

缺血修饰白蛋白和半乳糖凝集素-3 联合检测 在急诊胸痛患者中的应用价值

李祥东, 王俊, 王安才

皖南医学院弋矶山医院老年医学科, 安徽 芜湖 241001

摘要: **目的** 研究血清缺血修饰白蛋白(IMA)、半乳糖凝集素-3(Gal-3)联合检测在急诊胸痛患者中的应用价值。**方法** 选择 2016 年 12 月至 2017 年 92 例急诊胸痛疑似急性冠脉综合征(ACS)住院患者,在胸痛发作 2 h 内留取血样采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定 IMA、Gal-3 含量,结合冠脉造影和冠脉内超声结果,将患者分为三组:ACS 组($n=38$),稳定型心绞痛(SAP)组($n=28$),非冠心病(NCHD)组($n=26$),分别比较各组 IMA、Gal-3 含量的差异,并观察 IMA、Gal-3 联合检测对 ACS、SAP 的诊断价值。**结果** ACS 组 IMA、Gal-3 水平均明显高于 SAP 组和 NCHD 组($P<0.01$)。SAP 组的 IMA 水平高于 NCHD 组($P<0.05$),Gal-3 水平与 NCHD 组差异无统计学意义($P>0.05$)。IMA、Gal-3 联合检测对诊断冠心病有较高的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值,明显高于心电图、IMA、Gal-3 任何一项单独检测的价值($P<0.05$)。**结论** 联合检测 IMA、Gal-3 可以提高急诊胸痛患者冠心病诊断的准确率,在传统心肌坏死标志物升高之前对 ACS 有较高的筛选价值,有助于 ACS、SAP、NCHD 之间的鉴别,从而达到及时对胸痛患者进行分诊处理和危险分层。

关键词: 缺血修饰白蛋白; 半乳糖凝集素-3; 急诊; 胸痛; 急性冠脉综合征; 稳定型心绞痛

中图分类号: R 56 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)03-0358-03

Application value of combined detection of ischemia modified albumin and galectin-3 in emergency chest pain patients

LI Xiang-dong, WANG Jun, WANG An-cai

Department of Geriatric Medicine, Yijishan Hospital of Medical College, Wuhu, Anhui 241001, China

Corresponding author: WANG An-cai, E-mail: lxdvvc2@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the application value of combined detection of serum ischemia modified albumin (IMA) and galectin-3 (Gal-3) in emergency patients with chest pain. **Methods** Ninety-two hospitalized patients with emergency chest pain suspected acute coronary syndrome (ACS) were selected. The blood specimens were collected within 2 hours of chest pain attack, and the contents of serum IMA and Gal-3 were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The patients were divided into 3 groups according to the results of ELISA combined with coronary angiography and intracoronary ultrasound: ACS group ($n=38$), stable angina pectoris (SAP) group ($n=28$) and non-coronary heart disease (NCHD) group ($n=26$). Level of serum IMA and Gal-3 were compared in three groups. The diagnostic value of combined detection of IMA and Gal-3 for ACS and SAP was observed. **Results** The levels of serum IMA and Gal-3 in ACS group were significantly higher than those in SAP group and NCHD group (all $P<0.01$). The level of serum IMA in SAP group was significantly higher than that in NCHD group ($P<0.05$), while there was no significant difference in the level of serum Gal-3 between the two groups ($P>0.05$). The sensitivity, specificity, positive prediction value and negative prediction value of combined detection of IMA and Gal-3 were significantly higher than those for any single test of electrocardiogram, IMA and Gal-3 (all $P<0.05$). **Conclusion** The combined detection of IMA and galectin-3 can improve the accuracy rate of diagnosis of coronary heart disease with emergency chest pain and have higher screening value for ACS before the increase of traditional markers of myocardial necrosis. Their combined detection can help to identify ACS, SAP and NCHD so as to achieve timely diagnosis and risk stratification for patients with chest pain.

Key words: Ischemia modified albumin; Galectin-3; Emergency; Chest pain; Acute coronary syndrome; Stable angina

pectoris

Fund program: Wannan Medical College Youth Fund (WK2016F29)

急性胸痛是急诊部门常见的临床症状,其中很大一部分患者被诊断为冠心病。冠状动脉造影(CAG)、冠状动脉内超声(IVUS)、冠状动脉成像(CTA)显著提高了冠心病的诊断率,但检查费用较高,且对于造影剂过敏、妊娠患者以及严重心衰、恶性心律失常、严重肾功能不全等病情重而未得到控制患者风险较大。急诊部门对于疑似冠心病的筛查大多数还是依赖心电图、心脏彩超、传统的心肌坏死标志物[肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白(cTnI)]等。然而CK-MB、cTnI仅在不可逆的细胞损害后才开始升高,对预测和早期诊断急性冠脉综合征(ACS)的价值尚不满意,对稳定型心绞痛(SAP)更无价值。据统计,急诊胸痛患者中约有5%的ACS患者被漏诊,延误了治疗;而疑似冠心病被收住院的患者约有20%最终排除了冠心病。缺血修饰白蛋白(IMA)在心肌缺血后心肌细胞损伤前就明显升高^[1],对心肌缺血的诊断具有较高的敏感性、特异性,但对ACS和SAP的鉴别价值稍差。半乳糖凝集素-3(Gal-3)是一种炎症和纤维化标志物,已有研究表明其与冠状动脉粥样硬化的发生、发展,斑块不稳定性密切相关^[2-3],对ACS和SAP有较高的鉴别价值。本研究通过联合检测急诊胸痛患者的IMA、Gal-3含量,评价两者联合检测对于冠心病的筛查价值以及对于ACS与SAP的鉴别诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选自2016年10月至2017年10月本院急诊胸痛住院的疑似ACS患者92例(男64例,女28例)。入选标准:(1)因胸痛或胸闷急诊入院,疑似心肌缺血引起;(2)胸痛或胸闷发作在2h以内。排除标准:(1)有严重贫血、外伤、感染、痛风、心力衰竭、免疫系统疾病、恶性肿瘤及肝肾功能不全;(2)有明确短暂脑缺血发作或外周动脉缺血病变;(3)血浆白蛋白异常;(4)心脏瓣膜病、心肌病。

1.2 IMA和Gal-3的测定 所有患者在胸痛发作后2h内抽取外周静脉血4ml,以3000rpm离心10min后抽取上清液置于-80℃冰箱保存,用于检测IMA、Gal-3水平,两者均采用酶联免疫吸附法试剂盒(美国Novus Biologicals公司)检测,其余相关检验指标由本院临床检验科测定。详细记录患者一般资料、相关检查和检验结果。

1.3 结果判断和分组 由心内科有经验的临床医师

综合患者病史和各项相关检查参照AHA/ACC标准作出最终临床诊断。CAG采用Judkin法,由两名以上资深专家结合IVUS进行结果判断。共分三组:ACS组,SAP组,非冠心病(NCHD)组。

1.4 统计学处理 采用SPSS 20.0软件处理数据。计量资料检验符合正态性后以 $\bar{x} \pm s$ 来表示,多组间均数比较采用方差分析,进一步两两比较采用SNK- q 检验;率的比较采用 χ^2 检验,诊断效能通过计算敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值进行评价。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

92例患者最终诊断为ACS 38例,SAP 28例,NCHD 26例。

2.1 三组一般临床资料比较 三组间年龄、性别、部分血脂和白蛋白水平无统计学差异($P > 0.05$),但LDL-C水平三组间有统计学差异($P = 0.001$)。见表1。

2.2 三组患者IMA、Gal-3水平比较 胸痛发作2h内ACS组IMA、Gal-3水平均明显高于SAP组和NCHD组($P < 0.05$);SAP组IMA水平高于NCHD组($P < 0.05$),Gal-3水平与NCHD组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.3 IMA、Gal-3联合检测对冠心病的诊断价值 IMA、Gal-3联合检测对诊断冠心病有较高的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值,明显高于心电图、IMA、Gal-3任何一项单独检测的诊断效能。见表3。

表1 三组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	ACS组 (n=38)	SAP组 (n=28)	NCHD组 (n=26)	F/χ^2 值	P值
年龄(岁)	54.20 ± 7.20	53.20 ± 6.40	54.80 ± 7.40	0.362	0.698
男/女(例)	26/12	19/9	18/8	0.012	0.994
TC(mmol/L)	3.59 ± 1.36	3.19 ± 1.20	3.20 ± 1.12	1.118	0.331
TG(mmol/L)	2.16 ± 1.02	1.90 ± 0.82	1.88 ± 0.70	1.051	0.354
LDL-C(mmol/L)	2.20 ± 0.24	2.12 ± 0.20	1.98 ± 0.18	8.287	0.001
HDL-C(mmol/L)	0.89 ± 0.14	0.94 ± 0.18	0.97 ± 0.14	2.231	0.113
白蛋白(g/L)	41.22 ± 3.46	41.10 ± 3.52	40.36 ± 3.08	0.546	0.518

表2 三组IMA、Gal-3水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

组别	例数	IMA	Gal-3
ACS组	38	21.3 ± 4.8 ^a	9.07 ± 2.14 ^a
SAP组	28	12.4 ± 2.6 ^b	2.02 ± 0.52 ^b
NCHD组	26	4.7 ± 1.2 ^{ab}	1.98 ± 0.49 ^b

注:与SAP组比较,^a $P < 0.05$;与ACS组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 3 IMA、Gal-3 联合检测对冠心病的诊断价值 (%)

检测方法	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值
心电图	82.8 ^a	51.8 ^a	73.5 ^a	80.5 ^a
IMA	86.8 ^a	62.5 ^a	70.3 ^a	85.5 ^a
Gal-3	83.5 ^a	81.1 ^a	76.7 ^a	84.3 ^a
IMA + Gal-3	97.5	95.6	96.7	98.3

注:与 IMA + Gal-3 比较, ^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

IMA 是由 Bar-Or 等^[4]首先发现的,是心肌缺血发生时部分血白蛋白 N 末端结合位点发生改变,其结合过渡金属离子的能力下降,发生这种改变的白蛋白称为 IMA。IMA 在心肌缺血后数分钟内即开始升高,4~6 h 达峰值,12~24 h 内恢复至正常浓度,持续性心肌缺血则会继续升高^[5]。IMA 已经被证实是诊断急性心肌缺血的良好指标^[6],可应用于胸痛患者中 ACS 的早期诊断和排除^[7-8]。Mehta 等^[9]的研究结果表明,IMA 诊断 ACS 的灵敏度为 91.3%,特异性为 81.1%,阳性预测值为 74.4%,阴性预测值为 93.9%。本研究也显示,IMA 在胸痛 2 h 内冠心病患者中的血清水平明显高于 NCHD 组,单独检测 IMA 对诊断冠心病有较高的敏感性和阴性预测值,与以往研究结果相符。然而单独检测 IMA 诊断 ACS 的特异性、阳性预测值却只有 62.5% 和 70.3%,这提示 IMA 虽是诊断急性心肌缺血的良好指标,但不能判断冠状动脉斑块的稳定程度,故而本研究采用 IMA、Gal-3 联合检测来弥补单独检测 IMA 诊断的局限性。

Gal-3 属于非抗体蛋白,参与过敏性及急、慢性炎症过程,是一种炎症介质^[10]。相关研究提示 Gal-3 可能是不稳定动脉粥样硬化斑块形成的生物标志物^[11],Gal-3 参与动脉粥样斑块的形成及粥样斑块的不稳定性改变^[12]。动脉粥样斑块受损区域及心肌缺血区域处的内皮细胞、巨噬细胞等可高表达 Gal-3,同时向外周血分泌^[13]。Higuera 等^[14]的研究证实 Gal-3 是不稳定斑块的预测因子,并且用 ROC 曲线论证了 Gal-3 对于不稳定型心绞痛(UA)的诊断价值,其曲线下面积为 0.88;同时提示血清 Gal-3 的水平能为 CHD 的危险分层提供依据。本研究也显示 SAP 组 Gal-3 水平与 NCHD 组差异无统计学意义,而 ACS 组水平显著高于 SAP 组及冠心病组,支持 Gal-3 是不稳定斑块的生物标志物。

综上所述,联合检测急诊胸痛发作 2 h 内患者的 IMA、Gal-3 水平能提高急诊胸痛患者冠心病诊断的准确率,在传统心肌坏死标志物升高之前对 ACS 有较高的筛选价值,有助于 ACS、SAP、NCHD 的鉴别。

参考文献

- [1] Hjortshøj S, Kristensen SR, Ravkilde J. Diagnostic value of ischemia-modified albumin in patients with suspected acute coronary syndrome [J]. *Am J Emerg Med*, 2010, 28(2): 170-176.
- [2] Papatyridonos M, McNeill E, de Bono JP, et al. Galectin-3 is an amplifier of inflammation in atherosclerotic plaque progression through macrophage activation and monocyte chemoattraction [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(3): 433-440.
- [3] Falcone C, Lucibello S, Mazzucchelli I, et al. Galectin-3 plasma levels and coronary artery disease: a new possible biomarker of acute coronary syndrome [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2015, 24(4): 905-913.
- [4] Bar-Or D, Curtis 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(1): 42-47.
- [5] Roy D, Quiles J, Gaze DC, et al. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischaemia modified albumin [J]. *Heart*, 2006, 92(1): 113-114.
- [6] Açıköz S, Edebalı N, Barut F, et al. Ischemia modified albumin increase indicating cardiac damage after experimental subarachnoid hemorrhage [J]. *BMC Neurosci*, 2014, 15(1): 33.
- [7] Toker A, Aribas A, Yerlikaya FH, et al. Serum and saliva levels of ischemia-modified albumin in patients with acute myocardial infarction [J]. *J Clin Lab Anal*, 2013, 27(2): 99-104.
- [8] Ertekin B, Koçak S, Dündar ZD, et al. Diagnostic value of ischemia-modified albumin in acute coronary syndrome and acute ischemic stroke [J]. *Pak J Med Sci*, 2013, 29(4): 1003-1007.
- [9] Mehta MD, Marwah SA, Ghosh S, et al. A synergistic role of ischemia modified albumin and high-sensitivity troponin T in the early diagnosis of acute coronary syndrome [J]. *J Family Med Prim Care*, 2015, 4(4): 570-575.
- [10] McCullough P, de Boer RA, Edelmann F, et al. Utilization of galectin-3 in case management across the spectrum of heart failure [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2014, 15(3): 197-207.
- [11] Madrigal-Matute J, Lindholt JS, Fernandez-Garcia CE, et al. Galectin-3, a biomarker linking oxidative stress and inflammation with the clinical outcomes of patients with atherothrombosis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(4): e000785.
- [12] Su J, Zhang T, Wang P, et al. The water network in galectin-3 ligand binding site guides inhibitor design [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2015, 47(3): 192-198.
- [13] de Filippi CR, Christenson RH. Evolving role of galectin-3 as a cardiac biomarker: heart failure with preserved ejection fraction and renal function, important pieces of the puzzle [J]. *JACC Heart Fail*, 2015, 3(3): 253-256.
- [14] Higuera J, Martín-Ventura JL, Blanco-Colio L, et al. Impact of plasma pro-B-type natriuretic peptide amino-terminal and galectin-3 levels on the predictive capacity of the LIPID Clinical Risk Scale in stable coronary disease. [J]. *Clin Investig Arterioscler*, 2015, 27(2): 57-63.