

nase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery[J]. Am J Kidney Dis, 2008, 52(3): 425-433.

[20] Bobek I, Gong D, DeCal M, et al. Removal of neutrophil gelatinase-associated lipocalin by extracorporeal therapies[J]. Hemodial Int, 2010, 14(3): 302-307.

[21] Ho E, Fard A, Maisel A. Evolving use of biomarkers for kidney injury in acute care settings[J]. Curr Opin Crit Care, 2010, 16(5): 399-407.

[22] Soni SS, Ronco C, Katz N, et al. Early diagnosis of acute kidney injury: The promise of novel biomarkers[J]. Blood Purif, 2009, 28(3): 165-174.

[23] Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury[J]. Pediatr Nephrol, 2008, 23(12): 2151-2157.

[24] Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC, et al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass[J]. Biomarkers, 2009, 14(6): 423-431.

[25] Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery—a prospective cohort study[J]. Crit Care Med, 2009, 37(2): 553-560.

[26] Han WK, Wagener G, Zhu Y, et al. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery[J].

Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(5): 873-882.

[27] Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, et al. The diagnostic accuracy of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the prediction of acute kidney injury in emergency department patients with suspected sepsis[J]. Ann Emerg Med, 2010, 56(1): 52-59.

[28] Heise D, Rentsch K, Braeuer A, et al. Comparison of urinary neutrophil glucosaminidase-associated lipocalin, cystatin C, and alpha (1)-microglobulin for early detection of acute renal injury after cardiac surgery[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2011, 39(1): 38-43.

[29] Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, et al. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(12): 2154-2165.

[30] Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, et al. A prospective, multi-center derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis[J]. Crit Care Med, 2009, 37(1): 96-104.

[31] Makris K1, Rizos D, Kafkas N, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a new biomarker in laboratory medicine[J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50(9): 1519-1532.

(收稿日期: 2015-02-20)

• 综 述 •

心肌型脂肪酸结合蛋白的新近研究进展*

袁海生 综述, 杨立顺 审校

(天津市北辰区中医医院检验科, 天津 300400)

关键词: 心肌型脂肪酸结合蛋白; 急性冠脉综合征; 肺栓塞; 心力衰竭

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 14. 059

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)14-2086-04

心肌型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)是一种低相对分子质量可溶性蛋白,在心肌细胞胞浆中含量丰富。具有组织特异性,心肌损伤后血浆中 H-FABP 水平变化有时间规律性,且血浆 H-FABP 水平与心肌损伤程度呈正相关,故 H-FABP 可作为诊断早期心肌缺血的生化标志物,近年受到广泛关注。

1 H-FABP 及其检测方法

H-FABP 是小分子胞内蛋白,由 132 个氨基酸构成,相对分子质量仅为 $(14\sim 15)\times 10^3$,大量存在于心肌组织中,并具有心肌特异性,参与细胞内脂肪酸的摄取、转运和代谢,为心肌收缩提供能量。当心肌细胞缺血、缺氧时动员脂肪酸供能,心肌细胞膜的通透性增加,导致心肌细胞内 H-FABP 升高,在急性冠脉综合征(ACS)早期(3 h 以内)即可检测到,是近年来临床研究并受到广泛关注的心肌损伤的早期指标之一。

H-FABP 的检测早期应用放射免疫法,最近几年研发出许多检测速度越来越快,灵敏度也越来越高的方法。目前有以下几种方法检测:酶联免疫吸附法(ELISA)、时间分辨免疫荧光测定法(TRIFMA)、在线流动替换免疫试验、光栅耦合传感器技术、乳胶微粒增强免疫浊度法、免疫胶体金技术等。

临床上常用免疫胶体金法、ELISA 法及乳胶微粒增强免疫比浊法检测,胶体金法适用于急诊床旁快速检测,ELISA 法

适用于临床研究大量标本的检测,而免疫比浊法可以在全自动生化分析仪上进行,降低了手工劳动强度,自动化程度高,适用于大样本的检测。

2 H-FABP 在心、肺疾病中的应用

2.1 ACS 的早期诊断 ACS 的早期诊断对降低患者病死率、改善预后有着极其重要的作用。在急性心肌梗死(AMI)早期,许多患者的临床症状并不明显常表现为不典型胸痛,特别是在非 ST 段抬高心肌梗死(NSTEMI)患者中。H-FABP 在 AMI 后 3 h 内升高,8 h 达峰值,24 h 内恢复正常,因此在心肌梗死的早期诊断中具有明显的优势。林高贵等^[1]研究发现,在胸痛发病 3 h 内,AMI 组 H-FABP 水平为 (56.13 ± 19.17) ng/mL,明显高于疑似组 $[(11.46\pm 4.85)$ ng/mL]和健康对照组 $[(3.14\pm 1.52)$ ng/mL],差异有统计学意义($P<0.01$);并且其灵敏度(91.11%)、特异度(98.33%)、阳性预测值(98.80%)和阴性预测值(88.24%)均明显优于心肌肌钙蛋白 I(cTnI)的 13.33%、96.67%、85.71%、43.48%和肌酸激酶同工酶(CK-MB)的 21.11%、95.00%、86.36%、48.80%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。而 cTnI 及 CK-MB 水平在发病 6 h 后 AMI 组才明显高于疑似组和健康对照组($P<0.01$)。McMahon 等^[2]对 1 128 例胸痛患者进行研究,按胸痛发作到就诊时间分为 0~

* 基金项目:天津市北辰区科技发展计划项目(bcws2011-08)。

作者简介:袁海生,男,主管检验师,主要从事临床生化、免疫检验研究。

<3 h、3~<6 h 和 6~12 h 3 组,检测各组 H-FABP 水平,0~<3 h 与 3~<6 h 组的灵敏度分别为 64.3% 和 85.3%,阴性预测值分别为 93% 和 97%。乔维洲等^[3]选择 380 例急诊胸痛患者,按胸痛发作到就诊时间分为<3 h、3~6 h 和>6 h 3 组,检测各组心肌脂肪酸结合蛋白(H-FABP)水平,3 组的灵敏度分别为 73.1%、81.6% 和 76.8%,而各组的超敏肌钙蛋白(hs-cTnT)和 CK-MB 分别为显示,(46.3%,9.8%)、(75%,50%) 和 (92.9%,89.3%),可以看出在<3 h 和 3~6 h 两个组中 H-FABP 的灵敏度要远高于 hs-cTnT 和 CK-MB。最近蔡朝民等^[4]的研究显示,胸痛 3 h 就诊患者 H-FABP、CK-MB 与 cTnI 诊断 AMI 的灵敏度分别为 55%、34% 和 11%,H-FABP 虽没有体现出很高的灵敏度,但仍可以看出 H-FABP 的灵敏度要远高于 cTnI 和 CK-MB。

2.2 H-FABP 与其他指标联合应用对 ACS 的早期诊断 乔维洲等^[3]研究表明,联合 H-FABP 和 cTnT 进行诊断则可以明显地改善两者的灵敏度,<3 h 组 H-FABP 与 hs-cTnT 联合检测诊断 AMI 的灵敏度为 91.5%,特异度为 83.3%,hs-cTnT 与 CK-MB 联合检测诊断 AMI 的灵敏度为 47.6%,特异度为 81%;3~6 h 组 H-FABP 与 hs-cTnT 联合检测诊断 AMI 的灵敏度为 94.7%、特异度为 90.3%,hs-cTnT 与 CK-MB 联合检测诊断 AMI 的灵敏度为 77.6%,特异度为 83.9%。在 AMI 早期诊断中,H-FABP 与 hs-cTnT 联合检测的灵敏度优于传统的 hs-cTnT 与 CK-MB 联合检测。Kim 等^[5]也指出联合检测 H-FABP 与 hs-cTnT 对 ACS 诊断的受试者工作特征(ROC)曲线下面积为 0.90,优于 hs-cTnT 与另外两个指标〔肌红蛋白(Mb)和 CK-MB〕的联用。李硕等^[6]研究表明单独检测 H-FABP 在 AMI 发病 3~6 h 的灵敏度为 77.8%,而 H-FABP 与 cTnT 组合的诊断灵敏度则提高为 85.2%。H-FABP + cTnT 组合比单一检测 H-FABP 的诊断灵敏度高,发病 3~6 h 的 H-FABP + cTnT 组合具有最好的诊断价值。肖暖等^[7]探讨缺血修饰蛋白(IMA)和 H-FABP 联合检测在 AMI 早期诊断中的价值,患者就诊即刻 IMA、H-FABP、cTnI、CK-MB、Mb 灵敏度分别为 65.3%、69.2%、15.4%、15.4% 和 42.3%,而 IMA 与 H-FABP 联合检测灵敏度为 84.6%;入院 3 h 时,IMA、H-FABP、cTnI、CK-MB、Mb 灵敏度分别为 80.8%、92.3%、23.1%、34.6% 和 76.9%,而 IMA 与 H-FABP 联合检测灵敏度为 96.2%;6 h 时 CK-MB 灵敏度为 61.5%,IMA、H-FABP 灵敏度分别为 88.4% 和 96.2%,IMA 与 H-FABP 联合检测灵敏度则高达 100.0%。Cubranic 等^[8]研究糖原磷酸化酶同工酶脑型(GPBB)与 H-FABP 联合检测在 AMI 早期诊断中的价值,入院 3 h 时,GPBB、H-FABP、cTnI 灵敏度分别为 81.3%、91.5% 和 25.1%,而 GPBB 与 H-FABP 联合检测灵敏度则提高到 97.6%。

2.3 ACS 的危险分层 早期识别 ACS 高危患者并及时治疗可以改善患者的预后,大大提高患者的生存率,将 H-FABP 与临床常用的全球急性冠状动脉事件注册(GRACE)危险评分系统进行相关性分析,提示 H-FABP 可以对 ACS 进行有效的危险分层,预测 ACS 患者预后。魏庆民等^[9]将 H-FABP 水平与 GRACE 危险评分进行相关性分析,研究发现 H-FABP 的峰值水平与患者入院时 GRACE 危险评分呈正相关($r=0.701, P<0.05$),表明 H-FABP 水平与 GRACE 评分一致性良好,可在 ACS 患者发病早期,作为实验室诊断指标辅助临床医师判断患者预后。陈键^[10]根据 GRACE 危险评分标准将病例分为对照、低危、中危和高危 4 组,NSTE ACS 患者不同危险层次组

血清 H-FABP 浓度明显高于对照组($P<0.01$)。随着危险度级别的增高,患者血清 H-FABP 浓度依次递增,对照组(2.71 ± 1.07) ng/L、低危组(8.89 ± 3.76) ng/L、中危组(16.01 ± 6.18) ng/L、高危组(19.47 ± 10.37) ng/L,不同危险层次组之间差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.4 血管再通的评估 血管再通的间接判定指标包括:(1) 60~90 min 内抬高的 ST 段至少回落 50%。(2) 肌钙蛋白 T(TnT)或肌钙蛋白 I(TnI)峰值提前至发病 12 h 内,CK-MB 酶峰提前至 14 h 内。(3) 2 h 内胸痛症状明显缓解。(4) 治疗后的 2~3 h 内出现再灌注心律失常,如加速性室性自主心律、房室传导阻滞等。上述 4 项中,心电图变化和心肌损伤标志物峰值前移最重要^[11]。De Lemos 等^[12]观察了 58 例 AMI 患者溶栓前及溶栓后 60、90、180 min 血浆 H-FABP 水平,所有患者均在溶栓后 90 min 行冠脉造影,结果显示,溶栓治疗 60 min 再通组血浆 H-FABP 水平明显高于未再通组,再通组比溶栓前血浆 H-FABP 水平明显升高。陈传民^[13]研究 44 例 AMI 患者溶栓后结果表明,再通组溶栓后 H-FABP 约 3 h 达高峰,未再通组约 5 h 达高峰,再通组峰值明显前移。李宁等^[14]的研究也发现 AMI 患者行 PCI 术后 3 h 再通组血浆 H-FABP 水平明显高于未再通组,而此时 TnI 还未见变化。李明等^[15]通过 ROC 曲线研究,确定 152.17 ng/L 为判断缺血心肌溶栓后再通的临界值(cut off 值)。故 H-FABP 峰值提前可以作为血管再通成功的监测指标之一,并且优于 TnI 和 CK-MB。

2.5 心力衰竭(HF)的评价与危险分层 重症 HF 组入院时血清 H-FABP 水平明显高于非重症 HF 组($P<0.01$),其 H-FABP 阳性率为 47.1%,HF 患者血清 H-FABP 水平与心功能分级(NYHA I~IV 级)呈正相关($r=0.77, P<0.01$)。在治疗过程中,死亡组 H-FABP 指标持续升高,治疗后第 7、60 天 H-FABP 水平均高于治疗前($P<0.05$)^[16]。Niizeki 等^[17]观察 186 例慢性心力衰竭患者的血浆 H-FABP 水平,结果显示随着 NYHA 分级的增加(由 I 级到 IV 级),H-FABP 水平增高的比例也随之升高:分别占 18.8%、43.2%、68.4% 和 100.0%。说明 H-FABP 是一个新的有效的心力衰竭的诊断指标,血清 H-FABP 水平对重症 HF 患者诊断、病情程度判断及患者预后和死亡风险评估有重要价值,也可作为疗效监测的客观指标。

2.6 H-FABP 在肺栓塞(PE)患者预后判断中的应用 H-FABP 可预测 PE 患者的不良预后,何磊等^[18]做了前瞻性研究,PE 患者根据 H-FABP 水平分为阳性组($\geq 10 \mu\text{g/L}$)和阴性组($< 10 \mu\text{g/L}$),30 d 内 H-FABP 阳性组出现了呼吸衰竭、休克、行机械通气等并发症及死亡;而 H-FABP 阴性组患者无一例出现,H-FABP 阳性组出现并发症的概率明显高于 H-FABP 阴性组的患者。在预测血流动力学稳定的 APE 患者病死率方面 Boscheri 等^[19]进行了研究,101 例 PE 患者中,14 例 H-FABP 为阳性,10 例出现病情恶化并有 8 例患者死亡,另外 87 例 H-FABP 阴性的患者无死亡病例($P<0.05$)。申玲君等^[20]的研究也发现 H-FABP 在 APE 患者危险分层中的作用优于 cTnI(欧洲心脏病协会指南中推荐用于 APE 分层的心肌损伤标志物),APE 低危组、中危组、高危组心率、D-二聚体、H-FABP 呈明显递增趋势。

3 H-FABP 在心脏外科中的应用

近年来,冠状动脉旁路移植术(CABG)与经皮冠脉介入治疗(PCI)等心脏手术广泛应用于 ACS 患者。而手术过程及围术期机体处于非生理状态,心肌缺血再灌注损伤等因素可导致不同程度的心肌损伤。

3.1 CABG 围术期心肌损伤的评估 非体外循环下急诊冠状动脉旁路移植术(OP-ECABG)是几小时内开始并完成的冠脉搭桥术,能够有效挽救患者生命,但相对于常规择期冠脉搭桥术(OP-CCABG),OP-ECABG 有较高的风险,手术带来的心肌损伤也非常严重,H-FABP 可以作为 OP-ECABG 术后监测心肌损伤的重要指标。李知娟^[21]观察了 2 种手术围术期 H-FABP 的变化趋势:OP-ECABG 术后 1 h H-FABP 就开始升高,于 6 h 达到峰值,24 h 仍未恢复到术前水平;OP-CCABG 术后 3 h H-FABP 才开始升高,6 h 达到峰值,24 h 恢复到术前水平,并且 OP-ECABG 组各时间段 H-FABP 水平均高于 OP-CCABG 组。Chowdhury 等^[22]观察了几种指标在体外循环 CABG 与非体外不停跳 CABG 2 种搭桥术中的变化,发现体外循环组 H-FABP、cTnI 和高灵敏度 C 反应蛋白水平明显高于非体外循环组,并通过 ROC 曲线分析表明 H-FABP 对心肌损伤具有较好的诊断价值。H-FABP 水平大于 6.8 $\mu\text{g/L}$ 者,心肌损伤风险增高 53.77 倍。Malik 等^[23]研究结果与 Chowdhury 等^[22]研究一致,据此认为非体外循环 CABG 比体外循环 CABG 提供了更好的心肌保护作用。

3.2 PCI 术后心肌损伤程度判断 PCI 术是改善 ACS 患者心肌供血的有效手段,但因手术过程中心肌暂时供血减少、心肌再灌注、钙超载及氧自由基作用等因素,可能使心肌再受损害。也可因行 PCI 时介入导丝和植入支架,患者可出现心肌微小损伤。于立峰等^[24]研究行 PCI 术患者术后 6 h H-FABP 水平明显高于术前($P < 0.01$);ACS 患者 PCI 术后仍有部分发生心脏事件,及时识别这些高危患者并采取强化抗凝、调脂等治疗,可能改善患者的预后,张丽梅等^[25]选择 90 例成功择期 PCI 的冠心病患者,测定其术后 3~6 h 内的 H-FABP,并术后随访 6 个月,以发生心脏事件(包括心源性猝死,血管内再狭窄,充血性心力衰竭)为研究终点。经过 6 个月的随访,共有 26 例发生了心血管事件,其中心源性猝死 1 例,血管内再狭窄 10 例,充血性心力衰竭 15 例。心脏事件组 H-FABP 阳性率较无心血管事件组增高($P < 0.05$);CoX 模型多因素逐步分析显示 H-FABP 阳性是冠脉支架术后再发心脏事件的独立危险因素($RR = 5.82, P < 0.05; 95\% CI 1.37 \sim 24.73$)。心肌再灌注是 PCI 手术的最终目的,张健等^[26]研究 PCI 治疗 12 h 及 24 h 后,比较 ST 段回落组与 ST 段无回落组的 H-FABP 水平,ST 段回落组下降更为明显,且两组间差异有统计学意义;而 cTnI 下降不甚明显,差异无统计学意义($P > 0.05$),ST 段回落组中,PCI 术后 6 h 血清 H-FABP 达高峰,24 h 恢复至正常水平;而 ST 段无回落组中,H-FABP 在 24 h 未恢复至正常水平,急性 STEMI 直接 PCI 术后,ST 段回落良好的患者,H-FABP 恢复至正常水平,心肌损伤程度较轻,心肌组织灌注程度较好,左心收缩功能较好;所以,心电的 ST 段回落程度结合 H-FABP 下降有可能作为评价急性 ST 段抬高心肌梗死(STEMI)再灌注疗效的一项指标。

4 小 结

H-FABP 真正应用于临床,现在尚需解决试剂的标准化及分析系统的标准化问题,以帮助确定统一的正常值范围及确立心肌梗死和损伤的诊断临界值,因此需通过大规模的临床验证,将试验标准化,以更快更好地应用于临床。总之,H-FABP 的检测尤其对 ACS 的诊断与治疗及预后估计等是很有临床意义的,期待着它的早日应用普及。

参考文献

[1] 林高贵,孟凡超,曾云祥,等. 心型脂肪酸结合蛋白在急性心肌梗

死早期诊断中的价值[J]. 检验医学,2012,27(4):280-283.

- [2] McMahon CG, Lamont JV, Curtin E, et al. Diagnostic accuracy of heart-type fatty acid-binding protein for the early diagnosis of acute myocardial infarction[J]. Am J Emerg Med, 2012, 30(2): 267-274.
- [3] 乔维洲,徐维家,宋晶. 心型脂肪酸结合蛋白与高敏肌钙蛋白 T 联合检测在急性心肌梗死早期诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(23): 2859-2862.
- [4] 蔡朝民,彭运生,程明刚,等. 心脏型脂肪酸结合蛋白对早期急性心肌梗死的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(13): 1718-1721.
- [5] Kim KS, Lee HJ, Kim K, et al. Heart-type fatty acid binding protein as an adjunct to cardiac troponin-I for the diagnosis of myocardial infarction[J]. J Korean Med Sci, 2011, 26(1): 47-52.
- [6] 李硕,马青,郑亚安. 心型脂肪酸结合蛋白与 cTnT、CK-MB 组合诊断早期急性冠脉综合征的比较[J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 21(3): 299-303.
- [7] 肖暖,韩喆,袁蓓,等. 缺血修饰白蛋白和心脏型脂肪酸结合蛋白联合检测对急性心肌梗死早期诊断的价值[J]. 中国医药, 2011, 6(11): 1307-1309.
- [8] Cubranic Z, Madzar Z, Matijevic S, et al. Diagnostic accuracy of heart fatty acid binding protein (H-FABP) and glycogen phosphorylase isoenzyme BB (GPBB) in diagnosis of acute myocardial infarction in patients with acute coronary syndrome[J]. Biochem Med(zagreb), 2012, 22(2): 225-236.
- [9] 魏庆民,周彬,王晓纲. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者心型脂肪酸结合蛋白水平与 GRACE 危险评分的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2013, 16(1): 144-146.
- [10] 陈键. 血清 H-FABP 和 MPO 检测对老年 NSTEMI-ACS 患者早期诊断及危险分层价值的研究[J]. 检验医学, 2013, 28(4): 271-275.
- [11] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(8): 675-687.
- [12] de Lemos JA, Antman EM, Morrow DA, et al. Heart-type fatty acid binding protein as a marker of reperfusion after thrombolytic therapy[J]. Clin Chim Acta, 2000, 298(1-2): 85-97.
- [13] 陈传民. 血浆 H-FABP 含量变化对预测急性心肌梗死血管再通的价值[J]. 山东医药, 2014, 54(1): 80-81.
- [14] 李宁,赖登攀. 心型脂肪酸结合蛋白评估急性心肌梗死及再灌注的价值[J]. 心脑血管病防治, 2012, 12(4): 297-298.
- [15] 李明,张言镇,周衍菊,等. 急性心肌梗死再灌注心肌脂肪酸结合蛋白临床研究[J]. 中国医学创新, 2011, 8(1): 16-19.
- [16] 伍树芝,邓胜,秦伟国. 联合检测 NT-ProBNP、H-FABP 和 cTnI 对老年重症心力衰竭患者的临床价值[J]. 检验医学, 2014, 29(4): 312-318.
- [17] Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, et al. Combination of heart-type fatty acid binding protein and brain natriuretic peptide can reliably risk stratify patients hospitalized for chronic heart failure[J]. Circ J, 2011, 69(8): 922-927.
- [18] 何磊,魏庆民. 心型脂肪酸结合蛋白对血流动力学稳定的急性肺栓塞患者近期预后的预测价值[J]. 中国全科医学, 2012, 78(15): 2283-2285.
- [19] Boscheri A, Wunderlich C, Langer M, et al. Correlation of heart-type fatty acid-binding protein with mortality and echocardiographic data in patients with pulmonary embolism at intermediate risk[J]. Am Heart J, 2010, 160(2): 294-300.
- [20] 申玲君,杨晓红. 血清 H-FABP 在急性肺栓塞患者早期危险分层中的应用[J]. 山东医药, 2013, 53(1): 32-34.

- [21] 李知娟. 急诊冠脉搭桥术围术期 IMA、H-FABP 的变化[D]. 河北大学, 2013.
- [22] Chowdhury UK, Malik V, Yadav R, et al. Myocardial injury in coronary artery bypass grafting: on-pump versus off-pump comparison by measuring high-sensitivity C-reactive protein, cardiac troponin I, heart-type fatty acid-binding protein, creatine kinase-MB, and myoglobin release[J]. J Thorac Cardiovaac Surg, 2008, 135(10):1110-1119.
- [23] Malik V, Kale SC, Chowdhury UK, et al. Myocardial injury in coronary artery bypass grafting, on-pump versus off-pump com-

parison by measuring heart-type fatty-acid-binding protein release [J]. Tex Heart Inst J, 2006, 33(3):321-327.

- [24] 于立峰, 李敬田, 杨建美. 心型脂肪酸结合蛋白在冠心病患者行 PCI 治疗前后的变化及意义[J]. 山东医药, 2011, 51(1):100-101.
- [25] 张丽梅, 王春明, 鲍迎春, 等. H-FABP 对冠脉支架术后近期心血管事件的预测[J]. 心脑血管病防治, 2013, 13(1):108-110.
- [26] 张健, 李春盛. 心型脂肪酸结合蛋白在心肌梗患者行介入治疗中的意义[J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(6):612-615.

(收稿日期:2015-02-28)

• 综 述 •

大肠癌基因表达谱研究进展

杨秀珍¹, 彭云香², 王庆锋³ 综述, 曹林林^{1△} 审校

(1. 淄博市中心医院检验科, 淄博 255036; 2. 天津市第五中心医院检验科, 天津 300457; 3. 淄博市中心医院胃肠外科, 淄博 255036)

关键词: 大肠癌; 基因表达谱; 基因芯片

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.14.060

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)14-2089-03

随着人口老龄化的加剧、环境污染的加重、生活节奏加快、饮食结构变化及疾病诊断水平的提高, 肿瘤发生率也不断地增高^[1]。在世界范围内, 大肠癌的发生率在恶性肿瘤中位列第 3, 在癌症引起死亡的病例中位列第 4, 且每年有数百万的新发病例^[2-3]。大肠癌是一种多基因、多步骤、多途径变化的疾病, 目前针对大肠癌的基因学检测手段已经由早期的单基因检测发展到多基因联合检测^[4]。全基因表达谱技术是一种基因芯片技术, 可用于筛选差异表达基因, 寻找新的分子标志物, 具有高信息量、高通量等优点, 可快速、准确地对数以千计的基因信息进行分析^[5]。从海量的生物标志物信息中确定“有效”的基因标志物将是大肠癌诊治性研究的目标和方向。

1 大肠癌的发病机制与基因表达谱技术

1.1 大肠癌的发病机制 大肠癌包括结肠癌和直肠癌, 其发病机制比较复杂, 主要受遗传、环境等因素的影响。约 20% 的患者具有家族遗传史, 其余为散发病例, 基本遵循“腺瘤-腺癌”的演变过程。目前认为大肠癌主要通过以下几种重要的分子机制发病^[6]: 染色体不稳定(CIN)、微卫星不稳定(MSI)及 CpG 岛甲基化(CIMP)。而大肠癌的多步骤演进过程与多种基因的共同参与有关, 涉及的基因有 APC、DDC、k-ras、p53 及错配修复基因(MMR)hMSH2 和 hMLH1 等。

1.2 基因表达谱技术原理 基因芯片是目前最为先进的分子检测技术, 芯片可以在一次实验中同时监测成千上万的基因或蛋白质表达水平, 这项技术有可能彻底改变未来的生物学及医学领域, 并大大改变人类对于疾病的认识。微阵列用于研究基因表达的基因芯片主要有两种形式: cDNA 微阵列和寡核苷酸微阵列。基因表达谱分析技术是通过打印或光导化学方法在尼龙膜材料或硅玻片材料表面, 合成能够代表不同基因的成千上万个寡核苷酸探针, 同时利用放射性同位素或荧光素标记待测材料中的 DNA 或 cDNA, 然后将待测 DNA 或 cDNA 与探针进行杂交^[7], 采用放射自显影或激光共聚焦显微镜扫描杂交信号, 最后由计算机分析处理, 根据获得的杂交信号强度与分布模式反映目的材料中待测基因的表达水平^[8]。另外, 研究表

明用 59 mer 长度寡核苷酸探针制备基因芯片, 可以降低基因芯片的制作成本, 从而推动了基因芯片技术的普及应用^[9]。

2 基因表达谱技术与大肠癌的基础与临床研究

2.1 基因表达谱技术在大肠癌信号通路转导方面的研究 基因表达谱技术促进了大肠癌信号通路转导方面的研究。例如, 在针对候选抑癌基因 NGX6 的研究中, 刘芬等^[10]通过基因表达谱技术针对 NGX6 转染结肠癌细胞系 HT-29 前后差异表达基因进行了筛查, 结果表明, NGX6 基因的功能涉及细胞信号传导、细胞周期调控、细胞凋亡、细胞骨架和运动、DNA 转录结合、DNA 损伤修复等方面, 并推测 NGX6 可能通过参与调节重要的信号传导通路而发挥其抗肿瘤增殖和转移的作用。

2.2 基因表达谱技术在大肠癌转移相关的研究 肿瘤转移机制是肿瘤研究的热点, 基因芯片技术开辟了研究肿瘤转移相关分子机制的新模式^[11]。Koehler 等^[12]用基因表达谱技术分析大肠癌与其肝转移瘤的显著性差异基因, 并发现这些基因在其他多种肿瘤的发生、发展及转移过程中同样发挥重要的作用。程家乐等^[13]联合应用激光捕获显微切割和基因芯片技术, 构建伴有肝转移的大肠癌原发灶间质组织和不伴肝转移的大肠癌间质组织基因表达谱, 从间质中筛选与大肠癌肝转移相关的基因, 并对骨膜蛋白、胰岛素样生长因子 2(IGF-2)、过氧化物酶体增殖活化受体 γ 共激活因子(PGC-1)、趋化因子配体 21(CCL21)这 4 个显著差异性基因进行实时定量聚合酶链反应(PCR)检测, 证实了这一结论。另一项关于大肠癌早期转移相关差异表达基因的研究结果显示, 表达上调的基因分别为 VSNL1、PSAT1、KIAA1199、ABHD7、MMP7、JUB、CLDN1、KRT23 和 FOXQ1, 表达下调的基因分别为 SFRP1、SLC4A4、CHGA、GCG、GUCA2B、CLDN8 和 CD177, 经过分析与组织分化程度相关的基因有 PSAT1 和 JUB, 与肿瘤分期相关的基因有 VSNL1 和 MMP7^[14]。这一结果为寻找大肠癌肝转移临床早期诊断的分子标志物和靶向治疗提供了坚实的理论基础。

2.3 基因表达谱技术在大肠癌干细胞方面的研究 干细胞作为一种未分化的原始细胞, 具有自我更新、无限增殖及分化潜