

- [10] Graham DY, Asaka M. Eradication of gastric cancer and more efficient gastric cancer surveillance in Japan: two peas in a pod[J]. J Gastroenterol, 2010, 45(1): 1-8.
- [11] 孟凡斌, 吴明守. 胃蛋白酶原法筛检胃癌[J]. 日本医学介绍, 2006, 27(1): 36-37.
- [12] Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method[J]. Gastric Cancer, 2006, 9(4): 245-253.
- [13] Miki K, Fujishiro M, Kodashima S, et al. Long term results of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method among an asymptomatic middle-aged Japanese population[J]. Dig Endosc, 2009, 21(2): 78-81.
- [14] Iijima K, Koike T, Abe Y, et al. Alteration of correlation between serum pepsinogen concentrations and gastric acid secretion after H. pylori Eradication[J]. J Gastroenterol, 2009, 44(8): 819-825.
- [15] Correa P. Serum pepsinogen in gastric cancer screening[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55: 2123-2125.
- [16] Yoshihara M, Hiyama T, Yoshida S, et al. Reduction in gastric cancer mortality by screening based on serum pepsinogen concentration: a case-control study[J]. Scand J Gastroenterol, 2007, 42(6): 760-764.
- [17] Yanaoka K, Oka M, Ohata H, et al. Eradication of Helicobacter pylori prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels[J]. Int J Cancer, 2009, 125(11): 2697-2703.
- [18] 赵桢, 张秀琳, 吴俊渊, 等. 血清胃蛋白酶原检测对老年胃癌诊断价值的研究[J]. 现代检验医学, 2010, 25(1): 104-106.
- [19] 姜智敏, 戈之争. 胃蛋白酶原在慢性萎缩性胃炎和胃癌筛查中的价值[J]. 胃肠病学, 2009, 14(12): 754-756.
- [20] Miki K, Urita Y. Using serum pepsinogens wisely in a clinical practice[J]. J Dig Dis, 2007, 8(1): 8-14.
- [21] Inoue K, Fujisawa T, Haruma K. Assessment of degree of health of the stomach by concomitant measurement of serum pepsinogen and serum Helicobacter pylori antibodies[J]. Int J Biol Markers, 2010, 25(4): 207-212.
- [22] Enomoto S, Maekita T, Ohata H, et al. Novel risk markers for gastric cancer screening: Present status and future prospects[J]. World J Gastrointest Endosc, 2010, 2(12): 381-387.
- [23] Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, et al. Predicting the development of gastric cancer from combining Helicobacter pylori antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study[J]. Gut, 2005, 54(6): 764-768.
- [24] Kudo K, Kakizaki S, Sohara N, et al. Yasuhiro Analysis of ABC (D) stratification for screening patients with gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(43): 4793-4798.
- [25] Mizuno S, Miki I, Ishida T, et al. Prescreening of a high-risk group for gastric cancer by serologically determined Helicobacter pylori infection and atrophic gastritis[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(11): 3132-3137.

(收稿日期: 2012-02-22)

α1 微球蛋白的生物学特性及临床应用研究进展

魏雁虹 综述, 杨广民 审校

(吉林省人民医院检验科, 吉林长春 130021)

关键词: 肾病; 肝病; α1 微球蛋白; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.17.030

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)17-2111-03

α1 微球蛋白(α1-MG)属 lipocalin 家族成员^[1], 广泛分布在体内各种组织中, 除了中枢神经系统以外, 包括血液系统在内的其他组织均存在这类蛋白^[2]。本文就 α1-MG 最新研究进展进行综述。

1 α1-MG 的理化及生物学特性

α1-MG 为相对分子量 $30 \times 10^3 \sim 33 \times 10^3$ 的小分子糖蛋白^[3], 含糖量约为 20%, 等电点(pI)为 4.3~4.8, 因其有一个以共价方式结合的棕黄色辅基, 即 3-羟犬尿氨酸, 故外观呈棕黄色。α1-MG 有游离型及结合型两种类型。游离型 α1-MG 可以自由透过肾小球滤过基膜, 并在肾近曲小管处被完全重吸收及代谢分解, 而结合了其他蛋白的结合型 α1-MG, 在正常情况很难通过肾小球滤过膜。α1-MG 可较早反应肾小球及肾小管损伤, 这一特性使得它多年来在肾脏疾病诊断方面得到广泛的应用。

编码 α1-MG 的基因位于第 9 号染色体长臂的 32~34 区域。α1-MG 共由 183 个氨基酸残基组成, 有 3 个寡糖连接位点。α1-MG 的大小和电荷不一, 可能和它的不同功能密切相关。还有研究认为, 这种不均一性与其棕黄色的外观有一定的关系^[4]。

α1-MG 最主要合成部位是肝脏, 主要分布于肝、肾及血浆中, 在大部分外周组织中也存在 α1-MG, 可能是肝细胞合成

α1-MG 以后, 转运并沉淀到身体细胞与外环境的分界^[5-6]。

α1-MG 具有广泛的生理功能, 主要表现为特异及非特异性的免疫作用。有研究证实 α1-MG 可与人及鼠各类淋巴细胞发生特异性结合, 发挥抗体的作用。胎盘血中的 α1-MG 还可抑制中性粒细胞的趋化作用, 从而识别胎儿为自体组织, 而不被识别为异体移植体。新近研究认为, α1-MG 参与机体氧化还原反应, 捕获自由基, 抑制血红素和活性氧诱导的超微结构损伤, 发挥抗氧化的作用, 是体内的清道夫^[7]。此外, α1-MG 还可以血液为载体, 转运到其他一些组织间质中, 可能还发挥着一些与在血液中不同的生理作用。

2 α1-MG 的检测

血清及尿液中的 α1-MG 浓度比较高, 因而一般的研究主要集中在检测血清及尿液中 α1-MG 的含量, 而对其他体液研究较少。α1-MG 的定性检测主要采用乳胶凝集反应法, 而定量检测临床上最常用的是放射免疫测定法(RIA), 其他还有 ELISA 法及单向免疫扩散法(SRID)等。Itoh 等^[8]采用 RIA 法检测了人血清及尿 α1-MG, 报道其正常参考值分别为 (17.2 ± 4.3) 、 (2.14 ± 1.2) mg/L。不同检测方法检测到的 α1-MG 正常值稍有不同, 但各个实验室的检测结果基本大同小异。血清 α1-MG 浓度存在着一定的性别和年龄差异。从目前来看, 男性高于女性, 婴幼儿及高龄老人高于青壮年。

3 α 1-MG 的临床意义

通常认为,血清 α 1-MG 增高的主要原因,一是肝脏合成 α 1-MG 增加,二是淋巴细胞破坏释放 α 1-MG 增多;而尿液 α 1-MG 增高则是由于肾小球滤过功能受损或肾小管重吸收和代谢能力降低,导致 α 1-MG 更多地由血液释放到尿液中。因此, α 1-MG 可作为判断肝脏及肾脏功能的重要指标。但将 α 1-MG 作为肝脏系统的标志物进行的报道较少,亦缺乏系统的研究。尚未有文献报道在原发及继发性肿瘤、神经系统疾病等患者的血清中存在有意义的变化。深入研究 α 1-MG 的生理功能及作用机制,有助于探究 α 1-MG 更为广泛和重要的临床意义。

4 α 1-MG 的临床应用研究进展

4.1 原发性肾脏疾病 近年来, α 1-MG 作为肾功能特异指标逐渐受到人们的重视。当肾小球滤过功能受损,肾小管重吸收和代谢能力降低、淋巴细胞激活或破坏释放,均使 α 1-MG 蓄积和增高。 α 1-MG 较 β 2-MG 更易受到肾小球滤过膜的影响,当肾病早期,肾小球发生轻微改变时,血清 α 1-MG 就会有显著改变,由此认为 α 1-MG 在反映肾小球滤过功能方面比 β 2-MG 更为灵敏和特异。有研究证实了这一点,并认为 α 1-MG,在早期诊断肾脏原发疾病方面显有优势^[2]。由于尿液 α 1-MG 不受尿液 pH 值的影响,因此较尿液中其他微球蛋白的测定更为精确、稳定。有学者发现,肾小管坏死患者的尿 α 1-MG 测定值升高,且与病情严重程度呈正相关,将 α 1-MG 的值作为判断何时进行透析治疗以及治疗后的肾功能监测,也取得了满意的效果^[9]。Bazzi 等^[10]的研究亦提示,无论患者是否进展到肾功能不全, α 1-MG 均可作为判断肾小管损伤的有效指标,对判断肾病综合征的预后具有重要意义。此外,有研究还证实肾小管间质肾炎(TIN)患者尿液 α 1-MG 水平与肾间质水肿、炎性细胞浸润以及肾小管萎缩程度呈明显正相关,可以反映肾小管间质水肿情况以及判断肾小管萎缩程度即肾小管-间质病理改变情况^[11]。

4.2 其他疾病引起的肾脏损害 在一些能够导致肾功能受损或引起继发性肾脏疾病的研究中,同样观察到了血或尿中 α 1-MG 的变化。有些疾病甚至在引起肾脏损害之前就可以检测到 α 1-MG 的特异性变化,提示其可作为一种早期、特异的敏感指标,预防和判断肾脏损害程度,并且可以用来观察药物疗效。

4.2.1 糖尿病肾病 糖尿病肾病(DN)是糖尿病(DM)最常见和最严重的并发症之一。Hong 等^[12]测试了不同种族、不同性别及不同年龄的 2 型 DM 患者的尿蛋白及尿 α 1-MG,结果表明,男性尿 α 1-MG 水平高于女性,与年龄有直接关系,但种族差异并不明显。尿 α 1-MG 水平与 DM 的病程、严重程度及血糖的控制有直接关系。除了蛋白尿(肾小球功能障碍引起)以外,尿 α 1-MG(近端肾小管功能异常原因)也有利于对 DM 患者肾病的早期检测。 α 1-MG 检测至少可以在部分患者尿蛋白处于正常值时发现 DM 的肾脏损害,达到早期治疗,阻止疾病的进展。

4.2.2 高血压肾病 高血压导致的肾损害具有周期长、持续渐进的特点,是一种慢性进展性疾病。高血压肾病的早期阶段难以用常规肾功能检验发现,不少高血压患者因此失去了早期防治肾病的机会。黄诚等^[13]的研究结果显示血、尿 α 1-MG 阳性率均高于 β 2-MG,更能敏感地反映肾小管功能。因此,在高血压疾病的初期,就可以通过监测血、尿 α 1-MG,达到早期预防高血压肾脏损害以及预防临床肾病的发生、发展。

4.2.3 IgA 肾病 IgA 肾病是由于多种病因引起的一组具有相同免疫病理学特征的慢性肾小球疾病。Yokota 等^[14]发现,在 IgA 肾病患者尿中,大部分血清蛋白均较正常尿液高得多,

可以解释为肾小球功能障碍引起的蛋白尿,然而只有 α 1-MG 并没有显著增高。ELISA 方法进一步证实, IgA 肾病和 DN 患者尿转铁蛋白和白蛋白的含量远远高于正常尿液,而 α 1-MG 含量与正常尿液无明显差别,而且较糖尿病肾病患者尿液中 α 1-MG 的含量低很多。说明 α 1-MG 可能与 IgA 肾病病理有一定的联系,可以作为其特定的生物标志。

4.2.4 系统性红斑狼疮(SLE) SLE 是一种常见的免疫风湿性疾病,几乎 100% 会累及到肾脏,发生狼疮性肾炎(LN),最终导致肾衰竭。季丰科等^[15]发现, SLE 患者尿 α 1-MG 及 β 2-MG 水平明显高于健康对照组,且随着病程的延长,其值逐渐升高,由此认为尿 α 1-MG、 β 2-MG 是反映 SLE 肾损害的可靠指标,能够较准确地反映肾小管间质损害严重程度。目前,尿 α 1-MG 测定是诊断早期 LN 肾小管病变的最佳指标。

4.2.5 新生儿高胆红素血症 新生儿高胆红素血症可导致神经系统损害,智力和听力损害,一般用常规尿检查难以查出。付政等^[16]发现高胆红素血症的新生儿其尿 α 1-MG、 β 2-MG、视黄醇结合蛋白(RBP)与健康对照组有显著差异,而胆红素值越高,三者的测定值也越高,与对照组的差异越显著。对于高胆红素血症引起的肾小管功能损害,临床上报道较少,随着检测技术的不断研究和成熟,由高胆红素血症引起的肾功能损害病例会更多地被发现。

4.2.6 妊娠高血压综合征(妊高征)及先兆子痫 妊高征是妊娠期间常见的并发症,其中肾损害是妊高征较为严重的损害之一。先兆子痫是一种严重的妊娠并发症,可造成胎儿和产妇的窘迫,严重威胁孕妇及胎儿的安全,目前诊断及预防的标准仍然是蛋白尿。最新研究显示,在孕妇怀孕 30 周后,尿 α 1-MG 及 β 2-MG 水平均增加,而在第 36 个怀孕周,诊断为先兆子痫的孕妇的尿液中,仅 α 1-MG 含量显著增加^[17]。 α 1-MG 不但可早期预防妊高征引起的肾损害,而且这一指标在诊断妊高征及先兆子痫方面,均较 β 2-MG 具有早期、敏感的特性。

4.2.7 肝移植术后肾功能损害评价 将尿 α 1-MG 作为检测肝移植术后肾功能损害的临床指标少见报道。Li 等^[18]观察到肾小球滤过率的降低与 α 1-MG 升高密切相关,认为 α 1-MG 可用于检测钙调磷酸酶抑制剂(CNI)相关肾毒性,可以作为 CNI 引起的肾毒性的早期和敏感的指标。

4.3 肾脏移植 肾移植手术后,移植肾的功能通常受到各种因素的影响而发生变化,早期评估移植肾的功能对于移植肾的成活及预后具有重要意义。 α 1-MG 既与免疫反应有关,又与氧化应激有关,其水平检测在理论上有可能成为快捷、简便评估移植肾功能状态的新指标。Teppe 等^[19]的研究结果显示,即使是蛋白尿正常的肾移植患者,其尿 α 1-MG 水平亦明显升高,且与肾小球率过滤降低及 TGF- β 1 的排泄增加相关,表明 α 1-MG 可显示近端肾小管损伤, α 1-MG/creatinine 比例增加,有可能作为移植亚临床病变的早期敏感的指标,并作为慢性移植肾功能不全的早期指标。

4.4 肺结核 冯永胜^[20]分别测定 65 例肺结核患者血清 α 1-MG 及 β 2-MG 含量,结果显示肺结核组血清 α 1-MG、 β 2-MG 含量均高于对照组。当结核菌感染人体时,机体所表现的反应是 T 淋巴细胞介导的细胞免疫反应,肺结核患者血清中 α 1-MG 及 β 2-MG 含量增高可能与机体的免疫反应有关,确切的机理尚需进一步的研究和探讨。

4.5 肝脏疾病 目前国内外对于 α 1-MG 与肝脏疾病的关系缺乏系统的研究,无法有力地证明各种不同类型肝脏疾病时患者血、尿或其他体液中 α 1-MG 的变化情况。王中兴等^[21]检测了 85 例肝病(包括慢性活动性肝炎、重型肝炎、肝硬化)患者血

清 $\beta 2$ -MG 和 $\alpha 1$ -MG 含量,发现肝病患者 $\alpha 1$ -MG 测定值较健康者组显著降低,而 $\beta 2$ -MG 则明显高于健康者组,且与血清中肌酐及尿素氮水平无关,与此前吉田和清^[2]的研究结果一致。朱继华等^[22]检测到,在急性甲型肝炎和慢性乙型肝炎时,尿 $\alpha 1$ -MG 排泄水平明显增高,但在肝硬化组,尿 $\alpha 1$ -MG 排泄水平不仅不增高,反而有下降趋势,分析可能与肝硬化时 $\alpha 1$ -MG 在肝脏合成减少,使血浆中含量减少有关。国外 Surjit 等^[23]及 Tyagi 等^[24]的研究均认为,戊型肝炎病毒 ORF3 蛋白可通过特定的机制,加速肝细胞分泌 $\alpha 1$ -MG。

4.6 其他应用 金属中毒可导致不可逆的慢性肾功能损害, Jung 等^[25]及 Zhao 等^[26]的研究分别表明 $\alpha 1$ -MG 是检测由镉及汞引起的早期肾损害的敏感指标。吴先平等^[27]报道,氯诺昔康的应用可以导致尿 $\alpha 1$ -MG 升高,说明氯诺昔康对肾小管有损害作用,由此提示临床医生在运用时应考虑其安全性,特别对于已经有肾功能损害的患者,更应该引起警惕。

5 小 结

尽管已经证明 $\alpha 1$ -MG 具有抑制免疫反应、与氧化应激具有一定相关性,但目前对其确切的生物功能还未完全了解。其在临床上的应用大多集中在通过测定血、尿 $\alpha 1$ -MG 含量来评价肾脏功能。随着研究不断深入,它在诊断其他疾病中的作用也越来越受到人们的注意,如最新研究发现亨廷顿氏舞蹈症患者血中 $\alpha 1$ -MG 升高^[28]。血清和尿 $\alpha 1$ -MG 检测有望作为多种疾病的临床诊断、观察病情、指导用药、判断预后的有效指标,特别在肝、肾原发疾病及继发损害的早期发现、早期诊断方面,显示出良好的应用前景。

参考文献

- [1] Logdberg L, Wester L. Immunocalins; a lipocalin subfamily that modulates immune and inflammatory responses[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1482(1/2): 284-297.
- [2] 吉田和清. α -微球蛋白在临床检验中的应用[J]. 国外医学临床生物化学与检验学分册, 1990, 11(4): 35.
- [3] Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids[J]. *Clin Nephrol*, 1992, 38(Suppl 1): 520-527.
- [4] Sala A, Campagnoli M, Perani E, et al. Human alpha-1-microglobulin is covalently bound to kynurenine-derived chromophores[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(49): 51033-51041.
- [5] Odum L, Nielsen H. Bikunin and alpha 1-microglobulin in human zona pellucida and connective tissue[J]. *Histochem J*, 1997, 29(3): 199-203.
- [6] Tord B, Tim D, Ida B, et al. $\alpha 1$ -Microglobulin is found both in blood and in most tissues[J]. *Histochem J*, 1998, 46(8): 887-893.
- [7] Akerström B, Maghazal GJ, Winterbourn CC, et al. The lipocalin alpha 1-microglobulin has radical scavenging activity[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(43): 31493-31503.
- [8] Itoh Y, Nishino H, Enomoto H, et al. A double antibody radioimmunoassay for human alpha 1-microglobulin[J]. *Clin Chim Acta*, 1986, 155(3): 221-226.
- [9] Herget S, Poppen D, Husing J, et al. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis[J]. *Clin Chem*, 2004, 50(3): 552-558.
- [10] Bazzi C, Petrini C, Rizza V, et al. A modern approach to selectivity of proteinuria and tubulointerstitial damage in nephrotic syndrome[J]. *Kidney Int*, 2000, 58(4): 1732-1741.
- [11] Wu Y, Su T, Yang L, et al. Correlation between urinary biomark-

- ers and pathological lesions in drug-induced tubulointerstitial nephritis[J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2010, 49(7): 568-571.
- [12] Hong C, Hughes K, Chia K, et al. Urinary alpha1-microglobulin as a marker of nephropathy in type 2 diabetic Asian subjects in Singapore[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(2): 338-342.
- [13] 黄诚, 徐建莉, 唐晓明, 等. 血、尿 $\alpha 1$ -MG、 $\beta 2$ -MG、尿 ALB 在早期高血压肾病中的变化[J]. *河南诊断与治疗杂志*, 1999, 13(4): 252-253.
- [14] Yokota H, Hiramoto M, Okada H, et al. Absence of increased alpha1-microglobulin in IgA nephropathy proteinuria[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2007, 6(4): 738-744.
- [15] 季丰科, 熊佩华, 张玲, 等. 系统性红斑狼疮及狼疮性肾炎患者尿 $\alpha 1$ -MG 和 $\beta 2$ -MG 测定的临床意义[J]. *中国误诊学杂志*, 2009, 9(6): 1319-1320.
- [16] 付政, 王瑛, 朱利强. 测定尿 $\beta 2$ 、 $\alpha 1$ 微球蛋白、视黄醇结合蛋白在新生儿高胆红素血症中的价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2004, 11(2): 124-125.
- [17] Kronborg C, Vittinghus E, Allen J, et al. Excretion patterns of large and small proteins in pre-eclamptic pregnancies[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2011, 90(8): 897-902.
- [18] Li J, Liu B, Yan LN, et al. Microproteinuria for detecting calcineurin inhibitor-related nephrotoxicity after liver transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(23): 2913-2917.
- [19] Teppo A, Honkanen E, Finne P, et al. Increased urinary excretion of alpha1-microglobulin at 6 months after transplantation is associated with urinary excretion of transforming growth factor-beta1 and indicates poor long-term renal outcome[J]. *Transplantation*, 2004, 78(5): 719-724.
- [20] 冯永胜. 肺结核患者血清 $\alpha 1$ 微球蛋白和 $\beta 2$ 微球蛋白含量的测定[J]. *上海医学检验杂志*, 1997, 12(4): 252.
- [21] 王中兴, 覃文珍, 朱小琼. 血清 $\alpha 1$ -MG、 $\beta 2$ -MG 在慢性肝病中的变化[J]. *临床荟萃*, 2002, 17(2): 104-105.
- [22] 朱继华, 张皓, 李淮岗, 等. 尿液三种蛋白检测在肝病肾损害中的诊断价值[J]. *蚌埠医学院学报*, 1999, 24(2): 129-130.
- [23] Surjit M, Oberoi R, Kumar R, et al. Enhanced alpha1 microglobulin secretion from Hepatitis E virus ORF3-expressing human hepatoma cells is mediated by the tumor susceptibility gene 101[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(12): 8135-8142.
- [24] Tyagi S, Surjit M, Roy AK, et al. The ORF3 protein of hepatitis E virus interacts with liver-specific alpha1-microglobulin and its precursor alpha1-microglobulin/bikunin precursor (AMBIP) and expedites their export from the hepatocyte[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(28): 29308-29319.
- [25] Jung K, Pergande M, Graubaus H, et al. Urinary proteins and enzymes as early indicators of renal dysfunction in chronic exposure to cadmium[J]. *Clin Chem*, 1993, 39(5): 757-765.
- [26] Zhao LQ, Shen J, You QC, et al. Screen of early indicators for renal damage in mercury workers[J]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2008, 39(3): 461-463.
- [27] 吴先平, 黑子清, 陈秉学, 等. 氯诺昔康静脉持续输注镇痛对尿 $\alpha 1$ 微球蛋白的影响[J]. *中国新药与临床杂志*, 2005, 24(11): 869-872.
- [28] Olsson MG, Davidsson S, Muhammad ZD. Increased levels of hemoglobin and alpha1-microglobulin in Huntington's disease[J]. *Front Biosci(Elite Ed)*, 2012, 1(4): 950-957.