

些重要的抗原表位。所以无论从序列同源性到氨基酸关键点都表明现行疫苗仍有一定的保护力。

因此, MV 基因变异引起的抗原改变在一定程度上影响了现行疫苗的保护性, 使得近几年的发病率又有所上升。但是现行疫苗还有一定的保护能力, 可以通过强化免疫等手段提高整个人群体内抗体水平阻断麻疹的传播。同时应根据现行的流行株加紧研制保护性更好的新型疫苗。

#### 4 问题与展望

自泛美卫生组织率先提出到 2000 年美洲区实现消灭麻疹的目标以来, 各国通过不断的努力都取得了实质性的进展。并且美洲区已于 2000 年实现了麻疹消灭的目标, 而中国所在的西太平洋地区也提出了在 2012 年消灭麻疹的目标。但是由于麻疹的变异使得现有的疫苗保护性下降, 近几年中国的发病率又有所上升。同时一些输入性病例的出现对中国对麻疹发病率的控制提出了严峻的挑战。同时中国消除麻疹工作还面临着麻疹疫情回升、免疫空白、免疫失败、流动人口增加、麻疹集中率低下等困难。所以为了更好地做好 2012 年消灭麻疹的工作, 必须加强对麻疹发病的监测, 应用逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 技术快速诊断并确定流行株基因类型, 做好流行病学监测为控制麻疹的发病率提供依据。同时提高麻疹疫苗接种率并进行强化免疫。基于 MV 变异对疫苗保护性的影响, 加强对 MV 变异的监测仍有重要意义, 同时应根据当前流行株研制保护性更好的疫苗。

#### 参考文献

[1] Sato H, Masuda M, Kanai M, et al. Measles virus N protein inhibits host translation by binding to eIF3-p40[J]. J Virol, 2007, 81(21):11569-11576.

[2] Hagiwara K, Sato H, Inoue Y, et al. Phosphorylation of measles virus nucleoprotein upregulates the transcriptional activity of minigenomic RNA[J]. J Proteomics, 2008, 8(9):1871-1879.

[3] Nakatsu Y, Takeda M, Ohno S, et al. Measles virus circumvents the host interferon response by different actions of the C and V proteins[J]. J Virology, 2008, 82(17):8296-8306.

[4] Pfaller CK, Conzelmann KK. Measles virus V protein is a decoy substrate for Ikappa B kinase alpha and prevents Toll-like receptor 7/9-mediated interferon induction[J]. J Virology, 2008, 82(24):12365-12373.

[5] Fontana JM, Bankamp B, Bellini WJ, et al. Regulation of interferon signaling by the C and V proteins from attenuated and wild-type strains of measles virus[J]. J Virology, 2008, 374(1):71-81.

[6] Nakatsu Y, Takeda M, Ohno S, et al. Translational inhibition and

increased interferon induction in cells infected with C protein-deficient measles virus[J]. J Virology, 2006, 80(23):11861-11867.

[7] Nishie T, Nagata K, Takeuchi K. The C protein of wild-type measles virus has the ability to shuttle between the nucleus and the cytoplasm[J]. J Microbes Infect, 2007, 9(3):344-354.

[8] Reuter T, Weissbrich B, Schneider-Schaulies S, et al. RNA interference with measles virus N, P, and L mRNAs efficiently prevents and with matrix protein mRNA enhances viral transcription[J]. J Virology, 2006, 80(12):5951-5957.

[9] Xu Q, Zhang P, Hu C, et al. Identification of amino acid residues involved in the interaction between measles virus Haemagglutinin (MVH) and its human cell receptor (signaling lymphocyte activation molecule, SLAM)[J]. J Journal of Biochemistry and Molecular Biology, 2006, 39(4):406-411.

[10] Hashiguchi T, Kajikawa M, Maita N, et al. Crystal structure of measles virus hemagglutinin provides insight into effective vaccines[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(49):19535-19540.

[11] 李海峰, 卢亦愚, 严俊英, 等. 我国麻疹病毒流行株 H 和 N 基因变异速率探讨[J]. 中国病毒学, 2006, 21(6):541-545.

[12] 黄志成, 濮小英, 祝水芬, 等. 2006 年杭州市麻疹病毒分离株 N 和 H 序列分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2007, 17(2):284-286.

[13] Zhou JH, Du ZS, Chang X. Hemagglutinin gene and amino acid characteristic of measles virus in Jilin province, 2001-2008[J]. Zhongguo Ji Hua Mian Yi, 2009, 15(5):417-422.

[14] de Swart RL, Yüksel S, Langerijs CN, et al. Depletion of measles virus glycoprotein-specific antibodies from human sera reveals genotype-specific neutralizing antibodies[J]. J Gen Virol, 2009, 90(12):2982-2989.

[15] 金成录, 胡钰, 郭淑英. 长春市麻疹病毒流行株 M 和 N 基因特征分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2008, 18(6):1145-1146.

[16] Jiang DP, Ide YH, Nagano-Fujii M, et al. Single-point mutations of the M protein of a measles virus variant obtained from a patient with subacute sclerosing panencephalitis critically affect solubility and subcellular localization of the M protein and cell-free virus production[J]. J Microbes Infect, 2009, 11(4):467-475.

[17] 徐闻青, 杨忠东, 陈蕾, 等. 麻疹病毒分离及现行疫苗免疫效果分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2008, 14(3):198-202.

[18] 刘毅, 武继守, 候铁军, 等. 2007 年陕西省麻疹减毒活疫苗强化效果评价[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 15(2):71-73.

[19] 冯德杰, 高雪军, 赵雅静, 等. 麻疹病毒 S191 疫苗株 N 基因稳定性研究及免疫细胞表位分析[J]. 微生物学免疫学进展, 2008, 36(4):1-6.

(收稿日期:2011-02-07)

#### • 综 述 •

## MicroRNAs 在类风湿性疾病发病机制中的研究进展

易 富<sup>1</sup>, 蔡敏琪<sup>1</sup>, 何后罗<sup>2</sup>, 李 娅<sup>3</sup>

(1. 中国人民解放军第五十九中心医院检验科, 云南开远 661600; 2. 第二军医大学中医系, 上海 200433;

3. 重庆医科大学检验系, 重庆 400016)

关键词: 微 RNAs; 研究; 类风湿性疾病

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2011. 08. 026

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)08-0881-04

类风湿性疾病如骨关节炎、痛风、炎症性关节炎、系统性红斑狼疮(SLE)等是一类与免疫系统密切相关的疾病, 他们大多数有异质性, 有复杂的临床表现, 患有这些疾病的患者常常会

出现全身性炎症, 并且在特定情况下, 患者还会产生自身抗体, 他们的发病机制复杂, 研究者对其了解得还不多, 这制约了对类风湿性疾病的诊疗。目前, 这类疾病很难根治<sup>[1]</sup>。miRNAs

是一类高度保守、长为 19~24 个核苷酸序列的非编码小分子 RNA,他们能够在转录水平调控蛋白质的合成,影响着细胞周期、细胞凋亡、细胞分化等各个方面,同时在免疫反应等一系列生理过程中起着重要作用<sup>[2-3]</sup>。研究发现多种肿瘤、自身免疫疾病等的发生都伴随着 miRNAs 的异常表达,他们与这些疾病的发生关系密切,miRNAs 这种在生理和病理条件下的表达差异意味着他将在某些疾病的诊断中有着重要意义,是一种有重要潜在意义的生物标志物,Pawitan<sup>[4]</sup>和 Mitchell 等<sup>[5]</sup>通过 miRNAs 芯片技术和 Taqman 实时荧光定量-PCR 技术已经筛选出在前列腺癌中表达差异极为明显的 miR-141,这有望推动前列腺癌诊疗技术的发展。大量的研究数据显示,miRNAs 在类风湿性疾病的发生中扮演着重要的角色,了解它在其间的作用机制将极大地推动类风湿性疾病诊疗技术的发展<sup>[1]</sup>。本文主要对 miRNAs 在免疫系统中的作用机制和它与骨性关节炎、SLE、类风湿关节炎(RA)等疾病发病机制的研究进展综述如下。

### 1 miRNAs 作用机制简介

miRNAs 是一类高度保守的小分子非编码性 RNA,他们由 20 个左右核苷酸构成,它通过与靶基因 miRNAs 的非翻译区(UTR)的 3'端的完全或不完全互补配对结合在一起,影响 miRNAs 的降解和表达,进而影响蛋白质合成等一系列生化反应,对机体生理过程发挥调节作用<sup>[6]</sup>。以前,研究者一直认为 miRNAs 仅仅作用于靶基因 miRNAs 3'端的 UTR,后来研究发现他还与靶基因 miRNAs 的 5'端的 UTR,也与靶基因 mRNA 的编码区通过互补配对结合进而发挥生物作用,Duursma 等<sup>[7]</sup>和 Pan 等<sup>[8]</sup>研究发现 miR-148 能与一种 DNA 甲基化酶-3b 的编码区结合发挥生物学效应,同时 miRNAs 两个外显子的交接处也常常成为 miRNAs 的结合靶点。

### 2 miRNAs 在免疫系统中的作用

miRNAs 对基因的表达起着重要的调控作用,它同时也调节着免疫系统的发育、机体正常免疫和自身免疫的各个方面,造血细胞和淋巴细胞的分化和扩散过程受到 miRNAs 网络的精密调控,它主要通过影响 Dicer 酶(一种与 miRNAs 合成密切相关的酶)的活性或者影响基因沉默复合体(RISC)的功能来实现的。当其功能失调,即过分激活或者功能减退,都可能引起自身免疫反应<sup>[9-10]</sup>。同时,miRNAs 调节着 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞在胸腺、骨髓中的生成和分化,影响这两种细胞在周围淋巴系统的动态平衡。近年研究显示,miRNAs 主要在 B 淋巴细胞的增殖、效应 T 淋巴细胞的形成、抗原递呈细胞的激活等阶段发挥免疫调节作用,还发现某些 miRNAs 的含量变化常常影响着 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的生存与死亡,他们对调节性免疫细胞也起着重要的作用,miRNAs 的异常常常会产生各种各样的免疫系统相关疾病<sup>[9,11-12]</sup>。在天然免疫过程中,当 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)识别刺激机体免疫系统的炎症介质后,miR-155、miR-146、miR-223 等调节着急性炎症反应过程的进行,许多 miRNAs,如 miR-146、miR-132、miR-155、miR-27b、miR-100 等在巨噬细胞、单核细胞和粒细胞在免疫反应中起着重要的作用,他们可能影响着免疫反应介质的产生和生物作用的发挥<sup>[10]</sup>。

### 3 miRNAs 与类风湿性疾病

miRNAs 是一类很有潜在价值的生物标志物,它在细胞的分化、凋亡、生物发育及疾病发生等方面发挥着重要的作用。miRNAs 通过调控 T 淋巴细胞等重要免疫细胞的功能,维护着人体免疫反应,一旦其平衡被打破,人类就常常发生各种疾

病。下面主要对 miRNAs 在一些常见的类风湿性疾病的发病机制的作用中作一简要介绍。

**3.1 miRNAs 与 SLE** SLE 是一种复杂的自身免疫性疾病,它有多种临床表型,至今,研究者对它的发病机制了解得还很少,SLE 患者机体中 miRNAs 表达与正常人有所不同,SLE 患者中,有的 miRNA 表达增加,有的 miRNA 降低<sup>[13]</sup>。Tang 等<sup>[14]</sup>研究发现,SLE 患者机体中 miR-31、miR-95、miR-99a、miR-130b、miR-10a、miR-134 和 miR-146a 的表达量与正常人相比有所减少,并且还发现外周血液中 miR-146a 减少越多,SLE 越严重,这可能是因为 miR-146a 能与干扰素突变体(IIFN)信号通路中多个关键因子结合而发挥生物作用,它能降低 IIFN 的表达,进而影响 IIFN 信号通路。Taganov 等<sup>[15]</sup>研究发现 miR-146a 能与白细胞介素受体相关激酶(IRAK1)和肿瘤坏死因子受体相关因子 6(TRAF6)作用降低人体的天然免疫能力,miR-146 的减少可能使得机体免疫反应过于激烈,从而产生一些自生免疫性疾病。Pan 等<sup>[8]</sup>研究发现,在 SLE 患者体内,miR-21 和 miR-148a 在 CD4<sup>+</sup>T 细胞内数量多于健康人,miR-21 通过与 RASGRP1 基因结合,通过 Ras-MAPK 信号通路间接降低 DNA 甲基转移酶-1(DNMT1)的表达,miR-148a 则与 DNMT1 基因的编码区结合直接降低 DNMT1 的表达,DNMT1 的表达受到压制,而促进了与自身免疫反应的一系列基因如 CD70 和 LFA-1 的表达,这种增多使得 T 淋巴细胞失控,T 淋巴细胞参与的正常免疫反应受到破坏,这就造成 T 淋巴细胞功能的紊乱,导致自身免疫性疾病的发生,这两种 miRNA 是 SLE 的重要生物标志物。

**3.2 miRNAs 与类风湿关节炎** 白细胞介素 18(IL-18)在 RA 的炎症反应中起着重要作用,研究发现从 RA 患者分离得到的由脂多糖激活的 RA 成纤维样滑膜细胞(FLS),只表达 IL-18 的 mRNA 分子,不表达成熟的 IL-18<sup>[16]</sup>。Alsaleh 等<sup>[17]</sup>研究发现脂多糖刺激使得细胞内约 15 种 miRNA 含量升高,其中 miR-346 的升高对 RA 的炎症反应最为关键,miR-346 能通过阻止脂多糖,诱导 RA FLS 细胞中布鲁顿酪氨酸激酶的表达,间接对 RA 的炎症反应发挥调节作用。Nakamachi 等<sup>[18]</sup>研究发现,来自 RA 患者滑膜细胞标本中 miR-124 含量比来自骨关节炎患者的滑膜细胞低。体外实验表明,miR-124 能结合在周期素依赖性激酶 2(CDK-2)和单核细胞趋化蛋白(MCP-1)的 mRNA 3'端的 UTR,阻止了 CDK-2 和 MCP-1 的生成,使细胞周期停止在 G<sub>1</sub> 期,RA 患者滑膜细胞中 miR-124 较低,同时,miR-124 也能调节 RA FLS 细胞的扩散和趋化因子的产生,miR-124 较低使得以上作用难以正常发挥,这可能是 RA 炎症反应的重要原因之一。Nakasa 等<sup>[19]</sup>研究发现 RA 患者滑膜组织表层和衬里的 CD68<sup>+</sup>巨噬细胞,部分 CD3<sup>+</sup>T 细胞亚群和 CD79a<sup>+</sup>B 细胞群能产生大量的 miR-146a,与正常人和骨关节炎患者相比,RA 患者滑膜组织中成熟 miR-146a 和 iR-146a/b 表达明显较高,miR-146 的产生与白细胞介素 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的刺激有关,以上研究表明 miR-146 与 RA 的发生密切相关。RA 患者外周血中的 miRNAs 与正常人相比也有一定变化。Pauley 等<sup>[20]</sup>用实时荧光聚合酶链反应(real-time PCR)技术分析外周血中 miR-146a、miR-155、miR-132、miR-16 和 microRNA let-7a 的表达情况发现,miR-146a、miR-155、miR-132 和 miR-16 都有增加,他们可能为 RA 的重要生物标志物。外周血比起组织标本更容易获取,这些研究成果对 RA 的诊疗技术的进步将起着重大的推动作用,不过还需要大量的后续研究工作。

**3.3 miRNAs 与骨性关节炎** 骨性关节炎是一种由于关节软骨退化而引起的疾病,流行性较高。目前,认为关节软骨合成代谢和分解代谢的动态平衡受到破坏而引起了关节软骨的退化,它的确切发生机制目前尚未明确<sup>[21]</sup>。Aigner 等<sup>[22]</sup>研究骨性关节炎的发病机制时发现,转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、基质金属蛋白酶(MMPs)等的异常是导致关节软骨合成代谢小于分解代谢,从而造成关节软骨退化的重要原因。Michael 等<sup>[23]</sup>用 IL-1 $\beta$  刺激骨性关节炎患者的软骨组织,然后通过逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)和原位杂交技术检测 miRNAs 的表达时发现在软骨细胞分布的所有组织中都有初级 miR-146 的表达,在表层的表达最为明显,同时,IL-1 $\beta$  也能诱导基质金属蛋白酶 13(MMP-13)的产生,MMP-13 与骨性关节炎的发生关系密切,MMP-13 的含量越高,miR-146 的表达量越多,反之越少,miR-146 可能在骨性关节炎患者的软骨组织合成代谢和分解代谢中扮演着重要角色,其机制还有待于进一步研究。

**3.4 miRNAs 多发性硬化症** 研究发现多发性硬化病复发患者的外周血液中(多发性硬化症患者的 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群中特异性上调)miR-326 的含量明显高于正常人。在视神经脊髓炎患者、其他脱髓鞘疾病患者和多发性硬化病初发者的外周血中没有观察到 miR-326 增高的现象<sup>[24]</sup>。Th17 细胞是能产生白细胞介素 17(IL-17)的辅助性 T 细胞,他在多发性硬化症的发生中起着重要作用。体内试验表明,Th17 细胞的含量与 miR-326 量成平行关系,miR-326 通过与一种障碍 Th17 细胞分化的分子 Ets-1 的结合而促进 Th17 细胞的分化,这说明 miR-326 在多发性硬化病的发生中起着重要作用<sup>[24-25]</sup>。

**3.5 miRNAs 干燥综合征** 干燥综合征是一种自身免疫性疾病,它与外分泌系统特别是唾液腺和泪腺的病变关系密切。目前,对它的确切发病机制了解得还不是太深入,它的发生与免疫和非免疫介导的病变都有重要关系<sup>[26]</sup>。研究发现,干燥综合征患者唾液腺里许多 miRNA 的含量与正常人相比有所差异,并且,干燥综合征患者病情的严重程度不同,他们的唾液中多种 miRNA 的含量也是不同的<sup>[27]</sup>。也许能够通过 miRNAs 表达的差异来区分干燥综合征患者与正常人,或者是判别干燥综合征的发病严重程度,这将有力的推动干燥综合征诊疗技术的发展。

**4 结 语**

从发现 miRNAs 到现在不过数十年,但是 miRNAs 的研究取得了巨大进展,他们是一类很有潜在意义的生物标志物,许多肿瘤、自身免疫性疾病等的发生都伴随着他们的异常表达<sup>[4-5,28]</sup>。miRNAs 对基因的表达和蛋白质的翻译合成起着重要的调控作用,进而影响细胞的增殖、分化、凋亡,以及生物体发育的各个方面,他们的异常表达常常伴随着某些疾病的发生,不过其确切机制还有待于进一步研究。RNA 干扰技术的进步和对 miRNAs 研究的不断深入必将推动风湿性疾病、癌症等许多疾病诊疗技术的进步。

**参考文献**

[1] Alevizos I, Illei GG. MicroRNAs as biomarkers in rheumatic diseases[J]. Nat Rev Rheumatol, 2010, 6(7):391-398.  
 [2] Ryazansky SS, Gvozdev VA. Small RNAs and cancerogenesis[J]. Biochemistry (Mosc), 2008, 73(5):514-527.  
 [2] Ruvkun G. Molecular biology. Glimpses of a tiny RNA world[J]. Science, 2001, 294(5543):797-799.  
 [4] Pawitan JA. The possible use of RNA interference in diagnosis

and treatment of various diseases[J]. Int J Clin Pract, 2009, 63(9):1378-1385.  
 [5] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(30):10513-10518.  
 [6] Miranda KC, Huynh T, Tay Y, et al. A pattern-based method for the identification of microRNA binding sites and their corresponding heteroduplexes[J]. Cell, 2006, 126(6):1203-1217.  
 [7] Duursma AM, Kedde M, Schrier M, et al. MiR-148 targets human DNMT3b protein coding region[J]. RNA, 2008, 14(5):872-877.  
 [8] Pan W, Zhu S, Yuan M, et al. MicroRNA-21 and microRNA-148a contribute to DNA hypomethylation in lupus CD4<sup>+</sup> T cells by directly and indirectly targeting DNA methyltransferase 1[J]. J Immunol, 2010, 184(12):6773-6781.  
 [9] Liston A, Linterman M, Lu LF. MicroRNA in the adaptive immune system, in sickness and in health[J]. J Clin Immunol, 2010, 30(3):339-346.  
 [10] Bi Y, Liu G, Yang R. MicroRNAs: novel regulators during the immune response[J]. J Cell Physiol, 2009, 218(3):467-472.  
 [11] Pauley KM, Cha S, Chan EK. MicroRNA in autoimmunity and autoimmune diseases[J]. J Autoimmun, 2009, 32(3/4):189-194.  
 [12] Lodish HF, Zhou B, Liu G, et al. Micromanagement of the immune system by microRNAs[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(2):120-130.  
 [13] 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.  
 [14] 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.  
 [15] Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, et al. NF- $\kappa$ B-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(33):12481-12486.  
 [16] Zeisel MB, Neff LA, Randle J, et al. Impaired release of IL-18 from fibroblast-like synoviocytes activated with protein I/II, a pathogen-associated molecular pattern from oral streptococci, results from defective translation of IL-18 mRNA in pro-IL-18[J]. Cell Microbiol, 2004, 6(6):593-598.  
 [17] Alsaleh G, Suffert G, Semaan N, et al. Bruton's tyrosine kinase is involved in miR-346-related regulation of IL-18 release by lipopolysaccharide-activated rheumatoid fibroblast-like synoviocytes[J]. J Immunol, 2009, 182(8):5088-5097.  
 [18] Nakamachi Y, Kawano S, Takenokuchi M, et al. MicroRNA-124a is a key regulator of proliferation and monocyte chemoattractant protein 1 secretion in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(5):1294-1304.  
 [19] Nakasa T, Miyaki S, Okubo A, et al. Expression of microRNA-146 in rheumatoid arthritis synovial tissue[J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(5):1284-1292.  
 [20] Pauley KM, Satoh M, Chan AL, et al. Upregulated miR-146a expression in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients[J]. Arthritis Res Ther, 2008, 10(4):R101.  
 [21] Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Mehraban F, et al. Immunological analysis of proteoglycan structural changes in the early stage of experimental osteoarthritis canine cartilage lesions[J]. J Orthop

Res. 1992, 10(4): 511-523.

[22] Aigner T, Soeder S, Haag J. IL-1 $\beta$  and BMPs-interactive players of cartilage matrix degradation and degeneration[J]. Eur Cell Mater, 2006, 12: 49-56.

[23] Michael A, Bajracharya SD, Yuen PS, et al. Exosomes from human saliva as a source of microRNA biomarkers[J]. Oral Dis, 2009, 16(1): 34-38.

[24] Du C, Liu C, Kang J, et al. MicroRNA miR-326 regulates Th17 differentiation and is associated with the pathogenesis of multiple sclerosis[J]. Nat Immunol, 2009, 10(12): 1252-1259.

[25] Gocke AR, Cravens PD, Ben LH, et al. T-bet regulates the fate of

Th1 and Th17 lymphocytes in autoimmunity[J]. J Immunol, 2007, 178(3): 1341-1348.

[26] Nikolov NP, Illei GG. Pathogenesis of Sjogren's syndrome. [J]. Curr Opin Rheumatol, 2009, 21(5): 465-470.

[27] Alevizos I, Illei GG. MicroRNAs in Sjogren's syndrome as a prototypic autoimmune disease[J]. Autoimmun Rev, 2010, 9(9): 618-621.

[28] 刘禹. MicroRNA 与肿瘤的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(5): 465-467.

(收稿日期: 2011-03-23)

• 综 述 •

## 血清 BNP 在临床诊断中新的应用价值探讨

舒 铭<sup>1</sup>, 陈秋莹<sup>2</sup>综述, 王 燕<sup>1</sup>审校

(1. 上海市浦东新区周浦医院检验科 201318; 2. 上海市浦东新区精神卫生中心检验科 200122)

**关键词:**急性冠状动脉综合征; 肺栓塞; 高血压, 肺性; 肝硬化; 肾功能衰竭; 癫痫; 脑钠肽

**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2011. 08. 027

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2011)08-0884-03

脑钠肽(BNP)已经被发现是鉴别呼吸困难患者非常有用的生物标记物,还可作为判断充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)患者预后情况的有力指标<sup>[1]</sup>。欧洲心脏学会(European society of cardiology, ESC)建议检测患者血清BNP有利于诊断心力衰竭(heart failure, HF)及为其预后提供帮助<sup>[2]</sup>。美国食品及药品管理局(food and drug administration, FDA)建议在诊断CHF时,BNP诊断临界值是100 pg/mL。随着临床血清BNP的广泛应用,在很多情况下,直接或间接地影响到心脏功能的疾病都发现有BNP水平的升高的现象。

### 1 BNP的分子生物学和生理功能

自1956年以来,有研究者发现豚鼠心房会分泌颗粒,故认为心脏不仅是循环系统泵,而且是内分泌器官,这种分泌颗粒被命名为心房利钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP)。随后,1988年由日本的研究者从猪脑内分离纯化出另一种利钠肽B型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)。BNP的结构和功能类似于ANP,具有利尿、抗醛固酮、舒张血管、降低血压和抑制肾素的作用<sup>[3]</sup>。BNP是由32个氨基酸组成的多肽,分子中含有一个由分子内二硫键联结而成的由17个氨基酸组成的环状结构,N端和C端各有一尾链,其环状结构与ANP和C型利尿钠肽(CNP)类似,但他们的N端和C端尾链的长短和氨基酸的组成各不相同<sup>[4]</sup>。

当心室心肌拉伸时,心肌细胞会分泌含有108个氨基酸的proBNP前体蛋白,然后裂解为有生物活性的BNP和没有生物活性的N末端proBNP(N-terminal-proBNP, NT-proBNP)。BNP由内皮细胞上的神经肽酶、平滑肌细胞、心肌细胞、肾上皮细胞、成纤维细胞等降解,而NT-proBNP主要经肾脏排出。BNP半衰期约为20 min,NT-proBNP半衰期约为60~90 min,在肾功能不全的患者中可能更长。肥胖患者尤其是体质量指数(body mass index, BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup>往往比其他人血清BNP水平更低,可能与脂肪组织分泌神经肽酶从而降解BNP有关。

### 2 心脏疾病

#### 2.1 急性冠状动脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)

Brown等<sup>[5]</sup>发现BNP在心源性胸痛患者中的浓度显著大于非心源性胸痛的患者( $P \leq 0.0001$ )。虽然相较于心肌钙蛋白T(cTnT),BNP对心肌损伤的特异性更差,但对急性心源性胸痛检测敏感性更高。在心源性胸痛中,BNP和cTnT联合检测可使其敏感性由55.6%显著升高为95.6%。Fukuta等<sup>[6]</sup>发现,有冠状动脉疾病的患者中BNP的含量显著升高。BNP在心肌缺血患者的早期阶段,特别是在非ST段抬高的心肌梗死(non-ST elevation-MI, NSTMI)患者中,其敏感性显著高于传统的心肌损伤指标。在ACS患者中,BNP也是急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)的有力指标。Günes等<sup>[7]</sup>发现BNP水平的升高可能预示,逐步心室扩张、心力衰竭的临床发展,左心室收缩功能障碍及心肌梗死(myocardial infarction, MI)预后不佳等。此外,有多支血管疾病的患者比只有单支血管疾病患者BNP水平显著升高。Fonarow等<sup>[8]</sup>在门诊随访研究中发现,ACS患者BNP水平在4个月中出现了升高,其发展为心力衰竭风险增加,BNP超过840 pg/mL及cTnT水平升高的患者,其死亡风险显著增加。除了心肌梗死溶栓治疗(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)风险评分,C反应蛋白和BNP水平的多指标风险的评估方法也可以预测患者6个月的不良事件,而且BNP水平随时间的不同临床结果也会变化。因此,BNP可以独立地评价ACS患者的危险分层,BNP浓度的增加与心功能损伤的程度呈正相关,是能够预测急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者死亡率的指标。

**2.1 二尖瓣关闭不全(mitral regurgitation, MR)** BNP水平与MS的严重程度呈正相关,并且是患者预后评价的有用指标。中重度MS较轻度MS患者血浆BNP浓度显著提高。BNP浓度与MS程度、肺动脉压力呈正相关,并与二尖瓣大小呈负相关,且血清BNP水平、超声心动图结果都与MS患者功能分级相关性良好。

**2.2 主动脉瓣狭窄(aortic stenosis, AS)** 血浆BNP浓度与主动脉瓣膜病的病变程度相关。此外,BNP浓度持续降低也是主动脉瓣置换术(aortic valve replacement, AVR)成功的指标<sup>[9]</sup>。轻度至中度AS的患者,即使其没有出现临床症状,血浆BNP浓度也会升高。