

超敏 C-反应蛋白检测在心血管疾病中的临床应用

蔡心安 综述, 贾建安 审核

(中国人民解放军第一〇五医院检验科, 合肥 230031)

关键词: C 反应蛋白质; 心血管疾病; 危险因子; 临床应用**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.19.029**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2011)19-2230-04

C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)自 1930 年被发现以来,在检测、临床应用等方面经历了一系列的发展更新,对这个老项目有新认识、新理论及新用途。特别是近年来随着检测方法的不断改进,可用新的敏感方法对极微量的 CRP,即超敏 C-反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)进行定量测定。

目前心血管疾病(CHD)是一种严重危害人类健康的疾病,其发病率和致死率居首位,尤其在发达国家更为严重,在我国也呈逐年上升趋势^[1]。因此,探索新的、更有效的预测冠心病危险的预测因子,对其防治有重要意义。近几年的研究发现,动脉粥样硬化不仅是脂质代谢的紊乱,其炎症反应对斑块形成与脱落过程的病理生理学变化也起到关键作用^[2]。CRP 作为一项敏感的炎症反应指标,研究提示对冠心病的发生、发展及预后具有重要意义,尤其作为预测亚健康人群未来心血管事件的发生率和可能性有重要的临床应用价值。CRP 传统的检测方法是用于评价活动性炎症性疾病,而新的 hs-CRP 方法灵敏度高,能检测低水平的 CRP 浓度,可以增强预测 CHD 的预后和治疗效果,大量的研究认为 hs-CRP 是一种新的 CHD 诊断和未来危险的预测指标^[3-5]。现对近年来 hS-CRP 作为冠心病危险因子的临床研究现状作一综述。

1 CRP 概述

CRP 是由 Tillet 和 Francis 于 1930 年在肺炎患者的血液中发现,因为其能和肺炎链球菌的荚膜 C-多糖结合而发生沉淀反应的急性时相反应物质,故称之为 CRP,主要由肝脏分泌。最新的研究表明肾脏是机体中继肝脏之后第 2 个被发现能分泌 CRP 的器官^[6]。血管内皮细胞、肺泡巨噬细胞等也能诱导、表达、合成 CRP。CRP 的三维结构由 Shrive 等于 1996 年解析出来。CRP 由 5 个等同亚基以非共价、对称地围成以中心孔状稳定的环状五聚体结构,相对分子质量约为 115×10^3 ,每个亚基由 206 个氨基酸组成,相对分子质量为 23×10^3 ,并且含 2 个 Ca^{2+} 结合位点。CRP 在不同物种中有极高的同源性,在同一物种中不存在亚型,提示 CRP 具有十分重要的生物学意义。对人类而言,CRP 是在感染和组织损伤时其血浆浓度急剧升高的主要急性时相反应蛋白,在机体的天然免疫过程中发挥着重要的保护作用。经体外和体内试验研究证实,白介素-6(IL-6)是 CRP 基因表达的主要诱导者,并且 IL-1、TNF- α 、补体激活产物(如 C52)可与 IL-6 协同促进 CRP 基因表达的上调。在生理条件下,CRP 在体内以低速率合成,以较高的亲和力与内质网相连。急性期间在 IL-6 等细胞因子诱导下,CRP 基因表达急速上调,内质网结合处的 CRP 构象发生变化,与内质网亲和力下降,于是迅速释放,使血浆中 CRP 浓度急剧升高,可达到生理浓度的 1 000 倍^[7]。近年来研究发现,CRP 具有促动脉粥样硬化的作用,可刺激内皮细胞、单核细胞和淋巴细胞产生氧自由基,从而诱发核转录因子介导的炎症反应,产

生 IL-6 刺激肝细胞合成 CRP^[8]。

2 hs-CRP 的实验室检测以及存在的问题

检测 CRP 的方法最早是 1930 年由 Tillet 建立的,即在试管中将患者血清与肺炎双球菌混合,通过肉眼观察是否有凝集现象来判断患者是否感染。到 1950 年,Anderson 等首次建立毛细管沉淀法以及基于沉淀试验改进的各种免疫扩散法,这些方法由于灵敏度差、检测时间长、影响因素多而限制了其在临床上的应用。传统的乳胶凝集法检测 CRP 缺乏精确度,样品的滴度是靠稀释血清的阳性结果来确定的,不能定量地表示检测结果,而且对于小量低浓度的 CRP 不够敏感,因而不能满足现代临床对医学检验的要求。为了能够给临床提供反映患者免疫功能状况及疗效的指标,后来逐渐开始对 CRP 进行定量检测,采用较多的方法是 ELISA 法,但该方法操作较为复杂,特异性和重复性均不如免疫散射比浊法,免疫散射比浊法具有试剂稳定、操作简便、流程短、重复性和精确性好的优势。同时以乳胶法作为对照,结果显示两种方法检测的阳性率差异有统计学意义($P < 0.05$)。散射比浊法检测批内、批间变异系数分别小于 5% 和 8%,其重复性好、特异性强且操作简便,明显优于乳胶法。但用透射免疫和散射免疫法的参考值范围变动很大,从 3 mg/L 到超过 200 mg/L。随着人们对于低水平 CRP 与心血管疾病关系的认识,这些测定方法的灵敏度远远不能满足临床要求。为了适应新的临床应用要求,通过使用抗-CRP 抗体的酶或荧光标记技术的乳胶增重法,目前 hs-CRP 测定的灵敏度可低至 0.15 mg/L,与传统的比浊法相比,其方法简单、快速、样本量小,提高了检测的灵敏度和准确度,变异系数也在要求之内,基本满足了临床对心血管危险事件发生进行预测的要求。

疾病的早期诊断和及时治疗是至关重要的,要求检测时间尽量缩短,并且检测除了能在实验室进行外,还要求能够进行床旁检测(point of care testing, POCT)。为适应这种要求出现了床旁试验的小型全血 CRP 测定仪及试剂盒,该方法具有灵敏、特异、可用末梢血,患者易接受,可随身携带,操作简单、方便,5 min 即可测得结果的优点。随着近年来发光法的应用和推广,发光法定测定 CRP 正在不断被各实验室应用,使其灵敏度大大提高。但是要真正使 CRP 测定更好地服务于临床,有些工作还需进一步完善。其中首先是正常值上限的建立,患者个体的测定值可通过与前瞻性流行病学研究建立的正常值上限进行比较,以确定其心血管危险事件发生率的分层情况。其次是提高检测系统的可靠性,各方法间及各试剂盒间存在较大的差异,一个受试者在不同的检测体系中被判为不同的疾病状态,这样会给临床诊断造成困难,从而也影响了患者个体资料与流行病学建立的正常值上限进行对照。因此,有必要对各测定方法进一步实行标准化,需要有一个统一的界值点来确保解释结果的可靠性,从而为临床提供准确的诊断依据。

3 炎症在冠心病发生和发展中的作用

传统观念认为,动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种非炎症、退行性和增生性病变,但近年来的研究显示,AS 并不是一种简单的脂类沉积于血管壁的疾病,而是在疾病的发生、发展过程中,动脉血栓导致的系统性血管炎性反应起着重要作用。炎症与巨噬细胞、平滑肌细胞和内皮细胞的活化与增殖密切相关。冠心病急症发作患者血清中 CRP 浓度明显增加,提示患者炎症与 AS 损伤的相关性。在心血管疾病时,CRP 可成为 C1q 开始的经典补体途径的强效激活物,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;CRP 也可以作用于单核细胞和淋巴细胞表面受体,导致淋巴细胞活化和增生;CRP 能抑制血小板的聚集和释放反应,干扰血小板所致血管收缩;另外,CRP 还能刺激单核细胞表达组织因子及具备其他免疫调节功能。在早期 AS 的斑块中有 CRP 沉积,而且有 CRP 染色阳性的泡沫细胞,同时可见大量补体终末反应蛋白(C5b-9)的沉积^[9]。Metha 等发现,AS 的血管内皮炎性病灶内有大量 hs-CRP 沉积,更直接说明炎症与 AS 损伤的关系。现在普遍认为,慢性炎症与免疫反应是介导冠心病发生及其病情恶化的重要环节,应用抗炎免疫调节治疗可有效地控制冠心病的发生和发展。

4 hs-CRP 对非冠心病患者未来心血管事件的预测作用

有学者采用健康女性的研究资料进行了一项随访 3 年的小规模病例对照分析,结果显示,基础 CRP 水平比低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)更能预测未来心血管事件的发生率^[10-11]。这些健康女性中 25% 有高 CRP 和低 LDL-C 水平,其比那些高 LDL-C 低 CRP 的人群有更高的危险因素和未来心血管事件发生率。当前这项研究是对原先结果的进一步扩展,纳入了整个研究人群的资料,该研究人群为近 2.8 万例、有基础 CRP 水平资料的女性,平均随访了 8 年,并采用综合性心血管终点。CRP 检查可以预测未来 15~20 年的危险。CRP 水平低于 0.5 mg/L 的女性心血管事件和卒中危险最低,而 CRP 高于 3 mg/L 时,危险升高。

经随访,在公众健康服务(public health service, PHS)的参加者中,首次发生心肌梗死或血栓性中风者,其基础 CRP 水平显著高于未发生心血管病变者。总的说来,CRP 的基础水平位于最高四分位的男性,远期心肌梗死发生率高三倍(相关危险度为 2.9, $P < 0.01$),中风的发生率高二倍(相关危险度为 1.9, $P < 0.05$),发生动脉血管性疾病的发生率四倍(相关危险度为 4.1)^[12]。研究发现单次的 hs-CRP 检测就可以独立预测无 CHD 特征的人群未来发生心血管事件的可能性,并且认为 CRP 作为一种危险因素的预测指标具有长期、稳定、不依赖于其他危险因素的特点。Ridker 对绝经期女性检测了 CRP 和其他炎症标志物,证实 CRP 是最有力的未来心血管病危险的预测指标。有研究者随机抽取 936 例年龄在 45~64 岁的男性作了为期 8 年的随访研究,结果表明,CRP 与 CHD 发生呈线性关系,CRP 可作为健康者未来发生 CHD 的预测指标^[13]。

5 hs-CRP 是冠心病的独立危险因素

临床和实验室研究显示,AS 不仅只是机体脂质紊乱,其炎症反应在 AS 的发生、发展过程中起着重要作用。炎症反应对斑块形成与脱落过程的病理、生理变化起着关键作用。AS 是大多数冠心病的诱发原因,CRP 的传统检测方法是用于评价活动性炎症性疾病,而新的 hs-CRP 方法灵敏度高,能检测低水平的 CRP 浓度,对 CHD 的诊断、治疗效果、预测未来心血管事件发生的可能性及预后判断有着重要的意义。

研究发现血清中 CRP 浓度与冠状动脉硬化程度明显相关,随冠状动脉病变程度的增加 CRP 水平也明显增加,粥样斑块增大时 CRP 的沉积增多,CRP 在冠状动脉的免疫反应程度与内膜厚度呈正相关,与管腔大小呈负相关。粥样斑块破裂及表面血栓形成是导致冠综合征发生的主要原因。急性冠脉综合征患者血清中 CRP 明显增加,可能与处于活动期的粥样硬化斑块炎症刺激和组织损伤有关。此外,冠脉病变的不稳定斑块处的细胞因子激活可启动凝血过程和刺激 CRP 的产生。因此,CRP 水平的增加可反映粥样斑块的活动度,提示 CRP 与冠状动脉病变相关程度。井娜等^[14]发现用阿伐他汀或普伐他汀治疗后 hs-CRP < 2 mg/L 的患者死亡率及心肌梗死再发生率比 hs-CRP > 2 mg/L 的患者低,并且 hs-CRP 的这种预测作用并不依赖于血清胆固醇水平,是一种独立的预测因子。临床常规检测 hs-CRP 可能会成为判断粥样斑块稳定性的指标之一。

在冠心病急性发作的患者中,无论在住院期间或出院后检测其血清中的 hs-CRP 均有预测价值。Danesh 等^[15]发现,伴有严重不稳定型心绞痛但无明显心肌梗死迹象的患者中心脏肌钙蛋白 T 无明显增加,入院时患者 hs-CRP > 3 mg/L,与心肌梗死(myocardial infarction, MI)及其导致的死亡相关,随后,又发现不稳定型心绞痛患者出院时 hs-CRP > 3 mg/L,与疾病的复发和发生 MI 的危险相关。

据多变量分析提示,hs-CRP 是反映冠心病患者病情恶化的一个独立预测因子,在对心肌梗死患者的溶栓治疗及不稳定型心绞痛和无 Q 波 MI 患者的研究中发现,hs-CRP 浓度均显著增加(> 15.5 mg/L),提示 hs-CRP 可作为预测患者病情恶化的一个较好危险因素。据欧洲一个冠心病研究小组的研究结果显示,当冠心病患者血清中 hs-CRP 浓度增加一个标准差时,发生非致命性 MI 的相对危险增加 45%,表明 hs-CRP 可作为冠心病患者病情恶化及发生 MI 危险的独立预测因子,提示可利用 hs-CRP 来区分高危险和低危险患者。另有研究显示,急性心肌梗死患者处于稳定期间,血清中 hs-CRP 的增高与其死亡率密切相关,提示 hs-CRP 可作为预测 MI 患者猝死的独立危险因素。

有研究者研究证明,高水平的 CRP 与内皮血管反应性的损伤相关,而且高水平 CRP 相关的内皮血管扩张功能的削弱,是冠脉疾病典型的独立危险因素^[16]。CRP 水平的高低主要取决于冠脉粥样硬化病灶是否稳定,而不是冠心病的严重程度,其水平与 ACS 的发生密切相关,对冠状动脉急性病变即 ACS 表达较准确,而对长期、慢性冠状动脉病变的表达不够准确,CRP 是表达冠状动脉粥样硬化炎症状态的一种敏感、可靠的指标,是独立于血脂、血糖、血压与性别之外的另一种冠心病危险因素。

6 hs-CRP 对 CHD 的预后判断

Linzzo 等的研究表明,患有急性冠脉综合征的患者,在入院或出院时测定 hs-CRP 具有一定的预后作用。患有严重不稳定型心绞痛,但没有心肌梗死证据的患者,当 hs-CRP > 3 mg/L 时,有明显增加再发生心绞痛、心肌梗死甚至心血管死亡事件的倾向。而 Morrow 等的研究则指出,对于不稳定型心绞痛、非 Q 波的 MI 患者,如果入院时 hs-CRP > 15.5 mg/L,14 d 死亡率将显著增高,而非 ST 段升高、急性冠脉综合征的患者,当 hs-CRP > 5 mg/L 时,未来 6 个月内主要心血管事件的发病率会有所增加。因此认为,hs-CRP 可以独立或与心肌肌钙蛋白 T 一起对心血管事件的危险度进行预测。刘海波等发

现血清 CRP 水平对直接冠状动脉腔内成形术(PTCA)及急性冠脉综合征术中并发症的发生具有预测价值,说明冠脉介入治疗术中并发症与病变炎症反应增强相关。

在临床上选择不同药物治疗冠心病患者时,hs-CRP 可作为监测药物疗效的一个重要指标。美国食品与药物管理委员会已确定用乳胶增强方法检测 hs-CRP 作为冠心病危险的评估因子,该方法也是目前推荐的参考方法^[17]。

据报道,稳定型心绞痛患者在植入冠状动脉支架超过 2 h 后测定 CRP 水平,并进行连续 1 年的随访,CRP>5 mg/L 的患者的存活率较 CRP<5 mg/L 的患者显著降低。Almagor 等报道稳定型冠心病患者植入冠状动脉支架 6 h 后 CPR 即增加,48 h 可达到高峰,随后平稳并逐渐下降。

已确诊为 CHD 患者的预后与危险因素的控制、粥样斑块涉及范围与稳定性、血管狭窄及严重程度等因素有关。随着血流的重建,危险因素的控制和粥样斑块的稳定,hs-CRP 水平有所下降,预后相对较好,如果持续在高水平则提示预后不良。研究显示,血清 CRP 浓度比冠状动脉狭窄程度对临床预后具有更高的判断价值。有学者比较了 CRP、纤维蛋白原、白细胞数量对 CHD 病死率的判断价值,认为只有升高的 hs-CRP 是 CHD 未来发生死亡的唯一独立预测指标。许多研究证实,升高的 CRP 浓度是 MI 扩展的预测指标,是患者预后不良的预兆,采取一些干预措施降低 CRP 浓度,可改善其预后效果。

7 hs-CRP 与传统 CHD 危险因素的关系

众多学者通过对 hs-CRP 与冠心病相关的传统危险因素进行比较分析,发现 hs-CRP 预测冠心病患者病情恶化以及亚健康人群发生冠心病危险的价值,明显优于 TC、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白 A(ApoA)、ApoB、同型半胱氨酸等,同时也是判断冠心病患者疗效的一个重要指标。目前国际上认为 LDL-C 浓度小于 130 mg/L 时相对处于一个较为安全的水平,但 Ridker 等研究发现,高 hs-CRP、低 LDL 水平者比高 LDL-C、低 CRP 者有更高的危险因素和未来心血管事件发生率。因此,hs-CRP 更适用于传统上认为的低危人群发生冠心病的危险。利用 hs-CRP 结合 TC、HDL-C 一起预测发生冠心病危险的价值大于每一个单独危险因素的预测作用,所以,hs-CRP 与血脂一起联合的预测模式是目前评估冠心病危险的较好方法。

hs-CRP 与肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)两种心肌损伤的血清标志物相比,CRP 对不稳定型心绞痛的诊断敏感性明显高于后两者,这是由于 cTnI、CK-MB 主要来自心肌细胞,只有当心肌细胞膜严重缺血、缺氧发生变性和坏死时,通过破损的细胞膜大量释放入血。因此 cTnI、CK-MB 对心肌细胞的微小损伤缺乏敏感性。相反,CRP 作为一种人体内对炎症反应较为敏感的炎症反应蛋白,在心肌梗死血管炎症早期即可轻度升高,并早于其他两项指标出现于外周血中。有研究证实,无论 cTnI 是否正常,CRP 升高(>5 mg/L)较 CRP 正常者近 6 个月,主要心血管事件发生率明显升高,而 CRP 升高 cTnI 也异常(>0.4 mg/L)者预后最差,因而认为 CRP 与 cTnI 是独立的预后判断指标,两者联合应用对早期危险分级有益。CRP 与 cTnI 作为急性冠脉综合征的两项指标,在预后价值方面有协同性。有学者以较大样本量研究表明,不同类型 CHD 患者其血清 hs-CRP 水平及异常检出率是有差异的,hs-CRP 水平升高程度与 CDH 分型相关^[18]。研究结果表明,CDH 患者组血清 hs-CRP 水平及异常率均显著高于健康对照组,且 CDH AMI 组大于 OMI 组,UAP 组大于 SAP 组,除

SAP 组与健康对照组之间 hs-CRP 水平差异无统计学意义($P>0.05$)外,其余各组间的差异均有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。

2002 年美国亚特兰大的一个专题讨论会上表明,已有相当多的 hs-CRP 在与其他炎症标志物比较,通过测定各种不同分析物对炎症性心血管疾病的关联进行观察,从临床化学角度显示,CRP 较优。

目前已确定的众多冠心病危险因子中,有一些危险因子可能涉及冠心病患者的病理反应过程而影响机体内 hs-CRP 的浓度^[19]。如肥胖与血清中 hs-CRP 浓度的升高密切相关,可能是脂肪细胞分泌 IL-6 刺激肝脏合成 hs-CRP,经减肥后可降低冠心病发生的机制;高血压可促进血管内皮细胞表达细胞因子并刺激炎症反应,降低血压后又有助于稳定及控制冠心病患者的病情,从而降低血清中 hs-CRP 的水平;糖尿病患者血清中 hs-CRP 浓度增高,提示患者继发冠心病的危险增大;吸烟人群的血清中 hs-CRP 与 IL-6 浓度等均增高,提示冠心病的危险增加;利用生长激素治疗患者,血清中 hs-CRP 浓度减少,而生长激素相对缺乏的成人患冠心病的危险及导致的死亡率均明显增加。以上这些病理反应都是通过增高 hs-CRP 水平而导致冠心病的危险性加大。

8 hs-CRP 临床应用的有关建议及注意事项

标准的 CRP 试验对急性期升高 1 000 倍的蛋白水平才有反应,而其高浓度只有急性感染或组织损伤才能诱发,用新的敏感方法检测血浆 hs-CRP,发现其轻度升高可预测不稳定型心绞痛患者冠状动脉事件发生。对早期无症状患者,灵敏度高的 hs-CRP 水平测定试验,才能对心血管疾病的危险作出可靠的预测。应当强调的是,在众多检测中,hs-CRP<0.3 mg/L 可以接受,在此范围以内(以前认为“正常”)才具有预测心血管疾病的意义。虽然可能会有更精确、标准化并具有其他特征的检测方法优于该方法,但目前仅有 hs-CRP 检测最佳。

9 小 结

虽然众多研究表明 hs-CRP 可作为冠心病患者病情恶化及 MI 危险的独立预测因子,但是应该注意的是,hs-CRP 浓度的变化是组织受损时的一项非特异性反应,必须在排除了引起 CRP 变化的其他因素后才能作出正确的判断。hs-CRP 的敏感性较高,但特异性低,这是因为机体内其他特性损伤和炎症反应均可导致 hs-CRP 不同程度的增高,因此,在作为冠心病危险预测因子和预测非 CHD 患者未来心血管发生率时,最好能联合其他一些危险因子综合考虑,才能获得更准确的结论,进一步提高 hs-CRP 的预测值。

参考文献

- [1] 史卫国,王志辉,王修卫,等.急性冠状动脉综合征患者血清 CRP 与纤溶活性变化[J].齐鲁医学杂志,2008,23(2):126-128.
- [2] 程红革,贺望娇.超敏 C-反应蛋白与心血管疾病的预防[J].国际检验医学杂志,2010,31(11):1291-1293.
- [3] 李涛涛,陈小平.急性冠脉综合征患者超敏 C-反应蛋白水平及阿托伐他汀的干预作用[J].中西医结合心脑血管病杂志,2010,12(1):38-39.
- [4] 邓伟胜,李平,廖艳.老年高血压患者脉压与血清超敏 C-反应蛋白的相关研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2010,6(3):26-27.
- [5] 谈均,曾宪飞,李军民.hs-CRP 和 cTnI 检测与体外循环手术前后临床意义[J].国际检验医学杂志,2007,7(25):6010-6011.
- [6] 漆明,蒋庆军,韦海春,等.C-反应蛋白测定在新生儿败血症快速诊断中的作用[J].国际检验医学杂志,2010,31(2):169-170.

[7] 贾敏, 鹿育萨. 正常高值血压患者尿酸与 C-反应蛋白的相关性研究[J]. 临床心血管病杂志, 2010, 26(1): 48-50.

[8] 孟卫东, 陈双峰. 超敏 C-反应蛋白的研究现状[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(4): 346-348.

[9] 鹿育萨, 王爱文. 正常高值血压与超敏 C-反应蛋白的相关性[J]. 中国心血管病研究, 2008, 6(10): 741-743.

[11] 李涛涛. 急性冠脉综合征患者超敏 C-反应蛋白水平的检测[J]. 临床心脑血管病杂志, 2010, 16(3): 141-142.

[12] 王远红, 郭玉芳, 王丽丽. 超敏 C-反应蛋白与急性冠脉综合征的相关性研究[J]. 医学信息, 2010, 6(1): 128-129.

[13] 吴英, 陈崇基. 超敏 C-反应蛋白与冠心病、心肌梗死的相关性探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(1): 36-38.

[14] 康金锁, 张春玲, 于金星, 等. 冠心病患者超敏 C-反应蛋白和 NT-proBNP 水平的变化[J]. 中华检验医学杂志, 2009, 32(3): 300-304.

[15] Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses[J]. BMJ, 2007, 321(7255): 199-204.

[16] 孟君, 秦鉴, 马芸, 等. 心脉通胶囊对急性冠脉综合征患者血清 MMP-9 与超敏 CRP 影响的临床观察[J]. 检验医学与临床, 2007, 32(9): 850-852.

[17] 徐国宾, 袁桂消. 肌钙蛋白临床评价专家座谈会纪要[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 16(4): 234.

[18] 井娜, 王恺隼, 陈曦. 易损斑块生物标志物的血清学检测[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(7): 827-830.

[19] 礼征楠, 董敏, 王亚男. 超敏 CRP 检测在急性冠状动脉综合征诊断中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(4): 360-361.

(收稿日期: 2011-04-19)

• 综 述 •

以 survivin 基因为靶点的肿瘤治疗

胡相友 综述, 刘长安, 张 雷 审校

(重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 400010)

关键词: 存活蛋白; 靶点; 肿瘤治疗

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2011. 19. 030

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)19-2233-03

自从 1997 年美国耶鲁大学 Altieri 等用效应细胞蛋白酶受体-1(effector cell protease receptor-1, EPR-1) cDNA 从人类基因组文库中将 survivin 筛选克隆出来后, 各国学者围绕其分子结构及生物学功能展开了大量的基础和临床研究。survivin 又名存活素, 是凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis protein, IAP)家族的新成员。survivin 广泛表达于人的胚胎组织和几乎所有人类常见恶性肿瘤组织, 而在健康成人组织和终末分化的组织内表达水平很低。

1 survivin 基因的分子结构及表达特性

1.1 survivin 基因的分子结构 人类 survivin 基因定位于 17q25, 距端粒 3% 的位置, 基因全长 14 700 bp, 由 4 个外显子和 3 个内含子组成。它还有两个剪切体分别是选择性外显子 2 的插入(survivin-2B)和外显子 3 的移出(survivin-Ex-3)。survivin 基因与 EPR-1 基因的编码区序列高度互补, 仅与 EPR-1 不同的是方向相反, 序列上有 5 个核苷酸与 EPR-1 不同, 以及有额外 6 个插入的核苷酸。该基因的编码链包含有与 EPR-1 互补的 426 个核苷酸组成的阅读框架(open reading frames, ORF)。

survivin 基因编码产生的蛋白由 142 个氨基酸组成。相对分子质量为 16×10^3 。Survivin 蛋白相对分子质量在 IAP 家族中是最小的, 但它的结构在 IAP 家族中是非常独特的。其结构与其他 IAPs 的区别主要有 3 点: (1)哺乳动物的 IAPs 中往往含有重复 2~3 次的 BIR(baculo-virus iap repeat)单元, 这一序列是其凋亡抑制作用的基本要素, 而 survivin 是至今发现的 IAPs 中惟一的含单个 BIR 单元的成分; (2)survivin 的 BIR 中含有对抑制凋亡有重要作用的氨基酸残基(Pro、Trp 和 Cys), 通过这些残基与 caspase-3 和 caspase-7 结合抑制 caspase 的活性, 阻止多种凋亡信号诱导的细胞凋亡^[1-4]; (3)survivin 中含有一个独特的由 42 个氨基酸严格排序形成的双螺旋区域。

1.2 survivin 基因的表达特性 survivin 基因表达具有细胞

周期的依赖性, 选择性表达在细胞周期的 G₂/M 期, 在 G₂/M 期表达基因内发现的细胞周期依赖元件(CDE)和细胞周期同源结构域(CUR)存在于 survivin 基因的启动子内, 该基因的 CDE/CHR 盒调节 G₂/M 期的细胞周期依赖基因表达, survivin 的抗凋亡作用依赖于细胞周期的 G₂/M 期的检查点。若 survivin 基因的 CDE 片段丢失, 其 G₂/M 期的依赖表达的特性也随之丢失。

survivin 基因的表达在不同的组织间有所不同。在生长发育中, survivin 在胚胎组织中表达, 而在分化成熟的组织中表达丢失。研究发现, 除睾丸、甲状腺、胎盘外, 存活素还在大肠黏膜、子宫内膜、肾上腺髓质中有少量表达^[5]。

survivin 基因广泛表达于人类多种肿瘤组织。研究发现, 在诸多肿瘤中 survivin 均有不同程度的表达, 包括乳腺癌、肺癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌、肝癌、黑色素瘤、白血病、淋巴瘤等^[5]。而在同系肿瘤中, survivin 表达的阳性率不同, 这可能反映了肿瘤基因学的变异性。survivin 在肿瘤组织高表达和在成人终末分化组织低表达或不表达的特性, 有望使之成为肿瘤诊断和治疗的新靶点。

2 survivin 的生物学效应

2.1 survivin 的抗凋亡作用 凋亡是一种生理性的程序化死亡过程, 对多细胞生物的发育、细胞内环境稳定及免疫防御至关重要。细胞凋亡受抑制是恶性肿瘤自主性增殖的主要原因, 其与恶性肿瘤的发生、发展密切相关^[6-8]。survivin 是迄今为止发现的作用最强的凋亡抑制因子。研究证明, survivin 高表达可抑制 Fas、Bax、caspases、肿瘤坏死因子、抗癌药物等诱导的细胞凋亡。目前认为, survivin 抑制凋亡主要通过半胱天冬蛋白酶(cysteine aspartate specific proteinase, caspases)直接或间接作用的结果。caspases 是凋亡通路上各种凋亡信号的效应器, 是完成凋亡的最终执行者。研究表明, survivin 以二聚体的形式与效应器 caspases-3、caspases-7 形成稳定的结合, 使其