E-cadherin[J]. J Biol Chem, 2011, 286(12): 10725-10734.
[11] Wu H, Zhu S, Mo YY. Suppression of cell growth and invasion by miR-205 in breast cancer[J]. Cell Res, 2009, 19(4): 439-448.
[12] Matsushima K, Isomoto H, Yamaguchi N, et al. MiRNA-205 modulates cellular invasion and migration via regulating zinc finger E-box binding homeobox 2 expression in esophageal squamous cell carcinoma cells[J/OL]. J Transl Med, 2011-03-22[2012-06-14]. http://www.translational-medicine.com/content/9//30.
[13] Gregory PA, Bert AG, Paterson EL, et al. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1[J]. Nat Cell Biol, 2008, 10(5): 593-601.
[14] Feber A, Xi L, Luketich JD, et al. MicroRNA expression profiles of esophageal cancer[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008, 135(2): 255-260.
[15] Michael MZ, O'Connor SM, van Holst Pellekaan NG, et al. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia [J]. Mol Cancer Res, 2003, 1(12): 882-891.
[16] Kano M, Seki N, Kikkawa N, et al. MiRNA 145, miR-133a and miR-133b: Tumor suppressive miRNAs target FSCN1 in esophageal squarmous cell carcinoma[J]. Int J Cancer, 2010, 127(12): 2804-2814.
[17] Zaman MS, Chen Y, Deng G, et al. The functional significance of microRNA-145 in prostate cancer[J]. Br J Cancer, 2010, 103(2): 256-264.
[18] Chiyomaru T, Enokida H, Tatarano S, et al. miR-145 and miR-133a function as tumour suppressors and directly regulate FSCN1 expression in bladder cancer[J]. Br J Cancer, 2010, 102(5): 883-891.
[19] Gtte M, Mohr C, Koo CY, et al. miR-145-dependent targeting of Junctional Adhesion Molecule A and modulation of fascin expression are associated with reduced breast cancer cell motility and invasiveness[J]. Oncogene, 2010, 29(50): 6569-6580.
[20] Gramantieri L, Ferracin M, Fornari F, et al. Cyclin G1 is a target of miR-122a, a microRNA frequently down-regulated in human hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res, 2007, 67(13): 6092-6099.
[21] Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, et al. The 21 nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in Caenorhabditis elegans [J]. Nature, 2000, 403(6772): 901-906.
[22] Johnson SM, Grosshans H, Shingara J, et al. RAS is regulated by the let-7 microRNA family[J]. Cell, 2005, 120(5): 635-647.
[23] Mayr C, Hemann MT, Bartel DP. Disrupting the pairing between let-7 and Hmga2 enhances oncogenic transformation[J]. Science, 2007, 315(5818): 1576-1579.
[24] Liu Q, Lv GD, Qin X, et al. Role of microRNA let-7 and effect to HMGA2 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(2): 1239-1246.

(收稿日期:2012-03-09)

·综　述·

# 脂蛋白肾病的研究进展

曾　敏[1]综述,徐红梅[2△]审校
(1. 重庆市中医院病理科,重庆 400021;2. 重庆市合川区人民医院病理科,重庆 401520)

**关键词**:脂蛋白肾病;　诊断;　治疗
**DOI**:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.19.028　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1673-4130(2012)19-2360-03

脂蛋白肾病(LPG)是近年来发现的一种新的肾脏疾病[1-3]。国内学者从 1997 年开始陆续报道了此病[4-5]。LPG 为常染色体隐性遗传性疾病[6],其发病机制尚不清楚。临床上以蛋白尿、血浆载脂蛋白 E(ApoE)升高为特征,常常有高脂血症,但却无脂代谢异常造成的其他脏器损伤表现。组织病理学的特征是肾小球毛细血管腔扩张,腔内充以大量脂蛋白栓子。为了进一步全面认识 LPG,本文将从发病机制、临床表现、组织病理学、鉴别诊断及治疗等方面进行综述。

## 1　发病机制

LPG 的发病机制尚不清楚,推测 ApoE 异常与 LPG 的发生有关。目前,大多数学者持这一观点,已报道的与 LPG 发病有关的 ApoE 基因突变,包括 ApoE Sendai(Arg145-Pro)、ApoE2 Kyoto(Arg25-Cys)、ApoE Tokyo(141-143-0)以及 ApoE 基因 4 号外显子 54 bp 基因缺失导致的 18 个氨基酸缺失(156-173-0)及 ApoE Maebashi(142-144-0)等[7-10]。其中 ApoE Sendai(Arg145-Pro)常见于日本的 LPG 患者,它破坏了 ApoE 蛋白的二级螺旋结构,从而改变了 ApoE 的三维空间结构,使 ApoE Sendai 与低密度脂蛋白(LDL)受体的结合力不到正常 ApoE3 的 5%[8,11]。将 ApoE Sendai 基因转染到 ApoE 基因敲除的小鼠,小鼠肾脏可出现类似人类的 LPG 的表现[12]。国内关于 ApoE 基因突变的研究较少。潘永利等[13]、陈育青等[14]研究了 7 例 LPG 患者的 ApoE 基因突变,发现了 2 种基因突变,即 ApoE Arg25Cys 和 ApoE(142-144-0),其中 ApoE(142-144-0)同时见于 5 例患者,为中国 LPG 患者常见的致病性基因突变,另 2 例患者携带 ApoE(Arg25Cys)突变基因。在日本也发现过 1 例 ApoE(Arg25Cys)引起的 LPG[7],并证实 ApoE(Arg25Cys)与 LDL 受体的结合力为正常 ApoE3 的 10%,提示 ApoE(Arg25Cys)有致病意义。同时,在患者家系成员中还发现存在无肾脏病的 ApoE 突变的携带者[13-14],这一现象目前较难解释。陈姗等[15]对 17 例 LPG 患者的 ApoE 基因进行全长序列测序分析,与 GenBank 中 ApoE 全长序列(GenBank number: M10065)进行比对,未发现 LPG 患者存在 ApoE 基因突变,但有 10 处与 GenBank 登录序列不同,均在非编码区,但这种差异在健康人和 LPG 患者之间无统计学意义,从而认为 LPG 的发病是一个多因素调控的过程,ApoE 基因非编码区的不同也许是 LPG 发病率具有显著地区差异的原因[16]。

## 2　临床表现

绝大多数病例分布在亚洲,发病年龄不等,多为青壮年,多

△　通讯作者,E-mail: zxgxhm1969@163.com。

数患者呈散发,少数病例呈家族性发病,全部患者均有不同程度的蛋白尿,多表现为肾病综合征,大多数患者存在不同程度的镜下血尿,多存在正色素正细胞性贫血,多数患者总胆固醇(TC)及三酰甘油(TG)升高,具有特征意义的是血 ApoE 均明显升高,脂质代谢紊乱以高 TG 血症为主,类似高脂血症,但罕见脂质沉积症的系统性损害表现[6,14-29]。国内 LPG 患者与国外患者临床上存在一些差异,主要表现在胆固醇及 ApoE 的升高国外患者更明显[30]。

## 3　组织病理学

光镜下肾小球体积增大,呈分叶状,毛细血管袢高度扩张,见腔内充满淡染的、无定形的网眼状脂蛋白栓塞物,该栓塞物经免疫组化或免疫荧光染色 ApoE、ApoA、ApoB 均阳性,油红 O 等特殊染色阳性[5,30]。系膜基质增殖,有时可见基膜双轨样改变,袢与囊壁粘连较常见。晚期肾小球表现为节段或球性硬化,球周纤维化。肾小管间质有不同程度的改变,小管间质灶性纤维化,小管基膜增厚、萎缩,灶性浸润细胞,间质罕见泡沫细胞,其中小管基膜增厚(100%),间质纤维化(62.5%),间质浸润细胞(62.5%),泡沫细胞(0%)。间质动脉可见透明变性(37.5%)及纤维素样变性(18.8%),弹力层增厚、分层[31]。在电镜下可见肾小球毛细血管袢内层状排列低电子嗜锇物质,内含大小不等的类圆形颗粒及空泡,脂蛋白栓塞不明显时基膜呈双层,有时内皮下、基膜内、系膜区也见嗜锇物和电子致密物,足突融合较广泛[30]。

## 4　鉴别诊断

典型的脂蛋白肾病的诊断并不困难,诊断必须依靠肾组织病理,肾组织病理存在特征性的形态学改变,加之免疫组化或荧光 ApoB、ApoE 染色阳性,即可诊断 LPG。临床表现与高脂血症类似,都有血脂及血浆脂蛋白异常增高[32-33],特别是 3 型高脂血症为 ApoE 基因缺陷所致,可出现 ApoE2(Arg158-Cys),患者的血浆 ApoE 可升高,易与 LPG 混淆。但此类患者常出现动脉粥样硬化及间歇性跛行等症状,肾活检无脂蛋白栓子,可做鉴别。在 LPG 晚期,随着病程迁延,袢内脂蛋白样栓子逐渐减少,系膜细胞及基质明显增生伴节段性系膜插入呈双轨样改变,或硬化,易诊断为膜增生性肾炎、局灶节段性肾小球硬化、甚至硬化性肾炎,但 LPG 袢腔扩张,腔内有多少不等的淡染物样栓子,这时查血 ApoE 水平及肾组织特殊染色油红 O 或免疫荧光 ApoE 阳性,均可确诊。

## 5　治　　疗

本病目前尚无有效的治疗方法,激素、免疫抑制剂、抗凝疗法已证实无效[2]。南京军区肾脏病研究所 2001 年首次创新地使用葡萄球菌 A 蛋白(SPA)免疫吸附疗法治疗了 2 例 LPG 患者[34],治疗后随着血脂尤其是 ApoE 水平的下降,尿蛋白迅速减少,重复肾活检肾组织中脂蛋白栓子明显减少,毛细血管袢扩张减轻,取得了满意的疗效。随后,他们比较了经肾活检病理明确诊断为 LPG 的患者,其中 8 例 SPA 免疫吸附和 9 例非免疫吸附患者治疗前后的尿蛋白,肾功能,血脂水平和病理改变及对肾功能的远期保护作用。发现经免疫吸附治疗后,患者尿蛋白明显减少,肾功能改善,血脂水平下降明显,特别是 ApoE 下降明显,因此,认为免疫吸附治疗能清除血清和组织中沉积的 ApoE 达到改善症状、保护肾功能的目的。同时,重复免疫吸附治疗的患者能取得第一疗程吸附治疗相同的效果,而且使疾病的缓解期延长。

总之,LPG 发病率低,病例数少,不管是在发病机制,还是治疗上,均有待进一步总结、探索。

## 参考文献


[1] Aaito T,Sato H,Kudo K,et al. Lipoprotein glomerulopathy:glomerular lipoprotein thrombi in a patient with hyperlipoproteinemia[J]. Am J Kidney Dis,1989,13(2):148-153.

[2] Saito T,Oikawa S,Sato H,et al. Lipoprotein glomerulopathy:renal lipidosis induced by novel apolipoprotein E variants[J]. Nephron,1999,83(3):193-201.

[3] Sakaguchi H,Mitarai T,Hirose S,et al. Lipoprotein glomerulopathy:A new disease with specific histological findings[J]. Jpn J Nephrol,1989,31:451-456.

[4] 陈惠萍,黎磊石. 脂蛋白肾小球疾病[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,1997,6(2):182-184.

[5] 姜傥,许乃贵,邹万忠,等. 脂蛋白肾病—一种新型的肾小球疾病伴进行性硬化[J]. 中华肾脏病杂志,1997,13(3):134-136.

[6] Oikawa S,Suzuki N,Sakuma E,et al. Abnormal lipoprotein and apolipoprotein pattern in lipoprotein glomerulopathy[J]. Am J Hid Dis,1991,18(5):553-558.

[7] Matsunaga A,Sasaki J,Komatsu T,et al. A novel apolipoprotein E mutation,E2 (Arg25-Cys),in lipoprotein glomerulopathy[J]. Kidney Int,1999,56(2):421-427.

[8] Oikawa S,Matsunaga A,Saito T,et al. Apolipoprotein E Sendai (arginine 145-->proline):a new variant associated with lipoprotein glomerulopathy[J]. J Am Soc Nephrol,1997,8(5):820-823.

[9] Ando M,Sasaki J,Hur H,et al. A novel 18-amino acid deletion in Apolipoprotein E associated with lipoprotein glomerulopathy[J]. Kidney Int,1999,56(4):1317-1323.

[10] Ogawa T,Maruyama K,Hattori H,et al. A new variant of Apolipoprotein E(apoE Maebashi) in lipoprotein glomerulopathy[J]. Pediatr Nephrol,2000,14(2):149-151.

[11] Hoffmann MM,Scharnagl H,Panagiotou E,et al. Diminished LDL receptor and high heparin binding of Apolipoprotein E2 Sendai associated with lipoprotein glomerulopathy[J]. J Am Soc Nephrol,2001,12(3):524-530.

[12] Ishigaki Y,Oikawa S,Suzuki T,et al. Virus-mediated transduction of Apolipoprotein E(ApoE)-sendai develops lipoprotein glomerulopathy in ApoE-deficient mice[J]. J Biol Chem,2000,275(40):31269-31273.

[13] 潘永利,陈育青,张宏,等. 四例脂蛋白肾病患者载脂蛋白 E 基因突变筛查[J]. 中华肾脏病杂志,2006,22(8):449-453.

[14] 陈育青,张宏,朱世乐,等. 载脂蛋白 E 上 3 个氨基酸缺失-脂蛋白肾病相关的基因突变[J]. 中华医学杂志,2003,83(9):774-777.

[15] 陈姗,刘志红,郑敬民,等. 脂蛋白肾病患者载脂蛋白 E 基因全长序列分析[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2005,14(3):218-223.

[16] 邹玉蓉,李贵森,张萍,等. 脂蛋白肾病载脂蛋白 E 基因序列分析[J]. 临床肾脏病杂志,2008,8(7):303-306.

[17] 张祥文,李冰心,贾中尉,等. 家族性脂蛋白肾病 8 例临床分析[J]. 广东医学,2012,33(3):57-58.

[18] 吴金浪,陶瑜,周胜利,等. 脂蛋白肾病一例报道及其超微结构分析[J]. 五邑大学学报:自然科学版,2009,23(2):11-14.

[19] 张磊,许冬梅,张爱平,等. 脂蛋白肾病 1 例报告并文献复习[J]. 实用医药杂志,2011,28(10):900-901.

[20] 杨钢,刘晓玲,王汉斌,等. 脂蛋白肾病[J]. 中国医刊,2011,46(6):91-93.

[21] 陈伟栋,黄芬芬. 脂蛋白肾病 1 例[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2010,11(5):383-383.

[22] 易韦,文安智. 脂蛋白肾病 1 例[J]. 贵阳医学院学报,2009,34(4):479-479,481.

[23] 李龙海，董葆，王建，等. 脂蛋白肾病 1 例报告及文献复习[J]. 安徽医学，2009，30(5)：581-582.
[24] 裴华颖，张力萍，傅淑霞，等. 脂蛋白肾病 1 例[J]. 诊断病理学杂志，2008，15(6)：506.
[25] 张静，刘彦仿，刘健，等. 脂蛋白肾病 2 例临床病理分析[J]. 诊断病理学杂志，2005，12(3)：188-191.
[26] 曾敏，陈原，蔺习能. 脂蛋白肾病 1 例[J]. 临床与试验病理学杂志，2007，23(3)：380-381.
[27] 吕永曼，曾红兵，徐钢，等. 脂蛋白肾病二例[J]. 中华病理学杂志，2006，35(7)：440-441.
[28] 黎伟，王成玉，廖蕴华，等. 脂蛋白肾病 1 例报告及文献复习[J]. 广西医学，2007，29(4)：591-592.
[29] 何灵芝，陈红波，范军芬，等. 脂蛋白肾病 2 例病理与临床分析[J]. 医学研究杂志，2007，36(4)：114-115.
[30] 曾彩虹，陈惠萍. 脂蛋白肾小球病-由载脂蛋白 E 变异诱导的肾脏脂质沉积症[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志，2000，9(2)：171-174.
[31] Zhang B, Liu ZH, Zeng CH, et al. Plasma level and genetic variation of apolipoprotein E in patients with lipoprotein glomerulopathy[J]. Chin Med J(Engl), 2005, 118(7): 555-560.
[32] 彭玉芳，汪宏良. 血脂及载脂蛋白检测在心血管病中的应用进展[J]. 国际检验医学杂志，2011，32(5)：592-594.
[33] 王荣就. 血脂检测及其异常病因诊断[J]. 国际检验医学杂志，2011，32(3)：429.
[34] Li LS, Liu ZH, Ji DX, et al. A novel effective treatment of lipoprotein glomerulopathy-immunoadsorption onto protein A[C]. San Francisco, Philadelphia: Wold Congress of Nephrology, 2001: A0592.

（收稿日期：2012-06-12）

**·综　　述·**

# 亮氨酸氨基肽酶的临床应用进展

胡　芳[1]，司　平[2]，袁剑锋[3] 综述，汪宏良[1] 审校
（1. 黄石市中心医院检验科，湖北黄石 435000；2. 湖北理工学院医学院药学系，湖北黄石 435003；
3. 黄石市中心医院感染科，湖北黄石 435000）

**关键词**：亮氨酸氨基肽酶；　肝病；　肾损伤；　妊娠
**DOI**：10.3969/j.issn.1673-4130.2012.19.029　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1673-4130(2012)19-2362-02

亮氨酸氨基肽酶（LAP）能水解肽链 N 端并由亮氨酸和其他氨基酸形成肽键的酶，广泛分布于肝、胰、肾等组织[1]，当这些组织发生病变时，均可出现血清 LAP 升高。现就 LAP 的临床应用进展情况进行综述。

## 1　理化性质

LAP 广泛分布于动物和植物组织中，其主要生物学作用是水解肽链 N 端由亮氨酸和其他氨基酸所形成的肽键。LAP 广泛分布于肝、胰、胆、肾、小肠以及子宫肌层等组织中，参与组织蛋白和某些肽类的降解更新，主要定位于毛细胆管上皮细胞，是反映肝、胆、胰等组织病变的酶[2]，LAP 也是一种膜结合酶，能反映胆汁淤积，在临床上可用于鉴别诊断黄疸[3]。原发性肝癌时，由于癌细胞逆分化，当肝细胞癌变，大量分裂增殖，具有胚胎肝细胞的功能，可合成分泌多种酶类物质[4]。

## 2　检测方法

LAP 试剂盒是采用 L-亮氨酸-对硝基苯胺作为底物，被 LAP 水解生成对硝基苯胺，通过检测对硝基苯胺来测定 LAP 的活性，但由于 L-亮氨酸-对硝基苯胺不稳定，大大限制了此试剂在临床上的使用。现在通常采用全自动生化分析仪连续监测来测定 LAP，其检测原理是通过样本中 LAP 与 L-亮氨酰-对硝酰基苯胺在磷酸缓冲液中发生作用，测定对硝酰基苯胺的生成速率即可求得样本中的 LAP 活性。

## 3　LAP 在临床上的应用

**3.1**　LAP 在各类肝病诊断中的意义　国内各类肝病的发生率均很高，据统计仅 HBV 的感染者就超过 1 亿，寻找有效的鉴别不同类型肝病的生化指标具有重要的现实意义[5]。肝脏含酶丰富，酶参与肝脏复杂的代谢功能，当肝脏在病理情况下，酶含量会改变，表现在血中酶的浓度也发生变化，临床上常根据血清酶活性的变化来判断肝脏病变的性质和程度，作出诊断和预后判断[6-8]。LAP 主要分布于胆小管区域，胆道感染、肝小叶结构破坏、肿瘤压迫等各种阻碍胆汁流通的因素均可刺激 LAP 合成增加，滞留的胆盐作为去垢剂，使酶 LAP 与脂膜分离，经肝窦进入血循环或从胆道系统返流入血，导致血清 LAP 活性升高，故 LAP 活性水平对肝组织严重损伤和胆汁淤积程度的反映最为准确、可靠[9-10]。高宏琴等[11]、熊彬和魏任雄[12]的实验结果均显示，血清 LAP 活性在各类肝病中均有升高，其升高程度依次为：肝癌、淤胆性肝炎、急性肝炎、肝硬化。王超[13]的研究也得到了类似的结果，并指出 LAP 活性正常并不能排除肝癌的可能性，因为肝癌患者的 LAP 活性有可能是正常的，在测定患者其他肝酶异常时，应检测 LAP 活性，特别是当肝脏其他功能都正常时，在排除胆汁淤积、阻塞性黄疸等疾病后，应考虑肝癌的可能性。由此可见，LAP 有可能成为肝病诊断及鉴别诊断的新指标[14]。

**3.2**　LAP 在肾损伤中的应用　LAP 是尿酶的组成成分之一，在肾脏，LAP 主要位于肾小管上皮细胞的溶酶体内，正常尿中含量甚微。病理情况下，由于各种原因导致肾实质尤其是肾小管损害，可引起大量 LAP 通过尿排出，常在亚临床期就表现出明显的尿酶排泌量增高，可早期反映肾损害的性质和程度[15]。杨胜茹等[16]采用速率法测定尿中 LAP，并初步探讨了其临床应用价值，结果证实尿 LAP 筛查早期肾损伤的敏感度和特异度分别为 68.2%、91.7%，可为肾损伤提供可靠的辅助诊断。张延泽等[17]发现尿液 LAP 对肾脏炎症与下尿路感染有鉴别价值，而且对泌尿系统感染的定位诊断具有重要意义。李玉香等[18]研究发现尿 LAP 水平的变化可及时反映肾小管的损伤及恢复程度，可应用于糖尿病和高血压所致肾损伤的无创诊断。此外，当肾小球基底膜通透性增高、肾小管上皮细胞损害、药物致中毒性肾损害和肾肿瘤时，尿 LAP 水平也均有所上升。

**3.3**　亮氨酸氨基转移酶在妊娠期的临床应用　除了肝脏，胎