

慢性阻塞性肺疾病急性加重期 HBP 与 CD64 的表达及意义

江雁琼, 贺端明, 伍慧妍(广州医科大学附属第五医院, 广州 510700)

【摘要】 目的 探讨慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者中性粒细胞 CD64 与肝素结合蛋白(HBP)的表达及意义。方法 收集 2013 年 7 月至 2014 年 11 月该院慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者 200 例作为研究对象,其中 COPD 稳定期 100 例, AECOPD 100 例。使用流式细胞术及免疫荧光法测定 CD64, 酶联免疫吸附试验测定 HBP, 同时检测血清降钙素原(PCT)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及白细胞计数(WBC), 评价 HBP 与 CD64 对 AECOPD 的诊断价值。AECOPD 患者同时送检痰液进行细菌培养, 送检鼻拭子进行 PCR 呼吸道病毒检测明确病因, 比较不同病原体所致 AECOPD 的 HBP 与 CD64 的水平差异。结果 AECOPD 患者 HBP 与 CD64 水平分别为 (86.84 ± 38.91) ng/mL、 (6.85 ± 2.82) MFI, 明显高于 COPD 稳定期患者的 (56.24 ± 24.58) ng/mL、 (3.32 ± 1.09) MFI, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。细菌感染与混合感染 AECOPD 患者 HBP 与 CD64 水平均明显高于病毒感染及非感染的 AECOPD 患者, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。HBP 与 CD64 对细菌感染 AECOPD 的敏感性均在 85% 以上, 特异性在 90% 以上, 明显高于混合感染及病毒感染 AECOPD。结论 HBP 与 CD64 可作为 AECOPD 的辅助诊断指标。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 急性加重期; 肝素结合蛋白; CD64

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.14.024 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)14-2034-03

Expression and significance of HBP and CD64 in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease JIANG Yan-qiong, HE Duan-ming, WU Hui-yan (Fifth Affiliated Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510700, China)

【Abstract】 Objective To investigate the expression and significance of CD64 and neutrophils heparin binding protein(HBP) in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(COPD). **Methods** 200 inpatients and outpatients with COPD in the respiration department of our hospital from July 2013 to November 2014 were collected as the research subjects, including 100 cases of stable COPD and 100 cases of acute exacerbation COPD (AECOPD). CD64 expression was measured by using flow cytometry and immunofluorescence, the expression of HBP was detected by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA), meanwhile serum procalcitonin (PCT), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and white blood cell(WBC) count were detected for conducting the comparative analysis. The diagnostic value of HBP and CD64 in AECOPD was evaluated. In AECOPD patients, the sputum bacterial culture was performed and the nasal swab was conducted the PCR respiratory virus detection for determining pathogens. The HBP and CD64 expressions in AECOPD caused by different etiologies were compared. **Results** The expressions of HBP and CD64 in AECOPD were (86.84 ± 38.91) ng/mL and (6.85 ± 2.82) MFI, which were significantly higher than (56.24 ± 24.58) ng/mL and (3.32 ± 1.09) MFI in stable COPD, the differences were statistically significant ($P < 0.01$). In different etiologies of AECOPD, the HBP and CD64 expressions in bacterial infection and mixed infection were significantly higher than those in viral infection and non-infection, the differences were statistically significant ($P < 0.01$). The susceptibility and specificity of HBP and CD64 to bacterial infection were more than 85% and more than 90%, which were significantly higher than those to mixed infection and viral infection. **Conclusion** HBP and CD64 can be used as the assisted diagnostic markers of AECOPD.

【Key words】 COPD; acute exacerbation; HBP; CD64

慢性阻塞性肺疾病(COPD)为气道气流不完全可逆性受限,且持续进行性,是一种常见的肺部疾病,严重影响着人类的健康。急性加重期(AECOPD)不但使病情进一步恶化,还造成患者呼吸功能持续下降最终导致呼吸衰竭甚至死亡^[1]。最近研究表明肝素结合蛋白(HBP)可被用于脓毒血症早期辅助诊断^[2]。也有研究发现,中性粒细胞所表达的 CD64 也是全身感染,尤其是细菌感染的早期敏感指标之一^[3]。在此背景下,本研究拟探讨 AECOPD 患者中性粒细胞中 HBP 与 CD64 的表达及意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2013 年 7 月至 2014 年 11 月呼吸科住院及门诊就诊的 COPD 患者 200 例作为研究对象,其中 COPD 稳定期 100 例, AECOPD 者 100 例。根据 AECOPD 病因再分为细菌感染组($n=28$)、混合感染组($n=33$)、病毒感染组($n=27$)及非感染组($n=12$),比较 COPD、AECOPD 及其各亚组 HBP 及 CD64 的表达。两种分组下,各组一般资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), AECOPD 及 COPD 稳定期的诊断均根据美国胸科学会欧洲呼吸学会联合发布的慢性阻

塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2011 年修订版)指南^[4]。排除急性加重期病程超过 3 d 者,排除半个月内有抗菌药物使用史,无呼吸系统以外部位细菌感染者,无高血压、冠心病、糖尿病、自身免疫病等严重患者。

1.2 检测方法 血清 HBP 检测采用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行;CD64 指数采用 EPICS-XL 型流式细胞仪(美国 Beckman 公司)测定;聚合酶链反应(PCT)免疫荧光检测法,法国梅里埃公司生产;采用免疫透射比浊法检测 hs-CRP 水平;AECOPD 患者同时送检痰液进行细菌培养及鼻拭子进行 PCR 呼吸道病毒检测明确病因及病原体。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 15.0 软件进行统计学分析。正态分布且方差齐性者采用 One-Way ANOVA 方差分析,组间两两比较采用 Bonferroni 检验;正态分布但方差不齐者采用 Welch 近似方差分析,组间两两比较采用 Dunnett T3 检验;非正态分布者采用 Kruskal-Wallis 非参数检验。以 $P < 0.05$ 为

差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 COPD 稳定期与 AECOPD 患者 HBP、CD64、PCT、hs-CRP 及白细胞计数(WBC)比较 结果显示 AECOPD HBP 与 CD64 水平,明显高于 COPD 稳定期,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。AECOPD 患者 PCT、hs-CRP 及 WBC 同样明显高于 COPD 稳定期患者,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 不同病因下 AECOPD 患者 HBP、CD64、PCT、hs-CRP 及 WBC 比较 结果显示 AECOPD 不同病因中,细菌感染与混合感染患者 HBP、CD64、PCT 及 hs-CRP 水平均明显高于病毒感染及非感染,差异均有统计学意义($P < 0.01$);单纯细菌感染患者 HBP、CD64 与 PCT 水平均明显高于混合感染组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2。

表 1 COPD 稳定期与 AECOPD 患者 HBP、CD64、PCT、hs-CRP 及 WBC 比较($\bar{x} \pm s$)

类型	n	HBP(ng/mL)	CD64(MFI)	hs-CRP(mg/L)	PCT(ng/mL)	WBC($\times 10^9$)
COPD 稳定期	100	56.24 ± 24.58	3.32 ± 1.09	2.39 ± 1.29	0.09 ± 0.03	7.95 ± 1.43
AECOPD	100	86.84 ± 38.91	6.85 ± 2.82	6.12 ± 2.91	0.36 ± 0.12	10.7 ± 2.35
t		6.648	11.675	11.718	21.828	9.996
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 2 不同病因下 AECOPD 患者 HBP、CD64、PCT、hs-CRP 及 WBC 比较($\bar{x} \pm s$)

病因	n	HBP(ng/mL)	CD64(MFI)	hs-CRP(mg/L)	PCT(ng/L)	WBC($\times 10^9$)
细菌感染	28	112.23 ± 21.41*#△	7.33 ± 3.12*#△	6.16 ± 3.12*#	0.41 ± 0.16*#△	10.78 ± 2.31
混合感染	33	68.34 ± 6.98*#	5.23 ± 2.29*#	6.52 ± 1.24*#	0.25 ± 0.08*#	9.95 ± 1.42*#
病毒感染	27	44.89 ± 5.56	3.06 ± 2.56	3.25 ± 1.65*	0.12 ± 0.06*	5.82 ± 1.73
非感染	12	37.67 ± 4.29	2.78 ± 1.55	1.82 ± 0.76	0.03 ± 0.01	5.95 ± 1.62
F		170.38	16.02	26.14	55.75	49.34
P		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

注:与非感染相比,* $P < 0.05$;与病毒感染相比,# $P < 0.05$;与混合感染相比,△ $P < 0.05$ 。

2.3 HBP、CD64、PCT 及 hs-CRP 对不同病原体感染 AECOPD 诊断的敏感性 & 特异性 结果显示 HBP 与 CD64 对细菌感染的敏感性均在 85% 以上,特异性在 90% 以上明显高于混合感染及病毒感染。见表 3。

表 3 HBP、CD64、PCT 及 hs-CRP 对不同病原体感染 AECOPD 诊断的敏感性 & 特异性(%)

检测指标	细菌感染		混合感染		病毒感染	
	敏感性	特异性	敏感性	特异性	敏感性	特异性
HBP	86.9	93.4	72.7	84.1	65.2	86.2
CD64	87.9	92.8	73.2	84.6	62.7	84.7
PCT	85.2	97.3	70.3	83.7	58.7	92.4
hs-CRP	65.6	93.9	88.2	54.6	75.2	94.2

3 讨 论

COPD 的发病机制至今仍未完全清楚,一般认为 COPD 发病与 T 淋巴细胞、中性粒细胞、单核巨噬细胞所造成的炎症反应合并蛋白酶、抗蛋白酶平衡破坏,氧化应激反应等多种因素

有关^[4],支气管内多种炎症细胞被激活后会合成分泌白细胞介素-8(IL-8)、白三烯 B4、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等多种炎症因子,导致杯状细胞黏化生、增生且黏液细胞分泌功能增加,最终肺间质纤维化及肺组织结构重建。AECOPD 是 COPD 进行性加重的主要原因,大部分由细菌、病毒感染引起,也可为环境污染、大量吸烟、心肺功能不全等非感染因素引起。AECOPD 患者气道中性粒细胞明显增加,肺实质炎症反应较稳定期更为严重^[5]。部分患者获得准确的病原学证据较为困难,感染病原体在单从临床表现上不易区分。近年来,有不少研究在寻找能够反映 AECOPD 的早期诊断标记物,以便早期诊断,早期干预,预防 COPD 的进展和恶化^[6-7]。

HBP 主要是由多形核中性粒细胞(PMN)受外界刺激后合成释放,健康人血中 HBP 水平均很低,当出现感染时,部分细菌迁移至血管内,细菌本身及细菌相关毒素均可刺激中性粒细胞尤其是 PMN 表达释放 HBP,导致血中 HBP 水平明显升高。Linder 等^[8]研究已发现脑脊液中 HBP 的水平与颅内感染存在相关性。细菌性脑膜炎患者 HBP 水平明显高于病毒性脑膜炎患者及对照组。Chew 等^[9]的研究则表明 HBP 有助于感

染性休克的早期诊断,呼吸系统感染、泌尿系统感染及消化系统感染等局部感染伴随休克患者 HBP 水平明显高于没有合并休克的患者,可见 HBP 与急性感染关系更为密切。AECOPD 病因各异,大部分是由细菌感染引起,病毒感染也较常见,本研究发现在 AECOPD 患者,HBP 表达较 COPD 稳定期要明显增加,尤其是细菌感染及混合感染所致,对于细菌感染引起的 AECOPD,HBP 诊断的敏感性为 86.9%,特异性为 93.4%,在早期诊断中具有一定的意义。

CD64 为 IgG 的 Fc 段受体,属于免疫球蛋白超家族成员。CD64 可识别位于免疫球蛋白的 Fc 片段,CD64 表达受多种细胞因子调节,是细胞免疫与体液免疫之间的重要桥梁。CD64 主要分布于外周血中的单核细胞、树突细胞表面及巨噬细胞,在中性粒细胞表面正常状态下一直低水平表达,在受到粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和细菌细胞壁的脂多糖(LPS)、干扰素- γ (IFN- γ)等多种分子刺激时,中性粒细胞表面的 CD64 表达量大大增加^[10]。研究表明,中性粒细胞表面 CD64 表达水平增加,是全身感染尤其是细菌感染早期诊断的敏感指标之一,同时与疾病严重程度及预后密切相关^[11]。本研究发现 AECOPD 患者 CD64 表达水平较 COPD 稳定期要明显升高,与 HBP 类似,在细菌感染及混合感染患者 CD64 水平更高,且具有一定的特异性与敏感性,可以作为 AECOPD 早期诊断指标。

综上所述,AECOPD 患者 HBP 与 CD64 水平明显升高,尤其是细菌感染所引起的 AECOPD,因此 HBP 与 CD64 可作为 AECOPD 的辅助诊断指标,至于两者是否与 AECOPD 患者心肺功能及预后相关性,仍有待进一步研究。

参考文献

- [1] 秦娥.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清降钙素原测定的临床意义[J].现代实用医学,2010,22(6):676-677.
- [2] Linder A, Akesson P, Inghammar M, et al. Elevated plasma levels of heparin-binding protein in intensive care unit patient with severe sepsis and septic shock[J]. Crit Care, 2012,16(3):90-93.
- [3] Hussein OA, El-Toukhy MA, El-Rahman HS. Neutrophil

CD 64 expression in inflammatory autoimmune diseases: its value in distinguishing infection from disease flare[J]. Immunol Invest, 2010,39(7):699-712.

- [4] Hanania NA, Marciniuk DD. A unified front against COPD: clinical practice guidelines from the American College of Physicians, the American College of Chest Physicians, the American Thoracic Society, and the European Respiratory Society [J]. Chest, 2011,140(3):565-566.
- [5] Mazur E. Rational antibiotic therapy of acute upper respiratory tract infections[J]. Pol Merkur Lekarski, 2010, 29(173):304-308.
- [6] Agusti A, Edwards LD, Rennard SI, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype[J]. PLoS One, 2012,7(5):37483.
- [7] Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD [J]. N Engl J Med, 2011,365(13):1184-1192.
- [8] Linder A, Akesson P, Brink M, et al. Heparin-binding protein: a diagnostic marker of acute bacterial meningitis [J]. Crit Care Med, 2011,39(4):812-817.
- [9] Chew MS, Linder A, Santen S, et al. Increased plasma levels of heparin-binding protein in patients with shock: a prospective, cohort study[J]. Inflamm Res, 2012,61(4):375-379.
- [10] de Haas M. IgG-Fc receptors and the clinical relevance of their polymorphisms [J]. Wien Klin Wochenschr, 2001, 113(20/21):825-831.
- [11] Rudensky B, Sirota G, Erlichman M, et al. Neutrophil CD64 expression as a diagnostic marker of bacterial infection in febrile children presenting to a hospital emergency department[J]. Pediatr Emerg Care, 2008,24(11):745-748.

(收稿日期:2015-02-25 修回日期:2015-04-15)

(上接第 2033 页)

- [2] 陈新河,张庆红,黄晓霞,等.干体质量调整对维持性血液透析患者合并肺动脉高压的影响[J].中国血液净化,2014,13(5):384-386.
- [3] 郭存霞,高云,刘静.透析后血压变化对尿毒症患者 QT 间期离散度的影响[J].中国老年学杂志,2014,34(13):3640-3641.
- [4] 高燕,黄恺.维持性血液透析过程中患者血压变异性及影响因素研究[J].中国现代医生,2014,52(19):15-18.
- [5] Xu Y, Chen Y, Li D, et al. Hypertension, fluid overload and micro inflammation are associated with left ventricular hypertrophy in maintenance hemodialysis patients[J]. Ren Fail, 2013,35(9):1204-1209.
- [6] 汪玫,戴兵,张翼祥,等.维持性血液透析患者心血管并发症及生存分析研究[J].中华肾脏病杂志,2014,30(9):

665-670.

- [7] 凌琳,宋瑰琦,齐永扎,等.维持性血液透析患者透析相关性高血压影响因素分析[J].中国实用护理杂志,2014,30(24):37-39.
- [8] 廖琳,路建饶,王新华,等.血液透析患者钙磷代谢和血管钙化及其危险因素[J].中国综合临床,2014,30(5):453-457.
- [9] 任捷艺,康杰,伍波,等.维持性血液滤过治疗继发性甲状旁腺功能亢进的诊治进展[J].中华外科杂志,2014,52(9):713-716.
- [10] 张翠,王卫庆.原发性醛固酮增多症中甲状旁腺素的变化及作用[J].中华内分泌代谢杂志,2014,30(9):789-791.

(收稿日期:2015-02-29 修回日期:2015-04-12)