

• 综 述 •

ADAM12 在肿瘤中作用的研究进展*

王汉楚, 吴 焕 综述, 陈 月[△] 审校

暨南大学第二临床医学院/深圳市人民医院检验科, 广东深圳 518020

摘 要:去整合素-金属蛋白酶 12 (ADAM12) 是去整合素-金属蛋白酶家族成员之一, 参与了细胞-细胞、细胞-基质的一系列生物学过程。在多种肿瘤类型中, ADAM12 表达量明显升高, 促进了肿瘤的形成、增殖和转移等过程, 与肿瘤分期、患者生存率、肿瘤浸润等多种临床表型密切相关。同时, 血清中 ADAM12 表达量与肿瘤分期相关, 具有肿瘤无创诊断标志物的潜能。该文就 ADAM12 在多种肿瘤中的功能和分子机制进行综述。

关键词:肿瘤标志物; ADAM12; 分子机制

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.24.027

中图法分类号:R446.9

文章编号:1673-4130(2021)24-3064-05

文献标志码:A

Research progress on the role of ADAM12 in tumors*

WANG Hanchu, WU Huan, CHEN Yue[△]

Department of Clinical Laboratory, the Second Clinical Medical College, Jinan University/
Shenzhen People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518020, China

Abstract: A deintegrin-metalloproteinase 12 (ADAM12) is a member of a deintegrin and metalloproteinase family, which has been implicated in a variety of biological processes involving cell-cell and cell-matrix interactions. High expression of ADAM12 in multiple types of solid tumors promote the tumorigenesis process, including cancer formation, proliferation and invasion, and significantly associate with various clinical phenotype (e. g. tumor grade, patient survival and tumor invasion). Meanwhile, serum levels of ADAM12 correlate with tumor grade and stage, indicating that ADAM12 may have potential of no-invasive diagnostic biomarker. This review focus on the function and molecular mechanism of ADAM12 across various types of solid tumors.

Key words: tumor biomarker; a deintegrin-metalloproteinase 12; molecular mechanism

肿瘤是一类严重威胁人类生命健康的疾病, 国际癌症研究中心(IARC)最新研究显示, 世界范围内癌症的发病率和病死率呈持续升高趋势^[1]。目前, 临床上肿瘤的分子靶标众多, 但分子靶标具有特异度、灵敏度低等特征, 易导致肿瘤的早期诊断率低、延误治疗及预后不良, 故寻找更加精确的肿瘤诊断标志物仍十分必要。在肿瘤众多的分子靶标中, 分泌蛋白是目前较好的无创诊断标志物, 分泌蛋白的编码基因通过诱导肿瘤微环境中多种细胞因子和趋化因子的表达, 对肿瘤的发生、发展、侵袭、转移和血管形成过程发挥重要作用^[2]。去整合素-金属蛋白酶 12 (ADAM12) 基因作为分泌蛋白编码的基因之一, 不仅在多种肿瘤中(如肺癌、乳腺癌、食管癌、肝癌等)表达上调, 并在肿瘤发生和发展中起着重要作用, 一方面通过介导表

皮生长因子受体(EGFR)等信号通路, 参与细胞增殖、血管生成等; 另一方面, 通过分泌大量的细胞因子和生长因子, 在肿瘤的侵袭和转移中发挥重要作用。同时, ADAM12 在血清或尿液中的表达水平与肿瘤分期和分级密切相关。因此, 揭示 ADAM12 在肿瘤中的作用及机制, 对获得肿瘤广谱性的肿瘤分子靶标及提高肿瘤的诊断和治疗水平具有重要的科学意义。本文就 ADAM12 在肿瘤中的功能及其作用机制进行概述。

1 去整合素-金属蛋白酶(ADAM) 家族的分类及其作用

ADAM 是一类 I 型跨膜分泌型糖蛋白家族, 由 WU 等^[3]首次发现并命名。ADAM 家族具有 2 种主要的生物活性, 即蛋白水解和黏附, 其中 ADAM8、

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82073284); 广东省深圳市科技计划基础研究(学科布局)项目(JCYJ20160429190215470); 广东省深圳市医学重点学科建设经费资助项目(NO. SZXK053)。

[△] 通信作者, E-mail: chen Yue_dr@163.com。

本文引用格式: 王汉楚, 吴焕, 陈月. ADAM12 在肿瘤中作用的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(24): 3064-3067.

ADAM9、ADAM10、ADAM12、ADAM15、ADAM17、ADAM19、ADAM20、ADAM21、ADAM28 和 ADAM33 具有蛋白水解活性,这使得 ADAM 家族基因能够参与多种功能,包括脱落膜蛋白的胞外域、细胞黏附、细胞迁移、细胞融合和细胞信号传导等^[4]。ADAM 被证明参与多种生物学过程,如影响精子成熟、精子在子宫内的黏附和迁移、骨关节炎、肿瘤和炎症反应的发生等方面。ADAM 家族成员在多种人类肿瘤中表达增加,在人类肿瘤的发生和进展过程中有可能发挥重要作用,其中 ADAM12 在肿瘤中的作用最为突出。

2 ADAM12 在肿瘤中的重要作用

2.1 ADAM12 的发现与功能 ADAM12 在 1995 年由 YAGAMI-HIROMASA 等^[5] 研究成肌细胞融合的相关基因时被发现,别名为融合素 α ,定位于人类染色体 10q26.2。ADAM12 作为 ADAM 家族的一员,具有典型的 ADAM 家族的结构序列,这些结构序列中所包含的结构域使其具有丰富的生物学功能,从蛋白水解、细胞黏附、细胞融合、前配体外域脱落、信号传导和细胞凋亡,再到细胞-细胞和细胞-基质的相互作用,同时参与多种疾病的发生,如阿尔茨海默病、关节炎、心脏肥大和恶性肿瘤等^[6]。

通过 mRNA 剪接将 ADAM12 分为长跨膜形式 (ADAM12-l) 和分泌形式 (ADAM12-s) 两种亚型,ADAM12-l 具有跨膜结构域和胞质结构域,以膜锚定形式存在;相反,ADAM12-s 缺乏这些结构域,以可溶性形式分泌,二者均可转移到质膜和细胞外间隙,参与其他跨膜蛋白的蛋白水解过程^[7]。由于 ADAM12 富集在人胎盘中,并参与胚胎的肌肉和骨骼形态形成过程,用于人胎盘异位妊娠早期的诊断、早孕的筛查、骨骼形成等方面^[8],如妊娠时孕妇血清中的 ADAM12 水平随着孕周增加而增加;早孕期 ADAM12-s 通过促进胰岛素样生长因子 I 和 II 从而影响胎盘组织的分化和发育;胚胎发育过程中,ADAM12 在控制绒毛状细胞分化为多核细胞结构中具有重要意义。此外,ADAM12 与骨溶解的增强亦有关。

研究发现,ADAM12 在健康组织中低表达,在多种人体癌症中高表达,并且与肿瘤的发展或预后参数密切相关,具有肿瘤诊断和预后标志物的潜能^[9]。

2.2 ADAM12 在多种肿瘤中发挥重要功能

2.2.1 ADAM12 与肺癌 ROCKS 等^[10] 首次提出,ADAM12 在肺鳞状细胞癌和肺腺癌中的 mRNA 和蛋白质水平增加,侵袭性细胞中的 ADAM12 表达更高,因此,推测该基因的表达增加参与了肺癌细胞的迁移和侵袭。ADAM12-l 的 mRNA 高表达是肺腺癌独立预后因素,并且与肿瘤分化、分期及术后肿瘤

复发有关^[10]。ADAM12 在非小细胞肺癌组织及其癌旁组织中表达升高,并与非小细胞肺癌患者年龄、吸烟指数和患者的临床分期和淋巴结转移相关。进一步研究发现,ADAM12 在小细胞肺癌中高表达,并通过上调限速酶己糖激酶 1 (HK1) 促进癌细胞的增殖、集落形成、迁移和侵袭^[11]。

2.2.2 ADAM12 与肝癌 研究发现,ADAM12 的表达水平与肝癌预后密切相关^[12-14]。PABIC 等^[12] 于 2003 年首次证实 ADAM12 在肝癌组织中表达升高,转化生长因子- β (TGF- β) 通过激活 PI3K 和 MAPK 信号通路诱导 ADAM12 的表达,参与肿瘤的侵袭性和进展等过程。CHEON 等^[13] 进一步阐明了 TGF- β 的功能,其在胶原蛋白重构和细胞基质黏附中发挥作用,从而促使肝癌患者 ADAM12 mRNA 水平升高。在更深入的研究中,ADAM12 通过影响细胞蛋白骨架,尤其是上皮-间质转化 (EMTs) 表达,促进肝癌细胞间质化,影响肝癌细胞增殖及侵袭能力^[14]。此外,国外学者发现 TSPAN8 依赖 ADAM12 表达升高促进肝癌细胞的侵袭和转移。

2.2.3 ADAM12 与乳腺癌 乳腺癌为严重影响女性生命健康的恶性肿瘤之一,已有研究表明,ADAM12 水平的升高与乳腺癌进展相关,促进肿瘤细胞的转移与侵袭^[15]。通过小鼠乳腺癌模型研究发现,ADAM12 高表达参与了肿瘤进展过程^[16]。马波等^[17] 发现基底细胞样乳腺癌组织的 ADAM12-l 表达量与蛋白水平均明显高于正常或良性乳腺组织,且与乳腺癌淋巴结转移和临床分期有着密切的联系。有研究者发现,乳腺癌患者年龄越小,ADAM12 表达量越高;导管型乳腺癌患者中 ADAM12-l 表达较小叶型乳腺癌患者高,而在小叶型乳腺癌中 ADAM12-s 表达较高^[18]。此外,新近研究证实 ADAM12 在三阴性乳腺癌 (TNBC) 组织和细胞系中高表达,提出 ADAM12 是 TNBC 的潜在治疗靶点^[19]。

ADAM12 和血管内皮生长因子共同参与了肿瘤血管的形成。ROY 等^[20] 研究发现,乳腺癌细胞中 ADAM12 的表达与促血管生成因子 [如血管内皮生长因子 (VEGF)、基质金属蛋白酶 (MMP)-9] 的上调和抗血管生成因子 [如血栓反应蛋白-1 (THBS1) 和金属蛋白酶组织抑制因子-2 (TIMP-2)] 的下调相关,该基因高表达部位的微血管密度升高,ADAM12 在健康乳腺组织的血管中几乎没有表达,但在乳腺浸润性导管癌的肿瘤血管中的表达增加。

2.2.4 ADAM12 与子宫颈癌 女性宫颈癌发病率和病死率居高不下^[1]。研究发现,ADAM12 表达水平与宫颈癌的恶性程度呈现显著的正相关,ADAM12 的异常表达参与了宫颈癌形成和发展过程,与宫颈癌

肿瘤最大径、分期、分化程度和淋巴结转移情况密切相关^[21]。白璐等^[22]证实,ADAM12 在宫颈癌组织中表达普遍上调,是宫颈癌患者不良预后的预测因子。

2.2.5 ADAM12 与胃癌 王艳平等^[23]发现,96 例胃癌患者 ADAM12-l 的 mRNA 水平及蛋白质水平在胃癌组织中均上调,与胃癌的发生、进展及临床预后密切相关。生物信息学分析也验证了 ADAM12 与胃癌患者的不良预后显著相关,具有癌症治疗靶标的潜能^[24]。同时,国外学者发现,ADAM12 在肠道型胃癌细胞及组织中表达升高,但在弥漫型胃癌中低表达,推测 ADAM12 可能具有组织特异性标志物的潜能。SHIMURA 等^[25]通过分析 ADAM12 在胃癌患者尿液中的水平,确认 ADAM12 为较好的尿液生物标志物。

2.2.6 ADAM12 与膀胱癌 ADAM12 在膀胱癌组织中的表达明显高于正常膀胱组织,其具有作为肿瘤标志物的潜能。ADAM12(ADAM12-l 和 ADAM12-s)的表达和蛋白水平均与膀胱癌分期相关,膀胱癌患者尿液中的 ADAM12 水平明显高于健康对照者,且肿瘤复发组高于非复发组,提示 ADAM12 可能是膀胱癌诊断和监测的重要生物标志物。国外学者证明,ADAM12-l 在细胞外膜近端区域裂解 MMP 诱导因子蛋白形成其胞外域,刺激 MMP 激活,诱导并促进癌细胞侵袭^[26]。

2.2.7 ADAM12 与其他肿瘤 在人类胶质母细胞瘤中,ADAM12 与细胞增殖、肝素结合表皮生长因子的脱落有关^[27]。在口腔鳞状细胞癌患者中,ADAM12 表达水平与肿瘤分级呈显著正相关,在肿瘤中衍生细胞的表达量也明显升高,影响肿瘤细胞增殖^[28]。在高侵袭性食管癌细胞中,ADAM12 表达升高,且促进食管癌细胞的侵袭^[29]。在卵巢癌细胞中,ADAM12 的表达水平与淋巴管及血管浸润、手术残留病变体积密切相关^[13]。卵巢肿瘤血管中的 ADAM12 和 CDCP1 选择性表达,可作为卵巢上皮性癌血管成像观察指标和抗血管治疗的潜在靶点。

2.3 ADAM12 参与的信号通路 ADAM12 具有细胞黏附和蛋白水解酶的功能,在细胞融合及信号转导等细胞活动中起着重要作用。ADAM12 释放可溶性肝素结合的表皮生长因子(HB-EGF),在细胞增殖的过程中起着重要作用,HB-EGF 可直接结合其受体 EGFR,导致心肌肥大和功能障碍^[30]。ADAM12 存在明显的组织特异性,尤其是正常细胞和肿瘤细胞,多种生物学方法(细胞、动物模型和生物信息)研究发现 TGF- β /KAT2A/TAK1 生物轴调控该基因表达^[31]。BRANCO 等^[32]研究发现,在恶性肿瘤细胞增殖期间,瘤内低氧导致 ADAM12 活性增加和释放

HB-EGF,诱导侵袭足的形成,并触发肿瘤侵袭相关的 NOTCH 信号通路。在乳腺癌中,ADAM12 通过影响血管因子相关基因的表达,激活 EGFR/STAT3/Akt 通路,进而调控内皮细胞功能和促进血管生成^[20];也依赖于 TGF- β 促进 EMT 过程的发生;还通过 Twist1 转录因子参与肿瘤细胞中细胞-基质的相互作用;通过增强 PI3K/AKT 信号转导影响 5-氟尿嘧啶(5-FU)对乳腺癌治疗的复发率;在淋巴瘤中,ADAM12 调控 p-AKT 和 p-GSK-3 β 因子的表达,借助 AKT 通路影响肿瘤细胞增殖、黏附和耐药表型等^[33];在结直肠癌中,ADAM12 过表达将会抑制 PTEN 磷酸化和增加 AKT 水平,借助 PIP3 激活 AKT 反应^[34];在垂体腺瘤中,ADAM12 通过 EGFR/ERK 信号通路诱导 EMT 并促进肿瘤细胞迁移、侵袭和增殖^[35];在食管癌中,ADAM12-l 促进黏着斑转换和黏着斑激酶的激活,通过 FAK/JNK/cJun 生物信号轴增加了 ADAM12-l 的转录^[29]。此外,ADAM12 还可以通过 AKT/MAPK 信号通路抑制乳腺癌和肝癌细胞的凋亡,通过 NF- κ B 通路调控前列腺癌细胞的浸润过程。综上所述,ADAM12 通过上述多种信号通路影响肿瘤的发生、发展、治疗和预后,为探索 ADAM12 在肿瘤中的分子机制提供了理论依据。

3 总结与展望

随着 ADAM12 的生物学特征和功能被深入研究,它在疾病诊断和治疗中的作用将会受到越来越多的关注。ADAM12 被证实在多种恶性肿瘤中表达上调,与肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭及患者的预后密切相关,因此,ADAM12 有望成为多种实体瘤诊断及预测预后的分子标志物。但是,ADAM12 在各种实体瘤中的作用机制尚未详细阐明,进一步探究其在肿瘤中的作用及其分子机制将为肿瘤的靶向治疗提供新的思路和研究视角。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] ZHANG N, HAO J J, CAI Y, et al. Research advances of secretory proteins in malignant tumors[J]. Chin J Cancer Res, 2021, 33(1): 115-132.
- [3] WU E, CROUCHER P I, MCKIE N. Expression of members of the novel membrane linked metalloproteinase family ADAM in cells derived from a range of haematological malignancies[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1997, 235(2): 437-442.
- [4] SEEGAR T C, SEEGAR S C. Domain integration of AD-

- AM family proteins; emerging themes from structural studies[J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2019, 244(17): 1510-1519.
- [5] YAGAMI-HIROMASA T, SATO T, KURISAKI T, et al. A metalloprotease-disintegrin participating in myoblast fusion[J]. *Nature*, 1995, 377(6550): 652-656.
- [6] LAMBRECHT B N, VANDERKERKEN M, HAMMAD H. The emerging role of ADAM metalloproteinases in immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(12): 745-758.
- [7] KASIMIS C, EVANGELINAKIS N, ROTAS M, et al. Predictive value of biochemical marker ADAM-12 at first trimester of pregnancy for hypertension and intrauterine growth restriction[J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2016, 43(1): 43-47.
- [8] 汪燕凌, 袁晓莉. 孕妇血清内早期血清妊娠相关激素与胚胎停育的相关性[J]. *中南医学科学杂志*, 2019, 47(4): 433-435.
- [9] VEENSTRA V L, DAMHOFER H, WAASDORP C, et al. ADAM12 is a circulating marker for stromal activation in pancreatic cancer and predicts response to chemotherapy[J]. *Oncogenesis*, 2018, 7(11): 87-98.
- [10] ROCKS N, PAULISSEN G, QUESADA CALVO F, et al. Expression of a disintegrin and metalloprotease (ADAM and ADAMTS) enzymes in human non-small-cell lung carcinomas (NSCLC)[J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(5): 724-730.
- [11] DUAN Q Q, LI D, XIONG L P, et al. SILAC quantitative proteomics and biochemical analyses reveal a novel molecular mechanism by which ADAM12s promotes the proliferation, migration, and invasion of small cell lung cancer cells through upregulating hexokinase 1[J]. *J Proteome Res*, 2019, 18(7): 2903-2914.
- [12] PABIC H. ADAM12 in human liver cancers: TGF- β -regulated expression in stellate cells is associated with matrix remodeling[J]. *Hepatology*, 2003, 37(5): 1056-1066.
- [13] CHEON D J, LI A J, BEACH J A, et al. ADAM12 is a prognostic factor associated with an aggressive molecular subtype of high-grade serous ovarian carcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(7): 739-747.
- [14] 张杨, 杨琰, 张翌, 等. ADAM12 在原发性肝癌侵袭性中的作用及机制研究[J]. *腹部外科*, 2019, 32(3): 220-224.
- [15] HUANG X J, LIU P, YANG L, et al. ADAM12 and lnc015192 act as ceRNAs in breast cancer by regulating miR-34a[J]. *Oncogene*, 2018, 34(49): 6316-6326.
- [16] FRÖHLICH C, NEHAMMER C, ALBRECHTSEN R, et al. ADAM12 produced by tumor cells rather than stromal cells accelerates breast tumor progression[J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9(11): 1449-1461.
- [17] 马波, 谢尚阔, 周娟娣, 等. ADAM12L 在基底细胞样乳腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. *中华全科医学*, 2018, 16(10): 1626-1628.
- [18] NARITA D, SECLAMAN E, URSONIU S, et al. Increased expression of ADAM12 and ADAM17 genes in laser-capture microdissected breast cancers and correlations with clinical and pathological characteristics[J]. *Acta Histochem*, 2012, 114(2): 131-139.
- [19] MENDAZA S, ULAZIA-GARMENDIA A, MONREAL-SANTESTEBAN I, et al. ADAM12 is a potential therapeutic target regulated by hypomethylation in triple-negative breast cancer[J]. *IJMS*, 2020, 21(3): 903.
- [20] ROY R, DAGHER A, BUTTERFIELD C, et al. ADAM12 is a novel regulator of tumor angiogenesis via STAT 3 signaling[J]. *Mol Cancer Res*, 2017, 15(11): 1608-1622.
- [21] 林志仁, 陈胜民, 潘艳玲, 等. ADAM12 在宫颈癌组织中的表达及在患者疾病预后中的临床意义[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2020, 21(1): 17-19.
- [22] 白璐, 李雯慧, 陈必良. 子宫颈癌 ADAM12 检测及临床预后分析[J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(1): 122-127.
- [23] 王艳平, 赵静, 纪元博. ADAM12L 在胃癌中的表达及临床意义[J]. *河南科技大学学报(医学版)*, 2019, 37(3): 170-172.
- [24] SHI Y, CHANG D, LI W, et al. Identification of core genes and clinical outcomes in tumors originated from endoderm (gastric cancer and lung carcinoma) via bioinformatics analysis[J]. *Medicine*, 2021, 100(12): e25154.
- [25] SHIMURA T, DAYDE D, WANG H, et al. Novel urinary protein biomarker panel for early diagnosis of gastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(11): 1656-1664.
- [26] ALBRECHTSEN R, WEWER ALBRECHTSEN N J, GNOSSA S, et al. Identification of ADAM12 as a novel basigin sheddase[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8): 1957.
- [27] KODAMA T, IKEDA E, OKADA A, et al. ADAM12 is selectively overexpressed in human glioblastomas and is associated with glioblastoma cell proliferation and shedding of heparin-binding epidermal growth factor[J]. *Am J Pathol*, 2004, 165(5): 1743-1753.
- [28] UEHARA E, SHIIBA M, SHINOZUKA K, et al. Upregulated expression of ADAM12 is associated with progression of oral squamous cell carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(5): 1414-1422.
- [29] LUO M L, ZHOU Z, SUN L, et al. An ADAM12 and FAK positive feedback loop amplifies the interaction signal of tumor cells with extracellular matrix to promote esophageal cancer metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2018, 422: 118-128.
- [30] NAKAYAMA Y, YOSHIOKA J. ADAM12 controls a hypertrophic response in the heart through the distinct descending pathways[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 318(2): H209-H211. (下转第 3072 页)

在干燥综合征确诊之前就已经有神经系统病变,而三分之二的患者则在确诊的同时发现神经系统损伤^[2]。

后循环缺血是指后循环的颈动脉系统短暂性缺血发作和脑梗死,是常见的缺血性脑血管病神经系统损伤,约占缺血性脑卒中的 20%。动脉粥样硬化是后循环缺血最主要的血管病理基础,通常由血管壁炎性反应引起的血管壁增厚、管腔狭窄及组织器官缺血,而易引发脑血管病。其发病呈现年轻化,一些常见的高危因素如高血压、肥胖、糖尿病不能完全解释其发病原因,因此,越来越多的研究关注一些少见的因素如自身免疫性疾病、系统性炎性反应等与神经系统受累的关系^[3]。

本文中患者自觉有口干、眼干症状,但未予重视,当出现反复头晕,服药治疗后,症状未好转反而加重后才入院检查。患者经抗核抗体谱、眼科、唇腺活检等进一步检查后,根据 2016 年美国风湿病学会和欧洲抗风湿病联盟提出的干燥综合征最新分类标准,诊断为原发性干燥综合征^[4]。患者抗核抗体阳性、滴度>1:3200、抗 SSA 抗体阳性+++、抗 Ro-52 抗体阳性+++、抗 SSB 抗体阳性++。有研究表明,抗核抗体阳性及抗 SSA 抗体阳性可能增加缺血性脑血管病发生风险^[5]。本文中患者双侧颈动脉内-中膜不均匀增厚伴斑块,右侧锁骨下动脉内膜增厚,血管内的膜增厚及斑块不能排除是因干燥综合征而引起血管炎形成的。因为干燥综合征神经系统损伤的发病机制中除 T 细胞分泌细胞毒物直接作用外,其还通过分泌细胞因子刺激细胞毒物发挥作用。除此之外, T 细胞在血管炎病变中也较为常见,且血管炎性渗出物导致内皮细胞纤维素样坏死、血管腔闭塞和局部组织缺血,从而引起神经病变^[6],直接导致神经系统损伤。深入研究自身免疫性疾病、系统性炎性反应等这些少见危险因素引起神经系统损伤的关系,将有助于防治干燥综合征患者发生缺血性脑血管病,降低患者

病死率。

干燥综合征起病隐匿,可有多种多样的临床表现形式,出现口干、眼干症状时患者多未予重视,而常以其他系统受累就诊,因此在诊断过程中极易漏诊、误诊。原发性干燥综合征合并神经系统损伤的临床表现多样且极为复杂,早期临床症状常缺乏典型性,因此,对于反复头晕的患者,临床医生更应详细询问病史并结合抗核抗体谱、其他实验室及影像学等检查,深入探索其病因,以免误诊、漏诊,从而提高患者诊断率,改善患者预后。

参考文献

[1] 李智腾,范观止,段培青,等.原发性干燥综合征患者合并肺动脉高压危险因素分析[J].中国医科大学学报,2018,47(5):420-425.

[2] CARVAJAL A G, GUELLEC D, MARIETTE X, et al. Epidemiology of neurological manifestations in Sjögren's syndrome: data from the French ASSESS Cohort [J]. RMD Open, 2016, 2(1): e000179.

[3] 刘佩玲,高照猛,赵金霞,等.原发性干燥综合征合并神经系统受累的临床特点分析[J].中华风湿病学杂志,2017,21(6):375-380.

[4] SHIBOSKI C H, SHIBOSKI S C, SEROR R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts[J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(1): 35-45.

[5] 罗寰,阮海玲,陈苗苗,任占芬.原发性干燥综合征合并缺血性脑血管病变的 35 例分析[J].中华保健医学杂志,2018,20(6):457-460.

[6] 王艳青,汤建平.干燥综合征合并神经系统损害的诊断和治疗进展[J].中华风湿病学杂志,2018,22(6):411-414.

(收稿日期:2021-01-27 修回日期:2021-10-09)

(上接第 3067 页)

[31] NACIRI I, LAISNÉ M, FERRY L, et al. Genetic screens reveal mechanisms for the transcriptional regulation of tissue-specific genes in normal cells and tumors[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(7): 3407-3421.

[32] BRANCO D C, DA COSTA N M M, ABE C T S, et al. HIF-1α, NOTCH1, ADAM12, and HB-EGF are overexpressed in mucoepidermoid carcinoma[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2019, 127(1): e8-e17.

[33] YIN H B, ZHONG F, OUYANG Y, et al. Upregulation of ADAM12 contributes to accelerated cell proliferation and cell adhesion-mediated drug resistance (CAM-DR) in

non-hodgkin's lymphoma[J]. Hematology, 2017, 22(9): 527-535.

[34] YOUNG-LAN P, SUN-YOUNG P, HYUNG-HOON O, et al. A disintegrin and metalloprotease 12 promotes tumor progression by inhibiting apoptosis in human colorectal cancer[J]. Cancers, 2021, 13(8): 1927.

[35] WANG J W, ZHANG Z, LI R, et al. ADAM12 induces EMT and promotes cell migration, invasion and proliferation in pituitary adenomas via EGFR/ERK signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 97: 1066-1077.

(收稿日期:2021-03-17 修回日期:2021-09-27)