

- plexed detection of free and total prostate-specific antigens in clinical human serum samples[J]. *Nanomedicine*, 2015, 11(5):1065-1075.
- [14] BILAN R, AMETZAZURRA A, BRAZHNİK K, et al. Quantum-dot-based suspension microarray for multiplex detection of lung cancer markers: preclinical validation and comparison with the Luminex xMAP® system[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):44668-44671.
- [15] LIN K, XU W, LI W, et al. Establishment of a novel quantum dots-encoded microbead-based flow cytometric method for quantification of soluble FcεRIα in serum[J]. *Cytometry Part A*, 2017, 91(7):686-693.
- [16] SHANDILYA R, SOBOLEV A M, BUNKAR N, et al. Quantum dot nanoconjugates for immuno-detection of circulating cell-free miRNAs [J]. *Talanta*, 2020, 208: 120486-120491.
- [17] 蔡冰洁, 熊晓庆. 量子点流式微球技术用于 DNA 的检测
- 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 08. 040
- 研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(13):1-5
- [18] 胡晓璐, 王占科. 流式微球技术及量子点在实验室诊断中的应用进展[J]. *山东医药*, 2012, 52(42):90-92.
- [19] 陈伟, 赵桂红, 孙清江. 量子点/硅质体编码纳米载体的制备[J]. *东南大学学报(自然科学版)*, 2018, 48(2):368-372.
- [20] 邓丽. 基于量子点的液相芯片检测关键技术研究及其系统研制[D]. 深圳: 深圳大学, 2018.
- [21] TELFORD W, GEORGES T, MILLER C, et al. Deep ultraviolet lasers for flow cytometry [J]. *Cytometry A*, 2019, 95(2):227-233.
- [22] NOLAN J P, CONDELLO D, DUGGAN E, et al. Visible and near infrared fluorescence spectral flow cytometry [J]. *Cytometry A*, 2013, 83(3):253-264.
- (收稿日期: 2020-06-20 修回日期: 2021-01-20)

缺血性脑血管病相关的新型生物标志物的研究进展

黄翠波 综述, 黄之虎[△] 审校

广西壮族自治区民族医院检验科, 广西南宁 530001

关键词: 缺血性脑血管病; 危险因素; 生物标志物

中图法分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)08-1159-05

脑血管疾病是全球第二大致死疾病, 其中 80% 死于缺血性脑血管病。缺血性脑血管病即缺血性脑卒中, 是脑血管疾病中最常见的类型, 其具有高患病率、高致残率、高病死率、高复发率等特点, 给社会和患者家属带来沉重的经济负担和精神压力^[1]。因此, 缺血性脑血管病的预防显得尤为重要, 但由于缺血性脑血管病早期症状不明显且与其他疾病(如颈椎病、高血糖高渗透压综合征等)的早期症状相似, 鉴别诊断难度较大, 仅根据临床症状判断不利于缺血性脑血管病的早期预防、诊断以及治疗^[2]。目前公认的传统危险因素包括高血压、高血糖、高血脂等对脑血管疾病的早期预防、诊断和治疗作用不大^[3]。因此寻找与缺血性脑血管病相关的生物标志物, 通过确定最佳生物标志物诊断模型来提高疾病诊断、预后的预测率, 对缺血性脑血管病的早期预防、诊断、治疗和预后是一条重要的途径。炎症因子、凝血和纤溶等生物标志物在缺血性脑血管病中的作用已备受关注^[4]。本文对与缺血性脑血管病相关的新型生物标志物的研究及进展作一综述。

1 炎症生化标志物

炎症细胞和炎症信号启动血管内膜损伤后修复, 参与动脉粥样硬化的发生、发展过程, 炎症反应贯穿

着动脉粥样硬化、斑块形成及脱落等过程, 参与血栓形成的各个阶段。

1.1 系统性炎症生化标志物

1.1.1 超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和 C 反应蛋白(CRP) CRP 是动脉粥样硬化的介质, 它通过活化炎症细胞造成血管内皮损伤及功能障碍, 促进血栓形成。研究表明 hs-CRP 和 CRP 在缺血性脑血管病患者的血清中呈高表达, 是缺血性脑血管病的独立危险因素^[5]。同时, CRP 与脑血管粥样硬化程度及疾病严重程度呈正相关, 可作为一个独立因素预测缺血性脑血管病的短期病死率^[6]。由于结构稳定、易于检测及重复性好等特点, CRP 和 hs-CRP 被广泛应用于临床, 可作为预测和治疗缺血性脑血管病的监测指标。

1.1.2 白细胞介素-6(IL-6) IL-6 是神经系统主要细胞因子, 参与炎症反应和发热反应, 具有神经保护或导致神经退行性病变的特性。当脑组织缺血坏死时引起相应的免疫应答, 产生大量的 IL-6, IL-6 通过增强中性粒细胞的通透性, 细胞破坏增加, 毒性作用增大, 加重炎症反应, 导致脑损伤加重。有研究发现 IL-6 在急性脑梗死患者血清和脑脊液中升高, 是脑梗死的独立预测因子, 并且 IL-6 水平与急性缺血性脑血管病斑块的不稳定性^[7]及疾病严重程度呈正相关^[8]。

[△] 通信作者, E-mail: hoftiger@163.com。

本文引用格式: 黄翠波, 黄之虎. 缺血性脑血管病相关的新型生物标志物的研究进展[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(8):1159-1163.

医师可以通过监测急性缺血性脑血管病患者血清或脑脊液中 IL-6 水平,对患者的病情严重程度进行评估。

1.1.3 白细胞介素-10(IL-10) IL-10 是一种多细胞源性的细胞因子,它能抑制巨噬细胞、T 细胞的激活和多种生长因子、炎症因子的合成,是一种理想的抗炎物质。临床试验已证实 IL-10 在动脉粥样硬化中有稳定斑块的作用。然而也有研究发现 IL-10 水平在急性脑梗死患者中存在动态变化^[9],与患者梗死面积呈负相关^[10]。目前关于 IL-10 对缺血性脑血管病的康复及预后评估的研究还没有统一的结论,需进一步研究。

1.2 细胞黏附分子

1.2.1 选择素家族 E-选择素表达于活化的内皮细胞,具有介导、活化内皮细胞与中性粒细胞等的黏附作用,主要介导白细胞与血管壁细胞的可逆性黏附阶段,使白细胞流动减慢,为进一步细胞黏附创造条件。有研究显示 E-选择素与颈动脉粥样硬化相关,可增加脑血管事件的风险^[11]。临床上可以通过检测 E-选择素的水平来评估颈动脉粥样硬化程度。P-选择素表达于活化的内皮细胞及血小板表面,当血小板和内皮细胞被凝血因子和炎症介质等激活后介导血小板或内皮细胞与中性粒细胞结合。研究表明,E-选择素和 P-选择素增高能促进脑卒中的炎症反应和加剧脑卒中的损伤,增加梗塞面积^[11-12]。因此测定 E-选择素和 P-选择素的水平可以预测缺血性脑血管病发生的风险,同时可作为判断缺血性脑血管病患者脑损伤程度的指标。

1.2.2 免疫球蛋白超家族 血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)表达于内皮细胞表面。VCAM-1 在正常情况下不表达,在促动脉粥样硬化因素作用下被急剧诱导,在动脉粥样硬化起始阶段起关键作用。在糖尿病患者血浆中可溶性 VCAM-1 水平长期升高,急性脑卒中患者 VCAM-1 和 ICAM-1 表达增加^[13]。通过监测 VCAM-1 和 ICAM-1 水平变化,可帮助我们了解动脉粥样硬化的进展,对早期预防缺血性脑血管病有一定的帮助。

1.3 基质金属蛋白酶家族(MMPs) MMPs 是一种 Zn、Ca 依赖的酶家族,可加速氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)的渗透,促进动脉粥样硬化的发生和发展。其中 MMP-9 具有水解明胶的能力,参与动脉粥样硬化、炎症反应、脑缺血及新生血管形成,在脑缺血早期参与脑损伤过程,在后期有助于脑损伤的恢复。MMP-9 主要降解弹性蛋白,MMP-3 可降解细胞外基质成分,使粥样斑块的纤维帽变薄、稳定性下降,易脱落、破裂,诱发急性脑梗死。研究发现 MMP-3 和 MMP-9 水平在急性脑梗死患者血清中升高,并且与疾病的严重程度呈正相关^[14]。检测 MMP-3 和 MMP-9 的水平,在对脑血管疾病进行早期干预治疗

及减少脑血管事件的发生中有重要作用。

1.4 肿瘤坏死因子家族

1.4.1 基质金属蛋白酶诱导因子(CD147) CD147 又称基础免疫球蛋白,它通过与各种介质及信号通路在动脉粥样硬化和血栓形成过程中的炎症反应发挥作用。在急性血管事件中,血浆可溶性 CD147 水平明显升高,可作为炎症标志物和急性血管事件高风险的预测因子。CD147 可诱导细胞 MMPs 分泌和活化,MMPs 降解细胞外基质(ECM)中的胶原纤维和弹力纤维,削弱动脉粥样硬化斑块的表面纤维帽成分,破坏斑块稳定性,使斑块从稳定变为易损或破裂导致缺血性脑血管病的发生^[15]。通过监测 CD147 水平对缺血性脑血管病的防治有指导作用。

1.4.2 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) TNF- α 是由单核-巨噬细胞分泌的,在启动和调节炎症反应中起关键作用,它可作用于血管内皮细胞,增加血管通透性并诱导黏附分子的产生和蛋白酶、氧化酶等的释放,加重组织损伤和血管内皮损伤,可导致动脉粥样硬化的形成。有研究显示,TNF- α 水平与动脉粥样硬化严重程度呈正相关,TNF- α 水平越高越易再发缺血性脑卒中事件^[16]。通过观察 TNF- α 水平的变化,尽早地干预动脉粥样硬化,在一定程度上减少心脑血管事件的发生,同时可有效地控制缺血性脑卒中的再发。

1.5 人软骨糖蛋白-39(YKL-40) YKL-40 是由活化的巨噬细胞、中性粒细胞、平滑肌细胞分泌的一种蛋白,是急性、慢性炎症过程中的一种新型标志物。YKL-40 可促进血管内皮细胞重塑、增殖、趋化、迁移、黏附,导致内皮功能障碍,促进新生血管形成,促进泡沫细胞形成,对动脉粥样硬化斑块的形成、发展及斑块的稳定性产生影响。有对照研究显示,YKL-40 水平与缺血性脑血管病的发生有相关性。血清 YKL-40 水平与颅内动脉粥样硬化、狭窄血管数量、严重程度存在显著相关^[17]。YKL-40 可能成为动脉粥样硬化性脑梗死的预测指标。在缺血性脑血管病中,合理应用 YKL-40 来判断颅内动脉的病变情况,可避免患者进行 DSA、CT 等介入性治疗,减少患者痛苦及经济负担。

1.6 骨桥蛋白(OPN) OPN 是一种多功能糖蛋白,是 T1 辅助性细胞因子。在动脉粥样硬化发展过程中,它起到调节巨噬细胞、T 细胞等多种细胞因子产生,并能在炎症区域聚集单核-巨噬细胞,加剧动脉粥样硬化的发展,同时平滑肌细胞分泌的 OPN 在易损斑块中高表达,并介导炎症反应造成斑块脂质核心增大,纤维帽变薄,降低斑块的稳定性,使斑块易于破裂^[18]。OPN 水平在类肝素药物治疗急性缺血性脑卒中试验(TOAST)分型的研究中发现:在动脉粥样硬化性脑梗死患者 OPN 水平高于其他亚型患者。另有研究指出通过干预 OPN 水平有助于脑梗死的防治^[19]。利用脑梗死患者 TOAST 分型与 OPN 水平

变化的关系,将会给临床提供更简便、快捷的病情判断依据。

2 凝血与纤溶相关因子

凝血与纤溶是缺血性脑血管病发生、发展的重要环节,当动脉粥样硬化病变损伤血管内膜时,局部甚至全身的凝血和纤溶系统会发生不同程度的改变;血小板的活化增强其聚集和黏附功能;血液流变学的变化等导致血栓的形成。

2.1 D-二聚体 D-二聚体缺血性脑血管病是因动脉粥样硬化斑块破裂,导致血管皮下组织成分暴露,激活血小板和凝血系统。有研究表明,血浆 D-二聚体水平在短时间内迅速升高,说明机体处于高凝状态或血栓形成,从而增加脑血管疾病的风险。因此 D-二聚体可作为心脑血管疾病的预测因子。在脑梗死发生时 D-二聚体水平增高^[20],尤其在进展性脑梗死发生时更为明显,可作为进展性脑梗死独立高危因素和预测因子。D-二聚体水平和脑梗死程度呈线性相关,可用来判断脑梗死患者预后,并且 D-二聚体水平高的患者,脑梗死再发作的概率高^[21]。

2.2 血浆纤维蛋白原降解产物(FDP) FDP 是血浆中含量最高的凝血因子,反映机体纤溶活性的总水平,参与血栓形成的关键步骤。高纤维蛋白原是各种血栓性疾病的重要危险因素。有病例对照研究表明在缺血性脑血管病急性期和稳定期 D-二聚体、FDP 水平均明显高于正常组,其中急性期组明显高于稳定期组^[22-23]。在急性脑梗死治疗中,可通过 D-二聚体、FDP 的水平变化及时评估治疗效果,预防脑梗死出血性转化,当血浆 FDP 水平在恢复期降至正常水平,说明患者体内原发性纤溶状态基本消失,但由抗凝治疗或溶栓治疗引起的继发性纤溶系统仍可存在,此时 FDP 持续升高,应考虑可能脑梗死出血性转化^[24]。随着全自动凝血分析仪在临床实验室的广泛应用,D-二聚体和 FDP 已经成为临床的常用检测项目。动态观察 D-二聚体和 FDP 水平的变化,对脑梗死的诊断、病情评估及疗效判断等均有重要作用。

3 特异性脂质成分改变

3.1 ox-LDL LDL 是一种运载胆固醇进入外周组织细胞的脂蛋白颗粒,可被氧化成 ox-LDL。ox-LDL 具有较强的细胞毒性,当其过量时会携带胆固醇沉积在血管壁,改变血管内皮细胞的功能状态,并且 ox-LDL 不能与正常脂蛋白受体结合,也不受游离胆固醇水平影响,更易引起动脉粥样硬化形成,并与硬化严重程度及疾病严重程度密切相关^[25]。在致动脉粥样硬化的过程中,ox-LDL 起着比 LDL 更重要的作用,测定 ox-LDL 在心脑血管病的预防与治疗中更有意义。

3.2 小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C) sdLDL-C 被认为是动脉粥样硬化的脂蛋白,更易被氧化,致动脉粥样硬化的能力比低密度脂蛋白更强。近年研

究发现,sdLDL-C 与脑卒中特别是脑梗死关系尤为密切。sdLDL-C 是缺血性脑血管病的独立危险因素。孔维菊等^[26]研究发现:代谢综合征(MS)患者 sdLDL-C 升高早于 LDL,在 MS 人群中检测 sdLDL-C 水平更有助于筛查出脑血管疾病的高危人群。另有研究表明,血清 sdLDL-C 水平与动脉粥样硬化性颈动脉狭窄呈正相关^[27]。通过对 sdLDL-C 水平筛查,将对缺血性脑血管病的防治起重要作用。

3.3 脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2) Lp-PLA2 是一种新型炎症标志物,它能显著抑制血小板的活化,参与动脉粥样硬化的形成并能反映血管内斑块的发展及活动状态。2015 年《脂蛋白相关的磷脂酶 A2 临床应用中国专家建议》^[28]中指出:Lp-PLA2 是具有血管特异性的炎症标志物,美国 FDA 批准其用于预测冠心病和缺血性脑血管病的发病风险。有研究发现,Lp-PLA2 水平在心脑血管疾病中明显升高,是心脑血管疾病的独立危险因素^[29]。Lp-PLA2 在不稳定斑块中高水平表达,是预测心脑血管事件发生的有效指标^[30]。另有研究显示,Lp-PLA2 升高与脑梗死面积无关,但与神经功能缺损程度相关^[31]。在全国健康中老年人群 Lp-PLA2 参考范围调查中发现,Lp-PLA2 与 LDL-C 呈正相关,但在 LDL-C<2.7 mmol/L 时,仍有 20%左右的人 Lp-PLA2 增高,处于脑血管高风险水平,hs-CRP<1 mg/L 时,仍有 30%左右的人 Lp-PLA2 增高,处于脑血管高风险水平,说明 Lp-PLA2 可评估 LDL-C 和 hs-CRP 的残余风险。目前用化学发光法检测血清中 Lp-PLA2,方法简单、便捷,精确度和准确度高,Lp-PLA2 可作为预测脑血管病发生风险最具有前景的指标之一。将 CRP 与 Lp-PLA2 联合,在预测缺血性脑血管病发病风险方面能提供更价值,二者相互补充且独立于传统危险因素之上。

4 长链非编码 RNA(lncRNAs)

lncRNAs 是一类长度大于 200 个核苷酸且不具有任何编码蛋白功能的 RNA。lncRNAs 具有调控血管平滑肌细胞增殖和凋亡的作用,可作为动脉粥样硬化性疾病诊断和治疗的潜在靶点。目前发现的与缺血性脑血管病相关的 lncRNAs 主要有心肌梗死相关转录本(MIAT)、肺腺癌转移相关转录本 1(MALAT1)、N1LR、H19 和 ANRIL 等。

研究发现,部分 lncRNAs(如 MIAT、NKILA 和 H19 等)通过促进神经元凋亡、神经炎症以及神经发生等过程参与缺血性脑血管病的病理生理过程^[32-33]。MIAT 和 NKILA 和 H19 在缺血性脑血管病患者中的表达水平升高,并与美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS 评分)、改良 Rankin 量表评分(MRS 评分)、梗死面积呈正相关,与预后呈负相关。通过 ROC 曲线发现其可能是诊断脑梗死的潜在非侵袭性生物标志物^[34-35]。另外,部分 lncRNAs(如 MALAT1、

SNHG12 和 MALAT1 等)可通过抑制内皮细胞凋亡与炎症,促进血管生成从而减少血管的损伤^[36],是潜在的遗传标志物和治疗靶点。lncRNAs 参与缺血性脑血管病的发病过程,可用于疾病的早期诊断及治疗。然而 lncRNAs 与缺血性脑血管病的相关性研究还处于初步阶段,其作为疾病标志物的可行性仍需进一步验证。

5 小结与展望

目前血管造影是诊断心脑血管疾病的“金标准”,可显示血管的狭窄程度,但具有创伤性和并发症,不适宜作为缺血性脑血管病的早期预测及诊断方法。传统的缺血性脑血管病风险评估因素无法实现精确的风险分层,对不良事件的风险评估有限,急需寻求更准确的预测指标。新型的风险评估因素包括了脑血管疾病不同时期的炎性反应、内膜损伤、血液流变改变等的相关生物标志物。通过比较相关标志物在缺血性脑血管病不同时期的变化,分析其作为生物标志物的鉴别能力,寻找对疾病预防、诊断、治疗及预后评估的最佳模型,以更好地指导临床。

参考文献

- [1] ALGRA A, WERMER M J. Stroke in 2016: stroke is treatable, but prevention is the key[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(2):78-79.
- [2] 王陇德, 刘建民, 杨弋, 等. 我国脑卒中防治仍面临巨大挑战:《中国脑卒中防治报告 2018》概要[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(2):105-119.
- [3] GUZIK A, BUSHNELL C. Stroke epidemiology and risk factor management[J]. *Continuum (Minneapolis, Minn)*, 2017, 23(1, Cerebrovascular Disease):15-39.
- [4] LAI Y J, HANNEMAN S K, CASAREZ R L, et al. Blood biomarkers for physical recovery in ischemic stroke: a systematic review[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(8):4603-4613.
- [5] VENNELA G, SWARNALATAHA G, KUMAR P P. Role of C-reactive protein estimation in early diagnosis of ischemic stroke[J]. *J Assoc Physicians India*, 2020, 68(1):68-72.
- [6] IRIMIE C A, VARCHIU M, IRIMIE M, et al. C-reactive protein and T3: new prognostic factors in acute ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(10):2731-2737.
- [7] CHEN L, YANG Q, DING R, et al. Carotid thickness and atherosclerotic plaque stability, serum inflammation, serum MMP-2 and MMP-9 were associated with acute cerebral infarction[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6):5253-5257.
- [8] JACEK S, EWA S, RENATA P M, et al. IL-1 α and IL-6 predict vascular events or death in patients with cerebral small vessel disease-data from the SHEF-CSVD study[J]. *Adv Med Sci*, 2019, 64(2):258-266.
- [9] SYDNEY C, DIEGO I A, YUJI K, et al. Selective endo-vascular cooling for stroke entails brain-derived neurotrophic factor and splenic IL-10 modulation[J]. *Brain Res*, 2019, 1722:146380-146383.
- [10] ZHU Y, YANG H, DIAO Z, et al. Reduced serum level of interleukin-10 is associated with cerebral infarction: a case-control and meta-analysis study[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(4):2698-2704.
- [11] RICHARD S, LAGERSTEDT L, BURKHARD P R, et al. E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 as biomarkers of 3-month outcome in cerebrovascular diseases[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2015, 12:61-64.
- [12] ZHANG N, LIU Z, YAO L, et al. P-selectin expressed by a human selp transgene is atherogenic in apolipoprotein e-deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(6):1114-1121.
- [13] WEINKAUF C C, CONCHA-MOORE K, LINDNER J R, et al. Endothelial vascular cell adhesion molecule 1 is a marker for high-risk carotid plaques and target for ultrasound molecular imaging[J]. *J Vasc Surg*, 2018, 68(6S):105S-113S.
- [14] MONTANER J, RAMIRO L, SIMATS A, et al. Matrix metalloproteinases and ADAMs in stroke[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(16):3117-3140.
- [15] XU B, WU C, WU W, et al. Study of serum CD147 level in patients with transient ischemic attack and CD147 expression in atherosclerotic plaque[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2018, 11(4):285-291.
- [16] TOSHIRO K, HIDEYA Y, TAKUYA H, et al. Tumor necrosis factor- α gene expression in epicardial adipose tissue is related to coronary atherosclerosis assessed by computed tomography[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(3):269-280.
- [17] CHEN X L, LI Q, HUANG W S, et al. Serum YKL-40, a prognostic marker in patients with large-artery atherosclerotic stroke[J]. *Acta Neurol Scand*, 2017, 136(2):97-102.
- [18] QIAO H, WANG Y, ZHANG R, et al. MRI/optical dual-modality imaging of vulnerable atherosclerotic plaque with an osteopontin-targeted probe based on Fe₃O₄ nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2017, 112:336-345.
- [19] 向绍通, 肖豪, 陈安妮. 血清骨桥蛋白水平在急性脑出血患者诊断及预后评价中的价值[J]. *重庆医学*, 2017, 46(34):4838-4841.
- [20] JO S, JEONG T, LEE J B, et al. Incidence of acute cerebral infarction or space occupying lesion among patients with isolated dizziness and the role of D-dimer[J]. *PLoS One*, 2019, 14(3):e0214661.
- [21] HURTH H, BIRKENHAUER U, STEINER J, et al. Delayed cerebral Ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage-serum D-dimer and C-reactive protein as early markers[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(3):104558-104561.
- [22] WANG Y, HAFEEZ A, MENG F, et al. The correlation of D-dimer levels with patient outcomes in acute ischemic cerebrovascular disease complicating coronary heart dis-

- ease[J]. *Neurol Res*, 2016, 38(6):524-532.
- [23] DONG J, DUAN X, FENG R, et al. Diagnostic implication of fibrin degradation products and D-dimer in aortic dissection[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:43957-43961.
- [24] SHI D, XIA T, FENG H, et al. Evaluating the diagnostic value of vWF: Ag, D-D and FDP in patients with acute cerebral infarction using ROC curves[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(6):1573-1577.
- [25] DI X H, TANG X, DI X. Montelukast inhibits oxidized low-density lipoproteins (ox-LDL) induced vascular endothelial attachment: an implication for the treatment of atherosclerosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486(1):58-62.
- [26] 孔维菊, 陈力平, 林杰, 等. 小而密低密度脂蛋白胆固醇与合并代谢综合征缺血性脑梗死的关系[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(9):1289-1291.
- [27] SHEN H, ZHOU J, SHEN G, et al. Correlation between serum levels of small, dense low-density lipoprotein cholesterol and carotid stenosis in cerebral infarction patients >65 years of age[J]. *Ann Vasc Surg*, 2014, 28(2):375-380.
- [28] 佚名.《脂蛋白相关的磷脂酶 A2 临床应用中国专家建议》发布[J]. *中国医药导刊*, 2015, 17(11):1154.
- [29] HASSAN M. STABILITY and SOLID-TIMI 52: lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) as a biomarker or risk factor for cardiovascular diseases[J]. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2015, 2015:6-10.
- [30] WANG C, FANG X, HUA Y, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of carotid atherosclerosis and cardiovascular events in community-based older adults in China[J]. *Angiology*, 2018, 69(1):49-58.
- [31] ZHOU F, LIU Y, SHI H, et al. Relation between lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and incident ischemic stroke severity[J]. *Neurol Sci*, 2018, 39(9):1591-1596.
- [32] WANG J, CAO B, ZHAO H, et al. Long noncoding RNA H19 prevents neurogenesis in ischemic stroke through p53/Notch1 pathway[J]. *Brain Res Bull*, 2019, 150:111-117.
- [33] WANG M, JIANG Y M, XIA L Y, et al. LncRNA NKILA upregulation mediates oxygen glucose deprivation/re-oxygenation-induced neuronal cell death by inhibiting NF- κ B signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4):2524-2530.
- [34] ZHU M, LI N, LUO P, et al. Peripheral blood leukocyte expression of lncrna miat and its diagnostic and prognostic value in ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(2):326-337.
- [35] WANG J, ZHAO H, FAN Z, et al. Long noncoding RNA H19 Promotes neuroinflammation in ischemic stroke by driving histone deacetylase 1-dependent m1 microglial polarization[J]. *Stroke*, 2017, 48(8):2211-2221.
- [36] REN L, WEI C, LI K, et al. LncRNA MALAT1 up-regulates VEGF-A and ANGPT2 to promote angiogenesis in brain microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation via targetting miR-145[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(3):BSR20180226-BSR20180230.
- (收稿日期:2020-07-10 修回日期:2021-01-14)
- 综 述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.08.041

分子诊断在甲状腺结节诊断中的应用和进展

夏 苇 综述, 张玉洪[△] 审校

重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆 400016

关键词: 甲状腺结节; 分子诊断; 分子标志物

中图法分类号: R446.9

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)08-1163-05

近年来, 甲状腺癌的发病率明显增加, 已成为发病率增加速度最快的恶性肿瘤之一, 在女性恶性肿瘤中排名第 4^[1]。甲状腺癌有 4 种病理类型: 甲状腺乳头状癌(PTC)、甲状腺滤泡癌(二者合称分化型甲状腺癌)、甲状腺髓样癌以及甲状腺未分化癌, 其中 PTC 最常见。PTC 的总体病死率较其他恶性肿瘤低, 预后较好, 但部分患者接受了手术和放射性碘治疗后仍出现复发和转移。虽然超声、细针穿刺细胞学(FNAC)诊断等检查手段使大部分甲状腺结节得到明确诊断, 但仍有部分患者存在漏诊或过度治疗的情况。随着基因组、蛋白质组等组学技术和医学前沿技术用于肿瘤的病因和治疗靶点的研究, 多种分子标志物被分析

鉴定与应用。利用分子诊断技术对肿瘤进行分子分型和个体化用药指导显得非常重要。本文就甲状腺结节细针穿刺进行细胞学诊断的同时利用分子诊断技术对相关基因检测进行综述, 目的是更深层次地理解各项分子诊断技术的优缺点, 指导临床选择最合适的分子诊断试验, 以达到临床效益的最大化。

1 甲状腺细胞学诊断的局限性

随着医疗水平的发展, 越来越多的甲状腺结节被检出, 大部分甲状腺结节为良性病变, 仅少数为恶性。甲状腺 FNAC 是术前鉴别结节良恶性结节最经典的方法。该技术是在超声引导下, 将细针穿刺进病变组织, 利用负压吸引出细胞, 将吸引物涂片染色后在显

[△] 通信作者, E-mail: zhangyh1963@126.com。

本文引用格式: 夏苇, 张玉洪. 分子诊断在甲状腺结节诊断中的应用和进展[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(8):1163-1167.