

扩张型心肌病患者血清缺血修饰白蛋白水平变化及其临床意义研究

刘贵京¹, 苏曼¹, 袁江永¹, 柴小磊¹, 白净¹, 赵文静¹, 张俊芳¹, 康美玉², 熊南燕², 燕霞¹

【摘要】 目的 分析扩张型心肌病(DCM)患者血清缺血修饰白蛋白(IMA)水平变化及其临床意义。方法 选取2015年1月—2017年1月河北工程大学附属医院诊治的DCM患者55例作为观察组,另选取同期体检健康者40例作为对照组。比较两组受试者有心脏病家族史者所占比例,血清IMA、脑钠肽(BNP)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平,左心室射血分数(LVEF)及血脂指标;比较不同纽约心脏病协会(NYHA)分级DCM患者血清IMA、BNP、hs-CRP水平及LVEF;血清IMA水平与DCM患者血清BNP、hs-CRP水平及LVEF的相关性分析采用Pearson相关性分析。**结果** 观察组患者中有心脏病家族史者所占比例及血清IMA、BNP、hs-CRP水平高于对照组,LVEF及总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组受试者LDL/HDL比值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。NYHA分级Ⅲ级和Ⅳ级DCM患者血清IMA、BNP、hs-CRP水平高于NYHA分级Ⅱ级DCM患者,而LVEF低于NYHA分级Ⅱ级DCM患者($P<0.05$);NYHA分级Ⅳ级DCM患者血清IMA、BNP、hs-CRP水平高于NYHA分级Ⅲ级DCM患者,而LVEF低于NYHA分级Ⅲ级DCM患者($P<0.05$)。Pearson相关性分析结果显示,血清IMA水平与DCM患者血清BNP、hs-CRP水平呈正相关(r 值分别为0.543、0.718, $P<0.05$),与LVEF呈负相关($r=-0.388$, $P<0.05$)。**结论** DCM患者血清IMA水平明显升高,且其水平变化与心功能及炎性反应有关。

【关键词】 心肌病,扩张型;缺血修饰白蛋白;心功能;炎性反应

【中图分类号】 R 542.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.01.007

刘贵京,苏曼,袁江永,等.扩张型心肌病患者血清缺血修饰白蛋白水平变化及其临床意义研究[J].实用心脑血管病杂志,2018,26(1):27-30.[www.syxnf.net]

LIU G J, SU M, YUAN J Y, et al. Change and clinical significance of serum ischemia modified albumin level in patients with dilated cardiomyopathy [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (1) : 27-30.

Change and Clinical Significance of Serum Ischemia Modified Albumin Level in Patients with Dilated Cardiomyopathy

LIU Gui-jing¹, SU Man¹, YUAN Jiang-yong¹, CHAI Xiao-lei¹, BAI Jing¹, ZHAO Wen-jing¹, ZHANG Jun-fang¹, KANG Mei-yu², XIONG Nan-yan², YAN Xia¹

1.The Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering, Handan 056000, China

2.Medical College of Hebei University of Engineering, Handan 056000, China

Corresponding author: LIU Gui-jing, E-mail: 13333006956@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the change and clinical significance of serum ischemia modified albumin (IMA) level in patients with dilated cardiomyopathy.**Methods** From January 2015 to January 2017 in the Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering, a total of 55 patients with dilated cardiomyopathy were selected as observation group, meanwhile 40 healthy people admitted to this hospital for physical examination were selected as control group.Family history of heart disease, serum levels of IMA, BNP and hs-CRP, LVEF and blood lipids index were compared between the two groups, serum levels of IMA, BNP and hs-CRP, and LVEF were compared in dilated cardiomyopathy patients with different NYHA grades, meanwhile correlations of serum IMA level with serum levels of BNP and hs-CRP, and LVEF were analyzed by Pearson correlation analysis.**Results** Proportion of patients with family history of heart disease, serum levels of IMA, BNP and hs-CRP in observation group were statistically significantly higher than those in control group, while LVEF, TC, HDL and LDL in observation group

基金项目:邯郸市科技局立项项目(1623208061-2)

1.056000 河北省邯郸市,河北工程大学附属医院

2.056000 河北省邯郸市,河北工程大学医学院

通信作者:刘贵京, E-mail: 13333006956@163.com

were statistically significantly lower than those in control group ($P<0.05$) ; no statistically significant differences of LDL/HDL ratio was found between the two groups ($P>0.05$) .Serum levels of IMA, BNP and hs-CRP in dilated cardiomyopathy patients with III - or IV -NYHA grade were statistically significantly higher than those in dilated cardiomyopathy patients with II -NYHA grade, while LVEF in dilated cardiomyopathy patients with III - or IV -NYHA grade was statistically significantly lower than that in dilated cardiomyopathy patients with II -NYHA grade ($P<0.05$) ; serum levels of IMA, BNP and hs-CRP in dilated cardiomyopathy patients with IV -NYHA grade were statistically significantly higher than those in dilated cardiomyopathy patients with III -NYHA grade, while LVEF in dilated cardiomyopathy patients with IV -NYHA grade was statistically significantly lower than that in dilated cardiomyopathy patients with III -NYHA grade ($P<0.05$) .Pearson correlation analysis results showed that, serum IMA level was positively correlated with serum levels of BNP ($r=0.543$) and hs-CRP ($r=0.718$) in patients with dilated cardiomyopathy, respectively ($P<0.05$) , was negatively correlated with LVEF ($r=-0.388$, $P<0.05$) .**Conclusion**

Serum IMA level is significantly increased in patients with dilated cardiomyopathy, and it is closely correlated with cardiac function and inflammatory reaction.

【 Key words 】 Cardiomyopathy, dilated; Ischemia modified albumin; Cardiac function; Inflammatory reaction

扩张型心肌病 (dilated cardiomyopathy, DCM) 是一种原因不明的原发性疾病, 主要临床特征为单侧或双侧心室扩大, 心室收缩功能减退, 伴或不伴充血性心力衰竭。目前, 早期 DCM 缺乏特异性症状、体征及实验室检查指标, 确诊率较低、病死率较高。据报道, 我国 DCM 发病率约为 4%^[1], 2 年病死率约为 41.2%, 5 年病死率约为 80.0%^[2]。因此, 寻找 DCM 的早期诊断方法对降低患者病死率具有重要意义。缺血修饰白蛋白 (ischemia modified albumin, IMA) 是第 1 个被美国食品药品监督管理局 (FAD) 批准使用的心肌缺血标志物, 可在心肌缺血早期检出, 对心肌缺血早期诊断具有指示作用。目前, 有关 IMA 与 DCM 关系的研究报道较少。本研究旨在分析 DCM 患者血清 IMA 水平变化及其临床意义, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月—2017 年 1 月河北工程大学附属医院诊治的 DCM 患者 55 例, 均符合 DCM 诊断标准, 且经彩色多普勒超声检查确诊, 纽约心脏病协会 (NYHA) 分级: II 级 12 例, III 级 28 例, IV 级 15 例。另选取同期体检健康者 40 例作为对照组。两组受试者年龄、男性比例、吸烟史、饮酒史及体质指数 (BMI) 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$, 见表 1), 具有可比性。排除标准: 合并冠心病、高血压、糖尿病、甲状腺功能亢进、严重肝肾功能损伤及恶性肿瘤者。

1.2 DCM 诊断标准^[3] (1) 有胸闷、气促等临床表现; (2) 心脏彩色多普勒超声检查示左心室舒张末期内径 (LVEDd) >5.5 cm (男性) 或 >5.0 cm (女性), 左心室射血分数 (LVEF) $<45\%$ 和 / 或左心室短轴缩短率 (LVFS) $<25\%$; (3) 排除高血压、冠心病、心脏瓣膜疾病、先天性心脏病、酒精性心脏病、心动过速性

表 1 两组受试者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男性 [n (%)]	吸烟史 [n (%)]	饮酒史 [n (%)]	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)
对照组	40	67.0 \pm 6.5	23 (57.5)	12 (30.0)	1 (2.5)	26.9 \pm 3.0
观察组	55	70.0 \pm 11.0	41 (74.5)	20 (36.0)	4 (7.2)	25.3 \pm 4.5
χ^2 (t) 值		1.539 ^a	3.061	0.420	1.058	1.954 ^a
P 值		0.127	0.080	0.517	0.304	0.054

注: BMI= 体质指数; ^a 为 t 值

心肌病、心包疾病、肺源性心脏病及神经肌肉疾病。

1.3 检测方法 DCM 患者于入院后、健康体检者于体检当天采集静脉血, 采用比色法检测血清 IMA 水平, 仪器为 OLYMPUSAU5400 全自动生化分析仪; 采用化学发光法微粒子免疫分析法检测血清脑钠肽 (BNP) 水平, 仪器为美国雅培公司生产的 AXSYM 化学发光免疫分析仪; 采用散色比浊法检测血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平。采用美国惠普 2500 超声心动图诊断仪检测 LVEF, 探头频率为 2.5 MHz。采用罗氏 Modular 全自动生化分析仪检测总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL) 水平, 并计算 LDL/HDL 比值。

1.4 观察指标 比较两组受试者有心脏病家族史者所占比例, 血清 IMA、BNP、hs-CRP 水平, LVEF 及血脂指标; 比较不同 NYHA 分级 DCM 患者血清 IMA、BNP、hs-CRP 水平及 LVEF; 分析血清 IMA 水平与 DCM 患者血清 BNP、hs-CRP 水平及 LVEF 的相关性。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用两独立样本 t 检验; 计数资料分析采用 χ^2 检验; 相关性分析采用 Pearson 相关性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受试者心脏病家族史, 血清 IMA、BNP、hs-CRP 水平, LVEF 及血脂指标比较 观察组患者中有心脏病家族史者所占比例及血清 IMA、BNP、hs-CRP 水平高于对照组, LVEF 及 TC、HDL、LDL 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组受试者 LDL/HDL 比值比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 2)。

2.2 不同 NYHA 分级 DCM 患者血清 IMA、BNP、hs-CRP 水平及 LVEF 比较 不同 NYHA 分级 DCM 患者血清 IMA、BNP、hs-CRP 水平及 LVEF 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); NYHA 分级 III 级和 IV 级 DCM 患者血清 IMA、BNP、hs-CRP 水平高于 NYHA 分级 II 级 DCM 患者, 而 LVEF 低于 NYHA 分级 II 级 DCM 患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); NYHA 分级 IV 级 DCM 患者血清 IMA、BNP、hs-CRP 水平高于 NYHA 分级 III 级 DCM 患者, 而 LVEF 低于 NYHA 分级 III 级 DCM 患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

2.3 相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示, 血清 IMA 水平与 DCM 患者血清 BNP、hs-CRP 水平呈正相关 (r 值分别为 0.543、0.718, $P < 0.05$), 与 LVEF 呈负相关 ($r = -0.388$, $P < 0.05$, 见图 1)。

表 3 不同 NYHA 分级 DCM 患者血清 IMA、BNP、hs-CRP 水平及 LVEF 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum levels of IMA, BNP and hs-CRP, and LVEF in DCM patients with different NYHA grades

NYHA 分级	例数	IMA (U/ml)	BNP (ng/L)	hs-CRP (mg/L)	LVEF (%)
II 级	12	64.30 ± 3.84	1 664.53 ± 296.82	0.99 ± 0.37	35.00 ± 4.57
III 级	28	74.10 ± 4.72 ^a	3 122.13 ± 258.17 ^a	2.11 ± 0.80 ^a	29.64 ± 6.30 ^a
IV 级	15	80.19 ± 5.85 ^{ab}	4 899.05 ± 220.49 ^{ab}	3.85 ± 1.19 ^{ab}	23.87 ± 4.19 ^{ab}
F 值		35.49	537.67	38.75	14.04
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注: NYHA= 纽约心脏病协会; 与 NYHA 分级 II 级比较, ^a $P < 0.05$; 与 NYHA 分级 III 级比较, ^b $P < 0.05$

3 讨论

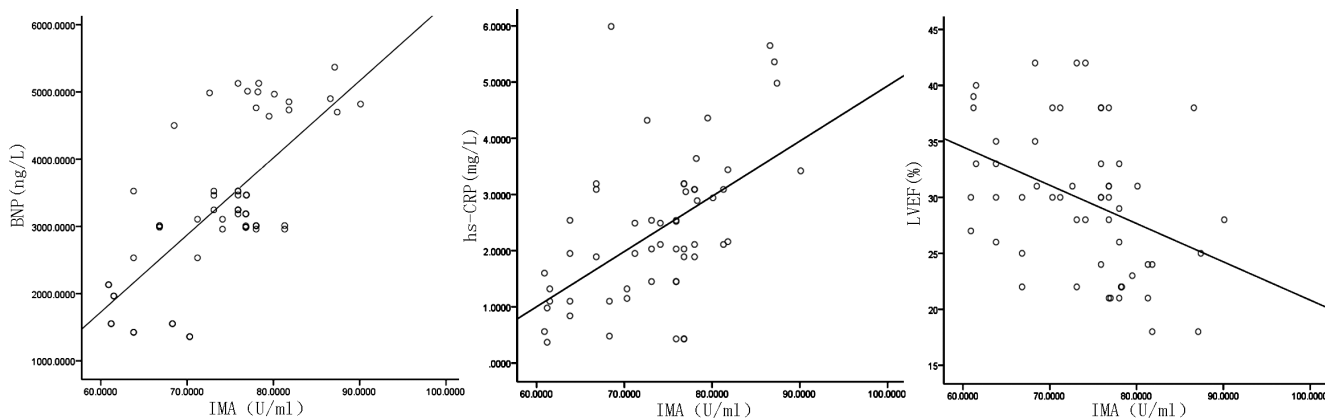
近年来, 随着人们生活水平提高, 心血管疾病发病率呈升高趋势, 已成为威胁人们健康的主要疾病之一。DCM 是常见的心血管疾病, 患者常出现呼吸困难、咳嗽、咳痰等左心衰竭表现, 且随着疾病进展部分患者出现胃肠道症状、双下肢水肿等右心衰竭表现, 而心力衰竭是多种心血管疾病的终末期表现, 也是导致患者死亡的主要原因之一。DCM 的发病机制主要如下: (1) 遗传易感性: 30% ~ 50% 的 DCM 患者存在基因突变及家族遗传性, 目前已成功鉴定出 30 多个致病基因^[4]; (2) 病毒感染: 约 1.5% 的 DCM 患者因感染脑心肌炎病毒

表 2 两组受试者心脏病家族史, 血清 IMA、BNP、hs-CRP 水平, LVEF 及血脂指标比较

Table 2 Comparison of family history of heart disease, serum levels of IMA, BNP and hs-CRP, LVEF and blood lipids index between the two groups

组别	例数	心脏病家族史 [n (%)]	IMA ($\bar{x} \pm s$, U/ml)	BNP ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	hs-CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	LVEF ($\bar{x} \pm s$, %)	TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	HDL ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	LDL ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	LDL/HDL 比值 ($\bar{x} \pm s$)
对照组	40	5 (12.5)	69.11 ± 6.07	72.90 ± 29.01	0.56 ± 0.30	53.90 ± 2.64	4.59 ± 0.65	1.27 ± 0.33	2.51 ± 0.42	2.11 ± 0.63
观察组	55	45 (82.0)	76.63 ± 7.37	3 504.77 ± 1 504.68	2.34 ± 1.33	29.24 ± 6.64	3.82 ± 0.85	1.01 ± 0.30	2.03 ± 0.41	2.19 ± 0.79
t (χ^2) 值		44.633 ^a	5.279	14.408	8.301	22.220	4.797	3.998	5.576	0.598
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	>0.05

注: IMA= 缺血修饰白蛋白, BNP= 脑钠肽, hs-CRP= 超敏 C 反应蛋白, LVEF= 左心室射血分数, TC= 总胆固醇, HDL= 高密度脂蛋白, LDL= 低密度脂蛋白; ^a为 χ^2 值



注: IMA= 缺血修饰白蛋白, BNP= 脑钠肽, hs-CRP= 超敏 C 反应蛋白, LVEF= 左心室射血分数

图 1 血清 IMA 水平与 DCM 患者血清 BNP、hs-CRP 水平及 LVEF 相关性的散点图

Figure 1 Scatter diagram for correlations of serum IMA level with serum levels of BNP and hs-CRP, and LVEF in patients with DCM

(EMCV)或嗜心性萨科奇B组病毒(CVB)而发病;(3)其他因素:神经内分泌因素、中毒、氧化应激等。

IMA是一种新的生物标志物,可通过白蛋白-钴结合试验检测,被认为是心肌早期缺血标志物^[5-8]。正常情况下,白蛋白N端可以和过渡金属结合;但缺血/再灌注时,由于自由基等破坏了白蛋白氨基酸序列,故导致白蛋白与过渡金属的结合能力发生改变,这种因缺血而与过渡金属结合能力改变的白蛋白称为IMA^[7]。有研究表明,IMA诊断早期心肌缺血的阴性预测值及阳性预测值均较高,故检测IMA水平有助于提高早期心肌缺血检出率^[9]。武英伟等^[10]研究结果显示,急性脑血管疾病患者血清IMA水平高于健康对照者。既往研究结果显示,早期心功能不全患者可检测出IMA^[11]。因此,检测血清IMA水平变化可能对早期诊断DCM具有重要意义。

本研究结果显示,观察组患者中有心脏病家族史者所占比例高于对照组,提示DCM存在遗传易感性;血清IMA水平高于对照组,提示DCM患者血清IMA水平升高。BNP和LVEF可反映心功能损伤程度,对患者预后具有重要预测价值。本研究结果显示,NYHA分级Ⅲ级和Ⅳ级DCM患者血清IMA水平高于NYHA分级Ⅱ级DCM患者,NYHA分级Ⅳ级DCM患者血清IMA水平高于NYHA分级Ⅲ级DCM患者,且血清IMA水平与DCM患者血清BNP水平呈正相关,与LVEF呈负相关,提示血清IMA水平与DCM患者心功能有关。炎症反应可参与DCM的发生、发展过程,而hs-CRP是由肝脏合成的一种非特异性炎症指标,是心血管事件的独立预测因子之一。本研究结果显示,血清IMA水平与DCM患者血清hs-CRP水平呈正相关,提示血清IMA水平与DCM患者炎症反应有关。

综上所述,DCM患者血清IMA水平明显升高,且其水平变化与心功能及炎症反应有关。

作者贡献:刘贵京进行文章的构思与设计;苏曼进行研究的实施与可行性分析;袁江永、柴小磊进行数据收集、整理、分析;白净、赵文静进行结果分析与解释;刘贵京、苏曼撰写论文;康美玉、熊南燕负责文章的质量控制及审校;张俊芳、燕霞对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] HERSHBERGER R E, HEDGES D J, MORALES A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture [J]. *Nat Rev Cardio*, 2013, 10 (9): 531-547.

DOI: 10.1038/nrcardio.2013.105.

- [2] 杨英珍,陈瑞珍.扩张型心肌病发病机制和治疗的研究新动向[J].*临床心血管病杂志*,2006,34(3):196-197.
- [3] ELLIOTT P, ANDERSSON B, ARBUSTINI E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29: 270-276.
- [4] CHRISTENSON R H, DUH S H, SANHAI W R, et al. Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study [J]. *Clin Chem*, 2001, 47: 464-470.
- [5] ROY D, QUILES J, ALDAMA G, et al. Ischemia modified albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T [J]. *Int J Cardiol*, 2004, 97 (2): 297-301.
- [6] ROY D, QUILES J, SHARMA R, et al. Ischemia-modified albumin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exercise induced skeletal muscle ischemia [J]. *Clin Chem*, 2004, 50 (9): 1656-1660.
- [7] GIDENNE S, CEPPA F, FONTAN E, et al. Analytical performance of the albumin cobalt binding (ACB) test on the CobasMIRA Plus analyzer [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2004, 42 (4): 455-461.
- [8] AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart [J]. *Circulation*, 1994, 90 (1): 644-645.
- [9] GUNTAS G, SAHIN A, DURAN S, et al. Evaluation of Ischemia-Modified Albumin in Patients with Inflammatory Bowel Disease [J]. *Clin Lab*, 2017, 63 (2): 341-347. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2016.160623.
- [10] 武英伟,赵志强,张庆波.缺血性脑卒中患者血清IMA水平的变化和意义[J].*承德医学院学报*,2014,31(2):170-171.
- [11] MINGUEZ-REDRIGUEZ A, AHREU-GONZALEZ P, GAREIA-GONZALEZ M J, et al. Relation of ischemia-modified albumin levels and left ventricular systolic function in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention [J]. *Clin Chim Acta*, 2008, 388 (1/2): 196-199.

(收稿日期:2017-10-16;修回日期:2018-01-16)

(本文编辑:谢武英)