

缺血修饰清蛋白临床应用与研究进展*

葛庆辉^{1,2}, 杨 丽²综述, 徐菲莉^{2△}审校

(1. 新疆医科大学中医学院, 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆医科大学附属中医医院临床检验中心, 乌鲁木齐 830099)

关键词: 缺血修饰清蛋白; 急性冠状动脉综合征; 心肌缺血

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.19.031

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)19-2736-03

缺血修饰清蛋白(IMA)是机体缺血时血清清蛋白末端序列发生改变所形成的生化产物,其可在心肌缺血早期诊断,与其他生化标志物联合检测能提高急性冠状动脉综合征(ACS)的诊断价值,以及对 ACS 的预后情况具有较高的临床意义。但 IMA 有诊断时间窗窄、特异性不高的特点,限制其在临床的广泛应用。现就 IMA 的临床研究现状及其应用前景作一综述。

1 IMA 的形成机制

Bar-Or 等^[1]首次发现 IMA, IMA 是血清清蛋白氨基末端序列 2~3 个氨基酸缺失或乙酰化形成的产物。人血清清蛋白(HSA)是一种循环蛋白,在肝脏合成,其氨基末端序列为人类所特有,是过渡金属离子,包括铜离子、钴离子、镍离子的主要结合位点。当机体缺血时,局部组织的血液与氧供应减少,无氧代谢增加,乳酸堆积,局部 pH 降低,导致铜离子从清蛋白中释放出来,致使羟自由基 OH 增多,羟自由基破坏 HSA,形成 IMA。

2 IMA 的反应原理

健康者 HSA 可与游离钴离子牢固结合,致使血清游离的钴离子降低;但 IMA 的氨基末端由于被修饰与游离钴离子的结合能力降低,钴离子浓度增高,通过二硫代苏糖醇比色法测定反应体系中游离钴离子水平,反映 HSA 与钴离子的结合能力(ACB),间接反映 IMA 水平^[2]。鲁鸿昊等^[3]以 ACB 为原理应用长沙颐康的试剂盒、质控、校液,采用罗氏 7600 全自动生化分析仪器检测批内、批间精密度(CV)均小于 3%,低值、高质控准确率分别为 99.95%、99.98%。

3 IMA 在心源性疾病中的应用与研究

3.1 IMA 在 ACS 中的应用价值及意义

据相关报道, IMA 在心肌缺血发作后 5~10 min 即可升高,可帮助临床早期确诊缺血,早期干预治疗,改善患者的预后与减少病死率^[4]。陈国平等^[5]通过胸痛发作 2 h 内的 83 例 ACS 患者发现, ACS 组 IMA 水平明显高于对照组。若以 ACB<83 U/mL 作为诊断急性心肌缺血的 cut off 值,此时 IMA 的敏感性、特异性、阳性预测值与阴性预测值分别为 84.3%、90.0%、89.7%、84.7%。研究表明, IMA 是 ACS 的早期敏感指标,是评价早期出现的可逆性心肌缺血的生化标志物。丁爱华等^[6]对 80 例 ACS 及 60 例因胸痛入院的非缺血性心脏病患者观察, IMA 临界值为 63.6 U/mL 时, IMA 检测的敏感性、特异性、阳性预测值与阴性预测值分别为 81.27%、86.58%、84.19% 和

82.57%, IMA 可作为早期诊断心肌缺血的敏感标志物。杨曙光等^[7]研究 50 例 ACS 与 50 例慢性稳定型心绞痛、50 例非缺血性心脏病患者在胸痛发作 3 h 内的血清 IMA 水平,结果显示 ACS 组 IMA 明显高于慢性稳定型心绞痛组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。ACB 为 83 U/mL 时,诊断急性心肌缺血的敏感性和特异性分别为 74.0% 和 86.0%。李艳君等^[8]对 35 例胸痛发作 6 h 内 ACS 患者进行 IMA 测定, ACS 组 IMA 值明显高于非缺血性胸痛组与健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。谢琳等^[9]观察 48 例入院 24 h 内 ACS 患者的 IMA 水平,发现 ACS 组和对照组 IMA 浓度分别为 (79.2±5.2)、(69.9±9.2) U/mL, 2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$),当临界值为 80.0 U/mL 时,敏感性、特异性、阴性预测值、阳性预测值分别为 81.1%、72.2%、61.0%、89.0%。Kountana 等^[10]证实 IMA 作为生化标志物对急性胸痛患者排出 UA 的阴性预测值优于心电图。Van Belle 等^[11]通过对 471 例 AMI 患者入院 24 h 内 IMA 水平进行检测,提示 IMA 无论是多变量因素及单因素变量方面都是一个强大且独立,可长期预测心脏不良结果,有助于积极的医疗管理。但 IMA 作为短期预测心脏不良结果尚不明确,有待进一步考证。

3.2 IMA 与其他生化标志物联合检测心源性疾病的应用与研究

Patil 等^[12]发现 IMA 和 TNI 对 ACS 患者诊断的敏感性和特异性分别为 88%、93% 与 87%、75%, 两者联合检测敏感性升至 96%。詹伦琴等^[13]对 205 例因胸痛入院的患者在胸痛发作 3 h 内进行 IMA、心肌肌钙蛋白 T (cTnT)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)检测,提示 IMA 诊断 ACS 敏感性与特异性分别为 58.8% 与 60.9%, 敏感性高于 cTnT、CK、CK-MB, 但特异性低于上述 3 项指标, 若将 4 项指标联合检测敏感性与特异性分别上升至 60.3% 与 97.1%。崔丽艳等^[14]对 108 例胸痛患者的 ACS 组 82 例与非缺血性胸痛(NICP)组 26 例进行冠状动脉造影检查, 所有患者均在胸痛发作 12 h 内采血进行 IMA 与心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)检测, 结果显示 IMA、H-FABP 的敏感性分别为 89.0% 与 82.9%, 2 项联合检测的敏感性显著增高至 96.3%, 与 2 个单项之间差异有统计学意义($P<0.05$)。Sifakis 等^[15]对 208 例胸痛患者进行 IMA、心肌肌钙蛋白(cTn)及心电图检查, 表明 IMA 对 ACS 的确诊率为 92%, 其敏感性是 cTn 的 4 倍, 心电图的 2 倍。当 IMA 与心肌损伤标志物及心电图联合检测, 诊断 ACS 的敏感性、特异度、诊断率均有所提高。

* 基金项目: 国家高技术研究发展“863”计划(2011AA02A111)。

△ 通讯作者, E-mail: xufeili6284@163.com。

3.3 IMA 在 ACS 分组中的研究与意义 王骏等^[16]通过对 163 例 ACS 患者,66 例 NST 患者、30 例 ST 患者、67 例 UA 患者进行研究,发现 3 组之间 IMA 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),但与质控组之间差异有统计学意义($P < 0.05$)。Reddy 等^[17]对 89 例出现胸痛症状入院 6 h 内的患者进行研究,其中 ST 段抬高性心肌梗死组 26 例、NST 段抬高性心肌梗死组 14 例、UA 25 例、NICEP 24 例,4 组进行 IMA 测定,结果表明 UA 组与 NICEP 组,AMI 组与 NICEP 组之间差异有统计学意义($P < 0.05$),但 UA 组与 NST 段抬高性心肌梗死组,UA 组与 ST 段抬高性心肌梗死组之间,差异无统计学意义($P > 0.05$)。蒋晓钦等^[18]对 85 例 ACS 的患者观察分为 UA 32 例,ST 段抬高性心肌梗死 16 例,IMA 与健康对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。余平安等^[19]将 127 例已确诊为 ACS 的患者及健康对照组之间进行 IMA 比较,UA 组、NST 组、ST 组 IMA 明显高于健康对照组($P < 0.05$),UA 组、NST 组、ST 组 IMA 水平依次升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3.4 IMA 在 ACS 预后的相关性研究 据相关报道,IMA 与 ACS 的预后有关。Bali 等^[20]通过对 79 例 NST 抬高性心肌梗塞的 1 年随访结果证实,IMA 是 1 年不良心血管事件(MACE)的独立预测因素。Aparci 等^[21]研究发现,ACS 患者的 IMA 水平显著高于稳定型心绞痛患者与健康者,当 ACS 患者 IMA > 477 U/mL 时,病死率明显高于 IMA < 477 U/mL,运用 COX 回归模型得出:IMA 除高血压、糖尿病、年龄等 ACS 1 年后发生 MACE 的独立因素,结果显示,IMA 是 ACS 预后的一个重要指标。严山等^[22]将 312 例 ACS 患者根据 IMA 的 ROC 最佳 cut off 值 61.9 U/mL 分成 2 组,IMA > 61.9 U/mL 的患者 1 年内发生 MACE 的概率显著高于 IMA < 61.9 U/mL 者,所以 IMA 是 ACS 预后的一个重要指标。

4 IMA 在非心源性疾病中的应用与研究

Dumlu 等^[23]对 65 例平均年龄(31.4 ± 12.1)岁的急性阑尾炎患者进行研究,发现患者 IMA 显著高于 30 例质控组($P < 0.05$)。Li 等^[24]观察 110 例不同程度的一氧化碳中毒患者,入院 2 h 内 IMA 与 30 例质控组比较,明显高于质控组($P < 0.05$)。Gothe 等^[25]对 60 例健康但有吸烟习惯者进行观察,并按抽烟习惯分为 Betel 组、Gutkha 组、Smokers 组、Mixed 组,结果提示 4 组 IMA 依次递升,且高于质控组($P < 0.05$),表明血清 IMA 升高与氧化应激有关,IMA 可作为烟草氧化应激的早期标志物。Kirboga 等^[26]对 22 例 2 型糖尿病引起的白内障患者与 22 例非 2 型糖尿病白内障者比较,前者 IMA 高于后者($P < 0.05$),血清 IMA 水平可作为该病变进展的危险因素。

5 结束语

目前,IMA 在临床应用所面临的问题包括不同性别及种族的参考范围无统一规定,无统一的校准品。IMA 特异性不高,心源性缺血与非心源性缺血均可导致其升高。尽管存在这些不足,但相信随着医学研究的不断深入,IMA 将会展现越来越广阔的应用前景。

参考文献

[1] Bar-Or D, Curtis G, Rao N, et al. Characterization of the co(2+) and ni(2+) binding amino-acid residues of the N-

terminus of human albumin[J]. Eur J Biochem, 2001, 268 (1): 42-47.

- [2] Bar-Or D, Lau E, Winkler JV, et al. A novel assay for cobalt-albumin in binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-A preliminary report[J]. J Emerg Med, 2000, 19(4): 311-315.
- [3] 鲁鸿昊,高静,董振南,等. 终点法测定缺血修饰清蛋白(IMA)的评价及其应用研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2012, 19(1): 44-46.
- [4] 刘振良,贾国渠. 缺血修饰清蛋白与冠心病的关系[J]. 心血管病学进展, 2015, 36(2): 220-224.
- [5] 陈国平,易凯. 缺血修饰清蛋白对心肌缺血早期诊断价值的探讨[J]. 中国现代医生, 2011, 49(14): 116-117.
- [6] 丁爱华,王尚武. 缺血修饰清蛋白在急性心肌缺血早期诊断中的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(1): 33-34.
- [7] 杨曙光,李志远,张代民,等. 缺血修饰清蛋白在急性心肌缺血早期诊断中的应用价值[J]. 临床心血管病杂志, 2010, 26(3): 198-201.
- [8] 李艳君,李娟,王孔明. 缺血修饰清蛋白在急性冠脉综合征早期诊断的价值[J]. 黑龙江医药科学, 2010, 33(1): 24-25.
- [9] 谢琳,易鸣,吴明香,等. 缺血修饰清蛋白在急性冠脉综合征早期诊断的临床应用[J]. 现代医药卫生, 2011, 27(15): 2267-2268.
- [10] Kountana E, Tziomalos K, Semertzidis P, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of ischemia-modified albumin and echocardiography in patients with acute chest pain[J]. Exp Clin Cardiol, 2013, 18(2): 98-100.
- [11] Van Belle E, Dallongeville J, Vicaut E, et al. Ischemia-modified albumin levels predict long-term outcome in patients with acute myocardial infarction. The French Nationwide OPERA Study[J]. Am Heart J, 2010, 159(4): 570-576.
- [12] Patil SM, Banker MP, Padalkar RK, et al. The clinical assessment of ischemia modified albumin and troponin I in the early diagnosis of the acute coronary syndrome[J]. J Clin Diagn Res, 2013, 7(5): 804-808.
- [13] 詹伦琴,姚全良,余晓慧,等. 缺血修饰清蛋白、肌钙蛋白 T、肌酸激酶及其同工酶联合检测在早期急性冠状动脉综合征的诊断价值[J]. 实验与检验医学, 2011, 29(4): 355-356.
- [14] 崔丽艳,张捷,胡晓舟. 心型脂肪酸结合蛋白和缺血修饰清蛋白在肌钙蛋白 T 未增高的急性冠状动脉综合征患者中联合检测的价值[J]. 检验医学, 2010, 25(7): 539-542.
- [15] Sifakis S, Akolekar R, Syngelaki A, et al. Maternal serum human placental growth hormone at 11 to 13 weeks in trisomy 21 and trisomy 18 pregnancies[J]. Prenat Diagn, 2010, 30(3): 212-215.
- [16] 王骏,张雁,严铭玉,等. 缺血修饰清蛋白在急性冠状动脉

- 综合征危险分层中的诊断价值[J]. 国际心血管病杂志, 2010, 37(4): 246-249.
- [17] Reddy C, Cyriac C, Desle HB. Role of "ischemia modified albumin" (IMA) in acute coronary syndromes[J]. Indian Heart J, 2015, 66(6): 656-662.
- [18] 蒋晓钦, 王利, 陈招进. IMA 与血清 cTnI 在急性冠状动脉综合征患者发病早期的诊断价值[J]. 重庆医学, 2014, 43(34): 4682-4683.
- [19] 余平安, 潘峰. IMA 及 cTnI 在早期诊断 ACS 病情评估中的价值[J]. 检验医学, 2015, 30(3): 234-237.
- [20] Bali L, Cuisset T, Giorgi R, et al. Prognostic value of ischemia-modified albumin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2008, 101(10): 645-651.
- [21] Aparci M, Kardesoglu E, Ozmen N, et al. Prognostic significance of ischemia-modified albumin in patients with acute coronary syndrome[J]. Coron Artery Dis, 2007, 18(5): 367-373.
- [22] 严山, 张学锋, 温绍君, 等. 缺血修饰清蛋白与急性冠状动脉综合征预后的相关性研究[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(8): 1278-1280.
- [23] Dumlu EG, Toka M, Bozkurt B, et al. Correlation between the serum and tissue levels of oxidative stress markers and the extent of inflammation in acute appendicitis[J]. Clin Sci, 2014, 69(10): 677-682.
- [24] Li J, Wang JS, Xie ZX, et al. Correlations among copeptin ischemia-modified albumin and the extent of myocardial injury with acute Carbon monoxide poisoning[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(3): 10384-10389.
- [25] Gothe PR, Jose MV, Pai VR, et al. Investigation of the possibility of using serum ischemia modified albumin as a novel and early marker of the extent of oxidative stress induced by various tobacco products[J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9(11): ZC33-ZC35.
- [26] Kirboga K, Ozc AV, Kosker M, et al. The association between diabetic retinopathy and levels of Ischemia-Modified albumin, total thiol, total antioxidant capacity, and total oxidative stress in serum and aqueous humor[J]. J Ophthalmol, 2014, 21(16): 820-823.

(收稿日期: 2016-02-17 修回日期: 2016-06-12)

• 综 述 •

端粒酶分析方法的研究进展*

董雪梅, 贺 锐, 章国平, 蒲巍林 综述, 杜晓钟[△] 审校

(甘肃省妇幼保健院, 兰州 730050)

关键词: 端粒; 端粒酶; 端粒酶活性; 测定方法

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.19.032

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)19-2738-03

端粒和端粒酶是近年来生命科学研究的热点之一, 其在肿瘤临床检测与治疗中已得到广泛研究, 但在生殖领域尚属起步阶段。人端粒酶活性(TA)是精子发生高度敏感性和特异性的标志物, 生殖细胞中端粒酶的检测特别是对原发性无精子症患者睾丸灶性精子发生的诊断具有重要的临床意义^[1]。

1 TA 检测的研究进展

TA 的早期检测是 Morin^[2] 建立的端粒重复序列延伸法, 即利用端粒酶自身反转录合成端粒末端片断的特性进行端粒合成, 然后通过加入 Rnase 破坏端粒模板, 采用 12% 聚丙烯酰胺电泳分离, 放射显影可见阳性条带。该方法稳定性较好, 但所需标本量大, 敏感性差, 实验复杂, 所需时间长。

Kim 等^[3] 建立端粒重复扩增法 (TRAP), 该法将端粒酶的反应产物应用聚合酶链反应 (PCR) 大量扩增, 使测定的敏感性提高了约 10 000 倍, 是近年来被全世界普遍采用的方法, 但该法需将扩增产物在聚丙烯酰胺凝胶电泳后进行放射显影, 因使用放射性同位素标记, 易有放射性污染且价格昂贵, 方法十分繁杂, 临床推广应用受到一定限制。

1996 年德国 Boehringer 公司用标记地高辛探针检测端粒酶扩增产物, 推出端粒酶-ELISA 检测试剂盒, 该法极大简化了 PCR 产物检测操作步骤, 4 h 内即可得到检测结果, 但试剂盒不同批号间常出现较大差异, 且试剂价格极为昂贵, 临床无法常规应用。虽现已有公司提供地高辛标记的引物, 但该试剂是否稳定, 尚待进一步探讨。

2 TA 的改进检测技术

目前研究 TA 定量检测方法是为了减少繁琐费时的 PCR 检测步骤, 改进循环条件, 提高敏感性和线性。端粒酶表达常见方法有电泳法和酶免法。

2.1 改良端粒重复序列扩增 (TRAP)-银染法 利用端粒酶在体外的 RNA 模板区为模板, 在适宜的寡核苷酸链的末端添加 6 个碱基的重复序列特性, 采用 PCR 方法扩增此重复序列, 并进而用聚丙烯酰胺凝胶电泳显示 6 个碱基差异的梯带。根据 Kim 等^[3] 的端粒重复片段扩增方法, 首先合成 1 个 18 nt 的 TS 做上游引物, 端粒酶结合 TS 末端的 GTT 并合成 AGGGT-TAG, 然后每经过 1 次转位合成 1 个 GGTTAG 的 6 核碱基重

* 基金项目: 甘肃省自然科学基金资助项目 (ZS031-A25-065-E)。

[△] 通讯作者, E-mail: dxzh5678@163.com。