

## 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

史萌萌<sup>1</sup>, 陈晓静<sup>2</sup>, 母 蕾<sup>1</sup>, 王 鑫<sup>1</sup>

(1. 内蒙古自治区人民医院 老年医学中心, 内蒙古 呼和浩特 010017;

2. 内蒙古自治区人民医院 呼吸与危重症医学科)

**摘要:**目的:分析外周血 CD64 表达与老年慢阻肺急性加重期患者预后的相关性,探讨 CD64 表达预测患者预后的价值。方法:选择医院 2017-01~2018-11 期间收治的 198 例老年慢阻肺急性加重期患者作为急性加重组,纳入同期在医院接受常规检查的稳定期慢阻肺患者 100 例作为稳定组,同期医院接受常规体检证实为健康的 100 例老年人群作为健康对照组。检测并比较 3 组入院当天外周血 CD64 表达;急性加重组出院后随访 1 年,将再住院与死亡的患者纳入预后不良组,其他则纳入预后良好组;分别于入院时、治疗开始第 3 天、第 7 天、出院时,检测并比较不同预后患者的外周血 CD64 表达;检验外周血 CD64 表达对急性加重期患者预后的影响,分析其预测预后的价值。结果:3 组中健康对照组 CD64 指数最低,其次为稳定组,急性加重组 CD64 指数最高,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );入院后各时点,不同预后组患者 CD64 指数均较入院当天降低( $P < 0.05$ );但入院时及入院后各时点,预后不良组 CD64 指数均高于预后良好组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );外周血 CD64 指数高表达是增加急性加重期慢阻肺患者预后不良的影响因素( $P < 0.05$ );外周血 CD64 高表达与患者预后不良风险呈正相关( $B > 0$ ,  $P < 0.05$ );绘制 ROC 曲线得到各时点曲线下面积均  $> 0.9$ ,预测价值高。结论:老年慢阻肺急性加重期患者治疗后伴较高的再住院与死亡风险,住院期间各时点外周血 CD64 表达与患者预后相关,其过表达可能提示预后不良高风险,可考虑将外周血 CD64 表达用于老年慢阻肺急性加重期预后不良的预测中,指导合理治疗方案的设计,以减少不良预后的发生。

**关键词:**慢阻肺;急性加重期;老年;外周血 CD64;预后;相关性

**中图分类号:** R56

**文献标识码:** B

**文章编号:** 2095-512X(2020)04-0416-05

慢阻肺急性加重期是慢阻肺的急性加重表现,这类患者肺功能恶化,再住院、死亡风险更高<sup>[1]</sup>。研究发现,慢阻肺患者在急性加重期的免疫功能受到影响,尤其是外周血免疫球蛋白水平表达的变化更为明显<sup>[2,3]</sup>。CD64 是免疫球蛋白超家族成员,是 IgG 的 Fc 段 I 型受体,其相对分子量为 72000,是巨噬细胞与嗜酸性粒细胞膜表面基本成分,有较高的亲和力,多在炎症早期出现,在细胞免疫与体液免疫之间起到纽带的作用<sup>[4,5]</sup>。正常情况下,CD64 呈低表达,一旦机体被细菌感染或发生败血症或受到外科手术等创伤性刺激时,CD64 水平将在 4h 内明显升高,并结合相关受体启动并加重免疫应答反应,加重机体炎症反应<sup>[6,7]</sup>。结合急性加重期慢阻肺患者表现与 CD64 的特性,推测 CD64 可能参加了慢阻肺急性加重期的发病与进展,与患者预后有一定相关性,但目前与之相关研究不多见<sup>[8]</sup>。为提高老年慢阻肺急性加重期早期预后评估的准确性,本研究对

比了老年慢阻肺急性加重期出院后不同预后患者的外周血 CD64 表达,旨在分析外周血 CD64 表达与患者预后的相关性,探讨外周血 CD64 预测患者预后的价值,以指导临床早期预测老年急性加重期慢阻肺患者不良预后风险,尽早给予合理干预。现报告如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 纳入对象

选择医院 2017-01~2018-11 期间收治的 198 例老年慢阻肺急性加重期患者作为研究对象,将其作为急性加重组。纳入标准:同期在医院接受常规检查的稳定期慢阻肺患者 100 例,将其作为稳定组。全部患者均符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》<sup>[9]</sup>中稳定期慢阻肺与急性加重期慢阻肺相关诊断标准,年龄  $\geq 60$  岁,全部患者及其家

收稿日期:2020-03-21;修回日期:2020-07-04

作者简介:史萌萌(1982-),女,内蒙古自治区人民医院老年医学中心主治医师。

属对此次研究的实施均知情并签署知情同意书。排除标准:(1)近1个月内接受免疫抑制剂、抗生素、全身糖皮质激素治疗的患者;(2)影像学检查确诊合并肺炎的患者;(3)治疗随访期间因慢阻肺以外疾病死亡的患者;(4)合并细菌感染的患者;(5)近期接受大手术治疗或有外伤史的患者;(6)合并支气管扩张、支气管哮喘、肺结核、肺栓塞等其他呼吸系统疾病的患者;(7)合并心肌炎、心肌梗死、充血性心力衰竭、心肌病、肾功能不全等疾病的患者;(8)因心理疾患、精神疾患等无法很好的配合研究的患者。并纳入同期在医院接受常规体检证实为健康的100例老年人群作为健康对照组,该组老年人群均未合并任何慢性疾病,身体健康,对研究也知情同意。本次研究的实施得到医院医学伦理委员会的批准同意。

### 1.2 一般资料

急性加重组198例患者中男性患者121例,女性患者77例;年龄60~85岁,平均 $68.95 \pm 5.12$ 岁;体质量45~79kg,平均 $60.12 \pm 5.51$ kg。稳定组100例患者中男性患者60例,女性患者40例;年龄60~88岁,平均 $70.11 \pm 6.74$ 岁;体质量44~78kg,平均 $59.69 \pm 5.41$ kg。健康对照组100例老年人中男性58例,女性42例;年龄60~86kg,平均 $69.17 \pm 5.09$ 岁;体质量46~80kg,平均 $61.02 \pm 5.69$ kg。3组入组者性别、年龄、体质量等一般资料比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),有可比性。

### 1.3 方法

**1.3.1 外周血CD64表达检测** (1)主要仪器:日本Sysmex五类血液分析仪,美国贝克曼公司提供的FC500型流式细胞仪、CXPO32分析系统,上海跃进医疗器械厂提供的恒温水浴箱,科大创新中佳分公司提供的型号为SC-3610型低速离心机;(2)血样本处理:稳定组抽血时间为门诊问诊当天,健康对照组抽血时间为常规体检当天,急性加重组患者抽血时间为入院时、治疗开始第3天、第7天及出院时。在患者晨起后空腹状态下采集受检者的外周肘静脉血5mL,放置于无菌带塞试管内;(3)检测方法:将采集所得的血样本处理并制作成单细胞悬液,处理后采用流式细胞仪测定同一细胞上多种特征,还可使用流失分选功能筛选某个特定的细胞,并将该细胞进行下一步的培养与研究,得到最终的CD64指数。

**1.3.2 预后评估** 急性加重组患者在治疗出院后随访1年,记录患者随访1年后的再住院率或死亡率,

将再住院与死亡的患者纳入预后不良组,其他未再次出院且存活的患者纳入预后良好组。

### 1.4 统计学方法

应用SPSS20.0统计学软件处理数据,全部数据均经正态分布检验,符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,多组间比较采用单因素方差分析,经SNK-q检验行组间两两比较;两组间比较采用独立样本t检验,组内两个时点间比较采用配对样本t检验;以百分比表示计数资料,用 $\chi^2$ 检验;外周血CD64表达对老年慢阻肺急性加重期预后的影响,采用一般线性回归分析检验;绘制受试者工作曲线(ROC),得到曲线下面积(AUC),检验外周血CD64表达预测老年慢阻肺急性加重期患者不良预后的效能,AUC < 0.5:无预测价值,0.5~0.7:预测价值低下,0.7~0.85:预测效果一般, > 0.85:预测价值高; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3组入组者外周血CD64指数比较

3组中健康对照组(体检当天)CD64指数最低,其次为稳定组(门诊问诊当天),急性加重组(入院时)CD64指数最高,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(见表1)。

表1 3组入组者外周血CD64指数比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CD64指数
健康对照组	100	$2.09 \pm 0.24$
稳定组	100	$2.39 \pm 0.29^a$
急性加重组	198	$5.68 \pm 1.27^{ab}$
F	-	703.584
P	-	< 0.001

注:与健康对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与稳定组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

### 2.2 急性加重组患者预后情况

全部198例急性加重期慢阻肺患者,治疗出院后随访1年,再次入院75例,再次入院率为37.88%;死亡19例,死亡率为9.60%;预后不良患者共94例,占比47.47%。

### 2.3 不同预后急性加重期慢阻肺患者各时点CD64指数比较

入院后各时点,两组患者CD64指数均较入院当天有降低( $P < 0.05$ );但入院时及入院后各时点,预后不良组CD64指数均高于预后良好组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(见表2)。

表2 不同预后急性加重期慢阻肺患者各时点CD64指数比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	入院时	治疗第3天	治疗第7天	出院时
预后良好组	104	4.01 ± 0.31	3.55 ± 0.29 <sup>a</sup>	2.96 ± 0.30 <sup>a</sup>	2.41 ± 0.22 <sup>a</sup>
预后不良组	94	7.53 ± 1.02	6.02 ± 1.17 <sup>a</sup>	5.47 ± 1.01 <sup>a</sup>	5.02 ± 0.96 <sup>a</sup>
t	-	33.530	20.838	24.196	26.961
P	-	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:与同组入院时比较,<sup>a</sup>P<0.05

2.4 各时点外周血CD64指数对急性加重期慢阻肺患者预后影响的线性回归分析结果

将各时点外周血CD64指数作为因变量,急性加重期慢阻肺预后不良作为因变量,行线性回归检验,得到回归方程  $Y=0.238 + 0.222X_1 + 0.314X_2 +$

$0.336X_3 + 0.315X_4$ ,结果显示,外周血CD64指数高表达是增加急性加重期慢阻肺患者预后不良风险的影响因素( $P < 0.05$ );外周血CD64高表达与患者预后不良风险呈正相关( $B > 0, P < 0.05$ )(见表3)。

表3 各时点外周血CD64指数对急性加重期慢阻肺患者预后影响的线性回归分析结果

项目	B	B的95%CI	标准误	标准系数	t	P
常量	0.238	0.098~0.378	0.071	-	3.354	0.001
入院时(X <sub>1</sub> )	0.222	0.198~0.246	0.012	0.794	18.275	< 0.001
治疗第3天(X <sub>2</sub> )	0.314	0.280~0.349	0.017	0.789	17.998	< 0.001
治疗第7天(X <sub>3</sub> )	0.336	0.307~0.366	0.015	0.849	22.474	< 0.001
出院时(X <sub>4</sub> )	0.315	0.287~0.342	0.014	0.851	22.669	< 0.001

2.5 各时点外周血CD64表达预测患者不良预后价值的ROC分析结果

将各时点外周血CD64表达作为检验变量,将老年慢阻肺急性加重期患者的不良预后作为状态变量,绘制ROC曲线得到各时点曲线下面积(AUC)均>0.9(见图1),预测价值高。各时点各外周血CD64指数表达对应的最佳阈值、特异度、灵敏度、约登指数详(见表4)。

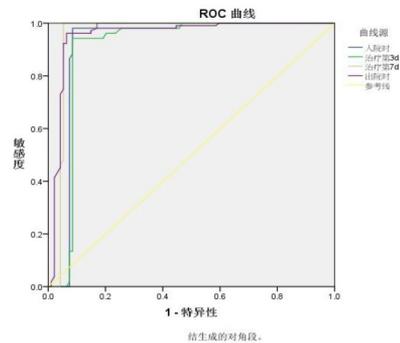


图1 各时点外周血CD64表达预测患者不良预后价值的ROC曲线图

表4 各时点外周血CD64表达预测患者不良预后价值的ROC分析结果

时点	AUC	AUC的95%	最佳阈值	灵敏度	特异度	约登指数
入院时	0.923	0.870~0.976	6.53	0.974	0.742	0.716
治疗第3天	0.904	0.848~0.960	5.25	0.962	0.751	0.713
治疗第7天	0.952	0.910~0.994	4.96	0.982	0.796	0.778
出院时	0.953	0.917~0.988	4.78	0.990	0.811	0.801

3 讨论

慢阻肺是世界范围内第四大致死原因,慢阻肺急性加重期是慢阻肺在自然病程中发生的急性事件,疾病发展至急性加重期会导致患者生活质量降低、医疗花费增加。为了更好的认识急性加重期慢阻肺的异质性,并指导临床为患者设计更为合理有

效的治疗方案,改善患者预后与疾病转归,近几年展开了大量的与急性加重期慢阻肺表型相关的分子标志物研究<sup>[10]</sup>。

目前,临床上多根据患者气喘、胸闷、痰液性状、体温变化等主要症状体征及外周血相关实验室指标来判断慢阻肺急性加重期患者是否存在再入院、死亡等不良预后发生风险,以指导治疗方案的

制定,增强治疗的针对性,从而减少不良预后的发生<sup>[11,12]</sup>。但在实际操作中,患者的临床症状及体征往往无法有效区分急性加重期慢阻肺患者是否有不良预后高风险;而体温、白细胞计数、C反应蛋白等实验室主要指标的特异性、敏感性也相对低下,应用仍有一定的局限性<sup>[13,14]</sup>。鉴于此,为慢阻肺急性加重期患者找到一种准确、操作简单、快速出结果的可以监测病情、指导合理用药的指标尤为迫切。CD64是免疫球蛋白G的主要Fc受体之一,这几年被较多用于细菌感染的研究<sup>[15]</sup>。研究认为,在机体受到细菌感染、外伤性刺激、炎性刺激后,中性粒细胞膜表面的CD64表达会在短时间内升高并达到峰值,且过表达的CD64在与其对应的配体相结合后,会进一步推动机体免疫反应、炎性反应等启动,包括细胞因子的释放、吞噬作用、抗体依赖细胞所介导的细胞毒性作用等,被证实是一个重要的细菌感染、炎性刺激等相关疾病早期鉴别诊断的特异性实验室指标之一。

本研究结果显示,无论是稳定组或是急性加重组,慢阻肺患者的外周血CD64表达均升高,且急性加重组高于稳定组,初步推测外周血CD64过表达可能参与了老年慢阻肺患者的急性加重进展与发病过程中。本研究还根据预后情况将急性加重组患者分为预后不良组与预后良好组,比较两组入院时、治疗后各时点的外周血CD64表达结果显示,随着治疗时间的延长,患者外周血CD64表达均降低,提示及时的治疗对降低急性加重期慢阻肺CD64表达有一定价值,但预后不良组无论是入院时或是治疗各时点外周血CD64表达均高于预后良好组,提示CD64可能是导致老年慢阻肺急性加重患者再入院及死亡的因素,而该结论在线性回归分析中也被有力证实。气道炎症的持续存在是稳定期慢阻肺进一步发展为急性加重期的主要原因,急性期的炎性介质、炎性物质等水平变化极明显,推测这些异常变化的炎性介质、炎性物质水平可能与CD64表达之间相互作用、相互影响,在治疗方案设计不恰当的情况下,可导致不良预后的发生。本研究针对外周血CD64表达与老年慢阻肺急性加重期患者预后之间的关系绘制了ROC曲线,结果显示,各时点对应的CD64表达预测患者不良预后发生的曲线下面积均>0.9,预测效能均理想,可见其动态监测价值。但因CD64在慢阻肺急性加重期的应用较少见,尤其是在预后风险预测方面相关研究甚少,结果无法与其他同类研究进行比较,或得到较多的循

证依据支持,研究仍有局限,故未来还需要展开大样本、长时间的研究加以验证。

综上所述,老年慢阻肺急性加重期患者治疗后伴较高的再住院与死亡风险,住院治疗期间各时点外周血CD64表达与患者预后相关,其过表达可能提示预后不良高风险,可考虑将外周血CD64表达用于老年慢阻肺急性加重期预后不良的预测中,指导合理治疗方案的设计,以减少不良预后的发生。

## 参考文献

- [1] Koul PA, Mir H, Akram S, et al. Respiratory viruses in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Lung India*, 2017; 34(1): 29-33
- [2] 江雁琼,伍慧妍,文艳琼.慢阻肺急性加重期感染病原菌分布与机体免疫功能检测及其临床意义[J]. *中国病原生物学杂志*, 2019; 14(2): 231-236
- [3] Farah R, Ibrahim R, Nassar M, et al. Neutrophil lymphocyte ratio better addition to CRP than CD64 index as marker for infection in COPD[J]. *Panminerva med*, 2017; 59(3): 203-209
- [4] Dai J, Jiang W, Min Z, et al. Neutrophil CD64 as a diagnostic marker for neonatal sepsis: Meta-analysis[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2017; 26(2): 327-332
- [5] Jämsä J, Ala-Kokko T, Huotari V, et al. Neutrophil CD64, C-reactive protein, and procalcitonin in the identification of sepsis in the ICU — Post-test probabilities[J]. *J Crit Care*, 2018; 43: 139-142
- [6] Liu M, Weng X, Gong S, et al. Flow cytometric analysis of CD64 expression pattern and density in the diagnosis of acute promyelocytic leukemia: a multi-center study in Shanghai, China[J]. *Oncotarget*, 2017; 8(46): 80625-80637
- [7] Farah R, Ibrahim R, Nassar M, et al. The neutrophil/lymphocyte ratio is a better addition to C-reactive protein than CD64 index as a marker for infection in COPD[J]. *Panminerva Med*, 2017; 59(3): 203-209
- [8] 王熠,刘佳好,嵇成红,等.中性粒细胞CD64指数在慢性阻塞性肺疾病急性加重期细菌感染中的诊断价值[J]. *国际呼吸杂志*, 2017; 37(23): 1784-1790
- [9] 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; 36(2): 255-264
- [10] Akpınar EE, Derya H, Beyza D, et al. Should the cut-off value of D-dimer be elevated to exclude pulmonary embolism in acute exacerbation of COPD? [J]. *J Thorac Dis*, 2013; 5(4): 430-434
- [11] Jacobs DM, Noyes K, Zhao J, et al. Early Hospital Readmissions Following an Acute Exacerbation of COPD in the Nationwide Readmissions Database[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2018; 15(7): 837-845

- stability of tooth restored with cores , posts , and crowns[J].*Eur J Dent* ,2014;**8**(2):281-286
- [12]Laegreid T, Gjerdet NR, Johansson A, et al.Clinical desision making on extensive molar resorations[J].*Oper Dent* ,2014;**39** (6):E231-E240
- [13]Angeletaki F, Gkogkos A, Papazoglou E, et al.Direct versus indirect in-lay/onlay composite restorations in posterior teeth. A systematic review and meta-analysis[J].*J Dent*,2016**53**:12-21
- [14]Naka O, Millar BJ, Sigris D, et al.Do composite resin restorations protect cracked teeth?An in-vitro study[J].*Br Dent J* , 2018;**225**(3):223-228
- [15]Lee PH, Yew TL, Lai YL, et al.Parathyroid hormone gene-activated matrix with DFDBA/collagen composite matrix enhances bone regeneration in rat calvarial bone defects[J]. *J Chin Med Assoc* ,2018;**81**(8):699-707

(上接第 419 页)

- [12] Echevarria C, Steer J, Heslop-Marshall K, et al.The PEARL score predicts 90-day readmission or death after hospitalisation for acute exacerbation of COPD[J].*Thorax*,2017;**72**(8):686-693
- [13] Yoshimura K, Suzuki Y, Inoue Y, et al.Utility of serum Aspergillus- galactomannan antigen to evaluate the risk of severe acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease[J].*Plos One* , 2018;**13**(6) :e0198479
- [14] Kubihal S, Mk D, Hs H.Role of COPD assessment test (CAT) and clinical COPD questionnaire (CC Q) scores in acute exacerbation[J].*J Assoc Physicia India* ,2016;**64**(1) :146
- [15] Mansour LA, Girgis MY, Abdulhay M, et al.Polymorphisms of Immunoglobulin G Fc Receptors in Pediatric Guillain-Barr é Syndrome[J]. *Neuropediatrics* ,2016;**47**(3) :151-156

(上接第 423 页)

- [7] 王鹏, 韩树萍. 母乳消毒方法的研究进展[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2015;**7**(6):11-15
- [8] 陈晓春, 郑芝蕾, 陈琼, 等. 极低出生体重早产儿纯母乳喂养的价值研究[J]. *护士进修杂志*, 2018;**33**(9):783-785,799
- [9] 傅春红. 抚触、非营养性吸吮治疗早产儿喂养困难的效果[J]. *中国妇幼保健*, 2018;**33**(4):825-828
- [10] Xu L, Wang T, Chen T, et al. Identification of risk factors for enteral feeding intolerance screening in critically ill patients :[J]. *Saudi Medical Journal*. 2017;**38**(8):816-825
- [11] 黄喜华, 王名英, 张舒梅. 非营养性吸吮及抚触对早产儿喂养不耐受与早期生长发育的影响[J]. *护理实践与研究*, 2018;**15**(6):87-89
- [12] Moore T A , Pickler R H . Feeding intolerance, inflammation, and neurobehaviors in preterm infants[J]. *Journal of Neonatal Nursing*, 2016:S1355184116301260
- [13] 封云, 赵莉, 程锐. 超低/极低出生体质量儿个体化营养支持的近期临床结局[J]. *肠外与肠内营养*, 2018; **25**(4) : 223-227
- [14] 陈静, 方拴锋. 喂养不耐受早产儿肠道菌群的研究[J]. *中国微生态学杂志*, 2018;**30**(4):398-401
- [15] 张方平. 微生态制剂联合母乳喂养治疗极低出生体重儿喂养不耐受的临床效果[J]. *中国妇幼保健*, 2018;**33**(11): 2472-2474