

2 型糖尿病合并高血压缺血修饰清蛋白的变化

袁 寅, 张志成[△](第三军医大学第三附属医院野战外科研究所检验科, 重庆 400042)

【摘要】 目的 探讨缺血修饰清蛋白(IMA)与 2 型糖尿病合并高血压的关系及其临床意义。**方法** 选取 2012 年 3~5 月于第三军医大学第三附属医院体检的健康体检者 150 例为对照组, 高血压内分泌科确诊的 2 型糖尿病合并高血压住院患者 150 例为实验组, 用间接清蛋白钴结合试验(ACB 法)测定两组血清 IMA 水平并进行比较分析。**结果** 实验组患者血清 IMA 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 且女性患者明显高于男性, 35~50 岁年龄组患者明显高于 66~81 岁年龄组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** IMA 检测对 2 型糖尿病合并高血压疾病具有早期监测和预防意义。

【关键词】 缺血修饰性清蛋白; 2 型糖尿病; 高血压; 清蛋白钴结合试验

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.24.013 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)24-3422-02

Changes of ischemia modified albumin in patients with type 2 diabetes and hypertension YUAN Yin, ZHANG Zhi-cheng[△] (Department of Laboratory Medicine, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

【Abstract】 Objective To explore the relationship of ischemia modified albumin (IMA) with type 2 diabetes and hypertension, and its clinical significance. **Methods** Serum IMA levels of 150 cases diagnosed with type 2 diabetes and hypertension (experiment group), and 150 healthy individuals (control group) were detected by using albumin cobalt binding test (ACB test), and compared between the two groups. **Results** There were significant differences of serum IMA levels between control group and experiment group ($P<0.05$). Serum IMA level of female patients were higher than male patients, and that of patients of 35—50 years old was higher than patients of 66—81 years old ($P<0.05$). **Conclusion** Detection of IMA could be with significance for the monitoring and prevention of acute myocardial ischemia in patients combined with type 2 diabetes and hypertension.

【Key words】 ischemia modified albumin; type 2 diabetes; hypertension; albumin binding cobalt test

在缺血/再灌注发生时, 由于自由基等破坏了血清清蛋白的氨基酸序列, 而导致清蛋白与过渡金属的结合能力改变, 这种因缺血而发生与过渡金属结合能力改变的清蛋白则称为缺血修饰性清蛋白(IMA), 也称钴结合清蛋白(ACB)。IMA 成为第一个被美国食品和药物管理局(FDA)批准销售的心肌缺血标志物, 而微血管病变也是糖尿病的特异性并发症, 其典型改变是微循环障碍和微血管基底膜增厚。糖尿病并发高血压是糖尿病常见的并发症之一, 高血压与高血糖都是导致心脑血管及其他脏器受累的重要原因, 合并高血压的糖尿病患者更是心脑血管疾病的极高危人群。此类患者中早期检测 IMA 对预示早期微血管病变有重要意义, 从而也可预防并发的心脑血管疾病、肾脏疾病、微循环障碍等。本研究探讨了 IMA 对 2 型糖尿病合并高血压患者的病理生理研究及监测, 以及其对预防并发症的发生也具有重要意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 3~5 月于本院体检的健康志愿者 150 例为对照组, 其中男 78 例, 女 72 例; 年龄(44 ± 16)岁; 均排除常见重要器官器质性疾病, 排除高血压、高血脂、糖尿病等常见疾病, 女性在非月经期。同期本院高血压内分泌科的 2 型糖尿病合并高血压住院患者 150 例为实验组, 其中男 76 例, 年龄(62 ± 24)岁; 女 74 例, 年龄(63 ± 23)岁, 该类患者符合 1999 年世界卫生组织糖尿病诊断标准。

1.2 仪器与试剂 检测试剂盒由长沙顺康科技开发有限公司提供; DXC 800 全自动生化分析仪及其配套试剂由 Beckman Coulter 公司提供。

1.3 方法 抽取待检者清晨空腹静脉血 3 mL, 排除溶血、脂血、高黄疸标本, 2.5 h 内完成检测。未检测完血清冻存于 -20℃ 冰箱, 用于检测 IMA 的样本保存时间不超过 4 周。IMA 检测采用 DXC 800 全自动生化分析仪及其配套试剂。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计学软件进行数据分析; 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 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 两组血液 IMA 检测结果比较 两组 IMA 检测结果比较, 对照组 [(85.84 ± 10.77) U/mL] 明显高于实验组 [(61.45 ± 3.49) U/mL], 组间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 1 各年龄段 2 型糖尿病合并高血压患者 IMA 水平组内比较

组别(岁)	<i>n</i>	IMA($\bar{x}\pm s$, U/mL)
35~50	31	62.65 $\pm$ 4.42
51~65	57	61.65 $\pm$ 3.44
66~81	53	60.60 $\pm$ 2.99 ^a
82~97	9	60.36 $\pm$ 1.42

注: 与 35~50 岁组比较, ^a $P<0.05$ 。

2.2 2 型糖尿病合并高血压患者不同性别及年龄组 IMA 检测结果比较 实验组内男女患者 IMA 检测结果比较, 女性患者 [(62.05 ± 3.43) U/mL] 明显高于男性 [(60.74 ± 3.46) U/mL], 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。实验组内各年龄段间患

者 IMA 检测结果比较差异不明显,其中只有 35~50 岁年龄组患者明显高于 66~81 岁年龄组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

3 讨 论

20 世纪 90 年代初发现,心肌缺血发作时人血清清蛋白(HSA)的化学性质可能会发生改变,同时发现 HSA 和过渡金属元素(如 Co、Cu 和 Ni)有很强的结合能力,而清蛋白钴结合试验正是基于此特点来测定 IMA。虽然 IMA 的产生机制尚不明确,但是基本方向可能与 N-末端 N-Asp-Ala-His-Lys 片段变化有关。N-末端的变化可能与自由基的产生、氧张力下降、酸血症及细胞改变,如钠-钙泵功能紊乱和游离铜离子(Cu^{2+})增多等因素有关。其可能机制为:当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,消耗了三磷酸腺苷(ATP),代谢产物(如乳酸)堆积,从而导致局部微环境 pH 值下降, Cu^{2+} 从循环蛋白的金属结合位点释放。当还原剂(如维生素 C)存在时, Cu^{2+} 被转化为 Cu^+ ,后者可与氧反应生成超氧阴离子(O_2^-),在超氧化物歧化酶的作用下将其转化为过氧化氢(H_2O_2)和氧。一般情况下 H_2O_2 是无害的,可由过氧化物酶降解成水和氧气,当有金属离子存在时 H_2O_2 可通过 Fenton 反应形成具有高度活性的羟自由基($\text{OH}^\cdot$),致使蛋白质、核酸损伤和脂质过氧化。HSA 易受羟自由基损害,使 N-末端序列的 2~3 个氨基酸发生改变,从而形成 IMA。然而由于以上反应发生迅速,往往在急性缺血后数分钟内发生,使得 IMA 在缺血后快速升高。学者 Bar-Or 等模拟了人血清清蛋白 N-末端的改变,以研究缺血时引起的清蛋白对 Co^{2+} 结合位置的修饰,结果证实 N-末端 3 个氨基酸即天门冬氨酸-丙氨酸-组氨酸(Asp-Ala-His)对牢固结合 Co^{2+} 起主要作用。它通过 N-乙酰化的方式删除一个或多个氨基酸,使清蛋白 N-末端的修饰不能结合 Co^{2+} 。此外,有学者进一步证实了 IMA 在急性缺血的更早期就出现了,但是目前尚不清楚在心肌缺血期间能够引起 Co^{2+} 结合到清蛋白上发生改变的确切生化机制。

IMA 作为一种理想的心肌缺血指标,对其早期诊断及预后均有很高的临床价值^[1]。有文献资料表明,IMA 升高还可发生于非心肌缺血疾病中,这正是本实验的目的^[2-3]。本研究结果显示,2 型糖尿病合并高血压患者的 IMA 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。有学者研究表明,血清 Cu^{2+} 增高及氧化应激增强是糖尿病微血管病变的重要基础^[4];这与心肌缺血后的局部代谢紊乱导致 Cu^{2+} 升高引发自由基损害,形成 IMA 的机制十分相似^[5-7]。糖尿病(DM)患者监测 IMA 可以更早的提示早期微血管病变,这对于预防心肌梗死、脑血管意外及末梢大血管病,以及可能出现的视网膜病变及肾脏病变均有重要意义。所以,IMA 不只是急性心肌缺血患者排除诊断和危险分层的指标,对 2 型糖尿病合并高血压患者的病理生理研究及监测和预防并发症的发生也具有重要意义。

同时多项研究报道一致强调,IMA 与 HSA 的浓度呈显著负相关^[8-10]。如果患者存在低清蛋白,IMA 会升高,这是因为钴离子结合的 HSA 相对减少,即使患者无心肌缺血,IMA 也会较高。当患者的 HSA 低于 35 g/L 时,解释 IMA 结果应慎重。IMA 与总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、氧化低密度脂蛋白抗体和高敏 C 反应蛋白显著相关,高胆固醇血症患者体内存在炎症反应和氧化应激,降低了清蛋白与钴离子结合的能力,使 IMA 升高,同时 IMA 升高与氧化应激和粥样斑块的发展也有关。有研究显示,IMA 水平无性别和年龄差异,只受过低或过高(<20 g/L 或 >55 g/L)的清蛋白浓度的影响。然

而本研究结果显示,女性患者的 IMA 水平显著高于男性($P<0.05$),可能与本研究样本量较小有关,导致结果出现偏差,不具有普遍性,并且 35~50 岁年龄组患者明显高于 66~81 岁年龄组($P<0.05$)。此外,在脑出血(卒中)、某些肿瘤、急性感染、终末期肾病、肝硬化等情况下,IMA 也可能会增高。同时抗凝标本中含有金属螯合剂不能用于 IMA 检测,肝素化血浆样本和血清样本 IMA 测定结果的一致性仍有待于进一步研究。因此,最好在接受抗凝药物或溶栓治疗前采血,且抽血前应避免剧烈运动。并且血液标本采取后应在 2.5 h 内完成分析,因此需及时送检。如不能及时分析,应将血清标本贮存于 -20°C 或更低温度下,分析前将冷冻标本置室温下融化并充分混匀后再进行测定。

综上所述,2 型糖尿病合并高血压患者的 IMA 水平显著升高,IMA 对其具有早期监测和预防的意义。但 IMA 最初主要针对心肌缺血,由于条件限制本试验欠缺患者心电图资料,仅通过与临床医师沟通了解 2 型糖尿病合并高血压患者很少出现心肌缺血,具有一定的局限性,需要进一步研究。

参考文献

- [1] Kalay N, Cetinkaya Y, Basar E, et al. Use of ischemia-modified albumin in diagnosis of coronary artery disease [J]. Coron Artery Dis, 2007, 18(8): 633-637.
- [2] van Rijn BB, Franx A, Sikkema JM, et al. Ischemia modified albumin in normal pregnancy and preeclampsia [J]. Hypertens Pregnancy, 2008, 27(2): 159-167.
- [3] Sinha MK, Roy D, Gaze DC, et al. Role of ischemia modified albumin, a new biochemical marker of myocardial ischemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes [J]. Emerg Med J, 2004, 21(1): 29-34.
- [4] 张涛, 刘义. 糖尿病微血管病变与微量元素锌铜的相关性 [J]. 微量元素与健康研究, 2005, 22(2): 50-52.
- [5] Gidenne S, Ceppa F, Fontan E, et al. Analytical performance of the Albumin Cobalt Binding (ACB) test on the Cobas MIRA Plus analyzer [J]. Clin Chem Lab Med, 2004, 42(4): 455-461.
- [6] 郭清芳, 李星新, 赖晓霏. IMA、hs-CRP、MYO、CK-MB、hs-cTnT 联合检测在急性冠脉综合症诊断中的价值比较 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(14): 1861-1863.
- [7] 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.
- [8] Maguire OC, O'Sullivan J, Ryan J, et al. Evaluation of the albumin cobalt binding (ACB) assay for measurement of ischaemia-modified albumin (IMA) on the Beckman Coulter LX-20 [J]. Ann Clin Biochem, 2006, 43(Pt6): 494-499.
- [9] Zapico-Muniz E, Santalo-Bel M, Merce-Muntanola J, et al. Ischemia-modified albumin during skeletal muscle ischemia [J]. Clin Chem, 2004, 50(6): 1063-1065.
- [10] Gaze DC, Crompton L, Collinson P. Ischemia-modified albumin concentrations should be interpreted with caution in patients with low serum albumin concentrations [J]. Med Princ Pract, 2006, 15(4): 322-324.