

• 综 述 •

C 反应蛋白及其在肺部疾病中的研究进展

游 莉, 张福蓉, 廖 洪, 阮 麟 综述, 王友良 审校

(彭州市人民医院检验科, 四川彭州 611930)

关键词: C 反应蛋白质; 肺部疾病; 综述**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.06.028**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2014)06-0719-03

1930 年 Tillet 等^[1]发现在急性炎症患者中存在一种新蛋白,它能够和肺炎双球菌细胞壁的 C 多糖起沉淀反应,所以将其命名为 C 反应蛋白(CRP),之后随着对其研究的深入,发现其与很多疾病紧密相关,如炎症、心血管疾病、手术创伤、肿瘤等,提示其临床应用前景相当广阔。本文对 CRP 的分子结构、功能、检测方法及在肺部疾病中的研究现状做一综述。

1 CRP 的生物学特性

CRP 由 5 个完全相同的多肽链球形单体共价结合成盘状对称五面体,分子量约 118×10^3 ,沉降系数 6.5~7.5,等电点 5.5,不耐热,60℃ 30 min 即被破坏,半衰期 19 h^[2],主要由肝脏合成,少量的 CRP 也可以由淋巴细胞、神经细胞、上皮细胞等合成^[3]。研究证实,CRP 的水平与炎症的发生、发展密切相关,在其他疾病,如心血管疾病、肿瘤、创伤中也起着重要作用^[4]。

健康人血清中 CRP 浓度极低(0.068~8.2 mg/L),一旦 出现炎症、感染、创伤等,可在几小时内迅速增高,并于 1~3 d 达顶峰,此时浓度可达正常时的十倍、百倍甚至千倍,其上升幅度、速度、持续时间与患者的病情严重程度和组织损伤程度密切相关,且变化不受患者放疗及其他药物的影响。当病情缓解后,它又可迅速下降到正常范围。因此,CRP 比其他检查如白细胞和其他急性时相反应蛋白更灵敏可靠^[5]。

2 CRP 的测定方法

Tillet 在 1930 年首次建立了 CRP 的测定方法,该方法将肺炎球菌与患者血清在试管中混合,然后用肉眼观察是否出现凝集现象,凝集则判断患者存在感染。国内于 20 世纪 50 年代中期开展此试验,从有研究者首次建立的利用兔抗 CRP 血清的毛细管沉淀试验发展到单向免疫扩散法火箭电泳法、胶乳凝集试验,CRP 的实验室方法经历了不断的改革。

现在用于测定 CRP 的方法较多,既有定性也有定量的方法,常见的有胶乳凝集实验、免疫比浊法(如已实现自动化的散射、透射比浊法)、放射免疫测定法(RIA)、酶联免疫吸附试验(ELISA)及发光法,因免疫比浊法的快速、方便、灵敏特性而在临床得以广泛使用^[6]。但是常规的 CRP 测定方法检测下限为 10 mg/L,不能精确检测低水平(0.1~10 mg/L)的 CRP 变化,目前认为低水平的 CRP 变化与心血管疾病密切相关,当用高灵敏度的方法检测到低水平的 CRP 时称其为超敏 CRP(hsCRP)。以上方法中某些定量试验以其高灵敏度的特性使其对于 CRP 的检测低限可达到 0.06 mg/L,满足了对 hsCRP 测定的需求。最近已有床旁 CRP 测定仪,该仪器灵敏、特异、操作简便、可使用末梢血、小巧方便,5 min 可出结果。

3 CRP 与肺部疾病

3.1 CRP 与慢性阻塞性肺疾病(COPD) COPD 是目前世界

范围内四大致死性疾病之一^[7]。但是其发病机制目前未完全阐明,已知气道及全身炎症反应均与 COPD 的发病密切相关,多种炎症标志物共同参与了 COPD 的发生发展,CRP 作为急性时相反应蛋白的一种亦参与了 COPD 的发展。

Gan 等^[8]发现,COPD 患者具有全身的炎症反应,相比健康对照组,COPD 患者稳定期和急性加重期血清 CRP 水平均升高,CRP 是 COPD 全身炎症反应持续高水平的一个指标。

国内研究证实,COPD 急性期患者的 CRP 阳性率显著高于其他常规的指标(WBC、T、X 线胸片),因而 CRP 可作为早期诊断 COPD 急性加重期的良好实验室客观指标^[9-10]。另有报道,感染细菌的 COPD 急性期患者未使用抗菌药物时 CRP 的值最高,使用抗菌药物后,CRP 呈下降趋势,当使用抗菌药物 3 d 后,CRP 明显下降,但此刻 WBC、ESR、T 无明显改变,而患者出院前这四者均恢复正常,证明 CRP 能更加敏感地反映 COPD 患者在应用抗菌药物治疗过程中的效果^[10]。

Walter 等^[11]研究发现血清 CRP 每增高 1 个标准差浓度,第 1 秒用力呼气容积(FEV1)相应降低 46 mL,提示 COPD 患者 FEV1 与血 CRP 水平具有相关性。

Broekhuizen 等^[12]观察 102 例稳定期 COPD 患者后发现,CRP 升高患者的体质量指数、脂肪体积指数明显高于 CRP 正常的患者,且其 6 min 步行距离明显缩短,揭示 CRP 可作为反映稳定期 COPD 患者能量代谢和运动能力的指标。

Dahl^[13]认为,CRP 与 FEV1 占预计值百分比、动脉血氧分压、6 min 步行距离、疾病严重度分级和 BODE 评分等均显著相关,提示 CRP 可能在一定程度上反映疾病过程和严重程度,它可能是反应预后的良好指标。

3.2 CRP 与肺癌

肺癌是多种因素作用结果,与遗传、吸烟、药物等因素相关,目前还认为肺癌的恶性发展与患者体内多种高表达的促炎症细胞因子相关^[14]。CRP 作为经典的急性时相蛋白,在炎症反应时变化迅速且灵敏,近来研究证实 CRP 与肺癌的进展密切相关^[15]。

高晓来^[16]检测了 51 例围手术期的非小细胞肺癌(NSCLC)患者和 30 例健康人血清中的 hs-CRP 的水平后发现,肺癌患者血清 hs-CRP 的水平明显高于健康人,且术后患者的 hs-CRP 水平较术前明显降低,且其水平随着 TNM 分期而增高,这一结果与张挺丽^[17]的研究相似,均证实 hs-CRP 参与了 NSCLC 的发生、发展,且前者发现术后 7 d 复查 hs-CRP 对于手术效果的判断及提示肿瘤复发或者转移的情况具有重要意义。

有学者研究了 NSCLC 患者的生存状况,以 7.3 mg/L 为界线将患者分为术前高 CRP 组、术前低 CRP 组、术后高 CRP 组和术后低 CRP 组,提示术前低 CRP 组和术前高 CRP 组的 5

年生存率分别为 88.5% 和 67.6%。相应的术后低 CRP 组和术后高 CRP 组 5 年生存率分别为 80.0% 和 72.7%，提示术前和术后血清 CRP 高表达均为 NSCLC 患者预后的不利因素，术前高浓度 CRP 为 NSCLC 患者预后的独立危险因素^[18]。

3.3 CRP 与肺炎 CRP 作为一种经典的急性时相反应蛋白，对疾病无诊断特异性，但其浓度水平对于各种炎症和组织损伤有灵敏的反映。目前很多报道表明 CRP 与肺炎有着重要的联系。李艳红等^[19]研究发现老年社区获得性肺炎中，细菌性肺炎的 CRP 增高程度明显高于病毒性肺炎及支原体肺炎，细菌性肺炎低危组、中危组、高危组 CRP 表达水平进行性增高，提示其表达水平与病情严重程度关系密切。另有研究发现，儿科中亦存在支原体肺炎的 CRP 较正常组稍高，但细菌性肺炎增高最明显的现象，提示 CRP 可以作为二者鉴别的重要辅助指标^[20-21]。

沈向梅^[22]进一步研究 20 例支原体感染大叶性肺炎患儿治疗期间的 CRP 情况，结果显示治疗后 7 dCRP 水平较前明显降低，提示 CRP 可作为大叶性肺炎恢复情况的标志物。

另有学者研究了 40 例矽肺合并呼吸道感染患者治疗前后的 CRP 水平发现其阳性率 72.5%，显著高于 WBC、N 阳性率。且感染急性期 CRP 含量高于缓解期，推断 CRP 可作为病情严重程度和治疗效果的指标^[23]。

3.4 CRP 与肺结核 CRP 作为反应炎症活动性的指标被用在肺结核的价值目前看法不一^[24]。有学者认为 CRP 在诊断活动性肺结核的敏感性和特异性分别达到了 78.15% 和 70.59%^[25]，且 hs-CRP 在结核好转患者中治疗后水平远远低于治疗前水平^[26]，提示 CRP 对于活动性肺结核的诊断价值和对于结核患者疗效的评价价值。而有学者认为结核感染并不会导致血清 CRP 浓度的升高^[27]。

3.5 CRP 与肺栓塞 王宝林^[28]研究了正常组和急性肺血栓栓塞组的 CRP 水平后发现后者患者血浆 CRP 浓度与对照组比较明显升高，说明 CRP 与急性肺栓塞有一定诊断价值。辛国志等^[29]进一步观察 80 名急性肺血栓患者，将其分为血清 CRP ≥ 10 mg/L 的观察组和 CRP < 10 mg/L 的对照组，结果显示，CRP 水平越高则危险分层和预后情况越差，并且呼吸、心率、血压情况越差，发生心源性休克和心肌损伤的例数越多，说明血清 CRP 水平与肺栓塞的危险分层及预后情况密切相关。

3.6 CRP 与哮喘 有学者研究了 42 例急性加重期哮喘患者 CRP 及肺功能的变化后发现患者病情越重，血清 CRP 及 PaCO₂ 越高，FEV1%、FEV1/FVC 及 PaO₂ 越低，治疗后血清 CRP、WBC 及 PaCO₂ 均低于治疗前，FEV1%、FEV1/FVC 及 PaO₂ 均高于治疗前，提示支气管哮喘患者 CRP 水平与病情轻重及肺功能密切相关，检测其水平有助于评估哮喘病情轻重及控制情况^[30]。

4 结 语

从发现 C 反应蛋白到目前几十年的时间里，从分子生物学到蛋白组学，CRP 生物学特性的研究越发深入，从炎症疾病诊断到心血管疾病预测，CRP 临床意义的研究得以拓展，目前更有 CRP 与其他因子，如降钙素原、D-二聚体、脑钠肽等对于疾病的联合诊断及预后判断的临床研究，甚至发展到对 CRP 的水平进行全病程的动态监测。总之，CRP 与多种疾病密切相关，对它的逐步认识和临床应用的深入发展一定可以让其在医学中发挥更大的作用。

参考文献

[1] Tillet WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a

non-protein somatic fraction of the Pneumococcus[J]. J Exp Med, 1930, 52 (5): 561-571.

- [2] 李姜娥, 彭飞, 张绍良. 高敏 C-反应蛋白的实验室检测及其临床意义[J]. 实用医技杂志, 2008, 15, (31): 4393-4394.
- [3] Calabro P, Chang D, Willerson JT, et al. Release of Protein in response to inflammatory Cytokines by human adipocytes[J]. J Am Coll Cardio, 2005, 46(1): 1112-1113.
- [4] 简序, 王金和. C 反应蛋白的临床研究进展[J]. 国外医学临床生物: 化学与检验学分册, 2004, 25(5): 471-473.
- [5] 周宓, 潘柏申. C-反应蛋白在临床应用中的进展[J]. 国外医学临床生物化学与检验学分册, 2005, 26(1): F003.
- [6] 魏有仁. C-反应蛋白: 方法学与应用进展[J]. 当代医学, 2001, 7(10): 27-30.
- [7] Cote CG. Surrogates of mortality in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Med, 2006, 119(10): 54-62.
- [8] Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis[J]. Thorax, 2004, 59(7): 574-580.
- [9] 梁世廉. AECOPD 治疗前后 C 反应蛋白变化的临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2008, 13 (5): 562-563.
- [10] 陈济明, 李志莹, 刘红光, 等. C 反应蛋白检测在 COPD 急性加重期的诊断价值[J]. 中国热带医学, 2010, 10(8): 1008-1009.
- [11] Walter RE, Wilk JB, Larson MG, et al. Systemic inflammation and COPD: Framingham heart study[J]. Chest, 2008, 133: 19-25.
- [12] Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, et al. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD [J]. Thorax, 2006, 61(1): 17-22.
- [13] Dahl M. Biomarkers for chronic obstructive pulmonary disease: surfactant protein D and C-reactive protein[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177(11): 1177-1178.
- [14] Trichopoulos D, Psaltopoulou T, Orfanos P, et al. Plasma C-reactive protein and risk of cancer: A prospective study from Greece [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006, 15(1): 381-384.
- [15] Anti K, Neil E, Hormuzd A, et al. C-reactive protein and risk of lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(16): 2719-2726.
- [16] 高晓来. 超敏 C 反应蛋白在肺癌围手术期检测的临床研究[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(12): 1912-1913.
- [17] 张挺丽. 肺癌患者 C 反应蛋白水平测定的临床研究[J]. 中外医学研究, 2012, 10(10): 49.
- [18] 寇凯平, 吴威, 宁邵东, 等. 术前术后血清 C 反应蛋白检测对非小细胞肺癌患者远期预后的意义[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(13): 2385-2387.
- [19] 李艳红, 张霞, 郭秋野. C 反应蛋白联合降钙素原检测在老年社区获得性肺炎中应用 126 例临床观察[J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(17): 135-137.
- [20] 郭丽. 联合检测肺炎支原体抗体和超敏 C 反应蛋白对早期诊断小儿支原体肺炎感染的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(24): 3123-3124.
- [21] 孔丽清, 唱丽敏. 探讨 C 反应蛋白检测在儿童肺炎诊断中的临床意义[J]. 中国美容医学, 2012, 21(11): 109.
- [22] 沈向梅. 儿童大叶性肺炎中 C 反应蛋白变化与临床分析[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(8): 1261.
- [23] 林玲, 杨永珍, 罗雅莉. 矽肺合并呼吸道感染患者 C 反应蛋白检测的临床意义[J]. 中外医学研究, 2012, 10(24): 43.
- [24] Choi CM, Kang CI, Jeung WK, et al. Role of the C-reactive protein for the diagnosis of TB among military personnel in South Korea [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2007, 11(2): 233-236.

- [25] 袁保东,郑春兰,肖勇,等. 血沉及高敏 C 一反应蛋白判定肺结核病情活动的价值[J]. 武汉大学学报:医学版,2008,29(4):524-527.
- [26] 黄承乐. 血清超敏 C 反应蛋白检测在评价肺结核临床疗效中的价值[J]. 中国医药导报,2011,8,(26),100-101.
- [27] 张淑兰,温怀凯,陈向阳,等. 结核杆菌感染 C 一反应蛋白检测的临床意义[J]. 浙江预防医学,2010,22(6):12-13.
- [28] 王宝林. D-二聚体、脑钠肽、C 反应蛋白对肺栓塞的诊断价值[J].

中国医药指南,2011,9(32):20-21.

- [29] 辛国志,何碧玉,梁裕豪. 急性肺栓塞近期预后评估与血清 C 反应蛋白的相关性研究[J]. 中国医药指南,2012,10(36):187-188.
- [30] 赵静. C 反应蛋白和肺功能的测定在哮喘急性发作期中的临床意义[J]. 中国现代药物应用,2012,6(4):66-67.

(收稿日期:2013-12-11)

• 综 述 •

白三烯的研究进展与临床意义

严能兵¹综述,罗 鸿²审校

(湖北文理学院附属医院/襄阳市中心医院:1. 医学检验部;2. 耳鼻喉科,湖北襄阳 441021)

关键词:白三烯; 白三烯拮抗剂; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.06.029

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)06-0721-03

白三烯是一类具有高度生物活性的炎症介质,是从花生四烯酸脂氧代谢过程中得到的具有共轭三烯结构的二十碳不饱和酸,白三烯主要由炎症细胞合成,其受体广泛富含于炎症细胞颗粒和其他组织中,作为重要的炎症介质,在气道炎症中起着效应物质的作用,促进平滑肌痉挛和血管扩张。白三烯及白三烯受体拮抗剂的研究,对于免疫以及发炎、过敏的治疗都有重要意义。现将近年来国内外有关对白三烯的生物学特性、测定方法及白三烯与疾病的临床意义的研究进展综述如下。

1 白三烯的生物学特性

1.1 白三烯的分类及命名 白三烯是花生四烯酸经脂氧化酶等一系列催化反应途径生成,按取代基性质不同分为六类,因白三烯 C4 (LTC₄)、白三烯 D₄ (LTD₄)、白三烯 E₄ (LTE₄) 在 C-6 上均含有半胱氨酰基所以又被为半胱氨酰白三烯(Cys-LTs)。

1.2 白三烯的来源与合成 内源性的白三烯主要由炎症细胞合成。白三烯 B₄ (LTB₄) 主要由中性粒细胞产生; LTC₄ 由肥大细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞产生,而单核细胞、巨噬细胞通过脂氧代谢途径既产生 LTB₄ 又产生 LTC₄。在肝脏,库普弗细胞、肥大细胞和内皮细胞可产生白三烯,而且在肝内 LTC₄ 经 LTD₄ 代谢为 LTE₄。LTA₄ 为不稳定的环氧化物,它不仅作为细胞内中间代谢产物,还被内皮细胞、上皮细胞等细胞摄取,进一步合成 LTB₄ 或 LTC₄。

1.3 白三烯的生理特性 白三烯是一类具有高度生物活性的炎症介质,在体内含量虽微,但却具有很高的生理活性。LTB₄ 是重要的白细胞活化物质,刺激白细胞的趋化、聚集、释放氧自由基及溶酶体酶,可增加血管壁通透性,刺激支气管粘液分泌。LTC₄ 和 LTD₄ 能增高气道阻力和血管通透性,但对鼻痒和喷嚏的作用很小,诱发鼻溢的能力较组胺小。CysLTs 能改善与气道有关的神经通路的活性,显著增强平滑肌对血管的收缩反应。LTD₄ 能增强组胺诱生的支气管收缩,也是有利的刺激和神经肽诱生物。

1.4 白三烯的受体 受体是能发生特殊生物学效应的一类蛋白质,能特异识别细胞膜上或细胞内生物活性分子并与之结合。白三烯受体按靶细胞不同分 2 种:一是由 LTB₄ 激活的 BLT 受体,一是由 CysLTs 激活的 CysLTR 受体。BLT 受体包括 BLT1 和 BLT2 两种亚型。BLT1 受体是高亲和力受体,

在白细胞尤其是中性粒细胞、巨噬细胞和嗜酸性粒细胞上表达,其主要功能是参与白细胞尤其是中性粒细胞的化学趋化过程。BLT2 受体在白细胞、脾、肝、小肠有高水平表达,为低亲和力受体,目前认为 BLT2 受体的功能可能与 T 细胞免疫有关。CysLTR 受体在哮喘、心血管调节和神经内分泌调节等方面均具有重要的生物学功能。根据其对抗经典拮抗剂(如孟鲁斯特等)的敏感性不同可分为 CysLT1 受体和 CysLT2 受体,敏感者定义为 CysLT1 受体,不敏感者定义为 CysLT2 受体。CysLTs 参与哮喘发病过程的生物学活性主要通过 CysLT1 受体介导。CysLT1 受体主要表现在肺平滑肌细胞,肺间质巨噬细胞和脾脏,已经研究阐明其作用在气道炎症和哮喘的病因很多,另一方面,CysLT2 在心脏,大脑和肾上腺存在受体^[1]。

1.5 白三烯的代谢 白三烯在血中的半衰期很短,约几秒钟至 1 min,并很快从胆汁和尿中排出。LTB₄ 在体内主要通过羟基化、羧化及 β 氧化来灭活,仅有不到 1% 的降解产物排出体外。CysLTs 可以在细胞外经髓过氧化物酶作用形成硫氧化物,或被肝、肾细胞摄取后进行 W-氧化、W 末端 β 氧化作用来降解。LTE₄ 还可发生 N-乙酰化。肝细胞内的半胱氨酰依赖 ATP 的主动转运系统排泌到肝小管。

2 白三烯的测定

白三烯可在变态反应患者的血液、支气管肺泡灌洗液和尿液中测出。通常检测血清标本中 LTB₄、LTC₄ 水平, LTE₄ 可从尿液中测定。目前应用双抗体夹心酶联免疫分析法可测定标本中 LTB₄ 或 LTC₄ 水平。如测定 LTB₄ 的原理是血清中的 LTB₄ 与生物素化的抗 LTB₄ 单抗结合且生物素化的抗 LTB₄ 单抗上的生物素与酶标板上 Streptavidin 结合;加入辣根过氧化物酶标记的抗 LTB₄, 它将与 LTB₄ 结合而形成免疫复合物。加入 TMB 显色。LTB₄ 的浓度与 OD(450 nm) 成正比。测定 LTC₄ 的原理是用纯化的抗体包被微孔板,制成固相抗体,往包被单抗的微孔中依次加入 LTC₄、生物素化的抗人 LTC₄ 受体, HRP 标记的亲合素, 经过彻底洗涤后用底物显色, LTC₄ 在过氧化物酶的催化下转化成蓝色,并在酸的作用下转化成最终的黄色。颜色的深浅和样品中的 LTC₄ 呈正相关。用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度,计算样品浓度。尿 LTE₄ 测定采用竞争抑制法。尿 LTE₄ 测量是一个敏感的和非侵入性的方法,用尿 LTE₄ 浓度作为预测的易感性与白三