

cy in patients with suspected sepsis[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141(1):9-15.

- [15] 孙洁, 宋诗铨, 赵华杰. 脓毒症患者血清可溶性髓系细胞表达的触发受体-1 水平及与预后的关系[J]. *中国危重病急救医学*, 2011, 23(5):305-308.
- [16] Koch A, Voigt S, Kruschinski C, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients[J]. *Crit Care*, 2011, 15(1):63.
- [17] Donadello K, Covajes C, Scolletta S, et al. Clinical value of suPAR, a new biomarker[J]. *Intensive Care Med*, 2011, 10(1):199.

[18] Giamarellos-Bourboulis EJ, Norrby-Teglund A, Mylona V, et al. Risk assessment in sepsis: a new prognostication rule by APACHE II score and serum soluble urokinase plasminogen activator receptor[J]. *Crit Care*, 2012, 16(4):149.

[19] Backes Y, van der Sluijs KF, Mackie DP, et al. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review[J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(9):1418-1428.

(收稿日期:2014-01-08)

• 综 述 •

系统性红斑狼疮相关的生物标志物

常文静 综述, 蔡 辉[△] 审校

(南京军区南京总医院中西医结合科, 江苏南京 210002)

关键词: 系统性红斑狼疮; 表观遗传学; 细胞因子和趋化因子; T 细胞; 生物标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.20.034

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)20-2796-04

系统性红斑狼疮(SLE)是一种血清学和临床表现多样化的自身免疫性疾病。免疫失调导致 SLE 患者大量的自身抗体和免疫复合物产生,过量的补体活化以及隐匿的组织炎症,从而导致一组多器官受累的临床综合征。生物标志物可用来反映 SLE 的发病机制,并用于 SLE 的诊断、监测、分层和预测个人对治疗的反应。长期以来,抗 dsDNA 抗体、补体活性和免疫复合物等免疫学指标是 SLE 疾病活动性的经典标志。随着技术的进步和研究的深入,大量新的 SLE 相关的生物标志物出现。本文从表观遗传学、细胞因子和趋化因子、T 细胞等方面对 SLE 相关的生物标志物作一综述。

1 表观遗传学相关标志物

1.1 DNA 甲基化 DNA 的低甲基化将导致基因的表达异常。在药物诱发的 SLE 患者和特发的 SLE 患者中均发现, CD4⁺ T 细胞 DNA 甲基化水平显著低于健康者。目前已发现一些参与 SLE 发病机制的甲基化敏感基因,如 CD70、CD40L、CD11α、穿孔素、杀手免疫球蛋白白受体、IL-10、IL-13 等。最近全基因组 DNA 甲基化研究显示,与健康同卵双胞胎相比,同卵双胞胎患者的白细胞 49 个自身免疫相关基因的甲基化具有显著性差异^[1]。Jeffries 等^[2]进行了一项病例对照研究,利用高通量的甲基化阵列对 14 495 个基因启动子区域的 27 578 CpG 位点进行了扫描,发现 SLE 患者 CD4⁺ T 细胞有 236 个低甲基化位点(相当于 232 个基因)和 105 个甲基化位点(相当于 104 个基因)。一项最新的全基因组研究表明,SLE 患者 IL-10 和 IL-R2 基因甲基化水平较健康者显著降低,并且 IL-10 和 IL-R2 基因甲基化水平下降程度和疾病活动度增加密切相关^[3]。这些研究表明,全基因组 DNA 甲基化的研究可能有助于发现与 SLE 致病过程和疾病活动性相关的标志物。

1.2 组蛋白修饰 组蛋白在表观遗传水平调节基因表达。如 H3K9 的乙酰化和甲基化分别增强或抑制基因转录。Hu 等^[4]报道 SLE 患者 CD4⁺ T 细胞 H3、H4 整体呈低乙酰化水平,且 H3 乙酰化水平与疾病活动度呈负相关,而抑制去乙酰化酶 SIRT1 能逆转狼疮鼠体内组蛋白的低乙酰化状态,从而减少自身抗体的产生和肾脏病理的损害。而另一项研究发现 SLE 患

者单核细胞 H4 乙酰化水平升高^[5]。这些研究提示 SLE 患者的免疫细胞组蛋白发生变化,且这些变化可能作为阐释 SLE 发病机制的标志物。

1.3 MicroRNAs 大量的证据表明,miRNAs 表达和功能异常已成为 SLE 的部分发病机制。Dai 等^[6]于 2007 年首次报道 SLE 患者外周血单核细胞(PBMCs)有 6 个 miRNAs 表达发生改变,但特发性血小板减少性紫癜患者无发生改变。此后,在血细胞(PBMCs、T 细胞等)、体液(血清、血浆、尿液等)以及 SLE 患者的组织中均能检测和分析 miRNA 的表达。

miR-146α 是一个 miRNA 的靶向信号蛋白,对先天免疫反应起负调控作用。Tang 等^[7]报道 SLE 患者 CD4⁺ T 细胞 miR-146α 呈低表达状态,且 miR-146α 水平的下降能诱导 1 型干扰素(IFN)通路的激活,与 SLE 的疾病活动度呈负相关。而 miR-125α 在 SLE 患者 CD4⁺ T 细胞中也呈低表达状态,且 miR-125α 水平的下降能导致炎症趋化因子 RANTES 表达的增加^[8]。Pan 等^[9]报道,SLE 患者和 MRL-lpr 小鼠 CD4⁺ T 细胞 miR-21 和 miR-148α 表达上调,他们还发现 miR-148α 和 miR-21 分别能直接和间接地靶向调节 DNA 甲基转移酶 1(DNMT1),提示其在调节 SLE 患者 CD4⁺ T 细胞 DNA 甲基化中的作用。事实上,CD4⁺ T 细胞 miR-148α 和 miR-21 的过度表达能导致 DNA 的低甲基化、CD70 和 LFA-1 的高表达。随后 miRNA 和 DNA 甲基化错综复杂调节的可能性得到证实。另有研究发现,SLE 患者 CD4⁺ T 细胞 miR-126 和 miR-29b 高表达,miR-126 和 miR-29b 能靶向调节 DNMT1 mRNA,减少 DNMT1 蛋白表达,而 CD4⁺ T 细胞表达的 miR-126 和 miR-29b 能导致 CD11α、CD70 的低甲基化和其基因的高表达^[10-11]。

近年来,对 miRNA 的表达进行了系统的芯片研究。Te 等^[12]对 SLE 合并肾炎和无合并肾炎的患者 PBMCs 和 EB 病毒转移的 B 细胞株 miRNA 表达谱进行了分析,发现非洲裔和欧洲裔 SLE 合并肾炎的患者 850 个 miRNAs 中分别有 29 个和 50 个具有差异,其中 18 个 miRNAs 在两个种族群体中具有差异。另一项研究比较 SLE 患者和健康者 PBMCs miRNA 的

基因表达谱,365 个 miRNAs 中有 27 个具有差异,进一步研究发现,miR-21、miR-25、miR-106b、miR-148b 的表达水平与 SLE 疾病活动度呈正相关,而 miR-196a 和 miR-379 的表达水平与 SLE 疾病活动度呈负相关^[13]。提示 miRNA 可作为 SLE 疾病活动的标记物。

除了检测血细胞 miRNAs 外,对 SLE 患者血清和尿液游离细胞 miRNAs 也进行了检测。Wang 等^[14]发现,与健康者相比,SLE 患者血清游离细胞 miR-146a 和 miR-155 水平下降,而尿液 miR-146a 水平升高,且血清 miR-146a 水平与 SLE 疾病活动度和蛋白尿程度呈负相关,而血清 miR-146a 和 miR-155 水平与肾小球滤过率呈正相关。随后对 SLE 患者、类风湿关节炎患者和健康者进行了血清 miRNAs 分析,发现 SLE 患者血清 miR-126 水平显著升高,血清 miR-125a-3p、miR-155 和 miR-146a 水平显著下降,而血清 miR-16、miR223、miR451 和 miR-21 在 SLE 患者和类风湿关节炎患者中均显著上调^[15]。研究提示血清 miRNAs 表达的失调可能调节细胞内信号传导。因此,体液游离细胞 miRNAs 可能作为 SLE 的标记物。

2 细胞因子和趋化因子相关标记物

2.1 1 型 IFNs 和 IFN 诱导的基因及趋化因子

大量研究表明,多种细胞因子和趋化因子与 SLE 疾病活动度和临床表现相关,尤其是 1 型 IFN 系统(如 IFN α 和 IFN α 诱导的基因和蛋白)。2003 年 Baechler 等^[16]利用基因芯片技术,发现 SLE 患者 PBMCs 有 23 个 IFN α 诱导的基因显著高表达,且这些基因的高表达与疾病严重程度相关,如合并脑炎、肾炎和血液系统损害等。随后发现,成人和儿童 SLE 患者 IFN 诱导的基因表达和趋化因子的增加与疾病活动度增加、器官损害、低补体血症和抗 dsDNA 抗体和抗 RNA 结合蛋白(Ro、U1RNP 和 Sm)显著相关。IP-10 和唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素 1(SIGLEC-1)是调节 1 型 IFN 最突出的基因和蛋白。SLE 患者血清 IP-10 和 SIGLEC-1 分别增加 50% 和 86%,且血清 IP-10 和 SIGLEC-1 水平与疾病活动度、抗 dsDNA 抗体水平呈正相关,与血清补体水平呈负相关。IFN α 水平在神经精神性 SLE 患者脑脊液中显著升高,且神经精神性 SLE 患者的脑脊液在体外能显著诱导 IFN α 的产生,因此,IFN α 可能在神经精神性 SLE 的病理中起重要作用。纵向研究显示,Bauer 等^[16]随访 267 例 SLE 患者 1 年,检测其 IFN 调节趋化因子水平,发现血清 CXCL10(IP-10)、CCL2(MCP-1)和 CCL19(MIP-3B)水平与狼疮活动度呈正相关,比现有的实验指标更能反映狼疮的活动度。为进一步确定 IFN 表达与临床表现的相关性,加拿大研究组检测 94 例 SLE 患者在 3~12 个月内 IFN α 诱导基因表达、血清变化和临床疾病活动指数(SLEDAI)。当横向分析单一时间点 IFN α 诱导基因的表达时,其水平显著升高,并与 SLEDAI 积分升高、肾脏疾病活动增加、C3 水平下降、抗 dsDNA 抗体和抗 RNA 结合蛋白阳性显著相关。但随着时间的推移,IFN α 诱导基因的表达与疾病活动度、C3 水平和自身抗体水平无显著相关^[17]。Petri 等^[18]对 SLE 患者外周血细胞 IFN α 调节基因的表达进行了横向和纵向分析,横向分析 66 例 SLE 患者显示,IFN 反应积分(计算 3 个 IFN α 调节基因的表达水平)显著升高,并与疾病活动度相关,但 15 例患者 IFN 反应积分在研究前和复发时无差异性。纵向随访 11 例患者,发现随着时间的推移,IFN 反应积分变化不大,即使是在疾病活动度动态变化时。这些结果表明,尽管 IFN 反应积分与整体 SLE 疾病活动性相关,但与个人疾病活动性无关。

2.2 IL-17

IL-17 家族包括 IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D 和 IL-17F 成员,其中 IL-17A 是最具代表性。SLE 患者血清

IL-17A 水平和分泌 IL-17 的细胞数目显著增加。IL-17A 主要由 CD4⁺ T 辅助 17(Th17)细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞和 CD4-CD8-(DN)T 细胞分泌。SLE 患者 Th17 细胞,尤其是 DN T 细胞浸润组织,能刺激基质细胞和其他免疫细胞分泌 IL-6、粒细胞集落刺激因子、粒细胞-单核细胞集落刺激因子等细胞因子,引起组织的炎症和损伤。尽管 IL-17 在 SLE 患者中显著升高,但其与 SLE 疾病活动度之间的关系仍不清楚。IL-17 能否作为 SLE 的标记物仍有待于进一步研究。

2.3 B 细胞活化因子

B 细胞活化因子(BAFF),又称 B 淋巴细胞刺激因子(BLys)。大约 30% 的 SLE 患者血清 BAFF/BLys 水平显著升高,且 BAFF/BLys 水平与总体 IgG 和自身抗体(尤其是抗 dsDNA 抗体)水平及疾病活动度增加显著相关。SLE 患者活化的 T 细胞分泌的 IFN γ 增加可能有利于诱导单核细胞和巨噬细胞产生 BAFF/BLys。为确定 BAFF/BLys 在 SLE 中长期的免疫调节作用,Stohl 等^[19]观察 68 例 SLE 患者 147~420 d(中位数 369 d)的 SLEDAI 和血清 BAFF/BLys 水平,发现 SLE 患者血清 BAFF/BLys 水平发生相当大的变化,50% 的患者血清 BAFF/BLys 水平在随访期间持续性或间歇性升高,但血清 BAFF/BLys 水平与个人疾病活动度和/或特定器官受累无相关。Becker-Merok 等^[20]观察 60 例类风湿关节炎患者和 42 例 SLE 患者,并对 19 例 SLE 患者进行约 16 个月的前瞻性研究,发现 SLE 患者血清 BAFF/BLys 水平比类风湿关节炎患者显著升高,且 SLE 患者血清 BAFF/BLys 水平在横向比较上与 SLEDAI 积分显著相关,但随着时间的推移与疾病活动度无关。由于 BAFF/BLys 不具有直接或立即的促炎活性,血清 BAFF/BLys 水平不能促发急性炎症反应和疾病表现,因此,SLE 患者血清 BAFF/BLys 水平与疾病活动度无关,但是疾病活动度的增加可能迟于血清 BLys 水平的增加。Petri 等^[21]对 254 例 SLE 患者进行每 3~6 个月的超过 2 年的前瞻性多中心研究,发现血浆 BAFF/BLys 水平与抗 dsDNA 抗体和 SLEDAI 积分相关。多因素分析显示,此次随访的 SLEDAI 积分越高,之前随访的血浆 BAFF/BLys 水平越高;同样,之前随访的血浆 BAFF/BLys 水平越高,之后随访的 SLEDAI 积分越高。

2.4 其他细胞因子

IL-6、IL-10、IL-12、IL-15 和 IL-21 等其他细胞因子也参与 SLE 的发病机制以及作为 SLE 疾病活动度的潜在标记物。Chun 等^[22]研究发现,与健康者相比,SLE 患者血清 IL-1、IL-10、IL-12 和 IFN γ 水平升高,而 IL-2 水平下降。且血清 IL-6 和 IL-10 水平与 SLEDAI 积分和抗 dsDNA 抗体滴度呈正相关,而与血清 C3 和 C4 水平呈负相关。IL-12 可刺激 T 细胞分化为 Th1 细胞而分泌 IFN γ ,因此,IL-12 可能间接地参与 SLE 的发病机制。另一项研究显示,SLE 患者 IL-12RB 基因拷贝数显著增加,IL-12RB 基因拷贝增加提示 IL-12 灵敏度和免疫细胞分泌 IFN γ 的增加^[23]。IL-27 是 IL-12 家族成员之一,能协同 IL-12 产生 IFN γ 。SLE 患者血清 IL-27 水平显著降低。IL-15 和 IL-21 属于 IL-2 家族成员,IL-15 参与 T 细胞的扩增和内环境的稳定,促进 B 细胞免疫球蛋白类型的转换。SLE 患者血清 IL-15 水平显著升高。而 IL-21 参与 B 细胞的活化以及诱导 B 细胞的死亡。SLE 患者 B 细胞 IL-21R 表达下降的程度与自身抗体增加的程度和肾炎的严重程度相关。

3 T 细胞相关标记物

3.1 独特的 T 细胞亚群

T 细胞黏附和迁移至炎症组织可导致 SLE 患者器官的损伤。SLE 患者 T 细胞表面 CD44 和它的异构体 CD44v3、CD44v6 表达上调,且 CD44v3、CD44v6 的水

平与 SLEDAI 积分、抗 dsDNA 抗体阳性和狼疮性肾炎的出现相关。研究提示 T 细胞表面 CD44v3、CD44v6 表达的水平可作为 SLE 疾病的标志物^[24]。最近报道,来源于自然杀伤细胞表面的杀伤细胞免疫球蛋白样受体在 SLE 患者 T 细胞表面表达异常,且与 SLEDAI 积分呈正相关。研究提示表达于 T 细胞表面的杀伤细胞免疫球蛋白样受体可作为 SLE 疾病活动的标记物。另一研究报道,青少年发病的 SLE 患者 CD4⁺ T 细胞亚群表达 NKG2D 受体具有抑制或监视活性,NKG2D⁺ CD4⁺ T 细胞与疾病活动度呈负相关^[25]。DNT 细胞在健康人 T 细胞中小于 5%,但在 SLE 患者中显著升高。DNT 细胞可分泌 IL-17 和 IL-1 β 等细胞因子以及诱导狼疮性肾炎患者自身活化的 B 细胞产生抗 dsDNA 抗体。因此,DNT 细胞在外周血中的百分比可作为狼疮性肾炎的标志物。

3.2 其他潜在的 T 细胞标志物 研究已证实 SLE 患者的 T 细胞受体信号级联和 T 细胞下游有不同程度的异常。这种缺陷可能与狼疮 T 细胞浆膜的脂筏结构和动力学的变化有关。研究表明,与对照组小鼠或健康人的 T 细胞相比,狼疮易感小鼠或 SLE 患者的 T 细胞糖脂 GM1 水平增加,脂筏聚集的数目增加,这些与异常的成分如 FcR γ 活化的 Syk 激酶、CD45 相关。Deng 等^[26]用霍乱毒素 B 注射狼疮易感小鼠,能诱发 T 细胞脂筏聚集,加速小鼠狼疮的进展。而他汀类药物(HMG-CoA 还原酶抑制剂)能降低胆固醇的合成,从而可以恢复脂筏成分的改变,已被证实可以恢复 SLE 患者 T 细胞的信号缺陷^[27]。这些研究显示脂筏的改变在 SLE 的 T 细胞信号调节失调中起着重要作用,T 细胞相关脂筏水平的改变可能成为 SLE 疾病活动的标志物。

4 小 结

综上所述,大量的研究筛选出了许多生物标志物有望成为对 SLE 疾病活动性、病情严重程度和预后的监测指标。这对以后研究 SLE 的发病机制、病情的监测和临床的治疗有很大的启示。但由于 SLE 的病程复杂,各种生物标志物在其中的作用机制尚不清楚,大多仍处于评估阶段,确切的临床价值仍有待于大规模、多中心、随机对照临床研究验证。

参考文献

- Javierre BM, Fernandez AF, Richter J, et al. Changes in the pattern of DNA methylation associate with twin discordance in systemic lupus erythematosus[J]. *Genome Res*, 2010, 20(2): 170-179.
- Jeffries MA, Dozmorov M, Tang Y, et al. Genome-wide DNA methylation patterns in CD4⁺ T cells from patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Epigenetics*, 2011, 6(5): 593-601.
- Lin SY, Hsieh SC, Lin YC, et al. A whole genome methylation analysis of systemic lupus erythematosus: hypomethylation of the IL10 and IL1R2 promoters is associated with disease activity[J]. *Genes Immun*, 2012, 13(3): 214-220.
- Hu N, Qiu X, Luo Y, et al. Abnormal histone modification patterns in lupus CD4⁺ T cells[J]. *J Rheumatol*, 2008, 35(5): 804-810.
- Zhang Z, Song L, Maurer K, et al. Global H4 acetylation analysis by ChIP-chip in systemic lupus erythematosus monocytes[J]. *Genes Immun*, 2010, 11(2): 124-133.
- Dai Y, Huang YS, Tang M, et al. Microarray analysis of microRNA expression in peripheral blood cells of systemic lupus erythematosus patients[J]. *Lupus*, 2007, 16(12): 939-946.
- Tang Y, Luo X, Cui H, et al. MicroRNA-146A contributes to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signaling proteins[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(4): 1065-1075.
- Zhao X, Tang Y, Qu B, et al. MicroRNA-125a contributes to elevated inflammatory chemokine RANTES levels via targeting KLF13 in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(11): 3425-3435.
- Pan W, Zhu S, Yuan M, et al. MicroRNA-21 and microRNA-148a contribute to DNA hypomethylation in lupus CD4⁺ T cells by directly and indirectly targeting DNA methyltransferase 1[J]. *J Immunol*, 2010, 184(12): 6773-6781.
- Zhao S, Wang Y, Liang Y, et al. MicroRNA-126 regulates DNA methylation in CD4⁺ T cells and contributes to systemic lupus erythematosus by targeting DNA methyltransferase 1[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(5): 1376-1386.
- Qin H, Zhu X, Liang J, et al. MicroRNA-29b contributes to DNA hypomethylation of CD4⁺ T cells in systemic lupus erythematosus by indirectly targeting DNA methyltransferase 1[J]. *J Dermatol Sci*, 2013, 69(1): 61-67.
- Te JL, Dozmorov IM, Guthridge JM, et al. Identification of unique microRNA signature associated with lupus nephritis[J]. *PLoS One*, 2010, 5(5): 10344.
- Stagakis E, Bertsiaris G, Verginis P, et al. Identification of novel microRNA signatures linked to human lupus disease activity and pathogenesis: miR-21 regulates aberrant T cell responses through regulation of PDCD4 expression[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(8): 1496-1506.
- Wang G, Tam LS, Li EK, et al. Serum and urinary cell-free MiR-146a and MiR-155 in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *J Rheumatol*, 2010, 37(12): 2516-2522.
- Wang H, Peng W, Ouyang X, et al. Circulating microRNAs as candidate biomarkers in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Transl Res*, 2012, 160(3): 198-206.
- Bauer JW, Petri M, Batliwalla FM, et al. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: a validation study[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(10): 3098-3107.
- Landolt-Marticorena C, Bonventi G, Lubovich A, et al. Lack of association between the interferon-alpha signature and longitudinal changes in disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(9): 1440-1446.
- Petri M, Singh S, Tesfayone H, et al. Longitudinal expression of type I interferon responsive genes in systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2009, 18(11): 980-989.
- Stohl W, Metyas S, Tan SM, et al. B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus: longitudinal observations[J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(12): 3475-3486.
- Becker-Merok A, Nikolaisen C, Nossent HC. B-lymphocyte activating factor in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in relation to autoantibody levels, disease measures and time[J]. *Lupus*, 2006, 15(9): 570-576.
- Petri M, Stohl W, Chatham W, et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(8): 2453-2459.
- Chun HY, Chung JW, Kim HA, et al. Cytokine IL-6 and IL-10 as biomarkers in systemic lupus erythematosus[J]. *J Clin Immunol*, 2007, 27(5): 461-466.
- Yu B, Shao Y, Yue X, et al. Copy number variations of Interleukin-12B and T-bet are associated with systemic lupus erythemato-

sus[J]. Rheumatology (Oxford), 2011, 50(7):1201-1205.

- [24] Crispin JC, Keenan BT, Finnell MD, et al. Expression of CD44 variant isoforms CD44v3 and CD44v6 is increased on T cells from patients with systemic lupus erythematosus and is correlated with disease activity[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(5):1431-1437.
- [25] Dai Z, Turtle CJ, Booth GC, et al. Normally occurring NKG2D+ CD4+ T cells are immunosuppressive and inversely correlated with disease activity in juvenile-onset lupus[J]. J Exp Med, 2009, 206(4):793-805.

- [26] Deng GM, Tsokos GC. Cholera toxin B accelerates disease progression in lupus-prone mice by promoting lipid raft aggregation [J]. J Immunol, 2008, 181(6):4019-4026.
- [27] Jury EC, Isenberg DA, Mauri C, et al. Atorvastatin restores Lck expression and lipid raft-associated signaling in T cells from patients with systemic lupus erythematosus[J]. J Immunol, 2006, 177(10):7416-7422.

(收稿日期:2014-02-15)

• 综 述 •

TNF- α 及其拮抗剂在血液病中的应用及最新研究进展

张越铭 综述, 鲍依稀[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院检验科, 重庆 400010)

关键词: 肿瘤坏死因子 α ; 血液病; 白血病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.20.035

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)20-2799-03

肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 是一种具有多种生物学活性的细胞因子, 主要由活化的单核巨噬细胞产生。TNF- α 在体内以两种形式存在, 一种是分泌型的 TNF- α (S-TNF- α), 现已证实 S-TNF- α 参与全身炎症反应; 另一种是跨模型 TNF- α (TM-TNF- α), 是 S-TNF- α 的前体, 其作用广泛, 不仅可以杀伤肿瘤细胞, 还可以作为抗肿瘤药物的靶点^[1], 现正成为研究热点。

随着研究者对于 TNF- α 的进一步研究, 发现 TNF- α 不仅有杀伤肿瘤细胞的作用, 还有促进肿瘤细胞的生长作用, 如白血病细胞可通过自分泌的方式产生 TNF- α , 并且研究表明 TNF- α 参与了白血病细胞的生长、转移等。

TNF- α 拮抗剂有两种类型^[2], 一种是由肿瘤坏死因子受体和 IgG 组成的, 依那西普是代表药物, 另一种是抗 TNF- α 单抗, 英夫利昔单抗是这种类型的代表药物, 现 TNF- α 拮抗剂多用于自身免疫系统疾病, 在血液病的应用中有很大的开发潜能。本文就 TNF- α 及其拮抗剂在血液病中应用及最新研究进展作一综述。

1 白血病

白血病是一种造血干细胞来源的恶性克隆性疾病, 为血液科常见疾病, 在白血病细胞增殖、分化中有多种细胞因子参与, TNF- α 是其中很重要的一个。

1.1 TNF- α 与白血病 白血病细胞通过自分泌的方式产生 TNF- α 并促进其生长, 研究表明 TNF- α 参与恶性造血的调控, 现在 TNF- α 作为白血病的一个预后指标已经越来越受重视, 梁炳照等^[3]报道急性白血病患者外周血 TNF- α 水平越高者, 生存期越短, 说明了 TNF- α 与白血病患者的预后息息相关, Tsimberidou 等^[4]发现在未治疗的急性白血病患者中, 如果 TNF- α 小于 10 pg/mL, 则后续治疗达到完全缓解的概率为 73%, 如果 TNF- α > 10 pg/mL, 则概率降低为 52%, 且 TNF- α 越高者后期生存率越低, 这说明了 TNF- α 对于急性白血病患者预后评价的价值。崔中光等^[5]发现急性白血病患者血清 TNF- α 水平较健康者高, 急性白血病患者达到缓解后血清 TNF- α 水平较缓解前明显降低, 并且发现急性淋巴细胞白血病与急性髓系白血病患者 TNF- α 水平有明显区别, 因此急性白血病患者血清 TNF- α 水平不仅可评价疗效, 对急性白血

病的诊断及分型也有一定的帮助。实际上不仅是对于急性白血病, TNF- α 在慢性白血病中也有同样重要的作用, Singer 等^[6]对慢性白血病患者的 TNF- α 水平进行研究, 经过一段时间后发现 TNF- α 水平在死亡的慢性白血病患者中显著高于带病生存者及健康者, 所以 TNF- α 可以成为慢性白血病一个预后指标。TNF- α 不仅可作为一种预后指标, 其强大的抗肿瘤细胞的作用也有治疗白血病的潜力, 但是由于其本身是一种促炎因子, 副作用非常大, 临床上直接应用几乎不可能, Moon 等^[7]将萝卜硫素(一种植物中提取出来的抗肿瘤抗炎物质)结合 TNF- α , 然后将其作用于白血病细胞, 结果表明其可以有效杀死白血病细胞, 这是利用了 TNF- α 针对肿瘤细胞的细胞毒性的靶向作用, 让研究者看到了利用 TNF- α 的一种新的方法和方向。

1.2 TNF- α 拮抗剂与白血病 Ferrajoli 等^[8]报道称在慢性淋巴细胞白血病中 TNF- α 水平与疾病的严重程度有关系, 而且提出如果使用一种特殊 TNF- α 拮抗剂, 可以抑制白血病细胞的增殖, 而且可以消除其对于正常细胞及其他造血细胞的副作用, 那应该是一种可以使白血病患者获益的治疗方式。但目前的 TNF- α 拮抗剂还不能做到这一点, 因为现在的 TNF- α 拮抗剂大多针对 S-TNF- α 。现在有团队正在研究一种只针对 TM-TNF- α 的拮抗剂, 理论上这样的拮抗剂更适合抗肿瘤, 但还需要进一步的研究证实。

2 多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤是一种克隆性浆细胞增生性恶性疾病, 多发于中老年人, 到现在为止没有很好的治愈手段。

2.1 TNF- α 与多发性骨髓瘤 有研究表明多发性骨髓瘤细胞的生长受 TNF- α 的调控, 其直接刺激骨髓瘤前体细胞分化, 所以 TNF- α 在多发性骨髓瘤的诊断和预后判断方面有很重要的作用。李红等^[9]发现在多发性骨髓瘤患者中, 随着临床分期的增加, 血清中 TNF- α 的水平明显增高, 说明 TNF- α 对多发性骨髓瘤的诊断有帮助。Jourdan 等^[10]报道 TNF- α 可以缩短多发性骨髓瘤细胞增殖的周期, 所以较高的 TNF- α 水平意味着不好的预后, 由此可见 TNF- α 可以作为多发性骨髓瘤的一个重要预后因子。