

- [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's 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 ANCA 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<sup>△</sup> 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 $\alpha$ (LT $\alpha$ )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, LT $\alpha$ 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 LT $\beta$ 受体抗体和 LT $\alpha\beta$ 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

**中图法分类号:** R-1; R392

**文章编号:** 1673-4130(2019)11-1373-05

**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<sup>△</sup>

(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-

<sup>△</sup> 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.

sis and necrosis in the immune system and non-lymphoid tissues, LT and its receptors have been mentioned more and more as a member of TNFSF. Lnterleukin  $\alpha$  (LT  $\alpha$ ) is a kind of cytotoxic substance produced by lymphocytes stimulated by mitogen and special antigen. LT  $\alpha$  can bind to the corresponding receptor and cause apoptosis and necrosis of tumor cells, and activating anti-LT $\beta$ R antibody has the same physiological function as LT $\alpha\beta$ , which can inhibit the growth of tumor cells, reduce lymph node metastasis and enhance the effect of chemotherapy drugs. In this text, we will review the progress of lymphatic toxins and their receptors.

**Key words:** Interleukin; tumor necrosis factor; tumor

在 20 世纪中期, SHEAR 等<sup>[1]</sup>证明了从 Gram-ve 细菌脂多糖(LPS)提取出的内毒素可以引起实验小鼠移植肉瘤的出血性坏死。ITO<sup>[2]</sup>等发现这种内毒素的混合物能够引起小鼠体内移植瘤的死亡,随后这一因子被命名为肿瘤坏死血清(TNS)。随后发现 TNS 在人体内可产生类似的效果, WILLIAMSON<sup>[3]</sup>将 TNS 正式更名为肿瘤坏死因子(TNF),它是一种可对肿瘤细胞产生毒性作用的细胞因子,即现在所指的 TNF $\alpha$ 。此后,发现了另一个结构和功能与 TNF $\alpha$  相似的细胞因子,其被命名为 TNF $\beta$ ,随后发现它是淋巴细胞受到丝裂原或者特殊抗原刺激从而产生的一种细胞毒性物质, AVERBOOK 等<sup>[4]</sup>将这种细胞毒性物质命名为淋巴毒素(LT)。随后发现 LT 即为现在所说的淋巴毒素  $\alpha$ (LT $\alpha$ )。TNF $\alpha$  与 LT $\alpha$  同为肿瘤坏死因子超家族(TNFSF)的成员,因此它们分子结构具有一定程度的同源性,虽然两者在结构功能及作用上存在一定的差异,但它们均在免疫应答、炎性反应、促进细胞分化和细胞凋亡等领域发挥了重要的作用。

## 1 LT 配体

LT 配体包括 LT $\alpha$ 、LT $\beta$ ,由 LT $\alpha$  和 LT $\beta$  组成的三聚体 LT $\alpha_1\beta_2$  和 LT $\alpha_2\beta_1$ ,以及 LIGHT。

**1.1 LT $\alpha$**  LT $\alpha$  通常是指具有生物活性的三聚体 LT $\alpha_3$ ,但 LT $\alpha$  可以以 3 种形式存在:可溶性同源三聚体 LT $\alpha_3$ ,以及两种跨膜异三聚体复合物 LT $\alpha_1\beta_2$  和 LT $\alpha_2\beta_1$ <sup>[5-6]</sup>。可溶性的 LT $\alpha_3$  与位于细胞膜上的 LT $\beta$  相结合形成跨膜蛋白复合物 LT $\alpha_1\beta_2$  和 LT $\alpha_2\beta_1$ ,由于 LT $\alpha\beta$  和 LT $\beta$ R 均位于细胞膜上,因此信号转导通路激活的前提条件是需要靶细胞相互接触。此外,LT $\alpha_3$  还能与肿瘤坏死因子受体 I(TNFR-I)以及肿瘤坏死因子受体 II(TNFR-II)相结合。LT $\alpha_3$  能够与单纯疱疹病毒攻击介导体(HVEM)相结合,但是相较于 TNFR-I 和 TNFR-II, HVEM 与 LT $\alpha_3$  竞争性结合能力要弱得多<sup>[7]</sup>。LT $\alpha$  可以由髓系细胞、非造血细胞、静息状态下的 B 细胞及激活状态下的 T 淋巴细胞分泌<sup>[8]</sup>。有研究表明,如果 LT $\alpha$  的 D50N 或 Y108F 片段发生基因突变,此时虽然 LT $\alpha$  仍然能够以三聚体 LT $\alpha_3$  的形式存在,但却不能再与 TNFR-I 和 TNFR-II 结合,从而失去了生物学活性(如不能再诱导结肠癌细胞株 HT29 的凋亡)。当 LT $\alpha$  与 LT $\beta$  以稳定的异源三聚体 LT $\alpha\beta$  的形式存在时,能够与 LT $\beta$ R 反应,从而触发腺癌细胞株的凋亡<sup>[9]</sup>。除此之外,WARE

等<sup>[8]</sup>研究发现,即使 LT $\alpha_1\beta_2$  中的 LT $\alpha$  发生突变,仍然能够引起腺癌细胞株 HT29 和 WiDr 的死亡。

**1.2 LT $\beta$  及 LT $\alpha\beta$  复合物** 当膜配体 LT $\beta$  以三聚体的形式与 LT $\beta$ R 结合时,可发挥其生物学效应<sup>[10]</sup>。成熟树突细胞(DC)、CD4+T 细胞和存在于脾脏的原始 B 细胞均可表达 LT $\beta$ 。这些淋巴细胞表达的 LT $\beta$  具有增强免疫反应的作用,与此同时还可以增强抗原呈递细胞(APC)的作用从而提高了非淋巴细胞的免疫抗病毒作用<sup>[11]</sup>。LT $\beta$  的具体作用仍在研究中,但它不能直接杀死肿瘤细胞,而主要是以 LT $\alpha\beta$  三聚体复合物的形式发挥生物学效应的<sup>[8]</sup>。

对 LT $\beta$  而言,虽然 LT $\alpha\beta$  在体内、外均能诱导产生细胞毒性作用,但是 LT $\alpha\beta$  复合物在与 LT $\beta$ R 结合活化后的具体作用机制仍有待进一步的研究<sup>[9]</sup>。此外,LT $\alpha\beta$  可由于分子结构组成的不同而与相应受体表现出不同的亲和力<sup>[12]</sup>。LT $\beta$  和 LT $\alpha$  能够以两种膜结合型复合物的形式存在:一种是 LT $\alpha_1\beta_2$ ,对 LT $\beta$ R 有较高的亲和性;另一种是 LT $\alpha_2\beta_1$ ,相对于 LT $\beta$ R 而言,它则对 TNFR-I 和 TNFR-II 的亲和性更高一些<sup>[13-14]</sup>。此外,白细胞介素-2(IL-2)可调节 LT $\alpha_1\beta_2$  和 LT $\alpha_2\beta_1$  在外周血中的表达<sup>[15]</sup>。在体外动物实验中发现,趋化因子 CCL19、CCL21 和细胞因子 IL-4、IL-7 可诱导脾脏 T 细胞表达 LT $\alpha\beta$ <sup>[16-17]</sup>,但目前还未在人体得到进一步证实。有研究发现 LT $\alpha\beta$  与其受体 LT $\beta$ R 的相互作用对于维持肠道相关淋巴组织(GALT)——包括淋巴结和肠道集合淋巴结(Peyer 结)的生理功能有一定作用<sup>[5,15]</sup>。这表明,该系统对成人正常的免疫调节及免疫增值发挥了重要作用<sup>[5,18-19]</sup>。此外,干扰素  $\gamma$ (INF- $\gamma$ )可作用于重组 LT $\alpha_1\beta_2$  而诱导部分腺癌细胞株的死亡<sup>[10]</sup>。

**1.3 LIGHT** LIGHT 是一种类淋巴毒素因子,因能与单纯疱疹病毒 D 糖蛋白竞争性结合位于 T 淋巴细胞表面的受体 HVEM,故又称为 HEVM 配体(HEVM-L)。因与肿瘤坏死因子超家族的成员有一定程度的同源性,如 TNF $\alpha$ (27%)、LT $\alpha$ (27%)、LT $\beta$ (34%)、FasL(31%)等<sup>[20-21]</sup>,因此也被归为 TNFSF 成员之一。LIGHT 主要在巨噬细胞、原始树突细胞、骨髓细胞以及活化的 T 细胞中表达<sup>[19]</sup>。LIGHT 不与 TNFR-I 和 TNFR-II 反应,但是可与 LT $\beta$ R 和 HVEM 结合从而参与调节细胞的增殖、分化和生长抑制<sup>[22]</sup>。此外,LIGHT 与 LT $\beta$ R 和 HVEM 的反应

对免疫细胞之间的正协同刺激也有重要作用。LIGHT 在调节先天性免疫系统和机体与抗原接触后产生的后天性免疫应答中都发挥了重要作用,但同时可能也与某些疾病(如自身免疫性疾病和肿瘤)相关<sup>[23]</sup>。体外实验表明 LIGHT 能够调节 T 细胞的增殖、维持 T 细胞内稳态,体内实验表明 LIGHT 能够调节 T 细胞的增殖、促进 INF- $\gamma$  的分泌<sup>[24]</sup>。

## 2 LT 受体

LT 受体包括 LT $\beta$ R、TNFR-I、TNFR-II 和 HVEM。

**2.1 LT $\beta$  受体** 异源三聚体复合物 LT $\alpha$ 1 $\beta$ 2、LT $\alpha$ 2 $\beta$ 1 和同源三聚体复合物 LIGHT 均可激活 LT $\beta$  受体(LT $\beta$ R)<sup>[5]</sup>。除淋巴细胞外,上皮细胞、树突细胞、成纤维细胞和肥大细胞中均可有 LT $\beta$ R 的表达<sup>[23-24]</sup>。肠道间质细胞中 LT $\beta$ R 的正常表达是消化系统在接触抗原后产生免疫球蛋白 A(IgA)的重要前提条件。LT $\beta$ R 的异常表达与自身免疫性疾病相关,包括实验性的自身免疫性脑脊髓炎(EAE)和干燥综合征。LT $\alpha$  和 LT $\beta$ R 缺如小鼠的趋化因子和黏附分子在固有层淋巴细胞的表达降低<sup>[25]</sup>。用可溶性受体免疫球蛋白融合蛋白(LT $\beta$ R-Ig)阻断正常成年小鼠的 LT 传导路径可以导致体液免疫缺陷及抑制脾脏生发中心的形成<sup>[26]</sup>。这些体外动物实验均可表明,LT $\beta$ R 对适应性体液免疫应答和淋巴组织的发生有重要作用<sup>[27]</sup>。另外,LT $\beta$ R 在人体正常结肠组织和良性腺瘤中几乎不表达,但在结肠腺瘤中表达增高<sup>[28-29]</sup>,提示 LT $\beta$ R 的表达在癌变过程中可能增加。

**2.2 TNFR-I 和 TNFR-II** TNFR-I 和 TNFR-II 同属于 TNFR 成员。TNFR-I 和 TNFR-II 主要与 TNF $\alpha$  相结合,由于组织高度同源性,也可与 LT $\alpha$ 3 和 LT $\alpha$ 2 $\beta$ 1 结合<sup>[30]</sup>。TNFR-I 主要是在原始上皮细胞和原始成纤维细胞起源的细胞中表达,但在其他大多数的有核细胞中均可表达。与 TNFR-I 相比,TNFR-II 表达的范围要略小一些,TNFR-II 主要表达在骨髓造血细胞、淋巴细胞、单核细胞、神经元细胞和内皮细胞<sup>[31]</sup>。在发生炎症反应时,TNFR-I 和 TNFR-II 可以快速释放到血液中与可溶性配体反应,从而参与下调 TNF $\alpha$  相关性炎症反应,并且在癌症患者血和尿液中可被检测到。此外有实验表明,配体与 TNFR-I 或 TNFR-II 结合后可介导不同的信号传导通路,如 TNF 分别与小鼠胸腺细胞和细胞毒性 T 细胞结合可诱导细胞不同的转归<sup>[32]</sup>。另外,刺激 TNFR-I 可激活由 Caspase 途径介导的细胞凋亡,刺激 TNFR-II 则可引起细胞增殖,也验证了上述实验结果。

**2.3 HVEM** 另一种能与 LT $\alpha$  和 LIGHT 相结合的受体为 HVEM。非淋巴细胞和淋巴细胞均可以表达 HVEM,但主要由 NK 细胞一过性表达以及组成性表达于幼稚 CD4<sup>+</sup> 及 CD8<sup>+</sup> T 细胞<sup>[33]</sup>。HVEM 具有受体和配体的双重作用,最初是作为单纯疱疹病毒 1

(HSV-1)糖蛋白 D(HSV-gD)的受体而被发现的,是 HSV 包膜的主要组成部分,可介导 HSV 侵入小鼠及人体细胞<sup>[34]</sup>。有研究表明,大部分 B 细胞淋巴瘤可表达 HVEM,包括伯基特淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病(ALL)和慢性 B 淋巴细胞白血病(B-CLL)<sup>[35]</sup>。

## 3 LT $\alpha$ $\beta$ 和 LT $\beta$ R 与肿瘤的研究进展

在体外实验中,配体 LIGHT-R228E(一种突变 LIGHT,与 LT $\beta$ R 亲和性高于 HVEM)及竞争性抗 LT $\beta$ R 抗体与 LT $\beta$ R 反应,可诱导 HEK293 和 375 黑色素瘤细胞株内细胞因子 IL-8 的分泌,抑制细胞生长,这可能是由 MAPKs 途径中 JNK1/2、AP1、核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)等多种信号转导通路引起的<sup>[36-37]</sup>。NF- $\kappa$ B 是一种转录因子,是许多先天性及适应性免疫应答、炎症反应的关键转录激活因子。TNFR-I 只能激活 NF- $\kappa$ B 的经典途径,而 LT $\beta$ R 可以激活 NF- $\kappa$ B 的 2 条信号转导通路<sup>[38]</sup>。LUKASHEV 等<sup>[39]</sup>发现,多价五聚体抗 LT $\beta$ R 抗体 CBE11 可以减缓体内宫颈、结肠肿物的生长。HU 等<sup>[29]</sup>发现,激动性抗 LT $\beta$ R 抗体 BS-1 可以抑制软组织肉瘤细胞株 CMS4、乳腺癌细胞株 4T1 和结肠癌细胞株 HT29、CT26 的生长。BS-1 和 LT $\beta$ R 结合后可激活 NF- $\kappa$ B、Caspase-3 和 Caspase-8 以及促进肿瘤细胞中细胞色素 C 的释放,这表明 LT $\beta$ R 可启动 Caspase 凋亡途径<sup>[29]</sup>。此外,多价五聚体抗体 CBE11 还可以增强化疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用<sup>[38]</sup>。CHEN 等<sup>[40]</sup>发现,配体 LIGHT-R228E 或机动性单克隆抗 LT $\beta$ R 抗体与 LT $\beta$ R 结合后,通过激活 TRAF3、TRAF5 启动 Caspase 或 Caspase 相关性凋亡途径,可诱导人肝癌细胞株 Hep3bt2、HEK293 细胞株凋亡。其中肿瘤坏死因子受体相关因子(TRAF)是与 TNFR 胞质区结合的一组信号转导蛋白,可调节配体-受体结合后的信号转导,包括 TRAF1-6。因此激动性抗 LT $\beta$ R 抗体与 LT $\beta$ R 结合在一定程度上可起到抗肿瘤的作用。

## 4 小节与前景展望

凋亡经典途径相关受体如 TNFR-I、FAS 和 TRAIL-R 等已经得到了较为完善的研究,目前随着对 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 TNFSF 的一员被越来越多的提及。其中 LT $\alpha$  能够与 LT $\beta$  结合成 LT $\alpha$  $\beta$ ,继而与 LT $\beta$ R 反应,可以产生抑制瘤细胞的生长、降低瘤细胞淋巴结的转移、增强化疗效果的作用,因此,对于抗 LT $\beta$ R 抗体的研究有助于为临床开展治疗提供一条新的途径。

## 参考文献

- [1] SHEAR M J, ACHINSTEIN B, PRADHAN S N. Effect of a bacterial polysaccharide and of several other tumornecrotizing agents on carotid blood pressure in mice[J]. J Natl Cancer Inst, 1958, 21(3): 585-594.

- [2] ITO M, O'MALLEY J A. Antiviral effects of recombinant human tumor necrosis factor[J]. *Lymphokine Res*, 1980, 6(4):309-318.
- [3] WILLIAMSON B D, CARSWELL E A, RUBIN B Y, et al. Human tumor necrosis factor produced by human B-cell lines; synergistic cytotoxic interaction with human interferon[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1983, 80(17):5397-5401.
- [4] AVERBOOK B J, YAMAMOTO R S, ULICH T R, et al. Purified native and recombinant human alpha lymphotoxin [tumor necrosis factor(TNF)-beta] induces inflammatory reactions in normal skin[J]. *J Clin Immunol*, 1987, 7(4):333-340.
- [5] WARE C F. Network communications: lymphotoxins, LIGHT, and TNF[J]. *Annu Rev Immunol* 2005, 23(10):787-819.
- [6] WARE C F, VANARSDALE S, VANARSDALE T L. Apoptosis mediated by the TNF-related cytokine and receptor families[J]. *J Cell Biochem*, 1996, 60(1):47-55.
- [7] MAURI D N, EBNER R, MONTGOMERY R I, et al. LIGHT, a new member of the TNF superfamily, and lymphotoxin alpha are ligands for herpesvirus entry mediator [J]. *Immunity*, 1998, 8(1):21-30.
- [8] WARE C F, CROWE P D, GRAYSON M H, et al. Expression of surface lymphotoxin and tumor-necrosis-factor on activated T-cell, B-cell and natural-killer-cells [J]. *J Immunol*, 1992, 149(12):3881-3888.
- [9] WILLIAMS-ABBOTT L, WALTER B N, CHEUNG T C, et al. The lymphotoxin-a (LTa) subunit is essential for the assembly, but not for the receptor specificity, of the membrane-anchored LTa1b2 heterotrimeric ligand[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(31):19451-19456.
- [10] BROWNING J L, MIATKOWSKI K, SIZING I, et al. Signaling through the lymphotoxin beta receptor induces the death of some adenocarcinoma tumor lines[J]. *J Exp Med* 1996; 183(3):867-878.
- [11] JUN T, TUMANOV AV, HARRIS N, HEIKENWALDER M, et al. Expression of lymphotoxin beta governs immunity at two distinct levels[J]. *Eur J Immunol* 2006; 36(8):2061-2075.
- [12] ELEWAUT D, WARE C F. Ware. The unconventional role of LT $\alpha\beta$  in T cell differentiation[J]. *Trends Immunol*, 2007, 28(4):169-175.
- [13] SELEZNIK G M, REDING T, SONDA S, et al. Comparative effectiveness of immune-cell depletion and a targeted therapy against LT $\beta$ R-signaling in the treatment of autoimmune pancreatitis[J]. *Pancreatology*, 2014, 14(3):S18.
- [14] REMOUCHAMPS C, BOUTAFFALA L, GANEFF C, et al. Biology and signal transduction pathways of the Lymphotoxin- $\alpha\beta$ /LT $\beta$ R system[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2011, 22(5/6):301-310.
- [15] GOMMERMAN J L, BROWNING J L. Lymphotoxin/light, lymphoid microenvironments and autoimmune disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(8):642-655.
- [16] JUN T, TUMANOV A V, HARRIS N, et al. Expression of lymphotoxin beta governs immunity at two distinct levels[J]. *Eur J Immunol*, 2006, 36(8):2061-2075.
- [17] LUTHER S A, BIDGOL A, HARGREAVES D C, et al. Differing activities of homeostatic chemokines CCL19, CCL21, and CXCL12 in lymphocyte and dendritic cell recruitment and lymphoid neogenesis[J]. *J Immunol*, 2002, 169(1):424-433.
- [18] BROWNING J L, DOUGAS I, NGAMEK A, et al. Characterization of surface lymphotoxin forms use of specific monoclonal-antibodies and soluble receptors[J]. *J Immunol*, 1995, 154(1):33-46.
- [19] WARE C F, VANARSDALE T L, CROWE P D, et al. The ligands and receptors of the lymphotoxin system[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 1995, 198(2):175-218.
- [20] KRAUSE P, ZAHNER S P, KIM G, et al. The tumor necrosis factor family member Tnfsf14 (Light) is required for resolution of intestinal inflammation in mice [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(7):1752-1762.
- [21] MOREL Y, SCHIANO DE COLELLA J M, HARROP J, et al. Reciprocal expression of the TNF family receptor herpes virus entry mediator and its ligand LIGHT on activated T cells: LIGHT down-regulates its own receptor [J]. *J Immunol*, 2000, 165(8):4397-4404.
- [22] STEINBERG M W, CHEUNG T C, WARE C F. The signaling networks of the herpesvirus entry mediator (TNFRSF14) in immune regulation[J]. *Immunol Rev*, 2011, 244(11):169-187.
- [23] WARE C F, SEDY J R. TNF Superfamily Networks: bidirectional and interference pathways of the herpesvirus entry mediator (TNFSF14) [J]. *Curr Opin Immunol*, 2011, 23(5):627-631.
- [24] WANG J, CHUN T, LO J C, et al. The critical role of LIGHT, a TNF family member, in T cell development [J]. *J Immunol*, 2001, 167(9):5099-5105.
- [25] KANG H S, CHIN R K, WANG Y, et al. Signaling via LTbR on the lamina propria stromal cells of the gut is required for IgA production[J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(6):576-582.
- [26] BECHILL J, MULLER W J. Herpesvirus entry mediator (HVEM) attenuates signals mediated by the lymphotoxin  $\beta$  receptor (LT $\beta$ R) in human cells stimulated by the shared ligand LIGHT[J]. *Mol Immunol*, 2014, 62(1):96-103.
- [27] WANG J, LOPEZ-FRAGA M, RYNKO A, et al. TNFR and LT $\beta$ R agonists induce follicle-associated epithelium and M cell specific genes in rat and human intestinal epithelial cells[J]. *Cytokine*, 2009, 47(1):69-76.
- [28] ZHU M, BROWN N K, FU Y X. Direct and indirect roles of the LT $\beta$ R pathway in central tolerance induction[J]. *Trends Immunol*, 2010, 31(9):325-331.
- [29] HU X, ZIMMERMAN M A, BARDHAN K, et al. Lymphotoxin  $\beta$  receptor mediates caspase-dependent tumor cell apoptosis in vitro and tumor suppression in vivo de-

- spite induction of NF- $\kappa$ B activation[J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(5):1105-1114.
- [30] MAGIS C, VAN DER SLOOT A M, SERRANO L, et al. An improved understanding of TNFL/TNFR interactions using structure-based classifications[J]. *Trends Biochem Sci*, 2012, 37(9):353-363.
- [31] HSIA B J, LEDFORD J G, POTTS-KANT E N, et al. Correction notice for TNF-R on mast cells regulate airway responses to *Mycoplasma pneumoniae*[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(1):336.
- [32] CLOUTHIER D L, WATTS T H. TNFRs and Control of Chronic LCMV Infection: Implications for Therapy[J]. *Trends Immunol*, 2015, 36(11):697-708.
- [33] GRANGER S W, RICKERT S. LIGHT-HVEM signaling and the regulation of T cell-mediated immunity[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2003, 14(3/4):289-296.
- [34] SHARMA S, RAJASAGI N K, VEIGA-PARGA T, et al. Herpes virus entry mediator (HVEM) modulates proliferation and activation of regulatory T cells following HSV-1 infection[J]. *Microbes Infect*, 2014, 16(8):648-660.
- [35] PASERO C, SPEISER D E, DERR? L, et al. The HVEM network: new directions in targeting novel costimulatory/co-inhibitory molecules for cancer therapy[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2012, 12(4):478-485.
- [36] CHEN M C, HWANG M J, CHOU Y C, et al. The role of apoptosis signal-regulating kinase 1 in lymphotoxin-beta receptor-mediated cell death[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(18):16073-16081.
- [37] CHANG Y H, HSIEH S L, CHEN M C, et al. Lymphotoxin  $\beta$  receptor induces interleukin 8 gene expression via NF- $\kappa$ B and AP-1 activation[J]. *Exp Cell Res*, 2002, 278(2):166-174.
- [38] HEHLGANS T, PFEFFER K. The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games[J]. *Immunology*, 2005, 115(1):1-20.
- [39] LUKASHEV M, LEPAGE D, WILSON C, et al. Targeting the lymphotoxin-beta receptor with agonist antibodies as a potential cancer therapy[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(19):9617-9624.
- [40] MACKAY F, MAJEAU G R, HOCHMAN P S, et al. Lymphotoxin beta receptor triggering induces activation of the nuclear factor kappaB transcription factor in some cell types[J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(40):24934-24938.
- [41] BROWNING J L, MIATKOWSKI K, SIZING I, et al. Signaling through the lymphotoxin beta receptor induces the death of some adenocarcinoma tumor lines[J]. *J Exp Med*, 1996, 183(3):867-878.

(收稿日期:2018-11-21 修回日期:2019-02-11)

• 综 述 •

## 氧化三甲胺与常见慢性疾病相关研究进展

孙功鹏,高月兰,魏家燕,陈天洪,金洁莹 综述,武军驻<sup>△</sup>审校  
(武汉大学基础医学实验教学中心,湖北武汉 430071)

**摘要:**近年来,肠道菌群与人类疾病的关系成为研究热点,氧化三甲胺(TMAO)作为肠道细菌的重要代谢产物之一而备受关注。研究发现,TMAO在蛋白质稳定、脂质代谢、炎症、血栓、胰岛素抵抗、糖代谢等一系列生理病理过程中发挥着重要作用,然而关于TMAO与各类疾病发生、发展关系的系统总结依旧缺乏。本文就TMAO与心脑血管系统疾病、阿尔兹海默病、慢性肾病及2型糖尿病等疾病发生、发展关系作一综述,以充分了解TMAO的研究现状以及其对疾病发生、发展的影响,为后续研究TMAO的作用提供理论依据和借鉴。

**关键词:**氧化三甲胺; 心脑血管疾病; 阿尔兹海默病; 慢性肾病; 2型糖尿病

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.11.023

**中图法分类号:**R-1;R54;R587.1;R692

**文章编号:**1673-4130(2019)11-1377-05

**文献标识码:**A

### Research progress on trimethylamine oxide and common chronic diseases

SUN Gongpeng, GAO Yuelan, WEI Jiayan, CHEN Tianhong, JIN Jieying, WU Junzhu<sup>△</sup>

(Experimental Teaching Center of Basic Medicine, Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China)

**Abstract:** In recent years, the relationship between intestinal flora and human diseases has become a research hotspot. Trimethylamine oxide (TMAO) has attracted much attention as one of the important metabolites of intestinal bacteria. It has been found that TMAO plays an important role in a series of physiological and pathological processes, such as protein stability, lipid metabolism, inflammation, thrombosis, insulin resist-

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: wujunzhu@whu.edu.cn.

本文引用格式:孙功鹏,高月兰,魏家燕,等.氧化三甲胺与常见慢性疾病相关研究进展[J].国际检验医学杂志,2019,40(11):1377-1381.