

· 综 述 ·

缺血修饰清蛋白的临床应用进展

苟润泽 综述, 秦 俭 审核

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科 400016)

关键词: 缺血修饰清蛋白; 急性冠脉综合征; 心肌缺血

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.11.037

文献标识码: A**文章编号:** 1671-8348(2012)11-1130-03

缺血修饰清蛋白(ischemia modified albumin, IMA)是一项早期反映心肌细胞缺血缺氧的一项敏感指标,近年来其在临床上的应用被广泛关注。大量的临床试验证实 IMA 对急性冠脉综合征(ACS)的诊断、排除诊断、判断预后具有重要临床意义,在临床其他领域的研究和应用也极为广泛。本文综述近年来 IMA 在临床中的应用新进展。

1 IMA 与测定方法

IMA 是 Bar-Or 等^[1]在阻断冠状动脉时发现血清清蛋白 N-末端序列发生改变,使其与过渡金属元素如铜、钴、镍的结合能力下降,他们将这种因心肌缺血而导致氨基末端序列变化的清蛋白称为 IMA。其测定主要采用清蛋白与过渡金属元素结合的能力,其原理是正常血清清蛋白能与过渡金属离子(如铜、钴、镍等)结合,在心肌缺血时因清蛋白氨基末端发生改变,使得清蛋白与 Co^{2+} 结合能力下降,在加入等量 Co^{2+} 后,溶液中存在高浓度的游离钴离子,再在溶液中加入二巯基苏糖醇后,与钴离子发生颜色反应,用分光光度计测定其吸光度从而间接推测血浆 IMA 含量和浓度,用吸光度单位(ABSU)表示。目前临床上常用的是清蛋白结合钴试验(ACB)^[2]。IMA 在临床上的应用被广大临床医师关注,尤其是在早期识别和排除急性冠脉综合征。2003 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准将 IMA 作为早期心肌缺血的一项生化标记物。

2 IMA 参考值

目前对正常人血浆 IMA 的参考值范围国内外还没有统一的标准。国内很多专家学者分区域建立了 IMA 参考区间。苏建文等^[3]最早制定我国正常人 IMA 参考值,发现 95% 参考上限 73.0 U/mL,崔丽艳等^[4]在利用 ACB 试验建立北京地区人群 IMA 参考范围时,结果显示年龄小于 30 岁人群的 5% 参考下限为 67.0 U/mL,年龄大于 30 岁的 5% 参考下限为大于或等于 64.4 U/mL。刘泽金等^[5]在建立武汉市地区健康人群 IMA 参考区间时,发现男女之间 IMA 差异无统计学意义,年龄小于 30 岁 $\text{IMA} \geq 67.0 \text{ U/mL}$,年龄大于 30 岁 $\text{IMA} \geq 64.4 \text{ U/mL}$,与崔丽燕等建立的参考范围一致。莫殿军^[6]利用上述试验检测 592 例健康人群(其中男 294 例、女性 298 例,汉族人 356 例、蒙古族 236 例)IMA 水平,结果发现汉族和蒙古族、男性和女性 IMA 差异无统计学意义,其中蒙古族地区健康人群 IMA 95% 参考区间大于 66.23 U/mL。由此可见,IMA 参考值在性别和种族上相差不大,但是由于各个地方人群的生活习惯、医院使用的检测仪器、检测方法、检测试剂等区别,各地方 IMA 有相应的差异,因此各地方有必要建立适合当地的 IMA 参考区间,从而正确指导临床诊断、治疗及疗效评估等。

3 IMA 与 ACS 的诊断

ACS 是临床上常见的以胸痛为主要特征的急诊病例,起病较急,其预后主要取决于早期诊断和早期干预。ACS 包括

ST 段抬高性心肌梗死、非 ST 段抬高性心肌梗死和不稳定性心绞痛。目前对 ACS 的诊断包括病史、典型胸痛、心电图表现,心肌损伤标志物如肌红蛋白、磷酸肌酸激酶/肌酸激酶同工酶(CK/CK-MB)、肌钙蛋白 I/肌钙蛋白 T(cTnI/cTnT),近年来广泛被关注的还有 IMA、心肌脂酶结合蛋白(H-FABP)等。然而临床上大部分 ACS 患者胸痛不典型,除 ST 段抬高性心肌梗死有典型心电图表现,其他类型 ACS 在早期没有更多诊断证据,从而给临床医师在早期判断患者预后以及如何做出干预设下障碍。在所有心肌损伤标志物中,肌红蛋白在肌肉(包括心肌、骨骼肌)受损早期便可在血中检测到,但特异性较低,CK/CK-MB、cTnI/cTnT 特异性较高,心肌缺血 6 h 才在血中被发现,是心肌不可逆损伤的标志。IMA 是早期反映心肌缺血缺氧的一项敏感生化标志物,通常在心肌缺血缺氧 3~5 min 内便可在血中检测^[7],能帮助临床医师在心肌发生不可逆时期以前识别 ACS,提高对 ACS 检出的敏感度,降低心血管病高危患者的漏诊率。临床观察 IMA 水平和心肌缺血的证据很多,Quiles 和 Roy^[8]在经皮冠状动脉介入(PCI)术中发现 IMA 水平随球囊充气的多少、充气时间的长短和充气的次数而变化,球囊充气时间越长、充气次数越多,血 IMA 水平越高,充分说明 IMA 反映了 PCI 诱导缺血的程度和持续的时间。而且在心肌梗死后侧支循环建立的患者血浆 IMA 较无侧支循环建立的患者低^[9]。故 IMA 与缺血程度呈正相关。对于 IMA 诊断 ACS 的敏感度和特异度以及和其他心肌损伤标志物的比较,临床上证据据不甚举,较为经典的是 Sinha 等^[7]对 208 例急诊胸痛患者观察试验,他们在患者急诊室就诊时记录心电图(ECG)、IMA、cTnT,并比较三者对检出 ACS 的敏感度。结果显示单用 IMA 对 ACS 的诊断特异度和敏感度为 46%、82%;联合 ECG 时特异度为 43%,敏感度为 92%,IMA 和 cTnT 联合时分别为 44%、94%,IMA+cTn+ECG 三者联合时其诊断 ACS 的特异度和敏感度为 42%、95%。而传统使用 ECG 和 cTnT 联合诊断 ACS 的特异度为 90%,敏感度仅为 53%。Dawie 等^[10]进行的一项对 IMA、cTnT、CK-MB 对缺血性心脏病诊断的比较中发现,在诊断 ACS 患者时 IMA 的敏感度和特异度为 100%、85.3%。Liyan 等^[11]在对 108 例急诊胸痛而 cTn 健康患者观察中发现 IMA 联合 H-FABP 时对 ACS 诊断的敏感度和特异度为 96.3%、92.6%。Roy 和 Quiles^[12]在 131 例(平均年龄 58.5 岁,其中男 95 例)因胸痛急诊入院的 ACS 患者观察中,发现大部分患者心电图正常或没有诊断意义,在胸痛发生 3 h 内检测血 IMA 和 cTnT,同时由两位独立的心血管医师在不知 IMA 检测情况下将 131 例患者分为 ACS 患者和非缺血性胸痛(NICP)患者。结果显示在 ACS 组平均 IMA 水平 $(98.3 \pm 11) \text{ U/mL}$ 较 NICP 组患者平均 IMA 水平 $(85.5 \pm 15) \text{ U/mL}$ 高,将 $\text{IMA} > 93.5 \text{ U/mL}$ 作为参考水准时

对 ACS 检出的敏感度和特异度分别为 75%, ROC 曲线面积 0.78 (95% CI: 0.70~0.85)。如果将参考值设在 85 U/mL, 敏感度 90.6%、特异度 49.3%, 阴性预测值 84.6%, 联合 cTnT(>0.05 ng/mL) 时诊断 ACS 的敏感度为 92.2%。多变量分析结果显示 IMA>85 U/mL [RR=14.6 (95% CI 4.4~48.4), $P<0.0001$]、年龄、陈旧性心肌梗死均是 ACS 独立预测因子。从上述数据可以看出, IMA 是诊断急诊胸痛的敏感指标, 不仅能单独检出 ACS, 还能增加心电图、cTnT、H-FABP 对 ACS 的检出率, 同时有助于急诊快速检出 ACS 和非 ACS 患者, 减少医疗成本和患者住院率。

4 IMA 能预测急性缺血性胸痛患者短期预后和 1 年内病死率

Consuegra-Sanchez 等^[13] 在一项关于 IMA 评估急诊胸痛患者预后的前瞻性研究中纳入 207 例怀疑急性冠脉综合征胸痛患者(自胸痛 3 h 内就诊), 在入院时检测 IMA 水平, 并评估 30 d 的联合终点(包括心源性死亡、心肌梗死、心绞痛复发)和 1 年内因各种原因造成的病死率。其中 31 例(15%)患者在 30 d 时出现联合终点事件, 16 例(7.7%) 在 1 年随访期间死亡。短期联合终点(9.6% : 20.4%, $P=0.03$) 和 1 年病死率(11.7% : 3.8%, $P=0.046$) 在 IMA>93.3 U/mL 组明显高于 IMA<93.3 U/mL 组, 多变量分析显示, IMA 能用于独立预测 1 月的联合终点(RR1.04, 95% CI 为 1.01~1.07, $P=0.01$) 和 1 年病死率(风险比 1.038, 95% CI 1.006~1.070, $P=0.018$)。在法国全国进行的 OPERA 试验证实 IMA 能用于急性心肌梗死远期预后的评估^[14]。在 471 例急性心肌梗死(根据 ESC/ACC 诊断标准) 患者入院时 24 h 内检测 IMA、cTnT、C 反应蛋白(CRP)、B 型钠尿肽(BNP)。结果主要临床终点事件(包括死亡、心脏骤停、心肌梗死、心肌衰竭、脑卒中) 在住院期间的发生率为 15.6%, 1 年内 30.6% 的患者出现终点事件。当 IMA>104 IU/mL 时 40% 患者达到终点事件, 当 IMA<104 IU/mL 时 20% 出现终点事件。结果发现在 AMI 患者 24 h 内检测血浆 IMA 水平是 1 年内预测心血管事件的强有力而独立的证据, 并且对 AMI 患者的管理提供循证依据。

5 IMA 与胸腔积液的定性

IMA 除对 ACS 有早期诊断意义外, 对胸腔积液的性质具有鉴别意义, 尤其是对心力衰竭致胸腔积液和非心源性胸腔积液的鉴别。Ozsu 等^[15] 等纳入 40 例胸腔积液患者, 其中 10 例为慢性心力衰竭所致, 其余 30 例为非心源性胸腔积液。分别检测胸水和血浆 IMA 水平, 结果发现心力衰竭患者胸水和血浆 IMA 水平较非心源性胸腔积液患者水平高, 胸水和血 IMA 对心源性胸腔积液诊断的敏感度和特异度分别为 90% 和 80%, 阴性预测值 96%。因此 IMA 有助于临床医师对胸腔积液尤其是介于渗出液和漏出液之间的胸腔积液的鉴别, 从而指导对胸腔积液的临床治疗。

6 IMA 与心肺复苏(CPR)

Turedi 等^[16] 对 52 例院内和院外心脏骤停患者和 47 例健康志愿者(对照组), 在 CPR 前和 CPR 5 min 中时检测血 IMA。并根据格拉斯哥评分将患者分为 B 组(预后差组) 和 A 组(预后好组), 然后两组间以及两组分别与对照组进行比较。结果发现在 B 组患者中 IMA 水平(0.25 ± 0.07 ABSU) 高于 A 组(0.19 ± 0.07 ABSU, $P=0.002$), 较对照组(0.16 ± 0.04 ABSU, $P=0.0001$) 高。A 组和对照组相差不大。提示 IMA 可能有助于判断心肺复苏预后。

IMA 能敏感反应心肌缺血, 单独使用以及联合 ECG、cTnT、CK-MB 等提高对 ACS 的诊断率, 对心血管疾病尤其是急、危、重症患者具有良好的预后评价功能, 对胸腔积液的鉴别诊断以及对 CPR 预后转归都有重要的价值。虽然 IMA 在临床中的实际应用愈来愈受到重视, 然而大量临床试验和基础实验发现 IMA 不仅在 ACS 早期升高, 在 CO 中毒、睾丸和卵巢扭转、肥胖、肠系膜缺血、先兆子痫、糖尿病眼病、肺栓塞甚至在外周血管疾病和因锻炼造成骨骼肌缺血时同样会发生 IMA 水平的升高^[17-25], 且有临床试验结果不支持 IMA 作为 ACS 的诊断、排除诊断以及判断预后的指标。Kim 等^[26] 甚至指出 IMA 不能用于区分因心肌缺血还是其他原因引起的胸痛, 更不能用于判断 ACS 预后。Charpentier 等^[27] 也进行了一项为期 11 个月, 包括 677 例急诊胸痛怀疑非 ST 段抬高性心肌梗死患者参与的临床观察试验。结果也提示 IMA 并不能提供 ACS 诊断的早期依据, 甚至 IMA 和 H-FABP 联合时对非 ST 段抬高性心肌梗死不能提供有意义的诊断价值。因此在使用 IMA 的时候要应用辩证的观点, 对 ACS 的诊断需结合病史、临床表现、ECG、其他心脏标志物、心脏超声及核素心肌成像等进行综合评价。IMA 在临床上使用的合理性、正常值范围、临界值、在心脏病中评价标准, 以及如何改进检验设备、检测手段来提升 IMA 对 ACS 的诊断特异度等方面是摆在临床医师和检验医师面前的重大课题, 仍需更多更大型的临床试验和基础实验来验证。

参考文献:

- [1] Bar-Or D, Lau E, Rao N, et al. Reduction in cobalt binding capacity of human albumin with myocardial ischemia[J]. Ann Emerg Med, 1933, 34(Suppl): 56.
- [2] Bar-Or D, Lau E, Winkler JV, et al. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia; a preliminary report[J]. J Emerg Med, 2000, 19(14): 311-315.
- [3] 苏建文, 鞠少卿, 王慧民, 等. 清蛋白钴结合试验测定缺血修饰清蛋白[J]. 中国交通医学杂志, 2005, 19(3): 211-214.
- [4] 崔丽燕, 李晶, 张婕. 北京地区汉族人群缺血修饰清蛋白参考范围的建立[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(26): 6301-6303.
- [5] 刘泽金, 李栋, 管青, 等. 武汉地区缺血修饰清蛋白参考区间的建立[J]. 检验医学, 2011, 26(1): 12-15.
- [6] 莫殿军. 蒙古族地区健康人群缺血修饰清蛋白的参考范围[J]. 中国医药指南, 2010, 8(35): 8-10.
- [7] Sinha MK, Roy D, Gaze DC, et al. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischemia, in the early diagnosis of acute coronary syndrome[J]. Emerg Med J, 2004, 21(1): 29-34.
- [8] Quiles J, Roy D. Relation of ischemia-modified albumin (IMA) levels following elective angioplasty for stable angina pectoris to duration of balloon-induced myocardial ischemia[J]. Am J Cardiol, 2003, 92(3): 322-324.
- [9] Garrido IP, Roy D. Comparison of ischemia-modified albumin levels in patients undergoing percutaneous coronary intervention for unstable angina pectoris with versus

- without coronary collaterals[J]. *Am Cardiol*, 2003, 92(1):88-90.
- [10] Dawie J, Chawla R, Worku Y, et al. Diagnosis of ischemic heart disease using CK-MB, troponin-I and ischemia modified albumin[J]. *Ethiop Med J*, 2011, 49(1):25-33.
- [11] Liyan C, Jie Z, Xiao Zhou H. Prognostic value of combination of heart-type fatty acid-binding protein and ischemia-modified albumin in patients with acute coronary syndromes and normal troponin T values[J]. *J Clin Lab Anal*, 2009, 23(1):14-18.
- [12] Roy D, Quiles J. Ischemia modified albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T[J]. *Int J Cardiol*, 2004, 97(2):297-301.
- [13] Consuegra-Sanchez L, Bouzas-Mosquera A, Sinha MK, et al. Ischemia-modified albumin predicts short-term outcome and 1-year mortality in patients attending the emergency department for acute ischemic chest pain[J]. *Heart Vessels*, 2008, 23(3):174-180.
- [14] Van Belle E, Dallongueville 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.
- [15] Ozsu S, Gulsoy A, Karahan SC, et al. Diagnostic value of pleural effusion ischaemia-modified albumin in patients with cardiac failure[J]. *Ann Clin Biochem*, 2011, 48(Pt 1):45-50.
- [16] Turedi S, Gundus S, Montes A, et al. Investigation of the possibility of using ischemia-modified albumin as a novel and early prognostic marker in cardiac arrest patients after cardiopulmonary resuscitation [J]. *Resuscitation*, 2009, 80(9):994-999.
- [17] Turedi S, Cinar O, Kaldirim U, et al. Ischemia-modified albumin levels in carbon monoxide poisoning[J]. *Am J Emerg Med*, 2011, 29(6):675-681.
- [18] Kutlu O, Mentese A, Turkmen S, et al. Investigation of the possibility of using ischemia-modified albumin in testicular torsion: an experimental study[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(4):1333-1337.
- [19] Aran T, Guven S, Unsal MA, et al. Serum ischemia-modified albumin as a novel marker of ovarian torsion: an experimental study[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010, 150(1):72-75.
- [20] Piva SJ, Duarte MM, Da Cruz IB, et al. Ischemia-modified albumin as an oxidative stress biomarker in obesity [J]. *Clin Biochem*, 2011, 44(4):345-347.
- [21] Uygun M, Yilmaz S, Pekdemir M, et al. The diagnostic value of ischemia-modified albumin in a rat model of acute mesenteric ischemia[J]. *Acad Emerg Med*, 2011, 18(4):355-359.
- [22] Ustün Y, Engin-Ustün Y, Oztürk O, et al. Ischemia-modified albumin as an oxidative stress marker in preeclampsia [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2011, 24(3):418-421.
- [23] Turk A, Nuhoglu I, Mentese A, et al. The relationship between diabetic retinopathy and serum levels of ischemia-modified albumin and malondialdehyde [J]. *Retina*, 2011, 31(3):602-608.
- [24] 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, 7(6):635-640.
- [25] 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]. *Clinical Chemistry*, 2004, 50(9):1656-1660.
- [26] Kim JS, Hwang HJ, Ko YG, et al. Ischemia-modified albumin: is it a reliable diagnostic and prognostic marker for myocardial ischemia in real clinical practice[J]. *Cardiology*, 2010, 116(2):123-129.
- [27] Charpentier S, Ducassé JL, Cournot M, et al. Clinical assessment of ischemia-modified albumin and heart fatty acid-binding protein in the early diagnosis of non-ST-elevation acute coronary syndrome in the emergency department[J]. *Acad Emerg Med*, 2010, 7(1):27-35.

(收稿日期:2011-12-01 修回日期:2011-12-28)

(上接第 1129 页)
大规模的临床研究及实验研究。

参考文献:

- [1] Shanoudy H. Early manifestations of sick euthyroid syndrome in patient with compensated chronic heart failure [J]. *J Cardiac Failure*, 2001, 7(2):46-52.
- [2] Iervasi G, Pingitore A, Landi P, et al. Low-T₃ syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease[J]. *Circulation*, 2003, 107(5):708-713.
- [3] 史卫明, 田才林, 赵金龙. 甲状腺激素水平与充血性心力衰竭的相关性以及小剂量甲状腺素的干预作用[J]. *心脑血管病防治*, 2010, 10(5):333-335.
- [4] 田辛辛, 朱铁兵. 老年慢性心力衰竭患者甲状腺功能变化与病情的关系[J]. *苏州大学学报*, 2001, 30(3):593-594.
- [5] 刘正兴, 王青. 低 L 综合征和充血性心衰[J]. *疑难病杂志*, 2002, 1(1):54-55.
- [6] Danzi S, Klein I. Thyroid hormone-regulated cardiac gene expression and cardiovascular disease[J]. *Thyroid*, 2002, 12(6):476-472.

(收稿日期:2011-11-18 修回日期:2011-12-15)