

[3] Jiménez de Bagüés MP, Ouahrani-Bettache S, Quintana JF, et al. The new species *Brucella microti* replicates in macrophages and causes death in murine models of infection[J]. J Infect Dis, 2010, 202(1):3-10.

[4] Scholz HC, Hofer E, Vergnaud G, et al. Isolation of *Brucella microti* from mandibular lymph nodes of red foxes, *Vulpes vulpes*, in lower Austria[J]. Vector Borne Zoonotic Dis, 2009, 9(2):153-156.

[5] Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature[J]. Int J Infect Dis, 2010, 14(6):469-478.

[6] Abid L, Frikha Z, Kallel S, et al. *Brucella myocarditis*: a rare and life-threatening cardiac complication of brucellosis [J]. Intern Med, 2012, 51(8):901-904.

[7] Erbay AR, Erbay A, Canga A, et al. Risk factors for in-hospital mortality in infective endocarditis: five years' experience at a tertiary care hospital in Turkey[J]. J Heart Valve Dis, 2010, 19(2):216-224.

[8] Sasmazel A, Baysal A, Fedakar A, et al. Treatment of *Brucella endocarditis*: 15 years of clinical and surgical experience[J]. Ann Thorac Surg, 2010, 89(5):1432-1436.

[9] Heo EJ, Kang SI, Kim JW, et al. In vitro activities of antimicrobials against *Brucella abortus* isolates from cattle in Korea during 1998-2006[J]. J Microbiol Biotechnol, 2012, 22(4):567-570.

[10] Sandalakis V, Psaroulaki A, De Bock PJ, et al. Investigation of rifampicin resistance mechanisms in *Brucella abortus* using MS-driven comparative proteomics [J]. J Proteome Res, 2012, 11(4):2374-2385.

[11] Skalsky K, Yahav D, Bishara J, et al. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. BMJ, 2008, 336(7646):701-704.

[12] Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations[J]. PLoS Med, 2007, 4(12):e317.

[13] Alsayed Y, Monem F. Brucellosis laboratory tests in Syria: what are their diagnostic efficacies in different clinical manifestations? [J]. J Infect Dev Ctries, 2012, 6(6):495-500.

[14] Kadanali A, Ozden K, Altoparlak U, et al. Bacteremic and nonbacteremic brucellosis: clinical and laboratory observations[J]. Infection, 2009, 37(1):67-69.

[15] Mantur BG, Mulimani MS, Bidari LH, et al. Bacteremia is as unpredictable as clinical manifestations in human brucellosis[J]. Int J Infect Dis, 2008, 12(3):303-307.

[16] Araj GF. Update on laboratory diagnosis of human brucellosis [J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 36(Suppl 1):12-17.

[17] Al Dahouk S, Tomaso H, Nöckler K, et al. Laboratory-based diagnosis of brucellosis—a review of the literature. Part II: serological tests for brucellosis[J]. Clin Lab, 2003, 49(11/12):577-589.

[18] Mantur BG, Amarnath SK, Parande AM, et al. Comparison of a novel immunocapture assay with standard serological methods in the diagnosis of brucellosis[J]. Clin Lab, 2011, 57(5/6):333-341.

[19] Fadeel MA, Hoffmaster AR, Shi J, et al. Comparison of four commercial IgM and IgG ELISA kits for diagnosing brucellosis[J]. J Med Microbiol, 2011, 60(Pt 12):1767-1773.

[20] Mantur B, Parande A, Amarnath S, et al. ELISA versus conventional methods of diagnosing endemic brucellosis[J]. Am J Trop Med Hyg, 2010, 83(2):314-318.

[21] Özdemir M, Feyzioglu B, Kurtoglu MG, et al. A comparison of immunocapture agglutination and ELISA methods in serological diagnosis of brucellosis[J]. Int J Med Sci, 2011, 8(5):428-432.

[22] Prince HE, Lopez J, Yeh C, et al. Performance characteristics of the Euroimmun enzyme-linked immunosorbent assay kits for *Brucella* IgG and IgM[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2009, 65(2):99-102.

[23] Al Dahouk S, Nöckler K. Implications of laboratory diagnosis on brucellosis therapy[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2011, 9(7):833-845.

[24] Dash N, Panigrahi D, Al-Zarouni M, et al. 16S rRNA gene sequence analysis of a *Brucella melitensis* infection misidentified as *Bergeyella zoohelcum* [J]. J Infect Dev Ctries, 2012, 6(3):283-286.

[25] López-Goni I, García-Yoldi D, Marin CM, et al. New Bruce-ladder multiplex PCR assay for the biovar typing of *Brucella suis* and the discrimination of *Brucella suis* and *Brucella canis* [J]. Vet Microbiol, 2011, 154(1/2):152-155.

(收稿日期:2012-06-23)

• 综 述 •

CD4⁺ T 淋巴细胞与自身免疫性疾病的关系研究进展*

李 志¹, 杨婷婷²综述, 徐维家^{1△} 审校

(1. 大连市中心医院检验科, 辽宁大连 116033; 2. 辽宁师范大学生命科学学院, 辽宁大连 116033)

关键词: 淋巴细胞亚群; 自身免疫疾病; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.23.035

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)23-2891-04

在很长的一段时间内, 对于 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群的认识局限于 Th1 和 Th2 细胞。但随着新的亚群包括 Th17 细胞和 Th9 细胞陆续被发现, 打破了长期以来 CD4⁺ T 淋巴细胞一直被划分为 Th1 和 Th2 的结论。各细胞亚群在细胞微环境中发挥着各自的功能来维持免疫稳态, 当微环境发生改变时, 各细

胞间又会相互拮抗使免疫机能紊乱进而导致自身免疫病的发生。现就近年来对 CD4⁺ T 淋巴细胞的生物学功能及与各种自身免疫病的关系做一综述, 便于深入了解 CD4⁺ T 淋巴细胞的分化及功能, 各细胞亚群间的相互关系及其在疾病中的免疫学作用。

* 基金项目: 大连市医药卫生科学研究项目(2010051005)。 △ 通讯作者, E-mail: xuweijia@dl.cn。

1 CD4⁺T 细胞的研究概况

1.1 Th1 和 Th2 细胞 1986 年, Mosmann 等^[1] 已发现小鼠 CD4⁺T 淋巴细胞(Th)阳性细胞群是一个不均一的亚群, 并提出辅助性细胞的概念同时根据它们分泌细胞因子的不同将其分为 Th1 和 Th2 两个功能不同的亚群。Th1 细胞主要分泌 IFN- γ 、L-2、IL-12 等细胞因子。Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-5、IL-6 和 IL-10。Th1 细胞因子有促炎的作用, 而 Th2 细胞因子却具有抗炎的作用。在正常的生理条件下, Th1 与 Th2 是相互平衡的, 共同调节机体的生理活动。多年来, 促炎因子的过量表达和抗炎因子的相对缺乏造成 Th1/Th2 的不平衡, 这曾被认为是自身免疫病的发病原因, 但是该理论却解释不了所有现象。这就对 Th1 与自身免疫的关系产生质疑, 同时指出可能有另外的 T 细胞亚型诱导及维持炎症与自身免疫。

1.2 Treg 细胞 1995 年, Sakaguchi 等^[2] 报道一类可对免疫应答发挥负调控的 CD4⁺CD25⁺T 细胞亚群命名为 Treg 细胞。来自胸腺的天然的 Treg 细胞通过抑制病原 Th1 及 Th17 细胞的增殖, 阻止自身免疫及组织损伤。在健康的组织中 Th17 和 Treg 细胞并存、在分化过程中相互调节。但是在一系列的自身免疫紊乱中, 这些淋巴细胞的比例失调, 功能受损的 Treg 细胞和数目增加的致病 T 细胞打破了正常的免疫平衡, 使免疫和炎症之间的平衡向着炎症的状态转化。

1.3 Th17 细胞 2005 年 Park 等^[3] 和 Harrington 等^[4] 发现能分泌 IL-17 细胞因子为特征而被命名为 Th17 细胞。孤独受体 RoR γ t 是 Th17 分化的关键转录因子, 诱导编码 IL-17 等细胞因子基因表达。STAT-3 也是 Th17 细胞分化的重要转录因子, 与 RoR γ t 共同介导 Th17 细胞分化和细胞因子的表达。人们充分认识到 Th17 细胞特别是其分泌的细胞因子不仅在动物模型中, 而且在人类的自身免疫疾病中都发挥着重大的作用。

1.4 Th9 细胞 2008 年, Dardalhon 等^[5] 和 Veldhoen 等^[6] 同时在 Nature Immunology 上登载了两篇独立鉴定出“Th9”细胞的文章。他们通过胞内染色和 PCR 等手段发现, CD4⁺T 细胞在 TGF- β 和 IL-4 同时存在时产生大量 IL-9, 并将其命名为“Th9 细胞”。2010 年已经确定 Th9 细胞的特异性转录因子为 PU.1, 证实了 Th9 细胞作为 CD4⁺T 细胞新亚群的身份^[7]。IL-9 在大肠炎、过敏性支气管炎及自身免疫病发挥了重要的免疫调节作用^[8]。IL-9 被认为是调节自身免疫性疾病的一种新的治疗靶向。

2 CD4⁺T 细胞与自身免疫性疾病

2.1 类风湿性关节炎(RA) RA 患者外周血中 Th17 细胞、滑膜液中的 IL-17 较对照组增高^[9], 通常认为 IL-17 单独作用或者联合 TNF- α 与 IL-1 β 共同诱导纤维原细胞, 滑膜细胞和巨噬细胞等产生一系列炎症效应因子, 其中一些因子能直接参与局部炎症, 而有些却能募集中性粒细胞和单核细胞聚集到滑膜组织中, 进而加重炎症反应。而 Th17 其他的细胞因子 IL-21 和 IL-22 也能调节 Th17 并促进 RA 患者破骨细胞生成^[10]。IL-21 在 RA 早期患者和小鼠的滑膜液和血清中水平上调且与疾病的活动程度有关^[11], 而在疾病晚期滑液中的 Th17 细胞在分泌的 IL-22 的增多^[12], 说明在疾病的不同阶段 Th17 的效应因子不同, 可能发挥不同的作用。最近研究显示在 Th17 极化条件下 T-bet 能抑制 ROR γ t 的表达, 而过量表达 T-bet 能减缓 RA 的发生, 这个发现为阐明的 RA 的分子机制并为治疗风湿性关节炎提供了新的策略^[13]。

2.2 自身免疫性血液病

2.2.1 再生障碍性贫血(AA)和自身免疫血小板减少性紫癜(ITP) AA 和 ITP 患者的外周血中 Th1 细胞的数量明显升高, 且 Th17 及其相关细胞因子 IL-17, IL-6, IL-8 等高表达, 而在 ITP 中 Th17 与 Th1 细胞间亦存在显著的正相关性^[14], 同时 Treg 细胞数量减少功能降低, 免疫耐受功能下降亦是 AA 发病的重要原因^[15]。AA 早期 Th17 细胞较 Th1 细胞更快产生, 参与初始急性炎症反应, 并提供一个促炎症因子微环境, 直接或间接调节 Th1 细胞, 使 Th1 细胞在扩增及维持组织损伤中发挥作用^[16]。

2.2.2 骨髓增生异常综合征(MDS) 高危 MDS 患者外周血以 Foxp3⁺Treg 细胞及抑制性因子明显升高为特征, Treg 细胞能抑制 IFN- γ 分泌但却未发现其对 Th17 的影响; 而低危患者 Th17 细胞则高表达, 此时过高的 Th17 将诱导自身免疫的发生发展^[17-18]。综合看来, 过多的 Treg 或 Th17 都是免疫紊乱现象, 可能细胞环境的影响对两者之间的互相转化起重要作用。

2.3 多发性硬化症(MS) MS 在实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)研究中, 将诱导分化的特异性 Th 细胞包括 Th1、Th2、Th17 和 Th9 过继到正常小鼠体内, 结果发现除 Th2 细胞外, Th1、Th17 及 Th9 都能够诱发 EAE^[19]。Th1 细胞分化的转录因子 STAT4 和 T-bet 对诱导 EAE 的发生也是必需的^[20]。在疾病恶化期, Th1 细胞效应明显, 产生典型的 Th1 炎症反应。另外, PBMC 大量表达 IL-17, 尤其是在发病期, 脑脊髓液中 IL-17 数量显著升高, 同时在活跃的病灶区域的 IL-17 的数量远远高于非活跃的病灶区^[21]。最近有研究证明 TGF β 能促进 IL-17 的分泌, 却使 Th17 细胞丧失致病的能力, 而 T-bet 阳性的 Th17 细胞和 Th1 细胞有致脑炎性, 因为 T-bet 通过抑制 TGF- β 的活性使 Th17 细胞获得致脑炎的效应^[22]。综合来看 T 亚群的分化方向与 MS 的发病程度有很大的关系, 而各种细胞及细胞因子共同作用发挥效应。

2.4 自身免疫性肝病

2.4.1 自身免疫性肝炎 近几年来大部分学者都将对 AIH 的发病机制的重点定位在对 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞的研究。AIH 患者的 Treg 细胞在功能和数量上都有所损失^[23], 并且 Foxp3 的表达也低于健康对照组。Treg 细胞通过直接接触来抑制 CD4⁺CD25⁺和 CD8⁺细胞的增殖与免疫学效应, 而缺少 CD4⁺CD25⁺T 细胞自发凋亡可能导致自身免疫的发生^[24], 因此, Treg 细胞的损害是丧失免疫耐受能力及导致失调的关键。

2.4.2 原发性胆汁性肝硬化(PBC) PBC 患者外周血 Th17 细胞及 IL-17 水平高于对照组, 同时 Treg 细胞及 Foxp3 在外周血中的比率却降低了, 并且 Treg 细胞在疾病缓解期的数量明显高于恶化期的细胞数量^[24]。胆的上皮细胞内表达 IL-17 受体产生应答反应, 分泌促炎因子 IL-6, IL-1 β 和 IL-23 等^[25], 因此导致了慢性肝脏炎症的自我维持。PBC 患者血清中分泌高水平的 IL-1 β , IL-6, IL-23 及低水平的 TGF- β 1, 这种环境利于 Th17 细胞分化并抑制 Treg 产生, 导致患者外周血 Treg 数量缺失并伴随着 Th17 细胞及其细胞因子的增多。综合看来 PBC 的发病就是由促炎因子和调节因子的失调造成的。

2.5 肠道炎症(IBD) 克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC)是 IBD 的两种主要类型, 用 IL-17 中和和抗体能加重 IBD 小鼠的病情且 IL-17 基因敲除的小鼠病情更严重, IL-17 缺失的小鼠能加重病情及增加死亡率, 说明 IL-17 在对 IBD 的发病起抑制作用^[26]。后来又有研究证实 IL-17 能够负向调节 Th1 的分化, 这里 IL-17 通过抑制 Th1 的促炎作用来达到保护的作

用^[27]。目前,对于这两种相反的实验观点没有明确的解释,但是 Ivaylo 等^[28]证实肠内不同的微生物环境能影响 Th17 的分化和细胞因子的分泌,这有可能是出现不同的实验结果的原因。

2.6 银屑病 在小鼠模型和银屑病患者的皮肤病灶处 Th1 和 Th17 的表达增加,皮损区 IL-17、IL-23、IL-22 及 IL-6 mRNA 表达水平明显高于非皮损区;非皮损区上述指标 mRNA 表达水平也明显高于健康对照者正常皮肤组织^[29]。研究发现皮肤能选择性的募集静止的或非炎性的 Th17 细胞,促进前哨细胞分泌 IL-23 产生炎症反应。此外,有学者指出 IL-22 能促进多种上皮细胞增殖,非正常分化和迁移,而 IL-17 可诱导角质细胞内的黏附分子-1(ICAM-1),IL-6 和 IL-8 并协同加强 IL-22 的功能,所以 IL-22 可能作为银屑病的新的治疗靶向^[30]。

2.7 系统性红斑狼疮(SLE) SLE 患者外周血中 Th17 细胞有明显提高,并伴随着 IL-23、IL-21 和 IL-17 的水平升高^[31]。同时 Treg 细胞减少致使 Th17/Treg 比例失调,可作为系统性红斑狼疮疾病活动指数^[32]。最近有学者通过实验得出结论 Th17 细胞的应答受局部细胞因子环境的影响,在一定条件下不仅只产生 IL-17,而且能产生 I 类细胞因子如 IL-2, TNF- α 和 IFN- γ 等,这说明在病情的非活跃期 Th17 细胞可能在向 Th1 细胞转化;然而在 SLE 活跃期 Th17 细胞却能抑制 Th1 细胞的作用^[33]。可见,SLE 是多种细胞因子共同作用的结果。

3 T 细胞亚群之间的相互影响

CD4⁺ T 细胞亚群之间并不是单独发挥效应,而是通过相互的影响来发挥功能。各细胞亚群既相互共生又相互抑制,在细胞微环境中能发挥着各自的功能维持免疫稳态。初始 CD4⁺ T 细胞在转化生长因子 β (TGF- β) 单独诱导下分化为 Treg,分泌 TGF- β ,参与免疫调节;在 TGF- β 和 IL-6 的共同诱导下分化为 Th17,分泌 IL-6 和 IL-17,参与炎症反应和自身免疫性疾病;在 TGF- β 和 IL-4 的诱导下分化为 Th9,分泌 IL-9,参与过敏反应和炎症反应;在 TGF- β 存在的条件下,Th2 细胞也可分化成 Th9 细胞;IL-9 对 Treg、Th1、Th17、Th9 等 T 细胞亚群有多效性的影响。由此可见,T 细胞各亚群之间的相互作用错综复杂,因此在研究发病机制的时候应考虑各种细胞因子的相互作用及微环境对细胞性质的影响等。

虽然对 CD4⁺ T 细胞与自身免疫性疾病的关系研究已经取得一定的进展,但是 T 细胞各亚群参与自身免疫性疾病的作用机制还没有被完全了解,这些研究将加深对自身免疫病发生发展过程的了解,为自身免疫性疾病的生物靶向治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Mosmann TR,Cherwinski H,Bond MW,et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins[J]. J Immunol, 1986, 136 (7):2348-2357.
- [2] Sakaguchi S,Sakaguchi N,Asano M,et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains(CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases[J]. J Immunol, 1995, 155(3):1151-1164.
- [3] Park JJ,LiZ,Yang XO,et al. A distinct lineage of CD4⁺ T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17[J]. Nat Immunol, 2005, 6(11):1133-1141.
- [4] Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. interleukin 17-

- producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type1 and 2 lineage[J]. Nat Immunol, 2005, 6 (11):1123-1132.
- [5] Dardalhon V, Awasthi A, Kwon H, et al. IL24 inhibits TGF-beta induced Foxp3 + T cells and, together with TGF-beta, generates IL-9 + IL-10 + Foxp3(-) effector T cells[J]. Nat Immunol, 2008, 9(12):1347-1355.
- [6] Veldhoen M, Uyttenhove C, van Snick J, et al. Transforming growth factor-beta reprograms the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset[J]. Nat Immunol, 2008, 9(12):1341-1346.
- [7] Pae S, Cho JY, Dayan S, et al. Chronic allergen challenge induces bronchial mast cell accumulation in BALB/c but not C57BL/6 mice and is independent of IL-9 [J]. Immunogenetics, 2010, 62 (8):499-506.
- [8] Chang HC, Sehra S, Goswami R, et al. The transcription factor PU. 1 is required for the development of IL-9-producing T cells and allergic inflammation[J]. Nat Immunol, 2010, 11 (6): 527-534.
- [9] Erik Lubberts. Th17 cytokines and arthritis[J]. Semin Immunopathol, 2010, 32(1):43-53.
- [10] Hu Y, Shen F, Crellin NK, et al. The IL-17 pathway as a major therapeutic target in autoimmune diseases[J]. Ann N Y Acad Sci, 2011, 1217(2):60-76.
- [11] Kwok SK, Cho ML, Park MK, et al. Interleukin-21 promotes osteoclastogenesis in humans with rheumatoid arthritis and in mice with collagen-induced arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2012, 64 (3):740-751.
- [12] Marijnissen RJ, Koenders MI, Smeets RL, et al. Increased expression of interleukin-22 by synovial Th17 cells during late stages of murine experimental arthritis is controlled by interleukin-1 and enhances bone degradation[J]. Arthritis Rheum, 2011, 63 (10): 2939-2948.
- [13] Kondo Y, Iizuka M, Wakamatsu E, et al. Overexpression of T-bet gene regulates murine autoimmune arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(1):162-172.
- [14] Zhang J, Ma D, Zhu X, et al. Elevated profile of Th17, Th1 and Tc1 cells in patients with immune thrombocytopenic purpura[J]. Haematologica, 2009, 94(9):1326-1329.
- [15] Platanias LC. Abnormalities in Th17 T cells in aplastic Anemia [J]. Blood, 2010, 116(20):4039-4040.
- [16] de Latour RP, Visconte V, Takaku T, et al. Th17 immune responses contribute to the pathophysiology of aplastic anemia [J]. Blood, 2010, 116(20):4175-4184.
- [17] Kordasti SY, Afzali B, Lim Z, et al. IL-17-producing CD4(+) T cells, pro-inflammatory cytokines and apoptosis are increased in low risk myelodysplastic syndrome[J]. Br J Haematol, 2009, 145 (1):64-72.
- [18] Bouchliou I, Miltiades P, Nakou E, et al. Th17 and Foxp3(+) T regulatory cell Dynamics and distribution in myelodysplastic syndromes[J]. Blood, 2011, 119(3):350-359.
- [19] Jager A, Dardalhon V, Sobel RA, et al. Th1, Th17, and Th9 effector cells induce experimental autoimmune encephalomyelitis with different pathological phenotypes[J]. J Immunol, 2009, 183(11): 7169-7177.
- [20] Smith AW, Doonan BP, Tyor WR, et al. Regulation of Th1/ Th17 cytokines and IDO gene expression by inhibition of calpain in PBMCs from MS patients[J]. J Neuroimmunol, 2011, 232(1/

2);179-185.

[21] John S. Tzartos,Manuel A,Craner MJ,et al. Friese,et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis [J]. Neurobiology. 2008,172(1):146-155.

[22] Lovett-Racke AE, Yang Y, Racke MK. Th1 versus Th17: are T cell cytokines relevant in multiple sclerosis? [J]. Biochim Biophys Acta,2011,1812(2):246-251.

[23] Longhi MS, Ma Y, Mieli-Vergani G, Vergani D. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis[J]. J Autoimmun,2010,34(1):7-14.

[24] Wang D, Zhang H, Liang J, et al. CD4⁺ CD25⁺ but not CD4⁺ Foxp3⁺ T cells as a regulatory subset in primary biliary cirrhosis [J]. Cell Mol Immunol,2010,7(6):485-490.

[25] Fenoglio D, Bernuzzi F, Battaglia F, et al, Th17 and regulatory T lymphocytes in primary biliary cirrhosis and systemic sclerosis as models of autoimmune fibrotic diseases [J]. Autoimmun Rev, 2012,23(2):125.

[26] Yang XO, Chang SH, Park H, et al. Regulation of inflammatory responses by IL-17F[J]. J Exp Med,2008,205(5):1063-1075.

[27] O'Connor. W, Kamanaka M, Booth CJ, et al. A protective function for interleukin 17A in T cell-mediated intestinal inflammation[J]. Nat Immunol,2009,10(6):603-609.

[28] Ivaylo II, Frutos Rde L, Manel N, et al. Specificmicrobiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine[J]. Cell Host Microbe,2008,4(4):337-349.

[29] Ma HL,Liang S,Li J,et al. IL-22 is required for Th17 cell-mediated pathology in a mouse model of psoriasis-like skin inflammation [J]. J Clin Invest,2008,118(2):597-607.

[30] Lowes MA,Kikuchi T,Fuentes-Duculan J,et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells[J]. J Invest Dermatol,2008,128(5):1207-1211.

[31] Yang J,Chu Y, Yang X,Gao D,et al. Th17 and natural Treg cell population dynamics in systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum,2009,60(5):1472-1483.

[32] Xing Q,Wang B,Su H,et al. Elevated Th17 cells are accompanied by FoxP3⁺ Treg cells decrease in patients with lupus nephritis. Rheumatol Int,2012,32(4):949-958.

[33] Ana Henriques ,Luis Inês,et al. Th17 cells in systemic lupus erythematosus share functional features with Th17 cells from normal bone marrow and peripheral tissues[J]. Clin Rheumatol,2012,31(3):483-491.

(收稿日期:2012-06-19)

• 综 述 •

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的分子机制及诊断方法研究进展*

蒋 明¹综述 , 侯家兴¹,陈丕绩¹,李春龙²审校

(1. 深圳市第七人民医院检验科,广东深圳 518081;2. 深圳市盐田区妇幼保健院检验科,广东深圳 518081)

关键词:葡糖-6-磷酸脱氢酶; 基因; 突变
DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 23. 036 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2012)23-2894-03

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)是催化 6-磷酸葡萄糖脱氢,以维持抗氧化物质谷胱甘肽(GSH)的还原性,清除细胞内过氧化物的毒性,保护血红蛋白及细胞膜疏基蛋白,而维持红细胞结构和功能的稳定。G6PD 缺乏症是全球最常见的 X 连锁不完全显性遗传性酶缺陷综合征,俗称蚕豆病,全球约 4 亿人受累,患者在食用蚕豆、服用氧化性药物和感染等情况下,血红蛋白氧化变性,红细胞破坏而导致溶血^[1]。中国南方地区为此病高发区。现对 G6PD 缺乏症的临床症状、人群分布、发病机制以及诊断方法等综述如下。

1 G6PD 缺乏症的人群分布与临床表现

1.1 G6PD 缺乏症的人群分布 目前认为 G6PD 缺乏症是疟疾自然选择的结果^[2],主要分布在热带、中东、东南亚、南美、地中海沿岸和我国南方地区,发病率为 5%~25%,推测全球约 3.3 亿人受累^[3-4]。在中国,同一民族不同地区基因频率有明显差别,同一地区不同民族反而相差不大,呈“南高北低”的分布趋势,华南及西南各省(广东、广西、云南及四川)等地为高发区,北方地区少见^[5]。

1.2 G6PD 缺乏症的临床表现 G6PD 缺乏症的临床表现多样且变化大,从无症状到新生儿黄疸、药物性溶血、感染造成的急性溶血等,严重者导致新生儿期重症黄疸,造成死亡或永久性神经损伤;甚至有报道新生儿输入 G6PD 缺乏的血液后发生

输血反应,这提示对于特定人群如新生儿输血时有必要进行血液筛选^[6]。由于此病大多数平时可无临床症状,早期诊断和早期干预对于该病的预防和控制非常重要,若采取必要的预防措施,G6PD 缺乏症的临床表现严重程度可大大降低或阻止。

2 G6PD 缺乏症的分子机制

2.1 基因突变与表型 G6PD 缺乏症属 X 连锁不完全显性遗传病,目前全世界已报道了 180 多种 G6PD 基因突变类型^[7],绝大多数为单碱基置换错义突变的氨基酸置换,从而导致酶结构域活性中心改变,或酶蛋白空间结构改变,使 G6PD 酶活性降低。突变类型的分布具有种族地区异质性,迄今为止在中国人群中发现的突变有 33 种,其中 1388G>A、1376G>T 和 95A>G 是最常见的突变类型。人群中 G6PD 基因型有 5 种:男性只有 1 条 X 染色体(又称为半合子),可根据是否携带 G6PD 突变基因而分为正常基因型和 G6PD 缺陷患者;女性则根据两条 X 染色体是否携带突变基因而分为正常基因型、杂合子、突变纯合子。突变纯合子女性为 G6PD 缺陷患者;杂合子女性为突变基因携带者,但由于存在 X 染色体随机失活现象(Lyon 假说),G6PD 缺乏与正常的红细胞呈一定比例的嵌合状态,不同个体嵌合比例不同而 G6PD 酶缺陷的程度也不同,相关的研究结果显示,10%左右的女性杂合子具有 G6PD 缺乏症状,同时 10%左右的女性杂合子则无 G6PD 缺乏症状,

* 基金项目:盐田区科技计划资助项目(201111)。