPD with non-invasive mechanical ventilation. **Results:** The levels of serum IL-13, IL-17 and IL-37 in the control group, SCOPD group and AECOPD group were increased successively ($P<0.05$).

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2019D0C081)

作者简介:郑涛(1977-),男,本科,副主任医师,从事急诊、呼吸重症方向的研究,E-mail: 18703030088@163.com

△ 通讯作者:袁红(1979-),女,本科,主任医师,从事慢性阻塞性肺疾病、呼吸道感染性疾病及急危重症方向的研究,

E-mail: 2322148972@qq.com

(收稿日期:2022-09-24 接受日期:2022-10-20)

The levels of serum IL-13, IL-17 and IL-37 in the poor prognosis subgroup were higher than those in the good prognosis subgroup ($P < 0.05$). Univariate analysis showed that the age in the poor prognosis subgroup was higher than that in the good prognosis subgroup, and the proportion of cardiac insufficiency, COPD assessment test (CAT) score and C-reactive protein were higher than those in the good prognosis subgroup ($P < 0.05$). There were no differences in gender, body mass index, AECOPD course, smoking, diabetes mellitus, hypertension, coronary heart disease, chronic renal insufficiency, forced expiratory volume in one second/forced vital capacity (FEV_1/FVC), white blood cell count and procalcitonin in the two groups ($P > 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that increased $FEV_1\%$ was an independent protective factor for poor prognosis in patients with AECOPD on non-invasive mechanical ventilation, and increased age, increased CAT score and elevated IL-13, IL-17 and IL-37 were independent risk factors ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under curve of serum IL-13, IL-17 and IL-37 combined in predicting poor prognosis of patients with AECOPD on non-invasive mechanical ventilation was greater than that of IL-13, IL-17 and IL-37 alone. **Conclusion:** Elevated the levels of serum IL-13, IL-17 and IL-37 are closely related to poor prognosis in patients with AECOPD on non-invasive mechanical ventilation. The levels of serum IL-13, IL-17 and IL-37 can be used as potential biological indicators for the prognosis assessment of patients with AECOPD on non-invasive mechanical ventilation.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation; Non-invasive mechanical ventilation; Interleukin-13; Interleukin-17; Interleukin-37; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R563 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)09-1696-06

前言

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种以持续气流受限和咳嗽、咳痰、气短、喘息等相应呼吸系统症状为特征的慢性气道疾病,最近报道显示,我国 COPD 新发病例和死亡病例分别占全球新发病例和死亡病例的 24% 和 32%, 已成为我国重要公共卫生问题之一^[1]。慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)是导致患者死亡的重要原因^[2],无创机械通气作为 AECOPD 的常用治疗手段,可为患者提供氧气支持并改善相关症状,但部分患者通气效果仍然不佳^[3]。研究 AECOPD 无创机械通气患者预后不良相关因素对改善患者预后至关重要。研究表明,炎症反应是 COPD 发生发展的关键机制^[4]。白细胞介素(IL)是一类参与激活和调节免疫细胞的细胞因子,IL-13、IL-17、IL-37 是 IL 家族的新型炎症细胞因子,能诱导多种炎症细胞因子释放,促进或抑制炎症发生发展^[5-7]。目前,关于血清 IL-13、IL-17、IL-37 与 AECOPD 无创机械通气患者预后不良的关系报道较少,基于此本研究报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月~2022 年 2 月我院收治的 102 例接受无创机械通气治疗的 AECOPD 患者为 AECOPD 组,本研究已经我院伦理委员会批准。其中男 69 例,女 33 例;年龄 40~88 (63.70±9.58)岁;体质指数 19.60~27.69 (23.69±1.64)kg/m²;病程 5~24 年。选取同期收治的 68 例慢性阻塞性肺疾病稳定期(SCOPD)患者为 SCOPD 组,其中女 22 例,男 46 例;年龄 37~85 (62.81±8.62)岁;体质指数 19.88~28.36 (23.82±1.52)kg/m²;病程 3~21 年。另选取同期 57 例体检健康者为对照组,其中女 18 例,男 39 例;年龄 28~84 (63.17±6.28)岁;体质指数 18.72~27.51 (23.54±1.68)kg/m²。3 组一般资料比较无差异($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)AECOPD 和 SCOPD 符合《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018 年)》^[8]诊断标准;(2)年龄≥ 18

岁;(3)临床资料完整;(4)具备无创机械通气治疗指征。排除标准:(1)合并肺结核、支气管哮喘等其他肺部疾病或肺部手术史;(2)合并造血、免疫、精神系统损害或恶性肿瘤;(3)长期滥用药物或有药物依赖史;(4)合并严重心、肝、肾功能损害。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集 AECOPD 患者临床资料,包括 AECOPD 病程、性别、基础疾病(包括糖尿病、高血压、冠心病、慢性肾功能不全、心功能不全等)、年龄、COPD 评估测试(CAT)(包括 8 个条目,各条目分值 0~5 分,总分值 0~40 分,得分越高表示病情越严重)^[9]、体质指数、吸烟、肺功能[入院后采用北京麦邦光电仪器有限公司生产的 MSA99 肺功能仪测量第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)、用力肺活量(FVC)和使用支气管舒张剂后 FEV_1 占预计值百分比($FEV_1\%$),并计算 FEV_1/FVC 比值]和实验室指标(包括白细胞计数、降钙素原、C 反应蛋白)。

1.2.2 血清 IL-13、IL-17、IL-37 水平检测 收集 AECOPD 组、SCOPD 组入院次日清晨和对照组体检时 3 mL 空腹静脉血,3000 r/min 离心 15 min(半径 10 cm),取上层血清置于 -80℃ 冰箱中保存待检。采用酶联免疫吸附法(上海酶研生物科技有限公司,编号:EK-H10319、EK-H10322、EK-H10348)检测血清 IL-13、IL-17、IL-37 水平。

1.3 预后分组

AECOPD 患者入院后均接受无创机械通气治疗,将无创机械通气治疗后病情恢复稳定期^[10]或转为有创机械通气甚至死亡进行预后分组,根据患者预后情况将 AECOPD 组分为预后不良亚组(转为有创机械通气或死亡)和预后良好亚组(病情恢复稳定期)。

1.4 统计学分析

采用 SPSS28.0 统计学软件处理本次研究数据,计数资料以例(%)表示,组间比较行 χ^2 检验;计量资料偏态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间行 U 检验或多组间行 H 检验,正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间行 t 检验或多组间行 F 检验,多组间两两比较采用 Bonferroni 校正;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清

IL-13、IL-17、IL-37 水平对 AECOPD 无创机械通气患者预后不良的预测价值；采用单因素和多因素 Logistic 回归分析 AECOPD 无创机械通气患者预后不良的影响因素； $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清 IL-13、IL-17、IL-37 水平比较

AECOPD 组血清 IL-13、IL-17、IL-37 水平均高于 SCOPD 组,且 SCOPD 组均高于对照组 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 三组血清 IL-13、IL-17、IL-37 水平比较

Table 1 Comparison of the levels of serum IL-13, IL-17 and IL-37 in the three groups

Groups	n	IL-13[pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	IL-17(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)	IL-37[pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]
AECOPD group	102	9.66(6.52, 13.47)	67.98 $\pm$ 13.20	163.24(149.42, 176.27)
SCOPD group	68	5.38(2.23, 9.76) ^a	39.56 $\pm$ 14.33 ^a	137.81(123.38, 147.31) ^a
Control group	57	1.08(0.90, 1.19) ^{ab}	32.51 $\pm$ 12.28 ^{ab}	77.14(67.71, 85.65) ^{ab}
<i>F/H</i>	-	139.321	162.473	162.561
<i>P</i>	-	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with AECOPD group, ^a $P<0.05$. Compared with SCOPD group, ^b $P<0.05$.

2.2 AECOPD 无创机械通气患者预后不良的单因素分析

102 例接受无创机械通气的 AECOPD 患者,治疗 7 d 后有 6 例死亡,35 例转为有创机械通气。预后不良亚组年龄大于预后良好亚组,心功能不全比例和 CAT 评分、C 反应蛋白、IL-13、

IL-17、IL-37 水平高于预后良好亚组,而 FEV₁%水平低于预后良好亚组 ($P<0.05$),两组性别、体质指数、AECOPD 病程、吸烟、糖尿病、高血压、冠心病、慢性肾功能不全、FEV₁/FVC、白细胞计数、降钙素原组间对比无差异 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 AECOPD 无创机械通气患者预后不良的单因素分析

Table 2 Univariate analysis of poor prognosis in patients with AECOPD on non-invasive mechanical ventilation

Items	Poor prognosis subgroup(n=41)	Good prognosis subgroup(n=61)	$\chi^2/t/U$	<i>P</i>
Gender(male/female)	31/10	38/23	1.986	0.159
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	67.00 $\pm$ 10.12	61.48 $\pm$ 8.59	2.964	0.004
Body mass index(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	23.51 $\pm$ 1.64	23.81 $\pm$ 1.64	-0.895	0.373
AECOPD course[years, $M(P_{25}, P_{75})$]	15.00(11.00,17.00)	13.00(9.00,15.00)	1.581	0.114
Smoking[n(%)]	20(48.78)	17(27.86)	0.395	0.694
Basic diseases[n(%)]				
Diabetes mellitus	5(12.20)	5(8.20)	0.443	0.506
Hypertension	10(24.39)	8(13.11)	2.145	0.143
Coronary heart disease	7(17.07)	7(11.48)	0.649	0.421
Chronic renal insufficiency	7(17.07)	5(8.20)	1.861	0.172
Cardiac insufficiency	10(24.39)	5(8.20)	5.126	0.024
CAT score[scores, $M(P_{25}, P_{75})$]	24.00(20.50,29.50)	20.00(11.00,23.00)	4.812	<0.001
FEV ₁ %(%, $\bar{x}\pm s$)	37.89 $\pm$ 9.22	46.05 $\pm$ 14.28	3.504	0.001
FEV ₁ %(%, $\bar{x}\pm s$)	49.93 $\pm$ 2.86	51.01 $\pm$ 3.81	1.545	0.126
White blood cell count [$\times 10^9/L$, $M(P_{25}, P_{75})$]	9.39(7.95,11.77)	8.78(6.29,10.80)	1.928	0.054
Procalcitonin[ng/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	0.73(0.56,1.00)	0.62(0.37,0.88)	1.713	0.087
C-reactive protein[mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	64.16(38.63,82.00)	37.97(20.92,59.41)	2.972	0.003
IL-13[pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	12.03(9.79,16.70)	7.28(5.04,11.48)	4.924	<0.001
IL-17(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)	76.13 $\pm$ 12.36	62.51 $\pm$ 10.75	5.905	<0.001
IL-37[pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	176.09(162.04,189.85)	153.86(143.68,169.55)	5.027	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析

以表 2 中有统计学意义的年龄、心功能不全(是 "1"; 否为 "0")、CAT 评分、FEV₁%、C 反应蛋白、IL-13、IL-17、IL-37 为自变量,以预后(不良 "1"; 良好为 "0")为因变量,多因素 Logistic

回归分析显示,FEV₁%增加为 AECOPD 无创机械通气患者预后不良的独立保护因素,年龄增加、CAT 评分增加和 IL-13、IL-17、IL-37 升高独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析
Table 3 Multivariate Logistic regression analysis

Variable	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Increased age	0.058	0.028	4.263	0.039	1.060	1.003~1.119
Increased CAT score	0.778	0.054	9.410	0.002	2.177	1.324~3.577
Increased FEV ₁ %	-0.186	0.081	5.254	0.022	0.830	0.708~0.973
Elevated IL-13	0.238	0.081	8.534	0.003	1.269	1.081~1.488
Elevated IL-17	0.117	0.039	9.183	0.002	1.124	1.042~1.212
Elevated IL-37	0.077	0.022	12.027	<0.001	1.080	1.035~1.228

2.4 血清 IL-13、IL-17、IL-37 水平对 AECOPD 无创机械通气患者预后不良的预测价值

ROC 曲线分析显示,血清 IL-13、IL-17、IL-37 水平联合预

测 AECOPD 无创机械通气患者预后不良的曲线下面积大于 IL-13、IL-17、IL-37 水平单独预测。见表 4 和图 1。

表 4 血清 IL-13、IL-17、IL-37 水平预测 AECOPD 无创机械通气患者预后不良的价值
Table 4 Value of the levels of serum IL-13, IL-17 and IL-37 in predicting poor prognosis of patients with AECOPD on non-invasive mechanical ventilation

Indicators	Area under curve	95%CI	Cut-off	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Youden
IL-13	0.788	0.696~0.863	9.47 pg/mL	78.05	67.21	0.453
IL-17	0.790	0.699~0.865	65.78 pg/mL	85.37	65.57	0.509
IL-37	0.794	0.703~0.868	173.52 pg/mL	56.10	90.16	0.463
Three joint	0.925	0.856~0.968	-	90.24	81.97	0.722

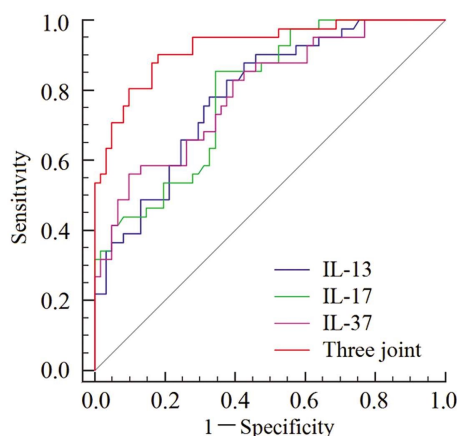


图 1 血清 IL-13、IL-17、IL-37 水平预测 AECOPD 无创机械通气患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of predicting poor prognosis of patients with AECOPD on non-invasive mechanical ventilation by the levels of serum IL-13, IL-17 and IL-37

3 讨论

COPD 是临床最常见的慢性气道疾病,以气道和(或)肺泡异常为主要病理学改变,通常认为与气道和肺对有毒气体或颗

粒的慢性炎症反应增强有关,若病情控制不佳可发展为 AECOPD,不仅会加重患者主诉症状,还可造成呼吸衰竭、慢性肺源性心脏病和右心衰竭等,增加患者住院几率和死亡风险^[10,11]。目前临床主要通过药物、机械和通气等治疗 AECOPD,无创机械通气不仅能为患者提供有效的通气支持,以维持呼吸功能和控制病情进展,同时还能避免有创机械通气带来的器官插管相关并发症,但部分接受无创机械通气 AECOPD 患者由于病情进展引起严重低氧血症、意识障碍、血流动力学不稳定等状况,需转为有创机械通气甚至导致死亡^[12-14]。因此,早期预测 AECOPD 无创机械通气患者预后状况对促进个体化治疗和预后改善具有重要意义。

研究表明,气道和(或)肺泡炎症是 COPD 发生发展的主要原因之一,吸入有毒有害气体或颗粒能激活炎症细胞释放炎症介质并作用于气道上皮细胞和肺泡,诱导气道上皮细胞释放生长因子导致气道重塑和气流受限,或直接破坏肺泡引起 COPD,随着炎症反应加重可进一步导致气流严重受限和肺泡严重破坏,诱发 AECOPD^[15]。IL 是由巨噬细胞、淋巴细胞等多种细胞产生并作用于多种细胞的免疫调节因子,在介导免疫细胞增殖、活化、分化和炎症反应中发挥重要作用^[16]。IL-13 是辅助型 T 细胞 2(Th2)分泌的一种多效性细胞因子,能通过激活和减少嗜酸粒细胞、巨噬细胞等细胞凋亡促进炎症细胞因子分

泌,在炎症反应发生发展中发挥重要作用^[5]。既往研究报道,IL-13在哮喘、急性肺损伤等肺疾病大鼠肺组织中大量表达,与哮喘气道炎症加重和急性肺损伤炎症反应加重有关^[17,18]。这些研究说明IL-13与肺组织炎症密切相关。近年赵娜^[19]等实验发现,IL-13在COPD大鼠肺组织和血清中大量表达,抑制IL-13表达能减少大鼠气管黏液高分泌和改善气管阻塞。同时一项Meta分析显示,IL-13基因多态性与COPD发病风险有关^[20]。本研究结果显示,对照组、SCOPD组、AECOPD组血清IL-13水平依次升高,提示血清IL-13水平可能参与AECOPD发生发展,考虑与AECOPD患者多种免疫细胞活化释放IL-13有关。结果还显示,预后不良亚组血清IL-13水平显著升高,是AECOPD无创机械通气患者预后不良的独立危险因素,分析原因是血清IL-13水平升高能促进嗜酸粒细胞、巨噬细胞等多种激活和活化,释放炎症细胞因子加重肺组织和气道炎症损害,导致肺功能进一步降低,增加有创机械通气和死亡风险^[21-22]。

IL-17是Th17分泌的一种多效性细胞因子,能通过激活核因子- κ B诱导T细胞活化,从而诱导内皮细胞、胶质细胞、上皮细胞、成纤维细胞等细胞分泌细胞间黏附分子1、IL-6、IL-8等促炎细胞因子,促进炎症发生发展^[6]。同时IL-17还是一种趋化因子,能通过诱导CXC趋化因子释放,募集促炎细胞因子聚集于气道内,促进气道炎症发生发展^[23]。李晶等^[24]研究报道,IL-17在COPD肺组织中大量表达,抑制IL-17表达能显著改善大鼠咳嗽、气喘症状,减少肺组织炎症细胞浸润。本研究中AECOPD组血清IL-17水平异常升高,提示血清IL-17水平参与AECOPD发生发展,考虑与AECOPD患者Th17细胞活化有关。研究指出,COPD小鼠Th17与调节性T细胞显著失衡,表现为Th17细胞比例上调^[25]。本研究结果显示IL-17升高为AECOPD无创机械通气患者预后不良的独立危险因素,分析原因是IL-17能通过诱导T细胞活化,释放多种促炎细胞因子,并将其募集到气道和肺部,加重气道和肺泡破坏,导致气流严重受限^[26]。

IL-37是IL-1细胞因子家族一个新成员,在细胞内被翻译为前体蛋白,当炎症刺激细胞时能被切断并释放,胞外IL-17能通过结合IL-1受体8、IL-18受体 α 等靶细胞表明受体调节细胞活性以抑制炎症反应,同时胞外IL-17也能进入细胞核作为转录调节因子调节Toll样受体/核因子- κ B、Notch1等炎症信号通路,减少促炎细胞因子释放^[7]。研究报道,IL-37在急性肺损伤大鼠肺组织中高表达,与肺泡炎症改变进展呈正相关^[27]。另有研究报道,IL-37在哮喘小鼠气道中表达上调,与气道炎症进展有关^[28]。本研究结果显示,对照组、SCOPD组、AECOPD组血清IL-37水平依次升高,提示血清IL-37水平参与AECOPD发生发展,考虑与AECOPD患者炎症反应刺激细胞释放IL-37有关。结果还显示,预后不良亚组血清IL-37水平显著升高,是AECOPD无创机械通气患者预后不良的独立危险因素,分析与IL-37水平升高是机体对炎症的反馈调节作用有关,IL-37水平升高反映机体炎症反应加重,会加重气道和肺泡破坏导致有创机械通气和死亡风险增加。近年几项肺部炎症小鼠模型结果也显示,上调IL-37能抑制小鼠肺炎细胞募集、肺泡隔增大和肺泡壁衰减,缓解粘液分泌过多、杯状细胞化生等表现^[29,30]。

本研究结果还显示,年龄、CAT评分增加和FEV₁%降低也

会增加AECOPD无创机械通气患者预后不良风险,考虑是老年患者呼吸系统老化和生理功能减退,肺脏防御能力和对酸碱、缺氧失衡调节能力更低,导致病情进展更快,预后更差^[10];CAT评分越高和FEV₁%越低反映患者呼吸困难更严重,因此预后更差。最后本研究通过绘制ROC曲线分析发现,血清IL-13、IL-17、IL-37水平分别为9.47 pg/mL、65.78 pg/mL、173.52 pg/mL时,预测AECOPD无创机械通气患者预后不良的曲线下面积分别为0.788、0.790、0.794,说明血清IL-13、IL-17、IL-37水平均对AECOPD无创机械通气患者预后不良具有一定预测价值,三指标联合预测AECOPD无创机械通气患者预后不良的曲线下面积为0.925,较各指标单独预测更大,说明联合检测可更好地指导临床个体化治疗。

综上所述,AECOPD患者血清IL-13、IL-17、IL-37水平显著升高,与无创机械通气治疗预后不良密切相关,可能成为AECOPD无创机械通气患者预后的预测指标,且血清IL-13、IL-17、IL-37水平联合应用能提升AECOPD无创机械通气患者预后不良预测价值。本研究结果仍需多中心大样本研究进一步证实,并深入研究IL-13、IL-17、IL-37参与AECOPD进展的机制。

参考文献(References)

- [1] Yin P, Wu J, Wang L, et al. The Burden of COPD in China and Its Provinces: Findings From the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Front Public Health*, 2022, 10(3): 859499
- [2] Xu J, Wang X, Li Z, et al. AECOPD research in the past ten years: a bibliographic analysis based on Web of Science [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(10): 10401-10413
- [3] Crisafulli E, Barbata E, Ielpo A, et al. Management of severe acute exacerbations of COPD: an updated narrative review [J]. *Multidiscip Respir Med*, 2018, 13(2): 36
- [4] Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations[J]. *Clin Chest Med*, 2020, 41(3): 421-438
- [5] Li T, Gao L, Ma HX, et al. Clinical value of IL-13 and ECP in the serum and sputum of eosinophilic AECOPD patients [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2020, 245(14): 1290-1298
- [6] Kumar R, Theiss AL, Venuprasad K. ROR γ t protein modifications and IL-17-mediated inflammation [J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(11): 1037-1050
- [7] Bai J, Li Y, Li M, et al. IL-37 As a Potential Biotherapeutics of Inflammatory Diseases[J]. *Curr Drug Targets*, 2020, 21(9): 855-863
- [8] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南 (2018年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2018, 17(11): 856-870
- [9] Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test[J]. *Eur Respir J*, 2009, 34(3): 648-654
- [10] Jo YS. Long-Term Outcome of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review[J]. *Tuberc Respir Dis* (Seoul), 2022, 85(4): 289-301
- [11] 中国老年医学学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 中国老年慢性阻塞性肺疾病临床诊治实践指南[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(2): 100-119
- [12] 陈亚红. 2022年GOLD慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗、管理及预

- 防全球策略更新要点解读[J]. 中国全科医学, 2022, 25(11): 1294-1304, 1308
- [13] 杨敏, 王利凡, 欧峻松, 等. CRP 联合 RSBI 对 COPD 急性加重期并呼吸衰竭机械通气撤机的指导价值分析 [J]. 国际呼吸杂志, 2022, 42(4): 262-266
- [14] 柳骥戎, 蒋丽, 胡力, 等. AECOPD 患者 NPPV 不同压力支持水平对腹内压力的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(15): 2965-2968
- [15] Hoge SP, Tudorache E, Fildan AP, et al. Risk factors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations [J]. Clin Respir J, 2020, 14(3): 183-197
- [16] 蔡雨春, 马菁苑. IL-1 在慢性阻塞性肺疾病中的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2021, 34(4): 409-413
- [17] Conde E, Bertrand R, Balbino B, et al. Dual vaccination against IL-4 and IL-13 protects against chronic allergic asthma in mice [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 2574
- [18] Liu Q, Dwyer GK, Zhao Y, et al. IL-33-mediated IL-13 secretion by ST2+ Tregs controls inflammation after lung injury [J]. JCI Insight, 2019, 4(6): e123919
- [19] 赵娜, 殷莉, 秦晓楠. 基于白细胞介素 13/ 信号传导和转录激活因子 6 信号通路研究甘草酸二铵对慢性阻塞性肺疾病大鼠气管黏液高分泌的影响[J]. 安徽医药, 2022, 26(7): 1406-1410
- [20] Liao N, Zhao H, Chen ML, et al. Association of the IL-13 polymorphisms rs1800925 and rs20541 with chronic obstructive pulmonary disease risk: An updated meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(47): e8556
- [21] Shastri MD, Allam VSRR, Shukla SD, et al. Interleukin-13: A pivotal target against influenza-induced exacerbation of chronic lung diseases [J]. Life Sci, 2021, 15(283): 119871
- [22] Yi X, Li Y, Liu H, et al. Inflammatory Endotype-Associated Airway Resistome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(2): e0259321
- [23] 徐敏, 吴开松. IL-17 家族与气道慢性炎症性疾病 [J]. 国际免疫学杂志, 2013, 36(1): 45-48
- [24] 李晶, 陈剑超, 段珊. 仙鹤草乙醇提取物通过抑制 STAT3 表达促进慢性阻塞性肺疾病大鼠 Th17/Treg 平衡恢复[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(1): 192-196
- [25] 李娜, 师萌, 刘凯, 等. JAK/STAT 信号通路在慢性阻塞性肺疾病 Th17/Treg 免疫失衡中的作用 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(7): 692-697
- [26] 潘燕蝶, 潘小丹, 李洁, 等. 慢性阻塞性肺疾病继发肺部感染的炎症因子及 TLR7/IL-23/IL-17 信号通路作用[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(7): 994-998
- [27] 孙云晖, 王一新, 马雪梅, 等. 白细胞介素 -37 及相关因子在急性肺损伤大鼠模型中的作用及意义 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2017, 16(6): 586-590
- [28] 高胜男, 林江涛. IL-37 的抗炎作用机制及其在哮喘中的研究进展 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2021, 41(6): 488-492
- [29] Wu T, Xu K, Liu C, et al. Interleukin-37 ameliorates cigarette smoke-induced lung inflammation in mice[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 8(155): 113684
- [30] Feng KN, Meng P, Zhang M, et al. IL-24 Contributes to Neutrophilic Asthma in an IL-17A-Dependent Manner and Is Suppressed by IL-37 [J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2022, 14(5): 505-527

(上接第 1675 页)

- [26] 朱春梅, 曹玲, 刘传合, 等. 标准化屋尘螨变应原制剂治疗儿童变应性哮喘及变应性鼻炎的耐受性及安全性[J]. 中国医刊, 2016, 45(4): 39-42
- [27] Di BD, Magistà S, Masciopinto L, et al. Safety and treatment compliance of subcutaneous immunotherapy: A 30-year retrospective study[J]. Respir Med, 2020, 161: 105843
- [28] Abdelaziz MH, Ji X, Wan J, et al. Mycobacterium-Induced Th1, Helminths-Induced Th2 Cells and the Potential Vaccine Candidates for Allergic Asthma: Imitation of Natural Infection [J]. Front Immunol, 2021, 12: 696734
- [29] Kong L, Wang Q, Zhao Q, et al. Analysis on the Th1/Th2 level in serum and risk factors affecting the control level in childhood asthma [J]. Minerva Pediatr (Torino), 2021, 73(4): 372-375
- [30] 左俊丽, 白巨星. 支气管哮喘患者外周血 PD-1, IFN- γ , IL-4 与 Th 细胞及 T 细胞亚群水平表达的临床意义研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(6): 47-50
- [31] Lee SY, Kim MH, Kim SH, et al. Korean Red Ginseng affects ovalbumin-induced asthma by modulating IL-12, IL-4, and IL-6 levels and the NF- κ B/COX-2 and PGE2 pathways [J]. J Ginseng Res, 2021, 45(4): 482-489
- [32] Bastidas-Coral AP, Hogervorst JMA, Forouzanfar T, et al. IL-6 counteracts the inhibitory effect of IL-4 on osteogenic differentiation of human adipose stem cells[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(11): 20520-20532
- [33] 郭洁, 赵勇, 李萌, 等. 化浊止哮方对支气管哮喘患者肺功能及血清 INF- γ , IL-4, ACTH, CORT 的影响[J]. 中药材, 2020, 43(11): 2809-2812
- [34] Zhang YY, Li HW, Chen ZM. Research progress in the application of anti-IgE antibody for allergic asthma in school-age children[J]. Chin J Pediatr, 2020, 58(3): 255-258