

- colitis and its associated cancer[J]. Inflamm Bowel Dis, 2019, 25 (10): 1595-1602.
- [3] Liu B, Piao X, Niu W, et al. Kuijieyuan decoction improved intestinal barrier injury of ulcerative colitis by affecting TLR4-dependent PI3K/AKT/NF- κ B oxidative and inflammatory signaling and gut microbiota[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 1036.
- [4] Somensi N, Rabelo TK, Guimarães AG, et al. Carvacrol suppresses LPS-induced pro-inflammatory activation in RAW 264.7 macrophages through ERK1/2 and NF- κ B pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 75: 105743.
- [5] Kang HH, Kim IK, Lee HI, et al. Chronic intermittent hypoxia induces liver fibrosis in mice with diet-induced obesity via TLR4/MyD88/MAPK/NF- κ B signaling pathways[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 490(2): 349-355.
- [6] Sehgal P, Colombel JF, Aboubakr A, et al. Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(12): 1597-1609.
- [7] Zhong C, Cheng X, Jia B, et al. Gancao Xiexin decoction combined with mesalazine in the treatment of ulcerative colitis: A protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(47): e23038.
- [8] 钟宇, 郑学宝, 叶华, 等. 芍药汤对溃疡性结肠炎大鼠 TLR4/NF- κ B 通路的影响[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(7): 1450-1456.
- [9] 王峰, 贺红娟, 李秀敏, 等. 基于中西医临床病症特点的结肠炎动物模型分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(4): 757-761.
- [10] Xue NN, He M, Li Y, et al. Periplaneta americana extract promotes intestinal mucosa repair of ulcerative colitis in rat[J]. Acta Cir Bras, 2020, 35(10): e202001002.
- [11] 卢林明, 付裕, 李先伟, 等. 白杨素调控 NF- κ B/Twist 1 信号通路抑制 II 型肺泡上皮细胞间质分化的机制研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(1): 146-154.
- [12] Allen A, Hutton DA, Pearson JP. The MUC2 gene product: a human intestinal mucin[J]. Int J Biochem Cell Biol, 1998, 30(7): 797.
- [13] Johansson ME, Gustafsson JK, Holmén-Larsson J, et al. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis[J]. Gut, 2014, 63(2): 281-291.
- [14] Wenzel UA, Magnusson MK, Anna R, et al. Spontaneous colitis in Muc2-deficient mice reflects clinical and cellular features of active ulcerative colitis[J]. Plos One, 2014, 9(6): e100217.
- [15] Yu S, Qian H. Deoxyschizandrin treats mice with ulcerative colitis possibly via the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(4): 3856-3863.
- [16] Na HG, Kim YD, Choi YS, et al. Diesel exhaust particles elevate MUC5AC and MUC5B expression via the TLR4-mediated activation of ERK1/2, p38 MAPK, and NF- κ B signaling pathways in human airway epithelial cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 512(1): 53-59.

(收稿日期: 2021-12-10)

D-二聚体、纤维蛋白原、C-反应蛋白联合检测在老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期的应用研究

生海燕 夏申宏 李勤

【摘要】 目的 探讨 D-二聚体(D-dimer)、纤维蛋白原(Fibrinogen, Fbg)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)联合应用在老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)患者中的价值。**方法** 以 2020 年 2 月—2021 年 10 月在本院呼吸与危重症医学学科诊治的符合研究纳入标准的 90 例老年慢性阻塞性肺疾病急性加重患者作为观察组,另选同期 30 例老年稳定期慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者作为对照组。以 D-二聚体、纤维蛋白原、C-反应蛋白为观察指标,比较两组间的差异性;三项观察指标与 AECOPD 间建立 logistic 回归模型,评估其在 AECOPD 中应用的意义;采用 ROC 曲线分析三项观察指标联合检测在老年 AECOPD 辅助诊断的价值。**结果** 观察组的 D-二聚体、纤维蛋白原、C-反应蛋白明显高于对照组($P < 0.05$);通过建立的 logistic 回归模型,验证了三项观察指标是 AECOPD 的预测因子(Hosmer-Lemeshow 检验 $P = 0.969 > 0.05$, 三项指标的系数对应的 $P < 0.05$);采用 ROC 曲线分析,三项观察指标联合检测的曲线下面积最大($AUC = 0.85$),三者联合检测在 AECOPD 辅助诊断中的价值较高,当老年患者的 D-dimer $> 0.63 \text{ mg/L}$ 、Fbg $> 4.66 \text{ g/L}$ 、CRP $> 27.8 \text{ mg/L}$ 时对 AECOPD 的联合预警效能最高。**结论** 联合检测 D-二聚体、纤维蛋白原和 C-反应蛋白有助于老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期的辅助诊断。

【关键词】 D-二聚体; 纤维蛋白原; C-反应蛋白; 老年; AECOPD

[中图分类号] R563.9 [文献标识码] A DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2022.08.002

Application of combined detection of D-dimer, Fibrinogen and C-reactive protein in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in the elderly Sheng Haiyan, Xia Shenhong, Li Qin. Department of respiratory and critical care medicine, the second affiliated hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, 233000, China.

Corresponding author: Sheng Haiyan, Email: 24371542@qq.com.

基金项目: 蚌埠医学院自然科学重点项目(BYKY2019147ZD)

作者单位: 233000 安徽蚌埠, 蚌埠医学院第二附属医院呼吸与危重症医学科

通信作者: 生海燕, Email: 24371542@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the application of combined detection of D-dimer, fibrinogen (Fbg), and C-reactive protein (CRP) in the senile acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** From February 2020 to October 2021, 90 elderly patients with AECOPD and 30 elderly patients with COPD those were admitted to department of respiratory and critical care medicine of the second affiliated hospital of Bengbu medical college were enrolled in this study as research objects. Elderly patients with AECOPD were set as the observation group and elderly patients with COPD were the control group. Collect the D-dimer, fibrinogen, and C-reactive protein of the research object as observation indicators to compare the differences between the groups. Establish a logistic regression model between the three observation indicators and AECOPD to evaluate the significance of its application in AECOPD. The ROC curve was used to analyze the value of the combined detection of the three observation indicators in assisting the diagnosis of AECOPD in the elderly. **Results** The levels of D-dimer, fibrinogen, and C-reactive protein of the observation group are higher than those of the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The established logistic regression model verified that the three observation indicators were the predictors of AECOPD (Hosmer-Lemeshow test $P = 0.969 > 0.05$, the coefficients of the three indicators correspond to $P < 0.05$). Analysis of the ROC curve found that the area under the curve of the combined detection of the three observation indicators was the largest (AUC=0.85), and the combined detection of the three indicators was more valuable in assisting the diagnosis of AECOPD. When the levels of D-dimer over 0.63mg/L, Fbg over 4.66g/L, and CRP over 27.8 mg/L, the combined detection of the three indicators has the highest early warning effect for elderly patients with AECOPD. **Conclusions** The combined detection of D-dimer, fibrinogen and C-reactive protein is helpful for the auxiliary diagnosis of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in the elderly.

【Keywords】 D-dimer; Fibrinogen; C-reactive protein; Elderly; Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是常见的慢性呼吸系统疾病,对我国人民的健康构成重大威胁。从近几年我国COPD的患病率调查来看,我国COPD发病率近十余年从8.2%增至13.7%,发病率急剧上升,且年轻人群所占比例亦高,死亡人数为该病相关全球死亡率的近三分之一^[1-2]。吸烟、环境、遗传、肺发育异常等是COPD的致病因素,老年人因其暴露于危险因素的积累,使其成为患COPD的主要人群。预计在今后40年中,其患病率仍将持续增加。COPD的患者由于各种原因引起额外治疗的呼吸道症状急性恶化为慢性阻塞性肺疾病急性加重^[3]。随着病程迁延,COPD患者慢性呼吸道症状持续存在,全身系统表现不断恶化,肺功能障碍进展,反复急性加重,加速病情恶化,并发肺心病、呼吸衰竭、严重威胁人群的健康及生命。D-二聚体和纤维蛋白原是常规凝血检测项目,C-反应蛋白是常用的感染观察指标,作为客观的临床常用的检测项目,三项检测指标具有即时、简便、经济的优势。临床中,老年的COPD患者占就诊及随访的COPD患者比例居多,且老年患者机体免疫力低下,合并症多,急性加重时极易出现并发症、发展为危重症,需要快速判断病情,给予及时有效的治疗。本研究旨在观察和分析老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者联合检测D-二聚体、纤维蛋白原和C-反应蛋白的意义,从而为其作为慢性阻塞性肺疾病急性加重期辅助诊断的生物学标志物提供一定的依据。现报道如下。

一、资料与方法

1.一般资料:选择2020年2月—2021年10月在本院呼吸与危重症医学科诊治的老年AECOPD患者及同期老年稳定期COPD患者共120例作为研究对象,将其中的90例老年AECOPD患者设为观察组,30例老年稳定期COPD患者设为对照组。观察组中男58例,女32例,平均年龄(77.63 ± 6.11)岁;对照组中男22例,女8例,平均年龄(76.17 ± 6.74)岁,两组在性别构成比及年龄上比较无显著差异($P > 0.05$)。纳入标准:(1)临床资料完整;(2)年龄 ≥ 65 岁;(3)观察对象符合COPD及AECOPD的诊断标准^[4]。排除标准:(1)合并恶性肿瘤及严重肝肾功能不全;(2)近2周行手术治疗或发生创伤;(3)近2周接受抗凝或抗血小板聚集治疗。本研究经过本院伦理委员会批准。

2.方法:所有研究对象签署知情同意书。观察组入院当天在治疗前即抽取静脉血,行D-二聚体、纤维蛋白原、C-反应蛋白、生化、血常规检测,采集动脉血行动脉血气分析,根据患者的病情行胸片或胸部CT等检查;对照组取静脉血进行D-二聚体、纤维蛋白原、C-反应蛋白、生化及血常规检测。

3.观察指标:研究对象的体温、脉率、血压、呼吸频率、生化指标中的谷丙转氨酶、肌酐、尿素氮、血白细胞数、中性粒细胞比值;观察组的基线D-二聚体、基线纤维蛋白原、基线C-反应蛋白、动脉血气及胸部影像学资料;对照组的C-反应蛋白、D-二聚体和

纤维蛋白原。

4.统计学处理:采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。样本资料均进行正态性检验,符合正态分布的两样本计数资料的比较应用 χ^2 检验;符合正态分布的两样本计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较用 t 检验,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示不符合正态分布的两样本计量资料,应用秩和检验行组间比较;建立回归模型,行二元 logistic 回归分

析;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估联合检测的意义;检验水准以 $P<0.05$ (双侧检验)表示差异具有统计学意义。

二、结果

1.两组一般资料比较:两组患者的男女比例及年龄等资料比较,差异均不具有统计学意义($P>0.05$);观察组的 D-dimer、Fbg、CRP 显著高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组 D-dimer、Fbg、CRP 水平比较

组别	男/女	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	D-dimer(mg/L)	Fbg(g/L)	CRP(mg/L)
对照组($n=30$)	22/8	76.17 $\pm$ 6.74	0.46(0.34,0.70)	3.15(2.40,4.35)	1.90(0.78,6.28)
观察组($n=90$)	58/32	77.63 $\pm$ 6.11	1.09(0.63,1.83)	5.00(3.78,5.75)	22.45(11.20,42.73)
$t/\chi^2/Z$ 值	0.80 [*]	1.11 [△]	-4.56 [#]	-4.79 [#]	-5.50 [#]
P 值	0.37	0.27	<0.05	<0.05	<0.05

注: * 为 χ^2 值, Δ 为 t 值, # 为 Z 值

2.相关变量与 AECOPD 的二元 logistic 回归分析:建立 AECOPD 与 D-dimer、Fbg、CRP 间的 logistic 回归模型,据单因素筛查三项观察指标在观察组与对照组间存在显著差异,然后进行二元 logistic 回归分析。Hosmer-Lemeshow 检验 $P=0.969>0.05$ 。所建立的模型拟合条件良好。通过建立的模型看到 D-dimer、Fbg、CRP 的系数对应的 $P<0.05$ 提示三项指标是 AECOPD 发生的预警指标。见表 2。

表 2 相关变量与 AECOPD 的二元 logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误	OR 值	95%CI	P 值
D-dimer	1.72	0.62	5.58	1.67-18.64	<0.05
Fbg	0.46	0.24	1.59	1.00-2.51	<0.05
CRP	0.04	0.02	1.04	1.00-1.08	<0.05

3.D-dimer、Fbg、CRP 预测 AECOPD 的 ROC 曲线分析:以二元 logistic 回归方程为基础,分别计算 D-dimer、Fbg、CRP 及三项指标联合的预测概率,绘制 ROC 曲线,可见三项指标联合检测的 AUC 最大,根据最大约登指数进一步分析当患者 D-dimer > 0.63 mg/L、Fbg > 4.66 g/L、CRP > 27.8 mg/L 时,对 AECOPD 发生的预警效能最高。见图 1、表 3。

表 3 D-dimer、Fbg、CRP 预测 AECOPD 的 ROC 曲线分析

变量	AUC	灵敏度	特异度	95% CI	P 值
D-dimer	0.78	62.2%	90.0%	0.69-0.86	<0.05
Fbg	0.79	74.4%	73.3%	0.70-0.88	<0.05
CRP	0.83	85.6%	80.0%	0.74-0.94	<0.05
三项联检	0.85	74.4%	90.0%	0.79-0.92	<0.05

讨论 COPD 是一种显著复杂的异质性疾病,有慢阻肺-哮喘混合型、频繁加重型等多种表型^[5]。除

了咳嗽、咳痰和活动后呼吸困难等呼吸系统症状外, COPD 还伴有抑郁、营养不良、肌肉萎缩和心血管疾病风险增加等全身表现^[6]。异常增高的活性氧、炎症反应、蛋白酶-蛋白酶抑制分子的失衡、自主神经系统紊乱是 COPD 的重要发病机制^[7-9]。

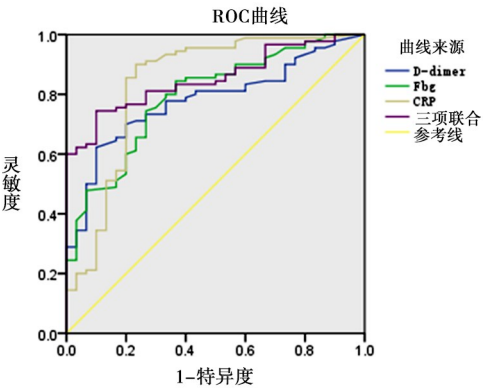


图 1 ROC 曲线

感染为慢阻肺急性加重的主要原因,高凝状态也可能与其发生相关。炎症反应损伤血管内皮细胞,释放炎症因子、组织因子,促高凝状态;COPD 系统性炎症也促进血小板活化,参与凝血及免疫调节系统^[10];COPD 患者尤其急性加重时易出现缺氧,二氧化碳潴留,低氧及高碳酸血症可致血管内皮细胞损伤,激活凝血系统,血管收缩因子、扩张因子失衡,血管阻力增加,促进血液高凝;此外,AECOPD 的老年人通常伴有肝肾功能受损,因此机体代谢清除凝血因子的能力下降,抗凝减弱。以上因素可能是 AECOPD 高凝状态的主要机制。因此炎症机制和异常凝血参与了慢性阻塞性肺疾病的发展和急性加重

期的发生^[11]。

D-二聚体是交联的纤维蛋白产物之一,是凝血、纤溶异常的重要指标,为排除性诊断血栓栓塞性疾病的重要参数,同时 D-二聚体也是个急性反应蛋白,与肿瘤、风湿免疫性疾病、感染性疾病的严重程度具有相关^[12]。有相关研究提示,D-二聚体作为 AECOPD 的病情及预后的预测指标也表现出了较好的相关作用^[13]。纤维蛋白原不仅作为凝血因子参与凝血过程,而且是急性炎症的一个指标。纤维蛋白原是很有前景的慢性阻塞性肺疾病生物标志物。在美国的一项具有全国代表性的队列研究中发现,较高的纤维蛋白原水平会增加 COPD 的死亡风险^[14]。纤维蛋白原以 COPD 恶化的标志物在急性加重期水平升高^[15-16]。C-反应蛋白是一种急性期反应蛋白,它在组织损伤或感染后数小时内合成迅速增加,参与对炎症的全身反应,以及免疫反应的一部分,是炎症的筛查、疾病活动的早期标志物。研究显示纤维蛋白原及 C-反应蛋白作为 COPD 稳定期生物标志物,其水平的升高与 COPD 急性加重发生率、住院率及病情严重程度相关,可以作为急性加重的预测因子^[17]。

至今尚无单一的指标获得认可为 AECOPD 的生物标志物。本研究以 D-二聚体、纤维蛋白原及 C-反应蛋白为观察指标,以老年的 AECOPD 患者及老年稳定期的 COPD 患者为观察对象,发现老年 AECOPD 患者的以上观察指标是显著高于老年稳定期 COPD 患者的,据二元 logistic 回归分析及 ROC 曲线观察 D-二聚体、纤维蛋白原及 C-反应蛋白对于辅助诊断 AECOPD 有积极意义且三者联合检测的效能更高。本研究结果进一步验证了在老年的 AECOPD 中 D-二聚体、纤维蛋白原及 C-反应蛋白增高,这与多数研究学者的结果一致,进一步观察三者联检表现出了对于辅助诊断 AECOPD 的积极意义。但本研究为单中心研究,因疫情防控管理的因素,纳入的稳定期 COPD 对象数量偏少,样本有限,在指标的界值上可能与相关的研究有所差异,且老年人易存在合并症等一些混杂因素。因此,需要进一步的详细研究来验证和探索相关机制。

参 考 文 献

- [1] Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1706-1717.
- [2] Yin P, Wang H, Vos T, et al. A subnational analysis of mortality and prevalence of COPD in China from 1990 to 2013: findings from the global burden of disease study 2013 [J]. *Chest*, 2016, 150(6): 1269-1280.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(3): 170-205.
- [4] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识 [J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(14): 1041-1057.
- [5] Mirza S, Benzo R. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: implications for care [J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(7): 1104-1112.
- [6] Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Eur Respir J*, 2003, 21(2): 347-360.
- [7] Baker JR, Donnelly LE, Barnes PJ. Senotherapy: a new horizon for COPD therapy [J]. *Chest*, 2020, 158(2): 562-570.
- [8] Routhier J, Pons S, Freidja ML, et al. An innate contribution of human nicotinic receptor polymorphisms to COPD-like lesions [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6384.
- [9] Brightling C, Greening N. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine [J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(2): 1900651.
- [10] Malerba M, Clini E, Malagola M, et al. Platelet activation as a novel mechanism of atherothrombotic risk in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Expert Rev Hematol*, 2013, 6(4): 475-483.
- [11] Wang Y, Sun N, Cheng Z, et al. Optimal time to use low molecular weight heparin on prethrombotic state of rat chronic obstructive pulmonary disease model [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(3): 518-521.
- [12] Elias NS, Jongh Ed, Vermeer HJ. D-dimer: how about it? [J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2019, 163: D3284.
- [13] 张胜睿, 杨栋梁, 匡智明, 等. 重症慢性阻塞性肺疾病急性发作期患者血清 D-二聚体、超敏 C 反应蛋白及降钙素原表达及其临床意义 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(5): 1084-1086.
- [14] Mannino DM, Valvi D, Mullerova H, et al. Fibrinogen, COPD and mortality in a nationally representative U. S. cohort [J]. *COPD*, 2012, 9(4): 359-366.
- [15] Polatli M, Cakir A, Cildag O, et al. Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2008, 26(2): 97-102.
- [16] Sin DD. Blood biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease: is there a life beyond plasma fibrinogen? [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2019, 23(9): 963-964.
- [17] Koutsokera A, Stolz D, Loukides S, et al. Systemic biomarkers in exacerbations of COPD: the evolving clinical challenge [J]. *Chest*, 2012, 141(2): 396-405.

(收稿日期: 2021-12-22)