

• 临床检验研究 •

缺血修饰清蛋白在急性心肌缺血早期诊断中的临床价值

丁爱华, 王尚武

(湖南省益阳市桃江县人民医院检验科 413400)

摘要:目的 探讨血清缺血修饰清蛋白(IMA)测定在急性心肌缺血早期的临床价值。方法 采用间接清蛋白-钴结合实验(ACB)测定 80 例确诊为急性冠状动脉综合征(ACS)的患者及 60 例因胸痛入院但最后确诊为非缺血性心脏病患者,胸痛发作 3 h 内的血清 IMA 水平和临床常用的心肌损伤标志物心肌肌钙蛋白 T(cTnT)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)。通过绘制 ACB 在该人群中用于诊断 ACS 的受试者工作特征(ROC)曲线判定最佳临界值,确定 IMA 诊断 ACS 的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值。结果 与对照组比较,ACS 组 ACB 明显降低,为 (49.75 ± 10.25) U/mL,经 t 检验,差异有统计学意义($P < 0.01$),而 ACS 组中,急性心肌梗死(AMI)组与不稳定型心绞痛(UA)组间 ACB 比较差异无统计学意义($P > 0.05$);cTnT、CK-MB 水平分别为 (1.24 ± 0.67) ng/mL、 (35.14 ± 9.37) U/L,经 t 检验,差异无统计学意义($P > 0.05$)。根据 ROC 曲线,当 cut-off 值为 63.6 U/mL 时,IMA 检测的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值较高,分别为 81.27%、86.58%、84.19% 和 82.57%。结论 缺血修饰清蛋白是早期诊断心肌缺血的敏感标志物,对于急性冠状动脉综合征的早期诊断和治疗具有重要的临床意义。

关键词:急性冠状动脉综合征; 缺血修饰白蛋白; 白蛋白钴结合试验; 心肌缺血

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.01.014

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)01-0033-02

Clinical significance of ischemia modified albumin for the early diagnosis of acute cardiac ischemia

Ding Aihua, Wang Shangwu

(Department of Clinical Laboratory, Taojiang People's Hospital, Yiyang, Hunan 413400, China)

Abstract: Objective To discuss the clinical significance of ischemia modified albumin (IMA) for the early diagnosis of acute cardiac ischemia(ACI). **Methods** Indirect albumin cobalt binding (ACB) test was performed to measure the serum IMA level and routine methods were performed for the detection of cardiac troponin T (cTnT) and creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB) within 3 hours after the onset of thoracalgia in 80 cases of patients with definite diagnosis of acute coronary syndrome(ACS) and 60 patients with chest pain while finally diagnosed as non-ischemic heart diseases. By preparing receiver operating characteristic(ROC) curve, based on ACB value, the optimal cut-off value of IMA for the diagnosis of ACS was confirmed, and related sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were calculated. **Results** Compared with control group, ACB value of ACS group was significantly lower, as (49.75 ± 10.25) U/mL, with the statistically significant difference by t test ($P < 0.01$), while in ACS group, there was no significant difference in ACB values between acute myocardial infarction (AMI) group and unstable angina(UA) group ($P > 0.05$). In ACS group, serum levels of cTnT and CK-MB were (1.24 ± 0.67) ng/mL and (35.14 ± 9.37) U/L respectively, without statistical difference with control group by t test ($P > 0.05$). According to ROC curve, when cut-off value was 63.6 U/mL, the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of IMA for the diagnosis of ACS were relatively high, as 81.27%, 86.58%, 84.19% and 82.57% respectively. **Conclusion** IMA could be an sensitive marker for the early diagnosis of cardiac ischemia, with clinical significance for the early diagnosis and cure of ACS.

Key words: acute coronary syndrome; ischemia modified albumin; albumin cobalt binding test; cardiac ischemia

缺血修饰清蛋白(IMA)是近年来发现的新的心肌缺血生物标志物,国外已开始应用于心肌缺血的早期诊断和急性冠状动脉综合征(ACS)的危险分层^[1]。在美国较大的心脏中心被拟诊为急性冠状动脉综合征的患者中平均只有 25% 出入院诊断一致,另一方面,每年却有 2% 的 ACS 患者被漏诊^[2],从而导致极其严重的后果。作者通过测定 ACS 患者胸痛发作后血清 IMA、心肌肌钙蛋白 T(cTnT)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平,并与同期住院的非缺血性心脏病患者对比分析,旨在探讨血清 IMA 水平对急性心肌缺血的早期诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2007 年 10 月至 2010 年 9 月在本院心血管内科住院治疗的 140 例患者,其中 ACS 组 80 例,包括急性心肌梗死(AMI)40 例,其中男 24 例,女 16 例;年龄 48~83 岁,平均 (61 ± 10.5) 岁。不稳定型心绞痛(UA)40 例,其中男 25 例,女 15 例;年龄 47~81 岁,平均 (60.4 ± 11.2) 岁。以同期住院的另 60 例因胸痛入院但最后确诊为非缺血性心脏病的

患者为对照组,其中男性 38 例,女性 22 例;年龄 46~82 岁,平均 (62.6 ± 12.3) 岁。诊断参照全国高等医学院八年制及七年制《内科学》教材的诊断标准^[3]。所有病例血清清蛋白正常,排除有陈旧性心肌梗死史、冠状动脉旁路移植术(CABG)史、经皮冠状动脉介入治疗(PCI)史,以及合并脑缺血、肠系膜缺血、周围血管疾病、肝肾功能异常、肿瘤。两组患者在年龄、性别等方面经统计学处理差异无统计学意义($P > 0.05$),均具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 样本采集 所有入选患者均在胸痛发作 3 h 内抽取外周静脉血 5 mL 置于促凝剂试管中,按常规方法分离血清,即刻测定 IMA、cTnT、CK-MB。

1.2.2 血清 IMA 检测方法 采用清蛋白-钴结合实验(ACB)来检测 IMA。其主要原理是缺血修饰清蛋白对 Co^{2+} 结合能力低于正常清蛋白,血清中清蛋白与 Co^{2+} 结合后,剩余的游离 Co^{2+} 与有机显色物反应生成红褐色产物,在 510 nm 的波长下比色,其吸光度与 Co^{2+} 浓度呈正比,与标准品进行比较,即可

间接计算出样本中 IMA 的浓度。以每毫升血清中的清蛋白吸附 1 mg 的钴离子记为 ACB 值 1 个单位(U/mL),心肌缺血时 IMA 升高,吸附结合的钴离子减少,故测定的 ACB 值越低,表示血清 IMA 浓度越高。

1.2.3 血清 cTnT、CK-MB 检测方法 cTnT 为化学发光法,参考范围小于 0.05 ng/mL。CK-MB 为连续监测法,参考范围小于 24 U/L。

1.3 仪器与试剂 IMA 试剂盒由长沙颐康科技开发有限公司提供(标准品、质控品均为厂家原装配套),CK-MB 由深圳迈瑞生物医疗电子有限公司提供,检测条件和操作严格按照试剂说明书进行,采用日本 Hitachi-7180 全自动生化分析仪。cTnT 试剂盒由德国罗氏诊断有限公司提供,采用美国 Beckman Coulter 公司 Access 全自动化学发光分析仪。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件包进行分析,ROC 曲线分析获得最适 cut-off 值,各组计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,组间采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 ACB、cTnT、CK-MB 水平比较 ACS 组患者胸痛发作后 3 h 内血清 ACB 值明显低于对照组($P < 0.01$)。两组间患者血清 cTnT、CK-MB 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组 ACB、cTnT、CK-MB 水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	ACB 值(U/mL)	cTnT(ng/mL)	CK-MB(U/L)
ACS 组	80	49.75±10.25	1.24±0.67	35.16±9.37
对照组	60	73.54±12.19	1.09±0.62	32.62±8.55
<i>t</i> 值		12.525	1.353 1	1.647 3
<i>P</i> 值		<0.01	>0.05	>0.05

2.2 AMI 与 UA 患者 ACB 水平比较 40 例 AMI 患者胸痛发作后 3 h 内的 ACB(48.54±10.02)U/mL,40 例 UA 患者的 ACB 水平(50.96±9.81)U/mL,两组间 ACB 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 ACB 的 ROC 曲线分析 ACB 诊断心肌缺血的 ROC 曲线见图 1。通过 ROC 曲线分析,获得区分 ACS 组与非缺血性心脏病组患者 ACB 值的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.846。综合分析,当 cut-off 值为 63.6 U/mL 时最佳,此时 IMA 检测的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值均较高,分别为 81.27%、86.58%、84.19%和 82.57%。

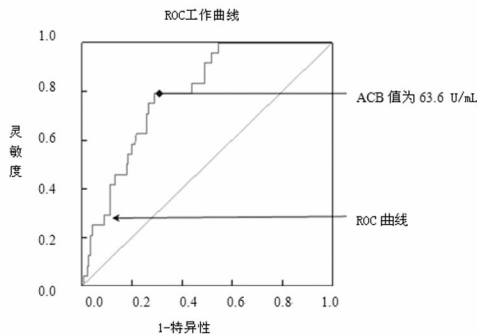


图 1 ACB 值诊断心肌缺血的 ROC 曲线

3 讨 论

近年来,心肌损伤标志物有了迅速的发展,心肌肌钙蛋白 T(cTnT)、肌红蛋白(My)、肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)的

检测已在临床上得到广泛的应用,逐步取代原有的酶活性的检测,但并不能说明急性冠状动脉综合征(ACS)的诊断问题已得到妥善解决。当组织发生缺血和再灌注时,由于组织局部氧自由基增多、酸中毒、细胞膜上各种能量依赖性离子泵破坏等变化,导致清蛋白结构发生改变,这种因缺血而发生与过渡金属结合能力改变的清蛋白称为缺血修饰清蛋白(IMA)。IMA 与传统的心肌坏死标记物不同,在心肌缺血发生几分钟内尚未发生心肌细胞坏死,血中水平即可升高,心肌缺血时局部组织产生氧化应激反应,清蛋白 N-末端氨基酸序列被氧化修饰,从而形成 IMA^[4]。IMA 水平可通过 ACB 实验测定,正常生理情况下,血清清蛋白 N-末端可与外源性钴离子牢固结合,游离的钴离子能与二巯基苏糖醇(DTT)形成有色产物。当心肌发生缺血时,由于清蛋白的 N-末端结构发生变化,形成 IMA,同时与钴离子的结合能力降低,钴离子从结合位点释放,血清中游离钴离子浓度升高,游离钴离子与 DTT 结合物升高,溶液的颜色发生改变。临床上采用比色法,通过检测吸光度值的变化,来定量测定清蛋白钴结合能力,即 ACB。ACB 可间接反映血清 IMA 水平,ACB 越低,提示血清 IMA 水平越高^[5]。

本研究检测了急性冠状动脉综合征患者在胸痛发作后 3 h 的缺血修饰清蛋白的水平,结果显示 ACB 在胸痛发作 3 h 水平已经明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而此时 ACS 患者血清 cTnT、CK-MB 水平与非缺血性心脏病患者比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),AMI 患者与 UA 患者 ACB 差异无统计学意义($P > 0.05$),说明血清 IMA 在心肌缺血而无心肌坏死时升高明显,提示缺血修饰清蛋白是诊断心肌缺血的敏感标志物,而不能作为诊断心肌梗死的指标。临床上对于急性冠状动脉综合征患者能够早期诊断并进行积极的干预治疗非常有意义,因为当病变尚处于早期的缺血阶段,心肌细胞损伤程度较轻,如果对患者立即采取相应的治疗措施,使病情及时得到控制,将大大提高患者的治愈率。而缺血修饰清蛋白正好能在急性冠状动脉综合征早期可逆阶段被检出,有利于提高急性冠状动脉综合征诊断的灵敏度和特异性,使患者能够得到早期的诊断,对及时治疗、改善预后、降低死亡率具有重要意义,并可用来检测缺血的反复发作。

由于受试人群地域、生活习惯的不同,实验条件和技术水平等多方面因素的影响,血清 IMA 检测时的 ACB 目前各个实验室仍没有明确的检测阈,用于判断 IMA 阳性或阴性的临界值均根据各自的 ROC 曲线自行确定,不同实验室可获得不同诊断临界值点。本次研究构建 ACB 的 ROC 曲线下面积为 0.846,根据较理想的诊断临界值为 ROC 曲线上离直角坐标左上角最近的一点的原则,选择 ROC 曲线截断点,cut-off=63.6 U/mL,ACB 小于 63.6 U/mL 时敏感性和特异性达 81.27%、86.58%,阳性预测值和阴性预测值为 84.19%和 82.57%,这与参考文献[6-8]报道基本一致,但敏感性高于参考文献[9-10]报道,可能与试剂、测定方法、人群选择的地域、实验室测定条件等因素有关。鉴于具有较高的敏感性,临床上可将其作为胸痛鉴别诊断的指标之一,陈磊等^[11]和石英等^[12]也有相关报道。因此,对于疑似 ACS 的患者,如 IMA 阴性,同时 cTnT、CK-MB 和心电图检查均阴性,提示有很大可能可以排除 ACS 诊断。

综上所述,由于漏诊冠状动脉病变可能造成严重后果,而缺血修饰清蛋白的检测操作简单,出结果快,便于临床及时得到检测结果,对比其他实验或多天的入院观察具有极大的优势。因此,检测缺血修饰清蛋白对于急性冠状(下转第 37 页)

电解质平衡紊乱^[7]。心肌损伤的血液生化标志物已从早先的以酶活性为主的检测发展到目前的以蛋白质质量水平为主的检测^[8]。当心肌稍有缺血、缺氧损伤时,血清 h-FABP 水平升高时间比 cTnI 和 CK-MB 早。这是因为 h-FABP 相对分子质量最小,为 $(14 \sim 15) \times 10^3$,而 cTnI、CK-MB 分别为 39.7×10^3 、 86×10^3 。h-FABP 最先释放入血中,使 h-FABP 水平升高,且具有特异性及不会发生交叉反应,血清 h-FABP 可用于心肌损害的早期诊断^[9-10]。

本研究发现,急性高血压脑出血患者组血清 h-FABP 水平显著高于对照组,升高的机制可能为:心肌细胞损害大量 h-FABP 释出;脑组织细胞损害释出少量 h-FABP(脑组织细胞中含有少量的 h-FABP,当细胞死亡或水肿时其被释放,脑出血伴随的炎症反应可使脑细胞内的 h-FABP 较顺利地通过血-脑屏障进入血液^[11])。急性高血压脑出血患者血清 h-FABP 阳性率高于血清 cTnI、CK-MB 阳性率及心电图异常率,说明后者的改变滞后于血清 h-FABP 的异常变化。大量出血者及意识不清者血清 h-FABP 水平显著高于少量出血者及意识清醒者,说明血清 h-FABP 水平与患者的病情有关,血清 h-FABP 检测可作为评估脑损伤及其严重程度的血清学标志物之一。本文急性高血压脑出血患者血清 h-FABP 异常组的死亡率显著高于正常组,血清 h-FABP 定量检测有较高的敏感性和阴性预测值,观察期内 h-FABP 异常组有 28 例死亡, h-FABP 正常组无 1 例发生意外,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明 h-FABP 定量测定对患者预后判断价值,有可能成为判断急性高血压脑出血患者预后的指标。h-FABP 异常结果提示患者危险的存在,有利于临床医师对其重点监护、采取措施、防止意外的发生,对改善预后有重要意义。与 cTnI(72.7%)、CK-MB(59.1%)及心电图(47.3%)相比, h-FABP(100.0%)在识别危险方面有较高的敏感性。h-FABP 定量检测识别患者不发生意外为 100.0%,比 cTnI(86.7%)、CK-MB(88.9%)及心电图(91.4%)特异性高。本文证实,血清 h-FABP 检测结果在判断患者预后上有相当高的阴性预测值(100.0%),提示血清 h-FABP 正常的患者预后相对良好,增强了 h-FABP 检测筛选急性高血压脑出血患者的安全性。但心电图具有较高的特异性和准确度,两者联合监测临床价值更高。

综上所述,急性高血压脑出血、脑损伤后大多数病例存在心肌损害(诊断心肌损害的“金指标”cTnI 检测阳性率为

72.7%^[12]),患者血清 cTnI、CK-MB 及心电图改变,滞后于血清 h-FABP 的异常变化。故认为血清 h-FABP 异常升高时是病情危重的信号,应及时采取有效的治疗措施。血清 h-FABP 定量测定作为一种对微小心肌损伤高敏感的指标,可作为判断急性高血压脑出血病情轻重,评价发生意外的 1 项客观指标,且比 cTnI、CK-MB 及心电图具有更高的敏感性,但联合心电图监测临床价值更高。

参考文献

[1] 郭彩霞,杜凤和,陈瑞芬,等. 重型颅脑损伤后心肌病变的实验研究[J]. 中国急救医学,2006,23(4):211-212.

[2] 周扬,李康增. 脑出血后脑损伤生化指标检测的实验和临床研究进展[J]. 国际检验医学杂志,2008,29(4):349-351.

[3] 段福涛,陈哲. 高血压性脑出血的心肌缺血样损伤[J]. 中华现代医学与临床,2006,5(1):34-35.

[4] 吴传平,杨文东,郭会平. 重型颅脑损伤患者心肌损伤的早期诊断[J]. 国际外科学杂志,2008,35(12):810-812.

[5] 安晓华,徐维家,薛邦禄,等. 心脏型脂肪酸结合蛋白对急性心肌梗死早期诊断的临床价值研究[J]. 国际检验医学杂志,2009,30(9):860-861.

[6] 孙宵云,霍晓川,张振兴,等. 甘露醇应用时间及剂量对高血压性脑出血的影响[J]. 中国药房,2010,21(48):4535-4537.

[7] 孙毓忠. 脑心综合征 96 例临床分析[J]. 疑难病杂志,2003,2(6):354-355.

[8] 马达,王万相,王小平,等. FABP 在 AMI 诊断中的应用[J]. 中华检验医学杂志,2001,24(4):220-222.

[9] 王爱民. 急性心肌梗死早期生化标志物在 AMI 早期诊断中的应用[J]. 新疆医科大学学报,2008,31(10):1465.

[10] 郎宇璜,缪京丰. 心脏型脂肪酸结合蛋白和 Myo/H-FABP 比值在诊断创伤后心肌损伤中的临床意义[J]. 创伤外科杂志,2009,11(3):237-240.

[11] 孙杨,孔岳南. 心脏型脂肪酸结合蛋白在急性脑梗死早期诊断中的临床价值[J]. 山东医药,2010,50(5):63-64.

[12] 邓永超,莫丽亚,唐喜春,等. 血清心肌肌钙蛋白 I 与超敏 C 反应蛋白检测在婴幼儿重症肺炎中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(3):288-289.

(收稿日期:2011-07-08)

(上接第 34 页)
动脉综合症的早期诊断和治疗具有重要的临床意义。

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(8):810-824.

[2] Kosf GJ, Tran NK. Point-of-care testing and cardiac biomarkers: the standard of care and vision for chest pain centers[J]. Cardiol Clin, 2005, 23(10):467-490.

[3] 王吉耀. 内科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2005:299.

[4] 李旭光,康少平,田立强,等. 缺血后处理与大鼠心肌能量代谢的关系[J]. 临床心血管病杂志,2008,24(12):936-938.

[5] Cui LY, Zhang J, Wu YH, et al. Assay of ischemia-modified albumin and C-reactive protein for early diagnosis of acute coronary syndromes[J]. J Clin Lab Anal, 2008, 22(4):45-49.

[6] 尹栩芳,沈霞,刘峰,等. 血清缺血修饰白蛋白测定在心肌缺血早

期的临床应用价值[J]. 检验医学,2009,24(10):742-745.

[7] 陈振祥,焦付丰,王鸿君,等. 血清缺血修饰白蛋白测定对急性心肌缺血的早期诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(10):1089-1091.

[8] 周义文,黄志勇,刘银河,等. 缺血修饰清蛋白在冠心病早期诊断中的应用研究[J]. 国际检验医学杂志,2008,29(8):673-678.

[9] 李志远,郭红前,贾意国,等. 缺血修饰白蛋白在心肌缺血早期诊断中的临床价值[J]. 泰山医学院学报,2010,31(9):656-658.

[10] 夏勇,吴宗华,林革,等. 缺血修饰白蛋白在急性冠脉综合征早期诊断中的价值[J]. 中国实验诊断学,2010,14(9):1411-1414.

[11] 陈磊,黄振文,牛青原,等. 在急性冠状动脉综合征早期缺血修饰白蛋白的改变及其意义[J]. 临床荟萃,2006,21(9):617-620.

[12] 石英,邓拥军,汪鸿. 缺血修饰性白蛋白对心肌缺血评价作用[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(3):286-287.

(收稿日期:2011-07-08)