

缺血修饰白蛋白在慢性阻塞性肺疾病中的意义

宋卫珍^{1,2},姚欣^{1*},吴巧珍²,胡晓蕴²

¹南京医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科,江苏 南京 210029;²吴江区第一人民医院呼吸科,江苏 苏州 215200

[摘要] 目的:缺血修饰白蛋白(ischemia-modified albumin, IMA)是新近发现的氧化应激相关的炎症标志物,本研究探讨其在慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)中的血清水平。方法:回顾性分析114例健康对照组与156例COPD患者,其中包括45例稳定期、111例急性加重期(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)(53例不伴呼吸衰竭、58例伴有呼吸衰竭)中IMA、中性粒细胞淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、脉氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂)的水平。结果:①稳定期、急性加重期患者均较对照组血清IMA水平升高($P < 0.05$),且急性加重期患者较稳定期患者IMA水平明显升高($P < 0.05$);②伴呼吸衰竭的AECOPD患者血清IMA水平显著高于不伴呼吸衰竭患者($P < 0.05$);③COPD患者血清IMA与NLR及CRP水平均呈正相关($r=0.228, 0.385, P < 0.05$)。结论:IMA在COPD患者血清中水平明显升高,急性加重期时更加显著;血清IMA水平可能是反映COPD患者全身炎症效应的血清学指标之一。

[关键词] COPD;缺血修饰白蛋白;中性粒细胞淋巴细胞比值;C反应蛋白

[中图分类号] R563.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)12-1706-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20181209

Expression and significance of ischemia modified albumin in chronic obstructive pulmonary disease

Song Weizhen^{1,2}, Yao Xin^{1*}, Wu Qiaozhen², Hu Xiaoyun²

¹Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of NMU, Nanjing 210029;

²Department of Respiratory Medicine, the First People's Hospital of Wujiang District, Suzhou 215200, China

[Abstract] **Objective:** Serum ischemia-modified albumin (IMA) is a newly inflammatory marker associated with oxidative stress, and the levels of serum IMA in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients were researched in this study. **Methods:** A total of 156 patients were retrospectively enrolled in this study, including 45 patients with stable COPD and 111 patients with acute exacerbation of COPD (AECOPD), in which 53 patients without respiratory failure and 58 patients with respiratory failure. A total of 114 healthy participants were recruited to the control group. The levels of IMA, neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), C-reactive protein (CRP) and pulse oxygen saturation (SpO₂) were detected. **Results:** Compared with the control group, the levels of IMA in stable COPD group and AECOPD group were higher, especially in AECOPD patients ($P < 0.05$, respectively). The levels of IMA in AECOPD patients with respiratory failure were significantly higher than that in AECOPD patients without respiratory failure ($P < 0.05$). The levels of IMA show positive correlation with NLR and CRP in COPD patients ($r=0.228, 0.385$, all $P < 0.05$). **Conclusion:** Our study indicated that the levels of IMA in COPD patients were significantly higher than those in healthy participants, especially in patients with AECOPD. IMA may be a potential biomarker for evaluating the inflammatory response in COPD patients.

[Key words] chronic obstructive pulmonary disease; ischemia-modified albumin; neutrophil to lymphocyte ratio; C-reactive protein

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(12):1706-1710]

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmo-

nary disease, COPD)是一种可预防、可控制的慢性气道炎症性疾病。COPD病因可能是由于患者长期暴露于有毒颗粒或有害气体中而导致气道或肺泡出现异常的炎症反应^[1]。炎症及其相关氧化应激是

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81070025)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: yaoxin@njmu.edu.cn

COPD发病的重要机制^[2-3]。

近年来研究表明,缺血修饰白蛋白(ischemia-modified albumin, IMA)是一种能够体现氧化应激水平的重要生物标志物^[4-7]。当各种原因引起机体组织缺血、缺氧时产生许多无氧代谢产物,导致机体内产生较多自由基,后者可作用于白蛋白氨基末端,使得末端氨基酸缺失或者乙酰化,形成 IMA^[8]。早期研究表明, IMA 可以作为急性心肌缺血的重要生物标志物,在心源性缺血性疾病的早期诊断中有较好价值^[4]。近年来发现, IMA 作为氧化应激标志物,在有呼吸窘迫综合征的早产儿^[5]、新生儿败血症^[6]以及先兆子痫^[7]等疾病中明显增高。

基于 COPD 慢性气道炎症的全身效应,以及氧化应激在慢性气道炎症形成机制中的重要作用,2015年 Can 等^[9]发现稳定期 COPD 患者肺功能气流受限程度加重与血清 IMA 水平升高密切相关,对此本课题组进一步分别检测了健康对照组及稳定期 COPD 患者、COPD 急性加重期(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)患者中的血清 IMA 水平,并且进一步探讨伴/不伴呼吸衰竭的 AECOPD 患者血清 IMA 水平的差异,同时研究了 IMA 水平与中性粒细胞淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等 COPD 全身炎症指标的相关性。

1 对象和方法

1.1 对象

收集 2016 年 5 月—2018 年 6 月来吴江区第一人民医院呼吸科门诊及住院就诊的 156 例 COPD 患者,诊断符合 2017 版 COPD 诊治指南^[1](有咳嗽、咳痰、呼吸困难等临床症状,排除肺炎、支气管扩张、肺部肿瘤以及其他肺部疾病,吸入支气管舒张剂后 FEV₁/FVC<70%),其中包括 45 例稳定期(COPD 患者,3 个月内咳嗽、咳痰、气促等症状相对稳定或症状轻微,不需要额外添加治疗药物或者改变吸入药物剂量)、111 例 AECOPD 患者(53 例不伴呼衰、58 例伴有呼衰),排除合并心脏病、心功能不全、肝肾功能不全等疾病患者。以同时间段内在本院健康体检 114 例作为对照组。

1.2 方法

抽取静脉血 5 mL 于分离胶促凝管中静置 0.5 h 后,在低速冷冻离心机 3 000 r/min 离心 5 min。根据 IMA 试剂盒检测要求,在采样后 2 h 内完成血清 IMA 检测,并获得结果。

IMA 试剂盒(H430,中国美康生物科技股份有限公司),根据说明书在西门子 ADVIA2400 上用白蛋白-钴结合法对血标本进行检测。血细胞分析用染色液(上海希森美康医用电子有限公司),根据说明书在 Sysmex 血细胞分析仪上用 VCS 方法检测;CRP 测定试剂盒(CP8212,上海执诚生物科技有限公司),根据说明书在西门子 ADVIA2400 上使用免疫比浊法进行检测。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 17.0 统计软件对结果进行统计处理,数据均以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。两组间比较采用 *t* 检验,多组间采用单因素方差分析,多组间两两比较用 LSD-*t* 检验;采用 Pearson 相关性分析进行比较 IMA 与 NLR、CRP 之间的关系;多组间分类资料采用卡方检验。*P* ≤ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

对照组、稳定期 COPD 组及 AECOPD 组间年龄无统计学意义,3 组间血常规比较:白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞之间差异有统计学意义,但血小板等差异无统计学意义。

表 1 3 组临床资料及血常规相关指标比较情况

Table 1 Comparison of clinical data and related indexes of blood routine in three groups

临床特征	对照组 (n=114)	稳定期 COPD 组(n=45)	AECOPD 组 (n=111)
性别(男/女)	42/72	36/9 ^a	91/20 ^a
年龄(岁)	74.47±9.45	75.58±6.99	75.83±7.22
白细胞(10 ⁹ /L)	5.78±1.66	6.15±1.88	8.48±4.30 ^{ab}
中性粒细胞(10 ⁹ /L)	3.28±1.35	4.25±1.54	6.62±4.12 ^{ab}
淋巴细胞(10 ⁹ /L)	1.67±0.78	1.27±0.49 ^a	1.13±0.64 ^{ab}
红细胞(10 ¹² /L)	4.47±0.46	4.62±0.50	4.43±0.51 ^b
血红蛋白(g/L)	133.97±14.08	138.60±14.31	133.49±15.49
血小板(10 ⁹ /L)	190.62±64.30	183.53±45.15	185.95±61.0

与健康对照组比较,^a*P* < 0.05;与稳定期 COPD 组比较,^b*P* < 0.05。

2.2 3 组中 IMA、NLR、CRP、SpO₂ 比较情况

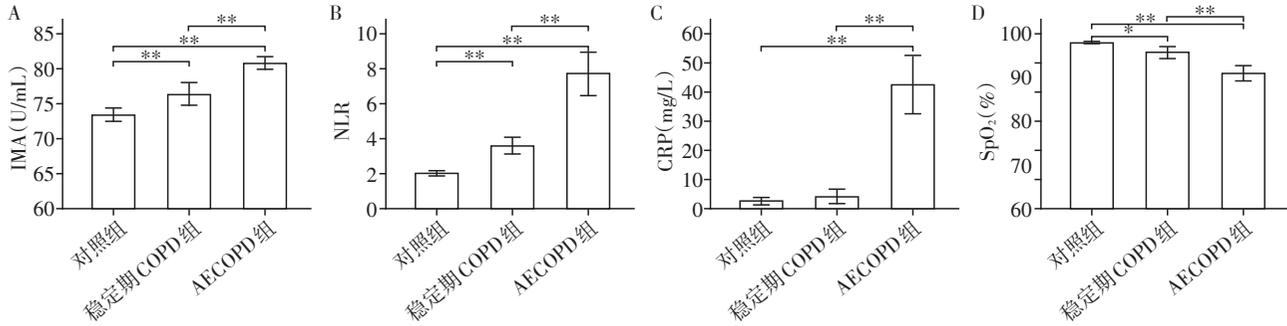
在对照组中 IMA 血清水平为(73.395 ± 5.340)U/mL,在稳定期 COPD 组中为(76.307 ± 5.327)U/mL,在 AECOPD 组中为(80.783 ± 4.715)U/mL,各组间 IMA 血清水平逐渐增高,且各组间差异均有统计学意义;NLR 3 组分别为 2.089 ± 0.745、3.673 ± 1.672、7.825 ± 6.711;CRP 3 组分别为(2.729 ± 7.149)mg/L、(4.249 ± 8.326)mg/L、(43.083 ± 53.974)mg/L;脉氧饱

和度 (pulse oxygen saturation, SpO₂) 3组分别为 (97.670 ± 1.142)%、(95.380 ± 4.524)%、(90.670 ± 9.040)% (图1)。

2.3 AECOPD伴/不伴呼吸衰竭二组间 IMA、NLR、CRP、SpO₂ 的比较

在 AECOPD 不伴呼吸衰竭患者中 IMA 血清水平为 (79.700 ± 4.608)U/mL, 在 AECOPD 伴呼吸衰竭

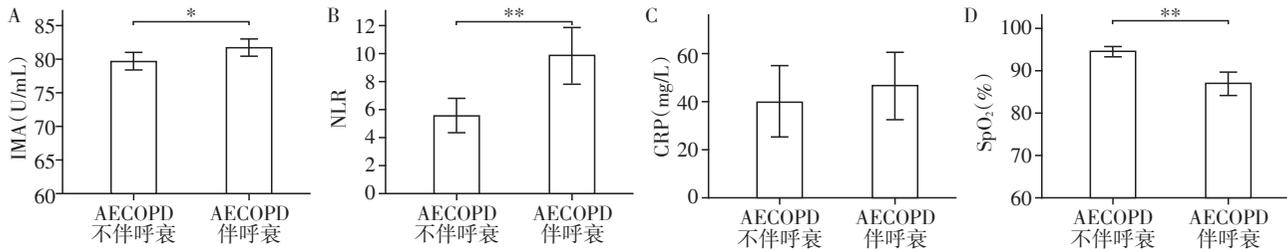
患者中 IMA 血清水平为 (81.772 ± 4.631)U/mL, 差异有统计学意义; NLR 在二组间分别为 5.578 ± 4.378、9.879 ± 7.775, 差异有统计学意义; CRP 在二组间分别为 (39.523 ± 55.135)mg/L、(46.393 ± 53.145)mg/L, 差异无统计学意义; SpO₂ 在二组间分别为 (94.620 ± 4.289)%、(87.050 ± 10.633)% , 差异有统计学意义 ($P < 0.01$, 图2)。



两组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图1 IMA、NLR、CRP、SpO₂在对照组、稳定期COPD组及AECOPD组中的比较

Figure 1 Comparison of IMA, NLR, CRP, SpO₂ in control group, stable COPD group and AECOPD group



两组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图2 IMA、NLR、CRP、SpO₂在2组AECOPD患者间的比较

Figure 2 Comparison of IMA, NLR, CRP and SpO₂ in two groups of AECOPD

2.4 COPD组 IMA 与 NLR、CRP 之间的关系

在 COPD 组中 IMA 与 NLR 成正相关 ($r=0.228$, $P < 0.01$); IMA 与 CRP 成正相关 ($r=0.385$, $P < 0.01$), 差异有统计学意义 (图3)。

3 讨论

COPD 作为一种常见病^[10], 目前认为 COPD 的实质是气道和肺组织的慢性非特异性炎症反应; 由于长期接触香烟、烟雾及有害颗粒等刺激, 体内炎症细胞 (包括中性粒细胞、肺泡巨噬细胞及 CD8⁺T 细胞等) 的氧化应激反应是 COPD 发病的核心机制之一。近来大量研究证实, COPD 气道炎症发生外溢可导致全身炎症状态。本研究结果表明, IMA 在稳定期 COPD 组患者水平明显增高、AECOPD 组水平进一步增高, 而伴呼吸衰 AECOPD 患者 IMA 水平最

高; 外周血 IMA 与 NLR、CRP 等炎症标志物水平也密切相关。

IMA 是组织在缺血缺氧时释放的产物, 如氧自由基, 使循环血液中部分人血清白蛋白的氨基末端结合位点发生改变 (末端氨基酸缺失或乙酰化), 与过渡金属 (如钴、铜、镍等) 结合力下降而形成^[8]。在本项研究中, 表1提示纳入研究的 COPD 患者以男性为主, 鉴于沈浩明等^[11]研究发现 IMA 与性别无相关性, 本研究对象中以男性为主并不影响本实验结果。

在 COPD 形成中, 慢性气道炎症及氧化应激是其重要机制。COPD 患者气道长期处于慢性炎症状态, 诱导相关炎症因子分泌, 进一步激活机体的炎症细胞如巨噬细胞、中性粒细胞等, 导致上述细胞的趋化和活化。其中, 中性粒细胞在 COPD 患者气道内聚集, 释放大量弹性蛋白酶并产生大量氧自由

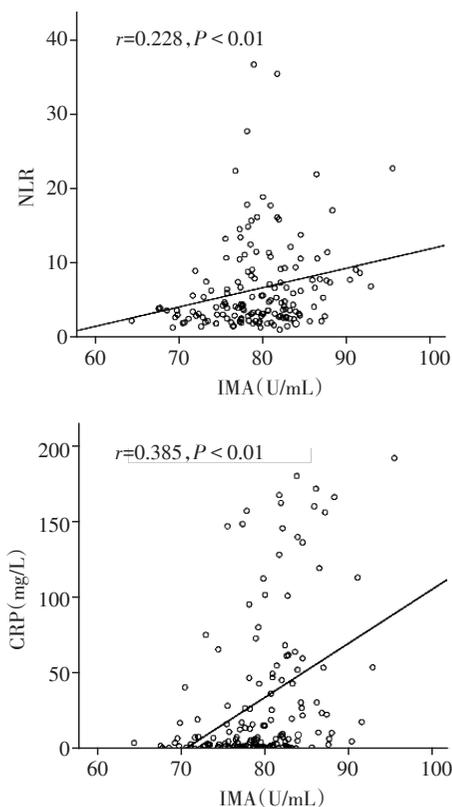


图3 IMA与NLR、CRP的相关性

Figure 3 Correlations between IMA and NLR, and between IMA and CRP

基等物质,加重了气道及肺实质炎症并导致全身炎症反应。上述氧自由基产生导致COPD患者外周血氧化应激水平明显增加^[12],可能进一步通过作用于白蛋白氨基末端,使得末端氨基酸缺失或者乙酰化,导致外周血IMA水平增加。Can等^[9]发现稳定期COPD患者肺功能气流受限程度加重与血清IMA水平升高密切相关,本研究稳定期COPD患者的结果,进一步印证了上述现象。

本研究发现AECOPD患者外周血IMA水平明显高于COPD患者,这主要是由于COPD患者急性加重时,局部气道炎症加剧,大量中性粒细胞及其他炎症细胞进一步趋化及活化,其释放氧自由基明显增加,后者可通过弥散作用从局部进入外周血;另一方面AECOPD患者外周血增加的活化中性粒细胞也是血清氧自由基增加的主要来源^[13]。当AECOPD伴有呼吸衰竭时,除了上述原因外,机体组织缺氧状态可进一步导致外周血中氧化应激水平增高,使血清IMA水平进一步增加。

多种因素可能会影响外周血IMA水平,包括白蛋白水平、感染等。本研究纳入患者血清白蛋白均在20~55 g/L区间之内,并对肺炎、支气管扩张等感

染患者进行了剔除,以尽量减少上述因素对结果的影响。此外,合并心血管疾病可能也是影响外周IMA水平因素之一,本研究尽管在排除标准中列入了合并心脏病、心功能不全、肝肾功能不全等病史患者,但没有对所有患者进行相关的冠脉CT以及运动平板等检查,研究对象中不排除少部分老年人潜在合并相关缺血性心脏病的可能。下一步开展对同一患者不同病情阶段外周血IMA水平的研究,将有助于进一步了解其作为生物标志物在COPD病情评估中的作用。

CRP与炎症细胞因子密切相关,是目前普遍使用的一项炎症标志物。机体炎症反应可刺激CRP分泌,而炎症反应、氧化应激是COPD发病过程中的重要机制,研究表明CRP是诊断COPD急性加重期的一项辅助血清学标志物^[14]。病毒和细菌感染是AECOPD最常见的原因,它刺激促炎和趋化因子(IL-6、IL-8等)的产生,进而导致中性粒细胞聚集引起炎症。NLR反应了体内中性粒细胞和淋巴细胞水平的平衡状态,是一种最常用的、廉价且容易检测的高度敏感的炎症指标,稳定期COPD组较对照组NLR明显增高^[15];AECOPD组受炎性刺激,外周循环血中性粒细胞升高,淋巴细胞相对减少,图1结果显示AECOPD组较稳定期COPD组及对照组中NLR水平明显增高,这与AECOPD组肺部炎症反应外溢致全身炎症反应增强有关。图2结果显示在伴/不伴呼衰AECOPD二组中,伴呼衰组较不伴呼衰组NLR差异有统计学意义,而对二组的比较中发现CRP组间差异无统计学意义,这可能因为COPD是一种高度异质性的疾病,临床发现CRP在COPD组中受各种生理因素影响,NLR整合了体内中性粒细胞与淋巴细胞二项指标,NLR受不同生理条件的影响较单一指标小,因而NLR较CRP等炎症指标更稳定、可靠。

国内外研究表明CRP、NLR在COPD中均与炎症反应相关,但因为COPD是一种高度异质性的疾病,具有多种表型,不同个体在病因、发病机制、临床表现、对治疗的反应及预后上有很大差别,希望将来有更多简便的方法用于评估COPD患者全身炎症状态。IMA作为氧化应激标志物,目前暂无IMA与NLR相关性的研究,图3发现IMA与NLR有弱相关性,为正相关;同时发现IMA与CRP有弱相关性,亦为正相关,IMA作为氧化应激标志物与COPD的炎症应激有关。

总之,本研究结果进一步发现IMA水平在AE-

COPD组中较稳定期COPD组有明显增高,且发现在伴呼衰AECOPD患者组比不伴呼衰AECOPD患者组明显增高,同时也发现IMA与CRP、NLR等炎症指标呈正相关。上述结果高度提示,IMA可能是一种新型血清炎症标志物用于评估COPD全身炎症程度。

[参考文献]

- [1] Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(5):557-582
- [2] Grady ST, Koutrakis P, Hart JE, et al. Indoor black carbon of outdoor origin and oxidative stress biomarkers in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Environ Int*, 2018, 115:188-195
- [3] 王晓月,葛爱,孙培莉,等.高良姜素对臭氧所致COPD气道炎症的影响[J].*南京医科大学学报(自然科学版)*, 2016, 36(6):700-704
- [4] Gurumurthy P, Borra SK, Yeruva RK, et al. Estimation of ischemia modified albumin (IMA) levels in patients with acute coronary syndrome[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2014, 29(3):367-371
- [5] Kahveci H, Tayman C, Laoğlu F, et al. Serum ischemia-modified albumin in preterm babies with respiratory distress syndrome[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2016, 31(1):38-42
- [6] Yerlikaya FH, Kurban S, Mehmetoglu I, et al. Serum ischemia - modified albumin levels at diagnosis and during treatment of late-onset neonatal sepsis[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 27(17):1723-1727
- [7] Vyakaranam S, Bhongir AV, Patlolla D, et al. Maternal serum ischemia modified albumin as a marker for hypertensive disorders of pregnancy: a pilot study[J]. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*, 2015, 4(3):611-616
- [8] Collinson PO, Gaze DC. Ischaemia-modified albumin: clinical utility and pitfalls in measurement[J]. *J Clin Pathol*, 2008, 61(9):1025-1028
- [9] Can U, Yerlikaya FH, Yosunkaya S. Role of oxidative stress and serum lipid levels in stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Chin Med Assoc*, 2015, 78(12):702-708
- [10] 陈佳娣,张雅文,陈良玉,等.运动指脉氧监测在稳定期慢性阻塞性肺疾病中管理价值探讨[J].*南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(10):1288-1292
- [11] 沈浩明,张卫华,吴白平.性别、年龄、白蛋白对缺血修饰性白蛋白测定结果的影响[J].*临床与病理杂志*, 2015, 38(8):1481-1486
- [12] Paliogiannis P, Fois AG, Sotgia S, et al. Circulating malondialdehyde concentrations in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Biomark Med*, 2018, 12(7):771-781
- [13] Vaitkus M, Lavinskiene S, Barkauskiene D, et al. Reactive oxygen species in peripheral blood and sputum neutrophils during bacterial and nonbacterial acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Inflammation*, 2013, 36(6):1485-1493
- [14] Corsonello A, Pedone C, Battaglia S, et al. C-reactive protein(CRP) and erythrocyte sedimentation rate(ESR) as inflammation markers in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease(COPD)[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2011, 53(2):190-195
- [15] Paliogiannis P, Fois AG, Sotgia S, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Clin Invest*, 2018, 48(8):e12984

[收稿日期] 2018-07-03