

- [12]García -Espinoza B, Moro -Rodríguez E, Alvarez -Fernandez E. Genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in histological sections of cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical carcinoma in Madrid, Spain[J]. BMC Cancer, 2012, 12: 533.
- [13]Gastellague X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2012, 110(3):4-7.
- [14]Brun -Micaleff E, Coffy A, Rey V, et al. Cervical cancer screening by cytology and human papillomavirus testing during pregnancy in French women with poor adherence to regular cervical screening[J]. J Med Virol, 2014, 86(5):536-545.
- [15]王建六, 孙秀丽. 妊娠合并宫颈癌的诊断与处理[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2007, 23(10):749-751.

- [16]Vlahos G, Rodolakis A, Diakomanolis E, et al. Conservative management of cervical intraepithelial neoplasia (CIN (2-3)) in pregnant women [J]. Gynecol Obstet Invest, 2002, 54(2):78-81.
- [17]杜蓉, 陈志芳, 韩英, 等. 人乳头瘤病毒分型检测在不同年龄 CINII-III 患者 LEEP 治疗后随访的临床研究[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(3):226-229.
- [18]Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases [J]. Treatment Guidelines, 2006, 55: 62-66.
- [19]Boardman IA, Goldman DL, Cooper AS, et al. CIN in Pregnancy: antepartum and postpartum cytology and histology[J]. J Reprod Med, 2005(1), 50:13-18. 编辑/申磊

C 反应蛋白与感染性疾病的临床研究进展

孙岳枫

(天津市第二人民医院检验科, 天津市肝病研究所, 天津 300192)

摘要: 感染性疾病是各临床医师经常面临的问题, 其常见病病原体为病毒、细菌、支原体和真菌。C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是当机体出现炎症反应或受到各种损伤后由肝脏合成的一种急性时相反应蛋白, 其独特的生物学特性, 使其成为国内外公认的最敏感炎症指标之一。其不仅成为最有效和最通用的区别细菌与非细菌感染的炎症反应标记物, 也对抗生素疗效观察、小儿肺炎、组织创伤、及 HIV 疾病进展等具有重要的参考价值。本文检索国内外近期文献, 对 CRP 在感染性疾病中的临床应用进展进行综述。

关键词: C-反应蛋白; 细菌感染; 感染性疾病

Clinical Research Progress of C-reactive Protein and Infectious Diseases

SUN Yue-feng

(Tianjin Second People's Hospital, Tianjin Medical Research of Liver Disease, Tianjin 300192, China)

Abstract: Infectious disease is often faced with the problem of doctor, the common pathogens are virus, bacteria, mycoplasma and fungi. CRP is an acute phase reaction protein synthesized by the liver after inflammatory reactions or injuries. It is universally recognized as one of the most sensitive inflammatory indicators because of unique biological characteristics. CRP is not only the most effective inflammatory response marker identifying bacterial and non bacterial infection, but also has an important reference value on the observation of the effect of antibiotics, children pneumonia, tissue damage, and disease progression in HIV. In this paper, the progress of clinical application of CRP in infectious diseases is reviewed through searching the recent literatures.

Key words: C-reactive protein; Bacterial infection; Infectious diseases

感染性疾病是各临床医师经常面临的问题, 常见病病原体为病毒、细菌、支原体等。随着抗感染药物选择压力的增大, 临床上的感染性疾病变得愈发复杂和严重, 所以针对病原学的早期诊断非常重要。检验医学对病原微生物检测的金标准为检测到微生物的明确存在。随着检验技术的发展, 对大多数微生物的检测不再是难题。但针对病原微生物的检测大多费时费力, 实际情况是临床一线医师需要寻找到一种或多种简便而有效的实验室检测指标, 能对感染性疾病早期的鉴别诊断和治疗有所帮助。CRP 是当机体出现炎症反应或受到损伤后由肝脏合成的一种急性时相反应蛋白, 其独特的生物学特性, 成为了公认的最敏感炎症指标之一^[1]。本文检索国内外近期文献, 对 CRP 在感染性疾病中的临床应用进展综述如下。

1 CRP 的生物学特性

CRP 是一种非特异性的急性时相蛋白, 是分泌型蛋白质的一种, 于 1930 年由 Tillet 和 Francis 在一些急性大叶性肺炎患者的血清中发现, 在 Ca²⁺存在时与肺炎球菌细胞壁荚膜 C 多糖起沉淀反应, 所以称为 C-反应蛋白^[2]。CRP 由 5 个多肽链亚单位以非共价键结合而成, 分子量约 105500 道尔顿。CRP 耐热性较差, 在 65℃下 30min 即被破坏, 难溶于水, 不易被酶破坏及降解。

CRP 由白细胞介素-6、肿瘤坏死因子(TNF)等炎症因子刺激肝脏细胞合成, 能和细菌、真菌等体内的多糖物质结合, 结合后的复合物具有补体激活作用, 引发对侵入细胞的免疫调理作用和吞噬作用, 表现为炎症反应。当病原体轻度刺激或组织损伤时, 肝脏细胞合成迅速启动, 6h 内 CRP 浓度达到病理水平(≥8mg/L), 48~72h 内达到峰值, 直接反映早期炎症性坏死。CRP 的浓度和分泌水平不因进食和抗感染药物等改变^[3]。

2 CRP 生理变异

正常成人和儿童 CRP 血清浓度 <5mg/L, 新生儿血清 CRP ≤0.6mg/L, 出生后第 4d-1 个月的婴儿 CRP ≤1.6mg/L, 女性妊娠后期 CRP ≤47mg/L。正常成人和儿童炎症刺激时 CRP ≥8mg/L。中国人的 CRP 水平显著低于白种人, 未发现 CRP 与吸烟、饮酒、体育锻炼有关。另外, 李晓红^[4]调查高海拔地域居住的裕固族健康人群, CRP 生理指标明显高于国内参考区间以及本室参考范围; 健康人群 CRP 水平呈偏态分布, 男性中位数为 1.92mg/L, 女性为 2.97 mg/L, 女性高于男性差异具有显著性; 50 岁以上年龄组 CRP 水平明显高于其他年龄组, 差异有统计学意义。因此, 各实验室应根据不同区域、不同性别和年龄组人群、不同检测方法及不同标准品来源制定参考范围。

3 CRP 检测在感染性疾病中的应用

3.1 鉴别细菌与病毒、支原体感染 当机体被细菌感染时, 血清中 CRP 浓度明显上升, 升高的幅度同细菌感染的严重程度相符合; 当被病毒、支原体感染时, CRP 增高不明显, 血清浓度正常或轻度升高^[5]。作为诊断指标之一, 检测 CRP 可在感染早期可靠的判断是否为细菌感染, 以决定是否进行抗生素治疗, 从而有效的避免过度使用抗生素, 减少抗生素滥用导致的一系列问题^[6]。对于细菌感染与非细菌感染患者 CRP 检测水平出现显著差异的原因可能如下。大多细菌感染及直接创伤在细胞外进行, 细胞膜分离, 可为 CRP 提供附着点及磷脂蛋白质, 通过 IL-6 将信息传递至肝脏, 刺激肝脏产生 CRP, 活性较强。而大部分病毒、支原体感染, 因在细胞内进行病毒增殖, 而细胞膜完整, 缺乏暴露的磷脂蛋白质, 无法触发结合及产生 CRP。但在疱疹病毒及腺病毒感染的患者中, CRP 也显著升高, 与病毒感染严重, 对组织细胞破坏程度广泛, 触发产生 CRP 有关联。

3.2 抗生素疗效观察, 疗程监测 细菌感染早期, CRP 即显著升高, 提示给予抗生素治疗。随着感染被控制, CRP 很快下降, 1d 内可降至原有浓度的 50%。如果 CRP 浓度下降, 则说明治疗有效; 如果 CRP 浓度下降不明显, 说明可能存在抗生素耐药, 需要调整抗生素; 如降到正常范围内, 即开始停药。对疑有败血症的新生儿, 在 24-48h 内进行 CRP 动态监测, 可作为是否使用抗生素治疗的可靠依据^[7]。

3.3 在小儿感染性肺炎检测中的应用 肺炎是儿科的常见病, 常见病病原体为细菌、病毒及支原体, 其临床表现几乎没有特异性。早期正确区分常见的三种病原体对对症治疗及挽救患儿生命具有重要意义^[8]。由于病原体培养耗时长、阳性率低、成本高, 一些针对体液成分的检测对早期鉴别病原类型具有重要意义。常用白细胞计数及分类, 由于小儿免疫系统发育不完善, 机体反应性差, 即使存在细菌感染但白细胞计数正常, 此时需要 CRP 检测参与辅助诊断^[9]。

3.4 组织创伤术后感染 大面积组织严重损伤时, 如烧伤患者^[10], CRP 浓度显著升高, 如果没有并发症感染, 3d 后 CRP 浓度逐渐下降, 如期间并发感染, CRP 浓度又会升高, 所以可用 CRP 监测整个病程。CRP 显著升高, 可警示烧伤患者合并败血症, 应及时治疗。手术后 6h 内 CRP 浓度升高, 如果没有并发症时, CRP 应在 2-3d 后下降至正常, 如术后出现感染, 则 CRP 浓度长时间不下降。

3.5 HIV 疾病进展 研究表明^[11]HIV 感染者 CRP 水平比普通人群高, 但通常呈轻度升高, 这提示 HIV 感染可能只导致轻微的系统性炎症反应。Redd 等^[12]将 HIV 疾病分成三个组: 长期不进展、典型进展及快速进展型; 长期不进展型是指血清 HIV 阳转后存活 7 年以上且 CD4 细胞维持在 600 个/mm³ 以上, 典型进展型是指血清 HIV 阳转后存活 5 年以上但小于 9 年者, 快速进展型是指 HIV 阳转后 4 年内死亡者; 该研究发现典型进展型 HIV 感染者 CRP 随着疾病进展而明显升高, 而长期不进展者 CRP 则处于相对稳定水平; 处于快速进展期患者的 CRP 在血清 HIV 阳转后 1 年比长期不进展者高, 可见处在 HIV 疾病不同时期 CRP 水平有所不同。

综上所述, CRP 作为一种急性时相反应蛋白, 不仅是最有效和最通用的区别细菌与非细菌感染的炎症反应标记物, 也对抗生素疗效观察、小儿肺炎、组织创伤、及 HIV 疾病进展等具有重要参考价值。

参考文献:

- [1]王庸晋. 现代临床检验学[M]. 2 版. 北京: 人民军医出版社, 2007:123-126.
- [2]Szalai AJ, Agawal A, Greenhough TJ, et al. C reactive protein: Structural biology and host defence function[J]. Clin Chem Lab Med, 2006, 37:265-270.
- [3]王凡, 蒋红君. C 反应蛋白的检测与临床应用进展[J]. 检验医学与临床, 2001, 8(14):1761-1763.
- [4]鞠晓红, 方德洋, 马爱新, 等. C-反应蛋白水平在健康人群分布的性别和年龄差异[J]. 现代检验医学杂志, 2007, 22(3):63-64.
- [5]姚毅, 邓春晖, 张本全. C-反应蛋白水平在小儿急性呼吸道感染不同病原菌鉴别诊断的临床价值[J]. 四川医学, 2012, 7(33):1214-1215.
- [6]曾红儒. CRP 与 WBC 测定观察抗生素疗效[J]. 右江民族医学院学报, 2010, 32(6):927-928.
- [7]周文花, 潘晓香, 李霞. C 反应蛋白在感染性疾病诊断中的意义[J]. 中国实用医药, 2011, 6(18):118-119.
- [8]贺鹏飞. C 反应蛋白检测在小儿细菌性肺炎及支原体肺炎中的应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(11):2475-2477.
- [9]郭雨. 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.
- [10]滕东春, 张秋实. 感染性和非感染性烧伤患者血清 CRP 和 PCT 水平比较[J]. 山东医药, 2012, 52(4):90-91.
- [11]Lau B, Sharrett AR, Kingsley LA, et al. C-Reactive Protein is a Marker for Human Immunodeficiency Virus Disease Progression[J]. Arch Intern Med, 2006, 166: 64-70.
- [12]Redd AD, Eaton KP, Kong X, et al. C-reactive protein levels increase during HIV-1 disease progression in Rakai, Uganda, despite the absence of microbial translocation[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010, 54:556-559.