

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.03.016

❖ 临床研究 ❖

COPD 急性加重期血清 Ferr、CEA 和 D-二聚体水平变化及意义

金旭, 包先丽, 张春芳, 樊启光, 李博
(北京市和平里医院急诊科, 北京 100013)

【摘要】目的: 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期患者血清铁蛋白(Ferr)、癌胚抗原(CEA)和D-二聚体(D-D)水平变化及意义。**方法:** 210例COPD患者根据病情将急性加重期患者设为观察组($n=100$),稳定期患者设为对照组($n=110$)。比较两组患者入院第1天、第3天、第7天及第14天血清Ferr、CEA和D-D水平,分别比较不同病情(入院7d内)和不同预后(出院时)COPD急性加重期患者血清Ferr、CEA和D-D水平,分析出院时Ferr、CEA、D-D水平对COPD急性加重期患者预后的预测价值。**结果:** 观察组入院第1天、第3天、第7天血清Ferr、CEA、D-D水平均高于对照组($P<0.05$),两组第14天血清Ferr、CEA、D-D水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);GOLD分级4级的COPD急性加重期患者入院7d内Ferr、CEA、D-D水平高于GOLD分级3级者($P<0.05$);COPD急性加重期患者28d内死亡者血清Ferr、CEA、D-D水平高于存活者($P<0.05$)。ROC曲线分析发现,出院时血清Ferr、CEA、D-D水平联合预测COPD急性加重期患者28d死亡的曲线下面积(0.869)均高于单项预测值。**结论:** 血清Ferr、CEA和D-D水平随COPD病情加重而升高,出院时Ferr、CEA和D-D水平对COPD预后有一定预测价值。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;急性加重期;稳定期;血清铁蛋白;癌胚抗原;D-二聚体

【中图分类号】 R563.9 **【文献标志码】** A

Changes and significance of serum Ferr, CEA and D-dimer levels in patients with acute exacerbation of COPD

JIN Xu, BAO Xian-li, ZHANG Chun-fang, FAN Qi-guang, LI Bo
(Department of Emergency, Hepingli Hospital, Beijing 100013, China)

【Abstract】Objective: To analyze the changes and significance of serum ferritin (Ferr), carcinoembryonic antigen (CEA) and D-dimer (D-D) levels in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods:** A total of 210 patients with COPD were selected as the subjects. Among them, there were 100 patients in the acute exacerbation period (observation group) and 110 patients in stable phase (control group). The serum levels of Ferr, CEA and D-D were compared between the two groups on the 1, 3, 7 and 14 d after admission. The levels of serum Ferr, CEA and D-D in patients with acute exacerbation of COPD in different conditions (within 7 days after admission) and different prognosis (at discharge) were compared. The predictive value of Ferr, CEA and D-D levels for the prognosis of patients with acute exacerbation of COPD at discharge was analyzed. **Results:** The levels of serum Ferr, CEA and D-D in the observation group on the 1, 3 and 7 d after admission were higher than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the level of serum Ferr, CEA or D-D between the two groups on the 14 d after admission ($P>0.05$). The average levels of Ferr, CEA and DD in patients with GOLD grade 4 acute exacerbation of COPD within 7 days after admission were higher than those with GOLD grade 3 ($P<0.05$). The levels of serum Ferr, CEA and D-D in patients who died within 28 days of acute exacerbation of COPD were higher than those in survivors ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of levels of serum Ferr, CEA and D-D at discharge for predicting 28-day death of patients with acute exacerbation of COPD was 0.869, which was larger than that of serum Ferr, CEA and DD (0.828, 0.702, 0.845). **Conclusion:** The levels of serum Ferr, CEA and DD increase with the severity of the disease, and the levels at discharge are of certain predictive value for prognosis.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD); Acute exacerbation; Stable period; Serum ferritin (Ferr); Carcinoembryonic antigen (CEA); D-dimer

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 为一种以不完全可逆性气流受

限为主要特征的慢性气道炎症性病变,尤其急性加重者频繁急性发作,严重损伤患者肺功能与健康状态,导致其住院率及病死率上升。若能对 COPD 急性发作作出早期预测,可有效进行及时干预与治疗,减轻急性炎症对肺功能的损害,减少患者致残和病死风险^[1]。铁蛋白(Ferr)为机体中储存铁的可溶性组织蛋白,其水平升高与 COPD 有一定关系^[2-3];癌胚抗原(CEA)为参与细胞黏附的癌胚糖蛋白,血清 CEA 既是恶性肿瘤的标记物,也在良性呼吸系统性疾病中升高^[4];D-二聚体(D-D)为体内发生凝血活化与纤溶活性增强后的降解产物,其水平升高提示体内存在继发性纤溶功能亢进,也能间接反映炎症反应程度^[5]。本研究通过分析 COPD 急性加重期患者血清 Ferr、CEA、D-D 水平变化,借以了解其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 5 月至 2019 年 6 月北京市和平里医院收治的 COPD 患者 210 例为研究对象,根据病情分为观察组(急性加重期, $n=100$ 例)和对照组(稳定期, $n=110$ 例)。本研究获得医院伦理委员会批准同意,患者均对本研究内容知情,且签署知情同意书。观察组和对照组年龄和性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$),观察组病程长于对照病($P<0.05$)。见表 1。

纳入标准:(1)符合 COPD 诊断标准^[6]。(2)急性加重期(AECOPD)为慢性咳嗽、咳痰加重,气喘、痰量增多,肺功能分级 II~III 级;稳定期为慢性咳嗽、咳痰等症状相对稳定,且无明显变化。(3)慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)分级为 1~2 级的患者病情相对于 3~4 级者风险较低,故纳入 3~4 级患者进行分析。GOLD 分级标准:1 级为轻度,FEV1>80% 预计值;2 级为中度,50%≤FEV1<80% 预计值;3 级为重度,30%≤FEV1<50% 预计值;4 级为极重度,FEV1<30% 预计值。(4)患者临床资料完整。排除标准:(1)合并肝脏疾病等影响血清 Ferr、CEA、D-D 测定者;(2)合并其他部位细菌性感染者;(3)合并恶性肿瘤、冠心病、糖尿病、炎性肠病等影响凝血功能的疾病;(4)近 1 周内使用阿司匹林、低分子肝素、激素等影响凝血功能与炎症反应者。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 患者入院后第 1 天、第 3 天、第 7 天、第 14 天(观察组在出院时 28 d 采集 1 次标

本)采用普通真空采血管抽取空腹肘静脉血 3 mL,3 000 rpm 离心 10 min,分离血浆,置于 -20 ℃ 下低温保存待测,标本均无溶血、脂血等。

表 1 两组一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	性别		年龄(岁)	COPD 病程(年)
	男	女		
观察组($n=100$)	61(61.00)	39(39.00)	64.12±6.63	6.43±0.68
对照组($n=110$)	64(58.18)	46(41.82)	64.19±6.58	5.96±0.62
χ^2/t 值	0.173		0.077	5.239
P 值	0.678		0.939	0.001

1.2.2 血清 Ferr、CEA、D-D 水平的测定 Ferr、CEA 采用 Beckman coulter Dx1800 全自动免疫分析系统进行测定,试剂均为厂家配套的 Ferr、CEA 试剂盒;D-D 采用日本 Sysmex CA7000 全自动凝血分析仪以免疫比浊法进行测定,试剂与质控品均为 CK2651 公司配套产品。所有操作均严格依据 SOP 文件执行。参考范围:Ferr:男性 23.90~336.20 ng/mL,女性 11.00~306.80 ng/mL;CEA:0~5.00 ng/mL;D-D:0~0.65 mg/L。

1.3 观察指标

(1)入院 14 d 内血清 Ferr、CEA、D-D 水平变化;(2)不同病情(入院 7 d 内)和不同预后(出院时)COPD 急性加重期患者血清 Ferr、CEA、D-D 水平;(3)出院时 Ferr、CEA、D-D 水平对 COPD 急性加重期患者预后的预测价值。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组入院 14 d 内血清 Ferr、CEA、D-D 水平比较采用重复测量数据的方差分析及 LSD- t 检验,不同病情、不同预后 COPD 急性加重期患者血清 Ferr、CEA、D-D 水平比较采用独立样本 t 检验;计数资料以 [$n(\%)$] 表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者入院 14 d 内血清 Ferr、CEA、D-D 水平变化

两组患者入院 14 d 内的血清 Ferr、CEA、D-D 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者入院第 1 天、第 3 天、第 7 天血清 Ferr、CEA、D-D 水平高于对照组($P<0.05$),两组患者第 14 d 血清 Ferr、CEA、D-D 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者入院 14 d 内血清 Ferr、CEA、D-D 水平变化 ($\bar{x} \pm s$)

指标	入院第 1 d	入院第 3 d	入院第 7 d	入院第 14 d	F 值	P 值
Ferr (ng/mL)					$F_{交互} = 482.14, F_{组间} = 29.756, F_{时点} = 16.11$	$P_{交互} < 0.01, P_{组间} < 0.01, P_{时点} < 0.01$
观察组 (n=100)	512.33 ± 52.67 [#]	486.42 ± 49.35 ^{*#}	407.51 ± 42.59 ^{*#}	145.41 ± 15.68 [*]		
对照组 (n=110)	240.15 ± 25.89	214.39 ± 22.43 [*]	186.11 ± 19.43 [*]	142.39 ± 15.57 [*]		
CEA (ng/mL)					$F_{交互} = 7.52, F_{组间} = 6.33, F_{时点} = 36.75$	$P_{交互} < 0.01, P_{组间} < 0.01, P_{时点} < 0.01$
观察组 (n=100)	196.23 ± 20.45 [#]	184.12 ± 18.97 ^{*#}	175.43 ± 18.29 ^{*#}	69.74 ± 7.12 [*]		
对照组 (n=110)	100.37 ± 11.63	89.74 ± 9.16 [*]	76.85 ± 7.75 [*]	70.35 ± 7.48 [*]		
D-D (mg/L)					$F_{交互} = 65.77, F_{组间} = 12.56, F_{时点} = 4.49$	$P_{交互} < 0.01, P_{组间} < 0.01, P_{时点} < 0.01$
观察组 (n=100)	1.12 ± 0.13 [#]	0.94 ± 0.09 ^{*#}	0.74 ± 0.07 ^{*#}	0.62 ± 0.08 [*]		
对照组 (n=110)	1.05 ± 0.11	0.86 ± 0.09 [*]	0.64 ± 0.08 [*]	0.60 ± 0.07 [*]		

* $P < 0.05$, 与入院第 1 天比较; # $P < 0.05$, 与对照组比较。

2.2 不同病情 COPD 急性加重期患者血清 Ferr、CEA、D-D 水平比较

100 例 COPD 急性期患者中, GOLD 分级 3 级 54 例, 4 级 46 例。GOLD 分级 4 级的 COPD 急性加重期患者入院 7 d 内平均 Ferr、CEA、D-D 水平高于 GOLD 分级 3 级者 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同病情 COPD 急性加重期患者血清 Ferr、CEA、D-D 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

GOLD 病情分级	Ferr (ng/mL)	CEA (ng/mL)	D-D (mg/L)
4 级 (n=54)	494.72 ± 50.18	186.71 ± 18.59	0.95 ± 0.11
3 级 (n=46)	472.89 ± 46.23	175.78 ± 18.42	0.86 ± 0.12
t 值	2.250	2.943	3.911
P 值	0.027	0.004	0.001

2.3 不同预后 COPD 急性加重期患者血清 Ferr、CEA、D-D 水平比较

28 d 内有 10 例 COPD 急性加重期患者死亡, 90 例存活, 死亡者血清 Ferr、CEA、D-D 水平高于存活者 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 不同预后 COPD 急性加重期患者血清 Ferr、CEA、D-D 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

预后情况	Ferr (ng/mL)	CEA (ng/mL)	D-D (mg/L)
死亡 (n=10)	143.18 ± 15.26	65.49 ± 6.62	0.64 ± 0.07
存活 (n=90)	132.74 ± 14.25	60.17 ± 6.23	0.58 ± 0.08
t 值	2.168	2.529	2.264
P 值	0.033	0.013	0.026

2.4 血清 Ferr、CEA、D-D 对 COPD 急性加重期预后的预测价值

ROC 曲线分析发现, 出院时血清 Ferr、CEA、D-D 水平联合预测 COPD 急性加重期患者 28 d 内死亡的曲线下面积为 0.869, 均高于血清 Ferr、CEA、D-D 单项预测值 (0.828、0.702、0.845)。见图 1。

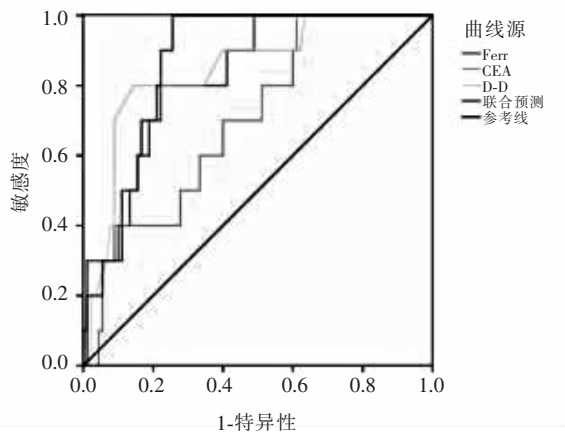


图 1 ROC 曲线分析结果

3 讨论

COPD 是以呼吸道气流受限为主要特征的肺部疾病, 急性加重期是其反复发作导致机体缺氧, 并进展至呼吸衰竭, 有较高病死率, 且呈逐年上升趋势^[7-8], 尽早诊治并判断预后具有重要意义。CEA 为一种非器官特异性肿瘤标志物, 在胃肠癌、胰腺癌、乳腺癌等恶性肿瘤中升高。研究^[9]发现, CEA 在肺癌患者中呈高表达, 而其在 COPD 中的研究较少; D-D 水平作为体内高凝状态与纤溶亢进的分子标志物标准^[10]。张俊等^[11]研究发现, 缺氧时 COPD 患者的凝血功能与气道炎症反应有一定关系; Ferr 是反映人体储存铁量的可溶性组织蛋白。研究^[12]发现, Ferr 联合 CEA 对肝癌有一定检测价值。关于 Ferr、CEA 和 D-D 联合检测在 COPD 急性加重期患者的变化情况及其临床意义研究甚少。

本研究发现, 观察组入院第 1 天、第 3 天、第 7 天血清 Ferr、CEA、D-D 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 表明 COPD 急性加重期患者入院 7 d 内血清 Ferr、CEA、D-D 水平发生变化。D-D 为纤维蛋白经纤溶酶水解后得到的产物, 是人体重要的抗凝系统, 生理状态时, 凝血与纤溶处于动态平衡^[13]。D-D 含量高低可反映机体内部纤溶过程, 当 D-D 含量上升时常提示纤溶系统存在异常, 血液处于高凝状态。因而 D-D 对体内高凝状态与血栓性疾病的诊断、疗效观

察、预后判断有广泛的应用价值,在 COPD 急性加重期的病理状态下,机体平衡受破坏,纤维蛋白降解产物增多,D-D 释放含量上升,与肖桂贤等^[14]的研究结论一致。CEA 为参与细胞黏附的癌胚糖蛋白,主要在胎儿发育过程中分泌,但在出生不久后停止,近年来研究发现 CEA 水平升高可能与肺部炎症反应相关联,能预示局部炎症的存在^[15]。本研究中,观察组入院后 CEA 有一定变化,且入院 7 d 内 CEA 水平平均高于对照组($P < 0.05$),表明 COPD 急性加重期患者的肺泡、间质与远端气道损伤或局部缺氧可能有助于 CEA 的释放。COPD 急性加重期患者的血清 Ferr 也较 COPD 稳定期患者高($P < 0.05$),可能是因为 COPD 患者肺动脉收缩压舒适度升高及弥散能力受限,需要更多的 Ferr 以满足机体的需要^[16],Kim 等^[17]研究证实,COPD 患者血清铁、血红蛋白与 FEV1 有一定关系。本研究也发现 COPD 急性加重期患者中,GOLD 分级 4 级者入院 7 d 内平均 Ferr、CEA、D-D 水平较 GOLD 分级 3 级者高($P < 0.05$),表明血清 Ferr、CEA、D-D 水平对 COPD 急性加重期患者病情也有较好评估作用。COPD 急性加重期患者疾病发展过程中,体内凝血-纤溶系统发生改变,出现高凝状态,肺部出现微小血栓,D-D 水平升高^[18-19],同时机体免疫功能也受损,炎症反应加重,使血清 Ferr、CEA 释放也增多^[20]。

本研究 COPD 急性加重期患者中 28 d 死亡者出院时血清 Ferr、CEA、D-D 水平高于存活者,而 ROC 曲线分析发现出院时血清 Ferr、CEA、D-D 水平联合预测 COPD 急性加重期患者 28 d 死亡的曲线下面积为 0.869,均较血清 Ferr、CEA、D-D 单项预测时(0.828、0.702、0.845)高,证实血清 Ferr、CEA、D-D 水平在评估 COPD 急性加重期患者预后方面也有一定价值,在临床实践中可将其作为 COPD 急性加重期诊断与预后评估的重要指标。

综上所述,血清 Ferr、CEA 和 D-D 水平随 COPD 病情加重而升高,出院时 Ferr、CEA 和 D-D 水平对 COPD 预后有一定预测价值,值得在临床推广实践。

参考文献

[1] Chen CY, Liao KM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with risk of chronic kidney disease: A nation wide case-cohort study[J]. *Scientific Rep*, 2016, 20(1): 216-218.

[2] Ripoll C, Keitel F, Hollenbach M, et al. Serum Ferritin in Patients With Cirrhosis is Associated With Markers of Liver Insufficiency and Circulatory Dysfunction, but Not of Portal Hypertension[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49(9): 784-789.

[3] Nickol AH, Frise MC, Cheng HY, et al. A cross-sectional study of the prevalence and associations of iron deficiency in a cohort of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *BMJ Open*,

2015, 5(7): 7911-7923.

[4] Wu LX, Li XF, Chen HF, et al. Combined detection of CEA and CA125 for the diagnosis for lung cancer: A meta-analysis[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2018, 64(15): 67-70.

[5] 吴文彬, 杨冬莲. 慢性阻塞性肺疾病患者急性加重期肺栓塞筛查中新 D-二聚体临界值的探讨[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(4): 792-797.

[6] 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.

[7] 沈益, 刘侠北, 王娟, 等. 还原型谷胱甘肽联合多索茶碱治疗 COPD 急性加重期的疗效分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2018, 25(12): 1823-1827.

[8] 王蓉, 徐维国, 张晓东. 乌苯美司胶囊对 COPD 急性加重期患者气道炎症、免疫失衡和肺功能的影响[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2018, 15(4): 23-26.

[9] Zang R, Li Y, Jin R, et al. Enhancement of diagnostic performance in lung cancers by combining CEA and CA125 with autoantibodies detection[J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(10): 1625-1629.

[10] 刘领, 吴文杰, 杨雾, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者炎症反应与凝血功能异常的关系[J]. *中国医刊*, 2015, 50(8): 47-50.

[11] 张俊, 刘泽玉, 柯张延, 等. 血清 NSE、BNP 和 D-二聚体水平在预测慢阻肺急性加重中的临床意义[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(4): 652-654.

[12] 赵冬, 宋倩, 薛璐, 等. CEA、AFP、CA199、FERR 联合检测对肝癌的诊断意义[J]. *延安大学学报(医学科学版)*, 2018, 16(4): 22-26.

[13] 王彦春, 张俊峰, 魏殿军, 等. 老年 COPD 急性加重期合并 2 型糖尿病患者血浆 D-二聚体的动态变化[J]. *天津医药*, 2015, 43(7): 784-787.

[14] 肖桂贤, 孙红艳, 张永红. NT-ProBNP、CRP 水平变化对 AECOPD 的诊断价值及其临床意义研究[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2020, 17(1): 182-185.

[15] 欧阳玥, 谢媛媛. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期肿瘤标志物与炎性标志物的变化[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(17): 2467-2469.

[16] Plesner LL, Schoos MM, Dalsgaard M, et al. Iron Deficiency in COPD Associates with Increased Pulmonary Artery Pressure Estimated by Echocardiography[J]. *Heart Lung Circ*, 2017, 26(1): 101-104.

[17] Kim MH, Kim YH, Lee DC. Relationships of Serum Iron Parameters and Hemoglobin with Forced Expiratory Volume in 1 Second in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *Korean J Fam Med*, 2018, 39(2): 85-89.

[18] 宣萱, 李艳. 降钙素原、超敏 C 反应蛋白、D-二聚体和纤维蛋白原在 COPD 急性加重期患者的动态变化及临床意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2015, 14(3): 202-204.

[19] 黄键, 吴俊红, 程达, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者急性加重期降钙素原、超敏 C 反应蛋白及 D-二聚体水平变化的临床意义[J]. *实用医院临床杂志*, 2015, 12(6): 123-124.

[20] Brzóska K, Bartłomiejezyk T, Sochanowicz B, et al. Carcinogenesis-related changes in iron metabolism in chronic obstructive pulmonary disease subjects with lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(5): 6831-6837.

(收稿日期: 2020-11-05)

修回日期: 2020-11-29)