

降钙素原和炎症因子在COPD急性加重期病原鉴别诊断中的价值

唐丹丹, 黄远东*

(襄阳市中心医院呼吸内科, 湖北 襄阳 441021)

摘要:目的:研究降钙素原(PCT)和炎症因子(hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-8)在COPD急性加重期病原鉴别诊断中的价值。方法:选择稳定期COPD(SSCOPD组)、急性加重期(AECOPD组)和正常健康人(CON组)为研究对象,检测并比较三组研究对象PCT和炎症因子差异。比较AECOPD组不同感染病原中PCT和炎症因子差异。采用Logistic单因素分析AECOPD组不同感染病原的影响因素。结果:AECOPD组COPD病人感染病原中革兰阴性菌42.8%、革兰阳性菌36.0%、真菌10.0%和病毒16.8%。AECOPD组COPD病人血清PCT、hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-8均显著高于SSCOPD组和CON组正常健康人(均 $P < 0.001$)。AECOPD组中细菌感染COPD病人PCT、hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-8均显著高于真菌感染和病毒感染COPD病人(均 $P < 0.001$),真菌感染与病毒感染COPD病人PCT和炎症因子均无统计学差异(均 $P > 0.05$)。COPD急性加重期PCT、hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-8为细菌感染的影响因素,真菌感染和病毒感染与PCT、hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-8无关。结论:COPD急性加重期病原主要为细菌,PCT、hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-8在细菌感染、真菌感染和病毒感染鉴别诊断中具有重要价值。

关键词: COPD;降钙素原;炎症因子;鉴别诊断

中图分类号: R563

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2020)03-0292-04

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种持续性呼吸道症状和气流受限不可逆性的慢性炎症性疾病,多种炎症细胞和炎症因子参与其发生、发展及转归^[1,2]。研究发现细菌感染及病毒感染为COPD急性加重的主要病因^[3,4],故及时准确的呼吸道感染病因鉴别诊断对降低COPD死亡率具有重要价值。本研究检测COPD患者血清降钙素原(PCT)和炎症因子,为COPD急性加重期病原诊断及鉴别诊断提供证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2013-06~2015-01本科诊治的COPD病人为研究对象,均符合以下标准:(1)经症状体征、临床表现、肺功能及肺部影像学检查确诊为COPD,符合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)》中COPD的诊断标准^[5];(2)既往COPD病史;

(3)排除合并肺部其他疾病,排除其他导致炎症因子异常疾病;(4)急性加重期为肺部感染导致,经肺部CT及痰培养诊断肺部感染,既往1a内无肺部感染;(5)经痰培养或血培养找到明确致病细菌或病毒;(6)排除1a内应用影响免疫功能药物。根据病人病情分为稳定期组(SSCOPD组)和急性加重期组(AECOPD组)。另选择门诊体检的正常健康人为对照组(CON组)。AECOPD组、SSCOPD组和CON组均纳入120例研究对象,在性别、年龄、体质量指数和吸烟史方面均具有可比性(均 $P > 0.05$)(见表1)。

1.2 病原鉴定方法

清晨咳嗽及无菌生理盐水漱口后取AECOPD组和SSCOPD组COPD病人痰液10mL,立即送检,接种于巧克力平板、血平板和沙保罗培养基,前者置于5%CO₂、37℃培养箱中培养24h,后者置于真菌培养箱,分离培养病原,进行细菌鉴定,采用GN201法进行革兰阳性菌药敏试验,采用GP法进行革兰阴性菌药敏试验,药敏试验采用纸片扩散法。采用鼻拭子收集病人分泌物及鼻粘膜细胞,应用基因组

收稿日期: 2020-02-10; 修回日期: 2020-03-25

作者简介: 唐丹丹(1979-),女,襄阳市中心医院呼吸内科主治医师。

通讯作者: 黄远东,副主任医师,硕士研究生导师, E-mail: ghk2716@163.com 襄阳市中心医院呼吸内科, 441021

表1 AECOPD组、SSCOPD组和CON组研究对象一般临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	性别(男性/女性)	年龄(岁)	体质量指数(Kg × m ⁻²)	吸烟史(支/wk)
AECOPD组	145/105	68.4 ± 2.6	21.2 ± 1.8	14.1 ± 1.5
SSCOPD组	68/52	68.5 ± 2.8	21.1 ± 1.9	14.3 ± 1.7
CON组	70/50	68.2 ± 2.5	21.3 ± 2.1	14.2 ± 1.7
<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

DNA/RNA 提取试剂盒提取标本 DNA/RNA, PCR 或者 RT-PCR 扩增后鉴定致病病毒。

1.3 炎症因子检测

AECOPD 组、SSCOPD 组和 CON 组研究对象空腹 8h 后于次晨取肘静脉血 10mL, 室温下 3000r/min 离心 15 分钟, 取上清液(血清)检测降钙素原和炎症因子(包括 hs-CRP、TNF-α、IL-1β、IL-6 和 IL-8), 检测方法均为酶联免疫吸附法。

1.4 统计学分析

采用 Sigmaplot12.0 软件进行统计学分析。AE-COPD 组、SSCOPD 组和 CON 组研究对象间研究指标比较采用单因素方差分析(采用 SNK 分别两两比较); 计数资料采用 χ^2 检验。Logistic 回归分析用于单因素分析, 有意义者纳入多因素 Logistic 回归模型。P<0.05 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 病原鉴定及构成比

AECOPD 组 250 例 COPD 病人中革兰阴性菌 107 例(42.8%)(铜绿假单胞菌 38 例、肺炎克雷伯菌

30 例、鲍曼不动杆菌 21 例和产气肠杆菌 18 例)、革兰阳性菌 90 例(36.0%)(金黄色葡萄球菌 36 例、溶血葡萄球菌 24 例和肺炎链球菌 15 例)、真菌 25 例(10.0%)(白假丝酵母菌 15 例和光滑假丝酵母菌 10 例)和病毒 42 例(16.8%)(鼻病毒 20 例、呼吸道合胞病毒 15 例和肠道病毒 8 例)(见表 2)。

表2 AECOPD 组 COPD 患者病原鉴定及构成比(*n*, %)

病原分布		数量	构成比
革兰阴性菌	铜绿假单胞菌	38	15.2%
	肺炎克雷伯菌	30	12.0%
	鲍曼不动杆菌	21	8.4%
革兰阳性菌	产气肠杆菌	18	7.2%
	金黄色葡萄球菌	36	14.4%
	溶血葡萄球菌	24	9.6%
真菌	肺炎链球菌	15	6.0%
	白假丝酵母菌	15	6.0%
	光滑假丝酵母菌	10	4.0%
病毒	鼻病毒	20	8.0%
	呼吸道合胞病毒	15	6.0%
	肠道病毒	8	3.2%

2.2 PCT 和炎症因子对比

AECOPD 组和 SSCOPD 组 COPD 病人血清 PCT、hs-CRP、TNF-α、IL-1β、IL-6 和 IL-8 均显著高于 CON 组正常健康人(均 P<0.001), AECOPD 组

COPD 病人血清 PCT、hs-CRP、TNF-α、IL-1β、IL-6 和 IL-8 均显著高于和 SSCOPD 组病人(均 P<0.001)(见表 3)。

表3 AECOPD 组、SSCOPD 组和 CON 组研究对象 PCT 和炎症因子对比($\bar{x} \pm s$)

研究指标	AECOPD 组	SSCOPD 组	CON 组	F 值	P 值
PCT(ng/mL)	9.7 ± 1.4	1.2 ± 0.4	0.3 ± 0.1	4722.286	<0.001
hs-CRP(mg/L)	21.5 ± 2.3	4.6 ± 1.1	1.7 ± 0.4	6865.575	<0.001
TNF-α(pg/mL)	34.1 ± 4.5	10.9 ± 2.8	6.8 ± 1.7	3047.159	<0.001
IL-1β(pg/mL)	9.1 ± 1.5	2.4 ± 0.6	0.7 ± 0.3	2837.778	<0.001
IL-6(pg/mL)	13.6 ± 2.8	4.5 ± 1.6	2.4 ± 1.2	1291.588	<0.001
IL-8(μg/mL)	10.8 ± 1.7	3.9 ± 1.2	1.8 ± 0.6	2087.037	<0.001

2.3 感染病原对比

AECOPD 组中细菌感染 COPD 病人 PCT、hs-CRP、TNF-α、IL-1β、IL-6 和 IL-8 均显著高于真菌感

染和病毒感染 COPD 病人(均 $P < 0.001$),真菌感染与病毒感染 COPD 病人 PCT、hs-CRP、TNF-α、IL-1β、IL-6 和 IL-8 均无统计学差异(均 $P > 0.05$)(见表 4)。

表 4 AECOPD 组 COPD 患者不同病原 PCT 和炎症因子对比($\bar{x} \pm s$)

研究指标	细菌感染	真菌感染	病毒感染	F 值	P 值
PCT(ng/mL)	11.6 ± 2.1	3.8 ± 1.2	3.9 ± 1.4	398.881	<0.001
hs-CRP(mg/L)	28.7 ± 3.6	13.7 ± 2.5	13.9 ± 2.6	486.519	<0.001
TNF-α(pg/mL)	40.8 ± 5.1	15.4 ± 4.3	15.7 ± 4.8	639.408	<0.001
IL-1β(pg/mL)	13.2 ± 1.7	4.9 ± 1.5	5.1 ± 1.8	578.907	<0.001
IL-6(pg/mL)	17.7 ± 3.1	7.9 ± 2.2	8.1 ± 2.9	265.506	<0.001
IL-8(μg/mL)	14.1 ± 1.9	5.6 ± 1.2	5.8 ± 1.4	556.456	<0.001

2.4 COPD 急性加重期病原感染单因素分析

将 PCT 和炎症因子纳入 logistic 单因素分析, COPD 急性加重期 PCT、hs-CRP、TNF-α、IL-1β、IL-

6 和 IL-8 为细菌感染的影响因素,真菌感染和病毒感染与 PCT、hs-CRP、TNF-α、IL-1β、IL-6 和 IL-8 无关(见表 5)。

表 5 COPD 急性加重期患者病原感染单因素分析

研究指标	细菌感染		真菌感染		病毒感染	
	OR	P 值	OR	P 值	OR	P 值
PCT	7.122	0.014	1.376	0.325	1.274	0.428
hs-CRP	6.238	0.026	1.292	0.451	1.182	0.661
TNF-α	6.567	0.017	1.188	0.593	0.973	0.725
IL-1β	8.578	0.002	0.965	0.786	1.389	0.344
IL-6	5.133	0.034	1.243	0.535	0.852	0.812
IL-8	3.181	0.044	1.371	0.289	1.206	0.417

3 讨论

COPD 从稳定期向急性加重期转变的主要因素为呼吸道感染,因病人病程长且多伴有营养不良,呼吸道感染对 COPD 病人极其致命,可显著提高病人死亡率,故及时准确的呼吸道感染病原鉴定并针对性治疗对改善 COPD 急性加重期预后具有重要意义^[6,7]。随着抗菌药物和糖皮质激素的滥用,呼吸道感染的病原谱存在显著变化,既往研究表明 COPD 急性加重期主要致病菌为细菌,其中肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和金黄色葡萄球菌比例最高,且细菌普遍对抗菌药物耐药率呈逐年升高趋势,且与医院及地理位置相关^[8,9]。本研究 COPD 急性加重期病人中革兰阴性菌 42.8%、革兰阳

性菌 36.0%、真菌 10.0% 和病毒 16.8%,这些证据提示临床治疗 AECOPD 经验性使用抗生素时可首选抗菌治疗,可联合抗病毒治疗以提高疗效。

COPD 本质为系统性慢性炎症疾病,多种炎症细胞和细胞因子参与其发病机制。包括吸烟和空气污染等致病因素可激活呼吸道上皮细胞和巨噬细胞,释放炎症因子和趋化因子,使中性粒细胞和单核细胞趋化至气道和肺组织,导致气道阻塞和不可逆性重塑,最终导致肺功能不可逆性下降^[10,11]。hs-CRP 为非特异性炎症反应标志物,在 COPD 病人中可检测到其水平升高,且可反应病情及预后^[12]; TNF-α 可刺激 C 反应蛋白合成增加,诱导中性粒细胞趋化至炎症反应部位^[13,14]; IL-1β 可诱导炎症细胞聚集在炎症气道,同时激活炎症细胞产生氧自由基

损伤正常肺泡上皮细胞^[5];IL-6可诱导中性粒细胞浸润,并促进hs-CRP、TNF- α 和IL-1 β 水平升高。降钙素原为炎症反应的标志物,在COPD中呈动态变化,与病情及预后密切相关,同时可用于评估药物治疗后疗效。本研究中,COPD急性加重期和稳定期病人血清PCT、hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-8均显著高于正常健康人,且急性加重期COPD病人显著高于稳定期病人,这些证据表明血清PCT、hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-8与COPD病情有关,对COPD病人应密切监测血清PCT和炎症因子,其水平异常时即使未出现急性加重症状时仍考虑病情发展的可能并行针对性预防。

炎症因子包括IL等在细菌感染是显著升高,而在病毒等非细菌感染时水平变化不明显,故常用与感染病原的鉴别诊断与经验性治疗等。降钙素原是甲状腺C细胞分泌的糖蛋白,TNF- α 和白介素等炎症因子可促进降钙素原水平升高,在系统性全身炎症反应尤其是细菌导致的炎症中水平显著升高,是目前公认的细菌感染致炎症反应标志物,同时降钙素原还可用于细菌感染抗生素治疗疗效的评估。本研究中,AECOPD组中细菌感染COPD病人PCT、hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-8均显著高于真菌感染和病毒感染COPD病人(均 $P<0.001$),真菌感染与病毒感染COPD病人PCT、hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-8均无统计学差异(均 $P>0.05$),进一步将PCT和炎症因子纳入logistic单因素分析,发现COPD急性加重期PCT、hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-8为细菌感染的影响因素,真菌感染和病毒感染与PCT、hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-8无关,这些证据表明PCT、hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-8可用于COPD急性加重期细菌、真菌和病毒感染的鉴别诊断,对于PCT、hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-8水平显著升高病人应将抗菌治疗放在首位,而真菌及病毒感染等诊断则依赖于培养及基因检测。

参考文献

- [1]阿选德.慢性阻塞性肺疾病伴慢性呼吸衰竭病人血浆NO、HCY、bFGF水平的变化研究[J].内蒙古医科大学学报,2019;41(1):71-73,77
- [2]Lee PL, Lee KY, Cheng TM, et al.Relationships of Haptoglobin Phenotypes with Systemic Inflammation and the Severity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J].Scientific reports, 2019;9(1):180-189
- [3]Butler A, Walton GM, Sapey E.Neutrophilic Inflammation in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J].COPD,2018;15(4):392-404
- [4]Tashkin DP, Wechsler ME.Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease[J].International journal of chronic obstructive pulmonary disease,2018;13(6):335-349
- [5]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].中国医学前沿杂志(电子版),2014;(2):67-79,80
- [6]Zou SC, Pang LL, Mao QS, et al.IL-9 exacerbates the development of chronic obstructive pulmonary disease through oxidative stress[J].European review for medical and pharmacological sciences,2018;22(24):8877-8884
- [7]Zou SC, Jiang J, Song J.IL-33 induced inflammation exacerbated the development of chronic obstructive pulmonary disease through oxidative stress[J].European review for medical and pharmacological sciences,2018;22(6):1758-1764
- [8]刘平莉.合并支气管扩张的慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者病原谱及耐药性分析[J].医学研究杂志,2015;(10):131-134
- [9]王晶.慢性阻塞性肺疾病急性加重多中心病原及耐药基因分子流行病学调查[D].解放军医学院;解放军总医院;军医进修学院;中国人民解放军医学院,2014
- [10]Cooper CB, Brusselle G, Pascoe SJ, et al.The Significance of Eosinophilic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J].American journal of respiratory and critical care medicine,2018;197(7):967-968
- [11]Pirina P, Foschino Barbaro MP, Paleari D, et al.Small airway inflammation and extrafine inhaled corticosteroids plus long-acting beta2-agonists formulations in chronic obstructive pulmonary disease[J].Respiratory medicine,2018;143(2):74-81
- [12]Colarusso C, Terlizzi M, Molino A, et al.AIM2 Inflammasome Activation Leads to IL-1 α and TGF- β Release From Exacerbated Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Derived Peripheral Blood Mononuclear Cells[J].Front Pharmacol,2019;10(2):257-233
- [13]Mitra A, Vishweswaraiah S, Thimraj TA, et al.Association of Elevated Serum GM-CSF, IFN- γ , IL-4, and TNF- α Concentration with Tobacco Smoke Induced Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a South Indian Population[J].Int J Inflamm,2018;(3):202-211
- [14]宋淑范,辛平.炎症细胞因子IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-8对慢性阻塞性肺疾病模型小鼠肺癌生长及转移的影响[J].临床与病理杂志,2017;7(11):2323-2331
- [15]Wang YX, Ji ML, Jiang CY, et al.Upregulation of ICAM-1 and IL-1 β protein expression promotes lung injury in chronic obstructive pulmonary disease[J].Genetics and molecular research,2016;15(3):123-134