

- tained through a neonate with partial trisomies of 13 and 22 [J]. Am J Med Genet, 2007, 143A(13): 1502-1509.
- [5] Zhang F, Carvalho CM, Lupski JR. Complex human chromosomal and genomic rearrangements [J]. Trends Genet, 2009, 25(7): 298-307.
- [6] Karmous-Benally H, Giuliano F, Massol C, et al. Unbalanced inherited complex chromosome rearrangement involving chromosome 8, 10, 11, and 16 in a patient with congenital malformations and delayed development [J]. Eur J Med Genet, 2006, 49(5): 431-438.
- [7] Gruchy N, Barreau M, Kessler K, et al. A paternally transmitted complex chromosomal rearrangement (CCR) involving chromosomes 2, 6, and 18 includes eight breakpoints and five insertional translocations ITs through three generations [J]. Am J Med Genet, 2009, 152A(1): 185-190.
- [8] Patsalis PC. Complex chromosomal rearrangements [J]. Genet Couns, 2007, 18(1): 57-69.
- [9] Giardino D, Corti C, Ballarati L, et al. De novo balanced chromosome rearrangements in prenatal diagnosis [J]. Prenat Diagn, 2009, 29(3): 257-265.
- [10] Thomas NS, Durkie M, Van Zyl B, et al. Parental and chromosomal origin of unbalanced de novo structural chromosome abnormalities in man [J]. Hum Genet, 2006, 119(4): 444-450.
- [11] Shaw CJ, Lupski JR. Implications of human genome architecture for rearrangement-based disorders: the genomic basis of disease [J]. Hum Mol Genet, 2004, 13(S1): R57-64.
- [12] Tsai AG, Lieber MR. Mechanisms of chromosomal rearrangement in the human genome [J]. BMC Genomics, 2010, 11(S1): S1.
- [13] Lupski JR, Stankiewicz P. Genomic disorders: molecular mechanisms for rearrangements and conveyed phenotypes [J]. PLoS Gen, 2005, 1(6): e49.
- [14] Weise A, Mrasek K, Fickelscher I, et al. Molecular definition of high-resolution multicolour banding probes: first within the human DNA sequence anchored FISH banding probe set [J]. J Histochim Cytochem, 2008, 56(5): 487-493.
- [15] Ballarati L, Recalcati MP, Bedeschi MF, et al. Cytogenetic, FISH and array-CGH characterization of a complex chromosomal rearrangement carried by a mentally and language impaired patient [J]. Eur J Med Genet, 2009, 52(4): 218-223.
- [16] Lee NC, Chen M, Ma GC, et al. Complex rearrangements between chromosomes 6, 10, and 11 with multiple deletions at breakpoints [J]. Am J Med Genet, 2010, 152A(9): 2327-2334.
- [17] Salahshourifar I, Shahrokhshahi N, Tavakolzadeh T, et al. Complex chromosomal rearrangement involving chromosomes 1, 4 and 22 in an infertile male: case report and literature review [J]. J Appl Genet, 2009, 50(1): 69-72.
- [18] Joly-Helas G, De La Rochebrochard C, Mousset-Sime'on N, et al. Complex chromosomal rearrangement and intracytoplasmic sperm injection: a case report [J]. Hum Reprod, 2007, 22(5): 1292-1297.
- [19] Gorski JL, Kistenmacher ML, Punnett HH, et al. Reproductive risks for carriers of complex chromosome rearrangements: analysis of 25 families [J]. Am J Med Genet, 1988, 29(2): 247-261.
- [20] Batista DAS, Pai GS, Stetten G. Molecular analysis of a complex chromosomal rearrangement and a review of familial cases [J]. Am J Med Genet, 1994, 53(3): 255-263.
- [21] Madan K, Nieuwint AWM, Van Bever Y. Recombination in a balanced complex translocation of a mother leading to a balanced reciprocal translocation in the child. Review of 60 cases of balanced complex translocations [J]. Hum Genet, 1997, 99(6): 806-815.

(收稿日期: 2013-04-28)

• 综述 •

纤维蛋白单体及其在 DIC 等疾病诊断监测方面的临床意义

张鹏 综述, 汤荣华 审校

(皖南医学院弋矶山医院检验科, 安徽芜湖 241001)

关键词: 纤维蛋白原; 纤维蛋白纤维蛋白原降解物; 弥散性血管内凝血

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.18.038

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)18-2433-03

大量临床研究表明,许多疾病如冠状动脉疾病、缺血性心脏病、卒中、血栓性疾病与纤维蛋白原的聚集转化密切相关^[1-3]。有研究表明,这些疾病的血栓结构和稳定性与健康者血浆中血栓的结构和稳定性不同^[4-7]。一旦重症患者发生弥散性血管内凝血(DIC)时,微血管内将有大量血栓形成,纤维蛋白原转化成纤维蛋白,其中纤维蛋白单体(FM)产生的最早,其次是纤维蛋白原降解产物(FDP),D-二聚体(DDI)虽稍晚但较稳定,持续时间较长。DDI在肺动脉栓塞、深静脉血栓、恶性肿瘤、心梗、脑梗、肝脏疾病、胸主动脉夹层、系统性红斑狼疮、肾病、新生儿窒息、肺动脉高压等疾病中有着很好的应用价值,现已在临幊上广泛开展此项目用以对上述疾病尤其是 DIC 的诊断及疗效监测。由于 FM 在 DIC 发生过程中出现较早,如今对 FM 的研究越来越深入,发现 FM 在疾病的诊断及监测

方面也有重要的应用价值,现就 FM 及其在 DIC 等疾病诊断监测方面的临床意义简单作一综述。

1 FM 的产生与结构

人类纤维蛋白原是一大小为 340×10^3 的糖蛋白。它含有 3 个多肽链, $\text{A}\alpha\text{B}\beta\gamma$ ^[8]。它有一个中心 E 区含有六条肽链的 N 端,从中心两端延伸出去的三条肽链形成两股终止于两个球形 D 区。 $\text{B}\beta\gamma$ 链 C 端各自独立形成 β 结和 γ 结,而 $\text{A}\alpha$ 链 C 端穿过 D 区折叠回来形成四股链,成为 4α 螺旋^[9], $\text{A}\alpha$ 链 C 端包含两个区域,称为 αC 连接区($\text{A}\alpha 221 \sim 391$)和 αC 主区($\text{A}\alpha 391 \sim 610$)^[10]。当血管受损时,受损部位血管内皮细胞表面发生一系列反应,导致产生大量凝血蛋白酶。凝血酶作用于纤维蛋白原的 $\text{A}\alpha$ 链和 $\text{B}\beta$ 链,使纤维蛋白原释放纤维蛋白肽 A 和纤维蛋白肽 B。纤维蛋白肽 A 首先被剪切,暴露新位点称为球形 A

位点,该位点和 γ 结上的一个位点a洞相互结合,这一结合便形成了半交叉双股纤维蛋白物^[11]。随后纤维蛋白肽B被剪切后暴露球形B位点,该位点和 β 结上的一个位点b洞相互结合,当纤维蛋白肽B释放时,纤维蛋白原就形成类似纤维蛋白的产物了,该产物是一个三维纤维蛋白网状结构^[12]。在这里,纤维蛋白单体的整体结构包括以下三个标志性的部分:双股盘绕线圈式连接区、折叠球形结点以及 α C区^[13]。Falvo等^[14]发现不同物种 α C区长度不一样,尤其 α C连接区的重复序列可能和纤维蛋白的伸展性有关。

2 FM 与 DDi 的区别

纤维蛋白原在凝血酶的作用下会首先生成FM,同时FM形成纤维蛋白多聚物,在活化的 XIII 因子和稳定的纤维蛋白聚合酶的作用下,FM多聚物之间的D区紧密相连,最后由纤溶酶降解成DDi和FDP。另外有一部分FDP是由纤维蛋白原在血浆中自身降解而来。因此,纤维蛋白相关标志物包括DDi、FDP、FM,DDi是血栓形成后纤维蛋白降解的二级产物,FM是纤维蛋白原释放纤维蛋白肽A后的产物,继而形成纤维蛋白。所以,DDi被视为血栓后标志物、FM被视为即将发生血栓的标志物。

3 FM 在 DIC 等疾病诊断监测方面的应用

3.1 FM 与 DIC Park等^[15]研究FM在DIC诊断中的参考价值,收集210例对照组健康人群血浆作参考FM临界值,根据此标准,收集139例DIC相关患者或DIC评分较高的患者的血浆标本,患者根据DIC评分分为非DIC、非显性DIC、显性DIC组,测其FM值,FM测定方法为STA-LIATEST FM免疫比浊法,ROC曲线分析其结果。ROC曲线分析非显性DIC和显性DIC患者的FM、DDi(P 分别为0.596和0.533)。在区别显性DIC和非DIC方面,通过AUC曲线下最大面积设定DDi和FM临界值为 $3.92\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 $9.95\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$,在临界值下FM比DDi有较高的敏感度,特异度,阳性预测值,阴性预测值。尤其在显性DIC组内,发现有2例患者FM升高同时DDi不升高,对于FM在诊断DIC方面有着积极的支持意义。

3.2 FM 与新生儿重症监护 Takahashi等^[16]研究216例严重新生儿患者,发现体质量低于1500g的新生儿FM与DDi有相关性,与凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、抗凝血酶(AT)及血小板计数无关;体质量大于1500g的新生儿FM与PT、APTT、FIB、DDi有关,与AT和血小板计数无关。表明FM是监测严重缺氧新生儿体内高凝状态的有效指标。

3.3 FM 与纤溶亢进 Ieko等^[17]研究发现可溶性纤维蛋白单体复合物(FM/SF)高的患者,体内DDi和FDP也增加,利用Western blot检测FM、SF的X、Y片段发现DIC患者,尤其是高凝状态下有纤溶亢进的患者,监测FM对于其诊断凝血状态有着重要意义。

3.4 FM 与深静脉血栓 Schutgens等^[18]利用FM检测464例深静脉血栓患者,FM cut-off $\leqslant 3\text{ mg/mL}$,敏感度为88%,阴性预测值为88%,特异度为59%,DDi分别为98%、98%、42%。但在343例DDi正常的深静脉血栓患者体内FM阴性预测值为97%。在此研究中FM不及DDi,但当超声正常、DDi不正常时,FM可以作为补充实验加以证明。

3.5 FM 与急性心梗 Brügger-Andersen等^[19]研究38例STEMI患者,18例使用替奈替普酶溶血栓治疗,20例行经皮冠脉介入治疗(PCI)术,溶栓治疗后FM和DDi与溶栓前相比

均增加,FM更加明显($P=0.013$)。该实验证明FM可以作为监测溶栓效果的指标之一。

4 sFM 的定量检测方法及评价

在凝血发生的早期阶段,可溶性纤维蛋白单体即出现在血液中与纤维蛋白原形成可溶性纤维蛋白单体复合物。临幊上尤其针对心肌梗死的患者,sFM的检测可反映患者体内凝血状态。Ieko等^[20]收集47例急性心梗患者48h和120~600h的血样本,将其与健康人群比较sFM、DDi、TnT、CK-MB等相关参数,结果发现心梗急性期sFM为 $(6.43\pm 3.99)\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$,与心梗恢复期 $(2.38\pm 2.00)\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ 及健康人群 $(1.41\pm 0.70)\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ 相比,差异有统计学意义($P=0.001$)。其中心梗24h内sFM为 $(14.81\pm 25.87)\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$,24~48h内sFM为 $(1.15\pm 0.84)\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$,两者相比差异有统计学意义($P=0.003$)。而相应时段内DDi比较差异有统计学意义($P=0.011$)。ROC曲线分析表明sFM是急性心梗24h内较好的标志物,而不是DDi。

5 小 结

临床研究证实血栓疾病的发生与纤维蛋白的生成及凝块形成有关,随着对凝血机制及DIC的不断深入研究,FM被越来越多的学者重视,sFM只在血管内产生,对血管外纤维蛋白生成没有影响,有助于对诊断DIC患者血管内纤维蛋白生成,临幊上已开始逐步应用其诊断监测疾病的发生及疗效的评价。很多机构的前瞻性研究表明在区别前DIC和非DIC方面,FM不是一个有用的指标,但FM在检测非显性DIC代偿期早期阶段方面是一个有用的标志物,且在DIC早期诊断方面,FM比DDi具有更好的监测效果。

参考文献

- [1] Dempfle CE, Kalsch T, Elmas E, et al. Impact of fibrinogen concentration in severely ill patients on mechanical properties of whole blood clots[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2008, 19(8): 765-770.
- [2] Ni H, Denis CV, Subbarao S, et al. Persistence of platelet thrombus formation in arterioles of mice lacking both von Willebrand factor and fibrinogen[J]. J Clin Invest, 2000, 106(3): 385-392.
- [3] Kaptoge S, White IR, Thompson SG, et al. Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154, 211 adults in 31 prospective studies; the fibrinogen studies collaboration[J]. Am J Epidemiol, 2007, 166(8): 867-879.
- [4] Fatah K, Silveira A, Tornvall P, et al. Proneness to formation of tight and rigid fibrin gel structures in men with myocardial infarction at a young age[J]. Thromb Haemost, 1996, 76(4): 535-540.
- [5] Collet JP, Allali Y, Lesty C, et al. Altered fibrin architecture is associated with hypofibrinolysis and premature coronary atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(11): 2567-2573.
- [6] Mills JD, Ariens RA, Mansfield MW, et al. Altered fibrin clot structure in the healthy relatives of patients with premature coronary artery disease[J]. Circulation, 2002, 106(15): 1938-1942.
- [7] Undas A, Zawilska K, Ciesla-Dul M, et al. Altered fibrin clot structure/function in patients with idiopathic venous thromboembolism and in their relatives[J]. Blood, 2009, 114(19): 4272-4278.

- [8] Weisel JW. Fibrinogen and fibrin[J]. Adv Protein Chem, 2005, 70 (1): 247-299.
- [9] Kollman JM, Pandi L, Sawaya MR, et al. Crystal structure of human fibrinogen[J]. Biochemistry, 2009, 48(18): 3877-3886.
- [10] Medved L, Weisel JW. Recommendations for nomenclature on fibrinogen and fibrin[J]. J Thromb Haemost, 2009, 7(2): 355-359.
- [11] Weisel JW. The electron microscope band pattern of human fibrin: various stains, lateral order, and carbohydrate localization [J]. J Ultrastruct Mol Struct Res, 1986, 96(1/3): 176-188.
- [12] Gorkun OV, Veklich YI, Medved LV, et al. Role of the alpha C domains of fibrin in clot formation [J]. Biochemistry, 1994, 33 (22): 6986-6997.
- [13] Guthold M, Liu W, Sparks EA, et al. A comparison of the mechanical and structural properties of fibrin fibers with other protein fibers[J]. Cell Biochem Biophys, 2007, 49(3): 165-181.
- [14] Falvo MR, Millard D, O'Brien ET 3rd, et al. Length of tandem repeats in fibrin's alpha C region correlates with fiber extensibility [J]. J Thromb Haemost, 2008, 6(11): 1991-1993.
- [15] Park KJ, Kwon EH, Kim HJ, et al. Evaluation of the diagnostic performance of fibrin monomer in disseminated intravascular coagulation[J]. Korean J Lab Med, 2011, 31(3): 143-147.
- 综述 •
- [16] Takahashi D, Takahashi Y, Matsui M, et al. Evaluation of hypercoagulability using soluble fibrin monomer complex in sick newborns[J]. Pediatr Int, 2013, 55(2): 151-156.
- [17] Ieko M, Nakabayashi T, Tarumi T, et al. Soluble fibrin monomer degradation products as a potentially useful marker for hypercoagulable states with accelerated fibrinolysis[J]. Clin Chim Acta, 2007, 386(1/2): 38-45.
- [18] Schutgens RE, Haas FJ, Agterof MJ, et al. The role of fibrin monomers in optimizing the diagnostic work-up of deep vein thrombosis[J]. Thromb Haemost, 2007, 97(5): 807-813.
- [19] Brügger-Andersen T, Hetland Ø, Pönitz V, et al. The effect of primary percutaneous coronary intervention as compared to tenecteplase on myeloperoxidase, pregnancy-associated plasma protein A, soluble fibrin and D-dimer in acute myocardial infarction [J]. Thromb Res, 2007, 119(4): 415-421.
- [20] Ieko M, Naito S, Yoshida M, et al. Plasma soluble fibrin monomer complex as a marker of coronary thrombotic events in patients with acute myocardial infarction[J]. Tohoku J Exp Med, 2009, 219(1): 25-31.

(收稿日期:2013-04-18)

HBV DNA 基因分型研究进展

汪媛^{1,2} 综述, 徐元宏^{2△} 审校

(1. 芜湖市中心血站, 安徽芜湖 241000; 2. 安徽医科大学第一附属医院检验科, 安徽合肥 230000)

关键词: 肝炎病毒, 乙型; 基因型; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.18.039

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)18-2435-03

乙型肝炎病毒(HBV)感染在世界各地均有不同程度的流行, 地区差异非常明显。近年来, 随着分子生物学技术的迅猛发展和对HBV认识的不断深入, 国内外许多学者对HBV基因分型及其与临床的相关性开展了大量的研究, 发现HBV基因分型比血清亚型更能准确地反映原型病毒株之间的自然异质性, HBV基因型与乙型肝炎病情的进展、临床表现、治疗、预后有密切的关系。为此, 本文对HBV基因型研究进展和临床意义作一综述。

1 HBV基因型的发现和发展

以往大多数HBV的诊断是运用血清学方法检测特异性病毒相关蛋白及其抗体。1988年, Okamoto等^[1]建立了以HBV全基因系列核苷酸异源性大于或等于8%为不同基因型的分型标准, 并将HBV分为A, B, C, D4种基因型, 从而首次提出了HBV基因型的概念和基因分型法; 1994年Norder等^[2]根据S基因异源性大于或等于4%, 发现了2种新基因型E和F, 并由此简化了分型方法; 2000年Stuyver等^[3]发现了基因型G; 2002年Wu等^[4]又发现了H基因型; 同年Kao等^[5]在研究日本献血员B, C型HBV血清时发现存在混合型感染。根据HBV全基因系列异源性大于或等于8%或S基因序列异源性大于或等于4%, 已将HBV分为A-H8种基因型, 而随着HBV基因分型的广泛开展, 已陆续发现Ae和Aa, Ba和Bj, C1和C2等基因亚型, 此外, 还发现了A/D, B/C, Ba和Bj等不同

的重组体^[6-8]。基因分型的方法已日趋简化、灵敏和准确, 方便广泛使用, 基因型和临床的关系亦日趋明朗。

2 HBV基因型的流行病学分布

HBV基因型分布具有明显的地域差异。HBV各基因型流行区域见表1^[3-4]。我国北方城市以基因C型流行为主, 由北方至南方, 基因B型感染率逐渐增高, 少数民族地区基因D型有较高的感染率, 如新疆^[9]。同一基因型内不同亚型的分布也具有一定的地域性, 如我国中西部、北部及东南部地区以C2亚型为主, C1亚型多见于南方地区^[10]。目前普遍认为, 不同地区优势基因型反映了HV自然感染史发生的变异特点, 是病毒变异进化的后果。

表1 世界各地HBV基因型流行病学分布

基因型	血清学亚型	主要流行区域
A	adw2, ayw1	西欧, 北欧, 北美洲, 撒哈拉非洲
B	adw2, ayw1	东南亚, 中国, 日本
C	ayr, adrq+, adrq-, adr, adw2	东南亚, 中国, 日本, 澳洲, 美国
D	ayw2, ayw3, ayw4	地中海区, 俄国, 印度, 美国
E	ayw4	西非洲
F	ayw4, adw2, adw4q-	中美洲, 南美洲, 波利尼西亚
G	adw2	美国, 法国, 德国
H	adw4	墨西哥, 美国