

血脂及载脂蛋白检测在心血管病中的应用进展

彭玉芳¹综述,汪宏良²审校

(1. 湖北省黄石市五医院检验科 435005; 2. 湖北省黄石市中心医院 435000)

关键词:动脉粥样硬化; 冠心病; 急性心肌梗塞; 载脂蛋白; ApoE 多态性**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2011.05.027**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2011)05-0592-03

随着人们生活水平的不断提高,心血管病的患病率也随之升高,高血脂被证实为引发心血管病的独立危险因素之一,血脂及载脂蛋白的检测对心血管病早诊断、早治疗显得尤为重要,本文就其应用进展作一综述。

1 脂蛋白研究概况

血浆脂蛋白含量异常称为高脂血症,通常是指血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)或三酰甘油(triglyceride, TG)含量异常增高。而血浆脂质异常增高、血浆脂蛋白含量的异常改变和血浆脂蛋白组成的异常改变在动脉粥样硬化斑块的形成中起着重要的作用。这就意味着必需有较先进的、科学的检测方法。上世纪 50 年代用超速离心与电泳技术对脂蛋白(lipoprotein, Lp)进行分离与分类,研究各类脂蛋白的组成,提出了低密度脂蛋白(low density cholesterol, LDL)的升高与冠心病(congenital heart disease, CHD)有着密切的关系,初步发现 CHD 患者的高密度脂蛋白(high density cholesterol, HDL)偏低;70 年代掀起了对载脂蛋白(apolipoprotein, Apo)研究的高潮,迄今为止,明确存在于人血浆中的有 ApoA1、ApoA4、B-48、C1、C2、C3、D、E、F、G 及 Apoca,并发现了 LDL 受体,使脂蛋白、载脂蛋白结构、功能、代谢与病理的研究提高到新的水平。80 年代至今有大量研究深入到分子生物学水平,目前已弄清各种主要的载脂蛋白、LDL 受体及脂代谢酶的基因定位与基因结构,从蛋白分子与基因水平发现了不少载脂蛋白受体异常与心血管病有关。心血管病是当今世界上威胁人类最严重的疾病之一。发达国家约 40% 的死亡病例由心血管病所引起,在中国,心血管病也正在成为威胁人民健康的“杀手”。心血管病在出现明显临床症状前的数十年中可以没有显著的表现,而随着动脉粥样硬化的发展逐步表现出不稳定型心绞痛、心肌梗死等一系列严重的症状。早在 1970 年,美国提出了血脂异常与心血管病关系密切的设想。人们一直希望找到一些检测项目来预示心血管病发生的危险性。

2 血脂相关检测项目

血脂检测项目作为心血管病的预示指标,常用的是针对危险程度的临界水平(cutoff value),危险程度较轻的称为合适水平(desirable value)。目前大多数医院检测血脂的项目有血清外观或乳糜试验、TC、TG、LHL、LDL、ApoA、ApoB、ApoE 及 LP(a)等,另外与这些单项检测相比, TG/HDL-C、LDL-C/HDL-C、ApoA1/ApoB、HDL-C/TC 等相关指标的比值对 CHD 的诊断、临床评价更有临床使用价值^[1]。

2.1 TC、TG 的检测 (1)血清 TC 增高是引起冠状动脉疾病的主要原因,降低血清 TC 水平能够降低导致冠状动脉疾病发病的危险,从而最终减少冠状动脉疾病的发病率和致死率。1997 年中国中华心血管病杂志组织国内专家制订的中国“血

脂异常防治建议”中,将 TC 列为重要的检测项目,采用 TC $\leq$ 5.17 mmol/L 为合适水平,但提出中国人群中 $\geq$ 5.69 mmol/L 为高危水平^[2]。目前 TC 检测已有的较完整的标准化系统,建议将酶法检测作为实验室常规方法,目前中国对于胆固醇的检测要求为变异系数(CV) $\leq$ 3%、偏倚小于或等于 3%、总误差小于或等于 9%^[3]。(2)近来的相关研究的循征医学分析说明, TG 升高也是 CHD 的独立危险因素。TG 增高的因素有肥胖、不运动、吸烟、过量饮酒、高热饮食、某些疾病(糖尿病、肾病等)、某些药物。在临床中,血清 TG 增高常见于代谢综合征。TG 测定建议酶法(GPO-PAP)作为实验室的常规方法,目前中国对于 TG 的检测要求为变异系数(CV) $\leq$ 5%、偏倚小于或等于 5%、总误差小于或等于 15%^[3]。

2.2 脂蛋白 胆固醇是低水溶性的,在血浆内与 Apo 结合成脂蛋白复合物运输,大部分的胆固醇是在 LDL 中,其余在 HDL 和极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)中,极少量在乳糜微(chylomicron, CM)中。随着研究的深入和发展,发现不同的脂蛋白对冠状动脉疾病的发病危险性的预示能力不同,仅以血清 TC 作为冠状动脉疾病发病危险性的预示指标是不够的,而脂蛋白的预示价值可能更高。传统的 HDL 与 LDL 检测方法是测定它所含的 TC,但 TC 只是脂蛋白组成不变时才是可靠的,可是在病理情况下脂蛋白携带 TC 的含量有较大的波动且由于血浆 HDL 具有不均一性^[4]。

2.2.1 HDL HDL 分子体积最小,比重最大;其主要成分蛋白质(45%)、磷脂(25%)、TG(5%)、胆固醇(25%);HDL 是心血管的保护因子,HDL 颗粒中的 ApoA1 能激活胆固醇代谢中的关键酶,并进一步清除组织中的胆固醇,把它运到肝脏去处理,这样便减慢和阻止了动脉粥样硬化的发生和发展。相反亦然,若 ApoA1 缺乏,胆固醇代谢中酶活性降低,则加速动脉硬化和 CHD 的发生。另外 HDL 可抑制 LDL 与血管内皮细胞及平滑肌细胞受体的结合(竞争细胞表面脂蛋白受体),从而减少了 LDL 在细胞中的堆积。HDL 不同的分离方法可得到不同的亚类,HDL 是指密度为 1.063~1.021 的脂蛋白。HDL 含蛋白质 50%~60%,且主要是 ApoA1(60%~70%)和 ApoA2(10%~20%)构成,另外含少量 ApoA4、C1、C2、C3、D、E 及 J。HDL 含脂质约 5%~50%,主要是由磷脂(20%~30%),胆固醇及胆固醇酯(18%~20%)及少量 TG 构成。HDL 因载脂蛋白组成及脂质含量不同,其密度、颗粒大小、所带电荷及抗原性都不相同,由于 HDL 的极不均一性,可用不同的方法检测,而健康人主要含 HDL2 及 HDL3,只有当摄入高胆固醇膳食时,血中才出现 HDL4^[5]。

HDL 还能将末梢组织中游离胆固醇转运到肝脏再利用或处理,这一过程被认为是 HDL 对心脏的保护机制之一。大量

流行病学调查显示, HDL-C 与 CHD 发病有密切的、独立的负相关性; HDL-C 每下降 10 mg/dL, CHD 的危险性可增加 2%~3%。因此, 高 HDL-C 浓度被认为是心血管病的保护性因素。中国 1995 年推荐使用磷钨酸-镁沉淀法, 目前以均相法检测作为实验室的常规检测方法^[3]。中国对 HDL-C 的检测要求为 $CV \leq 4\%$ 、偏倚小于或等于 5%、总误差小于或等于 13%^[3]。

2.2.2 LDL 胆固醇 (LDL-C) LDL 主要由极 VLDL 代谢演变而成; 含内源性胆固醇 50%、三酰甘油 5%、蛋白质 20%、磷脂 25%; LDL 是导致动脉粥样硬化的元凶之一。LDL 是非均相的多分散组分, 其密度在 1.006~1.063 kg/L 之间, 主要结构蛋白为载脂蛋白 B 100 (ApoB 100)。LDL 颗粒含有胆固醇比例最高 (约为血清中 TC 的 70%)。ApoB 存在于 LDL 的表面, 细胞识别和摄取 LDL 主要通过识别 ApoB 实现。所以, ApoB 增多时, 即使 LDL 水平正常, 也可使 CHD 发病率增高。

多年的临床研究中都发现了 LDL-C 水平与冠状动脉疾病的密切关系。在冠状动脉疾病发病患者中也发现了 LDL-C 水平的上升。病理研究表明 LDL-C 对动脉粥样斑块的形成有着重要的作用, 都把 LDL-C 作为预示心血管病及降脂治疗的首选指标。

3 Apo

脂蛋白往往是多组分, 异质性的^[6]。很难确认究竟哪一种脂蛋白是真正致动脉粥样硬化、其在粥样硬化过程中的变化如何。流行病学无法给出一个明确的答案。而 Apo 作为脂蛋白中的蛋白成分, 既易于检测又不受饮食因素影响, 而且直接参与动脉粥样硬化过程, 所以其检测正日益受到重视。

3.1 ApoA 可分为 ApoA1、ApoA2、ApoA4。ApoA1 和 ApoA2 大部分分布在 HDL 中, 是 HDL 的主要 Apo。(1) ApoA1: ApoA1 是 ApoA 族最多的一种组分, 是 HDL 中的主要 Apo。经等电聚焦电泳证实人和动物的 ApoA1 都是不均一的, 有 10 种不同的亚组分, 至少有 6 种多态性。ApoA1 多态性依次称为 ApoA1 0、ApoA1-1、ApoA1-2、ApoA1+1、ApoA1+2、其中 ApoA1 0 含量最多。

ApoA1 主要存在于 HDL 中, 占 HDL3 载脂蛋白的 65%, 占 HD2 载脂蛋白的 62%。在 CM、VLDL 和 LDL 中也有少量存在。ApoA1 的生理功能有: (1) 组成脂蛋白并维持其结构的稳定与完整性。已经证实 ApoA1 是通过激活 LCAT, 再催化胆固醇酯化。(2) 其他, 含 ApoA1 脂蛋白可以和转铁蛋白形成大分子复合物以运输铁和铜离子。(3) ApoA2: ApoA2 是 HDL 中第 2 种含量多的 Apo, ApoA2 由肝脏和小肠合成。在 HDL2 占 Apo 的 15% 在 HDL3 中占 Apo 的 25%。CM 中达总 Apo 的 7%~10%, VLDL 中也少量存在。ApoA2 的生理功能是: (1) 维持 HDL 结构; (2) 激活肝脂酶, 用以水解 CM 和 VLDL 中的 TG 和 PL。(3) ApoA4: ApoA4 是最先从大鼠 DHL 和 CM 中发现的一种载脂蛋白, ApoA4 的生理功能目前尚不清楚, 据推测它在 HDL 逆向转运过程中起重要作用。ApoA4 由肝脏和小肠合成。

3.2 ApoB ApoB 是难溶于水的蛋白质。目前所知, ApoB 族可分为 2 个亚类, 即 ApoB48 和 ApoB100。ApoB 主要成份是 B100, 其次为 B48。ApoB 是 VLDL、IDL 和 LDL 的主要结构蛋白。近来还发现 ApoB 的 LDL 受体结合位点的突变会导致 ApoB100 配体缺失, 这是高胆固醇血症和 CHD 的早期特征。

血清 ApoB 浓度对于 CHD 的发病率及冠脉粥样硬化的严重性有着非常强的预示能力。各类脂蛋白中除 HDL 以外, 每一分子 LDL、VLDL、IDL 及 Lp(a) 颗粒中基本上都只含有 1 个分子 ApoB, 血清总 ApoB 水平与 CHD 的发生及发病严重性之间存在高度相关, 其预示能力要优于 LDL-C^[7]。在多个流行病学的调查中, 均采用 LDL-C 来进行危险度评估, 仅少部分应用 ApoB 进行危险评估, 其价值没有明显优于 LDL-C, 而与其他血脂指标的联合使用显示了 ApoB 较强的危险预示能力。有多项研究表明, ApoB 的人群分布水平在各个国家人群之间各不相同, 而对于危险分级的合适水平也不一致, 难以在临床实践中采用同一水平来判断, 目前 ApoB 测定方法相对较简单, 不一定要空腹血, 许多的临床实验正试图以 ApoB 作为 CHD 危险性的筛选指标或治疗监测指标^[8-9]。

3.3 ApoE ApoE 主要存在于 CM、VLDL、IDL 和部分 HDL 中, 健康人血浆 ApoE 浓度为 0.03~0.05 g/L, ApoE 的浓度与血浆 TG 含量呈正相关。

ApoE 表型调节体内血浆脂蛋白代谢的机制, 目前认为是由于 ApoE2 与脂蛋白受体结合的能力低下, 引起 CM 和 VLDL 残粒分解代谢延缓, 造成这些残粒在体内蓄积; 同时也因 LDL 向 LDL 转化减少, 造成血浆中 LDL 浓度增加和 LDL 浓度降低。这些改变使 CM 和 VLDL 残粒进入肝细胞内代谢减少, 肝细胞内游离胆固醇含量减少, 反馈调节性地引起肝细胞表面上的 LDL 受体数目增加, 因而加速 LDL 在体内的分解代谢, 使血浆 LDL 浓度进一步低下。如果没有其他可引起血脂升高的遗传和/或环境因素并存, ApoE2 的净效应则是使血浆 TG 水平升高, 而使血浆胆固醇水平降低。与此相反, ApoE4 与受体的结合能力则相对较强, 因而使 CM 和 VLDL 残粒代谢增速, 使 LDL 向 LDL 的转化也增多。其结果是引起血浆中 CM 残粒、VLDL 和 LDL 水平下降, 而 LDL 水平升高。由于正常情况下, 体内 CM 和 VLDL 残粒水平很低, 故 ApoE4 对这些脂蛋白残粒的影响难以被察觉。所以, ApoE4 的净效应是造成血浆胆固醇水平升高, 而对血浆 TG 水平的影响则不大。

ApoE 是 1 个多态性蛋白, 有 3 个常见的异构体, 即 E2、E3 和 E4。各种 Apo E 异构体的主要区别是氨基酸一级结构的不同, 人群中 TG 水平与 ApoE 表型间亦有较明确有关系, 即 E2/E2、E3/E2、E4/E3 和 E4/E2 者的血浆 TG 水平明显高于 E3/E3 者。同时还发现 E4/E4 者 HDL-C 浓度明显低于 E3/E3 者, 现知 ApoE 基因多态性与疾病的关系:

3.3.1 ApoE 基因多态性与 CHD 的关系 有实验结果表明, 不论男性或女性 ApoE 携带者患 CHD 的危险性均上升^[10]。E4 是早发性 CHD 发病的独立危险因素, E4 携带者比不带 E4 者患 CHD 的危险性显著增加^[11], 由于 ApoE 在人体脂类代谢中起关键性的作用, 不同的 ApoE 蛋白异构体和受体结合的能力不同。因此, 通过 ApoE 等位基因多态性的检测可以预测 CHD 的危险性。

3.3.2 ApoE 基因多态性与高脂血症的关系 胆固醇以 VLDL 形式通过 ApoE 的介导可以在体内重新分布, 血浆中游离的胆固醇转化为胆固醇酯需经卵磷脂胆固醇酯酰转移酶 (LCAT) 作用, LCAT 需要经 ApoA1、ApoD 作为辅助因子并经 ApoE 活化, ApoE 必要时可代替 ApoAI 的作用。ApoE 在参与脂质的转运、储存、利用及排泄中发挥重要作用, 作为

CM、VLDL、HDL 的重要组分有利于这些 Lp 的结构稳定与高脂血症密切相关。摄取的脂质在细胞内代谢和分布过程中, ApoE 对其有重要调节作用, 从而对细胞内脂质过氧化产生影响并清除, 表明由于 ApoE 含量太少, 导致富含 TG 的脂蛋白清除障碍。ApoE 与血脂的关系密切, CM、VLDL 清除是由于 ApoE 介导完成的, 当 ApoE 缺陷时导致高脂血症。

3.3.3 ApoE 基因多态性与脑梗死的关系 有研究结果认为, ApoE4 为脑梗死发病的遗传易感因子^[12]。一般研究认为 E2 为保护性因素, E2 基因携带者有较低的卒中发病率, 但也有研究表明其增加了患脑梗死的危险性。ApoE4 导致脑梗死的机理至今未明, 可能与脂质代谢紊乱有关。研究发现, ApoE 对血脂水平有一定的影响, 在健康人群中, E2 有降低 TG 和 LDL 的作用, 而 E4 有升高 TG 的作用; 在脑梗死患者中, E2 有升高 HDL 的作用, E4 有升高 TG 的作用^[12]。研究表明, E2 和 E4 对血脂代谢的调控有拮抗作用, E2 对人类预防脑梗死具有保护性作用, 而 E4 为脑梗死发病的危险因素^[13]。因此认为 ApoE 是通过调节血脂代谢来影响脑梗死发病的, 脑梗死是基因和环境因素复杂作用的结果。这对于进一步揭示脑梗死的发病机制, 有效预防和治疗脑梗死具有重要的意义。

3.3.4 ApoE 基因多态性阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的关系 在对 AD 的研究中发现 ApoE 与嗜神经病毒、支原体等病原体的感染有关, 在中枢神经系统中发现其抗原的表达与 ApoE4 的表达呈正相关, 表明 ApoE4 与感染关系密切。近年来, 大量的研究已经证实, AD 患者脑内 ApoE 可能参与老年斑 (senile plaques, SP) 和神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFT) 的形成^[14], ApoE 与存在于 AD 患者 SP 中的 β 淀粉样蛋白 (β) 广泛结合。研究表明 ApoE 基因型和散发性 AD 之间的高度相关, 其可能原因是 ApoE4 有与 β 异常结合的能力, 从而使其有效的清除, 导致 β 异常积聚, 提示 ApoE4 可能对 SP 的形成有促进作用而 E2 具有保护作用或至少可以延迟痴呆的发生。研究认为 E4 等位基因是 AD 危险因素, 是散发性老年痴呆最强的危险性因素。其次, ApoE 基因分型诊断可以预测将来的患病风险, 如 ApoE 基因分型为 E2/E2 型, 则患 AD 的可能性不大。

3.3.5 ApoE 基因多态性与慢性乙型肝炎的关系 ApoE 是由肝脏合成、分泌, 并在肝脏中分解代谢的。血浆中约有 2/3~3/4 的 ApoE 由肝脏合成, 肝实质细胞是其合成的主要场所, 合成后的 ApoE 分泌到细胞外并掺入 VLDL、CM 等富含 TG 的 Lp 表面, 介导这些 Lp 的运输与代谢。Schiefermeier 等^[15] 研究发现, 在急性肝炎、慢性肝炎、肝纤维化、肝癌及脂肪肝等不同肝病发展的不同阶段, ApoE 浓度发生明显变化, 且 ApoE 的基因多态性与多种有肝脏病变疾病的发病有关。在乙型肝炎病毒感染时, 细胞因子组成一个复杂网络, 调节体内各种炎症反应, 细胞因子的单核苷酸多态性成为目前研究热点^[16]。因此有关 ApoE 的基因多态性与细胞因子的关系如何影响乙型肝炎病毒感染谱的问题有待深入研究。

另外, ApoE 与视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 的关系散见于临床报道中。相信在不远的将来会有更多关于 ApoE 基因与眼病的研究成果呈现在眼科学者面前, 为眼病的发病机制及治疗提供依据。

4 其他血脂异常检测项目

4.1 Lp(a) Lp(a) 是由 1 个 LDL 分子结合 Apo(a) 组成的二

聚体, 两者通过二硫键结合。Lp(a) 是 1 个独立于其他脂类参数的 CHD 危险因素, 其浓度水平的上升预示着心血管病的危险。Lp(a) 是一种高度致动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 的血浆脂蛋白, Lp(a) 也是以 ApoB 为主要 Apo, 但有关 Lp(a) 的分解代谢途径争议较多, 它的特殊结构与 AS 发生机制及其与血凝的关系是当前医学感兴趣的研究课题。人血清中 Lp(a) 水平决定于遗传, 不少的临床研究指出高水平 Lp(a) 是 CHD 与脑血管病的独立危险因素, 目前将 Lp(a)-C $\geq$ 0.259 mmol/L (10 mg/dL) 设定为 CHD 的独立危险因素, Lp(a) 检测标准化取得了重要进展, 但还未能完全应用于临床常规检测。

4.2 氧化 LDL (Ox-LDL) 是一种高度致 AS 的脂蛋白, 泡沫细胞形成是 AS 和发展的早期变化。Ox-LDL 在 AS 形成早期起到类似于炎症介质的作用, 据文献报道, Ox-LDL 能促进单核细胞向血管内皮下聚集, 抑制巨噬细胞胆固醇外流, 抑制与 Ox-LDL 代谢有关的酶的活性, 这一系列作用最终都导致了泡沫细胞形成。此外, Ox-LDL 的组成成分 7-酮基胆固醇和溶血卵磷脂在 AS 形成中也具有重要作用。

4.3 血浆胆固醇转移蛋白 (CETP) 是脂代谢中重要的转运蛋白之一, 它主要介导胆固醇的逆向转动过程, 即在 HDL 颗粒与其他脂蛋白或细胞之间不断地进行脂质成分交换的同时增加胆固醇从组织细胞中流运转运到肝脏的过程, 近年认为 CETP 可能与 AS 的发生、发展有关。

5 脂蛋白测定在心脑血管疾病防治中的临床应用

综上所述, 目前用于检测的方法很多, 但就常规检测项目能用于预测心脑血管病风险度的有 ApoA1、ApoB 与 Lp(a) 等项, 若 LDL 水平处于危险边缘 (3.42~4.1 mmol/L) 或高水平而需药物治疗时; 高 TG 血症、高 ApoB 在用降脂药时 (如血脂降低而 ApoB 不降, 仍有致病危险); LDL 或胆固醇很低的人则选用 ApoB 的测定。疑有 CHD 或明确的 CHD 患者 LDL 正常而 HDL 降低者; 高 TG 血症而无 LDL 升高者; 测出 HDL 降低或疑有遗传性低 HDL 者选用 ApoA1 的测定。LDL 与 HDL 正常的 CHD 患者, 疑有 CHD 或 CHD 家族史者选用 Lp(a) 的检测。

另外, 越来越多的无创性检查手段替代了直接检测方法, 如用颈动脉高频多普勒超声检查冠状动脉粥样硬化患者能定量地测量 IMT 和管腔内径^[17], 由此可见 B 超检测颈动脉硬化病加之结合血压、血脂等的检查, 对于脑血管病的预防、早期诊断、指导治疗以及观察疗效有一定的临床价值。早在 1958 年美国疾病控制与预防中心就提出胆固醇和 TG 测定的标准化, 其目的是提高医生、患者和社会对高脂血症的危害有一个重要的认识, 中国全国性脂类标准化工作已开展, “血脂测定标准化研究” 小组成立, 并指出了基本任务, 要求建立完善的血脂分析系统, 建立参考方法及参考材料的研制与应用, 制定血脂分析技术指标。血脂标准化就是要做到测定结果准确, 且使实验室之间的测定值有可比性, 使常规测定的准确性更可靠, 更有检测意义。

参考文献

- [1] 黄泽智, 肖育萍, 何跃华. 探讨血脂、脂蛋白与载脂蛋白水平变化及其相关指标的比值对冠心病 (CHD) 的临床诊断价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(9): 842-843.
 - [2] 方圻, 王钟林, 诸骏仁, 等. 血脂异常防治建议 [J]. 中华心血管病杂志, 1997, 25(4): 169-175.
- (下转第 603 页)

成千上万种单克隆抗体,因此分析型高密度蛋白微阵列芯片的发展受到一定限制。只有随着单克隆抗体技术的突破,这一问题才能从根本上得到解决。

高密度蛋白微阵列芯片技术凭借其独特的优势和强大的适应性正受到越来越多医学相关工作者的青睐,并在研究实践中逐步展示出其特有的魅力,其在医学及生物学领域中具有广泛的应用前景。

参考文献

- [1] Zhu H, Bilgin M, Bangham R, et al. Global analysis of protein activities using proteome chips[J]. Science, 2001, 293(5537): 2101-2105.
- [2] Braun P, Hu Y, Shen B, et al. Proteome-scale purification of human proteins from bacteria[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(5): 2654-2659.
- [3] Avseenko NV, Morozova TY, Ataullakhanov FI, et al. Immunoassay with multicomponent protein microarrays fabricated by electrospray deposition[J]. Anal Chem, 2002, 74(5): 927-933.
- [4] Guschin D, Yershov G, Zaslavsky A, et al. Manual manufacturing of oligonucleotide, DNA, and protein microchips[J]. Anal Biochem, 1997, 250(2): 203-211.
- [5] Afanassiev V, Hanemann V, Wölk S. Preparation of DNA and protein micro arrays on glass slides coated with an agarose film [J]. Nucleic Acids Res, 2000, 28(12): 66.
- [6] Zhao J, Patwa TH, Qiu W, et al. Glycoprotein microarrays with multi-lectin detection; unique lectin binding patterns as a tool for classifying normal, chronic pancreatitis and pancreatic cancer sera [J]. J Proteome Res, 2007, 6(5): 1864-1874.
- [7] Tao SC, Li Y, Zhou J, Qian J, et al. Lectin microarrays identify cell-specific and functionally significant cell surface glycan mark-

- ers[J]. Glycobiology, 2008, 18(10): 761-769.
- [8] Hudson ME, Pozdnyakova I, Haines K, et al. Identification of differentially expressed proteins in ovarian cancer using high-density protein microarrays[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 104(44): 17494-17499.
- [9] Gunawardana CG, Memari N, Diamandis EP. Identifying novel autoantibody signatures in ovarian cancer using high-density protein microarrays[J]. Clin Biochem, 2009, 42(4-5): 426-429.
- [10] Joos TO, Schrenk M, Höpfel P. A microarray enzyme-linked immunosorbent assay for autoimmune diagnostics[J]. Electrophoresis, 2000, 21(13): 2641-2650.
- [11] Robinson WH, DiGennaro C, Hueber W, et al. Autoantigen microarrays for multiplex characterization of autoantibody responses [J]. Nat Med, 2002, 8(3): 295-301.
- [12] McBride JD, Gabriel FG, Fordham J, et al. Screening autoantibody profiles in systemic rheumatic disease with a diagnostic protein microarray that uses a filtration-assisted nanodot array lumino-metric immunoassay (NALIA) [J]. Clin Chem, 2008, 54(5): 883-890.
- [13] Hiller R, Laffer S, Harwanegg C, et al. Microarrayed allergen molecules: diagnostic gatekeepers for allergy treatment [J]. FASEB J, 2002, 16(3): 414-416.
- [14] Roche S, Dauvilliers Y, Tiers L, et al. Autoantibody profiling on high-density protein microarrays for biomarker discovery in the cerebrospinal fluid[J]. J Immunol Methods, 2008, 338(1-2): 75-78.
- [15] Zhu H, Klemic JF, Chang S, et al. Analysis of yeast protein kinases using protein chips[J]. Nat Genet, 2000, 26(3): 283-928.

(收稿日期: 2010-10-03)

(上接第 594 页)

- [3] 鄢盛恺. 关于临床血脂测定的建议[J]. 中华检验医学杂志, 2003, 26(2): 182-184.
- [4] 许敏, 刘秉文. 人血浆高密度脂蛋白的不均一性[J]. 国外医学临床生物化学与检验分册, 1999, 20(1): 1-5.
- [5] Li ZL, McNamara JR, Ordovas JM, et al. The research development of blood lipid and plasma lipoprotein in coronary heart disease[J]. J Lipid Res, 1994, 35(6): 169-171
- [6] 潘柏申, 吴炯, 赵瀛. 临床常用血脂检验项目在心血管病中的应用进展[J]. 检验医学, 2006, 21(4): 25-28.
- [7] Miremadi S, Sniderman A, Frohlich J. Can measurement of serum apolipoprotein B replace the lipid profile monitoring of patients with lipoprotein disorders[J]. Clin Chem, 2002, 48(2): 484-488.
- [8] Sniderman AD. Apolipoprotein B versus non-highdensity lipoprotein cholesterol and the winner is...[J]. Circulation, 2005, 112(4): 3366-3367.
- [9] Denke MA. Cholesterol guidelines and apo B[J]. Circulation, 2005, 112(4): 3368-3370.
- [10] 马文珠. ApoE 多态性与冠心病关系分析[J]. 中国心血管杂志, 2003(1): 24-26.
- [11] Song Y, Stampfer MJ, Liu S, et al. Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease [J]. Ann Intern

- Med, 2004, 141(2): 137-147.
- [12] 王景华, 宁宪嘉, 卢红艳, 等. 脑梗死患者载脂蛋白 E 基因多态性特点研究[J]. 中国综合临床, 2006, 22(2): 118-120.
- [13] 沈丽华, 柯开富, 李作汉, 等. 载脂蛋白 E 基因多态性与脑梗死的相关性分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2003, 20(10): 445-447.
- [14] Refolo LM, Fillit HM. Apolipoprotein E4 as a target for developing new therapeutics for alzheimer's disease[J]. J Mol Neurosci, 2004, 23(3): 151-155.
- [15] Schiefermeier M, Kollegger H, Made C, et al. The impact of apolipoprotein E genotypes on ages at onset of symptoms and phenotypic expression in Wilson's disease[J]. Brain, 2002, 123(1): 585-590.
- [16] Tziakas DN, Chalikias GK, Antonoglou CO, et al. Apolipoprotein E genotype and circulating interleukin-10 levels in patients with stable and unstable coronary artery disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(12): 2471-2481.
- [17] Verhave JC, Fesler P, Cailar G. Elevated pulse pressure is associated with low renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension[J]. Hypertension, 2005, 45(6): 5842-5861.

(收稿日期: 2010-10-08)