

## · 综述 ·

# 硅纳米线生物传感器及其在医学检测中的应用<sup>\*</sup>

周帆综述, 王彤<sup>△</sup>审校

(南京医科大学附属无锡市人民医院医院腔镜外科, 江苏无锡 214023)

**关键词:** 纳米技术; 硅纳米线生物传感器; 蛋白质生物标志物检测; 核酸检测; 病毒检测**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.08.049**文献标识码:**A**文章编号:** 1673-4130(2015)08-1123-04

医学检测是医学研究和临床疾病诊断的一项重要工作。硅纳米线生物传感器作为医学检测的一种新型工具,以其高选择性、高灵敏度、实时响应和免于标记的检测能力而受到日益广泛的关注。本文从硅纳米线生物传感器的检测原理入手,介绍了国内外关于纳米技术在医学检测中的应用研究最新进展,提出了目前硅纳米线生物传感器研究面临的问题,并对其应用前景进行了展望。

## 1 纳米技术与纳米结构

**1.1 纳米技术** 纳米技术是科学技术中的一个广泛的领域,旨在研究尺寸小于 100 nm 的结构和材料的合成、特性及其应用<sup>[1]</sup>。通过纳米技术制造新型的检测工具,以实现对生物和化学样品的直接、敏感、特异性的检测和快速分析,从而可以在临幊上达到对疾病的早期诊断。

**1.2 纳米结构** 纳米结构,例如纳米线,碳纳米管,以及纳米颗粒等,其直径与已被发现的化学和生物样品分子的大小相当,并且拥有较大的表面-体积比,有利于对其进行表面修饰,因而被高度地研究将其应用于生物传感<sup>[2]</sup>。其中,纳米线作为一种一维半导体材料,对检测具有直接的和免标记的电学读出特性,以纳米线为基础的检测装置可以直接将生物化学物质的相互作用转换为电信号,实现对化学和生物样品超敏感的、直接的电学检测。因此,纳米线为医学检测工作提供了新的,独一无二的机遇<sup>[3]</sup>。这种具有超高灵敏度和选择性的传感器,可用于对金属离子、核酸、蛋白质、蛋白质-DNA 交叉反应、小分子-蛋白质交叉反应、细胞和病毒等的直接的、免标记的检测<sup>[4-5]</sup>。

## 2 纳米线生物传感器

**2.1 简介** 硅纳米线生物传感器是典型的以场效应晶体管(FET)为基础的装置,包含源极、漏极和栅极。源极和漏极将半导体通道桥接起来,栅极调节通道的电导。硅纳米线连接在半导体通道中的源极和漏极之间,构成装置的感应部分。

制作硅纳米线结构主要有两种方法:自上而下法和自下而上法。自上而下法通过使用刻蚀或腐蚀的方法,在大片材料上加工得到硅纳米线。自下而上法则是在子部件上将原子聚集成为分子及微小的固体结构,并最终合成为纳米结构<sup>[6-7]</sup>。根据载流子类型的不同,硅纳米线分为电子(n)型和空穴(p)型<sup>[8-9]</sup>。

**2.2 检测原理** 硅纳米线生物传感器主要依靠 FET 发挥检测作用。检测一个特定的目标分子,需要将一个可以结合目标分子的受体分子固定在硅纳米线的表面。当带正电的目标分子与修饰在 p 型硅纳米线上的受体结合时,带正电荷的载流子

(空穴)在硅纳米线中被消耗,使电导降低。相反,带负电的目标分子与其受体结合则会引起空穴载流子的积聚,导致电导增加;同理,带正电的目标分子与 n 型硅纳米线上的受体结合时,电导增加,而带负电荷的目标分子与其受体分子特异性结合时,电导降低。最后由电子检测系统采集电导信号<sup>[1-2,4]</sup>。

**2.3 硅纳米线的表面修饰** 将探针分子固定在硅纳米线表面主要有两种方法:静电吸附和共价结合。

静电吸附是利用吸引力来吸附带相反电荷的离子溶质。Bunimovich 等<sup>[10]</sup>证明了使用硅纳米线生物传感器对电解质溶液中的 DNA 检测,其中一个主要的 DNA 链通过静电吸附固定在硅纳米线表面的一个胺基端的有机单分子层上。

共价结合法的基础是在硅纳米线表面上通过连接分子,用共价键将探针分子固定在硅纳米线表面。由于硅纳米线表面可以自然生发形成氧化层,许多方法都使用硅烷化合物对氧化层进行修饰。常用的链接剂包括 3-氨丙基三乙氧基硅烷(APTES)<sup>[11-12]</sup>、γ-甲基丙烯酰氧基丙基三甲氧基硅烷(MPT-MS)<sup>[13]</sup>、3-氨丙基三甲氧基硅烷(APTMS)<sup>[14]</sup>、氨基丙基聚二甲基硅氧烷(AEAPS)<sup>[15]</sup>、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDC) 和 N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)<sup>[16]</sup>等,其中以 APTES 最为常用。该链接剂可以在硅纳米线表面产生氨基,与肽核酸(PNA)和抗体等受体分子结合。

**2.4 流体交换** 将分析物递送到硅纳米线传感器表面需要依靠一个有效的流体交换系统。目前有两种流体交换系统:封闭式微流体通道和开放式液池。

封闭式微流体通道通常是将用聚二甲基硅氧烷(PDMS)制成的微流体通道封接在硅纳米线传感器的表面<sup>[17]</sup>,通过其狭窄的通道将极微量的分析物溶液引流通过硅纳米线,并将其检测和分析。微流体通道的封接方式包括可逆性封接和不可逆性封接两种。封闭式微流体通道的优点是可以将很少量的液体定位在硅纳米线上,但 PDMS 材料具有天然吸附性,可以非特异性吸附分析液中的蛋白质分子,并且微流体通道内液体的层流会在一定程度上限制分析物分子结合到硅纳米线表面,从而降低其检测灵敏度。

开放式液池主要用丙烯酸等材料制成,主要通过将较大量的分析液注入其中而直接进行检测。开放式液池的流体交换方法解决了封闭式流体通道扩散限制的问题<sup>[18-19]</sup>,但需要消耗较大量的分析液样品,并且因其检测环境为开放式的,所以较难应用于临幊上的床边检测。

## 3 应用举例

**3.1 蛋白质分子的检测** 蛋白质生物分子标志物是人血液中

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81371683)。作者简介:周帆,男,硕士研究生在读,主要从事纳米技术应用研究。<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail:aanti@163.com。

反应机体存在某些疾病或器官损害的物质,蛋白质检测因此成为了评估血液中预警性或应激性生物标志物的极为重要的一项工作<sup>[20]</sup>。

Zhang 等<sup>[19]</sup>利用硅纳米线传感器,对从手指采集的新鲜血液中肌钙蛋白 T(cTnT)、肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB) 和肌酸激酶同工酶 MM(CK-MM)3 种心脏标志物进行了多路复用检测,获得了 1 fg/mL 的最低检测限。此实验中通过硅纳米线传感器得到的检测限比已经成熟应用的酶联免疫吸附试验(ELISA)法低 4 个数量级,比商用试剂盒低 5 个数量级。

Jang 等<sup>[21]</sup>对血清标本进行了前列腺特异性抗原(PSA)、表皮生长因子(EGF)、白细胞介素-6(IL-6)和维生素 D 结合蛋白(VDBP)多路复用检测,分别得到了 0.184 ng/mL(PSA),10 pg/mL(EGF),10 pg/mL(IL-6)和 10 pg/mL(VDBP)的最低检测限,此外还实现了对血清中人乳腺癌细胞(MCF7,10 个/ $\mu$ L)的成功检测。Huang 等<sup>[22]</sup>对血清中 PSA 的单独检测,获得了 fg/mL 水平的检测限。

Ivanov 等<sup>[23]</sup>还对甲胎蛋白(AFP)和乙型肝炎表面抗原(HBsAg)的标准液进行了检测,分别获得了 3.5 fmol/L 和 70 fmol/L 的最低检出限。Chen 等<sup>[24]</sup>则实现了对浓度低至 1.25 pg/mL 的血管内皮生长因子(VEGF)的检测,达到了 ELISA 法无法检测的低浓度水平。

**3.2 核酸的检测** 基因表达的定量分析对于疾病的早期诊断同样是一项富有前景的工作。特殊基因表达中所存在的异常状态与许多疾病的发生相关<sup>[25]</sup>。而核酸序列的特异性,使得与人和动物疾病相关的病原体,如细菌和病毒等得以被检测出来<sup>[26]</sup>。目前,硅纳米线传感器已经实现了对 DNA 和 RNA 的检测。

Gao 等<sup>[27]</sup>在 2011 年通过将 DNA 探针分子修饰在硅纳米线表面,完成了对浓度低至 1 fmol/L 的目标 DNA 的检测,并且具备鉴别单个碱基错配 DNA 的能力。此外,该研究还实现了对 H1N1 和 H5N1 两种病毒的 DNA 序列的同步检测。2012 年,Gao 等<sup>[28]</sup>通过改进硅纳米线的结构,使其对 DNA 的检测灵敏度提升至 0.1 fmol/L 水平。而在 2013 年,Gao 等<sup>[29]</sup>通过滚环扩增检测技术(RCA)再次将灵敏度提升至 50 amol/L 水平。此后,Lu 等<sup>[30]</sup>成功实现了对 1 zmol/L 超低浓度的 miRNA 分子的检测,使硅纳米线传感器的检测灵敏度达到了新的高度。该方法与其他检测方法相比较,在高灵敏度、免于标记、快速检测及操作简便等方面显示出了巨大的优势。

**3.3 病毒的检测** 病毒也是引起许多人类疾病的主要因素。快速的、选择性的和敏感的病毒检测对于实现对病毒性感染的有效响应是至关重要的。传统的病毒检测方法包括使用免疫学分析法、透射电子显微镜法和聚合酶链式反应(PCR)检测法等。但这些传统的检测方法无法对病毒进行快速检测,并需要相对较大量的样品,造成了诸多不便。

Kim 等<sup>[31]</sup>将禽流感病毒(AI)和人类免疫缺陷病毒(HIV)抗原修饰在硅纳米线表面,实现了对浓度为 4  $\mu$ g/mL 的抗 AI 抗体和抗 HIV 抗体的检测,并且完成了对同浓度两种病毒的选择性多路复用检测。Zhang 等<sup>[32]</sup>还研究了一个将逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)、PNA-DNA 杂交和电学检测结合在一起的新型硅纳米线生物传感器,用于高度敏感和快速地检测登革热病毒。Kao 等<sup>[33]</sup>则研究了一个基于硅纳米线生物传感器的微系统和一个多路复用的 PCR 模块来鉴别 H1N1 2009 病毒和甲型流感病毒(Flu A)的不同亚型。结果显示,该实验实

现了对 10  $\mu$ L 的 H1N1 和 FluA 标本在 20~30 fg/ $\mu$ L 水平的高灵敏度检测。

**3.4 其他** 雌激素受体  $\alpha$ (ER $\alpha$ )是一种存在于超过三分之二乳腺癌患者体内的蛋白。雌激素受体(ER)主要以 DNA 结合转录因子的形式来发挥作用,调节基因表达,促进乳腺癌细胞异常增殖。Zhang 等<sup>[34]</sup>为了实现对 ER-DNA 交叉反应的高特异度和灵敏度检测,开发了一种自组装单分子膜辅助的硅纳米线传感器。当 ER $\alpha$  与野生型 ER(wt-ER)修饰的硅纳米线传感器结合时,可以使电导显著增大。实验结果达到了 10 fmo/L 的最低检出限,比基于表面等离子体共振(SPR)的生物传感器低 3 个数量级。

Thomas 等<sup>[35]</sup>还对 8-羟脱氧鸟苷(8-OHdG)进行了检测。8-OHdG 是一种氧化应激标志物,其在尿液和唾液中浓度的升高通常提示急性白血病、结直肠癌、乳腺癌、肺癌和前列腺癌等疾病。该团队利用硅纳米线传感器实现了对 2  $\mu$ g/mL 的 8-OHdG 标准液的实时检测。与目前的临床检测方法(如 ELISA)相比较,此方法同样具有快速、低损耗以及结果更可靠等优势。

#### 4 研究现状及应用前景

从目前的研究成果可以看出,利用硅纳米线生物传感器对蛋白质分子标准品的检测已经实现了比传统检测方法更为敏感的检测,同时,对血清环境中蛋白的检测也取得了一定的进展。而对血清样品检测的应用范围则仍有待拓展。硅纳米线传感器在核酸检测研究中的快速进展使其在基因诊断和基因筛查,以及病原体检测中同样拥有广阔的应用前景。在病毒检测方面,硅纳米线生物传感器已经可以在单个病毒的水平进行实时的和高选择性的检测,并且通过与多种检测技术相结合而进一步对不同病毒加以辨别,这使得硅纳米线生物传感器在病毒检测中同样可以实现对检测样品的低消耗,高灵敏度和特异度,从而帮助临床工作者对病毒性传染病及时做出诊断。硅纳米线传感器还可以对实际样品的复杂环境中的蛋白质-DNA 交叉反应进行检测,并可以用于揭示乳腺癌中 ER 介导的基因表达。

当前,多数的研究成果以完成对目标分子的标准品检测为主,只有极少数的研究者实现了对血清等生物样品中目标分子的直接检测。同时,目前的研究成果多局限于对某一单一样品的检测,如何实现对多种不同生物样品的同时检测,即多路复用检测,同样是未来的研究方向。与临床疾病相关的生物分子纷繁复杂,硅纳米线生物传感器检测所涉及的目标分子的多样性也需要深入研究。并且,在将硅纳米线生物传感器最终应用到临床检测工作中之前,其检测结果的稳定性和可重复性有待于进一步验证。基于此,本课题组结合自身专业,确定了下一步的实验研究方向:(1)实现对肿瘤标志物标准品的检测后,研究利用硅纳米线生物传感器对临床肿瘤患者血清标本的肿瘤标志物进行检测;(2)进一步研究利用硅纳米线生物传感器对同一血清标本中多种目标分子的多路复用检测。

综上所述,利用硅纳米线生物传感器进行检测的优点主要包括:(1)高灵敏度;(2)高选择性和特异度;(3)对样品的低消耗;(4)实时检测;(5)免于标记等。通过与其他检测方法相比较,硅纳米线生物传感器在未来参与到医学检测的实际工作方面,拥有着巨大的潜力。笔者相信,硅纳米线生物传感器必将会成为医学研究和临床工作中不可或缺的检测工具,为医学生物分子的检测工作带来新的飞跃。

## 参考文献

- [1] Tarasov A. Silicon nanowire field-effect transistors for sensing applications[D]. Basel, Switzerland: University of Basel, 2012.
- [2] Chen KI, Li BR, Chen YT. Silicon nanowire field-effect transistor-based biosensors for biomedical diagnosis and cellular recording investigation[J]. *Nano Today*, 2011, 6(2): 131-154.
- [3] Patolsky F, Zheng G, Lieber CM. Nanowire sensors for medicine and the life sciences[J]. *Nanomedicine*, 2006, 1(1): 51-65.
- [4] Zhang GJ, Chua JH, Chee RE, et al. Highly sensitive measurements of PNA-DNA hybridization using oxide-etched silicon nanowire biosensors[J]. *Biosens Bioelec*, 2008, 23(11): 1701-1707.
- [5] Jiang X, Zhang Y, Miao X, et al. Detection of IL-6 by magnetic nanoparticles grown with the assistance of mid-infrared lighting [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(1): 73-76.
- [6] Hobbs RG, Petkov N, Holmes JD. Semiconductor nanowire fabrication by bottom-up and top-down paradigms[J]. *Chemis Mater*, 2012, 24(11): 1975-1991.
- [7] Yu X, Wang Y, Zhou H, et al. Top-down fabricated silicon-nanowire-based field-effect transistor device on a silicon wafer [J]. *Small*, 2013, 9(4): 525-530.
- [8] Zheng G, Lu W, Jin S, et al. Synthesis and fabrication of high-performance n-type silicon nanowire transistors[J]. *Advan Mater*, 2004, 16(21): 1890-1893.
- [9] Cui Y, Lieber CM. Functional nanoscale electronic devices assembled using silicon nanowire building blocks[J]. *Science*, 2001, 291(5505): 851-853.
- [10] Bunimovich YL, Shin YS, Yeo WS, et al. Quantitative real-time measurements of DNA hybridization with alkylated nonoxidized silicon nanowires in electrolyte solution[J]. *J Am Chem Soci*, 2006, 128(50): 16323-16331.
- [11] Zhang GJ, Chua JH, Chee RE, et al. Label-free direct detection of MiRNAs with silicon nanowire biosensors[J]. *Biosens Bioelect*, 2009, 24(8): 2504-2508.
- [12] Wu CC, Ko FH, Yang YS, et al. Label-free biosensing of a gene mutation using a silicon nanowire field-effect transistor[J]. *Biosens Bioelect*, 2009, 25(4): 820-825.
- [13] Tsai CC, Chiang PL, Sun CJ, et al. Surface potential variations on a silicon nanowire transistor in biomolecular modification and detection[J]. *Nanotechnol*, 2011, 22(13): 503-507.
- [14] Li BR, Chen CW, Yang WL, et al. Biomolecular recognition with a sensitivity-enhanced nanowire transistor biosensor [J]. *Biosens Bioelect*, 2013, 45(1): 252-259.
- [15] Bi X, Wong WL, Ji W, et al. Development of electrochemical calcium sensors by using silicon nanowires modified with phosphotyrosine[J]. *Biosens Bioelect*, 2008, 23(10): 1442-1448.
- [16] Lee I, Luo X, Cui XT, et al. Highly sensitive single polyaniline nanowire biosensor for the detection of immunoglobulin G and myoglobin[J]. *Biosens Bioelect*, 2011, 26(7): 3297-3302.
- [17] Patolsky F, Zheng G, Lieber CM. Fabrication of silicon nanowire devices for ultrasensitive, label-free, real-time detection of biological and chemical species[J]. *Nature Protocols*, 2006, 1(4): 1711-1724.
- [18] Chua JH, Chee RE, Agarwal A, et al. Label-free electrical detection of cardiac biomarker with complementary metal-oxide semiconductor-compatible silicon nanowire sensor arrays [J]. *Anal Chem*, 2009, 81(15): 6266-6271.
- [19] Zhang GJ, Chai KTC, Luo HZH, et al. Multiplexed detection of cardiac biomarkers in serum with nanowire arrays using readout ASIC[J]. *Biosens Bioelect*, 2012, 35(1): 218-223.
- [20] Anderson NL, Anderson NG, Pearson TW, et al. A human proteome detection and quantitation project[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2009, 8(5): 883-886.
- [21] Jang KJ, Kim H, Lee KN, et al. Multiple reaction analysis of cancer with different markers using silicon nanowire FET[C]//Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2013 35th Annual International Conference of the IEEE. New York, USA: IEEE, 2013: 4506-4509.
- [22] Huang YW, Wu CS, Chuang CK, et al. Real-time and label-free detection of the prostate-specific antigen in human serum by a polycrystalline silicon nanowire field-effect transistor biosensor [J]. *Anal Chem*, 2013, 85(16): 7912-7918.
- [23] Ivanov YD, Pleshakova TO, Kozlov AF, et al. SOI nanowire for the high-sensitive detection of HBsAg and  $\alpha$ -fetoprotein[J]. *Lab Chip*, 2012, 12(23): 5104-5111.
- [24] Chen HC, Qiu JT, Yang FL, et al. Magnetic-composite-modified polycrystalline-silicon nanowire field-effect transistor for vascular endothelial growth factor detection and cancer diagnosis[J]. *Anal Chem*, 2014, 86(19): 9443-9450.
- [25] Grenert JP, Smith A, Ruan W, et al. Gene expression profiling from formalin-fixed, paraffin-embedded tissue for tumor diagnosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(15): 1462-1464.
- [26] Cheung GYC, Duong AC, Otto M. Direct and synergistic hemolysis caused by *Staphylococcus* phenol-soluble modulins: implications for diagnosis and pathogenesis[J]. *Microbes Infect*, 2012, 14(4): 380-386.
- [27] Gao A, Lu N, Dai P, et al. Silicon-nanowire-based CMOS-compatible field-effect transistor nanosensors for ultrasensitive electrical detection of nucleic acids[J]. *Nano Letters*, 2011, 11(9): 3974-3978.
- [28] Gao A, Lu N, Wang Y, et al. Enhanced sensing of nucleic acids with silicon nanowire field effect transistor biosensors[J]. *Nano Letters*, 2012, 12(10): 5262-5268.
- [29] Gao A, Zou N, Dai P, et al. Signal-to-noise ratio enhancement of silicon nanowires biosensor with rolling circle amplification[J]. *Nano Letters*, 2013, 13(9): 4123-4130.
- [30] Lu N, Gao A, Dai P, et al. CMOS-Compatible Silicon Nanowire Field-Effect Transistors for Ultrasensitive and Label-Free MicroRNAs Sensing[J]. *Small*, 2014, 10(10): 2022-2028.
- [31] Kim JY, Ahn JH, Moon DI, et al. Multiplex electrical detection of avian influenza and human immunodeficiency virus with an underlap-embedded silicon nanowire field-effect transistor[J]. *Biosens Bioelect*, 2014, 55(1): 162-167.
- [32] Zhang GJ, Zhang L, Huang MJ, et al. Silicon nanowire biosensor for highly sensitive and rapid detection of Dengue virus[J]. *Sensors Actuators B: Chem*, 2010, 146(1): 138-144.
- [33] Kao LTH, Shankar L, Kang TG, et al. Multiplexed detection and differentiation of the DNA strains for influenza A (H1N1 2009) using a silicon-based microfluidic system[J]. *Biosens Bioelect*, 2011, 26(5): 2006-2011.
- [34] Zhang GJ, Huang MJ, Ang JA, et al. Self-assembled monolayer-assisted silicon nanowire biosensor for detection of protein-DNA interactions in nuclear extracts from breast cancer cell[J]. *Biosens Bioelect*, 2011, 26(7): 3233-3239.

[35] Thomas DJ, Therani Z, Mohd Azmi MAB. Silicon nanowire immuno-sensor for detection of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine oxidative stress cancer biomarker[J]. J Sur Sci Nanotechnol, 2014, 12(3): 349-357.

(收稿日期:2014-12-14)

## • 综述 •

## 肾淀粉样变性的研究进展

徐菲综述,梁冰审校

(中国人民解放军第 401 医院检验科,山东青岛)

**关键词:**肾脏; 淀粉样; 变性; 疾病**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2015.08.050**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2015)08-1126-03

淀粉样变性是结缔组织内淀粉样物质在细胞内外沉积的一种慢性浸润性病变<sup>[1]</sup>。肾脏是淀粉样变性最易受累的器官之一。肾淀粉样变性是指多种原因诱导的以特异性糖蛋白-淀粉样蛋白在肾脏沉积而引起的肾脏病理改变。肾淀粉样变性可分为原发性和继发性两大类<sup>[2]</sup>,根据不同的淀粉样蛋白沉积,又可分为不同的生化类型。目前认为微球蛋白在形成淀粉样沉积中起重要作用。蛋白尿或肾病综合征(NS)是肾淀粉样变性的主要临床表现,好发于成年人,男性稍多,常伴有多脏器损伤,治疗方法主要是抑制前体蛋白的生成或者促进前体蛋白的分解。

**1 发病机制与分型**

肾淀粉样变性是由于连续或重复地产生过量的淀粉样前体蛋白或产生不正常的淀粉样前体蛋白<sup>[3]</sup>。异常的淀粉样前体蛋白是在基因突变或部分蛋白质的降解作用下,一种氨基酸替代另一种氨基酸而产生的<sup>[4]</sup>。不同类型的肾淀粉样变性有不同的机制,例如 AL 型与免疫球蛋白轻链形成的沉积有关,而 AH 型则与免疫球蛋白重链有关,透析相关性肾淀粉样变性与微球蛋白的过度沉积有关等。已证实有 24 种蛋白可以引起肾淀粉样变性,统称为淀粉样前体蛋白。

根据不同的分类标准,肾淀粉样变性可分为不同的类型:病变累及一个器官为局限性肾淀粉样变性,病变累及多个器官为系统性肾淀粉样变性。最新的分类方式是根据主要的淀粉样蛋白及其致淀粉样变性的作用机制进行分类,见表 1<sup>[5]</sup>。

就病变相关的淀粉样蛋白类型而言,肾淀粉样变性常见的类型是 AL 型和 AA 型,还有一部分属于遗传性淀粉样变性(AF)。在以往的报道中,AF 所占的比例为 1.4%~3.0%,近年的研究显示 AF 患病率很可能被低估了<sup>[6]</sup>。英国国立淀粉样变性研究中心的研究发现,肾淀粉样变性患者中,AF 的比例接近 10%。不同类型肾淀粉样变性所占比例在不同国家的报道中不尽相同,主要与地域分布和人种差异有关。在美国,AL 型占绝大多数(86.3%),AA 型占 7%;在欧洲,AL 型所占比例约为 50%~60%,AA 型所占比例约为 40%;在发展中国家,与慢性感染密切相关的 AA 型则可能更为常见。

**表 1 24 种淀粉样蛋白的致淀粉样变性的作用及分类**

淀粉样蛋白	淀粉样前体蛋白	累及系统或局部	综合征或相关组织
AL	免疫球蛋白轻链	系统,局部	原发性骨髓瘤
AH	免疫球蛋白重链	系统,局部	原发性骨髓瘤
ATTR	转甲状腺素蛋白	系统	全身性衰老

**续表 1 24 种淀粉样蛋白的致淀粉样变性的作用及分类**

淀粉样蛋白	淀粉样前体蛋白	累及系统或局部	综合征或相关组织
AB2M	微球蛋白	系统	血液透析
AA	血清载脂蛋白 A	系统	继发性、反应性
AApoA-1	载脂蛋白 A1	系统	家族性
AApoA-2	载脂蛋白 A2	系统	家族性
Agel	钙结合微丝蛋白	系统	家族性
ALys	溶菌酶	系统	家族性
AFib	纤维蛋白原	系统	家族性
ACYs	胱蛋白酶抑制剂 C	系统	家族性
ABri	—	局部	家族性
ADan	—	局部	家族性
Ab	—	局部	阿尔茨海默病、衰老
APrP	蛋白感染素蛋白	局部	脑病
ACal	(前)降钙素	局部	C 细胞甲状腺肿瘤
AIAPP	小淀粉样蛋白多肽	局部	胰岛
AANF	心钠素	局部	心房
APro	催乳素	局部	—
Alns	胰岛素	局部	医源性
AMed	乳黏素	局部	—
AKer	角质素	局部	角膜、家族性
A(tbn)	尚未命名	局部	屏博瘤
ALac	乳铁蛋白	局部	角膜、家族性

—: 无资料。

**2 诊断依据**

肾淀粉样变性的临床表现缺乏特异性,遇有下列情况时,应考虑肾淀粉样变性的可能:(1)40 岁以上,新近发生蛋白尿或 NS,尤其是同时出现其他器官受累时;(2)慢性感染性疾病或类风湿关节炎患者发生蛋白尿或 NS;(3)多发骨髓瘤或其他恶性肿瘤患者发生大量蛋白尿<sup>[7]</sup>。肾组织学检查是诊断肾淀粉样变性最可靠的方法之一,阳性率可达 85% 以上。血清淀粉样 P 成分闪烁影像检查是目前唯一可对淀粉样变性进行全身系统监测的方法,其中 AA 型敏感性为 100%,AL 型敏感性为 90%。基因分析也可作为肾淀粉样变性分型的方法之一。