

· 诊疗技术 ·

炎症标志物的检测与研究及进展

中国医科大学第一临床学院检验科(110001) 尚红 陈昕

作者简介:尚红,医学博士,中国医科大学一院检验科主任、教授、博士生导师,中华医学会检验分会青年委员,辽宁省检验分会副主任委员。



1930年, Tillet 等人发现急性感染病人的血清能和肺炎双球菌细胞壁上的 C-多糖发生沉淀反应,后来经研究证实参与反应的是一种蛋白质, C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)。此后,

相继发现了十多种蛋白在感染急性期、组织损伤、局部缺血、恶性肿瘤以及其他疾病患者的血清中出现,随着组织结构和功能的恢复,这些蛋白在血清中的浓度也随之恢复正常,因此有学者将这一类蛋白称之为急性期蛋白。但由于方法学的局限性(操作繁琐、灵敏度低且为定性结果),这些急性期蛋白在临床中一直未能得到足够的重视和应用,大多数感染性疾病或组织损伤的诊断、疗效观察至今仍依赖于传统的白细胞计数与分类、血沉等检查项目。近年来,随着实验方法和仪器的进步,急性期蛋白(尤其是 CRP)与急性感染、组织损伤等之间的关系愈来愈受到关注。

1 急性期蛋白的定义及分类 所谓急性时相反应是指感染、创伤及某些疾病等急性应激状态时机体产生的类似血液生化反应,这一时相血中多种蛋白质浓度增加或减少,这类蛋白质统称为急性期蛋白(Acute phase protein, APP)。主要包括 CRP、血清淀粉样物质 A(SAA)、 α_1 酸性糖蛋白(AAG)、 α_1 抗胰蛋白酶(AAT)、铜蓝蛋白(CER)、结合珠蛋白(HP)、转铁蛋白(TRF)、纤维蛋白原、补体系统及纤维连接蛋白(Fn)等。APP 主要由肝细胞合成,但亦可部分由网状内皮系统、中性粒细胞及血管内皮细胞合成。在急性时相反应时 CRP、SAA、AAG、AAT、CER、HP 及纤维蛋白原等均升高,为正性 APP;而 TRF、Fn 及白蛋白等则下降,为负性 APP。CRP 在炎症初期即出现变化,约 6 小时后即可测出其升高,2~3 天内达到高峰,而其他 APP 在 12~14 小时内才升高,72~96 小时达到高峰,说明 CRP 是目前公认的比较令人满意的炎症标志物。

2 急性期蛋白在临床中的应用 组织炎症和坏死的全身反应特征是发热、白细胞增加、血沉加快和多种 APP 快速而非特异性增加。但许多非炎症因素可引起白细胞升高,如妊娠、激烈运动、中毒和急性出血等;而血沉也受与炎症无关因素的影响,如红细胞性质、血清

蛋白、脂质水平和年龄等。因此使白细胞计数和血沉作为组织炎症和坏死的指标的价值受到限制,而 APP 不受发热、血沉加快和白细胞增加等因素的影响,故测定 APP 对于判断组织炎症和坏死应更有意义。

2.1 在细菌或病毒感染鉴别诊断中的应用 国外研究结果表明⁽¹⁾,细菌性感染 CRP 浓度升高,超过 40mg/L 时基本确定有细菌性感染的存在,且与感染程度呈正相关,败血症时,CRP 浓度多在 148mg/L 以上,因此有学者称 CRP 是败血症的灵敏指标;而当病毒感染时,血清浓度变化不大,这是由于完整的机体细胞膜上缺乏暴露的磷脂蛋白质,不能触发 CRP 的产生和结合;相反,直接的创伤和多数细菌感染发生在细胞外,足以使两边细胞膜分离,借此暴露出胆碱磷酸分子和提供 CRP 的附着点,结果通过 IL-6 将信息传递给肝脏,刺激产生有活性的 CRP。但有极少数病毒如腺病毒、疱疹病毒除外(这些病毒感染时 CRP 明显升高),这是因为能广泛地破坏正常组织。Miwata⁽²⁾ 还发现,在儿童病毒感染急性期, SAA 即增高,恢复期降至正常。相反,在慢性病毒感染时 SAA 并不增高,提示 SAA 是病毒急性感染的标志物。在病毒感染急性期, SAA 与 CRP 在相当宽的范围内呈正相关,但 SAA 增加幅度明显高于 CRP,其最大浓度可达 900ug/ml,而 CRP 仅 100ug/ml,且约有一半以上患儿只有 SAA 增高,CRP 则正常(<5ug/ml)。因此,检测 SAA 和 CRP 的变化有助于细菌感染和病毒感染的鉴别诊断。

2.2 在创伤及外科手术中的应用 对 APP 进行动态测定,可指导创伤或外科手术后的抗感染合理用药⁽³⁾:创伤或外科手术,CRP 会升高,第二天即达到峰值,3~4 天后下降,若 5~7 天内未降到正常范围或者 3~4 天后仍继续升高应考虑合并感染。Fassbender⁽⁴⁾ 在检测 ICU 术后病人血浆 CRP 的浓度和 AAG 对刀豆素 A 的反应性时发现,术后并发感染的病人 CRP 浓度及 AAG 对刀豆素 A 的反应性均明显高于非感染病人,他提出以血浆 CRP 浓度作为术后并发感染的预测和辅助诊断指标,若以 130mg/L 为阈值,血浆 CRP 对术后感染的诊断敏感性为 85%,特异性为 83%,阳性预测值为 69%,阴性预测值为 97%;若以 2.5 作为 AAG 对刀豆素 A 的反应性指数对术后感染的诊断敏感性达 69%,特异性达 83%,阳性预测值为 45%,阴性预测值为 94%。

2.3 在恶性肿瘤中的应用 APP 异常增加与恶性肿

瘤组织坏死及对周围组织破坏有关。肿瘤切除、病情好转则下降,肿瘤复发、转移 APP 急剧升高。Fujikawa^[5]等人对大肠癌、肾肿瘤患者的血清 CRP 测定时发现:CRP 增高的肿瘤病人比 CRP 正常的病人存活率低,且易复发和转移。Barber^[6]等对进展期的胰癌进行研究亦得出相同的结论,同时还对胰癌病人的 CRP 和体重两项指标进行动态观察发现,当 CRP 出现加速上升、体重出现持续下降时常预示病人病情恶化。另外,国内学者^[7]通过对 150 例胃癌、大肠癌患者手术前后急性期蛋白 AAG、AAT 和 CRP 浓度的动态观察发现,胃癌和大肠癌患者术后血清 AAG、AAT 和 CRP 浓度比术前明显下降,尤以行根治手术者下降更为明显。在其中的 102 例行根治术后的随访结果显示,34 例术后复发者血清 AAG、AAT 和 CRP 浓度比 68 例术后未复发转移者明显升高。因此说,APP 是肿瘤患者生存率、手术疗效评价及手术治疗判断预后的一项有意义的指标。

2.4 在心血管疾病中的应用 CRP 在心血管的研究报道最多:它与心血管疾病如动脉粥样硬化、冠状动脉疾病及心肌梗塞的发生、发展和预后有着密切关系,认为它是一个被低估了的未被充分利用的指标,是心血管疾病的危险因素。血清 CRP 水平的升高是冠心病(CHD)发生的独立危险因素,高水平的 CRP 使卒中的危险性增加 2 倍,心肌梗死的危险性增加 3 倍,周围血管疾病的危险性增加 4 倍,而且血清 CRP 测定增加了总胆固醇和高密度脂蛋白预测冠状动脉意外发生危险性的价值,并独立于其它传统危险因素。血清 CRP 升高亦与 CHD 的发展相关,Haverkate^[8]等观察 2000 例心绞痛患者 CRP 水平,随访两年发现血清 CRP 增高的患者发生非致死性的心肌梗死或猝死的例数为血清 CRP 正常者的 1.81 倍。Ferreiros^[9]等研究了 194 例不稳定型心绞痛(UA)患者入院和出院时 CRP 测定分别与住院期间和 90 天预后之间的关系,结果发现,CRP 可提供一种独立的预后信息,对于那些临床症状稳定的患者来说,CRP 水平持续升高可能提示存在斑块持续不稳定和预后不良,而对于 UA 的患者则提示可能在斑块内有进行性炎症反应或有心肌坏死存在。

自从炎症过程参与动脉粥样硬化的观点提出以来,SAA 与 CHD 的关系已引起人们广泛关注。在冠状动脉和动脉粥样硬化斑块内的绝大多数内皮细胞、外膜巨噬细胞、某些平滑肌细胞,泡沫细胞及脂肪细胞中均发现了 SAA mRNA。最近研究发现,SAA 对心肌梗死、UA 或非 Q 波心梗的患者均具有预后判断价值。

2.5 在自身免疫性疾病中的应用 在活动性类风湿关节炎、活动性系统性红斑狼疮中,CRP 与疾病的发生、发展有很好的相关性,定量测定 CRP 可有效的判定疾病活动期(CRP 可轻度持续升高),并且可用于监测疾病的发展和疗效观察。

2.6 在内分泌疾病中的应用 对糖尿病患者进行动态测定 CRP 有助于监测和控制糖尿病感染、血管内皮

机能障碍等并发症的发生、发展。

2.7 在器官移植中的应用 急性时相反应是判断发生排斥反应的一项早期、灵敏的指标。虽然血清淀粉样蛋白 A(SAA)比 CRP 更敏感,但由于 SAA 的方法学复杂且不够及时而限制了其应用,手术后当 CRP 值从最初的峰值降到 20mg/L 以下又重新上升到 20mg/L 以上时,应考虑出现了肾移植的高危险排斥,需引起重视。

2.8 在妇产科学中的应用 CRP 不仅与人体生理机能相关(在分娩前 12~24h 升高,>20mg/L),而且也和绒毛膜羊膜炎的临床诊断有关(CRP 明显升高),这对于早期诊断绒毛膜羊膜炎来说,比其他任何的非特异性实验室指标或临床实验(如白细胞计数与分类、ESR、产妇的体温、胎儿的心音等)具有更大的敏感性。

综上所述,检测 APP(尤其 CRP)对许多疾病的诊断、辅助诊断、疗效观察及判断预后均有较好的临床意义,但绝不能停留在常规单次检测结果的低水平分析,要针对某类疾病,根据临床需要进行全病程的动态监测,将实验室数据及时转化为临床有用的信息。

参 考 文 献

1. Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE, et al. Cytomegalovirus in the pathogenesis of atherosclerosis: the role of inflammation as reflected by elevated C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(6):1738~1743.
2. Miwata H, Yamada T, Okada M, et al. Serum amyloid A protein in acute viral infections. *Arch Dis Child* 1993;68(2):210~214.
3. Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, et al. Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem* 2000;46(4):461~468.
4. Fassbender K, Pargger H, Muller W, et al. Interleukin-6 and acute-phase protein concentrations in surgical intensive care unit patients: diagnostic signs in nosocomial infection. *Crit Care Med* 1993;21(8):1175~1180.
5. Fujikawa K, Matsui Y, Oka H, et al. Serum C-reactive protein level and the impact of cytoreductive surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1999;162(6):1934~1937.
6. Barber MD, Ross JA, Fearon KC. Changes in nutritional, functional, and inflammatory markers in advanced pancreatic cancer. *Nutr Cancer* 1999;35(2):106~110.
7. 谭亮南,曾跃红,王新华等.胃、大肠癌手术前后血清急性时相蛋白水平变化的临床意义. *中国普通外科杂志* 1999;8(1):55~57.
8. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997;349:462~466.
9. Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizano R et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999;100:1958~1963.

(2003—02—20 收稿)



知网查重限时 7折 最高可优惠 120元

本科定稿，硕博定稿，查重结果与学校一致

立即检测

免费论文查重：<http://www.paperyy.com>

3亿免费文献下载：<http://www.ixueshu.com>

超值论文自动降重：http://www.paperyy.com/reduce_repetition

PPT免费模版下载：<http://ppt.ixueshu.com>

阅读此文的还阅读了：

- [1. 消退素与炎症的研究进展](#)
- [2. 炎症标志物抵抗素研究进展](#)
- [3. 新型炎症标志物在动脉粥样硬化中的研究进展](#)
- [4. SELDI-TOF-MS技术检测肿瘤蛋白标志物的研究进展](#)
- [5. 肝癌标志物的实验室检测进展](#)
- [6. 献血者HIV感染标志物检测方法的研究进展](#)
- [7. 膀胱肿瘤标志物检测方法的研究进展](#)
- [8. 肾癌分子标志物研究进展](#)
- [9. 肝移植术后感染的炎症标志物研究进展](#)
- [10. 自噬与炎症的关系研究进展](#)
- [11. 炎症性心脏标志物与冠心病关系的研究进展](#)
- [12. 炎症标志物的检测与研究及进展](#)
- [13. 急性肾损伤的早期检测标志物研究进展](#)
- [14. 肺癌相关肿瘤标志物检测的研究进展](#)
- [15. NLRP3炎症小体的研究进展](#)
- [16. 炎症活动的生物标志物巨噬细胞游走抑制因子的研究进展](#)
- [17. 妇科炎症的临床研究进展](#)
- [18. NLRP3炎症小体的研究进展](#)
- [19. 血清学标志物在炎症性肠病中的研究进展](#)
- [20. 肥胖相关炎症的研究进展](#)
- [21. 炎症标志物与冠心病的研究进展](#)
- [22. 脓毒症和肺炎的炎症生物标志物研究进展](#)
- [23. 炎症性肠病粪便标志物的研究进展](#)
- [24. 心血管风险标志物的检测及进展](#)
- [25. 心肌标志物的研究进展](#)

- [26. 心脏标志物的检测进展](#)
- [27. 脓毒症相关凝血-炎症生物标志物研究进展](#)
- [28. 炎症性肠病的血清标志物研究进展](#)
- [29. 炎症小体与肾脏炎症研究进展](#)
- [30. 炎症性心脏标志物与冠心病关系的研究进展](#)
- [31. 血液中感染性炎症标志物研究进展](#)
- [32. AECOPD患者炎症表型及炎性标志物研究进展](#)
- [33. 炎症标志物与肺癌关系的研究进展](#)
- [34. 肿瘤标志物检测技术的研究进展](#)
- [35. 中药抑制炎症标志物干预慢性心力衰竭的研究进展](#)
- [36. NLRP3炎症小体研究进展](#)
- [37. 炎症标志物与急性冠状动脉综合征的研究进展\(综述\)](#)
- [38. 心肌损伤标志物的急诊检测和miRNAs研究进展](#)
- [39. 炎症性肠病癌变研究进展](#)
- [40. 颅脑损伤的生化检测标志物研究进展](#)
- [41. 自噬与炎症的关系研究进展](#)
- [42. 肝移植术后感染的炎症标志物研究进展](#)
- [43. 女性飞行员心脏炎症标志物的检测](#)
- [44. 炎症活动的生物标志物巨噬细胞游走抑制因子的研究进展](#)
- [45. 冠状动脉易损斑块的炎症标志物的研究进展](#)
- [46. 心肺适能和炎症标志物的相关性及其机制的研究进展](#)
- [47. 几种常见炎症标志物与冠心病关系的研究进展](#)
- [48. 心肌损伤标志物的急诊检测和miRNA研究进展](#)
- [49. 冠心病炎症标志物的检测及其临床意义](#)
- [50. 胃癌标志物的研究进展](#)