

· 临床研究 ·

缺血修饰清蛋白在急性冠状动脉综合征心肌缺血早期诊断中的应用

熊大迁, 何勇[△], 李珊珊, 张爽

(成都中医药大学附属医院检验科 610072)

摘要:目的 探讨缺血修饰清蛋白(IMA)在急性冠状动脉综合征(ACS)心肌缺血早期诊断中的应用价值。方法 选择 2008 年 1 月至 2010 年 6 月本院 ACS 患者 88 例为 ACS 组,非缺血性胸痛(NICP)50 例为 NICP 组,本院同期体检健康者 40 例为对照组,采用蛋白钴结合试验(ACB 试验)检测 3 组患者血清 IMA 水平(ACB 值)及 cTnI 浓度。结果 ACS 组 ACB 水平 $[(61.73 \pm 11.2)U/mL]$ 明显低于 NICP 组 $(75.5 \pm 8.1)U/mL$ 与对照组 $[(81.3 \pm 6.1)U/mL]$, $P < 0.05$;ACS 组 cTnI 血清水平与 NICP 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);通过受试者工作特征(ROC)曲线分析,ACB 水平的合适诊断界值为 70.0 U/mL,诊断急性心肌缺血的敏感性为 84.1%,特异性为 80.0%,ROC 曲线下面积(AUC)为 0.919(95%的置信区间为 0.862~0.976)。结论 IMA 是 ACS 急性心肌缺血早期诊断的敏感标志物,具有重要的阴性预测价值。

关键词:急性冠状动脉综合征;心肌缺血;缺血修饰清蛋白

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.26.016

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)26-2637-02

The application of ischemia-modified albumin in the early diagnosis of myocardial ischemia of acute coronary syndrome

Xiong Daqian, He Yong[△], Li Sansan, Zhang Shuang

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Chengdu of traditional Chinese medicine, Chengdu, Sichuan 610072, China)

Abstract: Objective To investigate the application of ischemia modified albumin (IMA) in the early diagnosis of myocardial ischemia of acute coronary syndrome (ACS). **Methods** 88 cases of ACS were selected as the ACS group, 50 cases With NICP. And 40 normal cases included in the healthy controls All of the cases were from January 2008 to June 2011 in our hospital. Serum IMA and cTnI were measured by albumin cobalt binding (ACB) test. **Results** The levels of ACB in patients with ACS $(61.73 \pm 11.2)U/mL$ was significantly lower than that in NICP $(75.5 \pm 8.1)U/mL$ and healthy controls $(81.3 \pm 6.1)U/mL$. $P < 0.05$. The levels of cTnI in patients with ACS and NICP was not a obvious distinction ($P > 0.05$), there was not a obvious distinction of ACB values among three groups of ACS ($P > 0.05$). The optimum diagnostic cut-off value for ACB level was 70.0 U/mL by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. The sensitivity was 84.1%, the specificity was 80.0%. The area under ROC curve (AUC) was 0.919 (95% confidence interval 0.862-0.976). The positive predictive value was 88.1%, and the negative predictive value 74.1%. The diagnostic accuracy was 82.6%. **Conclusion** IMA is a sensitive marker in the early diagnosis acute myocardial ischemia of ACS, and a very important value for negative predictive of ACS.

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

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是一组连续发展的病症,有不同的临床表现。ACS 包括不稳定心绞痛、非 ST 段抬高心肌梗死和 ST 段抬高心肌梗死^[1]。目前应用较多的生化标志物包括肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)肌红蛋白(myoglobin, MYO)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶^[2-3]。但大多生化标志物在心肌损伤 6 h 后的血清中才有较高的水平。MYO 虽较早出现,但特异性较差。缺血修饰清蛋白(ischemia-modified albumin, IMA)在急性心肌缺血早期(5~10 min)开始出现,在 6 h 内具有较高的血清学水平^[4]。现将 IMA 在 88 例 ACS 心肌缺血早期诊断中的应用价值报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2008 年 1 月至 2010 年 6 月本院 ACS 患者 88 例为 ACS 组,男 51 例,女 37 例;年龄 38~75 岁;其中不稳定心绞痛 33 例,ST 段抬高心肌梗死 25 例,非 ST 段抬高心肌梗死 30 例。非缺血性胸痛(non-ischemic chest pain, NICP)患者存在下列情况:(1)非心脏引起的胸痛;(2)心电图

检查结果正常,将其作为 NICP 组,共 50 例,其中,男 27 例,女 23 例,年龄 39~72 岁。本院同期体检健康者 40 例为对照组,男 23 例,女 17 例,年龄 35~70 岁,无肝、肾、心脏及其他器官疾病。均按照美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)标准^[5-6],依据临床症状、心电图及其他一系列检查最终确定诊断。

1.2 方法 ACS 组和 NICP 组在胸痛发作 3 h 内采集血样,对照组空腹采集血样。离心分离血清后置于 -20℃ 保存待测。血清 IMA 检测采用清蛋白钴结合(albumin-cobalt binding, ACB)法,使用 HITACHI 7170 生化分析仪,长沙颐康科技有限公司试剂。试剂盒自带校准品(仪器)进行校准,测定样品时同时使用颐康质控血清进行质量控制。检测条件和操作严格按试剂说明书进行。以每毫升血清结合 1 μg Co²⁺ 为 1 个单位。测定 ACB 值越低,提示 IMA 值越高。cTnI 采用测流免疫电泳,使用瑞莱生物(ReLIA)试剂及瑞莱 SSJ-2 型多功能免疫检测仪,cTnI 的参考范围: $< 0.15 ng/mL$ 。

1.3 评价标准 IMA 以 70.0 U/mL (ACB 值)为切断值,ACB 值小于 70.0 U/mL 判定为阳性,ACB 值大于 70.0 U/mL

判定为阴性。

1.4 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验。通过受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC) 来确定 IMA(ACB 值)的 Cut-off 值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

3 组 ACB 值、cTnI 值见表 1。IMA 最适 Cut-off 值的确定曲线下面积(area under the curve, AUC)0.919, 标准误 0.029, 95% 的置信区间为 0.862~0.976, ROC 曲线 ACB 值的最适 Cut-off 值为 70.0 U/mL, 敏感性为 84.1%, 特异性为 80.0%, 见图 1。

表 1 3 组 ACB、cTnI 值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ACB 值(U/mL)	cTnI 值(ng/mL)
ACS 组	88	61.73 ± 11.2 *	0.14 ± 0.08
NICP 组	50	75.5 ± 8.1	0.09 ± 0.06
对照组	40	81.3 ± 6.1	—

*: $P < 0.05$, 与 NICP 组和对照组比较。—: 表示无数据。

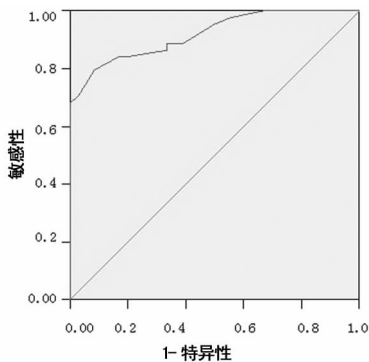


图 1 IMA 用于诊断 ACS 的 ROC 曲线

3 讨 论

急性心肌梗死是 ACS 病理生理过程中的重要环节。心肌缺血的持续发展导致心肌损伤。目前的心肌缺血生化标志物, 如心肌酶谱、CTn 等只能在不可逆的细胞损害以及细胞膜的完整性破坏之后才能被检出。在心绞痛发作后 6 h 内心肌损伤可逆期检出心肌缺血的标志物具有重要的临床价值^[7]。

ACS 时, 局部心肌组织的缺血、缺氧导致经过缺血部位的血清清蛋白 N-末端结构发生改变, 引起清蛋白结合 Co^{2+} 能力下降, 形成 IMA^[8-9]。ACB 值越低, 提示血清 IMA 水平越高。本研究显示, 胸痛发作后 3 h 内, ACS 组血清 IMA 的 ACB 值明显低于 NICP 组与对照组 ($P < 0.05$); 两组间差异有统计学意义。揭示其具有较高的 IMA 血清学水平。ACS 组与 NICP 组 cTnI 血清水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。CTn 等心肌坏死标志物只是在心肌坏死时才释放入血, 胸痛发生 4~6 h 后才有较高的血清学水平及较高的阳性检出率。而 IMA 在心肌缺血 5~10 min 即开始升高, 持续 2~4 h。IMA 是较 cTnI 等更敏感的急性心肌梗死早期诊断指标^[10-11]。提示在心肌损伤标志物正常时, IMA 可将非缺血性胸痛与 ACS 胸痛患者区别开来。IMA 是 ACS 重要的阴性排除指标^[12-14]。本研究显示, ACS 胸痛发生后 3 h 检测血清 IMA 有较高的敏感性 & 特异性, 具有一定的诊断效能。

IMA 是 ACS 急性心肌梗死早期(0~6 h)敏感的生化标志物。具有重要的阴性诊断价值。但不是心肌坏死的标志物。

其他组织缺血时 IMA 也可升高^[15]。缺血可能为可逆性, 也可能进一步发展, 需结合临床症状及其他检查进行诊断。本文未监测 3~12 h 及更长时间的 IMA 变化水平, 其患者胸痛发生后就诊时间较难控制, 需要更多的实验室数据作进一步研究。

参考文献:

- [1] 崔丽艳. 缺血修饰清蛋白和 C-反应蛋白在 ACS 诊断中的作用[J]. 实用医学杂志, 2007, 23(21): 3331-3332.
- [2] 姚锡虎, 邓世雄. 心肌缺血损伤生化标志物研究进展[J]. 重庆医学, 2007, 36(11): 1103-1107.
- [3] 徐以康, 张月兰, 田文, 等. 青年急性心肌梗死患者临床及冠状动脉介入手术疗效分析[J]. 重庆医学, 2010, 39(22): 3026-3028.
- [4] 刘钊, 江淑芳. ACS 新的生化标志物研究进展[J]. 检验医学与临床, 2007, 4(5): 407-408.
- [5] Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction) [J]. JACC, 2004, 44(3): 671-719.
- [6] 崔丽艳, 张捷, 胡晓舟, 等. 心型脂肪酸结合蛋白和缺血修饰清蛋白在肌钙蛋白 T 未增高的急性冠状动脉综合征患者中联合检测的价值[J]. 检验医学, 2010, 25(7): 539-542.
- [7] Bar-Or D, Winkler JV, Van benthuyzen K, et al. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty; a preliminary comparison to ischemia kinase-KB, myoglobin and troponin I[J]. Am Heart J, 2001, 141(6): 985-991.
- [8] Baror 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(6): 42-47.
- [9] Lippi G, Montagnana M, Guidi GC. Albumin cobalt binding and ischemia modified albumin generation; An endogenous response to ischemia [J]. Int J Cardiol, 2006, 108(3): 410-411.
- [10] 游洁芸, 杨承健, 金艳, 等. 缺血修饰清蛋白在 ACS 诊断中的应用价值[J]. 检验医学, 2010, 25(4): 338-339.
- [11] Roy D, Quiles J, Gazed C, et al. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischemia modified albumin [J]. Heart, 2006, 92(1): 113-114.
- [12] 尹栩芳, 沈霞, 刘峰, 等. 血清缺血修饰清蛋白测定在心肌缺血早期的临床应用价值[J]. 检验医学, 2009, 24(10): 742-745.
- [13] Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay (下转第 2640 页)

风险低,适应证扩大,对吻合和造瘘术有禁忌证的患者,如血压、血糖控制欠理想,年龄较大等,也可酌情采用。总有效率为 91.4%~100.0%^[8-15]。人工鼻泪管还有其独特的优点:不破坏泪道生理结构,可逆性好,手术失败后取出容易,再植入或改用其他手术方式治疗成功率基本不受影响^[3-7]。

本研究显示,(1)人工鼻泪管植入术的最佳适应证是明确的慢性泪囊炎,且泪囊容积足够大。泪囊太小影响人工鼻泪管蘑菇头端不能充分展开,可能导致术后引流不畅或无效。应采用泪囊造影判断泪囊大小。(2)下泪小管、泪总管必须通畅。泪液排泄主要靠下泪小管,单靠下泪小管引流可取得良好的效果,反之则不然。故伴有上泪小管不通但探针能探通患者,手术仍可进行,可通过泪道造影,冲洗反流情况和探针能否无阻力进入泪囊进行判断。(3)鼻泪管应无发育不良、创伤等原因造成的骨性结构异常。鼻泪管骨性狭窄或闭塞,会导致人工鼻泪管植入后变形受压造成引流不畅,或者人工鼻泪管无法植入。(4)下鼻道要通畅,否则人工鼻泪管植入困难或植入后人工鼻泪管出口阻塞导致手术失败。(5)术中注意鼻泪管探通过程不能形成假道。植入人工鼻泪管过程中注意保护上泪小管、泪总管不被引导丝割伤。人工鼻泪管位置应恰当,过高或过低均会影响蘑菇头展开。植入人工鼻泪管后,经前鼻镜应可见其下端 2~4 mm,经上、下泪小点冲洗时,全部或大部分液体入咽,证明人工鼻泪管位置恰当。如果大部分或全部液体反流,可经鼻腔上推或下拉人工鼻泪管,调整其高度后再度冲洗。若效果仍然不理想,可经鼻腔夹住人工鼻泪管的下端,试将其旋转 30~60°。因蘑菇头侧面支架可能堵住泪总管,旋转使其避开,让蘑菇头侧孔与泪总管相通。经以上方法检查无效则考虑人工鼻泪管植入假道,应取出人工鼻泪管重新植入,或取消植入,改变手术方式。(6)人工鼻泪管植入成功后反复冲洗泪道,将脓液和泪囊内的淤血冲洗干净。以抗炎、减轻组织反应、预防术中泪小管上皮损伤后形成术源性粘连。术后可加用糖皮质激素抑制炎症反应。

本研究中,大泪囊慢性泪囊炎治愈率和有效率极高,无效患者均发生于手术 1 月后,经造影和病理检查,均为肉芽增生阻塞管腔(插图 1、2),分析无效的原因可能是植入的人工鼻泪管位置不理想和(或)没有生理性鼻泪管瓣膜,失去泪囊泵功能。再者是术前对泪囊大小判断误差,小泪囊患者人工鼻泪管蘑菇头不能完全展开或者不能展开,所以效果差。吻合术后失败的泪囊因瘢痕原因,绝大部分泪囊容积更小,弹性更差,导致手术失败。肉芽的形成是人工鼻泪管作为异物刺激引起的组织反应性增生,所以提高人工鼻泪管的组织相容性,及采取有效方法抑制肉芽形成,提高成功率是临床医师和生产企业的共同任务。对无效的患者可在术后 1 个月取出人工鼻泪管观察。因为经过 1 个月引流和鼻泪管扩张,部分患者可达到泪道通畅的效果。仍然无效的患者再根据病情和患者意愿选择再

植入或其他手术方式。

鼻泪道再通联合人工鼻泪管植入术是治疗慢性泪囊炎的有效方法,具有微创,不破坏泪道的生理结构,手术风险小,可重复性好,容易普及等优点,但是术前对泪囊情况的准确评估、掌握手术适应证是该手术成功的关键。由于肉芽增生是导致该手术失败的重要因素,故其远期疗效还有待于进一步观察。

参考文献:

- [1] 刘爽,陶海,王伟.泪道阻塞性疾病的流行病学研究进展[J].国际眼科杂志,2008,8(1):140-143.
- [2] 刘家琪.实用眼科学[M].北京:人民卫生出版社,1995:228-230.
- [3] McEwen DR. Surgical treatment of dacryocystitis [J]. AORN J,1997,66(2):268-270.
- [4] Dietrich C, Mewes T, Kühnemund M, et al. Long-term follow-up of patients with microscopic endonasal dacryocystorhinostomy [J]. Am J Rhinol,2003,17(1):57-61.
- [5] 肖前峰.鼻内镜下泪囊鼻腔造瘘术治疗慢性泪囊炎 58 例[J].中国乡村医药,2010,17(10):29-29.
- [6] 戴涛,高雪霞,朱淑敏.内镜下鼻腔泪囊造瘘术治疗慢性泪囊炎[J].医药论坛杂志,2005,26(23):39-42.
- [7] 石磊.功能性鼻内镜鼻腔泪囊造瘘术体会[J].青海医学院学报,1999,20(3):51-54.
- [8] 冯秉民.人工鼻泪管(支架)植入治疗鼻泪管阻塞 70 例疗效观察[J].贵州医药,2010,34(2):143-144.
- [9] 肖满意,蒋幼勤,张子曙.鼻泪道支架植入术治疗鼻泪道阻塞[J].中华眼科杂志,2002,38(5):289-291.
- [10] 沈平,袁安,杨静.人工鼻泪管支架植入术治疗慢性泪囊炎[J].四川医学,2009,30(11):1755-1756.
- [11] 李向荣,赵德理,李建红,等.支架植入治疗鼻泪管阻塞[J].中国耳鼻咽喉科杂志,2007,7(4):243.
- [12] 刘雁,封卫亚,董梅.人工鼻泪管植入联合典必殊眼膏留置在泪道疾病中的应用[J].重庆医学,2010,39(7):858.
- [13] 何苗,刘铭,成仲夏.经鼻腔逆行植入永久性人工鼻泪管治疗鼻泪管阻塞的疗效观察[J].四川省卫生管理干部学院学报,2009,28(2):136-137.
- [14] 鄢秀菊,吴成富.丝裂霉素应用于鼻腔泪囊吻合术疗效探讨[J].重庆医学,2002,31(10):954-955.
- [15] 何东,兰庭惠.低浓度过氧化氢与地塞米松,抗生素联合治疗慢性泪囊炎初探[J].重庆医学,1996,25(3):153-154.

(收稿日期:2011-03-07 修回日期:2011-06-13)

(上接第 2638 页)

for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. [J]. Clin Chem,2003,49(4):581-585.

- [14] Peacock F, Morris DL, Anwaruddin S, et al. Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department [J]. Am Heart J, 2006,152(2):253-262.

- [15] Roy D, Quiles J, Sharma R, et al. Ischemia-modified albumin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exercise induced skeletal muscle ischemia [J]. Clin Chem,2004,50(9):1655-1660.

(收稿日期:2011-04-05 修回日期:2011-06-14)