

炎性指标在慢性阻塞性肺疾病急性加重期抗菌治疗中的意义

黄友明^{1,2} 蒋振东¹ 王平¹ 张军¹ 操梅香¹

(1. 芜湖市第一人民医院 呼吸内科,安徽 芜湖 241000 2. 皖南医学院第二附属医院 呼吸内科,安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的: 评价相关生物标志物在慢性阻塞性肺疾病(COPD) 急性加重期抗菌治疗中的作用。方法: 收集芜湖市第一人民医院呼吸内科 2013 年 11 月~2016 年 3 月慢性阻塞性肺疾病急性加重入院患者 256 例 根据患者临床肺部感染评分、肺功能分级、加重频率、慢性阻塞性肺疾病评估测试(CAT) 评分、改良英国医学研究学会呼吸困难指数(MRC) 评分将研究对象分为高危抗菌组 140 例、高危非抗菌组 22 例、低危抗菌组 76 例、低危非抗菌组 18 例; 进入导向治疗, 比较 4 组患者的相关生物学指标。结果: 高危抗菌组白细胞(WBC)、降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP) 参数高于高危非抗菌组患者($P < 0.05$); 低危抗菌组 WBC、CRP、PCT 参数高于高危非抗菌组($P < 0.05$)。抗菌组与非抗菌组的 PCT、CRP 及 WBC 参数曲线下面积 $PCT(0.996) > CRP(0.973) > WBC(0.940)$, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。其约登指数最佳截断值 $WBC(7.68 \times 10^9/L)$, 灵敏度为 0.903 特异度为 0.100; PCT 截断值 $0.210 \mu g/L$, 灵敏度为 0.981 特异度为 0.175; CRP 截断值 $7.17 mg/L$, 灵敏度为 0.986 特异度为 0.075。结论: 慢性阻塞性肺疾病急性加重时, WBC、CRP、PCT 与细菌感染明显关联, 联合生物标记物评价可作为急性加重抗菌治疗的指标。

【关键词】慢性阻塞性肺疾病; 急性加重; 抗菌治疗; 生物标记物

【中图分类号】R 563.9 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2017.01.010

Roles of inflammatory index in guiding antimicrobial therapy of chronic obstructive pulmonary disease in acute exacerbations

HUANG Youming, JIANG Zhendong, WANG Ping, ZHANG Jun, CAO Meixiang.

Department of Respiratory Medicine, Wuhu No.1 People's Hospital, Wuhu 241000, China

【Abstract】Objective: To observe the expression of biomarkers in antimicrobial treatment of chronic obstructive pulmonary disease(COPD) during acute exacerbation.**Methods:** A total of 256 patients with COPD in acute exacerbation admitted to Wuhu No.1 People's Hospital were included from November 2013 to March 2016, and divided into high-risk antibacterial group($n = 140$), high-risk non-antibacterial group($n = 22$), low-risk antibacterial group($n = 76$) and low-risk non-antibacterial group($n = 18$) based on the clinical pulmonary infection scores, pulmonary function grading, exacerbation frequencies, COPD assessment(CAT) and modified medical research council(MRC) dyspnea scores. Targeted therapy was given to the four groups of patients, and related biomarkers were compared following medication. **Results:** Both high-risk antibacterial and low-risk antibacterial groups had higher white blood cell(WBC) count and levels of serum procalcitonin(PCT) and C-reactive protein(CRP) than the high-risk non-antibacterial group($P < 0.05$). Levels of PCT and CRP as well as WBC count under the curve area were distributed as $PCT(0.996) > CRP(0.973) > WBC(0.940)$ in antibacterial group and non-antibacterial group. The difference was significant($P < 0.05$). Estimation by Youden index indicated that the optimal cutoff value, sensitivity and specificity were $7.68 \times 10^9/L$, 0.903 and 0.100 for WBC; 0.210, 0.981 and 0.175 for PCT; 7.17, 0.986 and 0.075 for CRP, respectively. **Conclusion:** WBC, CRP and PCT are significantly related to bacterial infection in COPD patients in acute exacerbation, suggesting that combined biomarker measurement can be an index to guide antibacterial therapy of COPD during acute exacerbation.

【Key words】 chronic obstructive pulmonary disease; acute exacerbation; antibiotic therapy; biomarker

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 急性加重是整个病程发展中最重要的一项特征, 慢阻肺疾病全球倡议在稳定期进行

综合评估分组时也表述与肺功能、急性加重、合并症等密切相关, 其中每年急性加重约 0.5 次~3 次^[1]。引起慢阻肺急性加重的原因很多, 很早 Sethi 就统计

基金项目: 芜湖市科技计划重点项目(芜科计(2013) 197 号)

收稿日期: 2016-06-15

作者简介: 黄友明(1973-) 男, 主任医师, (电话) 13905538701 (电子信箱) hymfreey@163.com。

超过 50%的慢阻肺急性加重由感染引起^[2],包括细菌、病毒以及非典型病原体,其他包括环境变化、焦虑、吸烟、空气污染、控制性药物依从性差等因素有关^[3]。以早期抗感染为主的传统治疗,能改善患者预后^[4-5],但抗生素使用过多,因此,选择可灵敏反映急性加重感染的量化指标尤为重要。本研究回顾性分析相关生物标记物在慢阻肺急性加重期抗菌组和非抗菌组(高危及低危人群)中的疗效,旨在探讨成组生物标记物在慢阻肺急性加重期抗菌治疗选择时的评价价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料 回顾性收集 2013 年 11 月~ 2016 年 3 月因 COPD 急性加重在芜湖市第一人民医院呼吸内科就诊并入院患者 256 例,依据 GOLD 2011 慢性阻塞性肺疾病急性加重专家共识,根据患者临床肺部感染评分、肺功能分级、加重频率、慢性阻塞性肺疾病评估测试(COPD assessment ,CAT) 评分、改良英国医学研究会呼吸困难指数(modified medical research Council ,MRC) 评分将研究对象分为高危抗菌组 140 例,低危抗菌组 76 例,高危非抗菌组 22

例,低危非抗菌组 18 例,其中男 174 例,女 82 例;年龄 47~91 岁,平均(74.2±10.1)岁,具体情况见表 1。入选标准:①既往明确诊断 COPD,且本次因基线水平症状变化超过日常标准诊断为急性加重;②能正确执行评估并能进行合格 CAT、MRC 评分。排除标准:①同时合并有支气管扩张症、肺结核、间质性肺疾病者;②同时合并心血管疾病而且心功能不全者;③合并有恶性肿瘤患者;④因病情变化需要改变治疗者。所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法 采用德国 JEAGER 公司的肺功能仪进行肺功能检查,进行 COPD 患者认定。CAT 和 MRC 评分按照 GOLD 量表进行评估。检测血清 C 反应蛋白和降钙素原、血常规等指标。

1.3 统计处理 采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 *q* 检验;计数资料采用卡 χ^2 检验。选择正常值作为金标准,绘制抗菌治疗的 ROC 曲线。*P*<0.05 具有统计学差异。

2 结果

2.1 各组一般资料的比较 结果详见表 1。

表 1 各组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	高危抗菌组 (n=140)	低危抗菌组 (n=76)	高危非抗菌组 (n=22)	低危非抗菌组 (n=18)	F	P
年龄/岁	73.5±10.6	75.4±11.9	75.0±8.8	75.2±7.9	0.601	0.615
性别/(男/女)	101/39	49/27	12/10	12/6	3.382	0.336
体质指数	25.3±1.1 ^b	26.6±1.2 ^a	26.9±1.5 ^a	26.5±1.2 ^a	28.032	0.000
吸烟指数/(支/年)	395.1±59.2 ^b	211.3±31.3 ^a	252.1±31.2 ^{ab}	317.2±28.6 ^{ab}	252.324	0.000
接受教育年限	9.0±1.5 ^b	8.3±1.2 ^a	7.6±2.5 ^a	8.3±1.8 ^a	7.296	0.000
病程年限	26.1±5.6 ^b	18.2±3.2 ^a	25.5±3.2 ^b	15.9±3.5 ^{ab}	62.675	0.000

注:与高危抗菌组比较 ^a *P*<0.05 ;与低危抗菌组比较 ^b *P*<0.05。

2.2 各组炎性标记物比较 高危抗菌组白细胞(white blood cell ,WBC)、C-反应蛋白(C-reactive protein ,CRP)、降钙素原(procalcitonin ,PCT) 参数高于

高危非抗菌组患者(*P*<0.05);低危抗菌组 WBC、CRP、PCT 参数高于高危非抗菌组(*P*<0.05)。详见表 2。

表 2 各组 CPIS、MRC、CAT、WBC、CRP、PCT 比较

组别	CPIS 评分	CAT 评分	MRC 评分	WBC/($\times 10^9/L$)	CRP/(mg/L)	PCT/($\mu g/L$)
高危抗菌组(n=140)	8.5±1.2	21.5±4.6	1.56±0.60	11.30±4.15	39.7±26.8	0.56±0.30
低危抗菌组(n=76)	7.8±1.1	17.2±4.5	1.16±0.59	12.12±4.01	38.4±31.0	0.64±0.37
高危非抗菌组(n=22)	4.5±0.9* [#]	21.7±4.5	1.59±0.59	6.54±2.12* [#]	6.9±6.1* [#]	0.12±0.06* [#]
低危非抗菌组(n=18)	4.2±1.1* [#]	16.3±5.8	1.22±0.57	5.06±1.61* [#]	8.6±2.1* [#]	0.08±0.05* [#]
F 值	136.909	18.730	8.720	25.996	16.417	30.479
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

CPIS: 临床肺部感染评分; CAT: 慢性阻塞性肺病评估测试; MRC: 改良英国呼吸困难指数; CRP: C 反应蛋白; PCT: 降钙素原; 与高危抗菌组比较: * *P*<0.05; 与低危抗菌组比较: [#]*P*<0.05。

2.3 几种炎症标记物联合检测的价值 ROC 曲线结果显示,除 CAT、MRC 外,抗菌组与非抗菌组的 PCT、CRP 及 WBC 参数曲线下面积 PCT(0.996) > CRP(0.973) > WBC(0.940), 差异有统计学意义($P < 0.05$) (见图 1)。其约登指数最佳截断值 WBC 7.68

$\times 10^9/L$, 灵敏度为 0.903, 特异度为 0.100; PCT 截断值 0.210 $\mu g/L$, 灵敏度为 0.981, 特异度为 0.175; CRP 截断值 7.17 mg/L , 灵敏度为 0.986, 特异度为 0.075。

表 3 各炎症指标诊断 AECOPD 抗菌治疗的意义

指标	AUC	95%CI	灵敏度	特异度	截断值
CAT 评分	0.502±0.050	0.405~0.600	0.829	0.775	16.5
mMRC 评级	0.485±0.048	0.391~0.580	0.079	0.050	2.50
WBC/($\times 10^9/L$)	0.940±0.022	0.897~0.983	0.903	0.100	7.68
PCT/($\mu g/L$)	0.996±0.004	0.000~1.000	0.981	0.175	0.21
CRP /(mg/L)	0.973±0.017	0.000~1.000	0.986	0.075	7.17

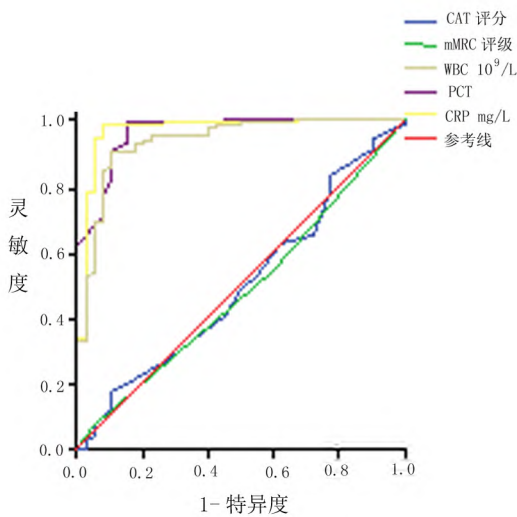


图 1 各炎症指标诊断感染的 ROC 曲线

3 讨论

慢性阻塞性肺疾病急性加重是导致患者肺功能加速恶化的主要原因,控制好急性加重次数,可改善患者预后。目前大部分加重的诱因仍是感染^[6],抗感染治疗是 COPD 急性加重的普遍治疗策略,原因是多方面的,包括细菌耐药、疗程不恰当、治疗依从性差等;目前诊断急性加重主要依赖于症状诊断,缺乏成组生物标记物的定量诊断,造成抗生素使用过早,缺乏量化标准,本研究试图结合 COPD 分期和量化的一些指标,找出抗生素使用的切入点。

本组研究结果表明: COPD 患者急性加重的表现多样,异质性明显^[7-8],常规 MRC、CAT 评分主要作为稳定期的评估指标,无法在急性加重期对抗菌药物的选择起到指导作用,尽管有些报导分析 MRC、CAT 在急性加重期的表现,但主要与病情严

重程度相关,很少与感染相关^[9-10]。选择一些常用的血液学炎症指标,如降钙素原、C 反应蛋白、白细胞等表达机体炎症,大量文献都曾经单独评价^[11],但联合却不常见;PCT 主要由甲状腺的 C 细胞分泌,半衰期短,是一种糖蛋白,常态下稳定性高,不受机体免疫状态影响,正常机体含量小于 0.1 $\mu g/L$,而在细菌感染的刺激下,机体内炎症细胞如巨噬细胞、单核细胞、淋巴细胞作出反应,呈高分泌状态,导致血液中含有量增高,且感染的程度和升高的幅度成正比,本组抗菌药物组灵敏度高达 98.1%,与 Verduuri 报道一致^[12-13];CRP 是由肝脏合成的一种急性期反应蛋白,与肺炎球菌细胞壁 C-多糖共价结合,时效性强,当存在细菌感染时,机体炎症细胞立刻产生防御性反应,CRP 常结合在病原体表面,发挥吞噬作用的同时,诱导补体生成,杀灭病原体,所以,其最大特点是能及时动态反映体内感染^[14],常认为诊断界值为 $CRP \geq 10 \mu g/L$,本组研究 CRP 在感染的灵敏度为 0.986,特异性不强,与文献报导类似^[15]。

白细胞总数及分类是评价细菌感染的经典指标,主要由骨髓造血干细胞产生,成熟后释放,动态分布在外周血管的循环池及边缘池中,3~5 d 更替,肺部组织血液循环丰富,细胞种类多,一旦发生急性炎症,白细胞即可逸出血管进入肺组织,杀灭细菌,本组抗菌药物组与非抗菌组存在统计学意义。Vedel-Krogh 发现嗜酸粒细胞与急性加重关系密切,可能与部分细菌表面免疫介导相关,需要进一步研究^[16]。尽管肺功能检查在 COPD 中非常重要,但由于影响因素众多,无法作为感染指标的定量筛查,予以抛弃。

本研究尚存在一定的局限性,因患者稳定期治疗缺乏一致性,样本含量偏小,大部分 COPD 患者气

道内存在一定数量的定植菌,现有的诊断措施尚不能精确区分(终止指标是患者病情改善达出院标准,缺乏更长时间的观察和对照研究,无法精准区分感染控制程度),不同细菌对炎性标记物影响也有差异性,仅仅从WBC、CRP、PCT层面进行评价是不全面的,因本院条件有限,无法测定特定病原体表达的炎性介质如白三烯B₄、IL-6和肿瘤坏死因子的变化等。

总之,抗菌药物在COPD急性加重时使用较多,对于大部分加重患者获益明显,专家共识也推荐使用,但对于部分非感染因素导致的急性加重患者,尤其是合并心血管疾病者,盲目使用抗生素会导致病情加重,预后不良^[17],包括细菌耐药,脏器功能受损,经济负担加重等,因此,及早发现可行的量化指标,防止抗生素过度使用迫在眉睫,本研究试图结合一些常用的血清炎性标记物联合筛查,进行抗菌治疗的筛选时机的诊断试验,希望在临床工作中指导COPD急性加重期的治疗,优化使用抗菌药物,尤其是对于一些非感染因素导致的加重,更能慎重选择,这种方式Zhang也报道过^[18],另外,Yang研究^[19]抗菌肽LL-37是人体唯一抗菌肽,与COPD急性加重的风险相关,包括CD64等^[20],可能在未来研究中,同炎性标记物结合,能够进一步指导临床实践,为未来个性化使用抗菌药物提供基础,尽可能减少细菌耐药,减少急性加重^[21]。

【参考文献】

- [1] 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治专家组.慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识[J].中华呼吸与危重监护杂志,2013,12(6):541-551.
- [2] SETHI S. Bacteria in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: phenomenon or epiphenomenon [J]? Proc Am Thorac Soc 2004,1(2):109-114.
- [3] OZYILMAZ EI. Unsuspected risk factors of frequent exacerbations requiring hospital admission in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Clin Pract,2013,67(7):691-697.
- [4] ROTHBERG MB. Antibiotic therapy and treatment failure in patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. JAMA 2010,303(20):2035-2042.
- [5] LLOR C. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med,2012,186(8):716-723.
- [6] SYKES A P, MALLIA SL, Johnston et al. Diagnosis of pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Proc Am Thorac Soc,2007,4(8):642-646.
- [7] LOPEZ-CAMPOS JL, A AGUSTI. Heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a two-axes classification proposal[J]. Lancet Respir Med,2015,3(9):729-734.
- [8] TASHKIN DP. Frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease--a distinct phenotype[J]? N Engl J Med,2010,363(12):1183-1184.
- [9] 涂友慧,费广鹤.慢性阻塞性肺疾病评估测试在慢性阻塞性肺疾病急性加重住院患者的临床应用[J].中华结核和呼吸杂志,2014,31(1):56-57.
- [10] MINOV J. Course of COPD assessment test (CAT) scores during bacterial exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease treated in outpatient setting[J]. Open Respir Med J,2015,9:39-45.
- [11] KADUSHKIN AG. Clinical and laboratory parameters in assessing the risk of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Ter Arkh 2015,87(3):10-16.
- [12] TOKMAN SP, Schuetz S, Bent. Procalcitonin-guided antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations [J]. Expert Rev Anti Infect Ther,2011,9(6):727-735.
- [13] VERDURI A. Antibiotic treatment of severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with procalcitonin: a randomized noninferiority trial[J]. PLoS One,2015,10(3):e0118241.
- [14] KARADENIZ G. C-reactive protein measurements as a marker of the severity of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations [J]. Inflammation,2013,36(4):948-953.
- [15] RUIZ-GONZALEZ A. C-reactive protein and other predictors of poor outcome in patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Respirology,2008,13(7):1028-1033.
- [16] VEDEL-KROGH S. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen general population study [J]. Am J Respir Crit Care Med,2016,193(9):965-974.
- [17] MACDONALD MI. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Lancet Respir Med,2016,4(2):138-148.
- [18] ZHANG Y, ZHOU L. Diagnostic value of C-reactive protein and procalcitonin for bacterial infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban,2014,39(9):939-943.
- [19] YANG YM. Antimicrobial peptide LL-37 circulating levels in chronic obstructive pulmonary disease patients with high risk of frequent exacerbations [J]. Thorac Dis,2015,7(4):740-745.
- [20] QIAN W, HUANG GZ. Eutrophil CD64 as a marker of bacterial infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Immunol Invest,2016,6:1-14.
- [21] MIRAVITLLES M, ANZUETO A. Role of infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Curr Opin Pulm Med,2015,21(3):278-283.