

纤维蛋白原/前白蛋白在慢性阻塞性肺疾病急性加重期诊疗中的研究进展

谢静静, 常小红*, 汪 檬

延安大学附属医院呼吸内科, 陕西 延安

收稿日期: 2022年11月5日; 录用日期: 2022年11月29日; 发布日期: 2022年12月7日

摘 要

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)简称慢阻肺, 是一种以渐进性呼吸困难及肺功能下降为特征的慢性气道疾病。大多数患者每年发生至少一次急性加重, 频繁发生的慢性阻塞性肺疾病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)是导致慢阻肺患者生活质量下降、住院次数增多及死亡风险升高的主要原因。肺功能测试易于实施, 验证了COPD的疾病进展和严重程度, 但较多患者就诊时, 因处于不能耐受的缺氧状态或伴发其它疾病无法进行该项检查, 因此, 入院时可检测的简便易行、可重复测量的血清学指标对于评估COPD患者的诊断及预后非常重要, 本文对炎症指标及纤维蛋白原/前白蛋白在AECOPD中的诊断及评估预后作一综述。

关键词

慢阻肺, 慢阻肺急性加重期, 纤维蛋白原, 前白蛋白, 诊断, 预后

Research Progress of Fibrinogen/Prealbumin in the Diagnosis and Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Jingjing Xie, Xiaohong Chang*, Meng Wang

Department of Respiratory Medicine, YAU Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Nov. 5th, 2022; accepted: Nov. 29th, 2022; published: Dec. 7th, 2022

*通讯作者 Email: 1339927358@qq.com

文章引用: 谢静静, 常小红, 汪檬. 纤维蛋白原/前白蛋白在慢性阻塞性肺疾病急性加重期诊疗中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(12): 11031-11036. DOI: 10.12677/acm.2022.12121589

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic airway disease characterized by progressive dyspnea and decreased lung function. Most patients suffer from acute exacerbations at least once a year and frequent acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) is the main cause of decreased quality of life, increased hospitalization times and increased risk of death in COPD patients. The pulmonary function test is easy to implement and verifies the disease progression and severity of COPD. However, many patients cannot perform this test because they are in an intolerable state of hypoxia or accompanied by other diseases. Therefore, the simple, easy and repeatable serological indexes that can be detected at admission are very important for evaluating the diagnosis and prognosis of COPD patients. This article reviews the diagnosis and prognosis assessment of inflammatory indexes and fibrinogen/prealbumin in AECOPD.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Fibrinogen, Prealbumin, Diagnosis, Prognosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性阻塞性肺疾病是常见的慢性呼吸系统疾病，对我国人民的健康构成重大威胁。从近几年我国 COPD 的患病率调查来看，我国 COPD 发病率近十余年从 8.2% 增至 13.7%，发病率急剧上升，且年轻人群所占比例亦高，死亡人数为该病相关全球死亡率的近三分之一 [1] [2]，感染为慢阻肺急性加重的主要原因，高凝状态也可能与其发生相关。此外，纤维蛋白原不仅作为凝血因子参与凝血过程，而且是急性炎症的一个指标。纤维蛋白原是很有前景的慢性阻塞性肺疾病生物标志物。在美国的一项具有全国代表性的队列研究中发现，较高的纤维蛋白原水平会增加 COPD 的死亡风险 [3]。前白蛋白 (prealbumin, PA) 是反映机体营养状况和免疫功能的灵敏指标 [4] [5] [6] [7]。

目前普遍认为慢阻肺是一种全身性炎症反应，降钙素原 (procalcitonin, PCT)、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 等多种炎性因子与慢阻肺患者的严重程度、病情恶化风险及气流受限有关 [8] [9] [10]。另有学者发现，机体凝血状态及营养状况会影响炎症反应的恢复 [11] [12] [13]。纤维蛋白原与前白蛋白比值 (Fibrinogen-to-Prealbumin ratio, FPR) 是一项综合了凝血状态和营养状况的新的炎性指标，多项研究证实 FPR 与急性胰腺炎、胃癌、肝癌等的疾病活动度、严重程度相关，由此推测 FPR 与炎症反应相关 [14]。现将炎症指标及 FPR 在 AECOPD 诊疗中的研究进展作一综述。

2. 炎症标志物

2.1. C-反应蛋白 (C-Reactive Protein)

C-反应蛋白是常用的感染观察指标，作为客观的临床常用的检测项目，具有即时、简便、经济的优势。C-反应蛋白是一种急性期反应蛋白，它在组织损伤或感染后数小时内合成迅速增加，参与对炎症的

全身反应, 以及免疫反应的一部分, 是炎症的筛查、疾病活动的早期标志物[15]。研究显示 C-反应蛋白作为 COPD 稳定期生物标志物, 其水平的升高与 COPD 急性加重发生率、住院率及病情严重程度相关, 可以作为急性加重的预测因子[16]。

2.2. 降钙素原(Procalcitonin, PCT)

20 世纪 80 年代研究肿瘤标志物时偶然发现降钙素原(Procalcitonin, PCT), 是一种新型炎性标志物[17], 是早期诊断细菌感染的一个敏感指标[18]。越来越多的临床研究已提示, PCT 可用于鉴别感染为细菌性还是非细菌性, 还可用于评价细菌感染的严重程度和药物治疗的效果[19]。AECOPD 等下呼吸道感染可由细菌及其他病原体引起。PCT 是一种炎症介质, 是体内降钙素的前体物质, 可作为细菌感染的检测指标[20]。当机体功能正常的时候, PCT 水平 <0.01 ng/mL, 甚至根本检测不出来; 当处于细菌感染状态时, 因为细菌毒素与炎症细胞因子作用, 导致体内 PCT 水平升高, 可出现全身炎性反应前 2~3 h, 早期诊断价值非常高[21] [22] [23]。因此, 在正常人体中含量水平较低, 而当存在细菌、病毒等多种感染时, 其水平可迅速升高[24] [25], 因此, 检测 AECOPD 患者体内 PCT 水平的检测, 能及时反应有无细菌感染, 为抗菌药物的合理应用提供可靠的依据。

2.3. 血沉(Erythrocyte Sedimentation Rate, ESR)

ESR 属于急性时相蛋白, 其可准确监测患者病情严重程度、进展情况, 还能准确反应出炎症反应的发生、发展和转归方面的信息, 其已经在呼吸系统疾病诊疗工作中得到了广泛应用, 其与各类型蛋白比例、红细胞数量、细胞直径、血红蛋白量、细胞表面积等存在非常密切的关联。若患者体内炎症反应变化明显或出现脏器组织损伤、肿瘤浸润等相关情况时, 红细胞互相重叠现象明显, 此时其能够承受的血浆阻力开始显著减小, ESR 加快明显, 但其特异性比较低, 检测结果假阳性的可能性较大[26] [27] [28]。

3. 纤维蛋白原/前白蛋白(Fibrinogen-to-Prealbumin Ratio, FPR)

FPR 是一项综合了凝血状态和营养状况的新的炎性指标, 多项研究证实 FPR 与急性胰腺炎、胃癌、肝癌等的疾病活动度、严重程度相关, 由此推测 FPR 与炎症反应相关。研究[29]表明纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)与 COPD 的严重程度、急性加重及预后有关。前白蛋白(Prealbumin, PA)作为一种反映机体营养状况的指标[30], 不仅与多种肿瘤的诊断及预后相关[31] [32] [33], 还可以预测 AECOPD 患者的生存率[34] [35]。且有研究表明气流受限程度严重患者的 FPR 水平高于气流受限程度低的患者, 可以将 FPR 用于判断无法实施肺功能的患者的气流受限程度; 在患者无法完成肺功能测试时, FPR 可以作为慢阻肺诊断的一项参考指标; FPR 可以用于判断慢阻肺患者的稳定期和急性加重期[14]。

4. 红细胞分布宽度(Red Cell Volume Distribution Width, RDW)

RDW 为反映红细胞体积大小异质性的参数, 慢性炎症的存在会增加炎症标志物表达, 导致细胞膜破坏和通透性增加, 最终导致红细胞变形和 RDW 水平升高[36]。多项研究表明[37] [38], 稳定期 COPD 患者 RDW 水平升高预后不良。大量研究显示[39] [40] [41], COPD 与 RDW 呈现一定的相关性, 可依据此指标评价严重程度, 患者在急性加重期, RDW 会升高, RDW 水平越高, 对患者生命安全威胁越大。其可能机制为: COPD 患者由于缺氧、氧化应激及炎症等导致血管收缩、血管壁重构, 进而使红细胞透过毛细血管壁时受到损伤, 红细胞逐渐衰老时, 细胞变形能力减退而脆性增加, 在血流湍急处可因机械冲击而破损, 在通过微小孔隙时也发生困难, 因而特别容易停滞在脾和骨髓中被巨噬细胞所吞噬, 导致红细胞寿命异常, 引起红细胞异质性增加, 导致 RDW 增加[42] [43]。

5. 总结

综上, 炎症标志物、纤维蛋白原/前白蛋白、红细胞分布宽度作为简单易得、快速高效的血清生化指标, 有倾向作为 AECOPD 诊断及判断预后的标准, 但是部分炎症标志物特异性不高, 需要更进一步的探索; 目前, 联合测定快捷及特异性高的生化指标与 AECOPD 的关系仍是研究热点, 希望未来可进行大样本、多中心、高质量的研究, 进一步填补目前识别、诊断、治疗及预后等方面的空白, 或许在不远的将来给更多患者带来福音。

参考文献

- [1] Wang, C., Xu, J., Yang, L., *et al.* (2018) Prevalence and Risk Factors of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] Study): A National Cross-Sectional Study. *The Lancet*, **391**, 1706-1717. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30841-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30841-9)
- [2] Wang, H., Vos, T., *et al.* (2016) A Subnational Analysis of Mortality and Prevalence of COPD in China from 1990 to 2013: Findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Chest*, **150**, 1269-1280. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.1474>
- [3] Mannino, D.M., Valvi, D., Mullerova, H., *et al.* (2012) Fibrinogen, COPD and Mortality in a Nationally Representative U.S. Cohort. *COPD*, **9**, 359-366. <https://doi.org/10.3109/15412555.2012.668249>
- [4] Lu, J., Xu, B.-B., Zheng, Z.-F., *et al.* (2019) CRP/Prealbumin, a Novel Inflammatory Index for Predicting Recurrence after Radical Resection in Gastric Cancer Patients: Post Hoc Analysis of a Randomized Phase III Trial. *Gastric Cancer: Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, **22**, 536-545. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0892-0>
- [5] Lyakurwa, F., Xie, H., *et al.* (2017) Different Binding Mechanisms of Neutral and Nionic Poly-/Perfluorinated Chemicals to Human Transthyretin Revealed by *in Silico* Models. *Chemosphere*, **182**, 574-583. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.05.016>
- [6] Salvetti, D.J., Tempel, Z.J., Goldschmidt, E., *et al.* (2018) Low Preoperative Serum Prealbumin Levels and the Post-operative Surgical Site Infection Risk in Elective Pine Surgery: A Consecutive Series. *Journal of Neurosurgery: Spine*, **29**, 549-552. <https://doi.org/10.3171/2018.3.SPINE171183>
- [7] Becker, P.J., Carney, L.N., Corkins, M.R., *et al.* (2014) Consensus Statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Indicators Recommended for the Identification and Documentation of Pediatric Malnutrition (Undernutrition). *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, **114**, 1988-2000. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2014.08.026>
- [8] Begum, E., Ahmetaltay, Ş. and Arzu, T. (2016) Serum Procalcitonin as a Biomarker for the Prediction of Bacterial Exacerbation and Mortality in Severe COPD Exacerbations Requiring Mechanical Ventilation. *Respiration, International Review of Thoracic Diseases*, **91**, 316-324. <https://doi.org/10.1159/000445440>
- [9] Peng, C., Tian, C., Zhang, Y., *et al.* (2013) C-Reactive Protein Levels Predict Bacterial Exacerbation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The American Journal of the Medical Sciences*, **345**, 190-194. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e318253c921>
- [10] Leuzzi, G., Galeone, C., Taverna, F., *et al.* (2017) C-Reactive Protein Level Predicts Mortality in COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Respiratory Review*, **26**, 152-157. <https://doi.org/10.1183/16000617.0070-2016>
- [11] Prins, H.J., Duijkers, R., van der Valk, P., *et al.* (2019) CRP-Guided Antibiotic Treatment in Acute Exacerbations of COPD in Hospital Admissions. *European Respiratory Journal*, **53**, 109-116. <https://doi.org/10.1183/13993003.02014-2018>
- [12] Wang, C.-Y., *et al.* (2020) Prealbumin May Predict Clinical Outcomes in Children with Severe *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia. *Iranian Journal of Pediatrics*, **30**, e97680. <https://doi.org/10.5812/ijp.97680>
- [13] Miller, B.E., Tal-Singer, R., Rennard, S.I., *et al.* (2016) Plasma Fibrinogen Qualification as a Drug Development Tool in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Perspective of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Biomarker Qualification Consortium. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **193**, 607-613. <https://doi.org/10.1164/rccm.201509-1722PP>
- [14] 李瑞. 纤维蛋白原与前白蛋白比值在慢性阻塞性肺病患者中的临床意义[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2021. <https://doi.org/10.27466/d.cnki.gzzdu.2021.004197>
- [15] 生海燕, 夏宏宏, 李勤. D-二聚体、纤维蛋白原、C-反应蛋白联合检测在老年慢性阻塞性肺病急性加重期的应用研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2022, 43(8): 707-710.

- [16] Koutsokera, A., Stolz, D., Loukides, S., *et al.* (2012) Systemic Biomarkers in Exacerbations of COPD: The Evolving Clinical Challenge. *Chest*, **141**, 396-405. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0495>
- [17] Assicot, M., Gendrel, D., Carsin, H., *et al.* (1993) High Serum Procalcitonin Concentrations in Patients with Sepsis and Infection. *The Lancet*, **341**, 515-518. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90277-N](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90277-N)
- [18] 龙威, 邓星奇, 唐建国, 等. 血清降钙素原监测在门诊治疗社区获得性肺炎中的作用[J]. 中华内科杂志, 2009, 48(3): 216-219.
- [19] Wolfsberg, S., Gregoriano, C. and Schuetz, P. (2022) Procalcitonin for Individualizing Antibiotic Treatment: An Update with a Focus on COVID-19. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, **59**, 54-65. <https://doi.org/10.1080/10408363.2021.1975637>
- [20] 周伟杰, 覃艳春. 淀粉样蛋白 A 与 C 反应蛋白对慢性阻塞性肺疾病急性加重期的诊断价值评价[J]. 检验医学与临床, 2015, 30(18): 2738-2740.
- [21] 陆徐峰, 周海英, 胡志雄, 等. 血清淀粉样蛋白 A 水平在慢性阻塞性肺疾病急性加重期的变化及其意义[J]. 中国临床医学, 2015, 27(5): 613-615.
- [22] 李向欣, 赵鹏程. 老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期血清降钙素原、C-反应蛋白检测的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2014, 1(6): 909-911.
- [23] 朱国民. 降钙素原与 C 反应蛋白联合检测在慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床价值[J]. 检验医学, 2014, 29(12): 1246-1247.
- [24] Shen, Y., Cheng, C., Zheng, X., *et al.* (2021) Elevated Procalcitonin Is Positively Associated with the Severity of COVID-19: A Meta-Analysis Based on 10 Cohort Studies. *Medicina (Kaunas)*, **57**, 594. <https://doi.org/10.3390/medicina57060594>
- [25] 范洪峰. 血清降钙素原、C-反应蛋白和血沉联合检测在 AECOPD 中的临床价值[J]. 医学信息, 2014(37): 308-309.
- [26] 杨桂强, 刘文超. 白细胞计数、C-反应蛋白及降钙素原在老年感染性肺炎中的临床诊断价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(11): 1582-1585.
- [27] 黄海, 刘娟. 血清 PCT、CRP、ESR 联合检测在 AECOPD 病情监测中的价值分析[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(12): 2303-2305.
- [28] Gumus, A., Altintas, N., Cinarka, H., *et al.* (2015) Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor Is a Novel Biomarker Predicting Acute Exacerbation in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **10**, 357-365. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2015.PA3983>
- [29] Devoto, G., Gallo, F., Marchello, C., *et al.* (2006) Prealbumin Serum Concentrations as Useful Tool in the Assessment of Malnutrition in Hospitalized Patients. *Clinical Chemistry*, **52**, 2281-2285. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.080366>
- [30] Mahmoud, E.S.H.M., Mohamed, M.M.R., Noha, E.H., *et al.* (2018) Prealbumin as a New Marker for Assessment of the Nutritional Status in Patients with Gynecological Malignancies. *Indian Journal of Gynecologic Oncology*, **16**, Article No. 43. <https://doi.org/10.1007/s40944-018-0214-9>
- [31] Qiao, W.Z., Leng, F., Liu, T., *et al.* (2020) Prognostic Value of Prealbumin in Liver Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrition and Cancer*, **72**, 909-916. <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1661501>
- [32] Chen, X.R., Yang, K., Yang, J., *et al.* (2020) Meta-Analysis of Efficacy of Sijunzi Decoction Combined with Enteral Nutrition for the Treatment of Gastric Cancer. *Nutrition and Cancer*, **72**, 723-733. <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1653470>
- [33] Sneh, A., Pawan, T., Randeer, G., *et al.* (2020) Acute Phase Proteins as Predictors of Survival in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Requiring Mechanical Ventilation. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **17**, 22-28. <https://doi.org/10.1080/15412555.2019.1698019>
- [34] Zhou, M., Wang, H., Zeng, X., *et al.* (2019) Mortality, Morbidity, and Risk Factors in China and Its Provinces, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, **394**, 1145-1158. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30427-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30427-1)
- [35] 黄晓慧, 张劼. RDW 联合血浆 ET-1 对 COPD 急性加重期并发肺动脉高压的预测分析[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(1): 77-81.
- [36] 孙芸, 陆士奇, 屠苏, 等. 血液标志物和心脏彩超检查在慢性阻塞性肺疾病急性加重期相关性肺动脉高压的评估价值[J]. 中国急救医学, 2019, 39(11): 1058-1064.
- [37] 李文鑫, 孟玲. RDW, NT-proBNP 在慢性阻塞性肺疾病合并射血分数保留心衰患者中的临床意义[J]. 临床研究, 2020, 28(10): 42-44.
- [38] Adhav, N.N., Aparna, P., Shilpa, P., *et al.* (2020) Serum Magnesium Level in Acute Exacerbation of the Chronic Ob-

structive Pulmonary Disease. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, **11**, 2231-2235.
<https://doi.org/10.26452/ijrps.v11iSPL4.4446>

- [39] Saad, E., Ata, K., Hossien, M., *et al.* (2019) Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Predictors of Outcome. *Sohag Medical Journal*, **23**, 69-87. <https://doi.org/10.21608/smj.2019.40987>
- [40] 武思羽, 宋贝贝, 敬增, 等. 健康行为管理对慢性阻塞性肺疾病患者炎性水平的影响及与急性加重的相关性分析[J]. *河北医药*, 2020, 42(16): 79-83.
- [41] 王景胜, 张立, 刘正君, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 SAA 水平与肺功能, 炎性因子的相关性及其诊断价值分析[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(22): 140-144.
- [42] 王克俭, 李学明. 联合检测 FeNO, 血清 sTREM-1, CyPA 表达水平在评估 COPD 患者预后中的价值[J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(12): 77-81.
- [43] 边娟, 李水霞, 白雪瑞, 许乐. 红细胞分布宽度水平在预测慢性阻塞性肺疾病急性加重的应用价值研究[J]. *中国医药科学*, 2022, 12(12): 147-150.