

- by miR-221/222 promotes the epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer[J]. *Sci Signal*, 2011, 4(177): ra41.
- [12] Zhang Z, Liu S, Shi R, et al. miR-27 promotes human gastric cancer cell metastasis by inducing epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Cancer Genet*, 2011, 204(9): 486-491.
- [13] Gregory PA, Bert AG, Paterson EL, et al. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1[J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(5): 593-601.
- [14] Su J, Zhang A, Shi Z, et al. MicroRNA-200a suppresses the Wnt/ β -catenin signaling pathway by interacting with β -catenin[J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(4): 1162-1170.
- [15] Jurmeister S, Baumann M, Balwierz A, et al. MicroRNA-200c represses migration and invasion of breast cancer cells by targeting actin-regulatory proteins FHOD1 and PPM1F[J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(3): 633-651.
- [16] Chang CJ, Hsu CC, Chang CH, et al. Let-7d functions as novel regulator of epithelial-mesenchymal transition and chemoresistant property in oral cancer[J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(4): 1003-1010.
- [17] Peng X, Guo W, Liu T, et al. Identification of miRs-143 and -145 that is associated with bone metastasis of prostate cancer and involved in the regulation of EMT[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e20341.
- [18] Zhang J, Zhang H, Liu J, et al. miR-30 inhibits TGF- β ₁-induced epithelial-to-mesenchymal transition in hepatocyte by targeting snail[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 417(3): 1100-1105.
- [19] Liu X, Wang C, Chen Z, et al. MicroRNA-138 suppresses epithelial-mesenchymal transition in squamous cell carcinoma cell lines[J]. *Biochem J*, 2011, 440(1): 23-31.
- [20] Dong P, Kaneuchi M, Watari H, et al. MicroRNA-194 inhibits epithelial to mesenchymal transition of endometrial cancer cells by targeting oncogene BMI-1[J]. *Mol Cancer*, 2011(10): 99.
- [21] Kong W, Yang H, He L, et al. MicroRNA-155 is regulated by the transforming growth factor beta/Smad pathway and contributes to epithelial cell plasticity by targeting RhoA[J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(22): 6773-6784.
- [22] Xiang X, Zhuang X, Ju S, et al. miR-155 promotes macroscopic tumor formation yet inhibits tumor dissemination from mammary fat pads to the lung by preventing EMT[J]. *Oncogene*, 2011, 30(31): 3440-3453.
- [23] Gregory PA, Bracken CP, Smith E, et al. An autocrine TGF- β /ZEB/miR-200 signaling network regulates establishment and maintenance of epithelial-mesenchymal transition[J]. *Mol Biol Cell*, 2011, 22(10): 1686-1698.
- [24] Li QQ, Chen ZQ, Cao XX, et al. Involvement of NF- κ B/miR-448 regulatory feedback loop in chemotherapy-induced epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells[J]. *Cell Death Differ*, 2011, 18(1): 16-25.

(收稿日期: 2012-09-08 修回日期: 2013-01-22)

· 综 述 ·

红细胞体积分布宽度在临床应用中的研究进展

刘晓林 综述, 陈侣林[△] 审校

(成都大学附属医院重症监护病房, 四川成都 610081)

关键词: 红细胞体积分布宽度; 心血管疾病; 相关性研究

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.14.035

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)14-1654-04

红细胞体积分布宽度(red cell distribution width, RDW)是血常规检测中一项简单易行、价廉的检测指标, 其与心肌梗死、心力衰竭、高血压、糖尿病、贫血等临床常见病的研究与报道日益增多, 且近年研究发现其可作为危重患者临床预后的独立预测指标, 进而间接评估患者的预后与转归, 本文就目前其在临床应用中的研究进展进行综述。

1 RDW 与心血管疾病的相关性研究

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是目前为之公认的威胁人类健康的重大疾病之一, 且其发病率、死亡率随着人口老龄化的发展呈现日益增加的趋势, 关于心血管疾病的发生、发展、转归等影响因素仍在不断的研究与探讨中。近年来 RDW 与 CVD 的相关性研究不断被提出, 如 RDW 与急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)、慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)、心肌梗死、冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD)、高血压、心血管事件等疾病的相关

性呈现一定的关联性, 且其已成为目前研究的热点之一。若能揭示出 RDW 与上述相关性疾病发生、发展的客观规律性, 明确其潜在的调控机制, 则可以为临床实践工作提供一定的科研基础, 为其预后和转归提出一定的警示、指示作用。

1.1 RDW 与心力衰竭、心肌梗死、CHD、心血管事件的相关性研究 最近 Bonaque 等^[1]在 RDW 与门诊 CHF 患者预后相关性研究中发现随着 RDW 比值的升高其与 CHF 患者日后住院率及心功能失代偿死亡率存在一定相关性, 此研究随访周期为 2.5 年, ROC 曲线(receiver operating characteristic curve)分析发现 RDW 比值有其截断点, 即本研究中发现 RDW 比值升高至一定水平时其 CHF 患者发生不良临床预后直接相关, 故提示 RDW 可以作为 CHF 患者预后的一独立风险标志物。相关研究已证实 RDW 与心肌收缩功能障碍之间有相关性, Rickard 等^[2]首次研究 RDW 基线与接受心肌同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)的心力衰竭患者左室重

塑逆转的相关性,发现 RDW 水平的升高与接受 CRT 治疗心力衰竭患者的左室重塑的逆转存在相关性。上述研究即表明 RDW 水平的变化与心力衰竭患者预后、转归之间存在一定的相关性,RDW 的基线水平随着 RDW 水平的增高超过其截断点时,心力衰竭不良临床预后发生率会有上升的表现。而 Celik 等^[3]研究 RDW 与舒张期心力衰竭(diastolic heart failure, DHF)患者的关系时发现 RDW 比值大于 13.6%、B 型脑利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP) > 125 pg/mL 时对 DHF 有更高的诊断价值,究其机制 DHF 患者 RDW 水平的升高可能与神经激素的启动、肾功能的损害、充盈压的升高等因素有关,而不是增加炎症反应。此研究提示,RDW 水平增高达到一定程度时更有助于 DHF 的诊断,但此研究探寻其机制并不涉及炎症反应。

Uyarel 等^[4]研究 RDW 与 ST 段抬高型急性心肌梗死(ST-segment elevation acute myocardial infarction, STEAMI)患者经冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后相关性,结果发现 STEAMI 患者接受 PCI 术其入院时 RDW 的水平越高将会增加住院患者的死亡率及心血管疾病的长期死亡率。而 Azab 等^[5]研究 RDW 对非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI)患者远期全因死亡率预测价值,发现 RDW 可以作为 NSTEMI 患者远期全因死亡率的独立预测因子,RDW 与 CHD 患者不良后果之间的相关机制尚需进一步的研究加以证实。Zhang 等^[6]研究 RDW 水平与中国汉族人群急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者之间的关系,发现 RDW 与左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)之间呈负相关,且 RDW 与中国汉族人群 ACS 患者的心脏功能有显著相关性。Wang 等^[7]在研究汉族人群 RDW 水平与 ACS 短期内转归的相关性,随访 ACS 患者 1 个月发现随着 RDW 水平的升高其心肌梗死、心力衰竭、再发栓塞的发生存在相关性,即提示 RDW 可作为 ACS 患者短期内发生不良后果的预测风险因子。Zalawadiya 等^[8]研究 RDW 与 CHD 之间的相关性,发现高的 RDW 水平可能为 CHD 患者预后风险更有价值的预后指标。上述研究揭示 RDW 不仅与 CHD 之间存在相关性,且与 CHD 患者临床不良转归、预后也存在一定的相关性,若大样本多中心研究可以证实上述结论的可靠性,则 RDW 这一常规检测指标有望成为 CVD 预后的新型监测因子。

Vaya 等^[9]研究 RDW 与急性心肌梗死(acute myocardial infarction AMI)患者发生 CVD 的相关性, Logistic 回归发现 RDW > 14% 者其发生 CVD 的风险性增加 6 倍($OR = 6.19, 95\% CI 2.1 \sim 18.5$),且在校正贫血、平均血红蛋白浓度(mean corpuscular haemoglobin, MCH) < 27 pg/L、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB) > 4 g/L、中性白细胞计数(neutrophil count, N) > $10^3/\mu L$ 等混杂因素后这种差别仍然存在;故其研究证实血细胞中 RDW 这一有效、价廉的检测指标可作为 AMI 患者发生 CVD 的独立预测因子,但对于 RDW 升高的机制暂不清楚。Ani 等^[10]研究 RDW 与中风事件的相关性,发现 RDW 水平的升高与中风发生率密切相关,且与中风患者 CVD 的发生、全因死亡率皆有相关性。而 Chen 等^[11]研究 RDW 与台湾地区小区人群(纳入 3 226 例台湾地区小区人群作为研究对象,为期长达 15.9 年的随访时间)CVD 的发生率与死亡率之间的相关性,且贫血因素的影响也被列入研究因素之中,发现 RDW 的高水平、低水平、是否存在贫血因素与 CVD 的发生率、死亡率有不同关联性。统计学分析显示 RDW 水平与 CVD 的

率、病死率并不呈显著相关性;进一步研究均无贫血因素前提下低水平的 RDW 较高水平的 RDW 增加了死亡率,但不是 CVD 的发生率。RDW 可早于贫血因素之前预测非 CVD 的死亡率。显而易见不同的研究显示出 RDW 与 CVD 是否存在相关性所得出的结论不一致,二者之间是否明确相关性缺乏统一论证性,但不可否认上述研究中不同研究者其所选取的研究对象存在差异性,不同研究对象的基础生理状况、慢性疾病状态不一致,这些因素也有可能就会导致研究结果的偏差性。由此推测 RDW 在不同种族、不同人群中所发挥的作用也可能不一致,当然此种假设尚需大样本多中心的研究去证实。

1.2 RDW 与高血压的相关性研究 高血压的发生、发展与环境、饮食、遗传易感等多因素相关,随其自然病程的进展及其后期靶器官损害的发生,其致死致残率日益增高,为影响老年人生活质量的重大危险因素之一。目前关于高血压的发生机制及其影响因素也在不断地研究与探索中。Tanindi 等^[12]研究 RDW 水平与高血压前期、高血压及正常对照组之间的差异性,其中选取 128 例高血压患者,74 例高血压前期患者,36 例健康体检者,高血压及高血压前期按照 JNC7 诊断标准,研究结果发现高血压及高血压前期患者其 RDW 水平较健康体检者明显升高,且高水平的 RDW 在高血压前期、高血压患者是独立于年龄、炎症、贫血因素而独立存在的,高水平的 RDW 与收缩压、舒张压的升高显著相关。而 Wen^[13]进一步研究了 RDW 与高血压患者冠状动脉粥样硬化的关系,发现高水平的 RDW 与高血压患者冠状动脉内膜的厚度(Carotid intimal-medial thickness, IMT)及动脉硬化斑的形成具有密切相关性。这也是符合疾病的正常发展规律性的,即高水平的 RDW 与血压的升高显著相关,而高水平的 RDW 与高血压患者发生动脉粥样硬化斑块形成的概率也呈现密切相关性。这对临床高血压患者早期干预治疗脂代谢紊乱、防治早期的高脂血症有着重要的警示作用。

2 RDW 与代谢性疾病的相关性研究

随着当今社会的发展,人民生活质量的不断改善与提高,糖尿病的罹患率却呈现逐年升高的趋势,且糖尿病的早期发现率、血糖控制达标率与后期糖尿病并发症的发生率密切相关,而糖尿病并发症往往是导致糖尿病患者疾苦的最终因素,糖尿病大血管、微血管并发症发病机制亦是目前研究的热点与难点。Ye 等^[14]研究发现 RDW 可以作为外周血管疾病(peripheral artery disease, PAD)患者预后独立标志物。随后 Mastrandino 等^[15]研究 RDW 与糖尿病大血管与微血管并发症之间的相关性时得出以下结论:RDW 水平的升高与糖尿病患者 CVD 发生率的升高及糖尿病肾病的发生有相关性,RDW 可能作为糖尿病微血管病变的重要临床标志物及疾病持续时间的传统危险因素。即 RDW 与糖尿病患者大血管、微血管的并发症呈现一定的相关性,RDW 又作为一种新型的预测因子被提出,而现代研究理念认为糖尿病本身即为 CHD 的等危症,近期某些研究已明确 RDW 与 CHD 之间存在明确相关性,因此,认为 RDW 与糖尿病及后期并发症之间也存在相关性,当然二者之间存在的调控机制可能不尽一致,这也是进一步研究中将要明确的内容。

3 RDW 与血液系统疾病的相关性研究

相关研究已证实 RDW 对贫血的诊断有重要意义,是诊断不同类型贫血的常规指标。贫血往往是多种疾病的一个症状,并不为单独独立的一种疾病,但贫血程度严重时却可以危及机体的生命。贫血在临床中是很常见的一伴随症状,导致贫血的诸多因素存在,即提示在贫血诊断中必然存在相关因素的鉴别

诊断,目前 RDW 在贫血诊断中的临床应用不断有相关报道。缺铁性贫血是临床工作中最常见的贫血类型之一,且据其缺铁的程度临床上可分为隐性缺铁期、早期缺铁性贫血及缺铁性贫血等不同时期。若可尽早期的认识到缺铁的程度即可早期给予及时有效的治疗。血红蛋白浓度(hemoglobin concentration,HC)联合平均红细胞体积(mean corpuscular volume,MCV)及平均红细胞血红蛋白浓度(mean corpuscular hemoglobin concentration,MCHC)等血细胞参数诊断缺铁性贫血时,铁缺乏往往已经到了一定的程度。而 RDW 可在其他血液指标均正常的情况下早期诊断缺铁性贫血。RDW 可早于红细胞数值的改变,因此,RDW 可作为筛选早期缺铁性贫血的简易指针,且对 RDW 动态测量可反映缺铁性贫血临床治疗效果。最近 Sultana 等^[16] 研究中明确指出 RDW 水平的监测在妊娠早期缺铁性贫血的诊断中是有明确的诊断意义的,RDW 水平的变化对缺铁诊断早于其他的指标变化,且其敏感度达 82.3%,特异度达 97.4%。

4 RDW 与住院患者预后相关性

Wang 等^[17] 研究 RDW、C-反应蛋白(C-reactive protein,CRP)及急性生理与慢性健康估测评分(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation,APACHE II)与重症监护病房(intensive care unit,ICU)患者死亡率及存活患者总住院天数的相关性,发现高的 RDW 水平与 ICU 患者不良转归之间存在独立的相关性,RDW 可作为 ICU 患者预后的有效临床监测指标。Hunziker 等^[18] 基于大样本研究,收集 74 784 例患者入院时常规监测 RDW 指标,观察住院期间的死亡率及住院期间因病情加剧恶化而转入 ICU 的例数,随着 RDW 水平的升高,住院患者死亡率呈现一定程度的相关性。但仍需要多变量分析加以研究证实,且关于出现这种变化的机制目前尚不清楚。Zalawadiya 等^[19] 曾研究 RDW 与不同性别、不同种族之间全因死亡率的相关性,即提示 RDW 可能会因不同的种族、不同性别存在本身差异性而呈现预后的不一致性。

5 展 望

RDW 反映样本中红细胞体积大小的异质性,即反映红细胞大小不等的客观指标,其形成原理如下:在血细胞分析仪测定中,红细胞在电解质溶液中通过特定小孔的一瞬间,计数电路得到一个相应大小的脉冲,脉冲的高度由细胞体积大小决定,不同大小的脉冲信号分别被贮存在一起,计算出相应的体积及细胞数,统计处理而得 RDW。由于 RDW 来自近万个红细胞的检测数据,不但可以克服测量红细胞直径时人为主观影响,更能直接、客观、及时地反映红细胞大小不等程度,且只需在血常规检测中即可获取。

CHD、高血压等 CVD,以及糖尿病等代谢性疾病是目前最常见的威胁人类健康、影响生活质量的重大疾病之一,上述相关研究不断报道关于 RDW 与 CHD、高血压、糖尿病等疾病的相关性,虽然究其具体的调控机制尚未明确,但却与上述相关疾病的发生、发展、转归呈现一定关联性,可为下一步的研究提供新的警示作用。疾病的发生与发展的机制往往与多因素相关,RDW 作为一新的研究因素被提出,且与临床常见病、多发病呈现出一定的关联性,这为临床工作提出了新的亮点,究其 RDW 水平在不同疾病中所出现的波动情况,即 RDW 水平变化的具体原因及其影响因素是目前迫切需要解决的问题,只有明确其变化的机制才能更好地解释临床疾病转归的原因,明确疾病变化的原因才可能更好地为诊治疾病提供依据。相关研究提示 RDW 水平在不同性别、不同种族之间的波动情况呈现不一致性,RDW 在同种疾病不同种族人群中所得出的结论呈

现不一致性,即提示其在不同种族、不同性别之间可能存在不同的作用机制,这也为临床工作提出了新的挑战。

目前 ICU 已作为医院的独立管理单元负责危重病患者、生命垂危患者的积极抢救治疗工作,近期研究证实 RDW 与 ICU 危重患者的不良预后转归、疾病的临床恶化进展程度呈现一定的规律性,即为机体的预后提供新的警示指标。某些条件下 RDW 水平增高,患者住院期间入住 ICU 的概率或是临床死亡率会呈现升高的表现,强烈揭示二者之间存在相关性,但关于 RDW 为什么会随着疾病的进展恶化呈现比值升高的原因目前是不清楚的。炎症反应、不同的炎症因子所起的作用也是模糊的,RDW 是否随着疾病的进展恶化程度呈现动态变化也是不明确的,在 ICU 患者不同疾病状态中 RDW 所扮演的角色也是日后研究的新靶点。

综上所述,目前的研究认为 RDW 与多种临床常见病、多发病密切相关,但出现此种变化的机制却不明确,贫血状态必然会对其存在不可否认的影响,炎症反应学说也曾被提出,只有进一步明确其机制所在才可能更好地指导临床工作的开展与应用。若 RDW 可以作为临床常见病、多发病的预后监测指标则可以为临床工作提供新的便携式的监测手段。

参考文献:

- [1] Bonaque JC, Pascual-Figal DA, Manzano-Fernández S, et al. Red blood cell distribution width adds prognostic value for outpatients with chronic heart failure[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2012, 65(7): 606-612.
- [2] Rickard J, Kumbhani DJ, Gorodeski EZ, et al. Elevated red cell distribution width is associated with impaired reverse ventricular remodeling and increased mortality in patients undergoing cardiac resynchronization therapy[J]. *Congest Heart Fail*, 2012, 18(2): 79-84.
- [3] Celik A, Koc F, Kadi H, et al. Relationship between red cell distribution width and echocardiographic parameters in patients with diastolic heart failure[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2012, 28(3): 165-172.
- [4] Uyarel H, Ergelen M, Cicek G, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction[J]. *Coron Artery Dis*, 2011, 22(3): 138-144.
- [5] Azab B, Torbey E, Hatoum H, et al. Usefulness of red cell distribution width in predicting all-cause long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction[J]. *Cardiology*, 2011, 119(2): 72-80.
- [6] Zhang MH, Zhang H, Zhao JH, et al. Relationship between red cell volume distribution width and cardiac function in acute coronary syndrome patients[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2010, 90(26): 1833-1835.
- [7] Wang YL, Hua Q, Bai CR, et al. Relationship between red cell distribution width and short-term outcomes in acute coronary syndrome in a Chinese population[J]. *Intern Med*, 2011, 50(24): 2941-2945.
- [8] Zalawadiya SK, Veeranna V, Niraj A, et al. Red cell distribution width and risk of coronary heart disease events[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(7): 988-993.
- [9] Vaya A, Hernández JL, Zorio E, et al. Association between red blood cell distribution width and the risk of future cardio-

- vascular events[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2012, 50 (3):221-225.
- [10] Ani C, Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke [J]. J Neurol Sci, 2009, 277(1/2):103-108.
- [11] Chen PC, Sung FC, Chien KL, et al. Red blood cell distribution width and risk of cardiovascular events and mortality in a community cohort in Taiwan[J]. Am J Epidemiol, 2010, 171(2):214-220.
- [12] Tanindi A, Topal FE, Topal F, et al. Red cell distribution width in patients with prehypertension and hypertension [J]. Blood Press, 2012, 21(3):177-181.
- [13] Wen Y. High red blood cell distribution width is closely associated with risk of carotid artery atherosclerosis in patients with hypertension[J]. Exp Clin Cardiol, 2010, 15 (3):37-40.
- [14] Ye Z, Smith C, Kullo IJ. Usefulness of red cell distribution width to predict mortality in patients with peripheral artery disease [J]. Am J Cardiol, 2011, 107 (8): 1241-1245.
- [15] Malandrino N, Wu WC, Taveira TH, et al. Association
- between red blood cell distribution width and macrovascular and microvascular complications in diabetes[J]. Diabetologia, 2012, 55(1):226-235.
- [16] Sultana GS, Haque SA, Sultana T, et al. Role of red cell distribution width (RDW) in the detection of Iron deficiency anaemia in pregnancy within the first 20 weeks of gestation[J]. Bangladesh Med Res Counc Bull, 2011, 37 (3):102-105.
- [17] Wang F, Pan W, Pan S, et al. Red cell distribution width as a novel predictor of mortality in ICU patients[J]. Ann Med, 2011, 43(1):40-46.
- [18] Hunziker S, Stevens J, Howell MD. Red cell distribution width and mortality in newly hospitalized patients [J]. Am J Med, 2012, 125(3):283-291.
- [19] Zalawadiya SK, Veeranna V, Panaich SS, et al. Gender and ethnic differences in red cell distribution width and its association with mortality among low risk healthy United state adults[J]. Am J Cardiol, 2012, 109(11):1664-1670.

(收稿日期:2012-09-18 修回日期:2013-02-22)

Lp-PLA2 基因多态性与冠心病关联研究

马莎¹综述,王玉璟^{2△}审校

(1. 长江大学临床医学院,湖北荆州 434000;2. 长江大学附属第一人民医院心内科,湖北荆州 434000)

关键词:脂蛋白类;磷脂酶 A2;基因多态性;冠心病

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.14.036

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)14-1657-03

冠心病是一种严重威胁着人类健康的常见心血管疾病,至今病因尚未完全清楚,但认为与高血压、高血脂症、糖尿病、内分泌功能低下等因素有关。近年来,国内外的研究结果均证实了遗传因素在心血管疾病中的重要作用,脂蛋白相关磷脂酶 A2(lipoprotein related phospholipase A2, Lp-PLA2)基因多态性对冠心病的影响受到了人们的重视。Lp-PLA2 基因位于染色体 6q12-21.2,与冠心病可能有关的多态性有 3 种:R92H、V279F、A379V。近年来,基因-环境协同致病也受到了学者重视,国外已发现 Lp-PLA2 基因多态性与冠心病传统危险因素(高血压、血脂异常、高胆固醇血症)协同增加了患冠心病的风险,因此,心血管疾病相关基因的定位和识别成为研究的热点, Lp-PLA2 基因已被列入冠心病研究的备选基因,本文就 Lp-PLA2 基因多态性与冠心病的关联进行综述。

1 Lp-PLA2 生物学特性

1.1 Lp-PLA2 分子结构 Lp-PLA2 属于磷脂酶超家族中的一员,因能催化血小板活化因子的 sn-2 位乙酰基水解,也称为血小板活化因子乙酰水解酶(PAF-AH)。Lp-PLA2 为 441 个氨基酸残基组成的一种丝氨酸酯酶,相对分子质量为 45 000,其活性成分是丝氨酸、组氨酸和天冬氨酸,为非 Ca²⁺ 依赖性活性磷脂酶。Lp-PLA2 的编码基因位于 6p21.2-p12,至少跨越 45 kb 的脱氧核糖核酸,含有 12 个外显子。人血浆中 70% 的 Lp-PLA2 与低密度脂蛋白(LDL)结合,25% 与高密度脂蛋白(HDL)结合,其余与极低密度脂蛋白(VLDL)结合。Lp-PLA2

与 LDL、HDL 结合时在抗氧化和抗炎中起重要作用。

1.2 Lp-PLA2 的影响因素 近几年的多个流行病学和临床前瞻性研究发现,冠心病患者 Lp-PLA2 水平或活性显著升高,并独立于其他危险因素,是冠心病一种新的独立危险因子。但是国外多是集中对白种人研究,对黄种人的研究则少有报道。Brilakis 等^[1]进行民族差异及性别等对该酶影响研究发现,男性 Lp-PLA2 水平显著高于女性($P=0.001$)。通过对多个种族的比较研究发现, Lp-PLA2 在白种人最高,西班牙人居中,而黑人最低。

1.3 Lp-PLA2 生物学功能 人血循环中的 Lp-PLA2 水平较低,主要是由成熟的巨噬细胞和淋巴细胞合成和分泌,并受炎症介质调控。血小板活化因子是至今为止所知的最强的血小板活化剂,可以促进炎症介质的释放、血栓形成和炎症反应等作用。Lp-PLA2 的早期研究主要是抗氧化应激和防止心肌损伤方面。有研究发现, Lp-PLA2 作用主要表现为促进动脉粥样硬化方面。Lp-PLA2 可以将氧化型 LDL(Ox-LDL)催化成氧化性游离脂肪酸(Ox-FA)和溶血磷脂酰胆碱(LysoPC),这两种物质均具有生活活性,促进炎症反应和细胞凋亡,加速动脉粥样硬化的进程。有研究发现动脉粥样硬化是一种脂质代谢紊乱性疾病^[2]。25 个流行病学研究揭示, Lp-PLA2 是一种高度血管特异性标志物,直接与血小板不稳定性有关^[3]。炎症在冠心病发展中起重要作用^[4]。Ferguson 等^[5]研究证明, Lp-PLA2 与炎症和动脉粥样硬化有关。Dohi 等^[6]证明降低循环