

PCR 检测方法的建立与初步应用[J]. 畜牧兽医学报, 2010, 41(8):1012-1017.

[5] 苏明权, 杨柳, 马越云, 等. 实时荧光定量 PCR 检测金黄色葡萄球菌方法的试验研究[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(8):794-796.

[6] Morozumi M, Ito A, Murayama SY, et al. Assessment of real-time PCR for diagnosis of Mycoplasma pneumoniae pneumonia in pediatric patients[J]. Can J Microbiol, 2006, 52(2):125-129.

[7] Gullsbj K, Storm M, Bondeson K. Simultaneous detection of Chlamydomphila pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae by use of molecular beacons in a duplex real-time PCR[J]. J Clin Microbiol, 2008, 46(2):727-731.

[8] Hindiyeh M, Smollen G, Grossman Z, et al. Rapid detection of blaKPC carbapenemase genes by real-time PCR[J]. J Clin Microbiol, 2008, 46(9):2879-2883.

[9] Bayram A, Kocoglu E, Balci I, et al. Real-time polymerase chain reaction assay for detection of Streptococcus pneumoniae in sputum samples from patients with community-acquired pneumonia [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2006, 39(6):452-457.

[10] Seputienė V, Vilkoicaitė A, Armalyt J, et al. Detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus using double duplex real-time PCR and dye Syto 9[J]. Folia Microbiol (Praha), 2010, 55(5):502-507.

[11] Abdeldaim GM, Stralin K, Korsgaard J, et al. Multiplex quantitative PCR for detection of lower respiratory tract infection and meningitis caused by Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Neisseria meningitidis[J]. BMC Microbiol, 2010, 10:310.

[12] McCulloch E, Lucas C, Ramage G, et al. Improved early diagnosis of Pseudomonas aeruginosa by real-time PCR to prevent chronic colonisation in a paediatric cystic fibrosis population[J]. J Cyst Fibros, 2011, 10(1):21-24.

[13] Hardegen C, Messler S, Henrich B, et al. A set of novel multiplex Taqman real-time PCRs for the detection of diarrhoeagenic Escherichia coli and its use in determining the prevalence of EPEC and EAEC in a university hospital[J]. Ann Clin Microbiol Antimi-

crob, 2010, 9:5.

[14] Guion CE, Ochoa TJ, Walker CM, et al. Detection of diarrheagenic Escherichia coli by use of melting-curve analysis and real-time multiplex PCR[J]. J Clin Microbiol, 2008, 46(5):1752-1757.

[15] Lin S, Wang X, Zheng H, et al. Direct detection of Campylobacter jejuni in human stool samples by real-time PCR[J]. Can J Microbiol, 2008, 54(9):742-747.

[16] Nga TV, Karkey A, Dongol S, et al. The sensitivity of real-time PCR amplification targeting invasive Salmonella serovars in biological specimens[J]. BMC Infect Dis, 2010, 10:125.

[17] 杨俊超, 杜亚平, 徐德顺. 实时荧光定量 PCR 法与常规 PCR 法及细菌培养法检测沙门菌的比较[J]. 浙江预防医学, 2009, 21(11):92-93.

[18] 陈丽, 李红海, 鲁勇, 等. 实时荧光定量 PCR 检测阴道加德纳菌的方法与应用[J]. 浙江中西医结合杂志, 2009, 19(5):286-289.

[19] 陈暖, 彭学宏, 李粉莲. 实时荧光定量 PCR 技术对淋球菌感染的诊断价值[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期杂志, 2008, 7(1):29-30.

[20] 许菁. 实时荧光定量 PCR 法检测 NG、CT 和 UU 的临床意义[J]. 实用预防医学, 2008, 15(6):1967-1968.

[21] Lehmann LE, Hauser S, Malinka T, et al. Rapid qualitative urinary tract infection pathogen identification by SeptiFast real-time PCR[J]. PLoS One, 2011, 6(2):e17146.

[22] Smythe LD, Smith IL, Smith GA, et al. A quantitative PCR (TaqMan) assay for pathogenic Leptospira spp[J]. BMC Infect Dis, 2002, 2:13.

[23] 郭强, 高志祥, 张军东, 等. 实时荧光定量 PCR 快速鉴定五种常见念珠菌[J]. 中华皮肤科杂志, 2010, 43(3):205-206.

[24] Chakravorty S, Aladegbami B, Burday M, et al. Rapid Universal identification of bacterial pathogens from clinical cultures by using a novel sloppy molecular beacon melting temperature signature technique[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(1):258-267.

(收稿日期:2012-11-20)

• 综 述 •

C-erbB-2 基因在消化道肿瘤研究中的进展

侯振江 综述, 侯建章 审校

(沧州医学高等专科学校, 河北沧州 061001)

关键词:食管肿瘤; 胃肿瘤; 肝肿瘤; 胰腺肿瘤; 基因, C-erbB-2

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.09.026

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)09-1116-04

C-erbB-2 是目前研究较多的癌基因之一, 属于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的家族成员, 其编码相对分子质量为 185 000 的跨膜糖蛋白与 EGFR 相似, 具有酪氨酸激酶活性, 与配体结合后激活蛋白激酶活性, 促进细胞的分裂、增殖^[1]。C-erbB-2 作为一种细胞来源的原癌基因, 正常情况下处于非激活状态, 当受到体内、外某些因素作用时被激活, 其结构改变、扩增或过表达会促进细胞有丝分裂、DNA 合成增加, 使某些不正常细胞的独立生长能力失控, 加快细胞增殖, 导致细胞生长异常, 从而转化为肿瘤细胞^[2]。研究表明, 肿瘤患者 C-erbB-2 基因扩增或过度表达与肿瘤转移、病

理分型、临床分期和预后相关。本文就 C-erbB-2 基因在消化道肿瘤研究中的进展概述如下。

1 食管癌

食管癌患者 C-erbB-2 阳性表达率的结果差异较大。有研究报道, 食管鳞癌患者 C-erbB-2 蛋白过表达率为 18%; 食管癌患者 C-erbB-2 阳性表达率为 50.8%, 与肿瘤分级、浸润、淋巴结转移和预后有关。贵永贤等^[3]报道, 早期食管癌 C-erbB-2 表达阳性率(35.3%)显著高于食管上皮异型增生的表达率(7.5%), 并与肿瘤的分化程度和分级密切相关。符宝敏等^[4]报道, I、II、III 级食管癌患者 C-erbB-2 的表达率分别为 50%、

77.3%、88.9%，淋巴结转移组的表达率(85.7%)显著高于无转移组(45.9%)，说明 C-erbB-2 与肿瘤的转移相关。岳文彬等^[5]发现食管癌组织中 C-erbB-2 表达阳性率最高，癌旁组织次之，而正常黏膜均为阴性。随病变的进展，C-erbB-2 表达量逐渐增加，提示 C-erbB-2 变化发生在食管癌变的早期阶段。有淋巴结或远处转移者 C-erbB-2 表达上调，与无淋巴结或远处转移者比较，有显著性差异，说明 C-erbB-2 的高表达与淋巴结转移有关，高分化与中、低分化肿瘤比较，差异有显著性意义，提示 C-erbB-2 与食管癌的发展、浸润、转移有关。C-erbB-2 高表达者，肿瘤细胞分化程度低，恶性程度高，预示更早、更多的术后复发及较短的存活期。熊良庚等^[6]发现，C-erbB-2 基因在食管癌中心组织的阳性率(82.7%)显著高于癌旁组织(56.0%)和正常食管组织，且食管癌中心组织 C-erbB-2 基因的表达与肿瘤的恶性程度及淋巴结和远处转移呈正相关，而与肿瘤部位、患者性别、年龄等的差异无统计学意义，提示 C-erbB-2 基因的活化与食管癌的发生、发展密切相关。庞敏等^[7]发现 C-erbB-2 基因的表达与食管癌的病理组织学分级、淋巴结转移密切相关。肿瘤分化差的组织 C-erbB-2 阳性表达率高，有淋巴结转移者的 C-erbB-2 阳性率高于无淋巴结转移者，提示 C-erbB-2 过表达在促进食管癌转移中起重要作用。术后生存期不超过 3 年者 C-erbB-2 阳性表达率显著高于术后生存期超过 3 年者，表明 C-erbB-2 阳性表达与食管癌的预后密切相关。

2 胃 癌

冯志松等^[8]发现，慢性浅表性胃炎患者 C-erbB-2 阳性表达率分别低于慢性萎缩性胃炎伴肠化生组、不典型增生和胃癌患者。在早期胃癌和无淋巴结转移胃癌组 C-erbB-2 阳性表达率显著低于进展期和有淋巴结转移组，提示 C-erbB-2 表达的肿瘤可能具有更强的增殖、浸润和转移能力，预后较差。丁春明等^[9]发现，不同发展程度的胃癌，P53 和 C-erbB-2 阳性率并不相同，随胃癌的进展，其阳性率均呈上升趋势，进展期胃癌 P53 和 C-erbB-2 阳性表达率均明显高于早期胃癌，说明抑癌基因 P53 的突变和癌基因 C-erbB-2 的激活随胃癌的发展均显著增强，且 P53 阳性组 C-erbB-2 阳性表达率(54.4%)显著高于 P53 阴性组(35.2%)，提示 C-erbB-2 和 P53 的表达具有相关性。以 P53 为分层变量，对 P53 和 C-erbB-2 进行分析，结果显示 C-erbB-2 阳性表达是胃癌发展的 1 个危险因素，与胃癌的浸润、发展密切相关。刘春忻等^[10]发现，在胃癌转移的淋巴结中，P53、C-erbB-2 蛋白呈高表达，与原位癌比较有显著差异。通常 P53 突变及表达发生于早期胃癌，而 C-erbB-2 则发生于晚期胃癌，在转移的淋巴结中也呈高表达，提示 C-erbB-2 与胃癌转移关系更为密切。P53、C-erbB-2 在胃癌组织表达与淋巴结转移具有相关性，可作为胃癌的诊断和预后评估指标。苏秀丽等^[11]发现，随胃癌前病变加重，抑癌基因 Rb 表达呈下降趋势，而 C-erbB-2 表达呈上升趋势，其异常表达参与胃癌早期的癌变过程，可用于监测胃癌前病变的进展并指导治疗。C-erbB-2 基因表达不仅发生于重度异型典型增生及胃癌组织，而且在轻、中度异型增生及肠上皮化生组织也出现 C-erbB-2 基因表达，在胃癌前病变中，C-erbB-2 表达明显增加^[12]，胃黏膜中、重度异型增生组织的 C-erbB-2 表达率为 33.3%和 50.0%，提示 C-erbB-2 广泛活化参与胃癌的癌变过程。

3 肝 癌

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织中 C-erbB-2 蛋白表达的研究结果不一致。有报道认为，17.2%的

正常肝组织中 C-erbB-2 蛋白微弱表达，而 100%(52/52)的 HCC 组织中 C-erbB-2 蛋白为较弱阳性，提示 C-erbB-2 基因的活化与 HCC 发生相关。Hsu 等^[13]发现 HCC 中 C-erbB-2 蛋白表达阳性率仅为 2.8%(1/36)，与肝细胞的恶性转化无关。大量研究表明，癌基因 C-erbB-2、H-ras P21 异常表达，P53 基因突变及增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)的异常增多与组织学分化程度有关。有报道认为，C-erbB-2、H-ras p21 和 PCNA 在 HCC 中的阳性表达率显著高于癌周组织(H-ras p21 除外)和正常肝组织，其表达按正常肝组织、癌周肝组织、肝癌组织的顺序递增。表明癌基因在癌变早期即已部分激活，提示癌周肝组织可能是癌前病变组织。C-erbB-2 和 P53 阳性表达率与 HCC 组织分级呈正相关。何怡等^[14]研究显示，C-erbB-2 在 HCC、肝硬化和正常肝组织的阳性表达率分别为 50.5%、70%和 40%，三组间存在显著性差异，C-erbB-2 表达与组织学分级无关，但与临床分期密切相关。癌旁肝细胞的阳性细胞数较远离癌组织的肝细胞多，且染色较深，提示 C-erbB-2 在肝细胞恶性转化及 HCC 发生早期发挥重要作用。HCC 临床分期各组间 C-erbB-2 阳性率有显著性差异，提示 C-erbB-2 与 HCC 疾病进展程度相关。刘换新等^[15]报道，C-erbB-2 在正常肝组织、肝硬化和 HCC 的阳性率分别为 30%、63.3%和 51.8%，三组间存在显著性差异。C-erbB-2 基因产物 P185 在肝癌组织中的阳性率为 25%~48%，在癌旁组织达 17%~42%，在癌旁组织中主要在增生异常的细胞中表达，提示 C-erbB-2 的活化与肝癌的发生有一定关系，可能出现在肝癌发生的早期阶段^[16]。

4 胰 腺 癌

研究发现，胰腺癌患者 C-erbB-2 蛋白、EGFR 的阳性率分别为 41.7%和 50.0%，明显高于对照组，共同阳性率为 41.7%，二者呈正相关，其表达与胰腺癌临床分期密切相关。结果表明 C-erbB-2 和 EGFR 在胰腺癌的发生、发展及进展和转移的判断中具有重要价值。有报道称，胰腺癌患者血清 C-erbB-2 的阳性率为 34%，其中 59% C-erbB-2 的阳性患者会发生远处转移，33%的 C-erbB-2 阴性患者发生远处转移，而对照组患者血清中均未检测出 C-erbB-2。Tamiolakis 等^[17]发现，C-erbB-2 表达与胰腺癌组织学分级、肿瘤浸润无显著相关。卫文俊等^[18]报道，C-erbB-2 在胰腺癌组织中的阳性表达率为 51.3%，与胰腺癌的分化程度、临床分期有关，并在局部浸润和转移的病变组织中高表达，且 C-erbB-2 阳性表达的肿瘤细胞，增殖活性明显增高，认为 C-erbB-2 可作为反映胰腺癌恶性程度及病情进展的重要指标。等级相关分析显示，P53 阳性表达与 C-erbB-2 无相关性，在 C-erbB-2 阴性与阳性的病例中 P53 的阳性表达率分别为 57.9%和 60.0%，二者差异无统计学意义，提示癌基因 C-erbB-2 与抑癌基因 P53 在胰腺癌的发生中具有不同的作用通路和作用时间点，可作为基因诊断和治疗潜在的指标和靶点。联合检测 C-erbB-2、P53 和 PCNA 可从不同方面反映胰腺癌的生物行为，判断其恶性程度及对预后的影响。张志强等^[19]发现胰腺癌患者 CD44v6 和 C-erbB-2 的阳性率均显著高于其癌旁组织，I~II 级胰腺癌组织 C-erbB-2 的阳性率显著低于 III 级，且有淋巴结转移者显著高于无淋巴结转移，提示 C-erbB-2 在胰腺癌中的表达与 CD44v6 呈正相关，均参与胰腺癌的发生、发展和淋巴结转移，并相互协同，二者同时高表达提示肿瘤恶性程度高，易发生淋巴结转移。C-erbB-2 基因在有淋巴结转移和低分化胰腺癌组织中阳性率显著升高，而与年龄、性别、肿瘤直径无相关性。因此，C-erbB-2 和 CD44v6 联合

检测可判断胰腺癌的预后。

5 大肠癌

研究表明, *C-erbB-2* 的表达与大肠癌的病理、组织类型、临床分期具有相关性, 且主要表达于细胞质, 部分定位于细胞膜。肖海波等^[20]发现, *C-erbB-2* 在大肠癌的阳性表达率为 61.5%, 与肿瘤 TNM(tumor-node-metastasis)分期相关, 且淋巴结转移组表达率明显高于无淋巴结转移组, 有远处转移组高于无远处转移组。张莘^[21]报道, *C-erbB-2* 基因在大肠癌组织表达阳性率最高(36.4%), 移行区次之(10.9%), 正常黏膜区最低(3.6%), 反映 *C-erbB-2* 基因激活在癌变过程中起动较早, 癌前病变或大肠黏膜上皮细胞处在高度增殖状态, 说明 *C-erbB-2* 基因激活是大肠癌变过程中的前期事件。研究指出高分化大肠癌 *C-erbB-2* 基因扩增阳性率(52.2%)高于低分化癌(15.8%), 但逐级比较差异无统计学意义, 表明 *C-erbB-2* 基因扩增与大肠癌的分化高低有关, 但不能作为分级的参数。杜伟等^[22]报道, 61 例大肠癌中 EGFR、*C-erbB-2* 和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的阳性表达率分别为 49.2%、73.8%和 70.5%, 多因素分析显示它们与肿瘤大小、淋巴结、肝转移和 Dukes 分期相关, 而与性别和年龄无关。因此, 检测 EGFR、*C-erbB-2* 及 VEGF 可作为判断大肠癌恶性程度及评估预后的指标, 对指导术后化疗或靶向治疗有一定意义。魏峰等^[23]发现, 淋巴管密度(lymphatic vessel density, LVD)、*C-erbB-2* 和 *P53* 的表达均与大肠腺癌的分化程度、浸润深度、淋巴结转移及 Dukes 分期明显相关, 但与性别、肿瘤大小、大体类型无明显相关性。李波等^[24]研究表明, *P53* 与 *C-erbB-2* 的阳性表达与大肠癌有、无淋巴结转移显著相关, 而与临床病理类型、肿瘤大小等无相关性。随访 *C-erbB-2* 阳性者的生存率明显低于 *C-erbB-2* 阴性者。多因素 Cox 回归分析显示, *C-erbB-2*、*P53* 和 Dukes 分期是大肠癌的独立预后指标, 检测 *C-erbB-2* 和 *P53* 有助于高复发及转移倾向患者的筛选。刘晓斌等^[25]发现, 大肠癌组织中 *C-erbB-2* 蛋白表达率显著高于良性增生性结肠息肉组织, 并与淋巴结转移呈显著正相关, 有淋巴结转移者 *C-erbB-2* 蛋白的阳性表达显著高于无淋巴结转移者, 表明 *C-erbB-2* 的过度表达可促进大肠癌淋巴结转移。

6 结肠癌

研究表明, 很多恶性肿瘤与 *C-erbB-2* 癌基因扩增有关。结肠癌组织石蜡标本中 *C-erbB-2* 癌基因扩增与 *C-erbB-2* 蛋白的表达呈正相关^[26]。赵东利等^[27]报道, 结肠癌组织 *C-erbB-2* 阳性表达率(62.5%)明显高于癌旁组织(26.7%)和正常组织(6.7%), 两两比较均有显著性差异, 且在 Dukes C、D 期及有淋巴结转移者明显高于 Dukes A、B 期及无淋巴结转移者。提示 *C-erbB-2* 在结肠癌组织中的表达有较高的特异性, 在分期晚和有淋巴结转移者中表达较高, 提示其可作为结肠癌的诊断或预后指标。王娟等^[28]报道, 结肠癌组织中癌基因 *C-erbB-2* 的阳性表达率高于癌旁组织, *C-erbB-2* 在中、低分化腺癌, 淋巴结转移, 肿瘤浸润至浆膜层以及 Dukes C、D 期组织中的表达水平升高; 而 *p16* 在高分化腺癌, 无淋巴结转移, 肿瘤浸润未达浆膜层以及 Dukes A、B 期中表达升高; 二者的阳性表达均与患者性别、年龄及肿瘤大小无关; *C-erbB-2* 和 *p16* 在结肠癌中的表达呈显著负相关, 均与结肠癌发生、发展、浸润和转移密切相关, 联合检测可作为判断肿瘤恶性程度、侵袭及预后的重要指标。

综上所述, 癌基因 *C-erbB-2* 在消化道肿瘤中明显表达, 其变化与肿瘤的发生、发展, 淋巴结转移和预后密切相关, 动态监

测有助于判断消化道肿瘤的转归。

参考文献

- [1] Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, et al. Association of HER-2 overexpression with prognosis in nonsmall cell lung carcinoma: a metaanalysis[J]. Cancer, 2005, 103(9): 1865-1873.
- [2] 覃裕露, 赵杨, 申兴斌. EGF、EGFR、*c-erbB-2* 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 承德医学院学报, 2012, 29(2): 182-185.
- [3] 贵永贤, 李小环, 赵立群. 食管癌变过程中 Stat3 和 *c-erbB-2* 基因表达的动态观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2008, 21(1): 1-4.
- [4] 符宝敏, 谭红文, 张庆远. PCNA 和 *c-erbB-2* 在食管癌的表达及临床意义[J]. 中国实用医药, 2007, 33(2): 61-62.
- [5] 岳文彬, 吴会芳, 李琮宇, 等. 食管癌和癌旁组织 *c-erbB-2* 的表达研究[J]. 河南医学研究, 2008, 17(2): 109-112.
- [6] 熊良庚, 刘继明. *c-erbB-2* 基因在食管癌组织中的表达及其临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2011, 26(3): 268-270.
- [7] 庞敏, 王丽娟, 杨筱君. 煤矿工人食管癌 *c-erbB-2* 基因蛋白表达的研究[J]. 黑龙江医药, 2011, 24(3): 462-463.
- [8] 冯志松, 吴小翎. 胃癌发生过程中 Fas、*c-erbB-2* 蛋白的表达[J]. 四川医学, 2002, 23(1): 25-26.
- [9] 丁春明, 喻钢, 朱宝华. *p53* 和 *c-erbB-2* 表达与胃癌进展的关系[J]. 实用癌症杂志, 2011, 26(1): 31-33.
- [10] 刘春忻. *p53*、*c-erbB-2*、nm23 在胃癌组织和转移淋巴结中的表达[J]. 中国老年学杂志, 2011(31): 2838-2840.
- [11] 苏秀丽, 金建军. Rb 与 *c-erbB-2* 基因在胃癌前病变组织中的表达及其临床病理意义[J]. 河南科技大学学报: 医学版, 2012, 30(2): 87-89.
- [12] Wang LJ, Chen SJ, Chen Z, et al. Morphological and pathologic changes of experimental chronic atrophic gastritis (CAG) and the regulating mechanism of protein expression in rats[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2006, 7(8): 634-640.
- [13] Hsu C, Huang CL, Hsu HC, et al. HER-2/neu overexpression is rare in hepatocellular carcinoma and not predictive of anti-HER-2/neu regulation of cell growth and chemosensitivity[J]. Cancer, 2002, 94(2): 415-420.
- [14] 何怡, 王东, 李增鹏, 等. CD117、*c-erbB-2* 蛋白在原发性肝细胞性肝癌中的表达及意义[J]. 消化外科, 2005, 15(2): 103-107.
- [15] 刘焕新, 杨磊, 袁怀文, 等. CD117、*c-erbB-2* 及 Ki-67 蛋白在原发性肝细胞性肝癌中的表达及意义[J]. 肝胆外科杂志, 2007, 15(3): 228-231.
- [16] 莫显伟, 林源. 原发性肝癌术后晚期复发相关基因的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008, 15(6): 450-452.
- [17] Tamiolakis D, Venizelos I, Simopoulos C, et al. Correlation of immunohistochemically detected HER-2/neu (*c-erbB-2*) with histological stage and perineural invasion in pancreatic cancer[J]. Hepatogastroenterology, 2004, 51(56): 334-337.
- [18] 卫文俊, 石欣, 高乃荣, 等. 胰腺癌组织中 *c-erbB-2*、*p53* 及 PCNA 的表达及临床意义[J]. 东南大学学报: 医学版, 2005, 24(5): 307-310.
- [19] 张志强, 蔡兵, 吴鸣宇. 胰腺癌组织中 CD44v6 和 *c-erbB-2* 癌基因蛋白表达及相关性[J]. 江苏医药, 2010, 36(11): 1273-1275.
- [20] 肖海波, 王淑华. 78 例大肠癌 Cox-2、*p53* 及 *c-erbB-2* 表达分析[J]. 中外医疗, 2008(12): 29-30.
- [21] 张莘. 大肠癌中 *c-erbB-2* 基因扩增的检测与意义[J]. 山东医药, 2008, 48(6): 62-63.
- [22] 杜伟, 王杰军, 何金. 大肠癌中 EGFR、*c-erbB-2* 及 VEGF 的表达与临床病理特征的关系[J]. 肿瘤防治研究, 2008, 35(3): 191-193.

- [23] 魏峰, 崔红霞, 李峰, 等. D2-40、c-erbB-2、p53 在大肠癌中的表达及意义[J]. 江苏医药, 2011, 37(24): 2956-2958.
- [24] 李波, 邹扬, 胡志军, 等. c-erbB-2、p53 的联合检测对大肠癌预后多因素分析[J]. 山东医药, 2009, 49(12): 18-20.
- [25] 刘晓斌, 刘涛, 刘永仙, 等. c-erbB-2 与 P16 蛋白在大肠癌组织中的表达及其意义[J]. 陕西医学杂志, 2009, 38(11): 1478-1479.
- [26] Nathanson DR, Culliford AT 4th, Shia J, et al. HER 2/neu expression and gene amplification in colon Cancer[J]. Int J Cancer, 2003, 105(6): 796-802.

- [27] 赵东利, 温玉堃, 隋燕霞, 等. c-erbB-2 蛋白在人结肠癌组织中的表达及其与临床病理关系[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(2): 334-338.
- [28] 王娟, 范钟麟, 王学红, 等. c-erbB-2 及 p16 基因在结肠癌中的相关性表达及其临床意义[J]. 青海医学院学报, 2011, 32(2): 93-97.

(收稿日期: 2012-11-30)

• 综 述 •

脂蛋白相关性磷脂酶 A₂ 的临床研究新进展舒洪丽 综述, 张朝明[△] 审校

(成都中医药大学临床医学院, 四川成都 610075)

关键词: 动脉粥样硬化; 磷脂酶 A₂; 酶抑制剂

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 09. 027

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)09-1119-03

随着对动脉粥样硬化发病机制的深入研究, 人们发现在动脉粥样硬化发生、发展的演变过程中, 始终都有各种炎症细胞和大量炎症介质的参与, 炎症是动脉粥样硬化发展过程中的核心因素。脂蛋白相关性磷脂酶 A₂ (lipoprotein-associated phospholipase A₂, Lp-PLA₂) 是近年来引起广泛关注的一种与动脉粥样硬化性心、脑血管疾病密切相关的磷脂酶 A₂ 超家族, 越来越多的研究表明 Lp-PLA₂ 与冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病) 脑卒中事件的发生关系密切, 测定血浆中 Lp-PLA₂ 的含量或活性可作为心、脑血管疾病风险的独立预测因素, 对降低高危心、脑血管疾病患者的发病率具有重要意义, 并成为治疗心、脑血管疾病新的潜在目标靶点, 本报告就最新的 Lp-PLA₂ 研究进展做一综述。

1 Lp-PLA₂ 的生物学特性

Lp-PLA₂ 又称血小板活化因子乙酰水解酶 (platelet-activating factor acetylhydrolase, PAF-AH), 是一类能催化脂蛋白和细胞膜上的甘油磷脂二位酰基酯键水解形成非酯化脂肪酸和溶血磷脂的酶族^[1], 属于扩大的磷脂酶 A₂ 超家族, 但与其他磷脂酶 A₂ 超家族成员不同, 其生物活性不依赖于 Ca²⁺。其编码基因 (PLA₂G7) 于 1995 年首次被克隆, 有 12 个外显子, 定位于染色体 6p21. 2-12。Lp-PLA₂ 是由 441 个氨基酸残基组成的一种丝氨酸酯酶, 相对分子质量为 50 × 10³^[2]。人体循环中的 Lp-PLA₂ 主要由成熟的巨噬细胞和 T 淋巴细胞合成和分泌, 受炎症介质的调节^[3]。Lp-PLA₂ 以与脂蛋白颗粒结合的形式存在, 主要 (70%) 是载脂蛋白 B100, 也有载脂蛋白 A 和脂蛋白 a^[4]。根据存在的部位、底物特异性、辅助因子的需求和生理学作用特点的不同, Lp-PLA₂ 可以分为 4 种类型: 分泌型、胞浆型、非 Ca²⁺ 依赖型及其他^[5]。

Lp-PLA₂ 活性和浓度在生物学上受到多因素的影响^[6-7]。循环中 Lp-PLA₂ 浓度与患者性别、年龄、吸烟存在一定的关联。近年的研究显示, Lp-PLA₂ 与低密度脂蛋白 (low density lipid, LDL) 的相关性只解释了 40% 的酶活性与脂类相关, 有学者认为种族和性别是独立的 Lp-PLA₂ 活性影响因素, 因而需

要确定种族和性别阈值以进行 Lp-PLA₂ 升高的判断^[8]。

2 Lp-PLA₂ 的检测

目前 Lp-PLA₂ 的测定已逐步应用于临床, 主要有血浆 (或血清) 活性测定和浓度测定, 应用于检测 Lp-PLA₂ 的实验室方法有酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 和比色活性分析。ELISA 检测 Lp-PLA₂ 标本须选择血清或血浆, 可定量测定人血清或血浆中的 Lp-PLA₂ 的浓度, 为临床实验室常用试验。该法应用双抗体夹心法测定 Lp-PLA₂ 的浓度水平, 实验用 1 株单抗包被微孔板制成固相抗体, 用辣根过氧化物酶制成酶标记物。根据制出的标准曲线可定量分析样品中 Lp-PLA₂ 的含量, 依据试剂厂家实验要求, 分析前将标本按不同倍数稀释后再进行检测, 如美国 Diadexus 公司的二代 Lp-PLA₂ 试剂在分析检测前标本需 1 : 10 稀释, 天津康尔克生物科技有限公司 Lp-PLA₂ 试剂在分析检测前标本需 1.0 : 1.5 稀释。定量测定 Lp-PLA₂ 的常用报告单位为 ng/mL。比色活性分析为测定 Lp-PLA₂ 活性, 使用 PAF-H3 为反应底物, 酶活性的表达以每毫升每分钟 PAF 水解底物的量表示为 nmol/(min · mL)。这种方法也使用微孔板为载体测定, 检测标本类型不局限, 可以为血浆、组织匀浆、细胞溶解物等, 但其临床应用较 ELISA 少。

随着科学技术的迅猛发展, 实现临床 Lp-PLA₂ 快速准确的小样本测定将有待实现, 蛋白基因组学、芯片技术等新的检测技术的临床开展也将为实现 Lp-PLA₂ 的测定提供新的研究模式而应用于患者样本的检测, 从而辅助疾病的诊断和治疗。

3 Lp-PLA₂ 与动脉粥样硬化斑块

LDL 氧化修饰是动脉粥样硬化早期病理生理学改变的重要步骤。血液循环中的 Lp-PLA₂ 大多黏附在 LDL 上, 与 LDL 一起转运到血管内膜。在 LDL 颗粒内部, Lp-PLA₂ 水解氧化修饰的磷脂酰胆碱可产生溶血磷脂酰胆碱和氧化脂肪酸, 后者是促炎症递质, 能刺激黏附因子和细胞因子的产生, 从而导致单核细胞由管腔向内膜聚集, 聚集的单核细胞衍生为巨噬细胞, 巨噬细胞吞噬氧化型 LDL 而变成泡沫细胞, 凋亡的泡沫细胞聚集成动脉粥样硬化斑块^[9]。而这些活化的巨噬细胞和泡