

els between juvenile patients newly diagnosed with type 1 diabetes and their healthy siblings[J]. *Mol Immunol*, 2014, 62(1): 71-76.

[5] Hansen TK, Forsblom C, Saraheimo M, et al. Association between mannose-binding lectin, high-sensitivity C-reactive protein and the progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(7): 1517-1524.

[6] Pavlov VI, La Bonte LR, Baldwin WM, et al. Absence of mannose-binding lectin prevents hyperglycemic cardiovascular complications[J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(1): 104-112.

[7] Roos A, Daha MR, van Pelt J, et al. Mannose-binding lectin and the kidney [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22 (12): 3370-3377.

[8] 秦映芬, 方桂兴, 张劭, 等. 2 型糖尿病 MBL、hs-CRP 的水平及药物干预对其的影响[J]. *广西医科大学学报*, 2009, 26(5): 698-700.

[9] 陈竹雨, 陈远崇, 贾天军, 等. 2 型糖尿病患者 MBL 含量及 MBL Exon1 54 基因突变相关性研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22 (34): 46-49.

[10] Zhang N, Zhuang M, Ma A, et al. Association of levels of mannose-binding lectin and the MBL2 gene with type 2 diabetes and diabetic nephropathy[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): 83059.

[11] Wang Y, Chen AD, Lei YM, et al. Mannose-binding lectin inhibits monocyte proliferation through transforming growth factor-beta1 and p38 signaling pathways[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): 72505.

[12] Zahedifard S, Rashidi E, Shams S, et al. Mannan-binding lectin serum levels in 593 healthy Iranian children and adults[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2014, 13(2): 120-124.

[13] Takahashi K. Lessons learned from murine models of mannose-

binding lectin deficiency[J]. *Biochem Soc Trans*, 2008, 36(Pt 6): 1487-1490.

[14] 武晓慧, 唐蕊, 黄颂敏, 等. MBL 途径补体激活与糖尿病肾病进展的相关性研究[J]. *西部医学*, 2012, 24(7): 1260-1262.

[15] Guan LZ, Tong Q, Xu J. Elevated serum levels of mannose-binding lectin and diabetic nephropathy in type 2 diabetes[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0119699.

[16] Hawkins M, Braun B, Marcus BH, et al. The impact of an exercise intervention on C - reactive protein during pregnancy: a randomized controlled trial[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2015, 15(1): 139.

[17] Huang QT, Huang Q, Luo W, et al. Circulating retinol-binding protein 4 levels in gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31(5): 337-344.

[18] Megia A, Gallart L, Fernandez-Real JM, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphisms are associated with gestational diabetes mellitus[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89 (10): 5081-5087.

[19] 袁静, 丛林. 甘露聚糖结合凝集素与妊娠期糖尿病的研究进展[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2007, 15(9): 121-122.

[20] Daher S, Torloni MR, Gueuvoghlian-Silva B Y, et al. Inflammatory mediator gene polymorphisms and gestational diabetes: a review of the literature[J]. *J Reprod Immunol*, 2011, 90(1): 111-116.

(收稿日期: 2015-10-22)

• 综 述 •

## 转录因子特化蛋白 Sp1 在肿瘤中的研究进展\*

杜叶平 综述, 武春梅, 苗晋华<sup>△</sup> 审校

(中国人民解放军第二六四医院检验科, 山西太原 030001)

**关键词:** 转录因子特化蛋白-1; 肿瘤; 综述

**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 04. 035

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2016)04-0514-03

转录因子特化蛋白-1 (transcription Specificity Protein 1, Sp-1) 于 1983 年被发现, 由 785 个氨基酸组成, 相对分子质量为  $81 \times 10^3$ <sup>[1]</sup>。研究证实, Sp1 可与 DNA 的 GC-box 区域结合, 增强基因的转录<sup>[2]</sup>。还可能与细胞内 DNA 损伤及染色体重构有关。在癌细胞中, 可通过与 ATF7IP 形成复合体, 诱导 TERT 和 TERC 基因表达而维持端粒酶的活性。目前发现, Sp1 的异常表达与肝癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌等肿瘤的发生发展有很大的关系<sup>[3-9]</sup>。

### 1 Sp1 的转录活性

转录因子 Sp1 归属于 Sp/KLF 家族<sup>[10]</sup>, 通过 3 个 Cys2His2 样锌指结构的 DNA 结合模序特异的识别结合副含 GC 启动子序列, 可在多种组织中表达, 同时调节细胞生长进程。Sp1 可调节数千个编码基因的表达, 包括细胞周期调节蛋白 A2、p21cip1/waf1、E-cadherin 和 Sp1 自身等。这些基因都参与细胞周期进程、细胞侵袭等生物学进展。Sp1 同样调节非

编码基因的表达。

### 2 转录因子 Sp1 生理功能

Sp1 是一个重要的转录因子, 可与 NF-κB 形成一个复合体, 通过与组蛋白脱乙酰基酶 1 与组蛋白脱乙酰基酶 3 的募集反应, 进而下调 miR-29b 的表达, 来促成白血病细胞的增殖<sup>[11]</sup>。同样, Sp1 可与 HDAC4 形成复合体, 下调 miR-200a 的表达, 促进肝细胞癌的增殖和侵袭。此外, Sp1 还可激活 miR-34c、miR-132、miR-365 等的表达。Sp1 还可调节一些肿瘤相关基因: FGFR1、FGF-1、IGF1R、IGFBP-2、VEGF、TK1 等的表达<sup>[12-18]</sup>。

### 3 Sp1 与肿瘤

目前, 细胞增殖、细胞周期进展、细胞黏附等多种分子变化均与肿瘤进展密切相关, 这一系列的分子变化又受多种肿瘤相关基因的转录调节。转录因子 Sp1 与肿瘤发生发展的关系研究主要有白血病、大肠癌、肝癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌、前列腺

\* 基金项目: 山西省自然科学基金资助项目(2013011043-4)。 作者简介: 杜叶平, 女, 主管技师, 主要从事肿瘤分子生物学研究工作研究。

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: miaojh337@163.com。

癌、肺癌等。

**3.1 Sp1 在胃癌中的作用** 有研究发现<sup>[2]</sup>, Sp1 在胃癌组织中表达活性明显升高, Sp1 可通过激活 MTA2 启动子区域 -1 043 bp~-843 bp 促进胃癌细胞的迁移和侵袭。Xu 等<sup>[19]</sup>通过构建 pGL3-Sp1-3'UTR 和 pGL3-Bcl-w-3'UTR 证实 Sp1 和 Bcl-w 是 miR-335 的靶向调节因子, 在转染 miR-335 的胃癌 SGC-7901 细胞中, 二者的荧光素酶活性被明显抑制。同时发现, 在转染 miR-335 的胃癌细胞中, Sp1 表达水平下降。此外, 通过转染 siRNA 敲除 Sp1 基因表达, 胃癌细胞的侵袭和迁移能力受到抑制。

**3.2 Sp1 在胰腺癌中的作用** Tan 等<sup>[20]</sup>通过构建 Sp1 载体和 siRNA 干扰质粒, 来增加或抑制胰腺癌 ASPC-1 细胞 Sp1 的表达。在转染 Sp1 载体的细胞中, Sp1 表达升高同时上调了 miR-19a 的表达水平, 在转染 siRNA 干扰质粒的细胞中, Sp1 表达下降抑制了 miR-19a 的表达水平。通过 CHIP 分析 miR-19a 有 22 个启动子结合区域可以与 Sp1 结合, EMSA 分析证实有 4 个启动子区域可以结合。结果表明, Sp1 是 miR-19a 的上游转录因子之一, 可直接调节 miR-19a 的转录活性。

Banerjee 等<sup>[21]</sup>研究证实, 与人类正常胰腺导管细胞相比, 在胰腺癌细胞株中 Sp1 的 mRNA 与蛋白表达明显升高, Sp1 异常表达和活化在用胰腺癌进程中扮演着重要角色, 大量证据表明, 胰腺癌的恶性行为和临床结果与过表达的 Sp1 密切相关。Li 等<sup>[22]</sup>研究显示, 在胰腺癌中, Sp1 可直接调节 NME5 启动子诱导其表达, 改变胰腺细胞的生物学活性。

**3.3 Sp1 在肺癌中的作用** 有研究表明<sup>[23]</sup>, 在 Kras 诱导的转基因肺癌小鼠中, Sp1 表达高度上调。同时, 在低侵袭力的肺癌细胞和 I 期肺癌患者中, Sp1 表达高度上调, 相反, 在高侵袭力的肺癌细胞和 IV 期肺癌患者中, Sp1 表达是下调的。此外, Sp1 在体外可反向调节细胞的迁移、侵袭和转移等。在高侵袭性肺腺癌细胞中, 过表达的 Sp1 可上调 E-cadherin 致癌。自肺癌早期到晚期, Sp1 表达水平渐下降, 在肿瘤形成过程中对肺癌细胞的增殖、侵袭能力影响重大。Zheng 等<sup>[24]</sup>证实 Sp1 在非小细胞肺癌中可调节前列腺素 E2 和尼古丁诱导生长因子。

**3.4 Sp1 在乳腺癌中的作用** 已有研究表明<sup>[6]</sup> FUT4 是 HSF1 和 Sp1 的靶向调节因子, HSF1 和 Sp1 可通过 ERK1/2MAPK 和 PI3K/Akt 信号通路来调节 FUT4 的表达, 在细胞增殖和细胞周期中扮演重要角色。Tian 等<sup>[25]</sup>将 Sp1 表达质粒和 siRNA 干扰 Sp1 分别转染到 MDA-MB231 和 MCF-10A 细胞中, 发现过表达的 Sp1 显著上调了 FOXF2 的 mRNA 表达水平和蛋白表达水平; 相反, Sp1 基因敲除后, FOXF2 表达显著下调。表明, Sp1 可通过结合非甲基化 FOXF2 近端启动子区域而上调 FOXF2 的表达。Sp1 通过激活 FOXF2 基因转录, 在乳腺癌细胞增殖进展中扮演着关键角色。

#### 4 展 望

Sp1 作为一个普遍存在的转录因子激活蛋白, 牵涉到了多方面的生物学进程, 包括细胞增殖和发展, 但 Sp1 在人类肿瘤中的研究依旧是一个研究重点。Sp1 在肿瘤增殖过程中既是一个促进因子又是抑制因子, Sp1 作为一个复杂的生物角色与其辅因子密切相关。Sp1 在众多肿瘤的发生发展过程中扮演着重要的角色, 调节多种与癌因子或致癌因子, 可能参与多种基因调控通路。进一步以 Sp1 为中心, 探讨其与上下游基因的作用机制, 尽可能地肿瘤的早期诊断、治疗以及预后评估方面提供新的线索。

#### 参考文献

- [1] Davie JR, He S, Li L, et al. Nuclear organization and chromatin dynamics—Sp1, Sp3 and histone deacetylases [J]. *Adv Enzyme Regul*, 2008, 48(1): 189-208.
- [2] Williams AO, Isaacs RJ, Stowell KM. Down-regulation of human topoisomerase IIalpha expression correlates with relative amounts of specificity factors Sp1 and Sp3 bound at proximal and distal promoter regions [J]. *BMC Mol Biol*, 2007, 8(1): 36.
- [3] Banerjee S, Sangwan V, McGinn O, et al. Triptolide-induced cell death in pancreatic cancer is mediated by O-GlcNAc modification of transcription factor Sp1 [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(47): 33927-33938.
- [4] Jeon YJ, Bang W, Choi YH, et al. Beta-lapachone suppresses non-small cell lung cancer proliferation through the regulation of specificity protein 1 [J]. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38(9): 1302-1308.
- [5] Wen BY, Ping HC, Tsung IH, et al. Sp1-mediated microRNA-182 expression regulates lung cancer progression [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(3): 740-753.
- [6] Hun Seok Lee, Cheol-Keun Park, Ensel Oh, et al. Low SP1 Expression Differentially Affects Intestinal-Type Compared with Diffuse-Type Gastric Adenocarcinoma [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): 55522.
- [7] Cho JH, Lee RH, Jeon YJ, et al. Role of transcription factor Sp1 in the 4-O-methylhonokiol-mediated apoptotic effect on oral squamous cancer cells and xenograft [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 64(1): 287-297.
- [8] Nam K, Oh S, Lee KM, et al. CD44 regulates cell proliferation, migration, and invasion via modulation of c-Src transcription in human breast cancer cells [J]. *Cell Signal*, 2015, 27(9): 1882-1894.
- [9] Vizcaino C, Mansilla S, Portugal J. Sp1 transcription factor: A long-standing target in cancer chemotherapy [J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 152(1): 111-124.
- [10] Lee JA, Suh DC, Kang JE, et al. Transcriptional activity of Sp1 is regulated by molecular interactions between the Zinc finger DNA binding domain and the inhibitory domain with corepressors, and this interaction is modulated by MEK [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(30): 28061-28071.
- [11] Yang WB, Chen PH, Hsu T, et al. Sp1-mediated microRNA-182 expression regulates lung cancer progression [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(3): 740-753.
- [12] Yang X, Wang J, Liu S, et al. HSF1 and Sp1 regulate FUT4 gene expression and cell proliferation in breast cancer cells [J]. *J Cell Biochem*, 2014, 115(1): 168-178.
- [13] Chang KW, Huang YL, Wong ZR, et al. Fibroblast growth factor-2 up-regulates the expression of nestin through the Ras-Raf-ERK-Sp1 signaling axis in C6 glioma cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 434(4): 854-860.
- [14] DiMario JX. Activation and repression of growth factor receptor gene transcription (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2002, 10(1): 65-71.
- [15] Maor S, Mayer D, Yarden RI, et al. Estrogen receptor regulates insulin-like growth factor-I receptor gene expression in breast tumor cells; involvement of transcription factor Sp1 [J]. *J Endocrinol*, 2006, 191(3): 605-612.
- [16] Mireuta M, Darnel A, Pollak M, et al. IGFBP-2 expression in MCF-7 cells is regulated by the PI3K/AKT/mTOR pathway through Sp1-induced increase in transcription [J]. *Growth Fac*

tors, 2010, 28(4): 243-255.

- [17] Steven W, Yau M, Walid J. IGFBP-2 - taking the lead in growth, metabolism and cancer[J]. J Cell Commun Signal, 2015, 9(2): 125-142.
- [18] Cha N, Lv M, Zhao YJ, et al. Diagnostic utility of VEGF mRNA and SP1 mRNA expression in bronchial cells of patients with lung cancer[J]. Respirology, 2014, 19(4): 544-548.
- [19] Xu Y, Zhao F, Wang Z, et al. MicroRNA-335 acts as a metastasis suppressor in gastric cancer by targeting Bcl-w and specificity protein 1[J]. Oncogene, 2012, 31(11): 1398-1407.
- [20] Tan Y, Yin H, Zhang H, et al. Sp1-driven up-regulation of miR-19a decreases RHOB and promotes pancreatic cancer[J]. Oncotarget, 2015, 6(19): 17391-17403.
- [21] Banerjee S, Sangwan V, Mcginn O, et al. Triptolide-induced cell death in pancreatic cancer is mediated by O-GlcNAc modification of transcription factor Sp1[J]. J Biol Chem, 2013, 288(47): 33927-

33938.

- [22] Li F, Jiang Z, Wang K, et al. Transactivation of the human NME5 gene by Sp1 in pancreatic cancer cells[J]. Gene, 2012, 503(2): 200-207.
- [23] Hsu TI, Wang MC, Chen SY, et al. Sp1 expression regulates lung tumor progression[J]. Oncogene, 2012, 31(35): 3973-3988.
- [24] Zheng Y, Ritzenthaler JD, Sun X, et al. Prostaglandin E2 stimulates human lung carcinoma cell growth through induction of integrin-linked kinase; the involvement of EP4 and Sp1[J]. Cancer Res, 2009, 69(3): 896-904.
- [25] Tian HP, Lun SM, Huang HJ, et al. DNA methylation affects the SP1-Regulated transcription of forkhead box F2 in breast cancer cells[J]. J Biol Chem, 2015, 290(31): 19173-19183.

(收稿日期: 2015-09-28)

## • 综 述 •

# 类风湿关节炎实验室诊断的研究进展

邹映东<sup>1</sup>综述, 王玉明<sup>2△</sup>审校

(1. 云南省中医医院检验科, 云南昆明 650021; 2. 昆明医科大学第二附属医院检验科, 云南昆明 650021)

**关键词:** 类风湿关节炎; 早期诊断; 免疫学检查; 小分子 RNA

**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 04. 036

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2016)04-0516-03

类风湿关节炎(RA)是一个累积周围关节为主,以慢性破坏性多关节炎为主要表现的全身性自身免疫性疾病。该病起病隐匿,多数病例进展缓慢,少数呈急剧发病,病程反复,属于临床难治性疾病。早期的 RA 可无典型症状或仅呈现出单一临床症状,用现行的诊疗标准和技术手段,存在诊断困难、漏诊及误诊的问题<sup>[1]</sup>。流行病学调查显示,该病发病呈现出全球性趋势,欧美白人患病率约为 1.0%,我国约为 0.4%。基于我国较大的人口基数,RA 已成为我国人群劳动力丧失和致残的主要疾病之一,给国家和个人带来沉重的经济负担<sup>[2]</sup>。RA 诊疗的相关研究和实践表明,早期诊断和及时干预是延缓或阻断疾病进程的最佳手段,探寻灵敏度高、特异度好的早期诊断标志是 RA 实验室诊断的目标<sup>[3]</sup>。

## 1 RA 的临床诊断

RA 的诊断依据为临床表现、实验室检查和影像学检查。现行的诊断标准为美国风湿病学会(ACR)1987 年制定的分类标准:(1)晨僵持续至少 1 h(每天),病程至少 6 周;(2)有 3 个或 3 个以上的关节肿,至少 6 周;(3)腕、掌指、近指关节肿至少 6 周;(4)对称性关节肿至少 6 周;(5)有皮下结节;(6)手 X 线表现(至少有骨质疏松和关节间隙的狭窄);(7)血清类风湿因子阳性。7 条标准中满足 4 条即可诊断为 RA。另外 ACR/EULAR 2010 年联合推出的分类标准、评分系统见表 1(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。

在临床实践中,1987 年的分类标准最为常用,易于诊断典型病例,但不适于早期 RA 的诊断,7 条诊断标准中 4 条均强调关节肿痛和病变持续时间大于 6 周,表明用该标准进行诊断时疾病已进展到相当程度,呈现出不可逆的病理改变<sup>[4]</sup>。2010 年版的分类标准,提出至少 1 个关节肿痛,并有滑膜炎的证据

(临床表现、超声或 MRI),同时排除了其他疾病引起的关节炎,并有典型的常规放射学 RA 骨破坏的改变,可诊断为 RA。评分系统以关节受累情况、血清学指标、滑膜炎持续时间和急性时相反应物 4 个部分为标准,总得分 6 分以上可诊断 RA,该标准充分运用了现代诊疗技术手段,结合影像学检查,将实验室检查指标类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸多肽抗体(抗 CCP 抗体)阳性程度和炎性反应物 C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)纳入评分系统,相比较 1987 年标准能够诊断更多的 RA 和早期的 RA<sup>[5-6]</sup>,但对于血清学指标阴性的对称性关节炎及自限性关节炎存在误诊和漏诊现象<sup>[7]</sup>。

## 2 血清免疫学检查

特异的血清免疫学标志物是 RA 早期诊断的临床研究和应用重点,如抗角蛋白抗体(AKA)、RF 分型、抗 CCP 抗体、抗核周因子抗体(APF)、抗 RA33 抗体、抗葡萄糖-6-磷酸异构酶抗体(抗 GPI)、抗核抗体(ANA)等自身抗体的应用,为 RA 的早期诊断提供了新的证据支持,提高了诊断效率。

**2.1 AKA** AKA 为一种不溶性纤维蛋白,可先于 RA 临床表现在早期患者的血清中检测到,与抗核周因子所针对的抗原均为角蛋白丝状素原,敏感度低,特异度高,滴度与 RF 无明显相关性<sup>[8]</sup>。

**2.2 APF** APF 为 RA 患者体内出现的一种细胞核周抗体。靶抗原为存在于人类黏膜上皮细胞核周胞浆的一种不溶性蛋白质,可在 RA 出现关节改变前出现,特异度约为 80%~90%,敏感度约为 40%,抗体滴度的高低可能与病情活动性相关<sup>[9]</sup>。

**2.3 抗 CCP 抗体** 抗 CCP 抗体为针对人工合成的环瓜氨酸多肽抗体,可在 RA 早期或出现临床症状前 5 年内即可检测