

脂蛋白(a)与动脉粥样硬化关系的研究与进展

周素华¹, 魏贯峰¹ 综述, 谢国明² 审校 (1. 湖北省襄阳市襄州区人民医院检验科 441000;
2. 重庆医科大学医学检验系 400016)

【关键词】 脂蛋白(a); 载脂蛋白(a); 动脉粥样硬化

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.08.036 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)08-0960-02

脂蛋白(a)[Lp(a)]是由挪威遗传学家 Berg 于 1963 年发现的,它是一种独立运载胆固醇的脂蛋白颗粒。1988 年国际 Lp(a)专题学术会议公认 Lp(a)为动脉粥样硬化(AS)的独立危险因素,与其他的脂蛋白等无关。本文就 Lp(a)的生化特性、相关临床资料、致病机制和检测综述如下。

1 Lp(a)的生化特性

Lp(a)与其他血浆脂蛋白不同,它由两部分组成:即由具有 LDL 结构和功能特性的脂蛋白颗粒及独特的肽链载脂蛋白 a[Apo(a)]。Apo(a)仅以一个二硫键与 ApoB100 相连,而其余部分则伸展在周围的水相环境中。Apo(a)类富含脂质核心高度亲水性糖蛋白,有 34 种异质体,而 Apo(a)的异质性决定了血浆 Lp(a)浓度的变化,可由小于或等于 0.1 mg/L 至大于或等于 300 mg/L^[1-2]。Apo(a)是其特有载脂蛋白,主要由一种称为 Kringle 的特征性结构构成,Apo(a)等位基因上 Kringle-4 的 2 型重复序列变化是影响血浆 Lp(a)水平及其作用的最主要因素^[3]。

现有研究认为,Lp(a)水平是由一个基因[lipoprotein(a), LPA]的主要效应和多基因微效作用所决定。LPA 基因位于人第 6 号染色体长臂 2 区 6 带至 7(6q26.27),与 PLG 基因连锁,两者的分子结构高度同源。LPA 基因序列 5' 翻译区前的调控区内存在多个多态位点(C-93T, G-121A)均可影响血浆 Lp(a)水平^[4]。Chretien 等^[5]检测了 534 名欧裔美国人和 249 名非裔美国人的 LPA 序列及血浆 Lp(a)水平,发现后者血浆 Lp(a)水平是前者的 2.23 倍,差异有统计学意义($P < 0.01$);研究共发现 12 种 LPA 单核苷酸多态性,其中,有 3 种 SNPs 与 Lp(a)水平独立相关($P < 0.05$)。G-21A 多态性可增加基因表达活性,其在非裔美国人中占 41.7%;而 T3888P 和 G+I/inKIV-8A 多态性可抑制 LPA 基因的表达,其在欧裔美国人中分别占 14.3%和 4.7%。提示 LPA 基因 SNPs 是决定 3 浆 Lp(a)水平种族差异的主要因素。

2 Lp(a)与动脉粥样硬化之间相关性的临床资料

Rocic 等^[6]进行样本量为 4 553 例的前瞻性研究表明,高水平的 Lp(a)可作为中年男性冠心病进展情况的一个独立危险性预测值。D'Angelo 等^[7]通过对北意大利的部分人群进行跟踪试验发现,高 Lp(a)水平会增加冠心病的危险。

陈波^[8]2002 年 7 月 1 日至 2003 年 4 月 30 日在南京医科大学第一附属医院内科,对因为胸闷、胸痛的 467 例江苏籍患者进行选择性冠状动脉造影,造影的结果均由有经验的心脏介入医生判读,将左前降支、左回旋支、对角支及右冠状动脉的管腔面积狭窄百分数相加,即得到冠状动脉病变分数(cs),然后将所得结果进行统计学分析。结果在全部样本中,血清 Lp(a)水平与冠状动脉病变分数存在良好的正相关性,只是在老年(>55 岁)男性,两者无明显相关性。说明血清 Lp(a)水平是冠状动脉病变严重程度的一个较好的预测指标,但在老年男性中,其价值有待进一步验证。

陈亚丽等^[9]回顾性分析 49 例非心肌梗死的冠心病患者 2 年内的冠状动脉造影结果。结果血清 Lp(a)、吸烟、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白都与冠状动脉疾病进展有相关性;脂蛋白 a 与高密度脂蛋白是疾病进展的独立预测因子。说明脂蛋白 a 与冠状动脉疾病进展有相关性,降低脂蛋白 a 有可能阻止疾病的进展。努尔巴哈提和王喜萍^[10]用 Iudlans 冠状动脉造影法,按狭窄程度大于或等于 50%为冠心病诊断标准,再根据冠状动脉病变支数分为单支病变组 54 例,多支病变组(左主干病变按 2 支血管计算)46 例。所有患者于清晨空腹采静脉血 5 mL,经乙二胺四乙酸抗凝,送至医院临床检验中心,进行血脂全套检验。结果急性冠状动脉综合征组 Lp(a)水平显著高于稳定型心绞痛及对对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),稳定型心绞痛组与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 Lp(a)作用于动脉粥样硬化的机制

3.1 Lp(a)参与血管内皮细胞的损伤 当各种危害因素出现引起血管内皮细胞的完整性受到破坏时,在高血脂的环境中,Lp(a)可选择性地破坏动脉中受体介导内皮细胞的舒张功能,使其功能失调,并促进内皮细胞和平滑肌细胞的过度修复。因而,血管内皮功能失调可以作为动脉粥样硬化的一个早期指征^[11]。

3.2 Lp(a)促进血栓形成 Lp(a)通过增强凝血系统活性,降低纤溶活性,促进血栓形成:(1)Lp(a)中的载脂蛋白 a 与纤溶酶原具有同源性,可与纤溶酶原竞争 Fg 位点,但载脂蛋白 a 的蛋白酶区域无酶活性,不能水解纤维蛋白,结果形成 Lp(a)-纤维蛋白复合物沉积于动脉壁,促进血栓形成^[12]。(2)载脂蛋白 a 能竞争性抑制组织型纤溶酶原激活剂等对纤溶酶原的活化。也有资料表明,载脂蛋白 a 通过和组织型纤溶酶原激活剂、纤维蛋白单体的三元络合作用抑制纤溶酶原^[13]。(3)Lp(a)在转录水平影响纤溶酶原激活物抑制剂 I 的 2/2 基因型表达,刺激抗原及 mRNA 表达而促进血栓形成^[14]。(4)Lp(a)还可促进炎症细胞募集到粥样斑块处,致强直性脊柱炎(AS)和促进血栓形成^[15]。(5)Apo(a)的降解片段 F2 具有更强的致病作用。

3.3 Lp(a)参与泡沫细胞的形成 内皮细胞功能受损失,吸引单核细胞黏附,分化为巨噬细胞。(1)Lp(a)绝大部分与病变部分紧密结合,增加局部胆固醇沉积,巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞^[16]。(2)Lp(a)可与动脉壁平滑肌中氨基糖结合成复合物,也促进巨噬细胞吞噬胆固醇形成泡沫细胞。(3)氧化的 Lp(a)可通过清道夫受体被巨噬细胞吞噬成泡沫细胞。(4)氧化、天然 Lp(a)-IC 均引起巨噬细胞内胆固醇酯大量堆积,且随着剂量的增加而升高,并转化为泡沫细胞^[17-18]。

4 Lp(a)的检测及研究方向

目前 Lp(a)已经被确认是 AS 的一个独立危险因素,主要使用酶联免疫吸附试验进行检测。现在认为血清 Lp(a)大于 200 mg/L 为警惕水平,大于 300 mg/L 则为 AS 性心脑血管疾

病发生的危险性增加。

现有研究认为氧化型的 Lp(a), 氧化、天然 Lp(a)-IC 的检测均比 Lp(a) 特异, 是其检测的一个发展方向, 另外, 从分子水平对 Lp(a) 进行分析, 不仅可以进一步了解其机制, 还可以在此水平上进行诊断、治疗。

参考文献

- [1] 吴志俊, 陆国平. 脂蛋白(a)与动脉粥样硬化[J]. 诊断学理论与实践, 2007, 6(5): 460-462.
- [2] 张剑, 关琪. 脂蛋白(a)检测及其临床应用[J]. 沈阳医学院学报, 2006, 8(4): 296-299.
- [3] 段美晶, 买买提·阿不都热依木. 纤维蛋白原联合脂蛋白 a 对冠心病诊断的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2009, 26(3): 213-214.
- [4] Sticchi E, Lenti M, Giusti B, et al. LPA+93C>T and +121G>A polymorphisms detection by electronic microchiptechnology[J]. Mol Genet Metab, 2007, 91(1): 79-84.
- [5] Chretien JP, Coresh J, Berthier-Schaad Y, et al. Three single-nucleotide polymorphisms in LPA account for most of the increase in lipoprotein(a) level elevation in African Americans compared with European Americans[J]. J Med Genet, 2006, 43(12): 917-923.
- [6] Rocic P, Govindarajan G, Sabri A, et al. A role for PYK2 in regulation of ERK1/2 MAP kinases and PI 3-kinase by Ang I in vascular smooth muscle[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2001, 280(1): 90-99.
- [7] D' Angelo A, Ruotolo G, Garancini P, et al. Lipoprotein (a), fibrinogen and vascular mortality in an elderly northern Italian population[J]. Haematologica, 2006, 91(12): 1613-1620.
- [8] 陈波. 脂蛋白(a)与冠状动脉粥样硬化病变严重程度的关系[J]. 中西医结合杂志, 2007, 5(12): 1196-1197.

- [9] 陈亚丽, 谢雪玲, 王阳. 血清脂蛋白 a 与冠状动脉疾病进展相关性研究[J]. 河北医药, 2007, 29(5): 440-441.
- [10] 努尔巴哈提, 王喜萍. 脂蛋白 a 及 ApoA1/ApoB 与急性冠脉综合征关系研究[J]. 中国医药导航, 2008, 10(6): 898-899.
- [11] 薛炼, 孙晓明, 尹秋霞. 脂蛋白(a)的生化特征与动脉粥样硬化[J]. 中国现代临床医学杂志, 2006, 5(10): 49-52.
- [12] McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen[J]. Nature, 1987, 330(6144): 132-137.
- [13] Marcovina SM, Koschinsky ML. Evaluation of lipoprotein (a) as a prothrombotic factor: progress from bench to bedside[J]. Curr Opin Lipidol, 2003, 14(4): 361-366.
- [14] Li XN, Grenett HE, Benza RL, et al. Genotype-specific transcriptional regulation of PAI-1 expression by hypertriglyceridemic VLDL and Lp(a) in cultured human endothelial cells[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997, 17(11): 3215-3223.
- [15] Sotiriou SN, Orlova VV, Al-Fakhri N, et al. Lipoprotein (a) in atherosclerotic plaques recruits inflammatory cells through interaction with Mac-1 integrin[J]. FASEB J, 2006, 20(3): 559-561.
- [16] 张宝臣, 白瑞军. 脂蛋白(a)与冠状动脉粥样硬化相关性的研究进展[J]. 中国医药导报, 2008, 10(4): 593-594.
- [17] 汪俊军, 顾振华, 张春妮, 等. 脂蛋白(a)氧化和自身免疫与动脉粥样硬化的关系[J]. 医学研究生学报, 2005, 18(8): 740-742.
- [18] 汪俊军, 顾振华, 李雯, 等. 脂蛋白(a)循环免疫复合物诱导巨噬细胞胆固醇酯蓄积[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(11): 1185-1188.

(收稿日期: 2011-09-24)

全自动血细胞分析仪白细胞计数与手工计数应用比较

杨静梅 综述, 林一民 审校(重庆市肿瘤研究所临床检验科 400030)

【关键词】 血细胞分析仪; 白细胞计数; 手工计数
DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2012. 08. 037 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)08-0961-03

血细胞分析仪经过电阻抗、流式技术进行细胞计数, 运用低频或高频电磁、直流电、激光散射(经一个或多个角度)、过氧化物酶法等方法, 把白细胞分成 5、6、7 种类型, 并且以散点图的形式表示^[1]。例如 XT-2000i 全自动五分类血细胞分析仪采用半导体激光流式细胞术及液路聚焦加电阻抗方法, 特别是在白细胞分类方面大大优于三分类血细胞分析仪^[2]。Sysmex 配套试剂中的表面活性剂使红细胞和血小板裂解成碎片, 并使白细胞膜受损, 造成其通透性增加, 试剂中的聚次甲基荧光燃料就进入破损的白细胞内, 与细胞内的核酸以及细胞质内的细胞颗粒相结合, 当这些白细胞被激光照射时, 侧向荧光的强度就与细胞内的核酸含量呈正比^[3]。XT-2000i 对网织红细胞的 RNA 染色, 通过 RNA 含量的不同区分网织红细胞和成熟红细胞, 通过 DNA 和 RNA 含量的不同区分网织红细胞和有核红细胞。

然而, 许多因素会导致白细胞数和分类的不准确, 例如许

多血细胞分析仪会把没有被溶血素溶解的较大颗粒(如体积大于血小板)误认为是白细胞, 从而导致假性白细胞计数增高和分类不准确。这时白细胞散点图可能显示异常的检测结果并给出提示。

白细胞分类计数是临床血液学检验的常规项目之一, 具有重要的临床意义。一直以来, 白细胞分类计数都是以显微镜油镜目视计数法作为“金标准”, 这是任何血细胞分析仪都不能取代的^[4]。但是血细胞分析仪计数快速、方便, 测定项目多, 也是显微镜法无法比拟的。经过几十年来的改进, 血细胞分析仪在性能上得到了极大的完善, 目前血细胞分析仪在临床上得到了广泛的使用, 大大提高了临床血液学检验的质量和效率, 但是在鉴别血细胞形态和结构方面还存在一定的缺陷, 尤其是白细胞分类计数, 导致部分结果的不准确, 影响临床上对病情的判断。由于其临床意义重大, 血细胞分析仪测定只能作为一种过筛手段。