- dict survival of non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(10):1721-1726.
- [13] Rabinowits G, Gercel-Taylor C, Day J M, et al. Exosomal microRNA: a diagnostic marker for lung cancer [J]. Lin Lung Cancer, 2010, 10(1):42-46.
- [14] Silva J, Garcia V, Zaballos A, et al. Vesicle-related microRNAs in plasma of NSCLC patients and correlation with survival [J]. Eur Respir J, 2010, 37(6):617-623.
- [15] Ng EK, Chong WW, Jin H, et al. Differential expression of microRNAs in plasma of colorectal cancer patients: a potential marker for colorectal cancer screening [J]. Gut, 2009, 58(10):1375-1381.
- [16] Huang Z, Huang D, Ni S, et al. Plasma microRNAs are promoting novel biomarkers for early detection of colorectal cancer [J]. Int J Cancer, 2010, 127(1):118-126.
- [17] Wang J, Chen J, Chang P, et al. microRNAs in plasma of pancreatic ductal adenocarcinoma patients as novel blood-based biomarkers of disease [J]. Cancer Prev Res, 2009, 2(9):807-813.
- [18] Kong X, Du Y, Wang G, et al. Detection of differentially expression microRNAs in serum of pancreatic ductal adenocarcinoma patients: miR-196a could be a potential marker for poor prognosis [J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(5):602-609.
- [19] Ho AS, Huang X, Cao H, et al. Circulating miR-210 as a novel hypoxia marker in pancreatic cancer [J]. Br J Cancer, 2010, 3(2):109-113.
- [20] Tsuchiura M, Ichikawa D, Komatsu S, et al. Circulating microRNAs in plasma of patients with gastric cancers [J]. Br J Cancer, 2010, 102(7):1174-1179.
- [21] Wang F, Zhang Z, Guo J, et al. Correlation and quantitation of microRNA aberrant expression in tissues and serum from patients with breast tumor [J]. Gynecol Oncol, 2010, 119(3):586-593.
- [22] Roth C, Rack B, Muller V, et al. Circulating microRNAs as blood-based markers for patients with primary and metastatic breast cancer [J]. Breast Cancer Res, 2010, 12(6):90.
- [23] Zhu W, Qin W, Atasoy U, et al. Circulating microRNAs in breast cancer and healthy subjects [J]. BMC Research Notes, 2009, 2(1):89.
- [24] Heneghan HM, Miller N, Lowery AJ, et al. Circulating microRNAs as novel minimally invasive biomarkers for breast cancer [J]. Ann Surg, 2010, 251(3):499-505.
- [25] Resnick KE, Alder H, Hagan JP, et al. The detection of differentially expressed microRNAs from the serum of ovarian cancer patients using a novel real-time PCR platform [J]. Gynecol Oncol, 2009, 112(1):55-59.
- [26] Tanaka M, Oikawa K, Takanashi M, et al. Down-regulation of miR-92 in human plasma is a novel marker for acute leukemia patients [J]. PLoS ONE, 2009, 4(5):e5532.

(收稿日期:2011-10-03)

• 综 述 •

SELDI-TOF-MS 技术及在肿瘤和血液系统疾病中的应用研究

黄 华, 黄靖宇, 王 君 综述, 陈林兴 审核

(汕头大学医学院第二附属医院, 广东汕头 515041)

关键词: 蛋白质芯片; SELDI-TOF-MS; 肿瘤; 血液病; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.04.022

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)04-0433-04

蛋白质组学旨在认识细胞、组织、器官内全部蛋白质表达数目、表达水平和蛋白质的更新、蛋白质序列和翻译后修饰以及蛋白与蛋白和其他分子之间在细胞膜、细胞内和细胞外的相互作用。以蛋白质为研究对象,可以对机体正常细胞和变异细胞的功能进行分析,寻找疾病的特异性标志物,并可以通过寻找终点的方法对化学制剂和药物等的毒副作用进行评估^[1]。表面增强激光解析离子化飞行时间质谱(surface-enhanced laser desorption and ionization time of flight mass spectrometry, SELDI-TOF-MS)技术是一种蛋白质芯片技术,可用于临床筛选新的肿瘤标志物、肿瘤早期诊断等,还可有效鉴别正常和病理状态时细胞蛋白质表达水平变化,为疾病早期诊断和预防提供依据。该技术应用范围广,尤其应用于肿瘤的早期诊断、疗效检测、复发早期预警和预后评估、发病机制研究等,在血液系统疾病中也已经有了一定的应用^[2]。

1 蛋白质组学及蛋白质芯片技术

1.1 蛋白质组学 早在 20 世纪 90 年代,澳大利亚麦考瑞大学的 Williams 和 Marc Wilkins 等就提出了“蛋白质组(proteome)”的概念^[3],目前对蛋白质组的定义是:一种细胞、组织或完整的生物体内的全部蛋白质,是一个在空间和时间上动态变

化的整体。对蛋白质组学的研究内容主要包括结构蛋白质组学和功能蛋白质组学两方面。结构蛋白质组学主要研究的是蛋白质表达模式,功能蛋白质组学主要研究蛋白质功能模式,目前主要集中在研究蛋白质组间相互作用关系^[4]。蛋白质能直接反映基因组所携带的遗传信息,蛋白质的表达如果出现异常就可能引发疾病,所以研究蛋白质的组成及其性质是揭示基因与疾病关系的重要途径。

1.1.1 蛋白质组学的研究内容 蛋白质组学大多应用于临床疾病的诊断、治疗及药物靶位的筛选,其中以对肿瘤的研究最多。包括寻找肿瘤标志物、肿瘤早期诊断和良恶性判断、肿瘤发病机制、肿瘤治疗药物靶位和抗肿瘤治疗效果、以及预后判断等^[5]。目前,蛋白质组学在检验医学中的应用逐渐受到更多关注,尤其是上述提及的在各系统肿瘤方面的研究,还涉及自身免疫性疾病方面的研究,蛋白质基因型和表型与疾病发生关系的研究等^[6]。

1.1.2 蛋白质组学的研究方法 目前最常用于蛋白质组学的研究方法主要包括:蛋白质样品分离技术、双向凝胶电泳技术(two dimensional electrophoresis, 2-DE)、基质辅助激光解吸电离质谱技术(matrix-assisted laser desorption ionization mass

spectrometry, MALDI-MS)、电喷雾电离质谱技术(electrospray ionization mass spectrometry, ESI-MS)、表面增强激光解析技术(surface-enhanced laser desorption and ionization, SELDI)、二维液相分离质谱技术和生物信息学技术等^[5]。

1.2 蛋白质芯片技术

1.2.1 技术原理

SELDI 技术的基本原理是基于特殊芯片的表面增强吸附,芯片分化学和生物型两种,而化学芯片又可分为疏水型、亲水型、阳离子型、阴离子型、金属离子螯合型及混合型 6 种,用于检测未知蛋白质并获得指纹图谱。生物芯片可分为抗体-抗原型、受体-配体型、酶-底物型和 DNA-蛋白质型等,可检测相对应的蛋白质。用生物学或化学的方法在芯片表面制成芯片池,加入待测样品后样品中的蛋白质与芯片上的特定探针特异性结合,将蛋白质分子捕获并纯化,再将能量吸收分子加到每个芯池中,使其与蛋白质分子结合形成结晶,干燥后用芯片阅读仪在特定频率的激光下照射。能量吸收分子吸收能量后,与之结合的蛋白质在 SELDI-TOF-MS 检测中解析和离子化。离子在电场作用下通过真空管飞到离子检测器,根据不同离子的质荷比(m/z)在真空管中的飞行时间不同,相对分子质量越大的离子在电场中飞行的时间越长,反之则越短。据此绘制出质谱图,经软件处理可直接显示样品中检测到的各种蛋白质的相对分子质量、含量等信息^[7]。

1.2.2 技术组成

蛋白芯片为特殊材料制成的固相载体。蛋白质芯片解读仪(protein chip reader):是安装有脉冲式紫外线、氮激光光源的解析离子化(laser desorption ionization, LDI)时间-飞行质谱仪。蛋白质芯片软件控制分析系统用于识别、分离出不同样品蛋白质表达库中的不同蛋白质。

1.3 蛋白质芯片技术在多种肿瘤诊断中的应用研究

蛋白质组学、高通量技术以及生物信息学技术快速发展,特别是 SELDI-TOF-MS 技术的出现,对筛选和鉴定新的肿瘤特异性标志物提供有力工具。Li 等^[8]用 SELDI-TOF-MS 技术及配套蛋白质芯片检测 49 例乳腺癌和 37 例非乳腺癌疾病患者的血清蛋白质指纹图谱,并运用统计学软件 SPSS 辨别分析处理数据和筛选,建立了 3 个诊断模型。组合构建了包括 6 个蛋白质峰的诊断模型,对乳腺癌和非乳腺癌患者的鉴别敏感性和特异性分别为 81.6% 和 78.4%^[8]。Honda 等^[9]用 SELDI-TOF-MS 技术对胰腺癌患者和健康人群血清样本各 71 例进行分析,检测到 m/z 为 14 779、8 766、28 080、17 272 的 4 个质谱峰,4 个峰组合而成的诊断模型对胰腺癌诊断的敏感性和特异性分别达到 90.9% 和 91.1%,再结合 CA19-9 等检验指标,胰腺癌的检出率可达 100%。Liang 等^[10]对 33 例胃腺癌患者和 31 例健康对照人群血清标本检测,建立了由 4 个 m/z 差异峰的蛋白质谱模型,用该模型检测的灵敏度、特异性和阳性预测值分别是 90.91%(30/33)、93.55%(29/31)和 93.75%(30/32)。Pant 等^[11]使用 SELDI-TOF-MS 技术对 83 例患者和 95 例健康人血清标本进行检测。在血清中有 4 种蛋白表达水平升高,8 种蛋白表达水平降低,检测出 18 个潜在的生物标记。选择其中 8 个蛋白标记通过建立的 5 层决策树分类系统鉴别诊断前列腺癌患者和健康人,特异性和敏感性分别为 92.6% 和 96.4%。其他肿瘤:国内外众多学者还采用 SELDI 技术对膀胱癌、肺癌、肝癌、肠癌、食道癌、鼻咽癌、结肠直肠癌、喉癌、神经胶质瘤进行了检验和研究,敏感性约 75%~100%,特异性约 70%~100%^[12-13]。

2 蛋白质芯片技术在血液系统疾病诊断中的应用研究

血液系统疾病是原发于造血系统的疾病,影响造血系统伴发血液异常改变。临床上常见的有白血病、再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征、血小板减少、多发性骨髓瘤等。目前,引起血液病的因素很多,也很复杂,给临床预防、诊断和治疗带来很大难题。近年来,现代工业的高度、快速发展,使血液病的发病率有逐年增高的趋势。其中最复杂、早期诊断最困难,也是对人类健康破坏性最大的血液病是各种类型白血病。白血病是造血干细胞克隆性疾病,是一组高度异质性的恶性血液病。我国目前白血病的发病率为 2.76/10 万人,占十大恶性肿瘤第五位;其中急性粒细胞白血病以成年人为多,40 岁以上青壮年是发病高峰,慢性粒细胞白血病多见于成年人及老年人。近年调查提示白血病的发病率有所增大,年龄年轻化。急性淋巴细胞白血病占儿科疾病的 35%,是儿童最常见的癌症。目前白血病的诊断仅依靠形态学、免疫组化、遗传学、分子生物学等,这些方法对于白血病诊断较前有了一定的提高,但还达不到早期发现、早期诊断、早期治疗所需的灵敏度和特异性。在许多情况下,白血病患者是在症状明显和体征出现以后,或者全身恶化情况下才能被诊断,由此丧失治疗的时机。如前所述,目前国内外已有利用 SELDI-TOF-MS 技术诊断各系统肿瘤的大量报道,也取得了重大突破^[14],在血液系统疾病的研究中取得了一些初步的进展,但在白血病诊断上的国内外报道还为数不多,下面就国内外 SELDI-TOF-MS 技术在血液系统疾病中的应用简要介绍。

2.1 骨髓增生异常综合征

钟立业等^[15]在骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)和健康对照的血清蛋白指纹图谱经标准化后,经峰值统计对两组人群血清中蛋白峰的数量和相对强度进行统计分析。在相对分子质量 1.02~10.25 ku 范围内共检测到 $S/N > 3$ 的峰 146 个,根据统计学主要参数分析, MDS 组和正常对照组之间差异明显,有显著性差异峰 12 个($P < 0.05$),其中在 MDS 组中的高表达蛋白峰 7 个,低表达蛋白峰 5 个。经综合分析,利用快速分类算法建立诊断模型,模型的识别准确率和模型交叉验证敏感性分别达 93.27% 和 89.94%。

2.2 霍奇金淋巴瘤

周靖泳等^[16]应用 SELDI-TOF-MS 技术对结合在蛋白质芯片上的实验血清标本蛋白质进行检测,获得 34 例霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)患者和 21 例健康对照者血清蛋白质指纹图谱。比较分析 18 例初诊 HL 和 16 例化疗后 HL 患者的血清蛋白质指纹图谱,发现两组间差异表达 31 个蛋白质 m/z ,其中有 25 个蛋白质在化疗后 HL 血清表达增高,有 6 个蛋白质表达降低。16 例化疗后 HL 与 21 例健康对照的蛋白质峰相对比,发现 5 个 m/z 相同的蛋白质,通过统计学分析发现 m/z 为 2 053、2 091 和 4 158 蛋白质与健康对照比较差异无统计学意义。

2.3 滤泡性淋巴瘤和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

淋巴瘤的诊断,在医学临床中一般依靠临床症状和体征、血常规、淋巴结活检或骨髓穿刺等方法。但是, Lin^[17]等尝试用 SELDI-TOF-MS 技术对滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)做蛋白质组学研究。研究中,他们发现了 2 个 m/z 分别为 32 kDa 和 11.8 kDa 的蛋白质,与健康对照组对比结果,淋巴瘤患者标本中 32 kDa 表达水平升高,而 11.8 kDa 表达水平降低。另外,研究人员用免疫球蛋白重链聚合酶链反应(immunoglobulin heavy

chain polymerase chain reaction, IgH-PCR)、免疫印记和免疫组织化学的方法加以印证,都证明了这两种蛋白质在蛋白质组学中的变化。王晋芬^[18]等对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)与淋巴结反应性增生样品的蛋白质图谱进行比较,可见 6 个有意义的差异蛋白,其 m/z 值分别为 8 584, 8 711, 10 134, 4 287, 2 031, 2 011。生发中心 B 细胞型与非生发中心 B 细胞型 DLBCL 的石蜡组织蛋白中可见 2 个有意义的差异蛋白,其 m/z 值分别是 2 153, 3 156。其中 2 153Da 在 GCB 中阳性率为 58.3%,非 GCB 中仅为 27.6%; 3 156Da 在 GCB 和非 GCB 中出现的频率分别为 25%和 44.8%。目前,对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)的诊断和对标准化抗癌药物的疗效的监测还没有找到满意的生物标志物。Zhang 等^[19]设计用血清蛋白质组学技术试图找到潜在的血清生物标志物并建立生物标志物诊断模型,以期早期发现 DLBCL 和监测患者对药物治疗的反应。他们对 132 例 DLBCL 患者和 75 例健康人采用 SELDI-TOF-MS 技术绘制血清蛋白质组学图谱,用生物标志物模型软件加以分析。结果发现了 9 种特异表达蛋白,其中特异蛋白表达峰被认为与患者对标准化抗癌药物的治疗反应有关。在对 85 例样本检测验证中,敏感性和特异性均达到了 94%,而对 66 例预后不良患者的预测敏感性和特异性也分别达到了 94%和 92%。由此他们得出结论:运用蛋白质组学技术有希望为临床诊断 DLBCL 患者和预测药物疗效起到重要作用。

2.4 白血病 Semmes 等^[20]用 SELDI-TOF-MS 技术对 42 例成人 T 细胞白血病患者进行研究,通过与正常对照和 HTLV-1 相关性脊髓病/热带痉挛性截瘫患者血清蛋白质指纹图谱分析,通过统计分析发现 m/z 为 3 977, 5 360, 4 597 和 11 738 蛋白质在不同组之间有明显差异,并且同组个体之间光谱差异小于 0.1%,蛋白质表达振幅变异系数在 15%~20%之间,在多台仪器上重复检测,重复性好,并且长期研究表明,蛋白质光谱差异性超过 3 年的时间仍保持一致。Hegedus 等^[21]以 20 例儿童白血病患者为研究对象,其中 11 例急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL), 5 例急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML), 4 例混合细胞系白血病(mixed lineage leukemia, MLL)。运用 SELDI-TOF-MS 技术对 ALL、AML、MLL 细胞株谱系对比发现有许多差异表达的蛋白质。ALL 与 AML 和 MLL 比较,有 17 种差异表达蛋白(差异有统计学意义, $P < 0.005$),其中 3 种 ALL 携带的差异表达蛋白表达水平比 AML 和 MLL 至少高出 20 倍。Shi 等^[22]运用 SELDI-TOF-MS 技术对 94 例 ALL 患者和 84 例健康人血清样本进行了检测研究,通过绘制、分析血清蛋白质指纹图谱,发现了 7 种异常表达的蛋白质, m/z 分别是 9 290, 7 769, 15 110, 7 564, 4 469, 8 937, 8 137。其中在 ALL 患者血清标本中峰值为 9 290 m/z 和 7 769 m/z 蛋白质表达水平降低, 8 937 m/z 和 8 137 m/z 蛋白质表达水平则升高。并且由此建立了生物标志物蛋白质分类模型软件,经随机抽样检测验证,分类模型对所有 ALL 样本检测的敏感性为 91.8%,特异性为 90%,为疾病诊断提供又一重要实验室依据。儿童急性淋巴细胞白血病对糖皮质激素的反应能可靠预测其对多药联合化疗的疗效。强的松反应不良(prednisone poor responders, PPR)患者的生存率明显低于强的松反应良好(prednisone good responders, PGR)患者。Lauten 等^[23]利用 SELDI-TOF-MS 技术对 PPR 和 PGR

两个分组的儿童 ALL 患者作为研究对象,发现了有 5 种蛋白质(其中包括 Catalase, RING finger protein 22 alpha, VCP and G-proteincoupled receptor)表达水平 PPR 组比 PGR 组更高,同样有 5 种蛋白质(其中有 Protein kinase C b1 和 Malate dehydrogenase D)表达出现频率 PGR 组明显高于 PPR 组。

其他血液系统疾病,如有人通过 SELDI-TOF-MS 蛋白质芯片技术对 B 细胞淋巴瘤与正常分化的 B 细胞成熟不同阶段进行比较,从而找到有意义的生物标志物,期望对 B 细胞淋巴瘤的诊断提供更多支持^[24]。有学者运用 SELDI-TOF-MS 蛋白质芯片技术对淋巴细胞系蛋白质表达质谱图谱分析,证实胸腺肽 β -4 在正常淋巴细胞系和癌症患者中存在差异性表达^[25]等。

3 小 结

综上所述,在探讨人类生命活动本质的活动中,蛋白质组学、基因组学、小 RNA 对蛋白质合成的调控等,在不同时期发挥着积极、重要的作用,也无一例外地说明蛋白质直接发挥着对生命活动的调控。SELDI-TOF-MS 技术为研究者提供了一个研究蛋白质组学的技术平台,改变了传统研究方法和科研思维,促进了各种肿瘤及血液系统疾病蛋白生物标志物的发现,从微观和整体两方面揭示疾病的病理和发病机制,有利于疾病早期诊断和治疗。近年来,由于工业技术的发展、环境的变化以及人们生活方式的改变,血液系统疾病尤其是严重危及人类生命和健康的血液恶性肿瘤的发病率在逐渐增加,发病原因也更加复杂化和隐匿性。SELDI-TOF-MS 技术在早发现、早诊断、化疗管理、病程判定、预后评估和研发分子靶向治疗等多方面也许能起到巨大的积极作用。经过近几年世界各国学者的发展和不断完善,SELDI-TOF-MS 技术也日趋成熟和稳定,随着蛋白质组学研究的不断深入,该技术在以后的科研和临床诊疗疾病活动中,必将起到更积极的作用,从而有力地推动肿瘤性疾病和血液系统疾病的研究,为危害人类身体健康的恶性疾病的早期诊断和治疗提供有力证据。

参考文献

- [1] Mukesh Vemm, Wright JR, Samir M, et al. Proteomic approaches with in the NCI early detection research network for the discovery identification of cancer biomarker[J]. Ann New York Acad Sci, 2001, 945(1): 103-105.
- [2] 周靖泳, 韩丽英. 表面增强激光解析电离-飞行时间-质谱技术在血液系统疾病中的应用[J]. 医学综述, 2007, 13(24): 1941-1943.
- [3] Wasinger VC, Cordwell SJ, Cerpa Poljak C, et al. Progress with gene product mapping of the Mollicutes: Mycoplasma genitalium [J]. Electrophoresis, 1995, 16(7): 1090.
- [4] Han JZ, Wang YB. Proteomics: present and future in food science and technology [J]. Trends Food Sci Tech, 2008, 19(1): 26-30.
- [5] 柴凡, 姜军. 血清蛋白质组学在肿瘤研究中的现状及展望[J]. 中华乳腺病杂志, 2007, 2(1): 36-40.
- [6] 李晓伟, 韩宏艳, 张敏. 蛋白质组学在检验医学中的应用[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(18): 1577-1578.
- [7] 陈雅斌. 表面增强激光解吸电离飞行时间质谱技术及其在器官移植领域中的应用[J]. 医学研究生学报, 2010, 23(5): 547-550.
- [8] Li JN, Zhang Z, Rosenzweig J, et al. Proteomics and Bioinformatics Approaches for identification of serum biomarkers to detect breast cancer[J]. Clinical Chemistry, 2002, 48(7): 1296-1304.
- [9] Honda K, Hayashida Y, Umaki T, et al. Possible detection of pancreatic cancer by plasma protein profiling [J]. Cancer Res, 2005,

65(22):10613-10622.

[10] Liang Y, Fang M R, Li J C, et al. Serum proteomic patterns for gastric lesions as revealed by SELDI mass spectrometry[J]. Experiment Molecul Patholo, 2006, 81(2):176-180.

[11] Pan YZ, Xiao XY, Zhao D, et al. Proteomic analysis of prostate cancer using surface enhanced laser desorption/ionization mass spectrometry[J]. Chin Med, 2005, 85(45):3172-3178.

[12] Stranneheim H, Orre LM, Janne Lehtiö J, et al. A comparison between protein profiles of B cell subpopulations and mantle cell lymphoma cells[J]. Proteome Science, 2009, 7(1):43.

[13] van Krieken JH. New developments in the pathology of malignant lymphoma; a review of the literature published from November 2010-January 2011[J]. J Hematopathol, 2011, 4(1):31-43.

[14] 许洋. 蛋白质指纹图谱技术在实验诊断与临床医学中的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2007, 27(2):134-142.

[15] 钟立业, 刘天浩, 耿素霞. 利用 MALDI-TOF-MS 分析 RAEB 型骨髓增生异常综合征患者血清蛋白质组学特征[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2009, 16(21):1625-1628.

[16] 周靖泳, 汤华, 韩丽英, 霍奇金淋巴瘤化疗前后血清蛋白指纹图谱的变化[J]. 江苏大学学报, 2010, 20(5):440-443.

[17] Lin ZS, Jenson SD, Lim MS, et al. Application of SELDI-TOF mass spectrometry for the identification of differentially expressed proteins in transformed follicular lymphoma[J]. Modern Pathology, 2004, 17(4):670-678.

[18] 王晋芬, 李义, 杨瑞红, 等. SELDI-TOF-MS 技术在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤诊断中的意义[J]. 诊断病理学杂志, 2009, 16(6):409-

412.

[19] Zhang X, Wang B, Zhang XS, et al. Serum diagnosis of diffuse large B-cell lymphomas and further identification of response to therapy using SELDI-TOF-MS and tree analysis patterning[J]. BMC Cancer, 2007, 7(2):235.

[20] Semmes OJ, Cazares LH, Ward MD, et al. Discrete serum protein signatures discriminate between human retrovirus-associated hematologic and neurologic disease[J]. Leukemia, 2005, 19(9):1229-1238.

[21] Hegedus CM, Gunn L, Skibola CF, et al. Proteomic analysis of childhood leukemia[J]. Leukemia, 2005, 19(12):1713-1718.

[22] Shi LN, Zhang J, Wu P, et al. Discovery and identification of potential biomarkers of pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. Proteome Science, 2009, 7(1):7.

[23] Lauten M, Schraudner A, Kardinal C, et al. Unsupervised proteomic analysis of human leukaemia cells identifies the Valosin-containing protein as a putative marker for glucocorticoid resistance[J]. Leukemia, 2006, 20(7):820-826.

[24] Zhang YN, Gaiger A, Smithgall M, et al. Use of protein chip array surface enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (SELDI-TOF MS) to identify thymosin β -4, a differentially secreted protein from lymphoblastoid cell lines[J]. J Am Soc Mass Spectrom, 2003, 14(4):760-765.

(收稿日期:2011-09-09)

• 综 述 •

巨细胞病毒与自身免疫病关联的研究进展

张 园^{1,2}综述, 王露楠²审校

(1. 北京协和医学院研究生院, 北京 100730; 2. 卫生部临床检验中心, 北京 100730)

关键词: 巨细胞病毒; 自身免疫病; 系统性红斑狼疮; 干燥综合征; 糖尿病, 1 型; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.04.023

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)04-0436-03

巨细胞病毒 (CMV) 为疱疹病毒科 β 属的线性双链 DNA 病毒, 基因组长度约 235~240 kb, 相对分子质量为 $150 \times 10^3 \sim 160 \times 10^3$ 。CMV 从内到外共有 4 层结构, 最外层为富含病毒糖蛋白的脂双层外膜, 外膜内层是由蛋白质组成的内膜, 内膜包裹着一个外形为 20 面体的核衣壳, 最内层是一段双链线性 DNA 核。成熟的病毒颗粒直径范围为 200~300 nm^[1]。CMV 编码大约 330 种基因, 其基因表达呈一定的时序性。CMV 可在自然界中广泛存在, 具有高度的宿主特异性, 即感染人类的巨细胞病毒只能是人类巨细胞病毒 (HCMV)。HCMV 在人群中感染相当普遍, 中国成人 HCMV 感染率超过 95%^[2]。一项对上海市育龄孕妇的 TORCH 结果调查也显示, HCMV IgG 阳性率为 94.75%, HCMV IgM 阳性率为 2.49%, 其感染率很高^[3]。HCMV 具有潜伏-激活的生物学特性, 一旦侵入人体, 将长期或终身存在于体内。原发 HCMV 感染通常发生在幼年时期且无症状, 表现为隐性感染; 原发感染后, 病毒可长期持续性存在于机体, 呈潜伏感染状态, 在多数病例中无症状; 在一定条件下, HCMV 感染可以从潜伏状态转变为激活状态, HCMV 大量增殖, 引起严重的疾病。

自身免疫病 (AD) 是机体对自身抗原发生免疫反应而导致自身组织损害所引起的疾病。自从 1904 年 Donath 与 Landsteiner 提出此概念以来, 许多疾病相继被列为 AD。自身免疫是指机体免疫系统由于某些原因对自身抗原发生免疫应答, 形成自身抗体或自身致敏淋巴细胞的免疫病理过程。只有当自身免疫达到一定强度时, 导致机体正常组织损伤或生理功能紊乱, 并出现相应临床表现时才能够发展为自身免疫病。

本文综述了 HCMV 与多种 AD 的关系, 并尝试归纳、解释这一关联现象。

1 HCMV 与系统性红斑狼疮 (SLE)

SLE 涉及许多系统和脏器的病变, 且患者体内含有循环自身抗体和免疫复合物。在 SLE 患者血清中, 均能检测到 HCMV IgG 与 HCMV IgM 滴度的升高^[4], 且 SLE 患者的 HCMV 感染率高于健康者^[5], 提示 SLE 患者比健康者更易发生 HCMV 感染。研究 HCMV 感染与 SLE 的关系, 对了解 SLE 发病机制及判断病情均具有重要的意义。然而, 究竟是人体罹患 SLE 而更易合并 HCMV 感染, 还是 HCMV 感染导致 SLE 发生一直存在争论。