

[18] Marklein G, Josten M, Klanke U, et al. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for fast and reliable identification of clinical yeast isolates[J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(9):2912-2917.

[19] Hettick JM, Green BJ, Buskirk AD, et al. Discrimination of Aspergillus isolates at the species and strain level by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry fingerprinting[J]. Anal Biochem, 2008, 380(2):276-281.

[20] Hettick JM, Green BJ, Buskirk AD, et al. Discrimination of Penicillium isolates by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry fingerprinting[J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2008, 22(16):2555-2560.

[21] Marinach-Patrice C, Lethuillier A, Marly A, et al. Use of mass spectrometry to identify clinical Fusarium isolates[J]. Clin Microbiol Infect, 2009, 15(7):634-642.

[22] Erhard M, Hippler UC, Burmester A, et al. Identification of dermatophyte species causing onychomycosis and tinea pedis by MALDI-TOF mass spectrometry[J]. Exp Dermatol, 2008, 17(4):356-361.

[23] La Scola B, Raoult D. Direct identification of bacteria in positive blood culture bottles by matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry[J]. PLoS One, 2009, 4(11):e8041.

[24] Prod'homme G, Bizzini A, Durussel C, et al. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for direct bacterial identification from positive blood culture pellets[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(4):1481-1483.

[25] Stevenson LG, Drake SK, Murray PR. Rapid identification of bacteria in positive blood culture broths by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(2):444-447.

[26] Ferroni A, Suarez S, Beretti JL, et al. Real-time identification of bacteria and Candida species in positive blood culture broths by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(5):1542-1548.

[27] Marinach-Patrice C, Fekkar A, Atanasova R, et al. Rapid species diagnosis for invasive candidiasis using mass spectrometry[J]. PLoS One, 2010, 5(1):e8862.

[28] Yan Y, He Y, Maier T, et al. Improved identification of yeast species directly from positive blood culture media by combining sepi-

typer specimen processing and microflex analysis with the matrix-assisted laser desorption ionization biotyper system[J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(7):2528-2532.

[29] Ferreira L, Sanchez-Juanes F, Gonzalez-Avila M, et al. Direct identification of urinary tract pathogens from urine samples by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(6):2110-2115.

[30] Colquhoun DR, Schwab KJ, Cole RN, et al. Detection of norovirus capsid protein in authentic standards and in stool extracts by matrix-assisted laser desorption ionization and nanospray mass spectrometry[J]. Appl Environ Microbiol, 2006, 72(4):2749-2755.

[31] Ilina EN, Malakhova MV, Generozov EV, et al. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight (mass spectrometry) for hepatitis C virus genotyping[J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(6):2810-2815.

[32] Lopaticki S, Morrow CJ, Gorman JJ. Characterization of pathotype-specific epitopes of newcastle disease virus fusion glycoproteins by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry and post-source decay sequencing[J]. J Mass Spectrom, 1998, 33(10):950-960.

[33] Luan J, Yuan J, Li X, et al. Multiplex detection of 60 hepatitis B virus variants by maldi-tof mass spectrometry[J]. Clin Chem, 2009, 55(8):1503-1509.

[34] Michael K, Harder TC, Mettenleiter TC, et al. Diagnosis and strain differentiation of avian influenza viruses by restriction fragment mass analysis[J]. J Virol Methods, 2009, 158(1-2):63-69.

[35] Parker CE, Papac DI, Tomer KB. Monitoring cleavage of fusion proteins by matrix-assisted laser desorption ionization/mass spectrometry: recombinant HIV-1 III B p26[J]. Anal Biochem, 1996, 239(1):25-34.

[36] Kim YJ, Freas A, Fenselau C. Analysis of viral glycoproteins by MALDI-TOF mass spectrometry[J]. Anal Chem, 2001, 73(7):1544-1548.

[37] Christner M, Rohde H, Wolters M, et al. Rapid identification of bacteria from positive blood culture bottles by use of matrix-assisted laser desorption-ionization time of flight mass spectrometry fingerprinting[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(5):1584-1591.

(收稿日期:2011-05-20)

• 综 述 •

雄激素与男性冠心病关系的研究进展

江 涛 综述, 李 艳[△], 王昌富 审校

(1. 湖北省荆州市中心医院检验医学部 434020; 2. 武汉大学人民医院检验科 430060)

关键词: 冠状动脉疾病; 睾酮; 男性

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2011. 17. 026

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)17-1972-03

流行病学调查显示男性冠心病(coronary heart disease, CHD)发病率和死亡率均显著高于女性,因此传统观点认为雄性激素是冠心病发病的危险因素之一。但是近年来大量的研究发现,雄激素水平与男性冠心病的发病率呈负相关,生理水平的雄

激素有抗动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)作用。本文就雄激素与男性冠心病的关系及其作用机制研究现状作一综述。

1 雄激素的组成、合成与代谢

人体内的雄激素由胆固醇在体内合成,主要包括睾酮

[△] 通讯作者, E-mail: yanlitf@yahoo. com. cn。

(testosterone, T)、双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)、脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)和硫酸脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS)。其中睾酮在睾丸间质细胞合成,约占雄激素总量的 95%;双氢睾酮大部分由睾酮在外周组织经 5 α -还原酶的作用转化而来;脱氢表雄酮及硫酸脱氢表雄酮在肾上腺皮质合成。血浆中 50%~60%的睾酮与性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG)结合,40%~50%与清蛋白结合,仅 1%~2%为游离状态。睾酮与 SHBG 的结合很牢固,不易解离,而与清蛋白的结合较松散,在靶组织的毛细血管床内可发生解离,释放出睾酮被组织利用,因此,把清蛋白结合的睾酮和游离睾酮合称为生物可利用睾酮。随着年龄衰老,生物可利用睾酮水平显著降低^[1]。睾酮进入靶细胞胞浆后,以原型或被 5 α -还原酶转化为双氢睾酮后进入细胞核,与雄激素受体(androgen receptor, AR)结合产生生物学效应^[2-3]。大部分心房及心室肌、主动脉、冠状动脉中均存在雄激素受体,因此雄激素对心血管等系统具有广泛的生物学效应。

2 雄激素与男性冠心病关系的临床研究

国内外的大多数研究均显示,随着年龄的增长,男性体内的雄激素水平逐渐下降,AS 及冠心病的发病率不断上升^[4-8]。国内有研究表明,男性体内雄激素水平的下降会增加患冠心病的风险,而雄激素受体水平的下降对 AS 的发生发展过程有促进作用^[9]。尽管大多数研究都显示血清雄激素水平与冠心病的发病率和严重程度呈负相关,但也有少数与之不同的研究结论出现,Ruige 等^[10]对男性内源性睾酮与冠心病的关系进行的 Meta 分析显示,睾酮水平仅与老年男性冠心病的发病呈负相关,而与中年男性没有任何关系。一项对 502 例男性进行的研究显示雄激素水平与冠心病的发病率和严重程度没有任何相关性^[11]。

3 雄激素影响男性冠心病发生发展的主要机制

3.1 雄激素对血脂代谢的影响 脂代谢紊乱和冠心病的发生密切相关,血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)的升高可以诱发动脉粥样硬化,而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)有抗动脉粥样硬化的作用。许多横断面研究显示,生理水平的睾酮与 HDL-C 呈正相关,与 TC、LDL-C 和 TG 呈负相关,这提示睾酮水平减低的男性脂质结构可能会导致动脉粥样硬化的发生^[12]。一项纵向的针对中年男性随访时间长达 13 年的多危险因素干预试验显示,随着男性年龄的增长,血清睾酮水平逐渐下降,TG 水平逐渐升高,HDL-C 水平逐渐下降^[13]。

3.2 雄激素对凝血纤溶系统的影响 在急性冠脉综合征的发生过程中,凝血纤溶系统发挥了非常重要的作用。研究显示血清睾酮水平和组织纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, tPA)呈正相关,而和纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)、因子Ⅶ及血清纤维蛋白原的血清水平呈负相关^[14-15]。而血浆中 PAI-1 增多是血栓形成的主要原因。因此,如果血清睾酮水平下降,将会使血栓形成的可能性大大增加。Pugh 等^[16]对 22 例男性急性心肌梗死患者进行研究发现,其血浆生物可利用睾酮水平明显低于对照组。此外,心肌梗死后患者血浆总睾酮水平下降,同时伴有血浆 PAI-1 的升高和 tPA 的下降。

3.3 雄激素对血管内皮功能的影响 内皮功能紊乱是动脉粥样硬化发生过程中的重要诱导因素。Fu 等^[17]研究发现,男性冠心病患者的血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion mol-

ecule-1, VCAM-1)水平和颈动脉内-中膜厚度(the intima-media thickness, IMT)均高于对照组,而游离睾酮水平则低于对照组,血清游离睾酮水平与 VCAM-1 水平和颈动脉 IMT 呈负相关,提示雄激素对血管粥样硬化可能有抑制作用。细胞水平的研究显示, T 可以通过抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)诱导的核转录因子 γ B(NF- γ B)的激活来抑制 VCAM-1 的表达^[18];睾酮还可在脐静脉内皮细胞内的芳香化酶的作用下转化成雌二醇间接抑制 TNF- α 诱导的 VCAM-1 分子的表达^[19]。而 DHEA 能够通过控制内皮细胞 NF- γ B 介导的炎症反应来积极地调节血管内皮功能。通过这种调节, DHEA 能够抑制细胞间黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)mRNA 及其蛋白、IL-6 等炎症因子的表达,从而保护血管内皮,阻止动脉粥样硬化的形成^[20]。

3.4 雄激素对单核巨噬细胞的影响 在 AS 的形成过程中,单核细胞穿过内皮细胞进入动脉壁内膜下间隙,分化成巨噬细胞之后产生一系列活性氧或自由基以及蛋白酶、脂肪酶等多种介质,氧化并摄取 LDL-C 成为充满脂质的泡沫细胞。雄激素能促进巨噬细胞对 LDL-C 的摄取。目前认为清道夫受体(scavenger receptor-B1, SR-B1)和 HDL-C 相互作用有利于胆固醇分泌至巨噬细胞外^[21]。睾酮能上调人类单核/巨噬细胞 SR-B1 的表达,促进 HDL 诱导的胆固醇分泌。因此,睾酮既促进巨噬细胞对 LDL 摄取,又促进脂质分泌,使巨噬细胞内脂质达到稳态。Corcoran 等^[22]研究发现,睾酮可以抑制巨噬细胞 TNF- α 等炎症因子的表达,从而保护血管内皮。

3.5 雄激素对血管平滑肌的影响 血管平滑肌细胞是动脉粥样斑块中最重要的组成成分之一,平滑肌细胞的增殖和迁移、摄取氧化的 LDL 形成泡沫细胞,是 AS 发生的重要病理过程。研究认为睾酮可上调血管平滑肌细胞雄激素受体 mRNA 的表达,从而阻止动脉粥样硬化的发展^[23]。

3.6 睾酮对血压的调节 通过对近几十年来有关雄激素与血压的相关研究进行分析发现,高水平的睾酮初期对血管有舒张作用,其主要机制为促进一氧化氮的释放和对离子通道进行调节。但是长期来看对血管的收缩作用大于舒张作用,其作用机制主要是通过上调缩血管物质如血栓烷 A2 等的表达和对肾素-血管紧张素-醛固酮系统的调节来实现的^[24]。

综上所述,目前大多数观点都认为雄激素有抗男性冠心病的作用,其主要是通过影响脂质代谢、纤溶系统、血管内皮功能和巨噬细胞等来发挥作用,但还存在不少争议,因此,还需要进行更长期的临床观察和更深入的基础研究,进一步探索两者的关系,为防治男性冠心病提供理论依据。

参考文献

- [1] Kravchenko AI, Provotorov VM. Age-related androgen deficiency in men with ischemic heart disease[J]. Adv Gerontol, 2008, 21(2):311-333.
- [2] Cao J, Zou H, Zhu BP, et al. Sex hormones and androgen receptor: risk factors of coronary heart disease in elderly men[J]. Chin Med Sci J, 2010, 25(1):44-49.
- [3] 楚新梅, 李小鹰. 雄激素受体与男性心血管疾病[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2006, 8(11):787-788.
- [4] Hak AE, Witteman JC, de Jong FH, et al. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(8):3632-3639.
- [5] Debing E, Peeters E, Duquet W, et al. Men with atherosclerotic

stenosis of the carotid artery have lower testosterone levels compared with controls[J]. *Int Angiol*, 2008, 27(2):135-141.

[6] Rosano GM, Sheiban I, Massaro R, et al. Low testosterone levels are associated with coronary artery disease in male patients with angina[J]. *Int J Impot Res*, 2007, 19(2):176-182.

[7] Turhan S, Tulunay C, Gülec S, et al. The association between androgen levels and premature coronary artery disease in men[J]. *Coron Artery Dis*, 2007, 18(3):159-162.

[8] 杨自更, 张阳, 周颖. 男性冠心病患者性激素水平变化及分析[J]. *放射免疫学杂志*, 2010, 23(3):304-305.

[9] Zhang XJ, Li XY, Cao TT, et al. Correlation of endogenous androgen and androgen receptor level with coronary artery diseases in elderly males[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2011, 91(14):984-986.

[10] Ruige JB, Mahmoud AM, De Bacquer D, et al. Endogenous testosterone and car-diovascular disease in healthy men: a meta-analysis [J]. *Heart*, 2011, 97(11):870-875.

[11] Davoodi G, Amirezadegan A, Borumand M, et al. The relationship between level of androgenic hormones and coronary artery disease in men[J]. *Cardiovasc J Afr*, 2007, 18(6):362-366.

[12] Hromadova M, Hacic T, Malatinsky E, et al. Alterations of lipid metabolism in men with hypotestosteronemia [J]. *Horm Metab Res*, 1991, 23(8):392-394.

[13] Zmuda JM, Cauley JA, Kriska A, et al. Longitudinal relation between endogenous testosterone and cardiovascular disease risk factors in middle-aged men: a 13-year follow-up of forme multiple risk factor intervention trial participants [J]. *Am J Epidemiol*, 1997, 146:609-617.

[14] De Pergola G, De Mitrio V, Sciaraffia M, et al. Lower androgenicity is associated with higher plasma levels of pro-thrombotic factors irrespective of age, obesity, body fat distribution, and related metabolic parameters in men[J]. *Metabolism*, 1997, 46(11):1287-1293.

[15] 富路, 金红, 梅轶芳, 等. 睾酮通过雄激素受体影响人血管内皮细胞分泌 tPA、PAI-1[J]. *中华心血管病杂志*, 2004, 32(6):545.

[16] Pugh PJ, Channer KS, Pary H, et al. Bio-available testosterone levels fall acutely following myocardial infarction in men: association with fibrinolytic factors[J]. *Endocr Res*, 2002, 28(3):161-173.

[17] Fu L, Gao QP, Shen JX. Relationship between testosterone and indexes indicating endothelial function in male coronary heart disease patients[J]. *Asian J Androl*, 2008, 10(2):214-218.

[18] Hatakeyama H, Nishizawa M, Nakagawa A, et al. Testosterone inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human aortic endothelial cells[J]. *FEBS Lett*, 2002, 530(1-3):129-132.

[19] Nathan L, Shi W, Dinh H, et al. Testosterone inhibits early atherogenesis by conversion to estradiol: critical role of aromatase [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2001, 98(6):3589-3593.

[20] Norata GD, Tibolla G, Seccomandi PM, et al. Dihydrotestosterone decreases tumor necrosis factor- α and lipopolysaccharide induced inflammatory response in human endothelial cells[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(2):546-554.

[21] van Eckardstein A, Nofer JR, Asszrmnn G, et al. HDL and coronary heart disease: role of cholesterol efflux and reverse cholesterol-transport[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 20:13-27.

[22] Corcoran MP, Meydani M, Lichtenstein AH. Sex hormone modulation of proinflammatory cytokine and C-reactive protein expression in macrophages from older men and postmenopausal women [J]. *J Endocrinol*, 2010, 206(2):217-224.

[23] Ma R, Wu S, Lin Q, et al. Homologous up-regulation of androgen receptor expression by androgen in vascular smooth muscle cells [J]. *Hornl Res*, 2005, 63(1):6-14.

[24] Kienitz T, Quinkler M. Testosterone and Blood Pressure Regulation[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2008, 31:71-79.

(收稿日期: 2011-05-20)

• 综 述 •

SLE 患者抗核糖体 P 蛋白临床应用研究进展

孙 红¹, 胡志刚^{1△} 综述, 戴亚萍² 审校

(1. 南京医科大学附属无锡人民医院检验科, 江苏无锡 214023; 2. 江苏省无锡市传染病医院检验科 214023)

关键词: 红斑狼疮, 系统性; 自身抗体; 抗核糖体 P 蛋白抗体
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2011. 17. 027 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-4130(2011)17-1974-03

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种多器官受累的自身免疫紊乱的疾病,常导致残疾和较高的死亡率。免疫调控紊乱的累加对 B 细胞产生激活作用,导致自身抗体的产生。其中非常重要的一个是抗核糖体 P 蛋白抗体(anti-ribosome P protein antibody, ARPA),主要是针对磷酸化的核糖体蛋白 P0、P1 和 P2 (其相对分子质量分别为 38、19 和 15×10³),这些蛋白位于核糖体 60 S 亚基。作为自身抗体谱之一,抗核糖体 P 蛋白 1985 年被提出,在大约 10%~20% 的 SLE 患者中被检测出,并发现与中枢神经系统、肾脏等器官的并发症相关。近年来,它在 SLE 中的致病作用越来越受到人们的重视。

1 抗核糖体 P 蛋白分子结构及生物化学作用

抗核糖体 P 蛋白是由 P0、P1 和 P2 组成的一个五聚体,是由两个 P1/P2 的异二聚体结合一个 P0 分子组成。一个 P 蛋白复合物形成了核糖体的一个侧面,与鸟苷三磷酸酶结合于 60S 核糖体大亚基的 28 rRNA 的区域^[1],与延伸因子 la (EF-la) 和延伸因子 2 (EF-2) 限制蛋白质的合成^[2]。核糖体 P 蛋白必须磷酸化才能与 EF-2 相互作用;因此,这种蛋白的磷酸化可以作为一种影响多肽合成的潜在调节机制。核糖体 P 蛋白可以控制细胞生长和凋亡^[3-4]。真核生物的 P 蛋白主要与核糖体有关,但是他们还可以在不同的细胞表面找到,包括人类肝癌细胞,神经母细胞瘤细胞,成纤维细胞,上皮细胞,肾小球

△ 通讯作者, E-mail: jswxhzg@163. com.