

本文引用: 胡来明. 血清超敏 C 反应蛋白、和肽素及血清淀粉样蛋白 A 水平对评估慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者近期转归的价值[J]. 新乡医学院学报 2014 31(1): 38-41.

【临床研究】

血清超敏 C 反应蛋白、和肽素及血清淀粉样蛋白 A 水平对评估慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者近期转归的价值

胡来明

(湖北医药学院附属襄阳医院老年病科 湖北 襄阳 441000)

摘要: 目的 探讨血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、和肽素及血清淀粉样蛋白 A(SAA)水平对评估慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期患者近期转归的价值。方法 选取 COPD 急性加重期患者 101 例,于患者入院时、疾病缓解期和出院后 6 个月分别检测血清 hs-CRP、和肽素及 SAA 水平,并对血清 hs-CRP、和肽素及 SAA 水平与慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)分级、患者一般资料及治疗效果的关系进行分析。结果 急性加重期、缓解期和出院后 6 个月患者血清 hs-CRP、和肽素及 SAA 水平比较差异有统计学意义($P < 0.01$);急性加重期患者血清 hs-CRP、和肽素及 SAA 水平显著高于缓解期和出院后 6 个月,差异有统计学意义($P < 0.05$);出院后 6 个月患者血清 SAA 水平显著低于缓解期,差异有统计学意义($P < 0.05$);缓解期患者血清 hs-CRP 及和肽素水平与出院后 6 个月时比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。不同 GOLD 分级患者血清 hs-CRP 水平比较差异有统计学意义($P < 0.01$),GOLD 分级Ⅲ级患者血清 hs-CRP 水平显著高于Ⅰ级和Ⅱ级患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),GOLD 分级Ⅳ级患者血清 hs-CRP 水平显著高于Ⅱ级患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。不同 GOLD 分级患者血清和肽素及 SAA 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。血清 hs-CRP 水平与 COPD 患者的病程和白细胞计数呈正相关($P < 0.05$),血清和肽素水平与白细胞计数呈正相关($P < 0.05$),血清 SAA 水平与病程呈正相关($P < 0.05$)。入院时患者血清 hs-CRP 水平与患者的住院时间、住重症监护病房(ICU)人数、住院死亡人数、6 个月内死亡和恶化人数、6 个月内恶化时间均无明显的相关性($P > 0.05$)。血清和肽素水平与患者的住院时间、住 ICU 人数、6 个月内死亡和恶化人数、6 个月内恶化时间有明显的相关性($P < 0.05$, $P < 0.01$)。血清 SAA 水平与住 ICU 人数、6 个月内死亡人数有明显的相关性($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论 血清和肽素水平与 COPD 患者的住院时间、病情严重程度、疾病的转归密切相关,可以作为评价 COPD 患者病情的生物标志物。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病;超敏 C 反应蛋白;和肽素;血清淀粉样蛋白 A

中图分类号: R563 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2014)01-0038-04

Value of serum high-sensitivity C-reactive protein, copeptin and serum amyloid protein A levels for evaluating short-term outcome of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

HU Lai-ming

(Department of Geriatrics, Xiangyang Hospital Affiliated to Hubei Medical University, Xiangyang 441000, Hubei Province, China)

Abstract: **Objective** To study the value of serum high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP), copeptin and serum amyloid A(SAA) levels for evaluating short-term outcome of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(COPD). **Methods** A total of 101 patients with acute exacerbation of COPD were selected. Serum hs-CRP, copeptin and SAA levels were detected respectively at the time of admission, disease-free period and 6 months after discharge. Then the correlation of hs-CRP, copeptin and SAA levels with GOLD class, general data and therapeutic efficacy was analyzed. **Results**

There were significant differences in serum hs-CRP, copeptin and SAA levels among the acute exacerbation, disease-free period and 6 months after discharge($P < 0.01$). The levels of serum hs-CRP, copeptin and SAA in acute exacerbation stage were significantly higher than those in disease-free period and 6 months after discharge($P < 0.05$). The serum SAA level in 6 months after discharge was significantly lower than that in disease-free period($P < 0.05$). There was no significant difference in serum hs-CRP and copeptin levels between disease-free period and 6 months after discharge($P > 0.05$). There was significant difference in serum hs-CRP level among the patients of different GOLD class($P < 0.01$). The serum hs-CRP level in patients of GOLD class Ⅲ was significantly higher than that in patients of GOLD class Ⅰ and Ⅱ($P < 0.05$), and the serum hs-

DOI: 10.7683/xyxyxb.2014.01.011

收稿日期: 2013-10-14

作者简介: 胡来明(1964-)男,湖北蕲春人,学士,副主任医师,研究方向:慢性阻塞性肺疾病。

CRP level in patients of GOLD class IV was significantly higher than that in patients of GOLD class II ($P < 0.05$). There was no significant difference in serum copeptin and SAA levels among the patients of different GOLD class ($P > 0.05$). The serum hs-CRP level was positively related to the course of disease and leucocyte count ($P < 0.05$), the serum copeptin level was positively related to leucocyte count ($P < 0.05$), the serum SAA level was positively related to the course of disease ($P < 0.05$). The serum hs-CRP level on admission had no significant relation to hospitalization time, the number of patients in intensive care unit (ICU), the number of death in hospital, the number of death and aggravation within 6 months, aggravation time within 6 months ($P > 0.05$). The serum copeptin level was significantly related to hospitalization time, the number of patients in ICU, the number of death and aggravation within 6 months, aggravation time within 6 months ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The serum SAA level was significantly related to the number of patients in ICU and the number of death within 6 months ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion** Serum copeptin level is significantly related to hospitalization time, the severity of disease and the prognosis of diseases. Copeptin can be used as a biomarker for evaluating the severity of disease of patients with COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; high-sensitivity C-reactive protein; copeptin; serum amyloid A

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的主要临床表现为不完全可逆的气流受限,且呈持续性发展,严重影响患者的生活质量,目前已成为全世界范围内发病率和病死率最高的疾病之一^[1-2]。COPD的发病机制目前尚不清楚,主要与呼吸道的异常炎症反应密切相关。研究显示,超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、和肽素及血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A, SAA)与急性炎症反应和疾病的转归密切相关^[3-4]。本研究旨在观察hs-CRP、和肽素及SAA水平对COPD急性加重期患者近期转归的影响,探讨其对COPD急性加重期患者的复发与死亡的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2010年1月至2013年8月在湖北医药学院附属襄阳医院住院治疗的COPD急性加重期患者101例,所有患者均符合COPD的诊断标准^[5],其中男72例,女29例,年龄60~89岁,平均(68.9±9.8)岁,吸烟指数为468±97,病程为(18.56±11.49)a,白细胞计数为(9.78±4.23)×10⁹L⁻¹;慢性阻塞性肺疾病全球倡议(global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)分级:I级8例,II级24例,III级46例,IV级23例。治疗后症状稳定达48h以上则为COPD缓解期;出院后6个月患者出现死亡或COPD复发,则为疾病恶化。所有入选患者对本研究知情并签署知情同意书。排除标准:有肺结核、真菌感染、肺栓塞、非肺动脉高压导致的心脏病、自身免疫性疾病、肿瘤及严重肝肾功能异常者。

1.2 观察指标 分别于患者入院时(急性加重期)、疾病缓解期和出院后6个月空腹采集外周静脉血3mL,

置于乙二胺四乙酸抗凝液试管中,3000r·min⁻¹离心10min,收集上清液血清,置于-70℃冰箱保存。血清hs-CRP、和肽素及SAA水平检测采用酶联免疫吸附测定法,试剂盒为美国R&D Systems公司产品,按照试剂盒说明书的操作说明进行。分析血清hs-CRP、和肽素及SAA水平与GOLD分级和患者一般资料(年龄、吸烟指数、病程和白细胞计数)的关系;同时对入院时血清hs-CRP、和肽素及SAA水平与入住重症监护病房(intensive care unit, ICU)的最佳临界值及治疗效果的关系进行分析。

1.3 统计学处理 应用SPSS 19.0统计软件进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较采用独立样本 t 检验,多组比较采用单因素方差分析,相关性分析采用Spearman分析,分类变量资料及构成比的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同时间COPD患者血清hs-CRP、和肽素及SAA水平比较 结果见表1。急性加重期、缓解期和出院后6个月患者血清hs-CRP、和肽素及SAA水平比较差异有统计学意义($P < 0.01$);急性加重期患者血清hs-CRP、和肽素及SAA水平显著高于缓解期和出院后6个月,差异有统计学意义($P < 0.05$);出院后6个月患者血清SAA水平显著低于缓解期,差异有统计学意义($P < 0.05$);缓解期患者血清hs-CRP及和肽素水平与出院后6个月时比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 不同GOLD分级患者血清hs-CRP、和肽素及SAA水平比较 结果见表2。不同GOLD分级患者血清hs-CRP水平比较差异有统计学意义($P < 0.01$),GOLD分级III级患者血清hs-CRP水平显著

高于 I 级和 II 级患者, GOLD 分级 IV 级患者血清 hs-CRP 水平显著高于 II 级患者, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); GOLD 分级 IV 级患者与 I 级和 III 级患者血清 hs-CRP 水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。不同 GOLD 分级患者血清和肽素及 SAA 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 不同时间 COPD 患者血清 hs-CRP、和肽素及 SAA 水平比较

Tab. 1 Comparison of serum hs-CRP, coceptin and SAA levels of COPD patients at different times ($\bar{x} \pm s$)

时间	n	hs-CRP/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	和肽素/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	SAA/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)
急性加重期	101	9.37 ± 4.76	2.52 ± 1.03	151.62 ± 106.28
缓解期	101	3.17 ± 1.91 ^a	1.13 ± 0.31 ^a	36.53 ± 15.12 ^a
出院后 6 个月	96	3.12 ± 1.43 ^a	1.08 ± 0.34 ^a	24.86 ± 9.12 ^{ab}
F		138.103	159.126	128.141
P		<0.01	<0.01	<0.01

注: 与急性加重期比较^a $P < 0.05$; 与缓解期比较^b $P < 0.05$ 。

表 2 不同 GOLD 分级患者血清 hs-CRP、和肽素及 SAA 水平比较

Tab. 2 Comparison of serum hs-CRP, coceptin and SAA levels of COPD patients in different GOLD class ($\bar{x} \pm s$)

GOLD 分级	n	hs-CRP/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	和肽素/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	SAA/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)
I 级	8	8.31 ± 3.83	2.41 ± 0.99	156.15 ± 94.54
II 级	24	7.24 ± 4.68	2.45 ± 1.02	147.43 ± 104.46
III 级	46	11.37 ± 3.85 ^a	2.54 ± 0.91	151.14 ± 91.58
IV 级	23	10.96 ± 4.23 ^b	2.49 ± 0.78	144.12 ± 116.89
F		6.071	0.080	0.041
P		<0.01	>0.05	>0.05

注: 与 I、II 级患者比较^a $P < 0.05$; 与 II 级患者比较^b $P < 0.05$ 。

2.3 患者的一般情况与血清 hs-CRP、和肽素及 SAA 水平的相关性 对 COPD 急性加重期患者的年龄、吸烟指数、病程和白细胞计数与血清 hs-CRP、和肽素及 SAA 水平进行相关性分析, 结果见表 3。血清 hs-CRP 水平与 COPD 患者的病程和白细胞计数呈正相关 ($P < 0.05$), 血清和肽素水平与白细胞计数呈正相关 ($P < 0.05$), 血清 SAA 水平与病程呈正相关 ($P < 0.05$)。

表 3 COPD 急性加重期患者一般情况与血清 hs-CRP、和肽素及 SAA 水平的相关性分析

Tab. 3 Correlation analysis of general conditions and serum hs-CRP, coceptin and SAA levels patients with acute exacerbation COPD

一般情况	hs-CRP		和肽素		SAA	
	r	P	r	P	r	P
年龄	-0.332	0.113	-0.069	0.817	0.049	0.883
吸烟指数	0.361	0.468	0.131	0.721	0.192	0.276
病程	0.478	0.039	0.345	0.102	0.538	0.018
白细胞计数	0.470	0.046	0.569	0.012	0.352	0.101

2.4 入院时 hs-CRP、和肽素及 SAA 最佳临界值与治疗效果的关系 根据患者入院时的 hs-CRP、和肽素及 SAA 水平预测患者入住 ICU 绘制的受试者工作特征曲线计算结果显示: 患者入院时的 hs-CRP、和肽素及 SAA 水平的最佳临界值分别为 $9.56 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $2.78 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $129.16 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。101 例患者入院时 17 例入住 ICU 4 例患者住院期间死亡 6 个月内死亡和恶化人数分别为 5 例与 16 例; 入院时患者血清 hs-CRP 水平与患者的住院时间、住 ICU 人数、住院死亡人数、6 个月内死亡和恶化人数、6 个月内恶化时间均无明显的相关性 ($P > 0.05$), 见表 4。血清和肽素水平与患者的住院时间、住 ICU 人数、6 个月内恶化人数和恶化时间有明显的相关性 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 而 6 个月内死亡人数无明显相关性 ($P > 0.05$), 见表 5。血清 SAA 水平与住 ICU 人数、6 个月内死亡人数有明显的相关性 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 见表 6。

表 4 入院时 COPD 患者血清 hs-CRP 水平与治疗效果的关系

Tab. 4 Relationship between serum hs-CRP level and therapeutic efficacy of patients on admission

项目	hs-CRP ≥ 9.56 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ (n = 35)	hs-CRP < 9.56 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ (n = 66)	t/χ^2	P
住院时间/d	15.23 ± 9.65	13.03 ± 8.14	1.212	>0.05
住 ICU 人数/例	7	10	0.382	>0.05
住院期间死亡/例	3	1	3.002	>0.05
6 个月内死亡/例	3	2	1.491	>0.05
6 个月内恶化/例	5	11	0.102	>0.05
6 个月内恶化时间/d	144.5 ± 57.6	140.2 ± 72.9	0.304	>0.05

表 5 入院时 COPD 患者血清和肽素水平与治疗效果的关系

Tab. 5 Relationship between serum coceptin level and therapeutic efficacy of patients on admission

项目	和肽素 ≥ 2.78 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ (n = 26)	和肽素 < 2.78 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ (n = 75)	t/χ^2	P
住院时间/d	18.73 ± 9.54	12.45 ± 7.23	3.501	<0.01
住 ICU 人数/例	10	7	11.702	<0.01
住院期间死亡/例	3	1	5.292	<0.05
6 个月内死亡/例	3	2	3.231	>0.05
6 个月内恶化/例	12	4	24.134	<0.01
6 个月内恶化时间/d	124.5 ± 48.4	156.8 ± 55.9	2.617	<0.05

表 6 入院时 COPD 患者血清 SAA 水平与治疗效果的关系

Tab. 6 Relationship between serum SAA level and therapeutic efficacy of patients on admission

项目	SAA ≥ 129.16 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ (n = 30)	SAA < 129.16 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ (n = 71)	t/χ^2	P
住院时间/d	16.21 ± 11.32	13.12 ± 7.48	1.621	>0.05
住 ICU 人数/例	11	6	12.020	<0.01
住院期间死亡人数/例	3	1	4.090	<0.05
6 个月内死亡/例	1	4	0.229	>0.05
6 个月内恶化/例	6	10	0.548	>0.05
6 个月内恶化时间/d	137.2 ± 69.3	140.6 ± 70.8	0.221	>0.05

3 讨论

COPD 是目前全世界致残和致死率较高的慢性疾病之一,其急性发作的频率与疾病严重程度和患者的预后密切相关,因此,如何准确地评估病情显得尤为重要。目前全世界的科研工作者都在努力寻找一种可以简单测定并用作 COPD 病情评价的生物标志物^[6-7]。研究发现,和肽素与心血管疾病的严重程度及转归相关,急性感染时,患者的和肽素水平明显增高,和肽素可以作为非 ST 段抬高性心肌梗死或者急性心肌梗死不良后果的独立危险因素。最近研究发现,和肽素也是糖尿病和机械通气相关性肺疾病的独立危险因素^[8-9]。SAA 是具有天然的免疫调理作用的一类载脂蛋白,能够清除机体的病原菌,有利于患者的恢复,但如果病原菌过多,其在清除大量病原菌的过程中也导致过量的炎症细胞如中性粒细胞和巨噬细胞的聚集,释放大量的炎症细胞因子,引起炎症水平上升,最终反而加重患者的损伤^[10-11]。目前的研究已经发现 hs-CRP 与许多疾病的活动度相关,疾病急性期患者血清 hs-CRP 水平明显上升,缓解期则明显下降,被认为是急性心肌梗死、急性心力衰竭和糖尿病等疾病死亡的独立危险因素^[12]。本研究结果显示,急性加重期患者血清 hs-CRP、和肽素及 SAA 水平明显高于疾病缓解期和出院后 6 个月,出院后 6 个月患者血清 SAA 水平明显低于疾病缓解期,提示患者的病情与血清 hs-CRP、和肽素及 SAA 水平有较好的相关性; GOLD 分级 I 级、II 级、III 级和 IV 级患者血清 hs-CRP 水平比较差异有统计学意义,而 GOLD 分级与血清和肽素及 SAA 水平无明显相关性;血清 hs-CRP 水平与 COPD 病程和白细胞计数呈正相关,血清和肽素及 SAA 水平分别与白细胞计数和病程呈正相关;血清和肽素水平与患者的住院时间、住 ICU 人数、6 个月内死亡和恶化人数、6 个月内恶化时间呈正相关;血清 SAA 水平与住 ICU 人数、6 个月内死亡人数呈正相关;提示血清和肽素水平对 COPD 患者的疾病严重程度及近期转归具

有更好的预测价值,可以作为评价 COPD 患者病情的生物标志物。

参考文献:

- [1] 韩佳,张伟,姚玉强,等.慢性阻塞性肺病大鼠尿中半胱氨酸蛋白酶抑制剂-C mRNA 表达水平的对比研究[J].新乡医学院学报,2013,30(2):90-92.
- [2] Suissa S. Author's response to letter on number needed to treat in COPD: exacerbations versus pneumonias [J]. *Thorax*, 2013, 68(9): 882-883.
- [3] 李玉杰,海金龙,田淑萍.超敏 C 反应蛋白、白细胞介素-6 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子测定在肺炎支原体肺炎患儿中的作用[J].中华实用儿科临床杂志,2013,28(12):956-958.
- [4] Rovina N, Koutsoukou A, Koulouris N G. Inflammation and immune response in COPD: where do we stand [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 413735.
- [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:2007 年修订版[J].中华内科杂志,2007,46(3):254-261.
- [6] Jackson B E, Coultas D B, Suzuki S, et al. Rural-urban disparities in quality of life among patients with COPD [J]. *J Rural Health*, 2013, 29(Suppl 1): s62-s69.
- [7] Sharafkhaneh A, Wolf R A, Goodnight S, et al. Perceptions and attitudes toward the use of nebulized therapy for COPD: patient and caregiver perspectives [J]. *COPD*, 2013, 10(4): 482-492.
- [8] Mockel M, Searle J. The positive predictive value of ct-proAVP (copeptin) in patients with STEMI [J]. *Heart*, 2013, 99(20): 1475.
- [9] Krogh J, Gotze J P, Jorgensen M B, et al. Copeptin during rest and exercise in major depression [J]. *J Affect Disord*, 2013, 151(1): 284-290.
- [10] Spodzieja M, Rafalik M, Szymanska A, et al. Interaction of serum amyloid A with human cystatin C-assessment of amino acid residues crucial for hCC-SAA formation: part II [J]. *J Mol Recognit*, 2013, 26(9): 415-425.
- [11] 冯振华,王大博,韩静,等.葡萄膜炎患者血清淀粉样蛋白 A 的测定及临床意义[J].眼科新进展,2010,30(2):164-166.
- [12] 廖崇伦.降钙素原和超敏 C 反应蛋白联合检测对新生儿败血症的诊断价值[J].新乡医学院学报,2013,30(3):218-220.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)