

检测缺血修饰白蛋白对脑循环障碍早期诊断价值的研究

李登位

南充市第四人民医院 四川南充 637000

[摘要]目的 探讨检测缺血修饰白蛋白(IMA)对脑血液循环障碍患者早期诊断的价值。**方法** 选择脑外伤29例,高血压性血管病37例,脑梗塞41例,动脉硬化性脑血管病36例,脑炎21例。所有患者在起病3h、6h、48h、72h检测血清IMA。另选取30例健康体检者作为对照组。**结果** 高血压性血管病、脑梗塞、动脉硬化性脑血管病组血清IMA水平高于对照组($P<0.01$);脑外伤和脑炎组血清IMA水平高于对照组($P<0.05$);高血压性血管病、脑梗塞、动脉硬化性脑血管病组血清IMA水平高于脑外伤和脑炎组($P<0.05$);区分患病组和对照组的最适临界点为:120.32U/ml,此时敏感性为90.22%,特异性为70.21%;脑梗阻血清IAM值在72h内有上升趋势($P<0.05$)。**结论** IMA是反映脑血液循环障碍患者早期情况较敏感的指标,可用于早期诊断。

[关键词] 缺血性修饰白蛋白;脑血液循环障碍;诊断

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1674-9561(2017)06-001-03

Research on Early Diagnosis Evaluation of Determining Ischemia Albumin in Cerebral Circulation Disorder Patients

[Abstract] **Objective** To study the value of determining serum ischemia modified albumin (IMA) for early diagnosis in cerebral circulation disorder. **Methods** The present study was carried out in: cerebral trauma ($n=29$), hypertensive vascular disease ($n=37$), cerebral infarction ($n=41$), arteriosclerotic cerebral vascular disease ($n=36$), cerebritis ($n=21$). IMA of all patients were detected within 3 hours of onset and 6, 48, 72 hours. **Results** Serum levels of IMA in hypertensive vascular disease, cerebral infarction, arteriosclerotic cerebral vascular disease showed significantly higher than those of healthy control ($P<0.01$), the levels in cerebral trauma and cerebritis were also higher than those of healthy control ($P<0.05$), while the levels of IMA in hypertensive vascular disease, cerebral infarction and arteriosclerotic cerebral vascular disease showed significantly higher than those in cerebral trauma and cerebritis ($P<0.05$). The optimal cutoff value of IMA was 120.32U/ml in diagnosis of cerebral circulation disorder; at this point, its sensitivity and specificity were 90.22% and 70.21%. The levels of serum IMA at 3—72h in cerebral infarction would be upward trend. **Conclusion** IMA was a biochemical marker of early index for cerebral circulation disorder.

[Key words] IMA; cerebral circulation disorder; Diagnosis

脑血液循环障碍时多项中枢神经系统疾病的病理改变。按病因可分为三种类型:1)出血性脑损害,病变有脑外伤,高血压性血管病,脑血管瘤破裂等。2)缺血性脑损害,病变有脑梗塞,脑栓塞,动脉硬化性脑血管病等。3)非血管性因素,病变有脑炎,代谢性疾病和中毒等^[1]。

缺血修饰白蛋白(IMA)是最近几年新发现的早期急性心肌缺血的标志物。人血清白蛋白(human serum albumin, HSA)氨基酸末端序列为人类所特有,是金属钴离子(Co^{2+})主要结合位点。局部组织细胞因血流灌注不足发生缺氧、酸中毒、自由基损伤、细胞膜能依赖的钠钾泵以及游离铜离子(Cu^{2+})增多,结果导致循经缺血部位的HAS氨基酸末端2-4个氨基酸序列发生N-乙酰化或缺失IMA,又称为钴结合蛋白(albumin-cobalt binding, ACB)^[2]。

最近有研究报道颅脑损伤患者血IMA升高且与预后有关。本研究旨在探讨IMA与脑血液循环障碍性疾病相关性,是否可作为临床诊断,指导治疗及判断预后的指标。

1 材料与方法

1.1 研究对象

2011年1月至2015年12月因脑血液循环障碍入院的患者(急性起病者发病时间 $<6\text{h}$)。出血性脑损伤收集脑外伤,高血压性血管病者资料。其中脑外伤29例,男性17例,女性12例,年龄49-68岁;高血压性血管病37例,其中男性26例,女性11例,年龄52-70岁。缺血性脑损伤收集脑梗塞,动脉硬化性脑血管病者资料。其中脑梗塞41例,其中男性22例,女性19例,年龄50-72岁;动脉硬化性脑血管病36例,其中男性27例,女性19例,年龄51-70岁。非血管性因素,收集脑炎者资料,21例,其中男性11例,女性10例,年龄47-72岁。另选健康对照组30例,男性15例,女性15例,年龄50-70岁。所有检测对象排除冠心病,外周血管障碍等其他血液循环障碍性疾病;排除感染、自身免疫、近期手术等可导致炎症反应的情况。血常规、血糖、糖化血红蛋白、血脂及肝、肾功能检查正常。各组年龄、性别、体重方面差

异均无统计学意义($P>0.05$)。

入院后密切观察病情,记录是否发生昏迷及昏迷时间,及基本生命体征的变化。

1.2 方法

1.2.1 样本采集:各组患者于起病3h内采集第1次样本,随后于6h, 48h, 72h取样本3次。健康对照组于体检时随机采集。统一抽取肘静脉血3ml。血液不经抗凝于离心机中1500xg, 10min, 取上清 -80°C 保存,待检测。

1.2.2 IMA检测:IMA采用白蛋白-钴结合(albumin cobalt binding test, ACB)法测定,试剂盒由美国Ischemia Technologies公司提供,在德国西门子拜耳ADVIA1650全自动生化分析仪上测定。反应原理:血清中白蛋白与 Co^{2+} 结合后剩余的游离 Co^{2+} 与有机显色物反应生成红褐色产物,在510nm波长下比色,其吸光度值与 Co^{2+} 水平成正比。比标准品进行比较,即可计算出样本中ACB的浓度,结果由ACB单位表示。单位定义:1ml血清中的白蛋白在510nm波长下吸附 $1\mu\text{gCo}^{2+}$ 为1个单位(U/ml)。通过测定与白蛋白结合的 Co^{2+} 间接反映IMA水平,不同于使用抗体直接测定IMA。在缺血时,与 Co^{2+} 结合的白蛋白减少,吸附结合的 Co^{2+} 减少,ACB测定值即降低,反而表明体内IMA升高。

1.3 统计分析

统计软件为EXCEL和SPSS16.0。各组之间IMA结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示。各患病组与健康对照组比较采用方差分析(ANOVA)的Games-Howell检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计意义。

2 结果

2.1 各组患者IMA水平的变化

不同脑血液循环障碍疾病患者发病后3-72h内血清IMA水平均高于正常对照组($P<0.05$),其中出血性脑损害中的高血压性血管病、缺血性脑损害IMA水平明显高于正常对照组($P<0.01$),脑外伤和脑炎患者IMA值高于正常对照组($P<0.05$)。但高血压性血管病、脑梗塞、动脉硬化性血管病各组间比较无显著差异。见表1

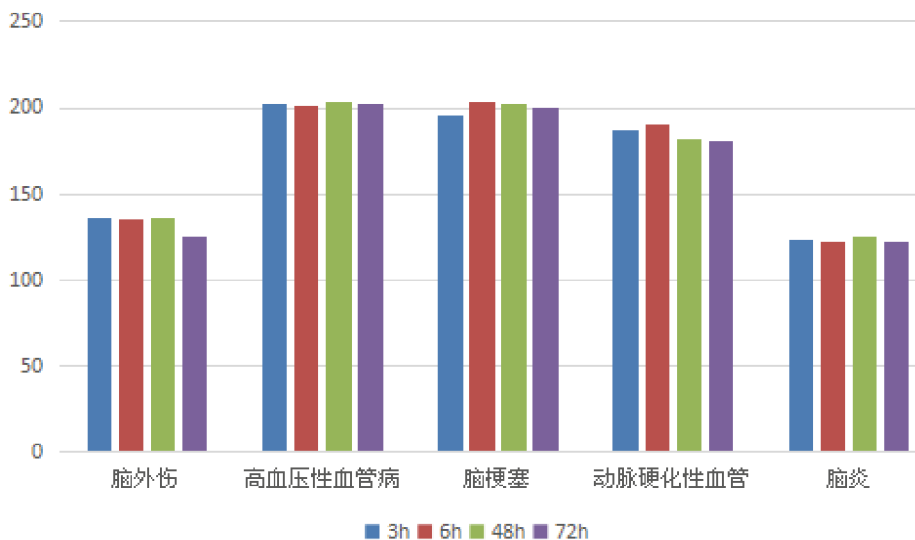
表 1: 各组间血清 IMA 水平

组别	例数	3h IMA (U/ml)	6h	48h	72h
正常对照组	30	71.32±15.31			
脑外伤	29	136.36±12.26*	135.22±11.87*	136.23±11.56*	125.32±12.21*
高血压性血管病	37	202.31±13.23**△◇	201.22±11.56**△◇	203.16±13.21**△◇	201.78±16.31**△◇
脑梗塞	41	196.21±11.36**△◇	203.36±10.52**△◇	202.26±12.32**△◇	200.16±15.32**△◇
动脉硬化性脑血管病	36	187.23±12.25**△◇	190.16±13.65**△◇	181.23±11.21**△◇	180.21±13.21**△◇
脑炎	21	123.14±10.36*	122.32±15.69*	125.36±12.21*	122.31±11.32*

注: 与正常对照组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与脑外伤组比较, △ $P<0.05$; 与脑炎组比较, ◇ $P<0.05$ 。

2.2 各脑血管循环障碍组血清 IMA 水平动态观察 ($P<0.05$), 其余各组 IMA 水平不受病情进程而发生变化。(见在 3-72h 内除脑梗塞组 IMA 值有一定程度上升趋势 图 2)

图 2: 血清 IMA 水平动态观察



Fe^{2+} 被释放入血 Cu^{2+} 在还原剂 (如维生素 C) 作用下被还原为 Cu^+ , 最终形成生物体内化学性质最活泼的 $\text{OH} \cdot \text{Cu}^+$, HSA 受其损害结构发生改变, 导致 N 末端的 2-4 个氨基酸乙酰化或缺失, 与过渡金属离子结合能力下降, 形成 IMA^[2]。

IMA 已运行于临床诊断领域。早期主要作为心源性疾病的诊断与研究。IMA 是迄今为止唯一经美国 FDA 批准上市销售用于临床诊断的心肌缺血标志物, 其对心肌缺血的诊断、危险分层及预后判定均具有较高的临床价值^[4]。IMA 对急性心肌梗死事件常与肌钙蛋白联用增强诊断价值^[5], 对于鉴别心肌梗死总体效果可与肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I (cTnI) 相当^[6]。随着研究的进展, 发现 IMA 除可运用于心源性疾病, 特别是心肌缺血性病变的诊断外, 作为氧化应激的标志物可用于检测其他缺血事件。对有氧运动者和静坐工作者 IMA 水平进行对照, 结果发现前者 IMA 水平略高, 但无统计学差异^[7]。IMA 对排除肺栓塞是一个有价值的标志物, 对 39 例肺栓塞患者进行测试, 发现 IMA 及 D-二聚体均较对照组明显增高^[8]。此外 IMA 还与 2 型糖尿病^[9]、高脂血症^[10] 等代谢性疾病相关。

IMA 与中枢神经系统的疾病的关系已有相关报道。动物实验发现, IMA 在急性脑梗死大鼠血中增高, 提示血清 IMA 有可能作为早期诊断脑梗死的血清标志物^[11]。临床研究也发现缺血性脑卒中患者血清 IMA 含量与脑梗死体积密切相关^[12]。也有研究发现脑血管疾病患者的 IMA 水平较高, 并可用于鉴别蛛网膜下腔出血和脑栓塞^[13]。在脑梗死和脑出血患者比一过性缺血患者发作初期 IMA 水平明显增高, 且发病后第 1 个 24h 内脑梗死患者 IMA 水平逐渐升高而脑出血患者无明显变化, 认为血清 IMA 水平与疾病程度相关, 可作为早期鉴别急性脑卒中的生化标志物^[14]。颅脑损伤时患者血清 IMA 增高, 且随

3 讨论

当组织发生缺血时, 释放出的产物使血液循环中的部分白蛋白 N 末端结合位点发生改变, 与金属离子的结合能力下降, 发生这种改变的白蛋白称之为 IMA。人血清白蛋白 (HSA) 的 N 末端为天冬氨酸-丙氨酸-组氨酸-赖氨酸, 序列为人类特有, 是过渡金属元素 Co^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Ni^{2+} 的主要结合位点^[2]。也有学者进一步提出, 钴与 HSA 主要结合位点是 A (第 67 位组氨酸) 和 B (尚未定义), 而 N 末端是钴的第 3 结合位点^[3]。生理情况下, 过渡金属紧密结合于 HSA 的 N 末端序列, 当各种原因引起缺血时, 组织缺氧进行无氧代谢, ATP 生成减少, 乳酸等代谢产物堆积, 局部微循环 PH 值下降, 导致大量游离 Cu^{2+} 、

损伤程度加重而增加^[15]。

本研究发现在脑血液循环障碍的多种疾病中都伴有 IMA 值的增高, 提示 IMA 可能成为临床诊断脑血液循环障碍的指标。其可能机制是在脑血液循环障碍过程中, 颅脑局部组织损伤、缺血缺氧、氧化应激等导致白蛋白的氧化修饰而致血清中 IMA 值增高。IMA 的增高也提示在脑血液循环障碍性疾病过程中氧化应激及伴发的非特异性炎症过程是组织损伤的因素之一。本研究也提示与慢性血管性疾病关联性大的高血压性血管病, 动脉硬化性脑血管病比单纯急性发作的血液循环障碍性疾病脑外伤和脑炎, IMA 值增高更明显, 提示这些慢性疾病多伴有血管硬化, 慢性氧化应激、炎症损伤的过程, 这些患者可能在病变急性发作前其 IMA 值已增高, 是否急性发作是 IMA 值增高更为明显, 还待进一步探讨。本研究还发现脑梗死患者 IMA 值在 72h 内有增高的趋势, 可能与脑梗死进展中办法脑出血, 而致血管损伤加重, 氧化应激更为明显有关。但需注意的是由于遗传缺陷导致的白蛋白 N 端氨基酸缺失也可造成 IMA 假阳性, 该缺失在一般人群中的发生率尚不清楚, 因此 IMA 阳性结果的分析较为复杂^[16], 在分析诊断结果时需考虑此问题。

综上所述, IMA 是作为心肌缺血性疾病的诊断有一定的优越性, 目前研究发现 IMA 还可以作为临床指标判断其他疾病的发生与严重程度, 及愈后。脑血液循环障碍性疾病是颅脑损伤性疾病, 部分疾病与血管缺血缺氧, 氧化应激有关。本研究提示 IMA 在脑血液循环障碍性疾病中值增高。可能成为脑血液循环障碍诊断的指标之一。

小结:

IMA 在脑血液循环障碍性疾病中增高, 且慢性血管性疾病 (下转第 5 页)

表 2: 治疗前后足部功能评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	N (例)	Maryland 疼痛评分		Maryland 功能评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	25.37 $\pm$ 7.75	41.59 $\pm$ 5.74	32.07 $\pm$ 8.63	49.86 $\pm$ 8.95
对照组	30	24.48 $\pm$ 8.12	40.88 $\pm$ 6.61	33.54 $\pm$ 9.91	50.67 $\pm$ 9.43
t		0.434	0.444	-0.613	-0.341
P		0.666	0.659	0.542	0.734

2.3 术后并发症发生率比较

观察组患者术后并发症发生率明显低于对照组, 见表 3。

表 3: 两组患者术后并发症发生率比较 (n, %)

组别	N	切口不愈合	继发性感染	骨外露	合计
观察组	30	1 (3.33)	1 (3.33)	0 (0.00)	2 (6.67)
对照组	30	3 (10.00)	2 (6.67)	1 (3.33)	6 (20.00)
χ^2		4.031	1.684	3.046	7.236
P		0.045	0.194	0.081	0.007

3 讨论

跟骨是机体最大的一块跗骨, 其承担着人体 45% 的重量, 跟骨骨折是临床上常见的骨折疾病, 严重影响着患者的生活、工作。手术治疗法是目前临床上治疗跟骨骨折的首选方法, 切开复位内固定治疗术是临床上治疗 Sanders II 型和 III 型理想术式, 其具有疗效显著的优势, 但是其也存在术后并发症较多的缺点, 研究发现^[3], 切开复位内固定术后并发症可

能与患者接受手术时机存在一定的相关性。

本次研究发现, 两组患者治疗效果和治疗前后足部功能评分无显著性差异 ($P > 0.05$), 说明不同手术时机行切开复位内固定术对跟骨骨折的治疗效果无明显影响; 同时研究也发现观察组患者术后并发症发生率明显低于对照组 ($P < 0.05$), 说明患者伤后早期行切开复位内固定术可有效降低术后并发症发生率, 提高患者预后效果, 因此临床治疗中针对无局部肿胀和水疱的跟骨骨折患者, 应尽早进行切开复位内固定术, 提高患者的预后效果。

【参考文献】

- [1] 张桂友, 杨戈, 聂建雄, 等. 两种手术方式治疗跟骨骨折的临床效果比较 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(6):108-111.
- [2] 韩俊. 跟骨骨折切开复位内固定不同手术时机与术后软组织并发症的关系 [J]. 海南医学, 2015, 26(3):423-425.
- [3] 尚博. 跟骨骨折切开复位内固定不同手术时机与术后软组织并发症的关系 [J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(19):66-69.

(上接第 2 页)

关联性大于急性发作时血管损伤性疾病。提示 IMA 可能成为脑血液循环障碍性疾病的诊断指标之一。

【参考文献】

- [1] 毛经略. 急性脑血液循环障碍的诊断和鉴别诊断 [J]. 国外医学, 1994:52-60.
- [2] 李守霞. 缺血修饰蛋白的研究进展 [J]. 医学综述, 2012, 18 (23): 3935-3938
- [3] Mothes E, Faller P. Evidence that the principal CoII-binding site in human serum albumin is not the N-terminus: implication on the albumin cobalt binding test for detection myocardial ischemia [J]. Biochemistry, 2007, 46(8):2267-2274.
- [4] 徐志强. 缺血修饰蛋白临床研究进展 [J]. 国际心血管病杂志, 2007, 34 (5): 337-340
- [5] Mastella AK, Moresco RN, da Silva DB, et al. Evaluation of ischemia-modified albumin in myocardial infarction and prostatic diseases [J]. Biomed Pharmacother, 2009, 63(10):726-766.
- [6] 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
- [7] LIPPI G, Salvagna GL, Montagnana M, et al. Influence of physical exercise and relationship with biochemical variables of NT-pro-

brain natriuretic peptide and ischemia modified albumin [J]. Clin Chim Acta, 2006, 367(1-2):175-180.

- [8] 李宾公, 郑泽琪, 王梦洪, 等. 缺血修饰蛋白在急性肺栓塞诊断中的作用 [J]. 临床心血管病杂志, 2010, 26 (9): 670-672.
- [9] 邹江铃, 程声波. 2 型糖尿病患者缺血修饰清蛋白与炎症反应及高血糖的关系 [J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32 (3): 393-394.
- [10] 张银辉, 萧晓友, 曾冬梅, 等. 缺血修饰清蛋白对高脂血症患者继发性冠状动脉综合征的预警作用 [J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32 (12): 1283-1285.
- [11] 张珊珊, 张兆辉, 汪宁, 等. 急性脑梗死大鼠血清中缺血修饰蛋白的检测及意义 [J]. 实用医学杂志, 2011, 27 (14): 2521-2523.
- [12] 陈家强, 龚道元, 李炜煌, 等. IMA、IL-6 与缺血性脑卒中脑梗死体积的相关研究 [J]. 医学检验与临床, 2010, 21 (14): 43-45.
- [13] 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.
- [14] H, Labreuche J, Meseguer E, et al. Ischemia modifier albumin in acute stroke [J]. Cerebrovascul Dis, 2007, 23(2-3):216-220.
- [15] 邹国英, 任碧琼. 颅脑损伤患者早期缺血修饰蛋白的检测 [J]. 检验医学, 2013, 28 (2): 93-96.
- [16] Bhagavan NA, Lai EM, Rios PA, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction [J]. Chin Chem, 2003, 49(4):581-585.

(上接第 3 页)

明显的减压和降低血尿酸作用。本次研究对中医治疗高血压病合并高尿酸血症患者的临床效果进行了探讨, 结果显示治疗后, 观察组患者收缩压和舒张压均明显改善, 且显著低于同时时间对照组, $P < 0.05$; 观察组血清尿酸、尿素氮、肌酐等指标水平均显著优于对照组, $P < 0.05$, 表明对患者在常规治疗基础上增加中药汤剂治疗能够进一步改善患者血压和血尿酸治疗, 获得更好的疗效, 促进患者保证身体状态, 提高生存质量。

综上所述, 中医治疗高血压病合并高尿酸血症具有明显的疗效, 利于控制患者血压和血尿酸水平, 获得满意的治疗

效果, 临床价值较高。

【参考文献】

- [1] 何鼎洋, 赵新生, 邓晓梅. 厄贝沙坦联合苯磺酸氯地平治疗老年糖尿病高血压合并高尿酸血症疗效分析 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2016, 26(7):6-7.
- [2] 耿露源, 马笑凡, 王世冉. 治痛风颗粒治疗高脂血症合并高血压及高尿酸血症临床疗效分析 [J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(23):118-120.
- [3] 沈琴, 顾建英. 氯沙坦钾治疗社区高血压合并高尿酸血症的疗效分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(7):50-51.