

## 慢性阻塞性肺部疾病合并肺部感染患者CRP、PCT、TLR4的表达及其临床意义

李朝晖,李复红,韩蓓,吕凌

渭南市中心医院呼吸与危重症医学科,陕西 渭南 714000

**【摘要】** 目的 探讨C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)和Toll样受体4 (TLR4)在慢性阻塞性肺部疾病(COPD)合并肺部感染患者中的表达及临床意义。方法 收集2017年9月至2019年9月在渭南市中心医院就诊的COPD患者78例,根据患者是否合并肺部感染分为感染组32例和非感染组46例。两组患者入院后均测定肺功能指标[第一秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)、用力肺活量(FVC)、呼气峰流速(PEF)],均采用COPD患者自我评估测试(CAT)问卷评估,均采集清晨空腹静脉血,检测血清PCT、CRP,分离外周血单核细胞并检测TLR4 mRNA表达;采用受试者工作特征曲线(ROC)评价CRP、PCT、TLR4诊断老年COPD合并肺部感染的效能。结果 感染组和非感染组患者的FEV<sub>1</sub> [(2.12±0.47) L vs (2.88±0.61) L]、FVC [(2.77±0.42) L vs (3.60±0.53) L]、PEF [(336.10±70.57) L/min vs (401.52±75.94) L/min]比较,感染组明显低于非感染组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );感染组和非感染组患者的血清CRP [(74.38±12.70) mg/L vs (31.25±6.83) mg/L]、PCT [(1.61±0.44) μg/L vs (0.38±0.09) μg/L]、TLR4 mRNA [(7.62±2.25) vs (2.96±0.73)]比较,感染组明显高于非感染组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );感染组和非感染组患者的CAT评分[(23.26±5.18)分 vs (16.72±3.85)分]、住院天数[(18.20±3.72) d vs (10.55±2.40) d]比较,感染组明显高于或长于非感染组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );血清CRP、PCT及TLR4水平与CAT评分均呈显著正相关( $r=0.39, 0.54, 0.47, P<0.05$ );ROC曲线分析结果显示,CRP、PCT及TLR4三者联合诊断COPD合并肺部感染的AUC均大于CRP、TLR4单独诊断,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但三者联合诊断COPD合并肺部感染的AUC与PCT单独诊断比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 COPD合并肺部感染患者CRP、PCT、TLR4水平明显升高,3项指标联合检测有助于鉴别诊断COPD合并肺部感染。

**【关键词】** 慢性阻塞性肺部疾病;肺部感染;C-反应蛋白;降钙素原;Toll样受体4;鉴别诊断

**【中图分类号】** R563 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)13-1655-04

**Expression and clinical significance of CRP, PCT, and TLR4 in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with pulmonary infection.** Li Chao-hui, Li Fu-hong, HAN Bei, LV Ling. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Weinan Central Hospital, Weinan 714000, Shaanxi, CHINA

**【Abstract】 Objective** To explore the expression and clinical significance of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), and Toll-like receptor 4 (TLR4) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and pulmonary infection. **Methods** A total of 78 COPD patients who admitted to Weinan Central Hospital from September 2017 to September 2019 were selected as the research subjects. According to presence or absence of pulmonary infection, they were divided into the infection group (32 cases) and non-infection group (46 cases). After admission, pulmonary function indexes (forced expiratory volume in 1 second [FEV<sub>1</sub>], forced vital capacity [FVC], peak expiratory flow [PEF]) in

通讯作者:吕凌,E-mail:wndjt538@163.com

\*\*\*\*\*

- lence [J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 159(3): 395-406.
- [10] PARK SH, ITO K, OLCOTT W, et al. PTK6 inhibition promotes apoptosis of Lapatinib-resistant Her2(+) breast cancer cells by inducing Bim [J]. Breast Cancer Res, 2015, 17(1): 86.
- [11] 水岢嵘. 靶向治疗药物对乳腺癌患者临床疗效及安全性评价[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(16): 86-87.
- [12] 严颖, 邸立军, 李惠平, 等. 拉帕替尼治疗HER2阳性转移性乳腺癌的疗效和安全性[J]. 肿瘤, 2016, 36(11): 1246-1253.
- [13] MEISEL JL, ZHAO J, SUO A, et al. Clinicopathologic factors associated with response to neoadjuvant anti-HER2-directed chemotherapy in HER2-positive breast cancer [J]. Clin Breast Cancer, 2019, pii: S1526-8209(19)30683-30684.
- [14] GÓMEZ HL, NECIOSUP S, TOSELLO C, et al. A phase II randomized study of lapatinib combined with capecitabine, vinorelbine, or gemcitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer with progression after a taxane (latin American cooperative oncology group 0801 study) [J]. Clin Breast Cancer, 2016, 16(1): 38-44.
- [15] O'SHEA J, CREMONA M, MORGAN C, et al. A preclinical evaluation of the MEK inhibitor refametinib in HER2-positive breast cancer cell lines including those with acquired resistance to trastuzumab or lapatinib [J]. Oncotarget, 2017, 8(49): 85120-85135.
- [16] XUHONG JC, QI XW, ZHANG Y, et al. Mechanism, safety and efficacy of three tyrosine kinase inhibitors lapatinib, neratinib and pyrotinib in HER2-positive breast cancer [J]. Am J Cancer Res, 2019, 9(10): 2103-2119.

(收稿日期:2020-01-09)

both groups were measured. COPD assessment test (CAT) was applied for assessment. The morning fasting venous blood was collected. The serum PCT and CRP were detected. Peripheral blood monocytes were separated, and expression of TLR4 mRNA was detected. The diagnostic efficiency of CRP, PCT and TLR4 for the elderly with COPD and pulmonary infection was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** FEV<sub>1</sub>, FVC and PEF in the infection group were (2.12±0.47) L, (2.77±0.42) L, (336.10±70.57) L/min, respectively, which were significantly lower than corresponding (2.88±0.61) L, (3.60±0.53) L, (401.52±75.94) L/min in non-infection group (all  $P<0.05$ ). The levels of serum CRP, PCT and TLR4 mRNA in infection group were (74.38±12.70) mg/L, (1.61±0.44) μg/L, 7.62±2.25, which were significantly higher than corresponding (31.25±6.83) mg/L, (0.38±0.09) μg/L, 2.96±0.73 in the non-infection group (all  $P<0.05$ ). CAT score and hospitalization time in the infection group were (23.26±5.18) points and (18.20±3.72) points, which were significantly higher or longer than corresponding (16.72±3.85) points and (10.55±2.40) d in non-infection group ( $P<0.05$ ). The levels of serum CRP, PCT and TLR4 were significantly positively correlated with CAT scores ( $r=0.39, P<0.05; r=0.54, P<0.05; r=0.47, P<0.05$ ). The results of ROC curve analysis showed that AUC of combined diagnosis with CRP, PCT, and TLR4 was greater than that of CRP and TLR4 alone ( $P<0.05$ ), while had no significant difference with that of PCT ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The levels of CRP, PCT and TLR4 are significantly increased in patients with COPD and pulmonary infection. The combined detection of the three indexes is conducive to differential diagnosis of COPD combined with pulmonary infection.

**【Key words】** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD); Pulmonary infection; C-reactive protein (CRP); Procalcitonin (PCT); Toll-like receptor 4 (TLR4); Differential diagnosis

慢性阻塞性肺部疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是常见的呼吸系统疾病,好发于老年人群,患者表现为持续不完全可逆气流受限<sup>[1]</sup>。COPD患者常合并免疫力低下,感染风险明显升高,而肺部感染是COPD急性加重的最主要因素<sup>[2]</sup>。因此,鉴别COPD合并肺部感染对于COPD急性加重的早期预测和规范治疗显得尤为重要。C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)一直被视为反映炎症状态的重要指标。血清降钙素原(procalcitonin, PCT)是降钙素的前体激素,研究显示PCT对于感染性疾病具有较好的诊断价值<sup>[3]</sup>。Toll样受体4 (Toll-like receptor 4, TLR4)是TLRs家族成员之一,其能识别感染因素并进一步激活免疫炎症信号通路<sup>[4]</sup>。本研究通过检测CRP、PCT、TLR4在COPD合并肺部感染患者的表达,探讨该3项指标联合检测对COPD合并肺部感染的诊断价值。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年9月至2019年9月在渭南市中心医院就诊的78例COPD患者为研究对象。所有患者均符合《慢性阻塞性肺病诊治指南(2013年修订版)》<sup>[5]</sup>中的诊断标准。排除标准:①伴有支气管炎或支气管哮喘者;②合并免疫系统功能缺陷者;③合并其他部位感染者;④入院前1个月内有免疫调节剂应用史者;⑤对本研究中使用药品存在过敏情形者。根据患者是否合并肺部感染分为感染组32例和非感染组46例。感染组中男性20例,女性12例;年龄60~77岁,平均(67.03±5.42)岁;COPD病程3~12年,平均(7.64±2.96)年。非感染组中男性29例,女性17例;年龄61~79岁,平均(67.85±6.10)岁;COPD病程3~14年,平均(7.31±3.28)年。两组患者的一般资料比

较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均知情并签署知情同意书。

1.2 观察指标 ①两组患者入院后肺功能指标第1 s用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)、用力肺活量(FVC)和最大呼气峰流速(PEF);②两组患者入院后CRP、PCT及TLR4水平;③两组患者的自我评估测试(COPD assessment test, CAT)评分<sup>[6]</sup>及住院天数。

1.3 检测方法 所有患者入院后24 h内均采集清晨空腹静脉血2管。其中一管离心后分离上清,检测血清CRP和PCT, CRP含量使用Beckman Coulter IMMAGE采用散射比浊法进行检测, PCT含量使用罗氏Cobas 6000生化免疫分析仪采用电化学发光法检测。另一管采用Ficoll淋巴细胞分离液分离单核细胞,采用Trizol一步法提取总RNA,逆采用RT-PCR检测外周血单核细胞TLR4 mRNA表达。

1.4 统计学方法 应用SPSS20.0统计软件分析数据,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验;计数资料采用率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;两变量间相关性分析使用Pearson相关分析法;应用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)评价各指标预测效能, AUC比较使用 $Z$ 检验。检验水平 $\alpha=0.05$ ,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者的FEV<sub>1</sub>、FVC、PEF比较 感染组患者的FEV<sub>1</sub>、FVC、PEF明显低于非感染组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

2.2 两组患者的CRP、PCT及TLR4水平比较 感染组患者的血清CRP、PCT水平及外周血单核细胞

TLR4 mRNA 相对表达水平明显高于非感染组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表2。

表1 两组患者的FEV<sub>1</sub>、FVC、PEF比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	FEV <sub>1</sub> (L)	FVC (L)	PEF (L/min)
感染组	32	2.12±0.47	2.77±0.42	336.10±70.57
非感染组	46	2.88±0.61	3.60±0.53	401.52±75.94
<i>t</i> 值		5.926	7.387	3.851
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05

表2 两组患者的CRP、PCT及TLR4水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	CRP (mg/L)	PCT (μg/L)	TLR4 mRNA
感染组	32	74.38±12.70	1.61±0.44	7.62±2.25
非感染组	46	31.25±6.83	0.38±0.09	2.96±0.73
<i>t</i> 值		19.386	18.462	13.121
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05

2.3 两组患者的CAT评分和住院天数比较 感染组患者的CAT评分高于非感染组, 住院天数长于非感染组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表3。

表3 两组患者的CAT评分和住院天数比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	CAT (分)	住院天数(d)
感染组	32	23.26±5.18	18.20±3.72
非感染组	46	16.72±3.85	10.55±2.40
<i>t</i> 值		6.398	11.044
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05

2.4 感染组患者的CRP、PCT及TLR4水平与CAT评分的相关性 经Pearson相关分析结果显示, CRP、PCT及TLR4水平均与CAT评分呈显著正相关( $r=0.39, P<0.05$ ;  $r=0.54, P<0.05$ ;  $r=0.47, P<0.05$ )。

2.5 CRP、PCT及TLR4表达水平对COPD合并肺部感染的预测价值 绘制COPD患者入院时CRP、PCT及TLR4水平及三者联合预测合并肺部感染的ROC曲线。以约登指数最大时为临界点, CRP、PCT及TLR4预测COPD合并肺部感染的最佳截值分别为63.85 mg/L、0.94 μg/L和5.92; 三者联合诊断COPD合并肺部感染的AUC分别大于CRP ( $Z=3.481, P=0.05$ ), 和TLR4 ( $Z=2.822, P=0.005$ ) 单项诊断COPD合并肺部感染的AUC, 但与PCT单项诊断COPD合并肺部感染的AUC比较差异无统计学意义( $Z=1.804, P=0.071$ ); PCT单项诊断COPD合并肺部感染的AUC大于CRP单项诊断COPD合并肺部感染的AUC ( $Z=2.123, P=0.034$ ), 见表4和图1。

表4 CRP、PCT及TLR4对COPD合并肺部感染预测的效能比较

方法	最佳截值	AUC	SE	95%CI
CRP	63.85	0.644	0.050	0.554-0.727
PCT	0.94	0.770	0.043	0.687-0.840
TLR4	5.92	0.726	0.047	0.640-0.801
三者联合	-	0.822	0.038	0.744-0.884

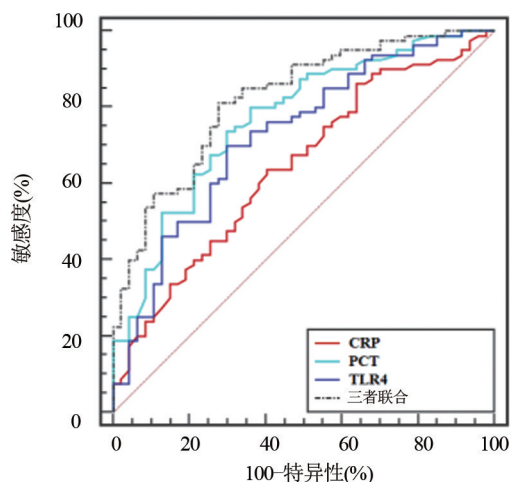


图1 CRP、PCT、TLR4及三者联合预测COPD合并肺部感染的ROC曲线

### 3 讨论

COPD患者在长期气道炎症刺激下, 气道解剖结构改变, 防御功能降低, 更易并发感染<sup>[7]</sup>。此外, COPD患者多为高龄患者, 多合并有慢性基础性疾病, 此类患者病程长, 病情迁延反复, 其自身免疫力较同年龄人群下降, 因此进一步增加肺部感染风险<sup>[8]</sup>。呼吸道感染是导致COPD急性加重的常见因素, 因此对于COPD合并继发性肺部感染患者需要及时甄别并进行抗感染治疗<sup>[9]</sup>。

CRP是一种急性时相蛋白, 主要由肝脏合成、分泌, 属于非特异性炎症因子, 对感染性疾病具有较高的诊断灵敏性, 同时CRP不受贫血、抗炎药物和激素等因素的影响, 其在细菌感染时快速增高, 而感染因素消除后迅速下降, 因此可被用来预测感染性疾病的严重程度或预后<sup>[10]</sup>。CRP水平可以敏感、客观地反映细菌感染状况, 在绝大多数细菌感染中, 血清CRP水平呈现中度到显著升高, 而机体受病毒感染时CRP水平多表现正常或仅轻微升高。PCT是由115个氨基酸组成的降钙素前体物, 由甲状腺滤泡旁细胞合成分泌, 在反应机体炎症状况方面优于传统炎症指标, 正常人血液中PCT含量极低, 当受到内毒素或炎症细胞因子刺激时诱导产生PCT<sup>[11]</sup>。杨海燕等<sup>[12]</sup>研究显示, CRP和PCT在COPD急性加重期显著升高, 并对COPD急性加重期具有重要的临床诊断价值, 本研究结果与其一致。

TLR4是TLRs家族成员之一, 是一种重要的模式识别受体, 主要存在于单核淋巴细胞表面, 能识别细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等配体。TLRs介导的免疫炎症信号通路在固有免疫系统中发挥重要作用, 其活化后引起下游促炎细胞因子IL-6、TNF-α等的形成, 并引起炎症信号级联放大<sup>[13]</sup>。王婧等<sup>[14]</sup>从COPD患者外周血中分离单核细胞, 其研究指出TLR4可能参与了COPD的炎症反应过程。本研究结果显

示,COPD合并感染患者外周血单核淋巴细胞TLR4表达水平明显高于非感染组。分析其原因为细菌感染后释放LPS增多,而LPS刺激引起机体TLR表达水平升高并激活固有免疫系统<sup>[15]</sup>。

CAT评分是用于评估COPD患者生活质量的量表,能反映COPD患者咳嗽咳痰、胸闷气喘、睡眠精力等主要症状<sup>[16-17]</sup>。本研究结果显示,感染组CAT评分更高,住院时间更长。通过相关性分析发现CRP、PCT及TLR4水平均与CAT评分呈明显正相关,表明CRP、PCT及TLR4水平与COPD病情严重程度有密切关联,与既往研究<sup>[18-19]</sup>结果一致。此外本研究通过ROC曲线分析发现,CRP、PCT及TLR4水平对预测COPD合并肺部感染均具有一定价值,其中PCT预测的AUC高于CRP,将三者联合用于预测时,其AUC均大于CRP及TLR4单独预测的AUC,但与PCT比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

综上所述,CRP、PCT及TLR4在COPD合并肺部感染患者明显升高,联合检测此三项指标对于诊断COPD合并肺部感染具有一定价值。本研究为单中心的小样本研究,研究结果可能存在一定偏差,更全面、准确的结果尚需要进行多中心前瞻性研究予以验证。

#### 参考文献

- [1] CHAN KY, LI X, CHEN W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in China in 1990 and 2010 [J]. *J Glob Health*, 2017, 7(2): 020704.
- [2] 马青,王导新.慢性阻塞性肺疾病急性加重患者血浆CC16的动态变化及临床意义[J].*中国呼吸与危重监护杂志*, 2019, 18(2): 13-17.
- [3] 杜利国,杨志清,许喜喜.外周血不同感染性指标在血流细菌感染早期诊断价值的研究[J].*中华临床感染病杂志*, 2017, 10(3): 194-198.
- [4] 吴佳丽,吴斌,李延萍.未分化关节炎的研究概况[J].*风湿病与关节炎*, 2017, 6(6): 66-70.
- [5] 单佳铃,程虹毓,文乐,等.TLR/MyD 88/NF- $\kappa$ B信号通路参与不同疾病作用机制研究进展[J].*中国药理学通报*, 2019, 35(4): 12-16.
- [6] LEE SD, HUANG MS, KANG J, et al. The COPD assessment test (CAT) assists prediction of COPD exacerbations in high-risk patients [J]. *Respir Med*, 2014, 108(4): 600-608.
- [7] BAFADHEL M, GREENING NJ, HARVEY-DUNSTAN TC, et al. Blood eosinophils and outcomes in severe hospitalized exacerbations of COPD [J]. *Chest*, 2016, 150(2): 320-328.
- [8] 谌向忠,陈鹏,赵建平.老年慢性阻塞性肺疾病患者肺部感染的相关危险因素分析[J].*中华医院感染学杂志*, 2014, 24(6): 1392-1393.
- [9] 周敏,余祖琳,王美芳,等.慢性阻塞性肺疾病患者肺部感染的临床特征及病原菌分布[J].*中华医院感染学杂志*, 2017, 27(14): 3158-3160.
- [10] TICINESI A, LAURETANI F, NOUVENNE A, et al. C-reactive protein (CRP) measurement in geriatric patients hospitalized for acute infection [J]. *Eur J Intern Med*, 2016, 37(1): 7-12.
- [11] GAO L, GAO L, LIU X, et al. Early diagnosis of bacterial infection in patients with septicopyemia by laboratory analysis of PCT, CRP and IL-6 [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(6): 3479-3483.
- [12] 杨海燕,付朝晖,王喜春,等.降钙素原及C反应蛋白在高龄慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者中的诊断价值[J].*重庆医学*, 2014, 43(32): 4314-4315.
- [13] 余益本,王建平.TLR信号通路研究进展[J].*细胞与分子免疫学杂志*, 2012, 28(12): 1331-1334.
- [14] 王婧,王敏,范玉敏,等.TLR-MyD88通路在COPD炎症反应中的作用及莱菔硫烷的抗感染效果[J].*中国老年学杂志*, 2018, 38(9): 2184-2187.
- [15] POMERENKE A, LEA S, HERRICK S, et al. Characterization of TLR-induced inflammatory responses in COPD and control lung tissue explants [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11: 2409-2417.
- [16] 李盛,陈锋,李建斌,等.慢性阻塞性肺疾病患者医院感染临床特征与CAT评分的评估[J].*中华医院感染学杂志*, 2016, 26(9): 1952-1954.
- [17] 吕佳杰,周明萍.慢性阻塞性肺疾病中医证型与肺功能、CAT评分的相关性分析[J].*中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2019, 12(1): 73-76.
- [18] 查兆煜,王春艳.CRP、PCT、NLR在慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床价值探讨[J].*安徽医药*, 2017, 21(5): 856-858.
- [19] 秦艺玮,尚观胜,王学东,等.乌司他丁对慢性阻塞性肺疾病患者外周血TLR4、TNF- $\alpha$ 及HMGB1水平的影响[J].*临床肺科杂志*, 2016, 21(7): 1187-1190.

(收稿日期:2019-12-11)