

• 论 著 •

Hcy 与 IMA 在 AMI 诊断中的应用价值*

刘连庚¹, 路海玲^{1△}, 郑兴忠¹, 吴 健²

(1. 江苏省盐城市中医院 224002; 2. 江苏省盐城市第一人民医院 224001)

摘要:目的 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)、缺血修饰清蛋白(IMA)联合检测在急性心肌梗死(AMI)诊断中的意义。方法 对80例AMI患者、60例不稳定型心绞痛患者和40例健康体检者(对照组)的血清Hcy、IMA进行检测,并对结果进行统计分析。结果 AMI患者Hcy、IMA水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);Hcy、IMA联合诊断的灵敏度较单一项目诊断高;Hcy与IMA呈正相关($P<0.05$)。结论 联合检测血清Hcy、IMA水平对AMI早期诊断、监测疗效效果较好,值得推广使用。

关键词:同型半胱氨酸; 缺血修饰白蛋白; 急性心肌梗死; 联合诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.18.005

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)18-2517-03

Application value of Hcy and IMA in the diagnosis of AMI*

LIU Liangeng¹, LU Hailing^{1△}, ZHENG Xingzhong¹, WU Jian²

(1. Chinese Medicine Hospital of Yancheng, Jiangsu, 224002, China; 2. The First People's Hospital of Yancheng, Jiangsu, 224001, China)

Abstract: Objective To investigate the significance of combined detection of homocysteine(Hcy) and ischemia modified albumin(IMA) in serum to the diagnosis of acute myocardial infarction(AMI). **Methods** The serum levels of Hcy and IMA were detected in 80 patients with acute myocardial infarction, 60 patients with angina pectoris and 40 healthy subjects(control group), and the results were statistically analyzed. **Results** The concentration of Hcy and IMA in AMI patients was significantly higher than which in the control group, the difference is statistically significant($P<0.05$); the sensitivity of the Hcy+IMA combined diagnosis was higher than that of the single project. Hcy and IMA was positively related($P<0.05$). **Conclusion** The combined detection of Hcy and IMA levels in patients with acute myocardial infarction has a good effect on early diagnosis and monitoring, and it is worth popularizing.

Key words: homocysteine; ischemia modified albumin; acute myocardial infarction; combined diagnosis

急性心肌梗死(AMI)在临床上常表现为持久的胸骨后剧烈疼痛、急性循环功能障碍、心律失常、心功能衰竭等症状,具有起病急、病死率高等特点,严重危害患者的生命健康。目前研究一致认为,同型半胱氨酸(Hcy)与心脑血管疾病关系比较密切,它参与了心绞痛、心肌梗死等多种心血管疾病的病理过程^[1-2]。高Hcy血症是心脑血管等疾病的独立危险因素^[3-4]。因缺血而发生与过渡金属结合能力改变的清蛋白则称缺血修饰清蛋白(IMA),是近年发现的一种心肌损伤的血清学标志物,具有较高的敏感性和特异性^[5]。人们发现IMA升高不仅限于缺血性疾病,炎症反应、肿瘤以及晚期肾脏疾病、2型糖尿病等均可导致血清中IMA增加^[6-10]。本研究通过检测AMI患者的Hcy、IMA水平,旨在探讨Hcy、IMA联合检测在AMI中早期诊断、监测疗效中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择盐城市中医院2015年1~12月因胸痛就诊并确诊为AMI患者80例和不稳定型心绞痛患者60例,诊断标准参考《不稳定型心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南》^[11]。其中AMI组中,男45例,女35例,年龄50~82岁,平均年龄(64.23±12.35)岁;不稳定型心绞痛组中,男32例,女28例,年龄46~86岁,平均年龄(66.23±19.25)岁,所有患者排除严重先天性、高血压性或风湿性心脏病、恶性肿瘤、严重肝肾疾病以及全身免疫性疾病等干扰,且未

服用叶酸、维生素B类药物;同时,收集经体检确定的基本情况相符的健康志愿者40例,其中男22例,女18例,平均年龄(55.5±9.8)岁。患者组和健康对照组年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集和处理 清晨空腹时进行采血,经肘静脉抽取静脉血3 mL于含分离胶的采血管中,将其混匀后,静置30 min,采用3 500 r/min转速进行离心处理15 min后分离出血清,进行Hcy测定;AMI患者以胸痛开始发作到就诊时间为分组依据,分别采集胸痛后4、6、24、48 h患者静脉血,分离血清进行IMA测定。

1.2.2 检测方法 Hcy检测采用酶法,试剂盒为北京万泰德瑞诊断技术有限公司产品,参考范围4.0~15.4 μmol/L;IMA检测采用清蛋白-钴离子结合试验(游离钴比色法),试剂盒为宁波瑞源生物科技有限公司产品,参考范围0~78 U/mL;所有检测指标均用日立7600-020全自动生化分析仪检测,检测参数均严格按试剂说明书设置。

1.3 统计学处理 采用SPSS18.0统计软件处理,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示。组间比较采用单因素方差分析;2组变量相关性采用Pearson分析。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组血清Hcy、IMA水平检测情况 患者组血清Hcy、

* 基金项目:2015年江苏省盐城市科技资助项目(2015003)。

作者简介:刘连庚,男,副主任技师,主要从事临床生化检验方面的研究。△ 通讯作者,E-mail:81120451@qq.com。

IMA 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 2 组血清 Hcy、IMA 检测结果

组别	n	Hcy		IMA	
		水平($\bar{x}\pm s, \mu\text{mol/L}$)	阳性[n(%)]	水平($\bar{x}\pm s, \mu\text{mol/L}$)	阳性[n(%)]
对照组	40	9.28±1.25	1(2.5)	30.42±8.41	1(2.5)
AMI 组	80	45.43±3.21* [#]	72(90.0)	102.56±10.51* [#]	70(87.5)
不稳定型心绞痛组	60	27.61±8.64 [#]	49(81.7)	92.22±8.63 [#]	47(78.3)

注:与不稳定型心绞痛组比较,* $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.2 各项指标单项和联合检测灵敏度、特异性 AMI 组、不稳定型心绞痛组及对照组 Hcy、IMA、Hcy+IMA 灵敏度和特异性分析,结果显示,Hcy+IMA 联合诊断,灵敏度明显比单一项目高,见表 2、3。

表 2 Hcy、IMA 联合检测诊断 AMI 灵敏度、特异性比较						
指标	AMI 组 ($n=80, n$)		对照组 ($n=40, n$)		灵敏度 (%)	特异性 (%)
	阳性	阴性	阳性	阴性		
Hcy	72	8	1	39	90.0	97.5
IMA	70	10	1	39	87.5	97.5
Hcy+IMA	76	4	2	38	95.0	95.0

表 2 Hcy、IMA 联合检测诊断 AMI 灵敏度、特异性比较

指标	不稳定型心绞痛组		对照组		灵敏度 (%)	特异性 (%)
	(n=60,n)		(n=40,n)			
	阳性	阴性	阳性	阴性		
Hcy	49	11	1	39	81.7	97.5
IMA	47	13	1	39	78.3	97.5
Hcy+IMA	53	7	2	38	88.3	95.0

2.3 AMI 组不同时间段 IMA 检测结果分析 在 AMI 早期($<6\text{ h}$),血清 IMA 水平高于胸痛 6 h 后水平,差异有统计学意义($P<0.05$),Hcy 水平在不同时间段比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 AMI 患者胸痛发作不同时间段检测结果($\bar{x}\pm s$)		
发作时间(h)	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	IMA(g/L)
<6	45.61±2.56	101.23±18.35
6~	44.65±2.45	76.35±14.26
24~	43.89±3.25	56.32±21.56

2.4 AMI 患者血清中 Hcy 与 IMA 的相关性分析 Pearson 单因素相关性分析显示,80 例 AMI 及 60 例不稳定型心绞痛患者中,Hcy 及 IMA 呈正相关($P<0.05$)。AMI 患者 Hcy 与 IMA 相关分析结果显示, $r=0.76, P=0.001$ 。不稳定型心绞痛 Hcy 与 IMA 相关分析结果显示, $r=0.58, P=0.002$ 。

3 讨 论

AMI 是冠状动脉急性、持续性缺血缺氧所引起的心肌坏死。临床上多有剧烈而持久的胸骨后疼痛,休息及硝酸酯类药物不能完全缓解,伴有血清心肌酶活性增高及进行性心电图变化,可并发心律失常、休克或心力衰竭,常危及生命。本病在欧

美最常见,美国每年约有 150 万人发生心肌梗死。中国近年发生心肌梗死数呈明显上升趋势,每年新增 50 万,现患病数至少 200 万。世界卫生组织指出,若患者有胸痛、心电图改变及心肌酶谱损伤 3 项指标中任何 2 项出现,充分说明心肌酶的敏感指标检测对 AMI 诊断意义非常大。

Hcy 是一种含巯基的氨基酸,来源于蛋氨酸代谢途径的中间产物,是甲硫氨酸中间代谢产物,是能量代谢和许多需甲基化反应的重要产物。Hcy 诱发血管疾病的机制可能包括氧化应激,Hcy 刺激血管平滑肌增生与致血栓作用,导致多种血管活性物质分泌异常以及影响体内的转甲基化反应,改变血脂胆固醇的重新分布,影响血管再生等^[12-16]。血清 Hcy 水平异常是血管病变独立危险因素之一,与其他危险因素并存(如高血压、高密度脂蛋白水平降低等),介导 AMI 的发生与发展。本研究显示,AMI 组、不稳定型心绞痛组血清 Hcy 水平及阳性率均显著高于对照组($P<0.05$),显示 Hcy 水平在胸痛发作时血液水平会呈现一定程度的增高,对 AMI 诊断有一定的临床意义。AMI 组患者血清中 Hcy 水平和阳性率明显高于不稳定型心绞痛组($P<0.05$),说明 Hcy 是诊断 AMI 疾病的良好指标,同时有利于鉴别诊断 AMI 和不稳定型心绞痛。研究表明,急性 AMI 患者溶栓前后 Hcy 水平有明显差异,说明 Hcy 还可用于评估 AMI 的预后^[17]。

当机体遭受急性或慢性氧化应激损伤后,血清清蛋白 N-末端会发生结构修饰,命名为 IMA。当心肌缺血发作时,人血清清蛋白(HSA)会很快发生构象改变。当 HSA 流经缺血组织时,由于局部反应性氧化产物增多、酸中毒等破坏了 HSA 的氨基酸序列,使氨基末端与过渡金属元素结合位点的 2~3 个氨基酸发生降解,导致 HSA 与过渡金属元素的结合能力改变,这种因缺血而发生与过渡金属结合能力改变的 HSA 就是 IMAtn。由于 IMA 在人体外周血的含量很少,因此在正常状态下难以检测出来;但当组织器官发生缺血时,IMA 会在短时间内升高,30 min 内便可检测出来^[18]。2000 年首次将 IMA 应用于急性冠状动脉综合征的急诊临床诊断^[19-22]。IMA 与传统的心肌坏死指标不同,在心肌缺血发生后 5~10 min,血中水平即可升高,而不需发生心肌细胞的不可逆损伤,能够辅助临床医生早期明确缺血的诊断,早期干预治疗,改善患者的预后和减少病死率。吴阿阳等^[23]通过对 257 例胸痛病例研究显示,IMA 在缺血性和非缺血性胸痛组之间鉴别显著,缺血性胸痛组 IMA 水平显著高于非缺血性胸痛组($P<0.001$)。Sinha 等^[24]在欧洲、加拿大等国家进行包括约 9 000 例患者的 50 项临床研究显示,以 0.5 吸光度单位为临界值,非心肌缺血组与心肌缺血组 2 组之间鉴别诊断明显,灵敏度达 88%,特异度 94%,阳性预测值 92%,阴性预测值 91%,95%可信区间分别

为 78%~94%、86%~98%、83%~97%、83%~96%。受试者工作特征曲线分析显示,IMA 测定对非心肌梗死性心肌缺血和 AMI 2 组间缺乏分辨力。

本研究结果显示,试验组与对照组比较,其 IMA 检测结果明显增高,统计学结果差异有统计学意义($P<0.05$),证明 IMA 对 AMI 的诊断有一定的临床价值。且当 IMA 与 Hcy 同时检测时灵敏度较单一项目检测明显升高,可降低漏诊率。在 AMI 早期,血清 IMA 的水平明显比胸痛 6 h 以后的水平增高($P<0.05$),表明 AMI 发作的早期,IMA 就出现明显增高,12~24 h 水平逐步接近正常;血清 IMA 水平在 AMI 早期就有明显变化,检测血清 IMA 水平可作为 AMI 早期诊断的理想指标。同时,IMA 水平与 Hcy 线性水平呈正相关,说明在 AMI 患者中,高 Hcy 水平会引起 IMA 水平增高,其机制可能与组织缺氧和高 Hcy 激发的氧化应激有一定关系。

综上所述,血清 Hcy 和 IMA 可作为诊断 AMI 疾病的常规检测指标,并对患者病情的监控及预后都有一定的临床参考价值,同时,对于 AMI 及不稳定型心绞痛的鉴别诊断也有一定的临床意义。

参考文献

- [1] Cacciapuoti F. Lowering homocysteine levels May prevent cardiovascular impairments? Possible therapeutic behaviors[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2012, 23(8): 677-679.
- [2] Zhang DX. Homocysteine activates vascular smooth muscles cell by DNA demethylation of platelet-derived growth factor in endothelial cells[J]. Mol Cell Cardiol, 2012, 53(4): 487-496.
- [3] 周琦,王归圣,王归真. 不同年龄男性急性心肌梗死患者的临床特点对比研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19(1): 6-7.
- [4] 史亚红. 同型半胱氨酸检测在临床上的应用[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(1): 58-60.
- [5] Bar-Or 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]. Journal of Emergency Medicine, 2000, 19(4): 311-315.
- [6] Montagnana M, Lippi G, Volpe A, et al. Evaluation of cardiac laboratory markers in patients with systemic sclerosis[J]. Clin Biochem, 2006, 39(9): 913-917.
- [7] Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, et al. Ischemia-modified albumin in acute stroke[J]. Cerebrovascular Diseases, 2007, 23(2/3): 216-220.
- [8] Gunduz A, Turkmen S, Turedi S, et al. Time-dependent variations in ischemia-modified albumin levels in mesenteric ischemia[J]. Acad Emerg Med, 2009, 16(6): 539-543.
- [9] Hacker M, Hoyer HX, La Fougère C, et al. Effects of peripheral vascular intervention on ischemia-modified albumin[J]. Coron Artery Dis, 2007, 18(5): 375-379.
- [10] Mentese A, Mentese U, Turedi S, et al. Effect of deep vein thrombosis on ischaemia-modified albumin levels

- [J]. Emerg Med J, 2008, 25(12): 811-814.
- [11] 中华医学会心血管病学分会《中华心血管病杂志》编辑委员会. 不稳定性心绞痛和非 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, 36(3): 1-14.
- [12] 卢凡, 赵连友, 张志敏, 等. 高同型半胱氨酸对高血压大鼠血管平滑肌细胞 GRP78 和 CHOP 的表达的影响与血管重构的关系[J]. 心脏杂志, 2014, 5(5): 502-507.
- [13] 金萍, 张华, 丛广志, 等. 同型半胱氨酸对 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞内胆固醇流出的影响[J]. 宁夏医学杂志, 2015, 37(6): 498-501.
- [14] 苟芸, 黄国伟, 赵亚倩, 等. 同型半胱氨酸对大鼠局灶性脑缺血后血管再生的影响[J]. 天津医药, 2016, 44(1): 53-55.
- [15] 赵丽, 焦运, 杨安宁, 等. miR-124 及其启动子区 DNA 甲基化在同型半胱氨酸致动脉粥样硬化中的作用[J]. 生理学报, 2015, 67(2): 207-213.
- [16] 吕丹瑜, 王光明, 韩晓, 等. 同型半胱氨酸对人主动脉平滑肌细胞 HCY-2 表达及细胞增殖的影响[J]. 解剖学报, 2006, 37(4): 417-420.
- [17] 黄永存, 于玲, 王艳萍, 等. 急性心梗溶栓治疗后同型半胱氨酸水平及预后的观察[J]. 临床药物经济学, 2013, 11(2): 112-114.
- [18] Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia-Gonzalez MJ, et al. Association of ischemia-modified albumin and melatonin in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. Atherosclerosis, 2008, 199(1): 73-78.
- [19] Korkmaz GG, Konukoglu D, Kurtulus EM, et al. Total antioxidant status and markers of oxidative stress in subjects with normal or impaired glucose regulation (IFG, IGT) in diabetic patients[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2013, 73(8): 641-649.
- [20] Dahi YK, Aggarw AK, Seth S, et al. Type 2 diabetes mellitus without vascular complications and ischemia modified albumin[J]. Clin Lab, 2010, 56(5/6): 187-190.
- [21] Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. Ischemia modified albumin level in type 2 diabetes mellitus-preliminary report[J]. Dis Markers, 2008, 24(6): 311-317.
- [22] Sinha MK, Gaze DC, Tippins JR, et al. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention[J]. Circulation, 2003, 107(19): 2403-2405.
- [23] 吴阿阳, 邱陆阵, 杨惠聪, 等. 缺血修饰清蛋白在缺血性和非缺血性胸痛鉴别诊断中的应用[J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(10): 1051-1053.
- [24] Sinha MK, Gaze DC, Tippins JR, et al. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention[J]. Circulation, 2003, 107(19): 2403-2405.