

基础。

医学 DM 是一门涉及面广、技术难度大的新兴交叉学科,是计算机技术、人工智能、统计等技术手段与现代医疗相结合的产物,需要从事计算机、统计学的科研人员与广大医务工作者之间的通力合作。随着理论研究的深入和进一步的实践摸索,医学 DM 必将在疾病的诊疗、医学科研与教学以及医院管理等方面发挥不可估量的巨大作用。

参考文献:

[1] Benson DA, Karsch-Mizrachi I, Lipman DJ, et al. GenBank. Nucleic acids research [DB/OL]. Maryland; 2005, [2011-11-30]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/GenbankSearch.html>.

[2] Pang-Ning T, Michael S, Vipin K. 数据挖掘导论[M]. 范明, 范宏建, 译. 北京:人民邮电出版社, 2011:2-3.

[3] Han Jw, Kamber M. Data mining: concepts and techniques[M]. 2nd ed. San Francisco: Morgan Kaufmann, 2006.

[4] 于长春, 贺佳, 范思昌, 等. 数据挖掘技术在医学领域的应用[J]. 第二军医大学学报, 2003, 24(11):1250-1252.

[5] 崔雷. 医学数据挖掘[M]. 北京:高等教育出版社, 2006.

[6] Melgani F, Bazi Y. Classification of electrocardiogram signals with support vector machines and particle swarm optimization [J]. IEEE Trans Inf Technol Biomed, 2008, 12(5):667-677.

[7] Burke HB, Rosen DB, Goodman PH. Comparing the prediction accuracy of artificial neural networks and other statistical models for breast cancer survival[M]//Tesauro G, Touretzky D, Leen T. Advances in neural information processing systems. Cambridge: MIT Press, 1995:1063-1067.

[8] Mc Cullough P, Jurkowitz C, Pergola P, et al. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state; resu-

hs from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) [J]. Arch Inter Med, 2007, 167(11):1122-1129.

[9] 罗礼溥, 郭宪国. 云南省医学革螨区系聚类分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2006, 1(6):420-423.

[10] 王金龙. 数据挖掘研究进展[J]. 青岛理工大学学报, 2007, 28(4):80-82.

[11] Yang Q, Wu XD. 10 challenging problems in data mining research [J]. International Journal of Information Technology and Decision Making, 2006, 5:597-604.

[12] Agrawal R. Next frontler[C]//Proc. 12th ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining. Copenhagen: ACM Press, 2006.

[13] Piatetsky-Shapiro G, Grossman R, Djeraba C, et al. What Are The Grand Challenges for Data Mining? KDD-2006 Panel Report [J]. SIGKDD Explorations, 2006, 8(2):70-77.

[14] 姜伟, 王开正, 白克镇, 等. 精神分裂症血清蛋白指纹图人工神经网络诊断模型研究[J]. 中国神经精神病学杂志, 2008, 34(1):27-30.

[15] 王专, 李小琼, 王开正, 等. 血清蛋白指纹图与大肠癌预后诊断[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(35):3745-3751.

[16] 谭小林, 任兴军, 王开正, 等. 食管癌血清差异蛋白质组测定结果分析[J]. 重庆医学, 2011, 40(7):641-646.

[17] 龚著琳, 陈瑛, 苏懿, 等. 数据挖掘在生物医学数据分析中的应用[J]. 上海交通大学学报:医学版, 2010, 30(11):1420-1423.

[18] 王开正, 陶华林. 检验医学信息学[M]. 成都:四川科学技术出版社, 2010:180-198.

(收稿日期:2011-10-06)

• 综 述 •

Graves 眼病自身抗原研究进展

吴 青¹综述, 杨于力²审校

(1. 重庆医科大学附属儿童医院药剂科 400014; 2. 第三军医大学西南眼科医院, 重庆 400038)

关键词: Graves 眼病; 自身抗原; 受体, 甲状腺激素; 眼外肌抗原

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 10. 040

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)10-1232-03

Graves 眼病是一种器官特异性自身免疫性疾病, 被认为是由针对自身抗原的抗体造成的自身免疫反应。目前比较公认的自身抗原为促甲状腺激素受体(TSHR), 另外有研究发现可能导致 Graves 眼病的自身抗原还包括甲状腺过氧化物酶(TPO)、甲状腺球蛋白(Tg)以及眼外肌抗原等^[1]。到目前为止, 对 Graves 眼病的各种自身抗原的本质及其相互间关系仍不清楚, 下面仅就各种 Graves 眼病的自身抗原作一简要介绍。

1 Tg

很早以前, Tg 就被认为是 Graves 眼病的自身抗原, 其是由甲状腺细胞产生的一种二聚化糖蛋白, 用于甲状腺激素的合成, 其相对分子质量为 660 000, 有 2 个相同的亚单位。Tg 共有 2 767 个氨基酸。其前蛋白为含有 19 个氨基酸的前导序列, 其后为 2 748 个氨基酸的成熟单体^[2]。有研究表明 Tg 的碳末端区域与乙酰胆碱酯酶有超过 64% 的同源性^[3]。Tao 等^[4]用人眼肌膜制备的抗原免疫小鼠获得抗 Tg 抗体, 所以他们认为人抗 Tg 抗体可以与眶内非 Tg 抗原发生交叉反应, 但

是这种交叉反应的本质并不清楚。Weetman 等^[5]进一步研究发现抗 Tg 抗体可以与眼肌乙酰胆碱酯酶发生交叉反应。他们同时提出一个假设, 在 Tg 和眼肌细胞乙酰胆碱酯酶之间的交叉反应可能在 Graves 眼病的发病机制中起重要作用。

2 TPO

TPO 参与甲状腺激素生成过程中的两个重要反应, Tg 酪氨酸的碘化以及碘化的酪氨酸的分子内交联过程, 最终形成三碘甲腺原氨酸(T3)和四碘甲腺原氨酸(T4)。微粒体蛋白位于甲状腺滤泡细胞膜表面, 被认为是 Graves 病的一种自身抗原, 导致了补体介导的细胞毒作用^[6]。虽然目前对其本质还不很清楚, 但有报道称 TPO 是微粒体蛋白的重要组成部分^[7]。Prummel 和 Wiersinga^[6]发现 TPO 抗体(TPOAb)水平与甲状腺内淋巴细胞浸润和促甲状腺素(TSH)水平均相关。朱焯^[7]等检测了 92 例甲状腺疾病患者及 66 例其他疾病患者血清中 TPOAb 及甲状腺微粒体抗体(TMAB)水平, 结果发现甲状腺疾病组两种抗体阳性率与非甲状腺疾病组比较, 差异有统计学

意义,他们认为 TPOAb 及 TMAb 在甲状腺疾病诊断中价值相对较高。赵树君等^[8]进一步研究了 TPOAb 及 TMAb 在各种自身免疫性甲状腺疾病(AITD)中的改变,结果发现 TPOAb 对 AITD 的诊断更具有代表意义,其抗体水平为 AITD 的治疗及预后评估提供了重要依据。

3 TSHR

TSHR 属于 G 蛋白偶联受体家族的一员,由 764 个氨基酸组成,TSHR 的胞外段区域由 418 个氨基酸组成,该区域是与 TSH 及甲状腺刺激性抗体(TSAb)特异性结合的主要部分^[9-10],目前普遍认为 TSHR 的胞外区域是引起 Graves 眼病的主要抗原^[11]。Carayanniotis 等^[12]利用从昆虫细胞提纯出来的 TSHR 的胞外段区域免疫不同种属的鼠,结果观察到了针对 TSHR 胞外段的抗体产生,同时也观察到了微弱的针对 TPO 与 Tg 的抗体的产生。Marion 等^[13]进一步研究了 TSHR 胞外区域各个肽段与抗体的反应性,他们用 TSHR 分别免疫 5 个种属的鼠,TSHR 的 12-30、32-46、316-330、336-350、325-345、352-366 肽段被分别命名为 92、91、93、94、95、P1。结果发现 P1 具有 B 细胞表面决定簇,4 个种属的鼠(H-2d、H-2k、H-2s、H-2q)产生了针对 P1 肽段的抗体,这一结果与以往的研究结果类似^[14-15],即 80% 鼠都产生了针对 P1 肽段的抗体,P1 肽段被认为是 TSHR 中最具免疫源性的区域。Shashi 等^[16]用 TSHR 的胞外段免疫 BALB/c 鼠,结果这些鼠均产生了严重的甲亢,体质量明显下降,甲状腺肿大,局灶淋巴细胞浸润明显,说明完整的 TSHR 胞外段足够诱导疾病的产生。

4 眼外肌抗原

眼外肌抗原是指一组在 Graves 眼病患者眼外肌中发现的自身抗原,其相对分子质量为(23~120)×10³,目前研究表明 55、64×10³ 眼外肌抗原与 Graves 眼病关系最密切。

4.1 55×10³ 抗原蛋白(G2s) G2s 是一种新发现的眼外肌抗原,在甲状腺、眼外肌与骨骼肌中均有较高的表达,但在眼眶成纤维细胞中却没有表达,目前对其结构和功能均不是很了解。Guiji 等^[17]用 Graves 眼病患者血清制备抗 G2s 抗体,然后用其筛选眼外肌的蛋白质表达文库,得到含 121 个氨基酸的蛋白片段即 G2s,与已知蛋白质文库比对后,未发现与 G2s 同源的蛋白质。Chang 等^[18]通过 SDS-PAGE 与免疫印迹法在 Graves 眼病患者、无明显眼部病变的 Graves 病患者、健康对照组血清中均发现抗 G2s 抗体,阳性率分别为 32.1%、15.8%、11.1%,并且发现 Graves 眼病患者的抗体滴度明显高于无明显眼部病变的 Graves 病患者和健康对照组。因此,他们认为 G2s 可能与 Graves 眼病的发生有一定关系。Gunji 等^[19]在用抗甲状腺药物治疗 Graves 病患者前检测了 19 例患者血清,结果发现 15 例 G2s 抗体阳性的患者在抗甲状腺药物治疗后均发展为眼部病变,而 4 例 G2s 抗体阴性者未出现眼部病变。因此,他们认为 G2s 抗体是预测 Graves 病患者是否伴发眼部病变的重要指标。

4.2 64×10³ 抗原群 64×10³ 抗原包括相对分子质量为(63~67)×10³ 的 3 种抗原,按相对分子质量从小到大分别称为 63×10³ 蛋白抗原、1D 蛋白抗原和黄素蛋白 Fp 亚基。

4.2.1 63×10³ 蛋白抗原 该抗原为肌集钙蛋白,位于肌纤维的肌浆网中。Gunji 等^[20]证实肌集钙蛋白可以在眼外肌和其他骨骼肌中表达,但在甲状腺组织和成纤维细胞中没有表达。通过免疫斑点杂交实验可在 40% 活动性的 Graves 眼病、4% 稳定性 Graves 眼病及 5% 健康对照组血清中检测到抗 63

×10³ 抗体。所以,有学者认为针对 63×10³ 抗原的抗体可能是继发于其他细胞膜抗原的免疫反应而产生的。

4.2.2 1D 蛋白抗原 Dong 等^[21]用桥本甲状腺炎患者血清筛选 λgt11 人甲状腺 cDNA 文库,发现一种称为 D1 的克隆,此克隆含有 292 个碱基对,97 个氨基酸的开放读码区。用 D1 作为探针,从蛋白文库中筛选出 572 个氨基酸残基的序列,其编码的蛋白称为 1D,相对分子质量为 63×10³。Ross 等^[22]用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测了 1D 在组织中的分布,发现其广泛分布在甲状腺、眼外肌、甲状旁腺、脾脏、骨骼肌以及子宫中,以在甲状腺、眼外肌中含量最高。在血清学研究中,Ross 等^[22]用 Western 印迹法检测外周血血清中抗 1D 抗体,结果发现 78% 桥本甲状腺炎患者、63% Graves 病不伴有明显眼部症状的患者、60% Graves 眼病患者和 53% 健康者均含有抗 1D 抗体,说明对 1D 抗原的反应性与甲状腺功能亢进与否无明确关系。Zhang 等^[23]推测在某些实验中无明显眼部病变的 Graves 病患者与桥本甲状腺炎患者血清中抗 1D 抗体阳性率高是因为有大部分的 Graves 病患者虽无明显的眼部症状,但经 CT 扫描均能发现眼部早期病变,所以抗 1D 抗体可能是 Graves 病患者发生眼部病变的一个早期指标。

4.2.3 黄素蛋白 Fp 亚基 琥珀酸脱氢酶是一种包含有 Fp 亚基和硫铁亚基的黄素酶,其位于线粒体内膜,含有 664 个氨基酸残基,相对分子质量为 67×10³。其功能是在线粒体基质中氧化琥珀酸为延胡索酸,并将反应中生成的电子传递给呼吸链中的辅酶 Q。Kubota 等^[24]排除了 63×10³ 蛋白的干扰后,对最早意义上的“64×10³ 抗原”进行裂解后测序,结果得到一个 20 个氨基酸残基的序列,发现这个序列与人琥珀酸脱氢酶黄素蛋白亚基在相同位点的氨基酸序列完全一致。Hosal 等^[25]检测了病程短于 6 个月的 Graves 眼病患者和健康对照组血清中抗 Fp 抗体,结果 63.16% Graves 眼病患者以及 15.63% 正常对照组含有抗 Fp 抗体,他们推测眼外肌受累的严重程度与 Fp 亚基密切相关。

以上介绍了目前认为可能导致 Graves 眼病的各种自身抗原的结构、分布以及 Graves 眼病患者对各种抗原的免疫反应等,随着对这些自身抗原研究的深入,必将为该疾病的发病机制的研究以及治疗起到指导作用。

参考文献:

- [1] Stassi G, Maria R. Autoimmune thyroid disease: new models of cell death in autoimmunity[J]. Nat Rev Immunol, 2002, 2: 195-204.
- [2] SAR van de graaf, C Ris-stalpers, E Pauws, et al. Up to date with human thyroglobulin[J]. Journal of endocrinology, 2001, 170: 307-321.
- [3] Velan B, Grosfeld H, Kronman C, et al. The effect of elimination of intersubunit disulfide bonds on the activity, assembly, and secretion of recombinant human acetylcholinesterase[J]. The journal of biological chemistry, 1991, 266(35): 23977-23984.
- [4] Tao TW, Cheng PJ, Pham H, et al. Monoclonal antithyroglobulin antibodies derived from immunizations of mice with human eye muscle and thyroid membranes [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1986, 63(3): 577-582.
- [5] Weetman AP, Tse CK, RanDall WR, et al. Acetylcholinesterase antibodies and thyroid autoimmunity [J]. Clin Exp Immunol, 1988, 71: 96-99.

[6] Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2005, 19(1):1-15.

[7] 朱焯, 杨再兴, 梁艳, 等. 甲状腺球蛋白抗体、微粒体抗体及过氧化物酶抗体检测在诊断甲状腺疾病中的价值[J]. 检验医学, 2008, 5(23):518-519.

[8] 赵树君, 田恩江, 孙富军, 等. 甲状腺过氧化物酶抗体 球蛋白抗体 微粒体抗体在甲状腺自身免疫性疾病中的改变[J]. 中国地方病学杂志, 2007, 3(26):316-319.

[9] Yin X, Latif R, Bahn R, et al. Influence of the TSH receptor gene on susceptibility to Graves' s disease and Graves' ophthalmopathy [J]. Thyroid, 2008, 18(11):201-206.

[10] Davies TF, Yin X, Latif R. The genetics of the thyroid stimulating hormone receptor : history and relevance[J]. Thyroid, 2010, 20(7):727-736.

[11] Rapoport B, Williams RW, Chen CR, et al. Immunoglobulin heavy chain variable region genes contribute to the induction of thyroid-stimulating antibodies in recombinant inbred mice[J]. Genes & Immunity, 2010, 11(3):254-263.

[12] G. Carayanniotis, G. C. Huang, L. B. Nicholson, et al. Unaltered thyroid function in mice responding to a highly immunogenic thyrotropin receptor; implications for the establishment of a mouse model for Graves' disease[J]. Clin Expe Immunol, 1995, 99:294-302.

[13] Sandrine Marion, Josephine M. Braun, Armelle Roprars, et al. Induction of autoimmunity by immunization of mice with human thyrotropin receptor [J]. Cellular Immunology, 1994, 158: 329-341.

[14] Takai. O, Desai R. K, Sectharamaiah. G. S, et al. Prokaryotic expression of the thyrotropin receptor and identification of an immunogenic region of the protein using synthetic peptides[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1991, 179(1):319-326.

[15] Kosugi. S, Ban. T, Akamizu. T, et al. Identification of separate determinants on the thyrotropin receptor reactive with Graves' thyroid-stimulating antibodies and with thyroid-stimulating blocking antibodies in idiopathic myxedema; these determinants have no homologous sequence on gonadotropin receptors[J]. Mol Endocrinol, 1992, 6(2):168-180.

[16] Shashi K, Jilao F, Yutaka O, et al. Induction of experimental autoimmune Graves' disease in BALB/C mice[J]. The Journal of Immunology, 1999, 163:5157-5164.

[17] Guiji K, De Bellis A, Li AW, et al. Cloning and characterization of the novel thyroid and eye muscles shared protein G2s; autoantibodies against G2s are closely associated with ophthalmopathy in patients with Graves' hyperthyroidism [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85:1641-1647.

[18] Chang TC, Chang TJ, Huang YS, et al. Identification of autoantigen recognized by autoimmune ophthalmopathy sera with immunoblotting correlated with orbital computed tomography [J]. Clin Immunol Immunopathol, 1992, 65:161-166.

[19] Gunji K, Kubota S, Stolarski C, et al. Role of eye muscle antibody measurement in diagnosis of thyroid-associated ophthalmopathy: a laboratory update[J]. Endocr Pract, 1998, 4(3):127-132.

[20] Gunji K, Kubota S, Stolarski C, et al. A 63 kD skeletal muscle protein associated with eye muscle inflammation in Graves' disease is identified as the calcium binding protein calsequestrin[J]. Autoimmunity, 1999, 83:605-608.

[21] Dong, M Ludgate, G Vassart, et al. Cloning and sequence of a novel 64 kD autoantigen recognized by patients with autoimmune thyroid disease[J]. The Endocrine Society, 1991, 72(6):1375-1381.

[22] Ross PV, Koenig RJ, Arscott P, et al. Tissue specificity and serologic reactivity of an autoantigen associated with autoimmune thyroid disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1993, 77:433-438.

[23] Zhang ZG, Wall JR, Bernard NF. Tissue distribution and quantitation of a gene expressing a 64kDa antigen associated with thyroid-associated ophthalmopathy [J]. Clin Immunol Immunopathol, 1996, 80:236-244.

[24] Kubota S, Gunji K, Ackrell BA J, et al. The 64-kilodalton eye muscle protein is the flavoprotein subunit of mitochondrial succinate dehydrogenase; the corresponding serum antibodies are TAO markers of an immune-mediated damage to the eye muscle in patients with Graves' yperthyroidism [J]. Clin Endocrinol Metab, 1998, 83:443-447.

[25] Hosal BM, Swanson JK, Thompson CR, et al. Significance of serum antibodies reactive with flavoprotein subunit of succinate dehydrogenase in thyroid associated orbitopathy [J]. Br J Ophthalmol, 1999, 83:605-608.

(收稿日期:2011-10-13)

• 综 述 •

“炎症与肿瘤”的研究进展及对肿瘤防治的启示

窦莉伶¹综述, 付春云²审校

(广西医科大第四附属医院, 广西柳州 545005)

关键词:炎症; 肿瘤; 研究

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.10.041

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)10-1234-03

自 19 世纪中叶德国病理学家 Rudolf Virchow 提出肿瘤起源于慢性炎症这一假说后^[1], 炎症与肿瘤的关系受到国内外学者的高度重视。炎症与肿瘤有着千丝万缕的联系, 根据流行病学研究结果发现高达 15% 肿瘤的发生、发展与感染引起的炎症有关^[2-3], 本文就炎症在肿瘤的发生、发展过程中的作用机制及其临床意义作一综述。

1 炎症在肿瘤发生、发展过程的作用机制探讨

1.1 肿瘤微环境的形成 当机体受到感染或在创伤修复时会持久激活和趋化大量白细胞[如巨噬细胞、中性粒细胞、肥大细胞、淋巴细胞、树突状细胞(dendritic cells, DC)]聚集在损伤部位, 通过释放细胞因子/趋化因子[如白细胞介素(IL)-10、6, 肿瘤坏死因子(TNF)-α]、生长因子[如血小板源性生长因子