

• 临床检验研究论著 •

## 缺血修饰清蛋白检测在急性冠状动脉综合征中的临床应用\*

牛广华,高玉洁<sup>△</sup>,王柏山,柴伟,彭程,张婷婷,张艺凡,索德宝  
(辽宁省中医药大学附属医院,辽宁沈阳 110032)

**摘要:**目的 探讨急性冠状动脉综合征(ACS)患者血清缺血修饰清蛋白(IMA)及心肌损伤标志物的变化和临床应用价值。方法 对确诊的 126 例 ACS 患者和 48 例健康对照组进行 IMA、肌钙蛋白 I(cTnI)、肌红蛋白(Mb)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、C 反应蛋白(CRP)、心电图(ECG)、冠脉造影(CAC)检测,并进行统计分析。结果 除 SA 组以外,其余 ACS 患者的 IMA 与健康对照组比较,差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。ECG 与 IMA、cTnI、Mb、CK-MB、CRP 诊断 SA、UA、AMI 的敏感性比较:IMA>Mb>cTnI>ECG>CRP>CK-MB,IMA 在各组中敏感性均最高,在 AMI 组可达 97.62%。ECG 与 IMA、cTnI、Mb、CK-MB、CRP 诊断 SA、UA、AMI 的特异性比较:IMA>cTnI>Mb>ECG>CRP>CK-MB,AMI 组 IMA 特异性最高可达 100.0%。结论 IMA 与其他检测指标相比,能及时提示急性心肌缺血的发生,具有出现时间早、敏感性高、阴性预测值高等优点,是一种较理想的早期诊断心肌缺血的指标。

**关键词:**缺血修饰清蛋白; 心肌损伤标志物; 急性冠状动脉综合征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.24.015

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)24-3303-02

## The clinical application of ischemia modified albumin detection in acute coronary syndrome\*

Niu Guanghua, Gao Yujie<sup>△</sup>, Wang Baishan, Chai wei, Peng Cheng, Zhang Tingting, Zhang Yifan, Suo Debao

(Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110032, China)

**Abstract:** Objective To investigate the changes and the clinical application of ischemia-modified albumin(IMA) for patients with acute coronary syndrome(ACS) and the myocardial injury markers. **Methods** The levels of IMA, cardiac troponin I(cTnI), myohemoglobin(Mb), creatine kinase isoenzyme(CK-MB), C-reactive protein(CRP), electrocardiogram(ECG), and coronary angiography(CAC) were determined in 126 patients who were diagnosed ACS and 48 healthy people who were enrolled as control group, and the data were analyzed statistically. **Results** The serum levels of IMA test in patients with ACS were higher than those in healthy controls( $P<0.01$ ), except SA group. The diagnosis sensitivity of ECG, IMA, cTnI, Mb, CK-Mb and CRP in SA, UA, AMI group from highest to lowest were: IMA, Mb, cTnI, ECG, CRP, CK-MB, respectively. The sensitivity of IMA was the highest, which was even up to 97.2% in AMI group. The diagnosis specificity of ECG, IMA, cTnI, Mb, CK-Mb and CRP in SA, UA, AMI group from highest to lowest were: IMA, cTnI, Mb, ECG, CRP, and CK-MB. The specificity of IMA in AMI group was the highest, which was up to 100.0%. **Conclusion** Compared with other markers, IMA is an early sensitive marker to the diagnosis of ACS, which has high negative predictive value.

**Key words:** ischemia modified albumin; myocardial injury marker; acute coronary syndrome

近年来,急性冠状动脉综合征(ACS)已经成为危害人类健康的主要病症之一,若不及时治疗,会发展到心肌梗死甚至心源性猝死<sup>[1]</sup>。缺血修饰清蛋白(IMA)作为一项新的早期诊断心肌缺血的生化标志物,可以在心肌缺血发生后 5~10 min 就迅速升高,目前国内外多个机构已开始将其应用于心肌缺血的早期诊断和 ACS 的危险分层<sup>[2]</sup>。本研究对 126 例 ACS 患者的缺血修饰清蛋白(IMA)、肌钙蛋白 I(cTnI)、肌红蛋白(Mb)、肌酸激酶 MB 同工酶(CK-MB)、C 反应蛋白(CRP)做前瞻性动态观察和对比研究,以探讨缺血修饰清蛋白这一新的心肌缺血的生化标志物对急性冠状动脉综合征的诊断价值,为临床上 ACS 诊断和治疗提供客观依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** ACS 患者组:选择 2013 年 1~5 月在本院心内科住院 ACS 患者 126 例,诊断均符合 2002 年 ACC/AHA 诊疗指南的诊断标准,排除各种感染,肝、肾功能均正常,均行冠状动脉造影(CAG)检查。分为急性心肌梗死(AMI)组、不稳定性心绞痛(UA)/非 ST 段抬高型心梗组、稳定性心绞痛(SA)组。稳定性心绞痛(SA)33 例,其中,男 17 例,女 16 例;年

龄(65±17)岁。不稳定心绞痛(UA)51 例,其中,男 24 例,女 27 例;年龄(69±15)岁。急性心肌梗死(AMI)42 例,其中,男 20 例,女 22 例;年龄(63±12)岁。健康对照组为同一期间医院体检中心筛选的身体健康者 48 例,其中,男 24 例,女 22 例;年龄(56±15)岁,均为冠状动脉造影正常者。

## 1.2 方法

**1.2.1 IMA 测定** 患者胸痛发病后 2 h 内空腹抽取静脉血,采血后立即冷冻至-85℃保存。仪器为日立 7600-020 型全自动生化分析仪检测 IMA,检测方法为清蛋白-钴离子结合实验(ACB)。试剂为北京九强生物科技公司生产的国产试剂盒(试剂盒批号:12-1218P;标准液批号:20091125;浓度为 61.8 U/mL;质控品批号:2011AA02A111)。

**1.2.2 其他各指标检测** cTnI 和 Mb 检测采用全自动微粒发光技术,采用 Beckman Access II 免疫分析仪和原装配套试剂。CK-MB 检测采用免疫抑制法,CRP 检测采用免疫比浊法,仪器为日立-7600-020 自动化分析仪和试剂盒由九强公司提供。CAG 以主要冠状动脉狭窄程度大于或等于 50%的数目为冠状动脉狭窄支数。心电图(ECG)检查有明显的 T 波改

变,ST 段移位,记为 ECG(+).

1.3 统计学处理 应用 SPSS12.0 软件进行数据处理,计量数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示,各组间血清 IMA 及心肌损伤指标浓度比较采用单因素方差分析,相关性用 Pearson 相关分析,敏感性、

特异性比较用  $\chi^2$  检验。

2 结 果

2.1 ACS 各组血清 IMA 及其他心梗指标结果 见表 1。

表 1 各组血清 IMA 及其他心梗指标浓度比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IMA(U/mL)	cTnI(ng/mL)	Mb(ng/mL)	CK-MB(U/L)	CRP(mg/L)
健康对照组	46	60.54±5.84	0.00±0.00	30.50±13.70	13.05±5.52	1.14±2.65
UA 组	51	73.98±7.91 <sup>△</sup>	1.14±1.88 <sup>△</sup>	182.90±215.31 <sup>△</sup>	15.44±11.18 <sup>△</sup>	42.58±62.13 <sup>△</sup>
SA 组	33	61.80±4.94 <sup>*</sup>	0.06±0.03	32.50±17.72	13.55±4.22	1.02±3.35
AMI 组	42	71.35±7.90 <sup>△*#</sup>	4.06±3.63 <sup>△</sup>	589.23±860.80 <sup>△</sup>	19.00±9.61 <sup>△</sup>	28.98±29.06 <sup>△</sup>

△:P<0.01,与健康对照组比较;\* :P<0.01,与 UA 组比较;#:P<0.01,与 SA 组比较。

2.2 ECG 与 IMA、cTnI、Mb、CK-MB、CRP 诊断 SA、UA、AMI 的敏感性比较 以 IMA>66.38 U/mL、cTnI>1 ng/mL、Mb>44.2 ng/mL、CK-MB>18.50 U/L、CRP>3.7 mg/L 为阳性判定界点,其阳性判定界点以  $\bar{x} \pm s$  为界点。ECG、IMA、cTnI、Mb、CK-MB、CRP 对各组的敏感性为:IMA(UA 组、SA 组、AMI 组分别为 96.08%、84.85%、97.62%)、Mb(UA 组、SA 组、AMI 组分别为 75.0%、0.0%、82.96%)、cTnI(UA 组、SA 组、AMI 组分别为 34.4%、0.0%、80.96%)、ECG(UA 组、SA 组、AMI 组分别为 58.8%、30.3%、78.24%)、CRP(UA 组、SA 组、AMI 组分别为 75.6%、15.15%、72.24%)、CK-MB(UA 组、SA 组、AMI 组分别为 26.7%、15.15%、70.43%)。IMA 在各组中敏感性均最高,在 AMI 组可达 97.62%。

2.3 ECG、IMA、cTnI、Mb、CK-MB、CRP 诊断 SA、UA、AMI 的特异性比较由特异性为 IMA(UA 组、SA 组、AMI 组分别为 100.0%、97.62%、100.0%)、cTnI(UA 组、SA 组、AMI 组分别为 100.0%、84.85%、100.0%)、Mb(UA 组、SA 组、AMI 组分别为 100.0%、84.85%、100.0%)、ECG(UA 组、SA 组、AMI 组分别为 45.45%、49.10%、85.71%)、CRP(UA 组、SA 组、AMI 组分别为 91.8%、84.85%、37.1%)、CK-MB(UA 组、SA 组、AMI 组分别为 80.0%、30.30%、40.0%),AMI 组 IMA 特异性最高可达 100.0%,cTnI、Mb 特异性最高也可达 100.0%。

3 讨 论

心肌缺血是冠心病的主要病理生理特征,它的早期发现对冠心病的诊断、治疗及预后判断至关重要,然而这一点恰是现代心脏病学中最薄弱的环节之一。在美国大的心脏中心被拟诊为 ACS 的患者中平均只有 25% 出入院诊断一致,对临床资源产生巨大的浪费;而另一方面,每年却有 2% 的 ACS 患者被漏诊<sup>[3]</sup>,从而导致极为严重的后果。造成这种现象最重要的原因就是目前尚缺乏可早期、方便评价心肌缺血的有效手段。现有的心肌损伤标志物如 CK-MB、cTnT 等对检测心肌坏死有很高的敏感性与特异性,但对心肌坏死发生前的急性心肌缺血无法识别。IMA 是近年来研究较多的、可能在后一领域有所作为的标志物,是一个心肌缺血早期就有变化的敏感生化指标。健康人体血清清蛋白(HSA)平均浓度为 0.63 mmol/L,由 585 个氨基酸残基组成,其 N-末端与钴(Co)、铜(Cu)、镍(Ni)等金属元素具有很强的结合能力<sup>[4]</sup>。当患者出现心肌缺血时,体内 HSA 与外源性 Co<sup>2+</sup> 结合能力降低,形成 IMA<sup>[5-6]</sup>,但其具体机制尚不清楚。进一步研究还发现 N-末端前 4 个氨基酸序列即天冬氨酸(Asp)-丙氨酸(Ala)-组氨酸(His)-赖氨酸(Lys)对 HSA 与 Co<sup>2+</sup> 的牢固结合起着十分重要的作用。但也有学者发现一部分健康人 HSA 的 N-末端也会存在 Asp 或 Asp-Ala

的缺失<sup>[7]</sup>。Bhagavan 等<sup>[8]</sup>对 75 例心肌缺血患者的血清进行研究发现,有 7 例患者的 HSA 存在正常的 N-末端氨基酸序列,而 1 例非心肌缺血患者,其 N-末端发生了 Asp-Ala 缺失。Bar-Or 等<sup>[9]</sup>利用 IMA 形成的原理设计出了清蛋白钴结合试验(ACB)来检测 IMA。2003 年 2 月,美国 FDA 已批准将 IMA 作为早期心肌缺血的生化标志物,用于对低危患者 ACS 的辅助诊断<sup>[10]</sup>。

本研究中,与健康对照组比较,IMA 含量;SA 组无显著性差异,UA 组和 AMI 组 IMA 含量升高,均有显著性差异(P<0.01)。这与国内荣嵘等<sup>[11]</sup>报道的 UA、AMI,浓度最低不相符。与 UA 组比较:SA 组显著降低,AMI 组无显著差异。而 cTnI、Mb、CK-MB、CRP 也显著升高,与国内刘红等<sup>[12]</sup>和马誉华等<sup>[13]</sup>的报道相符。证明它们是诊断心肌损伤理想的生化标志物。同时表明这些 ACS 患者均有心肌缺血发生,由于 IMA 是心肌梗死发生前诊断早期急性心肌缺血的指标,因此对于 SA 患者无意义。在敏感性的比较中,IMA、Mb、cTnI、ECG、CRP、CK-MB、诊断 AMI 的敏感性分别为 97.62%、82.96%、80.96%、78.24%、72.24%、70.43%,敏感性比较显示:IMA>Mb>cTnI>ECG>CRP>CK-MB,IMA 在各组中敏感性均最高,在 AMI 组可达 97.62%。在特异性的比较中,IMA、cTnI、Mb、ECG、CK-MB、CRP 诊断 AMI 特异性分别为:100.0%、100.0%、100.0%、85.7%、40.0%、37.1%,以 AMI 组 IMA 特异性最高可达 100.0%,与 cTnI、Mb 特异性最高可达 100% 一致。

目前对 ACS 的诊断、危险分层主要依赖于病史、ECG、心肌损伤标志物等,从本研究中可看出;IMA 诊断 ACS 不论是诊断敏感性还是特异性,都为最好的指标,建议应该尽早的应用临床。笔者认为 IMA 作为灵敏的心肌缺血指标能够辅助医生早期明确诊断,以便在可逆阶段干预治疗,达到改善患者预后和减少死亡的目的,具有非常重要的临床应用价值。

cTnI 由于特异性和敏感性高被定为诊断 AMI 的“金标准”,本文 Mb 检定结果无论是特异性和敏感性几乎和 cTnI “金标准”一样,其次是 CK-MB、CRP,它们均在组织已发生坏死后才释放入血<sup>[14]</sup>。而 IMA 作为一项新的早期诊断心肌缺血的生化标志物,在血液中比 cTnI、Mb、CRP、CK-MB 出现得早。本文所收集的是患者胸痛发病后 2 h 内空腹抽取静脉血的标本,所以 IMA 的诊断敏感性大于 cTnI、Mb、CRP、CK-MB。因此,IMA 与其他检测指标相比,能及时提示急性心肌缺血的发生,具有出现时间早、敏感性高、阴性预测值高等优点,是一种较理想的早期诊断心肌缺血的指标。

(下转第 3307 页)

参与,而是通过活化 2 个 MBL 相关丝氨酸蛋白酶(MASP1 和 MASP2)而实现的。该作用能直接杀菌和溶解病毒,还可通过产生 C3b/C4b 起间接调理作用。MBL 能籍其 CLR 与吞噬细胞表面的胶凝素受体结合,介导直接调理功能<sup>[7-8]</sup>。MBL 与病原微生物的糖类结合后产生的效应功能是由其保守的胶原尾巴介导的<sup>[9]</sup>。一方面,可通过巨噬细胞膜表面表达的特定受体介导的调理作用来清除病原体,另一方面,MBL 可以直接或通过与其连接的蛋白酶,即 MASP 来激活补体的经典途径以及凝集素途径。MASP 与 MBL 结合后直接切割 C3 或激活经典通路中的 C3 转换酶,使 C3b 产生增加;或催化 C4 和 C2,形成 C4b2b。除此之外,MBL 还能在 Clq 与 Clr 和 Cls 的作用中替代 Clq,并激活经典补体通路中的 C3 转换酶<sup>[10]</sup>。综上所述,MBL 与 MASP 具有正相关性( $r=0.641, P<0.05$ ),同时可以看出乙肝患者肝组织损伤程度越重,MBL 和 MASP 的水平越低,这提示甘露糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶是天然免疫的重要组成部分。而 MBL 与 MASP 均参与补体的同一条活化途径(MBL 途径),且分属上游和下游蛋白,具有较高的正相关符合这一免疫学基本理论。而 MBL、MASP 均存在较低程度的负相关,一方面提示 C3b 虽然也参与 MBL 途径,但在乙肝患者体内,其产生并非主要来源于 MBL 途径的激活,可能存在于其他更重要的来源(如经典途径);另一方面,在确定高水平的 MBL、MASP 对乙肝患者具有保护意义后,C3b 的升高则会导致超敏反应和组织损伤。关于补体各成分及其水解片段在机体内的免疫功能至今尚未清楚,而它们在乙肝患者体内参与的免疫保护和(或)免疫损伤机制也无定论,有关 MASP、MBL 及 C3b 的表达和肝细胞受损程度之间的关系还需要进行更多的研究。

参考文献

[1] Madsen HO, Garred P, Thiel S, et al. Interplay between promoter

(上接第 3304 页)

参考文献

[1] 武湘云,李贵霞,单保恩,等.缺血修饰白蛋白和 D-二聚体及肌钙蛋白 I 在急性冠状动脉综合征早期诊断中的应用[J].中华检验医学杂志,2012,35(5):443-447.  
[2] Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, et al. Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study[J]. Clin Chem, 2001, 47(3): 464-470.  
[3] Apple FS, Wu AHB, 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.  
[4] Quiles J, Roy D, Gaze D, et al. Relation of ischemia-modified albumin(IMA) levels following elective angioplasty for stable angina pectoris to duration of balloon-induced myocardial ischemia[J]. Am J Cardiol, 2003, 92(3): 322-324.  
[5] Bar-Or D, Winkler JV, VanBenthuyzen K, et al. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: A preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I[J]. Am Heart J, 2001, 141(6): 985-991.  
[6] Bar-Or D, Curtis G, Rao N, et al. Characterization of the Co<sup>2+</sup> and Ni<sup>2+</sup> binding amino-acid residues of the N-terminus of human al-

bumin[J]. J Immunol, 1995, 155(6): 3013-3020.  
[2] 贾继东, 李兰娟. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(1): 113-128.  
[3] Van Damme P, Van Herck K. A review of the efficacy, immunogenicity and tolerability of a combined hepatitis A and B vaccine[J]. Expert Rev Vaccines, 2004, 3(3): 249-267.  
[4] 韩根成. 补体受体与病毒感染[J]. 国外医学免疫学分册, 2000, 23(5): 257-259.  
[5] Takahashi M, Mori S, Shigeta S, et al. Role of MBL-associated serine protease(MASP) on activation of the lectin complement pathway[J]. Adv Exp Med Biol, 2007, 198: 93-104.  
[6] Kuraya M, Matsushita M, Endo Y, et al. Expression of H-ficolin/Hakata antigen, mannose-binding lectin-associated serine protease(MASP)-1 and MASP-3 by human glioma cell line T98G[J]. Int Immunol, 2003, 15(1): 109-117.  
[7] Holmskov U, Thiel S, Jensenius JC. Collectins and ficolins: humoral lectins of the innate immune defense[J]. Annu Rev Immunol, 2003, 21: 574-578.  
[8] Kilpatrick DC. Mannanbinding lectin and its role in innate immunity[J]. Transfus Med, 2002, 12(6): 335-352.  
[9] Hirano M, Ma BY, Kawasaki N, et al. Mannan-binding protein blocks the activation of metalloproteases meprin alpha and beta[J]. J Immunol, 2005, 175(5): 3177-3185.  
[10] Edelson BT, Stricker TP, Li Z, et al. Novel collectin/C1q receptor mediates mast cell activation and innate immunity[J]. Blood, 2006, 107(1): 143-150.

(收稿日期:2013-08-22)

bumin[J]. Euro J Biochem, 2001, 268(1): 42-48.  
[7] Brennan SO, George PM, Peach RJ. Characterisation of a slow component of normal human serum albumin[J]. Clin Chim Acta, 1988, 176(2): 179-184.  
[8] Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction[J]. Clin Chem, 2003, 49(4): 581-585.  
[9] Bar-Or D, Lau E, Winkler J V. 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.  
[10] Heeschen C, Dimmeler S, Fichtlscherer S, et al. Prognostic value of placental growth factor in patients with acute chest pain[J]. JAMA, 2004, 291(4): 435-441.  
[11] 荣嵘,洪岩,贾玫.冠心病患者血清缺血修饰白蛋白及心肌损伤标志物的变化和意义[J].中国实验诊断学,2010,14(3):405-407.  
[12] 刘红,杨营军.急性冠状动脉综合征患者血清缺血修饰白蛋白的检测及意义[J].山东医药,2008,48(16):63-64.  
[13] 马春华,秦笛,史连义,等.缺血修饰白蛋白在急性心肌梗死早期诊断中的价值[J].实用预防医学,2012,19(6):914-916.  
[14] 张瑞青,朱一堂,尹艳霞.三项生化指标在急性冠状动脉综合征早期诊断中的意义[J].中国老年学杂志,2011,31(19):3798-3799.

(收稿日期:2013-08-06)