

血清炎症标志物对老年慢性阻塞性肺疾病的临床诊断价值研究*

王媛^a, 田应选^b, 杨春芳^a (陕西省人民医院 a. 预防保健科; b. 呼吸内二科, 西安 710068)

摘要:目的 探讨血清和肽素、IL-6 和 CRP 等分子标志物在慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期(AECOPD)的水平变化,观察其与 COPD 急性加重期临床关系。**方法** 收集陕西省人民医院呼吸内二科住院 AECOPD 老年患者 102 例,应用 ELISA 法及乳胶比浊法检测血清和肽素、IL-6 和 CRP 等分子生物标志物的血清表达水平变化,与正常患者及患者组间比较,观察各个指标与患者急性加重程度和临床分期之间的关系。**结果** 在 AECOPD 患者中,疾病治疗前后,其血清中和肽素、IL-6 和 CRP 水平分别为 2.68 ± 2.14 pmol/L, 1.02 ± 0.60 pmol/L; 73.22 ± 28.62 μ g/ml, 14.64 ± 8.49 μ g/ml, 47.64 ± 15.48 mg/L, 10.57 ± 6.56 mg/L, 显著高于健康对照组(1.01 ± 0.46 pmol/L, 6.21 ± 4.20 μ g/ml, 5.14 ± 3.72 mg/L), 组间比较 t 值分别为 2.96, 5.71 和 4.95, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 经 AECOPD 患者自身对照发现治疗后血清和肽素、IL-6 和 CRP 水平显著低于治疗前患者, 配对检验 t 值分别为 3.02, 8.20 和 9.33, 组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 血清和肽素、IL-6 和 CRP 等分子标志物可作为判断 AECOPD 疾病病程, 及在治疗过程中感染被控制的客观指标, 对正确判断 COPD 患者急性加重期的病情具有重要的临床价值。

关键词: 和肽素; 白介素-6; C 反应蛋白; 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 分子标志物

中图分类号: R563; R392.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2015)05-121-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2015.05.037

Study on the Value of Three Serum Biomarkers for Diagnosis Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

WANG Yuan^a, TIAN Ying-xuan^b, YANG Chun-fang^a (a. Preventive Health Care Unite; b. the Second

Respiration Department, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract: **Objective** To understand the serum copeptin, interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP) levels assess their clinical significance in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients (AECOPD). **Methods** 86 patients with acute exacerbation of obstructive pulmonary disease were enrolled into the study. At the same time were 50 healthy persons were taken as normal control group, ELISA method for detecting of serum copeptin, IL-6 and CRP level. **Results** Serum copeptin, IL-6 and CRP levels were significantly higher than the healthy control group, and the value were 2.68 ± 2.14 pmol/L, 1.02 ± 0.60 pmol/L; 73.22 ± 28.62 μ g/ml, 14.64 ± 8.49 μ g/ml and 47.64 ± 15.48 mg/L, 10.57 ± 6.56 mg/L, respectively. There was significant difference (1.01 ± 0.46 pmol/L, 6.21 ± 4.20 μ g/ml, 5.14 ± 3.72 mg/L) ($t = 2.96$, $P < 0.05$) in these groups. In acute stage of chronic pulmonary disease, the serum copeptin, IL-6 and CRP levels increased distinctly, after given therapies, and the serum copeptin, IL-6 and CRP levels decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum copeptin, IL-6 and CRP levels has important clinical value for judging the severity of AECOPD and the severity of systemic inflammatory response caused by COPD.

Keywords: copeptin; interleukin-6; C-reactive protein; biomarkers; chronic obstructive pulmonary disease(COPD); acute exacerbation

慢性阻塞性肺病(COPD)是一种具有气流受限特征的肺部慢性炎症性疾病,其呈进行性发展,不仅能导致机体各系统脏器的损伤,而且是引起肺癌的重要因素。数据统计发现,近年来 COPD 疾病的患病率和死亡率呈明显的上升趋势,已成为全世界广泛关注的公共卫生问题。COPD 急性加重

(AECOPD)是 COPD 疾病过程中的重要阶段和治疗要点,长期或反复的急性加重对患者的生活质量以及自然病情发展影响重大,并且能加剧肺功能的下降,导致患者死亡率的上升^[1]。按照 GOLD 指南的描述, AECOPD 的诊断和预测主要靠患者的自我症状评价,缺乏客观和统一的标准。COPD 的

* 基金项目:陕西省中医管理局中医药科研课题(13-JC027)资助。

作者简介:王媛(1971-),女,本科,主管护师,从事临床护理工作 20 余年。

通讯作者:田应选,副主任医师, E-mail: tian-tyx@163.com。

血清标志物是近年来倍受重视的新指标,其与 AE-COPD 的发病过程以及预后之间存在众多的关联性。本文拟对和肽素、IL-6 和 CRP 与 COPD 急性加重期疾病临床特征、疾病严重程度及其意义进行探讨,为临床诊治提供一个客观实用的策略和方法。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2012 年 01 月~2015 年 01 月在我院呼吸科住院的 AECOPD 患者 102 例。患者诊断符合 2014 年慢性阻塞性肺疾病全球专家委员会共识(global Initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)中的诊断标准^[2];疾病严重程度分期和急性加重概念符合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)^[3]。鉴别和排除疾病:①肺炎/或 COPD 并发肺炎;②肺部活动性感染疾病,如支气管哮喘、结核、肺癌等;③其他部位恶性肿瘤肺转移;④胸部严重创伤;⑤严重的免疫缺陷性疾病和使用免疫抑制剂的免疫相关疾病患者。对照组为同期于我院体检的健康者 100 例,在同等条件下进行血清学指标检测。

1.2 方法 所有对象均于清晨抽取空腹静脉血 4 ml,室温静置 2 h 后在 4℃ 下 3 000 r/min 离心 10 min 后取血清。分离血清后分装标本,置-80℃超低温冰箱保存。检测方法:血清和肽素检测采用 ELISA 法,采用成品试剂盒(R&D, USA, Ltd),检测过程按照试剂盒要求和检测流程进行。CRP 采用乳胶比浊法,试剂采用 Bekman Coulter AU5800 分析仪检测(Biosystems, S. A. Ltd, Spanish)。血清 IL-6 检测采用 ELISA 法,检测流程按照 ELISA 显色过程进行(Roch, Ltd, German)。

1.3 统计学分析 所有数据收集后采用

表 2 观察组和正常对照组血清和肽素, IL-6, CRP 水平比较项目

项 目	治疗前	治疗后	对照组	t^*	P^*	t^Δ	P^Δ
和肽素(pmol/L)	2.68±2.14	1.02±0.60	1.01±0.46	2.96	<0.05	3.02	<0.05
IL-6(μg/ml)	73.22±28.62	14.64±8.49	6.21±4.20	5.71	<0.05	8.20	<0.05
CRP(mg/L)	47.64±15.48	10.57±6.56	5.14±3.72	4.95	<0.05	9.33	<0.05

注: * P, t 为治疗前/对照组比较; $^\Delta P, t$ 为治疗前/后比较。

3 讨论 AECOPD 是导致患者反复住院的最重要因素。精氨酸加压素(AVP)在低血压、缺氧、酸中毒、感染等刺激下浓度会升高,在血管性休克,尤其是感染性疾病中, AVP 下降是动脉压下降和组织灌注减少的重要疾病机制。和肽素是其前体 C 末端的结构成分,可直接反应血液中 AVP 的水平^[4,5]。在机械通气相关性肺炎中,和肽素是与之相关死亡率的独立预测因子,随着病情的加重会升高,具有良好的预测作用^[6]。和肽素的检测方法多样, ELISA 法具有快速和敏感等优点^[7]。在本研

究结果显示, AECOPD 患者在治疗前和肽素水平均明显的升高,最高为 5.26 pmol/L,与对照组相比明显升高,组间差异有统计学显著性意义($P<0.05$),并且随着治疗患者好转后可迅速下降接近正常。该指标变化较为敏感,与患者疾病程度和水平具有较好的同步性。

2 结果

2.1 基线资料比较 分别统计患者的性别、年龄、吸烟指数、疾病病程、既往 1 年内急性加重入院次数、维持治疗方法、并发疾病等,各指标的患者例数及比例等资料见表 1。

2.2 指标统计分析 患者急性加重期治疗前和肽素、IL-6 和 CRP 水平与治疗干预后血清学检测指标水平($\bar{x}\pm s$)比较发现,在急性加重期患者自身对照各指标存在变化,治疗后其表达水平明显下降, t 值分别为 2.96, 5.71 和 4.95, 组间差异有统计学意义($P<0.05$)。在急性加重期治疗前,各指标表达水平与对照组相比,明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 患者基线资料统计

临床特征	数据
性别(男/女)	60/42
年龄(岁)	66.82±7.64
吸烟指数(支/年)	440±58
COPD 病程	13.24±9.26
既往 1 年内因急性加重住院次数	1.2±0.42
入院前使用抗生素[n(%)]	75(73.5)
吸入 β_2 受体激动剂[n(%)]	62(60.8)
吸入抗胆碱能药[n(%)]	45(44.1)
使用激素[n(%)]	92(90.2)
家庭长期氧疗[n(%)]	36(35.3)
并发心、脑血管疾病[n(%)]	42(41.2)

究结果显示, AECOPD 患者在治疗前和肽素水平均明显的升高,最高为 5.26 pmol/L,与对照组相比明显升高,组间差异有统计学显著性意义($P<0.05$),并且随着治疗患者好转后可迅速下降接近正常。该指标变化较为敏感,与患者疾病程度和水平具有较好的同步性。

IL-6 与机体炎症、宿主抵抗和组织损伤有关,其基因表达和分泌的异常可导致多种疾病的发生。IL-6 能诱导纤维蛋白原产生启动凝血因子,导致局部成纤维细胞增生、胶原蛋白 (下转 126 页)

(上接 122 页)凝聚,引起 COPD 气道纤维结缔组织形成和平滑肌增生,参与 COPD 的气道炎症反应和气道重塑^[8]。研究显示,IL-6 与呼吸困难、肺部感染的危险性增加及症状急性加重等有关^[9]。是反映呼吸困难及肺功能分度最好的生物标记物。CRP 是研究最为广泛的炎症标记物,它是肺动脉高压、糖尿病、肾功能衰竭等疾病死亡率的独立相关因素。CRP 在感染引起的 AECOPD 中快速上升,它的血液水平联合临床特征,尤其是呼吸困难时,可以作为急性发作的一种有效的预测标记物^[10,11]。在本研究中,统计结果可见,在 AECOPD 期,CRP 及 IL-6 指标明显升高,并在治疗后可显著下降,但与对照组比较发现,组间仍存在统计学差异,并且在各个指标中 CRP、IL-6 及和肽素之间存在相关性,但在疾病的分期中是否存在相关性,有待进一步收集更多样本进行相关性分析。

总之,采用简单客观的标志物对 AECOPD 进行疾病严重性评价和预测是 COPD 防治的重点和希望,本研究中所筛选的血清和肽素、IL-6 和 CRP 等指标显示了初步的临床价值,基础研究发现其与疾病的全身性炎症反应具有相关性,可成为判断在 AECOPD 患者的治疗过程中感染被控制的良好指标,对正确判断 AECOPD 患者的预后具有重要的临床价值。

参考文献:

- [1] Tofan F, Rahimi-Rad MH, Rasmi Y. High sensitive C-reactive protein for prediction of adverse outcome in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Pneumologia*, 2012, 61(3): 160-162.
- [2] Gomez FP, Rodriguez-Roisin R. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. guidelines for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2002, 8(2): 81-86.
- [3] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 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): 1-12.

The Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AECOPD) Diagnosis Expert Group. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AECOPD) diagnosis and treatment of Chinese expert consensus (2014 Revision)

- [J]. *International Journal of Respiration*, 2014, 34(1): 1-12.
- [4] Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, et al. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock[J]. *Shock*, 2007, 28(2): 219-226.
- [5] 朱琛颖, 蔡英, 于萍, 等. 血清和肽素水平在急性冠状动脉综合征患者危险分层及预后的价值[J]. *中国心血管杂志*, 2013, 18(2): 100-102.
- Zhu CY, Cai Y, Yu P, et al. Clinical value of serum copeptin on risk stratification and prognosis in patients with acute coronary syndrome[J]. *Chinese Journal of Cardiovascular Medicine*, 2013, 18(2): 100-102.
- [6] 李元芹, 朱述阳. 和肽素在下呼吸道感染中的临床应用[J]. *国际呼吸杂志*, 2010, 30(20): 1254-1256.
- LI YQ, Zhu SY. Clinical application of copeptin in lower respiratory tract infection[J]. *International Journal of Respiration*, 2010, 30(20): 1254-1256.
- [7] 夏芳, 汪隆海, 陈启松. 血清和肽素 ELISA 定量测定改良法的建立和应用[J]. *现代检验医学杂志*, 2012, 27(3): 57-58, 61.
- Xia F, Wang LH, Chen QS. Establishing improvement of enzyme-linked immunosorbent assay for the quantitative determination of copeptin in serum and its application[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2012, 27(3): 57-58, 61.
- [8] Barczyk A, Pierzchala W, Kon OM, et al. Cytokine production by bronchoalveolar lavage T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117(6): 1487-1492.
- [9] 鲍舟君, 王晔恺, 李翊卫, 等. 慢性阻塞性肺疾病伴肺炎患者中血清 IL-6, TNF- α , AAG 检测价值比研究[J]. *医学研究杂志*, 2012, 41(6): 137-140.
- Bao ZJ, Wang YK, Li YW, et al. Forecast value of serum level of IL-6, TNF- α , AAG in patients with A combination of COPD and pneumonia[J]. *Journal of Medical Research*, 2012, 41(6): 137-140.
- [10] Weis N, Almdal T. C-reactive protein: can it be used as a marker of infection in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Eur J Intern Med*, 2006, 17(2): 88-91.
- [11] Ramamoorthy RD, Nallasamy V, Reddy R, et al. A review of C-reactive protein: A diagnostic indicator in periodontal medicine[J]. *J Pharm Bioallied Sci*, 2012, 4(2): 422-426.