

## 缺血修饰性白蛋白在 ACS 和 AIS 患者中的诊断价值

于 倩<sup>1</sup>, 冯坤丽<sup>2</sup>, 黄建军<sup>1</sup>

( 1. 皖南医学院附属弋矶山医院 检验科, 安徽 芜湖 241001; 2. 皖南医学院 医学影像与检验学院, 安徽 芜湖 241002)

**【摘要】**目的: 探讨外周血缺血修饰性白蛋白( ischemia-modified albumin, IMA) 水平在急性冠脉综合征( acute coronary syndrome, ACS) 和急性缺血性脑卒中( acute ischemic stroke, AIS) 中的诊断价值。方法: 收集 2013 年 9 月~2014 年 11 月皖南医学院附属弋矶山医院急诊科收治的 ACS 和 AIS 患者及健康体检者全血标本, 分为 ACS 组、AIS 组和对照组, 每组收集满 50 例为止。检测血清中 IMA 浓度。结果: IMA 在 ACS 组和 AIS 组患者中的水平分别为( 88.3 ± 10.2) U/mL 和( 92.6 ± 10.4) U/mL, 显著高于对照组( 71.6 ± 9.8) U/mL(  $P < 0.001$  )。ACS 组和 AIS 组患者中 IMA 的水平与肌钙蛋白 I ( Troponin I ) 水平间的关联无统计学差异( 两组均为  $P > 0.05$  )。IMA 灵敏度在 ACS 组和 AIS 组中分别为 86% 和 88%, 特异性分别为 92% 和 94%。结论: 由诊断界值确定的灵敏度和特异度表明, IMA 是 ACS 患者和 AIS 患者诊断的有益指标。

**【关键词】**局部缺血; 缺血修饰性白蛋白; 急性冠脉综合征; 急性脑卒中

**【中图分类号】**R 542.2 **【文献标识码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2015.04.007

基金项目: 皖南医学院附属弋矶山医院三新项目( Y1360); 安徽省质量工程( 大学生创新训练项目)( AH201410368144)

收稿日期: 2015-01-12

作者简介: 于 倩( 1983-), 女, 主管检验师, ( 电话) 13004064928, ( 电子信箱) 420608346@qq.com;

黄建军, 男, 主管检验师, 硕士, ( 电子信箱) terranonline@126.com 通讯作者。

### 【参考文献】

- [1] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40( 9) : 1725.
- [2] Dafna D Gladman, Dominique Ibañez, Murray B Urowitz, et al. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 [J]. *J Rheumatol* 2002; 29: 288 - 291.
- [3] Lesley A. Inker, MD, Christopher H. Schmid, et al. Estimating Glomerular Filtration Rate From Serum Creatinine and Cystatin C [J]. *N Engl J Med* 2012; 367: 20 - 29.
- [4] You La Jeon, Myeong hee kim, Woo-in lee, et al. Cystatin C as an early marker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes [J]. *Clin. Lab* 2013; 59: 1221 - 1229.
- [5] 郭柳薇. 糖尿病肾病患者血清胱抑素 C 检测的临床意义 [J]. *江苏医药* 2013; 39( 12) : 1420 - 1422.
- [6] Jung-Yoon Choe, Sung-Hoon Park, et al. Serum cystatin c is a potential endogenous marker for the estimation of renal function in male gout patients with renal impairment [J]. *J Korean Med Sci*, 2010; 25: 42 - 48.
- [7] 宋志伟, 冯磊光, 张兰萍, 等. 胱抑素 C 与狼疮肾炎病理分型的关系 [J]. *国际检验医学杂志* 2011; 32( 2) : 175 - 178.
- [8] 龙聪, 熊军, 郭辉, 等. 血清胱抑素 C 对系统性红斑狼疮患者早期肾损伤的评估作用 [J]. *实用医学杂志* 2011; 27( 21) : 3966 - 3967.
- [9] C. Chew, P. W. Pemberton, A. Al-M. Husain, et al. Serum cystatin C is independently associated with renal impairment and high sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus [J]. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2013; 31: 251 - 255.
- [10] Marco U. Martínez-Martínez, Peter Mandeville, Lilia Llamazares-Azuara, et al. CKD-EPI is the most reliable equation to estimate renal function in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Nefrologia* 2013; 33( 1) : 99 - 106.
- [11] Gianna Mastroianni, Kirsztajn, Natalino Salgado Filho, et al. Fast reading of the KDIGO 2012: Guidelines for evaluation and management of chronic kidney disease in clinical practice [J]. *J Bras Nefrol* 2014; 36( 1) : 63 - 73.
- [12] Weng SC, Tarng DC, Chen CM, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate Decline Is a Better Risk Factor for Outcomes of Systemic Disease-Related Nephropathy than for Outcomes of Primary Renal Diseases [J]. *Plos one* 2014; 9( 4) : e92881.
- [13] 国秀芝, 秦岩, 郑可, 等. 基于肌酐和胱抑素 C 的四个 CKD-EPI 方程对我国慢性肾脏疾病患者的适应性研究 [J]. *中华检验医学杂志* 2012; 35( 9) : 798 - 804.

# Diagnostic value of ischemia-modified albumin in acute coronary syndrome and acute ischemic stroke

YU Qian ,FENG Kunli ,HUANG Jianjun

Department of Laboratory Medicine ,Yijishan Hospital ,Wannan Medical College ,Wuhu 241001 ,China

**【Abstract】Objective:** To assess the diagnostic value by measuring the level of serum ischemia modified albumin( IMA) in early diagnosis of patients with acute myocardial ischemia( ACS) and acute ischemic stroke( AIS) . **Methods:** The whole blood samples were collected from the ACS and AIS patients( n = 50) admitted to the Emergency Department of our hospital between September 2013 and November 2014 ,and health subjects( n = 50) . Then the participants were allocated to ACS group ,AIS group and control group ,and serum IMA levels were measure. **Results:** The serum IMA concentration was ( 88. 3 ± 10. 2) U/mL and ( 92. 6 ± 10. 4) U/mL for ACS and AIS patients ,which was higher than the healthy controls( 71. 6 ± 9. 8) U/mL  $P < 0. 001$ . IMA level and troponin I level were not significant between ACS patients and AIS patients(  $P > 0. 05$ ) ,and IMA sensitivity and specificity were 86% and 92% in ACS group compared to 88% and 94% in AIS group. **Conclusion:** The serum IMA level may be a useful indicator in diagnosis of patients with acute myocardial ischemia and acute ischemic stroke.

**【Key words】**ischemia; ischemia modified albumin; acute coronary syndrome; acute ischemic stroke

急性冠脉综合征( acute coronary syndrome , ACS) 是一种心肌缺血导致的以心肌损伤和坏死为主要临床表现的疾病 ,由于 ACS 发病急 ,早期诊断和治疗是降低发病率和病死率的关键<sup>[1]</sup>。急性缺血性卒中( acute ischemic stroke ,AIS) 是由于脑供血不足导致脑组织坏死 ,发病急 ,有观点认为 ,在 AIS 患者溶栓治疗的最佳时机选择时 ,生物标志物检测优于影像学检查<sup>[2-3]</sup>。缺血修饰性白蛋白( ischemia-modified albumin ,IMA) 可作为新的缺血性标志物 ,通过定量检测血清白蛋白 Co<sup>+</sup> 结合能力的降低来定值<sup>[4]</sup>。本研究以此为基础 ,探讨皖南地区 ACS 和 AIS 人群 IMA 的诊断价值。

## 1 资料和方法

1.1 研究对象 本研究对象为 2013 年 9 月 ~ 2014 年 11 月皖南医学院附属弋矶山医院急诊科收治的 ACS 和 AIS 患者 ,研究对象分为两个病例组( ACS

和 AIS) 和一个对照组。

ACS 组患者为急诊科胸痛收治患者 ,年龄均超过 18 岁 ,就诊时即时抽血 ,分离血清 ,经临床症状、心电图、心肌酶谱、肌钙蛋白及冠状动脉造影等检查诊断为 ACS 患者。

AIS 组患者为急诊科收治的初步体检确定有急性神经系统性缺陷且伴有局灶性或系统性中风症状( 如: 意识不清 ,四肢麻痹等) ,经脑 CT 和磁共振检查确诊的 AIS 患者 ,年龄均超过 18 岁 ,就诊时即时抽血。

对照组为急诊科收治的无缺氧缺血相关临床症状的患者 ,同时 ,该患者无血栓栓塞病史 ,就诊时无血栓栓塞症状。

3 组患者均排除严重创伤、急性肝肾衰竭、凝血机制障碍、恶性肿瘤患者以及妊娠期女性。每组研究对象 50 例 ,研究对象的基本资料见表 1。

表 1 研究对象基本资料

	ACS 组( n = 50)	AIS 组( n = 50)	对照组( n = 50)	F( $\chi^2$ ) 值	P 值
年龄 [ $(\bar{x} \pm s)$ ,岁]	63. 6 ± 14. 3	75. 4 ± 15. 8	51. 5 ± 17. 9	19. 16	<0. 001
性别 [n( %) ]					
男	34( 68%)	28( 56%)	27( 54%)	2. 38	0. 305
女	16( 32%)	22( 44%)	23( 46%)		
病史 [n( %) ]					
高血脂	13( 26%)	11( 22%)	-	0. 23	0. 64
糖尿病	4( 8%)	9( 18%)	-	2. 21	0. 14
高血压	15( 30%)	13( 26%)	-	0. 22	0. 66
冠状动脉疾病	12( 24%)	6( 12%)	-	2. 44	0. 12

1.2 方法 留取研究对象全血 3 mL ,及时分离血清 , - 80 °C 保存。血清 IMA 的检测采用白蛋白-钴

离子结合法 ,其原理是由于心肌缺血患者血清或血浆中含有较多的修饰性白蛋白 ,加入同样浓度的氯

化钴溶液后,白蛋白与  $Co^{+}$  结合的能力减弱,使溶液中存在较高浓度的游离  $Co^{+}$ ,游离  $Co^{+}$  浓度越高,形成的有色产物越多,在特定波长下吸光度与游离  $Co^{+}$  浓度呈正比。常规检测血清超敏 C 反应蛋白(CRP)、心肌肌钙蛋白 I(cTn-I)、肌红蛋白(Myb)和肌酸激酶同工酶 MB(CKMB),IMA 和 CRP 项目使用 7600 生化分析仪完成,cTn-I、Myb 和 CKMB 项目使用 beckman Access 2 仪器检测,仪器设置参数参考试剂盒说明书。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 16.0 统计软件包进行数据处理,定量数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示,各组间均数比较采用单因素方差分析或 *t* 检验,组间多重比较采用 Bonferroni 检验。计数资料采用 Pearson Chi-square test 检测,相关性分析采用 Pearson 相关分析。IMA 在两组疾病间的诊断价值采用 ROC 曲线评估,同时计算敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、

Youden 指数和似然比。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

表 1 可见 AIS 组患者年龄显著高于 ACS 组( $P < 0.05$ ),两组患者年龄均显著高于疾病对照组( $P < 0.001$ )。糖尿病等疾病患病率在 AIS 组和 ACS 组患者间均无明显差别。

血清学指标中,cTn-I,CK,CK-MB 及 Myb 在 ACS 组患者中的水平均显著高于 AIS 组( $P < 0.001$ );AIS 组患者 CRP 水平显著高于 ACS 组( $P < 0.001$ );IMA 在 ACS 和 AIS 组患者中的水平显著高于疾病对照组( $P < 0.001$ ),ACS 组和 AIS 组间无显著差别( $P = 0.17$ )。ACS 组和 AIS 组中,未发现 IMA 与 cTn-I 间有显著的相关性(两组  $P > 0.05$ ),详见表 2。

表 2 3 组间各项血清学指标水平的比较

指标	ACS 组 (n = 50)	AIS 组 (n = 50)	对照组 (n = 50)	t (F)	P
CPR (mg/L)	16.5 ± 5.9	24.4 ± 6.8	-	6.2	<0.001
cTn-I (ng/mL)	8.2 ± 3.5	0.03 ± 0.01	-	16.5	<0.001
Myb (ng/mL)	88.5 ± 18.6	63.9 ± 14.7	-	7.3	<0.001
CK (IU/L)	528.6 ± 244.1	296.2 ± 108.4	-	6.2	<0.001
CKMB (ng/mL)	5.5 ± 1.7	0.9 ± 0.5	-	18.3	<0.001
IMA (U/mL)	88.3 ± 10.2	92.6 ± 10.4	71.6 ± 9.8	72.7	<0.001

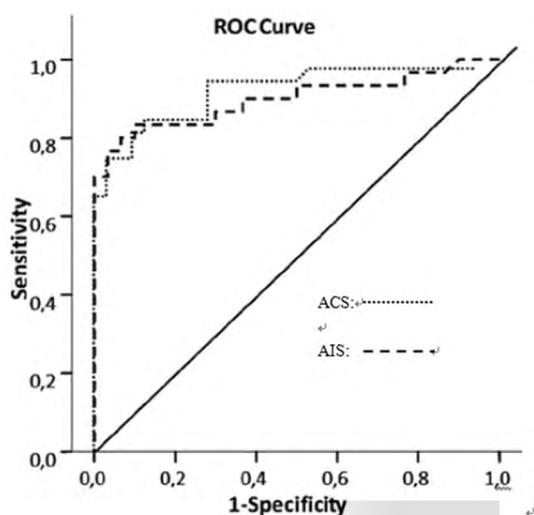


图 1 IMA 水平在 ACS 组和 AIS 组的 ROC 曲线

图 1 为 IMA 在 ACS 组和 AIS 组间的 ROC 曲线,曲线下面积分别为 0.903 和 0.884,通过比较,IMA 在 ACS 组和 AIS 组中的最佳诊断阈值分别为 77.6 和 78.4,在最佳诊断阈值处,IMA 的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、Youden 指数和似然比,见

表 3。

表 3 IMA 诊断阈值时各诊断指标水平

	ACS	AIS
曲线下面积	0.903	0.884
标准误	0.038	0.031
诊断阈值	77.6	78.4
灵敏度 (%)	86	88
特异性 (%)	92	94
阳性预测值 (%)	91.4	93.6
阴性预测值 (%)	86.8	88.7
Youden 指数	0.78	0.82
阳性似然比	10.75	14.7
阴性似然比	0.17	0.13

3 讨论

近年研究结果表明 ACS 患者心肌缺血发病数分钟后血清中 IMA 水平即开始升高,6~12 h 后仍维持高水平<sup>[5]</sup>,因此,IMA 可能是急性心肌缺血患者早期诊断的血清学标志物。Liyang 等通过冠状动脉造影

确诊 113 例急性心肌缺血患者,发现胸痛患者 IMA 显著低于无胸痛患者<sup>[6]</sup>。Chawla、Ozdem 等比较了冠心病重症监护室患者和健康人群,发现冠心病重症监护室患者 IMA 水平显著高于健康人群<sup>[7-8]</sup>。我们的研究结果也显示,ACS 组患者 IMA 水平显著高于无缺氧缺血相关临床症状的患者,该结果与报道数据基本一致。Ozdem 等的研究结果中,血清 IMA 水平对 ACS 的诊断灵敏度为 60.9%,特异度为 89.2%,阳性预测值为 72.7%,阴性预测值为 93%<sup>[8]</sup>。在 Anwaruddin 等的研究结果中,IMA 和其他心肌损伤标志物(如肌红蛋白和肌钙蛋白 T)的联合使用能够有效提高急性心肌缺血患者的诊断效率,认为 IMA 阴性能排除心肌缺血的可能性<sup>[5]</sup>。Sinha 等人检测了 208 例急诊科胸痛发作 3 h 内的就诊患者的 IMA、肌钙蛋白 T 和心电图,对 ST 段抬高性心肌梗死、非 ST 段抬高性心肌梗死、不稳定性心绞痛等心肌缺血性疾病进行诊断。IMA 和肌钙蛋白 T 联合诊断的敏感性显著提高,IMA 和心电图联合诊断的敏感性也显著提高,三者联合诊断的敏感性可进一步提高<sup>[9]</sup>。我们的研究结果显示,当 IMA 的诊断界值为 77.6 U/mL 时,其对 ACS 的诊断敏感性为 86%,特异性为 92%,阳性预测值为 91.4%,阴性预测值为 86.8%,Youden 指数为 0.78,阳性似然比为 10.75,阴性似然比为 0.17,高灵敏度和高特异性表明 IMA 在急性心肌缺血诊断方面是一项安全、有应用价值的实验室指标,同时,IMA 还拥有快速、临床诊疗应用简便等优势,这些优点使 IMA 可能成为心肌缺血诊断方面很好的指标。

多个研究显示,中风或缺血再灌注患者体内自由基水平升高<sup>[10]</sup>,自由基是白蛋白结构改变的最重要刺激因素,所以 IMA 水平往往升高。Abboud 的研究结果表明,与对照组相比,脑缺血患者 IMA 水平显著升高,而且癫痫发作和一过性脑缺血患者的 IMA 水平显著低于脑梗死和颅内出血患者,IMA 对脑缺血的诊断灵敏度为 57.8%,特异度为 81.3%,阴性预测值为 21.7%<sup>[11]</sup>。Gunduz 发现,所有中风患者中,急性缺血性中风(AIS)患者的 IMA 水平最高,虽然蛛网膜下出血患者 IMA 水平也升高,但显著低于 AIS 患者,IMA 对 AIS 的诊断灵敏度为 86.8%,特异度为 60.5%<sup>[12]</sup>。我们的研究结果显示,当 IMA 的诊断界值为 78.4 U/mL 时,其对 AIS 的诊断灵敏度为 88%,特异度为 94%,阳性预测值为 93.6%,阴性预

测值为 88.7%,Youden 指数为 0.82,阳性似然比为 14.7,阴性似然比为 0.13。目前,AIS 的诊断主要依赖影像学检测手段,IMA 的高特异度和灵敏度表明其对 AIS 可能具有很好的诊断价值。

综上所述,高特异度和灵敏度表明 IMA 对 ACS 和 AIS 具有良好的诊断价值,将有助于 ACS 和 AIS 急性缺血期的诊断及及早处理。

【参考文献】

[1] 柯元南,陈纪林. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志 2007, 35(4): 295-304.

[2] Jauch EC, Cucchiara B, Adeoye O, et al. Part 11: Adult Stroke: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care [J]. Circulation, 2010, 122: 818-828.

[3] Laskowitz DT, Kasner SE, Saver J, et al. BRAIN Study Group. Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury (BRAIN) study [J]. Stroke 2009, 40(1): 77-85.

[4] Apple FS, Wu AH, Mair J, et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome [J]. Clin Chem 2005, 51: 810-824.

[5] Anwaruddin S, Januzzi JL, 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.

[6] Liyan C, Jie Z, Yonghua W, et al. Assay of ischemia-modified albumin and C-reactive protein for early diagnosis of acute coronary syndromes [J]. J Clin Lab Anal 2008, 22(1): 45-49.

[7] Chawla R, Goyal N, Calton R, et al. Ischemia modified albumin: a novel marker for acute coronary syndrome [J]. Ind J Clin Biochem, 2006, 21(1): 77-82.

[8] Ozdem S, Cete Y, Donmez L, et al. Serum levels of ischemia-modified albumin (IMA) in healthy adults and patients with acute coronary syndrome [J]. Tr J Emerg Med 2005, 5(4): 169-174.

[9] 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.

[10] Zini I, Tomasi A, Grimaldi R, et al. Detection of free radicals during brain ischemia and reperfusion by spin trapping and microdialysis [J]. Neurosci Lett 1992, 138(2): 279-282.

[11] Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, et al. Ischemia-modified albumin in acute stroke [J]. Cerebrovasc Dis 2007, 23(2-3): 216-220.

[12] 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.