

缺血修饰白蛋白在心血管病中的研究进展

陈庆宇 王宝 侯秀伟 罗南 毕连茹 廉瑞 赵洋 宋春莉

【摘要】 缺血修饰白蛋白(IMA)是心肌缺血的新型生物标志物。该文主要介绍 IMA 的形成机制、检测原理及其在冠状动脉粥样硬化性心脏病、心力衰竭、主动脉夹层等疾病中的应用进展。

【关键词】 心血管疾病;缺血修饰白蛋白;冠状动脉粥样硬化性心脏病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.03.005

缺血修饰白蛋白(IMA)可以敏感地反映早期心肌缺血的情况,对冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)、心力衰竭、主动脉疾病及扩张型心肌病等的早期诊断、危险分层、治疗指导和预后评估等方面具有重要作用,是一种理想的心肌缺血的新型生物标志物。

1 IMA 的形成及检测

IMA 是一种血清白蛋白,在肝脏内合成,由 585 个氨基酸残基组成,相对分子质量为 66 500,半衰期为 20 d^[1]。完整的血清白蛋白 N-末端氨基酸区域含有天冬氨酸-丙氨酸-组氨酸-赖氨酸的氨基酸序列,该序列可以与金属离子如 Co^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Ni^{2+} 等结合。当人体器官出现缺血再灌注时,局部会发生酸中毒、无氧代谢,使血清蛋白 N-末端序列上的 2~4 个氨基酸发生 N-乙酰化或缺失,转化为 IMA^[2-3],这一改变降低了血清白蛋白与重金属离子的结合能力,使血 IMA 水平增加。在非病理状态下,IMA 仅占白蛋白总量的 1%~2%,而在缺血状态时可升高至 6%~8%。IMA 可以提示心肌坏死前的早期缺血阶段,在缺血发生 6~10 min 内即可检出 IMA,并能持续 6 h^[4-6]。

IMA 测定常用比色法,即白蛋白钴结合实验。向血清中加入过量的氯化钴并充分反应后,再加入等量的二硫苏糖醇(IYIT)与游离钴发生显色反应,可产生红褐色产物,在一定波长下进行比色测定,其吸光度与钴离子浓度呈正比,可间接反映 IMA 的水平。

2 IMA 在心血管疾病中的临床应用进展

2.1 IMA 与冠心病

研究表明,心肌梗死和不稳定型心绞痛(UA)患者的 IMA 水平明显高于非缺血性胸痛患者,特异性和敏感性分别为 46%与 82%,而非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)患者与 UA 患者的 IMA 水平无显著差异^[7-9],提示 IMA 对诊断急性冠脉综合征(ACS)有一定的作用,但不能鉴别 NSTEMI 与 UA。

Turan 等^[10]将 96 例 NSTEMI 患者根据 Gensini 评分,以 44 分为界分为高分组和低分组,高分组 IMA 水平明显高于低分组,Gensini 评分与 IMA 水平呈明显正相关,这提示 IMA 水平可能提供冠状动脉粥样硬化及缺血负荷的信息。有实验表明,IMA 与 ACS 患者的预后的重要关系,Aparci^[11]等发现,IMA>477 U/mL 的 ACS 患者死亡率明显高于 IMA<477 U/mL 的患者。在校正高血压和糖尿病后,IMA 是 ACS 患者死亡的预测因子。

虽然 IMA 可作为心肌缺血的敏感标志物,但 Thielmann 等^[12]发现,冠状动脉旁路移植术后围手术期心肌梗死(periooperation myocardial infarction, PMI)患者术后任何时间点的 IMA 水平均较术前无明显差异。

IMA 在心肌坏死前即可识别心肌缺血,可以辅助早期诊治心肌梗死,为患者提供更佳的治疗方案。根据 IMA 水平可对患者进行危险分级,且对预后评估有一定的作用。

Zhong 等^[13]研究发现,隐匿性冠心病患者的 IMA 水平明显高于正常人,且冠状动脉病变支数越多,IMA 水平越高。

基金项目:吉林省产业技术与开发专项(2015Y030-3, 2016C044);吉林省财政厅卫生专项项目(2017)

作者单位:130012 吉林大学第二医院研究生院

通信作者:宋春莉,Email:2632494613@qq.com

Piechota 等^[14]对 41 例运动试验阳性的隐匿性冠心病患者的研究发现,在运动后 5 min 内 IMA 并不升高;但 Bakula 等^[15]对 43 例隐匿性冠心病且运动试验阳性患者的研究发现,在运动后 30~60 min IMA 明显升高,并在运动后 3~4 h 达到峰值。然而, Kim 等^[16]发现冠心病患者在症状限制性运动试验中 IMA 并无明显变化。

IMA 不能在症状限制性运动负荷实验中起辅助诊断作用。

2.2 IMA 与心力衰竭

一项对照研究显示,慢性缺血性心力衰竭患者 IMA 水平明显高于健康者,这说明 IMA 与慢性缺血性心力衰竭有一定关系^[17]。另一项包括 70 例急性失代偿性心力衰竭患者与 32 名健康者的对照研究显示,心力衰竭患者 IMA 水平明显升高,提示 IMA 对于急性心力衰竭的诊断具有一定作用^[18]。

Dominguez 等^[19]将 75 例首次发生 STEMI 且行经皮冠状动脉介入术(PCI)的心力衰竭患者根据 Killip 分级分为两组,其中 Killip 分级为 II、III、IV 级的患者 IMA 水平明显高于 Killip 分级 I 级患者。在多变量分析中,IMA 和左心室射血分数与心力衰竭的发生有关。IMA 可能对诊断 STEMI 心力衰竭有一定的帮助。

心力衰竭的发生机制与 IMA 的产生机制有部分共同因素,如氧化应激、酸中毒、炎症反应状态、缺氧等^[6,20], IMA 对心力衰竭诊断是否具有特异性,还需要进一步的临床实验研究证实。

2.3 IMA 与主动脉夹层

一项包括 46 例主动脉夹层患者与 46 名正常对照者的研究表明, IMA 水平在主动脉夹层患者症状发生(23±17) h 内及在手术后并不升高^[21]。也有研究表明,主动脉夹层、主动脉瘤、动脉瘤破裂患者的 IMA 均明显高于正常者^[22]。IMA 虽然是敏感的心肌缺血标志物,但目前 IMA 对于诊断主动脉夹层的研究太少,是否具临床应用价值需要进一步证实。

3 小结

IMA 是因缺血引起的缺氧、酸中毒等,使血清白蛋白 N-末端序列发生改变而形成的。其他部位如骨骼肌缺血时,很少观察到 IMA 水平升高,这说明 IMA 可能具有一定的心脏特异性^[23];但在非心源性缺血如肺梗死、肺栓塞、严重肢体出血、脑血管疾病时, IMA 水平也会升高^[24]。

IMA 具有高敏感性、检测费用较低、反应迅速等特点,对心肌梗死等疾病的预后评估以及危险分层等有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Hausen BS, Signor C, Kober H, et al. Effect of temperature on albumin Cobalt binding and its influence on ischemia-modified albumin levels in patients with suspected acute coronary syndrome[J]. Clin Lab, 2012, 58(1/2):169-172.
- [2] Gaze DC. Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia [J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2009, 24(4):333-341.
- [3] Lee E, Eom JE, Jeon KH, et al. Evaluation of albumin structural modifications through cobalt-albumin binding (CAB) assay[J]. J Pharm Biomed Anal, 2014, 91:17-23.
- [4] Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, et al. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I[J]. Am Heart J, 2001, 141(6): 985-991.
- [5] 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.
- [6] Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes—review and clinical implications[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(2):177-184.
- [7] Bhakthavatsala Reddy C, Cyriac C, Desle HB. Role of 'ischemia modified albumin' (IMA) in acute coronary syndromes[J]. Indian Heart J, 2015, 66(6):656-662.
- [8] Kalay N, Cetinkaya Y, Basar E, et al. Use of ischemia-modified albumin in diagnosis of coronary artery disease[J]. Coron Artery Dis, 2007, 18(8):633-637.
- [9] Wudkowska A, Goch J, Goch A. Ischemia-modified albumin in differential diagnosis of acute coronary syndrome without ST elevation and unstable angina pectoris[J]. Kardiologia, 2010, 68(4):431-437.
- [10] Turan T, Akyuz AR, Sahin S, et al. Association between the plasma levels of IMA and coronary atherosclerotic plaque burden and ischemic burden in early phase of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(3):576-583.
- [11] Aparci M, Kardesoglu E, Ozmen N, et al. Prognostic significance of ischemia-modified albumin in patients with acute coronary syndrome[J]. Coron Artery Dis, 2007, 18(5):367-373.
- [12] Thielmann M, Pasa S, Holst T, et al. Heart-Type fatty acid binding protein and Ischemia-Modified albumin for detection of myocardial infarction after coronary artery bypass graft surgery[J]. Ann Thorac Surg, 2017, 104(1):130-137.
- [13] Zhong Y, Wang N, Xu H, et al. Ischemia-modified albumin

- in stable coronary atherosclerotic heart disease; clinical diagnosis and risk stratification[J]. *Coron Artery Dis*, 2012, 23(8):538-541.
- [14] Piechota WN, Wierzbowski R, Piechota WT, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide NT-proBNP and ischemia modified albumin (IMA) in exercise induced ischemia in patients with stable coronary artery disease[J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2006, 116(1):640-647.
- [15] Bakula M, Milicevic G, Bakula M, et al. Kinetics of ischemia-modified albumin following exercise-induced myocardial ischemia[J]. *Clin Lab*, 2016, 62(4):563-571.
- [16] Kim JH, Choi JH, Lee HK, et al. Ischemia-modified albumin (IMA) is not useful for detecting myocardial ischemia during symptom-limited exercise stress tests[J]. *Korean J Intern Med*, 2008, 23(3):121-126.
- [17] Ellidag HY, Eren E, Yllmaz N, et al. Oxidative stress and ischemia-modified albumin in chronic ischemic heart failure [J]. *Redox Rep*, 2014, 19(3):118-123.
- [18] Pan D, Li D. Role of ischemia-modified albumin in patients with acute decompensated heart failure[J]. *Anatol Jcardiol*, 2015, 15(8):618-619.
- [19] Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia-Gonzalez MJ, et al. Relation of ischemia-modified albumin levels and left ventricular systolic function in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention [J]. *Clin Chim Acta*, 2008, 388(1-2):196-199.
- [20] 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.
- [21] Sbarouni E, Georgiadou P, Marathias A, et al. Ischemia-modified albumin in acute aortic dissection[J]. *J Clin Lab Anal*, 2010, 24(6):399-402.
- [22] Eroglu O, Türkmen S, Mentese A, et al. The diagnostic value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of aortic pathology[J]. *Turk J Med Sci*, 2014, 44(1):62-67.
- [23] Ertekin B, Kocak S, DefneDundar 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.
- [24] 李守霞, 郭丽丽. 缺血修饰白蛋白的研究进展[J]. *医学综述*, 2012, 18(23):3935-3938.

(收稿:2017-11-26 修回:2018-02-08)

(本文编辑:丁媛媛)

(上接第 142 页)

- [26] Rao SV, Zeymer U, Douglas PS, et al. Bioabsorbable intracoronary matrix for prevention of ventricular remodeling after myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(7):715-723.
- [27] Pescosolido L, Vermonden T, Malda J, et al. In situ forming IPN hydrogels of Calcium alginate and dextran-HEMA for biomedical applications[J]. *Acta Biomater*, 2011, 7(4):1627-1633.
- [28] Yao X, Liu Y, Gao J, et al. Nitric oxide releasing hydrogel enhances the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells for myocardial infarction [J]. *Biomaterials*, 2015, 60:130-140.
- [29] Boopathy AV, Che PL, Somasuntharam I, et al. The modulation of cardiac progenitor cell function by hydrogel-dependent Notch1 activation [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(28):8103-8112.
- [30] Nakajima K, Fujita J, Matsui M, et al. Gelatin hydrogel enhances the engraftment of transplanted cardiomyocytes and angiogenesis to ameliorate cardiac function after myocardial infarction[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0133308.

(收稿:2018-02-22 修回:2018-03-27)

(本文编辑:胡晓静)