

- sphingolipidome using shotgun lipidomics[J]. PLoS One, 2011, 6(7):21643-21645.
- [10] Proitsi P, Kim M, Whitley L, et al. Plasma lipidomics analysis finds long chain cholesteryl esters to be associated with Alzheimer's disease[J]. Transl Psychiatry, 2015, 5(1):494-497.
- [11] Cummings JL. Biomarkers in alzheimer's disease drug development[J]. Alzheimers Dement, 2011, 7(3):e13-e44.
- [12] Kaddurah-Daouk R, Rozen S, Matson W, et al. Metabolic changes in autopsy-confirmed Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement, 2011, 7(3):309-317.
- [13] Lukens JN, Van Deerlin V, Clark CM, et al. Comparisons of telomere lengths in peripheral blood and cerebellum in Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2009, 5(6):463-469.
- [14] Colasanti T, Barbat C, Rosano G, et al. Autoantibodies in patients with Alzheimer's disease: pathogenetic role and potential use as biomarkers of disease progression [J]. Autoimmun Rev, 2010, 9(12):807-811.
- [15] Kleinschmidt M, Schoenfeld R, Göttlich C, et al. Characterizing aging, mild cognitive impairment, and dementia with Blood-Based biomarkers and neuropsychology[J]. J Alzheimers Dis, 2015, 50(1):111-126.
- [16] Nagele E, Han M, Demarshall C, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease based on disease-specific autoantibody profiles in human sera[J]. PLoS One, 2011, 6(8):23112-23115.
- [17] McIntyre JA, Ramsey CJ, Gitter BD, et al. Antiphospholipid autoantibodies as blood biomarkers for detection of early stage Alzheimer's disease[J]. Autoimmunity, 2015, 48(5):344-351.
- [18] Geekiyanage H, Jicha GA, Nelson PT, et al. Blood serum miRNA: non-invasive biomarkers for Alzheimer's disease [J]. Exp Neurol, 2012, 235(2):491-496.
- [19] Leidinger P, Backes C, Deutscher S, et al. A blood based 12-miRNA signature of Alzheimer disease patients[J]. Genome Biol, 2013, 14(7):78-79.
- [20] Kumar P, Dezso Z, Mackenzie C, et al. Circulating miRNA biomarkers for Alzheimer's disease[J]. PLoS One, 2013, 8(7):69807-69809.
- [21] Keller A, Backes C, Haas J, et al. Validating alzheimer's disease micro RNAs using next-generation sequencing [J]. Alzheimers Dement, 2016, 12(5):565-576.
- [22] Koyama A, Okereke OI, Yang T, et al. Plasma amyloid- β as a predictor of dementia and cognitive decline: a systematic review and meta-analysis[J]. Arch Neurol, 2012, 69(7):824-831.
- [23] Toledo JB, Vanderstichele H, Figurski M, et al. Factors affecting A β plasma levels and their utility as biomarkers in ADNI[J]. Acta Neuropathol, 2011, 122(4):401-413.
- [24] Schneider P, Hampel H, Buerger K. Biological marker candidates of Alzheimer's disease in blood, plasma, and serum[J]. CNS Neurosci Ther, 2009, 15(4):358-374.
- [25] Xia W, Yang T, Shankar G, et al. A specific enzyme-linked immunosorbent assay for measuring beta-amyloid protein oligomers in human plasma and brain tissue of patients with Alzheimer disease[J]. Arch Neurol, 2009, 66(2):190-199.
- [26] Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Nozaki IA, et al. Serum tau protein as a marker for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease[J]. J Neurol, 2011, 258(8):1464-1468.
- [27] Randall J, Mörtberg E, Provuncher GK, et al. Tau proteins in serum predict neurological outcome after hypoxic brain injury from cardiac arrest: results of a pilot study [J]. Resuscitation, 2013, 84(3):351-356.

(收稿日期:2016-11-24 修回日期:2017-01-20)

• 综 述 •

外泌体在肿瘤发生发展中的研究进展

陈 光 综述, 郑永晨[△]审校

(吉林大学第二医院中心实验室, 长春 130000)

关键词: 外泌体; 肿瘤诊断; 肿瘤进展

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2017. 09. 027

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)09-1229-04

外泌体最初被发现时,人们一直认为它是一种细胞的废弃物。直到最近几年,人们发现这种纳米级膜泡中含有大量与其来源密切相关的蛋白质、脂质和 RNA 分子,可以在细胞之间传递,发挥对受体细胞的调节作用。这些发现引起了人们的极大兴趣,使外泌体逐渐成为研究热点之一。随着相关技术的不断改善,越来越多的研究将目光投向了外泌体在肿瘤的发生发展中的作用及机制。肿瘤来源及肿瘤相关外泌体有望代替组织活检,辅助肿瘤的早期诊断、疗效评价和预后分析。此外,外泌体还具有免疫激活、直接诱导肿瘤细胞凋亡等作用。尽管不断有报道发现肿瘤外泌体潜在的抗肿瘤作用,但也有证据表明

外泌体抑制抗肿瘤的免疫应答,参与肿瘤侵袭和转移,从而促进肿瘤进展。

1 外泌体简介

1.1 外泌体生物特点 1983 年 Jhonstone 等^[1]首次发现羊成熟网织红细胞可释放一种膜性小囊泡,起初这种小囊泡被认为是用来排除细胞内容物中的“垃圾”,并将其称为外泌体。直到 1996 年,Harding 等^[2]发现 B 淋巴细胞释放的外泌体中含有大量的主要组织相容性复合体 II 类分子(MHC-II),并且这些外泌体可以激活特异性的淋巴细胞。随着研究的不断进展,目前外泌体的描述为:直径大多介于 30~100 nm 的囊泡样结构;在

[△] 通信作者, E-mail: jlyzc@yahoo. com. cn.

蔗糖密度梯度溶液中密度为 1.13 ~ 1.19 g/mL; 可被 $100\,000\times g$ 的离心力沉淀; 在电子显微镜下常显示杯状或茶托状的形态^[3]。大多数细胞在生理或者病理条件下都可以分泌外泌体, 比如肿瘤细胞、树突状细胞、淋巴细胞、血小板、肥大细胞、成纤维细胞、星形胶质细胞等^[3], 并且在大多数体液中都可以检测到外泌体, 比如外周血、尿液、唾液、羊水、乳汁、脑脊液等。

1.2 组成 外泌体具有脂质双层膜结构, 其内含有蛋白质、脂质和核酸。外泌体中的蛋白质成分复杂, 大体可分为两类。一类是外泌体中普遍含有, 参与其结构形成的蛋白质, 包括四跨膜区蛋白超家族成员、整合素等黏附分子; 细胞骨架成分, 如肌动蛋白、微管蛋白和微丝结合蛋白等; 膜转运和融合相关蛋白, 如膜联蛋白、多种 Rab 蛋白、Alix 和网格蛋白等; Hsp70 和 Hsp90 等分子伴侣; 信号转导蛋白, 如蛋白激酶和异源三聚体 G 蛋白等; 细胞质酶, 如甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH)、过氧化物酶和丙酮酸盐激酶等。另一类蛋白质与细胞来源有关, 比如肿瘤来源的外泌体中通常含有肿瘤抗原及 Fas、TRAIL、TGF- β 等免疫抑制蛋白^[4]; 抗原呈递细胞来源的外泌体通常含有抗原呈递分子, 如 MHC-I 类分子、MHC-II 类分子与共刺激分子等^[5]。

外泌体的脂质组成与细胞来源无关, 多囊泡体 (MVB) 富含溶血磷脂酸, 这种成分在 MVB 向内凹陷形成外泌体中起着重要作用。大量证据表明, 外泌体中含有大量与脂筏密切相关的脂质, 如胆固醇、神经酰胺及鞘脂等, 而卵磷脂和磷脂酰乙醇胺含量较少^[6]。外泌体中还含有许多脂质介质如磷脂酶 A2, 它们有利于前列腺素前体 (即花生四烯酸) 的释放。

外泌体中的 RNA 包括 mRNA、miRNA 和 lncRNA 等^[7], 越来越多的研究者致力于在循环体液中放大这种分子, 把它们变成诊断工具而促进肿瘤液体活检的发展。尽管外泌体 RNA 存在这种潜在应用, 但它们的许多功能仍然是未知的。外泌体的环状结构不仅可以保护 RNA 在细胞外的稳定存在, 而且可以作为有效载体将 RNA 转运至特定的靶细胞中, 发挥重要的调控作用。然而, 外泌体不包含细胞中所有 RNA, 细胞来源不同的外泌体中是否共同存在某些特定的 RNA, 还有待进一步研究和探索。

1.3 外泌体的生物学功能 随着研究的不断深入, 人们发现外泌体不只是丢弃细胞所不需蛋白质的“垃圾袋”, 它们还在细胞的多种生理病理过程中发挥重要作用。首先, 外泌体能够参与细胞间物质运输与信息传递, 它不仅能够改变相邻细胞的功能, 而且可在相距遥远的区域产生重要影响。其次, 外泌体具有抗原提呈、免疫逃逸等双重免疫调节作用。另外, 外泌体对肿瘤疾病、神经系统病变、心脑血管疾病及肾病都有重要影响。具体地讲, 肿瘤来源的外泌体可在肿瘤细胞间或肿瘤细胞与基质间转移癌基因及 miRNA, 从而促进肿瘤转移; 在神经系统中, 外泌体可在神经元间传递病理性蛋白质, 如朊病毒蛋白 (PrP^{Sc})、淀粉样多肽片段、 α -synuclein, 它们与克-雅氏病、阿尔茨海默病、帕金森病的发生高度相关^[8]。

2 外泌体对肿瘤发展的影响

随着外泌体的细胞通讯和免疫调节功能的进一步揭示, 人们逐渐发现它在肿瘤的发生过程中有重要作用, 这可能是外泌体、细胞和环境因素之间复杂作用的结果, 与肿瘤进展和机体免疫状态相关。外泌体参与了肿瘤发展的很多过程, 包括肿瘤转移及血管新生、抗肿瘤免疫、肿瘤免疫逃逸等。

2.1 外泌体对肿瘤转移及血管新生的影响 肿瘤转移及其并发症一直是导致肿瘤死亡的主要原因, 抑制转移才是肿瘤治疗的关键。肿瘤转移的相关机制非常复杂, 首先肿瘤源性外泌体

可使上皮细胞-间充质转化 (EMT), 创建有益于肿瘤细胞生长的转移前微环境; 其次肿瘤源性外泌体可诱导肿瘤细胞恶性转化, 提高它们的侵袭能力; 另外肿瘤源性外泌体还可以调节免疫, 促进免疫逃逸等^[9]。有研究表明, 肿瘤细胞衍生的外泌体中特定的 miRNA 有促进转移的作用, 比如转移性乳腺癌的外泌体过表达 miR-122, 它能够下调丙酮酸激酶浓度, 降低葡萄糖代谢与 GLUT-1 表达, 小鼠用富含 miR-122 的乳腺癌外泌体处理后, 肿瘤细胞很快出现了脑和肺的转移^[10]。有学者在体外试验中发现, 富含 miR-210 的癌细胞外泌体可以被传送到血管内皮细胞, miR-210 在内皮细胞中通过抑制其目的基因的表达, 可导致内皮细胞的活化以及血管生成^[11]。外泌体还可以改变肿瘤细胞的侵袭表型, 使低转移性肿瘤获得高转移性。非侵袭性胶质瘤细胞可以从侵袭性胶质瘤细胞外泌体中获得突变 EGFRvIII 受体, 使其获得突变, 激活细胞内的 MAPK 和 Akt 信号通路, 改变下游基因 VEGF、Bcl-XL 和 p27 的表达, 从而变为侵袭性肿瘤细胞。

2.2 外泌体对调节肿瘤免疫系统的作用 根据外泌体来源细胞类型以及内容物的不同, 外泌体具有不同的免疫作用, 包括抗原呈递、免疫活化、免疫逃逸等。肿瘤来源的外泌体的抗原提呈作用分为直接作用与需要抗原呈递细胞 (APCs) 参与两类, 外泌体直接刺激 T 淋巴细胞活化的能力相对较弱, 主要是因为外泌体相对较小, 并且上面的有限接触位点^[12]。有研究表明, 缺乏主要组织相容性复合体 II 类分子 IA^b 的树突状细胞与包含 IA^b-肽复合物的外泌体共同孵育, 之后得到的树突状细胞可以刺激 CD4⁺ T 细胞活化, 这说明外泌体可以提供 IA^b 给树突状细胞^[13]。外泌体除了抗原提呈作用, 也可以直接诱导免疫反应, 它的蛋白质、肽、mRNA 等也可以作为天然抗原来调节免疫系统, 因此外泌体也具有治疗的潜力^[14]。已有研究应用肿瘤衍生的外泌体进行抗肿瘤治疗, 无论是用自体的外泌体还是同种异体的外泌体, 都引发了强烈的抗肿瘤 CD8⁺ T 淋巴细胞免疫反应, 并且已经确定这种抗肿瘤反应不是由主要组织相容性复合体 I 类分子介导的^[15]。外泌体可以直接刺激免疫效应细胞活化比如中性粒细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞以及 APCs。外泌体有着极其复杂的系统, 它在细胞及组织的微环境来传递重要的细胞信息。另外, 外泌体可以用来开发癌症免疫治疗和疫苗, 在癌症治疗中展现出了良好前景。

有趣的是外泌体不仅具有免疫刺激的作用, 它对肿瘤的免疫逃逸和促进肿瘤生长也有一定作用。有研究将乳腺癌细胞在低氧 (1% O₂) 和常氧条件下培养, 以评估缺氧对外泌体分泌的影响, 研究人员发现缺氧条件下细胞培养液中的外泌体数量有所增加, 并且这些外泌体可以抑制 T 细胞增殖。由于转化生长因子 β (TGF- β)、白介素-10 和前列腺素 E2 是介导 T 细胞抑制的重要因素, 随后研究人员利用这三个因子的抗体来处理外泌体, 结果表明抗 TGF- β 是能够改善外泌体的免疫抑制作用的。这些证据表明, 乏氧会增强乳腺癌细胞的外泌体分泌, 其会通过 TGF- β 抑制 T 细胞增殖^[16]。肿瘤分泌的外泌体中含有 FasL 和 TRAIL 等死亡配体, 他们可诱导活化的 T 细胞凋亡; 富含 NKG2D 的人乳腺癌和胸膜间皮瘤细胞系的外泌体, 能够抑制 NK 细胞和 CD8⁺ T 细胞的作用, 促进肿瘤生长; 宫颈癌来源的外泌体中含有 miR-21 与 miR-146a, 它们能够减弱宫颈癌特异性 T 细胞的免疫效应, 甚至诱导相关 T 细胞凋亡。

2.3 外泌体对肿瘤细胞的直接作用 关于外泌体对肿瘤细胞直接作用的研究并不多。有研究显示, 外泌体与胰腺癌细胞的相互作用导致细胞核内 Notch-1 靶基因表达下降, 从而抑制了 Notch-1 依赖的细胞存活途径, 诱导胰腺癌细胞凋亡^[17]。而胶

质瘤外泌体中的 mRNA 进入细胞后被翻译表达,刺激细胞增殖,促进肿瘤生长;给予预先种植卵巢癌细胞的小鼠腹腔内注射从卵巢癌患者腹腔积液中分离出的外泌体,可以明显促进小鼠腹腔内肿瘤的生长^[18]。外泌体对肿瘤细胞的直接作用到底是促进增殖还是诱导凋亡,目前还无定论,需要进一步探索。

3 外泌体在肿瘤诊断中的作用

肿瘤患者的疗效不佳常常是由于疾病发现较晚,因此寻找适当的疾病标志物迫在眉睫。最近几年,一些学者发现外泌体具有很大潜力成为新的肿瘤标志物,因为它具有易于从体液中分离、伤害较小及可以反映来源细胞状态的优点。此外,外泌体的环状结构可以保护其内容物稳定存在,内容物中有代表来源细胞的相关分子。

随着对外泌体研究的不断深入,人们发现外泌体中的 miRNA 不仅在肿瘤的发生发展中有着重要作用,而且根据细胞来源的不同外泌体中所含的 miRNA 也不尽相同。因此,外泌体中的 miRNA 有望对肿瘤进行早期检测。研究人员将 50 名乳腺癌患者外泌体 miRNA 与 12 名健康对照进行比较,发现前者外泌体的 miR-101、miR-372 与 miR-105 水平显著升高^[19]。最近,有研究发现肺癌外泌体中 miR-629、miR-100 与 miR-154 显著升高,Guilherme 等对比 12 种特定 miRNA 在肺癌外泌体及血清外泌体中的水平,发现它们水平无显著性差异,因此血清外泌体 miRNA 可以作为肺癌的生物标志物^[20]。有学者分离出胶质母细胞瘤患者脑脊液中的外泌体,发现其中的 miR-21 水平至少超出健康人 10 倍,他们用 miR-21 作为生物标志物对胶质母细胞瘤进行诊断,它有 87% 的敏感度和 93% 的特异度^[21]。也有研究发现在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤和鳞状食道癌患者血清外泌体中,miR-21 有着过高的表达量^[22]。这些研究使外泌体中的 miRNA 有潜力代替组织活检,成为肿瘤诊断的非侵入性分子标志。

除外泌体中 miRNA 外,蛋白质也可以在一定程度上反映细胞的生理与功能状态,有望成为肿瘤诊断的生物标志物。前列腺特异抗原(PSA)一直是前列腺癌诊断的金标准,但由于其结果与实际患病情况的不一致性,PSA 的特异性受到瞩目。Vincent-Schneidv 等^[23]比较了前列腺癌患者与健康人前列腺上皮细胞来源外泌体的蛋白质组分,发现四种蛋白质(PD-CD6IP、FASN、XPO1、ENO1)在前列腺癌外泌体中水平升高,并且后两种为前列腺癌特异性标志蛋白。有研究对胶质母细胞瘤患者外泌体蛋白质进行分析,发现了具有免疫抑制作用的细胞因子 EGFR 和 TGF- β 的存在,这些蛋白质有潜力成为胶质母细胞瘤的生物标志物^[24]。CD63 和 Caveolin-1 在黑色素瘤患者的外泌体中水平升高,对它们进行检测对黑色素瘤的诊断具有一定作用^[25]。

可见,很多研究证明外泌体对实体肿瘤如卵巢癌、黑色素瘤、胶质母细胞瘤等的诊断有一定的作用,但肿瘤的不同类型和不同的生长模式均可影响患者体液中外泌体的动态变化,体液中的外泌体也不只是来源于肿瘤细胞。因此将体液中外泌体作为肿瘤诊断标志分子时,仍然需要谨慎分析。

在最近四五年来,外泌体的研究呈现着持续火热、势不可挡的状态。这种持续的繁荣也依赖于外泌体内部成分的重要性被发现,细胞间通讯交流方式一步步地被阐明。外泌体包含多种蛋白质和遗传物质,广泛分布于不同体液中以及有较长的半衰期,因此外泌体有望成为肿瘤诊断的新的生物标志物,提高肿瘤的早期诊断率。外泌体也是肿瘤微环境的重要组成部分,参与了肿瘤发生发展的多种过程,外泌体在这个过程中的具体作用还需要进一步被探索。随着精准医学时代的到来,人们会更加注重研究外泌体与肿瘤之间的密切关系,揭开它们的

神秘面纱。

参考文献

- [1] Johnstone RM, Bianchini A, Teng K. Reticulocyte maturation and exosome release: transferrin receptor containing exosomes shows multiple plasma membrane functions[J]. Blood, 1989, 74(5):1844-1851.
- [2] Harding CV, Heuser JE, Stahl PD. Exosomes: looking back three decades and into the future[J]. J Cell Biol, 2013, 200(4):367-371.
- [3] Yang CJ, Robbins PD. The roles of Tumor-Derived exosomes in cancer pathogenesis[J]. Clin Dev Immunol, 2011, 2011(1):842-849.
- [4] Clayton A, Mason MD. Exosomes in tumour immunity[J]. Curr Oncol, 2009, 16(3):46-49.
- [5] Stickney Z, Losacco J, Mcdevitt S, et al. Development of exosome surface display technology in living human cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 472(1):53-59.
- [6] Record M, Carayon K, Poirot M, et al. Exosomes as new vesicular lipid transporters involved in cell-cell communication and various pathophysiological processes[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1841(1):108-120.
- [7] Gezer U, Özgür E, Cetinkaya M, et al. Long non-coding RNAs with low expression levels in cells are enriched in secreted exosomes[J]. Cell Biol Int, 2014, 38(9):1076-1079.
- [8] Coleman BM, Hill AF. Extracellular vesicles--Their role in the packaging and spread of misfolded proteins associated with neurodegenerative diseases[J]. Semin Cell Dev Biol, 2015, 40:89-96.
- [9] Syn N, Wang L, Sethi G, et al. Exosome-Mediated metastasis: from Epithelial-Mesenchymal transition to escape from immunosurveillance[J]. Trends Pharmacol Sci, 2016, 37(7):606-617.
- [10] Akers JC, Ramakrishnan V, Kim R, et al. MiR-21 in the extracellular vesicles(EVs) of cerebrospinal fluid(CSF): a platform for glioblastoma biomarker development[J]. PLoS One, 2013, 8(10):e78115.
- [11] Tanaka Y, Kamohara H, Kinoshita KA, et al. Clinical impact of serum exosomal microRNA-21 as a clinical biomarker in human esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer, 2013, 119(6):1159-1167.
- [12] Duijvesz D, Burnum-Johnson KE, Gritsenko MA, et al. Proteomic profiling of exosomes leads to the identification of novel biomarkers for prostate cancer[J]. PLoS One, 2013, 8(12):e82589.
- [13] Graner MW, Alzate O, Dechkovskaia AM, et al. Proteomic and immunologic analyses of brain tumor exosomes[J]. FASEB J, 2009, 23(5):1541-1557.
- [14] Logozzi M, De Mito A, Lugini L, et al. High levels of exosomes expressing CD63 and caveolin-1 in plasma of melanoma patients[J]. PLoS One, 2009, 4(4):e5219.
- [15] Wolfers J, Lozier A, Raposo G, et al. Tumor-derived exosomes are a source of shared tumor rejection antigens for CTL cross-priming[J]. Nat Med, 2001, 7(3):297-303.
- [16] Rong L, Li R, Li S, et al. Immunosuppression of breast

cancer cells mediated by transforming growth factor- β in exosomes from cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(1): 500-504.

- [17] Ristorcelli E, Beraud E, Mathieu S, et al. Essential role of Notch signaling in apoptosis of human pancreatic tumoral cells mediated by exosomal nanoparticles[J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(5): 1016-1026.
- [18] Keller S, König AK, Marmé F, et al. Systemic presence and tumor-growth promoting effect of ovarian carcinoma released exosomes[J]. *Cancer Lett*, 2009, 278(1): 73-81.
- [19] Joyce DP, Kerin MJ, Dwyer RM. Exosome-encapsulated microRNAs as circulating biomarkers for breast cancer[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(7): 1443-1448.
- [20] Qin X, Xu H, Gong W, et al. The tumor cytosol miRNAs, fluid miRNAs, and exosome miRNAs in lung cancer[J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 357.
- [21] Fong MY, Zhou W, Liu L, et al. Breast-cancer-secreted miR-122 reprograms glucose metabolism in premetastatic

niche to promote metastasis[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(2): 183-194.

- [22] Kosaka N, Iguchi H, Hagiwara K, et al. Neutral sphingomyelinase 2 (nSMase2)-dependent exosomal transfer of angiogenic microRNAs regulate cancer cell metastasis[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(15): 10849-10859.
- [23] Vincent-Schneider H, Stumtner-Cuvelette P, Lankar D, et al. Exosomes bearing HLA-DR1 molecules need dendritic cells to efficiently stimulate specific T cells[J]. *Int Immunol*, 2002, 14(7): 713-722.
- [24] Théry C, Duban L, Segura E, et al. Indirect activation of naive CD4⁺ T cells by dendritic cell-derived exosomes[J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(12): 1156-1162.
- [25] Robbins PD, Morelli AE. Regulation of immune responses by extracellular vesicles[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(3): 195-208.

(收稿日期: 2016-11-26 修回日期: 2017-01-22)

• 综 述 •

口服葡萄糖耐量试验在妊娠糖尿病筛查中所面临的争议

刘咏梅¹综述, 崔亚利²审校

(1. 四川省成都市锦江区妇幼保健院 610016; 2. 四川大学华西附二院, 成都 610041)

关键词: 口服葡萄糖耐量试验; 妊娠糖尿病; 争议

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.09.028

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)09-1232-03

妊娠糖尿病(GDM)是指妊娠期发生的不同程度的糖代谢异常, 不包括妊娠前已经存在的糖尿病。近年来, 随着人们生活水平的提高, 活动的减少, 加之我国二孩政策的全面放开, 高龄、肥胖等高危孕妇比例增加, 导致 GDM 发病率进一步增加, 临床医师更应重视糖尿病孕妇的筛查和管理。我国目前由国家卫计委公布的 GDM 诊断规范中, 推荐的诊断及标准与国际妊娠与糖尿病研究组织(IADPSG)推荐的大体一致, 即口服 75 g 葡萄糖负荷进行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)一步法, 所以 OGTT 检验结果是否可靠将直接影响 GDM 的诊疗, 本文就当前 OGTT 在 GDM 诊疗中备受争议的几个方面作一简述。

1 OGTT 在关于 GDM 诊疗的不同指南中的应用比较

为探讨妊娠期妇女血糖值水平与不良妊娠结局的关系, 美国国立卫生研究院(NIH)于 2001 年发起了高血糖与不良妊娠结局(HAPO)的相关研究^[1-3]。依据 HAPO 结果, IADPSG、美国糖尿病学会(ADA)和中华医学会糖尿病学分会(CDS)在 2010—2012 年相继更新了 GDM 的诊断标准^[4-6]。但是 2013 年 NIH 发布的 GDM 诊断声明中却并未采纳 HAPO 研究结果^[7]。2014 年 ADA 也指出, 目前并无足够证据支持一步法优于 NIH 2013 年所推荐的两步筛查法, 建议采用一步法或两步法进行 GDM 筛查^[8]。

IADPSG 新指南中, 要求在首次产前检查时, 所有或糖尿病高风险的女性应行空腹血糖(FBG)和糖化血红蛋白(HbA1c)检查, 若 FBG ≥ 7.0 mmol/L, HbA1c $\geq 6.5\%$ 或随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L, 即诊断为显性糖尿病, 其治疗与随访均应与既往已存在糖尿病的患者相同。排除显性糖尿病后, 妊娠早期 FBG ≥ 5.1 mmol/L 可直接诊断为 GDM。若妊娠早期血糖正常, 在妊娠第 24—28 周进行 75 g OGTT, 正常状态下

FBG < 5.1 mmol/L, 负荷后 1 h 血糖 < 10 mmol/L, 负荷后 2 h 血糖 < 8.5 mmol/L, 任意 1 个时间点血糖异常, 均可诊断为 GDM^[4]。

ADA 在 2011 年采纳了 IADPSG 的诊断标准, 更新了 GDM 诊断指南, 但未将妊娠早期 FBG ≥ 5.1 mmol/L 作为 GDM 的诊断指标^[5]。2014 年修正为建议一步法或者两步法^[7]。

我国中华医学会糖尿病学分会(CDS)在 2012 年亦更新了 GDM 诊断标准: 排除糖尿病合并妊娠后, 有 GDM 高危因素的妊娠妇女或有条件的医疗机构在妊娠第 24—28 周直接行 75 g OGTT 进行 GDM 的筛查诊断; 医疗资源落后的地区先测 FBG, FBG < 4.4 mmol/L, 则排除 GDM; FBG ≥ 5.1 mmol/L, 诊断为 GDM; 4.4 mmol/L $\leq$ FBG < 5.1 mmol/L, 则行诊断性 75 g OGTT 检查, 标准亦同 IADPSG^[6]。

NIH 于 2013 年发布 GDM 诊断声明^[7], 建议诊断 GDM 仍需分两步走: 先做 50 g OGTT 进行初步筛查, 即口服 50 g 葡萄糖, 若 1 h 血糖水平 ≥ 7.8 mmol/L 为异常, 需进一步做 75 g 或者 100 g OGTT 进行确诊, 测定 FBG, 以及负荷后 1、2、3 h 的血糖水平, 正常值分别为 5.6、10.3、8.6、6.7 mmol/L, 其中 2 项或 2 项以上超出正常值即可诊断为 GDM。

关于一步法与两步法诊断 GDM 存在的争议, 关键在于对 HAPO 研究结果的不同认识。IADPSG 及世界卫生组织支持采用一步法, 这种方法在欧洲应用得更为普遍。主要在于一步法能识别更多的 GDM 患者。IADPSG 认为正如 HAPO 研究所示, 母体血糖水平轻度增高即可增加不良妊娠结局及不良新生儿结局的发生风险, 故识别更多的 GDM 患者具有重要意义。而 NIH 指出, 根据两步诊断法美国约 5% 的孕妇诊断为 GDM, 而一步诊断法可将这一比例升高至 15%。至于这些被