

· 综述 ·

与小细胞肺癌相关的自身抗体检测及临床研究进展

陈熙¹综述, 胡志东^{2△}审校

(1. 天津医科大学总医院检验中心, 天津 300052; 2. 天津医科大学总医院检验中心, 天津 300052)

关键词: 神经系统副肿瘤综合征; 抗 Hu 抗体; 小细胞肺癌; 自身免疫反应

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.04.028

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2013)04-0451-02

1 癌神经抗原的概念及特征

癌神经抗原(onconeural antigens)即正常表达于神经系统而异常表达于肿瘤组织的蛋白。根据生物学特征可将这些抗原大致分 4 类:(1)神经肌肉接头蛋白;(2)神经末梢突触蛋白;(3)神经特异性 DNA/RNA 结合蛋白;(4)神经信号蛋白^[1]。多种 PNSN 相关抗原(如 Hu、Yo、Ri 等)也属于癌神经抗原。原发性恶性肿瘤根据其自身性质, 可以表达 Hu、Yo 或 Ri 等抗原, 这些抗原可诱发特异性自身抗体的形成。例如: 抗神经核抗体(即抗 Hu 抗体)与小细胞肺癌及副肿瘤脑脊髓炎、副肿瘤运动神经元病变、副肿瘤边缘性脑炎等密切相关。抗浦肯野细胞抗体(即抗 Yo 抗体)与卵巢癌及副肿瘤小脑退行性变等密切相关。抗神经元抗体(即抗 Ri 抗体)与肺癌、神经母细胞瘤及副肿瘤眼-肌运动共济失调等密切相关。这些自身抗体与神经组织中的相应抗原发生“交叉免疫反应”, 很可能导致神经系统疾病(PNSNS)^[2-3]。

早期研究显示, Hu 抗原本质是一种分子量为 38 000 的神经特异性 RNA 结合蛋白, 在 mRNA 编码蛋白质中起重要作用^[4]。这种 RNA 结合蛋白与对果蝇视觉和中枢神经系统发育起重要作用的 *Drosophila melanogaster* 蛋白(即 Elav)有显著的同源性。因此 Hu 抗原蛋白家族亦被成为 Elav 蛋白家族。Hu 抗原蛋白家族包括 HuR(Elav1)、HuB(Hel-N1/Elav2)、HuC(pLE-21/Elav3)、HuD(Elav4)。这些抗原蛋白被不同的基因编码并表达多种剪接变体。

2 Hu 抗原按是否能与神经元特异性结合分为二类

2.1 特异性神经元 Hu 抗原 在哺乳动物、鸟类和非洲爪蟾蜍只表达 3 种神经元特异性抗原(HuB、HuC 和 HuD)。3 种抗原间一级结构同源率约 86%~90%。通过蛋白印迹和逆转录聚合酶链反应, 发现 HuB、HuC 和 HuD 在仅表达于中枢神经系统和性腺中, 而非神经性内脏组织细胞中则无表达^[5]。

2.2 非特异性神经元 Hu 抗原 主要为 HuR, 广泛分布于非神经性组织和非分泌型肿瘤组织中, 其表达的部位并没有特异性。在脊椎动物中, Hu 抗原蛋白对神经元特异性 RNA 的加工和神经的发育起重要作用。

3 抗 Hu 抗体的概念及特征

抗 Hu 抗体的概念由西班牙学者 Graus 在描述 2 例伴急性感觉神经元病的 SCLC 患者体内出现自身抗体时提出。

抗 Hu 抗体是一种多克隆补体激活的 IgG, 以 IgG1、IgG3 亚型为多见, IgG2 仅见少量分布^[6]。抗 Hu 抗体在鞘内和鞘外均可合成并主要见于伴发副肿瘤脑脊髓炎、副肿瘤感觉神经元病和副肿瘤脑退行性变的小细胞肺癌患者的血清和脑脊液中。相对于总 IgG 的量, 脑脊液中抗体的浓度高于血清中的浓度。Furneaux 等学者经实验证实血浆置换只能降低血清中抗体的浓度但并不影响其在脑脊液中的水平。Vega 等学者也发现部分 SCLC 患者脑脊液中抗体滴度及抗体特异活性明显高

于血清, 提示抗 Hu 抗体可由神经中枢系统合成。Rauer 等学者通过对 5 例副肿瘤综合征患者脑脊液中 HuD 特异性寡克隆 IgG 带的检测, 发现所有脑脊液都出现了寡克隆区带, 从而提出 HuD 特异性抗体主要由中枢神经系统的 B 细胞克隆产生。

4 伴 PNSNS 的小细胞肺癌患者产生免疫应答的机制

PNSNS 最初被定义为与肿瘤相关的、病因未明的神经综合征。经过多年的研究证明, PNSNS 的产生是由针对肿瘤产生的相关抗体与神经系统发生“交叉免疫反应”导致神经系统损伤和神经细胞功能缺陷所致。并将 PNSNS 的定义明确为: 由肿瘤相关的免疫应答引起的、并远离原发性和/或转移肿瘤病灶的位置、无血管及感染基础、非治疗副作用引起的神经病变^[7]。这种针对自身抗原产生的免疫应答的机制可简单归结为 4 点:(1)蛋白的非正常表达;(2)免疫耐受的缺失;(3)自身抗体与正常组织细胞膜表面抗原的交叉免疫反应;(4)蛋白突变产生“新的自身抗体”^[8]。

5 抗 Hu 抗体的检测方法和临床意义

目前, 我国用于诊断 SCLC 的血清学指标有神经特异性烯醇化酶(NSE)、癌胚抗原(CEA)和 Fas 蛋白等, 但多数对于 SCLC 的早期诊断并无明确意义。近年来研究发现, 以抗 Hu 抗体为代表的一类特异性神经元抗核抗体, 对 SCLC 的早期诊断有意义。值得注意的是 16%~25% 的不伴神经系统副肿瘤综合征的小细胞肺癌患者的血清中也可检测到较低滴度的抗 Hu 抗体^[9], 而且血清中较低滴度的抗体对小细胞肺癌的诊断和早期筛查的价值不高, 所以临床需要将相应的抗原包被在生物膜上以提高检测的敏感性。由于抗 Hu 抗体可与脊椎动物的中枢神经系统和周围神经系统神经元胞核反应, 所以抗 Hu 抗体可用灵长类动物的小脑和胎肠测定。

进行肿瘤早期筛查的目的是最大程度上降低肿瘤的死亡率。理论上, 这种早期筛查诊断应是非侵入性的分子影像学与生物标志物联合检测^[10]。然而, 单纯进行影像学检测对肿瘤的早期筛查诊断仍有局限。例如: FDG-PET 对肿瘤的早期诊断并无突出优势, 而 LDSCT 对诊断肿瘤的有效性方面有待研究^[11]。

针对肿瘤相关抗原的自身抗体因其比其他血清蛋白有更高的稳定性和特异性, 可以作为检测肿瘤的良好生物学标志物。抗 Hu 抗体在诊断 PNSNS 及其相关肿瘤的特异性和敏感性分别达到 95% 和 80% 以上^[12]。肿瘤表面的蛋白异常表达会激活自身免疫反应导致副肿瘤神经系统症状的发生, 且此临床症状常早于肿瘤的检出^[13]。根据目前普遍采用的 Graus 诊断标准, 如临床表现为经典的神经系统综合征, 只要抗 Hu 抗体阳性, 即可确诊 PNSNS, 而不依赖于是否发现肿瘤。如尚未发现肿瘤, 应进行全面的肿瘤筛查, 特别应警惕发生肺癌的可能; 如果全面检查仍未发现肿瘤, 则有必要长期随访和定期复查。许多患者在发展成 SCLC 以前有数十年的吸烟史, 所以建

议抗 Hu 抗体检测作为高危因素人群(例如:长期吸烟、老龄、患有自身免疫性疾病的患者)筛查恶性肿瘤的一项常规检测^[14]。

6 与小细胞肺癌相关免疫应答的生存分析

临床实验室检测恶性肿瘤相关的自身抗体(如抗 Hu 抗体、抗 Yo 抗体等)对恶性肿瘤的早期诊断和介入治疗有十分重要的意义^[15-16]。一方面,在患有神经症状患者的血清或脑脊液中检测出恶性肿瘤相关的自身抗体,会建议临床做影像学检测(如 PET-CT 等),致使肿瘤在早期阶段被筛查出来避免恶化,从而提高患者生存率。另一方面,自身免疫应答也会在一定程度上起到保护作用^[17]。

值得注意的是,一些学者认为一些患者肿瘤生长缓慢、对临床治疗敏感、生存时间延长等表现与体内存在的自身抗体相关^[18-19]。而另一些学者则认为此现象与自身抗体的存在无关^[20-21]。笔者认为此学术差异与研究样本的大小、治疗方案的不同、生存率评价方法的差异和临床表现的多样性有关。自身抗体的存在与患者生存质量的关系仍需大量临床研究才能确定。

参考文献

- [1] Musunuru K, Darnell RB. Paraneoplastic neurologic disease antigens: RNA-binding proteins and signaling proteins in neuronal degeneration[J]. Annu Rev Neurosci, 2001, 24(3): 239-262.
- [2] Karim AR, Jacob S. Immunological markers in neurological disorders [J]. Ann Clin Biochem, 2012, 49(Pt 1): 29-43.
- [3] Inuzuka T, Hayashi Y, Kimura A. Paraneoplastic neurological syndrome -update [J]. Rinsho Shinkeigaku, 2011, 51(11): 4-7.
- [4] Sentis Madrid H, Vega Boada F. Paraneoplastic syndromes associated with anti-Hu antibodies[J]. Isr Med Assoc J, 2001, 3(2): 94-103.
- [5] Ichimura M, Yamamoto M, Kobayashi Y. Tissue distribution of pathological lesions and Hu expression in paraneoplastic sensory neuropathy[J]. Acta Neuropathologica (Berl), 1998, 95(6): 641-648.
- [6] 王刚,任汝静,陈齐鸣,等.特异性神经元抗-Hu 抗体临床诊断研究进展[J].诊断学理论与实践,2007,6(1):63-65.
- [7] Roberts WK, Darnell RB. Neuroimmunology of the paraneoplastic neurological degenerations[J]. Curr Opin Immunol, 2004, 16(5): 616-622.
- [8] Kazarian M, Laird-Offringa IA. Small-cell lung cancer-associated autoantibodies: potential applications to cancer diagnosis, early detection, and therapy [J]. Mol Cancer, 2011, 30(1): 10-33.
- [9] Tsou JA, Kazarian M, Patel A, et al. Low level anti-Hu reactivity: A risk marker for small cell lung cancer[J]. Cancer Detect Prev, 2009, 32(4): 292-299.
- [10] Warner E, Jotkowitz A, Maimon N. Lung cancer screening—-are we there yet? [J]. Eur J Intern Med, 2010, 21(1): 6-11.
- [11] Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening[J]. N Engl J Med, 2006, 355(17): 1763-1771.
- [12] 任海涛,赵燕环,关鸿志,等.中国神经免疫学和神经病学杂志[J].2011,18(5):332-335.
- [13] Titulaer MJ, Verschueren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: tumor versus nontumor forms[J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1132: 129-134.
- [14] 王刚,陈齐鸣,朱莉,等.特异性神经元抗体对神经系统副肿瘤综合征筛查价值的研究[J].中国神经精神疾病杂志,2004,30(3): 165-168.
- [15] Grisold W, Giometto B, Vitaliani R, et al. Current approaches to the treatment of paraneoplastic encephalitis[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2011, 4(4): 37-48.
- [16] Lu H, Goodell V, Disis ML. Humoral immunity directed against tumor-associated antigens as potential biomarkers for the early diagnosis of cancer[J]. J Proteome Res, 2008, 7(4): 88-94.
- [17] Maddison P, Lang B. Paraneoplastic neurological autoimmunity and survival in small-cell lung cancer[J]. Neuroimmunol, 2008, 201/202(15): 159-162.
- [18] Ducray F, Graus F, Vigliani MC, et al. Delayed onset of a second paraneoplastic neurological syndrome in eight patients[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010, 81(8): 937-939.
- [19] Honnorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D, et al. Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, 80(4): 412-416.
- [20] Titulaer MJ, Klooster R, Potman M, et al. SOX antibodies in small-cell lung cancer and Lambert-Eaton myasthenic syndrome: frequency and relation with survival[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(26): 4260-4267.
- [21] Payne M, Bradbury P, Lang B, et al. Prospective study into the incidence of Lambert Eaton myasthenic syndrome in small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(1): 34-38.

(收稿日期:2012-09-18)

• 综述 •

同型半胱氨酸与冠心病的相关性研究进展

张志强 综述, 李君义 审校

(北京延庆县医院检验科, 北京 102100)

关键词: 半胱氨酸; 冠心病; 心血管疾病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.04.029

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2013)04-0452-05

近年来,随着对冠心病的发病机制的研究不断有新的突破,高血脂、高血压、吸烟等作为冠心病的传统危险因素,在冠心病发病中的作用是勿庸置疑的,而高同型半胱氨酸(Hcy)血

症作为一个新的独立的危险因素,越来越受到重视^[1]。本文就 Hcy 的来源和代谢及高 Hcy 血症的主要致病机制和与冠心病相互关系以及预防和治疗作一综述。