

# 联合检测白细胞计数 C-反应蛋白 脑利钠肽前体和血浆 D-二聚体在慢性阻塞性肺病中的临床应用

管学平, 陈 途, 陈 鑫, 李 莲<sup>△</sup> (湖北医药学院附属人民医院检验部 442000)

**【摘要】** 目的 探讨 4 项常见检测指标对慢性阻塞性肺病(COPD)的应用价值。方法 收集 2011 年 6 月至 2012 年 5 月 COPD 及 COPD 急性加重期(AECOPD)住院患者各 60 例,同时设同期 60 名健康体检者为健康对照组,进行白细胞计数(WBC)、C-反应蛋白(CRP)、脑利钠肽前体(pro-BNP)和血浆 D-二聚体(D-D)水平检测,对 4 项指标在诊断慢性阻塞性肺病的价值进行比较和分析。结果 与健康对照组比较,COPD 患者 WBC、D-D、CRP 水平差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),pro-BNP 水平则无明显变化( $P > 0.05$ );与健康对照组及 COPD 组相比较,AECOPD 组 CRP 水平变化具有统计学意义( $P < 0.01$ ),其他 3 项检测指标水平差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 WBC、CRP、pro-BNP 和 D-D 的检测,在 COPD 的发生、发展过程中各具有不同应用价值,是诊断和评估 COPD 严重程度的有效指标。

**【关键词】** 慢性阻塞性肺疾病; 白细胞计数; C-反应蛋白; 脑利钠肽前体; D-二聚体

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.13.005 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)13-1643-02

**Clinical application of combined detection of white blood cell count, C reactive protein, brain natriuretic peptide precursor and D dimer in patients with chronic obstructive pulmonary disease** GUAN Xue-ping, CHEN Tu, CHEN Xin, LI Lian<sup>△</sup> (Department of Clinical Laboratory, Affiliated People's Hospital of Hubei Medical College, Shiyan, Hubei 442000, China)

**【Abstract】** **Objective** To explore the application value of four common indicators in patients with the chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** From June 2011 to May 2012, COPD and COPD in acute exacerbation (AECOPD) in patients with 60 cases respectively were collected, and 60 healthy subjects as control group. Detection the content of white blood cell count (WBC), C reactive protein (CRP), brain natriuretic peptide precursor (pro-BNP) and plasma D dimer (DD), comparison and analysis the value of the four indicators in the diagnosis of COPD. **Results** Compared with the control group, content of the WBC, plasma D-dimer in patients with COPD was statistically significant ( $P < 0.05$ ), content of CRP had significant difference ( $P < 0.01$ ), content of the pro-BNP had no significant difference ( $P > 0.05$ ); Compared with the control group and the COPD group, content of four indicators in AECOPD group had significant difference ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Detection of WBC, CRP and pro-BNP and plasma DD, each with a different value of application in COPD occurrence, development process, which are effective indicators in diagnosis and assessment of severity of COPD. Four indicators can complement each other and contribute to treatment and prognostic evaluation of COPD.

**【Key words】** chronic obstructive pulmonary disease; white blood cell count; C reactive protein; brain natriuretic peptide precursor; D dimer

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以不完全可逆并呈进展性气流受限为特征的疾病,同时伴有有害颗粒和气体吸入所致的肺部炎症反应<sup>[1]</sup>。C-反应蛋白(CRP)和白细胞计数(WBC)是反映各种原因引起的炎症和组织损伤的灵敏指标。脑利钠肽前体(pro-BNP)被作为心力衰竭诊断的一个重要指标,也应用于急性呼吸困难的鉴别诊断<sup>[2]</sup>。D-二聚体(D-D)是已交联的纤维蛋白的降解产物,可作为体内血栓形成的指标之一。本研究收集本院 2011 年 6 月至 2012 年 5 月 COPD 及 AECOPD 患者 60 例,进行以上 4 项指标的检测,对其在诊断 COPD 及其合并症中的临床价值进行了比较和分析,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本院 2011 年 6 月至 2012 年 5 月 COPD 住院患者 60 例,男 36 例,女 24 例,年龄 55~86 岁,平均 71.6 岁, AECOPD 住院患者 60 例,男 39 例,女 21 例,年龄 59~89 岁,平均 73.3 岁,患者诊断均符合中华医学会呼吸病学 2007 年

慢性阻塞性肺疾病诊治指南中的《慢性阻塞性肺疾病诊断标准》<sup>[3]</sup>;另选择 60 例体检健康的老年人作为健康对照组,其中男 41 例,女 19 例,年龄 60~87 岁,平均 72.6 岁。所有研究对象均排除其他感染性疾病、外伤、肿瘤及自身免疫性疾病。患者组与健康对照组间年龄及性别构成差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**1.2 采血处理** 所有患者均按要求采集静脉血,CRP 和 pro-BNP 检测抽取血液 3 mL,分离后用血清测定。WBC 检测抽取 EDTA-K<sub>2</sub> 抗凝血 2 mL,混匀后全血上机测定;D-D 的检测采用 1:9 的枸橼酸钠抗凝血 2 mL,分离后用血浆测定。

**1.3 仪器与试剂** WBC 由 Sysmex 公司系列的全自动血球计数分析仪进行检测,CRP 和 D-D 使用 Roche 公司的 Modular P800 全自动生化分析仪进行检测,pro-BNP 的检测在 Roche 公司的 Modular E170/Cobas 411 全自动电化学发光免疫分析仪上完成。除 D-D 试剂由日本积水株式会社提供外,其他项目试剂均为仪器厂家专用配套试剂。每个项目检测前均进行

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: lilianzbw@163.com。

室内质控的检测,且均在质控范围之内,质控品由试剂厂家提供。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS 17.0 统计学软件进行分析,对两种患者的各项数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,用 *t* 检验进行对比,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 健康对照组、COPD 组、AECOPD 组 4 项检测指标水平的比较,见表 1。**

**表 1 健康对照组、COPD 组、AECOPD 组 4 项检测指标水平的比较**

指标	健康对照组	COPD 组	AECOPD 组
CRP(mg/L)	3.180±1.752	11.360±5.630 <sup>b</sup>	56.865±28.573 <sup>b,e</sup>
WBC(×10 <sup>9</sup> /L)	5.52±2.33	8.14±3.46 <sup>a</sup>	13.26±5.32 <sup>a,d</sup>
pro-BNP(ng/L)	98.6±27.7	103.2±30.4 <sup>c</sup>	398.6±133.2 <sup>a,d</sup>
D-D(mg/L)	0.543±0.221	0.882±0.308 <sup>a</sup>	2.313±1.173 <sup>a,d</sup>

注:与健康对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ,<sup>c</sup> $P > 0.05$ ;与 COPD 组比较,<sup>d</sup> $P < 0.05$ ,<sup>e</sup> $P < 0.01$ 。

**2.2 本试验 WBC、CRP、pro-BNP 和血浆 D-D 含量测定的参考范围分别为**(4.0~10.0)×10<sup>9</sup>/L,0~10 mg/L,0~300 ng/L 和 0.00~1.70 mg/L。如果把各项病例的 4 项检测指标结果大于参考值上限为阳性结果,则 pro-BNP 在健康对照组中未检出,在 COPD 组、AECOPD 组中 CRP 阳性检出率最高,其次为 WBC;在 AECOPD 组 pro-BNP 和血浆 D-D 阳性检出率明显上升。各组中总阳性检出率:从高到低依次为 CRP、WBC、血浆 D-D、pro-BNP。各组 4 项检测指标阳性率的比较,见表 2。

**表 2 健康对照组、COPD 组、AECOPD 组 4 项检测指标阳性率的比较[n(%)]**

组别	n	CRP	WBC	pro-BNP	D-D
健康对照组	60	2(3.33)	5(8.33)	0(0.00)	3(5.00)
COPD 组	60	43(71.67)	32(53.33)	2(3.33)	7(11.67)
AECOPD 组	60	57(95.00)	41(68.33)	33(55.00)	35(58.33)

**3 讨 论**

近年有研究表明,COPD 气道炎症是以淋巴细胞、肺泡巨噬细胞和中性粒细胞浸润为主,这些被激活的炎性细胞可释放许多炎性介质及细胞因子,参与气道炎症的进展<sup>[4]</sup>。当组织发生炎症时,巨噬细胞释放白细胞介素-2 刺激肝脏合成 CRP,在 6~9 h 后即可升高,尤其是细菌性感染时升高更为显著<sup>[5]</sup>。本研究结果表明,COPD 患者随着病情的加重血清 CRP 水平也升高,表明 CRP 是 COPD 患者急性感染的灵敏指标。WBC 是临床上常用的炎症指标,表 1 中 COPD 组患者 WBC 水平高于健康对照组( $P < 0.05$ ),AECOPD 组 WBC 水平高于 COPD 组( $P < 0.05$ ),也说明 WBC 水平也随着 COPD 患者的加重也不断升高,它也是 COPD 患者的急性感染指标。表 2 中 CRP 在各组的阳性检出率均大于 WBC。综合表 1、2 的结果,CRP 和 WBC 同为 COPD 患者的急性感染灵敏指标,但 CRP 灵敏性高于 WBC。

D-D 可作为体内血液高凝状态和纤溶亢进的分子标志物之一,对血液的高凝状态和血栓性疾病的诊断、疗效观察和预后判断有重要意义<sup>[6]</sup>。由表 1、2 可见,COPD 患者血浆 D-D 的

浓度值明显上升,与健康对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),随着病情加重 D-D 也随之升高,AECOPD 患者血浆 D-D 浓度水平高于其他分组( $P < 0.05$ ),结论与相关文献报道一致<sup>[7]</sup>。同时,其阳性检出率也随着病情的加重而上升。但血浆 D-D 浓度水平与上述文献报道差别较大,可能是不同实验室使用试剂不同其参考值水平也有所差异,本实验室使用的为日本积水株式会社提供的血浆 D-D 免疫比浊法检测试剂,其参考范围为:0~1.70 mg/L。COPD 患者血浆中 D-D 的升高表明体内有纤维蛋白形成和溶解,提示 COPD 患者体内凝血状态伴有继发性纤溶亢进。AECOPD 患者一旦血栓形成,其质地致密、且溶栓治疗效果差<sup>[8]</sup>。约有 10% AECOPD 患者死于肺栓塞<sup>[9]</sup>。有报道表明,血浆 D-D 浓度的测定虽然对 COPD 患者合并肺栓塞的诊断特异性不高,但却是公认的肺栓塞的筛选指标<sup>[10]</sup>。因此本文认为,血浆 D-D 可作为判断 COPD 病情严重程度及预估是否引发肺栓塞的重要指标。

BNP 广泛存在于心、肺、脑、脊髓等器官组织中,其中以心脏含量最高。临床检验中多以检测 pro-BNP 来表现血浆中 BNP 的浓度。BNP 能特异性地反映左心室功能的改变,特异性及敏感性均较高<sup>[11-12]</sup>。本研究表明,pro-BNP 浓度水平在健康组和 COPD 组人群中差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而在 AECOPD 患者组差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),其阳性检出率也明显升高,说明 COPD 患者随着病情的加重可能会导致左心室功能的改变。此外,也有研究显示,血浆 BNP 水平不仅是反映心室负荷过重的有效指标,而且还可作为终末期慢性呼吸系统疾病患者死亡的一个单独预测因子<sup>[13]</sup>。可见,对于测定 COPD 患者血浆 pro-BNP 水平有助于了解 COPD 患者病情的进程,评估心室负荷程度,对判断患者预后有重要的意义。

综上所述,COPD 患者 WBC、CRP、pro-BNP 和血浆 D-D 的测定为临床诊断和评估其预后提供了有价值的信息。血液中 4 项检测指标在 COPD 患者不同时段水平变化,说明他们与疾病的发生、发展及预后有密切的关系。联合检测 4 项指标可互为补充,有助于 COPD 的治疗并预示患者的预后情况,为临床医生诊断和治疗提供科学的依据。

**参考文献**

[1] Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary[J]. Am J Respir Crit Care Med. 15;187(4):347-365

[2] Mueller C, Laule-kilian K, Christ A, et al. The use of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute dyspnoea[J]. Clin Lab, 2005, 51(1/2):5-9.

[3] 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.

[4] 开赛尔·艾则孜,古力巴哈尔·热孜克. COPD 患者呼吸肌力与肺通气功能关系探讨[J]. 中国医药指南, 2011, 9(3):30-31.

[5] 朱骏. C-反应蛋白的测定和临床意义[J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2003, 2(4):44-47.

[6] 朱洪权,徐传和,郑连荣,等. 原发性高血压患者 Fib、D-D 和 hs-CRP 相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2008, 12(10):1268-1269.

[7] 尹涛,管淑红,陈凤娟,等. 血清 D 二聚(下转第 1647 页)

细胞和已激活的巨噬细胞释放,增加炎症和组织的损伤;而在缺血的后期(大于 7 d),HMGB1 对心功能恢复起到正面作用,如刺激新生血管的形成、降低缺血心肌胶原的沉积等,对心功能的改善起到十分重要的作用<sup>[14]</sup>。

冠状动脉损害的程度目前多采用 Leaman 评分法、Gensini 评分法和美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)评分法进行评估,而 Gensini 评分被认为在反映动脉粥样硬化血管病变严重程度较敏感的方法<sup>[15]</sup>。本研究结果显示根据 Gensini 评分,ACS 患者冠状动脉狭窄程度不同其血清 HMGB1 水平亦不同。冠状动脉造影检查是目前冠心病诊断及指导临床治疗的“金标准”,但一般需要特定的环境和较高的技术,而且需要耗费大量的资源和时间,在基层医院难以开展,所以寻找一种简单而准确的方法显得十分必要。本研究结果显示血清 HMGB1 水平与患者的 Gensini 积分呈高度正相关,可以较好反映 ACS 患者的冠状动脉损害严重程度,具有较好的应用前景。但血清 HMGB1 水平可以在其他炎症疾病中出现增高,故在临床应用中必须加以注意。另外,目前对 HMGB1 的测定不同的方法其参考值存在较大的差异,也缺乏大样本量的研究。

参考文献

[1] Yan XX, Lu L, Peng WH, et al. Increased serum HMGB1 level is associated with coronary artery disease in nondiabetic and type 2 diabetic patients [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 205(2): 544-548.

[2] 占葆娥, 何进才, 吕琪, 等. 穿心莲内酯对 ACS 患者 PCI 术后血清炎症因子的变化 [J]. *临床检验杂志*, 2011, 29(6): 475.

[3] 王翠凤, 聂海玲, 杨文东. 急性冠状动脉综合征患者血清 2 项水平变化及相关性研究 [J]. *检验医学与临床*, 2012, 9(22): 2848-2850.

[4] 范雪松, 刘成玉. 冠心病患者血清 HMGB1 与 hs-CRP 变化及临床意义 [J]. *青岛大学医学院学报*, 2011, 47(2): 129-131.

[5] 周宁, 费丽萍. 血清高迁移率族蛋白 B1 与冠状动脉病变程度相关性的探讨 [J]. *疑难病杂志*, 2008, 7(4): 222-223.

[6] Gensini G G. A more meaningful scoring system for de-

termining the severity of coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(3): 606.

[7] 谭小进, 王岳林. 冠心病患者心电图 ST 段水平延长与冠状动脉狭窄程度的相关性及其诊断价值 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2004, 12(06).

[8] 韩爱忠, 汪俊军, 孟扬, 等. 急性冠状动脉综合征患者血浆氧化脂蛋白(a)水平 [J]. *临床检验杂志*, 2010(1): 24-26.

[9] 郭守玉, 龙明智. 冠心病患者胱抑素 C 水平与冠状动脉造影 Gensini 评分的相关性 [J]. *检验医学与临床*, 2012, 9(4): 385-386.

[10] Hu X, Jiang H, Bai Q, et al. Increased serum HMGB1 is related to the severity of coronary artery stenosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2009, 406(1/2): 139-142.

[11] Sorensen M V, Pedersen S, Mogelvang R, et al. Plasma high-mobility group box 1 levels predict mortality after ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4(3): 281-286.

[12] Andrassy M, Volz H C, Riedle N, et al. HMGB1 as a predictor of infarct transmural and functional recovery in patients with myocardial infarction [J]. *J Intern Med*, 2011, 270(3): 245-253.

[13] Cirillo P, Giallauria F, Pacileo M, et al. Increased high mobility group box-1 protein levels are associated with impaired cardiopulmonary and echocardiographic findings after acute myocardial infarction [J]. *J Card Fail*, 2009, 15(4): 362-367.

[14] de Souza AW, Westra J, Limburg PC, et al. HMGB1 in vascular diseases: Its role in vascular inflammation and atherosclerosis [J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 11(12): 909-917.

[15] 马梅, 尹浩晔, 贾文军, 等. 不同冠状动脉评分方法评价冠心病严重程度的关系研究 [J]. *中国循环杂志*, 2007, 22(5): 340-342.

(收稿日期: 2013-02-19 修回日期: 2013-03-12)

(上接第 1644 页)

体在慢性阻塞性肺病中的动态变化及意义 [J]. *中国医学工程*, 2011, 19(5): 40-41.

[8] Undas A, Kaczmarek P, Sladek K, et al. Fibrin clot properties are altered in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Beneficial effects of simvastatin treatment [J]. *Thromb Haemost*, 2009, 102(6): 1176-1182.

[9] Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD [J]. *Chest*, 2003, 124(2): 459-467.

[10] 曾祥毅, 王小平, 巫剑峰, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并肺血栓栓塞症的临床分析 [J]. *实用医学杂志*, 2008, 24(3): 426-427.

[11] Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, et al. Utility of BNP

as a rapid, point of care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction [J]. *Am Heart J*, 2001, 141(3): 367-374.

[12] Shapiro BP, Chen HH, Burnett JC, et al. Use of plasma brain natriuretic peptide concentration to aid in the diagnosis of heart failure [J]. *Mayo Clin Proc*, 2003, 78(4): 481-486.

[13] Ishii J, Nomura M, Ito M, et al. Plasma concentration of brain natriuretic peptide as a biochemical marker for the evaluation of right ventricular overload and mortality in chronic respiratory disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2000, 301(1/2): 19-30.

(收稿日期: 2012-12-22 修回日期: 2013-04-12)