

及细胞分化、增值、凋亡。P38 可促进软骨各种促分解因子 IL-1 转化酶和 IL-1 β 的合成,进而增加环氧合酶及前列腺素 E2 的合成,促进软骨细胞损伤。而且 P38 可促进 TNF- α 活化,诱导软骨细胞凋亡。另外 P38 可激活基质金属蛋白酶,进而促进胶原降解。JNK 通路 with P38 通路类似,也可激活 TNF- α 和其他炎症因子,促进软骨细胞凋亡^[16-18]。

2.3 Wnt/ β -catenin 信号通路 Wnt/ β -catenin 信号通路可以调节软骨基质分解以及软骨细胞凋亡^[19]。而且 Wnt/ β -catenin 通路可以促进金属蛋白酶的表达并且加强 IL-1 的作用。近些年遗传学研究证实 Wnt/ β -catenin 信号通路的分子伴侣是骨关节炎的候选基因。这些均说明了 wnt/ β 通路 with 骨关节炎关系密切。但目前 Wnt/ β -catenin 通路 with 骨关节炎的关系研究尚少,Wnt/ β -catenin 通路在骨关节炎作用机制尚无明确解释。

3 结论与展望

随着分子生物学、遗传学等学科的发展,进一步深入认识了骨关节炎的发病机制,对骨关节炎的治疗提供了更深刻的理论依据。但各种细胞因子与通路之间的关联尚无较明确解释,其发生的分子学变化尚不清楚。随着研究的深入,这些分子学变化将成为骨关节炎研究的热点问题,详细了解关节炎中细胞因子及上下游传导通路的机制,将会为骨关节炎的治疗提供更加明确的方法与途径。这表示通过研究相关炎症信号通路及相关炎症因子在骨性关节炎发病机制中的作用将有助于骨性关节炎的定向治疗,从而为骨性关节炎的临床治疗开辟更加广阔的前景。

参考文献

- [1] Hunter DJ. Osteoarthritis[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2011,25(6):801-814.
- [2] Brandt KD, Dieppe P, Radin E. Etiopathogenesis of osteoarthritis[J]. Med Clin North Am, 2009,93(1):1-24.
- [3] Goldring MB. Anticytokine therapy for osteoarthritis[J]. Expert Opin Biol Ther, 2001,1(5):817-829.
- [4] Shen S, Guo J, Luo Y, et al. Functional proteomics revealed IL-1 β amplifies TNF downstream protein signals in human synoviocytes in a TNF-independent manner[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014,450(1):538-544.
- [5] 郑柏生,李锋生. 骨关节炎患者骨桥蛋白、IL-1 β 表达水平及意义[J]. 临床合理用药杂志, 2014,7(8):1-3.
- [6] Cai L, Yin JP, Starovasnik MA, et al. Pathways by which interleukin 17 induces articular cartilage breakdown in vitro and in vivo[J]. Cytokine, 2001,16(1):10-21.

• 综 述 •

NK 细胞的活化信号轴 NKG2D/NKG2DL *

张 曼¹综述,苏丽萍^{2 Δ} 审校

(1. 山西医科大学研究生学院,山西太原 030001;2. 山西医科大学附属肿瘤医院,山西太原 030013)

关键词: NK 细胞; 活化信号; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.15.049

文献标识码: A

文章编号:1673-4130(2015)15-2241-04

随着肿瘤发病率的逐年提高,人们越来越重视对肿瘤预防和治疗的研究。近年来,生物治疗包括过继免疫治疗作为一种

- [7] 叶伟雄,江斌,戴丽冰,等. 血清 IL-4 和 sIL-4R 与骨关节炎严重程度的相关性研究[J]. 安徽医学, 2010,31(8):865-867.
- [8] Fytli P, Giannatou E, Karachalios T, et al. Interleukin-10G and interleukin-10R microsatellite polymorphisms and osteoarthritis of the knee[J]. Clin Exp Rheumatol, 2005,23(5):621-627.
- [9] Helmark IC, Mikkelsen UR, Borglum J, et al. Exercise increases interleukin-10 levels both intraarticularly and peri-synovially in patients with knee osteoarthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2010,12(4):126-128.
- [10] Sakimura K, Matsumoto T, Miyamoto C, et al. Effects of insulin-like growth factor I on transforming growth factor beta1 induced chondrogenesis of synovium-derived mesenchymal stem cells cultured in a polyglycolic acid scaffold[J]. Cells Tissues Organs, 2006,183(2):55-61.
- [11] 付勤,肖逸鹏,王志为,等. 生长因子促成成年兔关节软骨细胞增殖的研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2002,16(4):219-222.
- [12] 林禹丞,王宸,芮云峰,等. 骨形态发生蛋白 2 诱导慢性腱病大鼠肌腱干细胞体外成骨、成软骨分化[J]. 中国组织工程研究, 2014,18(19):3075-3081.
- [13] Sha WC, Liou HC, Tuomanen EI, et al. Targeted disruption of the p50 subunit of NF-kappa B leads to multifocal defects in immune responses[J]. Cell, 1995,80(2):321-330.
- [14] Bowles RD, Mata BA, Bell RD, et al. In vivo luminescence imaging of NF- κ B activity and serum cytokine levels predict pain sensitivities in a rodent model of osteoarthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2014,66(3):637-646.
- [15] Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes[J]. Science, 2004,306(5695):457-461.
- [16] Nishitani K, Ito H, Hiramitsu T, et al. PGE2 inhibits MMP expression by suppressing MKK4-JNK MAP kinase-cJUN pathway via EP4 in human articular chondrocytes[J]. J Cell Biochem, 2010,109(2):425-433.
- [17] Doll DN, Barr TL, Simpkins JW. Cytokines: their role in stroke and potential use as biomarkers and therapeutic targets[J]. Aging Dis, 2014,5(5):294-306.
- [18] Ye Z, Chen Y, Zhang R, et al. c-Jun N-terminal kinase-c-Jun pathway transactivates Bim to promote osteoarthritis[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2014,92(2):132-139.
- [19] Bernard NJ. Osteoarthritis: Repositioning verapamil-for Wnt of an OA treatment[J]. Nat Rev Rheumatol, 2014,10(5):260-266.

(收稿日期:2015-04-28)

* 基金项目:山西省科技厅基础研究计划项目(2013011056-4)。
作者, E-mail: sulp2005@sohu.com。

新型抗癌疗法也逐渐兴起。自 1975 年有研究者发现 NK 细胞以来,其在起源、分化、效应功能等方面逐渐为人所了解,并在

作者简介:张曼,女,在读研究生,主要从事肿瘤学研究。 Δ 通讯作

抗肿瘤过继免疫治疗中显示出明显效果。NK 细胞的发育、增殖与发挥效应依赖于其膜表面多种受体间的协调与平衡,其中活化性受体 NKG2D 对 NK 细胞的活化及其抗肿瘤细胞效应有至关重要的作用。

1 NK 细胞表面受体 NKG2D

NK 细胞是一群不需预先致敏即可裂解某些肿瘤细胞^[1]。其杀伤功能的活化主要依赖其膜表面多种受体间的协调和平衡。其受体主要按照受体的结构、与配体结合的特异性、功能这 3 种途径进行分类。其中,按功能不同分类是最重要的,因为二者的平衡状态决定 NK 细胞选择沉默还是被激活^[2]。

NKG2D 为细胞表面活化性受体,是近几年研究者较为关注并且研究较深入的一个受体,可表达于多种免疫细胞上,参与适应性及固有性免疫应答,调节 NK、T 细胞、巨噬细胞、树突状细胞的功能。NKG2D 受体是 C 型凝集素样受体,属于 NKG2 家族,由位于 12p12.3-p13.1 的 NK 基因复合体(NKC)编码^[3]。虽然将 NKG2D 归为 NKG2 家族,但是 NKG2D 与 NKG2 家族成员 NKG2A、C、E,从结构到功能上都存在明显差异,主要表现在同源性极低、表达形式不同、信号转导不同^[4-5]。不仅如此,NK 细胞表面的 NKG2D 受体与其他受体相比也有其相对特殊性,表现在还没有发现存在 NKG2D 的抑制性亚型,NKG2D 介导的细胞杀伤对抑制性 NK 受体的扩增有相对抵抗性^[6]。

2 肿瘤细胞表面的 NKG2DLs

活化性免疫受体 NKG2D 具有使淋巴细胞识别和清除感染或肿瘤细胞的能力。而识别这些损伤细胞的能力是通过 NKG2D 与不同的 MHC-I 类糖蛋白结合实现的,MHC-I 类糖蛋白在病毒感染和肿瘤转化的过程中上调。这种能与 NKG2D 结合的 MHC-I 类糖蛋白称为 NKG2DL。NKG2DLs 在数量,结构和表达模式上有惊人的不同。所有的 NKG2DLs 均有 MHC-I 类相关的 $\alpha 1\alpha 2$ 超级域(尽管有大量的序列多样性)组成了与 NKG2D 相关的共同位点。MHC-I 类相关分子包括两大类 MICA/B 和人巨细胞病毒蛋白 UL16 的结合蛋白(ULBPs)。相比与 NKG2D 比较保守来说,这类配体比较复杂,有三个主要特征:(1)多晶型;(2)与 NKG2D 不同的亲和力;(3)异构表达模式。受体与配体以诱导契合机制结合,通过这一机制,NKG2D 不仅可以识别多样性的配体,而且对配体的突变也具有较强的耐受力^[4]。NKG2DLs 在细胞表面表达被认为是细胞应激状态的指示器,因为它主要发生在细胞感染或恶性转化的过程中,健康细胞的表面上很少发现 NKG2DLs 的表达。在很多恶性疾病中,NKG2DLs 都有表达,MICA 和 MICB 更偏向于表达在实体瘤中,而 ULBPs 主要表达在血液系统恶性肿瘤^[7]。

3 NKG2D/NKG2DLs 系统活化细胞

NK 细胞表面的 NKG2D 与变异细胞表面 NKG2DLs 结合后激活 NK 细胞,对变异细胞发挥识别和杀伤作用^[4]。NKG2D 不能依靠自身进行诱发信号的传输,它需要与 DAP10 一起形成含有两个信号二聚体的一个六聚体结构才能诱发^[8]。DAP10 几乎是唯一的与 NKG2D 联系并且包含募集 PI3K 和 GRB2/VAV1 的模体,PI3K 和 GRB2/VAV1 可以分别通过 AKT 和 MAP 激酶激活下游信号。通过用珠偶联的抗 NKG2D 单克隆抗体 5C6 进行免疫共沉淀和经 SDS / PAGE 和免疫印迹连续探测 NKG2D 和 DAP10 明确了肿瘤细胞中 NKG2D-DAP10 的复合表达^[9]。在 NK 细胞和 T 细胞,磷酸化的 DAP10 激活变化信号级联包括 PI3K-AKT 的轴。PI3K

是一类催化细胞质膜磷脂磷酸化的蛋白激酶,PI3K-AKT-mTOR 传导通路在促进细胞生长、调控细胞代谢、维持细胞生存等生命活动中发挥着重要作用^[10]。由此,该信号通路的活化可以促进 NK 细胞的增殖,以此增强其杀伤功能。

4 肿瘤细胞的杀伤和逃逸

尽管 NK 细胞对肿瘤的发生有免疫监视作用,但变异细胞也往往能够逃避这种作用,从而进一步形成肿瘤。这与 NKG2D/NKG2DL 系统的调控有关。主要是肿瘤细胞诱导 NK 细胞活化性受体下调而抑制受体性上调,另外,肿瘤细胞下调自身 NK 细胞活化性受体的相应配体,并且上调自身 NK 细胞抑制性受体的相应配体^[11]。NKG2D 阳性表达的免疫效应细胞的细胞溶解酶功效与靶细胞表面的 NKG2DLs 表面密度有关^[12]。因此,高水平的 NKG2DLs 表达可以产生更好的免疫识别,为此可以通过免疫约束来阻止肿瘤进展。然而,恶性细胞可通过各种各样的策略来减少或者阻止 NKG2DLs 表达。此外,肿瘤细胞还可以通过在肿瘤微环境中释放不同的因素如细胞因子和活性氧损伤 NK 细胞和 DCs 之间的关系^[13]。在肿瘤细胞杀伤和逃逸 NK 细胞通过 NKG2D/NKG2DL 信号轴对其免疫监视的过程中,NKG2DL 的调控扮演着核心角色。因此,NKG2DL 表达的调控是目前的一个研究热点,它覆盖各种转录和转录后机制,不仅影响 RNA 和蛋白的稳定性,并且调节细胞表面的 NKG2DL 密度。

4.1 DNA 水平 有研究表明,离子辐射、紫外线照射、热休克、低氧状态、化疗药物等均可明显上调小鼠或人基因损伤细胞或者 DNA 复制终止细胞表面的 NKG2DLs 的表达,其机制是以上因素引起的 DNA 损伤可引发 DNA 损伤反应,这种反应能够活化 ATM 或 ATR 激酶,进而活化下游的节点激酶 Chk1、Chk2 和其他的凋亡相关分子 p53 等,从而诱导 NKG2DLs 的表达,引起肿瘤细胞的生长周期停滞,诱导细胞凋亡,发挥抗肿瘤作用^[14]。Textor 等^[15]应用 p53 诱导的细胞系统阐述,p53 可以反式激活 ULBP1 和 ULBP2,但不激活基因编码的其他人的 NKG2DLs。此外,通过 DNA 损伤引起 NKG2DLs 的上调,也可能发生在不存在 p53 损伤的情况下,提示存在 NKG2DL 调节的 p53 非依赖性机制^[14]。低剂量的 DNA 损伤化疗或放射治疗方案显示可提高不同癌细胞系的细胞表面上 NKG2DLs 的表达^[16]。类似地,低剂量的蛋白酶抑制剂,例如硼替佐米诱导 NKG2DLs 的表达也是以 ATM 或 ATR 依赖性的方式^[17]。NK 细胞的激活可能有助于这些治疗方案所提供的临床益处。因此,低剂量化疗或放疗和通过 NKG2D 促进 NK 细胞的活化形成组合治疗方案可能提高当前抗癌免疫治疗的疗效。

4.2 RNA 水平 有越来越多的证据表明,一些 NKG2DLs 的表达受癌症相关的微小 RNA 的控制。在这方面,有学者报道,转移相关的微小 RNA miR-10b 直接下调 MICB,这与肿瘤细胞转移和从 NK 细胞介导的免疫监视中逃逸有关^[18]。此外,微小 RNA miR-34a 和 miR-34c 可通过 p53 依赖性的方式抑制 ULBP2 的表达^[19]。因此,微小 RNA 表达模式可能大大影响 NK 细胞经由 NKG2D / NKG2DL 信号轴识别恶性细胞的敏感性。包括那些由微小 RNA 介导的转录后调控机制,有可能解释 NKG2DLs 转录水平和细胞表面表达水平之间的差异。有研究发现^[20],ULBPs 的最小启动子由一个标准的 TA-TA 盒、3 个 GC 盒、1 个重叠的 GC(4)/AP-2cY 序列、2 个 CRE 样序列 CRE1 和 CRE2 及 1 个 NF-B 结合位点构成。ULBP1 转录与最小启动子中 CRE1 位点的活化密切相关。在 HeLa 和 HEK293 及其他一些细胞系中,与启动子 CRE1 位点结合的

SP1 和 SP3 转录因子可以明显增强启动子活性,上调 ULBP1 的表达,从而增强 NK 细胞对肿瘤细胞的敏感性。由 Raulet 实验室最近的研究表明,E2F 转录因子在细胞周期中扮演重要的角色,可调节鼠的 NKG2DLs 的表达^[21]。

4.3 蛋白质水平 NKG2DLs 的表达也受组蛋白脱乙酰酶(HDACs)的调控,HDACs 是一类控制细胞过程包括细胞增殖、存活和运动性的关键酶。HDAC 抑制剂(HDACis)可以上调一些癌细胞表面 NKG2DLs 的表达,促进它们的 NKG2D 依赖性杀伤^[22]。值得注意的是,有证据表明,HDACis 也下调 B7-H6 的表达,B7-H6 是 NK 细胞活化性受体 NKP30 的配体^[23]。因此,NK 细胞对 HDACi 处理的净反应取决于 NKG2D 的相对贡献与 NKP30-依赖性表达信号通路。因此,涉及 HDACis 和 NK 细胞为基础的治疗的潜力组合治疗方案激活 NK 细胞在肿瘤细胞表面的配体应考虑到这种差异调控。有研究表明,在肿瘤进展过程中,TGF- β 增多,而且它还可以选择性下调 MICA、ULBP2、ULBP4;金属蛋白酶可以通过不同的机制来降低细胞表面 NKG2DLs 的表达^[24]。金属蛋白酶可引起 NKG2DLs 在恶性细胞的裂解,这降低了细胞表面表达^[24]。近年来,肿瘤细胞表面 NKG2DLs 脱落得到了更多的关注,MICA、MICB、ULBP2 从细胞表面释放,ULBP3 通过外泌体释放,ULBP1 不清楚,ULBP4、5 可通过选择性剪接产生了该配体的可溶性形式,但是这些分子在原发肿瘤中没有检测到^[25]。一些研究已经表明,可溶性 NKG2DLs 下调 NKG2D 的表达,从而损害通过细胞毒性淋巴细胞的 NKG2D 介导的识别肿瘤细胞^[26]。可溶性 NKG2D 配体的循环水平的有潜在的预后价值。通过以上几种方式,均可实现肿瘤细胞对其表面 NKG2DLs 的表达的下调,从而增加肿瘤细胞逃逸免疫监视的机会。

5 展 望

细胞毒性淋巴细胞在肿瘤的免疫监视和免疫清除中占重要的角色,因为它们可以准确地杀伤肿瘤细胞。对转化细胞的选择性杀伤需要对其识别做到准确无误,这就提出了一种十分有挑战性的任务,尤其是在细胞恶变具有高度多样化的表现形式的情况下。细胞毒性淋巴细胞的不同亚型包括 NK 细胞,CD8⁺ $\alpha\beta$ T 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞,这些细胞利用不同的分子识别系统直接或间接探测肿瘤本身。然而,所有的这些淋巴细胞(至少在人类)均有 NKG2D 的表达,NKG2D 通过结合应激诱导的 NKG2D 配体刺激效应反应。因为 NKG2DLs 的上调与细胞恶性转化进程有关,加上 NKG2DLs 在肿瘤细胞表面频繁表达,NKG2D 已经作为发展免疫抗癌疗法的一个潜在靶点。鉴于 sNKG2DL 在 NKG2D/NKG2DLs 系统活化细胞的过程中起到重要的作用及过继免疫治疗的兴起,是否可以在过继免疫治疗前,通过降低 NKG2DL 的脱落和增加 NKG2D 的量来增加治疗效果还有待研究。在血液或骨髓中可以检测到 sNKG2DL,它可以作为检测肿瘤进展潜在预测预后的指标。如何通过活化信号轴 NKG2D/NKG2DL 而激活 NK 细胞从而增加 NK 细胞的杀伤活性。这些问题有待进一步的研究。

参考文献

[1] 陈广华,吴德沛.自然杀伤细胞过继性免疫治疗研究进展[J].中国实验血液学杂志,2010,18(3):798-802.
[2] 刘莎,艾辉胜.NK 细胞表面受体及其研究进展[J].中国实验血液学杂志,2012,20(4):1034-1038.
[3] Chang YH, Connolly J, Shimasaki N, et al. A Chimeric receptor with NKG2D specificity enhances natural killer cell activation and killing of tumor cells[J]. Cancer Res, 2013, 73(6):1777-1786.

[4] Ullrich E, Koch J, Cerwenka A, et al. New prospects on the NKG2D/NKG2DL system for oncology[J]. Oncoimmunology, 2013, 2(10):26097.
[5] 宫伟雁. NKG2D 及其配体研究进展[J]. 国外医学免疫学分册, 2004, 27(3):160-164.
[6] Antoun A, Vekaria D, Salama RA, et al. The genotype of RAET1L (ULBP6), a ligand for human NKG2D(KLRK1), markedly influences the clinical outcome of allogeneic stem cell transplantation[J]. Br J Haematol, 2012, 159(5):589-598.
[7] Fernández-Messina L, Ashiru O, Boutet P, et al. Differential mechanisms of shedding of the glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchored NKG2D ligands[J]. J Biol Chem, 2010, 285(1):8543-8551.
[8] Garrity D, Call ME, Feng J, et al. The activating NKG2D receptor assembles in the membrane with two signaling dimers into a hexameric structure[J]. PNAS, 2005, 102(21):7641-7646.
[9] Benítez AC, Dai Z, Mann HH. Expression, signaling proficiency, and stimulatory function of the NKG2D lymphocyte receptor in human cancer cells[J]. PNAS, 2011, 108(10):4081-4086.
[10] Cantly LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway[J]. Science, 2002, 296(5573):1655-1657.
[11] Chretien AS, Le Roy A, Vey N, et al. Cancer-induced alterations of NK-mediated target recognition: current and investigational pharmacological strategies aiming at restoring NK-mediated anti-tumor activity[J]. Front Immunol, 2014, 20(5):122.
[12] Pende D, Rivera P, Marcenaro S, et al. Major histocompatibility complex class I-related chain A and UL16-binding protein expression on tumor cell lines of different histotypes: analysis of tumor susceptibility to NKG2D-dependent natural killer cell cytotoxicity[J]. Cancer Res, 2002, 62(1):6178-6186.
[13] Romero AI, Thoren FB, Brune M, et al. NKP46 and NKG2D receptor expression in NK cells with CD56dim and CD56bright phenotype: regulation by histamine and reactive oxygen species[J]. Br J Haematol, 2006, 132(1):91-98.
[14] Gasser S, Orsulic S, Brown EJ, et al. The DNA damage pathway regulates innate immune system ligands for the NKG2D receptor[J]. Nature, 2005, 436(7054):1186-1190.
[15] Textor S, Fiegler N, Arnold A, et al. Human NK Cells Are Alerted to Induction of p53 in Cancer Cells by Upregulation of the NKG2D Ligands ULBP1 and ULBP2[J]. Cancer Res, 2011, 71(18):5998-6009.
[16] Krieg S, Ullrich E. Novel immune modulators used in hematology: impact on NK cells[J]. Front Immunol, 2012, 20(3):388.
[17] Soriani A, Zingoni A, Cerboni C, et al. ATM-ATR-dependent up-regulation of DNAM-1 and NKG2D ligands on multiple myeloma cells by therapeutic agents results in enhanced NK-cell susceptibility and is associated with a senescent phenotype[J]. Blood, 2009, 113(15):3503-3511.
[18] Tsukerman P, Stern-Ginossar N, Gur C, et al. MiR-10b Downregulates the stress-induced cell surface molecule MICB, a critical ligand for cancer cell recognition by natural killer cells[J]. Cancer Res, 2012, 72(21):5463-5472.
[19] Heinemann A, Zhao F, Pechlivanis S, et al. Tumor Suppressive MicroRNAs miR-34a/c control cancer cell expression of ULBP2, a stress-induced ligand of the natural killer cell receptor NKG2D[J]. Cancer Res, 2012, 72(2):460-471.
[20] López-Soto A, Quiñones-Lombrana A, López-Arbesú R, et al. Transcriptional regulation of ULBP1, a human ligand of the NKG2D receptor[J]. J Biol Chem, 2006, 281(41):30419-30430.
[21] Jung H, Hsiung B, Pestal K, et al. RAE-1 ligands for the NKG2D receptor are regulated by E2F transcription factors, which control

cell cycle entry[J]. J Exp Med, 2012, 209 (13): 2409-2422.

[22] Armeanu S, Bitzer M, Lauer UM, et al. Natural killer cell-mediated lysis of hepatoma cells via specific induction of NKG2D ligands by the histone deacetylase inhibitor sodium valproate[J]. Cancer Res, 2005, 65(14): 6321-6329.

[23] Fiegler N, Textor S, Arnold A, et al. Downregulation of the activating NKp30 ligand B7-H6 by HDAC inhibitors impairs tumor cell recognition by NK cells[J]. Blood, 2013, 122(1): 684-693.

[24] Eisele G, Wischhusen J, Mittelbronn M, et al. TGF- β and metalloproteinases differentially suppress NKG2D ligand surface expression on malignant glioma cells[J]. Brain, 2006, 129 (9): 2416-

2425.

[25] Baragaño Raneros A, Suarez-Álvarez B, López-Larrea C. Secretory pathways generating immunosuppressive NKG2D ligands: New targets for therapeutic intervention[J]. Oncoimmunology, 2014, 20(3): 28497.

[26] Kloess S, Huenecke S, Piechulek D, et al. IL-2-activated haploidentical NK cells restore NKG2D-mediated NK-cell cytotoxicity in neuroblastoma patients by scavenging of plasma MICA[J]. Eur J Immunol, 2010, 40(1): 3255-3267.

(收稿日期: 2015-02-08)

• 综 述 •

网织红细胞相关参数的临床应用进展及检测注意事项

罗 莹 综述, 黄小虎 审校
(海口市职业病防治所检验科, 海南海口 570102)

关键词: 网织红细胞; 相关参数; 进展; 注意事项
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 15. 050 文献标识码: A 文章编号: 1673-4130(2015)15-2244-03

网织红细胞(RET)是未完全成熟的红细胞,胞质内有残存的嗜碱性物质 RNA。RET 数量变化是反映骨髓造血功能的重要指标之一。近年来随着高端血细胞分析仪的普遍应用,扩大了 RET 的检测范畴,RET 相关参数的检测提供了大量的分析参数和研究信息,主要用于评估骨髓造血功能,同时也作为贫血、放疗化疗所致的骨髓抑制性贫血或疾病的诊断、治疗和监测观察等初筛指标。为保证结果的准确性,要重视检测的注意事项。

1 RET 检测技术的进展

1983 年,随着 Tanke 等^[1]应用流式细胞仪检测 RET,宣布 RET 检测进入新的时代。近年中高端全自动血液分析仪相继问世,推出 RET 相关参数的检测,则临床对 RET 参数的应用越来越广泛。运用全自动流式血细胞分析仪或全自动血细胞分析仪测得红细胞,可获得 RET 百分比(RET%)、RET 绝对值(RET#)、未成熟 RET 指数(IRF)、RET 成熟指数(RMI)、平均 RET 体积(MRV)、平均球形红细胞体积(MSCV)、高荧光强度 RET 百分比(HFR%)或绝对值(HFR)、中荧光强度 RET 绝对值(MFR)和低荧光强度 RET 绝对值(LFR)、RET 平均血红蛋白量(ChR)和 RET 血红蛋白含量(RET-He)等参数。大量研究证实^[2-4],运用全自动血液分析仪检测 RET 及其荧光强度的变化,主要用于评估骨髓造血功能,也可以作为某些贫血、放疗化疗所致骨髓抑制性贫血和恢复等疾病的较敏感指标,同时在某些疾病监测和预后中也具有重要的临床应用价值。

2 RET 相关参数解读

在分析骨髓造血状态的血液学参数中,RET 优于白细胞计数和血小板计数,而 RET%是评价红系造血最简单有效的方法;相比之下,RET#更准确反映红系造血功能;IRF 是光散射法血液分析仪采用流式激光细胞数和半岛体激光荧光染色技术测量 RET 内 RNA 含量,根据 RNA 与荧光染料结合后发出荧光强度得出 HFR、MFR、LFR 三种参数,荧光强度越强,RET 越幼稚。IRF 为 MFR 和 HFR 之和在三种荧光染色强度 RET 中的比例,计算公式: $IRF = (MFR + HFR) / (MFR +$

$HFR + LFR)$,其变化较 RET#变化更具有重要意义;RMI 为 HFR 和 MFR 之和与 LFR 之比值,计算公式: $RMI = (HFR + MFR) / LFR \times 100\%$,其临床意义与 IRF 相同;因 RET 是未成熟的红细胞,其体积往往大于正常红细胞,而 MRV 是观察促红细胞生成素疗效的稳定且较灵敏的指标,与 MSCV 联合应用于鉴别诊断遗传性球形红细胞增多症;HRL%或 HRL 是反映骨髓抑制和恢复的一项非常敏感的指标^[5];ChR 可实时评价骨髓红系造血的功能状态,是反映缺铁性贫血的灵敏指标,反映体内铁蛋白代谢的最新状态,该指标在贫血诊断与疗效观察中具有重要意义^[6-7];RET 和 IRF 仅反映 RET 数量变化,而 RET-He 则反映 RET 的质量变化,在缺铁性贫血治疗过程中具有更重要的意义,而且当机体处于炎症状态时该指标仍不受影响,RET-He 已越来越多地受到国内外学者的关注^[8]。

3 RET 相关参数的临床意义

RET 相关参数直接反映了骨髓红系的造血功能,目前主要在评价骨髓增生能力、判断贫血类型、评价贫血疗效和骨髓移植前后监测、放疗和化疗的监测、某些疾病以及药物疗效等方面临床参考价值。

3.1 评价骨髓增生能力 健康成人 RET 参考区间 $(24 \sim 84) \times 10^9 / L$,RET 增多,表示骨髓造血功能旺盛,各种增生性贫血均可增多,溶血性贫血增加尤为显著;而 RET 减少,是无效红细胞造血的指征,见于非增生性贫血,如铁、铜、维生素 B6、维生素 B12 缺乏、慢性病贫血,如慢性炎症、恶性肿瘤、慢性肾衰竭、再障等。

3.2 判断贫血类型 余寿益等^[9]研究发现,缺铁性贫血(IDA)患者 RET 相关参数中 RET%、RET#、IRF、HFR%、HFR 较健康对照组稍高,但差异无统计学意义($P > 0.05$);而 MRV、MSCV 较健康对照组低($P < 0.01$),从而证实 IDA 患者 RET 参数与成熟红细胞参数均呈小细胞性变化,也证实此类患者外周血红细胞平均体积明显减低这一事实。溶血性贫血患者由于骨髓代偿能力明显增强,大量新生的 RET 释放到外周血中,导致外周血中 RET#及 HFR 明显增多,最多可占红系 70%以上^[9],其相关参数都显著增高,能提示溶血的严重程