

SOX11 在套细胞淋巴瘤中的研究进展^{*}

刘雪娜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,山东烟台 264000)

【关键词】 SOX11; 套细胞淋巴瘤; 信号通路; 基因

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.08.050 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)08-1126-04

套细胞淋巴瘤(MCL)是一种 B 细胞来源、具有侵袭性的非霍奇金淋巴瘤,占非霍奇金淋巴瘤的 6%~8%,多见于中老年男性,中位生存期 3~5 年。MCL 临床分期较晚,常合并结外病变,治疗效果不佳,预后差,复发率极高。MCL 患者的 11 号和 14 号染色体可发生易位形成 t(11;14)(q13;q32),进而产生免疫球蛋白重链-细胞周期蛋白 1(IGH-CCND1)融合基因,导致 Cyclin D1(CCND1)高表达^[1]。CCND1 能与细胞周期蛋白依赖的激酶 4、6 形成复合体,使抑癌基因 Rb 磷酸化而失活,进而释放腺病毒 E2 启动子结合因子(E2F),从而加速细胞周期进程^[1]。大多数 MCL 可根据特征性的染色体 t(11;14)(q13;q32)和 CCND1 高表达来诊断,然而部分 MCL 缺乏 t(11;14)(q13;q32)和 CCND1 高表达;此外,CCND1 也可在毛细胞白血病等其他白血病、淋巴瘤中高表达,容易导致 MCL 的漏诊及误诊。因此,单纯依靠 CCND1 诊断套细胞淋巴瘤并非完全可靠,亟须寻找针对 CCND1 缺乏或低表达的 MCL 较敏感的诊断指标。

SOX(SRY-related HMG box)家族是一类 SRY(sex determination region of Y chromosome)相关基因构成的基因家族,编码一系列 SOX 转录因子,其产物都具有 1 个 HMG-box(high mobility group)DNA 结构域^[2]。根据蛋白序列的比对,SOX 基因家族分为 A~J,共 10 组。SOX11 与 SOX4、SOX12 同属于 SOX(SRY-related HMG box)家族 C 组成员。研究表明 SOX11 在 78%~93% 的 MCL 患者中高表达,但在其他淋巴瘤、白血病中低表达。因此,深入研究 SOX11 在 MCL 中的作用及机制可能会为 MCL 的诊断、发病及治疗提供新的方向^[3]。

1 SOX11 基因的结构和功能

SOX11 基因定位于 2p25.3,属于单外显子基因,由 8 718 个碱基组成,编码含 441 个氨基酸的蛋白质。SOX11 蛋白的 N 端含有 1 个 HMG-box,能够与 DNA 小沟中的 5'-(A/T)(A/T)CAA(A/T)G-3'序列结合,使 DNA 发生弯曲变形,暴露 DNA 宽沟,以利于 DNA 和其他转录因子结合;其 C 端含有 1 个由连续 α 螺旋结构组成的反式激活域(TAD),具有反式激活的功能,SOX11 是 C 组中反式激活功能最强成员^[4]。SOX11 能够调控神经干细胞的自我更新,在胚胎期神经元的发生中起着重要作用^[5]。研究发现 SOX11 在胚胎期稳定表达,但在分化成熟的组织如脾、胸腺、前列腺、睾丸、卵巢、小肠、结肠、外周血淋巴细胞、肺、肝脏、心脏、脑、肾、胰腺及骨骼肌肉中低表达或者表达缺失,这表明 SOX11 很可能是调控干细胞的生物因子^[6-7]。SOX11 的异常表达与多种肿瘤的发生、发展

有关,在 MCL、鼻咽癌、胃癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤中都发现了 SOX11 高表达,并通过实验证明了 SOX11 能够参与调控细胞增殖、分化、凋亡等多种生物学功能^[8-11]。

2 MCL 中 SOX11 表达调控机制

2.1 DNA 的甲基化 重亚硫酸盐测序表明,在 B 细胞淋巴瘤中 SOX11 启动子区域有 CpG,并且 SOX11 启动子甲基化的水平与其表达水平高度相关,在不同淋巴瘤中 SOX11 差异表达的主要原因是启动子甲基化水平不同^[12]。然而也有研究发现在 SOX11 高表达的 MCL 中,SOX11 启动子区域低甲基化;在 SOX11 低表达的非恶性淋巴瘤组织中,SOX11 启动子低甲基化,启动子外的位点甲基化是维持 MCL 患者 SOX11 高表达的一个重要原因^[13-14]。出现上述矛盾结果的原因可能是由于 DNA 甲基化是一个稳定的抑制标志,正常细胞中组蛋白标志的沉默使得肿瘤细胞减少了高甲基化基因的可塑性。上述数据表明 SOX11 受 DNA 甲基化调控,但是启动子区域 DNA 甲基化并非 SOX11 表达调控的唯一机制。

2.2 组蛋白的修饰 组蛋白的修饰标志主要有激活标志[组蛋白 H3 赖氨酸 4 三甲基化(H3K4me3)、组蛋白 H3 乙酰化(H3Ac)]和抑制标志[组蛋白 H3 赖氨酸 9 二甲基化(H3K9me2)、组蛋白 H3 赖氨酸 27 三甲基化(H3K27me3)]。Vegliante 等^[14]证明在 SOX11 高表达的 MCL 中,SOX11 启动子区域有丰富的激活标志 H3K4me3 和 H3Ac,SOX11 的表达受激活标志的调控;而人类正常细胞、SOX11 低表达的惰性 MCL 及其他的淋巴瘤中,SOX11 启动子区域则是抑制标志占主导地位。他们还证明在 SOX11 基因沉默的 MCL 细胞株中,用组蛋白脱乙酰基酶抑制剂可以使 SOX11 重新表达^[14]。

2.3 micro-RNA 的参与调控 研究表明,micro-RNA 的改变与肿瘤的发生有关,其功能主要表现为调节基因启动子区域的 CpG 岛并使其更加集中,以便于对基因进行甲基化和组蛋白修饰。在 MCL 中,MiR-204 通过结合 SOX11 的 3'非翻译区(UTR)来抑制 SOX11 的表达;沉默 MiR-204 后,SOX11 表达升高^[15]。多项研究证明在 MCL 中,SOX11 高表达与 micro-141、micro-183、micro-455-5p 和 micro-455-3p 等表达水平升高有关^[16]。

3 SOX11 在 MCL 中的调节机制

3.1 SOX11 与信号通路在 MCL 中的相互作用

3.1.1 SOX11 通过 Wnt/ β -catenin 通路影响 MCL 细胞的增殖 Wnt 信号通路能够参与造血细胞的生成,在细胞的增殖和分化中起着重要作用。研究发现,Wnt 通路在 MCL 中是过激活的^[17]。在 MCL 中 SOX11 直接作用的靶基因有 SMAD3

* 基金项目:山东省自然科学基金资助项目(ZR2015HM073)。

△ 通讯作者,E-mail:18953569897@163.com。

(drosophila mothers against decapentaplegic protein-3)、WNT 和 Nemo-样激酶 (NLK)^[18]。NLK 通过磷酸化 TCF4(T cell factor 4)抑制 DNA 与 β -catenin/TCF4 复合体的相互作用,从而下调 β 连环蛋白/T 细胞因子/淋巴样增强因子 (β -catenin/TCF/LEF)的转录活性^[19]。SMAD3 是 TGF β 和 WNT 通路之间的中介,在 WNT/ β -catenin 通路中扮演着重要的角色,它能保护 β -catenin 免遭蛋白酶体依赖的泛素化降解以及促进 β -catenin 的核定位^[20]。SOX11 与上述基因相互作用,促进 c-myc、c-jun 等基因表达,从而使细胞周期紊乱、增殖加速。在 MCL 的临床治疗中可以靶向抑制该通路中的相关基因,从而干扰 MCL 细胞的增殖,这为临床缓解 MCL 进展提供了展望,见图 1。

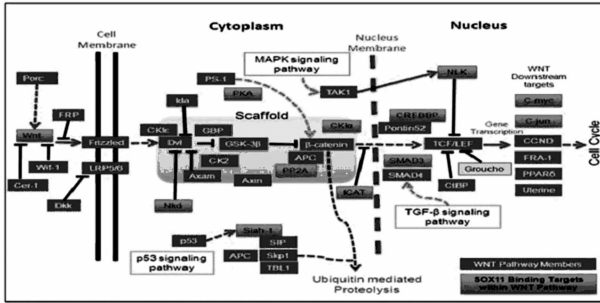


图 1 SOX11 参与 MCL 信号通路示意图^[18]

3.1.2 SOX11 与其他相关通路 NF- κ B 通路主要参与细胞的生长,在 MCL 中 NF- κ B 通路异常激活。NF- κ B 通路上激活的靶目标包括抗凋亡蛋白如 B 细胞淋巴瘤/白血病-2(BCL2)、B 细胞淋巴瘤/白血病-XL(BCL-XL)、性染色体连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)等^[21]。SOX11 过表达能够增强上述抗凋亡基因的活性,结果细胞凋亡受阻。抑制 SOX11 的表达有利于抑制上述抗凋亡基因的活性,从而促进肿瘤细胞的凋亡。TGF- β 通路对于细胞的生长和转化具有重要作用,研究表明 TGF- β 通路在 MCL 中同样处于激活状态。研究发现 SOX11 能够结合并上调转化生长因子 β 受体 1(TGF- β R1)和 SMAD3,使 c-myc 表达升高,导致细胞增殖加速^[18]。Hippo 通路主要参与器官的发生,研究显示 SOX11 通过调节 TEA 域家族成员 2(TEAD2)来调控 Hippo 通路从而参与肿瘤的发生,但此通路是否参与了 MCL 还有待进一步研究^[22]。

3.2 SOX11 与相关基因在 MCL 中的相互作用

3.2.1 SOX11 与血小板源性生长因子 A(PDGFA) PDGFA 是贮存于血小板 α 颗粒中的一种碱性蛋白质,在血管发育中发挥重要作用。免疫染色共沉淀和荧光素酶报道试验证明 SOX11 能够结合并上调 PDGFA 的表达^[23]。Palomero 等^[24]证明,与 SOX11 弱表达的淋巴瘤比较,SOX11 高表达的 MCL 其 PDGFA 表达水平升高,肿瘤微血管密度增加,这提示 SOX11 在 MCL 发病机制中存在新的生物学作用,即 SOX11 促进 PDGFA 以旁分泌的方式表达升高,促进血管再生和淋巴瘤细胞的增生。该课题组还证明了在惰性 MCL 中,SOX11 表达降低导致 PDGFA 分泌减少,使淋巴瘤细胞能够长时间位于血液、骨髓以及脾中,这些细胞仍保有正常套细胞的生物学特点。此外,靶向抑制 PDGFA 通路与伊马替尼联用能够降低 MCL 细胞的生长和血管再生。

3.2.2 SOX11 与 PAX5 大部分 MCL 细胞停留在成熟 B 细胞阶段而缺乏向浆细胞分化的调节机制。配对基因 5(PAX5)编码 B 细胞特异性激活蛋白(BSAP),能够促进 B 细胞特异性

基因表达、抑制非 B 细胞谱系基因表达、调控 B 细胞定向分化。研究发现,SOX11 与 PAX5 共表达在淋巴瘤细胞株中,敲除或沉默 SOX11 后,PAX5 的表达水平降低^[25]。当敲除 MCL 细胞的 SOX11 后,调节 B 细胞的基因如 CD19、T 淋巴细胞酪氨酸激酶(LCK)、LEF-1 等表达降低,促进浆细胞分化的基因如转录因子 X-盒结合蛋白 1(XBP1)、干扰素调节因子 4(IRF4)表达升高,PAX5 通过抑制 XBP1、IRF4 来抑制浆细胞分化,这证明在 MCL 细胞中,SOX11 可能促进 PAX5 的表达。此外,研究还发现,相对于高表达 SOX11 的 MCL,低表达 SOX11 的 MCL 细胞存在着浆细胞的分化现象^[25]。

3.2.3 SOX11 与 P53 肿瘤蛋白 53(TP53)是一种抑癌基因,它编码的 P53 蛋白在正常组织中广泛表达,参与细胞的多种功能,如维持细胞的稳定、促进细胞的分化和抑制细胞的增殖等。在 MCL 中,TP53 常常发生突变并失活。研究发现,在 MCL 中 SOX11 表达升高,P53 表达降低,且 SOX11 的 HMG-box 区域和 TAD 域分别与 P53 的 DNA 结合域和调节域相互作用,导致细胞增殖加速、凋亡受阻,这说明 SOX11 和 P53 共同参与了 MCL 的发生。SOX11 高表达可能会抑制 TP53 的表达,Nordström 等^[26]通过研究发现 69%的低表达 SOX11 的 MCL 患者 TP53 高表达,而在高表达 SOX11 的 MCL 患者中 TP53 低表达。

3.2.4 SOX11 与 DBN1、SETMAR 和 HIG2 染色体免疫共沉淀实验证明 SOX11 蛋白直接与大脑发育调节蛋白 1 基因(DBN1)、SETMAR(SET domain and mariner transposase fusion gene)和低氧诱导蛋白 2(HIG2)结合共同参与 MCL 的发病^[27]。研究表明 DBN1 蛋白特异性高表达在神经系统参与调节神经元的形成及突触信号的传递。SETMAR 与拓扑异构酶 II α 协同促进染色体有丝分裂、促进外援 DNA 的整合以及修复。HIG2 是一种新型脂滴蛋白和自分泌生长因子,能够刺激细胞内脂质沉积。研究发现,干扰神经细胞的 SOX11 后,DBN1、SETMAR 和 HIG2 表达下降,细胞增殖和存活能力下降;而在干扰 MCL 细胞株的 SOX11 后,DBN1、SETMAR 和 HIG2 表达也下降,但是细胞增殖或生存没有明显变化,具体调节机制尚不清楚^[27]。因此,在 MCL 中 SOX11 与 DBN1、SETMAR 和 HIG2 相互作用还需要进一步研究。

4 SOX11 与 MCL 的预后

SOX11 是辅助诊断 MCL 的一个重要标志,近年来有文献报道它同样可以作为判断 MCL 预后的一个指标^[28]。Nordström 等^[26]证明 SOX11 的表达水平与 MCL 患者预后紧密相关,SOX11 高表达的 MCL 患者有较长的中位生存期,而一些 SOX11 低表达的情性 MCL 其生存期较短,预后不佳^[26]。然而与之相反的是,Vegliante 等^[25]证明高表达的 SOX11 能够促进 MCL 的发展进程,SOX11 表达升高,MCL 细胞容易向淋巴结等浸润。出现上述不同结论的原因可能是选择 MCL 患者的背景不同,如 Nordström 等^[26]选取的 MCL 患者有一部分有 TP53 的突变;不同的 MCL 患者疾病发展进程不同。因此,SOX11 与 MCL 患者的预后关系仍有待研究。

5 结 语

MCL 是一种恶化程度高、预后较差的 B-NHL,早期的诊断和治疗对于 MCL 患者是非常必要的。研究证明 SOX11 在多数 MCL 中表现为不依赖于 CCND1 的高表达,SOX11 在 MCL 中的研究结果支持 SOX11 可能会成为诊断 MCL 及其判断预后的敏感指标。因此,探讨 SOX11 在 MCL 的作用机制有助于疾病的早期诊断、寻找新的治疗靶点,从而可以提高疗效,

延长中位生存时间,改善患者的预后。

参考文献

- [1] Jares P, Colomer D, Campo E. Genetic and molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma: perspectives for new targeted therapeutics[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(10): 750-762.
- [2] Bowles J, Schepers G, Koopman P. Phylogeny of the SOX family of developmental transcription factors based on sequence and structural indicators[J]. *Dev Biol*, 2000, 227(2): 239-255.
- [3] 曹鑫, 姜胜华, 林赠华, 等. SOX11 基因在 B 细胞非霍奇金淋巴瘤中表达研究[J]. *交通医学*, 2014, 28(3): 207-213.
- [4] Dy P, Penzo-Méndez A, Wang H, et al. The three SoxC proteins-Sox4, Sox11 and Sox12-exhibit overlapping expression patterns and molecular properties[J]. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36(9): 3101-3117.
- [5] Wang Y, Lin L, Lai H, et al. Transcription factor SOX11 is essential for both embryonic and adult neurogenesis[J]. *Dev Dyn*, 2013, 242(6): 638-653.
- [6] Jay P, Gozé C, Marsollier C, et al. The human SOX11 gene: cloning, chromosomal assignment and tissue expression[J]. *Genomics*, 1995, 29(2): 541-545.
- [7] Penzo-Mendez AI. Critical roles for SoxC transcription factors in development and cancer[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(3): 425-428.
- [8] Zhang S, Li S, Gao JL. Promoter methylation status of the tumor suppressor gene SOX11 is associated with cell growth and invasion in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Cell Int*, 2013, 13(1): 109-116.
- [9] Qu Y, Zhou C, Zhang J, et al. The metastasis suppressor SOX11 is an independent prognostic factor for improved survival in gastric cancer[J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(5): 1512-1520.
- [10] Zvelebil M, Oliemuller E, Gao Q, et al. Embryonic mammary signature subsets are activated in Brca1^{-/-} and basal-like breast cancers[J]. *Breast Cancer Res*, 2013, 15(2): R25.
- [11] Ek S, Dictor M, Jerkeman M, et al. Nuclear expression of the non B-cell lineage SOX11 transcription factor identifies mantle cell lymphoma[J]. *Blood*, 2008, 111(2): 800-805.
- [12] Gustavsson E, Sernbo S, Andersson E, et al. SOX11 expression correlates to promoter methylation and regulates tumor growth in hematopoietic malignancies[J]. *Mol Cancer*, 2010, 9(1): 187.
- [13] Wasik AM, Lord M, Wang X, et al. SOXC transcription factors in mantle cell lymphoma: the role of promoter methylation in SOX11 expression[J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 1400.
- [14] Vegliante MC, Royo C, Palomero J et al. Epigenetic activation of SOX11 in lymphoid neoplasms by histone modifications[J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e21382.
- [15] Di Lisio L, Gómez-López G, Sánchez-Beato M, et al. Mantle cell lymphoma: transcriptional regulation by microRNAs[J]. *Leukemia*, 2010, 24(7): 1335-1342.
- [16] Navarro A, Clot G, Prieto M, et al. microRNA expression profiles of mantle cell lymphoma with different clinicobiological characteristics[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(12): 3121-3129.
- [17] Kimura Y, Arakawa F, Kiyasu J, et al. The Wnt signaling pathway and mitotic regulators in the initiation and evolution of mantle cell lymphoma: Gene expression analysis[J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(2): 457-468.
- [18] Kuo PY, Leshchenko VV, Fazzari MJ, et al. High resolution Chromatin Immunoprecipitation (ChIP) sequencing reveals novel bindings targets and prognostic role for SOX11 in Mantle cell lymphoma[J]. *Oncogene*, 2015, 34(10): 1231-1240.
- [19] Ishitani T, Ninomiya-Tsuji J, Matsumoto K. Regulation of lymphoid enhancer factor 1/T-cell factor by mitogen-activated protein kinase-related Nemo-like kinase-dependent phosphorylation in Wnt/beta-catenin signaling[J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(4): 1379-1389.
- [20] Zhang M, Wang M, Tan X, et al. Smad3 prevents beta-catenin degradation and facilitates beta-catenin nuclear translocation in chondrocytes[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(12): 8703-8710.
- [21] Roué G, Pérez-Galán P, López-Guerra M, et al. Selective inhibition of IkappaB kinase sensitizes mantle cell lymphoma B cells to TRAIL by decreasing cellular FLIP level[J]. *J Immunol*, 2007, 178(3): 1923-1930.
- [22] Pham LV, Tamayo AT, Yoshimura LC, et al. Inhibition of constitutive NF-kappa B activation in mantle cell lymphoma B cells leads to induction of cell cycle arrest and apoptosis[J]. *J Immunol*, 2013, 171(1): 88-95.
- [23] Bhattaram P, Penzo-Méndez A, Sock E, et al. Organogenesis relies on SOXC transcription factors for the survival of neural and mesenchymal progenitors[J]. *Nat Commun*, 2010, 1(1): 1-12.
- [24] Palomero J, Vegliante MC, Rodríguez ML, et al. SOX11 promotes tumor angiogenesis through transcriptional regulation of PDGFA in mantle cell lymphoma[J]. *Blood*, 2014, 124(14): 2235-2247.
- [25] Vegliante MC, Palomero J, Pérez-Galán P, et al. SOX11 regulates PAX5 expression and blocks terminal B-cell differentiation in aggressive mantle cell lymphoma[J]. *Blood*, 2013, 121(12): 2175-2185.
- [26] Nordström L, Sernbo S, Eden P, et al. SOX11 and TP53 add prognostic information to MIPI in a homogeneously treated cohort of mantle cell lymphoma-a Nordic Lymphoma Group study[J]. *Br J Haematol*, 2014, 166(1): 98-108.
- [27] Wang X, Björklund S, Wasik AM, et al. Gene expression profiling and chromatin immunoprecipitation identify DBN1, SETMAR and HIG2 as direct targets of SOX11 in mantle cell lymphoma[J]. *PLoS One*, 2010, 5(11): e14085.

[28] Nygren L, Baumgartner WS, Klimkowska M, et al. Prognostic role of SOX11 in a population-based cohort of mantle cell lymphoma[J]. Blood, 2012, 119(18): 4215-4223.

(收稿日期: 2015-11-14 修回日期: 2016-01-12)

• 综 述 •

ANCA 相关免疫疾病发病机制及中医药治疗研究进展^{*}

蒋麒俊 综述, 蔡 枫[△]审校(上海中医药大学附属市中医医院检验科 200071)

【关键词】 抗中性粒细胞胞浆抗体; 自身免疫性疾病; 免疫机制; 中医药治疗

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2016. 08. 051 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)08-1129-04

抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)是一种免疫球蛋白,属于自身天然抗体的一部分,其产生是受到各种因素所导致的抗原刺激了中性粒细胞,而后细胞质中的 α -颗粒释放出蛋白酶-3(PR3)、髓过氧化物酶(MPO)及白细胞抗原生成素等,刺激机体后产生了 ANCA。目前,已被证实为 ANCA 的靶抗原有十几种中性粒细胞胞浆成分,根据其靶抗原的不同来分类,分为 MPO、PR3 及镜下荧光特征不典型的一类非典型 ANCA(atypical-ANCA),主要包括弹性蛋白酶、乳铁蛋白、杀菌/通透性增加蛋白、组织蛋白酶 G 等^[1-2]。ANCA 及非典型 ANCA 主要出现于炎症反应为主的自身免疫性疾病中,如溃疡性结肠炎、系统性红斑狼疮(SLE)、自身免疫性肝炎、原发性硬化性胆管炎等。而目前临床诊断与明确肠道炎症及原发性硬化性胆管炎等疾病活动度与分期时,仍是内镜活组织检查与肝穿刺活检,因有损伤侵入性,患者依从性较差。此外,一部分自身免疫性肝炎患者,首次就诊的原因是发现有溃疡性结肠炎、风湿性关节炎等合并其他类的自身免疫性疾病的情况下,就诊后才发现了自身免疫性肝炎,而免疫系统的调控贯穿了人体各类免疫性疾病的始末,西医治疗时往往使用激素类联合细胞毒类药物来进行治疗,毒副作用较大,中医在诊疗此类疾病时,往往发挥辨证论治与整体观念的优势,调节人体自身免疫,固护正气,取得更好的疗效,并减少一定的不良反应。探究 ANCA 在相关自身免疫性疾病中的免疫机制与中医药治疗此类疾病的临床探索,具有重要意义。

1 ANCA 的免疫学机制与中医整体学观念

相关研究表明 ANCA 的致病机制较为复杂,其涉及 ANCA 与致炎因子、内皮细胞和其他免疫效应细胞的相互作用等,各种 ANCA 相关自身免疫性疾病均有不同程度的血管炎性损伤。现代医学研究也发现某些中药对免疫机制的调控有效,且不良反应较小,中医正确的辨证用药需要考虑整体观念、辨其证型、顾其病位与免疫系统的调控贯穿人体各类免疫性疾病的始末的实质相互辉映。对于研究 ANCA 在相关自身免疫性疾病的免疫机制与中医治则治法的关系,和中医整体观念密不可分。就 ANCA 在不同自身免疫性疾病中的靶抗原类型及侵犯部位是不同的,如系统性小血管炎(AASV)包括韦格纳氏肉芽肿(WG)、显微镜多动脉炎(MPA)和过敏性肉芽肿性血管炎(CSS)等,将此类系统性小血管炎称为 ANCA 相关性小血管炎,临床病理表现为小血管的坏死性血管炎,常累及肾与肺

脏。以蛋白酶 3(PR3)为靶抗原的胞浆型(c-ANCA)阳性对 WG 的诊断特异性较好,在肺、肾均受累的全身性 WG,其敏感性可达 90%以上,对于只累及耳、鼻、喉、眼等部位(肾除外)的局限性 WG,其敏感性只有 50%^[3]。而以髓过氧化物酶(MPO)为靶抗原的核周型(p-ANCA)阳性主要见于 MPA、CSS 等,但特异性较差。ANCA 相关血管炎虽无对应的中医病名,但依据其不同系统及部位的临床表现和致病机制因素上来看,可归为中医风湿痹症中的血痹证。《诸病源候论》:“血痹者,由体虚邪入于阴经故也。血为阴,邪入于血而痹,故为血痹也”。其临床症状与 ANCA 相关血管炎类似,不仅病理变化多端,且病情发展迅猛,尤其在累及肾脏病变活动期,阴阳变化错乱,病情严重,而中医药治疗此类疾病,需正确的辨证论治,把握病证结合,讲究整体观念。因此,在 ANCA 相关血管炎包括肾损害的患者在不同季节,会呈现出不同的证型,如春季以脾肾两虚较为多见,夏季以气阴两虚多见,中医认为其发病机制与“伏气温病”学说有关^[4],当“外邪入侵,病发于里”与现代医学认为的环境、感染、遗传、药物等因素有关。研究显示,当各种抗体、病原微生物或炎症介质等致病因素介入,如慢性鼻腔金黄色葡萄球菌,存在一种模仿 PR3 的氨基酸序列的反义序列,一些革兰阴性菌及丙型肝炎病毒、EB 病毒、巨细胞病毒等模拟 PR3 补体肽参与了 ANCA 的产生。除了 PR3,在活动期 ANCA 相关性血管炎患者周围血中发现 MPO 及活化补体 C5a 水平均明显增高,其中 MPO 影响最明显^[5],而活化补体 C5a 可能参与肾损害,在其共同作用下导致血管内皮细胞的损伤,而引发血管炎。对于研究 ANCA 的靶抗原,不仅可以进一步了解 ANCA 在免疫性疾病中的发病机制,也有助于找到中医辨证分型的客观化依据,并能够将 ANCA 相关疾病实验学数据与中医证候的评分进行分级,检测疾病活动度与证候变化的可行性。

目前中医辨证论治仅从患者临床症状、舌、脉等来辨证,并未有客观化的实验室数据指标与证型相结合来划分中医证型的归属,在治疗上存在一定的主观性,未能最大限度的发挥中医药治疗此类疾病的优势,即辨证论治的准确性,将大幅度提高治疗的效果。下面就将 ANCA 的免疫学机制与中医治疗各类 ANCA 相关自身免疫性疾病中的运用进行探讨。

2 ANCA 与中医药治疗溃疡性结肠炎

溃疡性结肠炎(UC)是一种病因尚不明确的慢性非特异性

^{*} 基金项目:上海申康医院发展中心市级医院临床辅助科室能力建设项目(SHDC22014009)。

[△] 通讯作者, E-mail: caifeng51@126. com。