

[3] 温贵华,薛碧媚. 3 种检测方法诊断结核病结果分析[J]. 国际检验医学杂志,2007,28(6):507-508.

[4] Jeena PM. The interaction of HIV and tuberculosis in childhood[J]. S Afr Med J,2007,97(2):989-991.

[5] Detjen AK,Keil T,Roll S,et al. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis[J]. Clin Infect Dis,2007,45(3):322-328.

[6] 孙艳,王景阳,朱一堂,等. 体液新蝶呤水平在肺结核诊断及肺部疾病[J]. 国际检验医学杂志,2008,29(6):506-507.

[7] Luster AD,Unkles JC,Ravetch JV,et al. Gamma-interferon transcriptionally regulates an early-response gene containing homology to platelet proteins[J]. Nature,1985,315(6021):672-676.

[8] Chang MX,Sun BJ,Nie P. The first non-mammalian CXCR3 in a teleost fish: Gene and expression in blood cells and central nervous system in the grass carp[J]. Mol Immunol,2007,44(6):1123-1134.

[9] Walrath J,Zukowski L,Krywiak A,et al. Resident Th1-like effector memory cells in pulmonary recall responses to Mycobacterium tuberculosis[J]. Am J Respir Cell Mol Biol,2005,33(1):48-55.

[10] Juffermans NP,Verbon A,van Deventer SJ,et al. Elevated chemokine concentrations in sera of human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and HIV-seronegative patients with tuberculosis;a possible role for mycobacterial lipoarabinomannan[J]. Infect Immun,1999,67(8):4295-4297.

[11] Cannas A,Calvo L,Chiacchio T,et al. IP-10 detection in urine is associated with lung diseases[J/OL]. BMC Infect Dis,2010-11-22 [2012-02-11], <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/333>.

[12] Syed Ahamed Kabeer B,Raman B,Thomas A,et al. Role of QuantiFERON-TB gold, interferon gamma inducible protein-10 and tuberculin skin test in active tuberculosis diagnosis[J/OL]. PLoS One, 2010-02-04 [2012-02-11], <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0009051>.

[13] Kabeer BS,Sikhamani R,Raja A,et al. Comparison of interferon gamma and interferon gamma-inducible protein-10 secretion in HIV-tuberculosis patients[J]. AIDS,2010,24(2):323-325.

[14] Ruhwald M,Dominguez J,Latorre I,et al. A multicentre evaluation of the accuracy and performance of IP-10 for the diagnosis of infection with M. tuberculosis[J]. Tuberculosis,2011,91(3):260-267.

[15] Whittaker E,Gordon A,Kampmann B,et al. Is IP-10 a better biomarker for active and latent tuberculosis in children than INF gamma[J/OL]. PLoS One, 2008-12-09 [2012-02-11], <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2588495/?tool=pubmed>.

[16] Petrucci R,Abu Amer N,Gurgel RQ,et al. Interferon gamma,interferon-gamma-induced-protein 10, and tuberculin responses of children at high risk of tuberculosis infection[J]. Pediatr Infect Dis J,2008,27(12):1073-1077.

[17] Kibiki GS,Myers LC,Kalambo CF,et al. Bronchoalveolar neutrophils,interferon gamma-inducible protein 10 and interleukin-7 in AIDS-associated tuberculosis[J]. Clin Exp Immunol,2007,148(2):254-259.

[18] Goletti D,Raja A,Syed Ahamed Kabeer B,et al. Is IP-10 an accurate marker for detecting M. tuberculosis-specific response in HIV-infected persons[J/OL]. PLoS One, 2010-09-07 [2012-02-11], <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0012577>.

[19] Aabye MG,Ruhwald M,Praygod G,et al. Potential of interferon-gamma-inducible protein 10 in improving tuberculosis diagnosis in HIV-infected patients[J]. Eur Respir J,2010,36(6):1488-1490.

[20] Lighter J,Rigaud M,Huie M,et al. Chemokine IP-10;an adjunct marker for latent tuberculosis infection in children[J]. Int J Tuberc Lung Dis,2009,13(6):731-736.

[21] Ruhwald M,Petersen J,Kofoed K,et al. Improving T-cell assays for the diagnosis of latent TB infection: potential of a diagnostic test based on IP-10[J/OL]. PLoS One,2008-08-06[2012-02-11], <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0002858>.

[22] Souza MC,Penido C,Costa MF,et al. Mechanisms of T-lymphocyte accumulation during experimental pleural infection induced by Mycobacterium bovis BCG[J]. Infect Immun,2008,76(12):5686-5693.

[23] Okamoto M,Kawabe T,Iwasaki Y,et al. Evaluation of interferon-gamma, interferon-gamma-inducing cytokines, and interferon-gamma-inducible chemokines in tuberculous pleural effusions[J]. J Lab Clin Med,2005,145(2):88-93.

[24] 吴静,徐建,张映铭,等. 干扰素诱导蛋白 10 对结核性胸膜炎的诊断价值[J]. 南京医科大学学报,2009,10:1432-1434.

[25] Farhat M,Greenaway C,Pai M,et al. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria[J]. Int J Tuberc Lung Dis,2006,10(11):1192-1204.

(收稿日期:2011-10-08)

• 综 述 •

人乳头瘤病毒分型检测应用于宫颈癌筛查研究进展

潘祖汉^{1,2},戈立秀^{1,3}综述,吴尚为^{1,3△}审校

(1. 广州金域医学检验中心,广州 510330;2. 中南大学湘雅医学院,长沙 410013;
3. 天津医科大学,天津 300070)

关键词:宫颈肿瘤; 人乳头瘤病毒; 基因型; 综述

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 06. 050 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2012)06-0740-04

宫颈癌是女性常见恶性肿瘤之一,发病率仅次于乳腺癌,在发展中国家,宫颈癌发病率位于女性恶性肿瘤之首。据调查,全世界每年约有 50 万人罹患宫颈癌,30 万患者死亡,其中 80% 发生在发展中国家^[1];中国每年新发病例约 10 万,占世界

△ 通讯作者,E-mail:shangwei10021@yahoo.com。

宫颈癌新发病例的四分之一,近年来有年轻化趋势^[2]。在许多发达国家,由于宫颈癌筛查体系的建立及健康教育的普及,宫颈癌发病率已明显下降^[3]。但在很多发展中国家,宫颈癌筛查和早期诊断仍未广泛用于临床。本文就人乳头瘤病毒(HPV)感染与宫颈病变的关系及 HPV 分子检测方法作一综述。

1 HPV 持续感染

宫颈癌的发生和发展是一个先渐变后突变的过程。Sawaya 等^[4]认为由宫颈上皮细胞的低度不典型增生发展到高度不典型增生,平均只需要 9 年时间;但由高度不典型增生发展到浸润性癌仅需 3 个月到 2 年;由于宫颈癌的癌前病变阶段较长,其发生主要与持续反复的 HPV 感染有关,后者可提高宫颈癌风险 250 倍。因此,HPV 检测对宫颈癌的筛查和早期诊断,有效阻断病变过程,从而降低发病率和死亡率具有非常重要的临床价值。

生殖道 HPV 感染属于性传播疾病,许多女性在性活动开始后的很短时间内就可感染 HPV,但多为一过性感染,仅少数发展为持续性感染,约 2% 的持续感染者最终发展为宫颈癌^[5]。HPV 基因分型和分子流行病学研究表明,99.7% 以上宫颈癌标本中可检出高危型 HPV(HR-HPV),故 HR-HPV 感染与宫颈癌及癌前病变关系密切,是宫颈癌的主要危险因素。

尽管 HR-HPV 持续感染被认为是宫颈上皮细胞高度不典型增生和宫颈癌的诱发因素,但对于“持续感染”的定义仍存在分歧。较早的观点认为,持续感染是指在同一宫颈标本中连续两次或以上检测到 HPV。这种观点的缺陷在于,因为所定义的持续感染事实上可能是不连续的,很大程度取决于两次检测的时间间隔,不同研究者设定的检测时间间隔为 2 个月到 7 个月不等^[6]。由于标准不统一,在流行病学调查中,对“持续感染”的认识会出现偏差,得到不正确的结果。除此之外,所感染 HPV 的基因型也应受到重视,因为不同基因型 HPV 致病机制及对预后的影响也不尽相同,所以结合所感染的 HPV 基因型对持续性感染进行定义也是很有必要的,即两次检测到的 HPV 应为同一型别;但不能片面根据第 2 次检测的 HPV 型别与第 1 次的不一样,就推测第 1 次感染的 HPV 已经被清除,第 2 次检测到的是新感染的 HPV。HR-HPV 持续感染是宫颈癌发生的首要条件,但该结论的正确性依赖于研究所采取方法是否合理,如若方法学妥善解决,就能充分发挥 HPV 分型检测的优点,制定出更高效的宫颈癌防治筛查方案。

2 HPV 主要基因型与宫颈病变的关系

HPV 是一种无包膜病毒,由双链闭合环状 DNA 和蛋白质衣壳组成,具有严格的嗜上皮性,整个生活周期局限在上皮层^[7]。HPV 感染有增殖能力的基底细胞,其生长周期依赖于基底细胞的分化。研究证实,HPV 基因型、亚型和变异型共 200 多种,其中 54 种可感染生殖道黏膜,在性生活较为活跃的年轻人群中普遍存在,已发现至少 HPV-16 与宫颈癌有关^[8-9]。据调查,HPV 各亚型分布存在地域性差异,感染宫颈后其致病性和后果也存在地域性差异^[10-13]。随着分子诊断技术广泛应用,HPV 感染与宫颈癌关系的明确,使得对 HPV 感染型别分布、感染特点及各亚型与宫颈病变关系的了解显得尤为重要。

根据国际癌症研究协会(IARC)公布的研究结果,宫颈癌患者感染的 10 种最常见 HPV 亚型为(未包括中国人):HPV-16(57.4%)、HPV-18(16.6%)、HPV-45(6.8%)、HPV-31(4.3%)、HPV-33(3.7%)、HPV-52(2.5%)、HPV-58(2.3%)、HPV-35(2.2%)、HPV-59(1.5%)、HPV-56(1.3%)^[14]。不同地域性研究表明,HPV-16 是全球 HPV 感染的最主要型别,但

其他亚型的感染率却存在较大地域差异^[9,15]。Clifford 等^[10]分析 85 项 HPV 临床研究结果发现:亚洲地区宫颈癌患者 HPV 检出率由高到低依次为 HPV-16、HPV-58 和 HPV-52,不同于非亚洲地区的 HPV-16、HPV-18、HPV-45、HPV-31 和 HPV-33;同时也比较了腺癌和鳞癌患者 HPV 检出情况,没有发现明显差别。张东红和林美珊^[16]通过 Meta 分析,对国内自 1999 年 1 月到 2008 年 9 月 HPV 感染及亚型分布相关研究进行了综合分析,发现全国范围内最常见的 HR-HPV 前 5 位依次是:HPV-16、HPV-58、HPV-18、HPV-52 和 HPV-33,南、北方除 HPV-16 均居于首位外,其他主要型别分布有一定差异。另外,来自不同国家和地区的研究已经证明了非 HPV-16 HR-HPV 亚型感染与浸润性宫颈癌发生的关系,这些亚型的地区分布也明显不同^[10]。

对于不同 HPV 亚型与宫颈癌的关系,Altekruse 等^[17]认为:所感染的 HPV 亚型与宫颈癌组织学分型及临床分期相关,同时指出,HPV-16 在宫颈鳞癌中较为多见,而 HPV-18 则在宫颈腺癌中占绝大多数。Shyu 等^[18]的研究也支持了上述观点,认为 HPV-16 或 HPV-16/18 混合感染与宫颈癌临床分期 0~Ⅱ相关,而 HPV-18 则与临床分期Ⅲ~Ⅳ相关,后者预后较差。对于国内的优势亚型,程艳香等^[19]的研究结果显示,在宫颈上皮内瘤样病变(CIN)Ⅰ期组中,依次为 HPV-52、HPV-58、HPV-16、HPV-33、HPV-18;在 CIN Ⅱ期组中为 HPV-52、HPV-16、HPV-58、HPV-33、HPV-18;在 CIN Ⅲ期组中为 HPV-16、HPV-52、HPV-58、HPV-33、HPV-18;在宫颈癌组中为 HPV-16、HPV-18、HPV-52、HPV-58、HPV-33。从上述结果中不难看出,除 HPV-16、-18 型外,其他亚型对宫颈癌的发展也起到不容忽视的作用,它们之间的作用机制尚未阐明,可能为 HPV-16、-18 的前驱感染或协同感染。大部分 HPV 感染是暂时性的,持续性或者反复性 HPV(特别是 HR-HPV)感染能导致细胞向恶性表型转化,使发生宫颈原位癌的危险性大大增加^[5]。因此,HPV 分型检测的应用对宫颈癌筛查、监控、预后及 HPV 亚型危险性评估意义重大,同时也为研究 HPV 各种亚型在宫颈病变中的作用提供数据支持。

3 HPV 分子检测方法

由于 HPV 在体外不能增殖,也不能诱导易于检测的免疫反应,故不能使用常规培养法进行检测。传统的检测主要是通过形态学和免疫学方法,但特异度和灵敏度较低,存在较高的假阴性和假阳性,并难以对 HPV 进行分型。分子诊断技术的临床应用极大提高了对 HPV 的检测水平,目前主要通过检测 HPV-DNA 进行实验诊断,比较常用的方法有聚合酶链反应(RCR)、核酸分子杂交法和基因芯片法。

3.1 PCR 普通 PCR 不依赖活细胞,在体外直接利用病变组织或分泌物提取 DNA,以特异性引物进行扩增,数小时内使靶 DNA 片段扩增 $10^7 \sim 10^8$ 倍。PCR 是高度特异和敏感的方法,交叉污染和假阳性是应注意避免的问题。目前常用技术为通用引物 PCR 和实时荧光定量 PCR。通用引物 PCR 可与多种杂交技术相结合,用于灵敏度、特异度及准确性有不同要求的检测项目;实时荧光定量 PCR 是一种成熟的核酸定量检测方法,将普通 PCR 的高灵敏度、DNA 杂交的高特异度和光谱技术的高准确性进行了有机结合,是目前较普及的检测技术。

3.2 核酸分子杂交法 在对 HPV-DNA 检测时,核酸杂交技术有较强的特异性,但传统的核酸杂交方法直接利用待测标本中的 DNA,杂交效果较差,降低了检测灵敏度。为克服传统核酸杂交法的缺陷,开发了杂交捕获法、核酸杂交与扩增相结合

的方法、原位杂交以及斑点杂交等,以期取得更好的检测效果。目前应用较广泛的是第二代杂交捕获法(HC II)。该方法由美国 Digene 公司开发并获得美国 FDA 批准,基本原理是利用探针与 HPV-DNA 杂交,通过抗体捕获、化学发光和信号放大,在分子水平对 HPV 进行定量检测,其探针分高危型和低危型,可将感染的 HPV 划分为两大类。目前欧洲某些国家已推荐将 HC II 检测 HPV 与宫颈细胞学检查联合应用,对大规模人群进行宫颈癌和癌前病变筛查,可为临床医生提供具有选择性和经济效益的随访计划,更适合于大范围人群的筛查,目前已得到广泛认可^[20-21]。但 HC-II 检测的不足在于不能对 HPV 进行具体分型,无法判断是否为多重感染以及由某一亚型引起的持续感染,不能满足 HPV 基因亚型流行病学调查以及对宫颈癌发生和预后进行评估的需要。

3.3 基因芯片法 基因芯片技术实质上是一种大规模集成的固相核酸分子杂交,即在固相支持物上合成寡核苷酸或直接将大量 DNA 探针以显微打印的方式有序地固化于支持物表面,然后与标记的样品杂交,通过对杂交信号的检测分析得出样品的基因序列及表达信息。基因芯片技术除了具有灵敏度高、特异性强、检测结果准确可靠以及可检测多重感染等优点,最突出的优点是针对性强,可检出 HPV 潜伏期感染,在 HPV 检测和分型方面有广阔的应用前景和价值^[22-23]。

4 HPV 分型检测在宫颈癌筛查中的作用

宫颈癌的发病过程大致是:HPV 感染(同一型别持续感染)→宫颈上皮细胞非典型增生→宫颈原位癌→宫颈浸润癌^[24]。HPV 感染是一种自限性疾病,只有同一型别的持续性感染才可能引起宫颈上皮细胞的非典型增生^[25],如自身免疫力低下和/或没有得到及时治疗可能发展为原位癌。由于持续感染状态的时间较长,尽早发现 HPV 感染十分重要。因此,HPV 分型检测是宫颈癌早期诊断的第一步,即发现 HR-HPV 感染的存在及检测是否为持续性感染;进而,根据 HR-HPV 亚型和感染类型判断高危程度,制定诊断和防治策略。除此之外,HPV 分型检测与病理检查结果相结合,有助于发现低度病变中易于转为宫颈癌者,有效降低漏检率^[21-26]。

5 展 望

宫颈癌的发生、发展是与 HR-HPV 持续感染相伴的过程,在此过程中有效的筛查及恰当的治疗完全可以将其延长甚至阻断,从而防止癌前病变或早期癌的发生。由于 HR-HPV 持续感染在宫颈癌发生中的重要性,以及不同亚型致癌作用的不同,在宫颈癌筛查中 HPV 分型检测已成为不可缺少的内容。通过对分型检测灵敏度、准确性、特异性等多方面的研究,HR-HPV 检测水平将获得大幅提升。除此之外,由于 HPV 各基因亚型在不同地区的分布特点存在较大差异,在筛查中应用具体的 HPV 分型检测十分必要,混合 HR-HPV 检测已不能满足临床需要;同时,进一步的临床和分子流行病学研究将使对 HPV 感染与宫颈癌关系的认识更为深刻,也需要具体 HR-HPV 分型检测的支持。新检测技术的使用结合有效的信息反馈必能提高宫颈癌的筛查水平,极大降低宫颈癌的发生率。

参考文献

[1] Pectasides D, Kamposioras K, Papaxoinis G, et al. Chemotherapy for recurrent cervical cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2008, 34(7): 603-613.

[2] 李广太. 子宫颈癌流行病学研究进展[J]. *中华全科医师杂志*, 2009, 8(8): 515-518.

[3] Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers[J]. *Vaccine*, 2006, 24(Suppl): 11-25.

[4] Sawaya GF, Brown AD, Washington AE, et al. Current approaches to cervical-cancer screening[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(21): 1603-1607.

[5] Castellsagué X, Díaz M, De Sanjosé S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98(5): 303-315.

[6] Ho GYF, Burk RD, Klein S, et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87(18): 1365-1368.

[7] 蔡兰兰, 李振雪, 樊冰. 人乳头瘤病毒检测在宫颈疾病中的诊断价值[J]. *检验医学与临床*, 2010, 7(16): 1741-1742.

[8] Saunier M, Monnier-Benoit S, Mauny F, et al. Analysis of human papillomavirus type 16 (HPV16) DNA load and physical state for identification of HPV16-infected women with high-grade lesions or cervical carcinoma[J]. *J Clin Microbiol*, 2008, 46(11): 3678-3681.

[9] Lace MJ, Anson JR, Klussmann JP, et al. Human papillomavirus type 16 (HPV-16) genomes integrated in head and neck cancers and in HPV-16-immortalized human keratinocyte clones express chimeric virus-cell mRNAs similar to those found in cervical cancers[J]. *J Virol*, 2011, 85(4): 1645-1654.

[10] Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis[J]. *Brit J Cancer*, 2003, 88(1): 63-73.

[11] 朱岩, 廖旭东, 段纯, 等. 深圳城区 5019 例女性 HPV 感染基因分型情况调查[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(6): 690-691.

[12] 孟晓峰, 刘琳. 河南洛阳地区女性人乳头瘤病毒感染与年龄相关分析[J]. *中国误诊学杂志*, 2011, 11(12): 2880-2881.

[13] 汤福想, 刘玉玲, 王会娟. 妇女宫颈 HPV 感染及基因亚型分布[J]. *实用预防医学*, 2010, 17(9): 1717-1719.

[14] Munoz N, Bosch FX, Castellsagué X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective[J]. *Internat J Cancer*, 2004, 111(2): 278-285.

[15] Marais DJ, Constant D, Allan B, et al. Cervical human papillomavirus (HPV) infection and HPV type 16 antibodies in South African women[J]. *J Clin Microbiol*, 2008, 46(2): 732-736.

[16] 张东红, 林美珊. 人乳头瘤病毒在国人宫颈病变中感染及型别分布特征的 Meta 分析[J]. *中国全科医学*, 2010, 13(12): 1287-1290.

[17] Altekruze SF, Lacey JV. Comparison of human papillomavirus genotypes, sexual, and reproductive risk factors of cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma: Northeastern United States[J]. *Amer J Obstet Gynecol*, 2003, 188(3): 657-663.

[18] Shyu JS, Chen CJ, Chiu CC, et al. Correlation of human papillomavirus 16 and 18 with cervical neoplasia in histological typing and clinical stage in Taiwan: An in-situ polymerase chain reaction approach[J]. *J Surg Oncol*, 2001, 78(2): 101-109.

[19] 程艳香, 江敏红, 史玉霞, 等. HPV 亚型在各型宫颈病变中的分布差异[J]. *中国妇幼保健*, 2010, 24(25): 3405-3408.

[20] 王秋伟, 虞斌, 许培箴. HPV DNA HC II 检测在宫颈病变筛查中的应用[J]. *山东医药*, 2009, 49(6): 44-45.

[21] 江俐. TCT 联合 HPV 检测在诊断宫颈疾病中的应用[J]. *中国实用医药*, 2009, 4(4): 124-125.

[22] 李瑞珍, 石菊芳, 周庆芝, 等. 应用基因芯片技术检测高危型人乳头瘤病毒在宫颈癌筛查中的评价[J]. *中华医学杂志*, 2006, 86

(5):307-311.

[23] 范文生,李亚里,杨怡卓,等. 基因芯片技术检测宫颈病变中 HPV 感染的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志,2009,19(7):745-747.

[24] Bachtary B, Obermair A, Dreier B, et al. Impact of multiple HPV infection on response to treatment and survival in patients receiving radical radiotherapy for cervical cancer[J]. Internat J Cancer, 2002,102(3):237-243.

• 综 述 •

CD147 在肿瘤诊断、治疗及预后判断中的作用研究进展

聂珍琳,唐志鹏 综述,王书奎[△] 审校

(南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院中心实验室,江苏南京 210012)

关键词: CD147; 肿瘤; 诊断; 治疗; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.06.051

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)06-0743-04

CD147 又称细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(EMMPRIN),是相对分子质量为 $(50\sim 60)\times 10^3$ 的单次跨膜糖蛋白,属免疫球蛋白(Ig)超家族成员^[1];存在于多种物种中,在不同物种中具有不同名称,如 M6、Neurothelin、5A11、HT7、OX-47、CE9、EMMPRIN、Basigin 和 gp42。CD147 体内分布范围广,不仅与肿瘤增殖、扩散密切相关,还参与多种生理功能,如淋巴细胞应答、精子产生、植入与受精作用,神经系统早期功能等。

1 CD147 生物学特点

1.1 CD147 结构和分布 CD147 编码基因位于 19 号染色体 p13.3,编码 1 个相对分子质量为 29×10^3 的骨干蛋白质;常见标准亚型是单链 I 型跨膜分子,N 端起始码之前的非编码区长度约 115 bp,编码区编码 269 个氨基酸,包括由 21 个氨基酸组成的信号肽、186 个残基长度的胞外区、21 个氨基酸的跨膜区和 C 端 41 个残基的胞内区。胞外区含有 3 个天冬酰胺糖基化位点,其中 2 个位于 N 端 Ig 结构域,1 个位于靠近胞膜的 Ig 结构域。用内切糖苷酶 F 处理 CD147 后,相对分子质量可降至 28×10^3 。CD147 分子的 N 端高度糖基化,但糖基化程度具有组织特异性,而且在不同种属中,由于分布不同,其糖基化方式也有所不同,不同的糖基化方式又使得蛋白发挥不同的功能^[2]。跨膜区包括 3 个亮氨酸和 1 个苯丙氨酸,且每隔 7 个氨基酸出现 1 次,为典型的亮氨酸拉链结构,胞外 4 个半胱氨酸形成 2 个二硫键构成典型的 IgSF 半球型结构域。这些不同区域单元是 CD147 多功能的结构基础。

CD147 在人、鸡、大鼠和小鼠造血和非造血干细胞中均有广泛表达,如单核细胞、粒细胞、上皮细胞和内皮细胞等。静止的 T 淋巴细胞表达较弱,活化的 T 淋巴细胞和单核细胞呈高表达。人体胸腺、子宫、骨骼肌、脊髓中表达量较低,在胎盘、肺、肾、甲状腺、骨髓中较高。CD147 也存在于中枢神经系统,其表达与中枢神经系统内皮细胞的成熟程度一致,是血脑屏障形成的标志之一。在表皮细胞基底层、毛囊外根鞘细胞和毛基质细胞中也有 CD147 的表达,且随着细胞的分化,表达逐渐减少。CD147 还表达于精子头部、Muller 细胞表面、视网膜色素上皮和光感器细胞,破坏 CD147 编码基因可导致光感器的退化变性、视网膜电图振幅下降和发育障碍^[2]。CD147 在多种恶性肿瘤中高表达,包括骨巨细胞瘤、泌尿系统肿瘤、肺癌、乳腺

[25] Ylitalo N, Josefsson A, Melbye M, et al. A prospective study showing long-term infection with human papillomavirus 16 before the development of cervical carcinoma in situ[J]. Cancer Research, 2000,60(21):6027-6032.

[26] 蔡兰兰,樊冰,张松,等. TCT 与高危型 HPV DNA 检测在宫颈病变中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(9):949-950.

(收稿日期:2011-12-12)

癌等;在乳腺癌、卵巢癌、肺癌和膀胱癌的癌细胞中 CD147 表达水平和肿瘤恶性程度相关^[3]。

1.2 CD147 功能 CD147 是受体免疫球蛋白家族成员之一,与免疫系统的生成、发育及功能密切相关。CD147 在精子发生、淋巴细胞应答、单羧酸转运蛋白(MCT)的表达中具有重要作用。CD147 作为 γ 分泌酶的调节亚基,与阿尔茨海默病的淀粉蛋白 B 肽的生成有关^[4-6]。CD147 基因敲除小鼠缺乏基质金属蛋白酶(MMP)调节、精子生成、淋巴细胞应答及神经系统早期功能,可导致雌鼠不育^[4]。CD147 还与质膜的 MCT-1 和 MCT-3 的运输有关,在 CD147 基因敲除小鼠的视网膜上,这些转运蛋白的积聚明显减少。血脑屏障中包含 CD147,且与结合素类有关,说明 CD147 与细胞黏附功能有关。CD147 还与许多病理过程相关,如风湿性关节炎、实验性肺损伤、动脉粥样硬化、丙型肝炎病毒所致慢性肝病、局部心肌缺血损伤和心力衰竭。由于具有抑制 T 细胞活性的功能,抗 CD147 抗体可用于移植患者的治疗。

2 CD147 与肿瘤

2.1 在肿瘤发生、发展中的作用 CD147 在肿瘤生长、浸润和转移中具有重要作用;多种肿瘤都存在不同程度的 CD147 高表达,可能与促进淋巴转移和肿瘤生长有关。CD147 促进肿瘤生长的具体分子机制尚不明确,可能通过改变肿瘤生长微环境,刺激成纤维细胞分泌 MMP,从而引起细胞外基质降解,促进肿瘤细胞侵袭和转移。作为 MMP-1、MMP-2 和 MMP-3 的主要刺激因子,CD147 在许多恶性肿瘤细胞中的表达明显增高,并与肿瘤浸润和转移相关。有研究显示,表达于肿瘤细胞表面的 CD147 可通过肿瘤细胞与肿瘤间质中成纤维细胞的相互作用促进成纤维细胞分泌 MMP-1、MMP-2 和 MT1-MMP,也可通过肿瘤细胞与肿瘤细胞间的相互作用促进肿瘤细胞分泌 MMP-2^[7]。随着研究的深入,Tang 等^[8]发现 MMP 的增加又可促进肿瘤基质中可溶性 CD147 的表达。

CD147 具有诱导血管生成的功能,可通过分泌血管内皮生长因子(VEGF)促进肿瘤新生血管的形成。Tang 等^[8]的研究证实 CD147 介导肿瘤和基质之间的相互作用,加速肿瘤血管生成。CD147 的过度表达可促进 VEGF 和 MMP 的大量产生,加速肿瘤血管的生成和生长。因此,CD147、MMP、VEGF

[△] 通讯作者,E-mail:sk_wang@njmu.edu.cn.