

血清 CRP、PA、NLCR 与 FIB 对 COPD 急性加重期 细菌感染的预测价值

王勇生, 杨万春

安徽省合肥市第二人民医院呼吸内科, 安徽 合肥 230000

摘要: **目的** 比较血清 C-反应蛋白(CRP)、前白蛋白(PA)、中性粒细胞计数/淋巴细胞计数比值(NLCR)与纤维蛋白原(FIB)水平对慢性阻塞性肺病(COPD)急性加重期患者细菌感染的预测价值。**方法** 选取 2017 年 11 月至 2018 年 11 月收治的 117 例 COPD 急性加重期患者为研究对象。收集患者入院时痰液,以痰菌培养结果为金标准,将患者分为细菌感染组 48 例及非细菌感染组 69 例。收集患者静脉血,采用免疫投射比浊法检测血清 CRP 及 PA 含量,利用全自动血细胞分析仪检测中性粒细胞数及淋巴细胞数;采用光电磁速率法检测 FIB 水平。**结果** 细菌感染组血清 CRP 含量及 NLCR 高于非细菌感染组;血清 PA 含量及 FIB 低于非细菌感染组($P < 0.01$)。以受试者工作曲线分析各指标对 COPD 急性加重期患者细菌感染的预测价值,结果显示血清 PA 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.884,截断值为 163.789 mg/L;CRP 的 AUC 为 0.881,截断值为 47.037 mg/L;NLCR 的 AUC 为 0.861,截断值为 4.071;FIB 的 AUC 为 0.777,截断值为 3.704 g/L。**结论** CRP、PA、NLCR 与 FIB 水平均对 COPD 急性加重期患者细菌感染具有较高的预测价值,其中 PA 预测价值最高,其后依次为 CRP、NLCR、FIB。

关键词: C-反应蛋白; 前白蛋白; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 纤维蛋白原; 慢性阻塞性肺病急性加重期; 预测
中图分类号: R 563.1 R 446.11 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)09-1238-04

Predictive value of CRP, PA, NLCR and FIB in acute exacerbation of COPD

WANG Yong-sheng, YANG Wan-chun

Department of Respiratory Medicine, Hefei Second People's Hospital, Hefei Anhui 230000, China

Abstract: **Objective** To compare the predictive value of C-reactive protein (CRP), prealbumin (PA), neutrophil-lymphocyte count ratio (NLCR) and fibrinogen (FIB) level for bacterial infection in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** A total of 117 patients with AECOPD treated from November 2017 to November 2018 were selected as study subjects and divided into bacteria infection group ($n=48$) and non-bacteria infection group ($n=69$) according to the golden standard of sputum bacteria culture results. After collecting venous blood, the contents of serum CRP and PA, NLCR and FIB level were respectively detected by immuno-projection turbidimetry, automatic hematology analyzer and photoelectromagnetic method. **Results** Serum CRP content and NLCR in bacteria infection group were higher than those in non-bacteria infection group, while serum PA content and FIB level were lower than those in non-bacteria infection group (all $P < 0.01$). Receiver operating characteristic (ROC) curve, drawn for predictive value of the indicators, showed that area under ROC curve (AUC) and cut-off value were 0.884 and 163.789 mg/L for serum PA, 0.881 and 47.037 mg/L for serum CRP, 0.861 and 4.071 for NLCR, 0.777 and 3.704 g/L for FIB, respectively. **Conclusion** CRP, PA, NLCR and FIB have high predictive value for bacterial infection in patients with AECOPD, and PA has the highest predictive value, followed by CRP, NLCR and FIB.

Key words: C-reactive protein; Prealbumin; Neutrophil-lymphocyte count ratio; Fibrinogen; Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Prediction

慢性阻塞性肺病(COPD)是临床常见肺部疾病,主要表现为气流受限,不完全可逆但呈进行性发展^[1]。研究结果显示,由于受多种因素的影响,

COPD 可出现反复性加重,不仅会导致病情恶化,且反复发作使肺功能呈进行性下降,最终可诱发呼吸衰竭,严重影响患者生活质量及生命健康^[2]。研究证

实, COPD 反复急性加重发作的主要原因之一为呼吸道感染, 因此有效控制感染是治疗 COPD 急性加重有效途径^[3]。但是, 呼吸道感染可以由细菌引起的, 也可以由病毒等非细菌引起的。因此, 及时有效的诊断是由何种病原引发的感染以便予以对症治疗至关重要。近年来, 血清指标检测在各类疾病的诊断治疗中发挥着至关重要的作用, 通过检测血清指标预测各类疾病不仅快速便捷, 且具有较高的准确性^[4]。既往研究显示, 在感染患者的血清中, 急性时相反应蛋白的含量会随着疾病进展发生明显变化^[5]。基于此, 本研究选取 2017 年 11 月至 2018 年 11 月入住本院的 117 例 COPD 急性加重期患者为研究对象, 检测患者 C-反应蛋白(CRP)、前白蛋白(PA)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLCR)与纤维蛋白原(FIB)水平, 比较上述指标对 COPD 急性加重期患者细菌感染的预测价值, 旨在为临床预测 COPD 急性加重期患者细菌感染提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 11 月至 2018 年 11 月入住本院的 117 例 COPD 急性加重期患者为研究对象。其中, 男 91 例, 女 26 例; 年龄 54 ~ 86 (65.33 ± 5.69) 岁。纳入标准: (1) 符合中华医学会呼吸病学分会制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[6] 中有关 COPD 诊断标准; (2) 急性加重期病程 < 3 d。排除标准: (1) 急性加重期病程 ≥ 3 d; (2) 入选前 1 周服用过抗菌药物; (3) 合并脑梗死及心肌梗死者; (4) 合并肝、肾、脾等重要器官功能不全者; (5) 除呼吸系统以外其他部位存在感染者; (6) 合并凝血异常, 结缔组织疾病者。本研究经本院伦理委员会批准实施, 所有患者均知情并签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 痰液采集及分组 入院当天, 0.9% 无菌生理盐水漱口后深咳出的痰置于无菌容器中, 2 h 内送检, 各患者均连续检测 3 d, 进行涂片镜检, 取镜检合格标本(镜检合格标准: 每个低倍镜视野下每低倍视野鳞状上皮细胞 < 10 个, 白细胞 > 25 个, 或鳞状上皮细胞: 白细胞 < 1: 2.5) 进行痰菌培养, 采用法国生物梅里埃公司群自动分析鉴定系统进行菌种培养鉴定。痰液标本的分离及培养严格按照《全国临床检验操作规程》进行, 细菌浓度 > 10⁷ CFU/ml 判定为阳性,

为细菌感染患者。

根据痰菌检测结果将 117 例的 COPD 急性加重期患者分为细菌感染组(48 例)和非细菌感染组(69 例)。两组患者性别、年龄、吸烟史、家族病史等一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2.2 标本采集及指标检测 (1) 在入院当天, 接受治疗前抽取患者静脉血 3 ml, 经离心后分离血清, 采用免疫投射比浊法, 利用日立 7180 全自动生化分析仪及其配套检测试剂盒检测患者血清 CRP 及 PA 含量。(2) 采用全自动血细胞分析仪(日本光电公司)检测患者中性粒细胞数及淋巴细胞数, 并计算中性粒细胞计数/淋巴细胞计数比值(NLCR)。(3) 收集患者入院时静脉血 2 ml, 采用光电磁速率法利用血凝仪(日本 Sysmex 公司)及相应配套试剂检测各患者血液 FIB 含量。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件分析处理数据。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用成组 t 检验比较; 计数资料采用频数表示, 进行 χ^2 检验。以痰菌检验结果为金标准, 计算 ROC 曲线下面积 AUC 及其 95% 可信区间, 如果 AUC 大于 0.5 且与 0.5 相比差异具有统计学意义, 则认为该诊断指标具有一定的诊断价值。在 ROC 曲线上以约登指数(敏感度 + 特异度 - 1)最大的点作为截断点。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。所有检验均为双侧检验。

2 结果

2.1 两组患者 CRP、PA、NLCR 及 FIB 水平比较 细菌感染组患者血清 CRP 含量明显高于非细菌感染组, 而 PA 含量低于非细菌感染组($P < 0.01$)。细菌感染组患者 NLCR 比值高于非细菌感染组, 而 FIB 低于非细菌感染组($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 CRP、PA、NLCR 与 FIB 水平对 COPD 急性加重期患者细菌感染的预测价值比较 以痰菌培养结果为金标准绘制 ROC 曲线, 结果显示血清 CRP 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.881, 截断值为 47.037 mg/L; 血清 PA 的 AUC 为 0.884, 截断值为 163.789 mg/L; NLCR 比值的 AUC 为 0.861, 截断值为 4.071; FIB 的 AUC 为 0.777, 截断值为 3.704 g/L。其中 PA 的 AUC 最大, 其后依次是 CRP、NLCR、FIB。见图 1 及表 2。

表 1 两组患者 CRP、PA、NLCR 及 FIB 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | CRP(mg/L) | PA(mg/L) | NLCR | FIB(g/L) |
|--------|----|---------------|----------------|-------------|-------------|
| 细菌感染组 | 48 | 78.53 ± 29.25 | 152.03 ± 12.03 | 5.52 ± 1.61 | 3.44 ± 0.37 |
| 非细菌感染组 | 69 | 36.69 ± 18.91 | 177.59 ± 17.42 | 3.47 ± 0.98 | 3.88 ± 0.62 |
| t 值 | | 9.398 | 8.804 | 8.550 | 4.399 |
| P 值 | | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |

表 2 CRP、PA、NLCR 与 FIB 水平的预测价值

| 指标 | AUC | 截断值 | P 值 | 95% CI |
|------|-------|--------------|-------|---------------|
| CRP | 0.881 | 47.037 mg/L | <0.01 | 0.808 ~ 0.934 |
| PA | 0.884 | 163.789 mg/L | <0.01 | 0.812 ~ 0.936 |
| NLCR | 0.861 | 4.071 | <0.01 | 0.785 ~ 0.918 |
| FIB | 0.777 | 3.704 g/L | <0.01 | 0.691 ~ 0.849 |

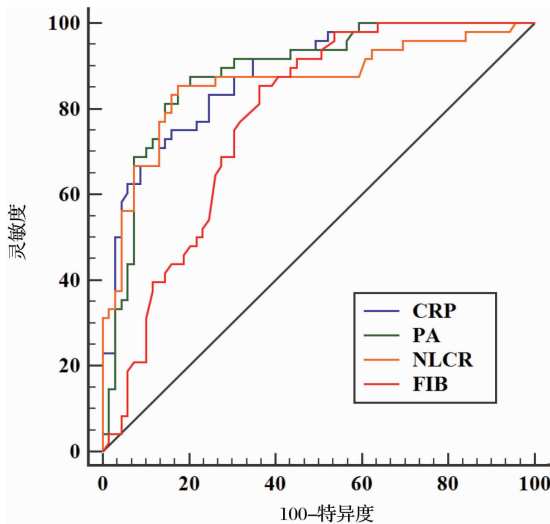


图 1 CRP、PA、NLCR 比值与 FIB 水平预测 COPD 急性加重期患者细菌感染的 ROC 曲线

3 讨论

临床研究数据显示,目前我国 40 岁以上民众 COPD 的发生率高达 8.2%,COPD 易反复发作,具有较高的致残率,对患者的正常生活及生命安全造成巨大影响^[7]。既往研究证实,细菌、病毒等病原体在气道黏膜表面引起的气管-支气管感染,持续的炎症反应是 COPD 急性加重的关键所在^[8]。积极有效的抗炎治疗是预防 COPD 急性加重的重要手段之一,但是分辨引起炎症反应的病原体为细菌还是非细菌依然是临床治疗的难点所在。以此,寻找对于 COPD 急性加重患者细菌感染预测价值更高指标至关重要。

COPD 常发于老年人,而老年人多免疫力低下,除呼吸系统症状外其全身的炎症反应均不明显,给临床监测带来一定困难。而 CRP 作为判断感染与否的一个敏感性指标,其准确性明显优于白细胞计数、血沉及体温等指标,且其值不受抗炎药物、免疫抑制剂及激素类药物的影响^[9]。临床研究证实,正常情况下,人体血清 CRP 浓度较低,其浓度升高预示着感染的发生。刘彦坡^[10]研究证实,COPD 急性加重患者

感染越严重其血清 CRP 浓度也相应越高,提示血清 CRP 浓度与炎症反应程度密切相关。本研究结果显示,相比较于非细菌感染组,细菌感染组患者血清 CRP 浓度明显升高,提示 COPD 急性加重患者在出现细菌感染后其机体炎症状态明显加重。而细菌感染明显加重机体炎症状态的原因在于细菌感染会明显提升机体氧化应激状态,刺激肝脏合成并释放 CRP,从而加重机体炎症状态^[11]。以痰菌培养结果为金标准,进行 ROC 曲线分析,结果显示血清 CRP 预测细菌感染时其 AUC 为 0.881,其诊断阈值为 47.037 mg/L,提示血清 CRP 用于 COPD 急性加重患者细菌感染具有较高的预测价值,当患者血清 CRP 浓度高于 47.037 mg/L,其发生细菌感染的几率非常大。

NLCR 是中性粒细胞数与淋巴细胞计数的比值,可用于反映炎症激活因子中性粒细胞与炎症调节因子淋巴细胞之间的平衡状态,比值越高表示机体炎症反应程度越大^[12]。朱春明等^[13]研究证实,NLCR 对于 COPD 急性加重期及稳定期治疗有一定的指导意义,本研究结果显示细菌感染组 NLCR 比值明显高于非细菌感染,提示细菌感染将明显加重炎症反应,与上述研究结果一致。采用 NLCR 预测 COPD 急性加重患者细菌感染时其 AUC 为 0.861,显著高于 0.5,说明 NLCR 具有较高的预测价值。FIB 是一种主要由肝脏细胞合成分泌到血液中的凝血因子,参与血液的凝血过程,是血栓形成关键因子^[14]。此外,FIB 是一种应激反应蛋白,其表达水平与气道炎症的发生及发展相关。COPD 是以气道阻塞为特征的肺部疾病,患者长期慢性缺氧、感染使肝细胞及巨噬细胞合成并释放 FIB,导致血清 FIB 含量明显增加^[15]。本研究结果显示,相比较于非细菌感染组,细菌感染组患者血清 FIB 水平明显增加,提示细菌感染将进一步提升患者血清 FIB 含量,而其原因可能在于细菌感染将导致机体出现应激反应,促进患者肝细胞及巨噬细胞合成并释放 FIB,从而提升血清 FIB 水平。冯兰芳等^[16]研究发现,血清 FIB 水平可作为诊断 COPD 急性加重期患者是否出现细菌感染的可靠指标,具有较高的诊断价值。本研究结果显示,采用血清 FIB 诊断 COPD 急性加重期患者细菌感染时 AUC 可达 0.777,提示血清 FIB 诊断 COPD 急性加重期患者细

菌感染也具有较高的准确性,与上述研究结果一致。

PA 主要是由肝脏合成的一种糖蛋白,被认为是评价机体营养状态及肝脏损伤的敏感指标^[17]。此外,PA 是一种非特异性宿主防御物质,能有效清除感染过程中释放于循环中的有毒代谢物,而其含量也相应逐步降低^[18]。感染是引发 COPD 急性期加重的关键因素,因此 PA 与 COPD 急性期加重密切相关,在患者出现急性感染时其水平会显著降低^[19]。本研究结果显示,存在细菌感染的患者血清 PA 显著高于未出现细菌感染者,提示血清 PA 水平与 COPD 急性期加重患者是否出现细菌感染显著相关,而在 Matković 等^[20]研究中这一观点也得到论证。ROC 曲线分析结果显示,血清 PA 水平预测 COPD 急性期加重患者细菌感染时其 AUC 高达 0.884,高于其他指标,提示血清 PA 水平预测细菌感染具有较高的准确性,且高于 CRP、NLCR 及 FIB。究其原因可能在于当患者出现细菌感染,机体炎症反应迅速加剧,产生大量有毒代谢物质,PA 在进行有毒物质清除后大量被消耗,水平显著降低。诸兴桂等^[21]研究也显示,COPD 急性期加重患者出现细菌感染后其机体炎症反应明显加剧,相应的其血清 PA 水平也得到显著降低,采用 PA 预测患者是否存在细菌感染具有较高的应用价值。

综上所述,血清 CRP、PA、NLCR 与 FIB 水平均对 COPD 急性加重期患者细菌感染具有较高的预测价值,其中 PA 预测价值最高,其后依次为 CRP、NLCR、FIB。

参考文献

- [1] Chan KY, Li X, Chen W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in China in 1990 and 2010 [J]. J Glob Health, 2017, 7(2):020704.
- [2] Testa G, Cacciatore F, Bianco A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure [J]. Aging Clin Exp Res, 2017, 29(6):1157-1164.
- [3] Tian B, Yang J, Zhao YX, et al. BRD4 couples NF- κ B/RelA with airway inflammation and the IRF-RIG-I amplification loop in respiratory syncytial virus infection [J]. J Virol, 2017, 91(6):e00007-e00017.
- [4] Meng ZJ, Zhang YH, Wei ZQ, et al. High serum resistin associates with intrahepatic inflammation and necrosis: an index of disease severity for patients with chronic HBV infection [J]. BMC Gastroenterol, 2017, 17(1):6.
- [5] 秦超师, 李晓艳, 蒋学俊, 等. 微炎症反应状态与钙化 [J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(29):4721-4725.
- [6] 任楠楠, 郭旭昌. hs-CRP、PCT 水平变化与早期诊断 AECOPD 病情严重程度相关性研究 [J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(1):126-128, 134.
- [7] Westerik JA, Metting EI, van Boven JF, et al. Associations between chronic comorbidity and exacerbation risk in primary care patients with COPD [J]. Respir Res, 2017, 18(1):31.
- [8] Golpe R, Martín-Robles I, Sanjuán-López P, et al. Differences in systemic inflammation between cigarette and biomass smoke-induced COPD [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017, 12:2639-2646.
- [9] 王海燕, 祝立新. 血清内毒素、hs-CRP 及 PCT 在慢阻肺急性加重期患者病情评估中的作用 [J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(7):21-23, 27.
- [10] 刘彦坡. 慢阻肺急性加重期患者血清 CRP、FT3、TNF- α 测定在病情严重程度评估中的意义 [J]. 医学临床研究, 2017, 34(6):1109-1111.
- [11] 郭炳鹏, 周露茜, 关力理, 等. 慢性阻塞性肺疾病呼吸康复与炎症反应及氧化应激的研究进展 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(12):936-938.
- [12] 周捷, 黄戈, 邹远华, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在肺结核诊断中价值分析 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(2):236-239.
- [13] 朱春明, 张鹤, 郑锐. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、红细胞分布宽度与慢性阻塞性肺疾病急性加重的相关分析 [J]. 中国医科大学学报, 2018, 47(4):312-315.
- [14] 李晓娟, 李铁威, 张洋. 纤维蛋白原在心血管疾病中的临床应用价值 [J]. 中国循环杂志, 2017, 32(12):1240-1242.
- [15] 王永, 李兰香, 范远威, 等. 慢阻肺急性加重期合并 2 型糖尿病患者血清同型半胱氨酸、D-二聚体及纤维蛋白原检测的临床研究 [J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(2):325-328.
- [16] 冯兰芳, 舒彩敏, 季巧英. 炎症因子、免疫细胞和纤维蛋白原检测在 COPD 诊断和预后判断中的价值 [J]. 浙江医学, 2017, 39(11):882-886, 899.
- [17] 张巍, 崔中峰. 血清前白蛋白检测在治疗继发性肺结核合并乙型肝炎患者药物性肝损伤的诊断价值研究 [J]. 肝脏, 2017, 22(5):444-447.
- [18] 祖素云, 杨贵荣, 杨长春. 血清前白蛋白与心血管系统等疾病研究进展 [J]. 人民军医, 2016, 59(4):409-411.
- [19] 吉瑜虹, 赵俊平, 张晓珂, 等. 慢阻肺急性加重期病人肠内营养支持的临床观察 [J]. 肠外与肠内营养, 2017, 24(4):237-239.
- [20] Matković Z, Cvetko D, Rahelić D, et al. Nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease in relation to their physical performance [J]. COPD, 2017, 14(6):626-634.
- [21] 诸兴桂, 叶兆萍, 曾垂利, 等. 前白蛋白对慢性阻塞性肺疾病的诊断与病原菌感染的影响研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(15):3387-3388.

收稿日期:2019-05-17 编辑:王国品