

• 综 述 •

缺血修饰清蛋白的临床应用进展*

唐小娟, 刘 美, 邵 玲, 赵鸿梅[△]
(辽宁省人民医院检验科, 沈阳 110016)

摘 要:缺血修饰清蛋白(IMA)是近年新发现的检测心肌缺血的血清标志物,具有出现时间早、高敏感性和高阴性预测价值的特点,已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于急性冠状动脉综合征(ACS)的排除诊断。但其他因素或疾病亦可影响 IMA 水平,如妊娠期、缺血性脑卒中等,故应注意其他疾病及影响因素对 IMA 检测心肌缺血时的间接影响,本文将对 IMA 的应用进展进行综述。

关键词:缺血修饰清蛋白; 血清标志物; 心肌缺血

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.15.029

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2018)15-1894-03

文献标识码:A

1 缺血修饰清蛋白(IMA)的概述

IMA 在人机体健康状态时不表达或极少表达,当机体内发生缺血或再灌注损伤时,缺血组织将释放特殊细胞因子,血液循环中的人血清清蛋白(ALB)被这种特殊的细胞因子攻击,造成 ALB 的氨基末端受损或被 Cu^{2+} 结合,此时的 ALB 称为 IMA,也称钴结合蛋白(ACB)。对 IMA 的研究很多,其可能机制为:各种原因引起缺血时,发生局部血液灌注和供氧减少,组织细胞进行无氧代谢,代谢产物(如乳酸)堆积,局部微环境 pH 值下降,致使 Cu^{2+} 从循环蛋白的金结合位点释放,在还原剂(如维生素 C)存在时, Cu^{2+} 被转化为 CuO,后者可与氧反应生成超氧自由基,在超氧化物歧化酶的作用下将其歧化为过氧化氢(H_2O_2)和氧, H_2O_2 可通过 Fenton 反应形成羟自由基 OH^- ,后者具有高度活性,导致蛋白、核酸损伤和脂质过氧化,人血清 ALB 受到 OH^- 损害, N 末端序列的 2~4 个氨基酸发生改变,形成 IMA^[1],但其形成机制仍不能确定。

2 IMA 的研究现状

2.1 IMA 对缺血性心肌病的早期诊断 龙秀章^[2]选取经冠状动脉造影确诊为冠心病的 50 例患者,实施经皮冠状动脉介入治疗(PCI),研究发现在 PCI 术中,通过球囊扩张使冠状动脉一过性血供减少,PCI 术后 IMA 水平的升高时间与峰值都出现在术后 10 min 之内,3 h 仍处于比术前水平更高的状态,6 h 会下降到正常值范围内,12~24 h 恢复到基线水平;而肌酸激酶同工酶(CK-MB)和心肌肌钙蛋白 I(cTnI)是在术后 6 h 开始升高,其峰值大概出现于术后 12 h,1~2 周标志物恢复到基线水平,这表明 IMA 水平在心肌缺血发生的极早期就发生改变,客观评价 PCI 对心肌缺血造成的影响,具有极为重要的临床意义与价值。

有研究将 $\text{IMA} > 72.1 \text{ U/mL}$ 作为阳性判定界

点,单独应用 IMA 诊断急性冠状动脉综合征(ACS)时灵敏度为 95.0%、特异度为 62.0%^[3],IMA 联合现有心肌坏死标记物对 ACS 具有更高的诊断价值,MEHTA 等^[4]检测 75 例 ACS、45 例健康对照组,测量高灵敏度心肌肌钙蛋白 T(hs-cTnT)和 IMA 水平,结果发现 ACS 患者的 IMA 水平与健康对照组相比显著升高,通过 ROC 曲线获得的 IMA 截断值 $> 65.23 \text{ U/mL}$,灵敏度为 91.3%,特异度为 81.1%,阳性预测值(PPV)为 74.4%和阴性预测值(NPV)为 93.9%;在 0~6 h,IMA 和 hs-cTnT 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.932(95%CI:0.87~0.97, $P < 0.001$)和 0.797(95%CI:0.71~0.86, $P < 0.001$),两种标志物联合检测的灵敏度、特异度、PPV 和 NPV 分别为 95.7%,81.1%,88.6%和 92.5%,应用 IMA 和 hs-cTnT 的联合检测可以提高诊断心肌缺血的灵敏度和特异度;IMA 对 ACS 有很高的诊断价值,灵敏度为 88%~92%,特异度为 60%~89%^[5-7]。

2.2 IMA 对心血管不良事件发生的监测 刘毓刚等^[8]检测了 543 例 ACS 的患者体内 IMA 水平,同时对这些 ACS 患者进行了为期 30 d 的随访,研究结果发现,在发生心脏不良事件(MACEs)的 ACS 患者中血清 IMA 水平明显较未发生 MACEs 的 ACS 患者高($P < 0.01$),提示血清 IMA 水平在 ACS 患者的近期预后评估中有一定的价值;苏晓燕等^[9]收集 213 例慢性肾脏病 3~5 期未行肾脏替代治疗的患者,至随访结束,高 IMA 组患者 MACEs 发生率远较正常 IMA 组高($P = 0.003$),说明 IMA 也可作为慢性肾脏病患者主要不良心血管事件的预测指标,为临床医生早期发现和诊断主要 MACEs 提供新的依据、新的手段,从而可以指导临床及时保护心血管功能。

3 IMA 在其他疾病中的应用

3.1 IMA 对早产儿贫血的评估 IMA 在新生儿疾

* 基金项目:辽宁省自然科学基金资助项目(2015020276)。

[△] 通信作者, E-mail:zhaohongmei0527@126.com。

本文引用格式:唐小娟,刘美,邵玲,等.缺血修饰清蛋白的临床应用进展[J].国际检验医学杂志,2018,39(15):1894-1896.

病中也具有一定的诊断价值,已有研究表明 IMA 水平在缺血缺氧疾病如坏死性小肠结肠炎、动脉导管未闭、呼吸窘迫综合征和败血症中升高^[10-13], EROL 等^[14]研究 31 例贫血早产儿在输血前血清 IMA 水平高于对照组(ABS 单位;输血前:1.00,对照组:0.81; $P=0.03$),输血后血清 IMA 水平显著下降至 0.79 ($P=0.007$),所以血清 IMA 水平可以用于评估是否对贫血早产儿进行红细胞输注。据笔者所知,目前只有 EROL 等研究评估早产儿贫血的血清 IMA 情况,这可能是另一种导致组织缺氧的临床症状,所以临床需要将 IMA 联合其他生物标志物对贫血早产儿做更全面的评估研究。

3.2 IMA 在 2 型糖尿病诊疗中的应用 糖尿病并发症患者血糖控制不良是潜在的缺血性病因,糖尿病患者最常见的死亡原因是大血管并发症,如心肌梗死、卒中和外周动脉疾病。CHAWLA 等^[15]共招募了 2 型糖尿病患者 100 例,测量血清 IMA、糖化血红蛋白(HbA1c)、肌酐和尿微量 ALB 水平并对患者的临床资料进行分析。结果显示 2 型糖尿病患者血清 IMA 水平与 HbA1c 水平有非常强的相关性。血糖水平控制不良($HbA1c \geq 6.4\%$)的患者 IMA 水平高于 $HbA1c < 6.4\%$ 患者,其他研究也显示 2 型糖尿病患者血清 IMA 水平与 HbA1c 呈显著正相关^[16-17]。研究中也发现,低高密度脂蛋白胆固醇受试者的 IMA 水平较高,提示这些受试者体内存在一些氧化损伤,令人意外的是 IMA 水平与低密度脂蛋白胆固醇水平却呈负相关。

3.3 IMA 在急性肺栓塞(APE)中的作用 KAYA 等^[18]收集 APE 患者 89 例,65 例患者具有相似人群和临床特征作为对照组,与对照组相比,APE 患者血清 IMA 水平显著升高(0.41 ± 0.06 vs. 0.34 ± 0.11 , $P=0.001$),血清 IMA 水平与休克指数和心率呈正相关,与右心室功能障碍无关。ROC 曲线分析显示,血清 IMA 水平高于 0.4 ABSU,诊断灵敏度为 53.85%,特异度为 85.96%,血清 IMA 水平在诊断 APE 中具有较高的阳性预测值。然而,血清 IMA 单独诊断 APE 是不充分的,需要联合其他标志物共同测试。刘雪梅^[19]选取确诊的 45 例 APE 患者作为观察组,45 例健康体检者作为对照组;研究结果显示,观察组患者的 D-二聚体水平和 IMA 表达水平较对照组明显升高,分别为(5.40 ± 2.18 vs. 0.38 ± 0.12)、(0.42 ± 0.11 vs. 0.10 ± 0.03) ($P < 0.05$)。由此可以看出,D-二聚体呈高水平且 IMA 呈高表达的患者为 APE 的可能性极高,联合测定二者水平,有助于临床明确肺栓塞诊断。

3.4 IMA 在急性心力衰竭中的作用 CAVUSO-GLU 等^[20]检测急性心力衰竭患者的血清 IMA 水平,研究表明,IMA 对急性心力衰竭的诊断是高敏感的标志物,而且也能评估急性心力衰竭药物治疗的效能,但 IMA 缺乏稳定性和心肌特异性^[21],血清 ALB 对 IMA 水平的影响是一个重要因素,沈浩明等^[21]研究

表明血清中 ALB 水平较低时的 IMA 测定结果要明显低于血清中 ALB 水平较高时的 IMA 测定结果,由于低 ALB 血症在心力衰竭患者中很常见,所以低 ALB 血症对 IMA 可能造成的影响也必须考虑在内^[22]。

3.5 IMA 对药物致心肌毒性反应的监测 化疗类药物如蒽环类和紫杉烷类药物导致的心脏毒性和心电图(ECG)变化可能与自由基的氧化应激有关,加重心肌损伤,慢性心肌损伤患者 ECG 变化标志是短暂的,不容易被捕获^[23-24],一个简单的心电图检测不能立即反映化疗后患者心肌的受损程度,临床常用敏感性和特异性较高的心脏标志物来检测^[23,25]。LUAN 等^[26]收集 101 例乳腺癌患者,分为多柔比星联合环磷酰胺(EC)组($n=55$)和多西紫杉醇联合环磷酰胺(TC)组($n=56$)进行治疗,连续治疗 6 个疗程,每 21 天为 1 个疗程,在第 3 个疗程末和在第 6 个疗程末时,EC 组 ECG 和 IMA 异常发生率比 TC 组较高($P < 0.05$);EC 组:化疗第 3 个和第 6 个疗程相比化疗前和第 1 个疗程末血清 IMA 值显著增加,第 6 个和第 3 个疗程末相比较 IMA 值亦显著升高($P < 0.05$),TC 组:化疗第 6 个疗程末与化疗前、第 1、3 个疗程末相比 IMA 值有显著升高,第 3 个疗程与化疗前及第 1 个疗程 IMA 结果测量值差异无统计学意义($P > 0.05$);实验结果发现,由紫杉烷类药物诱导的心肌损伤的发生率低于蒽环类药物,而且随着药物剂量的增加,对心脏损伤就逐渐加重;马英恒等^[27]收集 48 例使用多柔比星化疗导致的急性心肌毒性反应的患者,出现心肌毒性反应的 10 min 后血清 IMA 水平就开始增高,其高峰在 3 h 左右,而 6 h 开始下降,但仍高于基础值,持续 24 h,且化疗后各个时间血清 IMA 水平与化疗前比较差异具有统计学意义,而 cTnT 和 CK-MB 水平在心肌发生坏死时才开始升高,出现较晚,因此,在使用药物致心肌毒性反应的早期,监测血清 IMA 水平的升高对临床指导用药及预防心肌损伤提供了很大价值。

4 应用前景与挑战

作为心肌缺血的敏感指标,IMA 可用于 PCI、扩张性心肌病、急性心力衰竭、急性心肌缺血的预后评价,对疾病的危险分层、近期和远期预后都有一定提示作用,但是关于 IMA 临床应用仍有许多疑问待解决,IMA 水平受遗传变异、种族、年龄、血清 ALB 水平等因素的影响;骨骼肌缺血、胃肠道缺血、脑卒中、APE、终末期肾病等亦可表现出 IMA 水平的升高,因此,在应用 IMA 评估心肌缺血时应综合考虑这些因素。

目前,IMA 的临床应用已成为国内外临床研究课题的热点,对 IMA 认识的深入还需要更多的临床证据,包括基础、临床、流行病学多方面,基础医学应着重于研究 IMA 产生的病理生理机制,如蛋白表达的信号传导机制、细胞调控机制等,临床研究中 IMA 心脏特异性较低,对其诊断价值提出挑战,对 IMA 的最

高期望是在坏死标记物和 ECG 阴性的情况下能够排除 ACS,因此,应开展多中心、大样本的流行病学研究,提供更多的循证医学证据。

参考文献

- [1] WU A H, MORRIS D L, FLETCHER D R, et al. Analysis of the albumin Cobalt binding (ACB) test as an adjunct to cardiac troponin I for the early detection of acute myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2001, 1(2): 147-151.
- [2] 龙秀章. 经皮冠状动脉介入治疗对血清缺血修饰清蛋白的影响研究[J]. *现代诊断与治疗*, 2015, 26(17): 3957-3958.
- [3] 赵鸿梅, 翟明贺, 贺亮, 等. 缺血修饰清蛋白在急性心肌梗死早期诊断中的意义[J]. *中国卫生检验杂志*, 2015, 25(4): 535-537.
- [4] MEHTA M D, MARWAH S A, GHOSH S, et al. A synergistic role of ischemia modified albumin and high-sensitivity troponin T in the early diagnosis of acute coronary syndrome[J]. *J Family Med Prim Care*, 2015, 4(4): 570-575.
- [5] ERTEKIN B, KOCAK S, DEFNE DUNDAR Z, et al. Diagnostic value of ischemia-modified albumin in acute coronary syndrome and acute ischemic stroke[J]. *Pak J Med Sci*, 2013, 29(4): 1003-1007.
- [6] BHAKTHAVATSALA REDDY C, CYRIAC C, DESLE H B. Role of "ischemia modified albumin" (IMA) in acute coronary syndromes[J]. *Indian Heart J*, 2015, 66(6): 656-662.
- [7] GURUMURTHY P, BORRA S K, YERUVA R K, et al. Estimation of ischemia modified albumin (IMA) levels in patients with acute coronary syndrome[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2014, 29(3): 367-371.
- [8] 刘毓刚, 肖毅, 沈金兰, 等. 血清肌钙蛋白 I 和缺血修饰清蛋白在急性冠状动脉综合征早期诊断及预后评估中的价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2015, 22(10): 960-963.
- [9] 苏晓燕, 丁苏, 邓惠钊, 等. 缺血修饰清蛋白对慢性肾脏病患者心血管事件的预测价值[J]. *中国血液净化*, 2016, 15(8): 392-395.
- [10] YAKUT I, TAYMAN C, OZTEKIN O, et al. Ischemia-modified albumin May be a novel marker for the diagnosis and follow-up of necrotizing enterocolitis[J]. *J Clin Lab Anal*, 2014, 28(3): 170-177.
- [11] KAHVECI H, TAYMAN C, LAOLU F, et al. Serum Ischemia-Modified albumin in preterm babies with respiratory distress syndrome[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2016, 31(1): 38-42.
- [12] KAHVECI H, TAYMAN C, LALOLU F, et al. Relationship between hemodynamically significant ductus arteriosus and Ischemia-Modified albumin in premature infants [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2016, 31(2): 231-236.
- [13] YERLIKAYA F H, KURBAN S, MEHMETOGLU I, et al. Serum ischemia-modified albumin levels at diagnosis and during treatment of late-onset neonatal sepsis[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 27(17): 1723-1727.
- [14] EROL S, UNAL S, DEMIREL N, et al. Evaluation of serum ischemia modified albumin levels in anemia of prematurity[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 8(22): 1-6.
- [15] CHAWLA R, LOOMBA R, GURU D, et al. Ischemia modified albumin (IMA): a marker of glycaemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus[J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(3): BC13-BC16.
- [16] REFAAT S, EL-GHAFFAR N A, KHALIL A. The Relationship between Ischemia Modified albumin and lipids in type 2 egyptian diabetic patients[J]. *Adv in Biol Res*, 2014, 8(1): 18-22.
- [17] 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.
- [18] KAYA Z, KAYRAK M, GUL E E, et al. The role of ischemia modified albumin in acute pulmonary embolism [J]. *Heart Views*, 2015, 15(4): 106-110.
- [19] 刘雪梅. 血清缺血修饰清蛋白联合血浆 D-二聚体检测对肺栓塞的诊断价值[J]. *河南医学研究*, 2015, 4(2): 127.
- [20] GAVUSOGLU Y, KORKMAZ B, DEMIRTA S, et al. Ischemia-modified albumin levels in patients with acute decompensated heart failure treated with dobutamine or levosimendan: IMA-HF study[J]. *Anatol J Cardiol*, 2015, 15(8): 611-617.
- [21] 沈浩明, 张卫华, 吴白平. 性别, 年龄, 清蛋白对缺血性修饰清蛋白测定结果的影响[J]. *临床与病理杂志*, 2015, 8(28): 1481-1486.
- [22] ELLIDAG H Y, EREN E, YILMAZ N, et al. Oxidative stress and ischemia-modified albumin in chronic ischemic heart failure[J]. *Redox Rep*, 2014, 19(3): 118-123.
- [23] MA Y, KANG W, BAO Y, et al. Clinical significance of ischemia-modified albumin in the diagnosis of doxorubicin-induced myocardial injury in breast cancer patients [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e79426.
- [24] CAO HUAMING, WANG YIPING, WANG QIANG, et al. Taxol prevents myocardial ischemia-reperfusion injury by inducing JNK-mediated HO-1 expression[J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(3): 555-560.
- [25] LUMBO I, PALUMBO B, FRAVOLINI M L, et al. Brain natriuretic peptide as a cardiac marker of transient radiotherapy-related damage in left-sided breast cancer patients: a prospective study[J]. *Breast*, 2016, 25: 45-50.
- [26] LUAN X D, ZHAO K H, HOU H, et al. Changes in ischemia-modifies albumin in myocardial toxicity induced by anthracycline and docetaxel chemotherapy [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(32): e7681.
- [27] 马英桓, 马婷婷, 薛强. 多柔比星导致急性心肌毒性 24 小时内血清中缺血修饰清蛋白变化的临床观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(4): 620-624.