

# 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的血清指标与肺功能的关系

寨宗然<sup>1\*</sup>, 张彩莲<sup>2</sup>

<sup>1</sup>延安大学医学院, 陕西 延安

<sup>2</sup>延安大学附属医院呼吸与危重症医学科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年6月14日; 录用日期: 2023年7月9日; 发布日期: 2023年7月17日

## 摘要

慢性阻塞性肺疾病是以持续气流受限为特征的慢性炎症疾病。其病死率及死亡率较高, 对经济发展及公共卫生都造成了很大的压力。肺功能检查是诊断慢性阻塞性肺疾病的重要工具, 本文就炎症细胞、细胞因子、血清淀粉样蛋白(SAA)、降钙素原、超敏C反应蛋白及一些炎症比值指标在COPD中的作用及其分别与肺功能的关系做简要综述。帮助危重症患者不能配合完成肺功能检查及其他不抗拒原因造成肺功能低质量结果提供一定的证据支持。

## 关键词

慢性阻塞性肺疾病, 血清指标, 肺功能

# Relationship between Serum Indexes and Lung Function in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Zongran Zhai<sup>1\*</sup>, Cailian Zhang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jun. 14<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jul. 9<sup>th</sup>, 2023; published: Jul. 17<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

文章引用: 寨宗然, 张彩莲. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的血清指标与肺功能的关系[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 11209-11214. DOI: 10.12677/acm.2023.1371565

## Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease is a chronic inflammatory disease characterized by continuous airflow limitation. Its mortality rate is high, which has caused great pressure on economic development and public health. Pulmonary function examination is an important tool to diagnose chronic obstructive pulmonary disease. This article briefly reviews the roles of inflammatory cells, cytokines, serum amyloid, procalcitonin, high-sensitivity C-reactive protein and some inflammatory ratio indicators in COPD and their relationships with pulmonary function. To help critically ill patients fail to cooperate with the completion of lung function examination and provide some evidence support for the low quality results of lung function caused by other irresistible reasons.

## Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Serum Index, Pulmonary Function

Copyright © 2023 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. 前言

慢性阻塞性肺疾病(COPD)在全球范围内很常见,其患病率较高且呈上升趋势[1],每年导致300多万人死亡并造成了巨大的卫生保健及经济负担[2]。慢性呼吸道疾病在全球范围死亡原因中排名第三,截止2017年,全球约有5.449亿人患有慢性呼吸道疾病,相当于与1990年受影响的人数相比增加了39.8% [3]。GOLD2022 版报告首次提出了慢性阻塞性肺疾病前期(pre-COPD)的概念[4],使得更多潜在“高风险”人群能够得到很好的监管。《柳叶刀》文件《消除慢阻肺之路》一文中强调了早期慢阻肺的诊断、治疗和预后的重要性以及系统地提出了慢阻肺的新分类,包括基因相关型、早年生命事件相关性、感染相关型、吸烟或电子烟相关型、环境暴露相关型,多方位体现病因的异质性,提示生命过程中存在多个可干预的靶点[5]。其中遗传因素对慢阻肺的影响已经有研究提供见解[6]。慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)是疾病进展中的重要事件,其发病次数和严重程度与预后情况、生活质量关系紧密。因此,AECOPD的临床诊断和评估具有重要意义。AECOPD加重了肺功能损害,提高了病死率。目前,AECOPD的发病机制仍不明确,可能与呼吸系统的异常炎症反应有关。因此,检测相关炎症介质有利于该病的早期诊断和治疗[7]。肺功能检查对COPD诊断和治疗非常有价值[8]。本文就血清指标与肺功能的关系做简单叙述。

## 2. 炎症细胞与 COPD 患者肺功能的关系

1) 白细胞:白细胞计数(WBC)是临床上常用的炎性标志物之一,与慢性炎性、变态反应和自身免疫性疾病的发展有关。白细胞计数与用力肺活量(FVC, L)、一秒内用力呼吸容积(FEV1, L)和 FEV1%呈负相关,证实了 WBC 可以作为评价 COPD 诊断与疗效的生物标志物[9]。2) 中性粒细胞:中性粒细胞及其释放的中性粒细胞明胶酶(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)和中性粒细胞弹性蛋白(neutrophil elastase, NE)被认为是最具有破坏性的酶类之一,在慢阻肺的发生、发展过程中起到重要的作用,中性粒细胞、NGAL、NE 与肺功能呈负相关,且肺功能受损越严重,相关性越强,尤其是在急性加重期[10]。

3) 嗜酸性粒细胞: 血液中嗜酸性粒细胞及其衍生比率与气道嗜酸性粒细胞有相关性, 可对评估气道亚型提供一定的预测价值[11] [12]。高嗜酸性粒细胞计数是 COPD 患者未来恶化的独立危险因素[13]。国外学者认为 COPD 患者的肺功能与嗜酸性粒细胞可能存在一定程度的分离[14], 但目前没有证据证实在 COPD 患者中嗜酸性粒细胞对肺功能产生影响, 两者关系仍需更多前瞻性的研究证实。4) T 淋巴细胞: T 淋巴细胞是来源于骨髓的多能干细胞, 可反映机体的免疫功能。CD4+/CD8+平衡状态、CD8+CD28+T 淋巴细胞比率异常提示免疫功能紊乱。刘燕等学者认为 COPD 急性加重期 CD4+/CD8+、CD8+CD28+T 淋巴细胞失衡是受感染进而产生应激性反应, 导致 COPD 患者气道损伤, 并参与了气道重塑导致患者肺功能不断下降, 提示通过调节 T 淋巴细胞可为疾病预后提供新的想法[15]。

### 3. COPD 患者细胞因子与肺功能的关系

细胞因子 IL-6、IL-2、IL-10、IL-17、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  等均属于促炎因子, 其中 IL-6 是应用最为广泛的细胞因子, 可介导炎症反应, 促进 T 细胞、B 细胞的增殖分化, 参与免疫反应的调节等。宋永娜等[16] 学者认为随着 COPD 病情严重程度的增加, 细胞因子均呈逐渐增加趋势, COPD 患者 IL-6、TNF- $\alpha$  及 IFN- $\gamma$  水平与 FEV1% pred 均呈负相关, 提示上述细胞因子水平与 COPD 患者病情严重程度密切相关, 这些细胞因子水平越高, 炎症反应越严重, 肺功能也越差[17]。另外 COPD 患者细胞因子 IL-10 水平显著高于健康人群, 病情一般状态时血清 IL-10 水平与 FEV1%pred 呈正相关, 提示 COPD 患者血清 IL-10 水平可明显升高, 减少了促炎因子反应, 减轻了呼吸道炎症反应; 但病情严重时 COPD 患者血清 IL-10 水平显著低于病情程度一般患者, 提示在 COPD 重度状态, 其抑制炎症反应作用减低, 使得炎症反应程度加重[16]。目前国内外学者均认为 AECOPD 患者血清 IL-2 水平与 FEV1/FVC、FEV1/Pred 呈正相关[18], IL-17、Th17、Th17/Treg 比值与 FEV1、FVC、FEV1/FVC 均呈负相关, Treg 细胞与 FEV1、FVC、FEV1/FVC 均呈正相关[19]。以上细胞因子均对评估患者的病情严重程度及预后具有重要价值。

### 4. COPD 患者 SAA 与肺功能的关系

SAA 是肝脏合成的一类急性时相脂蛋白, 具有高特异性及易于测量的优势, 其血清学水平可在一定程度上反映患者机体炎症反应的剧烈程度。SAA 能够聚集大量炎症介质导致炎症因子的增加, 同时也会抑制抑炎因子的释放, 最终导致气道高反应性, 使得肺部进一步损伤[20]。国内外学者认为 AECOPD 患者 SAA 与 IL-8、IL-6、CRP、PCT 呈正相关关系, 与 FEV1%、FEV1/FVC%、FVC、FEV1 呈负相关关系[7] [21]。SAA 对 COPD 患者的病情严重程度及预后评估具有一定的价值。

### 5. COPD 患者超敏-C 反应蛋白与肺功能的关系

hs-CRP 是机体感染或组织损伤是急性升高的一种蛋白, 能够激活补体同时提高吞噬细胞的吞噬效果, 清除病原微生物, 在细胞免疫中发挥了重要作用, 能够反映全身炎症反应, 与肺功能损害有关[22]。hs-CRP 水平与急性加重期及死亡率仍具有争议[23]。国内外学者[24]认为男性的血清 hs-CRP 水平随气道阻塞的严重程度而增加, 而女性则没有。对其最可能的解释是男女之间激素差异有关。国外报道了男性中 hs-CRP 水平和 FEV1 之间的负相关性大于女性, 并且在 hs-CRP 水平高于女性的男性中 FEV1 下降更快[25]。因此, 可对女性 COPD 患者行激素替代疗法的前瞻性研究, 特别是针对绝经期及围绝经期女性, 明确是否可得到双重获益。血清 hs-CRP 与 FEV1、FVC 和 FEV1/FVC 呈负相关[26]。COPD 患者血清中 hs-CRP 水平对评估肺功能及判断患者的生活质量提供一定的参考价值。

### 6. COPD 患者降钙素原与肺功能的关系

PCT 在细菌感染时显著升高, 而病毒、非典型病原菌感染时变化不明显次, 这也是区分细菌性感染

和病毒及其他非特异性感染的一项标志物, COPD 患者血清 PCT 与 hs-CRP 呈正相关, 与肺功能指标呈负相关[19] [27]检测患者血清 PCT 水平, 有助于对急性加重进行预测干预, 进而降低急性加重发生数。

## 7. COPD 患者血象比值指标与肺功能的关系

近年来, 血象指标, 尤其是比值指标(NLR, PLR, SII, SIRI, PLT/RDW, PLT/MPV)引起了广泛关注。一些炎症生物标志物被认为对急性恶化有预测作用。临床工作中通过简单的计算轻松获得, 然而, 它们的使用在常规临床实践中仍然受到限制。越来越多研究探索新的炎症血象指标对稳定期 COPD 患者急性加重的预后效果。1) 在国内外的研究中, 无论是在完全恶化还是严重恶化, SIRI 的预测的能力远远超过 PLT/MPV 和 PLT/RDW。SII 和 SIRI 与 COPD 患者的总体和严重恶化呈正相关。更重要的是, ROS 可能是他们之间的桥梁。在 ROS 中, 氧化低密度脂蛋白在其他方面也起着很大的作用。它能激活单核细胞的趋化性, 增加单核细胞趋化蛋白-1 的表达。另外 SII、NLR、PLR 在继发于慢性阻塞性肺疾病的肺动脉高压患者提供了一定的早期预测价值[28] [29]。2) 血小板相关指数, 包括 PLR 和 MPV, 被发现在 COPD 总体恶化中起重要作用。通过对血象指标, 尤其是比率指标的综合评估, 研究证实了血小板相关指标, 如 PLR, 在急性发作中显示出很强的预测能力。此外, 在将炎症血象指数 PLR 与其他指数相结合后, 急性加重的预测能力显著提高, 这将使其成为预测稳定期 COPD 患者急性加重的一个有希望的简单有效的标志物。PLR 水平与一年内稳定期 COPD 患者的总急性发作呈显著正相关。此外, PLR 的预测能力超过了任何其他比率指标。SII 和 SIRI 仅次于 PLR。当将 PLR 与其他指标(性别、COPD 年份和圣乔治呼吸问卷评分)结合时, 它们被认为是预测总加重最合适的指标[30]。血象比值指标能预测 COPD 加重情况, 从此推测与肺功能存在一定关系, 但仍需大样本量研究证实以提供更多的支持证据。

综上所述, COPD 患者白细胞计数、中性粒细胞、IL-17、Th17、Th17/Treg 比值、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  水平、SAA、hs-CRP、PCT 与肺功能均呈负相关。CD3+、CD4+、CD4+/CD8+比值、Treg 细胞与 FEV<sub>1</sub>%pred 均呈正相关。病情轻度、中度状态时血清 IL-10 水平与 FEV<sub>1</sub>%pred 呈正相关。但病情严重时 COPD 患者血清 IL-10 水平显著低于病情程度一般患者。关于一些新型炎症指标比值在慢性肺疾病病情加重及预后评估的价值不能忽视, 以上血清指标廉价且容易获得, 为临床工作提供一定的便利。从可预见的未来, COPD 仍是一个重大的公共卫生问题[2]。未来慢阻肺将需要全方位的探索, 包括改进疾病独特内型和表型、分期和诊断工具等。有研究表明间充质干细胞对慢阻肺患者肺功能及总体身体功能均有改善[31], 针对性地研究开发可能逆转和治愈慢阻肺的治疗方法以及研究新药开发的可能[5], 为患者带来更多希望, 在一定程度上减轻国内外卫生保健及经济负担。

## 参考文献

- [1] Adeloye, D., Chua, S., Lee, C., *et al.* (2015) Global and Regional Estimates of COPD Prevalence: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Global Health*, **5**, Article ID: 020415-15. <https://doi.org/10.7189/jogh.05.020415>
- [2] Rabe, K.F. and Watz, H. (2017) Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Lancet*, **389**, 1931-1940. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31222-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31222-9)
- [3] Soriano, J.B., Kendrick, P.J., Paulson, K.R., *et al.* (2020) Prevalence and Attributable Health Burden of Chronic Respiratory Diseases, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Respiratory Medicine*, **8**, 585-596. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30105-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30105-3)
- [4] 冯国平. 加味川芎平喘合剂对稳定期慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者血清爱帕琳肽和缺氧诱导因子-1 $\alpha$  的影响[J]. 中医临床研究, 2020, 12(25): 59-61.
- [5] 巫建康, 陈燕. 慢性阻塞性肺疾病的新定义及临床诊疗建议——基于 2022 年《柳叶刀》文件解读[J]. 中国全科医学, 2022, 26(2): 127-133.
- [6] Silverman, E.K. (2020) Genetics of COPD. *Annual Review of Physiology*, **82**, 413-431. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021317-121224>

- [7] Lin, T., Chen, W., Ding, Z., *et al.* (2019) Correlations between Serum Amyloid A, C-Reactive Protein and Clinical Indices of Patients with Acutely Exacerbated Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **33**, e22831. <https://doi.org/10.1002/jcla.22831>
- [8] Kakavas, S., Kotsiou, O.S., Perlikos, F., *et al.* (2021) Pulmonary Function Testing in COPD: Looking beyond the Curtain of FEV1. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*, **31**, 23-26. <https://doi.org/10.1038/s41533-021-00236-w>
- [9] 李凯旋. 血常规炎症指标对慢性阻塞性肺疾病急性加重期的诊断价值研究[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2020.
- [10] 曾廷武, 杜飞. 中性粒细胞功能在慢性阻塞性肺疾病患者中的变化及临床意义[J]. 吉林医学, 2020, 41(1): 35-37.
- [11] Gao, J., Chen, B., Wu, S., *et al.* (2020) Blood Cell for the Differentiation of Airway Inflammatory Phenotypes in COPD Exacerbations. *BMC Pulmonary Medicine*, **20**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1086-1>
- [12] Singh, D., Agusti, A., Anzueto, A., *et al.* (2019) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: The GOLD Science Committee Report 2019. *European Respiratory Journal*, **53**, Article ID: 1900164. <https://doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>
- [13] Zeiger, R.S., Tran, T.N., Butler, R.K., *et al.* (2018) Relationship of Blood Eosinophil Count to Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **6**, 944-954.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.10.004>
- [14] Mycroft, K., Krenke, R. and Górska, K. (2020) Eosinophils in COPD-Current Concepts and Clinical Implications. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **8**, 2565-2574. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.017>
- [15] 刘燕, 李红, 朱爱萍, 等. COPD 患者 CD4+/CD8+、CD8+CD28+T 淋巴细胞检测意义[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2021, 14(5): 593-595.
- [16] 宋永娜, 郭林青, 陈秋生, 等. 外周血细胞因子及 T 淋巴细胞水平与慢性阻塞性肺疾病严重程度的相关性[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(4): 332-336.
- [17] 彭琴, 高伟良, 周海燕. NLR、脂联素、IL-6 与慢性阻塞性肺疾病患者严重程度及肺功能的相关性[J]. 实用预防医学, 2023, 30(5): 600-603.
- [18] 唐平平, 洪永青, 朱蓉, 等. 血清辅助性 T 淋巴细胞因子水平变化与 COPD 患者肺功能的关系[J]. 山东医药, 2022, 62(31): 11-14.
- [19] 崔立慧, 李素娟, 陶建娇. COPD 急性加重期患者血清水平变化及与肺功能的相关性[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(11): 1516-1518+1540.
- [20] 钱建德, 宦才娟. 不同分级慢性阻塞性肺疾病患者免疫功能、炎症因子水平及其与肺功能的关系分析[J]. 浙江医学, 2021, 43(13): 1435-1438+1443.
- [21] 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、炎症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): 4330-4334.
- [22] 李雪英, 胡苏萍, 陈国忠, 等. 炎症反应与慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压及其血液高凝状态的关系[J]. 山东医药, 2017, 57(1): 71-73.
- [23] Fermont, J.M., Masconi, K.L., Jensen, M.T., *et al.* (2019) Biomarkers and Clinical Outcomes in COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thorax*, **74**, 439-446. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211855>
- [24] 杨文漪, 王金湖, 曹季军, 等. COPD 患者血清 IL-6、CRP、血浆 NT-proBNP 与肺功能的相关性及其对病情的预测价值[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(23): 3459-3462.
- [25] Yoo, B., Lee, S.H., Kim, S.Y., *et al.* (2019) Relationship between Airway Obstruction and C-Reactive Protein Levels in a Community-Based Population of Korea. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, **23**, 1228-1234. <https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0848>
- [26] 蒋凌志, 许丹媛, 杨志雄. 老年 COPD 患者血清 PCT、hs-CRP 的表达与肺功能指标、生活质量的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(7): 1623-1625.
- [27] 全啊芳, 邹国英, 黄锡亮, 等. 老年 COPD 患者血清 PCT 及 hs-CRP 与肺功能指标的相关性研究[J]. 当代医学, 2020, 26(27): 164-165.
- [28] Zuo, H., Xie, X., Peng, J., *et al.* (2019) Predictive Value of Novel Inflammation-Based Biomarkers for Pulmonary Hypertension in the Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Analytical Cellular Pathology*, **2019**, Article ID: 5189165. <https://doi.org/10.1155/2019/5189165>
- [29] 王翠莲, 周丽萍. NLR、PLR 和 SII 对 AECOPD 并发肺动脉高压的预测价值[J]. 中外医学研究, 2020, 18(35): 63-65.
- [30] Liu, X., Ge, H., Feng, X., *et al.* (2020) The Combination of Hemogram Indexes to Predict Exacerbation in Stable

Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers in Medicine*, **7**, Article ID: 572435.  
<https://doi.org/10.3389/fmed.2020.572435>

- [31] Weiss, D.J., Segal, K., Casaburi, R., *et al.* (2021) Effect of Mesenchymal Stromal Cell Infusions on Lung Function in COPD Patients with High CRP Levels. *Respiratory Research*, **22**, Article No. 142.  
<https://doi.org/10.1186/s12931-021-01734-8>