

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.19.015

血清 IMA 水平对 COPD 病情的评估

侯玉磊,毕小云,陈 特,邓小玲,张莉萍[△]
(重庆医科大学附属第一医院检验科,重庆 400016)

[摘要] **目的** 探讨血清缺血修饰清蛋白(IMA)在慢性阻塞性肺疾病(COPD)病情评估中的价值。**方法** 选取 2015 年 9 月至 2016 年 3 月在该院诊治的 COPD 患者 81 例纳入 COPD 组(急性加重期 50 例,稳定期 31 例),同时收集 30 例非 COPD 的志愿者作为对照组;测定两组血清 IMA 水平并进行比较,分析 COPD 患者血清 IMA 水平与血清肌红蛋白(MYO)、肌钙蛋白 T(TNT)、C 反应蛋白(CRP)水平及全血白细胞(WBC)计数的相关性,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析血清 IMA 水平在 COPD 的诊断价值。**结果** COPD 组血清 IMA 水平明显高于对照组[84.1(79.1,88.5)U/L vs. 73.1(70.2,75.1)U/L],急性加重期 COPD 患者血清 IMA 水平明显高于稳定期患者[85.5(82.3,89.4)U/L vs. 78.1(75.9,83.0)U/L],急性加重期和稳定期 COPD 患者血清 IMA 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。COPD 患者血清 IMA 水平与血清 MYO 水平呈明显正相关($r=0.554, P=0.00$);ROC 曲线表明,当取截断值为 76.55 U/mL 时,IMA 诊断 COPD 的灵敏度为 88.5%,特异度为 80.0%,ROC 曲线下面积为 0.88。**结论** 血清 IMA 水平在 COPD 病情评估方面有较好的临床价值,值得扩大样本进一步研究。

[关键词] 肺疾病,慢性阻塞性;缺血修饰清蛋白;诊断
[中图法分类号] R563.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2017)19-2642-02

Assessment of disease severity by serum IMA levels in patients with COPD

Hou Yulei, Bi Xiaoyun, Chen Te, Deng Xiaoling, Zhang Liping[△]

(Department of Clinical Laboratories, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of serum ischemia modified albumin (IMA) level in assessment of disease severity for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** A total of 81 cases of patients with COPD treated in our hospital from September 2015 to March 2016 were selected (COPD group), including 51 cases of patients with acute exacerbation of COPD and 30 cases of patients with stable of COPD. Meanwhile, 30 volunteers without COPD were collected as control group. Serum levels of IMA were detected and compared among different groups. Correlations between serum level of IMA and serum level of myoglobin (MYO), troponin T (TNT) and C reactive protein (CRP), and white blood cell (WBC) count were analyzed respectively. A receiver operating characteristic (ROC) curve was also plotted to investigate the diagnostic value of serum IMA level for diagnosing COPD. **Results** Serum level of IMA in the COPD group was higher than that in the control group [84.1(79.1, 88.5)U/L vs. 73.1(70.2, 75.1)U/L], serum level of IMA in patients with acute exacerbation of COPD was higher than that of patients with stable of COPD [85.5(82.3, 89.4)U/L vs. 78.1(75.9, 83.0)U/L], serum levels of IMA in patients with acute exacerbation and stable of COPD both were higher than that in the control group, there were statistically significant differences ($P<0.05$). The serum level of IMA was positively related with serum level of MYO in patients with COPD ($r=0.554, P=0.00$). ROC curve indicated when the cutoff value was set as 76.55 U/L, the sensitivity and specificity of serum level of IMA for diagnosing COPD was 88.5% and 80.0% respectively, and area under the ROC curve was 0.88. **Conclusion** Serum level of IMA could be a valuable indicator for clinically assessing disease severity of patients with COPD, which deserves further study through expanding samples size.

[Key words] pulmonary disease, chronic obstructive; ischemia modified albumin; diagnosis

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是以患者的呼吸道不完全可逆性气流受限为特征并伴随持续的异常氧化应激反应的肺部疾病^[1]。过度氧化应激是导致肺部非特异性炎症和临床症状加重的关键因素之一。目前临床上缺乏有效的 COPD 血清学诊断标志物。机体在缺血缺氧状态下,产生大量的活性氧(ROS),ROS 的异常聚积促使活性氮自由基(RNS)产生,在 RNS 的作用下,清蛋白氨基酸末端结构改变,与金属离子结合形成缺血修饰清蛋白(ischemia modified albumin, IMA)^[2]。已有文献报道在肝纤维化中,由

于异常的氧化应激反应,患者体内 IMA 水平显著升高^[3],而 ROS/RNS 在 COPD 的发生、发展中起着至关重要的作用^[4]。但 COPD 发生时 ROS/RNS 能否引起 IMA 变化,目前尚缺乏相关报道。本研究拟通过检测 COPD 患者血清 IMA 水平,探究其对 COPD 的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 9 月至 2016 年 3 月在本医院诊治的 COPD 患者 81 例纳入 COPD 组,诊断标准依据 2013 年《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[5],确定 COPD 急性加重期 50 例

(男 26 例,女 24 例),稳定期 31 例(男 16 例,女 15 例);年龄 42~80 岁,平均(50.4±5.7)岁。同时,选取 30 例非 COPD 志愿者(男 15 例,女 15 例)作为对照组,年龄 40~76 岁,平均(55.2±5.2)岁。

1.2 方法 采集 COPD 患者和对照组受试者空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 6 min 分离血清,采用日立 RL7600 全自动生化分析仪检测血清 IMA 水平。IMA 测定试剂盒(清蛋白-钴结合法)由宁波美康公司提供。同时采集 COPD 患者乙二胺四乙酸二甲(EDTA-K₂)抗凝血 2 mL,用作全血白细胞(WBC)计数。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析,试验数据不符合正态分布,采用中位数及四分位数间距[M(P₂₅,P₇₅)]表示,组间比较采用非参数秩和检验,相关性分析采用 Pearson 相关分析,通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IMA 对 COPD 的诊断价值。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 COPD 患者与对照组血清 IMA 水平比较 COPD 组患者血清 IMA 水平[84.1(79.1,88.5)U/L]高于对照组[73.1(70.2,75.1)U/L],差异有统计学意义(P=0.00),见图 1。急性加重期 COPD 患者 IMA 水平明显高于稳定期 COPD 患者[85.5(82.3,89.4)U/L vs. 78.1(75.9,83.0)U/L,P=0.001];进一步分析发现,急性加重期 COPD 患者血清 IMA 水平及稳定期 COPD 患者血清 IMA 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义(P=0.000、0.003),见图 2。

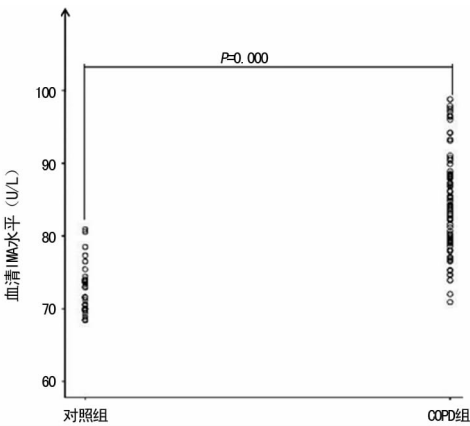


图 1 两组血清 IMA 水平比较

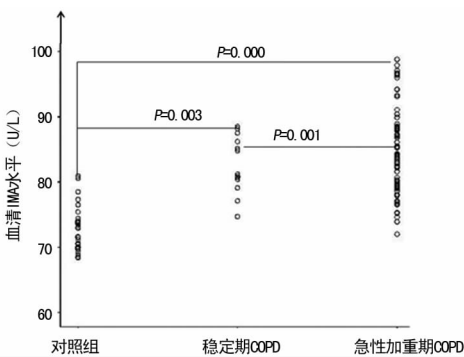


图 2 不同严重程度 COPD 患者与对照组血清 IMA 水平比较

2.2 血清 IMA 水平对 COPD 的诊断价值 ROC 曲线表明,

当取 76.55 U/mL 时,IMA 对 COPD 的诊断价值最大,灵敏度为 88.5%,特异度为 80.0%,ROC 曲线下面积为 0.88,见图 3。

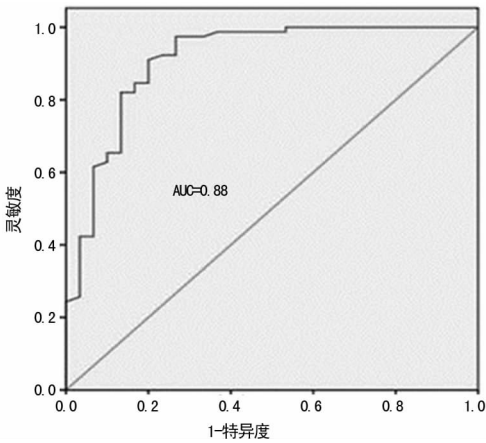


图 3 血清 IMA 水平对 COPD 诊断价值的 ROC 曲线分析

2.3 血清 IMA 水平与心肌损伤标志物和炎症指标的相关性 血清 IMA 水平与年龄、性别、吸烟史无明显相关性(P>0.05)。Pearson 相关分析显示,COPD 患者血清 IMA 水平与血清肌红蛋白(MYO)水平呈明显正相关(r=0.554,P=0.00),与全血 WBC 计数、血清 C 反应蛋白(CRP)水平、血清肌钙蛋白 T(TNT)水平无明显相关性(P=0.98、0.65、0.87)。

3 讨 论

COPD 是一种常见的呼吸道疾病,部分患者反复发作,治疗费用高,发病机制复杂。我国 COPD 的发病率约为 8.2%^[6],严重危害人民的身体健康。Ellidag 等^[7]发现,慢性缺血性心脏病患者血清 IMA 水平显著升高,并认为血清 IMA 是评估心肌细胞氧化应激状态的潜在标志物。氧化/抗氧化应激失衡是 COPD 发生、发展的关键因素之一^[4]。本研究证实,COPD 患者血清 IMA 水平明显高于对照组,并且与疾病发作状态相关。Turedi 等^[8]研究发现,肺栓塞患者血清 IMA 水平显著高于对照组。Hackett 等^[9]研究发现,COPD 患者肺组织被氧化的清蛋白水平显著高于肺功能正常的患者肺组织。这些研究结果均证实肺部供氧不足时,IMA 水平升高,均支持笔者的推断,即 IMA 可能是反映 COPD 氧化应激能力的潜在标志物。

通过相关性分析发现,COPD 患者血清 IMA 水平与血清 TNT 水平无明显相关性。TNT 作为急性心肌梗死的诊断指标在临床上被广泛应用^[10],COPD 与心肌梗死发作时,均伴有呼吸急促的症状,血清 IMA 与 TNT 不相关,说明其在一定程度上能够区分 COPD 和急性心肌梗死。本研究还发现,COPD 患者血清 IMA 水平与 MYO 水平明显相关,笔者认为这可能与 COPD 发作时用力咳嗽,导致肺部组织损伤,MYO 释放入血有关。Zhang 等^[11]也观察到 COPD 患者血清 MYO 水平显著高于对照组。

本研究结果显示,血清 IMA 水平与全血 WBC 计数、血清 CRP 水平无明显相关性,提示 IMA 可以区分 COPD 和肺部感染(炎症)。此外,本研究通过绘制 ROC 曲线分析血清 IMA 水平对 COPD 的诊断价值,其灵敏度和特异度较好,为临床上 COPD 的血清学诊断提供了潜在的实验室指标。

综上所述,本研究初步证实了血清 IMA 水平检测在 COPD 的临床应用价值,对 COPD 的临床诊(下转第 2648 页)

- cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma; the V-325 study group[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(22): 3205-3209.
- [7] Ajani JA. Optimizing docetaxel chemotherapy in patients with cancer of the gastric and gastroesophageal junction: evolution of the docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil regimen[J]. *Cancer*, 2008, 113(5): 945-955.
- [8] Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer—a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(15): 2306-2314.
- [9] 谢瑞莲, 王茂源, 施华球, 等. 改良 DCF 和 FOLFOX4 方案治疗晚期胃癌的临床对比研究[J]. *吉林医学*, 2013, 34(14): 2686-2688.
- [10] Kim YS, Sym SJ, Park SH, et al. A randomized phase II study of weekly docetaxel/cisplatin versus weekly docetaxel/oxaliplatin as first-line therapy for patients with advanced gastric cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(1): 163-169.
- [11] Montagnani F, Turrisi G, Marinozzi C, et al. Effectiveness and safety of oxaliplatin compared to cisplatin for advanced, unresectable gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(1): 50-55.
- [12] Terazawa T, Iwasa S, Takashima A, et al. Impact of adding cisplatin to S-1 in elderly patients with advanced gastric cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(12): 2111-2116.
- [13] 杨林, 宋岩, 秦琼, 等. 替吉奥联合奥沙利铂一线治疗晚期胃癌的疗效和安全性[J]. *肿瘤防治研究*, 2013, 40(7): 688-692.
- [14] Hwang J, Cho SH, Shim HJ, et al. Phase II study of paclitaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer[J]. *J Korean Med Sci*, 2008, 23(4): 586-591.
- [15] Kang GH, Kim GS, Lee HR, et al. Phase II trial of paclitaxel, 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin in patients with metastatic or recurrent gastric cancer [J]. *Cancer Res Treat*, 2008, 40(3): 106-110.
- [16] 陈奕贵, 杨建伟, 蔡雄超. 改良 DCF 方案治疗 27 例晚期胃癌的临床观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2010, 15(1): 55-59.

(收稿日期: 2016-11-18 修回日期: 2017-02-06)

(上接第 2643 页)

断和严重程度的评估具有一定的指导意义。

参考文献

- [1] Fabbri LM, Hurd SS. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD[J]. *Eur Respir J*, 2003, 22(1): 1-2.
- [2] Sbarouni E, Georgidou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes: review and clinical implications [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(2): 177-184.
- [3] Zuwała-Jagiełło J, Warwas M, Pazgan-Simon M. Ischemia-modified albumin (IMA) is increased in patients with chronic hepatitis C infection and related to markers of oxidative stress and inflammation [J]. *Acta-Biochim Pol*, 2012, 59(4): 661-667.
- [4] Pandey R, Singh M, Singhal U, et al. Oxidative/nitrosative stress and the pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Clin Diagn Res*, 2013, 7(3): 580-588.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 255-264.
- [6] Kurmi OP, Li L, Wang J, et al. COPD and its association with smoking in the Mainland China: a cross-sectional analysis of 0.5 million men and women from ten diverse areas[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 655-665.
- [7] Ellidag HY, Eren E, Yilmaz N, et al. Oxidative stress and ischemia-modified albumin in chronic ischemia heart failure[J]. *Redox Rep*, 2014, 19(3): 118-123.
- [8] Turedi S, Gunduz A, Mentese A, et al. The value of ischemia-modified albumin compared with d-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism[J]. *Respir Res*, 2008, 9: 49.
- [9] Hackett TL, Scarci M, Zheng L, et al. Oxidative modification of albumin in the parenchymal lung tissue of current smokers with chronic pulmonary disease[J]. *Respire Res*, 2010, 11: 180.
- [10] Ohman EM. Redefining the gold standard of myocardial infarction using tropoin T[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(1): 429-430.
- [11] Zhang LX, Ye J, Chen YB, et al. The effect of CD33 expression on inflammatory response in chronic obstructive disease[J]. *Immunol Invest*, 2013, 42(8): 701-710.

(收稿日期: 2017-02-11 修回日期: 2017-04-16)