

• 综 述 •

Tim 基因家族与系统性红斑狼疮关系的研究进展*

陈婉婷 综述, 彭传梅[△], 高 辉 审校

(昆明医科大学附属延安医院医学检验科, 云南昆明 650051)

关键词: 系统性红斑狼疮; T 细胞免疫球蛋白域黏蛋白域家族; 遗传易感性

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 11. 053

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)11-1599-03

T 细胞免疫球蛋白域黏蛋白域家族(Tim)是 2001 年由 McIntire 等^[1]在小鼠 11 号染色体上发现的基因家族, 是一种 I 型跨膜蛋白, 可以调节 Th1 细胞和 Th2 细胞介导的 T 细胞免疫应答。Tim 蛋白是重要的免疫调节分子, 与多种自身免疫性疾病和过敏性疾病有着密切关系, 如多发性硬化症、系统性红斑狼疮(SLE)、特发性血小板减少性紫癜、类风湿性关节炎等。

1 Tim 基因的结构与功能

人 Tim 基因目前共发现 3 个成员, 即 Tim-1、Tim-3、Tim-4, 位于人染色体的 5q33. 2 上^[2]。Tim 蛋白是 Tim 基因编码的 I 型跨膜蛋白, 其基本结构包括免疫球蛋白 V 区(Ig V)结构域、黏蛋白样结构域、跨膜区和胞质区^[3]。研究表明 Tim 基因家族可能是磷脂酰丝氨酸(PS)的一个受体家族, 其可与 PS 结合, 介导凋亡细胞的识别与清除^[4]。

Tim 家族第一个成员是在非洲绿猴的肾脏细胞中发现的, 命名为 Tim-1, 也称为人甲型肝炎病毒受体 1(hHAVcr1)。人类 Tim-1 基因位于 Tim-3 和 Tim-4 基因之间, 大小约为 29×10³, 共有 8 个外显子, 编码 364 个氨基酸。Tim-1 基因在 Th2 细胞上有高表达, 而不在吞噬细胞表达, 可通过调节 Th2 型细胞因子的产生, 来调节 Th1/Th2 的反应; Tim-1 蛋白剪切后的变异体包括 Tim1a 和 Tim1b。Tim1a 主要在人肝细胞上表达, 胞质末端缺乏酪氨酸激酶磷酸化基序, 其可能为“诱骗受体”, 而 Tim1b 主要在人肾脏细胞上表达, 其胞质末端含有 2 个酪氨酸基序, 包括一个高度保守的酪氨酸激酶磷酸化基序。Tim-1 基因这种独特的结构是 Tim-1 发挥其功能的基础。Tim-1 可以结合 PS, 促进凋亡细胞的清除^[5]。此外, Tim-1 还可以调节 B 细胞的免疫功能^[6]。

Tim-3 是一种膜蛋白, 在免疫调节中起着很大的作用^[7]。Tim-3 最先被发现其表达于终末分化的 Th1 细胞上, 是区分 Th1 和 Th2 细胞的表面标志。Tim-3 主要在 Th1 细胞上表达, 通过与半乳糖素-9(Gal-9)相互作用调节 T 细胞凋亡和免疫耐受^[8], 可以负性调节 Th1 细胞的细胞免疫反应^[9]。Gal-9 作为 Tim-3 的天然配体是一种大小约 36×10³ 的 S 型凝集素, 属于半乳糖凝集素家族中的一员, 广泛分布在肝脏、小肠、脾脏、心脏、胸腺、骨骼肌等处。Golden-mason 等^[10]研究发现 Gal-9 可诱导自然杀伤(NK)细胞在转录水平和功能上发生改变。Tim-3 与其配体 Gal-9 结合后胞内区结构发生改变, 第 265 号酪氨酸在 xTK 作用下发生磷酸化修饰。该磷酸化过程对 Tim-3 信号的胞内传递至关重要。Omizu 等^[11]报道 Gal-9 通过增强 Foxp3+ 调节性 T 细胞, 抑制 Th17 细胞, 改善自身免疫反应。在 CD8⁺ T 细胞、调节性 T 细胞(Treg) Th17、树突状细胞(DC)、NK 细胞、巨噬细胞、肥大细胞和其他淋巴细胞亚群都存在 Tim3 的表达并对细胞因子分泌起着重要的调节

作用。

人类 Tim-4 蛋白是由 9 个外显子编码的 378 个氨基酸组成, 外显子 1~2 编码免疫球蛋白可变区样结构域, 外显子 3~5 编码黏蛋白样结构域, 外显子 6~7 编码跨膜区, 外显子 8~9 编码胞内区。Tim-4 蛋白表达于活化的 DC、巨噬细胞膜表面^[12], 作为 Tim-1 的配体^[13], Tim-4 和其受体 Tim-1 结合后参与调控 Th 细胞的分化与增殖, 因此极有可能影响 Th1/Th2 细胞的平衡。且 Tim-4 可调控巨噬细胞的活性, 介导凋亡细胞的摄取和细胞免疫耐受。表达在巨噬细胞上的 Tim-4 分子可与凋亡细胞表面的 PS 结合, 可促进巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬。不同于其他基因 Tim 基因, Tim-4 胞内区缺乏酪氨酸-磷酸化基序, 不能直接向胞内传导信号, 其胞外免疫球蛋白 Ig V 区含有一个 RGD 基序, 该基序也存在整合素家族成员中, 由此推测 Tim-4 可能与黏附作用有关^[14]。有研究表明 Tim-4 可通过抑制巨噬细胞诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达来影响一氧化氮(NO)的产生, Tim-4 过表达对巨噬细胞具有一定的调控作用^[15]。

2 Tim 基因与 SLE 的相关性

SLE 是一种累及全身多系统多脏器, 多种因素共同参与的一种典型特异性自身免疫性疾病, 女性发病率高于男性, 狼疮性肾炎(LN)为 SLE 的主要死因。目前认为 T 细胞过度活化与 B 细胞被激活, 细胞凋亡紊乱, Th1/Th2 与细胞因子失衡为主要病因, 产生大量致病性的自身抗体和免疫复合物, 引起组织损伤。大量研究表明, 许多基因遗传多态性与 SLE 的易感性有关。

人 Tim 基因家族位于 5q33. 2 染色体, 位于与人类类风湿性关节炎、自身免疫性甲状腺疾病、I 型糖尿病和克罗恩病相关的染色体区域^[16]。此染色体 2 个相邻的区域已被证实与中国汉族人群中 SLE 的发病有关^[17]。

2.1 Tim-1 与 SLE 的相关性 Th1/Th2 平衡在 SLE 的发病中起重要作用。Wang 等^[18]和陈杰等^[19]在研究中发现 SLE 患者比健康人血清中 Tim-1 蛋白水平高, 陈杰等^[19]认为 Tim-1 蛋白在 SLE 患者血清中的浓度升高, 可能干扰了凋亡清除或调节性 B 细胞的功能, 可能与 SLE 的病理生理机制有关, 同时没有发现 Tim-1 的第 4 外显子插入/缺失多态性与 SLE 的相关性, 比较不同基因型个体血清中 Tim-1 蛋白浓度, 发现该突变不影响血清中其蛋白浓度。Xiao 等^[20]研究发现 Tim-1 是调节性 B 细胞的表面标记之一, SLE 患者血清异常增高的 Tim-1 可能竞争性干扰调节性 B 细胞的功能, 导致 SLE 病理进程加速。Li 等^[21]研究 Tim-1 基因 rs1501909 和 rs12522248 位点多态性与 SLE 的关系时发现 202 例 SLE 患者中 Tim-1 基因两位点的基因型及等位基因频率与健康人无区别, 进一步分析发现

* 基金项目: 云南省科技厅-昆明医科大学联合专项项目(2011FB232)。 作者简介: 陈婉婷, 女, 硕士研究生在读, 主要从事临床免疫学研究。 [△] 通讯作者, E-mail: meizimh@sina. com。

SLE 患者中有 LN 和无 LN 者 Tim-1 基因两位点的基因型及等位基因频率没有差异,而且活动期和非活动期患者 Tim-1 基因两位点的基因型及等位基因频率也无差异。李文先等^[22-23]认为 SLE 患者中有 LN 患者的 Tim-1 分子表达水平类似于健康对照人群及 SLE 非 LN 患者。

2.2 Tim-3 与 SLE 的相关性 Tim-3 作为 Th1 细胞表面独特标志物,具有负性调节自身免疫性疾病和炎性反应疾病的作用。Wang 等^[18]研究发现 SLE 患者外周血单核细胞 Tim-3 的表达是正常的,而 Tim-3 的配体 Galectin-9 在 SLE 患者中的表达是升高的。李文先^[22]通过研究认为 Tim-3 分子表达水平在 SLE 患者组有明显升高,在活动期患者组与系统性红斑狼疮病情活动度评分(SLEDAD)呈正相关。Tim-3 通路可能参与了 SLE 的发病机制,识别调节 Tim-3 表达和功能的相关分子。王晓^[24]研究发现 Tim-3 在 SLE 初发患者外周血 T 细胞表达明显上调,并与 SLE 疾病活动性相关,显示其在 SLE 细胞免疫功能调节方面发挥了重要作用。同时认为半乳糖凝集素-9mRNA 在 SLE 初发患者外周血单个核细胞表达明显上调,显示其在 SLE 免疫病理变化中发挥了作用。刘冰^[25]及 Liu 等^[26]认为 SLE 患者细胞凋亡水平高于健康对照人群,CD14 细胞上 TIM3 的水平在疾病活动期高于健康对照人群。Li 等^[21]对 Tim-3 rs9313439 和 rs10515746 两位点进行 SNPs 分型,结果显示 2 个位点的 SNPs 在中国汉族健康对照人群和 SLE 患者中及 LN 患者组和非 LN 患者组的分布差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 Tim-4 与 SLE 的相关性 Zhao 等^[27]研究发现,SLE 患者中 Tim-4 mRNA 表达水平明显升高,这种升高在疾病处于活动期时更加明显。刘冰^[25]研究后认为 Tim-4-1419 和-1609 位点基因型频率和等位基因频率在 SLE 患者和健康对照组中的分布差异无统计学意义($P>0.05$)。但是-1419 位点的 GG 基因型可能会影响 SLE 的病程进展和预后。

3 小 结

近年来有关 Tim 基因家族的研究逐渐增多,已阐明了其基因及蛋白结构,并发现 Tim 基因在多种疾病,如哮喘、类风湿关节炎、糖尿病及某些癌症的病因病程中起着重要作用。Tim 与 SLE 的研究目前主要集中在 Tim-1 和 Tim-3,对 Tim-4 与 SLE 关系的研究还很少。而对 Tim-1 和 Tim-3 与 SLE 的关系还有很多不同的结论。因此,还需要进一步深入研究与总结。总之,Tim 基因在 SLE 的发生、发展中起着重要的作用,随着人们对其更加深入的研究,可根据其基因位点的不同分型,从而采用不同的基因治疗方法,更有效地个体化治疗 SLE。

参考文献

- [1] McIntire JO. Identification of Tapr(an airway hyperactivity regulatory locus)and the linked Tim gene family[J]. Nat Immunol, 2001,2(12):1109-1116.
- [2] Rennert PD. Novel roles for TIM-1 in immunity and infection[J]. Immunol Lett, 2011,141(1):28-35.
- [3] Bai JW, Li XY, Tong D, et al. T-cell immunoglobulin-and mucin-domain-containing molecule 3 gene polymorphisms and prognosis of non-small-cell lung Cancer[J]. Tumour Biol, 2013,34(2):805-809.
- [4] Gj F, Umetsu DT. TIM genes: a family of cell surface phosphatidylserine receptors that regulate innate and adaptive immunity[J]. Immunol Rev, 2010,235(1):172.
- [5] Chen Z, Qing J, Hu L. Interactions of human T cell immunoglobulin mucins with apoptotic cells[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2012,32(1):9-16.
- [6] Yanaba K, Bouaziz JD, Haas KM, et al. A regulatory B cell subset

with a unique CD1dhi CD5⁺ phenotype controls T cell-dependent inflammatory responses[J]. Immunity, 2008,28(5):639-650.

- [7] Zhuang XE, Zhang XN, Xia XY, et al. Ectopic expression of TIM-3 in lung cancers a potential Independent prognostic factor for patients with NSCLC[J]. Am J Clin Pathol, 2012,137(6):978-985.
- [8] Kanzaki M, Wada J. Galectin-9 and T cell immunoglobulin mucin-3 pathway is a therapeutic target for type 1 diabetes[J]. Endocrinology, 2012,153(2):612-620.
- [9] Zhang ZY, Luan B, Feng XX. Expression of galectin-9 and TIM3 in lungs of mice with asthma[J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2011,13(5):406-410.
- [10] Golden-Mason L, Mcmahon RH, Strong M, et al. Galectin-9 functionally impairs natural killer(NK)cells in humans and mice[J]. J Virol, 2013,87(9):4835-4845.
- [11] Omizu S, Arikawa T. Galectin-9 suppresses Th17 cell development in an IL-2-dependent but TIM3-independent manner[J]. Clin Immunol, 2012,143(1):51-58.
- [12] 吴晓冬. 同种异体输血对非小细胞肺癌中 Tim-4 表达的影响[J]. 临床血液学杂志:输血与检验版, 2014,27(1):98-100.
- [13] 张琦, 张艳霞, 方勇, 等. 靶向 RNA 干扰 TIM4 表达对 T 细胞的影响[J]. 中国输血杂志, 2013,26(9):832-834.
- [14] 吴小慧, 李一荣, 陈凤花, 等. 人 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白-4 cDNA 全长真核表达载体的构建及其在 16HBE 细胞中的表达[J]. 免疫学杂志, 2010,26(4):304-308.
- [15] Xu L, Qi J, Zhao P, et al. T cell immunoglobulin and mucin-domain-containing molecule-4 attenuates concanavalin A-induced hepatitis by regulating macrophage[J]. J Leukoc Biol, 2010,88(2):329-336.
- [16] Raul Garcia-Lozano J, Abad C, Escalera AA, et al. Identification of HAVCR1 gene haplotypes associated with mRNA expression levels and susceptibility to autoimmune diseases[J]. Hum Genet, 2010,128(2):221-229.
- [17] Han JW, Zheng HF, Cui Y, et al. Genome-wide association study in a Chinese Han population identifies nine new susceptibility loci for systemic lupus erythematosus[J]. Nat Genet, 2009,41(11):1234-1237.
- [18] Wang Y, Meng J, Wang X, et al. Expression of human TIM1 and TIM3 on lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients[J]. Scand J Immunol, 2008,67(1):63-70.
- [19] 陈杰, 胡娜, 苏斌涛, 等. 系统性红斑狼疮患者血清中 Tim-1 蛋白水平及其基因多态性[J]. 中国免疫学杂志, 2014,30(1):114-116.
- [20] Xiao S, Brooks CR, Zhu C, et al. Defect in regulatory B-cell function and development of systemic autoimmunity in T-cell Ig mucin1(Tim-1) mucin domain-mutant mice[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012,109(30):12105-12110.
- [21] Li WX, Chen GM, Yuan H, et al. Polymorphisms of the TIM-1 and TIM3 genes are not associated with systemic lupus erythematosus in a Chinese population[J]. Mutagenesis, 2011,26(4):507-511.
- [22] 李文先. TIM-1 和 TIM-3 血清水平和基因多态性与系统性红斑狼疮的相关性研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2011:44-45.
- [23] 李文先, 陈贵梅, 袁慧, 等. TIM 家族基因多态性与系统性红斑狼疮的相关性研究//安徽省预防医学会. 华东地区第十次流行病学学术会议暨华东地区流行病学学术会议 20 周年庆典论文汇编, 合肥, 2010. 安徽:中国科技大学出版社, 2010:534.
- [24] 王晓. 系统性红斑狼疮初发患者外周血 TIM-3 及其配体 Galectin-9 表达水平和意义[D]. 济南:山东大学, 2011:23-26.
- [25] 刘冰. Tim-3、Tim-4 与系统性红斑狼疮发生的相关性研究[D]. 济南:山东大学, 2012:34-41.
- [26] Liu B, Liang XH, Ma CH, et al. Role of TIM-3 in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus//中华医学会微生物学与免疫学

分会. 2012 全国临床微生物与感染免疫学术研讨会论文集, 济南, 2012. 山东: 山东大学出版社, 2012: 137.

[27] Zhao PQ, Xu LY, Wang PM, et al. Increased expression of human T-cell immunoglobulin-and mucin-domain-containing molecule-4

in peripheral blood mononuclear cells from patients with system lupus erythematosus[J]. Cell Mol Immunol. 2010, 7(2): 152-156.

(收稿日期: 2015-02-28)

• 综 述 •

国内医院获得性假丝酵母菌血症流行病学特点*

侯天文¹综述, 冯志山²审校

(1. 中国人民解放军白求恩国际和平医院检验科, 河北石家庄 050082; 2. 河北省儿童医院, 河北石家庄 050031)

关键词: 假丝酵母菌血症; 医院内感染; 流行病学

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 11. 054

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)11-1601-03

近年来, 随着免疫力低下宿主增多, 真菌感染不断增多, 特别是假丝酵母菌血症是侵袭性真菌感染最常见最严重的感染类型之一。其中医院获得性假丝酵母菌血症(NC)约占 90%, 而社区获得性较少见^[1]。由于新的抗真菌药物出现, 抗真菌预防应用和治疗策略的改变, 使 NC 流行病学规律出现了新特点。本文对国内近年来的 NC 流行病学资料综述如下。

1 发病率

根据中华医学会重症医学分会的重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南标准^[2], 重症患者侵袭性真菌感染判断标准为: 以实际血培养阳性, 并排除污染, 同时存在符合相关致病菌感染症状或危险因素, 对同一患者 1 次住院中发生 2 次以上真菌血症或短时间内多次血培养同一真菌为 1 次。吴霖等^[3]报道上海瑞金医院 2008 年 1 月至 2012 年 9 月入院的 353 907 例患者中共发现 117 例院内真菌血症(其中 111 例为 NC), 发病率为 0. 033 1%。马春芳等^[4]报道南京军区南京总医院 2009 年至 2011 年 3 年发生 113 例 NC, 年发病率分别为 0. 072% (37/5 200)、0. 077% (11/14 250)、0. 085% (13/15 250), 呈逐年上升趋势。曹彬等^[5]参照 1988 年美国疾病预防控制中心关于医院内感染的定义将 NC 定义为入院 48 h 有发热、外周血白细胞升高临床症状, 同时有至少 1 次假丝酵母菌属血培养阳性, 并以此定义为依据, 分析北京朝阳医院和协和医院的侵袭性假丝酵母菌病发生率分别为 2004 年 0. 053% 和 0. 025%, 2006 年上升至 0. 074% 和 0. 049%, 其中 NC 占 55. 8%, 因此, 其 NC 发病率为 0. 014%~0. 041%。王凌伟等^[6]对深圳人民医院 2003~2004 年的真菌血症进行了分析, 该院住院患者真菌血症发病率为 0. 099 7%, 其中 NC 为 0. 093 3%。Chen 等^[7]报道台湾南部一家三甲医院 1999 年 1 月至 2006 年 6 月共检出 909 株假丝酵母菌, 分离自 843 例患者, 其 NC 发病率为 0. 28%。ICU 是发生 NC 的重要场所^[2]。Yap 等^[8]报道香港一家拥有 1 400 张床位的教学医院内, 设有 22 张床位的内外科混合 ICU, 9 年间发生 128 例 NC, ICU 的 NC 发病率为 0. 96%。殷琪琦等^[9]对浙江大学医学院附属第一医院 ICU 2002 年 4 月至 2007 年 3 月的 NC 发病率进行了统计, ICU 出院 6 034 人次, 符合 NC 诊断 75 例, 发病率 1. 24% (范围 0. 67%~1. 56%), 发病率为 0. 15% (范围 0. 075%~0. 206%)。

2 基础疾病

成年人 NC 患者基础疾病主要包括: 恶性肿瘤、急性胰腺炎、胃肠手术、慢性阻塞性肺疾病、多发性创伤、脑血管疾病、糖尿病、器官移植、肝硬化、自身免疫性疾病、慢性肾衰竭等, 并且

大多数患者患有 2 种以上的基础疾病^[9-12]。而新生儿 NC 患儿主要为早产儿, 尤其是极低体质量新生儿, 基础疾病包括新生儿呼吸窘迫综合征、肺炎、窒息、宫内感染、坏死性小肠结肠穿孔、先天性食道闭锁、巨结肠穿孔、输尿管畸形、胎粪吸入综合征等^[13-14]。

3 易感因素

NC 易感因素主要包括长期大量使用抗菌药物, 尤其是 2 种以上联用^[11-12], 长期留置导尿管、中心静脉导管, 呼吸机机械通气, 前期发生细菌血症等^[3, 11-13, 15-16]。成年人患者还包括大量使用免疫抑制剂及糖皮质激素, 接受复杂的腹部手术、颅脑手术、移植手术等^[9]。新生儿患儿长期静脉营养也是 NC 的易感因素^[14, 17]。部分患者还具有粒细胞缺乏特点^[18]。

NC 患者有 38. 7% 呼吸道假丝酵母菌定植, 29. 9% 中心静脉导管定植, 12. 9% 合并腹腔假丝酵母菌感染, 6. 4% 合并泌尿道定植^[9]。张晓兵等^[16]观察到有 60% 以上的 NC 患者在血培养假丝酵母菌前有其他部位真菌定植, 其中有 30% 以上患者与 NC 的菌种完全相同, 80% 以上的患者 NC 之前存在细菌感染, 多重耐药的铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌多见。而 Yap 等^[8]报道香港某医院 61% 的患者在发生 NC 两周内未发生假丝酵母菌定植。栗方等^[19]对 2000~2010 年北京朝阳医院临床独立来源的 82 株白假丝酵母菌进行基因分型, 共测得 38 种基因型, 呈多态性分布, 侵袭性菌株多为内源性感染; 其中有 6 例患者不同来源分离株基因型完全相同, 表明部分感染菌株与定植株基因型相关, 显示部分 NC 感染菌株来源于患者自身定植菌株。

近平滑假丝酵母菌与中心静脉导管留置、高能肠外营养有关, 热带假丝酵母菌与血液肿瘤病史和粒细胞缺乏有关^[3, 20-21], 克柔假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌与机械通气及 3 个月内抗真菌药物暴露有关^[3], 年龄是发生白假丝酵母菌感染的独立危险因素, 年长者易发生白假丝酵母菌血症; 非白假丝酵母菌血症多发生在小于 65 岁接受化疗的恶性肿瘤患者, 低蛋白血症是非白假丝酵母菌血症的独立危险因素^[3, 9]; 新生儿 NC 患儿近平滑假丝酵母菌多见, 白假丝酵母菌次之^[14]。

4 临床表现与实验室检查

成年人 NC 患者表现为在应用广谱抗菌药物有效控制原有感染灶基础上, 又出现寒战、发热, 多数为弛张热(37. 9~40. 2℃), 少数为稽留热^[9, 12]; 有一定程度的昏睡, 意识改变如神情淡漠等^[16]; 多数白细胞和中性粒细胞升高, 少数减少; 部分患者(25%~50%) 出现血小板减少症、低蛋白血症^[9, 11]; 部分患者合并细菌血症, 或感染性休克等^[9, 12, 16, 18]。新生儿 NC

* 基金项目: 河北省自然科学基金项目(C2010001882)。 作者简介: 侯天文, 男, 主任技师, 主要从事临床微生物研究。