胞外脱氢酶蛋白酶的水解活性受抑,从而导致肿瘤细胞的生长、侵袭和转移。因此,检测 CysC 可观察肿瘤患者病情的变化。

5.9 在高血压病中的应用 高血压患者作为慢性肾病的高危人群,如不能早期发现轻度肾功能受损极易发展为终末性肾病。因此,临床上定期监测高血压病患者血清 CysC 水平对早期肾功能损伤的预防、诊断和治疗具有很重要的意义。

综上所述,由于 CysC 具有特殊的生物学特性和功能,使其成为反映 GFR 的理想标志物,对多种疾病的诊断和病情观察具有极其重要的临床意义。

参考文献

[1] 姚震. 胱蛋白酶抑制剂 C 诊断早期肾功能损伤的研究[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(1): 34-35.

[2] 刘军, 杨好治. 胱抑素 C 的临床意义与测定应用[J]. 医学检验与临床, 2008, 19(2): 78-79.

[3] 杜国有, 顾向明, 黄阶胜, 等. 血清胱抑素 C 检测在评价 2 型糖尿病早期肾功能损害中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2008, 29(9): 798-800.

[4] 孙晓慧. 血清胱抑素 C 测定在疾病监测中的应用[J]. 医学综述, 2006, 12(7): 443-445.

[5] 罗长青, 王玉梅, 邓安国, 等. 测定血清 Cystatin C 浓度判断肾小球滤过率的临床意义[J]. 临床内科杂志, 2003, 20(3): 154-155.

[6] 邢延芳, 张艳, 李慧. 胱抑素 C 与其他内源性标志物在肾功能损害中的相关性分析[J]. 医学检验与临床, 2010, 7(18): 1985-1986.

[7] 莫其农, 周小梅, 李春花, 等. 胱抑素 C、白细胞介素 6 及急性时相蛋白与慢性肾功能不全的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(8): 803-805.

[8] 魏建威, 郑登滋, 陈友. 血清胱抑素 C 测定的临床应用[J]. 实用医技杂志, 2007, 14(11): 4244-4245.

[9] 张洪波. 41 例肾衰竭患者血中半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 与脂肪酶的变化分析[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(17): 1858-1859.

[10] 颜永乾. CystatinC 联合尿微量清蛋白检测在糖尿病肾病早期诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2008, 29(12): 1132-1133.

[11] 俸家富, 张林. 基于血清胱抑素 C 水平评估肾小球滤过率的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(4): 354-355.

[12] 王琳, 王笔金. 胱抑素 C 在不同疾病中的表达[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(12): 983-984.

[13] 俸家富, 陈婷梅, 涂植光. 感染 HBV 或 HCV 的肝病患者血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 的改变[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29

(11): 987-990.

[14] 张英芬, 钟桂香. 肾功能损害程度与血清胱抑素 C 的相关性研究[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(12): 2820-2821.

[15] 王冬娥, 袁春雷, 李栓文, 等. 胱抑素 C 与尿素、肌酐检测的临床应用比较[J]. 现代医院, 2009, 9(7): 72-73.

[16] 张晓洁, 徐华国, 葛高霞. 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 在儿童早期肾病诊断中的应用[J]. 江苏医药, 2008, 34(4): 351-353.

[17] 侯振江, 魏明竞. 胱抑素 C 及其检测方法研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(11): 1014.

[18] Shinizu A, Horikoshi S, Rinno H, et al. Serum cystatin C may predict the early prognostic stages of patients with type 2 diabetic nephropathy[J]. Clin Lab Anal, 2003, 17(5): 103-104.

[19] Finney H, Newman DJ, Price CP. Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance[J]. Ann Clin Biochem, 2000, 37(Pt 1): 49-59.

[20] 李玉林, 徐国宾, 朱立华. Cystatin C 与肌酐在评价肾小球滤过功能中的比较研究[J]. 中国实验诊断学, 2001, 5(4): 154-156.

[21] 韩平治, 丁进芳, 张肿, 等. 兰州市健康人血清胱抑素 C 浓度参考范围的调查[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(2): 176-178.

[22] Groesbeck D, Kottgen A, Parekh R, et al. Age, gender, and race effects on cystatin C levels in US adolescents[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(6): 1777-1785.

[23] 刘俊峰, 杨浏. Cystatin C 评价肾小球滤过功能的临床应用进展[J]. 国际检验医学杂志, 2008, 29(5): 467-468.

[24] 周铁成, 杨小云, 秦庆, 等. 胱抑素 C 测定在肾脏疾病诊断中的临床应用[J]. 现代检验医学杂志, 2008, 23(3): 107-109.

[25] 黄君富, 魏明镜. 血清胱抑素 C 测定的临床意义及方法学进展[J]. 国外医学: 临床生物化学与检验分册, 1999, 22(1): 8-10.

[26] Mojiminiyi OA, Abdella N, Gorge S. Evaluation of sersum Cystatin C and chromogranin A as markers of nephropathy in patients with typediabetes mellitus[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2000, 60(6): 483-489.

[27] 李雪梅, 刘征宇. 检测血清胱抑素 C 对糖尿病肾功能损伤的早期诊断作用[J]. 国际检验医学杂志, 2008, 29(6): 554-556.

[28] Risch L, Blumberg A, Huber A. Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplants using serum cystatin C[J]. Nephrol Dial Transplant, 1999, 14(8): 1991-1996.

(收稿日期: 2010-05-04)

• 综 述 •

血小板活化的研究进展

季明德 综述, 王 东 审校
(江苏省中医院检验科, 南京 210029)

关键词: 血小板; 血小板活化; 研究

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2011. 02. 038

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)02-0218-03

血小板活化发生在各种缺血性心脑血管疾病如脑梗死、高血压、急性冠脉综合征等,有血栓形成倾向的疾病如弥散性血管内凝血(DIC),急性早幼粒细胞白血病,阵发性睡眠性血红蛋白尿症,急性肺栓塞,膜性增生性肾小球肾炎,房室瓣或主动脉瓣狭窄或关闭不全等,免疫系统疾病如系统性红斑狼疮,类风湿性关节炎,溃疡性结肠炎等,代谢性疾病如糖尿病等。

血小板活化不仅参与了止血过程,也是炎症易化及进展的关键一环,徐士欣^[1]报道,血小板及其活化产物,如 P-选择素、CD40L、白介素及某些化学激动剂等,也广泛参与了炎症反应,并在分子水平与凝血反应链之间存在错综复杂的联系。曾振飞和梁念慈报道^[2],溶血磷脂酸是脂质代谢的重要中间产物,通过多种信号传导途径引起广泛的生物学效应,被称为细胞间

的“多功能磷酸信使”。最近研究发现,溶血磷脂酸在肿瘤发生、发展和转移过程中起重要作用。因此拮抗溶血磷脂酸的合成,阻断溶血磷脂酸的代谢途径和抑制溶血磷脂酸受体的活性及其信号转导,可望成为抗肿瘤生长和转移的新方向。

血小板活化包括血小板粘附、血小板聚集及血小板成分的释放,其中血小板粘附及血小板聚集目前均有相应的血小板粘附剂,血小板聚集剂进行测试。血小板膜内、膜表面及血浆中的特定的血小板糖蛋白成分发生改变而成为血小板被活化的标志物。目前血小板在活化时释放的分子标志物已发现多种,进行综述如下。

1 血浆溶血磷脂酸(LPA)

LPA 是一种细胞膜脂质衍生物,其作为一种最简单的磷脂,在血清中具有诱导成纤维细胞增生和应力纤维形成的作用。LPA 是由轻度氧化 LDL 和富含动脉粥样硬化斑块所组成的,促使血小板活化^[3]。血中的 LPA 主要来源于活化的血小板。在正常人血浆中水平很低,一旦凝血过程发生时,血小板被凝血酶活化产生 LPA 大量释放到血液中,导致 LPA 水平大幅度增高。LPA 是血小板活化初期所释放的,是一种血小板活化的早期标志物。LPA 刺激血小板肌动蛋白结构重组,粘附,形态改变和聚集^[4]。LPA 水平的升高提示体内血小板已经活化,血栓形成过程已经启动或已经形成血栓。LPA 和肾上腺素是血栓形成过程中重要的血小板活化剂,以前认为其增加了血小板的聚集^[5]。LPA 在血小板活化时释放这一性质,构成了它可能作为血栓形成早期预警分子的基础。贺歆彦等^[6]报道,LPA 可促进血栓形成,活化的血小板产生 LPA, LPA 又可进一步促进血小板聚集;LPA 可调节活化血小板与可溶性纤维蛋白原接合的受体,启动可溶性纤维蛋白原与血小板接合,使纤维蛋白原进一步水解为纤维蛋白,易于凝血和血栓形成。LPA 有助于判断体内血小板是否处于活化状态,可判断血栓形成的危险,可作为临床使用抗血小板治疗急性缺血性脑卒中的客观依据之一。

张建斌等^[7]报道,观察短暂性脑缺血发作和脑梗死患者血浆 LPA 的变化,探讨其在缺血性脑血管病发生发展以及早期诊断中的临床意义时发现,短暂性脑缺血发作组 LPA 水平最高(4.26 ± 1.02) $\mu\text{mol/L}$,脑梗死组 LPA 次之(2.86 ± 1.15) $\mu\text{mol/L}$,对照组 LPA(1.24 ± 0.69) $\mu\text{mol/L}$ 。认为 LPA 是体内凝血和血栓形成过程早期释放的分子标记物,可作为缺血性脑血管病的预警因子。

彭乐等^[8]报道,在探讨急性脑梗死、短暂性脑缺血发作(TIA)、脑梗死后遗症的患者血浆 LPA 水平变化及阿司匹林、氯吡格雷对其含量的影响进发现,急性脑梗死、TIA 患者血浆 LPA 水平显著高于正常对照组及脑梗死后遗症组($P < 0.01$);急性脑梗死、TIA 患者经阿司匹林或氯吡格雷干预 1 个月后复查血浆 LPA,与服药前比较,差异有统计学意义($P < 0.05 \sim 0.01$),而脑梗死后遗症的患者差异无统计学意义($P > 0.05$)。认为血浆 LPA 水平的测定可有助于对缺血性脑血管病的早期诊断;口服阿司匹林或氯吡格雷可有效降低急性缺血性脑血管病患者血浆 LPA 水平,且氯吡格雷疗效优于阿司匹林。

2 P-选择素

P-选择素在人体大多数组织如心、肝、肺、结肠、肾的血管内皮及血小板上表达,但含量低,主要分布于静止血小板的 α 颗粒和内皮细胞的 weibel-palade 体中。P-选择素是黏附分子选择素家族成员之一,亦称颗粒膜蛋白,或依赖血小板活化的颗粒外膜(platelet activation dependent granular external mem-

ber, PADGEM)或简称 CD62,为相对分子质量为 140 的跨膜糖蛋白,与血小板的活化、黏附、聚集密切相关。血小板 α 颗粒膜与质膜融合,CD62P 暴露于血小板质膜表面,成为血小板活化的一个特征性指标。P-选择素是血小板活化的主要标志,P-选择素作为一种粘附因子,主导许多细胞反应过程,可能是炎症,血栓和肿瘤形成的中心环节^[9]。在受到刺激后,血小板的 α 颗粒和内皮细胞 Weibel-Palade 小体迅速与质膜融合而使 P-选择素在血小板和内皮细胞表面表达,与中性粒细胞、单核细胞表面的 P-选择素配体相互作用,发挥促进白细胞聚集、黏附、滚动,并使活化单核细胞分化为巨噬细胞,参与动脉粥样硬化斑块形成与发展^[10]。在血小板质膜上的表达或其阳性血小板的百分率的增加被认为是活化血小板的特异性标志物。P-选择素的表达与血小板计数和白细胞计数显著相关^[11]。

唐庆等^[12]报道,研究溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者血浆 P-选择素与疾病活动性的关系时选择 28 例 UC 活动期、16 例 UC 缓解期患者和 26 例健康志愿者发现,活动期 UC 患者血浆 P-选择素较缓解期患者及健康者明显升高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),他们认为溃疡性结肠炎患者存在血小板激活,血浆 P-选择素作为血小板活化的标志物,与疾病的活动程度相关,可以作为 UC 活动期的指标。

邢俊杰等^[13]报道,观察冠心病患者 P-选择素、血管性血友病因子和 CRP 浓度的变化时探讨血小板活化、血栓形成及炎症反应在冠心病发病中的作用。发现急性心肌梗死,不稳定性心绞痛患者血浆 P-选择素,血管性血友病因子和 CRP 水平明显升高($P < 0.01$)。冠脉三支病变组的 P-选择素水平明显高于单支和双支病变组($P < 0.01$)。认为血小板活化及炎症反应参与冠心病发病,其程度与冠心病严重程度相关。

3 GP II b/GP III a 复合物(CD41/CD61)

GP II b/GP III a 复合物是血小板含量最多的糖蛋白,是血小板黏附到血管壁和血小板之间相互作用的关键物质,在血小板黏附、聚集和释放反应中起着重要作用。在每个静息的血小板表面约有 40000~80000 个 GP II b/III a 分子,属整合素类糖蛋白受体,由 α 和 β_2 两个亚单位(II b 和 III a)组成,GP II b 由 GP II b α 和 GP II b β 两个亚单位组成,是钙离子依赖性异性二聚体。其 GP II b 和 GP III a 彼此分开分布于血小板膜表面,30% 以隐蔽状态分布在开放管道系统和 α 颗粒上。当激动剂诱导时,血小板由膜内向膜外的信号转导引起血小板活化,活化持续数小时后,GP II b/GP III a 复合物通过开放的管道系统和 α 颗粒释放转向膜外,突出于血小板表面。较强的活化激活剂还可使贮存池内的 GP II b/GP III a 复合物释放。在 Ca^{2+} 参与下 GP II b 和 GP III a 以 1:1 的比例重新组成 GP II b/GP III a 复合物。血小板由膜外向膜内的信号转导使配体与 GP II b/GP III a 结合后引发产生一系列血小板功能。GP II b/GP III a 的结构和空间构象及周围微环境的改变,使纤维蛋白原受体位点暴露,产生受体活性,与纤维蛋白原等多种粘附蛋白配基及相应的受体结合,形成血小板-纤维蛋白原-血小板结合状态,导致血小板聚集。GP II b/GP III a 与血管性血友病因子(vWF)等粘附蛋白结合,导致血小板在血管壁的伸展粘附。血小板聚集剂(5-羟色胺、二磷酸腺苷、凝血酶等)与各自受体结合后都必须经血小板 GP II b/GP III a 复合物受体才能引起血小板聚集,它是多种诱导剂诱导血小板聚集的最终途径,在血小板之间起到“桥梁”作用,它的再分布是血小板活化的一个显著标志。

血小板 CD41 是血小板表面固有的一种膜糖蛋白,其血小板含量最丰富,也是最重要的黏附受体,在静息状态下,90% 的

CD41 和 CD61(GP III a)以复合物 GP II b/ III a 形式存在,但没有与配基结合的能力,血小板活化后,在钙离子参与下,其结构、空间构象及周围微环境发生改变,配基的结合位点暴露,产生受体活性,通过多种配基,如纤维蛋白原 (fibrinogen, Fib)、vWF、凝血酶敏感蛋白 (thrombospondin, TSP) 等和相应受体结合,介导血小板-内皮细胞的相互作用和血小板间的聚集,并被血小板激活后释放的 TXA₂ 等加强^[14-16]。

张斌等^[17]报道,探讨肺癌与血小板活化的关系时应用流式细胞技术检测 20 例肺癌患者外周血血小板活化标志物 CD62P 及 PAC-1 的含量,发现肺癌患者外周血血小板活化标志物 CD62P 及 PAC-1 的含量明显高于正常人 ($P < 0.01$),认为肺癌患者外周血血小板活化程度明显增高。

刘玲英等^[18]提出血小板 CD41 的表达可作为预测血栓性疾病的指标,其实验结果显示血小板 CD41 的升高与病情的严重程度有关。

4 GPI b/GPIX 复合物(CD42b/CD42a)

GPI b/GPIX 复合物是血小板的主要糖蛋白之一,均匀地分布在血小板膜表面,亦属整合素家族。该复合物由 GPI b α 、GPI b β 、GPIX 等亚单位组成,GPI b α 和 GPI b β 以二硫键相连,GPI b β 则与 GPIX 相连。当血小板被激活时,GPI b/GPIX 复合物迅速从膜表面转移到开放管道系统中集中分布,导致膜表面 GPI b/GPIX 复合物含量减少。但不同强度的激活剂对 GPI b/GPIX 复合物重新分布的能力有所不同。GPI b 中含有大量的唾液酸,使血小板表达带负电荷而互相排斥,活化时由于血小板膜表面 GPI b/GPIX 复合物显著减少,促进了血小板的聚集和释放反应。GPI b/GPIX 复合物是血管性血友病因子(WF)和凝血酶的受体,在维持血小板的功能、保持血小板的完整性方面具有重要意义,GPI b α 上不仅存在与 vWF 直接接触的部位,还有至少三个区域可调节 GPI b α 与 vWF 的结合。GPI b/GPIX 与 vWF 的结合是止血和血栓形成的始动环节。

综上所述,正确评估体内血小板活化情况对鉴别风险人群以及抗血小板药物治疗的监测十分重要^[19]。血小板活化在多种疾病具有早期诊断的重要价值,可预示血栓前状态,反应炎症进程,使用流式细胞术对血小板活化标志物的检测灵敏度高,是目前临床上普遍可行的检测方法,对疾病复发、预后、指导治疗均有重要的临床意义。

参考文献

[1] 徐士欣. 血小板活化在炎症中的作用研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2005, 08(26): 542-543.
 [2] 曾振飞, 梁念慈. 溶血磷脂酸及其受体与抗肿瘤生长和转移[J]. 国际检验医学杂志, 2005, 26(6): 484-485.
 [3] Khandoqa AL, Frijiwara Y, Goyal P. Lysophosphatidic acid-induced platelet shape change revealed through LPA(1-5) receptor-

selective probes and albumin. [J]. Platelets, 2008, 19(6): 415-27.
 [4] Pamuklar Z, Lee JS, Cheng HY. Individual heterogeneity in platelet response to lysophosphatidic acid: evidence for a novel inhibitory pathway[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(3): 555-561.
 [5] Eriksson AC, Whiss PA, Nilsson UK, Eriksson. Adhesion of human platelets to albumin is synergistically increased by lysophosphatidic acid and adrenaline in a donor-dependent fashion[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2006, 17(5): 359-368.
 [6] 贺欲彦, 陈建华, 刘晓娟等. 溶血磷脂酸与脑血管病相关性的研究[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2006, 13(1): 63-64.
 [7] 张建斌, 李晓慧, 张丽玲等. 缺血性脑血管病患者血浆溶血磷脂酸检测的临床研究[J]. 长治医学院学报, 2008, 22(2): 37-38.
 [8] 彭乐, 杜宁. 抗血小板聚集治疗对缺血性脑血管病患者血浆溶血磷脂酸水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2006, 11(5): 1744-1745.
 [9] 冯忠军. 选择素的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(1): 936-937.
 [10] Carter AM, Anagnostopoulou K, Mansfield MW, et al. Soluble P-Selectin levels, P-Selectin polymorphisms and cardiovascular disease[J]. J Thromb Haemost, 2003, 1: 1718-1723.
 [11] Cella G, Marchetti M, Vianello F. Nitric oxide derivatives and soluble plasma selectins in patients with myeloproliferative neoplasms[J]. Thromb Haemost, 2010, 104(1): 151-156.
 [12] 唐庆, 范恒, 沈霖, 等. 溃疡性结肠炎患者血浆 P-选择素、血小板膜糖蛋白 I b/ IX/ V 复合物与疾病活动性的关系[J]. 中西医结合研究, 2010, 2(1): 1-3.
 [13] 邢俊杰, 张湘兰. 冠心病患者 P-选择素、血管性血友病因子、CRP 的变化及意义[J]. 心血管康复医学杂志, 2005, 02(14): 31-33.
 [14] Kerwin W, Hooker A, Spilker M. Quantitative magnetic resonance imaging analysis neovasculature in carotid atherosclerotic plaque[J]. Circulation, 2003, 107(6): 851-856.
 [15] MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial[J]. Lancet, 2004, 363(9420): 1491-1502.
 [16] Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II [J]. Circulation, 2003, 108(15): 1772-1778.
 [17] 张斌, 胡毅敏. 肺癌患者血小板活化的检测及意义[J]. 吉林医学, 2010, 31(5): 595-596.
 [18] 刘玲英, 赵斌. 血小板膜糖蛋白 II b 与脑梗死关系[J]. 神经疾病与精神卫生, 2006, 6(2): 104-106.
 [19] 徐士欣, 肖振霞, 焦连亭. 血小板活化标志物检测临床应用的评价[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(2): 137-138, 140.

(收稿日期: 2010-05-10)

不同类型资料的相互转化

如检测 4 名成年人的红细胞平均体积(MCV), 检测结果分别为 73、90、95、112 fl, 即为计量资料; 如按参考范围(80~100 fl)对受试对象进行分类, 可分为降低组(1 例)、正常组(2 例)、升高组(1 例), 即为等级资料; 如具体分类为正常组 2 例, 异常组 2 例, 即为二分类资料, 即计数资料。