

- in African-American infants[J]. *J Pediatr*, 2008, 152(5): 709.
- [10] Mak JCW, Ko FWS, Chu CM. Polymorphisms in the IL-4, IL-4 receptor alpha chain, TNF-alpha, and lymphotoxin-alpha genes and risk of asthma in Hong Kong Chinese adults[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2007, 144(2): 114.
- [11] Hosseini-Farahabadi S, Tavakkol-Astshari J, Rafatpanaly H. Association between the polymorphisms of IL-4 gene promoter (-590C > T), IL-13 coding region (R130Q) and IL-16 gene promoter (-295T > C) and allergic asthma[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2007, 6(1): 9.
- [12] Kamali-Sarvestani E, Ghayomi MA, Nekoe A. Association of TNF-alpha-308 G/A and IL-4-589 C/T gene promoter polymorphisms with asthma susceptibility in the south of Iran[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2007, 17(6): 361.
- [13] Li YF, Guo BT, Zhang L, et al. Association between C-589T polymorphisms of interleukin-4 gene promoter and asthma: A meta-analysis[J]. *Respir Med*, 2008, 102(7): 984.
- [14] Flohr C, Quinnell RJ, Britton J. Do helminth parasites protect against atopy and allergic disease[J]. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39(1): 20.
- [15] Liu XM, Cao FL, Huo JM. Correlation between genetic polymorphism of cytokine genes, plasma protein levels and bronchial asthma in the Han people in northern China[J]. *J Asthma*, 2008, 45(7): 583.
- [16] Qiao HL, Wen Q, Cao N. Association of IL-10 level and IL-10 promoter SNPs with specific antibodies in penicillin-allergic patients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007, 63(3): 263.
- [17] Shin HD, Park BL, Kim LH. Interleukin-10 haplotype associated with total serum IgE in atopic dermatitis patients[J]. *Allergy*, 2005, 60(9): 1146.
- [18] Lloyd CM, Hawrylowicz CM. Regulatory T cells in asthma[J]. *Immunity*, 2009, 31(3): 438.
- [19] Kim SH, Yang EM, Lee HH. Combined effect of IL-10 and TGF-beta 1 promoter polymorphisms as a risk factor for aspirin-intolerant asthma and rhinosinusitis[J]. *Allergy*, 2009, 64(8): 1221.
- [20] Zedan M, Settin A, Farag MK. Gene polymorphisms of tumor necrosis factor alpha (-308) and interleukin-10 (-1082) among asthmatic Egyptian children[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2008, 29(3): 268.
- [21] Trajkov D, Mirkovska-stojkovic J, Arsov T. Association of cytokine gene polymorphisms with bronchial asthma in macedonians[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2008, 7(3): 143.
- [22] Alberto EJC, Shimojo N, Suzuki Y. IL-10 gene polymorphism, but not TGF-beta 1 gene polymorphisms, is associated with food allergy in a Japanese population[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2008, 19(8): 716.
- [23] 张嘉琳, 陈虹, 胡良平. 白细胞介素 4 和 10 基因多态性与儿童哮喘的相关性及对细胞因子表达的影响[J]. *中华医学杂志*, 2002, 82(2): 114.
- [24] 李志方, 卢健红, 李景柔. IL-10 基因启动子多态性与小儿哮喘的相关性[J]. *中原医刊*, 2007, 34(14): 4.
- [25] Park HW, Lee JE, Kim SH. Genetic variation of IL13 as a risk factor of reduced lung function in children and adolescents: A cross-sectional population-based study in Korea[J]. *Respir Med*, 2009, 103(2): 284.
- [26] Nedoszytko B, Niedoszytko M, Lange M. Interleukin-13 promoter gene polymorphism-1112C/T is associated with the systemic form of mastocytosis[J]. *Allergy*, 2009, 64(2): 287.
- [27] Black S, Teixeira AS, Loh AXW. Contribution of functional variation in the IL13 gene to allergy, hay fever and asthma in the NSHD longitudinal 1946 birth cohort[J]. *Allergy*, 2009, 64(8): 1172.
- [28] Kim HB, Kang MJ, Lee SY. Combined effect of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-13 polymorphisms on bronchial hyperresponsiveness in Korean children with asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38(5): 774.
- [29] Battle NC, Choudhry S, Tsai HJ. Ethnicity-specific gene-gene interaction between IL-13 and IL-4R alpha among African American with asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(9): 881.
- [30] 侍杏华, 周建平. IL-13 基因和 beta-2AR 基因多态性与哮喘的关系[J]. *山东医药*, 2008, 48(32): 119.

(收稿日期: 2009-10-26 修回日期: 2009-10-28)

· 综 述 ·

## 肿瘤微环境在肿瘤淋巴转移中的作用研究进展

蒋建国 综述, 胡国华 审校

(重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉科 400016)

关键词: 肿瘤; 微环境; 淋巴转移

中图分类号: R73-37

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)09-1141-04

肿瘤细胞在机体内所处的微环境为肿瘤的发生、发展、侵袭、转移等提供了必要的物质基础<sup>[1]</sup>。淋巴转移是肿瘤的主要转移方式之一, 而肿瘤微环境中的一些特殊因素可促使肿瘤

更容易、更早地发生淋巴转移。目前国内对外对肿瘤微环境及肿瘤淋巴转移的研究颇多, 本文就肿瘤微环境在肿瘤淋巴转移中的作用做一简要评述。

## 1 概 述

肿瘤微环境(tumor microenvironment)最早于 1979 年由 Lord 正式提出,指肿瘤在其发生发展过程中所处的内环境,由肿瘤细胞本身、间质细胞、微血管、微淋巴管、组织液、众多细胞因子及少量浸润细胞等共同构成<sup>[2-3]</sup>。正常细胞处于一个相对稳定的内环境(稳态,homeostasis),按正常的程序进行着增殖、分化、凋亡以及相关因子的分泌和表达。肿瘤发生、发展的过程则不断打破这一平衡<sup>[4]</sup>,肿瘤细胞无限增殖,需要不停地塑造一个适于自己生长的外部组织环境,即组织缺氧和酸中毒、间质高压形成、大量生长因子和蛋白水解酶的产生及免疫炎症反应等。如果改变肿瘤的微环境因素,肿瘤生长则可受到抑制<sup>[5]</sup>。

随着肿瘤进展,局部的营养条件已不能满足肿瘤生长的需求,这时肿瘤细胞可以通过诱导血管、淋巴管生成等途径不断构建新的营养代谢网路,同时也促进了肿瘤细胞的生长和转移。淋巴转移是肿瘤转移主要途径之一,基本过程是:肿瘤生长到一定程度,分泌某些淋巴管生长因子,在肿瘤周围或内部形成新生淋巴管;肿瘤侵及细胞外基质,游向毛细淋巴管;单个或成簇肿瘤细胞侵入管腔并顺淋巴液流入前哨淋巴结,再进入下一站淋巴结。关于肿瘤细胞进入淋巴管的方式,目前存在争议,有人认为肿瘤细胞是侵入肿瘤边缘已经存在的淋巴管而发生转移;有人则认为肿瘤先促进新的淋巴管形成,再通过新生淋巴管而发生转移。

## 2 肿瘤微环境提供多种淋巴管生成因子

肿瘤组织能分泌多种促淋巴管生成因子<sup>[6-7]</sup>,最具代表性的为血管内皮生长因子 C(vascular endothelial growth factor C, VEGF-C)和血管内皮生长因子 D(VEGF-D),它们是血管内皮生长因子家族成员,均为二聚体的糖蛋白,在结构上都有 VEGF 同源结构域 VHD(VEGF homology domain)的受体结合位点。VEGFR-3 是它们共同的特异性配体,为膜型酪氨酸激酶受体,是介导淋巴管生成的重要信号分子,在人类有 2 种异构体(VEGFR-3L 和 VEGFR-3S),在成人几乎只表达于淋巴管内皮细胞。VEGF-C/VEGF-D 与 VEGFR-3 结合后,激活 PI-3 激酶信号通道蛋白激酶 C 依赖的 P42/P44 促分裂活性蛋白激酶(MAPK)信号通路、Prox-1、Syk/SLP76-、podoplanin/Ang-2/Nrp-2 或 FOXC-2 信号通路,诱导其胞内酪氨酸激酶磷酸化,完成淋巴管生成信号的传导,从而促进淋巴管的生成、增生和扩张。大量临床研究也证明,在人类许多肿瘤(胃癌、食管癌、结肠癌、肝癌、宫颈癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、喉癌、鼻咽癌等)中,VEGF-C、VEGF-D、VEGFR-3 呈高表达,并与淋巴转移密切相关<sup>[7-8]</sup>。有些肿瘤组织虽然高表达 VEGF-C,但其淋巴转移率并不增加,如软组织肉瘤<sup>[9]</sup>。近来发现的淋巴管生成因子还有 VEGF-A、成纤维细胞生成因子 2(fibroblast growth factor)、血小板衍生生长因子 BB(platelet derived growth factor BB)、血管生成素(angiopoietin)、环氧化酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2)等。Timoshenko 等<sup>[10]</sup>利用 siRNA 方法沉默 COX-2 基因,可以抑制 VEGF-C 表达和分泌,这间接说明 COX-2 可以刺激肿瘤淋巴管的生成。内皮素 1(endothelin 1)可通过促进 VEGF-C 等多种途径促进淋巴管的生成<sup>[11]</sup>;生长激素(growth hormone)可促进淋巴管内皮细胞增殖、萌芽、迁移<sup>[12]</sup>。

## 3 肿瘤微环境促使肿瘤细胞从原位移出

此过程包括肿瘤细胞间的彼此分离,与基质成分的粘连,细胞外基质的降解和肿瘤细胞的移动。这个复杂的过程需要

很多因子、因素共同作用。

**3.1 肿瘤细胞的移出**,首先是肿瘤细胞的彼此分离,此过程中起主要作用的是黏附分子,具有调节肿瘤细胞之间的作用,还参与肿瘤细胞与血管内皮细胞、肿瘤细胞与细胞外基质的黏附。黏附分子种类繁多,目前研究较多的是上皮钙黏素(E-cadherin),其是一组钙离子依赖性的跨膜糖蛋白,可调节肿瘤细胞与周围环境之间的相互关系、组织分化及维持组织结构完整性。研究表明,在许多高侵袭性的人体肿瘤中,如乳腺癌、肺癌、胃肠道癌、前列腺癌、膀胱癌细胞中都存在 E-cadherin 的异常表达,特别是在肿瘤转移灶内 E-cadherin 表达减弱甚至消失,Humar 等<sup>[13]</sup>通过对胃印戒细胞癌的研究证明,癌组织的 E-cadherin 减少与肿瘤细胞播散密切相关。Melillo 和 Semenza<sup>[14]</sup>研究发现,低氧诱导因子 1(Hypoxia inducible factor1, HIF-1a)能够增加钙黏素抑制物 mRNA 的表达,间接降低肿瘤细胞之间的同型黏附,有利于肿瘤细胞的迁移。

**3.2 肿瘤细胞彼此分离后**,就与基质成分粘连,整合素在此过程中有重要作用。每种整合素都有相对应的特异配体,整合素通过识别细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分蛋白、细胞间黏附分子、细胞膜免疫球蛋白超家族黏附分子来介导细胞与基质成分粘连。整合素直接调节肿瘤细胞在 ECM 中移行,同时能调节基质金属蛋白酶的表达,促进细胞外基质和基底膜的降解,进一步促进肿瘤转移。此外,整合素还可以启动某些细胞逃逸机制以抑制肿瘤细胞的凋亡<sup>[15]</sup>,并通过调节细胞内信号通道、控制细胞骨架变形和能量代谢,从而改变细胞形态、移行、增殖和寿命。

**3.3 细胞外基质、基底膜对早期肿瘤细胞浸润起到了屏障作用**,但肿瘤细胞要移出,就得脱离细胞外基质,此时肿瘤细胞可分泌基质金属蛋白酶(met alloproteinases, MMPs)、胶原蛋白酶等降解细胞外基质与基底膜。其中, MMPs 在肿瘤侵袭转移中有着十分重要的作用<sup>[16]</sup>,主要体现在:降解细胞外基质,使肿瘤细胞沿基底膜缺损和基质空隙向周围生长; MMPs 能活化 ECM 结构蛋白的潜在活性,自发刺激肿瘤迁移。

## 4 肿瘤微环境促使肿瘤细胞靶向移动到淋巴系统

肿瘤微环境促进淋巴管生成、肿瘤细胞的移出,为什么就容易向淋巴管转移呢?这与肿瘤淋巴管的形态特点、肿瘤间质高压、趋化因子的趋化作用等密切相关。

**4.1 肿瘤淋巴管形态特点** 肿瘤淋巴管管壁较薄弱,通常只有一层内皮细胞组成,细胞间连接较疏松,有较大的间隙,基底膜不完整或缺如。肿瘤组织的毛细淋巴管(指直径小于或等于 3 mm 的管腔)同样可由淋巴管内皮细胞分化而成,以锚丝固定于周围组织中,靠周围组织的收缩及松弛来推动淋巴液的流动。其生成方式与毛细血管基本相似,即以出芽方式生长,并在瘤内及瘤周形成淋巴管网,只是淋巴管出芽更少、形态变化更小。众多研究结果认为,瘤周存在增多的扩张的淋巴管,其在淋巴转移中伴有重要角色;瘤内大多淋巴管由于肿瘤细胞的增殖、压力增高而萎陷闭锁,仅少部分扩张,多为无功能的淋巴管,其在淋巴转移中的价值也存在争议。另有研究表明,肿瘤微淋巴管的形态结构与正常的微淋巴管明显不同:在肿瘤细胞大而且多的地方,微淋巴管呈闭塞状,可能是高压挤压所致,其他微淋巴管则呈扩张或高度扩张状态,管腔显著扩大,突向管腔内的内皮质膜突起大部分消失;连接形式逐渐由复杂型向简单型过渡,大量的连接开放形成宽的内皮细胞间通道,肿瘤细胞可轻易经这些通道进入淋巴管;随着肿瘤的生长,微淋巴管数量逐渐增加,加大肿瘤细胞与淋巴管的接触概率,或改变现

有淋巴管的功能特性,同时管壁发生变化,在有肿瘤细胞聚拢的部位会出现明显的间隙或缺口,有利于肿瘤细胞进入微淋巴管腔。肿瘤淋巴管的形态特点表明,肿瘤细胞极易进入淋巴管而向远处转移。

**4.2 肿瘤微环境高压的作用** 肿瘤组织不同于正常的组织,其都呈现高压状态,这在淋巴转移中扮演重要角色。研究发现,主要有两种原因促进肿瘤高压的形成<sup>[17]</sup>:(1)肿瘤淋巴管管壁较薄弱,通常只由一层内皮细胞组成,细胞间连接较疏松,有较大的间隙,基底膜不完整或缺如,这些特点决定了肿瘤的淋巴系统不能象正常组织中淋巴系统那样具有调节组织液动态平衡的作用。(2)肿瘤血管具有高渗的特性。肿瘤血管具有不同于正常血管的特点,如内皮细胞不完整或缺失、基底膜中断或缺失、血管形成不均匀分布、毛细血管间距增大、动静脉短路、间质内液体增多以及血液黏度增加等,使得肿瘤血管的舒缩性能基本丧失,管壁脆性增高,血管阻力增大;血液浓缩,间质内液体增多,血细胞外渗黏性阻力增大,最终出现肿瘤间质高压。在间质高压的作用下,肿瘤细胞就易进入压力相对较低的淋巴管,顺着淋巴液向远处移动而发生淋巴转移。

**4.3 肿瘤微环境中趋化因子的作用** 肿瘤组织里含许多趋化因子受体,可促使肿瘤细胞向淋巴系统靶向移动。目前研究比较多的有 CXCL12/CXCR4 和 CCR7/CCL21、CCL19 系统。在正常组织中,CXCL12/CXCR4 之间的作用在造血干细胞和免疫系统的调节中相当重要,并与组织再生修复密切相关。而在肿瘤组织中,CXCL12/CXCR4 对肿瘤细胞迁移、定位起着至关重要的作用。CXCL12 高表达于淋巴结,而其受体 CXCR4 在许多肿瘤组织成高表达状态<sup>[18]</sup>,并与淋巴转移正相关<sup>[19]</sup>,这使肿瘤细胞更易靶向转移到淋巴结。通过沉默 CXCR4 基因后的肿瘤细胞的侵袭力明显下降<sup>[20]</sup>。最近许多研究显示,CCR7 高表达于某些肿瘤细胞,其配体 CCL21、CCL19 主要表达在淋巴结、非淋巴组织的内皮淋巴导管、T 细胞区。配体对受体的吸引促进 CCR7 表达阳性的肿瘤细胞沿配体浓度梯度定向转移到淋巴结等处。推测,在不同的肿瘤组织,其分泌的趋化因子受体的浓度不同,其发生淋巴转移的特点也不一样。在临床病理学研究发现,CCR7 表达与淋巴管浸润、淋巴结转移呈正相关<sup>[21]</sup>,在非小细胞肺癌、乳腺癌、甲状腺癌、食管上皮细胞癌、结直肠癌等中已得到证实。

### 5 淋巴转移中抗失巢凋亡的现象

最后,移出的肿瘤细胞抵达淋巴结要存活下来并形成转移灶,必须得抵御失巢凋亡(anoikis)。Francis 在 1994 年首次描述了失巢凋亡现象,其指细胞与细胞外基质或与其他细胞失去接触后发生的一种程序性细胞死亡形式。失巢凋亡的意义在于防止脱落的细胞种植在不适当的地方继续生长。然而,很多恶性肿瘤细胞具有抗失巢凋亡的能力,特别是易发生转移的恶性肿瘤细胞,从瘤体上脱落后并不发生凋亡,而是迁移到其他部位继续生长,并和周围组织“和睦相处”。在摆脱细胞外基质黏附和细胞间连接后,癌细胞的首要任务是要能在适宜的微环境中生存下来,所以新生的癌细胞必须克服失巢凋亡的现象。目前认为癌细胞可通过自分泌或旁分泌机制,并在钠-钾泵的参与下<sup>[22]</sup>抵抗失巢凋亡,进而发生转移和局部浸润。

肿瘤微环境十分复杂而多变,在体外难以满意模拟,人们对它的研究尚处起步阶段<sup>[23]</sup>,还有许多问题有待研究。肿瘤的淋巴转移与其微环境关系密切,目前 VEGF-C/VEGF-D 与 VEGFR-3 成为了抑制淋巴转移的热门靶点。相信随着对肿瘤微环境的进一步研究,淋巴转移的机制会进一步明确,也会有

更多更好的靶点来抑制淋巴转移。届时,治愈以淋巴转移为主的肿瘤也将变得更加容易。

### 参考文献:

- [1] 孙凯,卫立辛,吴孟超.组织微环境对肿瘤发生发展的影响[J].第二军医大学学报,2008,29(10):1239.
- [2] Hede K. Environmental protection; studies highlight importance of tumor microenvironment[J]. J Natl Cancer Inst,2004,96(15):1120.
- [3] Laconi E. The evolving concept of tumor microenvironments[J]. Bioessays,2007,29:738.
- [4] Fang JS, Gillies RD, Gatenby RA. Adaptation to hypoxia and acidosis in carcinogenesis and tumor progression[J]. Semin Cancer Biol,2008,18:330.
- [5] Gillespie DL, Flynn JR, Ragel BT, et al. Silencing of HIF-1alpha by RNA interference in human glioma cells in vitro and in vivo[J]. Methods Mol Biol,2009,487:283.
- [6] Heckman CA, Holopainen T, Wirzenius M, et al. The tyrosine kinase inhibitor cediranib blocks ligand-induced vascular endothelial growth factor receptor-3 activity and lymphangiogenesis[J]. Cancer Res,2008,68(12):4754.
- [7] Yu H, Zhang S, Zhang R, et al. The role of VEGF-C/D and Flt-4 in the lymphatic metastasis of early-stage invasive cervical carcinoma[J]. J Exp Clin Cancer Res,2009,28:98.
- [8] Guo B, Zhang Y, Luo G, et al. Lentivirus-mediated small interfering RNA targeting VEGF-C inhibited tumor lymphangiogenesis and growth in breast carcinoma[J]. Anat Rec (Hoboken),2009,292(5):633.
- [9] Lahat G, Lazar A, Wang X, et al. Increased vascular endothelial growth factor-C expression is insufficient to induce lymphatic metastasis in human soft-tissue sarcomas[J]. Clin Cancer Res,2009,15(8):2637.
- [10] Timoshenko AV, Chakraborty C, Wagner GF, et al. COX-2 mediated stimulation of the lymphangiogenic factor VEGF-C in human breast cancer[J]. Br J Cancer,2006,94(8):1154.
- [11] Spinella F, Garrafa E, Di Castro V, et al. Endothelin-1 stimulates lymphatic endothelial cells and lymphatic vessels to grow and invade[J]. Cancer Res,2009,69(6):2669.
- [12] Banziger-Tobler NE, Halin C, Kajiya K, et al. Growth hormone promotes lymphangiogenesis[J]. Am J Pathol,2008,173(2):586.
- [13] Humar B, Blair V, Charlton A, et al. E-cadherin deficiency initiates gastric signet-ring cell carcinoma in mice and man[J]. Cancer Res,2009,69(5):2050.
- [14] Melillo G, Semenza GL. Meeting report: "exploiting the tumor microenvironment for therapeutics" [J]. Cancer Res,2006,66(9):4558.
- [15] Walker JL, Fourier AK, Assoian RK. Regulation of growth factor signaling and cell cycle progression by cell adhesion and adhesion-dependent changes in cellular tension[J]. Cytokine Growth Factor Rev,2005,16(4~

- 5):395.
- [16] Jobim FC, Schwartsmann G, Xavier NL, et al. Expression of MMP-9 and VEGF in breast cancer: correlation with other prognostic indicators[J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2008, 30(6):287.
- [17] Fukumura D, Jain RK. Tumor microenvironment abnormalities: causes, consequences, and strategies to normalize [J]. J Cell Biochem, 2007, 101(4):937.
- [18] Dewan M Z, Ahmed S, Iwasaki Y, et al. Stromal cell-derived factor-1 and CXCR4 receptor interaction in tumor growth and metastasis of breast cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2006, 60:273.
- [19] Oliveira-Neto HH, Silva ET, Leles CR, et al. Involvement of CXCL12 and CXCR4 in lymph node metastases and development of oral squamous cell carcinomas[J]. Tumour Biol, 2008, 29(4):262.
- [20] 厉红元, 任国胜, 谭金祥. shRNA-CXCR4 对人乳腺癌细胞侵袭力的影响[J]. 四川大学学报(医学版), 2009, 40(3):393.
- [21] Wagner PL, Moo TA, Arora N, et al. The chemokine receptors CXCR4 and CCR7 are associated with tumor size and pathologic indicators of tumor aggressiveness in papillary thyroid carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(10):2833.
- [22] Simpson CD, Mawji IA, Anyiwe K, et al. Inhibition of the sodium potassium adenosine triphosphatase pump sensitizes cancer cells to anoikis and prevents distant tumor formation[J]. Cancer Res, 2009, 69(7):2739.
- [23] Gatenby RA, Gillies RJ. A microenvironmental model of carcinogenesis[J]. Nat Rev Cancer, 2008, 8:56.

(收稿日期:2009-08-20 修回日期:2009-10-19)

· 综 述 ·

## 重症肌无力免疫学及相关发病机制研究进展

田增春 综述, 黄 志 审校

(重庆医科大学附属儿童医院神经科 400014)

关键词:重症肌无力;免疫学

中图分类号:R746.102

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)09-1144-04

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是主要累及神经肌肉接头(neuromuscular junction, NMJ)处突触后膜上乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AchR)致神经肌肉突触传递障碍的一种自身免疫性疾病。有报道 MG 的患病率(77~150)/100 万,年发病率为(4~11)/1 万<sup>[1]</sup>。传统观点认为 MG 的发病与乙酰胆碱受体自身抗体(AchR-Ab)介导的体液免疫密切相关,但最近发现 NMJ 处其他抗体、抗原特异性 T 细胞、细胞因子、调节性 T 细胞、遗传因素、细胞凋亡、性激素等在 MG 的发病中也扮演着重要的角色。现将与 MG 发病有关的免疫机制及相关因素研究进展综述如下。

### 1 体液免疫

**1.1 AchR 及其抗体** AchR 是产生 MG 的最主要的自身抗原,它存在于神经肌肉接头的突触后膜、部分前膜、神经节细胞突触表面以及胸腺肌样上皮细胞与其他细胞的表面等。天然的 AchR 和分离纯化的亚单位均具有免疫原性。但致病性自身抗体的主要结合靶点位于 AchR 分子  $\alpha$  亚单位上的主要免疫原性区(main immunogenic region, MIR)。临床上发现 60%~80% MG 患者存在抗 AchR 抗体。AchR 抗体通过与 AchR 的结合加速受体的降解和内饮, AchR 的降解加快(半衰期从 7 d 减至 2 d),导致突触后膜 AchR 的数量不足,破坏终板功能; AchR 抗体通过与 AchR 结合形成膜攻击复合体而使抗体触发了补体瀑布链,进而导致突触后膜的溶解也是导致神经肌肉接头功能缺损的重要机制。

**1.2 抗 MUSK 抗体** 尽管应用了比较敏感的检测方法,但仍有 10%~20% 的 MG 患者血清中未检测到 AchR-Ab<sup>[2]</sup>,被称为血清阴性 MG (seronegative myasthenia gravis, SNMG)。SNMG 患者中 40%~70% 可检测出抗 MUSK 抗体,而血清

AchR-Ab 阳性患者,眼肌型患者和伴有胸腺瘤的 MG 患者血清中却中难以检测出 MUSK。国外已将其用于 SNMG 的诊断<sup>[3]</sup>。MUSK 主要存在于神经肌肉接头,它是焦聚蛋白(Agrin)的受体,由运动神经元合成并分泌到突触基部,由 Agrin/MUSK 相互作用介导的信号触发了突触依赖的 AchR 和突触后其他蛋白的聚集。MUSK 抗体通过抑制 Agrin-MUSK 信号,可以使神经肌肉接头不稳定,并且降低 AchR 的半衰期及聚集浓度,而且抗 MUSK-Ab 阳性 MG 的 NMJ 处运动终板形态学改变较 AchR-Ab 阳性 MG 少见,因而认为 MUSK-Ab 更倾向于通过非补体介导的机制致病。故有学者提出,血清阳性 MG (SPMG)与 SNMG 具有各自不同的发病机制和临床表现,可根据血清学检查将 MG 分为 AchR-Ab 阳性、AchR-Ab 和 Titin-Ab 均阳性、MUSK-Ab 阳性而 AchR-Ab 阴性 3 种亚型。

**1.3 横纹肌抗体** MG 患者血中可测到 3 种横纹肌抗体,即抗肌联蛋白自身抗体(TitinAb)、抗枸橼酸抗原抗体(CAAb)、抗理阿诺碱受体抗体(RyRAb)。Romani 等<sup>[4]</sup>研究发现重症 MG 患者血清 TitinAb 比轻症者容易检测到,说明 MG 严重程度与抗 TitinAb 滴度有一定的相关性。RyR 是一种跨膜型钙通道高分子蛋白质,存在于肌质网膜上,可通过在短时间内释放大量的钙离子而引起肌肉收缩。RyRAb 可减弱这种作用。张祥等<sup>[5]</sup>通过 Western blot 分析发现,在 79.2% 的 MGT 患者有 RyR 抗体阳性条带, RyR 抗体检测对 MG 的临床诊断有重要价值。李延峰等<sup>[6]</sup>报道这两种抗体均多见于合并胸腺瘤和晚发型 MG 患者,特别是合并胸腺瘤的 MG 患者中,几乎所有 RyR-ab 阳性的患者 Titin-Ab 也为阳性,它们对 MG 合并胸腺瘤的诊断有较高的敏感性。