

The Changes and Their Clinical Significance of Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) and Plasma Fibrinogen (Fib) in COPD Patients

Hongli Wu, Ruixue Tian, Qing Ye, Yujia Song

Department of Respiratory Medicine, Haidian Hospital, Beijing
Email: thank721@sina.com

Received: Nov. 13th, 2017; accepted: Nov. 23rd, 2017; published: Nov. 30th, 2017

Abstract

Objective: To investigate the changes of serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and plasma Fibrinogen (Fib) in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Method:** A case control study was carried out on 80 cases of the AECOPD patients admitted Respiratory Medicine of our hospital since December 2015 to December 2016. Forty five AECOPD patients (AECOPD group), thirty five patients with COPD at stable phase (SCOPD group), seventy five healthy people (control group) were selected in this study. And their hs-CRP and plasma Fib in serum were tested, the differences in three groups were compared. Meanwhile, their FEV₁%pred and FEV₁/FVC(%) also be measured. **Results:** The level of hs-CRP and Fib in AECOPD group, SCOPD group, control group were [(15.23 ± 7.01) mg/L, (4.79 ± 1.31) g/L], [(3.61 ± 2.84) mg/L, (3.87 ± 1.63) g/L], [(1.76 ± 1.25) mg/L (3.03 ± 0.44) g/L]. The level of serum hs-CRP and Fib were significantly increased in patients with AECOPD as compared with controls and stable COPD (p < 0.05). Comparison between stable COPD and control group about serum levels of hs-CRP and Fib had significant difference (p < 0.05). The levels of FEV₁%pred and FEV₁/FVC(%) in AECOPD group and SCOPD group were (47.30 ± 15.57) (52.63 ± 14.83), (52.63 ± 14.83) (59.36 ± 4.19) respectively. FEV₁/FVC(%) levels were significantly increased in AECOPD group compared with SCOPD group (p < 0.05). Compared with their FEV₁%pred levels, there were no significant differences (p > 0.05). The hs-CRP, Fib were negatively correlated with the FEV₁%pred (r = -0.69, -0.78, p < 0.05). They were also negatively correlated with the FEV₁/FVC(%) (r = -0.58, -0.44, p < 0.05). **Conclusion:** The levels of hs-CRP and Fib can be good indicators in the diagnosis and condition monitoring of COPD.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, High-Sensitivity C-Reactive Protein, Plasma Fibrinogen

慢性阻塞性肺疾病患者超敏C反应蛋白与纤维蛋白原含量的变化及其临床意义

武红莉, 田瑞雪, 叶青, 宋育佳

北京市海淀区医院呼吸科, 北京
Email: thank721@sina.com

收稿日期: 2017年11月13日; 录用日期: 2017年11月23日; 发布日期: 2017年11月30日

摘要

目的: 探讨慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)及慢性阻塞性肺疾病稳定期(stable COPD, SCOPD)患者血清超敏C反应蛋白(High-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、纤维蛋白原(plasma Fibrinogen, Fib)含量变化及临床意义。方法: 采用病例对照组研究设计, 选取我院呼吸内科自2015年12月-2016年12月收治的AECOPD组患者80例, 将此AECOPD组患者经治疗病情稳定达1个月以上的患者纳入SCOPD组, 共35例, 分别于早晨抽取空腹静脉血, 检测hs-CRP、Fib, 对照组选取同时段的健康体检者75例, 于体检中心早晨抽取空腹静脉血检测hs-CRP、Fib, 比较其水平差异; 同时测定AECOPD组、SCOPD组患者的第一秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁%pred)及第一秒用力呼气容积与用力肺活量的比值(FEV₁/FVC(%))水平, 分析血清hs-CRP、Fib水平与FEV₁%pred及FEV₁/FVC(%)的相关性。结果: AECOPD组、SCOPD组、健康对照组的血清hs-CRP、Fib水平分别为((15.23 ± 7.01) mg/L, (4.79 ± 1.31)g/L)、((3.61 ± 2.84) mg/L, (3.87 ± 1.63) g/L)、((1.76 ± 1.25) mg/L (3.03 ± 0.44)g/L), AECOPD组血清hs-CRP、Fib水平均高于SCOPD组及健康对照组, 差异有统计学意义(p < 0.05); SCOPD组hs-CRP、Fib水平高于对照组, 差异有统计学意义(p < 0.05); AECOPD组FEV₁%pred及FEV₁/FVC(%)分别为(47.30 ± 15.57) (52.63 ± 14.83), SCOPD组FEV₁%pred及FEV₁/FVC(%)分别为(52.63 ± 14.83) (59.36 ± 4.19)。SCOPD组FEV₁/FVC(%)水平高于AECOPD组, 差异具有统计学意义(p < 0.05); 两组的FEV₁%pred水平比较, 差异无统计学意义(p > 0.05); COPD患者血清hs-CRP、Fib水平与FEV₁%pred均呈负相关(r分别等于-0.69, -0.78, 均p < 0.05); 与FEV₁/FVC(%)比较呈负相关(r = -0.58, -0.44, p < 0.05)。结论: 血清hs-CRP、Fib水平可作为预测COPD病情加重的参考指标, 对改善预后具有重要意义。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 超敏-C反应, 蛋白纤维蛋白原

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引言

慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种慢性炎症性疾病, 以不完全可逆性气流受限为特征。在慢阻肺急性加重期的气道和全身炎症与病情的进一步加重有关[1]。感染是慢阻肺急性发作期最主要的病因。目前, AECOPD的诊断完全依赖于临床表现, 尚缺乏有效的生物标志物用于AECOPD的诊断和评估[2]。血清超敏C反应蛋白是反映体内炎症可靠而敏感的标记物, 纤维蛋白原既是血栓形成的重要因素, 也是气道炎症的标记物之一[3]。本研究旨在探讨AECOPD患者血浆hs-CRP、Fib含量变化, 为AECOPD患者的早期诊断和干预提供依据。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

1、纳入对象

本研究将 80 例 AECOPD 组患者纳入 AECOPD 组, 为北京市海淀区医院呼吸科自 2015 年 12 月-2016 年 12 月收治的 AECOPD 患者, 其中男性 61 例, 女性 19 例, 年龄(69.51 ± 11.76)岁, 吸烟指数(吸烟指数为吸烟年数乘以每天吸烟支数)为(486.69 ± 411.32)年支。将上述 AECOPD 组经治疗病情稳定达 1 个月以上的患者纳入 SCOPD 组, 共 35 例, 其中男性 27 例, 女性 8 例, 年龄(67.91 ± 9.96)岁, 吸烟指数为(396.71 ± 381.98)年支。健康对照组 75 例, 为同期体检中心体检者, 其中男性 50 例, 女性 25 例, 年龄(67.48 ± 6.75)岁, 吸烟指数为(391.69 ± 345.37)年支。AECOPD 组、SCOPD 组、健康对照组三组的年龄、性别、吸烟指数差异均无统计学意义($p > 0.05$)。

2、纳入标准

AECOPD 所有病例的诊断均符合我国 2013 年制订的《慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识(2013 年修订版)》诊断标准[4]; 上述 AECOPD 组经治疗病情稳定达 1 个月以上的 35 例纳入 COPD 稳定期组; 将同期在体检中心体检的健康者纳入健康对照组。

3、排除标准

严重的心、肝、肾、血液等系统疾病; 恶性肿瘤、重大创伤、手术等; 糖尿病、高脂血症、痛风等代谢系统疾病; 急性脑血管疾病和严重的免疫缺陷及结缔组织病; 支气管扩张症(COPD 合并支气管扩张除外)、哮喘、肺结核、间质性肺病; 认知障碍和精神异常; 同时排除肺部其他疾病、酗酒及 2 周内使用过抗凝、抗血小板类药物者。

2.2. 方法

1、标本采集

AECOPD 患者于入院后第一天及治疗 1 个月后稳定期清晨空腹分别抽取静脉血 2 份, 同期对照组采集清晨空腹肘静脉血各 2 份分别用于测定 hs-CRP、Fib。普通真空采血管抽静脉血 3 ml, 3000 转/min 离心 10 min 分离血浆用于测定 hs-CRP、Fib。

2、测定方法

1) 血清 hs-CRP 测定采用免疫浊度测试法, 正常参考值范围: (0-3) mg/L。

2) Fib 测定采用 Clauss 凝固法定量测定, 正常参考值范围: (2.0-4.0) g/L。

3) 肺功能测定: AECOPD 组患者分别于入院时及治疗缓解后 1 个月复诊时测定肺功能, 记录所有 COPD 患者吸入沙丁胺醇 400 ug 前后的用力肺活量(FVC)及第 1 秒用力呼气容积(FEV₁), 计算 FEV₁/FVC(%)及 FEV₁%预计值, 各做 3 次, 取最佳值。肺功能仪采用 Master Screen BODY, 德国 JAEGER 公司。

3、治疗方法

对所有 AECOPD 患者依据 AECOPD 中国专家共识的治疗方案, 予控制氧疗、抗感染、解痉、化痰、平喘等常规治疗, 有 II 型呼吸衰竭合并呼吸性酸中毒患者给予无创通气辅助治疗, 模式: ST, 吸气压 18~25 mmHg, 呼气压 4~6 mmHg, 呼吸频率 10~15 次/分。无创呼吸机采用 PHILIPS RESPIRONICS V60。

2.3. 统计学处理

应用 SPSS17.0 统计软件进行统计学分析, 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{X} \pm S$)表示; 两组间均数的比较应用 t 检验; 计数资料采用%表示, 比较采用 χ^2 检验; 正态分布的多样本均数比较采用方差分析; 分析计量资料相关性时正态分布采用 Pearson 直线相关性分析, 非正态分布采用非参数的 Spearman 相关分析, $p < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 各组一般资料比较

AECOPD 组、SCOPD 组、健康对照组三组的年龄、性别、吸烟指数均无明显差异, 无统计学意义($p > 0.05$)。见表 1。

3.2. 各组生物标志物水平及肺功能比较

AECOPD 组血清 hs-CRP、Fib 水平均高于 SCOPD 组及健康对照组, 差异有统计学意义($p < 0.05$); SCOPD 组与对照组血清 hs-CRP、Fib 水平之间的差异有统计学意义($p < 0.05$); SCOPD 组 FEV₁/FVC(%) 水平高于 AECOPD 组, 差异具有统计学意义($p < 0.05$); 两组的 FEV₁%pred 水平比较, 差异无统计学意义($p > 0.05$); 见表 2。

3.3. 相关性分析

AECOPD 组及 SCOPD 组血清 hs-CRP、Fib 水平与 FEV₁%pred 均呈显著负相关, $r = -0.69, -0.78$, 均 $p < 0.05$; 与 FEV₁/FVC% 均呈负相关, $r = -0.58, -0.44$, 均 $p < 0.05$ 。

4. 讨论

慢性阻塞性肺疾病是以呼吸系统病变为主同时累及全身多个系统的慢性炎性疾病, 是一种慢性全身性综合征。慢阻肺的反复急性发作, 可使慢阻肺患者肺功能逐渐下降, 且是反复住院、病死率提高的主

Table 1. Comparison of sex, age and smoking index in each group

表 1. 各组性别、年龄、吸烟指数的比较

组别	例数	性别(例数, %)		年龄(岁)	吸烟指数(年支)
		男	女		
AECOPD 组	80	61(76.25)	19(23.75)	69.51 ± 11.76	486.69 ± 411.32
SCOPD 组	35	27(77.14)	8(22.86)	67.91 ± 9.96	396.71 ± 381.98
对照组	75	50(66.67)	25(33.33)	67.48 ± 6.75	391.69 ± 345.37
χ^2 值	-	0.897		-	-
p	-	0.658		0.534	0.656

Table 2. Biomarker level and lung function in each group ($\bar{X} \pm S$)

表 2. 各组生物标志物水平及肺功能比较($\bar{X} \pm S$)

组别	男	女		
AECOPD 组	15.16 ± 6.98 ^{**}	4.79 ± 1.31 ^{**}	47.30 ± 15.57	52.27 ± 8.02 [#]
SCOPD 组	3.61 ± 2.84 [▲]	3.87 ± 1.63 [▲]	52.63 ± 14.83	59.36 ± 4.19
对照组	1.76 ± 1.25	3.03 ± 0.44	-	-
t 值	-	2.164	-0.179	-0.529
p 值	0.002	0.036	0.796	0.000

注: *代表 AECOPD 组与对照组之间差异有统计学意义($p < 0.05$); #代表 AECOPD 组与 SCOPD 组之间差异有统计学意义($p < 0.05$); ▲代表 SCOPD 组与对照组之间差异有统计学意义($p < 0.05$); “-”表示未做统计学分析。

要因素[5]。慢阻肺患者反复急性加重的诱发因素,最常见的是病毒性上呼吸道感染和气管、支气管感染。目前仍有部分病例加重的原因不明,环境理化因素及遗传改变也可能起作用[2]。慢阻肺是由多种炎症和免疫细胞共同参与的一种慢性炎症性疾病,多种细胞包括中性粒细胞、巨噬细胞、CD8⁺T 淋巴细胞释放趋化因子、生长因子、炎性细胞因子等使炎症反应扩大[6]。hs-CRP 是机体受到微生物入侵或组织损伤等炎症性刺激时肝细胞合成等急性时相蛋白,是一种有效等炎性标志物,敏感但缺乏特异性,其水平与炎症的严重程度有关。Deng ZC 等[8]研究表明,SCOPD 患者血清 hs-CRP 水平高于健康对照组,指出 COPD 患者伴随着全身炎症反应,血清中高水平的 hs-CRP 与患者的高死亡率相关,进而说明血清 hs-CRP 可作为评估 COPD 患者预后的指标。本研究 AECOPD 组 hs-CRP(15.16 ± 6.98) mg/L 与 SCOPD 组 hs-CRP(3.61 ± 2.84) mg/L 的比较,差异具有统计学意义($p < 0.05$); SCOPD 组 hs-CRP(3.61 ± 2.84) mg/L 与对照组(1.76 ± 1.25) mg/L 比较,差异具有统计学意义($p < 0.05$),且 hs-CRP 水平与 FEV₁% 呈负相关。与文献报道[7]相似,频繁急性加重等慢阻肺患者在急性加重后等恢复期,其痰液中等血清 C 反应蛋白水平较高,使急性加重后等炎症反应持续存在,也可以把这种情况视为一种较高水平的气道基线炎症,可能与短时间内再次急性加重有关。提示 hs-CRP 水平与气道阻塞严重程度密切相关,hs-CRP 作为 AECOPD 炎性标志物有较好的稳定性,从而有效指导 AECOPD 患者临床抗感染治疗。

Fib 是一种由肝细胞合成并分泌到血液中的凝血因子,是判定凝血功能血流变学状态的重要指标,它也是一种急性时相反应蛋白,是气道炎症的系统性炎性标志物之一。近年来有报道 Fib 在慢阻肺急性期的临床应用,主要是由于慢性持续的感染导致血管内皮损伤,激活机体的凝血系统,从而出现凝血功能亢进,Fib 升高提示血栓前状态,是 COPD 患者肺部血管损伤的独立危险因素[9]。本研究结果显示:SCOPD 患者 Fib 含量(3.87 ± 1.63) g/L 明显高于正常对照组(3.03 ± 0.44) g/L,并且 AECOPD 组血浆 Fib 含量(4.79 ± 1.31) g/L 显著升高,并高于 SCOPD 组(3.87 ± 1.63) g/L,说明缓解期 COPD 患者仍处于高凝状态。一些研究已经证明在 COPD 患者急性加重期和稳定期 Fib 水平与健康对照组比较会增高[10]。与本研究结果相似。慢阻肺患者纤维蛋白原升高的机制可能为:① 慢阻肺患者在感染、缺氧、组织损伤等应激状态下,可促使中性粒细胞、T 淋巴细胞、肺泡巨噬细胞浸润并分泌包括白细胞介素 6 在内的多种细胞因子,白细胞介素 6 可诱导 T 淋巴细胞的激活,诱导肝细胞上调急性期蛋白如纤维蛋白原基因表达,使纤维蛋白原生成量增加,加重炎症反应[11]。② AECOPD 患者因缺氧而出现肝功能损害,从而使肝脏纤溶酶原合成减少,同时纤溶酶活性减低,从而纤维蛋白原破坏减少[12]。故血浆纤维蛋白原水平可作为慢阻肺患者急性发作期诊断及治疗效果观察的一项指标。

夏珊[13]等研究表明 COPD 急性加重期和稳定期患者的血清 hs-CRP、Fib 水平与 FEV₁%pred 及 FEV₁/FVC 均呈负相关,与本研究结果相似,进一步说明 AECOPD 患者血清 hs-CRP、Fib 水平与肺功能损伤程度密切相关[14]。

综上所述,在慢性阻塞性肺疾病急性加重时,超敏 C 反应蛋白和纤维蛋白原作为一种急性时相蛋白急剧上升;在慢阻肺稳定期超敏 C 反应蛋白和纤维蛋白原较前下降。因此血清超敏 C 反应蛋白和纤维蛋白原检测对于慢阻肺急性加重期临床判断和治疗具有重要的临床意义。

参考文献 (References)

- [1] Leidy, N.K., Wilcox, T.K., Jones, P.W., et al. (2011) Standardizing Measurement of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations, Reliability and Validity of a Patient-Reported Diary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **183**, 323-329. <https://doi.org/10.1164/rccm.201005-0762QC>
- [2] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(草案)[J]. 中华哮喘杂志, 2013, 7(1): 1-13.
- [3] Gan, W.Q., Man, S.F., Senthilvelan, A., et al. (2004) Association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Systemic Inflammation: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Thorax*, **59**, 574-580.

- <https://doi.org/10.1136/thx.2003.019588>
- [4] 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]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264.
- [5] Shi, X. and Li, H. (2013) Anticoagulation Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Acute Exacerbation Stage. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **5**, 1367-1370. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1001>
- [6] Fischer, B.M., Pavlisko, E. and Voynow, J.A. (2011) Pathogenic Triad in COPD: Oxidative Stress, Protease-Antiprotease Imbalance, and Inflammation. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **6**, 413-421. <https://doi.org/10.2147/COPD.S10770>
- [7] Perera, W.R., Hurst, J.R., Wilkinson, T.M., et al. (2007) Inflammatory Changes, Recovery and Recurrence at COPD Exacerbation. *The European Respiratory Journal*, **29**, 527-534. <https://doi.org/10.1183/09031936.00092506>
- [8] Deng, Z.C., Zhao, P., Cao, C., et al. (2014) C-Reactive Protein as a Prognostic Marker in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **7**, 443-446. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1441>
- [9] 翁妙珊, 杜璐玲, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者 C 反应蛋白与纤维蛋白原含量的变化分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(14): 1093-1094.
- [10] Dahl, M., Tybjaerg-Hansen M A., Vestbo, J., et al. (2001) Elevated Plasma Fibrinogen Associated with Reduced Pulmonary Function and Increased Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **164**, 1008-1011. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.6.2010067>
- [11] Gabay, C. and Kushner, I. (1999) Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *The New England Journal of Medicine*, **340**, 1376. <https://doi.org/10.1056/NEJM199904293401723>
- [12] 刘同赏, 郭彩宏, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者急性加重期 C 反应蛋白与纤维蛋白原及前白蛋白变化[J]. 中国医药, 2010, 5(6): 519-521.
- [13] 夏珊, 张紫燕. 慢性阻塞性肺疾病患者血清白介素 6、超敏 C 反应蛋白水平与肺功能指标的关系研究[J]. 海南医学院学报, 2014, 20(10): 1349-1350.
- [14] Donaldson, G.C., Seemungal, T.A., et al. (2005) Airway and Systemic Inflammation and Decline in Lung Function in Patients with COPD. *Chest*, **128**, 1995-2004. <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.1995>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>
期刊邮箱: acm@hanspub.org