

- tions in relation to the extent of resection[J]. Int J Colorectal Dis, 2009, 24(6):687-697.
- [4] Claas FH, Roelen DL, van Rood JJ, et al. Modulation of the allo-immune response by blood transfusions[J]. Transfus Clin Biol, 2001, 8(3):315-317.
- [5] 苏智雄, 黎乐群, 肖开银. 围手术期输血对原发性肝癌患者免疫抑制酸性蛋白的影响[J]. 中国输血杂志, 2006, 19(3):209-210.
- [6] Sillman CC. The epidemiology and clinical manifestations of TRALL[J]. Transfus Altern Transfus Med, 2004, 6 Suppl:46-47.
- [7] Garcia Suarez J, Krsnik I, Reyes E, et al. Elderly haematological patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia have similar rate of infection and outcome to younger adults; a prospective study of risk-adapted therapy[J]. Br J Haematol, 2003, 120(2):209-216.
- [8] 王志永, 姜尔烈, 张平, 等. 异基因造血干细胞移植后侵袭性真菌感染及其危险因素分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2008, 16(3):618-622.
- [9] Makino Y, Yamanoi A, Kimoto T, et al. The influence of perioperative blood transfusion on intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma[J]. Am J Gastroenterol, 2000, 95(5):1294-1300.
- [10] Kim WW, Lee KW, Choi SH, et al. Risk factors of morbidity and mortality following surgical resection for hepatocellular carcinoma[J]. Korean J Hepatology, 2004, 10(1):51-61.
- [11] Tachibana M, Tabara H, Kotoh T, et al. Prognostic significance of perioperative blood transfusions in resectable thoracic esophageal cancer[J]. Am J Gastroenterol, 1999, 94(3):757-765.
- [12] Bosch T, Wendler T. Extracorporeal plasma treatment in primary and recurrent foetal segmental glomerular sclerosis: a review[J]. Ther Apher, 2001, 5(3):145-165.
- [13] Muscari F, Suc B, Vigouroux D, et al. Blood salvage autotransfusion during transplantation for hepatocarcinoma: does it increase the risk of neoplastic recurrence? [J]. Transpl Int, 2005, 18(11):1236-1239.
- [14] Catling S, Williams S, Freitas O, et al. Use of a leucocyte filter to remove tumour cells from intraoperative cell salvage blood[J]. Anaesthesia, 2008, 63(12):1332-1338.
- [15] Valbonesi M, Bruni R, Lercari G, et al. Autoapheresis and intraoperative blood salvage in oncologic surgery[J]. Transfusion Science, 1999, 21(2):129-139.
- [16] Paterlini-Brechot P, Benali NL. Circulating tumor cells (CTC) detection: clinical impact and future directions[J]. Cancer Lett, 2007, 253(2):180-204.
- [17] Berezovskaya O, Schimmer AD, Glinskii AB, et al. Increased expression of apoptosis inhibitor protein XIAP contributes to anoikis resistance of circulating human prostate cancer metastasis precursor cell[J]. Cancer Res, 2005, 65(6):2378-2386.
- [18] Luzzi KL, MacDonald IC, Schmidt EE, et al. Multistep nature of metastatic inefficiency: dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases[J]. Am J Pathol, 1998, 153(3):865-873.
- [19] Hansen E, Bechmann V, Altmeyden J. Intraoperative blood salvage in cancer surgery: safe and effective? [J]. Transfus Apher Sci, 2002, 27(2):153-157.
- [20] Barakat O, Cooper JR, Riggs SA, et al. Complex liver resection for a large intrahepatic cholangiocarcinoma in a Jehovah's witness: a strategy to avoid transfusion[J]. J Surg Oncol, 2007, 96(3):249-253.
- [21] 李健, 庞跃林, 蒋德席, 等. 肝移植围手术期出血及其相关血液制品的应用[J]. 中国输血杂志, 2008, 21(5):403-405.

(收稿日期: 2011-01-01)

• 综 述 •

## 炎症标记物与糖尿病大血管病变的研究进展

润袁敏 综述, 赵建忠 审校

(湖北省襄阳市中心医院检验医学部 441021)

**关键词:** 生物学标记; 糖尿病; 研究

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.09.027

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2011)09-0979-03

糖尿病(DM)是一种以血糖升高为基本特征的代谢紊乱性疾病,是心血管疾病或冠心病的“等危症”。糖尿病大血管病变是DM常见的并发症之一,是糖尿病致残和致死的主要原因,约占糖尿病患者死亡原因的60%~70%<sup>[1-2]</sup>。

越来越多的证据表明,炎症过程在糖尿病及其血管病变中起着重要的作用,这些炎症标记物包括白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、选择素、黏附因子和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。现就CRP、HP、IL与糖尿病及其大血管并发症的关系及研究进展综述如下。

### 1 炎症与糖尿病大血管病变

随着对糖尿病发病机制和病理生理的深入研究,越来越多的证据提示,糖尿病及其常见并发症的发生可能与炎症反应密切相关。事实上,糖尿病与动脉粥样硬化性心血管疾病存在着许多共同的发病基础,此为“共同土壤”学说<sup>[3]</sup>。这些发病的危险因素,诸如高尿酸血症、血脂异常等,与空腹胰岛素浓度、中心性肥胖紧密相关,并且与糖尿病或非糖尿病患者血液中炎症

标志物浓度的增高有关。已知炎症性反应是动脉粥样硬化(Atherosclerotic, AS)形成的重要因素之一。因此,有学者推测,炎症标志物如CRP、IL等可能在糖尿病发病机制中扮演重要角色。

### 2 CRP与糖尿病及其大血管病变

CRP结构和生物特性:CRP是第一个被发现的机体急性期反应蛋白,普遍认为是一种非常敏感的炎症和组织损伤标志物<sup>[4]</sup>。研究表明,CRP合成尚可在其他的局部组织及部位,如动脉粥样斑块中的部分细胞。其他的细胞因子如IL-1、TNF-α等亦可刺激CRP表达。CRP的生物学特性主要表现为可激活补体的经典途径、消耗补体、释放炎症介质、促进细胞间黏附和吞噬细胞反应、溶解靶细胞;作用于单核细胞和淋巴细胞膜表面受体,导致淋巴细胞活化增生,并促进抑制性T淋巴细胞增生;抑制血小板的聚集和释放反应,妨碍血小板引起血管收缩。王凌旭和范泽旭<sup>[5]</sup>通过临床试验得出结论,2型糖尿病组、糖尿病血管并发症组CRP水平明显高于正常血糖对照组( $P<0.01$ ),且糖尿病血管并发症组CRP高于糖尿病组,两者

比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示 CRP 水平不但与糖尿病有密切关系,而且与其发生血管并发症的进程有一定关联性。

糖尿病大血管并发症主要是指 AS。近年来的研究显示,CRP 与 AS 的发生、发展及预后密切相关,血清 CRP 水平增高是冠心病(Coronary heart disease, CHD)发生的独立危险因素。临床观察结果提示,CRP 浓度逐渐升高预示 2 型糖尿病患者发生血管并发症的可能性增加<sup>[6]</sup>,并归纳其增高的机制可能与下列因素有关:(1)胰岛素抵抗;(2)炎症;(3)慢性高血糖导致内皮细胞功能障碍<sup>[7-8]</sup>。

有关 CRP 与 AS 相关的组织学证据最初由研究者从尸检患者的主动脉粥样病变中发现 CRP 的沉积。其后 Torzewski 等<sup>[9]</sup>研究发现,人类早期冠状动脉粥样斑块中也有大量 CRP 沉积,以新生内膜近中膜处最为明显,且泡沫细胞中也有 CRP 染色阳性。同时为可见大量的补体终末反应蛋白 C5b-9 的沉积。据此认为 CRP 介导的补体激活在人类早期 AS 中具有重要作用。前瞻性医师健康研究提示,高水平的 CRP 使卒中危险性增加 2 倍,心肌梗死的危险性增加 3 倍,周围血管疾病的危险性增加 4 倍,而且血清 CRP 检测增加了血 TC 和 HDL-C 预测心脏事件危险性的价值,并独立于肥胖、高血脂、吸烟等其他危险因素,是较敏感的心血管预测因子。CRP 在糖尿病大血管并发症中增高可能有 3 种机制。(1)炎症:目前认为内皮功能障碍导致 AS,长期慢性的炎症刺激平滑肌细胞移动和增生,形成局部损伤,增加白细胞或血小板对内皮细胞的黏附性和通透性,促进血凝并诱导产生血管活性因子、细胞因子及生长因子,从而使肝脏合成 CRP 增加。(2)高血糖:长期高血糖导致内皮功能障碍,引起血管内皮细胞损伤,损伤的内皮细胞分泌血小板衍生生长因子增加,刺激中膜平滑肌细胞分泌 IL-1 和 TNF- $\alpha$ ,并活化单核细胞分泌的胰岛素样生长因子,进而引起血管平滑肌细胞、纤维母细胞、内皮细胞和肾小球系膜的增生;CRP 增加反映了内皮功能障碍。(3)胰岛素抵抗(IR):IR 时,TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 分泌增加,可使平滑肌细胞增生和内皮细胞通透性增加,受损内皮细胞分泌血小板衍生生长因子,进而刺激平滑肌细胞分泌 IL-1 和 TNF- $\alpha$ ,其作用于肝脏使 CRP 分泌增加;CRP 的增加反映体内可能存在 IR。另有专家认为糖尿病是代谢综合征的特殊形式,而代谢综合征是否与 CRP 增高有关,有待进一步深入研究和探讨。

### 3 Hp 与糖尿病及其大血管病变

触珠蛋白(haptoglobin, Hp)又称结合珠蛋白,是一种血清球蛋白组分中的一种酸性糖蛋白,广泛存在于人类及许多哺乳类动物的血清及其他体液中,HP 的分子结构由两条重链( $\beta$ 链)和两条轻链( $\alpha$ 链)组成四聚体。Hp 有 3 种表现型,分别称之为 Hp1-1、Hp2-2 和 Hp2-1,通常所称的 Hp 并非专指一种分子,而是泛指具有相同生物活性和类似分子结构的一组蛋白质。

Hp 主要在肝脏中合成和降解,IL-6 是 Hp 合成的一种主要刺激因子,体外实验也证实<sup>[10]</sup>,IL-6 能促进人肝细胞瘤细胞株 HepG<sub>2</sub> 和 Huh-7 合成 Hp。作为急性期蛋白,其血清含量在肿瘤、炎症、创伤、感染、心肌梗死等病理状态时常有显著升高,并与严重程度和预后有关。

Burbea 等<sup>[11]</sup>研究了糖尿病患者的 Hp 表型与血管并发症的关系,研究结果表明 HpH 可能对抗糖尿病两个重要血管并发症(糖尿病肾病和冠状血管成形术后再狭窄)的发生从而为机体提供保护作用,Hp 表型是糖尿病冠状动脉病变的一个独立的危险因素。

### 4 IL 与糖尿病及大血管病变

白介素不但介导白细胞间的相互作用,还参与了其他细胞的调节,并相互影响、相互制约,由此构成了一个开放的、复杂的细胞因子调节网络,细胞因子作为免疫系统重要的调节因子,与糖尿病的发生、发展关系日益引起重视。

**4.1 IL-6** IL-6 主要源于活化的单核或巨噬细胞,是一种多基因多效应的细胞因子,对平滑肌具有促有丝分裂的作用,刺激血管活性物质的释放,诱导肝细胞产生急性期反应蛋白,包括 CRP、纤维蛋白原等,具有介导炎症和应激反应的作用。

有报道显示,动脉粥样硬化患者普遍存在循环中 IL-6 水平的增高的现象,已证明 IL-6 在 AS 斑块中大量存在,特别是在巨噬细胞浸润区<sup>[12]</sup>。糖尿病患者血浆 IL-6 和 D-二聚体显著高于无糖尿病的对照组。当糖尿病患者口服磺脲类药物或注射胰岛素严格控制血糖后,血浆 IL-6 浓度较治疗前显著降低。IL-6 的变化与血凝状态标志物血浆 D-二聚体和纤维蛋白原呈正相关<sup>[13]</sup>。应用血管紧张素 II 受体阻滞剂预防 IL-6 的升高能预防微血管病和保持心脏舒张功能。合并肾病的糖尿病患者 IL-6 浓度高,IL-6 在糖尿病患者合并微量清蛋白尿或临床蛋白尿时增加显著。Yu 等<sup>[14]</sup>对 30 例伴周围血管病变的糖尿病患者和 60 例没有周围血管病变的糖尿病患者的对比研究中发现,合并外周血管病变的 2 型糖尿病患者病程长,IL-6 水平高。

糖尿病患者 CRP 和 IL-6 升高的可能机制为:(1)胰岛素抵抗,胰岛素可阻断肝细胞合成 CRP,糖尿病时由于胰岛素抵抗或胰岛素敏感性降低导致胰岛素的生理活性降低,导致 CRP 的合成增加。此外胰岛素抵抗时 IL-6 表达和合成增加,诱导肝脏合成 CRP 增加。(2)胰岛素分泌减少,高血糖症可促进胰岛细胞分泌 IL-6,后者促进肝细胞产生大量 CRP<sup>[15]</sup>。(3)体内激素改变在 CRP 产生中可能起重要的作用,在类固醇激素和胰岛素存在情况下,胰高血糖素是急性时相蛋白产生的强力刺激因素。

**4.2 IL-8** IL-8 是一种相对分子质量为  $8.5 \times 10^3$  的蛋白分子,是一种化学趋化因子,主要来源是单核细胞、组织巨噬细胞和血管内皮细胞,受炎症刺激后释放。其能活化中性粒细胞,促使中性粒细胞激活和迁移,引起损伤局部的多核白细胞聚集和激活释放炎性介质。

体外实验表明,IL-8 对中性粒细胞有强力趋化和活化作用,包括诱导细胞形态的变化、脱颗粒、溶酶体酶释放、诱发呼吸爆发、超氧化物和过氧化氢的产生;同时促进中性粒细胞浸润及黏附分子的表达。

### 5 结 语

综上所述,慢性炎症在糖尿病的发生发展中占有重要地位,炎性反应是 AS 形成的重要因素之一,血清炎症标记物的水平与糖尿病及其大血管并发症的发生、发展及预后密切相关,可强烈预测糖尿病并发大血管病变的风险。国内目前尚缺乏大规模的临床试验的证实。重视炎症标记物的研究,可为糖尿病患者预测大血管并发症的危险度提供一条新的途径。

### 参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病分会糖尿病慢性并发症调查组. 全国住院糖尿病患者慢性并发症及其相关危险因素 10 年回顾性调查分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2003, 11(4): 232-238.
- [2] 纪立农. 对 2 型糖尿病新的大型临床试验结果的解读和分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2008, 16(11): 642-647.
- [3] Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease: the "common soil" hypothesis[J]. Diabetes, 1995, 44(4): 369-374.

[4] Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein[J]. Adv Immunol, 1983, 34: 141-212.

[5] 王凌旭, 范泽旭. C 反应蛋白与 2 型糖尿病血管并发症的临床关系[J]. 检验医学与临床, 2007, 4(3): 213.

[6] 华一民. CRP 与糖尿病心血管并发症的关系[J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7(2): 243.

[7] 祁素霞, 潘时中. PAI-1、CRP 与胰岛素抵抗及 2 型糖尿病的关系[J]. 医学综述, 2007, 13(3): 212-214.

[8] 龙敏, 严钟德. C-反应蛋白和糖尿病[J]. 国外医学内分泌学分册, 2002, 22(2): 75-77.

[9] Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1998, 18(9): 1386-1392.

[10] Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-kleiner D, et al. Expression of angiotensin II and interleukin-6 in human coronary atherosclerotic plaques potential implications for inflammation and plaque in-

stability[J]. Circulation, 2000, 101(12): 1372-1378.

[11] Burbea Z, Nakhoul F, Zoabi R, et al. Haptoglobin phenotype as a predictive factor of mortality in diabetic haemodialysis patients[J]. Ann Clin Biochem, 2004, 41(Pt 6): 469-473.

[12] Levy AP, Hochberg I, Jablonski K, et al. Haptoglobin phenotype is an independent risk factor for cardiovascular disease in individuals with diabetes: The Strong Heart Study[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40(11): 1984-1990.

[13] Aso Y, Okumura K, Yoshida N, et al. Plasma interleukin-6 is associated with coagulation in poorly controlled patients with type 2 diabetes[J]. Diabet Med, 2003, 20(11): 930-934.

[14] Yu HI, Sheu WH, Song YM, et al. C-reactive protein and risk factors for peripheral vascular disease in subjects with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabet Med, 2004, 21(4): 336-341.

[15] Taniguchi A, Nagasaka JE, Fukushima M, et al. C-reactive protein and insulin resistance in non-obese Japanese type 2 diabetic patients[J]. Metabolism, 2002, 51(12): 1578-1581.

(收稿日期: 2010-12-19)

• 综 述 •

## 临床酶学标准化的研究

李 恒 综述, 吕 磊 审校

(四川迈克生物科技股份有限公司参考系统部, 成都 611731)

**关键词:** 生物统计学; 参考方法; 参考物质; 互通性

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.09.028

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2011)09-0981-03

临床实验室的首要目的是通过厂商试剂获取有利于疾病诊断、治疗和监控的信息, 而检测结果应该在时间和空间上具有可比性。自 20 世纪 50 年代以来, 酶学测量逐步应用于临床检验和诊断领域, 从手工检测到全自动检测系统, 从原理单一化到方法多样化, 临床酶学已历经 50 多年的发展历程。对于同一分析物, 各厂商试剂的测量原理和条件有所不同, 尽管 1998 年 Lorentz 代表国际临床化学和实验室医学联盟 (IFCC) 发表淀粉酶测量程序, 但目前市场上用于淀粉酶检测试剂的底物就有 20 多种, 而不同试剂检测结果存在巨大差异<sup>[1]</sup>。2002 年欧盟委员会联合研究中心标准物质与测量研究院 (the institute for reference materials and measurements, IRMM) 发起国际测量评估计划 (international measurement evaluation program, IMEP), 全球 950 家实验室检测数据显示  $\gamma$ -谷氨酸转移酶 (GGT) 样本 ( $34.7 \pm 0.93$ ) U/L 的室内偏差为  $-60\% \sim 30\%$ , 室内变异较大, 而临床实验室却使用同一参考范围, 这引发了检测结果准确性与可比性的讨论<sup>[2]</sup>。临床实验室尝试采用 Multiple of URL (upper limit of reference values by lab) 表示样本室内变异以减小差异, 结果适得其反。临床酶学检测的标准化成为急需解决的问题。

1998 年欧盟发布 EU 98/79/EC-IVD Directive, 对体外诊断产品提出有关溯源的法规要求: 厂商必须确保其校准品和 (或) 质控物的值溯源到更高级别的公认参考测量程序和 (或) 参考物质<sup>[3]</sup>。2003 年, 国际标准化组织发布 ISO17511 和 ISO18153 文件, 文件指出溯源到国际公认参考方法或参考物质是确保临床实验室检测结果准确性和可比性的关键要素<sup>[4-5]</sup>。从法规要求、客户服务和产品品质提升等战略角度考虑, 体外诊断厂商必需严格遵守法规, 切实贯彻标准, 保证产品具有溯源性。

临床酶学标准化的首要目标是在不同的临床实验室通过不同厂商的试剂和仪器获得具有可比性的结果。IFCC 推荐了重要的临床酶学项目的参考系统。本文对参考系统的某些概念和临床酶学的标准化现状作一综述。

### 1 参考系统

20 世纪 80 年代, Bergmeyer 大会提出了标准化和溯源模型, 并建立了以计量学溯源和测量程序等级制为基础的参考测量系统。参考系统的关键要素是参考测量程序和参考物质, 利用参考方法对参考物质进行赋值和认证, 诊断厂商采用参考方法和 (或) 有证参考物质通过其选定测量程序为其校准品赋值, 临床实验室使用校准品校准检测系统并检测样本。通过这样的途径, 样本测量值即溯源到参考方法和 (或) 参考物质, 实现标准化。而完整的参考系统应包括定义被测量、参考物质、参考方法、参考实验室 (网络)、参考范围以及溯源图所包括的三级机构和各级测量程序<sup>[6-11]</sup>。

ISO18153 和 ISO17511 文件对临床酶学的溯源作了详细阐述和规定, 但必须注意如下两点: (1) 检测试剂应具有良好的分析特异性和精密性; (2) 用作量值传递的参考物质必须具有互通性。

2007 年 Infusio 等<sup>[12]</sup> 和 2009 年 Panteghini<sup>[13]</sup> 提出了更加简捷、有效的酶学参考测量系统和溯源途径 IFCC 参考测量程序认证参考物质, 有认证参考物质用于验证参考方法有效性, 如果参考物质与人血清样本不具有互通性, 则不能直接校准厂家选定测量程序进行量值传递, 而必须通过系列人血清样本进行传递。

### 2 互通性

互通性是酶参考物质在测量中反应变化的性质与血清酶性质一致的能力。若采用一级参考物质直接赋值到校准品时,