

• 临床检验研究论著 •

缺血修饰清蛋白在急性冠状动脉综合征早期诊断中的价值^{*}

张然蓉¹, 刘 政², 杨镇帆², 邱广斌^{2△}

(1. 深圳市南山区人民医院检验科, 广东深圳 518052; 2. 中国人民解放军

第二〇二医院检验科, 辽宁沈阳 110812)

摘 要:目的 探讨血清缺血修饰清蛋白(IMA)在急性冠状动脉综合征(ACS)早期诊断中的价值。方法 检测 117 例 ACS 患者及 100 例健康体检者血清中 IMA 及肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平, 分析 IMA 检测对于 ACS 早期诊断中的价值。结果 当临界值为 73.25 U/mL 时, 血清 IMA 检测判断 ACS 的灵敏度、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为 89.6%、86.0%、84.93% 和 94.68%。急性心肌梗死(AMI)组患者的血清中 IMA 水平明显高于健康对照组($P<0.05$)。联合 IMA 和 CK-MB 诊断 ACS 敏感性提升至 91.5%, 此时特异性为 71.5%。结论 血清 IMA 水平可作为 ACS 早期诊断和危险分层的灵敏指标, 联合检测 IMA 和 CK-MB 可提高诊断的敏感性。

关键词:缺血修饰清蛋白; 急性冠状动脉综合征; 不稳定型心绞痛; 急性心肌梗死

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.16.022

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)16-2174-03

Earlier diagnostic value of Ischemia modified albumin in acute coronary syndrome patients^{*}

Zhang Ranrong¹, Liu Zheng², Yang Zhenfan², Qiu Guangbin^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Nanshan District People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen, Guangdong 518052, China; 2. Department of Clinical Laboratory, NO. 202 Hospital of PLA, Shenyang, Liaoning 110812, China)

Abstract: Objective To explore earlier diagnostic value of ischemia modified albumin(IMA) in acute coronary syndrome(ACS) patients. **Methods** We detected serum IMA and CK-MB in 117 patients with ACS and 100 healthy controls to analyze the diagnostic value of IMA in ACS. **Results** When the critical value of 73.25 U/mL, serum IMA testing determine the ACS of the sensitivity, specific, positive predictive value and negative predictive value of 89.6%, 86.0%, 84.93% and 86.0% respectively. IMA levels in serum in patients with AMI group was obviously higher than that of healthy control group($P<0.05$). Sensitivity could be improved to 91.5% when detected IMA and CK-MB together. And the specific was 71.5%. **Conclusion** Serum IMA can be used as sensitive index of early diagnosis and risk stratification of ACS. Detecting IMA and CK-MB can improve the diagnostic sensitivity of ACS.

Key words: ischemia modified albumin; acute coronary syndrome; unstable angina; acute myocardial infarction

急性冠状动脉综合征(ACS)^[1]是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂,继发性形成血栓的临床综合征,它包括急性心肌梗死(AMI)及不稳定型心绞痛(UA)。ACS 具有发病急、变化快、临床表现与危险性不均一等特征,是临床上常见的造成急性死亡的重要原因之一^[2],如能找到一种可在心肌缺血可逆阶段被检出的准确灵敏的诊断指标,既可避免误诊漏诊,又可避免医疗资源浪费。目前肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白(cTn)及心电图(ECG)在临床检验诊断中被普遍应用,但效果均不理想,而缺血修饰清蛋白(IMA)能在 ACS 早期可逆阶段被检出,有利于提高 ACS 诊断的灵敏度和特异性,对早期诊断、及时治疗、改善预后、降低病死率具有重要意义^[3]。本文就血清 IMA 对 ACS 早期诊断及 ACS 分型的临床意义进行研究,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 8~11 月间中国人民解放军第二〇二医院心血管内科收治的 117 例 ACS 患者(ACS 组),其中 AMI 43 例,不稳定型心绞痛(UA)74 例(UA 组),男女比例

为 57:60,平均(67±11)岁;所有患者均按世界卫生组织(WHO)的 ACS 诊断标准确诊。另选取中国人民解放军第二〇二医院 2013 年 8~11 月间 100 例健康体检者作为健康对照组,其中男 48 例,女 52 例,平均(67±9)岁,均无心脏、肝脏、肾脏等疾病。各组研究对象在性别、年龄方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 仪器与试剂 实验仪器采用德国罗氏公司生产的 ROCHE MODULAR D/P 全自动生化分析仪。IMA 试剂、校准品及质控品由九强公司生产,原理为游离钴比色法,批号为:12-1218p;CK-MB 试剂、校准品及质控品由罗氏公司生产,原理为免疫 UV 法,批号为 685581-01,CK-MB 给定参考值为 0~24 U/mL。

1.3 方法 所有患者均在入院 1 h 内行肘静脉采血 4 mL(分离胶促凝剂),3 500 r/min 离心 5 min 分离血清,置于一 80 ℃冰箱保存待检。健康对照组于体检当日清晨行肘静脉采血 4 mL,3 500 r/min 离心 5 min 分离血清,置于一 80 ℃冰箱保存待检。所有操作均严格按照仪器、试剂使用说明书及实验室

^{*} 基金项目:国家高技术研究发展计划(863 计划)(2011AA02A111)。 作者简介:张然蓉,女,主管检验技师,主要从事临床生化研究。

[△] 通讯作者, E-mail: qiu Guangbin@163.com。

SOP 进行。

1.4 统计学处理 所有数据均采用 SPSS20.0 版统计软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间比较采用 *t* 检验,应用 SPSS 绘制血清 IMA 水平的受试者工作特征(ROC)曲线,通过曲线下面积及各坐标点的敏感性、特异性对血清 IMA 在 ACS 诊断中意义进行评估;其中阳性率=阳性例数/检测总例数 $\times 100\%$,阴性率=阴性例数/检测总例数 $\times 100\%$,阳性预测值=真阳性/(真阳性+假阴性) $\times 100\%$,阴性预测值=真阴性/(真阴性+假阴性) $\times 100\%$ 。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 IMA 水平比较 ACS 组血清 IMA 水平(79.88 ± 5.37)U/mL 与健康对照组(70.75 ± 2.20)U/mL 比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.2 IMA 最佳阈值的确定 血清 IMA 检测在 ACS 时的受试者工作特征(ROC)曲线曲线下面积为 0.936,见图 1。经计算最佳阈值为 73.25 U/mL,此时血清 IMA 检测诊断 ACS 的灵敏度、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为 89.6%、86.0%、84.93%和 94.68%。

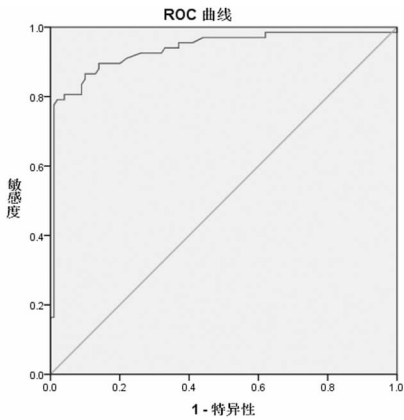


图 1 IMA 在测定 ACS 中的 ROC 曲线

2.3 IMA 与 CK-MB 在 ACS 早期诊断中的效能分析 见表 1,CK-MB 使用现有阈值进行计算,CK-MB 阈值为 24 U/mL。

表 1 IMA 和 CK-MB 诊断 ACS 的效能分析(%)

项目	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值
IMA	89.6	86.0	84.93	94.68
CK-MB	55.5	90.0	85.24	61.31
IMA+CK-MB	91.5	71.5	82.14	90.06

2.4 急性心肌梗死(AMI)组、不稳定性心绞痛(UA)组与健康对照组 IMA 水平比较 AMI 组 IMA 水平为(80.28 ± 4.16)U/mL,而 UA 组 IMA 水平为(79.66 ± 5.29)U/mL,均高于健康对照组(70.25 ± 2.20)U/mL,差异有统计学意义($P<0.05$);而 UA 组与 AMI 组血清 IMA 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨 论

血清清蛋白是人体外周血循环中含量最多的一种蛋白质,其氨基末端的氨基酸排列顺序为 N-天冬氨酸、丙氨酸、组氨酸、赖氨酸(N-Asp-Ala-His-Lys)^[4],为人类特有,同时也是钴

离子、铜离子、镍离子等过渡金属离子的主要结合位点。当心肌缺血和(或)再灌注发生时伴随缺氧、酸中毒、自由基损伤、膜能量依赖性钠离子泵和钙离子泵的破坏以及游离铁和铜离子的暴露,使清蛋白氨基末端的结构发生变化,因而与过渡性金属的结合能力下降^[6],使其释放入血。生理情况下,过渡金属紧密结合于血清清蛋白的 N 末端序列,当冠状动脉血供不足而导致机体缺血缺氧时,组织细胞进行无氧代谢,ATP 生成减少,代谢产物乳酸堆积,导致酸中毒,局部微环境 pH 值下降,导致大量游离 Cu^{2+} 、 Fe^{3+} 从循环蛋白的金属结合位点释放入血,在还原剂(如维生素 C)的作用下转化为 Cu^{+} , Cu^{+} 与氧反应生成超氧自由基,后者在超氧化物歧化酶作用下歧化为过氧化氢(H_2O_2)和氧。 H_2O_2 可通过 Fenton 反应^[5]形成羟自由基,羟自由基损害血清清蛋白使其 N 末端序列的 N-Asp-Ala-His-Lys 发生乙酰化或缺失,与过渡金属离子结合能力下降,转化为 IMA^[6]。

IMA 是血清清蛋白流经缺血组织时产生的,在缺血发生 5~10 min 即可迅速升高^[7],缺血持续进行时则持续上升;灵敏度较高已成为一项早期诊断心肌缺血的生化标志物^[8],是美国 FDA 批准的第一个用于诊断心肌缺血的标志物^[9]。在患者胸痛发作 2 h 时 IMA 值已经明显升高,并达高峰,4 h 仍持续增高,6 h 降到正常范围。而 CK-MB、cTn 水平在胸痛发作 4 h 开始逐渐增高,6 h 才明显增高,这说明 IMA 在早期诊断 ACS 方面明显优于 CK-MB、cTn。Sinha 等^[9]对 208 名急性胸痛患者进行临床研究,结果证明 IMA 检出 ACS 的敏感性约为心电图的 2 倍、cTnI 的 4 倍。故 IMA 的检测更有利于临床医生挽救濒死的心肌细胞,把疾病阻止在早期阶段^[4]。IMA 和传统的标志物联合检测大大提高了 ACS 的诊断率,使患者能够得到早期的诊断,对及时治疗、预后、降低病死率具有重要意义^[10]。

本研究对 117 例 ACS 患者和 100 例健康体检者进行血清 IMA 检测发现,ACS 组血清 IMA 水平为(79.88 ± 5.37)U/mL,而健康对照组的血清 IMA 水平为(70.75 ± 2.20)U/mL,明显低于 ACS 组;ACS 组标准差 5.37,明显大于健康对照组的 2.20,说明健康对照组中血清 IMA 水平比 ACS 组稳定,其具体意义还有待进一步研究。

血清 IMA 在诊断 ACS 时的 ROC 曲线下面积为 0.936,当临界值为 73.25 U/mL 时,血清 IMA 检测的诊断灵敏度、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为 89.6%、86.0%、84.93%和 94.6%。CK-MB 检测并应用现有阈值诊断的灵敏度、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为 55.5%、90.0%、85.24%和 61.31%。表明 IMA 在早期诊断 ACS 的敏感性方面明显优于 CK-MB。当 IMA 与 CK-MB 联合应用时,诊断的灵敏度提高到 91.5%,明显高于单独应用 IMA 或 CK-MB,故推荐联合应用 IMA、CK-MB 对胸痛患者进行早期诊断。

在 ACS 组与健康对照组血清中 IMA 水平比较中,ACS 组血清 IMA 水平为(79.88 ± 5.37)U/mL,而健康对照组的血清 IMA 水平为(70.75 ± 2.20)U/mL;ACS 组 IMA 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。在 AMI 组、UA 组与健康对照组血清 IMA 水平的比较中,AMI 组 IMA 水平为(80.28 ± 4.16)U/mL,而 UA 组 IMA 水(下转第 2178 页)

体内 ViB₁₂ 水平较对照组明显升高,可能与 CRF 患者对 ViB₁₂ 利用异常有关,与 Fellah 等^[7] 结果一致。将 CRF 患者按性别分组后发现,男性患者 FA 水平与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),而女性患者 FA 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),与闫铁昆等^[8] 的报道部分一致。这可能是因为女性肾功能不全患者厌食、恶心、呕吐、腹泻等一系列胃肠道不良反应更为严重,影响了 FA 的摄入。肾功能不全患者摄入不足,透析时维生素从透析膜丢失均可致体内维生素不足。此外,血透患者还存在 FA 拮抗现象,即血浆或红细胞内 FA 浓度正常,但其利用率或活性降低。

CRF 患者随着病情的发展均有不同程度的贫血。已有研究报道显示,当肾功能不全患者肾小球滤过率(GFR) 低于 30 mL/min 时,出现贫血的程度和病情严重程度成正比^[9]。本研究显示,CRF 患者体内 RBC, HGB 水平和 HCT 均低于对照组,MCV 无明显改变。引起贫血的主要原因可能包括以下方面:(1)肾产生 EPO 减少,而 EPO 是促进造血的重要刺激因子;(2)铁和 FA 的摄入减少导致造血原料缺乏;(3)频繁的抽血化验失血;(4)尿毒症毒素对骨髓的抑制等^[10]。

综上所述,CRF 患者多为正细胞性贫血,体内贫血相关代谢物均有不同程度地改变。对这些代谢物的检测有利于了解患者的贫血状况,针对性地进行治疗,对纠正肾功能不全引起的贫血有一定的指导意义。

参考文献

[1] Zhang K, Wang J, Zhang H, et al. Mechanisms of epoxyeicosatrie-

noic acids to improve cardiac remodeling in chronic renal failure disease[J]. Eur J Pharmacol, 2013, 701(1/3): 33-39.

[2] Bonomini M, Sirolli V. Uremic toxicity and anemia[J]. J Nephrol, 2003, 16(1): 21-28.

[3] Kaysi S, Hadj AM, Aniot J, et al. Chronic renal failure complications and management in kidney transplanted and nontransplanted patients[J]. Transplant Proc, 2012, 44(10): 2997-3000.

[4] Domenico I, Ward D, Kaplan J. Serum ferritin regulates blood vessel formation: A role beyond iron storage[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(6): 1683-1684.

[5] 张熔, 李丰益, 高举, 等. 慢性肾功衰肾性贫血患者 Pro-hepcidin 的检测及临床意义探讨[J]. 华西医学, 2008, 23(2): 286-288.

[6] Roland M, Schaefer, Markus T, et al. Folate metabolism in renal failure[J]. Nephrol dial Transplant, 2002, 17(suppl 5): 24-27.

[7] Fellah H, Feki M, Taieb SH, et al. Vitamin A, E, B₁₂, and folic acid in end-stage renal disease Tunisian patients: status and predictive value for overall mortality and cardiovascular events[J]. Clin Lab, 2011, 57(11/12): 939-946.

[8] 闫铁昆, 朱淑兰, 赵立全. 慢性肾功能不全患者体内铁蛋白、叶酸、维生素 B₁₂ 含量的临床研究[J]. 天津医药, 1996, 24(7): 419-420.

[9] 叶任高, 陆再英. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 545.

[10] Macdougall IC, Provenzano R, Sharma A, et al. Peginesatide for anemia in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis[J]. N Engl J Med, 2013, 368(4): 320-332.

(收稿日期: 2014-03-08)

(上接第 2175 页)

平为 (79. 66 ± 5. 29) U/mL, 均高于健康对照组的 (70. 25 ± 2. 20) U/mL, 差异有统计学意义($P<0.05$); 而 UA 组与 AMI 组血清 IMA 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

目前, 已证实 IMA 是诊断心肌缺血的早期指标, 对早期诊断 ACS 有重要意义。但由于血清 IMA 在外周血中出现早, 持续时间短、特异性差等客观因素^[11], 同时 IMA 与 CK-MB 联合应用可以提高诊断的敏感性, 故笔者认为应联合应用 IMA、CK-MB 对胸痛患者进行早期诊断, 以提高诊断的灵敏度和特异性。

参考文献

[1] 周新, 府韦灵. 临床生物化学与检验[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 135-136.

[2] 季乃军, 蓝翔. 缺血性修饰白蛋白在急性冠脉综合征患者中的改变及临床意义[J]. 心脑血管病防治, 2012, 12(1): 31-32.

[3] 李新春, 刘志琴, 李小红. 缺血修饰白蛋白对急性冠状动脉综合征诊断价值的研究[J]. 2012, 28(9): 1410-1411.

[4] Roy D, Quiles J, Aldama G, et al. Ischemia modified albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T[J]. Int J Cardiol, 2004,

97(2): 297-301.

[5] 吕永胜. 缺血性修饰白蛋白在急性冠状动脉综合征中的诊断价值[J]. 临床心血管杂志, 2006, 22(12): 762-765.

[6] 贾之慎, 郭建敏. 比色法测定 Fenton 反映产生的羟自由基[J]. 生物化学与生物物理进展, 1996, 23(2): 184-186.

[7] 王开森, 牛爱军. 急性冠状动脉综合征患者血清缺血修饰白蛋白水平的变化[J]. 实用医药杂志, 2013, 30(2): 100-101.

[8] 陈建军. 急性冠状动脉综合征缺血性修饰白蛋白的动态变化[J]. 中国循环杂志, 2007, 22(1): 13-16.

[9] Sinha MK, Roy D, Gaze DC, et al. Role of “Ischemia modified albumin”, a new biochemical marker of myocardial ischemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes[J]. Emerg Med J, 2004, 21(1): 29-34.

[10] 严宇斐, 朱正其, 陈越光. 缺血修饰白蛋白在诊断急性冠状动脉综合征中的临床意义[J]. 诊断学理论与实践, 2011, 10(3): 251-254.

[11] Collinson PO, Gaze DC, Bainbridge K, et al. Utility of admission cardiac troponin and “Ischemia Modified Albumin” measurements for rapid evaluation and rule out of suspected acute myocardial infarction in the emergency department[J]. Emerg Med J, 2006, 23(4): 256-261.

(收稿日期: 2014-01-28)