

诊断系统性红斑狼疮新的疾病标志*

阮光萍¹, 姚翔¹, 普有明², 刘菊芬¹, 王金祥¹综述, 潘兴华^{1△}审校

(1. 解放军成都军区昆明总医院细胞生物治疗中心/干细胞与免疫细胞生物医药技术国家地方联合工程实验室/云南省细胞治疗技术转化医学重点实验室, 云南昆明 650032; 2. 楚雄市人民医院检验科, 云南楚雄 675000)

关键词: 系统性红斑狼疮; 肾受累; 疾病标志

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.07.027

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)07-0938-04

系统性红斑狼疮(SLE)是一种慢性多因素炎症紊乱,由免疫系统变化引起,和基因、环境和激素相互作用引发的一种疾病。超过 80% 的患者有皮肤和黏膜受累,内部器官受累是病死率增加的一个主要原因。SLE 的临床表现是它复杂的免疫病理的结果,包括产生自身抗体和免疫复合性血管炎,上皮细胞损伤导致的血管破坏和严重的内部器官功能紊乱。

SLE 肾活检受累率几乎 100%,而临床表现肾损伤占 45% 到 85%^[1]。同时,狼疮性肾炎(LN)是严重影响患者存活的主要原因之一。大约 20% 的 LN 患者在 10 年间发展为尿毒症,而 15 年的存活率仅 75%^[2]。

为了改善 SLE 的诊断精确性,早期检测 SLE,本文综述了 8 种 SLE 疾病标志,能用来早期精确检测和诊断 SLE 及 SLE 肾病。

1 血清血管内皮生长因子(VEGF)

血管发生和微血管内皮损伤在 SLE 的发病机制中起重要作用。血管内皮生长因子(VEGF)是一种血管发生的关键调节剂,血清 VEGF 在有皮肤表现的 SLE 患者发生有意义地升高。因此早期检测血管受累诊断 SLE 很重要。

内皮细胞能表达许多分子和生长因子,比如 VEGF,它在免疫学反应性上起重要作用^[3]。VEGF 在正常和病理条件下被当作关键调节剂在血管损伤发生时,在 SLE 患者中观察到升高的血清 VEGF,特别是内部器官受累的患者。VEGF 在免疫反应性方面起重要作用,特别对有皮肤症状的患者。以 VEGF 和它的受体为目标药物试验保证研究 SLE 治疗的可能疗效。

VEGF 临界值预计在 SLE 患者超过 293 pg/mL,中度和重度 SLE 患者的 VEGF 活性超过 422 pg/mL 和超过 3 800 pg/mL^[4]。血清 VEGF 水平增加有增加的疾病活性($P < 0.05$)。这些变化可以解释为慢性炎症在 SLE 的发病机制上起主要作用。

2 甲襞毛细血管显微镜检查变化

甲襞毛细血管显微镜检查(NFC)在少数 SLE 的研究中发现 NFC 的异常反映了在 SLE 微血管受累的程度。NFC 是最好患者分析微血管异常在自身免疫类风湿疾病包括 SLE,是一种非侵入的容易重复的技术,甲襞毛细血管显微镜检查异常似乎相关于疾病活性和在 SLE 患者血清呈逸特异自身抗体^[5]。

增加的证据表明,在 SLE 系统器官受累的发病机制上血管发生和微血管内皮损伤的关键作用^[6]。在 SLE 患者甲襞毛细血管异常高流行。NFC 是有用的工具在疾病中反映微血管受累的程度,在患者 NFC 评分和 SLE 活性有意义地相关($P <$

0.05)。其他变化像减少的毛细血管数量,狭窄的毛细胞血管,乳头下丛和出血的频数在两组患者是相当有对比性的,进一步研究大量患者是需要的,在两组患者评定 NFC 的不同^[4]。

3 凋亡细胞诱导的细胞因子失调

来自不肥胖的糖尿病(NOD)鼠的巨噬细胞,这种鼠自发发生 I 型糖尿病,来自多个不同株有系统性红斑狼疮(SLE)倾向的鼠的巨噬细胞,在引起细胞因子产生中有缺陷。巨噬细胞来自疾病前 NOD 鼠也对凋亡细胞反应异常。考虑到凋亡细胞在耐受和自身免疫中的增加作用,由凋亡细胞引起的巨噬细胞缺陷有广泛的潜在在耐受和免疫间打乱平衡。

许多主要的自身免疫疾病,包括 I 型糖尿病(DM)和系统性红斑狼疮(SLE),有多基因起源^[7]。多达 20 个基因贡献于在鼠发展 I 型 DM^[8],而多达 30 个基因贡献于发展 SLE^[9]。自身免疫基因起源是深入复杂的,SLE 特别代表综合症,有多种不同的基本基因异常和环境因素导致最终表型的异常。

实际上,在 SLE 大部分主导的自身抗原已知定位在凋亡细胞表面^[10],这些自身抗原包括核小体 DNA 组蛋白复合物,小核糖核蛋白(包括 Smith 和 U1-A 抗原),细胞质核糖核蛋白(SS-A/Ro,SS-A/La)和抗磷脂自身抗体的目标抗原。应该注意许多自身抗原在凋亡细胞表面不是已知的自身免疫反应的目标。

巨噬细胞来自不肥胖的糖尿病(NOD)鼠,自发发展自身免疫 DM,在引起细胞因子产生中有特别的缺陷^[11],来自多个不同株的有 SLE 倾向的鼠的巨噬细胞也有特别的缺陷^[12]。我们推测另外的基因因素决定自身免疫的目标,是否系统的疾病,如 SLE,或器官特异的疾病,如 DM。这样,这是可能的,这个缺陷和其他基因的相互作用,对 NOD 鼠是特异的,导致发展 I 型 DM,而这个缺陷和不同基因的相互作用,对有 SLE 倾向的鼠是特异的,导致发展为系统性自身免疫^[13]。

4 炎症相关的贫血和铁蛋白

在最近筛选检测 SLE 的生物标志,发现表达铁贮存蛋白,铁蛋白增加了。考虑到这个蛋白调节贮存、转移和释放铁在炎症中起重要作用,研究的目的是决定血清和尿的铁蛋白水平和铁转移蛋白、转铁蛋白,对 SLE 患者,这些指标的水平与疾病活性、炎症细胞因子水平和贫血标志报道^[14]。

蛋白芯片结果表明对比质控铁蛋白水平在 SLE 患者的血清和尿中升高,进一步被 ELISA 验证。升高的铁蛋白水平与测量疾病活性、贫血和炎症细胞因子效价相关。

尿铁蛋白和转铁蛋白在 SLE 患者有意义升高,与疾病活性相关。水平升高的铁蛋白很好地被证明为成人发作性斯蒂

* 基金项目:国家支撑计划资助项目(2014BAI01B01);云南省科技计划项目资助课题(2013CA005)。作者简介:阮光萍,女,副主任医师,主要从事干细胞基础与临床研究。△ 通讯作者,E-mail:ynkmry@163.com。

尔病(AOSD)^[15],多发性硬化(MS)^[16]和在滑液^[17]和滑液细胞^[18]的类风湿性关节炎(RA)的患者。在 RA 患者,血清铁蛋白水平升高和疾病活性评分(DAS 28)之间的相关以前也被报道^[19]。在狼疮性肾炎(LN)患者升高水平的尿铁蛋白也被报道^[20]。脱辅铁蛋白组成 24 个多肽链,2 个亚单位,一个重亚单位(H)和一个轻亚单位(L),H 亚单位参与铁运输,L 亚单位负责长期在肝和脾贮存铁^[21]。除了铁贮存,铁蛋白在人类的另一个重要功能是在巨噬细胞的作用,在旧的红血细胞(RBCs)中再循环铁和转移铁到脱辅铁蛋白。

最近的研究表明增加的血清铁蛋白水平与增加危险的动脉粥样硬化患者冠状动脉疾病(CAD)和心肌梗死相关^[22],在跟踪 CAD 血清铁蛋白也有作用,一个主要原因是 SLE 的发病率和死亡率。

最重要的,在 SLE 患者铁蛋白和转铁蛋白水平的变化相关于炎症状态和贫血,使它们成为疾病活性的潜在标志。

5 尿管抑素

鉴定 SLE 的生物标志是关键的需要,SLE 高流行肾衰。尿管抑素是纤维蛋白溶酶原的一个生物活性片断,已知在血管发生和炎症有调节功能。尿管抑素有意义地升高后来被验证在一群独立的 SLE 患者($n=100$)用 ELISA。在 SLE 患者中,尿管抑素有意义地增加在活性 SLE 患者对比非活性的 SLE 患者。和 SLEDAI 疾病活性指数相关很好,和 SLICC 肾活性评分也相关很好($r=0.66, P<0.0001$)。ROC 曲线分析进一步证明尿管抑素有能力区别患者有活性 SLE 和那些无活性的疾病。有 IV 级狼疮性肾炎的患者显示了高水平的尿管抑素。免疫组化染色定位尿管抑素表达在这些患者的肾小管细胞。最后,当配对的尿肾样本同时从 LN 患者获得接着检查,尿管抑素水平与肾病理慢性指数强烈相关,但与活性指数不相关。IV 级狼疮性肾炎和肾病理慢性变化预示较差的存活率,尿管抑素的出现作为 SLE 的肾疾病的一个新的非侵入标志^[23]。

SLE 是一种慢性自身免疫性疾病能引起灾难性的临床表现比如肾衰。大约 60% 的 SLE 患者有狼疮性肾炎,在他们当中,大约 10%~15% 的患者最终进展到终末期肾疾病(ESRD)^[24],已知早期诊断狼疮性肾炎能提供较好的机会控制疾病进展。

尿管抑素可以潜在当作一种非侵入的肾病理慢性标志,另外,尿管抑素作为一种敏感的标志能区别患者有活动性疾病和不活动的 SLE 或健康质控,有前景的 AUC 值对比以前的生物标志。以前的蛋白组学研究尿标志在鼠免疫性肾炎包括一个更广泛的疑问在尿蛋白组学^[25]。研究认为,许多潜在重要的尿标志被二维(2D)胶电泳质谱法鉴定。因为血管再生相关因子,包括 VEGF-A、VEGFR1、VEGFR2、血管生成素-1、血管生成素-2 都与慢性肾疾病(CKD)的进展相联系。尿管抑素是纤维蛋白溶酶原的蛋白水解片断,发现对癌生长有保护性,通过阻断血管发生,通过抑制内皮细胞迁移和增殖。

有趣的是在慢性肾疾病(CKD)进展中其他血管发生相关因子也是复杂的,包括 VEGF-A、VEGFR1、VEGFR2、血管生成素-1 和血管生成素-2 与这些发现一致,Mu 等^[26]努力治疗糖尿病大鼠用重组的腺相关病毒表达尿管抑素,他们的结果表明尿管抑素过表达对糖尿病肾病有治疗效果,从这些发现得知,尿管抑素在狼疮性肾炎也有保护作用,但这还需要正式的评价。

6 血浆、尿、肾表达脂连素

脂连素是脂肪细胞来源细胞因子,有抗炎性质,一个初

步的蛋白组学评价尿作为 SLE 肾炎的生物标志证明 SLE 尿中有高水平的脂连素,在患者有肾 SLE 对比健康质控和没有肾 SLE 的患者血浆脂连素的水平增加。

尿脂连素是肾 SLE 复发的生物标志,随肾复发尿脂连素水平有意义地增加,但不是非肾 SLE 复发。脂连素出现作为重要的免疫调节脂肪细胞来源细胞因子(adipokine)^[27]。

脂连素能连接到胶原,结构相似于补体组分 C1q。它在血浆中以高浓度循环,出现参与代谢紊乱比如肥胖和糖尿病,增强胰岛素敏感性^[28]。另外,脂连素有抗炎和血管保护性质。例如,通过减弱表面表达粘附分子血管细胞粘附分子-1(VCAM-1)、细胞粘附分子-1(ICAM-1)和 E-选择素,脂连素封闭肿瘤坏死因子 α (TNF α) 诱导的粘附单核细胞到上皮细胞^[29]。

在肾病和蛋白尿糖尿病患者观察到一个阳性相关在蛋白尿和循环的脂连素^[30],在血浆脂连素和 SLE 肾复发蛋白尿之间没有相关。

脂连素是一个 30 KD 蛋白,专门由脂肪组织产生^[31],尽管培养其他细胞类型比如肝细胞能诱导产生它^[32],少量研究检查了有肾疾病患者的脂连素。

尽管皮质类固醇表明封闭了脂连素分泌通过培养脂肪细胞^[33],体内没有被观察到,我们发现没有联系在免疫抑制数量和脂连素表达水平之间,这个发现表明脂连素表达不改变对总的系统 SLE 活性或它的治疗反应,但可能特定对 SLE 的肾损伤反应。以前的研究表明高的血浆脂连素在终末期肾病患者^[34],这些数据解释为证据在正常情况下肾清除或分解代谢脂连素,其他观察也没有发现在循环的脂连素水平仅在中轻度肾损害的患者对 GFR 强的独立效果,替代的,蛋白尿或它的代谢结果被证明增加脂连素表达。

7 抵抗素

研究结果表明高水平的血清抵抗素与炎症、更高的全球疾病活性指数和肌肉损伤的患者,有肌炎特异抗-Jo-1 抗体和有皮肌炎的患者有相关性。而且,在肌肉组织上调抵抗素和抵抗素在单核细胞诱导合成促炎症细胞因子,表明抵抗素在炎症肌病的发病机制中的潜在作用^[35]。一种自身免疫起源的炎症肌病被支持,通过它与其他自身免疫疾病的相关性,呈递自身抗体,参与组织相容性基因,证明 T 细胞介导肌肉毒性或补体介导微血管病和它们对免疫治疗的反应^[36]。

抵抗素,也被当作脂肪细胞分泌因子(ADSF)或在炎症区 3(FIZZ3)发现的是脂肪细胞因子家族的一个成员。最初,抵抗素发现在脂肪细胞诱导小鼠胰岛素抵抗,它相关于几个代谢紊乱性疾病,也相关于癌症、炎症和免疫介导疾病^[37],抵抗素通过炎症介导在外周血单核细胞(PBMC)表达上调,诱导表达促炎症细胞因子比如介素 6(IL-6)和 IL-8,单核趋化蛋白(MCP)-1 和肿瘤坏死因子(TNF)- α ,生成血管的因子和细胞外矩阵金属蛋白酶类,表明一个广泛的贡献对许多病理条件^[38]。

尽管抵抗素最初相关于代谢紊乱,增加水平的抵抗素和它阳性相关于炎症标志和疾病活性以前被证明在类风湿性关节炎(RA)患者^[39]。而且,抵抗素水平有意义地相关于总体疾病活性和肌酶在 DM 患者。这些结果与上面提到的发现一致,进一步支持在抵抗素和自身类风湿疾病之间的联系^[40]。

8 选择的生成血管的细胞因子

SLE 是一种结缔组织自身免疫疾病,而血管病变和脉管炎是典型症状之一^[41]。毫无疑问内皮损伤和活化在 SLE 血管现象的发病机制中被引起。

血管发生,作为新的血管形成主要依赖于内皮细胞^[42]。这些血管条件包括炎症、血管阻塞或血管壁增厚都作为潜在的刺激血管生成因子产生^[43]。现相信不同的生成血管细胞因子比如血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维生长因子(bFGF)、肝生长因子(HGF)、转化生长因子 β (TGF- β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和其他是有血管生成活性的潜在的有丝分裂原。现支持产生替代转录可溶受体可以创造生物学机制,选择性抑制细胞反应对特异有丝分裂的和分化的因子^[44]。

有初步低产生 sVEGF-R1 的人,显示更大的反应对疾病中的 VEGF,因为 sVEGFR1 是一个潜在的抗生成血管的分子,它连结 VEGF,这样抑制它的血管生成活性^[45]。一些数据表明升高的血清 TNF- α 水平可以是 SLE 疾病活性的标志^[46]。

最近,SLE 和降低血清水平的 TGF- β /TGF- β 1,和降低产生这个因子,被来自 SLE 患者的淋巴细胞的相关性被观察到^[47]。

新诊断的、未治疗的 SLE 患者对比健康者有低水平的 sVEGF-R1 特征,轻度低水平的 TGF- β 1 和更高水平的 sVEGF-R2 和轻度更高水平的 HGF 在血清。长期治疗伴随着降低的 sVEGF-R2 浓度、轻度降低水平的 HGF 和轻度增加水平 sVEGF-R1,当对比新诊断的未治疗患者。这些变化可能联系标准治疗的时间,应用到轻到中度活性的 SLE。强阳性病理机制表明在未治疗患者 sVEGF-R1 和 bFGF 之间非常相关,例如中弱的联系在 sVEGF-R1 和 VEGF/TNF- α 或 sVEGF-R2 和 HGH,长期治疗的患者仍然不清楚,需要在大量患者上进行深入的临床研究^[48]。

9 结 论

SLE 是一种由多种因素异常引起的自身免疫性疾病常常多器官受累,病程较长。本文综述了最近发现的 8 种相关 SLE 的疾病标志,包括血清血管内皮生长因子、甲襞毛细血管镜检查变化、凋亡细胞诱导的细胞因子失调、炎症相关的贫血和铁蛋白、尿血管抑素、脂连素和抵抗素,选择的生成血管的细胞因子。这些疾病标志在 SLE 发生变化,有助于 SLE 的诊断和治疗。

参考文献

- Brusselle GG. Pulmonary-renal syndromes[J]. Acta Clin Belg, 2007, 62(1): 88-96.
- Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus[J]. Am J Med, 2006, 119(7): 700-706.
- Hurairah H, Ferro A. The role of the endothelium in the control of vascular function[J]. Int J Clin Pract, 2004, 58(2): 173-183.
- Moneib HA, Salem SA, Aly DG, et al. Assessment of serum vascular endothelial growth factor and nail fold capillaroscopy changes in systemic lupus erythematosus with and without cutaneous manifestations[J]. J Dermatol, 2012, 39(1): 52-57.
- Ricciari V, Spadaro A, Ceccarelli F, et al. Nailfold capillaroscopy changes in systemic lupus erythematosus: correlations with disease activity and autoantibody profile[J]. Lupus, 2005, 14(5): 521-525.
- Clancy R, Marder G, Martin V, et al. Circulating activated endothelial cells in systemic lupus erythematosus; further evidence for diffuse vasculopathy[J]. Arthritis Rheum, 2001, 44(12): 1203-1208.
- Bach JF, Garchon HJ, van Endert P. Genetics of human type 1 diabetes mellitus[J]. Curr Dir Autoimmun, 2001, 4(1): 1-30.
- Wakeland EK, Wandstrat AE, Liu K, Morel L. Genetic dissection of systemic lupus erythematosus[J]. Curr Opin Immunol, 1999, 11(7): 701-707.
- Jordan MA, Silveira PA, Shepherd DP, et al. Linkage analysis of systemic lupus erythematosus induced in diabetes-prone nonobese diabetic mice by Mycobacterium bovis[J]. J Immunol, 2000, 165(16): 1673-1684.
- D'Agnillo P, Levine JS, Subang R, et al. Prothrombin binds to the surface of apoptotic, but not viable, cells and serves as a target of lupus anticoagulant autoantibodies [J]. J Immunol, 2003, 170(30): 3408-3422.
- Serreze DV, Gaedeke JW, Leiter EH. Hematopoietic stem-cell defects underlying abnormal macrophage development and maturation in NOD/Lt mice: defective regulation of cytokine receptors and protein kinase C[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1993, 90(95): 9625-9629.
- Koh JS, Wang Z, Levine JS. Cytokine dysregulation induced by apoptotic cells is a shared characteristic of murine lupus[J]. J Immunol, 2000, 165(41): 4190-4201.
- Fan H, Longacre A, Meng F, et al. Cytokine dysregulation induced by apoptotic cells is a shared characteristic of macrophages from nonobese diabetic and systemic lupus erythematosus-prone mice [J]. J Immunol, 2004, 172(48): 4834-4843.
- Vanarsa K, Ye Y, Han J, et al. Inflammation associated anemia and ferritin as disease markers in SLE[J]. Arthritis Res Ther, 2012, 14(2): R182.
- Uppal SS, Al-Mutairi M, Hayat S, et al. Ten years of clinical experience with adult onset Still's disease: is the outcome improving [J]. Clin Rheumatol, 2007, 26(10): 1055-1060.
- Da Costa R, Szyper-Kravitz M, Szekanecz Z, et al. Agmon-Levin N, and Shoenfeld Y. Ferritin and prolactin levels in multiple sclerosis[J]. Isr Med Assoc J, 2011, 13(1): 91-95.
- Blake DR, Bacon PA, Eastham EJ, et al. Synovial fluid ferritin in rheumatoid arthritis[J]. Br Med J, 1980, 281(7): 715-716.
- Muirden KD. Ferritin in synovial cells in patients with rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 1966, 25(3): 387-401.
- Yildirim K, Karatay S, Melikoglu MA, et al. Associations between acute phase reactant levels and disease activity score (DAS28) in patients with rheumatoid arthritis[J]. Ann Clin Lab Sci, 2004, 34(4): 423-426.
- Nishiya K, Kawabata F, Ota Z. Elevated urinary ferritin in lupus nephritis[J]. J Rheumatol, 1989, 16(15): 1513-1514.
- Theil EC. Ferritin: structure, gene regulation, and cellular function in animals, plants, and microorganisms[J]. Annu Rev Biochem, 1987, 56(3): 289-315.
- You SA, Wang Q. Ferritin in atherosclerosis[J]. Clin Chim Acta, 2005, 357(1): 1-16.
- Wu T, Du Y, Han J, Singh S, et al. Urinary angiotensin—a novel putative marker of renal pathology chronicity in lupus nephritis [J]. Mol Cell Proteomics, 2013, 12(11): 1170-1179.
- Cameron JS. Lupus nephritis[J]. J Am Soc Nephrol, 1999, 10(4): 413-424.
- Wu T, Fu Y, Brekken D, Yan M, et al. Urine proteome scans uncover total urinary protease, prostaglandin D synthase, serum amyloid P, and superoxide dismutase as potential markers of lupus nephritis[J]. J Immunol, 2010, 184(21): 2183-2193.
- Mu W, Long DA, Ouyang X, et al. Angiotensin overexpression is associated with an improvement in chronic kidney injury by an anti-inflammatory mechanism [J]. Am J Physiol Renal Physiol,

- 2009, 296(2): F145-152.
- [27] Rovin BH, Song H, Hebert LA, et al. Plasma, urine, and renal expression of adiponectin in human systemic lupus erythematosus [J]. *Kidney Int*, 2005, 68(18): 1825-1833.
- [28] Berg AH, Combs TP, Du X, et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action[J]. *Nat Med*, 2001, 7(9): 947-953.
- [29] Kawanami D, Maemura K, Takeda N, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 314(4): 415-419.
- [30] Koshimura J, Fujita H, Narita T, et al. Urinary adiponectin excretion is increased in patients with overt diabetic nephropathy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 316(2): 165-169.
- [31] Maeda K, Okubo K, Shimomura I, et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1)[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 221(3): 286-289.
- [32] Yoda-Murakami M, Taniguchi M, Takahashi K, et al. Change in expression of GBP28/adiponectin in carbon tetrachloride-administrated mouse liver[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 285(3): 372-377.
- [33] Fasshauer M, Klein J, Neumann S, et al. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 290(10): 1084-1089.
- [34] Chudek J, Adamczak M, Karkoszka H, et al. Plasma adiponectin concentration before and after successful kidney transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2003, 35(21): 2186-2189.
- [35] Filkova M, Hulejova H, Kuncova K, et al. Resistin in idiopathic inflammatory myopathies[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(1): R111.
- [36] Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis[J]. *Lancet*, 2003, 362(9): 971-982.
- [37] Filkova M, Haluzik M, Gay S, et al. The role of resistin as a regulator of inflammation; Implications for various human pathologies [J]. *Clin Immunol*, 2009, 133(2): 157-170.
- [38] Anderson PD, Mehta NN, Wolfe ML, et al. Innate immunity modulates adipokines in humans[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(22): 2272-2279.
- [39] Senolt L, Housa D, Vernerova Z, et al. Resistin in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid and serum[J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(4): 458-463.
- [40] Baker JF, Morales M, Qatanani M, et al. Resistin levels in lupus and associations with disease-specific measures, insulin resistance, and coronary calcification[J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(23): 2369-2375.
- [41] Cieslik P, Hrycek A, Klucinski P. Vasculopathy and vasculitis in systemic lupus erythematosus[J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2008, 118(1): 57-63.
- [42] Robak E, Wozniacka A, Sysa-Jedrzejowska A, et al. Circulating angiogenesis inhibitor endostatin and positive endothelial growth regulators in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2002, 11(3): 348-355.
- [43] Heshmat NM, El-Kerdany TH. Serum levels of vascular endothelial growth factor in children and adolescents with systemic lupus erythematosus[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2007, 18(3): 346-353.
- [44] Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(10): 10705-10709.
- [45] Yamaguchi S, Iwata K, Shibuya M. Soluble Flt-1 (soluble VEGFR-1), a potent natural antiangiogenic molecule in mammals, is phylogenetically conserved in avians [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 291(5): 554-559.
- [46] Sabry A, Sheashaa H, El-Husseini A, et al. Proinflammatory cytokines (TNF-alpha and IL-6) in Egyptian patients with SLE: its correlation with disease activity[J]. *Cytokine*, 2006, 35(2): 148-153.
- [47] Hrycek A, Kusmierz D, Dybala T, et al. Expression of messenger RNA for transforming growth factor-beta1 and for transforming growth factor-beta receptors in peripheral blood of systemic lupus erythematosus patients treated with low doses of quinagolide[J]. *Autoimmunity*, 2007, 40(1): 23-30.
- [48] Hrycek A, Janowska J, Cieslik P. Selected angiogenic cytokines in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Autoimmunity*, 2009, 42(4): 459-466.

(收稿日期: 2015-10-28)

• 综 述 •

节律基因在肿瘤中的研究进展*

董菲¹综述, 孙成铭^{2△}审校

(1. 青岛大学, 山东青岛 266000; 2. 青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院检验中心, 山东烟台 264000)

关键词: 生物昼夜节律; 节律基因; 肿瘤; 细胞周期; 凋亡

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 07. 028

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)07-0941-04

生物昼夜节律是生物体内具有自我调节功能、以生命活动 24 h 为周期的一种生理节律系统, 因其节律特性类似于钟表而被叫做生物钟。生物昼夜节律依照周期的长短分为亚日节律 (ultradian rhythm), 周期短于 1 d, 如呼吸、心跳等; 近日节律 (circadian rhythm), 周期接近于 24 h, 如体温、血压、血细胞数

量、激素分泌等; 超日节律 (infradian rhythm), 周期超过 1 d, 以月、年为周期, 如迁徙、繁殖和冬眠等。近日节律是研究、应用最多的节律行为。生物昼夜节律调控着生物的生理、代谢和行为, 与人类健康有着密切的关系, 其异常可导致疾病或肿瘤的发生。近几年来随着科学技术的发展和人类认知水平的提高,

* 基金项目: 山东省英才基金项目 (2015ZRA06016)。 作者简介: 董菲, 女, 硕士, 主要从事白血病的发病机制研究。 △ 通讯作者, E-mail: 18953569897@163.com。