

- ception in rats; tonic role of nAChRs in the control of pain following injury[J]. *Brain Res*, 2001, 888(1): 102-106.
- [10] Wang H, Sun K, Della P, et al. Chronic neuropathic pain is accompanied by global changes in gene expression and shares pathobiology with neurodegenerative diseases[J]. *Neuroscience*, 2002, 114(3): 529-546.
- [11] Bartolini A, Ghelardini C, Fantetti L, et al. Role of Mreceptor subtypes in central antinociception[J]. *Br J pharmacol*, 1992, 105(1): 77-82.
- [12] Jiao RS, Yang CX, Zhang Y, et al. Cholinergic mechanism involved in the nociceptive modulation of dentate gyrus [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 379(4): 975-979.
- [13] Grelliner O, Gabriela H, Kenneth M, et al. Cholinergic modulation of nociceptive responses in vivo and neuropeptide release in vitro at the level of the primary sensory neuron[J]. *Pain*, 2004, 107(1/2): 22-32.
- [14] Gaston S, Song ZY, Camilla U, et al. Cholinergic mechanisms involved in the pain relieving effect of spinal cord stimulation in a model of neuropathy[J]. *Pain*, 2008, 139(1): 136-145.
- [15] Hood DD, Mallak KA, James RL, et al. Enhancement of analgesia from systemic opioid in humans by spinal cholinesterase inhibition [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997, 282(1): 86-92.
- [16] Bouaziz H, Tong C, Eisenach JC. Postoperative analgesia from intrathecal neostigmine in sheep[J]. *Anesth Analg*, 1995, 80(6): 1140-1144.
- [17] Eisenach JC, Detweiler DJ, Tong C, et al. Cerebrospinal fluid norepinephrine and acetylcholine concentrations during acute pain[J]. *Anesth Analg*, 1996, 82(2): 621-626.
- [18] Chen SR, Han MD, Gho MM, et al. Antiallodynic effect of intrathecal neostigmine is mediated by spinal nitric oxide in a rat model of diabetic neuropathic pain[J]. *Anesth*, 2001, 95(4): 1007-1012.
- [19] Sun HK, Jin MC. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat[J]. *Pain*, 1992, 50(3): 355-363.
- [20] Lavand H, Patricia MD, Pan HL, et al. Intrathecal neostigmine, but not sympathectomy, relieves mechanical allodynia in a rat model of neuropathic pain[J]. *Anesthesiol*, 1998, 89(2): 493-499.
- [21] Chiari M, Astrid MD, Tobin R, et al. Sex Differences in cholinergic analgesia I: a supplemental nicotinic mechanism in normal females [J]. *Anesthesiol*, 1999, 91(5): 1447-1454.
- [22] Lavand H, Patricia M, Eisenach J. Sex differences in cholinergic analgesia II: differing mechanisms in two models of allodynia [J]. *Anesthesiol*, 1999, 91(5): 1454-1455.
- [23] Eran N, Yasmine HA, Camille S, et al. Antiinflammatory properties of cholinergic up-regulation: a new role for acetylcholinesterase inhibitors [J]. *Neuropharmacol*, 2006, 50(5): 540-547.

(收稿日期: 2013-03-10 修回日期: 2013-05-22)

## · 综 述 ·

# 降钙素原在细菌感染所致慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中的研究进展

高天敏<sup>1</sup>, 代廷涛<sup>1</sup>, 陈家华<sup>1</sup>综述, 程春瑞<sup>2△</sup>审校

(1. 重庆市丰都县人民医院呼吸科 408200; 2. 重庆市第四人民医院呼吸科 400014)

**关键词:**慢性阻塞性肺疾病; 降钙素原; 抗菌药物

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.27.043

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1671-8348(2013)27-3310-04

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见、逐渐加重的疾病,在美国主要导致死亡的疾病中位列第 4,并有逐渐上升的趋势<sup>[1]</sup>。绝大部分中、重度 COPD 会经历急性加重(acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD), AECOPD 常伴不同程度的不良后果,包括:生活质量下降、肺功能减损、严重者甚至会引起死亡,患者还需承担更高的社会经济负担。约 25%~50%的 AECOPD 是由细菌感染导致的,尽管抗菌药物的使用在减少病死率和治疗失败率等方面大有益处,而欧美有约 85%的 AECOPD 使用了抗菌药物治疗,这个比例显然高于细菌导致 AECOPD 所应使用的抗菌药物比例<sup>[2]</sup>。但甄别细菌感染或非细菌感染仍然是个问题,前者需要积极的抗菌药物治疗,后者则不需要。误用或滥用抗菌药物会导致耐药菌株增加、增加药物相关不良反应以及医疗费用。从临床症状看,细

菌感染和病毒感染存在广泛的交叉,这给医生在是否使用抗菌药物的临床抉择时带来了困难<sup>[3]</sup>。降钙素原(procalcitonin, PCT)作为细菌感染的标志物近年来受到重视,它在帮助医生判断是否存在细菌感染以及指导使用抗菌药物方面有一定作用。

## 1 PCT 与细菌感染

生理状态下, PCT 大多由甲状腺 C 细胞分泌,肺内分泌细胞也有少量分泌,但全身多种组织具有分泌 PCT 的潜能<sup>[4]</sup>。PCT 由 116 个氨基酸组成,无钙代谢相关生物活性,在特异性蛋白酶的作用下,其中一个片段转化为降钙素。PCT 正常情况下血中浓度很低(低于 10 pg/mL),但在细菌感染时, PCT 可能在数小时升高,健康自愿者注射内毒素 3 h 后 PCT 升高, 24 h 达峰值,峰值可达正常水平的数十倍至数千倍<sup>[5]</sup>。除在严重胰腺炎可升高外,创伤、病毒感染、真菌感染等仅轻度升

高,持续时间也较短,有时细菌感染早期升高也不显著,而感染控制后逐渐降低<sup>[6-7]</sup>。细菌感染导致 PCT 升高的原因可能有:细菌内毒素和细胞因子如白细胞介素-6(IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等可以引起机体多种组织分泌 PCT,超过了转换过程酶处理的能力,也有认为与抑制转换酶或水解酶有关。与其他生物标记物比较,PCT 在细菌感染诊断等方面具有一定优势,包括:感染时外周血液中出现较早、其浓度与感染程度呈一定程度线性关系、波动较小、与预后有关等<sup>[8-9]</sup>。有系统评价认为,PCT 优于另一常用的标记物 C-反应蛋白(C-reactive protein,CRP)<sup>[10]</sup>。PCT 的检测方法有:酶联免疫吸附试验(ELISA)、免疫发光法(ILMA),时间分辨扩增穴合物发射技术(TRACE),ILMA 可检出低至 5 pg/mL(ELISA 10 pg/mL,TRACE 20 pg/mL),功能敏感度分别为 20、20 和 60 pg/mL,检测所需时间分别为 3、18 h 和 45 min。固相法能检出约 500 pg/mL 及以上水平,该法所需时间最短,约 5 min,但敏感度较差,不能观察其细微的动态变化。

## 2 AECOPD 状态下 PCT 水平

COPD 分稳定期和急性加重期。与健康人不同,COPD 患者稳定期气道内亦有细菌定植或隐性感染<sup>[11]</sup>。COPD 因为在气道损害、致病菌感染、炎性反应以及肺组织破坏之间的恶性循环,定植或隐性感染就不难理解。按细菌负荷假设,稳定期尽管存在定植或隐性感染,宿主未出现相应的感染症状,而当细菌负荷增大到某一程度时,出现急性加重。部分研究表明,在急性加重期气道内刷检定量培养阳性率较稳定期高,支持细菌负荷导致急性加重。但也有研究表明,新感染的细菌导致急性加重<sup>[12]</sup>。目前尚难通过细菌学检查以甄别定植、隐性感染或具有临床意义的感染。研究显示,与健康者比较,稳定期患者血液中炎性物质,如 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  等升高,由此表明细菌定植或隐性感染引起机体免疫应答。尽管 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  等是导致 PCT 升高的细胞因子,但 PCT 在健康者和 COPD 稳定期患者之间的差异则鲜有研究。Becker 等<sup>[13]</sup>的研究表明稳定期和急性加重期 PCT 差异显著,提示急性加重期部分是由细菌感染引起的。Simon 等<sup>[14]</sup>发现稳定期细菌负荷超过 10<sup>6</sup> cfu/mL 即可出现髓过氧化物酶、水解酶、IL-8 和白三烯 B<sub>4</sub> 等炎性因子的升高,而且细菌负荷与这些炎性因子呈剂量-效应梯度。这些研究表明细菌感染导致了部分 AECOPD。但也有研究显示 PCT 痰菌培养阳性率在抗菌药物使用组与非使用组间差异不显著,表明痰菌培养阳性与否与 PCT 水平无关,提示采用痰培养诊断急性加重期的作用是有限的<sup>[15]</sup>。这项研究结论在 AECOPD 细菌学检查的意义可能仍存疑问。

## 3 PCT 指导抗菌药物应用

**3.1 按 Anthonisen 分类 AECOPD, I 型出现脓性痰、咳痰量增加和气促 3 个症状; II 型出现 3 个症状中的 2 个; III 型出现 3 个症状中的 1 个,并且伴有发热等。Anthonisen 的研究显示, I 型患者中使用抗菌药物组与非抗菌药物组间成功率差异显著,分别为 63% vs. 43%,故建议 I 型应给予抗菌药物治疗。而 II 型和 III 抗菌药物组与非抗菌药物组间差异不显著。可见 I 型中高达 43% 可以不应用抗菌药物就能治疗成功,提示可能仅有 25% 左右的患者是细菌感染引起的急性加重<sup>[16]</sup>。该研究似乎也提示,在 I 型中细菌感染率的绝对比例可能并不高,而对这组患者全部应用抗菌药物可能并不合适。**

**3.2 PCT 指导抗菌药物应用原则** 包括何时启用抗菌药物,何时停用抗菌药物。对于 AECOPD,Polzin 等<sup>[17]</sup>采用 PCT 指

导下的抗菌药物使用,共纳入 208 例患者,PCT < 0.1  $\mu$ g/L 提示感染可能性小,不建议使用抗菌药物;0.1~0.25  $\mu$ g/L 可能存在感染,医生根据患者的状态考虑使用或不使用抗菌药物;>0.25  $\mu$ g/L 提示感染,建议使用抗菌药物。停用抗菌药物 6~24 h 需复查 PCT。该研究与 Sethi 等<sup>[16]</sup>建议的方法比较,抗菌药物处方率显著降低,分别为 40% vs. 72%,而两组间治疗成功率、病死率、重症监护病房(ICU)住院率、6 个月内再加重率和再入院率等差异无统计学意义。因此,PCT 指导下的抗菌药物应用有较大的意义。Rosell 等<sup>[15]</sup>的研究也有类似结果,在预计抗菌药物处方相似的情况下,PCT 组与传统治疗组比较处方开具率为 38% vs. 87% ( $P < 0.01$ ),抗菌药物费用 64.7 vs. 101.4 ( $P = 0.01$ )。抗菌药物暴露的相对风险为 0.39 (95% CI 0.36~0.42,  $P < 0.01$ ),绝对风险下降 50%,病死率、急性加重率和再住院率差异无统计学意义。上述试验表明,根据 PCT 指导的抗菌药物应用具有与传统抗菌药物治疗相似的疗效,而抗菌药物使用明显减少<sup>[17]</sup>。ProHOSP 是一项随机、对照、多中心性研究,研究纳入 1 359 例患者,该研究证明,与传统治疗比较,PCT 指导的抗菌药物治疗,在病死率、ICU 再住院率、并发症发生率以及再次使用抗菌药物方面差异不显著,而抗菌药物暴露天数显著降低 50.4%<sup>[18]</sup>。一项新的研究表明,即使在真实临床环境中,PCT 指导的抗菌药物用量也能显著减少,而包括病死率在内的风险两组差异不显著<sup>[21]</sup>。这些研究有力地证明了 PCT 指导抗菌药物应用有显著的疗效,而临床风险未见升高。

## 4 困惑与展望

**4.1 AECOPD 中 PCT 水平与 Anthonisen 抗菌药物使用原则** Polzin 等<sup>[17]</sup>的研究显示,在 Anthonisen I、II 和 III 型,PCT 的中位数分别为 0.094、0.098 和 0.110 ng/mL,也没有显示出脓性痰组与非脓性痰组间 PCT 存在差异,另一项研究也得出类似的结论<sup>[21]</sup>。在上述 3 型间 PCT 差异无统计学意义 ( $P = 0.085$ ),PCT 水平在呼吸衰竭组与非呼吸衰竭组间,发热组与非发热组及脓性痰与非脓性痰间差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。上述 2 项研究也没有发现 PCT 水平与脓性痰细菌分离阳性率有关。这些研究显示 Anthonisen 所推荐的抗菌药物使用组与非使用组间细菌感染率可能差异并不显著,似乎提示被广泛引用的 Anthonisen 所推荐的抗菌药物治疗原则可能存在某种不足之处。

**4.2 由细菌感染所致 AECOPD 的金标准** 多数学者认为,由细菌感染所致 AECOPD 没有诊断的金标准,因此无论是病原学检查还是炎性标记物都难以确定其检验效能<sup>[8]</sup>。病原学检查耗时,难以辨别定植、隐性感染和感染,但临床仍采用较多。然而,在治疗方面研究表明,PCT 指导抗菌药物应用仍是有益的<sup>[22]</sup>。在缺乏金标准的情况下,临床医生应理解不同检查项目的意义,把握其特点、优势与局限,解释这些检查应与临床情况结合起来,根据患者的临床特点、疾病的严重程度,而非单一的某一检查,特别是这些检查处于临界值附近时,做出使用或不使用抗菌药物决策。

**4.3 需要更进一步的随机对照临床研究来证实 PCT 在 AECOPD 抗菌药物指导的真实性** 由于已有的根据 PCT 指导的抗菌药物使用,通常在较低水平未使用抗菌药物,如 Stolz 等<sup>[21]</sup>的研究中,PCT < 0.10  $\mu$ g/L 未使用抗菌药物,而 PCT 介于 0.10~0.25  $\mu$ g/L 之间由医生决定是否使用抗菌药物也存在一定程度的主观性。PCT 水平存在结局差异,因此应在低

水平 PCT 行随机对照临床研究,研究的目的在于明确 PCT 在何种水平上启用或停止使用抗菌药物。在缺乏金标准的情况下,当在某一 PCT 水平的抗菌药物治疗与对照组比较,其治疗终点事件无差异,而高于此水平的抗菌药物治疗差异显著时,才可以认为此水平可能是 PCT 指导启用抗菌药物的切点。

此外,可能目前抗菌药物使用的切点部分来源于社区获得性肺炎(CAP)或脓毒血症,而这些疾病和 COPD 有所不同<sup>[17,25]</sup>,因为前者常不存在气道内细菌定植或隐性感染,目前尚不清楚定植或隐性感染是否影响细菌导致的 AECOPD 中 PCT 水平。有研究提示,CAP 和脓毒血症的 PCT 水平通常比 AECOPD 高,因此 PCT 用于诊断细菌感染导致的 AECOPD 的切点可能与前者有所不同。绝大多数 PCT 临床试验的研究目的在于鉴别是否存在具有临床意义的细菌感染,以指导抗菌药物的启用和停止使用,故不同研究所使用的抗菌药物种类、用量及用法等存在相当大的差异,作一较好的归纳存在一定困难。2011 年 GOLD 指南建议抗菌药物选择应根据当地 AECOPD 细菌流行情况及药敏试验结果,经验治疗的药物包括氨基青霉素/克拉维酸钾、大环内脂、四环素等,可根据患者吞咽能力和药代动力学采用口服或静脉注射。

总体上看,PCT 在指导 AECOPD 抗菌药物使用上有较大的临床意义,但是仍存在切点不明确等问题,有待随机对照临床研究进一步明确。

#### 参考文献:

- [1] Jemal A, Ward E, Hao Y, et al. Trends in the leading causes of death in the United States[J]. JAMA, 2005, 294(10):1255-1259.
- [2] Sethi S, Murphy TF. Infections in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease[J]. N Engl J Med, 2008, 359(22):2355-2365.
- [3] Lindenauer PK, Pekow P, Gao S, et al. Quality of care for patients for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Ann Internal Medicine, 2006, 114(12):894-904.
- [4] Nseir S, Ader F. Prevalence and outcome of severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations caused by multidrug-resistant bacteria[J]. Curr Opin Pulm Med, 2008, 14(2):95-100.
- [5] Halm EA, Teirstein AS. Management of community-acquired pneumonia[J]. N Engl J Med, 2002, 347(25):2039-2045.
- [6] Zaidi M, Shakar VS, Bax BE, et al. Quantitative description of components of in vitro morphometric change in the rat osteoclast model. Relationships with cellular function[J]. Eur Biophys J, 1992, 21(5):349-355.
- [7] Müller B, White JC, Nylén ES, et al. Ubiquitous expression of the calcitonin gene in multiple tissues in response to sepsis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(1):396-404.
- [8] Preas HL, Nylén ES, Snider RH, et al. Effects of anti-inflammatory agents on serum levels of calcitonin precursors during human experimental endotoxemia[J]. J Infect Dis, 2001, 184(1):373-376.
- [9] Kylanpaa-Back ML, Takala A, Kemppainen E, et al. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis[J]. Br J Surg, 2001, 88(2):222-227.
- [10] Nylen ES, O'Neill W, Jordan MH, et al. Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns[J]. Horm Metab Res, 1992, 24(9):439-443.
- [11] Redl H, Schiesser A, Assicot M, et al. Possible role of TNF on procalcitonin release in a baboon model of sepsis[J]. Shock, 2001, 16(1):25-27.
- [12] Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections - hope for hype[J]. Swiss Med Wkly, 2009, 139(23/24):318-326.
- [13] Becker KL, Richard Snider R, Nylen ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target[J]. British J Pharmacology, 2010, 159(2):253-264.
- [14] Simon L, Gauvin F, Amre DK et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(9):206-217.
- [15] Rosell A, Monsó E, Soler N, et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Arch Intern Med, 2005, 165(8):891-897.
- [16] Sethi S, Evans N, Grant BRN, et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. N Engl J Med, 2002, 347(8):465-471.
- [17] Polzin A, Pletz M, Erbes R, Raffenberg M, et al. Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis[J]. Eur Respir J, 2003, 21(6):939-943.
- [18] Hill AT, Campbell EJ, Hill SL, et al. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis[J]. Am J Med, 2000, 109(4):288-295.
- [19] Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial[J]. Lancet, 2004, 363(4):600-607.
- [20] Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Ann Intern Med, 1987, 106(2):196-204.
- [21] Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy[J]. Chest, 2007, 131(1):9-19.
- [22] Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections[J]. JAMA, 2009, 302(10):1059-1066.
- [23] Albrich WC, Dusemund F, Bucher B, et al. Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in

lower respiratory tract infections in "real life" an international, multicenter poststudy survey (ProREAL)[J]. Arch Intern Med, 2012, 172(9): 715-722.

[24] Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections - hype, hope, more or less[J]. Swiss Med Wkly, 2005, 135(31/32): 451-460.

[25] Lacoma A, Prat C, Andreo F, et al. Value of procalcitonin, C-reactive protein, and neopterin in exacerbations of

chronic obstructive pulmonary disease[J]. Inter J COPD, 2011, 6(1): 157-169.

[26] Tang H, Huang T, Jing JH, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment in patients with infections: a systematic review and meta-analysis[J]. Infection, 2009, 37(6): 497-507.

(收稿日期: 2013-03-10 修回日期: 2013-05-22)

· 综述 ·

## 黏附因子 CD44 的活化状态及其在肿瘤靶向治疗中的研究进展\*

侯利丹 综述, 高 锋 审核

(上海交通大学附属第六人民医院中心实验室 200233)

关键词: 肿瘤; CD44; 透明质酸

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.27.044

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)27-3313-03

CD44(cluster of differentiation 44)指白细胞分化抗原簇第 44 号,是一类重要的黏附分子,广泛分布于细胞表面,如淋巴细胞、单核细胞、成纤维细胞、内皮细胞等<sup>[1]</sup>。不同细胞表面 CD44 与透明质酸(HA)结合活性不同,活化状态存在很大差异。许多正常细胞表面 CD44 处于相对静止状态,而许多肿瘤细胞表面 CD44 处于高度活化状态,能与其主要配体 HA 结合,参与肿瘤的发生、发展及转移等<sup>[2-6]</sup>。目前,有关 CD44 活化的调控机制仍未完全阐明,但随着对 CD44 研究的不断深入,其与肿瘤的关系越来越受关注,特别是以 CD44 为靶点进行肿瘤靶向治疗已经成为肿瘤研究的焦点<sup>[7-9]</sup>。本文对 CD44 分子活化状态及其在肿瘤靶向治疗中的作用综述如下。

### 1 CD44 的结构与生物学功能

CD44 基因由一组高度保守的外显子组成,约有 50~60 kb,位于人的第 11 号和小鼠的第 2 号染色体上<sup>[10]</sup>。根据其外显子的表达方式不同可分为两型:CD44 标准型(CD44s)和 CD44 变异型(CD44v)。CD44 蛋白结构可分为 3 部分:N-端结构域、跨膜结构域和 C-端结构域。N-端结构域含有与 HA 结合的必须序列,是 CD44 发挥生物学功能的重要区域,C-端结构域可作为蛋白激酶 C 的底物被磷酸化,参与信号转导过程,并且通过锚蛋白与细胞骨架相连。CD44 蛋白的主要功能可归纳为:(1)作为归巢受体介导淋巴细胞与毛细血管后小静脉中的高柱状内皮细胞结合,促使淋巴细胞穿过血管壁回到淋巴组织;(2)参与淋巴细胞,尤其是 T 淋巴细胞及自然杀伤细胞等的激活,在激活过程中,CD44 与其主要配体 HA 或相应抗体结合,作为共刺激分子,能够增强淋巴细胞的功能;(3)参与细胞间的黏附,促进成纤维细胞和淋巴细胞与 HA、硫酸软骨素及层粘连蛋白等细胞外基质结合;(4)能与细胞骨架蛋白结合,参与细胞伪足形成,并与细胞的迁移运动有关<sup>[11-12]</sup>。

### 2 细胞表面 CD44 的活化状态

CD44 是 HA 在细胞表面最主要的受体。HA 是一种由 D-N-乙酰氨基葡萄糖和 D-葡萄糖醛酸为结构单元的高分子黏多糖,为细胞外基质的主要组成部分,能够与肿瘤细胞表面 CD44 结合,参与肿瘤的侵袭和转移。但是 CD44 与 HA 的结

合并不完全是自发的。CD44 处于 3 种不同状态:(1)静止状态,不能与 HA 结合;(2)可诱导激活状态,CD44 需要在特异抗 CD44 单抗或者激活剂(如佛波酯)的诱导下,才能够被激活,与 HA 结合;(3)组成性激活状态,不需要任何激活剂,CD44 即可以与 HA 结合<sup>[13]</sup>。CD44 的活化状态主要体现在与其主要配体 HA 的结合活性上,受到多种因素的影响。研究发现,大部分造血系统细胞表面 CD44 处于诱导激活状态,不能自发结合 HA<sup>[14]</sup>,如 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞,经佛波酯或 CD44 抗体刺激可使其表面 CD44 受体活化,与 HA 结合。Levesque 等<sup>[4]</sup>观察到新鲜分离的人外周血单核细胞和淋巴细胞均不能与 HA 结合,在体外培养 8~16 h 后,部分单核细胞即可与 HA 结合,植物血凝素和抗体 OKT3 刺激可显著提高单核细胞与 HA 结合活性,而大部分淋巴细胞仍不能与 HA 结合,提示外周血单核细胞表面 CD44 处于可诱导激活状态,经诱导可与 HA 结合,许多淋巴细胞表面 CD44 处于静止状态,不能与 HA 结合。许多肿瘤细胞如乳腺癌细胞、肺癌细胞,其表面 CD44 能自发结合 HA,处于组成性激活状态<sup>[15-16]</sup>。

### 3 CD44 不同活化状态的调控机制

CD44 的不同活化状态究竟受何调控,目前仍未完全阐明。研究发现,体外培养后多数单核细胞表达高相对分子质量 CD44v,具有活性,而大部分淋巴细胞不表达,处于静止状态,仅少数表达 CD44v6 的淋巴细胞处于活化状态<sup>[17]</sup>,表明 CD44 与 HA 的结合可能与 CD44 异构体相关。Perschl 等<sup>[18]</sup>发现 CD44 细胞质段缺失可使 T 淋巴瘤细胞丧失与 HA 结合的活性,但是将细胞质段缺失的 CD44 通过二硫键结合形成 CD44 二聚体后,CD44 能够与 HA 结合,表明 CD44 细胞质段可能参与 CD44 在细胞膜上的分布,促使 CD44 在细胞膜上的聚集,诱导其与 HA 结合,该研究提示 CD44 在细胞表面的分布变化,可调节其与 HA 的结合。Katoh 等<sup>[3]</sup>发现中国仓鼠卵巢细胞 CD44 糖基化缺失株可以结合 HA。用糖基化抑制剂处理 CD44 失活的细胞株,可以使 CD44 相对分子质量降低并促使其与 HA 结合,提示 CD44 过度糖基化可能占据其与 HA 的结合区域,导致 CD44 不能与 HA 结合。Peck 等<sup>[19]</sup>将 CD44 阴

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81071814,81172027,81272479)。 作者简介:侯利丹(1988~),硕士在读,主要从事肿瘤靶向治疗的研究。