

缺血修饰清蛋白与糖尿病及其并发症

张亚迪 张晓梅 孙卫华

蚌埠医学院第一附属医院内分泌科 233000

通信作者:孙卫华, Email: sunwh2007@163.com

【摘要】 缺血修饰清蛋白(IMA)是一种因缺血而被修饰的人血清白蛋白。IMA 不仅仅在心肌缺血中会升高,在许多其他缺血性疾病中也会升高,所以近年来 IMA 被视为一种缺血标志物。在糖尿病患者中,IMA 与HbA1c呈正相关,但也有研究者认为在糖尿病未合并血管并发症时,IMA 水平不会受到血糖水平的影响。由于血糖控制不良引起的糖尿病并发症有潜在的缺血性病因学,故 IMA 在糖尿病大血管病变、糖尿病微血管病变中均呈升高趋势,并与病变程度密切相关,故定期监测 IMA 水平可能对糖尿病并发症的早期预防、早期诊断以及治疗有重要意义。

【关键词】 缺血修饰清蛋白;糖尿病;糖尿病并发症

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.05.013

Ischemia modified albumin, diabetes and its complications Zhang Yadi, Zhang Xiaomei, Sun Weihua. Department of Endocrinology and Metabolism, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China

Corresponding author: Sun Weihua, Email: sunwh2007@163.com

【Abstract】 Ischemic modified albumin(IMA) is a human serum albumin modified by ischemia. Studies have found that IMA can be elevated not only in myocardial ischemia, but also in many other ischemic diseases. Therefore, in recent years, IMA has been regarded as an ischemic marker. IMA is positively correlated with HbA1c in diabetic patients, but some researchers believe that IMA level is not affected by blood glucose level in diabetic patients without vascular complications. Due to the potential ischemic etiology of diabetic complications caused by poor glycemic control, IMA shows an increasing trend in diabetic macrovascular disease and diabetic microvascular disease and is closely related to the severity of the disease. Therefore, regular monitoring of IMA level may be of great significance for the prevention, diagnosis and treatment of diabetic complications.

【Key words】 Ischemia modified albumin; Diabetes mellitus; Diabetic complication

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.05.013

缺血修饰清蛋白(IMA)是近年发现的一种可作为缺血标志物的蛋白。在急性冠脉综合征(ACS)发作时,因为缺血而被修饰的人血清白蛋白(HSA),被称为 IMA^[1]。研究发现,IMA 在高血糖、糖尿病并发大血管病变及糖尿病微血管病变时均呈升高趋势,并与病变程度密切相关,故定期监测 IMA 水平可能对糖尿病并发症的早期预防、早期诊断以及治疗有重要意义。本文就 IMA 与糖尿病及其并发症的研究进展进行综述。

1 IMA 概述

HSA 在人体内含量丰富,正常人群为 35 ~ 50 g/L,由 585 个氨基酸残基组成,相对分子质量为

66 500,由肝脏合成,半衰期约为 19 d,具有多种生理功能,功能之一就是其 NH₂ 末端可与一系列金属离子结合而进行转运^[2]。HSA 占人血清总蛋白的一半,参与血浆胶体渗透压的形成^[3]。它的主要作用为运输体内一些小分子,如胆固醇、脂肪酸等^[4-5]。重要的是,白蛋白是一种重要的无机离子载体,可运载正常生理功能所需的 Ca²⁺、Cu²⁺、Zn²⁺ 等^[6]。目前已经确定了白蛋白的 4 个有选择性的金属结合位点,即 N 末端位点(NTS)、A 和 B 和 Cys34。血液循环中的钴主要以 Co²⁺ 形式存在,而白蛋白是钴的主要转运蛋白^[7]。与钴转运有关的结合位点主要是 NTS、A 和 B^[8]。IMA 是 1990 年由

Bar-Or 等发现的,在 ACS 发作时,HSA 的 NTS 结合金属离子的能力显著下降,这种因为缺血而被修饰的 HSA 被称为 IMA^[1]。

目前的研究将这一变化定位在 HSA 的氨基末端 N-天冬氨酸-丙氨酸-组氨酸-赖氨酸序列的变化上。正常情况下,HSA 的 N 末端天冬氨酸-丙氨酸-组氨酸-赖氨酸序列为人类特有,是金属元素 Co^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Ni^{2+} 的主要结合位点^[9]。当组织发生缺血时,局部微环境 pH 值下降,致使 Cu^{2+} 从循环蛋白的金属结合位点释放,还原为 Cu^+ ,与氧反应生成超氧自由基,后者在超氧化物歧化酶的作用下歧化为过氧化氢,当有金属离子存在时,过氧化氢可通过 Fenton 反应形成羟自由基,HSA 易受羟自由基损害,导致 HSA 结构发生改变,与金属离子的结合能力下降,形成 IMA^[10]。随后的研究发现,IMA 水平不仅在心肌缺血时升高,在其他缺血性疾病中也会升高^[11]。据报道,在很多临床条件下,IMA 的血清水平会上升,如心肌缺血^[12-13]、卵巢扭转、甲状腺功能减退症、地中海贫血和恶性肿瘤等疾病^[14]。

2 IMA 与高血糖

研究表明,与血糖控制良好的患者相比,血糖控制较差患者的 IMA 水平更高。IMA 和 HbA1c 有显著的相关性。糖尿病患者血浆中的白蛋白分子在慢性缺氧条件下被修饰,主要是由高血糖和氧化应激引起的^[15]。与正常人相比,2 型糖尿病患者 IMA 和超敏 C 反应蛋白水平较高,这可能与高血糖和炎症反应降低了白蛋白结合钴的能力有关,从而导致 IMA 水平升高^[16]。在 2 型糖尿病患者中,IMA 水平显著升高,且与 HbA1c 水平呈正相关。也有学者研究表明,在血管并发症发生之前,IMA 水平不会受 2 型糖尿病的影响^[17]。在病例对照研究中使用 IMA 作为缺血性变化的标志,发现 IMA 水平升高可能表明这些患者存在潜在亚临床血管疾病^[18]。在未合并血管并发症之前,IMA 水平是否受 2 型糖尿病的影响,还有待于进一步研究。

3 IMA 与糖尿病大血管并发症

研究表明,糖尿病的宏观血管变化是在出现明显的糖尿病症状之前开始的^[19],主要是以氧化应激和慢性炎症反应的形式出现的^[20]。由于血糖控制不良引起的糖尿病并发症有潜在的缺血性病因学,缺血导致内皮系统功能紊乱,内皮细胞及局部组织发生氧化应激反应,致使活性氧产物增多,同时无氧

酵解、微环境酸中毒也会加剧内皮细胞损伤^[21]。缺血时产生的活性氧在体内修饰白蛋白,或细胞器损伤导致离子泵的破坏,均会致使 IMA 形成^[22-23]。糖尿病大血管病变主要是指动脉粥样硬化,而动脉粥样硬化不仅仅是一种简单的脂质积累疾病,内皮功能障碍及全身的慢性炎症反应在其中起重要作用^[24-25]。糖尿病大血管病变患者体内高 IMA 水平主要是由高血糖和氧化应激引起的慢性缺氧状态造成的,IMA 是组织缺血和氧化应激的新标记^[26]。故患有大血管并发症的糖尿病患者表现出较高的 IMA 水平。IMA 可以作为 2 型糖尿病血糖控制和血管并发症的标记^[27]。

4 IMA 与糖尿病微血管并发症

4.1 IMA 与糖尿病视网膜病变 研究表明,糖尿病患者合并视网膜病变组血清 IMA 水平显著高于未合并视网膜病变组,这主要与缺血及氧化应激有关^[28]。且 IMA 水平在增殖型糖尿病视网膜病变的患者中是最高的^[29],表明 IMA 水平随着糖尿病视网膜病变的病程进展而升高,故 IMA 水平可能是监测糖尿病视网膜病变发生和发展程度的标记^[30-31]。

4.2 IMA 与糖尿病肾病 糖尿病患者高血浆 IMA 水平与高 C 反应蛋白和尿微量白蛋白水平呈正相关^[32-33]。血清 IMA 水平与糖尿病肾病密切相关,且 IMA 指数 [IMA 指数 = 血清白蛋白 (g/dl) × 23 + IMA (U/ml) - 100] 有效消除个体蛋白的差异,诊断的敏感性远超过 IMA,更适用于糖尿病肾病发生、发展的临床诊断^[34]。IMA 指数与患者 24 h 尿微量白蛋白呈正相关,能够有效地反映糖尿病肾损伤程度^[35]。对早期糖尿病肾病、无肾病和健康组的研究发现,IMA 与尿白蛋白肌酐比呈正相关,血清 IMA 是一种新的生物标记,用于评估糖尿病的疾病进展,甚至在微量白蛋白尿之前,即可用于早期糖尿病肾病的检测^[36]。也有研究发现,尿 IMA 水平和与糖尿病肾病相关的尿微量白蛋白没有关系。这可能与 IMA 的尿排泄机制有关^[32]。

4.3 IMA 与糖尿病周围神经病变和糖尿病足 糖尿病周围神经病变是一种晚期微血管并发症,在 2 型糖尿病中有近 50% 的患者出现糖尿病周围神经病变。糖尿病周围神经病变具有不可逆转的神经结构和功能变化,其原因是脱髓鞘、轴突萎缩和再生潜力减退,临床上表现为对称慢性疼痛、感觉异常和感觉丧失。通常认为 DPN 是慢性高糖血症引起的内

皮功能障碍的结果,导致了缺血和神经缺氧。有研究表明,糖尿病合并周围神经病变组血清 IMA 浓度高于未合并周围神经病变组^[37]。与单纯糖尿病组相比,糖尿病足组 IMA 值更高。且与截肢前的情况相比,截肢后的 IMA 水平下降^[38]。IMA 水平并没有随着糖尿病足患者的高压氧治疗而改变。故认为 IMA 水平不会因为高压氧治疗过程中产生游离氧自由基而减少^[39]。

5 总结

研究表明,IMA 可以作为血糖控制的指标,同时也是外围动脉疾病的标志。IMA 水平可能是监测糖尿病视网膜病变及糖尿病肾病发生和发展程度的有用标记,且 IMA 指数能够有效地反映糖尿病肾损伤程度。故定期检测 IMA 水平对于糖尿病血管并发症的早期诊断及早期治疗可能有重要帮助。但在研究糖尿病与高血糖的关系时,研究结果可能会受潜在的亚临床血管病变影响,需要严格的筛查血管病变,故 IMA 对单纯高血糖的糖尿病患者的影响还需深入研究,同时需要更多的样本来说明问题。还有 IMA 对低温贮藏很敏感,其水平可能在冷冻后增加^[40],这可能会影响实验结果。

参 考 文 献

- [1] Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, et al. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I [J]. *Am Heart J*, 2001, 141 (6) : 985-991. DOI: 10. 1067/mhj. 2001. 114800.
- [2] Garrett Q, Milthorpe BK. Human serum albumin adsorption on hydrogel contact lenses *in vitro* [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996, 37 (13) : 2594-2602.
- [3] Lehman-Mckeeman LD. Chapter 1-Biochemical and molecular basis of toxicity//Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology [M]. New Jersey: Elsevier Inc, 2013: 15-38.
- [4] Sankaranarayanan S, de la Llera-Moya M, Drazul-Schrader D, et al. Serum albumin acts as a shuttle to enhance cholesterol efflux from cells [J]. *J Lipid Res*, 2013, 54 (3) : 671-676. DOI: 10. 1194/jlr. M031336.
- [5] van der Vusse GJ. Albumin as fatty acid transporter [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2009, 24 (4) : 300-307.
- [6] Laurie SH. Transport and storage of metals [J]. *J Inher Metab Dis*, 1983, 6 (Suppl 1) : 9-14.
- [7] Bal W, Sokołowska M, Kurowska E, et al. Binding of transition metal ions to albumin: sites, affinities and rates [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830 (12) : 5444-5455. DOI: 10. 1016/j. bbagen. 2013. 06. 018.
- [8] Sokołowska M, Wszelaka-Rylik M, Poznański J, et al. Spectroscopic and thermodynamic determination of three distinct binding sites for Co(II) ions in human serum albumin [J]. *J Inorg Biochem*, 2009, 103 (7) : 1005-1013. DOI: 10. 1016/j. jinorgbio. 2009. 04. 011.
- [9] Mothes E, Faller P. Evidence that the principal CoII-binding site in human serum albumin is not at the N-terminus: implication on the albumin cobalt binding test for detecting myocardial ischemia [J]. *Biochemistry*, 2007, 46 (8) : 2267-2274.
- [10] Gutierrez-Correa J, Stoppani AO. Inactivation of yeast glutathione reductase by Fenton systems: effect of metal chelators, catecholamines and thiol compounds [J]. *Free Radic Res*, 1997, 27 (6) : 543-555.
- [11] Borderie D, Allanore Y, Meune C, et al. High ischemia-modified albumin concentration reflects oxidative stress but not myocardial involvement in systemic sclerosis [J]. *Clin Chem*, 2004, 50 (11) : 2190-2193. DOI: 10. 1373/clinchem. 2004. 034371.
- [12] Chawla R, Goyal N, Calton R, et al. Ischemia modified albumin: a novel marker for acute coronary syndrome [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2006, 21 (1) : 77-82. DOI: 10. 1007/BF02913070.
- [13] Dawie J, Chawla R, Worku Y, et al. Diagnosis of ischemic heart disease using CK-MB, troponin-I and ischemia modified albumin [J]. *Ethiop Med J*, 2011, 49 (1) : 25-33.
- [14] Guven S, Kart C, Guvendag Guven ES, et al. Is the measurement of serum ischemia-modified albumin the best test to diagnose ovarian torsion? [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2015, 79 (4) : 269-275. DOI: 10. 1159/000367787.
- [15] Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. Ischemia-modified albumin level in type 2 diabetes mellitus-preliminary report [J]. *Dis Markers*, 2008, 24 (6) : 311-317. DOI: 10. 1155/2008/784313.
- [16] Kaefer M, Piva SJ, De Carvalho JA, et al. Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus [J]. *Clin Biochem*, 2010, 43 (4-5) : 450-454. DOI: 10. 1016/j. clinbiochem. 2009. 11. 018.
- [17] Dahiya K, Aggarwal K, Seth S, et al. Type 2 diabetes mellitus without vascular complications and ischemia modified albumin [J]. *Clin Lab*, 2010, 56 (5-6) : 187-190.
- [18] Dayanand CD, Vegi PK, Lakshmaiah V, et al. Association of ischemia modified albumin in terms of hypoxic risk with carbonylated protein, glycosylated hemoglobin and plasma insulin in type 2 diabetes mellitus [J]. *Int J Biotechnol Biochem*, 2013, 9 (3) : 275-284.
- [19] Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice [J]. *Circulation*, 1999, 100 (11) : 1148-1150. DOI: 10. 1161/01. cir. 100. 11. 1148.
- [20] Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340 (2) : 115-126. DOI: 10. 1056/NEJM199901143400207.
- [21] Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial [J]. *Lancet*, 2013, 381 (9867) : 629-638. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (13) 60141-5.
- [22] Turan T, Akyüz AR, Sahin S, et al. Association between the plasma levels of IMA and coronary atherosclerotic plaque burden and ischemic burden in early phase of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21 (3) : 576-583.

- [23] Koç F, Erdem S, Altunkaş F, et al. Ischemia-modified albumin and total antioxidant status in patients with slow coronary flow: a pilot observational study [J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2011, 11 (7): 582-587. DOI: 10. 5152/akd. 2011. 159.
- [24] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35 (Suppl 1): S64-S71. DOI: 10. 2337/dc12-s064.
- [25] Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 1995, 91 (11): 2844-2850. DOI: 10. 1161/01. cir. 91. 11. 2844.
- [26] Mehmetoğlu I, Kurban S, Yerlikaya FH, et al. Obesity is an independent determinant of ischemia-modified albumin [J]. *Obes Facts*, 2012, 5 (5): 700-709. DOI: 10. 1159/000343954.
- [27] Chawla R, Loomba R, Guru D, et al. Ischemia modified albumin (IMA) - a marker of glycaemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10 (3): BC13-BC16. DOI: 10. 7860/JCDR/2016/15282. 7432.
- [28] Turk A, Nuhoglu I, Mentese A, et al. The relationship between diabetic retinopathy and serum levels of ischemia-modified albumin and malondialdehyde [J]. *Retina*, 2011, 31 (3): 602-608. DOI: 10. 1097/IAE. 0b013e3181ed8cd1.
- [29] Gulpamuk B, Tekin K, Sonmez K, et al. The significance of thiol/disulfide homeostasis and ischemia-modified albumin levels to assess the oxidative stress in patients with different stages of diabetes mellitus [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2018, 78 (1-2): 136-142. DOI: 10. 1080/00365513. 2017. 1422540.
- [30] Kirboga K, Ozec AV, Kosker M, et al. The association between diabetic retinopathy and levels of ischemia-modified albumin, total thiol, total antioxidant capacity, and total oxidative stress in serum and aqueous humor [J]. *J Ophthalmol*, 2014, 2014: 820853. DOI: 10. 1155/2014/820853.
- [31] Gulpamuk B, Tekin K, Sonmez K, et al. The significance of thiol/disulfide homeostasis and ischemia-modified albumin levels to assess the oxidative stress in patients with different stages of diabetes mellitus [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2018, 78 (1-2): 136-142. DOI: 10. 1080/00365513. 2017. 1422540.
- [32] Bilgi M, Keser A, Katlandur H, et al. Evaluation of the relationship between microalbuminuria and urine ischemia-modified albumin levels in patients with diabetic nephropathy [J]. *J Clin Lab Anal*, 2017, 31 (3). DOI: 10. 1002/jcla. 22058.
- [33] Ukinc K, Eminagaoglu S, Ersoz HO, et al. A novel indicator of widespread endothelial damage and ischemia in diabetic patients: ischemia-modified albumin [J]. *Endocrine*, 2009, 36 (3): 425-432. DOI: 10. 1007/s12020-009-9236-5.
- [34] Ahn JH, Choi SC, Lee WG, et al. The usefulness of albumin-adjusted ischemia-modified albumin index as early detecting marker for ischemic stroke [J]. *Neurol Sci*, 2011, 32 (1): 133-138. DOI: 10. 1007/s10072-010-0457-4.
- [35] 孙华, 郭玉珊, 翟羽佳, 等. 缺血修饰性白蛋白指数与 2 型糖尿病合并早期肾病的关系 [J]. *中国老年学*, 2014, 33 (19): 5399-5400.
- [36] Ahmad A, Manjrekar P, Yadav C, et al. Evaluation of ischemia-modified albumin, malondialdehyde, and advanced oxidative protein products as markers of vascular injury in diabetic nephropathy [J]. *Biomark Insights*, 2016, 11: 63-68. DOI: 10. 4137/BMI. S39053.
- [37] Miric DJ, Kistic BM, Filipovic-Danic S, et al. Xanthine oxidase activity in type 2 diabetes mellitus patients with and without diabetic peripheral neuropathy [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 4370490. DOI: 10. 1155/2016/4370490.
- [38] Muhtaroglu S, Barlak Ketil D, Ünlühizarci K. Investigation of ischemia-modified albumin levels and some atherosclerosis-related serum parameters in patients with diabetic foot [J]. *Turk J Med Sci*, 2016, 46 (1): 126-132. DOI: 10. 3906/sag-1406-38.
- [39] Cakmak T, Metin S, Yaman H, et al. The effect of hyperbaric oxygen therapy on ischemia-modified albumin levels in people with diabetes with foot ulcers [J]. *Undersea Hyperb Med*, 2014, 41 (4): 277-281.
- [40] Beetham R, Monk C, Keating L, et al. Effects of storage at -20 degrees C on ischaemia-modified albumin results [J]. *Ann Clin Biochem*, 2006, 43 (Pt 6): 500-502. DOI: 10. 1258/000456306778904669.

(收稿日期: 2018-10-31)

(本文编辑: 饶颖)