

缺血修饰白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

作者单位:413400 湖南省,桃江县人民医院检验科

【摘要】 目的 探讨血清缺血修饰白蛋白(ischemia modified albumin, IMA)检测在急性心肌缺血早期诊断中的临床价值。方法 收集 80 例急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者及 60 例确诊为非缺血性心脏病患者,采用间接白蛋白钴结合试验(albumin cobalt binding test, ACB)检测受试者胸痛发作 3 h 内的血清 IMA 水平,同时检测患者心肌肌钙蛋白 T(cardiac troponin T, cTnT)、肌酸激酶同工酶(creatinine kinase isoenzyme MB, CK-MB)水平。通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线判定 IMA 用于诊断 ACS 的最佳临界值,确定 IMA 诊断 ACS 的敏感度、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 值明显降低,且两组间比较差异具有统计学意义($P < 0.01$),而两组间 cTnT、CK-MB 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。急性心肌梗死组与不稳定型心绞痛组间 ACB 值比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。根据 ROC 曲线,当 cut-off 值为 63.60 U/mL 时,IMA 检测 ACS 的敏感度、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%。结论 IMA 是早期诊断心肌缺血的敏感标志物,对于 ACS 的早期诊断和治疗具有重要的临床意义。

【关键词】 缺血修饰白蛋白;白蛋白钴结合试验;心肌缺血;急性冠状动脉综合征

Clinical significance of ischemia modified albumin in early diagnosis of acute cardiac ischemia

DING Ai-hua, WANG Shang-wu. Department of Clinical Laboratory, Taojiang People's Hospital, Hunan 413400, China

【Abstract】 Objective To discuss the clinical significance of ischemia modified albumin(IMA) in early diagnosis of acute cardiac ischemia. **Methods** 80 cases of patients with acute coronary syndrome (ACS) and 60 cases of patients with chest pain while finally diagnosed as non-ischemic heart diseases were collected. The level of IMA were detected by indirect albumin cobalt binding test (ACB) within 3 h after the chest pain attacked. The levels of cardiac troponin T (cTnT) and creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB) were measured at the same time. The optimal cut-off value was decided by drawing receiver operating characteristic (ROC) curve of ACB value and then the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of AMI in diagnosis of ACS were determined. **Results** Compared to the control group, ACB value of ACS group was significantly lower, and there was statistical significance in the difference between the two groups ($P < 0.01$). There were no statistical significance in the differences of cTnT and CK-MB between control group and ACS group ($P > 0.05$). While there was no statistical significance in ACB value between acute myocardial infarction group and unstable angina group ($P > 0.05$). According to ROC curve, when the cut-off value was 63.60U/mL, the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of IMA in ACS diagnosis were relatively high, as 81.27%, 86.58%, 84.19% and 82.57% respectively. **Conclusion** IMA is the sensitive marker for the early diagnosis of cardiac ischemia, and with the important clinical significance for the early diagnosis and cure of ACS.

【Key words】 Ischemia modified albumin; Albumin cobalt binding test; Myocardial ischemia; Acute coronary syndrome

缺血修饰白蛋白(ischemia modified albumin, IMA)是近年来发现的新的心肌缺血生物标记物。国外已经应用于心肌缺血的早期诊断和急性冠状动脉

综合征(acute coronary syndrome, ACS)的危险分层^[1]。本文研究通过测定 ACS 患者胸痛发作后血清 IMA、心肌肌钙蛋白 T(cardiac troponin T, cTnT)和肌酸激

酶同工酶(creatine kinase isoenzyme MB, CK-MB)水平,并与同期住院的非缺血性心脏病患者进行对比分析,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 临床资料 选择 2007 年 10 月至 2010 年 9 月间在我院心血管内科住院治疗的患者 140 例,其中 ACS 组 80 例,包括急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)40 例,男性 24 例,女性 16 例,年龄 48~83 岁,平均(61±10.5)岁;不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)40 例,男 25 例,女 15 例,年龄 47~81 岁,平均(60.4±11.2)岁;同时选择同期因胸痛入院但最后确诊为非缺血性心脏病的患者 60 例为对照组,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及七年制《内科学》教材的诊断标准^[2]。所有病例血清白蛋白正常,排除有陈旧性心肌梗死史、冠状动脉旁路移植术史、经皮冠状动脉介入治疗史,以及合并脑缺血、肠系膜缺血、周围血管疾病、肝肾功能异常、肿瘤患者。两组患者年龄、性别经平衡检验差异均无统计学意义(P 均> 0.05),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,以离心半径 13.5 cm,4000 r/min 离心 10 cm,分离血清,即刻测定 IMA、cTnT、CK-MB 水平。

1.2.2 血清 IMA 检测 采用白蛋白钴结合试验(albumin cobalt binding test, ACB)来检测 IMA。其主要原理是:IMA 对 Co²⁺ 结合能力低于正常白蛋白,血清中白蛋白与 Co²⁺ 结合后,剩余的游离 Co²⁺ 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 Co²⁺ 浓度成正比,与标准品进行比较,即可计算出样本中的 IMA 水平,用 ACB 值表示,ACB 值越低表示血清 IMA 水平越高。

1.2.3 血清 cTnT、CK-MB 检测 cTnT 采用金标免疫法,参考范围< 0.05 ng/mL。CK-MB 采用连续监测法,参考范围< 24 U/L。

1.3 仪器与试剂 采用日本 HITACHI-7180 全自动生化分析仪。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试剂),cTnT 试剂盒由德国罗氏诊断有限公司提供,CK-MB 试剂盒由深圳迈瑞生物医疗电子有限公司提供,操作严格按照试剂说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件进行分

析,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析获得最适 cut-off 值,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,以 P< 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间 ACB 值、cTnT、CK-MB 水平比较 ACS 组患者胸痛发作后 3 h 内血清 ACB 值明显低于对照组且差异具有统计学意义(P< 0.01)。两组患者间血清 cTnT、CK-MB 水平比较差异均无统计学意义(P 均> 0.05)。结果见表 1。

表 1 两组间 ACB 值、cTnT、CK-MB 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	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
t 值		12.5250	1.3531	1.6473
P 值		< 0.01	> 0.05	> 0.05

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

2.3 ACB 值 ROC 曲线分析 ACB 值诊断心肌缺血的 ROC 曲线见图 1。通过 ROC 曲线分析,获得区分 ACB 值诊断的 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.846。综合分析当 cut-off 值为 63.60 U/mL 为最佳,此时 IMA 检测的敏感度、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%。

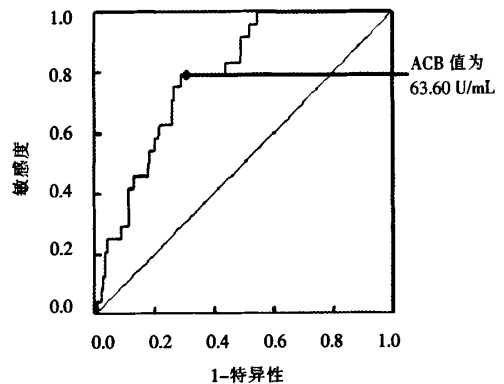


图 1 ACB 值诊断心肌缺血的 ROC 曲线

3 讨论

近年来,心肌损伤标志物有了迅速的发展,cT-

nT、肌红蛋白、CK-MB 水平的检测已在临床上得到广泛的应用,并逐步取代原有的酶活性检测。但不能说明 ACS 的诊断问题已得到妥善解决,尤其是对无症状心肌缺血又称无痛性心肌缺血(silent myocardial ischemia, SMI)等的检测,更是有待解决的问题。完全的 SMI 患者,由于缺乏心血管方面的主诉、从未被怀疑或诊断为冠心病,因此诊断是相当困难的,IMA 的检测恰好能弥补这个方面的空缺。当组织发生缺血和再灌注时,由于组织局部反应性氧化产物增多、酸中毒、细胞膜上各种能量依赖性离子泵破坏等变化,导致白蛋白结构发生改变,这种因缺血而发生与过渡金属结合能力改变的白蛋白称为 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时,其血中浓度即可升高,心肌缺血时局部组织产生氧化应激反应,白蛋白 N-末端氨基酸序列被氧化修饰,从而形成 IMA^[9]。IMA 水平可通过 ACB 试验测定,正常生理情况下,血清白蛋白 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(dithiothreitol, DTT)形成有色产物。当心肌发生缺血时由于白蛋白的 N-末端结构发生变化,形成 IMA,同时与 Co^{2+} 的结合能力降低, Co^{2+} 从结合位点释放,血清中游离 Co^{2+} 浓度升高,游离 Co^{2+} 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,来定量测定白蛋白-钴结合能力即 ACB 值。ACB 值可间接反映血清 IMA 水平,ACB 值越低,提示血清 IMA 水平越高^[9]。

本文研究检测了 ACS 患者在胸痛发作后 3 h 的 IMA 的水平,结果显示 ACB 值在胸痛发作 3 h 内水平已经明显低于对照组,且差异具有统计学意义($P < 0.05$),而此时 ACS 患者血清 cTnT、CK-MB 水平与对照组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),AMI 患者与 UAP 患者 ACB 测定值差异无统计学意义($P > 0.05$),说明血清 IMA 水平在心肌缺血而无心肌坏死时已开始升高,提示 IMA 是诊断心肌缺血的敏感标志物,但不能作为诊断心肌梗死严重程度的指标。临床上对于 ACS 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,如果立即对患者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 IMA 恰好能在 ACS 早期损伤可逆阶段被检出,能够使患者得到早期的诊断,

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,以及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 值目前各个实验室仍没有明确的检测阈值,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。本文研究构建 ACB 值的 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,并确立最适 cut-off 值 $\text{ACB} = 63.60 \text{ U/mL}$,当 ACB 值为 63.60 U/mL 时敏感度和特异性达 81.27%、86.58%,阳性预测值和阴性预测值分别为 84.19% 和 82.57%。这与相关文献^[9]报道基本一致,但敏感性高于文献^[9]报道,可能与试剂、测定方法、人群选择的地域及实验室测定条件等因素有关。鉴于 IMA 检测具有较高的敏感度,临床上可将其作为胸痛鉴别诊断的指标之一,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,提示可基本排除 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 IMA 的检测操作简单,检测时间短,便于临床及时得到检测结果,对比其他试验或多天临床的入院观察具有极大的优势。因此,检测 IMA 对于 ACS 的早期诊断和治疗具有重要的临床意义。

4 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. Clin Chem, 2005, 51: 810-824.
- 2 王吉耀,主编.内科学.北京:人民卫生出版社,2005,66-299.
- 3 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.临床心血管病杂志,2008,24:936-938.
- 4 Liyan C, Jie Z, Yonghua W, et al. Assay of ischemia-modified albumin and C-reactive protein for early diagnosis of acute coronary syndromes. J Clin Lab Anal, 2008, 22: 45-49.
- 5 尹翔芳,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.检验医学,2009,24:742-745.
- 6 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.泰山医学院学报,2010,31:656-658.

(收稿日期:2011-03-17)

(本文编辑:杨军)