

急性心肌梗死患者血清蛋白电泳特点及其与预后的相关性研究*

付 帅, 王德昭[△](首都医科大学附属北京天坛医院心内科 100050)

【摘要】 目的 分析急性心肌梗死(AMI)患者的血清蛋白电泳(SPEP)的特点,探讨 SPEP 与 AMI 预后的相关性。**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月 1 日至 6 月 30 日在天坛医院住院治疗的 AMI 患者 50 例为病例组,收集性别、年龄、体质指数、既往病史、SPEP、肌钙蛋白 I、心房脑钠肽、左室射血分数、血糖、血脂、肝肾功能、住院天数、6 个月再发心脏事件(死亡、AMI、心力衰竭、恶性心律失常)等临床资料,并与该院体检中心 50 例健康对照者(健康对照组)的 SPEP 结果进行对比,分析 AMI 患者 SPEP 的特点,以及 SPEP 中的异常项目与 AMI 患者的住院时间和 6 个月再发心脏事件的关系。**结果** AMI 组 β_1 球蛋白及白细胞与球蛋白的比值(A/G)明显下降,而病例组 β_2 球蛋白和 γ 球蛋白所占血清总蛋白的百分比明显升高,与健康对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。进行 Logistic 回归分析发现,A/G 与 AMI 患者 6 个月再发心脏事件密切相关($P < 0.05$)。**结论** AMI 事件引起心肌坏死产生炎症反应,以及肝脏、肾脏缺血,肝脏细胞合成功能下降,肾小球滤过功能下降,均导致 AMI 患者血清蛋白电泳中 β_1 、 β_2 、 γ 球蛋白以及 A/G 水平发生变化,且 A/G 的升高提示预后不佳。

【关键词】 血清蛋白电泳; 急性心肌梗死; β_2 球蛋白; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.23.019 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)23-3279-03

The characteristics of serum protein electrophoresis and their influence in patients with acute myocardial infarction FU Shuai, WANG De-zhao (Department of Cardiology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【Abstract】 **Objective** To analyze characteristics of serum protein electrophoresis(SPEP) and their influence in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** A total of 50 patients diagnosed with AMI, treated in Beijing Tiantan Hospital from 1st Jan. to 30th Jun. 2013, were enrolled in this study. Clinical data, including gender, age, body mass index(BMI), medical history, SPEP, troponin(TNI), brain natriuretic peptide(BNP), left ventricular ejection fraction(LVEF), levels of serum glucose and lipid, liver and kidney function, length of stay in hospital and clinical outcome in 6 months(including death, AMI, heart failure, malignant arrhythmia) were collected. The results of SPEP in patients with AMI were compared to those in healthy control group(50 cases). Characteristics of SPEP and correlations between abnormal parameters of SPEP results and the length of stay in hospital, clinical outcomes in 6 months were analyzed as well. **Results** In the AMI group, the level of β_1 globulin and the specific value of albumin and globulin(A/G) were decreased obviously, while the ratio of β_2 globulin and γ globulin in serum protein were increased obviously, with significant differences compared with the healthy control group($P < 0.05$). The Logistic analysis showed that there was significant correlation between A/G value and clinical outcomes in 6 month($P < 0.05$).

Conclusion AMI could induce inflammatory reaction, liver and kidney ischemia and decrease of liver cell synthesis function and glomerular filtrating function, which could result in changes of serum β_1 , β_2 , γ globulin and A/G value. And the increase of A/G value could predict poor prognosis.

【Key words】 serum protein electrophoresis; acute myocardial infarction; β_2 globulin; prognosis

在中国,急性心肌梗死(AMI)发病率呈逐年上升趋势并向年轻化发展,尽管国内的大多数医院能够开展 AMI 的急诊介入治疗以及溶栓治疗,但是其病死率仍然高达 5%~10%^[1]。是否能及早发现并避免 AMI 引起心脏射血功能衰竭所致的多器官缺血和功能减退,发生早期肝肾功能不全对患者造成的进一步伤害已成为亟待解决的问题^[2]。近几年的研究发现,高敏 C 反应蛋白、同型半胱氨酸、尿微量清蛋白也是 AMI 的危险因素,并与多器官功能损伤具有相关性,在探讨 AMI 相关风险的过程中,还有很多未知的领域等待开发。

蛋白电泳在临床上具有较高的实用价值,全自动蛋白电泳分析仪具有分辨率高、塔板数高、选择性好等优点,这些优点极

大地提高了血清蛋白电泳的分辨率。在临床工作中发现,AMI 患者的血清蛋白电泳结果往往异于其他非 AMI 患者。为了探讨血清蛋白电泳在心肌梗死的发生发展中是否能发挥重要作用,本研究回顾性分析了部分 AMI 患者的血清蛋白电泳结果及与 AMI 相关的其他危险因素,并进行了 6 个月的随访,探讨了血清蛋白电泳在 AMI 患者中的特点以及其与 AMI 患者预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月 1 日至 6 月 30 日在本院心内科住院治疗、心功能正常(左心室射血分数大于 50%)且存活出院的 AMI(符合世界卫生组织 2011 年 AMI 诊断标准^[3])

* 基金项目:首都医科大学本科生物科研创新项目(XSKY2013107)。

作者简介:付帅,女,硕士,住院医师,主要从事冠心病研究。 [△] 通讯作者, E-mail: dezhaow@126.com。

患者 50 例为 AMI 组,其中男 39 例,女 11 例,年龄(62.00±11.31)岁;另随机选取同期本院体检中心的健康体检者 50 例作为健康对照组,年龄、性别与 AMI 组相匹配,其中男 39 例,女 11 例,年龄(62±10.68)岁。所有入选病例均除外感染、恶性肿瘤、肝肾疾病、血液系统疾病、呼吸系统疾病、急腹症等影响血清蛋白电泳结果的疾病。

1.2 方法

1.2.1 血清蛋白电泳检测方法 仪器与试剂:采用法国 SE-BIA 全自动电泳仪及 HYRYS2 全自动扫描仪,系统配套用琼脂糖蛋白电泳试剂盒(15/30 人份)、洗脱液、脱色液、系统自带校准胶片。标本收集:抽取患者入院次日空腹血 3 mL,立即离心、分离血清,保证血清无溶血、脂血及黄疸,然后批量进行琼脂糖凝胶血清蛋白电泳检测。

1.2.2 随访 所有 AMI 患者均在发病后进行 6 个月电话随

访,记录预后情况以及患者是否发生再发心肌梗死、心力衰竭、恶性心律失常甚至死亡的情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 进行数据分析;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Logistic 回归;以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 SPEP 的差异 与健康对照组相比,AMI 组 β_1 球蛋白占血清总蛋白的百分比及白细胞与球细胞的比值(A/G)明显下降,而 AMI 组 β_2 球蛋白和 γ 球蛋白所占血清总蛋白的百分比明显升高,组间差异均具有统计学意义($P < 0.01$,表 1)。AMI 患者有其特定的血清蛋白电泳图谱,即两高(β_2 、 γ 升高)两低(β_1 、A/G 下降)图谱(图 1)。

表 1 两组 SPEP 的差别

组别	血清蛋白	α_1	α_2	β_1	β_2	γ	A/G
AMI 组	56.12±5.55	5.34±1.71	10.67±2.27	5.87±1.00	5.43±1.08	16.58±3.86	1.31±0.28
健康对照组	57.35±4.97	5.44±1.69	10.66±2.22	16.11±3.24	1.37±0.26	5.16±1.28	5.28±0.70
F	1.80	0.54	0.57	51.26	54.83	28.98	15.80
P	0.18	0.46	0.45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

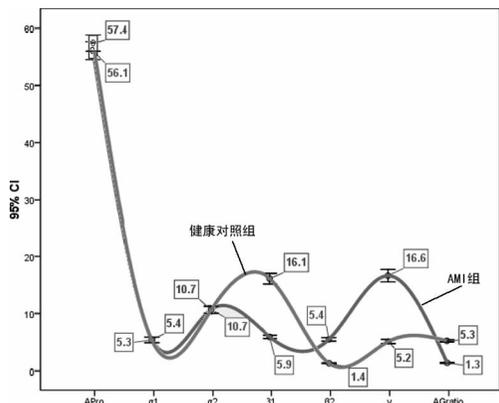


图 1 AMI 患者血清蛋白电泳特点

2.2 AMI 组的预后分析 对 50 例 AMI 患者进行 6 个月的随访,结果有 1 例死亡,1 例再发 AMI,8 例发生了心力衰竭,2 例发生了恶性心律失常(需要住院治疗)。在 AMI 组内,以是否发生心脏事件为自变量,其他影响 AMI 预后的因素为因变量进行 Logistic 回归分析,结果发现,除心房脑钠肽(BNP)、左室射血分数(LVEF)和肌钙蛋白(TNI)外,A/G 和 AMI 患者 6 个月再发心脏事件密切相关,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 AMI 患者 6 个月心脏事件 Logistic 回归结果

项目	β	SE	Wald	P value	Exp(β)	95%CI
BNP	0.168	0.066	6.558	0.010	0.846	0.744~0.961
LVEF	0.284	0.292	0.942	0.023	0.753	0.425~1.335
TNI	1.830	0.841	4.732	0.030	6.233	1.199~9.419
A/G	0.165	0.215	0.586	0.040	1.020	0.945~1.101

3 讨论

SPEP 是临床实验室中的常用技术之一,用于测定血清中正常或异常蛋白占总蛋白的百分比。琼脂糖蛋白电泳可以全面直观地反映血清蛋白的概貌[4]。人类血清中含有各类蛋白质,这些蛋白通过血液运送至全身供各个器官及组织利用,但

合成或分泌这些蛋白质的脏器受损,或器官与组织对蛋白的利用及排泄功能损伤,均会引起血清所携带蛋白的种类和数量发生变化。肝脏是蛋白合成的主要场所,血清蛋白中除免疫球蛋白外,其他蛋白主要由肝脏合成[5]。发生 AMI 的患者,心脏的泵血功能受到一定程度的限制,此时往往合并有多器官功能损伤,继发性引起肝脏缺血缺氧,当肝脏细胞内质网受损严重时会影响肝脏合成蛋白的速度和质量。本研究发现,AMI 患者 β_1 球蛋白所占血清总蛋白的百分比与健康对照组相比明显下降,比较差异具有统计学意义($P < 0.01$),而此时往往临床未见明显的指征(如转氨酶增高等)可以证明患者的肝脏细胞功能受损。可见,发生 AMI 时,肝脏细胞合成蛋白质的功能首先遭到破坏,但肝脏的暂时性缺血缺氧尚未使肝功能出现严重损伤,因此仅仅表现出 β_1 球蛋白合成不足,形成较大幅度的下降,而尚未出现转氨酶增高等肝功能严重受损的情况。

研究发现,AMI 患者血清中 β_2 球蛋白的数量明显上升。健康人体内 β_2 球蛋白水平较为恒定,在通过肾脏循环时经肾小球滤过并由肾小管重吸收和降解,是反映肾脏功能的较理想的内物质, β_2 球蛋白的升高可作为肾脏损伤的重要指标[6]。当患者发生 AMI 时,肾脏发生早期缺血改变,肾小球滤过功能下降,不能将血液中的 β_2 球蛋白及时过滤进入尿液,因此血清中 β_2 球蛋白可明显升高。心肌梗死范围越大,心功能越不好,而心肾功能关系密切,因此易造成早期肾损害,导致 β_2 球蛋白升高。同时, β_2 球蛋白也与下肢动脉病变相关,当发生下肢动脉病变时, β_2 球蛋白会相对增高[7];而 AMI 属冠状动脉粥样硬化性疾病最严重最紧急的状态,患者往往同时合并下肢动脉病变,但易被忽略,所以当发现患者 β_2 球蛋白升高时应考虑合并有下肢动脉狭窄等疾病,并及时排查做出及早的处理,对于患者的远期预后具有重要意义。

γ 球蛋白主要包括免疫球蛋白 M 和 G(IgM 和 IgG)[8]。本研究结果发现,AMI 患者 γ 球蛋白有所升高,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),此结果与 AMI 患者血清中免疫球蛋白升高有关。患者发生 AMI 时,坏死的心肌细胞作为抗原激活了人体的免疫机制,免疫刺激使淋巴细胞活化,活化的 B 细胞

合成并分泌免疫球蛋白参与体液免疫。当机体受抗原刺激后,活化的 B 细胞首先产生 IgM, IgM 相对分子质量大,属于巨球蛋白,不能通过血管壁,因此主要存在于血管内,是血管内的主要免疫物质。免疫刺激使 IgG 合成并分泌入血,形成免疫复合物沉积于血管壁,从而激活补体系统,并可参与心肌损伤坏死的形成^[9]。另外,γ 球蛋白带中还含有炎性介质——C 反应蛋白(CRP),当发生 AMI 时,发生血管内斑块破裂、部分坏死心肌细胞引起局部炎症反应,这些可使血清 CRP 增高,因此也可以解释 AMI 患者 γ 球蛋白上升^[10]。

在对患者预后的随访研究中,血清蛋白电泳中的 A/G 与 BNP、LVEF 和 TNI 同时影响着患者的预后情况。A/G 包括清蛋白和球蛋白,其中清蛋白主要由肝脏细胞合成,球蛋白主要由机体的免疫器官,即淋巴细胞制造。而当发生 AMI 时,心脏射血功能下降,肝脏发生继发性缺血缺氧,导致肝功能受损,肝细胞合成清蛋白的功能下降^[11]。而坏死的心肌细胞引起局部炎症反应,免疫器官被激活,活化的淋巴细胞产生大量球蛋白。球蛋白升高而清蛋白降低从而导致 AMI 患者的 A/G 降低。本研究通过相关性分析发现,A/G 与患者的预后相关,即 AMI 患者中发生心肌梗死面积越大,引起的免疫反应较大,以及肝脏继发缺血明显,肝细胞功能下降,A/G 下降更加严重,提示该类患者的预后不佳。

综上所述,AMI 事件引起患者血清 β₁、β₂、γ 球蛋白以及 A/G 异常,同时患者的 A/G 降低偏离正常值越明显,提示预后不良,更易引起心力衰竭、心律失常甚至死亡的发生。本研究结果未体现出 AMI 组的清蛋白、α₁ 和 α₂ 球蛋白的变化差异有统计学意义,可能与研究样本数量较小有关,若扩大样本数量,血清蛋白电泳中的清蛋白、α₁、α₂ 球蛋白变化可能会更加明显。但研究显示结合患者临床情况并关注患者的血清蛋白电泳结果,及时作出临床分析、准确处理可能发生的恶性事件对于患者的治疗结果及病情发展至关重要。

参考文献

[1] Wang M, Moran AE, Liu J, et al. Cost-effectiveness of optimal use of acute myocardial infarction treatments and impact on coronary heart disease mortality in China[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2014, 7(1): 78-85.
 [2] De Bacquer D, Dallongeville J, Kotseva K, et al. Residual risk of cardiovascular mortality in patients with coronary heart disease; the EUROASPIRE risk categories[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(2): 910-914.
 [3] Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/

AHA focused update of the guidelines for the management of patients with unstable angina/ Non-ST-Elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline); a report of the American college of cardiology foundation/American heart association[J]. *Circulation*, 2011, 123(18): 2022-2060.

[4] Nystrom LM, Buckwalter JA, Syrbu S, et al. Serum protein electrophoresis in the evaluation of lytic bone lesions[J]. *Iowa Orthop J*, 2013, 33(2): 114-118.
 [5] Hudson BH, Frederick JP, Drake LY, et al. Role for cytoplasmic nucleotide hydrolysis in hepatic function and protein synthesis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(13): 5040-5045.
 [6] Stanga Z, Nock S, Medina-Escobar P, et al. Factors other than the glomerular filtration rate that determine the serum beta-2-microglobulin level[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e72073.
 [7] Wilson AM, Kimura E, Harada RK, et al. Beta2-microglobulin as a biomarker in peripheral arterial disease; proteomic profiling and clinical studies[J]. *Circulation*, 2007, 116(12): 1396-1403.
 [8] Rabenau HF, Marianov B, Wicker S, et al. Comparison of the neutralizing and ELISA antibody titres to measles virus in human sera and in gamma globulin preparations[J]. *Med Microbiol Immunol*, 2007, 196(3): 151-155.
 [9] Kumar B, Agrawal N, Patra S, et al. Occurrence of Guillain-Barré syndrome as an immune mediated complication after thrombolysis with streptokinase for acute anterior wall myocardial infarction; a caution to be vigilant[J]. *BMJ Case Rep*, 2013, 13(4): 458-459.
 [10] Kiefer CR, Stock RE, Flanagan SS, et al. Early verification of myocardial ischemia with a novel biomarker of acute tissue damage; C-reactive protein fractional forms[J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(19/20): 1536-1541.
 [11] Xiao R, Lei ZY, Dang YM, et al. Prompt myocardial damage contributes to hepatic, renal, and intestinal injuries soon after a severe burn in rats[J]. *J Trauma*, 2011, 71(3): 663-671.

(收稿日期: 2014-03-19 修回日期: 2014-06-25)

(上接第 3278 页)

[4] Ziegler S, Maca T, Alt E, et al. Monitoring of antiplatelet therapy with the PFA-100 in peripheral angioplasty patients[J]. *Platelets*, 2002, 13(8): 493-497.
 [5] 李晓利, 范利, 曹剑, 等. 不同实验方法调查 431 例老年患者阿司匹林抵抗患病率[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2012, 37(4): 19-23.
 [6] 张蓝宁, 白洁, 李玉茹, 等. 血栓弹力图法和光密度比浊法对双联抗血小板治疗患者的血小板聚集率检测的比较[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2013, 12(1): 25-28.
 [7] Tosco P, Lazzarato L. Mechanistic insights into cyclooxygenase irreversible inactivation by aspirin[J]. *ChemMed-*

Chem, 2009, 4(6): 939-945.
 [8] Bhatt D, Topol EJ. Scientist and therapeutic advanced in antiplatelet therapy[J]. *Nature Rev*, 2003, 2(1): 15-28.
 [9] Michelson AD. Platelet function testing in cardiovascular diseases[J]. *Circulation*, 2004, 110(19): E489-E493.
 [10] Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA. Overestimation of platelet aspirin resistance detection by thrombelastograph platelet mapping and validation by conventional aggregometry using arachidonic acid stimulation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(9): 1705-1709.

(收稿日期: 2014-04-02 修回日期: 2014-07-15)