

(6):870-879.

- [30] Hurtado A, Holmes KA, Ross-Innes CS, et al. FOXA1 is a key determinant of estrogen receptor function and endocrine response [J]. Nat Genet, 2011, 43(1):27-33.
- [31] Jin H, Luo Q, Zheng Y, et al. CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ T cells con-

tribute to the antiasthmatic effects of Astragalus membranaceus extract in a rat model of asthma [J]. Int Immunopharmacol, 2013, 15(1):42-49.

(收稿日期:2013-12-03)

• 综述 •

空腹血糖与非糖尿病急性心肌梗死的临床研究进展

张海英 综述, 林锦喜[△] 审校

(佛山市南海区第五人民医院检验科, 广东佛山 528000)

关键词: 心肌梗死; 血糖; 非糖尿病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.10.034

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2014)10-1312-03

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是冠心病的一个重要临床类型, AMI一直是临床研究的热点, 而高血糖与AMI的发病率、病死率的关系更是目前心血管研究的热点。早在1877年有学者报道了损伤可致应激性高血糖^[1], 而心肌梗死时, 患者高血糖与病死率相关性的报道首见于1987年^[2], 此后的几十年中, 研究者不断证实高血糖与AMI的发生、发展、预后具有显著关系。近年来, 人们对这种相关性的研究更加细致、深入, 笔者就近年来非糖尿病AMI与空腹血糖(fast blood glucose, FBG)的临床研究进展进行综述。

1 FBG是非糖尿病AMI预后的独立影响因子

在大量高血糖与非糖尿病AMI的研究中, FBG比随机血糖的临床价值更大。杜冬梅等^[3]在对668例初发AMI患者的临床观察中发现, 528例FBG升高, 占79%。这在一定程度上反映中国初发AMI患者出现FBG升高较为常见, 同时, 他们还发现这些非糖尿病AMI患者比糖尿病AMI患者的FBG警戒值提前, 并认为FBG是初发AMI患者远期预后的独立影响因子。

彭晓韧等^[4]选择了107例非糖尿病AMI患者, 主要以FBG定义非糖尿病AMI患者的应激性高血糖, 以研究非糖尿病AMI与应激高血糖之间的关系。结果显示, 对患者进行高血压病史及病程、脑血管病史、年龄、性别、高密度胆固醇脂蛋白、低密度胆固醇脂蛋白、三酰甘油、梗死部位及范围、总胆固醇、尿素、血肌酐、尿酸等因素校正后, FBG是AMI患者死亡的独立危险因素。同时, 有应激性高血糖的AMI患者与无应激性高血糖患者相比, 严重心律失常、充血性心力衰竭、肺部感染和急性脑血管事件的发病率明显增高。因此, 非糖尿病AMI的一个重要预后指标为FBG。

杨爽等^[5]对200例AMI患者进行FBG、入院血糖水平与AMI患者近期心源性死亡的研究中发现, FBG升高组在住院期间的病死率高于入院血糖升高组。他们认为这种情况可能是入院血糖升高与疼痛刺激、急性炎症反应相关, 但FBG能排除这些干扰, 更真实地反映血糖水平。

于家军等^[1]在对287例非糖尿病AMI患者的血糖监测中发现, 升高的FBG比入院时随机血糖的预测价值大。既往无糖尿病史患者FBG正常的30天死亡风险较低, 而FBG升高者, 30天死亡风险随每个三分位数FBG浓度的升高而显著提高。

早期FBG水平是非糖尿病AMI患者预后心血管事件发生的独立影响因素。魏峰等^[6]剔除既往确诊2型糖尿病者, 选择227例非糖尿病AMI, 研究了FBG对这些患者近期预后, 特别是心律失常、充血性心力衰竭等心血管事件发生的影响, 结果表明, 心血管事件发生率与FBG呈正相关, 充血性心力衰竭发生率、恶性心律失常发生率会随着FBG的升高而提高, 但心源性死亡发生率无组间差异。杜冬梅等^[3]的研究显示, 初发AMI患者24 h内FBG的升高水平与近期恶性心律失常、充血性心力衰竭及心源性死亡等的发生率升高有关系。

FBG水平与非糖尿病AMI后心功能情况密切相关。刘国晖等^[7]选择182例老年非糖尿病AMI患者, 旨在探讨FBG与老年非糖尿病AMI患者预后的关系。结果显示, FBG每升高1 mmol/L, 心律失常的发生风险增加1.573 1倍, 左心功能不全的发生率增加1.688 7倍。于恒池等^[8]选择161例AMI患者, 观察FBG水平与AMI后左心室射血分数的关系, 结果发现, FBG升高的患者心肌梗死后早期左心室射血分数明显低于FBG正常者。史吉莹等^[9]在1年中对40位非糖尿病AMI患者的观察中发现, FBG升高的患者脑钠素水平高于血糖正常者, 差异有统计学意义($P<0.05$), 因此, 血糖升高组患者的心功能显著差于正常者。

2 非糖尿病AMI患者FBG升高的机制

应激状态下, 体内激素异常。AMI所致的应激反应会导致交感神经兴奋、内分泌系统紊乱。造成血肾上腺素、去甲肾上腺素、儿茶酚胺类激素、胰高血糖素等浓度升高, 糖皮质激素可促进糖原分解、糖异生增强。交感神经系统活性增加, 可抑制胰岛素分泌和促进糖原降解, 从而引起FBG升高^[10-11]。

应激状态下, 机体发生胰岛素抵抗。Telkova等^[12]在急性冠状动脉综合征患者胰岛素水平的研究中发现, 部分患者对胰岛素敏感性降低, 由于患者体内激素水平失衡, 胰岛素受体发生改变, 体内葡萄糖不能有效利用, 在代偿性增加胰岛素分泌时, 发生胰岛素抵抗而引发高血糖。陈颖等^[11]认为AMI会引起内皮功能损害, 从而导致胰岛素受体改变、胰岛素抵抗, 胰岛素介导的葡萄糖利用率减少, 导致血糖升高。

应激状态下, 胰岛素生物效应降低。Keavney等^[13]在大样本心肌梗死的临床研究中指出, 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)会促进脂肪分解, 引起血浆游离脂肪酸的升高, 进而抑制胰岛素在肝脏和肌肉中的效应, 引起血糖

升高。Boden 等^[14]对游离脂肪酸的研究中发现, TNF- α 会抑制葡萄糖刺激胰岛素分泌, 降低胰岛素在肝脏、肌肉中的效应, 导致血糖升高。

3 FBG 升高对非糖尿病 AMI 预后的影响机制

FBG 升高, 心肌细胞极化改变, 非糖尿病 AMI 发生心律失常。翟邵忠等^[10]在探讨了 186 例非糖尿病 AMI 患者 FBG 对预后影响, 他们认为应激发生时, 分解脂肪的胰高血糖素、儿茶酚胺的作用会增强, 使血浆中的游离脂肪酸升高, 造成细胞膜损害, 细胞内、外离子失衡, 发生心律失常。同时, 胰岛素受到抑制, 心肌细胞钾离子代谢异常, 心肌的应激性升高, 颤颤降低, 导致室性心律失常的发生率增高。Ranjith 等^[15]在代谢障碍与心肌梗死的研究中指出, 血糖升高会引起钙超载, 导致 ATP 生成障碍, 加重心肌细胞水肿, 导致细胞内、外离子失衡, 心肌细胞极化改变, 心律失常。

Hadour 等^[16]在糖尿病兔模型中发现, 高血糖会使心肌细胞坏死程度加重, 梗死灶范围扩大, 病死率升高。Iwakura 等^[17]在一项关于 AMI 无复流的研究中指出, 高血糖会加剧细胞间黏附分子 1、P 的表达, 使粒细胞在毛细血管壁聚集, 造成微循环障碍, 冠状动脉无复流, 使心肌梗死面积扩大。翟邵忠等^[10]认为儿茶酚胺会促进血小板聚集, 形成微小冠状动脉血栓, 加重心肌缺血, 扩大梗死面积。

高 FBG 对炎症有加强诱导作用。炎症反应是机体在受到刺激时出现的一种应激反应。AMI 发生时单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞在梗死区聚集, 产生局部炎症反应, 造成心肌细胞坏死、凋亡, 梗死区扩大。Takahashi 等^[18]在一项心肌梗死后 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 对左心室功能损伤的研究中指出, AMI 后, 炎症细胞浸润, 诱导肝细胞合成过多的 CRP, 造成左心室功能的损伤。Marfella 等^[19]在高血糖 AMI 的研究中发现, FBG 升高时, 机体 CRP、CD-CD8 等浓度升高, 心功能恶化。Dandona 等^[20]在一项胰岛素在 AMI 治疗中的作用研究中指出, FBG 升高会引起 TNF- α 的高表达, 而这与 AMI 患者的病死率具有较大的相关性。史吉莹等^[9]的临床实验显示, FBG 升高组患者的血清 CRP、IL-18、TNF- α 均升高。

Beckman 等^[21]在糖尿病与动脉粥样硬化的病理学研究中指出, 高血糖、高胰岛素血症通过氧化应激产物、肾素-血管紧张素系统、糖基化终末产物等引起心肌重构。

4 胰岛素对非糖尿病 AMI 的心脏保护作用

在非糖尿病 AMI 的治疗中, 血糖控制水平、胰岛素应用尚存在争议, 但多数指南推荐用胰岛素作为这类患者的首选降糖方案。美国心脏协会糖尿病委员会认为, 患者无论是否有糖尿病史, 急性冠状动脉综合征患者血糖水平超过 10 mmol/L 时, 需要采取胰岛素治疗^[22]。王帅等^[23]选择 200 例 AMI 患者, 就胰岛素抵抗对早期接受经皮冠状动脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 治疗后患者心肌灌注及预后的影响进行了研究, 结果显示, 胰岛素抵抗影响这类患者 PCI 近、远期预后, 临床应加强早期 PCI 治疗的胰岛素抵抗干预, 预防慢血流和无复流的发生。

此外, 对胰岛素在 AMI 治疗中的积极作用在动物实验中也得到证实。Li 等^[24]在大鼠心肌缺血/再灌注的实验中发现, 胰岛素可有效抑制缺血/再灌注心肌产生 TNF- α 。韦广洪等^[25]研究了胰岛素对大鼠心肌梗死后炎症反应的影响, 认为心肌梗死后 4 周内心肌炎症因子 TNF- α 的表达持续升高, 应用胰岛素治疗后可抑制其产生, 同时延缓心肌重构, 延缓梗死区域扩大, 改善心功能。

综上所述, 体内激素紊乱、胰岛素抵抗、胰岛素生物效应降低等是非糖尿病 AMI 患者 FBG 升高的机制所在。FBG 水平是糖尿病 AMI 预后的独立影响因素。目前, 控制这类患者 FBG 的主要手段是胰岛素治疗, 需要指出的是, 虽然 FBG 与糖尿病 AMI 的关系是明确的, 但如何利用 FBG 水平来指导糖尿病 AMI 的治疗仍需要进一步探究。

参考文献

- 于家军, 张鑫, 耿秀莲, 等. 急性心肌梗死患者空腹血糖与早期死亡的关系 [J]. 中国基层医药, 2012, 19(2): 230-232.
- Ceriello A. Insulin, glycemic control, and C-reactive protein during myocardial infarction [J]. Diabetes Care, 2004, 27(12): 3017-3018.
- 杜冬梅, 任颖, 魏盟, 等. 空腹血糖水平对初发急性心肌梗死患者预后的影响 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2010, 30(4): 444-447.
- 彭晓韧, 赵艳芳, 邹大进. 应激性高血糖对非糖尿病急性心肌梗死预后的影响 [J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(6): 631-636.
- 杨爽, 高大中. 空腹血糖与入院血糖与急性心肌梗死预后的相关性 [J]. 医学信息: 中旬刊, 2011, 24(2): 427-428.
- 魏峰, 郑若龙, 陈新军. 早期空腹血糖水平对非糖尿病急性 ST 段抬高心肌梗死患者近期预后的影响 [J]. 南通大学学报: 医学版, 2010, 30(3): 190-191.
- 刘国晖, 温言, 陈大勇, 等. 空腹血糖增高对老年非糖尿病急性心肌梗死患者预后的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(20): 4385-4386.
- 于恒池, 李虹伟, 张宇晨, 等. 空腹血糖升高对急性心肌梗死后左室射血分数的影响 [J]. 中国医师进修杂志, 2008, 31(34): 1-3.
- 史吉莹. 急性心肌梗死后血糖、炎症标记物与心功能减退的关系 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2007.
- 翟绍忠, 孙良阁. 空腹血糖水平对急性心肌梗死预后的影响 [J]. 中国综合临床, 2005, 21(8): 695-696.
- 陈颖. AMI 患者空腹血糖水平与心血管事件的相关性研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(1): 85-87.
- Telkova IL, Tepliakov AT, Karpov RS. The clinical conditions of the manifestation of hyperinsulinemia in patients with coronary heart disease [J]. Klin Med (Mosk), 2006, 84(4): 18-23.
- Keavney B, McKenzie C, Parish S, et al. Large-scale test of hypothesized associations between the angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion polymorphism and myocardial infarction in about 5000 cases and 6000 controls. International Studies of Infarct Survival (ISIS) Collaborators [J]. Lancet, 2000, 355(9202): 434-442.
- Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction [J]. Eur J Clin Invest, 2002, 32(Suppl 3): 14-23.
- Ranjith N, Pegoraro RJ, Shanmugam R. Obesity-associated genetic variants in young Asian Indians with the metabolic syndrome and myocardial infarction [J]. Cardiovasc J Afr, 2011, 22(1): 25-30.
- Hadour G, Ferrera R, Sebbag L, et al. Improved myocardial tolerance to ischaemia in the diabetic rabbit [J]. J Mol Cell Cardiol, 1998, 30(9): 1869-1875.
- Iwakura K, Ito H, Ikushima M, et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(1): 1-7.
- Takahashi T, Anzai T, Kaneko H, et al. Increased C-reactive protein expression exacerbates left ventricular dysfunction and re-

- modeling after myocardial infarction[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 299(6): H1795-1804.
- [19] Marfella R, Siniscalchi M, Esposito K, et al. Effects of stress hyperglycemia on acute myocardial infarction: role of inflammatory immune process in functional cardiac outcome[J]. Diabetes Care, 2003, 26(11): 3129-3135.
- [20] Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. The potential therapeutic role of insulin in acute myocardial infarction in patients admitted to intensive care and in those with unspecified hyperglycemia [J]. Diabetes Care, 2003, 26(2): 516-519.
- [21] Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management [J]. JAMA, 2002, 287(19): 2570-2581.
- [22] Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American
- Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism[J]. Circulation, 2008, 117(12): 1610-1619.
- [23] 王帅. 胰岛素抵抗对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者早期 PCI 治疗后心肌灌注及预后的影响[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(8): 112-113.
- [24] Li J, Zhang H, Wu F, et al. Insulin inhibits tumor necrosis factor-alpha induction in myocardial ischemia/reperfusion: role of Akt and endothelial nitric oxide synthase phosphorylation [J]. Crit Care Med, 2008, 36(5): 1551-1558.
- [25] 韦广洪. 胰岛素对心肌梗死后心脏炎症反应的影响及其心脏保护作用研究[D]. 西安:第四军医大学, 2013.

(收稿日期:2013-12-25)

• 综述 •

电泳技术在蛋白质分析中的应用进展

王雪梅¹, 张 轩² 综述; 陈 鸣^{1△} 审校

(1. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所检验科, 重庆 400042;
2. 重庆医科大学儿科学院 2010 级, 重庆 400331)

关键词: 电泳, 毛细管; 质谱分析法; 光谱法, 质量, 电喷雾电离; 蛋白质阵列分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.10.035

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)10-1314-03

随着人类基因组计划的逐步完成, 人类进入了后基因组时代, 蛋白质组则是其中的重要方面, 寻求一种快速、高效的蛋白检测技术已成为时代的需求。毛细管电泳-质谱(capillary electrophoresis-mass spectrometry, CE-MS)技术综合了 CE 的高灵敏度、高分离效率所需的样品量少、成本低以及 MS 的定量、高选择性等多方面优势, 在蛋白质检测方面有很强的优势。芯片电泳及阵列化技术不仅使检测更方便、快捷, 而且实现了高通量检测。现已成为进行蛋白质组学分析的常用技术手段。本文就电泳技术在蛋白质分析中的应用进展作一综述。

1 CE 的特点

CE 由于其自身具有的高分辨率、高灵敏度、重复性好、进行定量分析和自动化程度高等诸多优点^[1], 在其出现后的几年时间里就已成为蛋白质、核酸及其他生物分子分离和分析的一项重要技术, MS 技术由于其在物质检测方面的高特异性及较高的分辨能力而得到广泛的应用, CE-MS 技术一经推出即引起了大家的重视, 并在生命科学研究中得到广泛应用。现在已成为蛋白质组学研究中的首选技术^[2]。

CE-MS 技术集合了 2 种检测方法的优势, 扩大了 CE-MS 所能分析样品的范围。通过与不同 MS 联用可以获得不同的分离能力及分离效果, 适用于不同样品的分离情况^[2-3]。

CE-MS 技术分在线联用和离线联用 2 种方式。CE 与 MS 离线联用的关键是对已分离样品的有效收集, 并不涉及真正意义上的联用接口技术; 与离线联用相比, 二者在线联用具有样品损失少、自动化程度高、分析速度快等优点, 其应用比离线联用广泛得多。CE 与 MS 在线联用需要设计合适的接口, 能够

将已分离的样品全部转移到 MS 仪中, 同时实现样品快速、高效地离子化。二者联用中的接口技术是影响检测效果的关键。电喷雾离子化(electrospray ionization, ESI)和基质辅助激光解吸电离(matrix-assisted laser desorption ionization, MALDI)是目前应用比较广泛的 CE-MS 技术^[3]。ESI、MALDI 与 CE 的联用大大增加了 CE 技术在蛋白质以及多肽分析领域中的应用^[4-8]。MALDI 与 MS 联合在杂质的处理方面具有明显优势, 但是由于在 MS 检测前一般会进行样品的纯化加工, 且 MALDI-MS 的连续直接进样模式会引起检测峰变宽, 影响检测结果^[9-10]。

ESI-MS 是比较常用的方式, 因为此方法可以将液相的蛋白直接转化成气象离子。可进行生物大分子的分离和检测。其最重要的问题就是阻止 CE 对 MS 中电离的影响。CE 和 ESI 电流回路的分离在物质分离和检测过程中是必须要考虑的, 因为这可能会影响电喷雾的离子化效率。特别是运用 ESI 的正性检测负性蛋白的过程中, 为了提高分离效率, 提高电压也是非常必要的, 因提升电压引起的发热现象对物质的分离结果基本无影响^[6]。

目前 CE-ESI-MS 接口主要分为鞘液接口和无鞘液接口 2 种。(1) 鞘液接口技术。在多数产品中用于分离的毛细管被另一个直径更大的同轴管包裹, 支持鞘液最终在毛细管介导下通过外管, 既不通过外加泵, 也不通过水动力学, 而是在圆锥体内直接与毛细管的缓冲液进行混合, 关闭电流循环。由于此技术提供了更灵活的检测方式, 已被广泛应用于蛋白质分析^[11]。毛细管柱通过一个非常细的金属管插入 ESI 的电离区, 可以将