

• 论 著 •

缺血修饰清蛋白对高脂血症患者继发急性冠状动脉综合征的预警作用

张银辉, 萧晓友, 曾冬梅, 莫凡, 张允奇, 陆学东[△]

(广东医学院附属深圳福田医院检验医学部, 广东深圳 518033)

摘要:目的 探讨缺血修饰清蛋白(IMA)联合血脂指标对高脂血症患者继发急性冠状动脉综合征(ACS)预警作用。方法 对 109 例 ACS 患者、119 例高脂血症患者和 104 例健康对照者进行血清 IMA、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白 A1(ApoA1)、载脂蛋白 B(ApoB)检测, 计算 TC/HDL-C、TG/HDL-C、LDL-C/HDL-C、ApoA1/ApoB 比值。结果 ACS 患者 TC/HDL-C、ApoA1/ApoB 和 IMA 水平与健康对照者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。高脂血症患者 IMA 水平与健康对照者比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 但高脂血症患者随着 TC/HDL-C 比值升高血清 IMA 水平也升高。结论 对于 TC/HDL-C 升高的 TC、TG 均升高的高脂血症患者, 若血清 IMA 水平也升高提示其具有继发 ACS 的危险性; 血清 IMA 有可能成为评估 ACS 危险性的指标之一。

关键词:高脂血症; 冠状动脉疾病; 缺血修饰白蛋白**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2011.12.005**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2011)12-1283-02

A pilot study of ischemia modified albumin in the precaution of acute coronary syndromes in patients with hyperlipidemia

Zhang Yinhui, Xiao Xiaoyou, Zeng Dongmei, Mo Fan, Zhang Yunqi, Lu Xuedong[△]

(The Affiliated Shenzhen Futian Hospital of the Medical College of Guangdong, Shenzhen Guangdong 518033, China)

Abstract: Objective To investigate the precaution of ischemia modified albumin(IMA), combined with serum lipids indexes, for the acute coronary syndromes(ACS) in patients with hyperlipidemia. **Methods** 109 patients with ACS, 119 patients with hyperlipidemia and 104 healthy controls were enrolled and detected for serum IMA, total cholesterol(TC), triacylglycerol(TG), low density lipoprotein cholesterol(LDL-C), high density lipoprotein cholesterol(HDL-C), apoprotein A1(ApoA1), apoprotein B(ApoB) and the ratios of TC/HDL-C, TG/HDL-C, LDL-C/HDL-C, ApoA1/ApoB were calculated. **Results** There were statistical differences of TC/HDL-C, ApoA1/ApoB and serum IMA level between patients with ACS and healthy controls($P < 0.05$). There was no statistical difference of serum IMA level between patients with hyperlipidemia and healthy controls($P > 0.05$), but the serum IMA level increased with the increase of TC/HDL-C. **Conclusion** For patients with hyperlipidemia, with high level of TC, TG and TC/HDL-C, the increase of serum IMA level might indicate the risk of complicated ACS. Serum IMA could be used for the evaluation of the risk of complicated ACS.

Key words:hyperlipidemias; coronary artery disease; ischemia modified albumin

缺血修饰清蛋白(ischemia modified albumin, IMA)是新发现的心肌缺血标志物, 已被美国食品和药品监督管理局批准用于急性心肌缺血的诊断, 有助于临床鉴别急性冠状动脉综合征患者, 而高脂血症与冠状动脉疾病密切相关^[1-4]。笔者就 IMA 检测是否可用于高脂血症(hyperlipidemia, HL)患者发生急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的预警进行了初步分析, 结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 (1)ACS 组: 2009 年 10 月至 2010 年 12 月于本院行冠状动脉造影的患者 109 例, 其中稳定型心绞痛(stable angina, SA)36 例、不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)42 例、急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)31 例。(2)HL 组: 以总胆固醇(total cholesterol, TC)大于 5.75 mmol/L 和(或)三酰甘油(triacylglycerol, TG)大于 1.70 mmol/L 为纳入标准, 从本院同期就诊者中随机选择 HL 患者 119 例, 其中 TC 升高 53 例、TG 升高 39 例、TC 和 TG 均升高 27 例。(3)对照组: 同期于本院体检健康者 104 例, 无心血管及脑血管

疾病史。

1.2 方法 (1)血脂指标测定: 抽取研究对象空腹 12 h 后的晨起静脉血 4 mL, 分离血清后使用 BECKMAN 全自动生化分析仪及原装试剂和质控系统, 以酶法(时间终止法)测定 TC 及 TG, 直接测定法测定低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C), 免疫比浊法测定载脂蛋白 A1(apoprotein A1, ApoA1) 和载脂蛋白 B(apoprotein B, ApoB)。(2)IMA 测定: 应用 BECKMAN 全自动生化分析仪, 采用长沙颐康科技开发有限公司生产的清蛋白结合钴(albumin cobalt binding, ACB)自动分析试剂盒测定 IMA。各指标的检测均按仪器及试剂相关说明书进行操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS11.5 软件进行数据统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 两样本均数的比较使用 t 检验; $P < 0.05$ 时比较差异有统计学意义。

2 结 果

各组受试对象 IMA 及血脂指标检测结果见表 1。

表1 各研究组IMA及血脂指标检测结果

检测指标	HL组各亚组			HL组	ACS组	对照组
	TC升高组	TG升高组	TC、TG均升高组			
IMA(U/mL)	51.78±8.64	56.37±7.31	57.81±8.32	53.36±7.87	74.59±11.16*	54.37±6.56
TC(mmol/L)	6.41±0.65*	5.06±0.67	6.34±0.96*	6.27±0.87*	4.69±1.23	4.46±0.81
TG(mmol/L)	1.24±0.42	3.71±1.21*	4.17±0.80*	2.03±1.42*	1.59±1.14	1.18±0.52
LDL-C(mmol/L)	3.60±0.61*	1.92±0.59	2.91±1.10	3.31±0.86*	2.28±0.79	2.17±0.59
HDL-C(mmol/L)	1.35±0.19	0.97±0.15	1.02±0.09	1.25±0.23	0.97±0.24*	1.18±0.23
ApoA1(g/L)	165.40±30.91	124.00±28.14	128.75±24.13	154.48±31.99	124.65±27.92*	144.50±24.15
ApoB(g/100 mL)	68.28±15.32*	62.25±12.30	63.88±13.08	66.67±13.34*	68.42±19.34*	56.09±12.67
TC/HDL-C	4.82±0.72*	5.21±0.17*	6.21±0.68*	5.12±0.86*	5.02±1.36*	3.82±0.74
TG/HDL-C	0.94±0.35	3.76±1.28	4.16±1.18	1.82±1.56	1.88±2.03	1.08±0.64
LDL-C/HDL-C	2.71±0.52*	1.95±0.41	2.81±0.93*	2.66±0.62*	2.41±0.86	1.99±0.50
ApoA1/ApoB	2.52±0.69	2.01±0.40	2.02±0.27	2.38±0.64	1.95±0.64*	2.70±0.70

*: $P < 0.05$, 与对照组结果比较。

3 讨 论

HL是指血中一种或几种脂质高于正常,可表现为TC升高、TG升高或二者均升高。临床研究和流行病学调查结果证实,血脂异常是冠心病、心肌梗死、心脏猝死和缺血性脑卒中的重要危险因素之一。TC、TG、LDL-C增高, HDL-C减低,载脂蛋白A(apoprotein, ApoA)降低和ApoB增高都被认为是危险因素。对于任何需进行心血管危险性评价和给予降脂药物治疗的个体,都应接受血脂检测,但单一血脂指标检测对心血管危险性评价的预测性较差^[5]。本研究结果也显示,ACS患者HDL-C、TC/HDL-C、ApoA1/ApoB与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。张妍等^[6]的研究也显示,冠心病患者TC/HDL-C高于冠状动脉正常组($P < 0.05$),提示TC/HDL-C较大,即TC水平升高、HDL-C水平降低的患者诊断冠心病的可能性更大;在冠状动脉病变的预测诊断中,TC/HDL-C较TC、TG、HDL-C、LDL-C等指标能更有效地反映血脂对动脉血管的危害。本研究通过对HL患者血脂指标和相关比值的分析,也提示TC/HDL-C是作为心血管危险性评价预测的较好指标;也证实LDL-C/HDL-C是TC升高及TC、TG均升高患者心血管危险性评价预测的较好指标。但是笔者认为TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C不能预测HL患者是否有可能继发冠状动脉综合征。

机体缺血发作时,血清清蛋白氨基酸末端序列乙酰化或缺失可导致出现与金属钴离子(Co^{2+})结合能力降低的人血清蛋白,该类清蛋白即为IMA。IMA在ASC早期即可出现,是心肌缺血标志物而非心肌损伤标志物,在急诊胸痛患者的危险分层和预后评估中具有重要意义^[7-10]。安亚平等^[11]探讨了AMI和UA患者血清IMA的变化及其临床意义,证明就血清IMA水平而言,UA患者和AMI患者均高于健康者,UA患者与AMI患者间差异无统计学意义,冠状动脉单支病变患者低于三支病变患者;冠状动脉Gensini积分小于20分患者低于大于40分患者,UA和ST段抬高性心肌梗死低危患者低于高危患者,提示IMA有可能作为诊断无心肌细胞坏死急性心肌缺血和反映心肌缺血严重程度的标记物。本研究结果也显示ACS患者血清IMA水平高于健康者($P < 0.05$)。目前关于IMA是否可用于预报冠状动脉综合征的研究较少。周志芳^[12]的研究分析了TC升高患者IMA、血脂及炎症标志物水平之间

的关系,TC升高患者高敏C反应蛋白(high sensitive-C reactive protein, hs-CRP)及IMA水平均高于健康者($P < 0.05$),而HDL-C低于健康者($P < 0.05$),提示血清IMA水平与TC、LDL-C、抗ox-LDL自身抗体及hs-CRP水平有相关性,证实高胆固醇血症与炎症标志物及氧化应激标记物的表达增高相关,且血清清蛋白结合 Co^{2+} 的能力降低,从而导致IMA水平增高。IMA与氧化应激及动脉粥样斑块的形成有相关性,说明其在疾病发生、发展中可能起到重要作用。本研究通过分析HL患者IMA、血脂检测结果和相关比值,证实HL患者IMA检测结果与健康者的差异无统计学意义($P > 0.05$),但TG升高患者和TC、TG均升高患者的IMA水平略有升高,且TC/HDL-C升高的同时IMA水平也在升高,提示对于TC/HDL-C、TC、TG均升高的患者,IMA水平升高提示其具有继发ACS的危险性,但以IMA升高判断其危险性的阈值需大样本、长时间的随访跟踪调查以确定。总之,IMA有可能成为评估HL患者继发ACS危险性的指标之一。

参考文献

- [1] Apple FS, Wu AH, Mair J, et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome[J]. Clin Chem, 2005, 51(5): 810-824.
- [2] Sinha MK, Roy D, Gaze DC, et al. Role of "ischemia modified albumin," a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes[J]. Emerg Med J, 2004, 21(1): 29-34.
- [3] Anwaruddin S, Januzzi JL Jr, Baggish AL, et al. Ischemia-modified albumin improves the usefulness of standard cardiac biomarkers for the diagnosis of myocardial ischemia in the emergency department setting[J]. Am J Clin Pathol 2005, 123(1): 140-145.
- [4] Pitt B, Loscalzo J, Ycas J, et al. Lipid levels after acute coronary syndromes[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(15): 1440-1445.
- [5] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(5):390-419.
- [6] 张妍,周玉杰,谢英,等. TC/HDL-C与hs-CRP的检测在冠心病诊断中的意义[J].中国医师进修杂志,2006,29(6):28-30.
- [7] Talwalkar SS, Bon Homme M, Miller JJ, et al. Ischemia modified albumin, a marker of acute ischemic events: a pilot study[J]. Ann Clin Lab Sci, 2008, 38(2): 132-137.

(下转第1286页)

126), EF 诊断准确率与 MCV 比较差异有统计学意义($P<0.05$),

与 EF 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 各组血液学指标、红细胞脆性和 G6PD 活性比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	MCV(fL)	RDW(fL)	EF(%)	G6PD 活性(NBT 单位)
对照组	50	85.3±3.7	13.2±0.7	83.1±5.2	2.4±0.4
α-THal 组	58	65.2±6.88*	15.2±2.1*	31.5±16.4*	3.7±1.1*
β-THal 组	68	64.1±5.4**#	16.4±2.5**#	28.3±15.9**#	4.5±1.3**#

*: $P<0.05$, 与对照组比较; #: $P>0.05$, 与 α-THal 组比较。

3 讨 论

THal 是因基因突变或缺失而导致珠蛋白链合成障碍的遗传性血红蛋白疾病, 在全球范围内广为流行^[1-5]。广东省是该病的高发区, 发病率约为 13%。多数新生儿 THal 患者出生时或初生后早期缺乏特异性表现, 最常见的表现是新生儿溶血和病理性黄疸, 发生贫血的概率较小^[6], 故容易导致漏诊或误诊。

随着分子生物学检验技术的成熟与发展, THal 的基因诊断已逐渐应用于临床, 是目前诊断 THal 的金标准, 但由于方法复杂、耗时长、设备要求高、费用昂贵等原因, 尚不能用于临床筛查或作为常规诊断手段。THal 传统诊断指标有 MCV、RDW 及 EF 等。随着血细胞分析仪的普及应用, MCV、RDW 等红细胞参数在 THal 诊断或筛查中的作用日益受到重视。MCV、RDW 结果在血细胞分析时可一次获取, 符合初筛指标的原则。EF 检测操作简单且费用低, 准确率较高。目前比较普遍应用 MCV 筛查 THal 基因携带者^[7]。但除了 THal 外, 缺铁性贫血也可引起 MCV 降低, 因而 MCV 诊断 THal 缺乏特异性。本研究结果显示, α-THal 组和 β-THal 组 MCV 与 EF 显著降低, RDW 显著升高, 与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

THal 患者 G6PD 活力均有不同程度的升高。G6PD 编码基因是典型的管家基因, 可分布于多种细胞和组织, 且在不同部位其活性表现各不相同; G6PD 的表达也受多种因素的影响, 如感染、肿瘤, 尤其是各种贫血(溶血性、缺铁性等)都可导致其表达增多。THal 患者体内慢性进行性溶血造成新生红细胞增多, 从而导致 G6PD 活力代偿性增高。由于 G6PD 是红细胞葡萄糖磷酸戊糖旁路代谢中不可或缺的脱氢酶, 可使 6-磷酸葡萄糖释放出氢离子, 使烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate, NADP)还原成还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced form of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate, NADPH), 而 NADPH 是红细胞内抗氧化的重要物质; THal 患者体内珠蛋白肽链合成失去平衡, 过多的肽链沉积于在红细胞膜上造成过氧化损伤^[8]; 为抵抗该过氧化损伤, 修复损伤的脂蛋白和膜蛋白, G6PD 代偿性增高^[9-10]。本研究显示, THal 患儿 G6PD 活力高于对照组($P<0.05$); G6PD 活力诊断 THal 的准确率为 81.7%, 低于 MCV 的 92.9%($P<0.05$), 而与 EF 的 89.7% 比较差异无统

计学意义($P>0.05$), 提示 G6PD 活力检测可作为 THal 的辅助诊断指标。

综上所述, G6PD 活力作为新的 THal 筛查或诊断指标, 联合 MCV、RDW 及 EF 可对 THal 进行初步诊断。同时其具有检测简单、快捷、费用低等优点, 易于在临床广泛应用。笔者认为, 联合检测更有助于为优生优育和遗传咨询提供基础和有效预防重症 THal 患儿的出生。

参考文献

- 张宏秀, 单可人, 惠春林, 等. 应用 PCR-RDB 技术对 β 地中海贫血进行快速产前基因诊断[J]. 中华围产医学杂志, 2002, 5(4): 248-250.
- Harteveld CL, Higgs DR. Alpha-thalassaemia[J/OL]. Orphanet J Rare Dis, 2010 [2011-03-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20507641>.
- Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia[J/OL]. Orphanet J Rare Dis, 2010 [2011-03-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20492708>.
- Sankaran VG, Nathan DG. Thalassemia: an overview of 50 years of clinical research[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2010, 24(6): 1005-1020.
- Mukherjee M, Nadkarni A, Gorakshakar A, et al. Clinical, hematologic and molecular variability of sickle cell-β thalassemia in western India[J]. Indian J Hum Genet, 2010, 16(3): 154-158.
- 董晓莉, 高武红. 新生儿地中海贫血 32 例临床分析[J]. 现代医药卫生, 2004, 20(18): 1877-1878.
- 蔡稔, 梁昕, 潘丽珍, 等. 血液学指标在育龄人群地中海贫血筛查中的诊断价值[J]. 中国优生与遗传杂志, 2003, 11(1): 129-132.
- 何俊, 赵美英. 红细胞参数、红细胞脆性和 G6PD 活力检测在地中海贫血诊断中的应用[J]. 中国医药导刊, 2010, 12(6): 1031-1032.
- Scott MD. H₂O₂ injury in beta thalassemic erythrocytes: protective role of catalase and the prooxidant effects of GSH[J]. Free Radic Biol Med, 2006, 40(7): 1264-1272.
- 陈玉芹. 两种血红蛋白病的分子生物学基础的比较[J]. 生物学通报, 2003, 38(10): 21-23.

(收稿日期: 2011-05-17)

(上接第 1284 页)

- Ju SQ, Ni J, Su JY, et al. Ischemia-modified albumin is increased in patients with unstable angina: a new potential diagnostic biomarker of this acute coronary syndrome[J]. LabMedicine, 2008, 39(11): 668-670.
- 史连义, 吴宝水, 张继领. 缺血修饰白蛋白临床应用研究进展[J]. 医学综述, 2009, 15(21): 3239-3241.
- Shen XL, Lin CJ, Han LL, et al. Assessment of ischemia-modified albumin levels for emergency room diagnosis of acute coronary

syndrome[J]. Int J Cardiol, 2011, 149(3): 296-298.

- 安亚平, 刘志琴, 黄山. 急性冠脉综合征患者血清缺血修饰白蛋白的变化及其临床意义[J]. 临床内科杂志, 2009, 26(9): 626-628.
- 周志芳. 高胆固醇血症患者缺血修饰白蛋白、血脂与炎症标志物水平关系的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(10): 1502-1506, 1511.

(收稿日期: 2011-03-16)