

- [9] ZHANG Z, WEI C, ZHOU Y, et al. Homocysteine Induces Apoptosis of Human Umbilical Vein Endothelial Cells via Mitochondrial Dysfunction and Endoplasmic Reticulum Stress[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017(1):5736506.
- [10] YANG F, QI X, GAO Z, et al. Homocysteine injures vascular endothelial cells by inhibiting mitochondrial activity. [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(4):2247-2252.
- [11] LI F, CHEN Q, SONG X, et al. MiR-30b Is Involved in the Homocysteine-Induced Apoptosis in Human Coronary Artery Endothelial Cells by Regulating the Expression of Caspase 3. [J]. *Inter J Mol Sci*, 2015, 16(8):17682.
- [12] MA Y, PENG D, LIU C, et al. Serum high concentrations of homocysteine and low levels of folic acid and vitamin B12, are significantly correlated with the categories of coronary artery diseases[J]. *Bmc Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1):37.
- [13] 李萱, 羊梅, 刘敦芳, 等. 血清尿酸和同型半胱氨酸与冠心病严重程度的相关性分析[J]. *临床合理用药杂志*, 2017, 10(36):13-14.
- [14] DAVÍ G, DI M G, COPPOLA A, et al. Oxidative stress and platelet activation in homozygous homocystinuria. [J]. *Circulation*, 2001, 104(10):1124.
- [15] HAN X B, ZHANG H P, CAO C J, et al. Aberrant DNA methylation of the PDGF gene in homocysteine mediated VSMC proliferation and its underlying mechanism [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(2):947.
- [16] 杨晓玲, 郭凤英, 马胜超, 等. miRNA-143 在同型半胱氨酸致血管平滑肌细胞增殖中作用的研究[J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(8):1097-1101.
- [17] MA S C, CAO J C, ZHANG H P, et al. Aberrant promoter methylation of multiple genes in VSMC proliferation induced by Hcy[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5):7775-7783.
- [18] CHERNYAVSKIY I, VEERANKI S, SEN U, et al. Atherogenesis: hyperhomocysteinemia interactions with LDL, macrophage function, paraoxonase 1, and exercise [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2016, 1363(1):138-154.
- [19] MOMIN M, JIA J, FAN F, et al. Relationship between plasma homocysteine level and lipid profiles in a community-based Chinese population [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1):54.
- [20] 郭伟, 马胜超, 张辉, 等. 脂肪酸结合蛋白 4 在 Hcy 致泡沫细胞胆固醇聚积中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(8):757-762.
- [21] SCHAFFER A, VERDOIA M, CASSETTI E, et al. Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study[J]. *Thromb res*, 2014, 134(2):288-293.
- [22] 张秦凤, 秦卫伟, 李虹, 等. 冠心病患者中 HCY 与 HDL 对氧磷酶抗氧化功能的相关性研究[J/CD]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2018, 6(2):98-100.
- [23] 李莉, 高胜利, 翟晓娟, 等. 冠心病患者 Hcy 和 SAH 与外周血淋巴细胞基因组甲基化相关性研究[J]. *临床医药实践*, 2017, 26(12):899-903.
- [24] 张辉, 郭伟, 高婷婷, 等. 血清 SAM/SAH 在 Hcy 引起动脉粥样硬化基因组 DNA 甲基化中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(2):129-133.
- [25] ZHOU S, ZHANG Z, XU G. Notable epigenetic role of hyperhomocysteinemia in atherogenesis[J]. *Lipids Health Dis*, 2014, 13(1):1-8.
- [26] YANG X L, TIAN J, LIANG Y, et al. Homocysteine induces blood vessel global hypomethylation mediated by LOX-1[J]. *Gen Mol Res Gmr*, 2014, 13(2):3787.
- [27] WEI G, LIU H, JIE Y, et al. Exosomes derived from mature dendritic cells increase endothelial inflammation and atherosclerosis via membrane TNF- α mediated NF- κ B pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(12):2318-2327.
- [28] 代佩, 高奋, 高宏伟, 等. 同型半胱氨酸通过诱导 miR-33 激活 NF- κ B 途径上调 RAW264.7 源性泡沫细胞 TNF- α 、IL-6 的表达[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 25(12):1239-1244.
- [29] WANG R, WANG Y, MU N, et al. Activation of NLRP3 inflammasomes contributes to hyperhomocysteinemia-aggravated inflammation and atherosclerosis in apoE-deficient mice[J]. *Lab Inv*, 2017, 97(8):922-934.

(收稿日期:2018-11-26 修回日期:2019-03-12)

• 综 述 •

自身抗体检测现状及展望*

武永康¹, 张乃丹²综述, 翟建昭¹审校

(1. 四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041; 2. 德阳市人民医院检验科, 四川德阳 618000)

摘 要:自身抗体对于自身免疫性疾病的诊断、鉴别诊断、疗效观察及预后判断具有重要意义。近年来, 随着抗体筛选新技术的应用, 更多种类的自身抗体被发现, 其应用范围除自身免疫性疾病外, 已扩展至神经系统疾病、肿瘤、消化、生殖及移植等领域。目前, 自身抗体检测仍存在试剂参比溯源、检测过程一致性、结果同质互

* 基金项目: 四川省应用基础研究计划项目(2016JY0035); 四川省卫生和计划生育委员会科研课题(16PJ326)。

本文引用格式: 武永康, 张乃丹, 翟建昭. 自身抗体检测现状及展望[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(11):1368-1373.

认等问题。制订试剂溯源及标准化操作规范将会引导自身抗体检测向自动化、微量化、智能化、高敏感、高通量的方向发展,以便更好地为临床服务。

关键词:自身抗体; 标准化操作; 筛选技术; 展望

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.11.021

中图法分类号:R-1;R446.6

文章编号:1673-4130(2019)11-1368-06

文献标识码:A

The status and prospects of autoantibodies detection*

WU Yongkang¹, ZHANG Naidan², ZHAI Jianzhao¹

(1. Department of Laboratory Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Deyang People's Hospital, Deyang, Sichuan 618000, China)

Abstract: Autoantibodies are very important for autoimmune disease to diagnosis, differential diagnosis, curative effect and prognosis. Recent years, with the application of the new antibody screening technology, a growing many kinds of autoantibodies were discovered, and the scope of its application has been expanded to nervous system disease, tumor, digestive and reproductive and other fields besides autoimmune disease. At present, there are many problems in autoantibody detection, such as the reagent cannot be compared with the source, the detection process is inconsistent, and the results cannot be homogenized. The development of guidelines for the traceability and standardization of reagents will guide to the direction of automation, micromation, intelligence, high sensitivity and high throughput, in order to serve for clinic better.

Key words: autoantibody; standardized operations; screening technology; prospects

自身抗体是指针对自身组织、器官、细胞、细胞亚结构、体内蛋白分子、体内核酸等所有自身抗原的抗体总称,其本质为机体 B 细胞分泌的免疫球蛋白^[1]。自身抗体分为生理性自身抗体(或称天然自身抗体)(NABs)和病理性自身抗体(PABs)。有研究显示,生理性自身抗体是维持机体处于健康状态的重要物质,多为 IgM 型,参与机体正常新陈代谢,减少体内细胞凋亡物质的堆积^[2]。当机体免疫调节功能受损时,体内自身抗体大量产生,多为 IgG 型,与自身抗原亲和力高,形成的免疫复合物通过 FcγR 激活炎性介质(细胞因子)或补体系统,导致自身免疫性疾病的发生,这种具有致病损伤作用的自身抗体即为病理性自身抗体,即通常所称的自身抗体^[3]。

1 自身抗体的种类

自身抗体种类很多,通常采用两种分类方法,一种为以疾病为中心,即相关自身抗体与该疾病有关,该分类法对于临床医生自身抗体项目申请具有重要意义,同时也有助于对该疾病与自身抗体的全面认识;另一种为以靶抗原为中心,即其命名为抗靶抗原抗体,这有助于对自身抗体性质的认识,也有助于对自身抗体对靶向组织攻击造成机体损伤的理解。从理论上讲,机体内存在多少种抗原,就能产生多少种自身抗体,因此,自身抗体错综复杂,种类可达成千上万种,自身抗体的命名应尽量根据抗体所针对的抗原进行,便于名称的统一。以靶抗原为中心的自身抗体分类见图 1。

1.1 常规自身抗体 随着自身免疫学科的发展及检测技术的逐渐普及,自身抗体已成为大多数医疗机构

的常规检测项目,包括抗核抗体(ANA),抗核抗体谱[包括抗 DNA、抗组蛋白及抗可提取性核抗原(ENA)抗体谱等],抗中性粒细胞胞浆抗体[包括抗蛋白酶 3 抗体(抗 PR3)、抗髓过氧化物酶抗体(抗 MPO)等],抗磷脂抗体(包括抗心磷脂抗体、抗 β₂ 糖蛋白 I 抗体、抗磷脂酰丝氨酸抗体等),类风湿关节炎抗体(包括抗 CCP 抗体、类风湿因子、抗角蛋白抗体等),自身免疫肝病抗体(包括抗平滑肌抗体、抗线粒体抗体、抗肝肾微粒体-1 抗体等),肌炎相关抗体(包括抗 Mi-2、抗信号识别颗粒抗体、抗 PM-Scl100 等),糖尿病抗体(包括谷氨酸脱羧酶抗体、胰岛素抗体和胰岛细胞抗体等)。其中 ANA 与抗核抗体谱是临床开展最为普遍的两类项目。ANA 泛指抗各种核及胞浆抗原成分的一大类抗体,推荐采用以 HEP-2 细胞为底物的间接免疫荧光法进行检测。而抗核抗体谱是指针对明确纯化抗原抗体的集合,其与传统的 ENA 抗体谱有所不同,传统 ENA 抗体谱检测通常采用磷酸盐缓冲液提取动物胸腺细胞核蛋白作为抗原底物^[4]。但由于核成分中的 DNA 和组蛋白等碱性成分无法被磷酸盐缓冲液(pH=7.2)提取,因此,传统 ENA 抗体谱并未包括抗 DNA 抗体和组蛋白抗体等碱性靶抗原的抗体。

随着蛋白重组技术的进步,几乎所有蛋白分子均可重组合成,目前临床上很少采用传统 Western-blot 法进行 ENA 抗体谱的检测,从理论上讲,合成纯化抗原检测结果准确可信,且抗核抗体谱的检测范围远大于 ENA 抗体谱的范围。ENA 抗体谱概念不再被使用,因此,采用大量重组蛋白的抗核抗体谱检测试剂盒在临床上已趋普及,并被广大学者所接受。ANA

荧光图型与抗核抗体谱靶抗原对应关系见图 2。

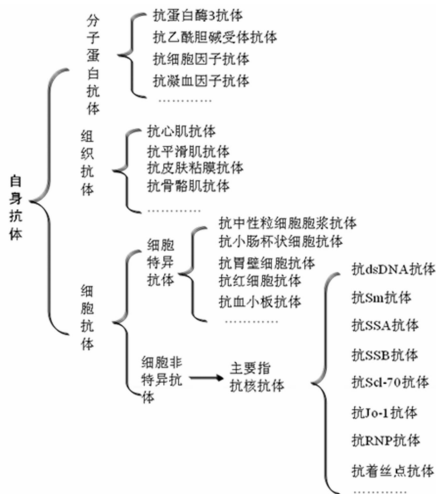


图 1 以靶抗原为中心的自身抗体命名分类图

1.2 新型自身抗体 随着蛋白重组及自身抗体筛选技术的发展,大量新型自身抗体集中涌现,其中主要包括传统自身免疫疾病发现的一些自身抗体,另外在其他领域如神经系统疾病、肿瘤、生殖、消化系统疾病

等也出现了一些新型自身抗体,为其应用拓展了范围。肿瘤患者自身抗体反应通常与肿瘤组织或血清中的肿瘤相关抗原(TAA)的异常或过度表达相关,大部分的肿瘤自身抗体都是由 TAA 诱导产生的,为肿瘤的诊断和鉴别诊断提供了新的实验依据。近年来出现的新型自身抗体见表 1。

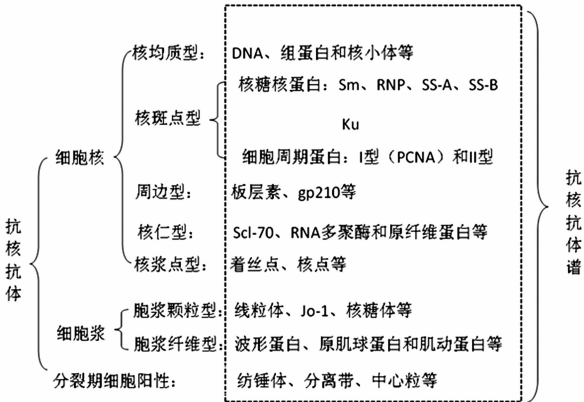


图 2 ANA 荧光图型与抗核抗体谱靶抗原对应关系

表 1 近年来出现的新型自身抗体

自身抗体	靶抗原	针对的疾病
抗细胞膜 DNA 抗体	细胞膜线性双链 DNA(cmDNA)	系统性红斑狼疮(SLE) ^[5]
抗氨基酰化蛋白抗体	氨基酰化蛋白(CarP)	类风湿关节炎(RA) ^[6]
抗唾液腺蛋白 1 抗体	唾液腺蛋白 1(SP1)	干燥综合征(SS) ^[7]
抗磷脂酶 A2 受体抗体	磷脂酶 A2 受体(PLA2R)	原发性膜性肾病 ^[8]
抗转录中介因子 1- γ 抗体	转录中介因子 1- γ (Tif1- γ)	肌炎合并恶性肿瘤 ^[9-10]
抗黑色素瘤分化相关基因 5	黑色素瘤分化相关基因 5(MDA5)	皮炎炎急进型间质性肺病 ^[11]
抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体抗体	N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA)	神经精神狼疮 ^[12]
抗 γ -氨基丁酸 B 受体抗体	γ -氨基丁酸(GABA)	脑炎 ^[13]
抗水通道蛋白 4 抗体	水通道蛋白 4 (AQP4)	视神经脊髓炎 ^[14]
抗 p53 抗体	p53 分子	肿瘤 ^[15]
抗神经元细胞核 1 型(抗-Hu)抗体	神经元细胞核 1(ANNA-1)	小细胞肺癌(SCLC) ^[16]
抗锌指蛋白 4 抗体	锌指蛋白 4(Zic-4)	SCLC 有关 ^[17]
抗-Yo 抗体	小脑浦肯野细胞	胃肠道腺癌 ^[18]
抗-PCA2 抗体	小脑浦肯野细胞 2	副肿瘤综合征 ^[19]
抗-Tr 抗体	脑表皮生长因子受体	霍奇金淋巴瘤有关的亚急性小脑变性 ^[20]

2 自身抗体筛选和发现

新型自身抗体的发现对于疾病诊断和认识具有重要意义。目前以 HEp-2 细胞为基质的 ANA 检测及以肝、肾组织为基质的 ANCA 和 GBM 检测已经在临床广泛开展^[21-22],而临床实践过程中,相当数量的医师和技师只关注熟悉已知的荧光抗体模型,对于特殊少见荧光模型很多情况下都主观认为是非特异性染色或杂质而忽略。实际上,临床工作中遇到未知荧光抗体模型时应做详细记录,并结合患者疾病或临床

症状进行分析,从而可能发现新的荧光模型与疾病之间的关系,有利于新型自身抗体发现。

此外,传统的 Western-blot 法也是发现新型自身抗体的检测方法。由于 ENA 抗原蛋白分离带非常多,临床上会发现一些所谓的“杂带”,这些杂带可能就是与疾病相关的新型自身抗体,但临床实践中也常被忽略。目前,由于该法检测 ENA 抗体谱的局限性,以及检测结果的不确定性,Western-blot 法检测 ENA 抗体谱已很少使用,取而代之采用纯化抗原的线性免

疫印迹法、化学发光法或液相芯片技术进行检测。

虽说上述两种方法具有发现新型自身抗体的可能性,但荧光抗体检测基质及 ENA 提取物抗原种类有限,基质并未包括人体所有的抗原物质,这是发现新型自身抗体的内在缺陷。目前已发展出一些高效筛选自身抗体的方法。

2.1 重组 cDNA 表达文库的血清学分析(SEREX)

SEREX 技术是自身抗体筛选的重要手段,通过提取患者组织 mRNA 反转录成 cDNA 后导入噬菌体,并溶原性感染大肠杆菌构建 cDNA 表达文库,将表达产物转印在硝酸纤维膜上,之后与患者血清反应,然后对阳性克隆进行 PCR 测序鉴定即可得知抗原种类,同时也选出相应的自身抗体。

2.2 噬菌体展示技术

噬菌体展示技术是将外源基因插入噬菌体衣壳蛋白基因,使外源蛋白表达在噬菌体表面,大量表达外源蛋白的单个噬菌体构成噬菌体文库,展示的蛋白和血清中 IgG 自身抗体反应后,筛选阳性噬菌体并扩增鉴定,并采用测序方式确定自身抗原。

2.3 蛋白芯片技术

首先,纳入一定数量的研究患者及匹配的对照,从而寻找患者与对照最为显著差异表达的信号,之后将选定的差异自身抗体在大范围患者确认,以确定选定自身抗体诊断疾病的有效性。目前,众多学者已尝试采用约 20 000 个重组人蛋白的芯片,系统性地发现免疫相关疾病及肿瘤的自身抗体^[23]。

3 自身抗体检测新技术

二十世纪 50 年代中期至 80 年代后期的 30 余年间,自身抗体的检测方法主要有间接免疫荧光法、放射免疫法、被动血凝法、颗粒凝集法、对流免疫电泳法、免疫双扩散法、放射免疫沉淀法、免疫印迹法等,主要从细胞及蛋白多肽水平认识自身抗体。对于上述检测方法而言,鉴于间接免疫荧光法检测结果的直观性、自身抗体检测的广泛性,在今后一段时间内,该方法仍将是不可替代的筛选检测方法。

上述自身抗体检测方法多为半定量的方法,难以标准化,使疾病诊断的特异度、灵敏度受到限制。上世纪 90 年代后,随着纯化靶抗原技术的进步,试剂厂商采用纯化抗原制作试剂,提高了自身抗体的检测速度和准确性。自身抗体的检测主要朝 2 个方向发展,即多个自身抗体同时检测的高精度、高通量检测方法的液相芯片技术(又称多元流式点阵仪)和单项自身抗体精确检测的化学发光法。两种检测方法均为高精度、全自动化大型检测仪器,但其各有特点,前者一次检测项目最可达 100 多项,但其必须组合项目同时检测,对于初诊患者而言,确实可以通过多个疾病的自身抗体组合,很快检测出相关疾病的自身抗体,但

其医疗成本较高,对于确诊患者,只需要检测单个或数个曾检测出的阳性自身抗体即可,这对于液相芯片而言,多项检测将造成资源浪费。随着医疗改革的推进,居民医疗将按疾病种类进行保险支付,可促使医院及医生进行精确检测节约医疗成本。若液相芯片单个检测无法降低成本的情况下,化学发光法将显示出其独特优势,可单个项目检测,且成本可控,因此,试剂仪器生产商将会对检测技术及检测成本进行竞争,让临床能够得到更多、更好的选择。

4 自身抗体检测标准及共识

标准或共识是专家对现状讨论分析后的操作建议。自身抗体检测共识的建立恰恰是因为自身抗体检测不规范、不统一、结果可比性差的现实背景下达成的一致意见。行业协会为提高检测质量及结果可比性做出了不懈努力。到目前为止,主要有两类常规自身抗体(ANA 及 ANCA)制定了部分规范。

4.1 ANA 检测规范

2014 年欧洲自身免疫标准化促进会和自身抗体标准化委员会共同发表了《抗核抗体检测的国际建议》。2014 年 8 月在第 12 届自身抗体和自身免疫国际研讨会议上,形成 ANA 荧光模型国际共识,提出关于 ANA 荧光模型标准化分类命名的国际共识。中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会于 2018 年在中华检验医学杂志上发表了中国 ANA 检测共识^[24],主要建议包括:(1)推荐以 HEp-2 细胞为实验基质的 IIF 法是进行 ANA 检测的参考方法和首选方法;(2)建议 ANA 检测时,HEp-2 细胞在实验基质中每显微镜视野(放大倍数为 200 倍)应可见 3~5 个有丝分裂细胞;(3)二抗应使用荧光素标记的抗人 IgG 抗体;(4)IIF 法检测 ANA 的稀释方法可根据不同的检测试剂而采用倍比稀释系统或根号 10 稀释系统;(5)当临床高度疑诊时,不论 ANA 总抗体的检测结果如何,都需要对针对靶抗原的特异性自身抗体进行检测;(6)对 ANA 荧光模型做了相应要求,必报荧光模型包括:均质型、斑点型,细胞核致密斑点型、着丝点型、核点型、核仁型、胞浆颗粒型、线粒体型、高尔基体型、棒环状型、核膜型,肌动蛋白型。

4.2 ANCA 检测规范

近年来发表了 ANCA 检测共识^[25-26],其主要意见如下:(1)当患者表现为肾小球肾炎(特别是快速进展的肾小球肾炎)、有系统特征的皮肤型血管炎,多个肺结节、上呼吸道慢性破坏性疾病、长期鼻窦炎或耳炎、声门下气管狭窄、多发性单神经炎或其他周围神经病变、眶后肿块、巩膜炎等需检测 ANCA;(2)检测抗 MPO 抗体、抗 PR3 抗体的高质量方法应作为 ANCA 的筛查实验;(3)若抗 MPO 抗体、抗 PR3 抗体阴性,但临床高度怀疑小血管炎时,应推荐到有经验的实验室进行检测;(4)抗 MPO 抗体、

抗 PR3 抗体阴性时,不能排除腺相关病毒(AAV);(5)抗 MPO 抗体、抗 PR3 抗体阳性有助于诊断 AAV,但不能仅凭此诊断。

5 自身抗体检测的问题及发展方向

自身抗体检测结果在同质化和结果互认方面存在很大障碍,原因主要有以下两个方面,第一为试剂溯源问题,目前关于抗原试剂性能评价并无可以溯源参比的国际组织,因此,检测结果通常会出现抗体滴度强弱不等。当厂商试剂对比检测结果出现差异时,无法确定哪家试剂检测准确度较高,临床通常采用检测结果与临床疾病诊断符合率进行分析,这虽说是一种比较好的评价方法,但大多数自身免疫病的诊断标准多为多项指标综合判断,患者疾病异质性大,特别是要评价的自身抗体检测指标往往是辅助指标,自身抗体在疾病预示价值方面存在缺陷,该指标在增加灵敏度的同时必然会损失特异度,因此给临床和实验室造成巨大困难,这将是今后自身抗体检测面临的最大问题。第二为实验操作问题,目前多数自身抗体检测仍以手工操作或半自动仪器检测为主,检测结果仍受检测方法、检验试剂、检验仪器及实验人员的经验性等诸多因素影响,特别是荧光抗体检测受人为因素影响更大,包括荧光显微镜的质量、技术人员对图像的认识、荧光强度的感知、视力的好坏等。目前已有医院开始采用电脑图像采集,然后通过观察显示器上图像进行结果判读,这也带来新的问题,如各公司图像采集卡的质量和参数不同,显示器分辨率及显卡质量等存在很大差异,同一图像在不同条件下可以得出完全不同的结果,这一点值得实验室工作人员注意。

不久的将来,自身抗体检测将迎来短期粗犷的发展和长期规范的调整。随着自身抗体筛选新技术的广泛应用,将筛选出与各系统疾病有关的新自身抗体,对于疾病诊断、鉴别诊断及发病机制的研究将提供重要的实验依据。此外,为了更好地将自身抗体检测结果应用于临床,并达到结果互认,建议国际国内行业协会等部门牵头制订试剂溯源及标准化操作规范,从顶层设计或行业强制标准的高度规范自身抗体检验的试剂生产商、检测实验室及临床医生应用行为。从发展的角度而言,自身抗体检测最终将实现全自动化、高通量、标准化和人工智能,从而显著提高自身抗体检测质量,实现不同实验室结果互认,提高实验室临床服务能力。

参考文献

[1] RIGON A, INFANTINO M, MERONE M, et al. The inter-observer reading variability in anti-nuclear antibodies indirect (ANA) immunofluorescence test: A multicenter evaluation and a review of the literature[J]. *Autoimmun*

Rev, 2017, 16(12): 1224-1229.

[2] BURCH P R, ROWELL N R. Do natural autoantibodies prevent autoimmune disease? [J]. *Immunol Today*, 1987, 8(3): 73-74.

[3] BAUM S, SAKKA N, ARTSI O, et al. Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(4/5): 482-489.

[4] SELMI C, CERIBELLI A, GENERALI E, et al. Serum antinuclear and extractable nuclear antigen antibody prevalence and associated morbidity and mortality in the general population over 15 years[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(2): 162-166.

[5] RU J L, ZHAO Y, XIE X X, et al. Clinical applications of the indirect immunofluorescence assay for detection of anticell membrane-associated DNA antibodies in juvenile systemic lupus erythematosus[J]. *Pediatr Res*, 2015, 77(2): 376-380.

[6] YEE A, WEBB T, SEAMAN A, et al. Anti-CarP antibodies as promising marker to measure joint damage and disease activity in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Immunol Res*, 2015, 61(1/2): 24-30.

[7] VISHWANATH S, EVERETT S, SHEN L, et al. Xerophthalmia of sjogren' syndrome diagnosed with Anti-Salivary gland protein 1 antibodies[J]. *Case Rep Ophthalmol*, 2014, 5(2): 186-189.

[8] RUGGENENTI P, DEBIEC HANNA, RUGGIERO B, et al. Anti-Phospholipase A2 receptor antibody titer predicts Post-Rituximab outcome of membranous nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(10): 2545-2558.

[9] HOSHINO K, MURO Y, SUGIURA K, et al. Anti-MDA5 and anti-TIF1-gamma antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis[J]. *Rheumatology*, 2010, 49(9): 1726-1733.

[10] YANG H, PENG Q, YIN L. Identification of multiple cancer-associated myositis-specific autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: a large longitudinal cohort study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 259.

[11] KOICHI Y, AYA Y, MEGUMI U, et al. A case of anti-MDA5-positive rapidly progressive interstitial lung disease in a patient with clinically amyopathic dermatomyositis ameliorated by rituximab, in addition to standard immunosuppressive treatment [J]. *Mod Rheumatol*, 2017, 27(3): 536-540.

[12] YANG Y, YUAN C, SHEN S Q, et al. Autoantibodies to NR2A peptide of the glutamate/NMDA receptor in patients with seizure disorders in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 74(5): 5047898.

[13] HUI A T, LAM Y O, CHAN C K, et al. A case of refractory seizure with cognitive impairment due to anti-GABA encephalitis[J]. *Hong Kong Med J*, 2016, 22(5): 509-511.

[14] VERKMAN A S, PHUAN P W, ASAVAPANUMAS N, et al. Biology of AQP4 and anti-AQP4 antibody: therapeutic implications for NMO[J]. Brain Pathol, 2013, 23 (6): 684-695.

[15] NOZOE T, NOZOE E, KONO M, et al. Further evidence to demonstrate the significance of serum appearance of anti-p53 antibody as a marker for progressive potential in invasive ductal carcinoma of the breast[J]. J Med Invest, 2017, 64(3, 4): 241-244.

[16] LIST M, JAMOUS F, GUPTA A, et al. Anti-Hu positive antibodies and small cell carcinoma: a single center review[J]. S D Med, 2015, 68(6): 251, 253-5.

[17] KAY L, BAUER S, KOCZULLA A R, et al. Ondine' curse and temporal lobe seizures: anti-Hu- and Zic4-associated paraneoplastic brainstem and limbic encephalitis [J]. Eur J Neurol, 2018, 25(5): e59-e60.

[18] LINNOILA J, GUO Y, GADOTH A, et al. Purkinje cell cytoplasmic antibody type I (anti-Yo): predictive of gastrointestinal adenocarcinomas in men[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018, 89(10): 1116-1117.

[19] KUNSTREICH M, KRETH J H, OOMMEN P T, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis with SOX1 and PCA2 antibodies and relapsing neurological symptoms in an adolescent with Hodgkin lymphoma[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2017, 21(4): 661-665.

[20] GREENE M, LAI Y, BAELLA N, et al. Antibodies to delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor in patients with anti-Tr, paraneoplastic cerebellar degeneration, and hodgkin lymphoma[J]. JAMA Neurol, 2014, 71(8): 1003-1008.

[21] XU P C, CHEN T, GAO S. Clinical and pathologic characteristics of pauci-immune anti-myeloperoxidase antibody associated glomerulonephritis with nephrotic range proteinuria[J]. Ren Fail, 2018, 40(1): 554-560.

[22] TAMAMOTO T, NAGAO A, SUGANO M. Detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in dogs with immune-mediated inflammatory diseases [J]. Vet Immunol Immunopathol, 2018, 203(5): 47-51.

[23] HU C J, PAN J B, SONG G, et al. Identification of novel biomarkers for behcet disease diagnosis using human proteome microarray approach [J]. Mol Cell Proteomics, 2017, 16(2): 147-156.

[24] 中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会. 抗核抗体检测的临床应用专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(4): 275-280.

[25] BOSSUYT X, COHEN TERVAERT J W, ARIMURA Y, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2017, 13(11): 683-692.

[26] 中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会. 抗中性粒细胞胞浆抗体的临床应用专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 9(41): 644-650.

(收稿日期: 2018-09-30 修回日期: 2019-02-28)

• 综 述 •

淋巴毒素的研究进展及其与肿瘤的关系

王晓琳, 李 蕾, 马 静, 杨 旭 综述, 王培昌[△] 审校
(首都医科大学宣武医院, 北京 100053)

摘 要:随着对 TNFLs 和 TNFRs 在免疫系统及非淋巴组织中调节细胞凋亡、坏死作用越来越广泛的研究, LT 及其受体作为肿瘤坏死因子超家族(TNFSF)的一员被越来越多的提及。淋巴毒素 α(LTα)是一种淋巴细胞受丝裂原及特殊抗原刺激后反应性产生的细胞毒性物质, LTα 能与相应受体结合, 从而引起肿瘤细胞凋亡及坏死, 而激动性抗 LTβ 受体抗体和 LTαβ 生理性作用相同, 同样能够产生抑制瘤细胞生长、减少瘤细胞淋巴结转移、增强化疗效果的作用。本文就淋巴毒素及其受体的研究进展进行综述。

关键词:淋巴毒素; 肿瘤坏死因子; 肿瘤

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2019. 11. 022

文章编号:1673-4130(2019)11-1373-05

中图法分类号:R-1; R392

文献标识码:A

Research progress of Lnterleukin and its relationship with tumor

WANG Xiaolin, LI Lei, MA Jing, YANG Xu, WANG Peichang[△]

(Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100053, China)

Abstract: With more and more extensive studies on the role of TNFLs and TNFRs in regulating apopto-

[△] 通信作者, E-mail: pcw1905@126. com。

本文引用格式: 王晓琳, 李蕾, 马静, 等. 淋巴毒素的研究进展及其与肿瘤的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(11): 1373-1377.