

● 文献综述 ●

缺血修饰白蛋白的研究进展和临床应用

肖倩

(广西百色市人民医院 百色 533000)

关键词: 缺血修饰白蛋白; 综述; 临床应用; 综述

中图分类号: R 34

文献标识码: A

文献编号: 1671-4040(2005)05-0085-03

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是由于急性心肌缺血导致的胸部不适和其它症状的一大类病症, 是临床常见的心脏血管急症, 也是造成急性死亡的重要原因。ACS 是八十年代后期在缺血性心脏病的病理学研究基础上提出的概念, 它涵盖了 Q 波心肌梗死、不稳定型心绞痛 (UA) 和心源性猝死。

心肌缺血是 ACS 最常见的发病机制, 临床工作中, 有部分症状隐匿而未收入院治疗的病人实际是心肌缺血患者, 这些漏诊病人的死亡性比住院患者高 1 倍。因此, 临床工作者一直致力于寻找一种灵敏的心肌缺血标志物, 能在 ACS 早期可逆阶段检出, 从而有助于急性缺血患者的正确诊断和及时治疗。传统检查方法都不能作为诊断心肌缺血的“金标准”, 尽管心肌缺血时可出现 ST 段和 T 波改变、局限性室壁运动异常或心肌灌注缺损, 但急性胸痛患者常常缺乏以上客观检查征象“ECG 对于 AMI 和 UA 有较高的特异性, 而灵敏度低于 50%。超声心动检查的应用因存在非缺血性室壁运动异常受到限制”核素显象只有在损伤心肌 >10g 时才可检出, 该检查成本高, 难以推广。心肌肌钙蛋白 (cTn)、肌酸激酶同工酶 MB (CK-MB) 是特异的心肌损伤标志物, 但发病后 4~6h 才开始升高, 且可逆性缺血情况下 cTn 多为阴性。

Morrow 等^[1]指出反映心肌缺血的理想标志物应具备以下特点: (1) 最重要的是灵敏度和特异性高; (2) 心肌缺血后迅速增高; (3) 循环中稳定性好; (4) 24h 内血中浓度恢复基础水平; (5) 容易检测, 可很快得到结果; (6) 具有较好的分析特性 (CV 值低); (7) 缺血修饰白蛋白 (Iscemia modified albumin, IMA) 是近来研究较多的检测项目, 具备理想标志物的特征。目前我国关于 IMA 的报道还很少, 本文就其研究进展和临床应用作一概述。

1 IMA 的发现及研究进程

IMA 或称为钴结合蛋白 (Albumin Cobalt Binding, ACB) 的研究进展非常迅速。早在 1990 年, 1 名急诊医生发现心肌缺血发作时人血清白蛋白 (Human Serum albumin, HSA) 的化学性质可能会发生改变, 并发现 HSA 和过渡金属元素如 Co、Cu 和 Ni 有很强的结合能力^[2]; 1992 年临床研究显示 AMI 和 UA 患者血清 IMA 水平升高; 1994 年有关 IMA 与 UA 的关系第一专利被申请; 1997 年 Ischnologies Technologies 公司投入资金对 IMA 标志物进行商业开发; 1999 年利用生化分析仪进行了白蛋白钴结合试验 (ACB); 2000 年美国多中心临床试验显示在诊断 ACS 时

IMA 比 TnI 敏感, Bar-Or 等首先报告可用此来检查心肌缺血; 2001 年 ACB 试验通过 ISO9001、ISO 13485、EN46001 认可, 并首先在欧洲销售; 2003 年 2 月美国 FDA 批准可上市销售。据称到 2005 年, 此实验可得到特定的 CAP (Current Procedural Terminology) Code, 目前暂用 CPT code 84999。在美国此项检测已列入医疗报销范围。

2 IMA 及形成机制

Bar-O^[3]在进行血管成形术时 (angioplasty), 暂时阻断和在灌注冠状动脉几分钟 (5~10min) 后, 发现白蛋白与钴结合力下降, 6h 内回到基线。其它学者也有类似发现, 可见 IMA 变化明显早于心肌坏死标志物 (cTn、CKMB 和 Myo)。目前对 IMA 形成机制尚未确切了解。其形成可能与氨基末端 N-Asp-Ala-His-Lys 片段变化有关, 氨基末端变化可能与自由基的产生、氧张力下降、酸血症、以及细胞改变, 如钠 -- 钙 -- 泵功能混乱和游离铜离子 (Cu²⁺) 增多有关^[4-6]。推测其可能机制为: 由于各种原因引起缺血时, 局部血液灌注和供氧减少, 组织细胞进行无氧代谢, 消耗 ATP。同时代谢产物 (如乳酸) 堆积, 局部微环境 PH 值下降, 致使 (Cu²⁺) 从循环蛋白的金属结合位点释放, 在还原剂如维生素 C 存在时, Cu²⁺ 被转化为 Cu⁺。后者可与氧反应生成超氧自由基在超氧化物歧化酶的作用下将其歧化为过氧化氢 (H₂O₂) 和氧。正常情况下, H₂O₂ 是无害的, 由过氧化物酶降解成水和氧气, 而当有金属分子存在时, H₂O₂ 可通过 Fenton 反应形成羟自由基 (OH•)。后者具有高度活性, 导致蛋白、核酸损伤和脂质过氧化。HAS 易受 OH• 损害, 使 N 末端序列的 2~4 个氨基酸发生改变, 形成 IMA。有报道, 缺血情况下, 氨基末端被乙酰化或缺失 1~2 个氨基酸^[7,8]转变为 IMA。

在这一过程中, 游离 Cu²⁺ 具有很高的毒性作用。游离 Cu²⁺ 释放后, 血清白蛋白的 N 末端序列与其结合, 迅速将其清除, 当白蛋白在作用下被修饰后, 结合 Cu²⁺ 的能力减弱, Cu²⁺ 从结合位点释放, 再次进入 OH 形成过程或与正常的白蛋白结合, 这就形成一个链式反应, 最终使 IMA 在缺血后数分钟内迅速升高。

3 IMA 临床研究

对 IMA 的临床应用研究起始于 2000 年 ~2004 年初, 许多研究者包括 Bar-Or、Christenson、Sihha 等^[9-12]在欧洲、加拿大和美国进行包括约 9000 名患者的 50 项临床研究。一些研究者还研究各种治疗、干预及措施对 IMA 的影响。Bar-Or 等于 2000 年进行第一个临床试验, 对 139 例患者 (其中 99 例为胸

痛患者,40 例非胸痛患者)IMA 水平进行了测定,99 例中的例胸痛患者 IMA 水平升高,40 例中的 37 例非胸痛患者 IMA 水平正常,但他们没有将 IMA 水平与其他心脏标志物或 ECG 进行比较研究。

Christenson 等报道的多中心临床研究中对照组为本 109 名健康成人(20~85 岁),病例组为 224 名 ACS 疑似患者。授试者就诊时测定 cTn、IMA。此后的 6~24h 内多次测定 cTn,如有≥1 次结果高于正常上限,则认为 cTn 阳性。绘制 ACS 试验的受试者工作特征曲线 (Receiver Operating Characterstkcrrve, ROC) 来反映 IMA 对 cTn 的预测能力。ACB 试验在最适 cutoff 斤值时的敏感性和特异性分别为 70%和 80%,阴阳性预测值分 96%、33%。Bhagavan 等双盲研究中,将 ACB 试验结果与最后的出院诊断相比较,对 75 名心肌缺血的急诊病人和 92 名健康个体观察结果表明:cutoff 值时 (0.5AB-SU),IMA 对心肌缺血的敏感度和特异性分别为 88%和 94%。PPV 和个 NPV 分别为 92%和 91 %,ROC 曲线下面积达 0.95,说明 IMA 可有效的将 UA、心肌坏死、与非心脏疾病、心绞痛样综合征区分开。但 ACB 试验区别可逆性缺血与 MI 的能力较差,ROC 曲线下面积 0.66,这也证明了 IMA 为缺血标志物,而不是坏死标志物。

Sinha 等对 208 名急性胸痛患者进行了观察,病人就诊时及时记录 ECG,同时采血测定 IMA 和 CTnT,比较三者诊断 ACS 的性能,结果证明 IMA 是诊断急性缺血性胸痛的敏感指标,见表 1。

表 1 各种心肌标志物对 ACS 的诊断性能

心肌标志物	灵敏度%	特异性%	ROC 曲线下面积
IMA	82	46	0.68
ECG	45	91	0.68
CTn	20	99	0.64
ECG +cTn	53	90	0.74
IMA+ECG	92	43	0.77
IMA+cTn	90	44	0.88
IMA+ECG+cTn	95	42	0.83

对 ACS 检出灵敏度约为 ECG 的 2 倍,CTN 的 4 倍。ECG 与 cTn 同时观察是胸痛的常规检查方法,对 UA 的灵敏度为 53%,加入 IMA 这一指标后,诊断灵敏度可上升至 95%。试验中确诊 ACS 的患者有 65%表现为 cTn 正常,其中仅 32%。可根据 ECG 的改变来诊断,而 IMA 显示明显的优势,确诊率达 91%.ROC 曲线下面积增至 0.83。

此外 Sinha 等还对 19 例[(平均年龄(62.8 ± 11.9 岁)]施行皮冠脉干预(PCI)患者和 11 例(平均年龄 64 ± 13.6 岁)施行诊断性血管造影患者 IMA 和 8- 异前列腺素 F2-A (Ip) 血浆水平进行比较。PCI 患者,在 PCT 前和气束充气后从引导管采取小 IMA 和 IP 血标本,及在 PCI 后 30min 从股鞘采取血标本。应用白蛋白钴结合 ACB 试验测引 MA 和应用酶免疫分析检查血浆 IP。在 PCI 时,全部 19 例患者有胸痛,18 例有过性缺血性 ST 段改变。PCI 时,19 例患者中有 18 例的 IMA 从基线升高。PCI 后的 IMA 水平中位数值 (101.4u/mL,95%,CI 82-116)高于基线(72.8μ/mL, CI 55-93; P<0.0001)。在 30min 时,上述水平仍保持上升 87.911/ml,CI 78~99; P<0.001),在 12h 回复至基线 (70.3u/mL,C1 65-87; P=0.65)。19 例患者中有 9 例的正水平在 PCI 后升高。但是 Ip

水平中位数不在 PCI 后有明显差别 (分别为 P=0.6 和 P=0.1)在对照组中,血管造影术前后的 IMP 和 IP 水平保持不变,(分别为 P=0.2 和 P=0.16)。此项研究结果表明,在 PCI 时发生胸痛和 ST 段改变的患者中,IMA 是一个比 Ip 与缺血更为一致的标志。

从研究结果也不难发现,IMA 的特异性不及 ECG 或 cTn,考虑与以下情况有关:(1)白蛋白随血液循环于体内各组织器官,故在非心源性缺血的情况下亦可出现 IMA 升高,如脑缺血(卒中)、肾脏终末疾病时、IMA 肝硬化、某些严重传染病以及某些进行性肿瘤患者血中升高^[3],但变化幅度方面的数据很有限。由于这些情况也与严重病变和致死性相关,IMA 作为氧化应激的标志物可用来检出任何缺血事件,从而为收治病人进行详细检查提供证据。有研究证明在缺氧、自身免疫疾病、骨骼肌缺血、良性胃肠疾病、整形外科损伤、非心肌缺血情况、使用兴奋剂或者外伤时,IMA 都不会明显升高。Apple^[14]研究中还发现耐力训练后(马拉松)即刻测定 IMA 无明显变化,说明骨骼肌缺血不会对 IMA 水平产生影响。但 24~48h 后,由于胃肠道缺血 IMA 水平显著增高,剧烈运动或其他病理情况还可以引起体液转移和白蛋白浓度变化,从而对 IMA 水平产生影响,在结果解释时应考虑到这一点。(2)IMA 假阳性还见于遗传缺陷致白蛋白 N 端氨基酸缺失的情况^[5],一般人群中该缺失的发生率还不清楚,这也使 IMA 阳性的结果解释更加复杂。

此外一些研究者^[16,17],还研究各种治疗、干预措施对 IMA 的影响。气管血管成形术、射频导管消融术、PCI,IMA 对不过性缺血反应迅速,并在数小时内恢复正常。对于临床医师而言:一个低危险度的患者,如果 IMA 低于判断值并伴有无诊断价值的正常,可以除外 ACS 诊断,这是一个非常好的让急诊患者早期出院的指标。但如是一个高危险度患者,还是最好不要将正常的 IMA 看成是早期可以回家的指标,目前还暂时不宜将 IMA 正常患者就处理为可以早期出院。不要将 IMA 高于判断值诊断为 ACS,应该严格根据本医疗单位确立的诊断胸痛或不适的方案或程序处理患者。

从上面可以看出 IMA 是一类 SnNut 的检验。即检验结果的价值高于阳性结果。IMA 阴性结果常可考虑除外 ACS 的诊断。

4 结语

鉴于漏诊冠脉病变可以造成严重后果,IMA 受到了临床医师的欢迎。ACS 结合试验结果回报仅需要 30min,符合急诊室的要求,对比激发试验结果或多天的入院观察具有极大的优势。但是阳性预测值(PPV)较低,故对 ACB 试验阳性的结果解释应结合心肌坏死生化标志物、ECG、病史和症状等信息进行综合评价,另外,从研究结果也不难发现,IMA 的特异性不及 ECG 或 cTn。IMA 是 FDA 批准的第一个心肌缺血生化标志物,与 ECG 和 cTn 联合应用,有希望成为对可疑 ACS 者区分处理方案的依据。但目前我国在该领域的研究尚处于起步阶段,对 IMA 检验方法的评价及改进、中国人群参考值范围和近路值的确立以及在心脏损伤中应用的评价都是摆在广大检验工作者和临床医师面前的课题。

参考文献

[1]Morrow DA,de Lemos JA.Sabatine Ms, et al. The search for abiomarker of Cardiacischemia[J].ClinChem,2003;49: 537~539

[2]Sadler PJ, Tucker A, Viles JH. Involvement of alysine residue in the N-terminal Ni²⁺ and Cu²⁺ binding site of serum albumins. Comparison with Co²⁺, Cd²⁺, Al³⁺[J].Eur J Biochem,1994;220:193~200

[3]Bar-or D. Winkler JV, Vanbenthuyssen K, et al. Rdeuced albumincobalt binding with transient myocardiac ischemia after elective percutaneous translumi -nal coronary angioplasty. :a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I[J]. Am HEART J 2001,141:985~991

[4]Mccord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury[J]. N E ngi J Med, 1985,312:159~163

[5]Cobbe SM, Poole-wilson PA. The time of onset and Severity ofacidosis in myocardial ischemia [J].J mol cell Biol, 1980,12: 745~760

[6]Berenshtein E, Mayor b, Goldbery C, er al. Patterns of mobilization of copper and iron following myo (ardiol,ischemia;possilk preadictive criteria for tissue injury [J].J Md Cell.Cardiol,1997,29: 3 025~3 034

[7]Alan H.B. Wu, Deborah L. Morris, Dana R. Fletcher, et al. Analysis of the albumin (ACS)test as an adiunct to cardiac troponin I for the early detection of acute myocardial infarction [J].Cardiovascular Toxicology, 2001,01: 147~151

[8]Al-saad KA, Wayment H, Glowens BH, et al. Ischemia Medified Albumin Characterized and Determined by Mass Spectrometry. Proceedings 50th Conference on Mass spectrometry and Alliad Topics, 2002,0riando, f lorida.

[9]Sinha MK,gaze DC, Tippins JR, et al. Ischemia modified albumin is a sensitive marker Of.ocardial.ischemia, after. percutaneous,

coronary. intervention.Circulation,2003,107: 2 403~2 405

[10] Bar-orD, Curds G, Rao N, et al. Characterization of the CO²⁺ and NI²⁺ binding amino-acid residues of the N-terminus. of human albumin[J]. Eur J biochem,2001,268: 42~47

[11]Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, et al. Characteristics of acute coronary coronary syndrome patients:a multicenter[J]. study. Clin Chem, 2001,47: 464~470

[12]Sinha MK, Gaze DC, Tippin JR. et al. Ischemia modified albumin is a sensitive marker ofmyocardial ischemia after percutaneous coronary intervention[J].circulation, 2003,107: 2 403~2 405

[13]Sinha MK, Roy DC, et al. Role of Ischemia Modified Albumia, a new biochemical marker of mycocardial i schemia, in the early diagnoisi of acute corpnary syndromes [J]. Emerg Med J, 2004,21: 29~34

[14]Apple FS, Quist HE, Otto AP, et al.Release characteristics ofcardia biomarkers and ischemia-modified albumin as measured by the albumin cobalt-binding test after a marathem race [J]. Clin Chem, 2002,48:1 097~1 100

[15]Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA,et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial infarction[J]. Clin Chem, 2003,49: 581~585

[16]Roy D, Quiles J, Sinha M, et al.Effect ofrodiofrequency catheter ablation on the biochemicalmarker ischemia modified albumin[J]. Am J Cardiol, 2004,94: 234~236

[17]Garrido IP, Roy D, Calvino R, et al. Calvino R, et al. Comparison of ischemia- modified albumin levels in patients undergoing percutaneous coronary intervention for unstable angina pectoris with versus without c oronary collaterals pectoris with versus without coronaty collateals[J]. Am J Cardiol, 2004,93: 88~90

(收稿日期: 2005-03-07)

豨莶草治顽固性失眠症

孙崇恕 孙崇娟

(内蒙古自治区包头市昆都仑区医院 包头 014010)

关键词: 顽固性失眠症; 不寐; 豨莶草; 归脾汤; 朱砂安神丸; 黄连阿胶汤; 病例报告

中图分类号: R 256.23

文献标识码: B

文献编号: 1671-4040(2005)05-0087-01

豨莶草,《新修本草》谓:“辛苦,微寒。归肝肾经,祛风湿,通经,解毒”。其苦寒入肝肾,豨莶草通过清肝肾郁热达到镇静安神的作用。顽固性失眠患者多兼肝肾郁热,热侵心包,致心肾不交而失眠。临床经常遇到失眠患者,症现复杂,如:体倦神疲,头眩目重,面色不华,脉细弱,舌淡等,为血不养心,用归脾汤可愈;血虚失眠者,又往往引起心火偏旺,出现烦躁、多汗、口舌干燥等症,用天王补心丹或朱砂安神丸皆可;如证见头晕头胀,惊悸等则属肝阳偏旺,方用琥珀多寐丸治疗;还有肾阳不足,心火独亢引起失眠,称心肾不交,可用黄连阿胶汤。

以上几种类型多反复发作,在辨证论治的基础论加豨莶草 20~30g,都能很快好转直至痊愈,很少复发。另外,门诊又

常遇到饮食积滞和痰火中阻而引起失眠,即《内经》所谓“胃不和则卧不安”。此症治愈后多无反复。

典型病例:李某,女,37岁,1997年5月30日寻余就诊。自述:头晕头胀,眼干涩,腰膝酸软,口干咽痛,盗汗,心烦,手足心热,便秘,失眠健忘已2年余。自服过知柏地黄丸,朱砂安神丸等,疗效不显。望诊:面色憔悴,两颧嫩红,舌红无苔。按诊:脉细数。诊断:此乃肝肾阴虚,心肾不交而致失眠症。初用黄连阿胶汤加减,效果不显,继用一贯煎加减加豨莶草 20g、沙参 20g、玉竹 20g、川楝子 20g、枸杞子 10g、当归 20g、生熟地各 20g、麦冬 20g、玄参 20g、山萸肉 20g、豨莶草 20g。3剂,水煎服。3剂显效,6剂痊愈,随访2年,未见复发。

(收稿日期: 2005-05-07)