

慢性阻塞性肺疾病炎症和过敏性指标的分析和应用

汪二刚¹, 赵成岭², 邵传利¹, 孙景巍³

1. 蚌埠市第一人民医院急诊内科, 安徽 蚌埠 233000; 2. 蚌埠医学院第一附属医院呼吸内科, 安徽 蚌埠 233004;
3. 蚌埠市第一人民医院儿内科, 安徽 蚌埠 233000

摘要: **目的** 分析慢性阻塞性肺疾病(COPD)炎症和过敏性相关指标及其临床应用。**方法** 选取 2016 年 12 月至 2019 年 2 月入院的 COPD 患者 100 例,根据入院时病情分为稳定组和急性加重组,各 50 例,所有患者均进行血常规、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血小板压积(PCT)及血清总免疫球蛋白(Ig)E 检查,并计算中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)及血小板/淋巴细胞比值(PLR),使用肺功能仪对患者的静态肺通气功能进行测定,检测第一秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)及 FEV₁/FVC。**结果** 急性加重组气喘和呼吸困难发生率高于稳定组(44.00% vs 72.00%, 42.00% vs 84.00%, $P < 0.01$)。急性加重组 NLR 和 PLR 高于稳定组[(5.60 ± 2.81) vs (4.62 ± 1.48), (85.60 ± 34.57) vs (70.84 ± 31.41), $P < 0.05$]。稳定组患者嗜酸性粒细胞(EOS)计数及血清总 IgE 均低于急性加重组($P < 0.01$)。稳定组患者 FEV₁ 及 FEV₁/FVC 高于急性加重组($P < 0.05$)。急性加重期患者经相应的治疗后 EOS、NLR、PLR 均不同程度的下降($P < 0.05$, $P < 0.01$),但总 IgE 下降并不明显,治疗前后对比差异无统计学意义($P > 0.05$)。血清总 IgE 的 ROC 曲线图显示,曲线下面积为 0.712, P 值为 0.000,最佳截断值为 255 U/L。**结论** NLR 和 PLR 作为系统性炎症指标,在描述 COPD 患者机体炎症变化的状态具有简便、高效的作用,与过敏性指标外周血 EOS 和血清总 IgE 联合,能够准确的反应 COPD 患者病情的严重程度,并对治疗效果和预后的判断有重要的作用。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 超敏 C 反应蛋白; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 血小板/淋巴细胞比值; 嗜酸性粒细胞; 免疫球蛋白 E; 第一秒用力呼气容积; 用力肺活量

中图分类号: R 563 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2019)11-1507-04

Analysis and application of inflammation and allergic indicators in chronic obstructive pulmonary disease

WANG Er-gang*, ZHAO Cheng-ling, SHAO Chuan-li, SUN Jing-wei

* Department of Emergency Internal, Bengbu First People's Hospital, Bengbu, Anhui 233000, China

Corresponding author: ZHAO Cheng-ling, E-mail: zclbbmc@163.com

Abstract: Objective To analyze allergy- and inflammation and allergic indicators of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and their clinical application. **Methods** A total of 100 patients with COPD admitted to hospital from December 2016 to February 2019 were enrolled and divided into stable group and acute exacerbation of COPD(AECOPD) group according to the condition of admission ($n = 50$, each). All patients underwent laboratory examinations, including routine blood tests, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), platelet hematocrit (PCT) and serum total immunoglobulin (Ig) E, and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte (PLR) were calculated. The pulmonary function meter was used to measure one second forced expiratory volume (FEV₁), forced vital capacity (FVC) and FEV₁/FVC ratio. **Results** The incidences of asthma (72.00% vs 44.00%) and dyspnea (84.00% vs 42.00%) in AECOPD group were statistically higher than those in stable group ($P < 0.01$). NLR [(5.60 ± 2.81) vs (4.62 ± 1.48)] and PLR [(85.60 ± 34.57) vs (70.84 ± 31.41)] in AECOPD group were significantly higher than those in stable group ($P < 0.05$). Compared with AECOPD group, eosinophils (EOS) count and serum total IgE decreased, and FEV₁ and FEV₁/FVC increased statistically in stable group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). After corresponding treatment, EOS, NLR and PLR decreased statistically compared with before treatment in AECOPD group ($P < 0.05$, $P < 0.01$), but there was no significant difference in total IgE level before and after treatment ($P > 0.05$). ROC curve of serum total IgE showed

that AUC was 0.712 ($P = 0.000$), and the best cut off value was 255 U/L. **Conclusions** NLR and PLR, as systemic inflammatory indicators, were the simple and efficient means in describing the state of inflammatory changes in patients with COPD. Combined with allergic indicators of peripheral blood EOS and serum total IgE, NLR and PLR can accurately reflect the severity of COPD and play an important role in judging the therapeutic effect and prognosis.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; High sensitivity C-reactive protein; Neutrophil to lymphocyte ratio; Platelet to lymphocyte ratio; Eosinophil; Immunoglobulin E; One second forced expiratory volume; Forced vital capacity

Fund program: Natural Science Foundation of Anhui Province (1608085QH189)

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 表现为不完全可逆的气流受限^[1], 在疾病的演变过程中转化为全身性疾病, 发病率与死亡率均较高^[2]。COPD 的病程较长, 如不加以控制, 会出现 COPD 急性加重期 (AECOPD), 可严重影响患者的劳动能力和生活质量, AECOPD 反复出现, 患者的肺功能下降, 出现一系列并发症, 如心功能不全、冠心病和脑血管疾病等^[3]。有观点认为, 慢性气道炎症与过敏性因素是导致 AECOPD 发生的重要因素。因此, 本研究重点观察包含中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR) 及血小板/淋巴细胞比值 (PLR) 两种系统炎症指标和嗜酸性粒细胞 (EOS)、血清总免疫球蛋白 E (IgE) 两种过敏性指标在 COPD 患者中的变化, 并根据实验室检测结果进一步分析这些指标与 COPD 病情变化的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 12 月至 2019 年 2 月蚌埠市第一人民医院急诊内科住院的 COPD 患者共 100 例, 所有入选患者均符合 COPD 全球倡议 (GOLD) 诊断标准^[4]。其中急性加重组 50 例, 男 24 例, 女 26 例, 年龄 (77.68 ± 9.59) 岁; 稳定期组 50 例, 男 30 例, 女 20 例, 年龄 (77.32 ± 9.31) 岁。排除标准: (1) 排除其他肺部疾病如肺癌、肺栓塞、肺结核等; (2) 合并严重心脏、肝脏、肾脏或全身系统疾病; (3) 入院前 2 周内使用过肾上腺皮质激素; (4) 患有严重精神疾病不能配合检查或治疗者。两组患者性别、年龄比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。所有患者均知晓本研究内容并签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法 患者入院后即采集血样, 进行血常规、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、血小板压积 (PCT) 及血清总 IgE 检查, 并根据检查结果计算 NLR 和 PLR 的数

值, 使用肺功能仪对所有患者的静态肺通气功能进行测定, 检测患者的第一秒用力呼气容积 (FEV_1)、用力肺活量 (FVC) 及 FEV_1/FVC 。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 建立血清总 IgE 对于患者疾病严重程度的风险评估模型, 绘制 ROC 曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状比较 两组患者入院时咳嗽、咳痰、胸闷及发热发生率比较无统计学差异 ($P > 0.05$); 但急性加重组气喘和呼吸困难发生率高于稳定组 ($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 炎症指标比较 两组患者入院后白细胞计数 (WBC)、中性粒细胞百分率 (NEUT)、淋巴细胞百分率 (LY)、血小板计数 (PLT)、PCT 及 hs-CRP 比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。急性加重组 NLR 和 PLR 高于稳定组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 过敏相关指标及肺功能比较 稳定组患者 EOS 计数及血清总 IgE 均低于急性加重组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。肺功能指标, 稳定组患者 FEV_1 及 FEV_1/FVC 高于急性加重组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 急性加重组患者经过治疗后 NLR、PLR、EOS、总 IgE 比较 急性加重期患者治疗后 EOS、NLR、PLR 均不同程度的下降 ($P < 0.05, P < 0.01$), 但总 IgE 下降并不明显, 治疗前后对比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

2.5 血清总 IgE 预测 COPD 患者病情严重程度的风险评估模型 建立血清总 IgE 对 COPD 患者病情严重程度的风险评估模型, 状态变量赋予病情严重程度, 病情稳定赋值 0 分, 急性加重赋值 1 分, 检验变量为血

表 1 两组患者入院时临床症状发生率比较 [$n = 50$, 例 (%)]

组别	咳嗽	咳痰	胸闷	气喘	呼吸困难	发热
稳定组	46 (92.00)	32 (64.00)	26 (52.00)	22 (44.00)	21 (42.00)	8 (16.00)
急性加重组	44 (88.00)	34 (68.00)	31 (62.00)	36 (72.00)	42 (84.00)	10 (20.00)
χ^2 值	0.444	0.178	1.020	8.046	18.919	1.125
P 值	0.505	0.673	0.313	0.005	0.000	0.289

表 2 两组患者入院后相关炎症指标的比较 (n = 50, $\bar{x} \pm s$)

组别	WBC (×10 ⁹ /L)	NEUT (%)	LY (%)	PLT (×10 ¹² /L)	hs-CRP (mg/L)	PCT (μg/L)	NLR	PLR
稳定组	14.16 ± 2.95	76.22 ± 5.47	17.86 ± 4.94	164.14 ± 38.98	60.06 ± 27.63	2.44 ± 1.45	4.62 ± 1.48	70.84 ± 31.41
急性加重组	14.76 ± 2.97	77.80 ± 6.14	16.30 ± 5.54	169.24 ± 38.64	64.52 ± 27.63	2.67 ± 1.38	5.60 ± 2.81	85.60 ± 34.57
t 值	1.013	1.359	1.485	0.657	0.807	0.805	2.182	2.235
P 值	0.314	0.177	0.141	0.513	0.422	0.423	0.030	0.028

表 3 两组患者入院后过敏相关指标及肺功能指标比较 (n = 50, $\bar{x} \pm s$)

组别	EOS (×10 ⁹ /L)	总 IgE (U/L)	FEV ₁ (%)	FEV ₁ /FVC (%)
稳定组	0.28 ± 0.10	255.18 ± 67.50	49.14 ± 9.46	62.56 ± 7.33
急性加重组	0.36 ± 0.12	324.50 ± 106.31	44.42 ± 10.52	59.72 ± 6.24
t 值	4.277	3.892	2.359	2.086
P 值	0.000	0.000	0.020	0.040

表 4 急性加重组患者经过治疗后 EOS、总 IgE、NLR、PLR 比较 (n = 50, $\bar{x} \pm s$)

时间	EOS (×10 ⁹ /L)	总 IgE (U/L)	NLR	PLR
治疗前	0.36 ± 0.12	324.50 ± 106.31	5.60 ± 2.81	85.60 ± 34.57
治疗后	0.14 ± 0.05	319.46 ± 121.54	4.15 ± 1.49	71.72 ± 20.43
t 值	12.298	0.221	3.334	2.444
P 值	0.000	0.826	0.002	0.016

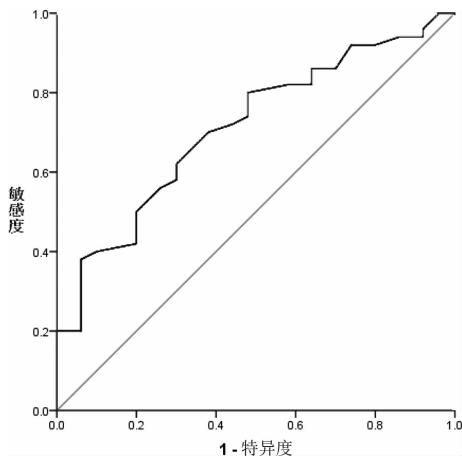


图 1 血清总 IgE 与 COPD 患者病情严重程度的 ROC 曲线图
 血清总 IgE 水平, 绘制 ROC 曲线图。其中血清总 IgE 的 ROC 曲线图显示曲线下面积为 0.712, P 值为 0.000, 最佳截断值为 255 U/L, 此时敏感性 80%, 特异性 52%。见图 1。

3 讨论

COPD 起病隐匿, 早期仅表现为慢性咳嗽, 容易被忽略, 等确诊时病情已较为严重, 气道的损伤不可逆转。其病因多不明确, 临床上有观点认为发病与气道的弹力纤维受到外界环境中的有害气体中颗粒物破坏而产生的一系列炎症反应有关系^[5], 慢性肺病患者的 FEV₁ 下降到 0.7 以下, 即应高度怀疑 COPD 诊断, 确诊后即需治疗, 以减轻 COPD 患者的临床症状, 减少 AECOPD 的发生频率和严重的程度, 延长患者的生存期。目前的观点认为, 呼吸道感染是引起

COPD 病情恶化的重要因素, 多数感染是由常见的细菌和病毒引起, 一些非典型病原体感染也可以加重病情^[6], 此外, EOS 计数升高也是诱发因素之一, 外周血 EOS 计数超过 0.34 × 10⁹/L 即是 COPD 高危因素^[7]。在临床治疗过程中发现, 同时具有支气管哮喘和 COPD 感染的患者更容易出现症状恶化。肺功能测定能够明确存在慢性气流受限, 但在区分具有固定性气流阻塞的哮喘、慢阻肺疾病方面则有一定局限性, 这类患者一般称为哮喘 - 慢阻肺重叠综合征 (ACOS)^[8], 因此, 在临床治疗过程中将此类患者区分出来, 并加以治疗, 可减轻患者的临床症状, 减少急性发作的频率和严重程度, 提高运动能力, 延长生存期。

本研究发现, 血常规检查中 WBC、NEUT、LY 及 PLT 在 COPD 稳定期与急性加重期的鉴别所起的作用并不明显, 这也与 COPD 患者的病程较长有关系, 大部分患者经过长期治疗, 免疫状态低下, 身体机能对于感染所产生的变化并不明确, 因此也导致血常规中这些项目的变化极为有限^[9], 但 NLR 和 PLR 是通过血常规检查的数值计算得来, 能够放大变化的程度, 更能准确的反应 COPD 患者的机体感染情况。且 NLR、PLR 可通过血常规检测快速获取, 具有较大临床应用前景^[10-11]。本研究发现, 急性加重组 NLR 和 PLR 的数值均高于稳定组, 说明 NLR 和 PLR 参与了 AECOPD 的炎症反应。在 COPD 炎症反应过程中, NLR 的变化是由于淋巴细胞凋亡增加及中性粒细胞凋亡减少, PLR 的增加则是由于炎症刺激后骨髓边缘池的产板巨释放引起 PLT 的增加, 因年龄和其他因素 NEUT 和 PLT 增加并不明显, 但 NLR 和 PLR 增加明显, 其升高水平与体内炎症反应程度相关, 数值变化和炎症反应的强度成正相关^[12-13]。经治疗后, 系统炎症反应下降, NLR、PLR 水平均明显下降, 相当于或略低于稳定期水平。NLR、PLR 与 hs-CRP 和 PCT 描述 COPD 患者疾病演变过程并不一致, 这应与患者长期慢性感染状态有关, 此外 COPD 患者常常合并有心功能及营养状态的变化, 这也对 hs-CRP 和 PCT 有影响, 因此单纯采用这两项作为患者的炎症指标并不准确。

EOS 是完全分化的细胞, 其来源主要是骨髓中

的间充质干细胞在 T 细胞来源的白细胞介素 (IL)-3、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF), 尤其是 IL-5 的作用下分化而来^[14]。EOS 还可产生大量的脂肪调节剂如血小板激活因子 (PAF)、白细胞三烯 C₄, 它们都会引起血管收缩、黏液分泌亢进, 引起 COPD 患者出现反复咳嗽咳痰的症状^[15], 且当外周血中 EOS 增多时, 还可引起机体多脏器的损伤, 肺脏就是其主要靶器官之一, 但并不能根据增多的水平来判断器官损伤的程度^[16]。本研究中, COPD 患者中急性加重期患者检查外周血 EOS 数量明显高于稳定期患者, 表明 AECOPD 患者肺部的损伤更为明显, 其临床症状相对较重, 经过治疗后的 AECOPD 患者其外周血 EOS 计数明显下降, 应该与在治疗过程中肾上腺皮质激素的应用有关, 激素可以在短时间内降低 EOS 的数量, 使 AECOPD 患者肺部症状迅速好转。

血清总 IgE 水平反应患者体内过敏状态, 是过敏性疾病发病不可或缺的一部分, 其产生是由于 CD4 分子结合主要组织相容性复合物 (MHC) 的蛋白质, 导致 Th2 细胞分泌大量 IL-4 和 IL-13, 促进浆细胞产生 IgE^[17-18]。研究表明, 血清总 IgE 与支气管哮喘的关系较为密切^[19], 支气管哮喘患者和 COPD 患者在临床上极易区分, 但患有 ACOS 的患者与 AECOPD 的患者不易区分。但在临床观念认为, 这两个疾病其实都是 COPD 的临床表现^[20], 因此在临床治疗过程中, 并未详细区分, 均按照 AECOPD 进行治疗。本研究中发现 AECOPD 患者的血清总 IgE 水平高于稳定期患者, 且其水平并没有在治疗过程中明显下降, 因此可以用血清总 IgE 水平判断 COPD 患者病情轻重。

综上所述, NLR 和 PLR 作为系统炎性指标, 在描述 COPD 患者机体炎症变化的状态具有简便、高效的作用, 与 EOS 和血清总 IgE 这两个过敏性指标联合, 能够准确的反映 COPD 患者病情的严重程度。

参考文献

[1] Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, et al. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study[J]. *Lancet*, 2011, 378(9795): 991-996.

[2] GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(9): 691.

[3] Santus P, Radovanovic D, Di Marco S, et al. Effect of indacaterol on lung deflation improves cardiac performance in hyperinflated COPD patients: an interventional, randomized, double-blind clinical trial [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 1917-1923.

[4] Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(5): 1900164.

[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 (2013 年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 1-10.

[6] Mohan A, Chandra S, Agarwal D, et al. Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: a systematic review[J]. *Respirology*, 2010, 15(3): 536.

[7] Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, et al. 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.

[8] Slats A, Taube C. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap: asthmatic chronic obstructive pulmonary disease or chronic obstructive asthma? [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2016, 10(1): 57.

[9] 陈约慧, 应芙蓉, 詹玲玲, 等. 系统性炎症指标及痰液细菌培养在慢性阻塞性肺疾病患者中的临床价值[J]. *中国卫生检验杂志*, 2018, 28(24): 2956-2959.

[10] 陈实, 李承红. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与血小板/淋巴细胞比值与慢性阻塞性肺疾病的相关性研究[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(15): 2239-2240, 2244.

[11] 李广生, 李月川. 血小板平均体积及中性粒细胞/淋巴细胞比率联合检测在老年 AECOPD 近期预后中的临床价值[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(6): 928-932.

[12] Sunbul M, Gerin F, Durmus E, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2014, 36(4): 217-221.

[13] 蒋玉洁, 罗维贵, 许建国, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值变化及其与全身炎症反应的关系[J]. *右江医学*, 2015, 43(3): 265-269.

[14] Ackerman SJ, Bochner BS. Mechanisms of eosinophilia in the pathogenesis of hypereosinophilic disorders[J]. *Immunol Allergy Clin N Am*, 2007, 27(3): 357-375.

[15] 石汉振, 庞鑫, 曾星, 等. 特异性皮炎患者血清总 IgE、过敏原特异性 IgE、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白检测的临床意义[J]. *检验医学*, 2008, 23(4): 391-393.

[16] Chen YY, Khoury P, Ware JM, et al. Marked and persistent eosinophilia in the absence of clinical manifestations[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(4): 1195-1202.

[17] Ku JM, Hong SH, Kim SR, et al. Anti-allergic effects of so-cheong-ryong-tang in ovalbumin-induced allergic rhinitis model [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273(1): 123-131.

[18] 陈广港. 调节性 T 细胞在支气管哮喘治疗中的动态变化分析 [J]. *河南医学研究*, 2015, 24(7): 126-127.

[19] Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(2): S73-S80.

[20] 邓玢玢, 周爱媛, 双庆翠, 等. 呼出气一氧化氮测定对支气管哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征的诊断价值[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(2): 98-101.