

• 综 述 •

颗粒蛋白前体在感染性疾病中的研究进展*

饶露蓓,余小燕,宋志新,陈大鹏 综述,尹一兵[△]审校
(重庆医科大学附属儿童医院医学检验科,重庆 400014)

摘 要:感染性疾病(ID)是病原微生物侵入机体引起炎症或器官功能障碍性疾病。其致病机制复杂,尚未完全阐明。颗粒蛋白前体(PGRN)是一种多功能分泌性糖蛋白,在胚胎发育、肿瘤形成、炎症反应、免疫应答等方面均发挥重要作用。最近有多个研究表明,PGRN 与多种 ID 密切相关。该文综述了 PGRN 在各种微生物感染导致的 ID 中的免疫调节最新研究进展。

关键词:颗粒蛋白前体; 感染性疾病; 免疫调节

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.19.022

中图法分类号:R364

文章编号:1673-4130(2019)19-2393-05

文献标识码:A

Research progress of Progranulin in infectious diseases*

RAO Lubei, YU Xiaoyan, SONG Zhixin, CHEN Dapeng, YIN Yibing[△]

(Department of Clinical Laboratory, Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

Abstract: Infectious diseases (ID) are diseases caused by pathogenic microorganisms invading the body and causing inflammation or organ dysfunction. Its pathogenesis is complex and has not been fully elucidated. Progranulin (PGRN) is a multifunctional secretory glycoprotein that plays an important role in embryonic development, tumor formation, inflammatory response and immune response. Several recent studies have shown that PGRN is closely related to various ID. This paper reviews the latest research progress of immune regulation of PGRN in ID caused by various microbial infections.

Key words: progranulin; infectious diseases; immune regulation

据世界卫生组织(WHO)统计,呼吸道感染、艾滋病、脓毒症是全球致命性的感染性疾病(ID)。由于病原种类繁多、细菌耐药日益严重、各种组织器官均可能发生感染,致使 ID 诊疗愈加困难。大量研究表明颗粒蛋白前体(PGRN)是一种重要的免疫调节因子,可以调节免疫细胞的募集,以及炎症细胞因子和趋化因子的释放,在多种 ID 中发挥作用。PGRN 在多种疾病中具有诊疗、评估病情、判断预后的潜在价值^[1-2]。鉴于探究 PGRN 在 ID 中的作用对今后 PGRN 用于 ID 的诊疗具有现实应用意义,本文就 PGRN 在 ID 中的研究进行了系统的分析和综述。

1 PGRN

PGRN 是由 593 个氨基酸组成的糖蛋白,相对分子质量为 68.5×10^3 ,编码基因位于染色体 17q21.32。PGRN 有 7.5 个富含半胱氨酸的 GRN 结构域,被命名为 GRN P, G, F, B, A, C, D 和 E。通过 GRN 域的

不同组合可以结合 20 多种蛋白质,如 GRN F-A-C 形成类似三聚体的结构,可以结合肿瘤坏死因子受体(TNFR)。PGRN 与 TNFR1 竞争性结合可阻断 TNF- α 介导的促炎信号传导,发挥抗炎作用^[3]。PGRN 与 TNFR2 结合可促进 Tregs 的分化和功能^[4]。PGRN 分泌后可被水解为颗粒蛋白(GRNs),其功能与 PGRN 不尽相同。

PGRN 表达于上皮细胞、造血细胞和巨噬细胞^[5]等多种细胞,具有促进生长发育和炎症调控等生物学功能。造血细胞产生的 PGRN 以白细胞介素-10(IL-10)和 TNFR2 依赖性方式在结肠炎小鼠模型中发挥保护作用^[6]。巨噬细胞来源的 PGRN 作为 TLR9 信号的关键可溶性辅因子,有助于先天免疫^[7]。将吞噬细胞募集到感染灶是对抗感染的第一道防线^[8]。PGRN 可以调节免疫细胞的募集,以及炎症细胞因子和趋化因子的释放。PGRN 可作为引发炎症的重要

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(31640025、81801956)。

[△] 通信作者, E-mail: yibingyin56@126.com。

本文引用格式:饶露蓓,余小燕,宋志新,等.颗粒蛋白前体在感染性疾病中的研究进展[J].国际检验医学杂志,2019,40(19):2393-2397.

介质,在慢性阻塞性肺病急性发作的早期阶段,将炎症细胞募集到损伤部位^[9]。PGRN 缺陷可以减少巨噬细胞和中性粒细胞在急性皮肤炎症性损伤中的募集^[10],抑制皮肤炎症组织的自噬和凋亡^[11]。

2 PGRN 与感染

2.1 PGRN 与细菌感染

2.1.1 PGRN 与局部细菌感染 近来研究发现,PGRN 高表达与细菌 ID 密切相关。慢性阻塞性肺病和慢性咳嗽患者感染流感嗜血杆菌后,痰中 PGRN 表达上调,表达水平与细菌载量和气道炎症的严重程度负相关^[12]。在社区获得性肺炎患者和细菌性肺炎小鼠模型的外周血中,PGRN 均呈高表达,并通过促进巨噬细胞和中性粒细胞募集而增强了宿主抗菌天然免疫功能、减轻组织器官损伤,提高生存率^[13]。

有报道称 PGRN 可以减轻脂多糖(LPS)诱导的急性肺损伤(ALI)^[14]。PGRN 的半衰期约为 40 h^[4],以 40h 的时间间隔给 ALI 小鼠注射 PGRN,发现 PGRN 可以减弱肺部炎症反应和肺组织损伤,降低肺泡通透性,减少支气管灌洗液(BALF)中的促炎细胞因子和趋化因子,提高小鼠存活率^[14]。说明 PGRN 可以有效改善 LPS 诱导的 ALI 小鼠的病情进展,具有潜在的治疗价值。有证据表明,BALF 中可溶性肿瘤坏死因子- α (TNF- α)受体水平升高与 ALI 患者预后不良有关^[15]。封闭 TNFR2 而非 TNFR1 可显著抑制 PGRN 对 ALI 的保护作用^[14]。然而,PGRN 影响 ALI 病情发展的精确机制仍需要进行更深入的研究。还有研究报道,miR-34b-5p/PGRN 轴在 ALI 的发病机制中发挥重要作用^[16]。miR-34b-5p 是一类调节 mRNA 翻译和稳定性的非编码 RNA^[17],在炎症相关疾病中被显著诱导^[18],抑制 miR-34b-5p 可以增加 PGRN 的表达,从而减轻 AIL 中的肺部炎症和细胞凋亡,提示 miR-34b-5p 和 PGRN 可能是 ALI 治疗的潜在靶点^[16]。

除呼吸道感染外,PGRN 还与其他局部组织器官的细菌感染相关。胃上皮细胞在感染幽门螺杆菌后,PGRN 的表达上调^[19]。在细菌性脑膜炎小鼠模型中,与野生型小鼠相比,PGRN 缺陷型小鼠巨噬细胞释放的 IL-10 减少,炎性细胞因子增加,细菌清除率降低,组织炎症性损伤更重^[20]。有研究者通过注射肺炎链球菌构建急性中耳炎小鼠模型,发现 PGRN 表达上调^[21]。PGRN 缺陷型小鼠的巨噬细胞募集显著增加,且与趋化因子配体 2(CCL2)的水平增加有关,但巨噬细胞的内吞作用受损可导致细菌清除率显著降低^[21]。通过施用重组 PGRN 可提高 PGRN 缺陷型小鼠的细菌清除率^[21]。有研究者发现 PGRN 基因缺失不会明显影响巨噬细胞的吞噬功能,对小鼠腹膜细胞的数

目、形态、种类和巨噬细胞表面标志物也无明显影响^[22]。

PGRN 在非哺乳动物模型中的抗感染作用也有报道。由罗非鱼 PGRN1 基因的可变剪接产生的新型分泌肽 GRN-41,可通过调节先天免疫来抵抗转基因斑马鱼模型中的创伤弧菌感染^[23]。GRN-41 在罗非鱼的免疫相关器官中大量表达。感染创伤弧菌后,罗非鱼脾脏中 GRN-41 和 PGRN1 的表达上调^[23]。在表达罗非鱼 GRN-41 (68%),GRN-A (32%)和 PGRN1(36%)的转基因斑马鱼中,罗非鱼 GRN-41 肽可在创伤弧菌感染的早期阶段,通过提高 TNFb、IL-1 β 、IL-8、IL-6 和肝脏抗菌肽 hepcidin(HAMP)的表达来增强先天免疫应答,提高存活率^[23]。

2.1.2 PGRN 与全身细菌感染 PGRN 不仅在局部感染中发挥作用,在全身性感染中也有重要的免疫调节功能。研究表明,在临床脓毒症患者和盲肠结扎穿刺术诱导的多种细菌感染的脓毒症小鼠模型的外周血中 PGRN 表达上调,造血细胞来源的 PGRN 通过促进中性粒细胞和淋巴细胞分泌 CCL2,增强巨噬细胞向感染部位募集,从而在脓毒症期间增强宿主抗菌免疫,发挥重要保护作用^[24]。给予外源性的重组 PGRN 可显著降低脓毒症小鼠体内的细菌载量,提高脓毒症小鼠的生存率,具有重要的潜在治疗价值^[24]。此外,在 LPS 诱导的内毒素休克小鼠模型中,PGRN 通过抑制系统和局部炎症来发挥保护作用^[25-26]。PGRN 在内毒素休克早期即表达上调,PGRN 缺陷型小鼠对 LPS 诱导的内毒素休克高度敏感,肺部炎症细胞聚集,促炎介质增加,IL-10 降低,肺损伤严重,存活率降低。在 LPS 诱导内毒素休克之前,给予重组 PGRN 能改善小鼠的存活率和局部组织的异常表现,降低小鼠对内毒素休克的敏感性,并以 TNFR 依赖的方式促进巨噬细胞产生 IL-10^[26]。分子分析揭示,转录因子 C/EBP α 能直接作用于 PGRN 来调节 IL-10 的表达^[26]。敲除 PGRN 后,由于 C / EBP α 蛋白抑制剂——E3 泛素结合酶(E6AP)的直接作用和蛋白酶体介导的降解作用,导致 C/EBP α 蛋白稳定性降低,使细胞分泌 IL-10 减少^[26]。说明 PGRN 通过 C/EBP α 调节 IL-10 转录和泛素结合酶/蛋白酶体介导的蛋白质降解途径控制脓毒症。由此可见,在细菌 ID 中,无论是临床患者还是动物模型,其 PGRN 均表达上调并发挥重要的免疫调节保护作用。

2.2 PGRN 与病毒感染 与细菌性肺炎中的保护作用不同,PGRN 在病毒性肺炎中起损害作用^[27]。在感染甲型流感病毒(H1N1)患者和小鼠模型的外周血中,PGRN 均表达上调,其升高程度与疾病严重程度正相关^[27]。PGRN 通过促进中性粒细胞和单核/巨噬

细胞的募集,增加细胞因子和趋化因子的产生,使肺部炎症反应增强,进一步介导了 PGRN 在流感病毒感染期间的肺部免疫损伤^[27]。在细菌性和病毒性肺炎中均发现,PGRN 缺陷时肺部免疫活性的降低与巨噬细胞和中性粒细胞的募集受损,以及 CCL2 和 CXCL1 的表达降低相关。发现与其他研究的结果不同^[21],可能是由于组织微环境的组分差异所致。在病原清除效应上,细菌性和病毒性肺炎有所不同。在细菌性肺炎中,PGRN 缺陷使其细菌清除率降低,不利于宿主生存^[13];病毒性肺炎时,PGRN 不影响病毒载量,但却能通过增强炎症性损伤而有利于宿主生存^[27]。可见,PGRN 对同一组织器官的不同类型病原体感染所发挥的整体效应有所不同。

但在多种病毒 ID 中,PGRN 也发挥保护作用。在病毒性心肌炎小鼠模型的心肌组织和外周血中,PGRN 均呈高表达,其升高程度与疾病严重程度负相关^[28]。敲除 PGRN 基因会加重模型小鼠的心肌损害,给予重组 PGRN 蛋白则能缓解病情,减轻炎症^[28]。体外研究表明,PGRN 浓度与病毒载量负相关。进一步发现,敲除 PGRN 基因后脾脏中的 TNF- α 、IFN- γ 、IL-21、IL-17A 的表达升高,PGRN 能降低 Th1 和 Th17 细胞的反应,及其细胞因子的产生,通过抑制 JAK/STAT 途径调节 Th1 和 Th17 细胞的分化。PGRN 在病毒性心肌炎中的保护作用不依赖于 Tregs 细胞^[28]。在感染腺病毒 36 型的肥胖患者中,血清 PGRN 表达上调,其大网膜脂肪组织中的巨噬细胞浸润增加^[29]。慢性 HBV 感染患者的血清 PGRN 表达上调,升高水平与病毒载量呈正相关^[30]。PGRN 以 IL-6 依赖的方式在肝癌细胞中表达^[31]。由此推测 PGRN 可能代表一种潜在的新型抗慢性 HBV 感染的免疫疗法。

PGRN 是 HIV 脑炎和 HIV 相关神经认知障碍发病机制中重要因子。骨髓系细胞如巨噬细胞和小胶质细胞是 PGRN 的主要来源,PGRN 的表达与中枢神经系统疾病的发病有关。在 HIV 脑炎的脑组织和体外感染 HIV 的小胶质细胞中,PGRN 的 mRNA 和蛋白表达显著上调^[32]。中枢神经系统 HIV 感染患者的外周血中 PGRN 水平与病毒载量正相关,敲除 PGRN 可导致 HIV 的复制增加,说明 PGRN 是一种巨噬细胞抗病毒细胞因子^[33]。PGRN 在 HIV 感染中发挥保护作用,可抑制转染细胞中 HIV 启动子的表达和转录^[34]。在 HIV 病毒复制活跃时,PGRN 的表达增加并作为一种抗病毒因子和神经保护因子发挥作用。在 HIV 病毒复制不活跃时,持续的炎症状态或其他应激源抑制巨噬细胞/小胶质细胞产生 PGRN,通过其神经营养功能的降低,从而导致神经认

知功能障碍。表明 PGRN 在 HIV 感染时具有调节抗病毒免疫和神经功能障碍的双重作用^[32]。PGRN 可与 HIV-1 和 HIV-2 的 Tat 蛋白结合,但尚不清楚 PGRN 与 Tat 蛋白结合后发挥的具体功能^[3]。可见,在不同组织器官病毒感染时,PGRN 通过不同的免疫调节途径发挥抗感染作用。

2.3 PGRN 与其他感染 在衣原体肺部感染小鼠模型的肺组织和外周血中,PGRN 均表达上调^[35]。PGRN 缺陷可减轻衣原体感染导致的组织损伤,增强 Th1 细胞的免疫应答,提高衣原体清除效率,加快疾病的恢复^[35]。但 PGRN 对衣原体增殖和包涵体形成及 T 细胞增殖与活化无直接影响^[35]。PGRN 缺陷的树突状细胞(DCs)经衣原体处理后,分泌 IL-12 的能力增强,并促进 T 细胞产生 IFN- γ 。这表明 PGRN 可能通过影响 DCs 的功能导致 Th1 细胞应答的升高,并诱导 T 细胞亚群向 Th1 型分化,增强机体抗衣原体 Th 细胞免疫^[35]。提示 PGRN 可能作为衣原体感染潜在的治疗靶点^[35]。

研究发现,在蕈样真菌病(MF)患者血清和病变皮肤中,PGRN 表达下调,且与抗菌肽 mRNA 的表达呈负相关,表明低 PGRN 表达可能导致 MF 患者皮肤感染的频繁发生^[36]。在后睾吸虫和肝吸虫感染诱导的胆管癌仓鼠模型中,GRN 显著表达,并可作为判断胆管癌预后的潜在标志物^[37]。

3 小 结

PGRN 在多种 ID 中发挥重要作用,具有诊疗的潜在价值。但是,PGRN 的具体功能取决于所涉及的病原类型、疾病阶段和组织微环境的组分,其可能对宿主产生保护或损害作用。在提倡 PGRN 作为 ID 的诊疗生物标志之前,仍需要考虑几个方面的问题:(1) PGRN 的抗炎作用可能干扰机体对病原体的免疫反应,表现出免疫抑制的迹象,从而发挥保护或损害的不同效应,对患者的施用应持谨慎态度。(2) 重组 PGRN 的治疗作用仅在少数情况下被研究,对其他组织器官的感染或疾病的影响有待确定,仍需大量的动物试验和临床研究数据予以支持。(3) PGRN 可与多种蛋白质结合,其具体作用机制仅部分被诠释。(4) GRNs 在功能上与 PGRN 有所不同,对机体的整体效应需要综合判断。此外,多个报道显示 PGRN 在不同 ID 中表现出潜在治疗效果,但因为 PGRN 免疫调节机制复杂,作用广泛,因此,在将 PGRN 作为潜在治疗药物的同时应对其副作用进行进一步的评价。总之,从目前的数据预测 PGRN 是否能有效诊断和治疗 ID 还为时过早,尚存较大研究空间,需进一步的探索和研究。

参考文献

- [1] ABELLA V, PINO J, SCOTECCE M, et al. Progranulin as a biomaker and potential therapeutic agent[J]. *Drug Discov Today*, 2017, 22(10):1557-1564.
- [2] 卞淼, 安莲华, 逢利. 血清颗粒蛋白前体在慢性阻塞性肺疾病患者病情及预后评估中的价值[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(13):3228-3230.
- [3] JIAN J L, KONOPKA J, LIU C J. Insights into the role of progranulin in immunity, infection, and inflammation [J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 93(2):199-208.
- [4] TANG W, LU Y, TIAN Q Y, et al. The growth factor progranulin binds to TNF receptors and is therapeutic against inflammatory arthritis in mice[J]. *Science*, 2011, 332(628):478-484.
- [5] OKURA H, YAMASHITA S, OHAMA T, et al. HDL/apolipoprotein A-I binds to Macrophage-Derived progranulin and suppresses its conversion into proinflammatory granulins[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17(6):568-577.
- [6] WEI F H, ZHANG Y Y, JIAN J L, et al. PGRN protects against colitis progression in mice in an IL-10 and TNFR2 dependent manner[J]. *Sci Rep*, 2014, 4(1):7023.
- [7] PARK B, BUTI L, LEE S, et al. Granulin is a soluble co-factor for toll-like receptor 9 signaling [J]. *Immunity*, 2011, 34(4):505-513.
- [8] TANCEVSKI I, NAIRZ M, DUWENSEE K, et al. Fibrates ameliorate the course of bacterial sepsis by promoting neutrophil recruitment via CXCR2[J]. *EMBO Mol Med*, 2014, 6(6):810-820.
- [9] CHEN X Y, LIU J, ZHU M C, et al. Progranulin is a novel biomarker for predicting an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Clin Res J*, 2018, 12(10):2525-2533.
- [10] MINAMI S S, MIN S W, KRABBE G, et al. Progranulin protects against amyloid beta deposition and toxicity in Alzheimer's disease mouse models[J]. *Nat Med*, 2014, 20(10):1157-1164.
- [11] 康莉华. 探究颗粒蛋白前体在细菌性脑膜炎发病中的作用[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [12] UNGURS M J, SINDEN N J, STOCKLEY R A. Progranulin is a substrate for neutrophil-elastase and proteinase-3 in the airway and its concentration correlates with mediators of airway inflammation in COPD[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 306(1):80-87.
- [13] ZOU S, LUO Q, SONG Z X, et al. Contribution of progranulin to protective lung immunity during bacterial pneumonia[J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(11):1764-1773.
- [14] GUO Z, LI Q, HAN Y, et al. Prevention of LPS-Induced acute lung injury in mice by progranulin[J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 20(1):540794.
- [15] DORR A D, WILSON M R, WAKABAYASHI K A, et al. Sources of alveolar soluble TNF receptors during acute lung injury of different etiologies[J]. *J Appl Physiol*, 2011, 111(1):177-184.
- [16] XIE W, LU Q C, WANG K L, et al. miR-34b-5p inhibition attenuates lung inflammation and apoptosis in an LPS-induced acute lung injury mouse model by targeting progranulin[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9):6615-6631.
- [17] CORREIA C N, NALPAS N C, MCLOUGHLIN K E, et al. Circulating microRNAs as potential biomarkers of infectious disease [J]. *Front Immunol*, 2017, 8(1):118.
- [18] JALAPOTHU D, BOIERI M, CROSSLAND R E, et al. Tissue-specific expression Patterns of MicroRNA during acute graft-versus-host disease in the rat[J]. *Front Immunol*, 2016, 7(1):361.
- [19] WEX T, KUESTER D, SCHÖNBERG C, et al. Mucosal progranulin expression is induced by *H. pylori*, but Independent of secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) expression[J]. *BMC Gastroenterol*, 2011, 11(1):63.
- [20] YIN F F, BANERJEE R, THOMAS B, et al. Exaggerated inflammation, impaired host defense, and neuropathology in progranulin-deficient mice[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(1):117-128.
- [21] WANG Z, HE Q, ZHANG X, et al. Innate Anti-microbial and anti-chemotaxis properties of progranulin in an acute otitis media mouse model[J]. *Front Immunol*, 2018, 9(1):2952.
- [22] 边红艳. 颗粒蛋白前体缺失型腹膜巨噬细胞的体外炎症应答[J]. *西北大学学报(自然科学版)*, 2016, 46(5):707-710.
- [23] WU S H, LIN H J, LIN W F, et al. A potent tilapia secreted granulin peptide enhances the survival of transgenic zebrafish infected by *Vibrio vulnificus* via modulation of innate immunity [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2018, 75(1):74-90.
- [24] SONG ZX, ZHANG X M, ZHANG L P, et al. Progranulin plays a central role in host defense during sepsis by promoting macrophage recruitment[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(10):1219-1232.
- [25] YU Y, XU X Y, LIU L, et al. Progranulin deficiency leads to severe inflammation, lung injury and cell death in a mouse model of endotoxic shock[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(3):506-517.
- [26] YAN W, DING A, KIM H J, et al. Progranulin controls sepsis via C/EBPalpha-regulated Il10 transcription and ubiquitin ligase/proteasome-mediated protein degradation [J]. *J Immunol*, 2016, 197(8):3393-3405.
- [27] LUO Q, YAN X, TU H, et al. Progranulin aggravates pulmonary immunopathology during influenza virus in-

fection[J]. Thorax, 2019, 74(3):305-308.

[28] LI L, LI L, XIAO L L, et al. Progranulin ameliorates coxsackievirus-B3-induced viral myocarditis by downregulating Th1 and Th17 cells[J]. Exp Cell Res, 2018, 367(2): 241-250.

[29] 常曦, 焦谊, 陆剑飞, 等. Ad36 感染对维吾尔族肥胖患者 progranulin 表达的调节作用[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2015, 36(2):219-224.

[30] GONG Y, ZHAN T X, LI Q, et al. Serum progranulin levels are elevated in patients with chronic hepatitis B virus infection, reflecting viral load[J]. Cytokine, 2016, 85(1):26-29.

[31] LIU F, ZHANG W, YANG FS, et al. Interleukin-6-stimulated progranulin expression contributes to the malignancy of hepatocellular carcinoma cells by activating mTOR signaling[J]. Sci Rep, 2016, 6(1):21260.

[32] SUH H S, GELMAN B B, LEE S C. Potential roles of microglial cell progranulin in HIV-associated CNS pathologies and neurocognitive impairment [J]. J Neur Pharmacol, 2014, 9(2):117-132.

[33] SUH H S, LO Y, CHOI N, et al. Evidence of the innate antiviral and neuroprotective properties of progranulin [J]. PLoS One, 2014, 9(5):e98184.

[34] HOQUE M, MATHEWS M B, PE'ERY T. Progranulin (granulin/epithelin precursor) and its constituent granulin repeats repress transcription from cellular promoters [J]. J Cell Physiol, 2010, 223(1):224-233.

[35] 苟林凤. PGRN 在小鼠衣原体肺部感染中作用的研究 [D]. 济南:山东大学, 2018.

[36] NAKAJIMA R, MIYAGAKI T, KAMIJO H, et al. Decreased progranulin expression in Mycosis fungoides: a possible association with the high frequency of skin infections[J]. Eur J Dermatol, 2018, 28(6):790-794.

[37] UPONTAIN S, SEREERAK P, LAHA T, et al. Granulin expression in hamsters during opisthorchis viverrini Infection-Induced cholangiocarcinogenesis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(9):2437-2445.

(收稿日期:2019-03-14 修回日期:2019-06-28)

• 综 述 •

外泌体在肿瘤中的作用及前景*

王萌萌^{1,2}综述, 孔凡虹¹, 宗曾艳^{1,2}, 熊 丹^{1,2}, 张秀明^{1,2△}审校

(1. 深圳大学第三附属医院医学检验科, 广东深圳 518001; 2. 安徽理工大学医学院, 安徽淮南 232000)

摘 要:外泌体是胞浆内的多囊泡体与细胞膜融合后, 释放到胞外基质的直径 40~100 nm 的包含有 DNA、RNA、蛋白质等信息分子的膜性囊泡, 正常细胞及肿瘤细胞均可产生外泌体与周围环境及远处细胞进行信息交流, 尤其在肿瘤细胞中, 这种作用显得更为突出。外泌体释放后可通过胞膜融合、内吞及与靶细胞表面受体结合等方式被肿瘤微环境中的细胞、肿瘤细胞及血管内皮细胞等摄取, 产生一系列信号改变, 对肿瘤的生长、增殖、侵袭、转移、血管新生和免疫逃逸等产生影响。该文主要对外泌体的产生释放机制、成分及在肿瘤发生发展过程中的作用进行综述, 并对外泌体在分子标志物方面的应用进行了阐述。

关键词:外泌体; 肿瘤; 发生发展; 分子标志物

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2019. 19. 023 **中图法分类号:**R730. 2

文章编号:1673-4130(2019)19-2397-06 **文献标识码:**A

Roles and prospects of exosomes in tumor*

WANG Mengmeng^{1,2}, KONG Fanhong¹, ZONG Zengyan^{1,2}, XIONG Dan^{1,2}, ZHANG Xiuming^{1,2△}

(1. Medical Laboratory of the Third Affiliated Hospital of ShenZhen University, Shenzhen, Guangdong 518001, China; 2. Medical College, Anhui University of Science and Technology, Huainan, Anhui 232000, China)

Abstract: Exosome is a kind of double-layer lipid mutivesicle in intracytoplasmic with the diameter of 40—100 nm which contains lots of informational molecules such as DNA, RNA and proteins that can be released to

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81772921); 国家自然科学基金青年科学基金项目(81502344); 深圳市卫生计生委学科建设能力提升项目(SZXJ2017018); 深圳市医疗卫生三名工程(SZSM201601062)。

△ 通信作者, E-mail: zxm0760@163. com。

本文引用格式: 王萌萌, 孔凡虹, 宗曾艳, 等. 外泌体在肿瘤中的作用及前景[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(19):2397-2402.