

# 慢阻肺急性加重患者外周血单核细胞 CD64, TLR2 及 TLR4 水平表达与预后的关系研究

邹雯, 王婷婷, 王一江 (南京医科大学附属江苏盛泽医院呼吸内科, 江苏苏州 215200)

**摘要:** 目的 研究慢阻肺急性加重 (AECOPD) 患者外周血单核细胞 CD64 和 Toll 样受体 2 (TLR2) 和 Toll 样受体 4 (TLR4) 与预后的关系。方法 将南京医科大学附属江苏盛泽医院 2017.06~2020.06 间收治的 96 例慢阻肺急性加重 (AECOPD) 患者纳为研究对象, 同时将 30 例稳定期 COPD 患者纳为稳定组, 30 例健康志愿者纳为对照组。采集三组外周静脉血, 检测单核细胞亚群 CD64, TLR2 和 TLR4 的表达水平, 分析其与炎症标志物降钙素原 (PCT)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞计数 (WBC) 及肺功能间的相关性, 随访 6 个月, 统计 AECOPD 组中再次急性复发的患者, 绘制受试者特征工作曲线 (ROC), 分析外周血单核细胞亚群 CD64 表达, TLR2 和 TLR4 在 AECOPD 急性复发中的预测价值。结果 COPD 组以及 AECOPD 组外周血 CD64 水平 ( $32.69 \pm 6.43$ ,  $39.69 \pm 7.79$  vs  $26.74 \pm 5.14$ ), TLR2 水平 ( $169.79 \pm 29.07$ ,  $181.15 \pm 22.44$  vs  $140.03 \pm 28.74$ ) 以及 TLR4 水平 ( $186.25 \pm 34.15$ ,  $200.58 \pm 33.47$  vs  $153.65 \pm 35.14$ ) 均高于对照组, 差异均有统计学意义 ( $F=51.774$ ,  $26.957$ ,  $2.488$ , 均  $P<0.05$ ), AECOPD 组外周血 CD64, TLR2 以及 TLR4 水平均高于 COPD 组, 差异具有统计学意义 ( $t=4.466$ ,  $2.249$ ,  $2.037$ , 均  $P<0.05$ ); 随访 6 个月, 96 例 AECOPD 患者中共 20 例患者因再次急性复发入院, 再次复发者首次入院时外周血 TLR2 ( $249.66 \pm 40.52$  vs  $163.21 \pm 35.64$ )、TLR4 ( $253.66 \pm 36.85$  vs  $186.69 \pm 45.21$ ) 及 CD64 ( $53.69 \pm 13.58$  vs  $35.41 \pm 14.47$ ) 水平均高于无复发者, 差异均有统计学意义 ( $t=9.379$ ,  $6.105$ ,  $5.089$ , 均  $P=0.000$ )。相关性分析提示, AECOPD 患者外周血 CD64 与其吸烟史, IL-6, PCT 水平呈正相关 ( $r=0.36, 0.33, 0.31$ , 均  $P<0.05$ ), 与 FEV1/FVC 呈负相关 ( $r=-0.45, P<0.05$ )。TLR2 与其 PCT 水平呈正相关 ( $r=0.34, P<0.05$ ), 与 FEV1/FVC 呈负相关 ( $r=-0.35, P<0.05$ ), TLR4 与其他临床指标无相关性 ( $r=0.07, 0.11, 0.13, 0.13, -0.17, -0.23, -0.26, 0.29$ , 均  $P>0.05$ )。绘制 ROC 曲线发现, 血清 CD64, TLR2 及 TLR4 在预测 AECOPD 患者再次急性复发中均具有良好的应用效能, 各指标单独应用时以 TLR2 应用效能最高, 其  $AUC=0.805$ ,  $95\%CI(0.679\sim0.931)$ , 三指标联合应用的预测效能最高,  $AUC=0.833$ ,  $95\%CI(0.703\sim0.964)$ 。结论 AECOPD 患者外周血 CD64, TLR2 及 TLR4 水平均较 COPD 者明显升高, 且其在预测患者半年内再次急性复发中具有良好的效能。

**关键词:** 慢阻肺急性发作; 外周血单核细胞亚群 CD64; Toll 样受体 2; Toll 样受体 4

中图分类号: R563; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 06-090-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.06.019

## Relationship between the Expression of CD64, TLR2 and TLR4 Levels in Peripheral Blood Monocytes in Patients with Acute Aggravation of COPD

ZOU Wen, WANG Ting-ting, WANG Yi-jiang

(Department of Respiratory Medicine, Jiangsu Shengze Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Jiangsu Suzhou 215200, China)

**Abstract: Objective** To study the relationship of peripheral blood mononuclear cell subsets CD64, Toll-like receptor 2 (TLR2) and Toll-like receptor 4 (TLR4) expressions with the prognosis of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** 96 cases of AECOPD, 30 cases of stable COPD and 30 healthy individuals in Jiangsu Shengze Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from June 2017 to June 2020 were enrolled, and set as AECOPD group, COPD group and control group, respectively. Peripheral venous blood of three groups was collected, and the expression levels of monocyte subsets CD64, TLR2 and TLR4 were measured, thereafter their correlation with inflammatory markers procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6), white blood cell count (WBC) and lung function was discussed. All patients completed a six-month follow-up. The acute recurrence rate of AECOPD was recorded. Then receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of peripheral blood monocyte subsets CD64, TLR2 and TLR4 in acute recurrence of AECOPD. **Results** Compared with control group, COPD group and AECOPD group had significantly higher levels of peripheral blood CD64 ( $32.69 \pm 6.43$ ,  $39.69 \pm 7.79$  vs  $26.74 \pm 5.14$ ), TLR2 ( $169.79 \pm 29.07$ ,  $181.15 \pm 22.44$  vs  $140.03 \pm 28.74$ )

**作者简介:** 邹雯 (1985-), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 呼吸及呼吸危重症。

**通讯作者:** 王一江, 男, 本科, 副主任医师, 主要研究方向: 呼吸科常见病多发病。

and TLR4 ( $186.25 \pm 34.15$ ,  $200.58 \pm 33.47$  vs  $153.65 \pm 35.14$ ), the differences were statistically significant ( $F=51.774$ ,  $26.957$ ,  $2.488$ , all  $P<0.05$ ). Compared with COPD group, AECOPD group had significantly higher levels of peripheral blood CD64, TLR2 and TLR4, the differences were statistically significant ( $t=4.466$ ,  $-2.249$ ,  $-2.037$ , all  $P<0.05$ ). During the six-month follow-up period, a total of 20 of the 96 patients with AECOPD were admitted to hospital for a second acute relapse. Compared with those without recurrent, patients with acute recurrent had significantly higher levels of peripheral blood TLR2 ( $249.66 \pm 40.52$  vs  $163.21 \pm 35.64$ ) and TLR4 ( $253.66 \pm 36.85$  vs  $186.69 \pm 45.21$ ), CD64 ( $53.69 \pm 13.58$  vs  $35.41 \pm 14.47$ ), the differences were statistically significant ( $t=-9.379$ ,  $-6.105$ ,  $5.089$ , all  $P=0.000$ ). Correlation analysis showed that CD64 was positively correlated with smoking history ( $t=0.36$ ,  $P<0.05$ ), PCT ( $r=0.31$ ,  $P<0.05$ ) and IL-6 ( $r=0.33$ ,  $P<0.05$ ) levels in peripheral blood of AECOPD patients, and negatively correlated with forced expiratory volume in 1 second / forced vital capacity (FEV1/FVC) of AECOPD patients ( $r=-0.45$ ,  $P<0.05$ ); TLR2 was positively correlated with PCT levels ( $r=0.34$ ,  $P<0.05$ ), and negatively correlated with FEV1/FVC ( $r=-0.35$ ,  $P<0.05$ ). TLR4 showed no clinical correlation with other indexes ( $r=-0.07$ ,  $-0.11$ ,  $0.13$ ,  $-0.13$ ,  $-0.17$ ,  $-0.23$ ,  $-0.26$ ,  $-0.29$ , all  $P>0.05$ ). ROC curve of three indicators found that TLR2 had the highest efficacy in predicting the acute recurrence of AECOPD [AUC=0.805, 95%CI (0.679~0.931)], meanwhile, the combined detection of three indicators had significantly higher predictive efficacy for acute recurrence than that of the single detection [AUC=0.833, 95%CI (0.703~0.964)]. **Conclusion** Peripheral blood levels of CD64, TLR2 and TLR4 are significantly elevated in patients with AECOPD compared to those with COPD patients, and all three indicators have good efficacy in predicting acute recurrence within six months.

**Keywords:** acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease; peripheral blood monocyte subgroup CD64; toll like receptor 2; toll like receptor 4

慢阻肺急性加重 (acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 患者气喘、咳嗽咳痰等症状加重, AECOPD 会增加患者医疗开销, 加重患者疾病负担<sup>[1]</sup>。目前, 气道炎症及细菌感染被认为是慢阻肺 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 的主要致病机制。簇分化抗原 64 (cluster of differentiation antigen, CD64) 是激活单核细胞及粒细胞, 引起炎症的重要分子物质, 当发生细菌感染时, 外周血单核细胞表面 CD64 表达将异常上升, 史萌萌等<sup>[2]</sup>研究发现, 检测外周血 CD64 表达水平在预测 AECOPD 患者不良预后中具有一定的价值。此外, 机体免疫功能下降也与 COPD 发病相关, Toll 样受体 (toll-like receptors, TLR) 是天然免疫中新发现的一类模式识别受体家族, 单核细胞主要表达 Toll 样受体 2 (Toll-like receptor 2, TLR2) 与 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4), TLR 可作为病原相关分子模式识别受体 (pattern-recognition receptors, PRR) 与配体直接结合, 参与机体非特异性免疫<sup>[3,4]</sup>。谢圆媛等<sup>[5]</sup>研究发现, 不吸烟的 COPD 稳定期患者外周血 TLR2 及 TLR4 水平明显高于 AECOPD 患者及吸烟患者, 且外周血 TLR2 及 TLR4 水平与患者血清炎症因子水平间有较高的相关性, 提示其可能参与 COPD 发生及发展。以上研究表明, 外周血 CD64, TLR2 及 TLR4 水平可能与 COPD 及 AECOPD 的发生及发展有关, 但相关研究较少, 故本研究拟通过检测 AECOPD 患者外周血 CD64, TLR2 及 TLR4 水平, 分析其在预测 AECOPD 患者

预后中的价值。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 将南京医科大学附属江苏盛泽医院 2017.06~2020.06 期间收治的 96 例慢阻肺急性加重 (AECOPD) 患者纳为研究对象, 同时将 30 例稳定期 COPD 患者纳为稳定组, 30 例健康志愿者纳为对照组。①纳入标准: COPD 患者均符合《慢阻肺诊断、治疗与预防全球倡议 (GOLD)》中相关诊断标准, AECOPD 患者具有呼吸困难、慢性咳嗽咳痰症状, 持续性气流受限, 短期内咳嗽、喘息、咳痰等症状加重, 需改变治疗方案; 稳定期患者病情稳定持续时间超过 1 个月患者; 健康志愿者为健康体检合格, 无 COPD 病史、慢性咳嗽、喘息、咳痰者。②排除标准: 排除参与研究前 15 天内使用糖皮质激素者; 并发恶性肿瘤者; 并发其他部位感染者。③病例资料: 对照组男性 19 例, 女性 11 例, 年龄 55~85 岁, 平均年龄  $72.45 \pm 13.33$  岁; AECOPD 组男性 63 例, 女性 33 例, 年龄 56~87 岁, 平均年龄  $71.15 \pm 12.03$  岁, COPD 组男性 19 例, 女性 11 例, 年龄 55~87 岁, 平均年龄  $73.15 \pm 12.69$  岁。三组年龄及性别比例无显著性差异 ( $P>0.05$ ), 本研究经医院伦理委员会批准, 参与者均知情且签署同意书。1.2 仪器与试剂 美国 BD 公司 FACS Calibur 流式细胞仪, IL-6 采用电化学发光法检测, PCT 采用发光免疫法检测, 试剂盒均购自美国 Beckman 公司, 白细胞计数 (WBC) 由美国 Beckman 公司全自动血细胞分析仪检测, CD64-PE 单抗 (Clone:10.1, Cat No12-0649-73)、鼠 IgG1-PE (Clone:P3.6.2.8.1,

Cat No12-4714-82) 均购自美国 eBioscience 公司, 肺功能检测仪为麦邦 MSA99。

1.3 方法 ①外周血单个核细胞 (PBMC) 提取: 采集被研究者空腹静脉血 5ml, EDTA 抗凝, 采用 Ficoll Paque 分离液提取患者外周血 PBMC。②流式细胞仪检测 CD64 表达水平: 分别于两支试管内加入 CD64-PE (测定) 与鼠 IgG1-PE (对照), 分别加入全血 50  $\mu$ l, 避光环境中静置 15min, 滴加溶血素 50  $\mu$ l, 弃上清液, 300  $\times$  g 离心 5min, 弃上清液, 加入等渗盐水洗涤后, 使用流式细胞器检测 CD64 表达水平, 单核细胞表面的 CD64 表达采用相对荧光强度 (RFI) 表示, RFI= 目的细胞 CD64 平均荧光强度 / 目的细胞阴性对照荧光强度。③流式细胞仪检测 PBMC TLR2 及 TLR4 的表达: 经 Cellquestpro 统计软件获取分析, 共收获 10 000 个细胞, 以 APC-CD14/SCC 散点图设单核细胞门 R1, 以 FSC/SCC 散点图设淋巴门 R2, 细胞碎片根据 SSC 特征排除, 单核细胞中 TLR2 及 TLR4 表达以直方图表示, 以平均荧光强度 (MFI) 表示单核细胞及淋巴细胞中 TLR2 及 TLR4 表达强度。

表 1 三组外周血 CD64, TLR2 及 TLR4 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项 目	对照组 (n=30)	COPD 组 (n=30)	AECOPD 组 (n=96)	F	P
CD64 (MFI)	26.74 $\pm$ 5.14	32.69 $\pm$ 6.43	39.69 $\pm$ 7.79	51.774	0.000
TLR2	140.03 $\pm$ 28.74	169.79 $\pm$ 29.07	181.15 $\pm$ 22.44	26.957	0.000
TLR4	153.65 $\pm$ 35.14	186.25 $\pm$ 34.15	200.58 $\pm$ 33.47	21.488	0.000

2.2 AECOPD 及 COPD 组患者临床指标比较 见表 2。AECOPD 组患者 FEV1/FVC 水平低于 COPD 组, 差异有统计学意义 ( $t=5.523, P<0.05$ ), 血清 PCT, IL-6 及 WBC 水平高于 COPD 组, 差异均有统计学意义 ( $t=12.443, 8.019, 3.690$ , 均  $P<0.05$ ), 两组年龄、性别比例、吸烟史及 FEV1%pred 水平差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

表 2 AECOPD 及 COPD 组患者临床指标比较

项 目	AECOPD 组 (n=96)	COPD 组 (n=30)	$t/\chi^2$	P
年龄 (岁)	71.15 $\pm$ 12.03	73.15 $\pm$ 12.69	0.785	0.434
男 / 女	63/33	19/11	0.048	0.826
吸烟史 (n)	55	19	0.373	0.541
FEV1/FVC (%)	54.15 $\pm$ 12.25	68.66 $\pm$ 13.54	5.522	0.000
FEV1%pred	56.71 $\pm$ 13.54	58.56 $\pm$ 12.06	0.670	0.504
PCT (ng/ml)	0.25 $\pm$ 0.05	0.13 $\pm$ 0.03	12.443	0.000
IL-6 (pg/ml)	12.06 $\pm$ 3.25	7.01 $\pm$ 2.04	8.019	0.000
血清 WBC ( $\times 10^9/L$ )	12.04 $\pm$ 2.25	10.21 $\pm$ 2.73	3.690	0.000

2.3 不同预后 AECOPD 患者外周血 CD64, TLR2 及 TLR4 水平比较 见表 3。随访 6 个月, 96 例 AECOPD 患者中共 20 例患者因再次急性复发入

1.4 统计学分析 采用 SPSS19.0 统计软件处理数据。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较采用  $t$  检验, 多组间比较使用单 AVNA 检验, 检验有意义者, 两两比较采用  $q$  检验; 计数资料用  $[n(\%)]$  表示, 两组间比较采用  $\chi^2$  检验, 用二元 Logistic 回归计算联合检测 AECOPD 再次复发的预测值, 绘制受试者特征工作曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 评价单个或多个指标联合检测预测 AECOPD 再次复发的性能, 以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 三组外周血 CD64, TLR2 及 TLR4 水平比较 见表 1。AECOPD 组及 COPD 组外周血 CD64 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 且 AECOPD 组 CD64 水平高于 COPD 组, 差异有统计学意义 ( $t=4.466, P<0.05$ ), AECOPD 组及 COPD 组外周血 TLR2 及 TLR4 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 且 AECOPD 组外周血 TLR2 及 TLR4 水平高于 COPD 组, 差异有统计学意义 ( $t=2.249, 2.037$ , 均  $P<0.05$ )。

院, 再次复发者首次入院时外周血 CD64, TLR2 及 TLR4 水平均高于无复发者, 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

表 3 不同预后 AECOPD 患者外周血 CD64, TLR2 及 TLR4 水平比较 (MFI)

项 目	再次复发者 (n=20)	无复发者 (n=76)	t	P
CD64	53.69 $\pm$ 13.58	35.41 $\pm$ 14.47	5.089	0.000
TLR2	249.66 $\pm$ 40.52	163.21 $\pm$ 35.64	9.379	0.000
TLR4	253.66 $\pm$ 36.85	186.69 $\pm$ 45.21	6.105	0.000

2.4 AECOPD 患者外周血 CD64, TLR2 及 TLR4 水平与其他临床指标间的相关性分析 见表 4。AECOPD 患者外周血 CD64 与其吸烟史、PCT, IL-6 水平呈正相关, 与 FEV1/FVC 呈负相关, 差异有统计学意义 ( $r=0.31, 0.33, 0.16, -0.45$ , 均  $P<0.05$ ), TLR2 与其 FEV1/FVC 呈负相关, 与 PCT 水平呈正相关, 差异有统计学意义 ( $r=-0.35, 0.34, P<0.05$ ), TLR4 与其他临床指标无相关性 ( $P>0.05$ )。

2.5 外周血 CD64, TLR2, TLR4 在预测 AECOPD 预后中的价值 见表 5, 图 1。绘制 ROC 曲线发现, 血清 CD64, TLR2 及 TLR4 在预测 AECOPD 患者



再次急性复发中均具有良好的应用效能,各指标单独应用时以 TLR2 应用效能最高,其 AUC=0.805,

95%CI(0.679~0.931),三指标联合应用的预测效能最高,AUC=0.833,95%CI(0.703~0.964)。

表4 AECOPD患者外周血 CD64, TLR2 及 TLR4 水平与其他临床指标间的相关性分析

类别	CD64		TLR2		TLR4	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	0.14	>0.05	0.10	>0.05	0.13	>0.05
性别	0.05	>0.05	0.11	>0.05	0.07	>0.05
吸烟史	0.36	<0.05	0.21	>0.05	-0.17	>0.05
FEV1/FVC(%)	-0.45	<0.05	-0.35	<0.05	0.29	>0.05
FEV1%pred	0.12	>0.05	0.11	>0.05	0.13	>0.05
PCT	0.31	<0.05	0.34	<0.05	-0.26	>0.05
IL-6	0.33	<0.05	0.27	>0.05	-0.23	>0.05
血清 WBC	0.16	>0.05	0.13	>0.05	0.11	>0.05

表5 外周血 CD64, TLR2, TLR4 在预测 AECOPD 预后中的价值

指标	临界值	AUC	95% 置信区间	<i>P</i>	灵敏度	特异度
CD64	48.82	0.756	0.620 ~ 0.893	0.000	75.0	69.7
TLR2	206.33	0.805	0.679 ~ 0.931	0.000	70.0	82.9
TLR4	211.02	0.783	0.655 ~ 0.912	0.000	70.0	81.6
联合检测	-	0.833	0.703 ~ 0.964	0.000	75.0	94.6

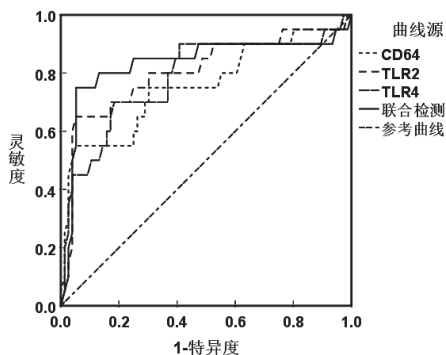


图1 外周血 CD64, TLR2 及 TLR4 在预测 AECOPD 预后中的价值

### 3 讨论

COPD 是一种以持续性气流受限为主要特征的慢性呼吸性疾病,其患病率高,是目前重要的公共卫生问题,COPD 病因复杂,病情多变,当疾病急性发作时,死亡率也较高。准确评估患者病情严重程度,预测其预后,在疾病的治疗中具有重要的意义。筛选适当的血生化指标,用于临床 AECOPD 病情及预后评估,是目前研究的热点。胡小燕等<sup>[6]</sup>研究发现,血清降钙素原(procalcitonin, PCT)以及 B 型脑利钠肽(B type brain natriuretic peptide, BNP)在诊断 AECOPD 并发心力衰竭中具有良好效能,提示血生化指标在 AECOPD 中的应用价值较高。本研究以 CD64, TLR2 以及 TLR4 作为研究指标,旨在探讨以上指标在 AECOPD 中的应用价值。

CD64 是 IgG Fc 段受体 I,中性粒细胞活化的标

志物,是一种高亲和性受体,主要于单核细胞与巨噬细胞表面表达。CD64 是连接机体体液免疫及细胞免疫的桥梁,参与细胞吞噬、清除免疫复合体、刺激炎性介质释放等多种生理病理过程<sup>[7-8]</sup>。单核细胞是巨噬细胞的前体,本研究发现,AECOPD 患者外周血单核细胞上 CD64 表达水平明显高于 COPD 患者及健康志愿者,且与患者肺功能指标 FEV1/FVC,炎症指标 CRP, PCT 间存在相关性,说明外周血 CD64 水平升高在反映 AECOPD 患者机体肺功能及炎症反应强度中具有一定的应用价值。罗成等<sup>[9]</sup>研究发现,脓毒症肺损伤者外周血 CD64 指数明显高于单一的脓毒症患者,且 CD64 水平与炎性指标 CRP 间呈正相关,与本文研究结论相似。有研究表示,IL-6 及 CRP 等炎性因子可与单核细胞上的 CD64 相互结合,诱导黏附的单核细胞释放 CCL2, CCL3 等趋化因子,减少单核细胞相应趋化因子受体的表达,进而减少单核细胞对趋化因子的诱导移行,导致单核细胞大量定居在气管内,募集更多的循环炎症细胞,加重患者病情<sup>[10]</sup>。以上研究均证实,CD64 在提示 COPD 病情严重程度中具有一定的价值,且本文通过绘制 ROC 曲线发现,CD64 在预测 AECOPD 预后中的 AUC=0.756,进一步说明 CD64 在预测 AECOPD 患者预后中的价值。

除炎症的影响外,COPD 的发生及发展与患者机体免疫力之间也存在密切联系,故筛选合适的免疫性指标,用于 COPD 病情的评估,也具有一定

的研究意义。其中, Toll样受体 (TLR) 属于天然免疫系统, 属于模式识别受体家族, 是天然免疫与适应性免疫之间的桥梁。感染是引起 COPD 及 AECOPD 的重要原因, 作为宿主防御体系的重要成员, TLR 的表达分布及功能可能与 COPD 间存在密切的关系<sup>[11]</sup>。

TLR2 可通过激活机体免疫细胞, 促进炎症介质及趋化因子的释放<sup>[12]</sup>。TLR4 是脂多糖 (LPS) 受体复合物中的重要组成部分, TLR4 调节 LPS 促使免疫细胞与非免疫细胞释放致炎性细胞因子及化学因子导致内毒素性休克过程。细菌感染可通过刺激树突状细胞通过 TLR4 途径促使  $\beta 2$  防御素产生增多<sup>[13]</sup>。本研究发现, AECOPD 患者外周血核细胞中 TLR2 及 TLR4 水平明显高于 COPD 组及健康志愿者, 提示 AECOPD 患者免疫系统处于活化状态, 作为机体一线防御功能的单核细胞, 其在进入靶器官前处于一种活化状态, 能表达多种模式识别受体, 识别靶器官抗原<sup>[14]</sup>。TLR2 及 TLR4 高表达可能促进 AECOPD 患者外周血单核细胞活化, TLR 通过激活患者机体免疫细胞, 促进炎症介质及趋化因子的释放, 募集更多的炎症细胞浸润于气管内, 加重患者临床症状<sup>[15]</sup>。

相关性分析提示, AECOPD 患者外周血单核细胞 TLR2 表达水平与其 FEV1/FVC 呈负相关, 与 PCT 水平呈正相关, 而 TLR4 与其他临床指标无相关性, 这可能与本研究样本有限相关。此外, 随访半年, 统计发现, 半年内 AECOPD 再次复发者外周血 CD64, TLR2 及 TLR4 水平明显高于未复发者, 绘制 ROC 曲线发现, 外周血 CD64, TLR2 及 TLR4 水平在预测 AECOPD 再次复发中具有良好的效能, 三者联合应用则可有效提高各项指标单独应用时的应用效能。外周血单核细胞 CD64, TLR2 及 TLR4 的检测方法简单, 取材方便, 且在反映 AECOPD 病情中具有较好的效能, 可作为临床评估 AECOPD 预后的可靠指标, 但本研究所纳入的样本量较小, 且为单中心研究, 患者信息存在时效性差, 在病例选择上也存在选择偏倚, 后应扩大研究样本以控制偏倚。

综上所述, AECOPD 患者外周血 CD64, TLR2 及 TLR4 水平均较 COPD 者明显升高, 且其在预测患者半年内再次急性复发中具有良好的效能, 有望作为临床预测 AECOPD 患者预后的参考指标。

#### 参考文献:

[1] COLE J L, SMITH S. Provider perceptions on steroid dosing in AECOPD: Laying the groundwork for steroid stewardship[J]. The Clinical Respiratory Journal, 2020, 14(11): 1105-1108.

- [2] 史萌萌, 陈晓静, 母蕾, 等. 外周血 CD64 表达与老年慢阻肺急性加重期患者预后的相关性 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2020, 42(4): 416-419, 435.  
SHI Mengmeng, CHEN Xiaojing, MU Lei, et al. Correlation between CD64 expression in peripheral blood and prognosis in elderly patients with acute exacerbation of COPD [J]. Journal of Inner Mongolia Medical University, 2020, 42(4): 416-419, 435.
- [3] 孙印, 韦海燕. 慢阻肺患者血清 IL-17, TLR4 水平与 FEV1% pred mMRC 分级及 CAT 评分的相关性 [J]. 河北医学, 2020, 26(10): 1630-1633.  
SUI Yin, WEI Haiyan. The correlation of serum IL-17 and TLR4 in patients with COPD and their correlation with FEV1% pred mMRC grading and CAT score [J]. Hebei Medicine, 2020, 26(10): 1630-1633.
- [4] VIJAY K. Toll-like receptors in immunity and inflammatory diseases: Past, present, and future [J]. International Immunopharmacology, 2018, 59: 391-412.
- [5] 谢圆媛, 杨丹芬. 老年 COPD 患者外周血单核细胞 TLR2, TLR4 的表达及其与炎症因子的关系研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(4): 80-83, 86.  
XIE Yuanyuan, YANG Danfen. Study on the expressions of TLR2, TLR4 in peripheral blood mononuclear cells and its correlation with the inflammatory factors levels of the elderly patients with COPD [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(4): 80-83, 86.
- [6] 胡小燕, 郑晓, 嵇华夏, 等. 血清 PCT 与 BNP 水平联合检测对慢性阻塞性肺疾病急性加重期并发心力衰竭的临床诊断价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(3): 128-131, 136.  
HU Xiaoyan, ZHEN Xiao, JI Huaxia, et al. Clinical diagnostic value of combined detection of serum PCT and BNP levels in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated with heart failure [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(3): 128-131, 136.
- [7] ENGEL P, BOUMSELL L, BALDERAS R, et al. CD nomenclature 2015: human leukocyte differentiation antigen workshops as a driving force in immunology [J]. Journal of Immunology, 2015, 195(10): 4555-4563.
- [8] 蒋远文, 姚婉玉, 唐秀生, 等. 外周血粒细胞 CD64 指数对系统性红斑狼疮患者病情活动期与细菌感染的鉴别诊断效果 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(2): 194-197.  
JIANG Yuanwen, YAO Wanyu, TANG Xiusheng, et al. Effect of peripheral blood neutrophil CD64 index on differential diagnosis of active stage of systemic lupus erythematosus and bacterial infection [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2020, 30(2): 194-197.
- [9] 罗成, 余皓月, 封明霞, 等. 外周血 CD64 指数对脓毒症急性肺损伤的早期诊断价值 [J]. 医学研究杂志, 2016, 45(9): 98-101.  
LUO Cheng, YU Haoyue, FENG Mingxia, et al. Early diagnostic value of CD64 index in peripheral blood of sepsis with acute lung injury [J]. Journal of Medical Research, 2016, 45(9): 98-101.