

- Renying(ST 9) on gene expression profile of hypothalamus in spontaneously hypertensive rats[J]. J Trad Chin Med, 2018(2):77-91.
- [14] GARCIAVIVAS J M, GALAVIZHERNANDEZ C, FERNANDEZRETANA J, et al. Transcriptomic Profiling of Adipose Tissue in Obese Women in Response to Acupuncture Catgut Embedding Therapy with Moxibustion [J]. J Alter Complement Med, 2016, 22(8):658-668.
- [15] 黄艳, 顾沐恩, 翁志军, 等. 逆灸“天枢”穴干预大鼠结肠组织基因表达谱的实验研究[J]. 世界中医药, 2016, 11(12):2553-2557.
- [16] 谢丽华, 范超领, 李生强, 等. 六味地黄丸对绝经后骨质疏松症肾阴虚证差异表达基因的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(8):971-976.
- [17] 周岚, 李杨, 汪典, 等. 利用基因芯片分析活血中药、破血中药对 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化模型的差异表达基因[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(1):18-22.
- [18] 郑玫, 连方, 孙振高. 补肾中药对肾虚不孕患者卵巢颗粒细胞基因表达干预的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2017(1):12-15.
- [19] WU P, HUANG R, XIONG Y L, et al. Protective effects of curcumin against liver fibrosis through modulating DNA methylation[J]. Chin J Nat Med, 2016, 14(4):255-264.
- [20] 魏歆然, 魏高文, 郑雪娜, 等. 不同经穴组合针刺对失眠大鼠下丘脑生物钟基因 Clock 和 Bmal 1 表达的影响[J]. 针刺研究, 2017(5):429-433.
- [21] 王俊, 虞彬艳, 周斯斯, 等. 粗针神道穴平刺对周围性面瘫大鼠面神经基因表达谱的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016(1):287-291.
- [22] HUANG Y L, WAN M Y, LIANG X S, et al. Effect of acupuncture along affected meridian on the MME gene expression of migraine patients without aura of gan-yang hyperactivity syndrome[J]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2015, 35(3):294.
- [23] GUO Y, XIE XJ, GUO CQ, et al. Effect of electro-acupuncture on gene expression in heart of rats with stress-induced pre-hypertension based on gene chip technology [J]. J Tradit Chin Med, 2015, 35(3):285-294.
- [24] 朱华超, 纪智, 郭文, 等. 基因芯片研究针刺对应激性高血压前期大鼠心脏基因表达的影响[J]. 针灸临床杂志, 2016, 32(4):77-81.
- [25] DUAN D, YANG X, YA T, et al. Hippocampal gene expression in a rat model of depression after electroacupuncture at the Baihui and Yintang acupoints[J]. Neural Regen Res, 2014, 9(1):76-83.
- (收稿日期:2018-05-19 修回日期:2018-08-04)

• 综 述 •

系统性硬化症自身抗体研究进展*

刘晨曦 综述, 李永哲[△] 审校
(中国医学科学院北京协和医院检验科, 北京 100730)

摘 要: 系统性硬化症(SSc)是一种自身免疫病,在患者血清中可以检测到针对多种细胞自身抗原的自身抗体。最近的研究结果显示 SSc 抗体对于诊断的重要性日益得到认可,已作为临床分类标准的证据。基于存在的自身抗体类型可对患者进行亚组分组以便于诊断和管理,本综述从 SSc 特异性抗核抗体、SSc 非特异性抗核抗体、及除抗核抗体外其他自身抗体三方面总结了 SSc 相关的自身抗体,探讨了其在疾病诊断及预后价值方面的最新进展。

关键词: 系统性硬化症; 硬皮病; 自身抗体
DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2018. 24. 025
文章编号:1673-4130(2018)24-3092-07

中图法分类号:R593.2
文献标识码:A

系统性硬化症(SSc),又称为硬皮病,是一种以局限性或弥散性的皮肤增厚、组织纤维化和自身抗体的产生为特征的自身免疫性疾病^[1-3]。在亚洲,SSc 的发病率为 7.2/1 000 000~10.9/1 000 000 人,患病率为 38/1 000 000~56.3/1 000 000 人,女性发病人群明显多于男性^[4-5]。根据皮肤受累的程度,临床上常将 SSc 分为:局限型 SSc(lcSSc),皮肤增厚局限于手肘或

膝盖的远端,内脏器官受累较少;弥散型(dcSSc),皮肤受累范围较广,在早期和严重并发症中迅速发展^[6-7]。2013 年,美国风湿病学会/欧洲风湿病联盟(ACR/EULAR)发布了最新的 SSc 分类诊断标准^[2],强调了自身抗体在 SSc 诊断过程中的重要性。

根据文献报道,95%以上的系统性硬化症患者可以通过间接免疫荧光证实存在抗核抗体^[8]。其中,抗

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81671618,81871302);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目资助(2017-I2M-3-001);中国医学科学院医学与健康科技创新工程服务一带一路战略先导科研专项资助(2017-I2M-B&R-01)。

[△] 通信作者, E-mail: yongzhelipumch@126. com。

本文引用格式:刘晨曦,李永哲. 系统性硬化症自身抗体研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(24):3092-3098.

拓扑异构酶 I 抗体 (Scl-70, ATA) 和抗着丝点抗体 (ACA) 是 SSc 中发现的经典的抗核抗体^[9]。近年来, 证明了针对更广范围的抗原的抗体的存在, 包括 RNA 聚合酶 III, 纤维蛋白, NOR90, Th/To, PM-Scl, Ku, PDGFR 等。SSc 相关自身抗体与不同的疾病亚型, 疾病严重程度, 包括皮肤受累程度、内脏器官表现和预后有关。本文就目前所报道的 SSc 相关自身抗体及临床关系作以下综述。

1 SSc 特异性抗核抗体

1.1 抗 Scl-70 抗体 抗拓扑异构酶 I (Scl-70, ATA) 抗体最初是在 SSc 患者血清中被鉴定, 通过免疫印迹法与一种相对分子质量为 70×10^3 的蛋白质反应所发现, 其自身抗原是拓扑异构酶 I (topo I)^[10]。据报道在亚洲, 抗 Scl-70 抗体的发生率从 30.9% 到 32.3% 不等^[11-12], 对 SSc 诊断的特异性可达到 99.5%^[13]。抗 Scl-70 抗体被认为与 dcSSc 亚型呈高度相关性。然而, 其存在并不完全限于该亚型, lcSSc 亚组的患者也存在抗 Scl-70 抗体阳性^[13-14]。抗 Scl-70 抗体与预后不良, 死亡率增加, 肺间质纤维化 (ILD) 发生, 肌肉骨骼和心脏受累以及蛋白尿有关^[14-17]。另外, 其水平与 dcSSc 亚型患者中皮肤纤维化程度和内脏器官受累程度相关^[18], 可作为疾病活动的生物标志^[19]。

1.2 抗着丝点抗体 抗着丝点抗体 (ACA) 有两种靶抗原, CENP-A 和 CENP-B 都是着丝点蛋白亚基单位, 其中 CENP-B 是一种相对分子质量为 80×10^3 的动粒蛋白, 是与 SSc 血清反应抗 CENP 抗体阳性的主要自身抗原^[20]。针对 CENP-A 和 CENP-B 的两种抗体的 SSc 诊断敏感性为 36.8%, 特异性 > 97%, 尽管抗原的氨基酸序列不同, 且无交叉反应性, 但其一致性高达 94.3%^[21]。亚洲人群中, ACA 报道的阳性率存在较大差异, 泰国报道的阳性率为 7%^[22], 新加坡报道的阳性率为 22.1%^[11], 日本报道的阳性率为 36.9%^[23]。大多数 ACA 阳性患者具有 lcSSc, 也称为 CREST 综合征 (钙质沉着, 雷诺现象, 食管动力障碍, 指端硬化和毛细血管扩张)^[15,24]。ACA 阳性对 ILD 有保护作用^[25], 另外 ACA 可预测肺动脉高压 (PAH) ($OR\ 1.6, 95\%CI\ 1.1 \sim 2.5, P=0.03$)^[26], 约 20% 的 ACA 阳性的 SSc 患者中发生 PAH^[14], SSc 相关 PAH 的 3 年存活率仅 56%^[27]。除了针对 CENP-A 和 CENP-B 的抗体外, 其他 CENP 靶标已经被描述。例如, 抗 CENP-C 与干燥综合征相关^[28], 抗 CENP-I 可能是自身免疫性肝病的生物标志物^[29]。

1.3 抗 RNAP III 抗体 抗 RNA 聚合酶 (RNAP) III 抗体的靶抗原是参与 RNA 转录的 RNA 聚合酶 III^[30], 在亚洲 SSc 人群中的阳性率为 5% ~ 12%^[11,31], RP155 和 RP11 都是人类 RNA 聚合酶 III 的亚基。抗 RNAP III 抗体主要与 SSc 患者的肾危象相关^[23]。在瑞典的一组研究中, 发现抗 RNAP III 抗

体阳性的 SSc 患者发生肾危象的比值比 $OR=8.9 (95\%CI\ 2.6 \sim 29.6, P=0.001)$ ^[32]。另外, 抗 RNAP III 抗体还与 SSc 相关肿瘤发病有关, 抗 RNAP III 抗体阳性 SSc 患者在硬皮病发病 2 年内的癌症风险增加了 5 倍^[33]。在一项病例对照研究中, 抗 RNAP III 抗体与胃窦血管扩张, 弥散型皮肤受累和伴随 SSc 发作的恶性肿瘤相关 ($OR\ 7.38, 95\%CI\ 1.61 \sim 33.8$)^[34], 作者强调 SSc 患者诊断抗 RNAP III 抗体阳性时需要进行恶性肿瘤筛查, 并在接下来的几年内进行密切随访。

1.4 抗 Th/To 抗体 抗 Th/To 抗体主要针对核糖核酸酶线粒体 RNA 加工 (MRP) 和核糖核酸酶 P 复合物的亚基, Rpp25 被描述为抗 Th/To 抗体主要的自身抗原^[35]。抗 Th/To 抗体存在于 2% ~ 5% SSc 患者中, 并且被认为对 SSc 是相对特异的, 因为它们在其他自身免疫病中很少发现^[36-37]。临床上与 lcSSc 相关, 累及血管和胃肠疾病较少, 但预后较差, 可能与先前发生过 PAH 的严重肺纤维化以及不伴随 ILD 的肾危象相关^[38]。CERIBELLI 等^[39]也报道抗 Th/To 抗体与心包炎和 ILD 相关。然而, 日本一篇文献报道严重的内脏器官受累在日本的抗 Th/To 抗体患者中并不常见, 仅与食管功能障碍相关^[40]。

1.5 抗 U3-RNP 抗体 抗 U3RNP 抗体最初在 1985 年 SSc 患者的血清中发现。抗 U3RNP 的主要自身抗原是纤维蛋白, 它是一种相对分子质量为 34×10^3 的碱性蛋白^[41]。抗-U3RNP 在 4% ~ 10% 的 SSc 患者中发现^[12,22]。它们通常被认为是对 SSc 特异性的, 但在系统性红斑狼疮 (SLE) 患者中也曾发现过抗 U3RNP 抗体^[42]。非洲裔美国人和日本人患有抗 U3RNP 的患者一般都有弥散性皮肤受累和外周血管病变, 包括常见于 dcSSc 的指端溃疡和坏疽^[43]。抗 U3RNP 抗体阳性的黑人 SSc 患者的预后比白人更差, 并且 PAH 的风险增加^[44]。

1.6 抗 U11/U12RNP 抗体 抗 U11/U12RNP 抗体的靶抗原 U11/U12RNP 是在真核细胞和剪接体的组分中被发现的, 它们是剪接体的组分, 并催化 pre-mRNA 内含子的前信使 RNA 剪接^[45]。FERTIG 等^[46]报道大约 3% 的 SSc 血清中存在抗 U11/U12 RNP 抗体, 但对 SSc 诊断具有高度特异性 (~100%), 并且与严重的肺纤维化相关。所有抗 U11/U12RNP 阳性的患者都有雷诺现象, 82% 有胃肠道受累。抗 RNPC3 抗体, 其靶抗原也是次要剪接体复合物的蛋白质组分, 最近的一项研究表明^[47], 具有抗 RNPC3 自身抗体的硬皮病患者具有短的癌症-硬皮病间隔 (中位数为 0.9 年), 相对于抗 CENP 抗体阳性的患者, 抗 RNPC3 抗体阳性的患者在硬皮病发病的 2 年内发生癌症的风险增加 > 4 倍 ($P=0.037, OR=4.3, 95\%CI: 1.10 \sim 16.9$)。

1.7 抗 RuvBL1/2 抗体 抗 RuvBL1/2 抗体是最初

使用免疫沉淀的方法被识别的约 50×10^3 的双峰蛋白,在 ANA 免疫荧光中显示与中等滴度、斑点模式有关,接着使用质谱的方法鉴定出其靶向抗原是 RuvBL1 和 RuvBL2(RuvBL1/2)组成的复合物,一种高度保守的真核蛋白,在细胞核中形成双六聚体作为支架分子,参与转录和 DNA 修复等重要的细胞过程。KAJI 等鉴定抗 RuvBL1/2 抗体在美国和日本人群中的阳性率为 1%~2%,它对 SSc 有高度特异性,但超过一半的抗 RuvBL1/2 抗体阳性的患者存在 SSc 重叠综合征,主要重叠肌炎,与其他肌炎/硬皮病重叠相关的抗体(如抗 PM/Scl、抗 Ku)相比,抗 RuvBL1/2 与弥散性皮肤增厚及男性发病率较高相关^[48]。

2 SSc 非特异性抗核抗体

2.1 抗 Ro-52 抗体 抗 Ro-52 抗体的靶抗原是一种 52×10^3 的蛋白质,是 E3 泛素连接酶和三联基序(TRIM)家族的一名成员,又被称为 TRIM21。抗 Ro-52 抗体在 SSc 患者中阳性率较高,可达 20%~30%^[22,49],但对 SSc 不特异,但它也发生在 SLE,干燥综合征(SS),类风湿性关节炎(RA)等其他自身免疫病^[50-51]。抗 Ro-52 被证明与 SSc 中的肺部受累有关^[12]。

2.2 抗 PM/Scl 抗体 抗 PM/Scl 首先在 1977 年发现于患有多发性肌炎(PM)/硬皮病重叠综合征(PM/SSc)的患者中^[52]。PM-Scl 抗原由 11 至 16 个多肽组成,其中相对分子质量为 75×10^3 和 100×10^3 的两种蛋白质已被鉴定为主要抗原组分^[53]。抗 PM/Scl-75 抗体阳性见于 dcSSc 和重叠综合征患者,而抗 PM/Scl-100 抗体主要在重叠综合征患者中检测到^[54]。抗 PM/Scl 阳性与肺纤维化和指端溃疡风险增加有关,对 PAH 和下消化道症状有保护意义^[55]。最近的西班牙的一项研究发现了癌症风险与抗 PM/Scl 抗体的存在直接相关($OR=3.90$;95% CI 1.31~11.61; $P=0.014$)^[56]。然而,荷兰的 MAAIKE 等并未验证出该结果,抗 PM/Scl 抗体在 SSc 合并肿瘤和 SSc 不合并肿瘤组的阳性率相似(6.5% vs. 6.9%, $P=0.916$)^[57]。

2.3 抗 NOR90 抗体 针对核仁组织区(NOR)90 的自身抗体最初在 1987 年描述^[58],之后的分析显示抗 NOR 90 抗体的自身抗原是 hUBF^[59]。抗 NOR90 抗体的阳性率在 2%左右^[11]。该抗体与 lcSSc 相关,有轻微的内脏器官受累,预后良好^[60]。它们对 SSc 并不特异,在 SLE、SS、RA 等自身免疫病以及恶性肿瘤也被发现^[60-61]。

2.4 抗 Ku 抗体 MIMORI 等^[62]于 1981 年在 PM/SSc 重叠综合征患者中首次描述抗 Ku 抗体。抗 Ku 抗体的靶抗原 Ku 是一种参与 DNA 修复的 DNA 结合蛋白,并参与 DNA 复制和基因转录的调控^[63]。大约 2%的 SSc 患者可检测到抗 Ku 抗体^[64]。相反,抗 Ku 抗体在 PM/SSc 重叠综合征患者血清中阳性率高

达 55%^[65]。在 SSc 患者中,抗 Ku 抗体阳性与肌肉和关节受累密切相关,可能对严重数字性血管病变及相关并发症有保护作用^[66]。

2.5 抗 U1RNP 抗体 抗 U1RNP 抗体与小核糖核蛋白(snRNP)结合,后者是一种核糖核酸酶敏感的大分子复合物,参与将不同核 RNA 拼接成 mRNA^[67]。抗 U1RNP 广泛存在于患有自身免疫性结缔组织疾病的患者中,特别是那些患有混合性结缔组织疾病的患者,发生率高达约 90%。相反,SSc 中抗 U1RNP 的发生率约为 6%^[40,68]。GRAF 等的研究表明与抗 CENP 患者相比,抗 U1RNP 与肺动脉高压相关,并且生存率显著降低^[15]。

2.6 抗 B23 抗体 B23/nucleophosmin 是一种核仁蛋白,在细胞增殖的调节中起重要作用^[69]。ULAN-ET 等将 B23 鉴定为硬皮病中的新型核仁自身抗原,抗体阳性率约为 11%,抗 B23 抗体阳性的患者 PAH 的患病率增加,并且在 80%的患者中抗 B23 抗体与抗纤维蛋白抗体同时出现^[70]。抗 B23 抗体先前在肝细胞癌患者中已有报道^[71],并与其他恶性肿瘤和各种自身免疫性疾病(包括 RA 和 SLE)有关。

3 SSc 其他自身抗体

3.1 抗 eIF2B 抗体 抗 eIF2B 抗体是在 ANA 阴性的 SSc 患者血清中鉴定出的靶向真核生物翻译起始因子-2B(eIF2B)的细胞质自身抗体,是被报道的第一个 SSc 特异性细胞质自身抗体^[72]。BETTERIDGE 等报道抗 eIF2B 抗体在整个 SSc 队列中并不常见,阳性率仅为 1.3%,7 例抗 eIF2B 抗体阳性的患者中有 6 例(85.7%)患有 dcSSc($P<0.017$, $OR=13.30$,95% CI :1.59~111.44),并且 ILD 被证实是抗 eIF2B 抗体阳性患者的强相关风险因子($P<0.001$)^[72]。有研究者证实了这一结论,在 9 例抗 eIF2B 抗体阳性的 SSc 患者中有 8 例患有 dcSSc,7 例诊断为 ILD,再次表明抗 eIF2B 抗体与 dcSSc 及 ILD 的强烈临床相关性。

3.2 抗 PDGFR 抗体 BARONI 等^[73]报道了 SSc 患者中存在抗血小板源性生长因子受体(PDGFR)的自身抗体,但在健康对照组、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎及特发性肺纤维化患者中未见报道。此外,该抗体在 SSc 发病过程中起到重要作用,病理性转化生长因子 β 信号传导增加 PDGFR 表达,PDGFR 与抗 PDGFR 的结合导致 Ras-细胞外信号调节激酶(ERK)1/2 的扩增-活性氧(ROS)级联反应,导致胶原蛋白产生增加^[74-75]。SVEGLIATI 等^[74]研究表明,所有具有可检测的抗 PDGFR 抗体的 SSc 患者都有广泛的慢性移植宿主病,并且在广泛皮肤受累或肺纤维化患者中检测到更高水平。

3.3 抗成纤维细胞抗体 糖醇解酶 α -烯醇酶被发现是抗成纤维细胞抗体(AFA)的主要靶点^[76]。AFA 阳性的 SSc 血清通过上调 ICAM-1 表面表达,白细胞介素-6(IL-6)的产生和诱导 U937 细胞的增强黏附来诱

导成纤维细胞中的黏附性和促炎性表型变化^[77]。CHIZZOLINI 等^[77]在 SSc 血清中检测到 58% 的 AFA,在 dcSSc 中阳性率高于 lcSSc。AFA 与抗 Scl-70 抗体相关,并显示与肺间质纤维化的发病率有关^[76]。

3.4 抗内皮细胞抗体 抗内皮细胞抗体(AECA)可在 25%~85% 的 SSc 患者中发现,但也见于其他结缔组织疾病中^[78-79]。AECA 的存在与指端疤痕或溃疡,严重的雷诺现象,肺动脉高压和肺纤维化相关^[80]。血清中较高水平的 AECA 与外周血管损伤的严重程度有关,这种损伤是通过指甲褶皱毛细血管镜检查评估的^[78]。此外,AECA 诱导的内皮细胞凋亡通过激活半胱氨酸蛋白酶 3 途径和原纤维蛋白-1 的表达,与随后的自身抗体的产生相关联^[81]。因此,AECA 似乎在 SSc 相关血管损伤的致病过程中起重要作用。

4 小 结

SSc 的临床特征和预后极其不同,根据自身抗体谱对患者进行分组可以成为临床医生的有用工具。抗 Scl-70 抗体与 dcSSc、ILD、不良预后和死亡率升高有关;ACA 与 lcSSc 及 PAH 相关;抗 RNAP III 抗体与弥散性皮肤、肾脏受累和肿瘤相关;抗 Th/To 抗体与 lcSSc 相关,而抗 U3RNP 抗体与 dcSSc 相关;抗 eIF2B 抗体与弥散型皮肤增厚及 ILD 相关。抗 Th/To 抗体和抗 U3RNP 抗体是不太有利的预后的预测因子,其中包含肺纤维化,肺动脉高压和肾危象的器官累及频率较高。抗 Ku 抗体和抗 PM-Scl 抗体不是 SSc 特异性的,在 PM/SSc 重叠综合征中经常出现。抗 PDGFR 抗体、AFA 和 AECA 可能与 SSc 致病过程相关。SSc 中自身抗体谱的鉴定有助于评估疾病的临床表现和预后以及监测 SSc 患者。

参考文献

- [1] LEROY E C, BLACK C, FLEISCHMAIER R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis[J]. J Rheumatol, 1988, 15(2): 202-205.
- [2] VAN DEN HOOGEN F, KHANNA D, FRANSEN J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(11): 2737-2747.
- [3] WOLLHEIM F A. Classification of systemic sclerosis[J]. Visions and reality. Rheumatology (Oxford), 2005, 44(10): 1212-1216.
- [4] TAMAKI T M, TAKEHARA K. Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo[J]. Arch Dermatol Res, 1991, 283(6): 366-371.
- [5] KUO C F, SEE L C, YU K H, et al. Epidemiology and mortality of systemic sclerosis: a nationwide population study in Taiwan[J]. Scand J Rheumatol, 2011, 40(5): 373-378.

- [6] WALKER J G, POPE J, BARON M, et al. The development of systemic sclerosis classification criteria[J]. Clin Rheumatol, 2007, 26(9): 1401-1409.
- [7] HUDSON M, FRITZLER M J, BARON M, et al. Systemic sclerosis establishing diagnostic criteria[J]. Medicine (Baltimore), 2010, 89(3): 159-165.
- [8] KUWANA M. Circulating Anti-Nuclear antibodies in systemic sclerosis: utility in diagnosis and disease subsetting[J]. J Nippon Med Sch, 2017, 84(2): 56-63.
- [9] BERTAZZI G R, DETOLED O, DEGOOY M F, et al. Clinical features of systemic sclerosis and association with antitopoisomerase-1 antibody and centromere pattern of antinuclear antibody[J]. Acta Reumatol Port, 2012, 37(1): 9-17.
- [10] SHERO J H, BORDWELL B, ROTHFIELD N F, et al. High titers of autoantibodies to topoisomerase-i (scl-70) in sera from scleroderma patients[J]. Science, 1986, 231(4739): 737-740.
- [11] LOW A H, WONG S, THUMBOO J, et al. Evaluation of a new multi-parallel line immunoassay for systemic sclerosis-associated antibodies in an Asian population[J]. Rheumatology, 2012, 51(8): 1465-1470.
- [12] SUJAU I, NG C T, STHANESHWAR P, et al. Clinical and autoantibody profile in systemic sclerosis: baseline characteristics from a West Malaysian cohort[J]. Int J Rheum Dis, 2015, 18(4): 459-465.
- [13] REVEILLE J, SOLOMON D H. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies[J]. Arthritis Rheum, 2003, 49(3): 399-412.
- [14] WALKER A U, TYNDALL A, CZIRIÁK L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database[J]. Ann Rheum Dis, 2007, 66(6): 754-763.
- [15] GRAF S W, HAKENDOR F P, LESTER S, et al. South Australian scleroderma register: autoantibodies as predictive biomarkers of phenotype and outcome[J]. Int J Rheum Dis, 2012, 15(1): 102-109.
- [16] KOENIG M, DIEUDÉ M, SENECAI J L. Predictive value of antinuclear autoantibodies: the lessons of the systemic sclerosis autoantibodies[J]. Autoimmun Rev, 2008, 7(8): 588-593.
- [17] CASTRO S V, JIMENEZ S A. Biomarkers in systemic sclerosis[J]. Biomark Med, 2010, 4(1): 133-147.
- [18] CRUZ-DOMÍNGUEZ M, GARCÍA-COLLINOT G, SAAVEDRA M A, et al. Clinical, biochemical, and radiological characterization of the calcinosis in a cohort of Mexican patients with systemic sclerosis[J]. Clin Rheumatol, 2017, 36(1): 111-117.
- [19] HU P Q, FERTI N, MEDSGERTA J R, et al. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis[J]. Arthritis Rheum, 2003, 48(5): 1363-1373.

- [20] MAHLER M, YOU D, BARON M, et al. Anti-centromere antibodies in a large cohort of systemic sclerosis patients: Comparison between immunofluorescence, CENP-A and CENP-B ELISA[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2011, 412(21-22):1937-1943.
- [21] HANKE K, BECKER M O, BRUECKNER C S, et al. Anticentromere-A and Anticentromere-B antibodies show high concordance and similar clinical associations in patients with systemic sclerosis[J]. *J Rheumatol*, 2010, 37(12):2548-2552.
- [22] FOOCHAROEN C, WATCHARENWONG P, NETWITITPAN S, et al. Relevance of clinical and autoantibody profiles in systemic sclerosis among Thais [J]. *Int J Rheum Dis*, 2017, 20(10):1572-1581.
- [23] HAMAGUCHI Y, KODERA M, MATSUSHITA T A, et al. Clinical and immunologic predictors of scleroderma renal crisis in Japanese systemic sclerosis patients with Anti-RNA polymerase III autoantibodies [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(4):1045-1052.
- [24] DENTON C P, KRIEG T, GUILLEVIN L, et al. Demographic, clinical and antibody characteristics of patients with digital ulcers in systemic sclerosis: data from the DUO Registry[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(5):718-721.
- [25] ASHMORE P, TIKLY M, WONG M, et al. Interstitial lung disease in south africans with systemic sclerosis[J]. *Rheumatol Int*, 2014, 32(2,81):S81.
- [26] MORRISROE K, HUQ M, STEVENS W, et al. Risk factors for development of pulmonary arterial hypertension in Australian systemic sclerosis patients: results from a large multicenter cohort study[J]. *BMC Pulm Med*, 2016, 16(1):134.
- [27] HACHULLA E, CARPENTIER P, GRESSIN V, et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinAIR-Sclerodermie study[J]. *Rheumatology(oxford)*, 2009, 48(3):304-308.
- [28] TANAKA N, MURO Y, SUZUKI Y, et al. Anticentromere antibody-positive primary Sjogren's syndrome: Epitope analysis of a subset of anticentromere antibody-positive patients[J]. *Modern Rheumatology*, 2017, 27(1):115-121.
- [29] HAMDOUN K, RODRIGUEZ C, PEREZ-VENEGAS J A, et al. Anti-CENPI autoantibodies in scleroderma patients with features of autoimmune liver diseases [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2011, 412(23-24):2267-2271.
- [30] KUWANA M, KABURAKI J, MIMORI T, et al. Autoantibody reactive with three classes of RNA polymerases in sera from patients with systemic sclerosis[J]. *J Clin Invest*, 1993, 91(4):1399-1404.
- [31] SATOH T, ISHIKAWA O, IHN H, et al. Clinical usefulness of anti-RNA polymerase III antibody measurement by enzyme-linked immunosorbent assay[J]. *Rheumatology*, 2009, 48(12):1570-1574.
- [32] HESSELSTRAND R, SCHEIA A, WUTTGE D M. Scleroderma renal crisis in a Swedish systemic sclerosis cohort: survival, renal outcome, and RNA polymerase III antibodies as a risk factor[J]. *Scand J Rheumatol*, 2012, 41(1):39-43.
- [33] SHAH A A, HUMMERS L K, CASCIOLA-ROSEN L A, et al. Examination of autoantibody status and clinical features associated with cancer risk and Cancer-Associated scleroderma [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(4):1053-1061.
- [34] LAZZARONI M G, CAVAZZANA I, COLOMBO E, et al. Malignancies in patients with Anti-RNA polymerase III antibodies and systemic sclerosis: analysis of the EULAR scleroderma trials and research cohort and possible recommendations for screening[J]. *J Rheumatol*, 2017, 44(5):639-647.
- [35] MAHLER M, FRITZLER M J, SATOH M. Autoantibodies to the mitochondrial RNA processing(MRP) complex also known as Th/To autoantigen[J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(3):254-257.
- [36] MAHLER M, SATOH M, HUDSON M, et al. Autoantibodies to the Rpp25 component of the Th/to complex are the most common antibodies in patients with systemic sclerosis without antibodies detectable by widely available commercial tests [J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(7):1334-1343.
- [37] VILLALTA D, IMBASTARO T, DI GIOVANNI S A, et al. Diagnostic accuracy and predictive value of extended autoantibody profile in systemic sclerosis[J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 12(2):114-120.
- [38] NANDIWADA S L, PETERSON L K, MAYES M D, et al. Ethnic differences in autoantibody diversity and hierarchy: more clues from a US cohort of patients with systemic sclerosis [J]. *J Rheumatol*, 2016, 43(10):1816-1824.
- [39] CERIBELLI A, CAVAZZANA I, FRANCESCHINI F, et al. Anti-Th/to are common antinucleolar autoantibodies in Italian patients with scleroderma[J]. *J Rheumatol*, 2010, 37(10):2071-2075.
- [40] HAMAGUCHI Y, HASEGAWA M, FUJIMOTO M, et al. The clinical relevance of serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis[J]. *Br J Dermatol*, 2008, 158(3):487-495.
- [41] SMITH C M, STEITZ J A. Sno storm in the nucleolus: new roles for myriad small RNPs[J]. *Cell*, 1997, 89(5):669-672.
- [42] HÉNAULT J, ROBITAILLE G, SÉNÉCAL J L. DNA topoisomerase I binding to fibroblasts induces monocyte adhesion and activation in the presence of anti-topoisomerase I autoantibodies from systemic sclerosis patients[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 33(2):382.
- [43] SHARIF R, FRITZLER M J, MAYES M D, et al. Anti-fibrillarin antibody in African American patients with systemic sclerosis: immunogenetics, clinical features, and survival analysis [J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(8):1622-

- 1630.
- [44] AGGARWAL R, LUCAS M, FERTIQ N, et al. Anti-U3 RNP autoantibodies in systemic sclerosis [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(4): 1112-1118.
- [45] WASSARMAN K M, STEITZ J A. The low-abundance u11 and u12 small nuclear ribonucleoproteins (snrnps) interact to form a 2-snrnp complex [J]. *Mol Cell Biol*, 1992, 12(3): 1276-1285.
- [46] FERTIG N, DOMSIC R T, RODRIGUEZ-REYNA T A, et al. Anti-U11/U12 RNP antibodies in systemic sclerosis: a new serologic marker associated with pulmonary fibrosis [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 61(7): 958-965.
- [47] SHAH A A, XU G, ROSEN A, et al. Anti-RNPC-3 antibodies as a marker of Cancer-Associated scleroderma [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(6): 1306-1312.
- [48] KAJI K, FERTIG N, MEDSGER T A JR, et al. Autoantibodies to RuvBL1 and RuvBL2: A novel systemic Sclerosis-Related antibody associated with diffuse cutaneous and skeletal muscle involvement [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014, 66(4): 575-584.
- [49] LIASKOS C, MAROU E, SIMOPOULOU T, et al. Disease-related autoantibody profile in patients with systemic sclerosis [J]. *Autoimmunity*, 2017, 50(7): 414-421.
- [50] HERVIER B, RIMBERT M, COLONNA F, et al. Clinical significance of anti-Ro/SSA-52 kDa antibodies-a retrospective monocentric study [J]. *Rheumatology*, 2009, 48(8): 964-967.
- [51] DEFENDENTI C, ATZENI F, SPINAM F, et al. Clinical and laboratory aspects of Ro/SSA-52 autoantibodies [J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 10(3): 150-154.
- [52] RICKEN D. *Verh dtsch Ges inn Med* [Z], 1977: 751-756.
- [53] BROUWER R, VREEQBERTSW T, HENGSTMAN G J, et al. Autoantibodies directed to novel components of the PM/Scl complex, the human exosome [J]. *Arthritis Res*, 2002, 4(2): 134-138.
- [54] HANKE K, BRUECKNER C S, DAEHNRIK C A, et al. Antibodies against PM/Scl-75 and PM/Scl-100 are Independent markers for different subsets of systemic sclerosis patients [J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(1): R22.
- [55] MAHLER M, RAIJMAKERS R. Novel aspects of autoantibodies to the PM/Scl complex: Clinical, genetic and diagnostic insights [J]. *Autoimmun Rev*, 2007, 6(7): 432-437.
- [56] BERNAL-BELLO D, DETENA J G, GUILLÉN-DEL C A, et al. Novel risk factors related to cancer in scleroderma [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(5): 461-468.
- [57] BOONSTRA M, HUIZINGA T W J D E VRIES-BOUWSTRA J K. Auto-antibodies and cancer in systemic sclerosis [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(8): 883-884.
- [58] RODRIGUEZ-SANCHEZ J L. Anti-NOR 90. A new autoantibody in scleroderma that recognizes a 90-kDa component of the nucleolus-organizing region of chromatin [J]. *J Immunol*, 1987, 139(8): 2579-2584.
- [59] CHAN E K, TAN E M. Human autoantibody to RNA polymerase I transcription factor hUBF. Molecular identity of nucleolus organizer region autoantigen NOR-90 and ribosomal RNA transcription upstream binding factor [J]. *J Exp Med*, 1991, 174(5): 1239-1244.
- [60] DAGHER J H. Autoantibodies to NOR 90/hUBF: long-term clinical and serological followup in a patient with limited systemic sclerosis suggests an antigen driven immune response [J]. *J Rheumatol*, 2002, 29(7): 1543-1547.
- [61] FUJII T M, MIMORI T, AKIZUKI M. Detection of autoantibodies to nucleolar transcription factor NOR 90/hUBF in sera of patients with rheumatic diseases, by recombinant autoantigen-based assays [J]. *Arthritis Rheum*, 1996, 39(8): 1313-1318.
- [62] MIMORI T, AKIZUKI M, YAMAGATA H, et al. Characterization of a high molecular weight acidic nuclear protein recognized by autoantibodies in sera from patients with polymyositis-scleroderma overlap [J]. *J Clin Invest*, 1981, 68(3): 611-620.
- [63] LIEBER M R. The mechanism of vertebrate nonhomologous DNA end joining and its role in V(D)J recombination [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2004, 3(8/9): 817-826.
- [64] PATTERSON K A, ROBERTS-THOMSON P J, LESTER S, et al. Interpretation of an extended autoantibody profile in a Well-Characterized Australian systemic sclerosis (scleroderma) cohort using principal components analysis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(12): 3234-3244.
- [65] BELIZNA C, HENRION D, BEUCHER A, et al. Anti-Ku antibodies: Clinical, genetic and diagnostic insights [J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(10): 691-694.
- [66] ROZMAN B, CUCNIK S, SODIN-SEMRL S, et al. Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in patients with systemic sclerosis: a European EUSTAR-initiated multi-centre case-control study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(9): 1282-1286.
- [67] TARN W Y, STEITZ J A. Pre-mRNA splicing: the discovery of a new spliceosome doubles the challenge [J]. *Trends Biochem Sci*, 1997, 22(4): 132-137.
- [68] STEEN D V. Autoantibodies in systemic sclerosis [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2005, 35(1): 35-42.
- [69] LI X Z, MCNEILAGE L J, WHITTINGHAM S. Autoantibodies to the major nucleolar phosphoprotein B23 define a novel subset of patients with anticardiolipin antibodies [J]. *Arthritis Rheum*, 1989, 32(9): 1165-1169.
- [70] ULANET D B, WIGLEY F M, GELBER A C, et al. Autoantibodies against B23, a nucleolar phosphoprotein, occur in scleroderma and are associated with pulmonary hypertension [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 49(1): 85-92.
- [71] IMAI H, KIYOSAWA K, CHAN E K, et al. Autoantibodies in viral hepatitis-related hepatocellular carcinoma [J]. *Intervirology*, 1993, 35(1/4): 73-85.
- [72] BETTERIDGE Z E, WOODHEAD F, LU H, et al. Brief report: Anti-Eukaryotic initiation factor 2B autoantibodies are associated with interstitial lung disease in patients

- with systemic sclerosis[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68 (11): 2778-2783.
- [73] BARONI S S, SANTILLO M, BEVILACQUA F, et al. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis[J]. N Engl J Med, 2006, 354 (25): 2667-2676.
- [74] SVEGLIATI S, CANCELLO R, SAMBO P, et al. Platelet-derived growth factor and reactive Oxygen species (ROS) regulate Ras protein levels in primary human fibroblasts via ERK1/2. Amplification of ROS and Ras in systemic sclerosis fibroblasts[J]. J Biol Chem, 2005, 280 (43): 36474-36482.
- [75] LOIZOS N, LARICCIA L, WEINER J, et al. Lack of detection of agonist activity by antibodies to Platelet-Derived growth factor receptor alpha in a subset of normal and systemic sclerosis patient sera[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60 (4): 1145-1151.
- [76] TERRIER B, TAMBY MC, CAMOIN L, et al. Antifibroblast antibodies from systemic sclerosis patients bind to {alpha}. -enolase and are associated with interstitial lung disease[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69 (2): 428-433.
- [77] CHIZZOLINI C, RASCHI E, REZZONIC D, et al. Autoantibodies to fibroblasts induce a proadhesive and proinflammatory fibroblast phenotype in patients with systemic sclerosis [J]. Arthritis Rheum, 2002, 46 (6): 1602-1613.
- [78] RICCIERI V, GERMANO V, ALESSANORI C, et al. More severe nailfold capillaroscopy findings and anti-endothelial cell antibodies. Are they useful tools for prognostic use in systemic sclerosis? [J]. Clin Exp Rheumatol, 2008, 26 (6): 992-997.
- [79] WUSIRKA R, FERRI C, MARIN M, et al. The assessment of anti-endothelial cell antibodies in scleroderma-associated pulmonary fibrosis[J]. A study of indirect immunofluorescent and western blot analysis in 49 patients with scleroderma. Am J Clin Pathol, 2003, 120 (4): 596-606.
- [80] TAMBY MC, CHANSEAUD Y, HUMBERT M, et al. Anti-endothelial cell antibodies in idiopathic and systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension[J]. Thorax, 2005, 60 (9): 765-772.
- [81] AHMED S S, TANFK ARNETT FC, et al. Induction of apoptosis and fibrillin 1 expression in human dermal endothelial cells by scleroderma sera containing anti-endothelial cell antibodies[J]. Arthritis Rheum, 2006, 54 (7): 2250-2262.

(收稿日期: 2018-05-21 修回日期: 2018-08-06)

• 综 述 •

嗜铬粒蛋白 A 及其衍生肽段的临床研究进展*

罗清琼 综述, 陈福祥[△] 审校

(上海交通大学医学院附属第九人民医院检验科, 上海 200011)

摘 要:嗜铬粒蛋白 A (CGA) 是颗粒蛋白家族的一员, 广泛分布于内分泌、神经内分泌、外周和中枢神经等组织中。研究发现, CGA 及其经剪切产生的多种活性肽段在调节心血管功能、代谢、免疫应答、血管生成和组织修复等过程中有着重要作用。因此, CGA (及其衍生肽段) 由最初的神经内分泌肿瘤生物标志物, 逐渐被推广至其他临床相关疾病的诊断。但由于 CGA 及相关肽段在结构和功能上的相似性或异质性, 以及所采用检测方法的差异, 不同研究得出的结论不尽相同。本文将就 CGA 及其衍生肽段在相关疾病中的研究进展作一综述。

关键词:嗜铬粒蛋白 A; 颗粒蛋白; 神经内分泌肿瘤; 生物标志物; 诊断

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2018. 24. 026

中图法分类号:R446. 9

文章编号:1673-4130(2018)24-3098-06

文献标识码:A

嗜铬粒蛋白 A (CGA) 最初发现于肾上腺髓质嗜铬细胞分泌的嗜铬颗粒, 是一种酸性可溶性糖蛋白^[1]。随后研究发现, CGA 属于颗粒蛋白家族, 广泛存在于内分泌、神经内分泌、外周及中枢神经等组织^[2]。CGA 经胞吐作用从细胞内释放到胞外, 继而进入血液循环。在嗜铬颗粒内或胞外环境中, CGA 可被蛋白酶剪切产生多种活性肽段, 参与调节心血管功能、代谢、免疫应答、血管生成和组织修复等^[3]。自

1984 年 O'CONNOR 等^[4]首次发现循环 CGA 可作为多种神经内分泌肿瘤 (NET) 的标志物, CGA 及其活性片段在生理和病理状态下的作用不断受到人们的关注。本文将就 CGA 及其衍生肽段在相关疾病中的研究进展作一综述。

1 CGA 及其衍生肽段的生物学功能

人 CGA 的编码基因位于染色体 14q32. 12, 总长

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81472514)。

[△] 通信作者, E-mail: fuxiang_chen@hotmail. com。

本文引用格式: 罗清琼, 陈福祥. 嗜铬粒蛋白 A 及其衍生肽段的临床研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(24): 3098-3103.