

# 缺血修饰白蛋白检测在冠心病中的应用进展

钟益刚 徐海鹰综述 王宁夫审校

**【摘要】** 缺血修饰白蛋白是目前唯一被美国食品药品监督管理局(FDA)认可的心肌缺血检测指标,主要由缺氧心肌产生的应激诱发循环中白蛋白的降解而产生。研究发现,缺血修饰白蛋白不仅与心肌缺血有关,也可以在缺血性脑卒中、脑梗死、周围血管栓塞等缺血性疾病中出现在妊娠时亦可升高。虽然缺血修饰白蛋白的影响因素较多,但其在心肌缺血的早期诊断、预测心血管事件等方面具有重要意义。

**【关键词】** 缺血修饰白蛋白;急性冠脉综合征;心血管事件

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.04.011

生理条件下,人血白蛋白(HAS)的氨基末端可与某些过渡型金属结合,如钴、铜及镍。缺血时,HAS的氨基末端序列会发生一系列化学改变,这些改变可能由于缺血引起的缺氧、酸中毒、自由基损害、能量依赖性的细胞膜破裂等降低了HAS与过渡型金属结合的能力,特别是钴,经改变修饰后的白蛋白就被称为缺血修饰白蛋白(IMA)<sup>[1]</sup>。在ST段抬高型心肌梗死患者中进行的一项关于IMA与N-乙酰-5-氧基色胺水平的研究进一步证实了氧自由基的活化在IMA的产生中具有重要作用<sup>[2]</sup>。

研究证明,IMA在缺血开始后数分钟内即可升高,高峰可持续6~12 h,24 h后恢复正常<sup>[3,4]</sup>。这一规律使心肌梗死前的早期心肌缺血检测成为可能,对ACS患者的及时诊治具有重要意义。

与正常情况相比,缺血患者中由于IMA的升高使钴与白蛋白的结合数量减少,血清中游离的钴增多,加入显色剂后可以与钴发生颜色反应继而通过分光光度法的原理来测量,这就是白蛋白-钴结合(ACB)试验,可以在30 min内完成,是目前检测IMA最常用的一种方法<sup>[5]</sup>。此外全自动酶免分析法、液相色谱法、质谱检测法等尚在研究阶段。在白蛋白-钴结合(ACB)试验中,对血清标本的检测与保存时间目前说法不一,大多数研究认为检测应在抽血后2 h尽快进行,以避免标本稀释,如将血清样本置于-20℃以下,则至少可以保存8周。

## 1 IMA与急性心肌缺血的早期诊断

IMA在心肌缺血的早期诊断方面具有优势。Sinha等<sup>[6]</sup>对急诊的208例患者检测IMA,结果发现,IMA单独诊断急性冠脉综合征(ACS)的敏感性为82%、特异性为46%,与心电图、肌钙蛋白(TnT)联用后敏感性提高至95%。Talwalkar等<sup>[7]</sup>也认为IMA是诊断ACS的敏感指标,并且在筛选急性胸痛患者方面具有重要价值。

Chen等<sup>[8]</sup>的研究入选了84例因胸痛就诊的患者,其中43例为急性心肌梗死(AMI),41例非AMI的胸痛患者作为对照组,AMI组的IMA水平明显高于对照组,其诊断敏感性及特异性分别为93.0%、82.9%,在AMI的早期诊断方面仍具有重要价值。

尽管IMA在诊断心肌缺血方面具有明显优势,但是在心肌缺血组中对进一步鉴别是否发生AMI却不敏感<sup>[9]</sup>。

也有研究对IMA诊断AMI的价值提出了质疑。该研究入选了107例可疑ACS患者,这些患者尚未出现ST段抬高的表现,并且同时检测cTnT、CK、CK-MB等指标,将cTnT>0.03 mg/L作为诊断AMI的标准。结果发现,最终有33%被诊断为急性心肌梗死,IMA诊断的敏感性、特异性分别为86%、49%,阴性预测值(NPV)为88%,ROC曲线确定IMA的截断值为91 U/ml。与其他指标相比,IMA在诊断的敏感性、特异性方面并不具有优势<sup>[10]</sup>。

## 2 IMA的危险分层及其预测价值

Manini等<sup>[11]</sup>检测151例急性胸痛患者的

作者单位:310006 南京医科大学附属杭州医院杭州市第一人民医院心内科

IMA, 并进行为期 30 d 的随访, 观察 AMI、死亡、需再次血管重建等主要不良心脏事件(MACE)的发生率, IMA 为 75 U/ml 时诊断 MACE 的敏感性为 80%, IMA 单独诊断或与高敏感度 TnT 联用对 MACEs 的敏感性均较好。

新近发表的 OPERA 研究同样证实了 IMA 对远期心血管事件发生的预测价值。该研究入选 471 例 AMI 患者, 在住院 24 h 内检测 IMA 及 C 反应蛋白、肌钙蛋白等生化指标, 进行为期 1 年的随访, 观察死亡、需心肺复苏、复发性心肌梗死、心衰、卒中等一级终点事件的发生率。结果发现, 住院期间及 1 年后分别有 75 例(15.6%)、144 例(30.6%)发生上述事件, IMA > 104 U/ml 的患者中有 40% 发生终点事件, 而 IMA < 83 U/ml 的患者中终点事件的发生率仅为 20%。多因素逻辑回归分析发现, IMA 是 1 年内发生终点事件的独立预测因子<sup>[12]</sup>。

IMA 对远期心血管事件具有良好的预测价值, 但却不能有效预测短期心血管事件。在一项对 189 例胸痛患者进行的研究中, 以 IMA 水平将患者分为 2 组, 发现 72 h 内 IMA > 80 U/ml 组发生死亡、心肌梗死等严重心脏事件的似然比为 0.98, IMA < 80 U/ml 组不发生严重心脏事件的似然比为 1.35, IMA 不能对短期心血管事件作出有效预测<sup>[13]</sup>。

### 3 IMA 在冠心病介入治疗中的研究

#### 3.1 PCI 术中心肌缺血模型的 IMA 研究

对于 IMA 的释放动力学机制尚不明确, PCI 术中球囊扩张、支架释放过程中将导致一过性的心肌缺血, 这就为研究 IMA 的释放动力学提供了良好的心肌缺血模型。Hjortshøj 等<sup>[14]</sup>以 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者接受初期 PCI 治疗作为研究模型, 结果发现 PCI 后 IMA 水平较基线值增加了 16%, 但在 3 h 内恢复正常。在 PCI 过程中, TIMI 血流 0 级的罪犯血管中 IMA 水平反而降低, 但在 PCI 术后 IMA 水平迅速升高, TIMI 血流 1~3 级的患者 IMA 水平较高, 并且在 PCI 术后明显下降( $P < 0.036$ )。同时 IMA 水平与心电图表现、症状持续时间、性别、年龄、血压、受累血管支数等无关。研究表明, IMA 释放可能与再灌注诱发的应激反应有关, 而与缺血本身无关。此外, IMA 的诊断时间窗较短, 与其他生化指标相比, 诊断敏感性方面并不占优势。

在研究 IMA 的影响因素时, 白蛋白是重要影响

因素, 有研究指出 PCI 术后 IMA 水平的变化与白蛋白水平有关, 与缺血无关。Demir 等<sup>[5]</sup>的研究入选了 21 例行单支血管 PCI 治疗的患者, 在术前、术后即刻、术后 6 h 检测 IMA 水平, 结果发现术后即刻的 IMA 水平与术前、术后 6 h 相比明显增高( $P < 0.05$ ), 但经过白蛋白系数校正后 3 组之间 IMA 水平无差异, IMA 与白蛋白水平呈显著负相关<sup>[15]</sup>。

#### 3.2 侧支循环对 IMA 水平的影响

藏军仁等<sup>[16]</sup>观察了冠心病患者 PCI 前后 IMA 水平变化, 并比较“罪犯”血管侧支循环对它的影响。研究入选 60 例冠心病患者, 在 PCI 术前、术后 30 min 从动脉鞘管取血测定 IMA 水平, 并记录血管病变支数及术中“罪犯”血管有无侧支循环。结果发现 PCI 术后 30 min IMA 水平均较术前明显升高( $P < 0.05$ ), “罪犯”血管区域心肌有侧支循环组的 IMA 的升高明显低于无侧支循环组( $P < 0.05$ )。

### 4 IMA 与冠脉病变程度的相关性

冠脉病变程度主要体现在冠脉狭窄程度与累及冠脉支数两方面, 由于 IMA 的心脏特异性不高, 目前对 IMA 与冠脉病变程度的研究较少, 并且存在争议。付鑫等<sup>[17]</sup>检测 196 例 ACS 患者血清 IMA, 同时行冠脉造影检查, 并以 40 名健康体检者作为对照组。结果发现 ACS 患者中无冠脉狭窄或冠脉狭窄程度 < 50% 者 38 例, 冠脉狭窄 > 50% 者 158 例, 其血清 IMA 水平显著高于健康体检组; 冠脉狭窄 > 50% 患者中, 随着冠脉病变程度的加重, IMA 水平增加。但是, 崔波等<sup>[18]</sup>的研究发现 IMA 水平与冠状动脉病变程度之间不存在等级相关, 并且与冠状动脉病变支数无关, IMA 水平不能反映 ACS 患者冠状动脉病变的严重程度。

### 5 IMA 在冠状动脉旁路移植术中的研究

冠状动脉旁路移植术(CABG)后心肌标志物的升高均表明存在心肌细胞坏死, 并且可能与不良预后有关。为了研究 IMA 在 CABG 术后的变化, Sbarouni 等<sup>[19]</sup>选择了 50 例接受 CABG 的患者, 在术前、术后即刻、术后 24 h、术后 4 d 分别检测 IMA。结果发现, IMA 在 CABG 术后 3 个检测时间点均增高, 其中术后即刻的 IMA 水平明显高于后 2 个时间点。研究认为, CABG 术后患者 IMA 水平显著升高, 但是否能作为评估预后的指标尚不清楚。

Karahan 等<sup>[20]</sup>将 IMA 作为检测指标来研究 N-乙酰半胱氨酸(NAC)对 CABG 患者的保护作用, 研

究中冷血心肌停搏保护液加入 NAC 的为实验组,不加 NAC 的为对照组,在 CABG 前后测定 IMA 水平,结果发现,两组患者在横行钳闭后 IMA 水平均升高,并在再灌注 6 h 后达到高峰。实验组患者在再灌注术后 6、12、24、48 h 其 IMA 水平较对照组明显下降。IMA 不仅能作为心肌再灌注损伤的指标,并且能作为 CABG 术中 NAC 保护作用的评估指标。

## 6 IMA 在运动负荷试验中的应用

Lee 等<sup>[21]</sup>为了研究运动负荷试验(EST)过程中 IMA 水平与心肌缺血负荷的关系,观察了 155 例患者在 EST 前后的 IMA 水平,结果发现 60 例患者 EST 阳性,其中 14 例 EST 前后 IMA 水平有明显升高,IMA 无变化的 43 例患者经过冠脉造影证实其心肌缺血负荷明显低于 IMA 变化的患者。EST 后 IMA 升高提示冠心病患者有较重的缺血负荷,对预测心肌缺血的严重程度具有重要意义。

## 7 IMA 的影响因素

### 7.1 生理性影响因素

遗传变异、种族、年龄、血白蛋白水平等因素都会影响 IMA 水平,其中白蛋白的影响已得到许多研究的证实,血清白蛋白水平与 IMA 存在显著负相关<sup>[15]</sup>。有研究发现妊娠女性的血清 IMA 水平明显增高,这可能与妊娠导致生理状态下的氧化应激有关<sup>[22]</sup>。

### 7.2 其他系统缺血的影响

由于人血白蛋白普遍存在于全身血液中,因此理论上各个系统的缺血均会导致 IMA 的升高。已有研究发现,骨骼肌缺血、胃肠道缺血、脑卒中、肺栓塞、终末期肾病等亦可表现出 IMA 的升高<sup>[23-25]</sup>。因此,在应用 IMA 评估心肌缺血时应综合考虑这些因素。

## 8 争议及展望

目前关于 IMA 研究的争议主要与以下几点:

(1) IMA 释放动力学及其在血液中存在的时间窗;  
(2) IMA 虽然在诊断早期心肌缺血方面的敏感性较好,但由于影响因素众多,其心脏特异性较差;  
(3) 在针对冠心病的研究中,IMA 与冠脉病变程度的相关性尚有争议;  
(4) IMA 对近期及远期心血管事件具有不同的预测价值,研究认为 IMA 预测远期心血管事件的价值较大,但不能有效预测近期心血管事件。

应该说对于 IMA 研究的最大收获就是使早期诊断心肌缺血成为可能,但就目前的争议焦点及不同结论,IMA 的研究尚有很大空间,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,为 IMA 产生及变化的影响因素提供更多依据。临床研究最大的问题就是 IMA 心脏特异性较低,对其诊断价值提出挑战,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] Roy D, Quiles J, Gaze DC, et al. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischaemia modified albumin[J]. Heart, 2006, 92(1): 113-114.
- [2] 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.
- [3] Worster A, Devereaux PJ, Heels-Ansell D, et al. Capability of ischemia modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome[J]. CMAJ, 2005, 172(13): 1685-1690.
- [4] Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, et al. Potential value for new diagnostic markers in the early recognition of acute coronary syndromes[J]. CJEM, 2006, 8(1): 27-31.
- [5] Kumar A, Sivakanesan R, Gunasekera S. Ischemia modified albumin: a potent marker in acute myocardial infarction in normolipidaemic[J]. Pak J Med Sci, 2008, 24: 364-367.
- [6] Sinha MK, Roy D, Gaze DC, et al. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes[J]. Emerg Med J, 2004, 21(1): 29-34.
- [7] Talwalkar SS, Bon Homme M, Miller JJ, et al. Ischemia modified albumin, a marker of acute ischemic events; a pilot study[J]. Ann Clin Lab Sci, 2008, 38(2): 132-137.
- [8] Chen ZX, Wang Q, Zheng L, et al. Clinical value of an improved ischemia-modified albumin assay in the diagnosis of early acute myocardial infarction[J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2009, 29(7): 1378-1380.
- [9] 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.
- [10] Hjortshøj S, Kristensen SR, Ravkilde J. Diagnostic value of ischemia-modified albumin in patients with suspected acute coronary syndrome[J]. Am J Emerg Med, 2010, 28(2): 170-176.
- [11] Manini AF, Ilgen J, Noble VE, et al. Derivation and valida-

- tion of a sensitive IMA cutpoint to predict cardiac events in patients with chest pain[J]. *Emerg Med J*, 2009, 26(11): 791-796.
- [12] Van Belle E, Dallongeville J, Vicaut E, et al. Ischemia-modified albumin levels predict long-term outcome in patients with acute myocardial infarction. The French Nationwide OPERA study[J]. *Am Heart J*, 2010, 159(4):570-576.
- [13] Worster A, Devereaux PJ, Heels-Ansdell D, et al. Capability of ischemia-modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome[J]. *CMAJ*, 2005, 172(13):1685-1690.
- [14] Hjortshøj S, Dethlefsen C, Kristensen SR, et al. Determinants of the release pattern of ischaemia-modified albumin in acute ST-elevation myocardial infarction treated with primary PCI[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2010, 70(4): 244-251.
- [15] Demir H, Topkaya BC, Erbay AR, et al. Ischaemia-modified albumin elevation after percutaneous coronary intervention reflects albumin concentration rather than ischaemia[J]. *Ann Clin Biochem*, 2009, 46(Pt 4):327-331.
- [16] 戴军仁, 任海燕, 张爱华, 等. 经皮冠状动脉介入治疗有无侧支循环时血浆缺血修饰白蛋白的变化及其意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2008, 7(9):82-83.
- [17] 付鑫, 戴显松, 吴桂平, 等. 急性冠脉综合征患者血清缺血修饰清蛋白水平与冠脉造影结果对比分析[J]. *中国医药导报*, 2009, 6(16):16-17.
- [18] 崔波, 孙尧, 徐伟, 等. 缺血修饰白蛋白与冠状动脉病变的关系[J]. *山东医药*, 2008, 48(9):54-55.
- [19] Sbarouni E, Georgiadou P, Panagiotakos D, et al. Increased ischaemia modified albumin following coronary artery bypass grafting[J]. *Biomarkers*, 2009, 14(1):38-42.
- [20] Karahan SC, Koramaz I, Altun G, et al. Ischemia-modified albumin reduction after coronary bypass surgery is associated with the cardioprotective efficacy of cold-blood cardioplegia enriched with N-acetylcysteine; a preliminary study[J]. *Eur Surg Res*, 2010, 44(1):30-36.
- [21] Lee DH, Jeon HK, Park HJ, et al. Change in ischemia-modified albumin and its clinical significance during exercise stress testing[J]. *Circ J*, 2010, 74(3):484-489.
- [22] Guven S, Alver A, Mentese A, et al. The novel ischemia marker 'ischemia-modified albumin' is increased in normal pregnancies[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2009, 88(4): 479-482.
- [23] Turedi S, Patan T, Gunduz A, et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism; an experimental study[J]. *Am J Emerg Med*, 2009, 27(6):635-640.
- [24] 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.
- [25] Gunduz A, Turedi S, Mentese A, et al. Ischemia-modified albumin levels in cerebrovascular accidents[J]. *Am J Emerg Med*, 2008, 26(8):874-878.

(收稿:2010-04-23 修回:2010-05-19)

(本文编辑:丁媛媛)

(上接第 215 页)

- [25] Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome[J]. *Circulation* 2007, 99(9): 1173-1182.
- [26] Li M, Zheng C, Sato T, et al. Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats[J]. *Circulation*, 2004, 109(1):120-124.
- [27] Wallick DW, Zhang Y, Tabata T, et al. Selective AV nodal vagal stimulation improves hemodynamics during acute atrial fibrillation in dogs[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 281(4):H1490-H1497.
- [28] Zhuang S, Zhang Y, Mowrey KA, et al. Ventricular rate control by selective vagal stimulation is superior to rhythm regularization by atrioventricular nodal ablation and pacing during atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2002, 106(14): 1853-1858.
- [29] Sabbah HN, Rastogi S, Mishra S, et al. Long-term therapy with neuroselective electric vagus nerve stimulation improves LV function and attenuates global LV remodeling in dogs with chronic heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2005, 4(Suppl):166. Abstract
- [30] Schwartz PJ, De Ferrari GM, Sanzo A, et al. Long term vagal stimulation in patients with advanced heart failure First experience in man[J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(9): 884-891.

(收稿:2010-05-05 修回:2010-06-07)

(本文编辑:丁媛媛)