

- [2] Nadkarni JJ, Dastur RS, Viswanathan V, et al. Duchenne and becker muscular dystrophies: an Indian update on genetics and rehabilitation[J]. Neurol India, 2008, 56(3): 248-253.
- [3] Ahn AH, Kunkel LM. The structural and functional diversity of dystrophin[J]. Nat Genet, 1993, 3(4): 283-291.
- [4] Prior TW, Bridgeman SJ. Experience and strategy for the molecular testing of Duchenne muscular dystrophy [J]. J Mol Diagn, 2005, 7(3): 317-326.
- [5] Shiga N, Takeshima Y, Sakamoto H, et al. Disruption of the splicing enhancer sequence within exon 27 of the dystrophin gene by a nonsense mutation induces partial skipping of the exon and is responsible for Becker muscular dystrophy [J]. J Clin Invest, 1997, 100(9): 2204-2210.
- [6] Chamberlain JS. Multiplex PCR for the diagnosis of Duchenne muscular dystrophy[M]. New York: Academic Press, 1990.
- [7] Beggs AH, Koenig M, Boyce FM, et al. Detection of 98% of DMD/BMD gene deletions by polymerase chain reaction[J]. Hum Genet, 1990, 86(1): 45-48.
- [8] Beggs AH, Kunkel LM. A polymorphic CACA repeat in the 3' untranslated region of dystrophin [J]. Nucleic Acids Res, 1990, 18(7): 1931.
- [9] Kousoulidou L, Sismani C, Patsalis PC. Multiplex Amplifiable Probe Hybridization (MAPH) methodology as an alternative to comparative genomic hybridization (CGH) [J]. Methods Mol Biol, 2010, 653: 47-71.
- [10] Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, et al. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification[J]. Nucleic Acids Res, 2002, 30(12): e57.
- [11] Gatta V, Scariolla O, Gaspari AR, et al. Identification of deletions and duplications of the DMD gene in affected males and carrier females by multiple ligation probe amplification (MLPA)[J]. Hum Genet, 2005, 117(1): 92-98.
- [12] Willis AS, van den Veyver I, Eng CM. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) and prenatal diagnosis[J]. Prenat Diagn, 2012, 32(4): 315-320.
- [13] Hegde MR, Chin EL, Mulle JG, et al. Microarray-based mutation detection in the dystrophin gene[J]. Hum Mutat, 2008, 29(9): 1091-1099.
- [14] Volpi EV, Bridger JM. FISH glossary: an overview of the fluorescence in situ hybridization technique[J]. Biotechniques, 2008, 45(4): 385-386, 388, 390 passim.
- [15] Velázquez-Wong AC, Hernández-Huerta C, Márquez-Calixto A, et al. Identification of duchenne muscular dystrophy female carriers by fluorescence in situ hybridization and RT-PCR[J]. Genet Test, 2008, 12(2): 221-223.
- [16] Ligon AH, Kashork CD, Richards CS, et al. Identification of female carriers for Duchenne and Becker muscular dystrophies using a FISH-based approach[J]. Eur J Hum Genet, 2000, 8(4): 293-298.
- [17] Hermanová M, Lukás Z, Kroupová I, et al. Detection of carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy using the fluorescence in situ hybridization method[J]. Cesk Patol, 2002, 38(1): 18-23.
- [18] Lev D, Daniely M, Zudik A, et al. Automatic scanning of interphase FISH for prenatal diagnosis in uncultured amniocytes[J]. Genet Test, 2005, 9(1): 41-47.
- [19] Stuppia L, La Sala D, Cinti C. Combined fluorescence in situ hybridization and PRINS for the analysis of the Dystrophin gene[J]. Methods Mol Biol, 2006, 334: 115-122.
- [20] Koch JE, Kølvrå S, Petersen KB, et al. Oligonucleotide-priming methods for the chromosome-specific labelling of alpha satellite DNA in situ[J]. Chromosoma, 1989, 98(4): 259-265.
- [21] Gosden J, Hanratty D, Starling J, et al. Oligonucleotide-primed in situ DNA synthesis (PRINS): a method for chromosome mapping, banding, and investigation of sequence organization[J]. Cytogenet Cell Genet, 1991, 57(2/3): 100-104.
- [22] Cinti C, Stuppia L, Maraldi NM. Combined use of PRINS and FISH in the study of the dystrophin gene[J]. Am J Med Genet, 2002, 107(2): 115-118.
- [23] Pellestor F. Development and adaptation of the PRINS technology: an overview[J]. Methods Mol Biol, 2006, 334: 211-220.
- [24] Werner M, Wilkens L, Nasarek A, et al. Detection of karyotype changes in interphase cells: oligonucleotide-primed in situ labeling versus fluorescence in situ hybridization[J]. Virchows Arch, 1997, 430(5): 381-387.

(收稿日期: 2013-12-23)

• 综 述 •

ChIP-chip 及 ChIP-seq 的应用现状及其发展前景*

孔令雯¹综述, 董竞成^{2△}审校

(复旦大学附属华山医院: 1. 中西医结合科; 2. 中西医结合科, 上海 200040)

关键词: 染色质免疫沉淀法; 芯片分析技术; 寡核苷酸序列分析; 组蛋白类; DNA 结合蛋白质类

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2014. 10. 033

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)10-1309-04

目前主要应用染色质免疫共沉淀-芯片(chromatin immunoprecipitation-chip, ChIP-chip)与 ChIP-测序(ChIP-sequencing, ChIP-Seq)技术在全基因组范围内分析组蛋白修饰、转录因子结合位点(transcription factor binding site, TFBS)、核小体的定位或其他染色质蛋白结合位点的表观遗传机制, 组蛋白修

饰是控制基因转录的关键因素之一, 乙酰化、甲基化、磷酸化等共价修饰的形式共同构成了可以通过特殊解码蛋白解读的组蛋白密码, 在解码过程中每个环节的异常都会影响基因的表达^[1-2], 随着 ChIP-chip 与 ChIP-Seq 等高通量技术的出现, 组蛋白修饰的检测变得快捷、高效^[3], 但技术应用中的问题也相继

* 基金项目: 国家重点基础研究发展计划资助项目(973 计划)(2009CB523001); 国家自然科学基金资助项目(81173390)。 作者简介: 孔令雯, 女, 在读博士研究生, 主要从事肺部炎症性疾病的研究。 △ 通讯作者, E-mail: jcdong@126. com。

出现,进一步完善技术可使检测结果更精确。

1 ChIP 技术

蛋白质与 DNA 相互识别是基因转录调控的关键,也是启动基因转录的前提。ChIP 是在全基因组范围内检测 DNA 与蛋白质体内相互作用的标准方法^[4-5],该技术由 Orlando 等^[6]于 1997 年创立,最初用于组蛋白修饰的研究^[7],后来广泛应用到转录因子作用位点的研究中^[8]。ChIP 的基本原理为:活细胞采用甲醛交联后裂解,染色体分离成为一定大小的片段,然后用特异性抗体免疫沉淀目标蛋白与 DNA 交联的复合物,对特定靶蛋白与 DNA 片段进行富集^[4]。采用低 pH 值反交联, DNA 与蛋白质之间的 Schiff 键($-C=N-$)水解,释放 DNA 片段。通过对目标片段的纯化与检测,获得 DNA 与蛋白质相互作用的序列信息。N-ChIP^[9]和 X-ChIP^[10]是最常见的 2 种 ChIP 实验技术,前者用来研究 DNA 与高结合力蛋白的相互作用,采用核酸酶消化染色质,适用于组蛋白及其异构体的研究;X-ChIP 主要用来研究 DNA 与低结合力蛋白的相互作用,采用甲醛或紫外线进行 DNA 和蛋白交联,然后,采用超声波将染色质断裂为小片段,适用于多数非组蛋白的蛋白质类的研究。由于生物芯片具有快速、高效、高并行性、高通量、微型化和自动化等特点^[11],高密度生物芯片与 ChIP 的结合极大地方便了 DNA 与蛋白质相互作用的研究。

2 ChIP-chip 技术

ChIP-chip 技术最初是用来检测目的蛋白质与 DNA 的相互关系,后来被广泛应用到组蛋白修饰、DNA 甲基化等转录后调节的研究^[12]。该方法首先使用固定剂将 DNA 染色质断裂为数百 bp 的碱基段;然后用针对特异性蛋白质的抗体进行 ChIP,将富集的蛋白质-DNA 复合物进行扩增,再将扩增的 DNA 片段与覆盖欲检测基因组的芯片进行杂交,使用芯片扫描仪对芯片的信息进行处理。芯片制作方法主要有点样法及原位合成法 2 种。点样法是将合成的寡核苷酸点到芯片上,该法制作方便,但可能存在点样针头洗涤不彻底而造成交叉污染及样点不均一等问题;而原位合成法具有较好的重复性和较高的样点密度^[13]。ChIP 技术与芯片技术相结合有助于疾病的诊断及新的治疗方法开发。

DNA 复制和基因表达是在调控蛋白与基因组 DNA 结合的基础上实现的,因此,结合位点分析信息与基因表达数据相结合,是分析生物标志物的关键技术。转录因子通过与核酸直接相互作用在细胞内发挥重要的转录调控作用。它们常将特异结合在基因转录起始位点上游的启动子调节该基因的转录,目前较为先进的启动子芯片技术可检测单个转录因子在细胞中的某一时刻与 20 000 个基因启动子相互作用的情况。通过 ChIP 技术与启动子芯片的有机结合,可确定任何一个特定转录因子的靶基因群。TFBS 的检测较多采用该技术,TFBS 是与转录因子结合的 DNA 序列,它们与转录因子相互作用调控基因的转录过程。确定 TFBS 是理解转录调控机制,建立转录调控网络的关键工作,ChIP-chip 技术的分辨率为 1 000 bp 左右,远高于 TFBS,因此,高通量实验技术结合 ChIP-chip 技术以及多个基因组的序列信息来预测 TFBS 已成为新的研究热点。然而,该实验技术产生的大量数据需要相关的数据分析软件进行预测分析,因此,相应软件的开发也是该技术推广应用的关键因素。

利用 ChIP-chip 实验数据预测 TFBS 的软件有:MD-scan^[14]、MatrixREDUCE^[15]等;TFBS 的相关数据库有:TRANSFAC^[16]、JASPAR、SELEX_DB^[17]及 HTPSELEX^[18]

等。TRANSFAC 是真核生物转录调控信息的数据库,收录转录因子、转录调控关系以及 TFBS 等相关信息;JASPAR 包含了 3 个子数据库;SELEX_DB 和 HTPSELEX 数据库收录的 TFBS 相对较少,但针对每一个 TFBS 提供了丰富的实验信息。通过对 ChIP-chip 方法的运用,Testa 等^[19]发现了 NF- κ B 蛋白在核心启动子之外的多个 CCAAT 结合位点;有人利用该技术在染色体组水平上全面成功检测到 RE-a 和 ER-b 的结合位点^[20]。ChIP-chip 技术的优点在于可以在体内进行反应;在给定检测细胞环境的模式下得到 DNA 相互关系的简单影像;使用特异性修正抗体鉴定与包含有一个特异性后转录修正蛋白质的相关位点;直接或间接(通过蛋白质与蛋白质的相互作用)鉴别基因组与蛋白质的相关位点^[21]。但该技术也存在缺点,如调控蛋白质的基因的获取可能需要限制在组织来源中;ChIP-chip 所需的抗体制备是一个障碍,该技术要求特异性很高的抗体,要在自由溶液和固定液中都能识别其抗原决定簇,为获得高丰度的结合片段,必须高度模拟靶标蛋白质表达所需的胞内环境;另外,由于芯片体积的限制,DNA 序列只能是某些已知特定片段,因此,容易出现分析的偏向性,ChIP-seq 技术的出现解决了这方面的难题。

3 ChIP-seq 技术

ChIP-seq 是将深度测序技术与 ChIP 实验相结合,分析全基因组范围内 DNA 结合蛋白结合位点、组蛋白修饰、核小体定位或 DNA 甲基化的高通量方法,可以应用到任何基因组序列已知的物种,并能确切得到每一个片段的序列信息^[21]。ChIP-seq 先通过 ChIP 技术特异性地富集能与目的蛋白结合的 DNA 片段,然后对这些 DNA 片段进行高通量测序,最后定位基因组信息,从而获得全基因组范围内组蛋白 DNA 及染色质修饰等 DNA 区段信息。ChIP-seq 的 2 个主要步骤是读长定位和富集区域(“峰”)的识别,这 2 个问题的成功解决使 ChIP-seq 成为研究全基因组范围内组蛋白和 DNA 相互作用的有力工具。该技术具有许多的优点:(1)能实现真正的全基因组分析;(2)结合分辨率可精确到 10~30 bp;(3)所需样本量小;(4)避免了杂交等影响因素,具有更高的敏感性等^[22]。采用 ChIP-seq 检测小鼠胚胎干细胞,研究者发现转录因子与结合位点并不是一对一的关系,在监测的 13 个转录因子及 2 个转录调节子结合位点中发现有些位点同时与几个不同的转录因子共同作用结合,如 NANG、SOX2、OCT4、SMAD1 和 STAT3,它们共同组成“胚胎干细胞增强子小体”^[23]。在小鼠细胞 NANG、SOX2、OCT4 和 TCF3 结合位点的研究中,鉴别出 14 230 个 4 种因子共同结合的位点^[24]。该技术还应用于检测细胞活性的研究。最近研究发现,双价标志(H3K4me3/H3K27me3)同时存在时,细胞处于平衡状态;当只有标志 H3K4me3 单独存在时,细胞处于活跃状态;而只有标志 H3K27me3 存在时,细胞处于抑制状态^[25]。

近年来,ChIP-seq 技术已经成为研究的热点之一^[26-28],使 ChIP-seq 成为基因组学,特别是功能基因组学研究领域的重要技术,当前面临的主要问题也与 CHIP-chip 一样,即数据分析软件的发展大大滞后于实验手段的进步。目前可用于 ChIP-Seq 分析的测序平台有 Genome Analyzer (Illumina, Solexa)、SOLiD (Applied Biosystem)、454-pyrosequencing (Roche)、HeliScope (Helicos)^[29]。这些分析软件的缺点是 ChIP-seq 数据会出现高 GC 含量核苷酸序列片段的读段数比实际值偏高的现象,近几年由于实验检测成本较前降低(仍较 ChIP-chip 价格高),ChIP-seq 的应用却有增长趋势,但不太完善的数据分

析技术仍是制约高通量测序技术应用的瓶颈。

表观遗传学研究的不断深入使该技术的应用更加广泛,本课题组在涉及肺部炎症相关基因表观遗传学领域的研究中,运用 ChIP 相关技术研究炎症基因异常表达的表观遗传学机制,特别是炎症基因 TFBS 及组蛋白修饰对炎症基因表达影响的研究,Treg 细胞的减少是哮喘重要的发病机制之一,表观遗传调控是影响哮喘患者肺泡灌洗液中 Treg 细胞数量的重要机制,烟雾刺激使慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)的组蛋白去乙酰化酶活性降低,导致组蛋白的过度乙酰化,从而使炎症基因过度异常表达^[30-31]。目前应用该技术研究炎症基因表达的详细机制,可以从表观遗传学角度阐述肺部炎症性疾病的发病机制,为治疗提供更有效的作用靶点。

4 结 语

ChIP-chip 及 ChIP-seq 技术被广泛应用在组蛋白修饰、特定转录因子调控作用等表观遗传学的研究,为在全基因组范围内对蛋白质和 DNA 的相互作用进行研究提供了方便,使人们对基因调控机制及基因调控网络进行更深入的研究,也使人们对疾病病理机制的研究深入至基因异常表达的源头。目前,ChIP-chip 及 ChIP-seq 产生的数据越来越多,尽管有一些关于 ChIP-chip 及 ChIP-seq 数据的处理软件,但缺乏更高效的处理工具以及对其分析流程的整合,数据处理的具体细节难以详细描述,从而使实验结果不能被重复验证,因此,开发不同计算机平台下的可以交互分析的工具,并将这些工具整合成分析流水线是未来的研究方向。

参考文献

- [1] Trujillo KM, Tyler RK, Ye C, et al. A genetic and molecular toolbox for analyzing histone ubiquitylation and sumoylation in yeast [J]. *Methods*, 2011, 54(3): 296-303.
- [2] Mellor J. It takes a PHD to read the histone code [J]. *Cell*, 2006, 126(1): 22-24.
- [3] Li X, Wang X, He K, et al. High-resolution mapping of epigenetic modifications of the rice genome uncovers interplay between DNA methylation, histone methylation, and gene expression [J]. *Plant Cell*, 2008, 20(2): 259-276.
- [4] Zhang Y, Liu T, Meyer CA, et al. Model-based analysis of ChIP-Seq (MACS) [J]. *Genome Biol*, 2008, 9(9): R137.
- [5] Massie CE, Mills IG. ChIPping away at gene regulation [J]. *EMBO Rep*, 2008, 9(4): 337-343.
- [6] Orlando V, Strutt H, Paro R. Analysis of chromatin structure by in vivo formaldehyde cross-linking [J]. *Methods*, 1997, 11(2): 205-214.
- [7] Chen H, Lin RJ, Xie W, et al. Regulation of hormone-induced histone hyperacetylation and gene activation via acetylation of an acetylase [J]. *Cell*, 1999, 98(5): 675-686.
- [8] Shang Y, Hu X, Drenzo J, et al. Cofactor dynamics and sufficiency in estrogen receptor-regulated transcription [J]. *Cell*, 2000, 103(6): 843-852.
- [9] Cosseau C, Azzi A, Smith K, et al. Native chromatin immunoprecipitation (N-ChIP) and ChIP-Seq of *Schistosoma mansoni*: Critical experimental parameters [J]. *Mol Biochem Parasitol*, 2009, 166(1): 70-76.
- [10] Sun JM, Chen HY, Davie JR. Differential distribution of unmodified and phosphorylated histone deacetylase 2 in chromatin [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(45): 33227-33236.
- [11] Dalton R, Abbott A. Can researchers find recipe for proteins and chips [J]. *Nature*, 1999, 402(6763): 718-719.
- [12] Carroll JS, Meyer CA, Song J, et al. Genome-wide analysis of estrogen receptor binding sites [J]. *Nat Genet*, 2006, 38(11): 1289-1297.
- [13] 肖守军, 陈凌, 许宁. 生物芯片进展 [J]. *化学进展*, 2009, 11(11): 2397-2410.
- [14] Liu XS, Brutlag DL, Liu JS. An algorithm for finding protein-DNA binding sites with applications to chromatin-immunoprecipitation microarray experiments [J]. *Nat Biotechnol*, 2002, 20(8): 835-839.
- [15] Foat BC, Morozov AV, Bussemaker HJ. Statistical mechanical modeling of genome-wide transcription factor occupancy data by MatrixREDUCE [J]. *Bioinformatics*, 2006, 22(14): e141-149.
- [16] Matys V, Fricke E, Geffers R, et al. TRANSFAC: transcriptional regulation, from patterns to profiles [J]. *Nucleic Acids Res*, 2003, 31(1): 374-378.
- [17] Ponomarenko JV, Orlova GV, Ponomarenko MP, et al. SELEX_DB: an activated database on selected randomized DNA/RNA sequences addressed to genomic sequence annotation [J]. *Nucleic Acids Res*, 2000, 28(1): 205-208.
- [18] Jagannathan V, Roulet E, Delorenzi M, et al. HTPSELEX—a database of high-throughput SELEX libraries for transcription factor binding sites [J]. *Nucleic Acids Res*, 2006, 34(Database issue): D90-94.
- [19] Testa A, Donati G, Yan P, et al. Chromatin immunoprecipitation (ChIP) on chip experiments uncover a widespread distribution of NF-Y binding CCAAT sites outside of core promoters [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(14): 13606-13615.
- [20] Liu Y, Gao H, Marstrand TT, et al. The genome landscape of ER-alpha- and ERbeta-binding DNA regions [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(7): 2604-2609.
- [21] Li L, Bao H, Wu J, et al. Baicalin is anti-inflammatory in cigarette smoke-induced inflammatory models in vivo and in vitro: A possible role for HDAC2 activity [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 13(1): 15-22.
- [22] 梁芳, 徐柯, 龚朝建, 等. 染色质免疫沉淀-测序: 全基因组范围研究蛋白质-DNA 相互作用的新技术 [J]. *生物化学与生物物理进展* 2013, 40(3): 216-227.
- [23] 李敏俐, 王薇, 陆祖宏. ChIP 技术及其在基因组水平上分析 DNA 与蛋白质相互作用 [J]. *遗传*, 2010, 32(3): 219-228.
- [24] Chen X, Xu H, Yuan P, et al. Integration of external signaling pathways with the core transcriptional network in embryonic stem cells [J]. *Cell*, 2008, 133(6): 1106-1117.
- [25] Marson A, Levine SS, Cole MF, et al. Connecting microRNA genes to the core transcriptional regulatory circuitry of embryonic stem cells [J]. *Cell*, 2008, 134(3): 521-533.
- [26] Johnson DS, Mortazavi A, Myers RM, et al. Genome-wide mapping of in vivo protein-DNA interactions [J]. *Science*, 2007, 316(5830): 1497-1502.
- [27] Tuupanen S, Turunen M, Lehtonen R, et al. The common colorectal Cancer predisposition SNP rs6983267 at chromosome 8q24 confers potential to enhanced Wnt signaling [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(8): 885-890.
- [28] He HH, Meyer CA, Shin H, et al. Nucleosome dynamics define transcriptional enhancers [J]. *Nat Genet*, 2010, 42(4): 343-347.
- [29] 乌云毕如格, 顾婷玉, 何志颖, 等. ChIP-Seq 技术在研究转录因子调控干细胞分化中的应用 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2013, 35

(6):870-879.

[30] Hurtado A, Holmes KA, Ross-Innes CS, et al. FOXA1 is a key determinant of estrogen receptor function and endocrine response [J]. Nat Genet, 2011, 43(1): 27-33.

[31] Jin H, Luo Q, Zheng Y, et al. CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ T cells contribute to the antiasthmatic effects of Astragalus membranaceus extract in a rat model of asthma[J]. Int Immunopharmacol, 2013, 15(1):42-49.

• 综 述 •

tribute to the antiasthmatic effects of Astragalus membranaceus extract in a rat model of asthma[J]. Int Immunopharmacol, 2013, 15(1):42-49.

(收稿日期:2013-12-03)

空腹血糖与非糖尿病急性心肌梗死的临床研究进展

张海英 综述, 林锦喜[△] 审校

(佛山市南海区第五人民医院检验科, 广东佛山 528000)

关键词: 心肌梗死; 血糖; 非糖尿病
DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.10.034 文献标识码: A 文章编号: 1673-4130(2014)10-1312-03

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是冠心病的一个重要临床类型, AMI一直是临床研究的热点,而高血糖与AMI的发病率、病死率的关系更是目前心血管研究的热点。早在1877年有学者报道了损伤可致应激性高血糖^[1],而心肌梗死时,患者高血糖与病死率相关性的报道首见于1987年^[2],此后的几十年中,研究者不断证实高血糖与AMI的发生、发展、预后具有显著关系。近年来,人们对这种相关性的研究更加细致、深入,笔者就近年来非糖尿病AMI与空腹血糖(fast blood glucose, FBG)的临床研究进展进行综述。

1 FBG是非糖尿病AMI预后的独立影响因素

在大量高血糖与非糖尿病AMI的研究中,FBG比随机血糖的临床价值更大。杜冬梅等^[3]在对668例初发AMI患者的临床观察中发现,528例FBG升高,占79%。这在一定程度上反映中国初发AMI患者出现FBG升高较为常见,同时,他们还发现这些非糖尿病AMI患者比糖尿病AMI患者的FBG警戒值提前,并认为FBG是初发AMI患者远期预后的独立影响因素。

彭晓初等^[4]选择了107例非糖尿病AMI患者,主要以FBG定义非糖尿病AMI患者的应激性高血糖,以研究非糖尿病AMI与应激高血糖之间的关系。结果显示,对患者进行高血压病史及病程、脑血管病史、年龄、性别、高密度胆固醇脂蛋白、低密度胆固醇脂蛋白、三酰甘油、梗死部位及范围、总胆固醇、尿素、肌酐、尿酸等因素校正后,FBG是AMI患者死亡的独立危险因素。同时,有应激性高血糖的AMI患者与无应激性高血糖患者相比,严重心律失常、充血性心力衰竭、肺部感染和急性脑血管事件的发病率明显增高。因此,非糖尿病AMI的一个重要预后指标为FBG。

杨爽等^[5]对200例AMI患者进行FBG、入院血糖水平与AMI患者近期心源性死亡的研究中发现,FBG升高组在住院期间的病死率高于入院血糖升高组。他们认为这种情况可能是入院血糖升高与疼痛刺激、急性炎症反应相关,但FBG能排除这些干扰,更真实地反映血糖水平。

于家军等^[1]在对287例非糖尿病AMI患者的血糖监测中发现,升高的FBG比入院时随机血糖的预测价值大。既往无糖尿病史患者FBG正常的30天死亡风险较低,而FBG升高者,30天死亡风险随每个三分位数FBG浓度的升高而显著提高。

早期FBG水平是非糖尿病AMI患者预后心血管事件发生的独立影响因素。魏峰等^[6]剔除既往确诊2型糖尿病者,选择227例非糖尿病AMI,研究了FBG对这些患者近期预后,特别是心律失常、充血性心力衰竭等心血管事件发生的影响,结果表明,心血管事件发生率与FBG呈正相关,充血性心力衰竭发生率、恶性心律失常发生率会随着FBG的升高而提高,但心源性死亡发生率无组间差异。杜冬梅等^[3]的研究显示,初发AMI患者24h内FBG的升高水平与近期恶性心律失常、充血性心力衰竭及心源性死亡等的发生率升高有关系。

FBG水平与非糖尿病AMI后心功能情况密切相关。刘国晖等^[7]选择182例老年非糖尿病AMI患者,旨在探讨FBG与老年非糖尿病AMI患者预后的关系。结果显示,FBG每升高1mmol/L,心律失常的发生风险增加1.5731倍,左心功能不全的发生率增加1.6887倍。于恒池等^[8]选择161例AMI患者,观察FBG水平与AMI后左心室射血分数的关系,结果发现,FBG升高的患者心肌梗死后早期左心室射血分数明显低于FBG正常者。史吉莹等^[9]在1年中对40位非糖尿病AMI患者的观察中发现,FBG升高的患者脑钠素水平高于血糖正常者,差异有统计学意义($P<0.05$),因此,血糖升高组患者的心功能显著差于正常者。

2 非糖尿病AMI患者FBG升高的机制

应激状态下,体内激素异常。AMI所致的应激反应会导致交感神经兴奋、内分泌系统紊乱。造成肾上腺素、去甲肾上腺素、儿茶酚胺类激素、胰高血糖素等浓度升高,糖皮质激素可促进糖原分解、糖异生增强。交感神经系统活性增加,可抑制胰岛素分泌和促进糖原降解,从而引起FBG升高^[10-11]。

应激状态下,机体发生胰岛素抵抗。Telkova等^[12]在急性冠状动脉综合征患者胰岛素水平的研究中发现,部分患者对胰岛素敏感性降低,由于患者体内激素水平失衡,胰岛素受体发生改变,体内葡萄糖不能有效利用,在代偿性增加胰岛素分泌时,发生胰岛素抵抗而引发高血糖。陈颖等^[11]认为AMI会引起内皮功能损害,从而导致胰岛素受体改变、胰岛素抵抗,胰岛素介导的葡萄糖利用率减少,导致血糖升高。

应激状态下,胰岛素生物效应降低。Keavney等^[13]在大样本心肌梗死的临床研究中指出,肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)会促进脂肪分解,引起血浆游离脂肪酸的升高,进而抑制胰岛素在肝脏和肌肉中的效应,引起血糖