

- Th17 pathway and its role in host defense[J]. *Adv Immunol*, 2008, 99(1):115-163.
- [7] Yang XO, Pappu BP, Nurieva R, et al. Thelper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR alpha and ROR gamma[J]. *Immunity*, 2008, 28(1):29-39.
- [8] Semik-Orzech A, Barczyk A, Pierzchala W. The role of interleukin 17A in inducing neutrophilic inflammation in the pulmonary tract[J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2007, 22(129):163-168.
- [9] Rafal P, Piofr K, Leszel I. Peptide specificity of thymic selection of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T cell[J]. *J Immunol*, 2002, 168(2):613-620.
- [10] Modiglian Y, Coutinho P, Pereira N, et al. Establishment of tissue-specific tolerance is driven by regulatory T cells selected by thymic epithelium[J]. *Eur J Immunol*, 1996, 26(8):1807-1815.
- [11] Seddon B, Mason D. Peripheral autoantigen induces regulatory T cells that prevent autoimmunity[J]. *J Exp Med*, 1999, 189(5):877-882.
- [12] Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor foxp3[J]. *Science*, 2003, 299(5609):1057-1061.
- [13] Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome(IPEX) is caused by mutations of Foxp3[J]. *Nat Genet*, 2001, 27(1):20-21.
- [14] Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells [J]. *Nature*, 2006, 441(7090):235-238.
- [15] Zhang L, Yang XQ, Cheng J, et al. Increased Th17 cells are accompanied by Foxp3<sup>+</sup> Treg cell accumulation and correlated with psoriasis disease severity[J]. *clinical Immunology*, 2010, 135(1):108-117.
- [16] 胡斯明, 罗雅玲, 赖文岩, 等. 调节性 T 细胞/Th17 在支气管哮喘小鼠气道炎症过程中的变化[J]. *中国现代医学杂志*, 2009, 19(19):2881-2884.
- [17] Ling EM, Smith T, Nguyen XD, et al. Relation of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease[J]. *Lancet*, 2004, 363(9409):608-615.
- [18] Anderson AE, Mackerness KJ, Aizen M, et al. Seasonal changes in suppressive capacity of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T cells from patients with hayfever are allergen-specific and may result in part from expansion of effector T cells among the CD25<sup>+</sup> population [J]. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39(11):1693-1699.
- [19] van Hove CL, Maes T, Joos GF, et al. Prolonged Inhaled Allergen Exposure Can Induce Persistent Tolerance[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2007, 36(5):573-584.
- [20] Lee SM, Gao B, Dahl M, et al. Decreased Foxp3 gene expression in the nasal secretions from patients with allergic rhinitis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 140(2):197-201.
- [21] 锡琳, 韩德民, 范尔钟, 等. 转录因子 Foxp3 在小鼠变应性鼻炎外周表达的实验研究[J]. *首都医科大学学报*, 2009, 30(1):49-53.
- [22] Winkler B, Hufnagl K, Spittler A, et al. The role of Foxp3<sup>+</sup> T cells in long-term efficacy of prophylactic and therapeutic mucosal tolerance induction in mice[J]. *Allergy*, 2006, 61(2):173-180.
- [23] Wong CK, Ho CY, Ko FW, et al. Proinflammatory cytokines(IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines(IFN-γ, IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma[J]. *Clin Exp Immunol*, 2001, 125(2):177-183.
- [24] Ciprandi G, De Amici M, Murdaca G, et al. Serum interleukin-17 levels are related to clinical severity in allergic rhinitis[J]. *Allergy*, 2009, 64(9):1375-1378.
- [25] 瞿申红, 李敏, 黄永坚, 等. 变应原和糖皮质激素对变应性鼻炎患者外周血 Th17 细胞及其转录因子 RORγt 的作用[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 44(12):996-997.

(收稿日期:2011-04-10 修回日期:2011-05-14)

## 破骨细胞在肿瘤低氧微环境中活性的研究进展

余世明 综述, 初同伟<sup>△</sup> 审校

(第三军医大学新桥医院骨科, 重庆 400037)

**关键词:** 破骨细胞; 炎症; 低氧; 低氧相关因子

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.26.044

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)26-2687-04

骨组织具有高度活性,能够通过持续的重建来修复自身的微损伤,从而保持结构、载荷和钙的内稳态平衡,骨骼系统的这

种内稳态平衡是靠骨吸收和骨形成动态维持的,参与骨吸收的主要细胞是破骨细胞(osteoclast, OC)。近年有研究发现,破骨

细胞、基质干细胞、成骨细胞等间充质源性细胞均属于氧感应细胞,由于间充质干细胞的分化和增殖可受控于低氧环境及其诱导产生的多种调节因子<sup>[1]</sup>,因此,破骨细胞的分化与功能的发挥也将受到低氧微环境的调节。本文将围绕国内外近年来的相关研究作一综述。

### 1 破骨细胞的概述

破骨细胞是由多个单核细胞融合而成的多核巨细胞,主要来源于造血干细胞的单核-巨噬细胞谱系,首先单核细胞在巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)作用下增殖为单核巨噬系细胞,而后在成骨细胞/基质细胞表达的细胞核因子  $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B gene binding, NF- $\kappa$ B)受体活化因子配基(feceptor or activator of NF- $\kappa$ B ligand, RANKL)和 M-CSF 的持续作用下分化为成熟破骨细胞从而执行骨吸收功能。在此过程中,核转录因子  $\kappa$ B、活化 T 细胞核因子 C1 等转录因子协同调节破骨细胞的活化和功能。成骨细胞生成骨保护素(osteoprotegerin, OPG)可以结合自身生成的 RANKL,从而竞争性抑制破骨细胞的形成。有研究发现,通过局部注射 OPG 能够显著抑制破骨细胞分化,使骨吸收减少<sup>[2]</sup>,因此所构成的 OPG/RANKL/RANK 信号环路能够调节破骨细胞分化处于平衡状态<sup>[3]</sup>。抗酒石酸盐酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP)为破骨细胞特异性组织化学标记,分化成熟的破骨细胞表面表达的  $H^+$ -ATP 酶在骨或牙质板上形成吸收陷凹的能力,作为分辨破骨细胞分化成熟的标志。破骨细胞在骨组织重建中发挥着重要的调节作用,其形成及活性异常可引起一系列的骨骼疾病,由此破骨细胞成为了近年来国内外研究骨骼疾病的重要靶细胞。

### 2 肿瘤组织低氧微环境的形成

生物有机体的生长发育和功能代谢均离不开氧,但由于骨折、炎症、感染、肿瘤等许多局部或全身性因素都可以造成组织内血流中断或减少,从而引发组织低氧。低氧作为肿瘤微环境改变的特征之一,其成因主要是恶性肿瘤对缺氧较为敏感,肿瘤细胞无法调控地增殖导致组织耗氧量不断增加,同时肿瘤组织内产生畸形的脉管系统,不能够满足日益膨胀的肿瘤代谢的需求,从而造成肿瘤组织内部血液供应相对不足,导致肿瘤低氧微环境的形成<sup>[4]</sup>,此外肿瘤组织水肿、高凝血状态等外周因素也参与肿瘤低氧微环境的形成。人体组织和细胞在低氧下会产生一系列代偿反应,如血流再分配、无氧代谢增加等以适应低氧微环境,但长时间处于低氧状态及较为严重的低氧均会加重细胞和组织损伤,以至造成细胞凋亡和组织功能障碍。

### 3 低氧微环境与破骨细胞的分化

人体骨骼是高度血管化的组织,其血供约占心排血量的 10%,许多骨关节病及损伤均会降低骨组织血液供应,从而使骨组织和骨细胞经常处于低氧环境中。有研究发现,骨组织在疾病的状态下,其氧分压可能降低至 2%,并指出病理性骨吸收是由低氧诱导破骨细胞的活化与凋亡的这种微妙平衡所介导的<sup>[5]</sup>。有研究表明,低氧促进破骨细胞分化成熟的高峰出现在氧分压为 2%~5%之间<sup>[6]</sup>,相关实验通过在不同氧分压下培养小鼠骨髓细胞,证实随着氧分压的逐步降低,TRAP 染色阳性的多核巨细胞及骨吸收陷凹逐渐增多,并且在氧分压降至 2%时该作用达到顶峰<sup>[7]</sup>,从而进一步说明低氧能够促进破骨细胞的形成及活化。有研究还发现,低氧不能改变成熟破骨

细胞的活性,反而降低了其生存期和黏附能力,且当氧分压从 20%下降到 2%时,能形成相当于正常破骨细胞体积 8 倍且含几百个胞核的巨大破骨细胞<sup>[8]</sup>。上述实验提示,低氧下破骨细胞分化成熟和活性增强,可能是在破骨细胞生存期缩短的基础上发生的,同时骨吸收能力的增强可能与破骨细胞体积的增加有关。为了进一步明确低氧对破骨细胞分化的影响,Fukuoka 等<sup>[9]</sup>在实验中利用不同的氧分压分别刺激破骨细胞的各个分化阶段,发现破骨细胞的分化只与低氧的持续时间相关,而与破骨细胞的分化阶段无关。

由于机体组织在低氧下无氧代谢会增加以适应低氧微环境,从而使机体内酸性代谢产物堆积,引起组织局部酸化。Nagae 等<sup>[10]</sup>研究证实,低氧能够增强细胞外酸性环境,同时细胞外酸性环境对破骨细胞的骨吸收有增强作用,所以,低氧组织中形成的局部酸化能够与低氧相互协同作用,共同促进破骨细胞的活化和功能发挥。

### 4 低氧相关因子与破骨细胞的活化

低氧刺激成骨细胞和基质干细胞产生多种细胞调节因子统称为低氧相关因子,由于基质干细胞、成骨细胞、破骨细胞在分化和功能活性上存在密切的相关性,所以,低氧相关因子能够影响破骨细胞的活化和功能发挥。低氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)是在低氧诱导基因表达中起关键作用的转录因子,由 HIF-1 $\alpha$  和 HIF-1 $\beta$  两个亚单位组成,其中 HIF-1 $\alpha$  是最重要的氧感应元件。HIF-1 作为低氧下特异性的核转录因子,广泛存在于低氧条件下的哺乳动物体内,尤其在许多肿瘤组织中大量表达,通过调控多种靶基因的转录来发挥多种生物学效应。HIF-1 参与调控转录活性的下游靶基因多达 60 多种,涉及肿瘤细胞的增殖、凋亡、转移等过程。针对 HIF-1 $\alpha$  促进破骨细胞形成的相关研究主要集中在 HIF-1 $\alpha$  通过调控血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质细胞衍生因子 1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)等下游靶基因间接调节破骨细胞的活性上,而 HIF-1 $\alpha$  对破骨细胞的直接作用研究报道较少。

VEGF 是 HIF-1 $\alpha$  调节的重要靶基因,也是淋巴细胞、巨噬细胞和成骨细胞分泌的一种发挥多种生物学效应的细胞因子。且随着骨组织氧分压的降低,成骨细胞 VEGF 表达增加,它能促进细胞基质和血管的形成,参与肿瘤的生长与侵袭<sup>[11]</sup>。Yang 等<sup>[12]</sup>发现 VEGF 能够刺激破骨细胞分化成熟并增强其骨吸收能力,还能够提高破骨细胞的生存率。同时 VEGF 还可以作为 M-CSF 的替代品,以支持 RANKL 激活破骨细胞的分化成熟<sup>[13]</sup>。上述研究表明,低氧微环境中 HIF-1 能够通过细胞自分泌和旁分泌的 VEGF 间接调控破骨细胞的活性。血管内皮生长因子受体 1(VEGF receptor-1, VEGFR1)和血管内皮生长因子受体 2(VEGF receptor-2, VEGFR2)作为破骨细胞表达 VEGF 的两个主要受体亚型,Kohno 等<sup>[14]</sup>发现 VEGF 对成熟的破骨细胞的刺激作用主要涉及 VEGFR2 中的 Flk1, KDR 受体,其受体信号是利用磷脂酰肌醇-3 激酶(PI-3k)-丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶 B(Akt)和促分裂原活化蛋白激酶(MEK)-细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路,破骨细胞骨吸收能力的增强与 VEGF 依赖性的激活 Akt 的磷酸化相关的多个下游目标[糖原合酶激酶,叉头转录因子]和激活的细胞外信号通路 1/2(ERK1/2)相关联,然而目前对 VEGF 促进破骨细

胞分化的具体信号途径和作用机制还有待进一步研究。

转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )是调节细胞生长和分化的转化因子超家族的一员,具有直接促进肿瘤细胞生长的作用,并在维持骨形成和骨破坏的动态平衡中发挥着重要作用。TGF- $\beta$ 通过活化靶细胞上的受体而调节破骨细胞分化增殖,有研究发现,TGF- $\beta$ 可以通过上调破骨细胞表面细胞因子信号转导抑制蛋白(SOCS)的表达来抑制信号转导子和转录激活子(signal transducers and activators of transcription, STAT)的磷酸化和酪氨酸激酶(janus kinase, JAK)活性,从而阻断破骨细胞形成的抑制信号,促进破骨细胞的形成<sup>[15]</sup>。此外,TGF- $\beta$ 对破骨细胞的分化和活性还具有双重调节作用。Karst等<sup>[16]</sup>发现,低浓度的TGF- $\beta$ 能够上调OPG/RANKL比例,而高浓度时则下调OPG/RANKL比例,提示TGF- $\beta$ 可以通过改变支持细胞OPG/RANKL比例对破骨细胞形成和抑制的平衡进行调节。骨微环境中释放的TGF- $\beta$ 能够激活肿瘤细胞产生甲状旁腺素相关肽(parathyroid hormone-related peptide, PTHrP),PTHrP通过与基质细胞和成骨细胞表面受体结合激活RANKL基因表达,促进破骨细胞分化形成并参与骨吸收,肿瘤分泌的PTHrP、破骨细胞样多核细胞(OCL)及骨衍生的TGF- $\beta$ 形成了一个溶骨性骨转移启动及进展的恶性循环<sup>[17]</sup>。因此,TGF- $\beta$ 与肿瘤分泌蛋白具有协同作用,在肿瘤中共同促进破骨细胞形成,从而参与肿瘤骨破坏的发生。

SDF-1属于趋化因子CXC(Cys-X-Cys)亚家族的一员,趋化因子受体-4(CXC chemokine receptor, CXCR4)是其特异性受体。相关研究表明,SDF-1及其受体CXCR4均受HIF-1的调节,是其重要的下游靶基因<sup>[18]</sup>。SDF-1可能还是血管内皮细胞、成骨细胞和破骨细胞的关键联系因子,在骨重塑的正常平衡中发挥重要的调节作用。有研究发现,SDF-1能迅速动员单核细胞前体在M-CSF和RANKL共同作用下形成TRAP染色阳性的多核破骨细胞,从而促进破骨细胞分化和骨吸收增强<sup>[19]</sup>。由于M-CSF能够维持破骨细胞前体和成熟破骨细胞的存活,同时M-CSF和RANKL能更有效地延长破骨细胞存活率,所以如果它们消失将加速破骨细胞的凋亡。Wright等<sup>[20]</sup>发现,SDF-1能产生潜在的延长成熟破骨细胞存活的作用,且SDF-1在预防成熟破骨细胞凋亡增加的作用与M-CSF和RANKL的效果相同,并可完全替代,说明在血管内皮细胞和骨髓基质细胞高表达的SDF-1可作为成熟破骨细胞的高效抗凋亡信号。CXCR4作为SDF-1的特异受体是人破骨细胞中表达最高的趋化细胞因子受体,也可表达于循环中的单核细胞和CD34阳性造血祖细胞的表面,CXCR4可能介导这些细胞的重要生理功能。上述实验提示,SDF-1和CXCR4特异性结合组成的生物学轴,可能是低氧下调节破骨细胞分化和转移至骨髓部位从事骨吸收功能的重要信号。

## 5 低氧微环境中炎症因子与破骨细胞的活化

破骨细胞在低氧微环境中的活化除了与上述低氧相关因子有关外,还与非骨组织来源的特异性蛋白有关。炎症因子作为非骨组织来源的特异性蛋白,是促进破骨细胞活化最重要的因子。现发现低氧介导的酸中毒激活肿瘤细胞中许多应激信号途径,包括核因子-KB和活化蛋白-1通路,它们依次调节转移前因子的转录,如白介素-1(interleukin-1, IL-1)、白介素-6

(IL-6)等。IL-1是一种多功能的炎性细胞因子,能够促进破骨细胞前体的分化和增殖,并增强其的活性,同时IL-1也能够提高破骨细胞中基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)mRNA的表达,从而刺激骨吸收并诱导成骨细胞产生IL-6,并通过IL-6来促进破骨细胞前体的形成,骨组织中的IL-6主要来源于成骨细胞分泌。有研究表明其能够与前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE-2)协同作用,通过OPG/RANKL/RANK系统来调节破骨细胞分化<sup>[21]</sup>。IL-6也能增强其他细胞因子或激素对破骨细胞的作用,如增强PTHrP维持体内钙平衡和调节破骨细胞骨吸收的作用,现已发现低氧使IL-6高表达<sup>[22]</sup>。IL-8作为细胞运动与增殖的重要细胞因子,在某些癌细胞中受到低氧和细胞间酸碱度的调节<sup>[23]</sup>,IL-8可以独立于RANK配体通路之外诱导破骨细胞形成和活化,同时还可诱导IL-11的表达,IL-11可以促进RANKL和M-CSF表达并作用于破骨细胞从而参与其调节<sup>[24]</sup>,目前,低氧直接诱导炎症细胞产生促炎症因子的机制尚未完全阐明,最近有研究发现低氧能够快速激活蛋白激酶C(PKC)、丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)和NF- $\kappa$ B,并诱导IL-1 $\beta$ 的高表达<sup>[25]</sup>,提示PKC/MAPK/NF- $\kappa$ B可能是低氧诱导单核细胞产生炎症因子的重要信号通路。

## 6 展 望

低氧微环境下破骨细胞的异常活化与恶性肿瘤骨转移造成的病理性骨破坏密切相关,深入了解破骨细胞在低氧下的活性、调节机制,能够认清恶性肿瘤骨转移造成骨破坏的原因。有研究发现,破骨细胞在肿瘤低氧微环境中的活性调节是由低氧相关因子、肿瘤自身分泌蛋白和非骨组织来源的特异蛋白共同参与的,但具体涉及哪些因子和因素在破骨细胞的活性调节中起主要作用,以及它们之间相互联系的具体机制,仍待深入研究与探讨。

## 参考文献:

- [1] 李宁. 低氧微环境对间充质干细胞增殖、分化影响的研究进展[J]. 重庆医学, 2010, 39(8): 897-898.
- [2] 周建萍, 陈雁南, 任媛姝, 等. 局部应用骨保护素对鼠正畸牙移动影响的实验研究[J]. 重庆医学, 2010, 38(15): 1915-1917.
- [3] Ando K, Mori K, R6dini F, et al. RANKL/RANK/OPG: key therapeutic target in bone oncology[J]. Curt Drug Discov Techno, 2008, 5(3): 263-268
- [4] Jiang BH, Jiang G. Phosphatidy Inositol 3-kinase signaling controls levels of hypoxia-inducible factor-1 [J]. Cell Growth Differ, 2001, 12(7): 36-39.
- [5] Helen J, Knowles L, Nicholas A, et al. Acute hypoxia and osteoclast activity: a balance between enhanced resorption and increased apoptosis[J]. J Pathol, 2009, 218(2): 256-264.
- [6] 任莉, 裴松波, 谭颖微, 等. TNF- $\alpha$ 对人牙周膜成纤维细胞RANKL/OPG mRNA表达的影响[J]. 重庆医学, 2007, 36(3): 502-504.
- [7] Arnett TR, Gibbons DC, Utting JC, et al. Hypoxia is a major stimulator of osteoclast formation and bone resorp-

- tion[J]. J Cell Physiol, 2003, 196(3): 2-8.
- [8] Muzylak M, Price JS, Horton MA, et al. Hypoxia induces giant osteoclast formation and extensive bone resorption in the cat[J]. Calcif Tissue Int, 2006, 79(5): 301-309.
- [9] Fukuoka H, Aoyama M, Miyazama K, et al. Hypoxic stress enhances osteoclast differentiation via increasing IGF-2 production by non-osteoclastic cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 328(4): 885-894
- [10] Nagae M, Hiraga T, Yoneda T. Acidic microenvironment created by osteoclasts causes bone pain associated with tumor colonization[J]. J Bone Miner Metab, 2007, 25(2): 99-104.
- [11] Siriwardena BS, Kudo Y, Ogawa I, et al. VEGF-C is associated with lymphatic status and invasion in oral cancer[J]. J Clin Pathol, 2008, 61(1): 103-108.
- [12] Yang QL, Kevin P, McHugh SP, et al. VEGF enhancement of osteoclast survival and bone resorption involves VEGF receptor-2 signaling and  $\beta 3$ -integrin[J]. Matrix Biology, 2008, 27(7): 589-599.
- [13] Knowles HJ, Athanasou NA. Hypoxia-inducible factor is expressed in giant cell tumour of bone and mediates paracrine effects of hypoxia on monocyte-osteoclast differentiation via induction of VEGF[J]. J Pathol, 2008, 215(1): 56-66.
- [14] Kohno S, Kaku M, Kawata T, et al. Neutralizing effects of an antivascular endothelial growth factor antibody on tooth movement[J]. Angle Orthod, 2005, 75(5): 797-804
- [15] Lovibond AC, Haque SJ, Chambers TJ, et al. TGF-beta2 induced SOCS3 expression augments TNF-alpha-induced osteoclast formation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 309(4): 762-767.
- [16] Karst M, Gorny G, Galvin RJ, et al. Roles of stromal cell RANKL, OPG, and M-CSF expression in biphasic TGF-beta regulation of osteoclast differentiation[J]. J Cell Physiol, 2004, 200(1): 99-106.
- [17] Nakamura H, Hiraga T, Ninomiya T, et al. Involvement of cell and cell matrix interactions in bone destruction induced by metastatic MDA2MB2231 human breast cancer cells in nude mice[J]. J Bone Miner Metab, 2008, 26(6): 642-647.
- [18] 王庆德, 杨述华, 杨操, 等. 低氧对人骨髓间充质干细胞 HIF-1 $\alpha$ 、SDF-1、VEGF mRNA 表达的影响[J]. 山东医药, 2008, 48(3): 21-22.
- [19] Liu YL, Yu JM, Song XR, et al. Regulation of the chemokine receptor CXCR4 and metastasis by hypoxia inducible factor in non small cell lung cancer cell lines[J]. Cancer Biol Ther, 2006, 5(10): 1320-1326.
- [20] Wright L M, Maloney W, Yu X, et al. Stromal cell derived factor-1 binding to its chemokine receptor CXCR4 on precursor cells promotes the chemotactic recruitment[J]. Bone, 2005, 36(5): 840-853.
- [21] Liu XH, Kirschenbaum A, Yao S, et al. Interactive effect of Interleukin-6 and prostaglandin E2 on osteoclastogenesis via the OPG/RANKL/RANK system[J]. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1068: 225-233.
- [22] 赵吉清, 林海, 赛燕, 等. 缺氧对 PC12 细胞 IL-6 及 GP130 基因表达影响[J]. 中国公共卫生, 2009, 25(3): 289-291.
- [23] Maxwell PJ, Gallagher R, Seaton A, et al. HIF-1 and NF-kappaB mediated upregulation of CXCR1 and CXCR2 expression promotes cell survival in hypoxic prostate cancer cells[J]. Oncogene, 2007, 26(52): 7333-7345.
- [24] Kang Y, Siegel PM, Shu W, et al. A muhigenic program mediating breast cancer metastasis to bone[J]. Cancer Cell, 2003, 3(6): 537-549.
- [25] 徐智, 吴国明, 李昆霖, 等. PKC/MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路在低氧诱导大鼠单核细胞表达 IL-1 $\beta$  中的作用[J]. 中国急救医学, 2008, 28(9): 1002-1049.

(收稿日期: 2011-04-16 修回日期: 2011-05-15)

## · 综 述 ·

# PD-L1 在脑胶质瘤中表达的研究进展

周红建 综述, 王雄伟, 汪 雷, 王旭光 审核

(三峡大学第一临床医学院神经外科, 湖北宜昌 443002)

关键词: 神经胶质瘤; PD-L1; PD-1

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.26.045

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)26-2690-03

近年来, 有关共刺激分子在免疫调节中的作用已经越来越受到广大研究者重视。已知协同刺激分子分为 3 个家族: B7 家族、TNF 家族和细胞因子家族。B7 家族作为惟一能从抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC) 单向传送信号至 T 细胞的共刺激分子, 其正向的共刺激分子是以 CD28 为代表, 而负向的共刺激分子已成为目前研究的热点, 其中共刺激分子

PD-L1 (又称 B7-H1 或者 CD274) 及其受体 PD-1 (programmed death 1) 的信号途径被认为与移植排斥反应、疾病免疫调节<sup>[1]</sup>、慢性病毒感染<sup>[2]</sup>、肿瘤免疫逃逸<sup>[3]</sup> 等密切相关。共刺激信号不仅可以协助激活 T 细胞, 而且可以通过负性共刺激信号下调免疫反应, 从而精确地调节应答的程度和持续时间。因此, 以 PD-1/PD-L1 为代表的负性共刺激途径, 在研究肿瘤细胞免疫