[50] WENG W H, WEI Q, TODEN S, et al. Circular RNA ciRS-7-A promising prognostic biomarker and a potential therapeutic target in colorectal cancer[J]. Clinical Cancer Research, 2017, 23(14):3918-3928.

[51] HUANG G L, ZHU H, SHI Y X, et al. cir-ITCH plays an inhibitory role in colorectal cancer by regulating the Wnt/beta-Catenin pathway[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0131225-e0131235.

[52] YANG Y B, GAO X Y, ZHANG M L, et al. Novel role of FBXW7 circular RNA in repressing glioma tumorigenesis [J]. J Natl Cancer Inst, 2018, 110(3):304-315.

[53] ZHENG J, LIU X B, XUE Y X, et al. TTBK2 circular RNA promotes glioma malignancy by regulating miR-217/HNF1beta/Derlin-1 pathway[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1):52-71.

[54] YANG P, QIU Z J, JIANG Y, et al. Silencing of cZNF292 circular RNA suppresses human glioma tube formation via the Wnt/beta-catenin signaling pathway[J]. Oncotarget, 2016, 7(39):63449-63455.

[55] LU L S, SUN J, SHI P Y, et al. Identification of circular RNAs as a promising new class of diagnostic biomarkers for human breast cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(27): 44096-44107.

[56] LI Y W, ZHENG F X, XIAO X Y, et al. CircHIPK3 sponges miR-558 to suppress heparanase expression in bladder cancer cells[J]. EMBO Rep, 2017, 18(9):1646-1659.

[57] WAN L, ZHANG L, FAN K, et al. Circular RNA-ITCH suppresses lung cancer proliferation via inhibiting the Wnt/beta-Catenin pathway[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016(1):1579490-1579501.

[58] YAO J T, ZHAO S H, LIU Q P, et al. Over-expression of CircRNA_100876 in non-small cell lung cancer and its prognostic value[J]. Pathol Res Pract, 2017, 213(5):453-456.

[59] YANG Y, FAN X J, MAO M W, et al. Extensive translation of circular RNAs driven by N-6-methyladenosine[J]. Cell Res, 2017, 27(5):626-641.

[60] LASDA E, PARKER R. Circular RNAs Co-precipitate with extracellular vesicles: A possible mechanism for circRNA clearance[J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0148407-e0148418.

(收稿日期:2018-02-12 修回日期:2018-04-28)

• 综 述 •

液态悬浮芯片技术在卵巢恶性肿瘤诊断中应用价值研究进展*

赵冰冰 综述, 李 力[△]审校

(广西医科大学附属肿瘤医院妇科/区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室, 南宁 530021)

摘 要:卵巢癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,对卵巢癌的早期诊断是提高生存率和生活质量的关键。目前发现包括糖类抗原 125(CA125)、人附睾蛋白 4(HE4)等数十种卵巢癌血清肿瘤标志物用于卵巢癌的诊断,传统的血清检测卵巢癌标志物的方法,如放射免疫法(RIA)、酶联免疫吸附试验(ELISA)、电化学发光法(ECLIA)等,难以克服灵敏度和特异度不高、操作步骤繁琐、工作量大、样本使用量大、容易出现误差等缺点。液态悬浮芯片检测技术是基于流式细胞仪发展起来的新技术,其有机整合了激光分析、流式细胞技术、荧光编码微球及信号处理等多种技术。其以聚苯乙烯微球为反应界面,利用特异性探针分子包被后即可俘获一些小分子物质,通过检测微球的“放大”作用对小分子物质进行检测,具有高通量、高灵敏度、高特异度等优点。目前液态悬浮芯片用于卵巢癌血清标志物的检测主要是联合检测多个指标,现就液态悬浮芯片技术在卵巢癌诊断中应用价值加以综述。

关键词:液态悬浮芯片技术; 卵巢癌; 肿瘤标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.19.024

中图法分类号:R450

文章编号:1673-4130(2018)19-2428-05

文献标识码:A

卵巢癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,美国癌症协会的统计数据 displays, 尽管卵巢癌只占女性全部肿瘤的 3%,但其致死率却仅次于肺癌、乳腺癌、

结直肠癌和胰腺癌,位居第五位^[1]。在我国,卵巢癌的发病呈现逐年上升的趋势,现今在妇科肿瘤中的发病率成为仅次于宫颈癌的第二大恶性肿瘤。由于卵

* 基金项目:广西自然科学基金资助项目(2014GXNSFBA118203、2015GXNSFAA139191)。

[△] 通信作者, E-mail: lili@gxmu.edu.cn。

本文引用格式:赵冰冰,李力. 液态悬浮芯片技术在卵巢恶性肿瘤诊断中应用价值研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(19):2428-

巢处于盆腔深部,卵巢癌早期缺乏典型的临床症状,即便是在科学技术飞速发展的今天,尚无较好的早期诊断方法,患者就诊时大部分已是晚期^[2-3]。所以对于卵巢癌的早期诊断成为了提高生存率和生活质量的关键问题。现今,对卵巢癌的诊断方法有很多,包括物理诊断、血清学检测、病理诊断(金标准)等^[4]。其中血清检测卵巢癌标志物的方法简便、易操作,临床上应用的血清学检测方法有放射免疫法(RIA)、酶联免疫吸附试验(ELISA)、电化学发光法(ECLIA)等^[5],但是上述检测方法难以克服灵敏度和特异度不高、操作步骤繁琐、工作量大、样本使用量大、容易出现误差等缺点^[6-7]。液态悬浮芯片检测技术是基于流式细胞仪发展起来的新技术,其有机整合了激光分析、流式细胞技术、荧光编码微球及信号处理等多种技术。其以聚苯乙烯微球为反应界面,利用特异性探针分子包被后即可俘获一些小分子物质,通过检测微球的“放大”作用对小分子物质进行检测,具有高通量、高灵敏度、高特异度等优点^[8-10]。液态悬浮芯片技术代表着生命科学和医学诊断技术发展的高度,2005 年获得国际临床诊断技术革新大奖,标志着其在临床检测领域的重要地位得到认可。

1 原理

1.1 液态悬浮芯片检测系统的原理 美国 Luminex 公司于 1997 年开发了 X-MAP 技术是液态悬浮芯片诞生的标志。液态悬浮芯片检测体系即多功能悬浮点阵仪(MASA),也称为 X-MAP。液态反应体系主要是由许多大小均一的圆形聚苯乙烯微球(直径 5.5~5.6 μm)组成的,聚苯乙烯微球在制作过程中加入了不同颜色的荧光染料,将微球分成 100 个不同的颜色,即每个微球都有一个彩色荧光编码,不同颜色微球在分类激光激发下产生不同的荧光,激光分析系统可以根据不同的荧光识别微球。100 种不同微球可以结合不同的探针分子,因荧光微球表面有不同的羧基团、亲和素和组氨酸等,探针分子以共价结合方式与微球表面的羧基团结合在一起。在液态反应体系中,加入待检测的生物素标记的核酸片段、抗原或抗体、酶等与微球充分反应,再加入带有绿色荧光信号的报告分子。不同荧光编码的微球液态体系内进行酶-底物、抗原-抗体、配体-受体的结合、核酸杂交反应,微球通过检测通道时排成单列,红色荧光激发后鉴定反应类型,绿色荧光激发后鉴定荧光分子的数量,即达到定性和定量检测的目的。

1.2 液态悬浮芯片的应用

1.2.1 液态悬浮芯片检测体系在免疫分析中的应用 液态悬浮芯片进行免疫分析时,其检测原理与双抗体夹心法 ELISA 相似。首先是待检测物质的抗体与微球表面的基团交联,与待检测的蛋白分子进行反

应,加入带有生物素标记的另一配对抗体,并与标记幼藻红蛋白的混合物反应。藻红蛋白发出的荧光可被一定波长的激光检测到,待检测蛋白的含量与藻红蛋白荧光强度成正比。

1.2.2 液态悬浮芯片检测体系在核酸检测中的应用

为了将核酸探针与荧光微球表面的羧基形成共价键后相交联,首先对核酸探针进行氨基化修饰。在进行 PCR 扩增目的核酸分子时加入适当的生物素做标记。进一步将微球表面的相应探针与 PCR 扩增后的目的核酸分子进行反应,加入藻红蛋白标记的链亲和素,可通过检测藻红蛋白发出的荧光强度对待检测核酸分子进行半定量分析。

1.2.3 液态悬浮芯片检测体系在细胞因子和激素检测中的应用

BELLISARIO 等^[11]用液相芯片技术检测了新生儿甲状腺素的含量,测定了游离的甲状腺素 T4 和促甲状腺素(TSH),其主要用于诊断先天性甲状腺功能亢进。与传统方法比较,液态悬浮芯片法检测可用于检测极少量的样本,且检测结果的灵敏度、特异度均高于传统检测方法。

2 液态悬浮芯片的优势

2.1 高通量及多重性 液态悬浮芯片检测技术中微球携带不同颜色的荧光染料,激光系统可自动识别微球所带颜色,可同时对多达 100 种样本同时进行定性、定量分析。而传统的 ELISA 只能对单一的指标进行分析。

2.2 灵敏度高、特异性强 由于微球具有较大的表面积,所以包被在微球上的抗体数量达 100 000 个,可以与样品中的抗原分子充分结合,提高了样品反应的灵敏度。液态悬浮芯片检测体系的荧光检测处理系统可以特异性地分辨微球所携带的荧光颜色,而且每次只读取单个微球所携带的荧光信号,即便在不洗涤微球的情况下也可将微球与未结合的分子分辨开。与传统的 ELISA 法相比,均具有较高的灵敏度和特异度。

2.3 节省人力、物力及时间 传统的 ELISA 大部分实验步骤采用人工操作,实验步骤繁琐、工作量大、容易产生实验误差。检测时样本使用量大,对于只能获取少量临床样本的诊断较为局限。而液态悬浮芯片检测体系操作简单,可以在 96 孔板内同时完成 100 种不同的反应,检测样本用量小、准确度高,特别适用于样本量难获得的样品检测。由于微球具有较大的反应面积,所有反应在一个液态反应体系中进行,反应速度快、节省时间。

3 液态悬浮芯片在卵巢癌检测中的应用

经过不断的探索和努力研究,目前发现包括糖类抗原 125(CA125)、人附睾蛋白 4(HE4)等数十种卵巢癌血清肿瘤标志物用于卵巢癌的诊断。鉴于液态悬

浮芯片的高通量、灵敏度高、特异度强等特点,目前液态悬浮芯片用于卵巢癌血清标志物的检测主要是联合检测多个指标。

3.1 液态悬浮芯片联合检测 CA125 及其他肿瘤标志物 CA125 是在临床上应用最广泛的卵巢癌血清标志物,研究显示 CA125 在 50%~90% 的卵巢癌患者中表达升高,是上皮性浆液性卵巢癌诊断的首选标志物,CA125 对卵巢癌的诊断、病情监测、疾病预后具有重要的价值,其应用已有 30 余年历史^[12-14]。虽然 CA125 现在仍然广泛应用于临床卵巢癌的诊断,但是其对卵巢癌的早期诊断的灵敏度和特异度仍不能让人十分满意,既然单指标检测 CA125 不能达到理想的诊断效果,联合检测多个指标成为卵巢癌血清标志物研究的热点。MOR 等^[15]用液态悬浮芯片法检测了 158 例卵巢癌患者血清内 CA125、催乳素、骨桥蛋白(OPN)、重组人胰岛素样生长因子(IGF-II)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)水平,与对照组相比,联合检测各个指标的灵敏度和特异度分别达到 92.0% 和 99.0%,联合检测对早期卵巢癌的诊断效能好于单独检测各个指标。KIM 等^[16]用液态悬浮芯片法检测 118 例 I~II 期卵巢癌患者、61 例健康女性血清内 CA125、甲状腺素运载蛋白(TTR)、载脂蛋白 A1(ApoA1)水平,结果显示联合检测 3 个指标对早期卵巢癌诊断的灵敏度和特异度分别是 93.9% 和 95.0%。SKATES 等^[17]检测了 CA125、肿瘤抗原 15-3(CA 15-3)、肿瘤抗原 72-4(CA 72-4)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)在不同患者血清内的水平,联合检测各指标对早期卵巢癌的诊断灵敏度和特异度分别为 70.0% 和 98.0%。EDGELL 等^[18]检测了 CA125、C-反应蛋白(CRP)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)、人白细胞介素-6(IL-6)、人白细胞介素-8(IL-8)在 362 例患者血清中水平,其中卵巢癌患者 150 例,健康体检妇女 112 例,结果显示联合检测 5 个指标对早期卵巢癌诊断的灵敏度和特异度分别是 92.3% 和 91.3%。在另一个肿瘤卵巢癌肿瘤标志物联合检测试验中,AMONKAR 等^[19]用液态悬浮芯片法检测了 176 例卵巢癌患者、187 例对照组患者血清内 104 个蛋白的含量,经过筛选 CA125、肿瘤抗原 199(CA199)、表皮生长因子受体(EGFR)、CRP、ApoA1、载脂蛋白 C III(ApoC III)、重组人巨噬细胞炎症蛋白-1 α (MIP-1 α)、IL-6、人白细胞介素-18(IL-18)等联合检测对于早期卵巢癌诊断的灵敏度和特异度分别是 91.3% 和 88.5%。有研究者用液态悬浮芯片检测体系检测了健康者、良性卵巢疾病、卵巢癌患者血清内 CA125、甲状腺激素转运蛋白、ApoA1 的水平。结果显示 3 个指标联合检测时,ROC 曲线下面积明显高于单独检测 CA125^[20]。3 个指标联合检测可以很好地区别癌和

非癌患者。LAMBECK 等^[21]用液态悬浮芯片法检测了 87 例卵巢癌患者、45 例卵巢良性肿瘤患者和 50 例健康体检妇女血清内 CA125、IL-6、IL-7 和 IL-10 含量,结果显示联合检测 CA125 和 IL-7 诊断卵巢患者的准确度为 69.0%,且误诊率为 0。IL-6、IL-7、IL-10、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、 γ 干扰素诱导蛋白 10(IP-10)、CA125 与患者的总生存率和无进展尚存期相关。IL-7、IL-10 是预测预后独立因子,认为 IL-7 与卵巢癌相关,其与 CA125 联合检测可以区分卵巢肿瘤的良恶性。LOKSHIN 等^[22]用液态悬浮芯片法检测了 44 例 I~II 期卵巢癌患者、50 例 III~IV 期的卵巢癌患者、37 例卵巢良性肿瘤组织、80 例健康女性血清内 IL-8 表达水平,回归分析结果显示 IL-8 诊断 I~II 期卵巢癌的灵敏度是 65.0%,特异度是 98.0%,联合检测 IL-8 抗体和 CA125 增加了早期卵巢癌的诊断率。以上研究都证明对于早期卵巢癌的诊断,液态悬浮芯片法联合检测 CA125 和其他肿瘤标志物可以明显提高早期卵巢癌的诊断效果。

3.2 液态悬浮芯片联合检测 HE4 及其他肿瘤标志物 HE4 基因是 1991 年在男性附睾上皮中发现的,目前研究认为 HE4 对于评价卵巢癌早期诊断的价值具有较高的灵敏度,更值得一提的是它的特异度,多项研究表明 HE4 在鉴别女性盆腔包块良恶性优于 CA125,其可能成为用于卵巢癌早期筛查的工具。2010 年美国食品与药品管理局(FDA)已批准 HE4 用于卵巢癌的诊断。MOORE 等^[23]研究证实,较单一检测 HE4 或 CA125 而言,联合检测两种肿瘤标志物在诊断卵巢癌中有较高的特异度及灵敏度获益,灵敏度较单一检测 CA125 提高了 33.1%,较 HE4 提高了 3.5%。而且预测盆腔包块患者中卵巢恶性肿瘤发病风险的数学模型 ROMA 已经用于卵巢癌的早期诊断^[24-25]。传统的 HE4 检测方法有 ELISA 或者 ECLISA 法,两种检测方法精确度均不及液态悬浮芯片法。SCHOLLER 等^[26]用液态悬浮芯片法检测了 HE4 和 CA125 在卵巢癌患者血清中的表达,结果显示用液态悬浮芯片法检测提高了 HE4 和 CA125 诊断卵巢癌的精确度。薛苗等^[27]用液态悬浮芯片法检测卵巢癌患者、卵巢良性疾病患者和健康对照者的血清 HE4、CA125 的浓度,结果发现联合检测 HE4 和 CA125 诊断卵巢癌的灵敏度、特异度较高。YURKOVETSKY 等^[28]用液态悬浮芯片检测法检测了 HE4、CA125、CEA、VCAM1 在早期卵巢癌中的表达,联合检测各个指标对早期卵巢癌诊断的灵敏度和特异度分别达到 86.0% 和 98.0%,而单独检测 CA125 对早点卵巢癌诊断的灵敏度仅有 61.0%。目前液态悬浮芯片法联合检测 HE4 和其他肿瘤标志物的研究并不多,但以现有研究结果看,联合 HE4 和

CA125 及其他肿瘤标志物可以极大地提高卵巢诊断的灵敏度、特异度。

3.3 液态悬浮芯片检测其他卵巢癌肿瘤标志物 目前用于卵巢癌诊断的标志物还有 OPN、B7-H4、间皮素(MSLN)及炎症因子等,但单独检测各个指标对卵巢癌诊断的灵敏度和特异度均不高,多指标的联合检测提高卵巢癌诊断的灵敏度和特异度还处于研究阶段,这些指标也处于起步阶段。有研究检测了卵巢癌患者和对照组炎症相关因子 IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-12p40、IL-12p70、IL-13、TNF α 、IL-1Ra、sIL-1RII、sIL-2Ra、sIL-4R、sIL-6R、sTNF-R1、TNF-R2 的含量,结果发现 IL-2、IL-4、IL-6、IL-12、IL-13 与卵巢癌的发病直接相关,且与卵巢癌的进展相关^[29]。

4 液态悬浮芯片的不足

液态悬浮芯片检测血清肿瘤标志物具有很大的优势,但也存在不足之处,例如在检测血清内特异性抗体时抗体结合在微球上,在不同的血清样本中会产生非特异性结合,这会导致检测背景的信号干扰、产生实验误差。但是如果使用特异度好的抗体结合微球、预先处理血清,可以有效减少非特异性的背景信号的产生以减少实验误差。

5 展 望

液态悬浮芯片检测技术具有高通量、高特异度、高灵敏度、准确度好、检测速度快、技术灵活等特点,为临床及基础研究开拓了广阔的空间、提供了有力的技术平台。在生命科学研究的诸多领域有着广泛的应用前景:临床上多个肿瘤标志物的检测、激素的测定、遗传性疾病的诊断、植物或病原的检测,以及蛋白组学、基因组学、免疫学分析等。相信未来液态悬浮芯片技术在卵巢癌肿瘤标志物的检测、卵巢激素检测、基因突变检测,以及靶向药物开发等领域必将得到广泛的应用。

参考文献

[1] RAZI S, GHONCHEH M, MOHAMM A, et al. The incidence and mortality of ovarian cancer and their relationship with the human development index in Asia[J]. *Cancer*, 2016, 10(1): 1-11.

[2] CHORNOKUR G, AMANKWAH E K, SCHILDKRAUT J M, et al. Global ovarian cancer health disparities[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 129(1): 258-264.

[3] COLEMAN R L, MONK B J, SOOD A K, et al. Latest research and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer[J]. *Nature Rev Clin Oncol*, 2013, 10(4): 211-222.

[4] TEWARI K S, MONK B J. The 21st century handbook of clinical ovarian Cancer[M]. Springer International Publishing, 2015: 1-290.

[5] TESTA A C, DI LEGGE A, VIRGILIO B, et al. Which imaging technique should we use in the follow up of gynaecological cancer[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2014, 28(5): 769-791.

[6] FORTNER R T, DAMMS-MACHADO A, KAAKS R. Systematic review: Tumor-associated antigen autoantibodies and ovarian cancer early detection[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 147(2): 465-480.

[7] FAN L, YIN M, KE C, et al. Use of plasma metabolomics to identify diagnostic biomarkers for early stage epithelial ovarian cancer[J]. *J Cancer*, 2016, 7(10): 1265-1272.

[8] LIN A, SALVADOR A, CARTER J M. Multiplexed microsphere suspension array-based immunoassays [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1318(1): 107-118.

[9] VAN BRUNSCHOT S L, BERGERVOET J H, PAGENDAM D E, et al. Development of a multiplexed bead-based suspension array for the detection and discrimination of poospiviroid plant pathogens[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e84743.

[10] DROBIN K, NILSSON P, SCHWENK J M. Highly multiplexed antibody suspension bead arrays for plasma protein profiling[J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 1023(1): 137-145.

[11] BELLISARIO R, COLINAS R J, PASS K A. Simultaneous measurement of thyroxine and thyrotropin from newborn dried blood-spot specimens using a multiplexed fluorescent microsphere immunoassay[J]. *Clin Chem*, 2000, 46(9): 1422-1424.

[12] 李山, 秦雪, 何卫华. 血清 CA125 在卵巢癌诊断中的价值及文献评价[J]. *中华检验医学杂志*, 2005, 23(2): 209-211.

[13] SZAJNIK M, CZYSTOWSKA-KUZMICZ M. Biological markers of prognosis, response to therapy and outcome in ovarian carcinoma[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2016, 16(8): 811-826.

[14] BOTTONI P, SCATENA R. The role of ca 125 as tumor marker; biochemical and clinical aspects[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 867(1): 229-244.

[15] MOR G, VISINTIN I, LAI Y, et al. Serum protein markers for early detection of ovarian cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(1): 7677-7682.

[16] KIM Y W, BAE S M, LIM H, et al. Development of multiplexed bead-based immunoassays for the detection of early stage ovarian cancer using a combination of serum biomarkers[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44960.

[17] SKATES S J, HORICK N, YU Y, et al. Preoperative sensitivity and specificity for early-stage ovarian cancer when combining cancer antigen CA-125II, CA 15-3, CA 72-4, and macrophage colony-stimulating factor using mixtures of multivariate normal distributions [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(1): 4059-4066.

[18] EDGELL T, MARTIN-ROUSSEY G, BARKER G, et

al. Phase II biomarker trial of a multimarker diagnostic for ovarian cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2010, 136(1):1079-1088.

[19] AMONKAR S D, BERTENSHAW G P, CHEN T H, et al. Development and preliminary evaluation of a multivariate index assay for ovarian cancer[J]. PLoS One, 2009, 4(1):e4599.

[20] 刘远新, 伍细言, 邹珊珊. ROC 曲线在 Ca125 鉴别诊断卵巢癌和卵巢良性肿瘤中的应用[J]. 实用预防医学, 2010, 23(7):1398-1400.

[21] LAMBECK A J, CRIJNS A P, LEFFERS N, et al. Serum cytokine profiling as a diagnostic and prognostic tool in ovarian cancer; a potential role for interleukin 7[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(8):2385-2391.

[22] LOKSHIN A E, WINANS M, LANDSITTEL D, et al. Circulating IL-8 and anti-IL-8 autoantibody in patients with ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2006, 102(2):244-251.

[23] MOORE R G, BROWN A K, MILLER M C, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass[J]. Gynecol Oncol, 2008, 108(2):402-408.

[24] LENHARD M, STIEBER P, HERTLEIN L, et al. The diagnostic accuracy of two human epididymis protein 4 (HE4) testing systems in combination with CA125 in the differential diagnosis of ovarian masses[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(12):2081-2088.

[25] VANGORP T, CADRON I, DESPIERRE E, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer; prospective validation of the risk of ovarian malignancy algorithm[J]. Br J Cancer, 2011, 104(5):863-870.

[26] SCHOLLER N, CRAWFORD M, SATO A, Drescher CW, et al. Bead-based ELISA for validation of ovarian cancer early detection markers[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(7):2117-2124.

[27] 薛苗, 陈园园, 李铭一, 等. 联合检测血清 HE4 和 CA125 对卵巢癌的诊断价值[J]. 诊断学理论与实践, 2016, 20(1):53-56.

[28] YURKOVETSKY Z, SKATES S, LOMAKIN A, et al. Development of a multimarker assay for early detection of ovarian cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(1):2159-2166.

[29] 李君蕊, 赵宝春, 付盈菊, 等. 不同类型炎症中白细胞介素诸细胞因子水平变化及意义[J]. 中国综合临床, 2008, 24(3):244-247.

(收稿日期:2018-01-28 修回日期:2018-05-28)

• 综 述 •

Ox-LDL 在动脉粥样硬化中的致病机制及检测方法研究进展

张 强 综述, 徐 立[△] 审校
(吉林大学第二医院检验科, 长春 130041)

摘 要:动脉粥样硬化是目前危害人类健康的常见病和多发病。氧化低密度脂蛋白(Ox-LDL)是动脉粥样硬化的独立危险因素,能够损伤血管内皮细胞、促进单核细胞的黏附、促进血管平滑肌细胞迁移和增值、促进泡沫细胞和血栓的形成、促进粥样斑块裂解。该文讨论 Ox-LDL 在动脉粥样硬化发生、发展中的作用机制及目前 Ox-LDL 的检测方法,有利于对动脉粥样硬化的发生和预后做出评价,具有重要的理论价值和实践意义。

关键词:氧化低密度脂蛋白; 动脉粥样硬化; 检测方法

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.19.025

中图法分类号:R543.5

文章编号:1673-4130(2018)19-2432-05

文献标识码:A

动脉粥样硬化(AS)是多因素导致的慢性炎症过程,内皮下脂质尤其是低密度脂蛋白的堆积在动脉粥样硬化形成中起重要的作用^[1]。氧化应激等使大量的低密度脂蛋白发生氧化修饰,氧化低密度脂蛋白(Ox-LDL)在动脉粥样硬化的发生和发展中起重要的作用^[2]。研究表明,Ox-LDL 与早期动脉粥样硬化、高血压、冠脉和外周动脉疾病、急性冠脉综合征及缺血性心肌梗死等动脉粥样硬化的各个阶段都密切相关。Ox-LDL 被认为是引发动脉粥样硬化的独立危险因

素,可以作为动脉粥样硬化的血清学标志物^[3-4]。因此,人外周血循环中 Ox-LDL 的准确检测在动脉粥样硬化的预防、早期诊断及预后具有重要的价值。

1 Ox-LDL 导致 AS 的作用机制

1.1 血管内皮细胞的损伤 血管内皮细胞功能障碍和内皮细胞自身损伤是动脉粥样硬化的起始环节。Ox-LDL 可通过结合 LOX-1 受体,产生更多活性氧(ROS),激活 NF-κB 等核转录因子,调节促炎基因的表达^[4],从而促进炎症的发生。Ox-LDL 能直接或间

[△] 通信作者, E-mail: ccydxxl@sina.com.