

· 综 述 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.16.041

细胞因子检测在急性移植物抗宿主病诊治中的临床应用^{*}

杜雨軒¹, 王 妹¹, 陈 婷², 王 平², 彭贤贵², 张 曦², 葛晓军^{3△}

1. 遵义医科大学, 贵州遵义 563000; 2. 陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心, 重庆 400000; 3. 遵义医科大学第二附属医院检验科, 贵州遵义 563000

关键词: 急性移植物抗宿主病; 细胞因子; 诊断; 预防

中图分类号: R3; R55

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)16-2441-05

细胞因子是一组激素样多肽介体,在介导宿主免疫防御中发挥重要的调节作用。细胞因子可由不同类型的细胞产生,起到细胞间信号传递、增强或抑制目标细胞增殖、分化、活化和运动的作用。

造血干细胞移植(HSCT)是治疗血液系统疾病的重要手段之一。移植物抗宿主病(GVHD)是移植后的常见并发症,是引起 HSCT 后死亡的重要原因。GVHD 是指患者在接受造血干细胞移植后,由于供体移植物中的免疫活性细胞 T 淋巴细胞与体内组织间发生特异性免疫反应,从而导致受体的靶组织或靶器官受损。临床上 GVHD 可分为移植后 100 d 以内及 100 d 之后的急性 GVHD(aGVHD)和慢性 GVHD(cGVHD)。研究发现,辅助 T 淋巴细胞中 Th1 和 Th2 亚群所分泌的细胞因子失衡会导致 GVHD 的发生,从而对该疾病的分层诊断、预后判断及靶向治疗产生影响。因此,对于患者体内特异性细胞因子的检测分析可能会为 GVHD 的防治提供线索和思路^[1]。

由于 GVHD 不仅会引起全身性免疫疾病,而且还会影响皮肤、胃肠道和肝脏等的功能。aGVHD 引起的不同靶器官受损的临床症状缺乏特异性,需要与感染、药物等其他原因相鉴别。血清生物学标志物检查是一种简便易行的 aGVHD 诊断和评估的重要手段,其生理学研究也有利于进一步了解 aGVHD 的发病机制。因此,利用生物标志物,特别是具有特异性的细胞因子在 aGVHD 的诊断、预后评估及靶向治疗方面值得深入探索。目前,关于 aGVHD 的细胞因子研究相对较多,本文对此进行综述。

1 细胞因子检测在 aGVHD 诊断中的价值

aGVHD 按 3 个靶器官受损程度分为 I~IV 度。aGVHD 首先出现的免疫反应发生在移植后的几周內,对于重度的 aGVHD 若能进行早期诊断和干预,会减轻靶器官的损伤,并提高移植成功率。病理活检是一项有创检查,虽然作为诊断 GVHD 的“金标准”,

但是临床上大多数患者无法耐受该项检查,所以能筛选出早期诊断 aGVHD 及预测 aGVHD 发生严重程度的生物标志物尤为重要。目前研究集中在具有预测性的生物标志物上,但生物标志物能否替代进行诊断还需临床研究的不断佐证,以下几种细胞因子目前比较受关注。

1.1 肿瘤坏死因子 α (TNF- α) TNF- α 在 aGVHD 的作用机制是通过一连串的放大效应,激活供体 T 细胞,引起一系列“细胞因子风暴”,从而对宿主靶组织或靶器官产生直接杀伤毒性,进一步导致机体的损伤。MIR 等^[2]通过对比 aGVHD 的患者与移植后未表现 aGVHD 患者之间的内皮损伤程度并检测 TNF 受体 1(TNFR1)后发现,从移植后的第 7 天开始, TNFR1 水平能够预测该并发症的发生。在发生 aGVHD 的患者中,若 TNFR1 持续高表达,可考虑行 TNF- α 预防性的阻断治疗,以降低重度 aGVHD 的发生率。同时,研究表明, TNFR1 对提示患者是否存在激素耐药状态有一定的参考价值^[3]。但单独的 TNFR1 作为诊断 aGVHD 的依据尚不足以准确预测疾病的发生,而将其与其他生物标志物组合之后的系统评估可能会增强其作为诊断依据的能力^[1]。

1.2 白细胞介素 2 受体(IL-2R) 研究表明, aGVHD 的发生是由于预处理引起的肠道黏膜损伤,使脂多糖(LPS)从肠道进入外周并诱发“细胞因子风暴”,造成受者体内产生大量的炎性细胞因子释放,受者体内的抗原提呈细胞(APC 细胞)激活,并为供者 T 淋巴细胞的激活提供共刺激信号,进而增强供者 T 淋巴细胞的免疫反应,形成组织炎症,最终导致靶器官损伤^[4]。由于炎性细胞因子在激活 T 淋巴细胞中起重要作用,激活的 T 淋巴细胞表达 IL-2R。有研究显示,IL-2 和可溶性 IL-2R(sIL-2R)在 GVHD 的发病机制中均起着核心作用,在移植后出现疾病的患者中,其血液中早期的 sIL-2R 水平与 II~IV 级 GVHD

^{*} 基金项目:贵州省科技厅项目(黔科合 LH 字[2015]7515 号);重庆市社会事业与民生保障科技创新专项(cstc2016shms-ztx10003)。

[△] 通信作者, E-mail: gxj_199421@163.com。

本文引用格式:杜雨軒,王妹,陈婷,等.细胞因子检测在急性移植物抗宿主病诊治中的临床应用[J].检验医学与临床,2021,18(16):2441-

和移植相关死亡的发生率密切相关^[5]。同时, BERGER 等^[6] 研究证明, IL-2R 和肝细胞生长因子(HGF)与Ⅱ~Ⅳ级和Ⅲ~Ⅳ级 aGVHD 发生相关, 大多数发展为重度 aGVHD 的患者在其移植后早期即可显示出高水平的 sIL-2R, 表明移植早期 sIL-2R 水平可以作为 aGVHD 严重程度的预判指标。

1.3 肿瘤抑制素 2 (ST2) ST2 是 IL-1 受体家族的新成员, 也称为 IL-33 受体(IL-33R), 目前其唯一已知的配体是 IL-33^[7]。而 ST2 基因通过交替剪接产生 2 种不同的产物, 即膜结合型(mST2)和可溶型(sST2)。mST2 主要表达于造血细胞中, 特别在 Th2 介导的疾病(如哮喘)中起重要作用。sST2 可作为 IL-33 的诱骗受体, 驱动 Th2 细胞向 Th1 细胞变化, 这些机制能更加清晰地解释 aGVHD 的病理、生理发展过程^[8]。有研究发现, ST2 可进一步在不同严重程度的 aGVHD 患者中不受其他因素影响而表现出独特的差异性^[7]。因此, MCDONALD 等^[9] 将发生 aGVHD 的患者, 以 sST2 的不同表达水平分为 4 组, 结果发现, 具有较高表达水平的 sST2 患者和Ⅲ~Ⅳ度 aGVHD 患者的非复发死亡(NRM)显著增高, 同时, 高表达水平的 sST2 患者 NRM 也显著高于低表达水平的 sST2 患者。VANDER 等^[8] 研究显示, 通过蛋白质组学方法, 将高 ST2 水平鉴定为与难治性 aGVHD 最相关的生物标志物。所以, sST2 可以作为确诊重度 aGVHD 和预测 NRM 的重要生物标志物。

1.4 干细胞生长因子(HGF) HGF 最初被鉴定为是一种可促进肝细胞增殖的有丝分裂原。HGF 是受体酪氨酸激酶 c-met 原癌基因产物的配体, 是一种多功能生长因子, 可影响多种细胞。同时, HGF 也具有多种生物学作用, 包括促进有丝分裂、抗凋亡、血管生成等^[10]。通过对不同严重程度的 GVHD 患者的血清进行分析发现, 不仅在发生 aGVHD 的患者中 HGF 存在显著差异, 而且血清 HGF 可预测 aGVHD 的发病严重程度及 1 年 NRM^[11]。所以通过对移植后患者 HGF 水平的连续检测, 可以有效预测患者 GVHD 的发病严重程度, 便于进行及时干预。

1.5 皮肤源性弹性蛋白酶抑制剂 (SKALP) SKALP 是由介导 GVHD 的炎症因子诱导产生的。最早被发现在发炎的表皮过表达。MAHABAL 等^[12] 研究显示, 利用免疫组织化学法检测技术, 通过连续 6 个月对行 HSCT 的患者进行诊断分析关于皮肤相关 aGVHD 的 SKALP 水平变化后发现, SKALP 预测 aGVHD 的灵敏度和特异度分别为 100% 和 75%。SKALP 也是区分皮肤相关 aGVHD 与其他皮疹疾病(如病毒、药物等引起)的最优鉴别因子^[13]。而且, SKALP 在皮肤相关 aGVHD 患者中的水平会随着其临床诊断评分的增加而上升^[14]。但也有研究发现, 在接受移植后 100 d 内的相同时间点, 对是否有 aGVHD 表现的患者血清进行分析, 其血清中的

SKALP 水平并未发现显著差异, 该研究认为 SKALP 是皮肤相关 aGVHD 的特定生物标志物, 因为并非所有 aGVHD 患者都有皮肤症状, 并且一些没有 aGVHD 的皮疹患者也显示 SKALP 高表达^[3]。说明 SKALP 在皮肤相关 aGVHD 患者血浆中的水平可以较特异地预示患者的严重程度。

1.6 转化生长因子 β (TGF- β) 研究发现, aGVHD 患者血液 TGF- β 水平有所降低^[15]。有研究通过对不同 GVHD 分级的患者血浆进行分析发现, aGVHD 患者 TGF- β 总水平下降, 其中Ⅲ~Ⅳ级 aGVHD 患者的 TGF- β 水平明显高于Ⅰ~Ⅱ级 aGVHD 患者, 表明 TGF- β 可作为 aGVHD 严重程度的参考指标^[3]。在患者造血干细胞移植早期, 供体 T 淋巴细胞中的 Treg 是 TGF- β 的主要来源, 并且能够以 TGF- β 依赖性的方式减弱 aGVHD 的临床表现。但尚不清楚较低水平的 TGF- β 是否由 aGVHD 中调节性 T 细胞(Treg)的减少引起, 因为供体来源的 Treg 不是 TGF- β 的唯一来源^[15], 所以, 一般不将 TGF- β 作为 aGVHD 诊断相关的生物标志物使用。

1.7 内毒素受体 Toll 样受体 4 (TLR4) Toll 样受体(TLR)是表达在抗原呈递细胞(如巨噬细胞、树突状细胞)表面的一系列跨膜蛋白。TLR4 是内毒素 LPS 识别多种类型的病原体相关分子模式(PAMPs)或损伤相关分子模式(DAMPs)的生物分子, 可诱导核因子 κ B(NF- κ B)信号通路, 是 T 淋巴细胞活化和分化所必需的刺激分子(如促炎性细胞因子 TNF- α), 最终可触发 GVHD 的发生^[16-18]。研究发现, TLR4 在不同程度的 aGVHD 患者中有显著差异, 可作为评价 aGVHD 严重程度的指标^[3]。通过对激素耐药型 aGVHD 患者和激素敏感型 aGVHD 患者进行对比研究发现, TLR4 也有显著差异。所以, TLR4 作为生物标志物对 aGVHD 患者的诊断可能具有较大意义。

2 细胞因子检测在 GVHD 预后评估中的作用

HSCT 是血液肿瘤最有效的治疗方法之一, 虽然 HSCT 可以诱导移植抗肿瘤/白血病(GVT/L)效应, 但 GVHD 是患者整体生存(OS)的不利因素, 甚至导致死亡, GVHD 是移植患者非复发死亡的重要原因。由于生物标志物在 GVHD 的诊断中具有重要的参考价值, 生物标志物研究也成为评估预后的研究方向之一。

有研究收集 492 例 aGVHD 患者, 使用竞争风险回归等统计学方法, 将 TFNR1、ST2 和再生胰岛衍生蛋白 3 α (REG3 α)的表达水平模拟分为 3 种预测分数, 发现可以有效预测出不同患者在完全缓解(CR)或部分缓解(PR)情况下对治疗的反应、NRM 及 OS^[19]。但其研究的局限为当评分处于极端值时(评分为 1 或 3), 该算法对疾病预后相关评估的可靠性受到限制。

对于上述预后评估算法中涉及的细胞因子, 均涉及胃肠道相关症状的部分发生机制。其中 TNF- α 参

与机制在上一部分的描述中已有提及,由于移植或预处理等因素介导受体产生促炎因子,其中也包括抗原呈递细胞(APC)的生成增多,继而供体 T 淋巴细胞于宿主 APC 反应后激活,使得细胞内生生化级联反应增强而导致 TNF- α 等大量的 Th1 细胞因子增加。最后这些细胞因子进一步与细胞毒性 T 淋巴细胞等发生协同作用而对局部组织产生损伤。在这类细胞因子中,TNF- α 对胃肠道形成特异性损伤,通过对 TNF- α 的抑制可以明显减轻 GVHD 小鼠模型中胃肠道相关症状的严重程度。sST2 的分泌水平在胃肠道相关症状中的表现多与炎症性肠病的发病水平类似^[20],sST2 可以作为 IL-33 诱骗受体从而阻断 IL-33 在其相关疾病中的信号传导。而 Treg 在肠道中大量存在,并且可以防止在自身和环境对炎症反应失调。但在慢性肠道炎症期间,大量存在的 sST2 可能通过抑制 IL-33 参与的信号传导来抑制 Treg 的产生,并将进一步减弱对疾病的自身调控作用^[21]。

临床研究发现,参与 aGVHD 病理、生理变化过程的细胞因子在一定程度上可以反映疾病的预后情况。但是由于样本量或多因素相关分析的相互干扰,使得单一种类的细胞因子对疾病的诊断或预后评价受到限制。因此,应用细胞因子组合来提高特异度是一种有效的解决方法。采用 TFNR1、ST2 和 REG3 α 相关的算法作为评分来预测疾病的 NRM,不仅可以区分 GVHD 患者的严重程度,还可以预测是否有相关的靶器官损伤^[19]。有研究通过对 40 例接受异源性 HSCT 治疗的患者,分别在表现出 aGVHD($n=20$)和无 aGVHD($n=20$)的 2 组患者血清中比较发现,由 SKALP、TLR4、TGF- β 和 TNFR1 组成的评估小组不仅可用于 aGVHD 诊断及患者临床表现分级,也可以预测表现出 aGVHD 的患者在接受激素治疗后是否表现为灵敏^[19]。未来对于细胞因子等生物标志物的研究,可以聚焦提高诊断的特异度,提前预测疾病的发展、转归和指导疾病靶向治疗,最终推动精准医疗的发展。

3 细胞因子作为靶点在 aGVHD 的治疗现状

糖皮质激素是 aGVHD 的一线治疗方案,而糖皮质激素治疗失败后产生激素耐药型的 aGVHD(SR-aGVHD)尚无统一的二线治疗方案。在一项 GVHD 效应相关的多种细胞因子靶向单抗或免疫抑制剂进行 aGVHD 治疗的报道中,缓解率约为 60%^[22],表明 SR-aGVHD 的治疗取得了进展。

当患者发生 aGVHD 时,供体的 T 淋巴细胞与其体内的抗原呈递细胞发生特异性结合导致供体的反应性 T 淋巴细胞被激活并增殖,然后转移至靶器官和靶组织,同时伴随着大量的细胞因子释放从而加重 aGVHD 的过程。IL-2 是 Th1 细胞因子中的“骨干”,其作用主要包括免疫反应的扩增、T 细胞及 NK 细胞的活化、巨噬细胞 TNF- α 的分泌和皮肤、胃肠道的损伤。研究发现,使用高剂量 IL-2 治疗的 aGVHD 小鼠

较低剂量治疗小鼠的病死率更高。KENNEDY-NASSER 等^[23]研究发现,如果使用超低剂量(10×10^4 /U) IL-2 进行治疗可明显增加体内的 CD4⁺CD25⁺ FoxP3⁺ Treg,而不会引起 GVHD 或使细胞介导的对病毒或白血病抗原的反应能力丧失,而同时扩增的 Treg 细胞可产生有效的免疫抑制作用,降低供体反应性 T 淋巴细胞活化引发的 aGVHD 损伤^[24]。作为另外一种 Th1 细胞因子,IL-10 可通过下调 IL-2 来调节 CD4⁺ T 淋巴细胞的功能,影响 GVHD 的发病过程。WEBER 等^[25]研究发现,IL-10 敲除的宿主小鼠的生存时间较对照组更短。在对 GVHD 进行治疗时,已有研究证明使用 TNF- α 拮抗剂可减弱炎症反应,不会影响植物抗白血病效应^[26]。同时,在使用抗 TNF- α 单克隆抗体英夫利昔单抗时,有研究发现,英夫利昔单抗治疗类固醇难治性 aGVHD 的疗效,总体反应率为 15%~100%,在胃肠道和皮肤 aGVHD 中观察到最高的反应率^[27]。所以,SR-aGVHD 的患者接受抗 TNF- α 单克隆抗体治疗可以起到不错的效果^[28]。

sST2 作为 GVHD 的预后生物标志物可预测 SR-aGVHD 的非复发死亡率^[8]。RAMADAN 等^[29]研究发现,使用人源性 T 淋巴细胞注入经过 300 cGy 全身照射(TBI)预处理的 NSG 小鼠模型中,检测人 sST2 在血清中的水平。通过使用不同计量的小分子 ST2 抑制剂(I ST2)与使用二甲基亚砷的对照组进行比较,发现除了高水平(40 mg/kg)实验组及对照组外,低、中水平(5、10 mg/kg)实验组使用 I ST2 后可降低 sST2 的水平。并且,GVHD 评分可同时降低,存活率显著提高,可以维持移植植物抗白血病效应。同时,该研究小组在另一项研究中也发现,在建立 aGVHD 的小鼠模型中,对比只接受辐射或接受同源 T 淋巴细胞的对照组,其血清 sST2 水平与人类患者相似^[20]。他们使用了针对鼠类 ST2(抗 ST2 单抗,CNT03914)和适当的对照同种型 Ab(I gG)的单克隆抗体同时对建立 aGVHD 的小鼠模型进行治疗,发现在抗 ST2 单抗治疗的小鼠中,小肠、大肠和肝脏(主要 aGVHD 靶器官)的组织病理学评分均显著改善,同时其存活率也显著提高。

通过将转染了人类 HGF cDNA 的 HVJ 脂质体(HGF-HVJ 脂质体)反复注入出现 aGVHD 的小鼠模型,HGF 基因表达后,aGVHD 的表现可受到抑制。通常认为,HGF 对于预防肠道 GVHD 发挥重要作用,主要通过以下机制来影响 aGVHD 的进展:IL-2 作为诱导 GVHD 中 Th1 相关的关键细胞因子,在移植期间阻断 IL-12 的产生,降低供体移植物的排异反应。而最初来自于供体的同种反应性 T 淋巴细胞会诱导胃肠道上皮的损伤,这将引发肠腔的内毒素进入黏膜和黏膜下层组织并进入全身循环。释放入血的内毒素将进一步激活巨噬细胞分泌 IL-12,进而刺激

T 淋巴细胞产生 γ 干扰素。同时, γ 干扰素也使受到内毒素刺激的巨噬细胞产生更多的 IL-12。而研究表明, HGF 通过抑制 GVHD 小鼠 IL-12 水平发挥对肠上皮细胞的抗凋亡作用来防止胃肠道 aGVHD 损伤^[30]。

4 展 望

细胞因子作为特异性生物标志物已经被应用于 aGVHD 的诊断、预后评估及靶向治疗。因其检测便利性和技术手段不断提升, 可以利用细胞因子的优势来弥补传统方法诊断的滞后性, 减少误诊、漏诊率。但是, 也应该看到, 细胞因子检测在 aGVHD 上还需要提升其特异度和灵敏度, 与感染等疾病进行有效鉴别; 寻找更加简便易行的细胞因子组合等。同时, 由于统计学手段的提升, 可以很大程度地推进现阶段对疾病诊疗模式的探索, 在疾病发展的早期进行诊断, 通过提前干预减缓或终止疾病的进展, 从而减轻因疾病带来的损伤。细胞因子作为具有前景的研究方向, 值得在 aGVHD 领域进一步深入研究。

参考文献

- [1] AZIZ M D, SHAH J K, DIMOPOULOS U, et al. Disease risk and GVHD biomarkers can stratify patients for risk of relapse and nonrelapse mortality post hematopoietic cell transplant[J]. *Leukemia*, 2020, 34: 1898-1906.
- [2] MIR E, PALOMO M, ROVIRA M, et al. Endothelial damage is aggravated in acute GvHD and could predict its development[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(9): 1317-1325.
- [3] LI X, CHEN T, GAO Q, et al. A panel of 4 biomarkers for the early diagnosis and therapeutic efficacy of aGVHD[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(16): 86-95.
- [4] HENDEN A S, HILL G R. Cytokines in graft-versus-host disease[J]. *J Immunol*, 2015, 194(10): 4604-4612.
- [5] LEOTTA S, SAPIENZA G, CAMUGLIA M G, et al. Preliminary results of a combined score based on sIL2-R α and TIM-3 levels assayed early after hematopoietic transplantation[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 3158.
- [6] BERGER M, SIGNORINO E, MURARO M, et al. Monitoring of TNFR1, IL-2R α , HGF, CCL8, IL-8 and IL-12p70 following HSCT and their role as GVHD biomarkers in paediatric patients[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(9): 1230-1236.
- [7] PONCE D M, HILDEN P, MUMAW C, et al. High day 28 ST2 levels predict for acute graft-versus-host disease and transplant-related mortality after cord blood transplantation[J]. *Blood*, 2015, 125(1): 199-205.
- [8] VANDER LUGT M T, BRAUN T M, HANASH S, et al. ST2 as a marker for risk of therapy-resistant graft-versus-host disease and death[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(6): 529-539.
- [9] MCDONALD G B, TABELLINI L, STORER B E, et al. Plasma biomarkers of acute GVHD and nonrelapse mortality: predictive value of measurements before GVHD onset and treatment[J]. *Blood*, 2015, 126(1): 113-120.
- [10] IWASAKI T, SHIBASAKI S. Hepatocyte growth factor regulates immune reactions caused by transplantation and autoimmune diseases[J]. *Yakugaku Zasshi*, 2013, 133(11): 1159-1167.
- [11] ALI A M, DIPERSIO J F, SCHROEDER M A. The role of biomarkers in the diagnosis and risk stratification of acute graft-versus-host disease: a systematic review[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(9): 1552-1564.
- [12] MAHABAL G D, GEORGE L, PETER D, et al. Utility of tissue elafin as an immunohistochemical marker for diagnosis of acute skin graft-versus-host disease: a pilot study[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2019, 44(2): 161-168.
- [13] ALI A M, DIPERSIO J F, SCHROEDER M A. The role of biomarkers in the diagnosis and risk stratification of acute graft-versus-host disease: a systematic review[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(9): 1552-1564.
- [14] PACZESNY S, BRAUN T M, LEVINE J E, et al. Elafin is a biomarker of graft-versus-host disease of the skin[J]. *Sci Transl Med*, 2010, 2(13): 13ra12.
- [15] LI Q, ZHAI Z, XU X, et al. Decrease of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells and TGF- β at early immune reconstitution is associated to the onset and severity of graft-versus-host disease following allogeneic haematogenesis stem cell transplantation[J]. *Leuk Res*, 2010, 34(9): 1158-1168.
- [16] IWASAKI A, MEDZHITOV R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system[J]. *Science*, 2010, 327(5963): 291-295.
- [17] ZHAO Y, LIU Q, YANG L, et al. TLR4 inactivation protects from graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2013, 10(2): 165-175.
- [18] LU Y C, YEH W C, OHASHI P S. LPS/TLR4 signal transduction pathway[J]. *Cytokine*, 2008, 42(2): 145-151.
- [19] LEVINE J E, BRAUN T M, HARRIS A C, et al. A prognostic score for acute graft-versus-host disease based on biomarkers: a multicentre study[J]. *Lancet Haematol*, 2015, 2(1): e21-e29.
- [20] ZHANG J, RAMADAN A M, GRIESENAUER B, et al. ST2 blockade reduces sST2-producing T cells while maintaining protective mST2-expressing T cells during graft-versus-host disease[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(308): 308ra160.
- [21] SCHIERING C, KRAUSGRUBER T, CHOMKA A, et al. The alarmin IL-33 promotes regulatory T-cell function in the intestine[J]. *Nature*, 2014, 513(7519): 564-568.
- [22] BUSCA A. The use of monoclonal antibodies for the treatment of graft-versus-host disease following allogeneic stem cell transplantation[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2011, 11(6): 687-697.
- [23] KENNEDY-NASSER A A, KU S, CASTILLO-CA RO P, et al. Ultra low-dose IL-2 for GVHD prophylaxis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation medi-

- ates expansion of regulatory T cells without diminishing antiviral and antileukemic activity[J]. Clin Cancer Res, 2014,20(8):2215-2225.
- [24] ROMANO M, TUNG S L, SMYTH L A, et al. Treg therapy in transplantation; a general overview[J]. Transpl Int, 2017, 30(8):745-753.
- [25] WEBER M, STEIN P, PRUFER S, et al. Donor and host B cell-derived IL-10 contributes to suppression of graft-versus-host disease[J]. Eur J Immunol, 2014, 44(6):1857-1865.
- [26] TOLLKUCI E, FITZPATRICK P, SEDDON A, et al. Biosimilar infliximab administration for the management of acute graft-versus-host disease[J]. J Oncol Pharm Pract, 2020, 26(8):2047-2051.
- [27] YANG J, CHEUK D K L, HA S Y, et al. Infliximab for steroid refractory or dependent gastrointestinal acute graft-versus-host disease in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Pediatr Transplant, 2012, 16(7):771-778.
- [28] YANG J, CHEUK D K, HA S Y, et al. Infliximab for steroid refractory or dependent gastrointestinal acute graft-versus-host disease in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Pediatr Transplant, 2012, 16(7):771-778.
- [29] RAMADAN A M, DAGUINDAU E, RECH J C, et al. From proteomics to discovery of first-in-class ST2 inhibitors active in vivo[J]. JCI Insight, 2018, 3(14):e99208.
- [30] BENKHOUCHEA M, MOLNARFI N, SANTIAGO-RABER M L, et al. Systemic treatment with hepatocyte growth factor suppresses the development of experimental autoimmune encephalomyelitis and induces the differentiation of regulatory dendritic cells[J]. Mult Scler, 2012, 18(4):356-371.
- (收稿日期:2020-10-26 修回日期:2021-04-20)
- 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.16.042

外泌体在甲状腺癌诊疗中的研究进展^{*}

周亚萍^{1,2}, 王 黎¹综述, 伏建峰^{1△}审校

1. 新疆军区总医院临床检验诊断中心, 新疆乌鲁木齐 830000; 2. 石河子大学医学院, 新疆石河子 832000

关键词: 外泌体; 甲状腺癌; miRNA; 诊断

中图分类号: R736.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)16-2445-04

甲状腺癌占有恶性肿瘤的 1%~5%, 近年来, 全世界人口不断增加, 人们生活水平迅速提高, 甲状腺癌发病率随之上升, 伴有淋巴结转移的患者数量也在迅速增加^[1]。根据美国癌症中心发布的 2020 年肿瘤调查数据显示, 预计 2020 年女性甲状腺癌新发人数在新发肿瘤总人数中的占比可上升至 4%^[2]。我国癌症中心最新公布的 2019 年相关数据表明, 2015 年我国女性甲状腺癌发病率高达 8.49%, 已成为女性人群第 4 大常见肿瘤。按照病理组织学分类, 甲状腺癌分为甲状腺乳头状癌(PTC)、甲状腺髓样癌(MTC)、甲状腺滤泡状腺癌(FTC)和甲状腺未分化癌(ATC)。PTC 是最常见的类型, 约占 85%, 相对于其他病理类型, PTC 的病灶可侵袭至甲状腺以外的组织器官并可发生局部淋巴结转移。研究显示, 约有 1/3 患者会发生术后复发转移, 且大部分于术后 10 年内发生。所以, 必须长期随访甲状腺癌患者, 实时监测肿瘤的复发和转移。

目前, 主要通过超声引导下细针穿刺细胞学检查(FNAC)诊断甲状腺癌, 同时结合颈部超声进一步明确是否存在淋巴结转移。通过术前 FNAC, 仍有

10%~30% 甲状腺结节性质无法明确, 加之侵入性的有创穿刺检查患者接受度普遍较低, 临床上的拓展、普及力度受限; 科研工作中, 由于 FNAC 获取的样本量偏少, 难以满足后续的研究需求, 并且有限的样本量检测结果不能覆盖异质性肿瘤的全貌。因此, 针对临床诊疗关注的难题和相关研究工作展开的需求, 并基于对 PTC 发生、发展分子机制的认知, 从 PTC 相关生物标志物的角度出发, 有可能是解决 PTC 临床早期诊疗难题和相关研究工作展开需求的关键。

外泌体来源于体内多种活细胞, 其直径 30~150 nm, 是具备稳定双层质膜的囊泡, 广泛分布于各种体液中, 并且携带有多种核酸、蛋白质、脂质等物质, 是细胞间信息物质交流的重要载体^[2-3]。癌细胞源性外泌体在甲状腺癌的进程中发挥至关重要的作用。外泌体及其加工产物在甲状腺癌的治疗中也具有一定的应用潜能。近年来外泌体检测在甲状腺癌诊疗中的研究越来越多, 其有可能成为较为理想的可供 PTC 临床诊疗应用的生物标志物。

1 外泌体概述

PAN 等^[4]1983 年首次在绵羊成熟的网织红细胞

* 基金项目: 全军后勤科研计划面上项目(CLJ19J028)。

△ 通信作者, E-mail: dxpjf@163.com。

本文引用格式: 周亚萍, 王黎, 伏建峰. 外泌体在甲状腺癌诊疗中的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(16): 2445-2448.