

• 综 述 •

HPV 检测方法 & 微流控芯片技术的应用

周笑伶^{1,2}, 曹 勤^{1,2} 综述, 王生余^{1,2△} 审校

(1. 江苏省第二中医院检验科, 江苏南京 210017; 2. 南京中医药大学第二附属医院
检验科, 江苏南京 210017)

摘 要: 人乳头瘤病毒(HPV)引起的黏膜感染是宫颈癌的主要致病因素, 鉴于病毒流行广泛, 感染反复和潜伏时间较长等特点, 亟待发展新的、低成本的技术和方法, 进行有效的人口水平筛查和监测。近些年, 随着检测宫颈癌和 HPV-DNA 的方法与技术的发展, 出现了集成核酸提取、扩增和检测一体化的微流控芯片技术, 该技术由于具有微型化、成本低廉、信号稳定、灵敏度高和特异度强等优势而被视为宫颈癌和 HPV-DNA 理想的筛查平台。微流控芯片技术的出现为低资源配置下的癌症筛选、诊断、疫苗接种和术后反应的监测提供了理论依据和技术支持。

关键词: 微流控芯片技术; 人乳头瘤病毒; 筛查

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2019. 09. 023

中图法分类号: R737. 33

文章编号: 1673-4130(2019)09-1114-05

文献标识码: A

HPV detection method and the application of microfluidic chip technology in it

ZHOU Xiaoling^{1,2}, CAO Qin^{1,2}, WANG Shengyu^{1,2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Jiangsu Provincial Second Chinese Medicine Hospital, Nanjing, Jiangsu 210017, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210017, China)

Abstract: Mucosal infection caused by the human papillomavirus (HPV) is the major pathogenic factor of cervical cancer. In view of the wide spread of the virus, repeated infection and long latency, it is urgent to develop new and low-cost technologies and methods for effective population screening and monitoring. In recent years, with the development of methods and technologies for detecting cervical cancer and HPV-DNA, microfluidic chip technology integrated with nucleic acid extraction, amplification and detection has emerged. Because of its advantages of miniaturization, low cost, stable signal, high sensitivity and specificity, this technology is considered as an ideal screening platform for cervical cancer and HPV-DNA. The emergence of microfluidic chip technology provides theoretical basis and technical support for cancer screening, diagnosis, vaccination and monitoring of post-operative response under low resource allocation.

Key words: microfluidic chip technology; human papillomavirus; screening

宫颈癌发病率位居全球女性恶性肿瘤第二位, 每年因宫颈癌死亡人数达 27 万人, 占女性肿瘤病死率的首位(其中 80% 发生在发展中国家), 并以每年 50 万新增病例的速度增长^[1]。研究发现, 99. 7% 的宫颈癌患者存在人乳头瘤病毒(HPV)感染^[2], 且 HPV 的持续感染是导致宫颈癌前病变和浸润癌的必要因素^[3]。

HPV 是一种长度为 50~55 nm, 无包膜的小分子双链 DNA 病毒, HPV 仅编码八个基因, 包含支持病毒 DNA 复制的 6 个早期基因(E1、E2、E4、E5、E6、E7)和编码病毒组装与释放所必需衣壳蛋白的 2 个晚期基因(L1、L2)。病毒编码的癌基因不会导致宿主细胞的直接转化, 但会诱导免疫逃逸和异常细胞增殖使

基因组结构畸变和突变^[4]。按照潜在致癌性, 通常将 HPV 病毒分为低危型和高危型, 高危型 HPV 的持续感染可引起宫颈上皮内瘤变(CIN)和宫颈癌^[5]。事实上, 90% 的宫颈癌可以通过早期检查得以治愈, 美国因及时筛查出早期癌前病变并治疗, 使得宫颈癌发病率和病死率下降了 60%^[6], 而发展中国家缺乏定期的健康检查和正规的医疗保健体系, 往往错过了宫颈癌的早期诊断, 病死率是美国的 50 倍^[5]。因此, 亟待推行一个快速、低成本的人口水平筛查和监测的方法, 来降低宫颈癌的发病率, 提高人民健康水平。

巴氏染色宫颈细胞学涂片检查是已知最早的宫颈癌筛查标准, 自 20 世纪 50 年代引入临床, 使 55 岁以下宫颈癌病死率下降 60%^[7]。到了 90 年代, 薄层

△ 通信作者, E-mail: wangsyncn@126. com。

本文引用格式: 周笑伶, 曹勤, 王生余. HPV 检测方法 & 微流控芯片技术的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(9): 1114-1118.

液基细胞学检查(TCT)取代了巴氏涂片检查,使高分化鳞癌检测灵敏度提高 1.29 倍,但对于细胞学结果的解释不仅与相关人员的经验和水平相关,而且对于血液模糊、炎症干扰、固定不良、细胞溶解或细胞不足(<5 000 个可见的液基细胞)的样本,或是有争议的细胞涂片,如非典型的意义不明确的非典型鳞状细胞、不能排除高度鳞状上皮内病变的非典型鳞状细胞和非典型腺体细胞,则需要进行分子学检测以得到更明确的诊断^[8]。HPV 检测被 FDA(美国食品药品监督管理局)批准用于对宫颈细胞学检查结果异常的患者进行后续检测,以避免不必要的阴道镜检查。

1 人乳头瘤病毒主要检测方法

1.1 第二代杂交捕获法(HC2)检测 HPV-DNA

HC2 检测法由 Digene 公司开发,并于 1999 年被 FDA 批准,其实质是分子杂交信号放大技术。该检测方法采用能检测出 13 种高危型 HPV 的多基因 RNA 探针,捕获结合后的杂合体至包被有单克隆抗体的板孔上,最后借助信号放大和化学发光技术完成基因水平检测。

临床研究表明,HC2 检测法可指示高危型 HPV-DNA 的存在,且对高度组织病变具有高灵敏度,比宫颈细胞学检查更易发现高度病变人群^[9]。但是,该方法无法区分特定的 HPV 基因型,不包含内部对照,且探针使用时,存在碱基对错配、探针混合物与非靶向的高危和低危的 HPV6、11、26、30、40、42、53、54、61、67、70、73、81、83、84、87 和 91 交叉反应等问题^[10]。

1.2 酶切信号扩大法(Cervista HPV-HR)检测 HPV-DNA Cervista HPV-HR 检测法由 Third Wave Technologies 公司开发,并于 2009 年被 FDA 批准。基于专利 Invader 信号放大化学发光技术,该方法在等温反应环境下,借助 Cleavase 酶特异识别、切割目标 DNA 分子结构,并利用能检测出 L1、E6 和 E7 基因序列的特异探针完成对 14 种高危型 HPV-DNA 的识别、检测。与 HC2 检测相比,该方法具有样本量少,包含内、外部对照,交叉反应较低等优点,但仍不能进行单个基因分型^[10]。

1.3 实时荧光定量 PCR 技术(Cobas 4800)检测 HPV-DNA Cobas 4800 HPV 检测法由 Roche Molecular Diagnostics 公司开发,并于 2011 年被 FDA 批准。该检测采用多重实时 PCR 和与 4 种荧光报告探针进行的核酸杂交技术,完成对 14 种高危型 HPV 的 L1 基因的核苷酸序列的同时检测。实验使用 β -珠蛋白作为提取和扩增的内部对照,外部设有阴、阳性对照来保证运行质量。该系统由两个独立的仪器组成,包括用于自动化核酸提取的 Cobas z480 仪器和用于在单个管中进行 PCR 扩增和检测反应的 Cobas x480 分析仪。可以检测 14 种高危型 HPV 并对 HPV16 和 HPV18 进行单独的基因分型。与 HC2 法相比,Cobas 4800 试验具有与 HC2 相当的临床敏感性,并且

由于与低风险 HPV 基因型的交叉反应水平较低^[11],特异度提高。但也可能出现假阴性结果,因为 L1 基因在大量癌症中整合到人类基因组中时会丢失,在这种情况下,仅检测 L1 基因的 HPV 测试系统就可能出现假阴性结果^[12]。

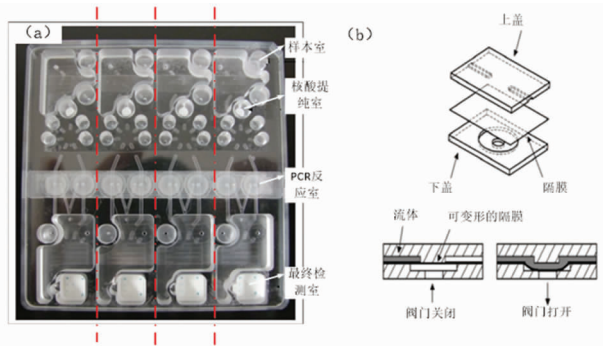
1.4 逆转录扩增法(Aptima HPV)检测 E6/E7 mRNA Aptima HPV 检测法由 Hologic Gen-Probe 公司开发,并于 2012 年被 FDA 批准。该方法通过检测高危型 HPV E6/E7 癌基因 mRNA 间接测定 HPV-DNA 含量。研究表明,病毒癌基因 E6 和 E7 能促进被感染细胞中的肿瘤抑制基因 p53 降解,并改变调节细胞周期的蛋白质的活性,导致细胞转化。此外,尽管 E6 和 E7 基因表达量少,但其过表达可能与疾病进展直接相关。Aptima HPV 检测法可检测 14 种高危 HPV 类型的 E6/E7 mRNA 转录物,而且不与低危型 HPV(HPV6、11、42、43、44、53、61、71 和 81)产生交叉反应,具有相当高的分析灵敏度,但仍不区分 HPV 类型^[13]。

此外,上述方法需要高度专业化和体积庞大的仪器用于样品预处理和后续检测,例如 Cobas HPV 系统重量超过 150 kg,宽度为 166 cm,而 Cervista HPV HR 检测系统重量约 363 kg,高度超过 175 cm,并且 PCR 扩增过程中对实验设备要求也特别严格,通常要求检测设备必须符合标准 PCR 荧光实验室的设置要求并通过国家临床检验中心的验收和认证,同时检测人员须通过临检中心培训并取得合格证书,操作环境保证无菌无尘。这些对于基础设施比较差的发展中国家,尤其是一些偏远的基层医院是难以实现的,因此,能够分离和检测核酸生物标志物的简单且有效的整合平台仍然是医学诊断中的重要需求。

1.5 核酸筛选的最新发展——微流控芯片技术 近年来,随着 PCR 扩增技术及微流控技术的发展,学者们开发了一个能集成样品装载、细胞溶解、扩增及检测于一体的微流控芯片,并将该芯片成功地应用于 HPV-DNA 的检测^[14]。与上述几种传统的方法相比,该芯片具有灵活,体积小,便于移动,可自动操作等特点,可为不同的样本提供标准化预处理单元,从而消除了因离心、混合和冻融步骤所导致的场地问题,甚至是 PCR 扩增的标准化问题。此外,该芯片还可以避免样品多步处理过程中出现内源性核糖核酸酶激活、不适 pH 值和温度,从而导致的样品降解^[15]。大量研究表明,这种能快速分离出病毒 DNA,并在最小化人为干预的情况下,将其传送到检测装置传感器的封闭集成单元内的微流控系统是目前 HPV 检测的最佳选择。

一般来说,用于制作微流控芯片的材料主要包括:晶体硅、玻璃、石英、塑料和高分子聚合物等。其中,高分子聚合物(如聚甲基丙酸甲酯 PMMA,聚苯乙烯 PS 等)由于具有加工方便、成本低、易批量生产

等优点,被广泛用于微流控芯片制造。微流控芯片制作的方法包括机械加工法、刻蚀法和模具法。其中,模具法由于具有低成本、快速成型、良好的光学性能和绝热绝缘性能、易于封装等特点,被广泛使用于微流控芯片加工^[16]。图 1A 为 Rheonix 公司制作的用于 HPV DNA 检测的微流控芯片,每个芯片由 4 个微流控通道阵列而成,可同时对 4 个样本进行全自动化检测。该芯片由 1.0 mm 厚的含有不连续通道的聚苯乙烯层和 38 μm 柔性聚苯乙烯层通过弱溶剂层压法压制而成。不连续通道间包含一组隔膜袋,并与安装在其上的聚苯乙烯层结合,构成图 1B 所示的泵/阀装置。实验中,对隔膜袋中的孔施加正压,聚苯乙烯柔性层被向上推动,不连续通道断开,完成阀门关闭,流体流动阻断;对隔膜袋中的孔施加负压,聚苯乙烯柔性层被拉入隔膜袋中,不连续通道连通,完成阀门开启,流体在毛细作用下流动。依此规律,串联的多个隔膜袋中的孔内压力可依据设计的控制程序完成规律性变化,最终实现流体单/双向流动控制,这为液体混合提供附加的通用性和有效性^[17]。



A:微流控阵列;B:泵/阀装置

图 1 Rheonix Quad CARD 芯片外形

目前,基于微流控平台,发展了许多用于生物分析的相关技术,如细胞分析^[18],核酸分析^[19],蛋白质工程^[20],突变检测^[21],床旁检测^[22]等。KASAMA 等^[23]开发了基于聚苯乙烯微珠的微流体免疫吸附测定系统,用于分析人类免疫球蛋白 A,使样品体积缩小至微升范围,抗原-抗体反应时间从 15 h 缩短至 10 min。ZHANG 等^[24]集成了微流控和微珠阵列技术,开发了检测血清提取物中 HBV 基因型的敏感片上病毒 DNA 分析方法。作者指出若使用 TAMRA 作为标记,试管法只能在 0.1 nmol/L 的靶 DNA 浓度下产生明显的荧光信号,而芯片病毒基因分型可区分 0.03 nmol/L 的靶 DNA;若使用量子点作为标记,芯片法甚至可检测到 4pM 的靶 DNA。与传统的平面 DNA 芯片(通常>1 h)相比,微流控芯片提供了更高的分析灵敏度和更短的反应时间(<30 min)。

2 微流控芯片技术方法

微流控芯片法基本过程包括核酸提取、PCR 扩增和反向斑点杂交。

2.1 核酸提取 将待测样本加入芯片加样孔,在微泵驱动下,利用磁珠分离技术,即在通道内磁性、界面和黏性阻力的作用下,样本与靶物质结合,从而快速高效地提取细胞 DNA,同时很好地避免了人工提取过程中产生的污染和误差。ZHANG 等^[25]开发了一种 3D 打印微流控芯片,并用实时 q-PCR 结果证明,其可以利用磁性运动,通过水油界面屏障来过滤样本污染物并提纯目的核酸,称该芯片能在 15 min 内高效提取 HPV18 质粒,且提取效率达到 61%(HPV 质粒浓度为 5×10^5 至 5×10^6 copy/100 μL),可以在大范围 HPV 质粒浓度下实现较高萃取率。该过程保证了高纯度的目的 DNA 检测的准确度,是微流控芯片技术向着自动化和微型化发展的前提保障^[26]。

2.2 PCR 扩增 针对 HPV 基因组设计特异度引物,对目的 DNA 进行 PCR 扩增,扩增出 24 种 HPV 基因型的目的片段,即可同时检测出 18 种高危型 HPV(HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、82、83)和 6 种低危型 HPV(HPV6、11、42、43、44、81)。

2.3 反向斑点杂交(RDB) 将针对 HPV 基因组设计的 24 种亚型的探针包被在芯片检测区杂交膜上,若扩增产物中含有目的基因,则可被芯片上的探针捕获,经酶和显色液作用后可判断出感染人乳头瘤病毒核酸及感染的亚型。不同于传统固定靶 DNA 一次只能检测一种核酸型的杂交方式,包被探针再与目的 DNA 杂交的反向斑点杂交技术实现了同时检测多种基因型的需要,使得检测更加快速高效。与 HC2 相比,虽然两种方法在 HPV 阳性检出率上趋于一致,但 RDB 在反映检测方法准确性的 Yondon 指数时更敏感^[27],而且检测成本更加低廉。

3 微流控芯片技术在 HPV-DNA 检测中的应用

微流控芯片系统实现了自动取样、核酸纯化、扩增和检测于一体,且具有灵敏度高、检测速度快、易于微型化、成本低廉等优点,已被开发用于 HPV-DNA 的检测并得到了很好的结果。TASOGLU 等^[1]设计的微流控芯片,与传统的核酸序列扩增相比,扩增至相同的荧光水平下,芯片法只需要 1/2 000 的样本量。YUE 等^[18]构建了一种基于微流控和微珠阵列集成的多路复用生物分析敏感平台,并采用该平台平行检测和区分了 4 种 HPV 基因型,同时鉴定了 6 种蛋白质标记物。研究结果表明该芯片可以检测出 25 pmol/L 带有特异度序列的目的 DNA,在芯片外检测中,需要靶 DNA 浓度达到 360 pmol/L 以至于信噪比(SNR)>3。此外,该平台与传统的流式细胞术相比,具有试剂消耗少、样品注射简单、标本污染少和灵敏度高优点。ZHANG 等^[28]开发了一种基于微流体装置和微珠阵列的检测 HPV 基因型的方法。研究结果表明,该方法能分辨低至 1 fmol/L (10 zmol/chip, SNR>3) 的 HPV 寡核苷酸 DNA,且信号放大后使

得芯片检测灵敏度是芯片外的 1 000 倍。作者还指出该方法还可以对 10 copy/ μL 的 HPV 基因组 DNA 的 PCR 产物进行分辨和基因分型,检测范围从 1 copy/ μL 至 1×10^5 copy/ μL 。

微流控系统的出现还为 HPV 细胞的收集和即时检测提供了条件,BONK 等^[29]研究出了适用于微流控癌症筛选装置的模型,通过将 HPV 感染相关的跨膜蛋白 $\alpha 6$ 整合素的抗蛋白抗体涂覆于微通道表面,在微通道 16~20 $\mu\text{L}/\text{min}$ 流速范围内,正常细胞被洗脱而 HPV 感染细胞被保留,可收集这些病理细胞用于后续检测。HWANG^[30]在研究中指出,使用基于微流控技术发展起来的即时检测(POCT)技术,检测 HPV16-DNA 在样本中的表达,结果与常规 RQ-PCR 方法一致($Kappa=1$),因为省略了分离和显色步骤,使临床样本实现即时检测成为可能。

4 小 结

微流控芯片技术在 HPV 检测中主要有两种用途:(1)用于宫颈细胞学检查结果异常的患者。如存在非典型的意义不明确的非典型鳞状细胞、不能排除高度鳞状上皮内病变的非典型鳞状细胞和非典型腺体细胞的患者筛查,需要进行分子学检测以得到更明确的诊断,以确定是否需要进行阴道镜检查。(2)对易感女性进行病毒检测及风险评估,为临床医生制定合理的治疗方案提供依据。

微流控芯片技术的发展,为癌症筛查、早期诊断、自我保健、疫苗接种和手术后监测提供了依据。因其在基因诊断方面的巨大潜力,此项技术也一定会更多应用到其他疾病相关分子水平的检测中,如传染病、肿瘤、对过敏原的免疫应答、免疫疗法和化疗等,成为更多疾病探寻致病机理和核酸分析的手段。

参考文献

- [1] TASOGLU S,TEKIN H C,INCI F,et al. Advances in Nanotechnology and microfluidics for human papilloma-virus diagnostics[J]. Proceedings of the IEEE,2015,103 (2):161-178.
- [2] XU H H,WANG K,FENG X J,et al. Prevalence of hu-man papillomavirus genotypes and relative risk of cervical cancer in China: a systematic review and meta-analysis [J]. Oncotarget,2018,9(20):15386-15397.
- [3] RAMANAKUMAR A V,NAUD P,ROTELIMARTINS C M,et al. Incidence and duration of type-specific human papillomavirus infection in high-risk HPV-naïve women: results from the control arm of a phase II HPV-16/18 vaccine trial[J]. Bmj Open,2016,6(8):e011371.
- [4] MILLER D L,STACK M S. Human papillomavirus (HPV)-Associated Oropharyngeal Cancer[M]. Berlin: Springer International Publishing,2015.
- [5] LEE S J,YANG A,WU T C,et al. Immunotherapy for human papillomavirus-associated disease and cervical

- cancer:review of clinical and translational research[J]. J Gyneco Oncol,2016,27(5):51.
- [6] BALANDA M,QUIERO A,VERGARA N,et al. Preva-lence of human papillomavirus infection among women presenting for cervical cancer screening in Chile, 2014-2015[J]. Med Microbiol Immunol,2016,205(6):585-594.
- [7] 陈丽梅. 宫颈癌筛查技术发展及最新筛查指南[J]. 上海医药,2018,(1):3-7.
- [8] BURD E M. Human Papillomavirus laboratory testing: the changing paradigm[J]. Clin Microbiol Rev,2016,29 (2):291.
- [9] CHATZISTAMATIOU K,MOYSIADIS T,MOSCHAKI V,et al. Comparison of cytology, HPV DNA testing and HPV 16/18 genotyping alone or combined targeting to the more balanced methodology for cervical cancer screen-ing[J]. Gynecol Onco,2016,142(1):120-127.
- [10] RABAAN A A,TAYLOR D R,DAWAMNEH M F,et al. Comparison of Xpert[®] HPV and Hybrid Capture[®] 2 DNA Testac for detection of high-risk HPV infection in cervical atypical squamous cells of undetermined signifi-cance[J]. J Infect Public Health,2017,10(2):219-223.
- [11] SKEATE J G,WOODHAM A W,EINSTEIN M H,et al. Current therapeutic vaccination and immunotherapy strategies for HPV-related diseases[J]. Hum Vaccin Im-munother,2016,12(6):1418-1429.
- [12] DEPUYDT C E,BEERT J,BOSMANS E,et al. Human Papillomavirus (HPV) virion induced cancer and subfer-tility, two sides of the same coin[J]. Facts Views Vis Ob-gyn,2016,8(4):211-222.
- [13] Haedicke J,Iftner T. A review of the clinical performance of the Aptima HPV assay[J]. J Clin Virol,2016,76:40-48.
- [14] SHAH S S,SENAPATI S,KLACSMANN F,et al. Cur-rent technologies and recent developments for screening of HPV-associated cervical and oropharyngeal cancers [J]. Cancers,2016,8(9):85.
- [15] ZHENG Z,JIAO Y,DU X,et al. Computational predic-tion of candidate miRNAs and their potential functions in biomineralization in pearl oyster Pinctada martensii[J]. Saudi J Biol Sci,2016,23(3):372.
- [16] 程瑶. 基于微流控技术的生物载体的制备及应用[D]. 南 京:东南大学,2016.
- [17] CORTINA S H D,BRISTOW C C,DAVEY D J,et al. A systematic review of point of care testing for chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and Trichomonas vaginalis[J]. Infect Dis Obstet Gynecol,2016,2016(3):1-17.
- [18] YUE W,YANG M. Microfluidics for DNA and Protein Analysis with Multiplex Microbead-Based Assays[M]. Berlin:Springer International Publishing,2016.
- [19] YAN H,ZHU Y,ZHANG Y,et al. Multiplex detection of bacteria on an integrated centrifugal disk using bead-beat-ing lysis and loop-mediated amplification[J]. Sci Rep, 2017,7(1):1460.

- [20] MASHAGHI S, ABBASPOURRAD A, WEITZ D A, et al. Droplet microfluidics: A tool for biology, chemistry and nanotechnology[J]. Trac Trends in Analytical Chemistry, 2016, 82: 118-125.
- [21] CHEN P C, KUO K, et al. High-throughput microfluidic systems for disease detection[J]. Journal of the Chinese Institute of Engineers, 2014, 37(5): 670-675.
- [22] ZHANG Z. Fluorescence resonance energy transfer based biosensor for rapid and sensitive gene-specific determination[J]. Analytical Letters, 2015, 9(15): 2423-2433.
- [23] KASAMA T, KAJI N, TOKESHI M, et al. Fabrication and evaluation of microfluidic immunoassay devices with antibody-immobilized microbeads retained in porous hydrogel micropillars[J]. Methods Mol Biol, 2017, 1547: 49.
- [24] ZHANG H, LIU Y, FU X, et al. Microfluidic bead-based assay for microRNAs using quantum dots as labels and enzymatic amplification[J]. Microchimica Acta, 2015, 182(3-4): 661-669.
- [25] ZHANG L, DERANEY R N, TRIPATHI A. Adsorption and isolation of nucleic acids on cellulose magnetic beads using a three-dimensional printed microfluidic chip[J]. Biomicrofluidics, 2015, 9(6): 064118.
- [26] 韩雪, 庞代文, 张志凌. 微流控芯片中磁珠表面免疫反应动力学研究[J]. 分析科学学报, 2015, 31(2): 149-153.
- [27] 白彩云, 王延明. 宫颈上皮内瘤变患者高危型 HPV 感染与潜在恶性生物学行为的关系[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(9): 1290-1293.
- [28] ZHANG H, HU X, FU X. Aptamer-based microfluidic beads array sensor for simultaneous detection of multiple analytes employing multienzyme-linked nanoparticle amplification and quantum dots labels[J]. Biosens Bioelectr, 2014, 57(5): 22-29.
- [29] BONK S M, STUBBE M, BUEHLER S M, et al. Design and characterization of a sensorized microfluidic cell-culture system with electro-thermal micro-pumps and sensors for cell adhesion, oxygen, and pH on a glass chip[J]. Biosensors, 2015, 5(3): 513-536.
- [30] HWANG S H, KIM D E, IM J H, et al. Rapid visual identification of PCR amplified nucleic acids by centrifugal gel separation: potential use for molecular point-of-care tests [J]. Biosens Bioelectr, 2016, 79(30): 829-834.

(收稿日期: 2018-10-22 修回日期: 2018-12-10)

• 综 述 •

淀粉酶在临床疾病中的研究进展

欧俊波 综述, 张一松[△]审核

(云南省弥渡县中医院, 云南大理 675600)

摘 要: 淀粉酶是生物体内一种重要的酶类物质, 参与了机体多种新陈代谢活动, 其中 α -淀粉酶在人体内最为常见。血清淀粉酶主要来源于胰腺和唾液腺的分泌, 该酶活性的检测对于急性胰腺炎等疾病的诊断具有重要意义, 其水平的异常也与肥胖、糖尿病、长期饮酒、应激压力、运动等多种疾病及正常或异常生理状态有着密切的关系。本文通过对淀粉酶的特点及其与临床疾病和多种病理状态关系的探讨, 为疾病的病理学机制研究和早期快速、准确诊断提供一定的线索和基础。

关键词: 淀粉酶; 急性胰腺炎; 肥胖; 糖尿病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.09.024

中图法分类号: R446.1; R576

文章编号: 1673-4130(2019)09-1118-04

文献标识码: A

Research progress of amylase in clinical diseases

OU Junbo, ZHANG Yisong[△]

(Chinese Medicine Hospital of Midu County, Dali, Yunnan 675600, China)

Abstract: Amylase is an important enzyme in organisms, and is involved in many metabolic activities of the body, of which α -amylase is the most common in human body. Serum amylase is mainly secreted by the pancreas and salivary gland, and the detection of activity of this enzyme is of great significance in the diagnosis of acute pancreatitis and other diseases. The abnormality of amylase levels is also closely associated with obesity, diabetes, long-term drinking, stress, exercise and normal or abnormal physiological status. In this paper, the characteristics of amylase and its relationship with clinical diseases and various pathological conditions were discussed, which could provide certain clues and basis for the study of pathological mechanism of diseases and early rapid and accurate diagnosis.

[△] 通信作者, E-mail: 442576752@qq.com。

本文引用格式: 欧俊波, 张一松. 淀粉酶在临床疾病中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(9): 1118-1120.