

- late suppresses TNF- α induced production of MMP-1 and -3 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. *Rheumatol Int*, 2008, 29(1): 23-29.
- [17] Bae HB, Li M, Kim JP, et al. The effect of epigallocatechin gallate on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in a murine model[J]. *Inflammation*, 2010, 33(2): 82-91.
- [18] Kim IB, Kim DY, Lee SJ, et al. Inhibition of IL-8 production by green tea polyphenols in human nasal fibroblasts and A549 epithelial cells[J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(6): 1120-1125.
- [19] Tsai PY, Ka SM, Chang JM, et al. Epigallocatechin-3-gallate prevents lupus nephritis development in mice via enhancing the Nrf2 antioxidant pathway and inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 51(3): 744-754.
- [20] Ichikawa D, Matsui A, Imai M, et al. Effect of various catechins on the IL-12p40 production by murine peritoneal macrophages and a macrophage cell line, J774. 1[J]. *Biol Pharm Bull*, 2004, 27(9): 1353-1358.
- [21] Singh R, Ahmed S, Islam N, et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits interleukin-1 β -induced expression of nitric oxide synthase and production of nitric oxide in human chondrocytes; suppression of nuclear factor kappaB activation by degradation of the inhibitor of nuclear factor kappaB[J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(8): 2079-2086.
- [22] Lee AS, Jung YJ, Kim DH, et al. Epigallocatechin-3-O-gallate decreases tumor necrosis factor- α -induced fractalkine expression in endothelial cells by suppressing NF- κ B[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2009, 24(5/6): 503-510.
- [23] Youn HS, Lee JY, Saitoh SI, et al. Suppression of MyD88- and TRIF-dependent signaling pathways of toll-like receptor by (-)-epigallocatechin-3-gallate, a polyphenol component of green tea[J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72(7): 850-859.
- [24] Byun EH, Omura T, Yamada K, et al. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate inhibits TLR2 signaling induced by peptidoglycan through the polyphenol sensing molecule 67-kDa laminin receptor[J]. *FEBS Lett*, 2011, 585(5): 814-820.
- [25] Hong Byun E, Fujimura Y, Yamada K, et al. TLR4 signaling inhibitory pathway induced by green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate through 67-kDa laminin receptor[J]. *J Immunol*, 2010, 185(1): 33-45.

(收稿日期: 2012-06-09 修回日期: 2012-08-22)

· 综 述 ·

炎症活动的生物标志物巨噬细胞游走抑制因子的研究进展

吴 锐 综述, 赵风达 审校

(南昌大学第一附属医院风湿免疫科 330006)

关键词: 巨噬细胞游走抑制因子; 炎症; 标志物

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.35.035

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)35-3768-03

1966 年有研究发现了一种水溶性的蛋白分子, 因其由活化 T 细胞分泌, 可抑制离体巨噬细胞的迁移而命名巨噬细胞游走抑制因子(MIF)^[1-2]。研究发现, 在结核菌素引起的迟发超敏反应中, MIF 可以促使巨噬细胞聚集在炎症组织中。但此后的几十年对 MIF 特性及功能的研究停滞不前, 直到 1989 年人 T 淋巴细胞的 MIF 基因首次被克隆并纯化, 其蛋白结构、化学性质以及功能得到进一步的确定, 人们对 MIF 有了更多全新的认识^[3]。近几年 MIF 因其越来越多被发现的特性及功能已成为多个领域的研究热点。大量报道陆续证实 MIF 在免疫性疾病、感染性疾病、肿瘤、神经系统疾病、心血管疾病及代谢性疾病中发挥着重要的病理作用。

1 MIF 与自身免疫性疾病

MIF 在免疫炎症及自身免疫性疾病中的重要的病理作用已通过各种动物(包括 MIF^{-/-}小鼠)实验反复证实。MIF 的不表达可以使炎性肠病、接触性过敏反应、实验性自身免疫性脑脊髓炎、哮喘及过敏性鼻炎的炎症反应减轻, 而这些结果随后在临床研究中 also 得到证实^[4-10]。

MIF 最早被发现发现在类风湿关节炎患者的血清、滑膜液及滑膜组织表达增加。高水平的 MIF 与疾病的严重性、关节内炎症因子的分泌及关节结构的破坏呈正相关。最近的研究显

示, MIF 可促进血管内皮生长因子的表达, 从而促进类风湿关节炎滑膜血管翳的形成。在自身免疫性肾病中, MIF 水平远远高于健康人群, 而血清及尿液 MIF 水平也许可以用于提示炎症活动性, 因此 MIF 也许在慢性肾病血管改变中起着重要的病理作用^[11-13]。

随后, 更多的自身免疫性疾病中发现 MIF 的表达上调。如系统性红斑狼疮、系统性硬化、韦格纳肉芽肿、复发性多软骨炎、白塞病、银屑病、结节病等^[14-17]。在这些疾病中, 由于 MIF 本身还具有拮抗激素免疫抑制作用, 因此 MIF 的升高对应着在哮喘或自身免疫性疾病中的激素抵抗现象^[18]。但在那些已经服用了大剂量糖皮质激素或处于高度活动炎症反应的患者中, 很难建立 MIF 水平与激素治疗或激素抵抗的关系。

在一些研究中, MIF 与免疫相关肺疾病的关系被重视。如特发性肺间质纤维化的患者肺组织存在 MIF 高表达^[19], 而肺纤维化并不具有强的炎症活动表现, 而这与 MIF 通常代表的活动性炎症作用并不符合。

2 MIF 与感染性疾病

90 年初, Bernhagen 等^[20]首次提出 MIF 在全身感染及败血症中升高, 其机制为细菌脂多糖刺激垂体前叶分泌 MIF, 认为 MIF 可作为感染诊断及预后的生物标志物。此后大量临床

证据证实感染患者的 MIF 水平升高^[21-22]。但 Lehmann 比较了外科手术后感感染与非感染但病情严重的患者,发现这两组患者 MIF 都显著升高,是健康对照组的 4~5 倍,因此 MIF 可以作为感染后的病情轻重及预后的标志,但不能用于鉴别感染与非感染性炎症反应^[23]。而 Kofoed 等^[24]质疑了 MIF 作为感染标志的意义,他们观察了 58 例细菌感染患者,认为 MIF 作为感染的生物标志价值并不优于 C 反应蛋白和前降钙素。另有报道称,MIF 的升高与感染疾病中一些特殊的病原微生物(如脑膜炎奈瑟菌)及感染后弥散性血管内凝血(DIC)的发生有关,与中枢神经系统感染有关等。尿液中 MIF 浓度可作为反映尿路感染的标志。Otukesh 等^[25]在急性肾盂肾炎与膀胱炎鉴别诊断的研究中,报道高的尿 MIF/肌酐比率提示急性肾盂肾炎。

MIF 具与其他前炎症因子不同的特性,组成型的 MIF 可提前储存在细胞内池随时释放。报道证实败血症患者的淋巴细胞、B 细胞、巨噬细胞及粒细胞内 MIF 显著增高。

3 MIF 与肿瘤

慢性炎症是肿瘤发生的高危因素。例如,B 及 C 型肝炎病毒感染与 80% 的肝细胞癌患者有关,而幽门螺杆菌感染和胃癌有关。因此炎症信号可促进肿瘤的发生,而 MIF 是联系慢性炎症和癌症的重要纽带。

动物实验证实高水平的 MIF 有利于血管生成、肿瘤的侵袭及转移。其分子机制为持续活化 ERK、抑制 p53 基因、促进内皮细胞的增殖和分化、抑制凋亡而有利于肿瘤生长和转移。最近有报道 MIF 可在低氧条件下激活的低氧诱导因子 HIF-1 α 从而激活血管生成转录程序,促进血管生成及肿瘤进展^[26]。

一项较早的研究是血清 MIF 高表达于前列腺癌患者,并认为 MIF 可以用于预示前列腺癌的发生及进展。一种新的用于检测卵巢癌的复合试剂(包括了瘦素、泌乳素、骨桥蛋白、胰岛素样生长因子 II, CA-125 及 MIF),其敏感性 95.3%,特异性达 99.4%,可作为卵巢癌早期复发的指标。

循环的 MIF 升高可以出现在乳腺肿瘤疾病中,但并没有在乳腺肿瘤中显著升高,提示这一蛋白也许预示宿主炎症的作用强于肿瘤的侵蚀。也有解释认为造成此结果的原因是 MIF 具有双重作用,细胞内 MIF 也许是有益的,因为它更多表达于无攻击性的乳腺癌细胞中,而细胞外的 MIF 则起着促进肿瘤的生长作用。

在胃肠道肿瘤中,淋巴结细胞内 MIF 含量可用于鉴别恶性肿瘤。血 MIF 可以单独或与 CEA 联合作为胃癌的诊断及监测的标志物,而高水平的 MIF 比 CEA 更为敏感地出现在结肠直肠癌中。另有报道 MIF 还可作为重要的生物标志物用于食道鳞癌、肝细胞癌、膀胱癌和非黑素细胞皮肤癌等的诊断。

4 MIF 与代谢性疾病

最近的动物及临床研究发现胰岛素抵抗与慢性炎症之间的因果关系,尤其是在脂肪组织。例如,C 反应蛋白被广泛用于系统性炎症的指标,也与胰岛敏感性、2 型糖尿病及动脉斑块形成等有关。当脂肪组织被单核巨噬细胞浸润可释放前炎症因子、C 反应蛋白及纤维蛋白原,从而影响细胞对胰岛素的敏感性及血管粥样硬化的形成。

MIF 可由血管内皮细胞、血管平滑肌细胞分泌。许多促动脉粥样硬化形成的介质如被氧化的低密度脂蛋白(LDL)、CD40-L、血管紧张素 II 以及局部血管壁变厚和血流量降低时导致的缺氧都可刺激 MIF 的表达。上调的 MIF 介导的脂肪组织的炎症反应促成了胰岛素抵抗与动脉粥样斑块的形成。

有报道描述 MIF 招募炎症细胞并导致了血管壁斑块形成的过程。动物实验及临床研究均证实 MIF 可以造成胰岛素抵抗,高水平的 MIF 可见于严重肥胖、2 型糖尿病、糖耐量异常中。MIF 直接导致了与代谢紊乱相关的慢性或严重的炎症反应并介导了脂肪组织的胰岛素抵抗。高表达的 MIF 等位基因最近被发现与 2 型糖尿病发病密切相关。因此,MIF 及其基因被认为是具有前途的治疗代谢或心血管疾病的有效靶点。

5 小 结

MIF 作为炎症瀑布的上游的促炎因子,可调控其他促炎因子及炎症介质的合成与释放,同时还具有拮抗激素免疫抑制的作用、内分泌激素样特性、酶特性以及趋化因子样作用等,这些特性使 MIF 在许多疾病中发挥着重要病理作用,并被认为是具有前途的生物标志物,应用于感染、肿瘤等疾病鉴别及预后判断中。随着细胞因子靶向治疗在临床成功应用,MIF 更因为参与各种疾病的病理过程而被作为治疗靶点受到关注,可以预计 MIF 靶向药物的上市将是治疗手段的一大突破。

参考文献:

- [1] Bloom BR, Bennett B. Mechanism of a reaction in vitro associated with delayed-type hypersensitivity[J]. Science, 1996, 153(1): 80-82.
- [2] David JR. Delayed hypersensitivity in vitro: its mediation by cell-free substances formed by lymphoid cell-antigen interaction[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 56(1): 72-77.
- [3] Weiser WY, Temple PA, Witek-Giannotti JS, et al. Molecular cloning of a cDNA encoding a human macrophage migration inhibitory factor[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1989, 86(19): 7522-7526.
- [4] de Jong YP, Abadia-Molina AC, Satoskar AR, et al. Development of chronic colitis is dependent on the cytokine MIF[J]. Nat Immunol, 2001, 2(11): 1061-1066.
- [5] Shimizu T, Abe R, Nishihira J, et al. Impaired contact hypersensitivity in macrophage migration inhibitory factor-deficient mice[J]. Eur J Immunol, 2003, 33(6): 1478-1487.
- [6] Powell ND, Papenfuss TL, McClain MA, et al. Macrophage migration inhibitory factor is necessary for progression of experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. J Immunol, 2005, 175(9): 5611-5614.
- [7] Nakamaru Y, Oridate N, Nishihira J, et al. Macrophage migration inhibitory factor(MIF) contributes to the development of allergic rhinitis[J]. Cytokine, 2005, 31(2): 103-108.
- [8] Mizue Y, Ghani S, Leng L, et al. Role for macrophage migration inhibitory factor in asthma[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(40): 14410-14415.
- [9] Lolis E. Glucocorticoid counter regulation: macrophage migration inhibitory factor as a target for drug discovery[J]. Curr Opin Pharmacol, 2001, 1(6): 662-668.
- [10] Morand EF. New therapeutic target in inflammatory disease: macrophage migration inhibitory factor[J]. Intern Med J, 2005, 35(7): 419-426.
- [11] Leech M, Metz C, Hall P, et al. Macrophage migration in-

- hibitory factor in rheumatoid arthritis: evidence of proinflammatory function and regulation by glucocorticoids [J]. *Arthritis Rheumatism*, 1999, 42(8): 1601-1608.
- [12] Onodera S, Tanji H, Suzuki K, et al. High expression of macrophage migration inhibitory factor in the synovial tissues of rheumatoid joints [J]. *Cytokine*, 1999, 11(2): 163-167.
- [13] Morand EF, Leech M, Weedon H, et al. Macrophage migration inhibitory factor in rheumatoid arthritis: clinical correlations [J]. *Rheumatology*, 2002, 41(5): 558-562.
- [14] Foote A, Briganti EM, Kipen Y, et al. Macrophage migration inhibitory factor in systemic lupus erythematosus [J]. *J Rheumatol*, 2004, 31(2): 268-273.
- [15] Wu SP, Leng L, Feng Z, et al. Macrophage migration inhibitory factor promoter polymorphisms and the clinical expression of scleroderma [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(11): 3661-3669.
- [16] Ohwatari R, Fukuda S, Iwabuchi K, et al. Serum level of macrophage migration inhibitory factor as a useful parameter of clinical course in patients with Wegener's granulomatosis and relapsing polychondritis [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2001, 110(11): 1035-1040.
- [17] Fingerle-Rowson G, Koch P, Bikoff R, et al. Regulation of macrophage migration inhibitory factor expression by glucocorticoids in vivo [J]. *Am J Pathol*, 2003, 162(1): 47-56.
- [18] Flaster H, Bernhagen J, Calandra T, et al. The macrophage migration inhibitory factor-glucocorticoid dyad: regulation of inflammation and immunity [J]. *Mol Endocrinol*, 2007, 21(6): 1267-1280.
- [19] Bargagli E, Olivieri C, Nikiforakis N, et al. Analysis of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Respir Physiol*
- 综 述 •**
- Neurobiol*, 2009, 167(3): 261-267.
- [20] Bernhagen J, Calandra T, Mitchell RA, et al. MIF is a pituitary-derived cytokine that potentiates lethal endotoxaemia [J]. *Nature*, 1993, 365(6448): 756-759.
- [21] Calandra T, Echtenacher B, Roy DL, et al. Protection from septic shock by neutralization of macrophage migration inhibitory factor [J]. *Nature Medicine*, 2000, 6(2): 164-170.
- [22] Bozza FA, Gomes RN, Japiassu AM, et al. Macrophage migration inhibitory factor levels correlate with fatal outcome in sepsis [J]. *Shock*, 2004, 22(4): 309-313.
- [23] Lehmann LE, Novender U, Schroeder S, et al. Plasma levels of macrophage migration inhibitory factor are elevated in patients with severe sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2001, 27(8): 1412-1415.
- [24] Kofoed K, Andersen O, Ronborg G, et al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, acrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study [J]. *Crit Care*, 2007, 11(2): R38.
- [25] Otukesh H, Fereshtehnejad SM, Hoseini R, et al. Urine macrophage migration inhibitory factor (MIF) in children with urinary tract infection: a possible predictor of acute pyelonephritis [J]. *Pediatr Nephrol*, 2009, 24(1): 105-111.
- [26] Winner M, Koong AC, Rendon BE, et al. Amplification of tumor hypoxic responses by macrophage migration inhibitory factor-dependent hypoxia-inducible factor stabilization [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(1): 186-193.

(收稿日期: 2012-07-02 修回日期: 2012-09-18)

平板数字乳腺摄影图像质量影响因素的研究进展

谭欢综述, 曾勇明[△]审校

(重庆医科大学附属第一医院放射科 400016)

关键词: 乳房 X 线摄影术; 图像; 质量

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.35.036

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)35-3770-03

本世纪初,以平板探测器为基础的数字乳腺摄影技术应用子乳腺 X 线摄影,平板数字乳腺摄影在图像质量和辐射剂量等方面较其他摄影技术有明显的优势,能够对乳腺疾病诊断提供更多的有用信息^[1-4]。本文结合平板数字乳腺成像技术的特点,对数字乳腺摄影图像质量影响因素的研究进展综述如下。

1 平板数字乳腺成像技术

以平板探测器为基础的全视野数字乳腺 X 线摄影 (full field digital mammography, FFDM), 是现阶段主流的数字 X 线成像 (digital radiography, DR) 乳腺成像技术。

1.1 DR 技术的特点 DR 乳腺成像技术特点是像素更小,空

间分辨率可达 8~10 LP/mm 和很好的对比分辨率,是目前最好的数字乳腺成像技术。平板探测器数字乳腺摄影技术的优势体现在:(1)动态范围大,乳腺图像层次丰富;(2)线性好、图像质量优良且稳定;(3)量子检测效率 (detective quantum efficient, DQE) 高,曝光宽容度大,辐射剂量低;(4)图像后处理功能强大,乳腺诊断有用的信息量大;(5)成像速度快,工作效率高;(6)为数字乳腺影像,方便影像存储和传输。

1.2 临床应用评价 体模测试表明,FFDM 摄影时患者的辐射剂量明显降低,比传统的屏-片乳腺摄影 (screen-film mammography, SFM) 低 25%,而对细节的检出率增长了 10%~

[△] 通讯作者, Tel: 13608338488; E-mail: zeng-ym@vip.sina.com.