

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.

膜细胞和 T 淋巴细胞^[3,5-6]。在 T 细胞上,细胞表面表达的 P 蛋白是激活依赖的,因为与蛋白质 22-氨基酸羧基末端序列是抗原相关的抗原表位不能被证明存在于静止的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞上,但是 P 蛋白的表达可以被固化的抗 CD3 激活的细胞类型所诱导产生。免疫活性细胞上的 P 蛋白的表达也是细胞依赖的,因为先前提到的抗原 P 蛋白既不表达在静止的 B 细胞上,也不表达在激活的 B 细胞上^[3]。除了激活作用,细胞凋亡可以诱导核糖体 P 蛋白至细胞膜表面的易位。

2 抗核糖体 P 蛋白与 SLE 进展的关系

2.1 抗核糖体 P 蛋白与 SLE 活动期的关系 抗核糖体 P 蛋白可能在整个疾病活动期中都起重要作用。有 10% 的 SLE 患者存在抗核糖体 P 蛋白,但是这个概率在活动期的 SLE 患者中上升到了 40%^[3]。Massardo 等^[7]在 23% 的疾病活动期的患者中检测到抗核糖体 P 蛋白,与非活动期的 4% 截然不同。Reichlin 等^[8]也证明了抗核糖体 P 蛋白与疾病的活动期相关,抗核糖体 P 蛋白含量随着精神病的病程而发生变动。还有研究发现抗核糖体 P 蛋白在活动期患者的中有更高的概率^[3,9-11]。

2.2 抗核糖体 P 蛋白与肾脏并发症的联系 30%~40% 的 SLE 患者中有肾脏并发症,能够进展为肾终末期疾病。有肾炎的 SLE 患者有较高的抗核糖体 P 蛋白的检出率。抗核糖体 P 蛋白同时随着抗-dsDNA 的滴度和狼疮性肾炎的活动度起伏改变^[3],狼疮性肾炎患者的肾小球洗出液中发现,含有抗核糖体 P 蛋白,意味着这种自身抗体在肾小球损伤的发展中起到了特殊的沉积和致病作用^[8],do Nascimento 等^[12]在 81 个狼疮性肾炎患者活组织检测出了抗核糖体 P 蛋白。

2.3 抗核糖体 P 蛋白与中枢神经系统并发症的联系 ARPA 的出现与 SLE 临床表现特别是神经系统损害有密切关系^[13]。SLE 患者临床表现复杂多样,尤其是对以神经系统损伤为首发或主要表现,而神经系统损伤是 SLE 患者死亡的主要原因之一。SLE 患者合并神经系统损伤,尤其是弥漫型中枢神经系统(CNS)损伤,ARPA 的阳性率明显高于对照组。ARPA 是抗淋巴细胞自身抗体的亚群之一,并能结合到神经元表面参与神经、精神病变的发生作用,但具体的致病机制有待进一步的研究^[14-16]。洪小平等^[17]研究表明抗核糖体 P 蛋白阳性患者病情活动性较高。

2.4 抗核糖体 P 蛋白与肝脏并发症的联系 抗核糖体 P 蛋白被报道与狼疮性肝炎之间具有显著的联系。狼疮性肝炎并不常见(3%),但是其特殊的临床表现与抗核糖体 P 蛋白有很大的关联。这种肝脏并发症的临床表现同慢性活动期肝炎很相似,但是没有乙型肝炎和丙型肝炎感染的血清学证据。研究表明^[3,18],抗核糖体 P 蛋白的检出率随 SLE 患者慢性活动期肝炎的进展而改变,有抗核糖体 P 蛋白的患者比起没有这种抗体的患者患肝脏并发症的概率更高。这种检测结果提出了在狼疮性肝炎的进行、发展过程中,抗核糖体 P 蛋白可能存在致病作用。但是,这也可能归因于抗 DNA 的交叉反应。在预设性试验中,研究表明抗核糖体 P 蛋白与肝脏并发症的产生并不存在必然的联系^[7]。

3 狼疮疾病中抗核糖体 P 蛋白检出率和特异性

SLE 患者中抗核糖体 P 蛋白的检出率是 15%~20%。这个概率可以因为检测技术(凝胶免疫沉淀技术、荧光免疫技术、放射免疫技术、免疫印迹、ELISA)^[3]和抗原来源(22-氨基酸羧基末端的高纯度合成肽段、纯化天然的多抗原形式、或重组蛋白质)^[19]的不同发生改变。种族背景、基因因素、疾病的起病

年龄、临床表现和活动期可以解释 SLE 患者中抗核糖体 P 蛋白存在检出率不同。亚裔的患者其体内含抗核糖体 P 蛋白的概率(大约 38%)比其他种族的高^[19]。胡志刚等^[20]研究表明,SLE 患者抗核糖体 P 蛋白的阳性率为 38.89%。这可能部分归因于主要组织相容性抗原(MHC)Ⅱ分子^[3]的不同表达。发病的早期和近期(病程为 1 年或更少)和疾病的活动期可以增加检测结果阳性的概率^[7-8]。

抗核糖体 P 蛋白对于 SLE 具有高度特异性。抗核糖体 P 蛋白对于 SLE 的高特异性使之可作为 SLE 的诊断指标。但是,这种抗体的低检出率限制了它作为 SLE 的一个新的诊断和分类标准。

大多数报道中,关于抗核糖体 P 蛋白与抗 dsDNA 之间都被描述为有联系^[7]。除了抗 dsDNA,抗核糖体 P 蛋白与抗 Sm 和抗 RNP 之间存在联系^[21]。有报道认为在抗 Sm 阳性的血清中抗核糖体 P 蛋白比抗 Sm 阴性的抗体具有更高的检出率和滴度^[22-24]。王细宏等^[9]研究也表明,ARPA 与 SLE 的临床表现及实验室指标具有相关性,联合检测 ARPA、抗 dsDNA、抗 Histone、抗 U1-snRNP、ANuA 和抗 Sm 对 SLE 的临床诊治具有重要价值。李晶等^[25]研究表明,ARPA 及亚型抗体均为 SLE 特异性的自身抗体,该系列抗体对抗 dsDNA 或抗 Sm 阴性的 SLE 患者诊断有参考意义。

另一方面,在 SLE 患者的血清中也仅仅检测到抗核糖体 P 蛋白。Nascimento 等^[12]发现,临床上一半抗核糖体 P 蛋白阳性的患狼疮性肾炎的患者没有抗 dsDNA,因此呈现不同的临床和组织病理学特征。抗核糖体 P 蛋白和接连发生的狼疮性肝炎都是在抗体消失后进行、发展的^[3]。

阐明抗核糖体 P 蛋白参与 SLE 的进行、发展和它的特殊器官临床表现的确切机制还需要进一步的研究,这将是一个长期的过程。

参考文献

- [1] 张娜娜,孙桂荣,杨立廷. 系统性红斑狼疮患者血清 5 种抗细胞核及细胞浆抗体检测及其意义[J]. 山东医药,2008,48(1):128-130.
- [2] Zampieri S, Mahler M, Bluthner M. Recombinant anti-P protein autoantibodies isolated from a human autoimmune library: reactivity, specificity and epitope recognition[J]. Cell Mol Life Sci, 2003, 60(3):588-598.
- [3] Gerli R, Caponi L. Anti-ribosomal P protein antibodies[J]. Autoimmunity, 2005, 38(1):85-92.
- [4] Sato H, Teramoto K, Ishii Y, et al. Ribosomal protein profiling by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry for phylogeny-based subspecies resolution of *Bifidobacterium longum*[J]. Syst Appl Microbiol, 2011, 34(1):76-80.
- [5] Wang M, Hu Y, Amatangelo MD, et al. Role of ribosomal protein RPS2 in controlling let-7a expression in human prostate cancer [J]. Mol Cancer Res, 2011, 9(1):36-50.
- [6] Taniguchi K, Nishiura H, Ota Y, et al. Roles of the ribosomal protein S19 dimer and chemically induced apoptotic cells as a tumor vaccine in syngeneic mouse transplantation models[J]. J Immunother, 2011, 34(1):16-27.
- [7] Massardo L, Burgos P, Martinez ME. Antiribosomal P protein antibodies in Chilean SLE patients; no association with renal disease [J]. Lupus, 2002, 11(6):379-383.
- [8] Reichlin M, Broyles TF, Hubscher O, et al. Prevalence of autoantibodies to ribosomal P proteins in juvenile-onset systemic lupus er-

ythematosis compared with the adult disease [J]. Arthritis Rheum,1999,42(1):69-75.

[9] 王细宏,朱书奇,胡义忠,等.血清抗核糖体 P 蛋白抗体检测对系统性红斑狼疮的诊断价值[J].安徽医药,2010,14(8):916-918.

[10] Abdel-Nasser AM, Ghaleb RM, Mahmoud JA, et al. Association of anti-ribosomal P protein antibodies with neuropsychiatric and other manifestations of systemic lupus erythematosus [J]. Clin Rheum,2008,27(11):1377-1385.

[11] Shinjo SK, Bonfa E. Cutaneous vasculitis in systemic lupus erythematosus; association with anti-ribosomal P protein antibody and Raynaud phenomenon [J]. Clin Rheum,2010,30(2):173-177.

[12] do Nascimento AP, Viana Vdos S, Testagrossa Lde A. Antibodies to ribosomal P proteins; a potential serologic marker for lupus membranous glomerulonephritis [J]. Arthritis Rheum, 2006, 54 (5):1568-1572.

[13] Zhan Y, Melian NY, Pantoja M, et al. Dystroglycan and mitochondrial ribosomal protein l34 regulate differentiation in the Drosophila eye [J]. PLoS One,2010,5(5):10488.

[14] 郭婧婧,金燕,梁月初,等.抗核糖体 P 蛋白对系统性红斑狼疮的临床意义[J].中国现代医学杂志,2005,15(20):3137-3139.

[15] Briani C, Lucchetta M, Ghirardello A, et al. Neurolupus is associated with anti-ribosomal P protein antibodies; an inception cohort study [J]. J Autoimmun,2009,32(2):79-84.

[16] MacInnes AW, Amsterdam A, Whittaker CA, et al. Loss of p53 synthesis in zebrafish tumors with ribosomal protein gene mutations [J]. Proc Natl Acad Sci USA,2008,105(30):10408-10413.

[17] 洪小平,谭艳红,肖学吕.抗核糖体 P 蛋白抗体及抗心磷脂抗体在神经精神性狼疮中的价值[J].江苏医药,2008,34(8):846-848.

[18] Hwahng SH, Ki SH, Bae EJ, et al. Role of adenosine monophosphate-activated protein kinase-p70 ribosomal S6 kinase-1 pathway in repression of liver X receptor-alpha-dependent lipogenic gene induction and hepatic steatosis by a novel class of dithiolethiones [J]. Hepatology,2009,49(6):1913-1925.

[19] Karassa FB, Afeltra A, Ambrozic A, et al. Accuracy of anti-ribosomal P protein antibody testing for the diagnosis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus; an international meta-analysis [J]. Arthritis Rheum,2006,54(1):312-324.

[20] 胡志刚,陈国千,邹耀红,等.抗核糖体 P0 蛋白抗体对系统性红斑狼疮的临床诊断意义[J].中华医院感染学杂志,2010,20(22):3630-3632.

[21] Conti F, Alessandri C, Bompane D. Autoantibody profile in systemic lupus erythematosus with psychiatric manifestations; a role for anti-endothelial-cell antibodies [J]. Arthritis Res Ther,2004,6 (4):R366-372.

[22] Elkon KB, Bonfa E, Llovet R. Association between anti-Sm and anti-ribosomal P protein autoantibodies in human systemic lupus erythematosus and MRL/lpr mice [J]. J Immunol,1989,143(5):1549-1554.

[23] 邹自英,李素华,陈莉.13 种自身抗体检测对 SLE 的诊断价值及临床意义[J].细胞与分子免疫学杂志,2007,23(5):443-446.

[24] 武永康,王兰兰,秦莉.抗核抗体的不同检测方法对系统性红斑狼疮诊断价值的系统评价[J].中华检验医学杂志,2007,30(1):81-85.

[25] 李晶,沈滢,贾汝琳,等.抗核糖体 P 蛋白及亚型抗体在系统性红斑狼疮临床诊断中的价值[J].细胞与分子免疫学杂志,2009,25 (9):811-815.

(收稿日期:2011-05-20)

• 综 述 •

抗血小板治疗中血小板聚集功能检测的现状

王燕慧¹,张 灏^{2△}综述,金永新³审校
(甘肃省第二人民医院:1.重症监护病房;2.心内科;3.药剂科,兰州 730000)

关键词:血小板功能试验; 血栓形成; 抗血小板治疗
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.17.028 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2011)17-1976-03

血小板在血栓形成和止血中发挥关键作用^[1],抗血小板治疗在急性冠脉综合征和经皮冠脉介入治疗中具有十分重要的价值^[2],在稳定性冠心病的防治中作用也已得到肯定。血小板与动脉粥样硬化性血栓疾病关系十分密切^[3]。血小板功能分析也是整体评估围手术期凝血功能的基石,尤其在接受抗血小板药物治疗的患者,如环氧合酶-1 抑制剂、二磷酸腺苷(AOP)拮抗剂和血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa(GPⅡb/Ⅲa)抑制剂^[4]。出血并发症和血栓事件是抗血小板治疗中的尖锐矛盾^[5],因此抗血小板治疗中监测血小板聚集功能有重要意义。现将血小板聚集功能检测的进展综述如下。

1 血小板聚集功能试验的历史和现状

1.1 血小板聚集功能试验的历史 1880 年发现血小板^[6],1910 年有学者开始用出血时间测定血小板功能。在 1990 年之前,出血时间一直被认为是检测血小板功能最有用的试验。1960 年开始采用血小板透光集合度测定仪(LTA)检测血小板

功能,随后出现许多自动化、便携式的新设备和新方法^[7]。

1.2 传统的血小板聚集功能测定方法 传统的血小板聚集功能测定方法有血小板计数、出血时间测定、血块收缩实验、全血凝固分析、活化凝血时间测定、血小板计数比值、快速血小板功能分析等。唯有快速血小板功能分析,即采用全血比浊法反映血小板黏附功能和血小板膜糖蛋白受体Ⅱb/Ⅲa拮抗剂的效果,因其方法简单、可床旁检测,目前仍在沿用,其他传统方法已经不再用于评价抗血小板治疗后的血小板活化状态。

1.3 检测血小板聚集功能的新仪器 研发中的仪器有血块标记分析仪(CSA)、血栓成分分析仪(TSA)等。Hemostatus 仪则可监测 GPⅡb/Ⅲa拮抗剂的效果,还有测量血小板收缩力的仪器 Hemodyne Instrument。

2 抗血小板治疗后血小板聚集功能检测方法仪器的评价

2.1 血清血栓素 B₂ 测定 免疫法可监测 11-去氢-血栓素 B₂ 的浓度,评估阿司匹林的反应,预测治疗结果。

△ 通讯作者,E-mail:mojishanren@realless.com。