

• 论 著 •

炎症因子对老年慢性阻塞性肺疾病的诊断价值

肖 林¹, 郭 梅², 胡加萍¹, 柳杰霞¹

(1. 中国人民解放军第二七二医院检验科, 天津 300020; 2. 中国人民解放军第二五四医院检验科, 天津 300142)

摘 要:目的 探讨老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者外周血清炎症因子的临床诊断价值。方法 选取 2014 年 1 月至 2016 年 1 月解放军第二七二医院接受治疗的老年 COPD 患者 85 例, 依据是否处于急性加重期将患者分为观察组[慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD), 45 例]及对照组(稳定期 COPD, 40 例), 比较 2 组患者外周血炎症因子的变化情况。结果 观察组患者外周血 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平均显著高于对照组($P < 0.05$)。受试者工作特征曲线分析: 以 13.49 ng/L 为截点值, IL-1 β 诊断 COPD 的敏感性为 85.00%, 特异性为 88.89%, 曲线下面积为 0.90, 优于 CRP、PCT。结论 老年 COPD 患者急性加重期外周血炎症介质与应激指标水平显著升高, 且 IL-1 β 对诊断老年 AECOPD 具有重要的临床意义。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; C 反应蛋白; 降钙素原

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.14.018 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)14-2054-03

The diagnostic value of inflammatory factors for chronic obstructive pulmonary disease in old age

XIAO Lin¹, GUO Mei², HU Jiaoping¹, LIU Jie Xia¹

(1. Department of Clinical Laboratory, the 272 Hospital of PLA, Tianjin 300020, China;

2. Department of Clinical Laboratory, the 254 Hospital of PLA, Tianjin 300142, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the diagnostic value of the peripheral serum inflammatory cytokines in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Methods** The clinical data of elderly patients with COPD who were admitted to our hospital from January 2014 to January 2016 were analyzed. The patients were divided into observation group(AECOPD, 45 cases) and control group(stable period COPD, 40 cases) according to whether the patient was in acute exacerbation period. The level of inflammatory cytokines; C-reactive protein(CRP), procalcitonin(PCT), interleukin-1 beta(IL-1 beta) were detected in two groups. **Results** The levels of peripheral blood CRP, PCT and IL-1 β in the observation group were significantly higher than those in the control group($P < 0.05$). ROC analysis showed that the IL-1 β cut-off point value of 13.49 ng/L, as used for the diagnosis of AECOPD, provided a sensitivity of 85.00%, a specificity of 88.89%, an AUC of 0.90, better than these of CRP and PCT. **Conclusion** Elderly AECOPD patients with acute exacerbation of peripheral blood inflammatory mediators increased significantly, and IL-1 β showed an value of diagnosis of AECOPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; CRP; PCT

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以气流阻塞为临床特征的疾病, 该病主要累及老年人群, 随着我国人口老龄化的发展, 老年 COPD 患者的数量在不断升高^[1-2]。提高 COPD 的诊疗水平十分迫切。COPD 属慢性复发性疾病, 表现为缓解与急性加重相交替的特点^[3]。慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的诱因常为感染、有害物质的吸入等。老年 COPD 患者因机体各项生理功能均处于退化阶段, 对急性感染的抵抗能力较弱, 因而具有更高的致残率和致死率。AECOPD 患者常伴有系统性炎症反应, 现探讨 COPD 患者外周血炎症因子的改变并分析其对 AECOPD 的辅助诊断价值, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 1 月至 2016 年 1 月解放军第二七二医院接受治疗的老年 COPD 患者 85 例。年龄均大于或等于 60 岁, 均符合中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》诊断标准^[4]。患者具有呼吸困难、咳嗽、咳痰、喘息、胸闷等症状, 并通过肺功能检查及胸部 X 线片检查确诊为 COPD; 急性加重期: 患者病情出现持续性恶化, 在短期内出现咳嗽、咳痰、喘息、

痰量增多等, 并伴有发热等病情明显加重的表现。同时排除: 合并除肺部以外的感染; 合并严重代谢性疾病; 合并肝肾功能障碍; 临床资料缺失。依据是否处于急性加重期将患者分为观察组(AECOPD)及对照组(稳定期 COPD)。

1.2 方法 清晨空腹抽取 2 组患者外周血 5 mL, 离心后取血清检测 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-10(IL-10)。试剂盒购置于 R&D(USA)公司, 重复检测 2 次取平均值作为检测结果。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标对 AECOPD 的诊断价值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较使用 t 检验。计数资料以例数表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 ROC 曲线评估诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者一般资料结果比较 2 组患者的性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。

2.2 2 组患者血液学指标结果比较 2 组患者外周血 IL-10

水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组 CRP、PCT、IL-1 β 水平均显著高于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 1 2 组患者一般资料结果比较

项目	观察组($n=45$)	对照组($n=40$)	t/χ^2	P
男/女(n/n)	31/14	25/15	0.385	0.535
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	65.7 $\pm$ 4.5	64.1 $\pm$ 4.6	0.607	0.545
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m 2)	22.8 $\pm$ 1.3	22.5 $\pm$ 1.5	0.988	0.326
病程($\bar{x}\pm s$,年)	4.6 $\pm$ 1.8	4.5 $\pm$ 1.3	0.772	0.290
既往吸烟史(n)				
是	25	26	0.787	0.375
否	20	14		
饮酒史(n)				
是	13	15	0.711	0.399
否	32	25		

表 2 2 组患者血液学指标结果比较($\bar{x}\pm s$)

检测指标	观察组($n=45$)	对照组($n=40$)	t	P
IL-1 β (ng/L)	24.11 $\pm$ 5.18	8.25 $\pm$ 3.65	16.130	<0.01
CRP(mg/L)	15.96 $\pm$ 5.17	7.91 $\pm$ 2.10	9.192	<0.01
IL-10(ng/L)	13.31 $\pm$ 3.87	12.98 $\pm$ 4.13	0.705	0.380
PCT(ng/mL)	0.35 $\pm$ 0.12	0.21 $\pm$ 0.09	6.023	<0.01

2.3 各指标对 COPD 的诊断价值分析 ROC 曲线分析显示,以 13.49 ng/L 为截点值,IL-1 β 诊断 COPD 的敏感性为 85.00%,特异性为 88.89%,曲线下面积(AUC)为 0.90,优于 CRP、PCT。见表 3 和图 1。

表 3 各指标对 COPD 的诊断价值分析

检测指标	诊断分界点	AUC	敏感性(%)	特异性(%)
IL-1 β	13.49 ng/L	0.90	85.00	88.89
CRP	10.08 mg/L	0.78	85.00	77.78
PCT	0.29 ng/mL	0.71	70.00	68.89

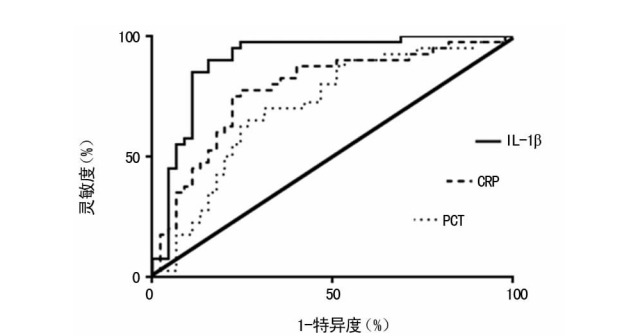


图 1 各指标对 COPD 的诊断价值

3 讨论

COPD 是一种严重威胁老年人群生命健康的慢性复发性疾病,我国老年人口的不断增长对 COPD 的诊疗带来了新的挑战^[5-6]。老年患者因抵抗力减弱、上呼吸道感染,甚至寒冷刺激等诱因而突发疾病加重,发展为 AECOPD。虽然 COPD 的

具体发病机制尚不明确,但目前认为吸烟、环境污染、遗传易感可能在疾病的发生、发展中起重要作用^[7-8]。但 COPD 不单纯是一种呼吸系统疾病,众多学者认为该病是一种以呼吸系统病变为主的系统性疾病^[9-10]。感染是 COPD 急性加重的主要原因之一,AECOPD 患者肺部感染灶可持续向局部及外周血释放炎性介质。一定水平的炎性介质具有增强患者抵抗病原菌的作用,但过度释放可损伤正常组织细胞,且炎性介质导致炎性级联放大作用,将肺部炎性转化为系统性炎性,从而恶化患者肺部原发病情^[11]。提示外周血炎性介质在 COPD 及 AE-COPD 的病理生理过程中发挥关键作用。

COPD 的发病机制与炎性相关因子的激活和释放有关,各种炎性因子参与 COPD 疾病的发生与发展。CRP 是机体受病原菌入侵或机体组织受损伤等刺激,由肝细胞合成分泌的非特异急性时相反应蛋白,是临床最常用的感染、应激评估指标,其在急慢性感染及应激状态下均可高表达^[12]。PCT 是一种内源性非类固醇抗炎物质,是降钙素的前体物质,在严重细菌、真菌或寄生虫感染的状态下高表达,一般轻微感染其水平不会升高。PCT 水平与炎性反应的严重程度密切相关,是炎性反应的鉴别诊断及对疾病预后评估的常用指标^[13]。IL-1 β 是一种促炎介质,在急性炎性级联放大过程中发挥关键作用,且可通过多条信号通路维持慢性炎性状态^[14]。本研究结果显示,观察组患者外周血 CRP、PCT、IL-1 β 水平显著高于对照组($P<0.05$)。AECOPD 与系统性炎性反应及感染程度密切相关,观察组患者 CRP、PCT、IL-1 β 水平升高提示 AECOPD 患者伴有系统性炎性反应。CRP、PCT、IL-1 β 可能是参与 AECOPD 的重要细胞因子,高水平的 CRP、PCT、IL-1 β 可能是导致 AE-COPD 肺部慢性炎性的原因之一。根据 ROC 评估分析显示 IL-1 β 敏感性为 85.00%,特异性为 88.89%,AUC 为 0.90,其在老年 COPD 的诊断价值优于 CRP、PCT,说明 IL-1 β 诊断老年 AE-COPD 更具有重要价值。随着临床检验水平的进步,以往主要为科研所用的炎性介质等指标也开始逐步应用于临床检验。IL-1 β 在诊断活动性感染中所显示的高敏感性及其特异性表明其具有极大的临床推广价值。此外,由于标本量有限,本研究所得数据尚需更大样本量、多中心研究以矫正。

综上所述,老年 COPD 患者急性加重期外周血炎性介质与应激指标水平显著升高,且 IL-1 β 在诊断老年 AECOPD 具有重要的临床意义。

参考文献

[1] Huser JM, Hodgden JD. Clinical Question: In adults with COPD does roflumilast reduce the frequency of exacerbations compared to standard therapies alone[J]. J Okla State Med Assoc, 2016, 109(2): 59-60.

[2] 黄毅,佟晓光. 中国人口老龄化现状分析[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(21): 4853-4855.

[3] 徐灵彬,马苗,孙莉. 老年慢性阻塞性肺疾病患者稳定期健康相关生活质量评价[J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(9): 972-975.

[4] 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. (下转第 2058 页)

- 318.
- [2] Arauz A, Murillo L, Cantu C, et al. Prospective study of single and multiple lacunar infarcts using magnetic resonance imaging: risk factors, recurrence, and outcome in 175 consecutive cases [J]. *Stroke*, 2003, 34 (10): 2453-2458.
 - [3] 董琼. 腔隙性脑梗死 CT 与磁共振诊断价值探讨[J]. *临床和实验医学杂志*, 2012, 11(7): 543-552.
 - [4] 孙荣青, 史晓奕, 杨宏富, 等. 脑损伤程度与激活素 A 和 C-反应蛋白表达的相关性研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(11): 681-685.
 - [5] Cavalieri M, Schmidt R, Chen C, et al. B Vitamins and magnetic resonance imaging-detected ischemic brain lesions in patients with recent transient ischemic attack or stroke: The VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) MRI-Substudy[J]. *Stroke*, 2012, 43(12): 3266-3270.
 - [6] 苏小玲, 赵爱民, 施君, 等. Activin A 与子宫内膜异位症的相关性研究[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2013, 33(3): 269-274.
 - [7] Link AS, Zheng F, Alzheimer C. Activin signaling in the pathogenesis and therapy of neuropsychiatric diseases[J]. *Front Mol Neurosci*, 2016, 9(2): 32-34.
 - [8] Douglas-Escobar M, Weiss MD. Biomarkers of brain injury in the premature infant[J]. *Front Neurol*, 2012, 3(4): 185-187.
 - [9] Sasaki S, Ibi T, Matsubashi T, et al. Genetic variants in the upstream region of activin receptor II A are associated with female fertility in Japanese Black cattle[J]. *BMC Genetics*, 2015, 16(8): 123-125.
 - [10] Bertamino M, Severino M, Schiaffino MC, et al. New insights into central nervous system involvement in FOP: Case report and review of the literature[J]. *Am J Med Genet*, 2015, 167(11): 2817-2821.
 - [11] Brackmann FA, Alzheimer C, Trollmann R. Activin A in perinatal brain injury[J]. *Neuropediatrics*, 2015, 46(2): 82-87.
 - [12] Zheng F, Puppel A, Huber SE, et al. Activin controls ethanol potentiation of inhibitory synaptic transmission through GABAA receptors and concomitant behavioral sedation[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(8): 2024-2033.
 - [13] Gancarz AM, Wang ZJ, Schroeder GL, et al. Activin receptor signaling regulates cocaine-primed behavioral and morphological plasticity[J]. *Nature Neurosci*, 2015, 18(7): 959-961.
 - [14] Stayte S, Rentsch P, Li KM, et al. Activin A protects midbrain neurons in the 6-hydroxydopamine mouse model of Parkinson's disease [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124325.
 - [15] Brackmann FA, Link AS, Jung S, et al. Activin A regulation under global hypoxia in developing mouse brain[J]. *Brain Res*, 2013, 31(15): 65-74.
 - [16] Rajeshwar K, Kaul S, Al-Hazzani A, et al. C-reactive protein and nitric oxide levels in ischemic stroke and its subtypes: correlation with clinical outcome[J]. *Inflammation*, 2012, 35(3): 978-984.
 - [17] Elkind MS, Luna JM, McClure LA, et al. C-reactive protein as a prognostic marker after lacunar stroke: levels of inflammatory markers in the treatment of stroke study [J]. *Stroke*, 2014, 45(3): 707-716.

(收稿日期: 2017-02-11 修回日期: 2017-04-19)

(上接第 2055 页)

- [5] 穆光宗, 张团. 我国人口老龄化的发展趋势及其战略应对 [J]. *华中师范大学学报(人文社会科学版)*, 2011, 50(5): 29-36.
- [6] 陈桂芝, 冯芳, 郝习君, 等. 老年慢性阻塞性肺病患者记忆障碍与患病及治疗因素的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(22): 6581-6583.
- [7] Mlak R, Homa-Mlak I, Powrózek T, et al. Impact of I/D polymorphism of ACE gene on risk of development and course of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Arch Med Sci*, 2016, 12(2): 279-287.
- [8] Lee JS, Hong YK, Park TS, et al. Efficacy and safety of roflumilast in Korean patients with COPD [J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57(4): 928-935.
- [9] Gillissen A, Haidl P, Khlhufel M, et al. The Pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2016, 113(18): 311-316.
- [10] Nafees AA, Fatmi Z, Kadir MM, et al. Chronic bronchitis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) among textile workers in Karachi, Pakistan [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2016, 26(5): 384-389.
- [11] Kalagouda-Mahishale V, Angadi N, Metgudmath V, et al. The prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the determinants of underdiagnosis in women exposed to biomass fuel in India a cross section study [J]. *Chonnam Med J*, 2016, 52(2): 117-122.
- [12] Khare P, Talwar A, Chandran D, et al. Impaired systemic vascular reactivity & raised high-sensitivity C reactive protein levels in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Indian J Med Res*, 2016, 143(2): 205-212.
- [13] Emami AM, Zaerin O. Role of Serum Interleukin 6, albumin and C-reactive protein in COPD patients [J]. *Tanafos*, 2015, 14(2): 134-140.
- [14] Bal SM, Bernink JH, Nagasawa M, et al. IL-1 β , IL-4 and IL-12 control the fate of group 2 innate lymphoid cells in human airway inflammation in the lungs [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(6): 636-645.

(收稿日期: 2017-02-16 修回日期: 2017-04-10)