

慢性阻塞性肺疾病抗心磷脂抗体水平分析^{*}

程贵莲^{1,3},熊 银^{1,3},张 念²,崔天盆^{3△}(1. 湖北中医药大学检验学院,武汉 430065;湖北省武汉市第一医院;2. 呼吸科;3. 检验科,武汉 430022)

【摘要】 目的 探讨抗心磷脂抗体(ACA)与慢性阻塞性肺疾病(COPD)的关系。**方法** 采用 ELISA 法检测了 103 例 COPD 患者与 72 例健康对照者血清中的 ACA IgG/A/M,将 COPD 组 103 例分成 ACA 阳性和阴性两组,分析 ACA 与患者性别、年龄、体质量指数(BMI)和肺功能指标之间的关系。**结果** 从定性角度,在 COPD 组和健康对照组中,ACA 的阳性率分别为 16.5% (17/103)和 4.2% (3/72),两者之间差异有统计学意义($P<0.05$);在 COPD 的“慢性阻塞性肺疾病全球倡议”(GOLD)分期中,从 GOLD I 到 GOLD IV,ACA 的阳性率依次为 66.7%、18.5%、13.9%、3.2%,逐渐降低。从定量角度,COPD 组 ACA 浓度为 (4.4 ± 0.7) RU/mL,高于健康对照组的 (2.6 ± 0.4) RU/mL,差异有统计学意义($P<0.05$);其中,从 GOLD I 到 GOLD IV,ACA 浓度依次为 (10.9 ± 2.6) 、 (3.9 ± 1.0) 、 (4.8 ± 1.4) 、 (2.5 ± 0.6) RU/mL。ACA 阳性的 COPD 患者主要集中在 GOLD I,GOLD I 的 ACA 阳性率和浓度远高于其他各期。其中,ACA 阳性与阴性 COPD 患者的性别、年龄和 BMI 等比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** ACA 与 COPD 的 GOLD 分期有关联,主要出现在疾病早期。ACA 可能是诊断早期 COPD 的新型标志物,并在 COPD 的发病机制中起到一定作用。

【关键词】 抗心磷脂抗体; 慢性阻塞性肺疾病; 慢性阻塞性肺疾病全球倡议

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.05.001 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)05-0577-03

Analysis on serum anticardiolipin antibody level in chronic obstructive pulmonary diseases^{*} CHENG Gui-lian^{1,3}, XIONG Yin^{1,3},ZHANG Nian²,CUI Tian-pen^{3△}(1. School of Laboratory Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430065, China;2. Department of Respiratory Medicine;3. Department of Clinical Laboratory, Wuhan Municipal No. 1 Hospital, Wuhan, Hubei 430022, China)

【Abstract】 Objective To investigate the relation between anticardiolipin antibody (ACA) with chronic obstructive pulmonary diseases (COPD). **Methods** The ELISA method was adopted to detect the serum ACA IgG/A/M levels in 103 cases of COPD and 72 healthy controls. The COPD group was subdivided into the ACA positive subgroup and ACA negative subgroup. The relation between the gender, age and body mass index (BMI) with the lung function indexes was compared between the ACA positive and negative patients. **Results** In the qualitative angle, ACA positive rates in the COPD group and the healthy control group were 16.5% (17/103) and 4.2% (3/72) respectively, showing the statistical difference between them ($P<0.05$), in the staging by the Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD), the ACA positive rates in the stage I—IV were in turn 66.7%, 18.5%, 13.9% and 3.2%, which were gradually declined. In the quantitation angle, the ACA concentration in the ACA group was (4.4 ± 0.7) RU/mL, which was much higher than (2.6 ± 0.4) RU/mL in the healthy control group ($P<0.05$); which in the GOLD stage I—IV were (10.9 ± 2.6) , (3.9 ± 1.0) , (4.8 ± 1.4) , (2.5 ± 0.6) RU/mL respectively. The COPD patients with ACA positive were mainly concentrated at the GOLD stage I, the ACA positive rate and concentration at the GOLD stage I were much higher than those in the other GOLD stages. The ACA positive had no obvious association with the gender, age and BMI in the COPD patients ($P>0.05$). **Conclusion** ACA has an association with the GOLD stage in COPD and mainly appears at the early stage of the disease. ACA may be used as a novel marker in the early diagnosis of COPD and may play certain role in the pathogenesis of COPD.

【Key words】 anticardiolipin antibody; chronic obstructive pulmonary diseases; global initiative for chronic obstructive lung disease

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种具有气流受限特征的与肺部对香烟烟雾等有害气体或有害颗粒的异常炎性反应有关可以预防和治疗的疾病,气流受限不完全可逆,呈进行性发展,除炎性反应外,氧化与抗氧化失衡、蛋白酶和抗蛋白酶失

^{*} 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81170035);湖北省自然科学基金项目(2010CDB08903)。

作者简介:程贵莲,女,在读硕士,主要从事临床检验诊断学方面的研究。△ 通讯作者,E-mail:tianpencui@126.com。

衡等经典学说都被认为是 COPD 公认的发病机制,但近年来,有许多研究报道显示自身免疫反应也是 COPD 发病的机制之一,并且检测到了 COPD 相关的一些自身抗体^[1]。其中,抗心磷脂抗体(ACA)是一种以血小板和内皮细胞膜上带负电荷的心磷脂作为靶抗原的自身抗体,常见于系统性红斑狼疮及其他自身免疫性疾病。Packard 等^[2]用自身抗原阵列试验初步筛查了 COPD 患者血清中的 ACA,发现 COPD 患者血清中的 ACA 滴度远高于健康对照组,但是 COPD 例数太少,并且未对 COPD 患者进行分期和临床分析,因此本文将进一步探讨 ACA 在 COPD 不同分期中的分布及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 6 月至 2015 年 3 月武汉市第一医院呼吸科门诊及住院的 COPD 患者 103 例,诊断符合中华医学会呼吸病分会慢性阻塞性肺疾病学组制定的 COPD 诊治指南(2013 年)^[3],同时没有其他任何肺部相关疾病和自身免疫性疾病(均为稳定期患者,肝肾功能正常)。根据“慢性阻塞性肺疾病全球倡议”(GOLD)^[4]将 COPD 依次分为 GOLD I、II、III、IV 期。同时选取同期武汉市第一医院体检中心与 COPD 患者性别、年龄相匹配的健康对照者 72 例,肝功能和肺功能正常,无肺部相关疾病和自身免疫性疾病。两组的性别、年龄、体质质量指数(BMI)、一年内急性加重次数、1 s 用力呼气容积(FEV₁)/用力肺活量(FVC)、FEV₁ 占预计值百分比等方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 清晨空腹采取 3 mL 静脉血,1 h 内 3 000 r/min 离心 10 min,收集血清,分装置于-80℃冰箱保存。采用 ELISA 法检测血清中 ACA IgG/A/M,试剂盒由德国 EURO-IMMUN 公司提供,操作步骤严格按试剂说明书进行,血清按 1:201 稀释,ACA 标准品的浓度为 2、12、120 RU/mL,12 RU/mL 为临界值,≥12 RU/mL 定义为阳性,ACA 浓度根据标准曲线进行计算。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件对数据进行处理及统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,ACA 浓度采用 $\bar{x} \pm SE$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用百分率表示,组间比较采用卡方检验。对各组的 ACA 浓度、年龄、BMI 及 FEV₁/FVC、FEV₁ 占预计值百分比进行非配对的 t 检验,对性别构成比和抗心磷脂抗体阳性率采用 χ^2 检验。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

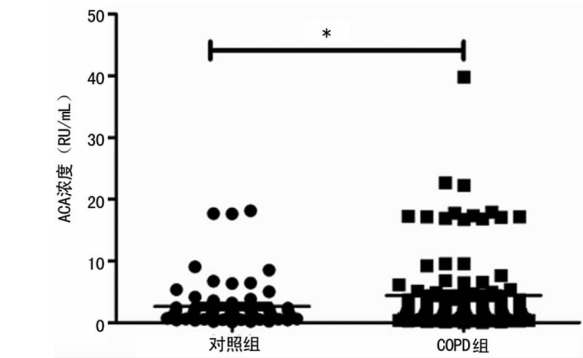
2.1 抗心磷脂抗体检测结果比较 从定性角度分析,COPD 组 ACA 阳性率(16.5%)高于对照组(4.2%),且两组比较差异有统计学意义($P=0.014$),见表 1。从定量角度分析,COPD 组 ACA 浓度(4.4 ± 0.7)RU/mL 远高于对照组(2.6 ± 0.4)RU/mL,差异有统计学意义($P=0.044$),见图 1。COPD 组中各期 ACA 浓度分别为 GOLD I (10.9 ± 2.6)RU/mL、GOLD II (3.9 ± 1.0)RU/mL、GOLD III (4.8 ± 1.4)RU/mL、GOLD IV (2.5 ± 0.6)RU/mL,GOLD I ACA 浓度远高于其他各组,见图 2。

2.2 ACA 阳性与 COPD 患者临床资料的关系 将 COPD 组 103 例患者分成 ACA 阳性和阴性两组,比较 ACA 与性别、年龄、BMI 和肺功能之间的关系,结果发现性别、年龄、BMI 在两

组之间差异无统计学意义($P>0.05$);而肺功能指标 FEV₁/FVC、FEV₁ 占预计值百分比在 ACA 阳性组明显高于 ACA 阴性组;而 GOLD I 到 GOLD IV ACA 阳性率逐渐降低。见表 2、图 3。

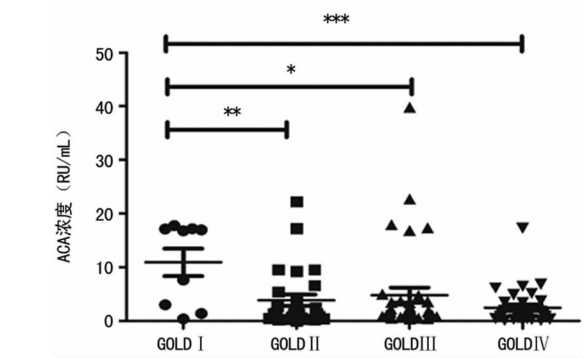
表 1 两组 ACA 阳性率比较

组别	<i>n</i>	ACA 阳性	ACA 阴性	阳性率/%	χ^2	<i>P</i>
COPD 组	103	17	86	16.5	6.4	0.014
对照组	72	3	69	4.2		



注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

图 1 两组 ACA 浓度



注:与 GOLD I 比较,* $P<0.05$;** $P<0.01$ *** $P<0.001$ 。

图 2 COPD 组各期 ACA 浓度

表 2 ACA 与 COPD 临床资料之间的关系

指标	ACA 阳性 <i>n</i> =17(16.5%)	ACA 阴性 <i>n</i> =86(83.5%)	<i>P</i>
性别(男:女)	12:5	60:18	0.548 8
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	72.1 $\pm$ 10.4	71.4 $\pm$ 9.8	0.332 0
BMI($\bar{x} \pm s$)	22.0 $\pm$ 4.0	22.1 $\pm$ 3.5	0.943 2
FEV ₁ /FVC($\bar{x} \pm s$,%)	59.5 $\pm$ 11.9	52.4 $\pm$ 11.8	0.026 1
FEV ₁ 占预计值百分比($\bar{x} \pm s$,%)	62.2 $\pm$ 26.9	42.1 $\pm$ 19.9	0.000 6
GOLD 分期			
I [<i>n</i> (%)]	6(66.7)	3(33.3)	
II [<i>n</i> (%)]	5(18.5)	22(81.5)	
III [<i>n</i> (%)]	5(13.9)	31(86.1)	
IV [<i>n</i> (%)]	1(3.2)	30(96.8)	

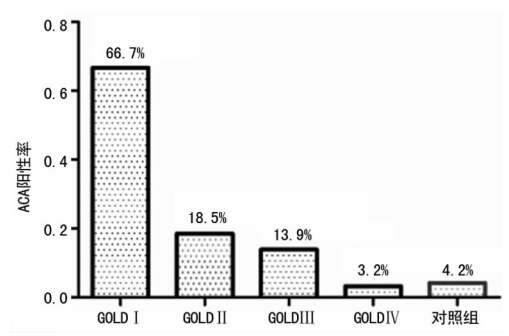


图 3 COPD 各期 ACA 的阳性率比较

3 讨 论

COPD 是一种具有气流受限特征的慢性炎症性疾病,以肺功能的加速下降为主要临床特点,患者由于长期慢性缺氧和高碳酸血症造成血液黏滞度增加,因而常伴有心血管疾病和静脉血栓栓塞风险等并发症^[5]。最近的研究表明,自身免疫反应也是 COPD 发病的重要机制之一,并且已经检测到了 COPD 相关的一些自身抗体,如抗内皮细胞抗体、抗细胞角蛋白-18 抗体、抗热休克蛋白-70 抗体和抗细胞间黏附分子-1 抗体^[1]。Packard 等^[2]用自身抗原阵列试验初步筛查发现了 COPD 中 ACA 远高于对照组,与本研究一致,说明 COPD 在被视为自身免疫性疾病的同时还具有高血栓倾向。

最初发现 ACA 与抗磷脂综合征、习惯性流产、系统性红斑狼疮和血小板减少症等有密切关系,之后又发现 ACA 阳性患者缺血性血管病的危险性增高,而像冠心病、糖尿病、高血压、COPD 等都具有高黏血症倾向。血清 ACA 是在血栓形成过程中产生的自身抗体,目前很多学者认为 ACA 是通过干扰不同的凝血蛋白,如蛋白 S、蛋白 C、抗凝血酶Ⅲ、凝血酶和干扰血小板活性而抑制内皮细胞产生和释放前列环素,从而促进血栓形成^[6]。

正常情况下,带负电荷的心磷脂位于细胞膜脂质双层的内层,不被免疫系统所识别,在 COPD 早期,患者肺部凋亡细胞增多,它们会释放一些“找我”信号(如溶血磷脂)募集巨噬细胞,此时凋亡细胞内表面的磷脂酰丝氨酸很快外翻到其表面上形成“吃我”信号^[7],而肺内巨噬细胞吞噬凋亡细胞的能力又大大下降,从而导致大量的凋亡细胞不能被有效处理而聚集在肺内,凋亡细胞最终坏死并释放胞内外抗原^[8],此时心磷脂抗原可刺激机体产生自身免疫性抗体即 ACA,它是很强烈的凝血活性物质,直接造成血管内皮细胞损伤。而在 COPD 的晚期,肺部大量的凋亡细胞得不到处理,发生坏死,主要表现为 CD8⁺ T 细胞和 CD4⁺ T 细胞等一些炎性细胞的浸润。本研究也发现在 COPD 患者中,从 GOLD I 到 GOLD IV,ACA 的浓度逐渐下降,其中 GOLD I 期的 ACA 浓度和阳性率远高于其他各期,相应地,ACA 阳性的 COPD 患者 FEV₁/FVC、FEV₁占预计值百分比也远高于 ACA 阴性组,说明 ACA 可能是

COPD 早期的新型标志物,在 COPD 发病的早期有较高的预示作用,同时早期持续的高凝状态和血栓形成也预示着后期的急性加重^[9]。

同时,本研究还发现 ACA 阳性与患者的年龄、性别和 BMI 等无明显的关联,可能是因为 ACA 主要产生于 COPD 的早期,COPD 患者很多的临床指标变化还不是很明显。在 COPD 的发病中,ACA 可能起到一定的作用,但是否还有其他的因素共同参与 COPD 的形成和发展尚需进一步研究。

参考文献

[1] 程贵莲,黄伟,崔天盆.慢性阻塞性肺疾病相关自身抗体[J].临床检验杂志,2015,33(5):374-375.

[2] Packard TA, Li QZ, Cosgrove GP, et al. COPD is associated with production of autoantibodies to a broad spectrum of self-antigens, correlative with disease phenotype[J]. Immunol Res, 2013, 55(1/3): 48-57.

[3] 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].中国医学前沿杂志,2014,6(2):67-80.

[4] Price DB, Baker CL, Zou KH, et al. Real-world characterization and differentiation of the global initiative for chronic obstructive lung disease strategy classification[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2014, 9(1): 551-561.

[5] Atherosclerosis ZJ. Thrombosis, and inflammatory risk factors, from history and laboratory to real life[J]. Eur Heart J, 2005, 26(4): 317-318.

[6] Qi XS, Valerio DS, Chunping S, et al. Associations of antiphospholipid antibodies with splanchnic vein thrombosis: a systematic review with meta-analysis[J]. Medicine, 2015, 94(4): e496.

[7] Shigekazu N, Hanayama R, Kawane K. Autoimmunity and the clearance of dead cells[J]. Cell, 2010, 140(5): 619-630.

[8] Heijink IH, Pouwels SD, Leijendekker C, et al. Cigarette smoke induced DAMP release from necrotic neutrophils triggers pro-inflammatory mediator release[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2015, 52(5): 554-562.

[9] Erelel M, Cuhadaroglu C, Ece T, et al. The frequency of deep venous thrombosis and pulmonary embolus in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Res Med, 2002, 96(7): 515-518.

(收稿日期:2015-09-23 修回日期:2015-12-15)