

# 基于微流控技术的分子诊断\*

邢志芳<sup>1</sup>, 吕攀攀<sup>2</sup>综述, 曹国君<sup>3△</sup>审校

(1. 复旦大学附属闵行医院输血科, 上海 201199; 2. 复旦大学附属闵行医院检验科, 上海 201199;  
3. 复旦大学附属华山医院检验医学科, 上海 200040)

**关键词:** 微流控技术; 生物标志物; 分子诊断

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.16.028

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2017)16-2252-04

微流控技术起源于 20 世纪 50 年代初, 是以在微米尺度空间对流体进行操作为特征的技术, 该技术将原来需要在生物、化学等实验室内完成的实验浓缩到几平方厘米的芯片上, 即微流控芯片, 又叫芯片实验室<sup>[1-2]</sup>。微流控芯片以微管道网络为特征, 以生命科学为主要研究对象, 该技术主要涉及高精度的机电系统、微流体技术、微电子和生物化学等领域。当前全球资源被过度消耗, 微型化、集约化已渐成为人类社会发展的趋势。当前临床上基于微流控的分子诊断, 主要是指在微流控平台上进行的分子生物标志物的检测, 选取代表不同进展阶段的生物标志物进行联合检测, 在疾病的诊断、监测和疗效观察方面具有重要价值, 有利于疾病的早期发现, 与传统的检测方法相比, 微流控检测平台具有诸多优势。

## 1 微流控技术的基本特征与其在分子生物标志物检测中的优势

微流控装置可以实现样品的运输、处理和分析步骤, 其要素涵盖小型化实验的基本过程, 如样品分离、纯化、试剂混合、探针杂交或合成以及样品检测等。微流控系统根据其应用不同, 可被分为 3 个功能范畴<sup>[3]</sup>: (1) 样品预处理模块, 用于处理样品, 如血液、组织、或体液等, 目的是从粗样本中提取到靶分子或靶细胞, 减少由人为操作引起污染的机会; (2) 样品反应模块, 进行微量的化学反应、生物化学反应和酶促反应, 如 PCR 芯片; (3) 样品分析模块, 用于检测生物分子或进行高速的分离, 例如毛细管电泳芯片。微流控系统与其他技术的整合促使样本检测装置向小型化、简单化、自动化、高精度、低成本等方向快速发展, 样本生物标志物高通量平行处理技术不断出现。

生物标志物这个名词在医学文献中最早出现于 1977 年, 具体分类包括蛋白质、核酸、脂肪、碳水化合物和代谢产物等。与蛋白质和代谢产物的检测相比, 核酸的检测更加容易, 且扩增方法简单易行, 近年来基因组分析水平的提高促进了核酸分子生物标志物的发展, 微流控在分子生物学标志物领域也发展迅速, 尤其是在核酸扩增检测方面的研究<sup>[4]</sup>, 微流控芯片平台上进行核酸扩增检测的优势包括: (1) 热惯性小, 反应速度更快; (2) 一次性使用, 防止污染; (3) 结构紧凑, 仪器占据空间体积小; (4) 样品和试剂用量消耗少; (5) 便于与其他功能性微流控装置集成, 用于后续的分析, 大大提升了微流控平台的检测性能和应用范围, 例如微流控与数字 PCR、质谱、表面等离子体共振成像和纳米等技术的联合应用; (6) 微流控装置中的功

耗可以被精确的控制; (7) 微反应室内温度分布精确, 有助于提高核酸扩增的产率; (8) 微反应器表面体积比大, 热传导速度更快, 可以明显加快热循环扩增的速度; (9) 便携性好, 微流控技术的发展有助于床旁检测 (POCT) 的发展, 尤其是感染性疾病的检测, 通过在床旁或远程医疗中心的检测, 大大缩短了等待检测结果的时间, 商业化的 POCT 检测已经被广泛应用于临床细菌感染、病毒感染和寄生虫等疾病的检测, 与免疫层析法相比, 新兴的微流控分子检测方法在敏感性和特异性方面更具优势; (10) 检测成本低且对操作环境要求较低, 随着检测通量的不断提高、微加工技术的进一步成熟、新材料的不断发现和应用, 微流控技术的检测成本会进一步降低<sup>[2-3]</sup>。

## 2 微流控在肿瘤分子生物标志物领域的应用

传统意义上, 癌症的诊断高度依赖于肿瘤组织样本的处理或蛋白的间接定量<sup>[5]</sup>, 而传统的方法具有组织创伤性, 方法学上有一定局限性, 且多引起患者机体上的高度不适, 亟需寻找新的检测方法。血液中肿瘤标志物可能包括 DNA、miRNA、蛋白质和循环肿瘤细胞 (CTC) 等, 而与检测背景相比, 特异性肿瘤标志物通常是低水平的, 难以被检测到, 例如, 1 mL 全血中含有  $10^6 \sim 10^7$  个细胞, 而其中的 CTC 可能只有  $1 \sim 10$  个<sup>[6]</sup>, 考虑到要从巨大的“噪音”中准确的检测出信号, 必须采用高灵敏度的检测手段, 由于传统的 PCR 法具有较多的局限性, 研究者将目光转向微机电系统 (MEMS), MEMS 具有针对复杂液体进行分析的良好潜能, 能够检测复杂体液中的小分子, 无创伤性, 且具有较好的准确性和特异性。例如液滴微流控芯片技术, 该技术是微流控芯片的一个分支, 采用非连续液流技术, 生成高度分散的纳升级至飞升级液滴, 并能对每个液滴进行平行独立控制和分析, 有助于稀少细胞和稀少基因变化情况的检测<sup>[7]</sup>。微流控装置的应用, 可以为肿瘤的诊断和疾病的管理提供便利, 有利于患者个体化治疗方案的制定并及时了解治疗过程中肿瘤遗传学变化的信息。

微流控平台上进行检测的肿瘤生物标志物主要包括 DNA、RNA 和蛋白质等, 近年来针对 DNA 类生物标志物的研究越来越多, 例如 DNA 含量的改变可以为机体各生理状态提供重要的信息, 包括疾病状态和细胞周期等, Liu 等<sup>[8]</sup>借助微流控平台开发了一个直接对早期肺癌和晚期肺癌患者血清中的循环 DNA 的大小和数量进行分析的方法, 该方法用单分子光谱法测定人血清中的循环核酸, 即分别采用微流体柱面照明

\* 基金项目: 上海市卫计委青年项目 (20154Y0141), 上海市闵行区科委基金 (2015MHZ003, 2016MHZ01, 2017MHZ58)。

△ 通信作者, E-mail: gjcao@foxmail.com。

共焦光谱法和荧光爆裂规模分析计数和检测荧光强度,该检测过程无需 DNA 分离或酶促扩增步骤,直接使用一个简单的 DNA 结合染料测定患者血清样本中的 DNA,并进行快速、廉价的定量分析;Zhang 等<sup>[9]</sup>建立了一个“样本进、结果出”的液滴微流控平台,可以利用未经处理的生物样本进行卵巢癌标志物染色质重塑因子 1(Rsf-1)基因的检测,该平台采用二氧化硅超顺磁性颗粒实现 DNA 的固相萃取和磁驱动双向功能,从而将离散液滴中的样品制备(包括细胞裂解、DNA 结合、洗涤、洗脱、扩增和检测的步骤)和遗传分析集成到一起,检测效果好。此外,还有学者将微流控平台应用于肿瘤患者 EGFR 突变和 KRAS 稀有基因突变的检测等领域,结果表明均具有较高的敏感性和特异性<sup>[10-12]</sup>。

此外, RNA 类生物标志物的研究也大量涌现,例如 mRNA 是基因表达的核心,它反过来也对细胞的生理学发挥着重要作用,疾病的治疗和干预措施往往涉及到某些基因的表达水平。因此,可以通过 mRNA 的定量检测来实现,不均一核糖核蛋白 B1(hnRNP B1)的 mRNA 是早期肺癌患者中高表达的生物标志物,在患者的血浆或血清中可以被检测到, Mousavi 等<sup>[13]</sup>设计了一套检测 mRNA 的微流控装置,该装置无需核酸扩增、无需任何分子标记,以 CL1-0 和 CL1-5 两种肿瘤细胞系中抽提总 RNA 作为样本,通过金纳米缝表面磁纳米粒子增强的表面等离子体共振法检测核酸生物标志物,最终该方法能检出 7  $\mu$ L 样本中的 30 fM(约  $1.26 \times 10^5$  个)靶分子; Hung 等<sup>[14]</sup>将卵巢癌肿瘤细胞的快速分离、计数和分子诊断(通过反转录 PCR 法检测 CD24 和 HE4 的表达水平)整合于微流控平台,实现了肿瘤细胞的自动化、高效、低成本检测。MicroRNAs(miRNAs)是一种小的非编码 RNA 分子,该分子可以调控基因表达,在肿瘤的发生过程起重要作用,外周血中的循环 miRNAs 可以稳定存在,被视为早期肿瘤的潜在生物标志而备受关注, Schrauder 等<sup>[15]</sup>用商业化的微流控阵列平台,对 48 位早期乳腺癌患者样本进行 miRNAs 谱检测,发现患者组中有 46 个 miRNAs 分子水平下调,同时有 13 个 miRNAs 分子水平上调,且 miR-202 分子的水平明显上调,认为很可能与肿瘤的发生相关,在另一项研究中, Mitchell 等<sup>[16]</sup>从前列腺癌患者的血清中抽提 miRNAs,并在微流控平台通过反转录定量 PCR(RT-qPCR)检测,发现 miR-141 是一个潜在的与前列腺癌相关的肿瘤生物标志物。

近年来,非核酸类生物标志物的研究也取得了一系列进展,例如 Xie 等<sup>[17]</sup>建立了针对胃癌的电化学微流控检测平台,该装置通过对癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9(CA19-9)、幽门螺旋杆菌 CagA、P53 癌基因蛋白(P53)、胃蛋白酶原 I(PG-I)和胃蛋白酶原 II(PG-II)水平的检测,有助于实现临床患者胃癌的早期筛查、疗效评估和胃癌进程的动态监测;而 Che 等<sup>[18]</sup>成功在微流控平台上筛选到了结肠癌细胞和结肠癌干细胞的三段特异性多肽,初步实现微流控平台上结肠癌的早期筛查。

### 3 微流控在微生物生物分子标志物领域的应用

微生物分子检测是微流控技术应用最广的领域之一,微流控技术已被广泛应用于支原体、细菌、真菌和寄生虫等方面的检测,例如肺炎支原体引起的社区获得性肺炎,需要进行快速、早期诊断,而传统的培养法和血清学方法敏感性低,不能满足临床需求,微流控 PCR 在肺炎支原体临床检测方面具有广阔

的应用前景<sup>[19]</sup>,此外,微流控技术在细菌的检测方面研究也取得了重要进展,如 Dhoubhadel 等<sup>[20]</sup>采用纳流控实时 PCR 检测系统,实现对肺炎链球菌高通量分子分型和血清型特异性定量的检测,对于阐明其复杂的流行病学和评估疫苗的效果具有重要意义。此外,败血症是引起 ICU 患者高病死率的原因之一,及时选用合适抗菌药物进行治疗可以挽救患者生命,而临床实验室内传统的台式分子检测方法费时费力,尤其是当面临大量待测样本时,一定程度影响了临床的及时治疗, Saloo 等<sup>[21]</sup>设计制作了一个微流控检测装置,可以对结核杆菌和鲍曼不动杆菌进行快速自动化检测,有助于医疗水平的提高。近年来微流控平台也渐被尝试应用于真菌的检测, Tuntevski 等<sup>[22]</sup>将微流控技术用于真菌的检测,并借助该平台进行真菌的鉴定、分型检测和定量分析,此技术的成熟将有助于推动公共卫生水平的提高。微流控技术在病毒检测领域也取得了较大进展,如 Liu 等<sup>[23]</sup>将等速电泳预富集技术与微流控芯片相结合,改良了传统的 HBV 基因分型检测方法, Gulliksen 等<sup>[24]</sup>成功的将样本处理芯片与核酸扩增芯片进行了整合,用于宫颈细胞学样本中宫颈癌标志物人乳头瘤病毒(HPV)E6/E7 mRNA 的检测。

### 4 微流控在其他领域的应用

微流控在测序技术中的应用:新一代测序技术正在成为一个强大的工具,广泛应用于遗传信息的阐明,然而当前却缺乏与之配套的“样本进,文库出”自动化文库构建平台, Kim 等<sup>[25]</sup>将微流控平台应用于新一代 Illumina 测序技术的 DNA 文库构建,该装置通过将液滴为基础的数字微流控样本处理系统与外周模块进行整合,可以自动化进行人和细菌基因组文库的构建,实验表明只需 5 ng DNA 即可完成大肠杆菌文库的构建,且能实现基因组上的序列覆盖率良好,与参考基因组的序列进行比对,一致率大于 99%,该装置速度快、处理能力强、自动化程度高和可扩展的特点,将有助于推动新一代测序技术进入各研究型实验室和临床实验室。此外, Thaitrong 等<sup>[26]</sup>开发了一个用于新一代测序文库构建的自动化质控平台,该平台将液滴为基础的数字微流控体系、毛细管试剂输送系统和一个定量的毛细管电泳模块相整合,采用梯度大小的 DNA 分子作为内标,用紧凑型的激光诱导荧光检测器对双链 DNA 进行检测,其检测范围为 5~100 pg/ $\mu$ L,研究表明该检测平台具有良好的检测灵敏度和准确性,而所消耗的样品体积是当前安捷伦生物分析仪的 1/10,此装置对于珍贵样品的节约保存具有重要意义。微流控装置的优势之一是能处理微小体积的液体,且具有良好的精度和速度,基于液滴的微流体技术可以每秒数千次形成并处理微米尺度的液滴,每个液滴可以容纳一个单独的生化反应,使数以百万计的反应几分钟内同时在少量的试剂中完成,这种多功能的方法已被用于工程酶领域,可量化溶液中的 DNA 的浓度并筛选蛋白质结晶条件,而 Abate 等<sup>[27]</sup>利用不同序列的探针,基于荧光能量共振转移法对目标 DNA 分子多态性进行检测,研究提示:只要有一个足够大的探针集,可以对任意的序列进行测序。

DNA 的测序有重要意义,而 RNA 测序的价值也同样不容忽视。科技的飞速发展使对某一样本中成千上万的单细胞进行快速、廉价的 RNA 测序成为可能,通过单细胞测序实现对复杂组织表达谱综合性分析,减少了传统测序方法中的偏倚,提高了检测结果的可靠性。微孔阵列平台具有可测量性、细胞捕获效率高、与成像系统兼容性好等优点,尤其适合单细胞

胞分析。Yuan 等<sup>[28]</sup>建立了用于大规模单细胞 RNA 测序的自动化微孔阵列平台,该平台细胞捕获效率大于 50%,能与市售的 mRNA 条形码捕获珠相兼容,能进行成千上万细胞的表达谱平行分析,该平台通过人鼠物种混合 RNA 测序实验和密封板内裂解细胞的荧光示踪分析评价污染的状况,效果良好。

微流控技术不仅可用于肿瘤和微生物的分子标志物检测,在其他领域也已被广泛应用,例如微流控数字 PCR,以未经培养的羊水细胞和绒毛膜组织为样本,可以作为一种独立检测手段应用于胎儿染色体异倍体(非整倍体)等位基因的快速检测,6 h 内可以出具检测报告<sup>[29]</sup>。Liang 等<sup>[30]</sup>将电化学免疫传感器与微流控技术结合,用于全血中心衰标志物氨基末端脑钠肽前体 NT-proBNP 的连续检测,检测结果具有良好的稳定性和特异性。

## 5 展 望

疾病的检测、鉴别和治疗一直是生物医学研究的焦点,疾病的早期诊断使早期治疗成为可能,早期治疗可以有效改善患者预后,大大提高患者生存率,而早期诊断的实现依赖于更加灵敏的检测工具的出现。微流控技术至今已经历了 20 多年的发展,近年来发展迅速,在生物学研究领域发挥着越来越重要的作用。微流控系统能在几小时甚至是几分钟内完成高通量、大样本的检测。因此,可以预期在不远的将来,微流控系统将会成为临床核酸分子检测的重要工具之一。微流控作为一个精准的综合性平台,其应用将有助于填补生物标志物研究和生物标志物产业化间的空白,推动更多的生物标志物的产业化。

## 参考文献

- [1] Giuffrida MC, Spoto G. Integration of isothermal amplification methods in microfluidic devices: Recent advances [J]. *Biosens Bioelectron*, 2017, 90(2): 174-186.
- [2] 关明, 汪骅, 吴文娟. 微流控芯片技术的研究进展与应用展望[J]. *中华检验医学杂志*, 2015, 38(1): 73-75.
- [3] Chang CM, Chang WH, Wang CH, et al. Nucleic acid amplification using microfluidic systems[J]. *Lab Chip*, 2013, 7(13): 1225-1242.
- [4] Sanjay ST, Fu G, Dou M, et al. Biomarker detection for disease diagnosis using cost-effective microfluidic platforms[J]. *Analyst*, 2015, 140(21): 7062-7081.
- [5] Holdenrieder S, Pagliaro L, Morgenstern D, et al. Clinically meaningful use of blood tumor markers in oncology [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 35(2): 201-204.
- [6] Den Toonder J. Circulating tumor cells: the Grand Challenge[J]. *Lab Chip*, 2011, 11(3): 375-377.
- [7] 潘小艳, 陶志华. 微流控芯片数字 PCR 技术及临床应用前景[J]. *中华检验医学杂志*, 2015, 38(5): 592-594.
- [8] Liu KJ, Brock MV, Shin LM, et al. Decoding circulating nucleic acids in human serum using microfluidic single molecule spectroscopy [J]. *J Am Chem Soc*, 2010, 132(16): 5793-5798.
- [9] Zhang Y, Park S, Liu K, et al. A surface topography assisted droplet manipulation platform for biomarker detection and pathogen identification [J]. *Lab Chip*, 2011, 11(3): 398-406.
- [10] Steinbach C, Steinbrücker C, Pollok S, et al. KRAS mutation screening by chip-based DNA hybridization—a further step towards personalized oncology [J]. 2015, 140(2): 2747-2754.
- [11] Ali MA, Mondal K, Jiao Y, et al. Microfluidic Immuno-Biochip for Detection of Breast Cancer Biomarkers Using Hierarchical Composite of Porous Graphene and Titanium Dioxide Nanofibers [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(32): 20570-20582.
- [12] Li Y, Xu T, Zou H, et al. Cell migration microfluidics for electrotaxis-based heterogeneity study of lung cancer cells [J]. *Biosensors*, 2017, 89(8): 837-845.
- [13] Mousavi MZ, Chen HY, Wu SH, et al. Magnetic nanoparticle-enhanced SPR on Gold nanoslits for ultra-sensitive, label-free detection of nucleic acid biomarkers [J]. *Analyst*, 2013, 138(27): 2740-2748.
- [14] Hung LY, Chuang YH, Kuo HT, et al. An integrated microfluidic platform for rapid tumor cell isolation, counting and molecular diagnosis [J]. *Biomed Microdevices*, 2013, 15(2): 339-352.
- [15] Schrauder M, Strick R, Schulz-Wendtland R, et al. Circulating micro-RNAs as potential blood-based markers for early stage breast cancer detection [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e29770.
- [16] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(30): 10513-10518.
- [17] Xie Y, Zhi X, Su H, et al. A novel electrochemical microfluidic chip combined with multiple biomarkers for early diagnosis of gastric cancer [J]. *Nanoscale Res Lett*, 2015, 10(4): 477.
- [18] Che YJ, Wu HW, Hung LY, et al. An integrated microfluidic system for screening of phage-displayed peptides specific to colon cancer cells and colon cancer stem cells [J]. *Biomicrofluidics*, 2015, 9(5): 054121.
- [19] Wulff-Burchfield E, Schell WA, Eckhardt AE, et al. Microfluidic platform versus conventional real-time polymerase chain reaction for the detection of *Mycoplasma pneumoniae* in respiratory specimens [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2010, 67(1): 22-29.
- [20] Dhoubhadel BG, Yasunami M, Yoshida LM, et al. A novel high-throughput method for molecular serotyping and serotype-specific quantification of *Streptococcus pneumoniae* using a nanofluidic real-time PCR system [J]. *J Med Microbiol*, 2014, 63(Pt 4): 528-539.
- [21] Saloo JF, Kwok HC, Leung CC, et al. Sample-to-answer on molecular diagnosis of bacterial infection using integrated lab-on-a-disc [J]. *Biosens Bioelectron*, 2016, 34(16): 30873-30879.
- [22] Tuntovski K, Durney BC, Snyder AK, et al. *Aspergillus* Collagen-Like genes (acl): identification, sequence poly-

- morphism, and assessment for PCR-Based pathogen detection[J]. Appl Environ Microbiol, 2013, 24(79): 7882-7895.
- [23] Liu D, Shi M, Huang H, et al. Isotachopheresis preconcentration integrated microfluidic chip for highly sensitive genotyping of the hepatitis B virus[J]. Life Sci, 2006, 844(1): 32-38.
- [24] Gulliksen A, Keegan H, Martin C, et al. Towards a "Sample-In, Answer-Out" Point-of-Care Platform for Nucleic Acid Extraction and Amplification: Using an HPV E6/E7 mRNA Model System[J]. J Oncol, 2012, 2012: 905024.
- [25] Kim H, Jebrael MJ, Sinha A, et al. A microfluidic DNA library preparation platform for Next-Generation sequencing[J]. PLoS One, 2013, 8(7): e68988.
- [26] Thaitrong N, Kim H, Renzi RF, et al. Quality control of next-generation sequencing library through an integrative digital microfluidic platform[J]. Electrophoresis, 2012, 33(23, S1): 3506-3513.
- [27] Abate AR, Hung T, Sperling RA, et al. DNA sequence analysis with droplet-based microfluidics[J]. Lab Chip, 2013, 13(24): 4864-4869.
- [28] Yuan JZ, Sims PA. An automated microwell platform for Large-Scale single cell RNA-Seq[J]. Sci Rep, 2016, 6: 33883.
- [29] Fan HC, Blumenfeld YJ, El-Sayed YY, et al. Microfluidic digital PCR enables rapid prenatal diagnosis of fetal aneuploidy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2009, 200(1): e1-7.
- [30] Liang W, Li Y, Zhang B, et al. A novel microfluidic immunoassay system based on immunosensors; an application for the detection of NT-proBNP in whole blood[J]. Biosens Bioelectron, 2012, 31(4): 480-485.

(收稿日期: 2017-02-23 修回日期: 2017-04-23)

• 综 述 •

## 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 临床价值研究进展

李丹华<sup>1</sup>综述, 周迎春<sup>2</sup>审校

(1. 广州中医药大学, 广州 510000; 2. 广州中医药大学第一附属医院检验科, 广州 510000)

**关键词:** 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2; 动脉粥样硬化; 炎症标志物; 斑块**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.16.029**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2017)16-2255-04

血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2), 近年来研究证实 Lp-PLA2 是心血管疾病中一种新的炎症标记物, 可促进动脉粥样硬化的发生与发展。而且相对于传统的炎症指标, 如 C 反应蛋白和白细胞介素等, 该指标特异性高, 在多种慢性炎症指标, 如冠心病、糖尿病、心衰等也呈现出显著相关性, 尤其在心血管疾病的诊治中, 磷脂酶 A2 (PLA2) 的特异性使之成为近几年来研究的重点和热点。结合近年来相关文献报道, 本文将从 Lp-PLA2 的特性、作用机制、临床应用价值等 3 个方面进行综述。

### 1 概念、生物特性及作用机制

Lp-PLA2, 又名血小板活化因子乙酰水解酶 (PAF-AH), 是 PLA2 超家族中的主要成员。体内 Lp-PLA2 大部分由成熟巨噬细胞和淋巴细胞合成及分泌, 同时受到炎症介质的影响和调节<sup>[1]</sup>, 体循环中的 Lp-PLA2 以和脂蛋白颗粒结合的形式存在, 其中 2/3 跟低密度脂蛋白结合, 其余的与高密度脂蛋白、极低密度脂蛋白相互结合, 其属于非钙离子依赖型, 是丝氨酸依赖的磷脂酶, 主要作用于氧化磷脂, 分解脂蛋白及细胞壁上的甘油磷脂并转化为非酯化脂肪酸及溶血磷脂。

Lp-PLA2 的生物学功能一直存在争议, 早期研究因其能水解灭活致炎因子如血小板活化因子及低密度脂蛋白当中的氧化磷脂, 曾一度被认为能抑制炎症反应, 乃至能抑制动脉粥样硬化的形成<sup>[2]</sup>。但是近年来研究已证实 Lp-PLA2 是心血管疾病中一种新的炎症标记物, 可促进动脉粥样硬化的发生与发展。低密度脂蛋白将其运送到血管壁中易损伤的部位, 经过水解氧化磷脂及产生助炎的 LysoPC 和 OxFA 等过程引起单核细胞聚集, 使内皮功能发生改变, 引起黏附分子表达以及血小

板源性生长因子和表皮生长因子表达增加, 诱导炎症因子活化, 导致慢性炎症的产生; 并可进一步激活炎症细胞产生更多的 Lp-PLA2, 形成正反馈调节通路, 使斑块自身稳定性下降, 并最终导致血栓形成和急性心血管事件的发生<sup>[2-5]</sup>。Lp-PLA2 在心血管领域的应用价值日益受到重视, 现将有关研究报道综述如下。

### 2 临床应用价值

**2.1 心脑血管疾病** 当前实验室所使用的检测方法常低估心脑血管疾病存在的风险, 尤其对于中度危险的患者。Rann 等<sup>[6]</sup>发现 Lp-PLA2 在一定程度上能够识别中危人群的残余风险, 并且能筛选出该类人群中隐藏的高危患者。Marshall 等<sup>[7]</sup>全面分析了近年来同 Lp-PLA2 相关临床试验发现在很多前瞻性研究中均显示升高的 Lp-PLA2 水平与心血管事件显著相关。2010 年美国心脏病基金会/美国心脏学会对于无症状成年人心血管疾病风险评估指南指出, Lp-PLA2 对于中等风险的无症状成年人的心血管疾病风险评估可能具有作用<sup>[8]</sup>。Lp-PLA2 在急性冠脉综合征、动脉粥样硬化、短暂性脑缺血、慢性心力衰竭等疾病中具有重要的临床指导意义。

**2.1.1 急性冠脉综合征 (ACS)** ACS 是临床常见的心血管急危重症, 由于其死亡率高且发病率呈逐年上升的趋势, 对 ACS 患者尽早进行危险分层对治疗策略选择、预后判断具有重要临床价值。Corsetti 等<sup>[9]</sup>所提出的诸多报道, 均明确指出 Lp-PLA2 活性水平与 ACS 远期预后以及再发成正相关性, 且独立于其他危险因素。Liu 等<sup>[10]</sup>通过研究心绞痛患者斑块偏心指数和纤维帽厚度发现 Lp-PLA2 水平可用于心绞痛程度的提示。我国学者李海云等<sup>[11]</sup>通过比较 ACS 组、健康对照组和