

· 临床检验研究 ·

缺血修饰清蛋白诊断心肌缺血截断值的建立及临床意义

熊 军¹, 熊勋波², 汪功文¹, 魏运梅^{1△}

(湖北省长江大学附属第一医院: 1. 检验科; 2. 内科; 湖北荆州 434000)

摘要:目的 观察缺血修饰清蛋白(ischemia modified albumin, IMA)在心肌缺血早期中的改变,建立荆州地区 IMA 诊断心肌缺血的最佳截断值,探讨 IMA 诊断心肌缺血的临床意义。方法 采用清蛋白钴离子结合实验,对荆州地区健康人群血清样本 106 份;急性胸痛(心肌缺血)2 h 以内入院,出院诊断为急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的患者血清样本 106 份,进行 IMA 浓度检测,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析获得 IMA 值的最适截断值。结果 ACS 患者于胸痛 2 h IMA 水平显著高于正常对照组($P < 0.05$), IMA 浓度在诊断心肌缺血的最适截断值为 72.7 U/ml。结论 诊断截断值的建立可提高对心肌缺血诊断的准确率, IMA 是心肌缺血早期病变的敏感因子, 心肌缺血患者早期检测其浓度具有较高的诊断价值。

关键词:急性冠脉综合征; 缺血修饰清蛋白; 截断值; 心肌缺血

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.04.014

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)04-0414-02

Establishment of optimal cutoff value of ischemia modified albumin for the diagnosis of myocardial ischemia and analysis of its clinical significance

Xiong¹ Jun, Xiong Xunbo², Wang Gongwen¹, Wei Yunmei^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Internal Medicine, First Affiliated Hospital Of Yangtze University, Jingzhou Hubei 434000, China)

Abstract: Objective To observe the changes of ischemia modified albumin(IMA) at early stage of myocardial ischemia, establish the optimal cutoff value of IMA in certain area for the diagnosis of myocardial ischemia and explore its clinical significance. **Methods** IMA concentration in 106 serum samples from healthy people, and 106 serum samples, collected from patients within 2h after onset of acute chest pain (myocardial ischemia), who were with discharge diagnosis of acute coronary syndrome (acute coronary syndrome, ACS), was detected with albumin cobalt ion binding experiments. Optimal cutoff value of IMA was obtained by participates operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** The IMA level of ACS patients with chest pain within 2 h was significantly higher than normal control group ($P < 0.05$), and the optimal cutoff value of IMA for the diagnosis of myocardial ischemia was 72.7 U/mL. **Conclusion** The establishment of the optimal cutoff value could improve the diagnostic accuracy of myocardial ischemia. IMA could be a sensitive indicator at early stage of myocardial ischemia lesions and early detection of IMA could be with high diagnostic value for myocardial ischemia.

Key words: acute coronary syndrome; ischemia modified albumin; cutoff value; myocardial ischemia

目前实验室诊断心肌缺血的难点在于传统的心肌标志物均是在心肌细胞损伤的基础上释放,一般在心肌已经坏死后血中浓度才升高,对心肌坏死发生前的急性心肌缺血无法识别,因而不利于在 ACS 早期心肌缺血可逆阶段进行诊断。理想的心肌缺血标志物应具备以下特点:(1)较高的敏感度和特异性;(2)心肌缺血后短时间内迅速增高;(3)循环中稳定性好;(4)24 h 内血中浓度恢复基础水平;(5)检测方便;(6)CV 值较低^[1]。 IMA 诊断试剂盒的出现解决了这一问题。作为一个新兴的实验室诊断心肌缺血指标,近年来 IMA 是国内学者研究的热点。但由于目前国内血清 IMA 检测仍未广泛开展,各地区血清 IMA 含量的正常值参考范围也未见明确报道。为此,本组初步观察了这一指标在正常人群和心肌缺血患者中的改变,并建立了荆州地区血清 IMA 含量在心肌缺血中的诊断截断值,为这种高效、快速、便捷的标志物更好的应用于临床诊断提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2009 年 9 月至 2010 年 8 月急性胸痛 2 h 以内入院,出院诊断为 ACS 的患者 106 例,男 64 例,女 42 例,年龄(56.3±10.5)岁。入选的 106 例患者均无黄疸,血清

清蛋白在 23~55 g/L。ACS 诊断符合欧洲心脏病学会(ESC)、美国心脏病学会(ACC)及中华医学会心血管病分会制定的 ACS 诊断标准^[2-3],排除合并妊娠、急性肾衰、脑缺血、周围血管疾病、肠系膜缺血等。健康对照组为 106 例同期体检健康者,年龄(52.2±10.4)岁,其中男 58 例,女 48 例,无心血管病病史,无高血压、糖尿病史,心电图和胸片检查均为正常。两组患者的年龄、性别构成比差异均无统计学意义。

1.2 研究方法 106 例 ACS 患者于胸痛发作 2、6、12、24 h 连续检测血清 IMA 水平,观察其水平变化规律,并以胸痛发作 2 h 血清 IMA 水平作为阳性组;106 例健康人群血清仅检测一次 IMA 水平作为阴性组,绘制 ROC 曲线,确定 IMA 浓度在诊断 ACS 的最适截断值。

1.3 仪器与试剂 所有检测项目均在日本 OLYMPUS AU5400 全自动生化分析仪上完成。 IMA 采用白蛋白钴离子结合实验,试剂盒为长沙颐康科技开发有限公司提供。

1.4 统计学处理 采用 SAS8.0 统计软件,受试者工作特征(ROC)曲线分析获得 IMA 值的最适 cut off 值。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料间比较采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有

△ 通讯作者, E-mail: 961995065@qq.com.

统计学意义。

2 结果

2.1 各时间段心肌缺血组 IMA 水平与健康对照组比较见表 1。

表 1 各时间段心肌缺血组 IMA 水平与健康对照组比较 ($\bar{x} \pm s, U/mL$)

组别	2 h	6 h	12 h	24 h
阳性组	88.3 ± 17.2*	63.6 ± 6.3	61.7 ± 5.5	60.8 ± 5.9
阴性组	62.7 ± 5.1	—	—	—
t 值	1.981	—	—	—

与健康对照组比较, * : $P < 0.05$; — : 无数据。

2.2 IMA 最佳 cut-off 值确定 IMA 在用于诊断心肌缺血的 ROC 曲线见图 1。曲线下面积为 0.899, 面积的标准误为 0.032, $P = 0.00$ 。综合分析, 当 cut-off 值为 72.7 U/mL 为最佳, 比赖泽仁等报道略低^[4]。此时 IMA 检测的敏感性、特异性均较高, 分别为 83.1%、87.2%。

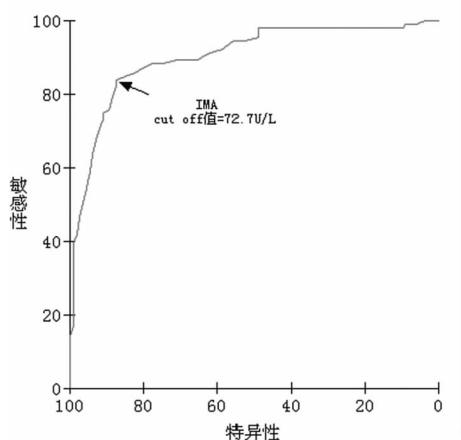


图 1 IMA 诊断心肌缺血 ROC 曲线图

3 讨论

2003 年美国食品和药品监督管理局批准缺血修饰清蛋白用于诊断急性心肌缺血的新的缺血标志物^[5-6]。IMA 也称为钴结合蛋白, 其形成机制尚未确切了解, 国外报道其机制可能为: 各种原因引起缺血时, 局部供血减少, 细胞进行无氧代谢, 造成微环境酸中毒, Cu^{2+} 从循环蛋白的金属结合位点释放, 在还原剂作用下经过一系列反应后产生 OH^- , OH^- 再次结合入血清清蛋白并导致清蛋白、核酸损伤和脂质过氧化, 使清蛋白 N 末端天门冬氨酸-丙氨酸-组氨酸序列发生改变, 形成 IMA。

本研究发现, IMA 在心肌缺血 2 h 以内即达到峰值, 之后

逐渐恢复到基础水平, 6、12、24 h 其水平与阴性组比较无显著差异, 心肌缺血 2 h IMA 浓度与健康对照组比较, $P < 0.05$, 差异有统计学意义。而传统心肌缺血标志物(如肌钙蛋白、肌红蛋白等)一般比 IMA 出现迟^[8], 一般在心肌缺血 4~6 h 才开始在血清中出现, 此时患者心肌细胞已经发生坏死, 很可能错过了心肌缺血可逆阶段的治疗机会, 因此更适合作为心肌缺血中、晚期的血清标志物。IMA 则更适合作为心肌缺血早期的标志物, 而在心肌缺血中后期则意义不大。

IMA 作为心肌缺血早期标志物, 能提示个体是否发生心肌缺血, 因此建立 IMA 诊断心肌缺血的最佳截断值, 有重要的临床诊断意义, 如 IMA 测定为增高或阳性, 则可判断心痛患者心肌缺血已经发生, 不用等待肌钙蛋白结果, 及早确定治疗方案改善心肌血供, 减缓 ACS 的发展进程, 反之, 则可继续观察。IMA 与肌钙蛋白等传统心肌标志物出现时间互补, 如联合应用, 则可以弥补单个标志物的局限性, 提高临床诊断价值。

参考文献

- [1] Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. The search for a biomarker of cardiac ischemia [J]. Clin Chem, 2003, 49 (4): 537-539.
- [2] 中华医学会心血管病分会. 慢性稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(3): 195-206.
- [3] Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44(3): 671-719.
- [4] 赖泽仁, 金焱, 李凌. 86 例急性冠脉综合征患者血浆 IMA 检测及分析 [J]. 山东医药, 2007, 47(1): 68-69.
- [5] 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.
- [6] Bar D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report [J]. J Emerg Med, 2000, 19(4): 311-315.
- [7] Bar 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. An insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia [J]. Eur J Biochem, 2001, 268 (1): 42-47.
- [8] 王亚平, 姜宇海, 吴雪江. 缺血修饰清蛋白对急性冠脉综合征的诊断价值 [J]. 临床检验杂志, 2008, 26(3): 456.

(收稿日期: 2011-10-13)

(上接第 413 页)

pH disruption [J]. Traffic, 2002, 3(5): 641-653.

- [8] Bachert C, Fimmel C, Linstedt AD. Endosomal trafficking and proprotein convertase cleavage of cis Golgi protein GP73 produces marker for hepatocellular carcinoma [J]. Traffic, 2007, 8 (10): 1415-1423.

- [9] Block TM, Comunale MA, Lowman M, et al. Use of targeted glycoproteomics to identify serum glycoproteins that correlate with liver cancer in woodchucks and humans [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(3): 779-784.

- [10] Schwegler EE, Cazares L, Steel LF, et al. SELDI-TOF MS profiling of serum for detection of the progression of chronic hepatitis C to hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2005, 41 (3): 634-642.

- [11] 朱国民, 周晓庆, 林长青, 等. 新肝癌标志物高尔基体蛋白 GP73 在肝癌血清学诊断中的应用 [J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 15 (12): 2350-2352.

(收稿日期: 2011-10-10)