

• 临床研究 •

一过性冠状动脉痉挛时缺血修饰清蛋白水平的探讨

马 丽¹, 卜建学²

(解放军第 150 中心医院:1. 检验科;2. 心血管内科, 河南洛阳 471003)

摘 要:**目的** 探讨缺血修饰清蛋白(IMA)水平在一过性冠状动脉痉挛时是否会升高。**方法** 血液样本为末梢动脉血,在患者接受操作前采一次血,在程序完成前或球囊膨胀后立即再采一次血。评价冠状动脉内麦角新碱马来酸盐激发痉挛试验的患者的 IMA($n=36$)水平;同时评价随机抽取的经皮冠状动脉介入治疗患者($n=17$)和常规冠状动脉造影患者($n=11$)的 IMA 水平。**结果** 比起基准值,接受冠状动脉内麦角新碱马来酸盐激发试验阳性患者体内的 IMA 水平显著升高($P<0.0001$),而未接受激发试验的患者体内 IMA 水平没有改变($P=0.108$)。经皮冠状动脉介入治疗后的患者体内清蛋白水平也升高了($P<0.0001$),常规冠状动脉造影患者的 IMA 水平没有变化($P=0.085$)。激发试验后,发现在接受操作患者特征曲线的 0.975 置信区域内,当 IMA 升高大于 9 U/mL 时可发现冠状动脉的痉挛存在,其灵敏度 94%,特异性 99%。所有患者的血清清蛋白水平都在正常参考值范围内,清蛋白、IMA 的正常值、缺血后的 IMA,三者之间没有明显关系。**结论** IMA 可以作为冠状动脉痉挛诱发的一过性心肌缺血的血清标志物。

关键词:缺血修饰清蛋白;一过性冠脉痉挛;心肌缺血;麦角新碱马来酸盐
doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.20.009 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2012)20-2029-03

Investigation on ischemia modified albumin(IMA)level in transient myocardial ischemia induced by coronary vasospasm

Ma Li¹, Bu Jianxue²

(1. Department of Medical Laboratory;2. Department of the Cardiovascular Medicine, the Central Hospital of the PLA 150, Luoyang, Henan 471003, China)

Abstract:**Objective** To explore whether the ischemia modified albumin will rise in transient myocardial ischemia. **Methods** Blood samples were taken from the arterial sheath before the procedure, and once more after procedural completion or balloon inflation. The level of ischemia-modified albumin in patients undergoing intracoronary ergonovine spasm provocation test ($n=36$) were detected. For additional comparison, ischemia-modified albumin level was also evaluated in elective percutaneous coronary intervention patients ($n=17$) and in patients with normal coronary angiography ($n=11$). **Results** Median ischemia-modified albumin level was elevated significantly in patients with positive provocation test compared with baseline ($P<0.0001$), whereas it did not change in patients with negative provocation test ($P=0.108$). Ischemia-modified albumin level was also increased after percutaneous coronary intervention ($P<0.0001$), and did not change in patients with normal coronary angiography ($P=0.085$). Ischemia-modified albumin elevation higher than 9 U/ml after provocation test could detect the presence of coronary vasospasm, with an area under the receiver operating characteristic curve of 0.975, with a sensitivity of 94% and a specificity of 99%. Serum albumin levels were within reference range for all patients and there was no significant relationship among albumin, ischemia-modified albumin baseline and postischemic ischemia-modified albumin levels. **Conclusion** Ischemia-modified albumin may play a role as a biochemical marker for transient myocardial ischemia induced by coronary vasospasm.

Key words:ischemia modified albumin(IMA); transient coronary vasospasm; myocardial ischemia; ergometrine maleat

目前,缺血修饰清蛋白(ischemia modified albumin, IMA)已被证明是一个用于心肌缺血诊断时敏感的标志物,在心肌缺血时的主要产生机制与局部缺血和(或)再灌注时自由基引起的氧化应激有关,在经皮冠状动脉治疗导致缺血的时候会升高^[1-4]。IMA 能反映球囊膨胀所致的一过性心肌缺血^[5-7]。最近的临床研究表明,冠状动脉痉挛的发病机制与氧化压力的增加有关^[8]。因此,笔者推断 IMA 可能用于检测不同心绞痛患者的冠状动脉痉挛。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2010 年 1 月至 2011 年 1 月本院的住院患者,纳入标准年龄为 52~71 岁,血清清蛋白水平在正常范围,排除包括中风、有症状的周边血管疾病、肾功能异常(血肌酐水平大于 1.5 mg)或最近 1 个月内心肌梗死的患者。随机选择 36 例作为实验组(冠状动脉内麦角新碱激发痉挛试验诱发心绞痛的患者),随机选择 28 例作为对照组 A[经皮冠状动脉介入(PCI)稳定型心绞痛患者,心外膜主冠状动脉狭窄大于 75%],随机选择 11 例作为对照组 B(没有心肌缺血临床表现

的常规冠状动脉造影患者)。
1.2 仪器与试剂 采用东芝 TBA-120FR 全自动生化分析仪,四川省新成生物科技有限责任公司提供的 IMA 测定试剂盒(游离钴比色法,批号:0311021)。
1.3 痉挛激发试验和样品采集 这个痉挛激发实验是在确认为心肌梗死溶栓(TIMI)三级灌注和经桡动脉冠状动脉造影诊断没有显著性固定狭窄(直径狭窄大于 50%)后进行的^[9-10]。左冠状动脉内注射两剂麦角新碱马来酸盐:先注射 10 μg,间隔 2 min 后再注射 20 μg。右冠状动脉内注射两剂麦角新碱马来酸盐:先注射 10 μg,间隔 2 min 后再注射 10 μg。每一剂注射后都进行血管造影和 12 导联心电图。至少同时出现以下两种情况定义为激发试验阳性:典型严重的心绞痛、心电图至少两个连续的 ST 段偏差超过 2 mm,新开发的冠状动脉阻塞 TIMI 灌注小于 2 级。冠状动脉内硝酸甘油给药 0.2 mg 后血管造影证明没有明显的固定狭窄(直径狭窄> 50%)。对于有固定狭窄或者狭窄大于 75%的患者,则进行经 PCI。关于是否需要 PCI、膨胀球囊的数量、是否需要支架,这些问题留给介入治疗

心脏病科医师去抉择。在操作前和操作后立即从动脉末梢采血,然后立即 4℃ 1 000 g 离心 20 min,于-70℃保存。检测前,样本完全溶化后应再次离心并充分混匀。样本处理应该在同样的条件下进行,不能反复冻融。

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计学软件进行分析。Shapiro-Wilk 试验用于评估正态分布,描述性统计表达为 4 分位距的中位数或 $\bar{x}\pm s$ 。均值与 4 个独立样本中位值之间的统计学差异通过单向方差分析或 Kruskal-Wallis 测试得到。Spearman's 相关分析用来评估两个显示呈非正态分布的连续变量之间的关系。Wilcoxon signed-rank 用于评价两个相关样本,而 Fisher's exact 试验是用来比较分类变量。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

实验组的临床数据见表 1。在阳性激发组和阴性激发组中所有的临床变量都没有显著差异。在阳性激发实验组,所有病例都有典型的胸痛、血管痉挛和降低的冠状动脉流量[TIMI 平均等级(0.7±0.9)]。在对照组 A 中,球囊在(15±8)s 内膨胀了(3.0±1.6)倍,其压力达到(12±2)标准大气压,所以病例都使用了支架(1.4±0.7)/患者。

4 个组 IMA 基础水平差异无统计学意义($P=0.567$)。激发试验阳性患者,IMA 中位值水平比起基础值明显升高[106.0(96.5,115.5)对应 128.5(114.8,171.8)U/mL, $P<0.0001$];激发试验阴性患者 IMA 中位值水平没有明显升高[109.5(103.3,115.0)对应 113.5(104.0,118.3)U/mL, $P=0.108$]。PCI 后,IMA 中位值水平也明显升高[113.5(101.0,131.5)对应 151.0(129.3,231.0)U/mL, $P<0.0001$];而冠状动脉造影常规诊断组没有明显改变[108.5(99.3,114.0)对应 110.0(108.0,114.0)U/mL, $P=0.085$](图 1)。

表 1 实验组临床数据				
项目	阳性激发组 (n=22)	阴性激发组 (n=14)	对照组 A (n=17)	对照组 B (n=11)
年龄(岁)	59.6±7.6	61.4±7.8	60.7±9.6	61.0±9.6
男性	16	9	15	6
吸烟	8	1	5	1
糖尿病	1	1	4	0
高血压	7	2	9	2
高胆固醇血症	1	1	4	0
PCI 史	1	0	0	0

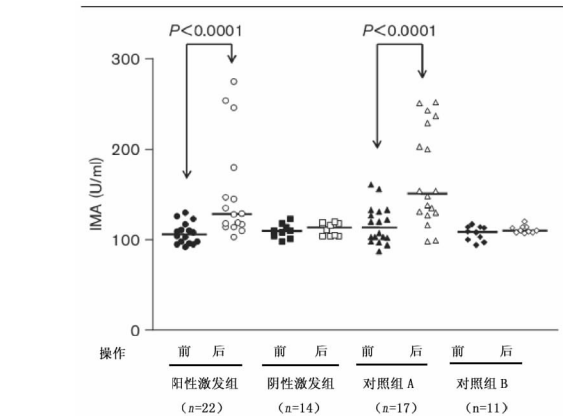


图 1 4 个组的 IMA 水平

在心绞痛激发试验后,IMA 浓度升高的鉴别诊断能力使用特征曲线分析,在 0.975 曲线下得到一个区间(95%CI: 0.921~1.000),最佳临界值 9U/mL,灵敏度 94%,特异性

99%(表 2、图 2)。IMA 升高与 ST 段偏差程度没有相关性, IMA 升高与冠状动脉内麦角新碱马来酸盐激发痉挛试验中冠状动脉流量 TIMI 级别降低程度也没有关系。

表 2 激发实验后 IMA 临界值、灵敏度、特异性

激发后的 IMA	激发后心绞痛诊断
曲线下的面积比例	0.975(95%CI:0.921~1.000)
IMA 的最佳临界值(U/mL)	9
灵敏度	94%
特异性	99%

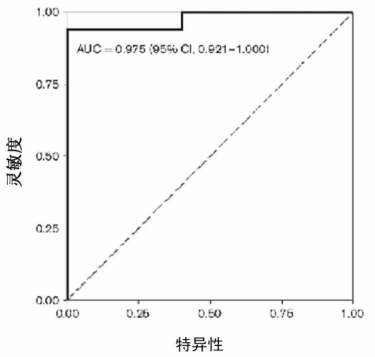


图 2 接受激发实验后的 IMA 特征曲线分布

3 讨 论

本研究显示,在血管痉挛诱发的一过性心肌缺血中,IMA 会升高,只有在一过性冠状动脉痉挛诱发后,冠状动脉内注射麦角新碱马来酸盐才会导致 IMA 的升高。最近的临床研究显示,氧化应激血清标志物在不同的心绞痛患者体内会升高^[11]。本研究证明,IMA 产生机制是由心肌缺血和(或)再灌注时自由基的产生引起的。PCI 后 IMA 的升高与以前的研究结果是可比的。这一点验证并进一步扩展了以前的发现:IMA 是心肌缺血有用的标志物。本研究发现,IMA 可能对 ST 段改变后的处理有诊断价值,因为 IMA 的升高可以保留 30 min,并在短暂的一过性心肌梗死后 12 h 回到正常水平^[12]。此外,IMA 可能对于区别不同的心绞痛和 ST 段抬高的 AMI 有价值,因为两者都表现为相似的 ST 段抬高和胸痛,但是 IMA 在 ST 段抬高的 AMI 中不会升高^[13-14]。

本研究中,心电图扫描和血管痉挛定位半定量的心肌缺血程度与 IMA 没有相关性。但是胸痛的频率与 IMA 的升高有相关性(无数据, $P=0.041$)。因此,局部缺血对心肌的影响可能被心肌的预调节缓解了,并最终反映在 IMA 上。由于胸痛频率的主观感受不一样以及样本数量太少的原因,在本研究中,没检测到预调节对 IMA 的影响,还需继续研究。

局部缺血诱导前的基础水平和局部缺血的临界值都要高于之前的研究^[15]。种族、设备、ACB 试验仪器的不同应该可以解释本研究中临界值偏高的问题^[16]。最近证实的清蛋白 N 末端确实也能导致非缺血个体的钴离子结合能力降低,这个因素也应该考虑进去^[17-18]。

血清清蛋白和乳酸盐水平对 IMA 检测可能导致潜在的偏差^[19]。不过,本研究还没有包含血清乳酸盐的测定。所有患者的血清清蛋白都在正常参考值范围内[(40.0±3.0)g/L; 35.0~55.0 g/L],在血清清蛋白、IMA 正常值和缺血后 IMA 水平三者间没有明显的关系。然而,血清清蛋白和乳酸盐可能在 IMA 分析中带来很大的偏差,这一点应该在以后的研究中考虑到。

本研究组群相对较小,IMA 增量与 ST 段偏移和 TIMI 级

别流量减少程度之间没有相关性,这一点可能需要更大病例量的再研究。总之,本研究表明 IMA 可以作为冠状动脉痉挛导致的一过性心肌缺血的生化标志物。

参考文献:

[1] Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. 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(4): 311-315.

[2] Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, et al. Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study[J]. Clin Chem, 2001, 47(3): 464-470.

[3] 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): 1656-1660.

[4] 陈金瑞. 缺血修饰清蛋白临床应用研究进展[J]. 中国医学检验杂志, 2010, 11(3): 162-164.

[5] 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.

[6] Aikawa K, Saitoh S, Muto M, et al. Effects of antioxidants on coronary microvascular spasm induced by epicardial coronary artery endothelial injury in pigs[J]. Coron Artery Dis, 2004, 15(1): 21-30.

[7] Lee KJ, Lee SH, Hong KP, et al. Feasibility and safety of the transradial approach for the intracoronary spasm provocation test[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2005, 65(2): 240-246.

[8] Morita Y, Takahashi H, Kamihata H, et al. Urinary excretion of biopyrrins, oxidative metabolites of bilirubin, increases after spasm provocation tests in patients with coronary spastic angina[J]. Int J Cardiol, 2001, 80(2/3): 243-250.

[9] 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.

[10] 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.

[11] Anwaruddin S, Januzzi JL Jr, Baggish AL, et al. Ischemia-modified albumin improves the usefulness of standard cardiac biomarkers for the diagnosis of myocardial ischemia in the emergency department setting[J]. Am J Clin Pathol, 2005, 123(1): 140-145.

[12] Apple FS, Quist HE, Otto AP, et al. Release characteristics of cardiac biomarkers and ischemia-modified albumin as measured by the albumin cobalt-binding test after a marathon race[J]. Clin Chem, 2002, 48(7): 1097-1100.

[13] 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.

[14] 李美忠, 姜庆波. 缺血修饰清蛋白对诊断心血管疾病的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(10): 1162-1163.

[15] van der Zee PM, Verberne HJ, van Straalen JP, et al. Ischemia-modified albumin measurements in symptom-limited exercise myocardial perfusion scintigraphy reflect serum albumin concentrations but not myocardial ischemia[J]. Clin Chem, 2005, 51(9): 1744-1746.

(收稿日期: 2012-01-09 修回日期: 2012-03-06)

(上接第 2028 页)

和 CT, 以提高 PHPT 的诊断率。血钙显著升高者, 应高度注意腺癌的可能性。而非典型腺瘤患者须密切关注, 警惕肿瘤复发或癌变的可能性。

参考文献:

[1] 廖二元, 谭利华. 代谢性骨病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 755-756.

[2] 孟迅吾. 早期发现和诊断原发性甲状旁腺功能亢进症[J]. 诊断学理论与实践, 2006, 5(6): 465-467.

[3] 蔡瑜娇, 王国威, 杨桦. 15 例原发性甲状旁腺功能亢进症的临床分析[J]. 重庆医学, 2010, 39(14): 1832-1833.

[4] 孟迅吾, 邢小平, 刘书勤, 等. 原发性甲状旁腺功能亢进症的诊断(附 134 例分析)[J]. 中国医学科学院学报, 1994, 16(1): 13-18.

[5] 方文强, 贺晓燕, 陈曦, 等. 原发性甲状旁腺功能亢进症的影像学诊断[J]. 诊断学理论与实践, 2006, 5(6): 487-491.

[6] Delellis RA, Mazzaglia P, Mangray S. Primary hyperparathyroidism a current perspective[J]. Arch Pathol Lab Med, 2008, 132(8): 1251-1262.

tion of biopyrrins, oxidative metabolites of bilirubin, increases after spasm provocation tests in patients with coronary spastic angina[J]. Int J Cardiol, 2001, 80(2/3): 243-250.

[9] 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.

[10] 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.

[11] Anwaruddin S, Januzzi JL Jr, Baggish AL, et al. Ischemia-modified albumin improves the usefulness of standard cardiac biomarkers for the diagnosis of myocardial ischemia in the emergency department setting[J]. Am J Clin Pathol, 2005, 123(1): 140-145.

[12] Apple FS, Quist HE, Otto AP, et al. Release characteristics of cardiac biomarkers and ischemia-modified albumin as measured by the albumin cobalt-binding test after a marathon race[J]. Clin Chem, 2002, 48(7): 1097-1100.

[13] 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.

[14] 李美忠, 姜庆波. 缺血修饰清蛋白对诊断心血管疾病的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(10): 1162-1163.

[15] van der Zee PM, Verberne HJ, van Straalen JP, et al. Ischemia-modified albumin measurements in symptom-limited exercise myocardial perfusion scintigraphy reflect serum albumin concentrations but not myocardial ischemia[J]. Clin Chem, 2005, 51(9): 1744-1746.

(收稿日期: 2012-01-09 修回日期: 2012-03-06)

[7] Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism [J]. Am J Roentgenol, 2007, 188(6): 1706-1715.

[8] 王鸥, 邢小平, 孟迅吾, 等. 不同病理类型原发性甲状旁腺功能亢进症临床表现的比较分析[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(22): 1798-1801.

[9] Okamoto T, Iihara M, Obara T, et al. Parathyroid carcinoma: etiology, diagnosis, and treatment [J]. World J Surg, 2009, 33(11): 2343-2354.

[10] Delellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, et al. 内分泌器官肿瘤病理学和遗传学[M]. 江昌新, 谭郁彬, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 147-148.

[11] Stojadinovic A, Hoss A, Nissan A, et al. Parathyroid neoplasms: clinical, histopathological and tissue microarray-based molecular analysis[J]. Hum Pathol, 2003, 34(1): 54-64.

(收稿日期: 2011-10-23 修回日期: 2012-01-28)