

• 综 述 •

## 细胞因子检测在结核分枝杆菌感染中的研究进展\*

孙海柏 综述, 张丽霞 审核

(天津市海河医院检验科, 天津 300350)

**摘 要:** 该文对细胞因子在结核分枝杆菌感染中的研究进展进行了综述。干扰素- $\gamma$  在多种结核病的诊断中灵敏度和特异度均较高; 周期性检测白细胞介素(IL)-2 可以提示结核病患者疗效, 且对耐多药肺结核患者进行 IL-2 及 GM-CSF 的联合免疫治疗可能得到较好的效果; 肿瘤坏死因子- $\alpha$  对肺外结核具有辅助诊断意义, 且可以为结核病疗效的判断提供参考; IL-4 在结核病中的检测意义还需进一步研究探讨; IL-17 对潜伏性、活动性结核病的诊断特异度及灵敏度较高; IL-10 在结核病患者体内的周期性变化对疗效评估具有一定意义, 但无法预测结核分枝杆菌阳性患者预后; 细胞因子多态性的检测须符合统计学要求的大样本量, 相关影响因素必须相对一致才能得到相对较为精准的结果, 为结核病的预测提供依据。对结核病患者体内细胞因子水平、相关受体水平、基因多态性等方面进行检测对结核预测、诊断、治疗、判断预后等具有重要的意义。

**关键词:** 结核; 细胞因子; 进展**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.04.023**文章编号:** 1673-4130(2018)04-0465-04**中图法分类号:** R446.63**文献标识码:** A

活动性肺结核、耐药性肺结核、复发结核病、潜伏性肺结核一直是结核病诊断和治疗的难点。有调查显示中国耐多药肺结核病例以每年约 120 000 例的速度快速增长, 已经位于世界前列<sup>[1-2]</sup>, 形势非常严峻。结核分枝杆菌感染人体后出现免疫反应, 以 T 淋巴细胞介导的细胞免疫和迟发性变态反应两种形式为主, 在杀灭结核分枝杆菌中起到重要的作用, 而且免疫过程中的抗菌活性受到多种细胞因子的调节<sup>[3]</sup>。因此, 对结核病患者机体内细胞因子免疫反应的变化规律进行研究, 对结核病的预判、诊断、治疗、疗效评估具有重要指导意义。

## 1 干扰素(IFN)- $\gamma$

IFN- $\gamma$  是抗结核感染免疫中非常重要的细胞因子之一, 现阶段最常用的实验室检测方法为 IFN- $\gamma$  释放试验(IGRA)及结核感染 T 细胞检测试验(T-SPOT. TB)<sup>[4-5]</sup>。IGRA 检测原理为当人体内的记忆性 T 淋巴细胞受到结核分枝杆菌特异性抗原刺激后, 记忆性 T 淋巴细胞快速演变为效应性 T 淋巴细胞, 并产生细胞因子 IFN- $\gamma$ 。T-SPOT. TB 采用的特异性抗原含有 RD1 基因, 而 RD1 基因只存在于致病性的结核分枝杆菌群中, 因而该试验不会受卡介苗与非结核分枝杆菌的影响而出现假阳性。活动性肺结核 IGRA 的灵敏度为 80%~90%<sup>[6-8]</sup>, 且在肺外结核骨结核中的灵敏度为 94.2%<sup>[9]</sup>, 采用胸腔积液进行结核感染 T 细胞检测, 对结核性胸膜炎诊断的灵敏度为 90.1%, 特异度为 88.0%。通过全血和胸腔积液共同进行 T-SPOT. TB 的综合分析, 更有助于结核性胸膜炎的诊断<sup>[10]</sup>。

对于潜伏性肺结核, 由于抗原的免疫原性不同刺

激细胞产生的 IFN- $\gamma$  不一致, 所以 IGRA 对诊断潜伏性肺结核或活动性肺结核准确率较高, 但是无法进行鉴别诊断<sup>[11]</sup>。由于艾滋病患者体内的 CD4<sup>+</sup> T 细胞水平较低, 对于艾滋病患者 IFN- $\gamma$  很难被捕获, 所以即使对艾滋病患者进行 IGRA 出现阴性结果, 也不能排除活动性结核病。艾滋病合并肺结核患者由于上述免疫缺陷, 所以采用实验室免疫诊断方法有一定的局限性, 几种免疫诊断方法比较, T-SPOT. TB 阳性率相对较高<sup>[12]</sup>。活动性肺结核患者机体 IFN- $\gamma$  水平也会随着结核疗效变化而发生变化, 一般在抗结核用药前期 IFN- $\gamma$  产生量很少, 但有效用药 2 个月后则恢复正常, 因此 IFN- $\gamma$  在结核治疗效果评估上有一定意义。同时, 有研究发现白细胞介素(IL)-23 能诱导分化特异性的 CD4<sup>+</sup> T 细胞产生 IFN- $\gamma$ , IL-23 在肺结核组分泌水平高于健康人群, 与 IFN- $\gamma$  呈正相关关系, 考虑可能与该细胞因子在机体控制结核感染作用有关<sup>[13]</sup>, 联合检测 IFN- $\gamma$  及 IL-23 可提高结核诊断的准确率。

IFN- $\gamma$  的检测是与结核病发病和诊断关系最紧密的一类细胞因子, 同时也是研究最多的一类细胞因子, 也已经成为结核病辅助诊断的方法之一。

## 2 IL-2

IL-2 在结核感染中的作用是促进自然杀伤(NK)细胞的生长, 提高单核-巨噬细胞的细胞毒性及杀菌力等<sup>[14]</sup>, 从而导致细胞内结核分枝杆菌死亡。有研究显示, 肺结核患者在治疗前及治疗 2 个月末体外血清中的 IL-2 水平降低<sup>[15]</sup>, 可以通过 IL-2 周期性变化规律来判断肺结核的治疗效果。同时, 在耐多药肺结核基础鼠模型中的检测结果显示, IL-2 和粒-巨噬细胞集

\* 基金项目: 天津市卫生和计划生育委员会资助项目(2012KZ032)。

本文引用格式: 孙海柏, 张丽霞. 细胞因子检测在结核分枝杆菌感染中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(4): 465-468.

落刺激因子(GM-CSF)能增强抗结核药物的疗效,而且使菌落数明显减少<sup>[16]</sup>,因此,通过对耐多药肺结核患者进行 IL-2 及 GM-CSF 的联合免疫治疗可能得到较好的效果。

### 3 肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$

TNF- $\alpha$  使巨噬细胞产生抗结核免疫作用。有研究报道,肺结核初诊、未接受治疗者,在用药前后进行 TNF- $\alpha$  水平比较,呈逐步下降趋势<sup>[17]</sup>。另有研究显示活动性结核患者体内 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞数量明显高于潜伏性肺结核患者<sup>[18]</sup>,但由于该研究的样本量较小,有待于增加样本量再次分析及评估。TNF- $\alpha$  在肺外结核诊断中也有研究,TNF- $\alpha$  在骨结核肉芽肿中呈不同程度阳性表现<sup>[19]</sup>,采集结核性胸膜炎患者的胸腔积液及外周血进行 TNF- $\alpha$  检测,发现其水平均随病情严重程度呈明显增高趋势<sup>[20]</sup>。因此,可通过不同部位的 TNF- $\alpha$  检测辅助诊断结核性胸膜炎。

### 4 IL-4

关于 IL-4 在结核病中的检测意义各研究结论并不统一。首先,TEKWU 等<sup>[21]</sup>认为由于处于结核分枝杆菌聚集地的健康人体内抗 IL-4 抗体比普通地区高,似乎证实了结核病患者体内 IL-4 水平越高,对机体的自我保护越强。然而,也有研究表明肺结核患者体内 IL-4 水平明显高于健康人<sup>[22]</sup>,耐药性结核病患者血清中 IL-4 和 IL-5 也较健康对照者升高<sup>[23]</sup>,因此,上述两研究认为 IL-4 在结核细胞免疫反应中主要起负反馈调节作用。对于 IL-4 的水平在结核患者中的作用机制还需进一步深入研究和证实。

### 5 IL-17 及 IL-22

IL-17 在活动性结核患者体内主要作用是募集中性粒细胞到炎症部位,从而引起急性结核感染时免疫保护作用的生成<sup>[24]</sup>。IL-17 在结核病早期以  $\gamma\delta$ T 细胞分泌为主,随着病情的发展,TH17 分泌的细胞因子水平逐渐增加,目前研究较多的是 TH17 细胞分泌 IL-17 在各类结核中的反应情况。武忠长<sup>[25]</sup>发现在耐药性肺结核中 IL-17 水平较健康对照组增加,治疗有效后 IL-17 水平降低,提示治疗后免疫力功能得以改善。潜伏感染与结核菌素试验阳性的健康人群中 IL-17 表达也是升高的,而且与免疫病理损伤是同步的<sup>[26]</sup>。因此 IL-17 的检测对活动性肺结核、耐多药肺结核、潜伏性肺结核的诊断具有一定的辅助诊断意义。中央记忆型 CD4<sup>+</sup>T 细胞可同时表达 IL-17 和 IL-22<sup>[27]</sup>,IL-22 则在卡介苗阳性的健康成人体内能检测到,但在健康人群中外周血中央记忆型 CD4<sup>+</sup>T 细胞的数量较少,很难被检测到,而当人体接触到具有活性的结核分枝杆菌后,该类细胞明显升高<sup>[28]</sup>。因此周期性的检测中央记忆型 CD4<sup>+</sup>T 细胞对预判和诊治效果的评估具有非常重要的指导作用。

### 6 其他

IL-10 的产生主要由中性粒细胞及巨噬细胞等分泌,对免疫细胞具有抑制作用,在免疫过程中起到负反馈调节作用。有研究对 59 例治疗有效的结核患者

进行了分析,发现治疗前 IL-10 水平明显低于治疗 2 个月后,而在治疗 6 个月末又恢复到治疗前水平<sup>[29]</sup>,提示治疗前期结核分枝杆菌数量较多,抑制机体的免疫反应,当抗结核药使用后菌量减少,激活体内的免疫反应,后期结核分枝杆菌消除后机体内的 IL-10 水平又恢复正常,其动态变化可提示治疗过程中患者机体对抗结核免疫反应的快慢。IL-10 在结核病患者体内的周期性变化有利于对疗效进行评估,但无法预测结核分枝杆菌阳性患者预后。另有研究显示潜伏性感染组 IL-15、趋化因子(IP)-10、IL-8、IL-2、IL-2Ra、巨噬细胞炎症蛋白(MIP)-10 这 6 种细胞因子的表达与活动性感染组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )<sup>[30-32]</sup>。

### 7 细胞因子基因多态性与结核易感性的研究

细胞因子基因多态性是指启动子、编码区内的单核苷酸多态性影响基因表达水平和生物学功能多态性变化。肺结核易感性与特异的单倍型结构的变化有关,其可能影响结核病发病、遗传的易感型。WANG 等<sup>[33]</sup>对 487 例结核患者及 1 802 例对照者进行 Meta 分析,发现 IFNGRI-56C/T 基因多态性与非洲人肺结核易感性可能相关,而与亚洲人及白种人肺结核易感性关系不大。综合一部分文献显示 IL-8<sup>+</sup>781C/T 位点、CXCR1 + 2608G/C 位点、TNF- $\alpha$  基因 rs799724 多态性、IFN- $\gamma$  + 874 位点、IL-4T590C 基因多态性可能与固定人群肺结核发生的易感性无显著相关<sup>[34-36]</sup>。对 25 例青海藏族结核患者及 25 例健康人进行 IL-4 T590C 和 TNF- $\alpha$  G308A 基因多态性检测,结果显示 IL-4 T590C 和 TNF- $\alpha$  G308A 基因多态性与青海藏族结核病发病无显著相关<sup>[37]</sup>。关于 IL-17 在炎症发病方面的作用研究较多,对 428 例有吸烟习惯的结核患者及 428 例健康对照者进行比较,发现 IL-17rs763780 基因多态性在结核病的发病、转归等方面发挥至关重要的作用<sup>[38]</sup>。细胞因子基因多态性的检测对结核病的发病及预测有很重要的意义,基因关联性的检测要求在大样本、相关影响因素相对一致的基础上完成,如生活环境、遗传、接触史、生活习惯等一致,才能得到相对较为精准的结果。

### 8 小结

综上所述,通过对结核病患者体内细胞因子及相关受体水平,基因多态性等方面进行检测可以大大提高活动性结核诊断的灵敏度和特异度。部分细胞因子周期性的变化可以判断诊疗效果,指导临床医生合理用药;国外关于细胞因子基因多态性研究较多,细胞因子基因多态性检测可以提示患结核病的风险,有利于对结核病早发现、早治疗。随着越来越多的细胞因子被发现,以及实验室技术的不断提高,细胞因子检测在结核分枝杆菌感染中的预测、诊断、疗效观察、预后评估等方面具有广阔的应用前景。

### 参考文献

[1] 李冰雪,段新亚,李明武,等. 流式微球阵列法检测肺结核

- 患者血清部分细胞因子的临床意义[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2012, 28(3): 297-300.
- [2] 余建林, 彭玲, 陈娟娟, 等. 结核病临床免疫学诊断的研究进展[J]. 实验与检验医学, 2017, 35(1): 56-59.
- [3] TANG Y, ZHAO M, WANG Y, et al. Non-adherence to anti-tuberculosis treatment among internal migrants with pulmonary tuberculosis in Shenzhen, China: a cross-sectional study[J]. BMC Public Health, 2015, 15(1): 474.
- [4] CAMPBELL J R, KROT J, ELWOOD K, et al. A systematic review on TST and IGRA tests used for diagnosis of LTBI in immigrants[J]. Mol Diagn Ther, 2015, 19(1): 9-24.
- [5] TARGOWSKI T, CHELSTOWSKA S, PLUSA T. IGRA as a predictive factor of silent pulmonary changes in individuals following exposure to tuberculosis[J]. Lung, 2014, 192(6): 869-874.
- [6] 吴艳华, 王茂水, 李霞, 等. 结核病实验室诊断研究新进展[J]. 医学综述, 2015, 21(4): 666-669.
- [7] 张林, 刘萍, 林晶, 等.  $\gamma$ -干扰素释放分析试验(TB-IGRA)在藏族结核病诊断中的价值[J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(6): 625-627.
- [8] 李月翠, 周晶, 臧颖惠, 等.  $\gamma$ -干扰素释放实验的临床应用研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 13(12): 3032-3034.
- [9] JIA H, PAN L, QIN S, et al. Evaluation of interferon-gamma release assay in the diagnosis of osteoarticular tuberculosis[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2013, 76(3): 309-313.
- [10] 李津, 潘燕玉. IGRA 检测在结核性胸膜炎中的诊断价值[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(6): 1055-1057.
- [11] PAI M, DENKINGER C M, KIK S V, et al. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection[J]. Clin Microbiol Rev, 2014, 27(1): 3-20.
- [12] 范伟光. 探讨结核感染 T 细胞斑点试验在辅助诊断 AIDS 合并结核病中的应用价值[J]. 中国预防医学杂志, 2017, 18(1): 79-81.
- [13] 卓文基, 钱明, 陈涛, 等. 肺结核患者血清 IL-6、IL-12、IL-23、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  表达水平的临床意义分析[J]. 现代医院, 2014, 14(10): 4-6.
- [14] ZUMLA A, GEORGE A, SHARMA V, et al. The WHO 2014 global tuberculosis report—further to go[J]. The Lancet Global Health, 2015, 3(1): e10-12.
- [15] 盛宇超, 袁立. 肺结核患者血清 Th1/Th2 细胞因子浓度变化及影响因素研究[J]. 上海预防医学, 2016, 28(3): 157-160.
- [16] 张雍容, 刘建, 王勇, 等. IL-2 和 GM-CSF 免疫治疗耐多药结核病的研究[J]. 中国科学, 2012, 42(10): 801-808.
- [17] 夏小学, 陈江, 卢火仝, 等. 抗结核治疗对肺结核病患者血清 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-10 和 IL-17 表达差异的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(3): 306-308.
- [18] 张宏宇, 王怀诚. 肺结核患者外周血结核特异度 TNF- $\alpha$  检测及意义[J]. 江苏医药, 2015, 41(5): 543-545.
- [19] 刘泽民, 马远征. TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、TGF- $\beta$  及 IL-10 在骨关节结核中的表达及意义[J]. 现代生物医学进展, 2015, 11(8): 2031-2033.
- [20] 李国周, 吴洁贞. 肿瘤坏死因子- $\alpha$  检测对结核性胸膜炎的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(2): 209-211.
- [21] TEKWU E M, SIDZE L K, ASSAM J P, et al. Sequence analysis for detection of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis complex isolates from the central region of cameroon[J]. BMC Microbiol, 2014, 14(1): 113.
- [22] 梁晓燕. 肺结核患者体内结核相关免疫细胞因子动态变化观察[J]. 社区医学杂志, 2016, 7(14): 54-55.
- [23] DUBANIEWICZ A, TRZONKOWSKI P, DUBANIEWICZ-WYBIERALSKA M, et al. Mycobacterial heat shock protein-induced blood T lymphocytes subsets and cytokine pattern: comparison of sarcoidosis with tuberculosis and healthy controls[J]. Respirology, 2007, 12(3): 346-354.
- [24] 刘凯, 刘海鹰. Th1 和 Th17 型细胞因子与结核病发病学的研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2010, 30(6): 585-589.
- [25] 武忠长. 抗结核治疗对肺结核患者 Th17/Treg 的影响临床[J]. 肺科杂志, 2016, 21(11): 2101-2104.
- [26] BLANCO F C, BIANCO M V, MEIKLE V, et al. Increased IL-17 expression is associated with pathology in a bovine model of tuberculosis[J]. Tuberculosis (Edinb), 2011, 91(1): 57-63.
- [27] SHAME A S, GHOSH B, SHAMA S K. Association of TNF polymorphisms with sarcoidosis its prognosis and tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$  levels in Asian indians[J]. Clin Exp Immuno, 2008, 151(2): 251-259.
- [28] SCRIBA T J, KALSDORF B, ABRAHAMS D A, et al. Distinct, specific IL-17 and IL-22 producing CD4<sup>+</sup> T cell subsets contribute to the human anti-mycobacterial immune response[J]. J Immunol, 2008, 180(3): 1962-1970.
- [29] 劳德华, 谢贝, 董海平, 等. 肺结核治疗过程中血清 IL-10、IL-12p40、IL-12p70、IL-17A、IL-4、IL-6 和 IP10 水平动态观察[J]. 现代医院, 2016, 16(8): 1172-1174.
- [30] RUHWALD M, BJERREGAARD-ANDERSEN M, RABNA P, et al. CXCL10/IP-10 release is induced by incubation of whole blood from tuberculosis patients with ESAT-6, CFP10 and TB7. 7[J]. Microbes Infect, 2007, 9(7): 806-812.
- [31] QIU L, HUANG D, CHEN C Y, et al. Severe tuberculosis induces unbalanced up-regulation of gene networks and overexpression of IL-22, MIP-1 $\alpha$ , CCL27, IP-10, CCR4, CCR5, CXCR3, PD1, PDL2, IL-3, IFN- $\beta$ , TIM 1, and TLR2 but low antigen-specific cellular responds[J]. Infect Dis, 2008, 198(10): 1514-1519.
- [32] 李晓非, 黄山, 梁桂亮, 等. 细胞因子联合检测对活动性结核与潜伏性结核鉴别诊断的预测价值分析[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(20): 34-39.
- [33] WANG W, REN W, LI C. Association between interferon-gammareceptor 1-56C/T gene polymorphism and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis[J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127(21): 3782-3788.
- [34] 王海宾, 国文, 杨淑岭, 等. IFN- $\gamma$  基因 +874 位点基因多态性与肺结核易感性的病例对照研究[J]. 河北医药, 2011, 33(21): 3220-3222.
- [35] 张建武, 刘相. 趋化因子 ILK 及其受体基因的多态性和肺结核易感性的相关性研究[J]. 河北医药, 2015, 37(1): 16-19.
- [36] 董静, 闫众, 杨俊海, 等. 肿瘤坏死因子  $\alpha$  基因多态性与肺

- 结核易感性的相关性研究[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16 (6): 903-905.
- [37] 虎永兰. 几种细胞因子血清水平及其基因多态性与结核病相关性研究[D]. 青海: 青海大学, 2013.
- [38] DU J, HAN J C, LI X D, et al. StIL-17 gene polymor-
- 综 述 •
- phisms in the development of pulmonary tuberculosis[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(3): 3225-3229.
- (收稿日期: 2017-07-24 修回日期: 2017-09-17)

# 节律基因家族在恶性肿瘤中的研究进展

王 娜<sup>1</sup>综述, 孙成铭<sup>2△</sup>审校

(1. 青岛大学, 山东青岛 266000; 2. 青岛大学附属烟台毓璜顶医院检验科, 山东烟台 264000)

**摘 要:** 节律基因是一组以 24 h 为周期节律性表达的基因。它广泛存在于原核和真核细胞中, 使大多数细胞活动, 如激素分泌、细胞增殖和细胞内代谢等呈现周期性、有序性和协同性。近年来, 节律基因在恶性肿瘤的发生、发展中的关系成为研究热点, 节律基因表达异常与恶性肿瘤有着密切关系。

**关键词:** 节律基因; 昼夜节律; 肿瘤

**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2018. 04. 024

**文章编号:** 1673-4130(2018)04-0468-04

**中图法分类号:** R34/R446. 9

**文献标识码:** A

生物钟调节着各种日常生理过程, 包括睡眠和活动、食欲、激素水平、新陈代谢和基因表达等节律性变化。哺乳动物生物钟基因位于下丘脑视交叉上核(SCN)的发现是医学领域中重要的里程碑<sup>[1]</sup>。目前, 关于生物钟节律产生的机制已成为生命科学研究的一个热点问题。这种节律性在正常的组织细胞和肿瘤细胞中存在明显的差异。生物钟节律可通过调控原癌基因与抑癌基因表达在肿瘤中具有直接或间接的作用。

## 1 节律基因概述

生物钟节律机制主要是指中枢神经系统中的 SCN 是产生生物节律的中枢, 它是由该处神经元中一组与生物节律有关的基因(近日钟基因)在自身表达调控形成一个自激振荡的环路而不断地自激振荡下去。这种自激振荡过程完成一个周期大约需要 24 h, 形成了近日节律, 然后通过传出途径将这种自激振荡产生的近日节律传导出去, 形成机体的各种生物变量的近日节律。这种生物钟基因不仅在中枢神经系统产生振荡, 而且在外周组织中同样存在这样的生物钟基因, 自激振荡产生近日节律。外周的近日节律通常受中枢生物节律的调控, 而与中枢同步。生物钟基因系统不断有新的基因发现。到目前为止, 已经有 14 种节律基因被报道, 包括 CLOCK、Bmal1、NPAS2、Cry1、Cry2、Per1、Per2、Per3、CKIε、TIM、DEC1、DEC2、Rev-erba 和 RORα<sup>[1]</sup>, 这些节律基因与其编码的蛋白质通过一系列转录和翻译反馈环路周期性表达, 使复杂的生命活动呈现周期性、有序性和协同性。在哺乳动物细胞核中, CLOCK 与 Bmal1 形成异二聚体, 并且与 E-box 结构域结合, 然后驱动 3 种 Per 基

因和 2 种 Cry 基因的转录; 在细胞质中, 经过翻译的 Per 及 Cry 蛋白形成复合物, 并进入细胞核内抑制 CLOCK 与 Bmal1 介导的转录。因此, 昼夜系统的显著特征是昼夜节律基因 mRNA 表达的显著日循环, 以及下游生物钟控制的基因 mRNA 和蛋白的表达<sup>[2]</sup>。

## 2 节律基因对细胞活动的调控

近年, 对小鼠的全基因组研究表明, 43% 的蛋白编码基因在器官特异性的转录表达中表现出昼夜节律<sup>[3]</sup>。节律基因可能直接或间接参与某些分子进程, 如抑制细胞周期, 修复受损 DNA, 调节细胞增殖和凋亡, 维持基因组的稳定性, 参与炎症和氧化应激等, 从而在肿瘤的发生、发展中发挥重要作用<sup>[2-3]</sup>。

**2.1 节律基因对细胞周期进程的调控** 哺乳动物基因组中, 2%~10% 的基因由节律基因调控, 这些被调控的基因被称为钟控基因(CCGs)<sup>[4]</sup>。大约 7% 的 CCGs 能够调控细胞增殖和凋亡, 这些 CCGs 包括 Wee1、c-Myc 和 p53, 以及编码半胱氨酸、天冬氨酸蛋白酶基因、细胞周期蛋白和转录因子<sup>[5]</sup>。其中 Wee1 和 c-Myc 是细胞周期相关的基因, 由生物钟蛋白调节而不影响生物钟蛋白或基因的转录活性。Wee1 是一种细胞周期激酶, 能够调节有丝分裂激酶 CDC2 活性, 并影响细胞周期向 G2-M 期过渡<sup>[6]</sup>。DNA 复制受损后能够使 Wee1 基因活化, 通过磷酸化 CDC2, 导致 CDC2 活性丧失, 使有丝分裂进程受阻或将细胞周期阻滞在 G2-M 期<sup>[7]</sup>。在 Cry 突变小鼠中, Wee1 表达上调, 磷酸化 CDC2, 减缓细胞周期从 G2-M 期过渡<sup>[6]</sup>。c-Myc 是一个癌基因, 在细胞增殖中起关键作用, 并且能够调节细胞周期从 G1-S 期转换<sup>[5]</sup>。c-Myc

△ 通信作者, E-mail: 18953569897@163. com。  
本文引用格式: 王娜, 孙成铭. 节律基因家族在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(4): 468-471.