DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.22.024
第26卷第22期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 22
2004年11月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Nov. 2004

文章编号:1000-5404(2004)22-2037-05

论著

骨肉瘤中ephrinB2/EphB4的表达及其与血管生成的关系

王 东[1],仲召阳[2],李增鹏[2],肖华亮[2],何 怡[1],王 佳[1] (第三军医大学大坪医院野战外科研究所:[1]肿瘤科,[2]病理科,重庆 400042)

提 要:目的 探讨ephrinB2及其受体EphB4在骨肉瘤中的表达及其与肿瘤发生、发展以及血管生成的关系。方法 采用免役组化S-P法检测80例骨肉瘤组织中EphB4、ephrinB2等蛋白表达,并根据CD34和FⅧ-RAg染色结果记数微血管密度。结果 EphB4及ephrinB2的蛋白表达定位于肿瘤细胞和血管内皮细胞胞质,呈异质性分布;两种蛋白在Ⅲ级骨肉瘤中的表达均明显高于Ⅰ、Ⅱ级($P<0.01$)。EphB4和ephrinB2强表达组中的MVD均显著高于相应的EphB4、ephrinB2弱表达组($P<0.01$)。结论 EphB4/ephrinB2在骨肉瘤发生、演进过程中起着重要作用,并与肿瘤血管密切相关。

关键词:骨肉瘤;ephrin B2;Eph B4;血管生成;微血管密度
中图法分类号:R394.2;R730.23;R738.1 文献标识码:A

Relationship between expressions of ephrinB2 and its receptor EphB4 with angiogenesis in human osteosarcoma

WANG Dong[1], ZHONG Zhao-yang[2], LI Zeng-peng[2], XIAO Hua-liang[2], HE Yi[1], WANG Jia[1] ([1]Department of Tumor Center, [2]Department of Pathology, Research Institute of Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expressions of ephrinB2 protein and its EphB4 receptor and their roles in tumorigenesis, development, and angiogenesis in human osteosarcoma. **Methods** Expressions of ephrinB2, EphB4, CD34, and FⅧ-RAg proteins were detected immunohistochemically in 80 cases of human osteosarcoma. Intratumor microvessel density (MVD) was determined according to the result of CD34 and FⅧ-RAg protein staining. **Results** The positive staining of both ephrinB2 and EphB4 proteins was mainly localized in the cytoplasm of tumor cells or endothelial cells and distributed heterogeneously. The protein level of the two genes in grade Ⅰ and Ⅱ osteosarcoma was significantly lower than that in grade Ⅲ osteosarcoma specimens ($P<0.01$). The MVD values in groups with high expression of ephrinB2 and EphB4 were significantly higher than those in groups with low expression ($P<0.01$). **Conclusion** Both EphB4 and ephrinB2 genes may play important roles in the tumorigenesis and progression of osteosarcoma and may also be closely associated with angiogenesis.

Key words: osteosarcoma; ephrinB2; EphB4; angiogenesis; microvessel density

骨肉瘤是多发于青少年的富含血管的高度恶性肿瘤,其生长很大程度上依赖于血管的供应。肿瘤血管生成是一个复杂而多步骤的过程,涉及到多种复杂的分子信号,其中内皮细胞受体酪氨酸激酶(RTKs),包括VEGF、Tie以及Eph受体,是血管生成不可缺少的调控因素。研究表明,多种Eph受体及相应ephrin配体参与了胚胎血管发育及其以后的血管生成进程,其中以EphB4/ephrinB2在血管生成中的作用尤为引人关注。以可溶性ephrinB2Fc激活内皮细胞EphB4受体表达,可促进内皮细胞增殖、迁移并形成管样结构[1];在多种肿瘤组织中可检测到EphB4受体及ephrinB2配体的扩增和(或)过表达[2,3],然而,它们在骨肉瘤的发生、演进以及血管生成中的作用及调控机制尚不清楚。本研究通过检测EphB4受体及ephrinB2配体在骨肉瘤中的表达,并同时定量检测肿瘤微血管密度,旨在探讨它们在血管生成中的作用以及与骨肉瘤临床病理及预后的关系。

1 材料与方法

1.1 临床材料

80例长骨髓内型骨肉瘤选自1968-1993年大坪医院病理科,其中手术切除标本75例,活检标本5例。截肢加化疗35例

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30340044)
Supported by the National Natural Science Foundation of China (30340044)
作者简介:王 东(1964-),男,天津市人,博士,主任医师,教授,主要从事肿瘤病理以及肿瘤放、化疗分子机制方面的研究,发表论文50余篇。电话:(023)68757706
收稿日期:2004-09-13;修回日期:2004-11-05

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

(43.8%),单纯性截肢 24 例(30%),瘤段切除灭活再植或断端融合 17 例(21.2%),活检未治 4 例(5%)。全部病例均有随访,随访时间 3~20 年。总体 2 年存活率为 33.8%,5 年存活率为 18.3%。

1.2 免疫组化染色

全部标本均经 10% 甲醛固定,石蜡包埋切片。浓缩型 EphB4、ephrinB2 兔抗人多克隆抗体购自 Santa Cruz 公司,工作浓度为 1∶100;即用型 CD34 鼠抗人单克隆抗体和 Histostain™ 试剂盒均购自北京中山公司。按 Histostain™ 试剂盒介绍的方法进行。以 PBS 替代一抗作为阴性对照,已知 EphB4 及 ephrinB2 阳性的大肠癌标本作为阳性对照。

1.3 结果判定

EphB4 及 ephrinB2 染色结果判定以肿瘤细胞阳性百分比及染色强度进行肿瘤细胞阳性计分[4],首先在高倍镜下计数 1 000 个肿瘤细胞,根据阳性瘤细胞数目所占百分比分为 4 级:Ⅰ级 0 分,< 10%;Ⅱ级 1 分,10%~25%;Ⅲ级 2 分,25%~50%;Ⅳ级 3 分,50% 以上。按瘤细胞着色的深浅计分染色强度:1 分,弱;2 分,中等;3 分,强。2 个分值相加即为该标本的免疫组化阳性计分:0~1 分为阴性,记为(-);2~4 分为弱阳性,记为(+);5 分以上为阳性,记为(++)。其中,(-)和(+)为低表达组,(++)为高表达组。

肿瘤内微血管密度(microvessel density, MVD)计数应用 CMIAS 真彩色图像分析系统测定[5]。对 FⅧ-RAg 和/或 CD34 染色切片在低倍镜下选取 3 个肿瘤微血管最丰富的区域(即"hot spot"),在高倍镜下计数 3 个视野的微血管密度,取平均值作为 MVD 值。

1.4 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 统计软件进行 χ^2 检验、t 检验、Kaplan-Meier 和 Log-Rank 检验。

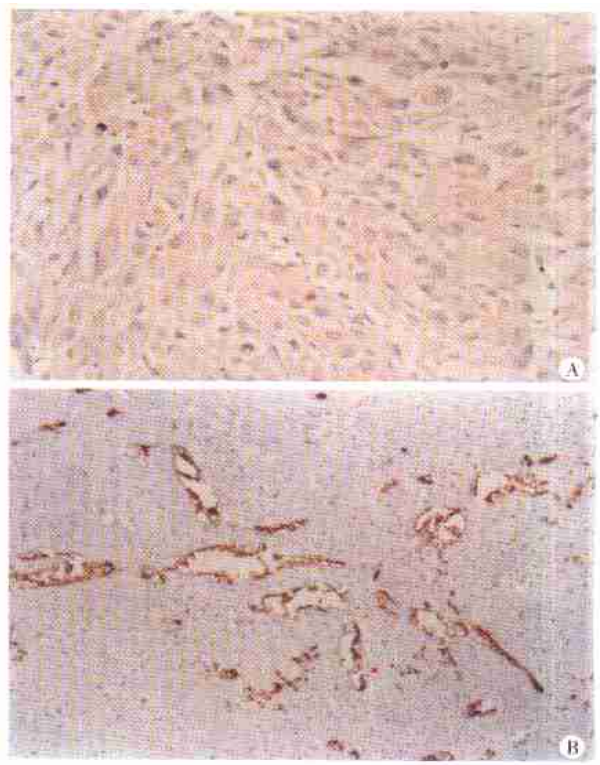
2 结果

2.1 ephrinB2 及 EphB4 蛋白在骨肉瘤及组织中的表达特点

ephrinB2 和 EphB4 蛋白阳性产物呈棕黄、棕褐色细颗粒状,主要定位于肿瘤细胞胞质或胞膜(图 1A),血管内皮细胞也呈弱-中等强度表达。两种蛋白在骨肉瘤中有明显异质性,在肿瘤细胞低分化区、骨样组织幼稚区、以及新生毛细血管周围多呈强表达。EphB4 与 ephrinB2 蛋白在瘤细胞中的表达往往呈现一致性,但在少数肿瘤或某一肿瘤的不同区域两种蛋白表达也有一定的差异,如 4 例 ephrinB2 蛋白阳性者,其 EphB4 表达仅为弱阳性,甚至为阴性。而在 2 例 ephrinB2 阳性的病例,EphB4 仅为弱阳性。此外,EphB4 阳性多位于肿瘤间质内的薄壁血管(图 1B),而 ephrinB2 阳性表达多见于较厚壁的血管(图 2)。

2.2 骨肉瘤中 ephrinB2 及 EphB4 表达与临床病理的关系

如表 1 所示,ephrinB2 及 EphB4 蛋白表达与年龄、性别、肿瘤大小、Dahlin 分型等均无密切关系;而在Ⅲ级骨肉瘤中的表达显著高于Ⅰ、Ⅱ级,骨样组织分型中Ⅲ型,WHO 分型中高分化型和普通型的微血管计数有显著差异。



A: Mainly localized in membrance and cytoplasm of osteosarcoma cell;
B: Mainly newly-formed, thin-wall vessels in tumor stromal

图 1 骨肉瘤细胞中 **EphB4** 蛋白的表达 (S-P× 200)

Fig 1 The exprexion of EphB4 protein (S-P× 200)

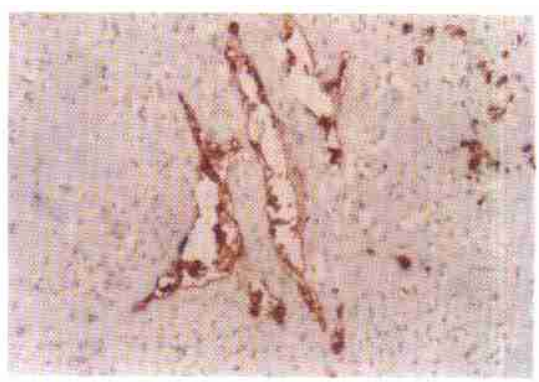


图 2 骨肉瘤间质血管中的厚壁血管 **ephrinB2** 蛋白呈阳性表达 (S-P× 200)

Fig 2 Positive staining of ephrinB2 protein was detected in the majority of thick-walled vessels in tumor stroma (S-P× 200)

2.3 骨肉瘤微血管密度计数

FⅧ-RAg 和 CD34 阳性产物定位于血管内皮细胞质(图 3),80 例骨肉瘤中 50 例两种抗原皆为阳性,另外 30 例中 FⅧ-RAg 阳性 16 例,CD34 阳性 14 例。因此,本组肿瘤微血管密度是综合 FⅧ-RAg 和/或 CD34 免疫组化染色结果计数的。80 例骨肉瘤中 MVD 值范围为 7.3~9.3,中位数为 31.1,平均值为 35.4。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 1　骨肉瘤中 EphB4、ephrinB2 蛋白表达与临床病理的关系

Tab 1　Relationship of the expressions of EphB4 and ephrinB2 proteins with clinicopathological data in osteosarcoma

Item	n	EphB4		χ^2	P	ephrinB2		χ^2	P
		Low expression	High expression			Low expression	High expression		
Tumor size (cm)									
＜10	39	26	13			28	11		
≥10	41	21	20	1.968	0.161	21	20	3.565	0.059
Price' s grading									
Ⅰ	12	10	2			10	2		
Ⅱ	30	22	8			22	8		
Ⅲ	38	5	33	32.230	0.000	17	21	8.677	0.013
Dahlin' s classification									
Osteoblastic	24	10	14			10	14		
Chondroblastic	25	13	12			15	10		
Fibroblastic	24	15	9			19	5		
Others	7	4	3	2.155	0.514	5	2	7.446	0.059
WHO classification									
Well-differentiated	14	12	2	4.682	0.030	12	2	4.245	0.039
Conventional central	59	32	27			33	26		
Telangiectatic	4	2	2			2	2		
Round cell	3	1	2			2	1		
Osteoid classification									
Ⅰ	16	14	2			14	2		
Ⅱ	24	17	7			18	6		
Ⅲ	40	16	24	12.706	0.02	19	21	9.790	0.007

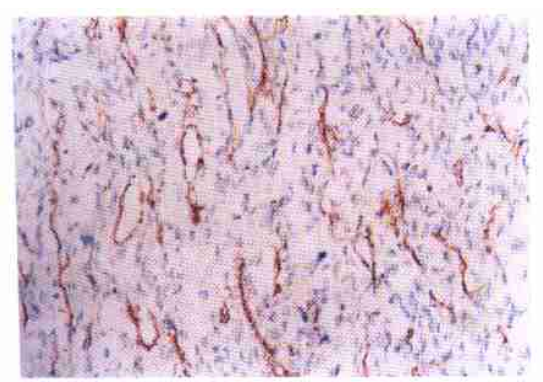


图 3　CD34 免疫组化染色示肿瘤内微血管密度　(S-P× 200)

Fig 3　Intratumoral MVD determined by CD34 immunohistochemical staining　(S-P× 200)

2.4　骨肉瘤微血管密度计数与临床病理的关系

骨肉瘤微血管密度呈明显的异质性。肿瘤边缘区, 细胞丰富和瘤细胞高度异质区以及骨样组织少和幼稚区微血管密度高, 而在骨样组织成熟区, 特别是在肿瘤骨化区微血管密度则较低。80 例骨肉瘤微血管计数范围为 7.3～93, 中位数为 31.1, 平均值为 35.4。骨肉瘤微血管计数与肿瘤大小、Price 分级、Dahlin 分型无关, 而骨样组织分型中Ⅰ型和Ⅲ型, WHO 分型中高分化型和其它类型的微血管计数有显著差异(表 2)。

2.5　ephrinB2 及 EphB4 蛋白表达与肿瘤微血管密度之间的关系

ephrinB2、EphB4 蛋白在骨肉瘤肿瘤细胞中的表达与 MVD 的关系见表 3 所示, 可见 ephrinB2 或 EphB4 强阳性组 MVD 显著高于低表达组(P＜0.01), 提示 ephrinB2 及 EphB4 蛋白表达与 MVD 之间存在密切关系。

表 2　微血管计数与骨肉瘤临床病理的关系

Tab 2　Relationship between MVD and clinicopathological data in osteosarcoma

Item	n	MVD ($\bar{x}\pm s$)	P
Tumor size (cm)			
＜10	39	33.1±19.6	
≥10	41	36.6±21.8	＞0.05
Price' s grading			
Ⅰ	9	25.3±22.7	
Ⅱ	36	30.5±15.7	
Ⅲ	35	43.4±21.9	＞0.05
Dahlin' s classification			
Osteoblastic	24	35.5±19.8	
Chondroblastic	25	33.2±24.1	
Fibroblastic	24	33.9±2.1	
Others	7	37.4±18.1	＞0.05
WHO classification			
Well-differentiated	14	25.3±22.7	
Conventional central	59	45.2±19.8	
Telangiectatic	4	34.7±11.4	
Round cell	3	39.0±16.3	＜0.05
Osteoid classification			
Ⅰ	16	17.8±10.2	
Ⅱ	24	37.5±21.1	
Ⅲ	40	43.6±18.7	＜0.05

2.6　ephrinB2 及 EphB4 蛋白表达与患者预后

随访资料分析显示: EphB4 高表达组患者的平均生存时间为 15 个月, 低表达组患者的平均生存时间为 31 个月, 经 Log rank 检验, EphB4 高表达组与低表达组患者的累计生存率有非常显著性差异(P＜0.01); ephrinB2 高表达组患者的平均生存时

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

间为14个月，而低表达组患者的平均生存时间为32个月，ephrinB2高表达组患者的生存率与低表达组相比亦有显著性差异（$P<0.01$）。

表3 EphB4、ephrinB2蛋白表达与MVD的关系

Tab 3 Relationship of the expressions of EphB4 and ephrinB2 proteins with intratumoral MVD

	n	MVD	P
Expression of ephrinB2			
High expression	33	46.8±16.0	
Low expression	47	31.0±15.5	0.0005
Expression of EphB4			
High expression	31	44.4±14.7	
Low expression	49	32.3±22.2	0.008

3 讨论

恶性肿瘤的形成和转移是多基因、多因子共同作用的结果，涉及到多种癌基因的激活和抑癌基因的失活。作为蛋白酪氨酸激酶受体家族中最大的一个亚家族，Eph受体及其配体ephrin在肿瘤发生和演进中的作用受到广泛的关注，目前研究的重点是eprinB2和EphB4。eprinB2和EphB4可通过双向排斥性激活，调控神经系统发育过程中的神经元定向发育[6]、血管生成中动脉、静脉的分别形成等过程。早期的研究表明EphB4受体及其特异性配体ephrinB2与神经系统胚胎发育密切相关，Bingbauer等[7]用基因敲除实验证实，eprinB配体在它们表达轴突中传导信号。新近一系列研究证实在小细胞肺癌[3]、乳腺癌[2,8]、恶性黑色素瘤、胰腺癌及神经母细胞瘤等多种肿瘤中均可出现EphB4及eprinB2的扩增和/或过表达，并与肿瘤细胞的恶性转化、浸润及转移密切相关。目前认为Eph受体的激活可以诱导肿瘤，降低细胞的粘连，提高细胞的运动性，并伴随着高度的组织侵袭性，还可通过与特定细胞粘附分子如钙粘素的作用影响细胞之间的粘连。但ephrinB2/EphB4在骨肉瘤中的表达特点及其在骨肉瘤发生、发展中的作用目前尚少见报道。本研究结果显示ephrinB2/EphB4蛋白在骨肉瘤中呈高表达，并与骨肉瘤的骨样组织分型和WHO分型密切相关，而且ephrinB2/EphB4高表达组患者的存活期较短，该结果提示它们与骨肉瘤的恶性生物学行为及肿瘤细胞的分化不良有关，二者在骨肉瘤的发生及演进过程中可能起着重要作用。而且，联合检测ephrinB2/EphB4可能对骨肉瘤预后有一定价值。

肿瘤的生长和转移是血管生成依赖性的，过去的研究结果表明微血管密度与肿瘤的体积、Dehlin分型以及Price分级无关，而与肿瘤的恶性度、肿瘤的浸润、复发以及预后存在密切的联系，在临床上可作为判断肿瘤恶性度高低、预测复发和转移、判断预后的重要指标[9]。ephrinB2及其受体EphB4在血管发育和出芽血管的生成过程中发挥着重要作用。靶向破坏胚胎期EphB4/ephrinB2基因将导致毛细血管网络的重塑和继之塑性的缺陷及成熟受阻，引起胚胎早期死亡。以外源性ephrinB2或ephrinB1激活肾上腺皮质源性微血管内皮细胞（ACE）中EphB受体，能引起内皮细胞的出芽生长，其功能类似angiopoietin-1和Tie-2的作用[1]，进一步研究表明ephrinB2抑制血管内皮生长因子（VEGF）和血管生成素-1（angiopoietin-1）诱导的血管内皮细胞增殖、迁移[10]。因而ephrinB2和其受体对血管生成的具体调控效应尚存争议。本研究表明，EphB4和ephrinB2蛋白在骨肉瘤间质血管呈不同程度的表达，而且二者在肿瘤细胞中的表达与肿瘤微血管密度（MVD）密切相关，提示它们在肿瘤血管生成中可能起着重要的作用。我们推测骨肉瘤肿瘤细胞可分泌产生ephrinB2和/或EphB4蛋白，并以旁分泌的形式作用于血管内皮及周围细胞，从而影响肿瘤血管生成。但EphB4/ephrinB2参与骨肉瘤血管生成的确切机制及调控基础目前尚不清楚。

肿瘤性血管存在着动静脉属性差异。ephrinB2及其受体EphB4分别是原始动脉和原始静脉相对特异的标记分子，在多种肿瘤的间质血管中亦可检测到EphB4受体或ephrinB2配体表达，ephrinB2及其受体EphB4可以确定动静脉内皮细胞的边界，二者相互作用可能参与了动静脉的融合[11]。而且ephrinB2也在平滑肌细胞和周细胞上都有表达，这将促进动脉形成过程中内皮细胞和平滑肌细胞间的相互作用，此外ephrinB2在临近血管的间充质上表达提示Eph家族蛋白也具有调节间充质与内皮细胞之间的相互作用。Kim等[12]的研究显示ephrinB2能抑制VEGF和ANG-1诱导的RAS/MAPK信号途径，而抑制VEGF和ANG-1诱导的细胞增殖和迁移。然而并不改变VEGF诱导的flk磷酸化或ANG-1诱导的Tie磷酸化，这可能是对动静脉交界处毛细血管内皮正确的形态学发生是极为重要。本组资料显示在骨肉瘤间质血管中存在EphB4阳性的薄壁血管和少量ephrinB2阳性的厚壁血管，提示在骨肉瘤中可能存在动脉属性的微血管，但其来源及生物学基础需要进一步研究。一旦阐明这些机制，将对肿瘤的抗血管治疗起着极大的推动作用。

参考文献：

[1] Adams R H, Wilkinson G A, Weiss C, *et al*. Roles of ephrinB ligands and EphB receptors in cardiovascular development: demarcation of arterial/venous domains, vascular morphogenesis, and sprouting angiogenesis[J]. Genes Dev, 1999, 13(3): 295-306.

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[2] Wu Q, Suo Z, Risberg B, *et al*. Expression of Ephb2 and Ephb4 in breast carcinoma[J]. Pathol Oncol Res, 2004, 10(1): 26—33.
[3] Tang X X, Brodeur G M, Campling B G, *et al*. Coexpression of transcripts encoding EPHB receptor protein tyrosine kinases and their ephrin-B ligands in human small cell lung carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 1999, 5(2): 455—460.
[4] Ow K, Delprado W, Fisher R, *et al*. Relationship between expression of the KAI1 metastasis suppressor and other markers of advanced bladder cancer[J]. J Pathol, 2000, 191(1): 39—47.
[5] Hollings worth H C, Kohn E C, Steinberg SM, etal. Tumor angiogenesis in advanced stage ovarian carcinoma[J]. Am J Pathol, 1995, 147(1): 33—41.
[6] Wilkinson D G. Multiple roles of EPH receptors and ephrins in neural development[J]. Nat Rev Neurosci, 2001, 2(3): 155—164.
[7] Birgbauer E, Cowan C A, Sretavan D W, *et al*. Kinase independent function of EphB receptors in retinal axon pathfinding to the optic disc from dorsal but not ventral retina[J]. Development, 2000, 127(6): 1231—1241.
[8] Noren N K, Lu M, Freeman A L, *et al*. Interplay between EphB4 on tumor cells and vascular ephrin-B2 regulates tumor growth[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(15): 5583—5588.
[9] 王　东, 陈　俐, 高奉浔. 骨肉瘤中微血管密度与预后的研究[J]. 中华病理学杂志, 1997, 26(5): 266—269.
[10] Sturz A, Bader B, Thierauch K H, *et al*. EphB4 signaling is capable of mediating ephrinB2-induced inhibition of cell migration[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 313(1): 80—88.
[11] Yancopoulos G D, Davis S, Gale N W, *et al*. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation[J]. Nature, 2000, 407(6801): 242—248.
[12] Kim I, Ryu Y S, Kwak H J, *et al*. EphB ligand, ephrinB2 suppresses the VEGF- and angiopoietin1-induced Ras/mitogen-activated protein kinase pathway in venous endothelial cells[J]. FASEB, 2002, 16(9): 1126—1128.

（编辑　张　宁）

（上接 2036 页）

2.2　治疗组治疗前后 T 淋巴细胞及其亚群检查结果, 见表 2

表 2　治疗组治疗前后 T 细胞亚群测定($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CD3	CD4	CD8	CD4/CD8
治疗前	32	55.20±2.36	31.32±2.35	32.42±2.68	0.87±0.56
治疗后	32	63.37±2.84	42.08±3.28	23.73±3.43	1.73±0.45
P		＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05

表 2 结果显示治疗组经 3 个月 $T\alpha_1$ 治疗, 其 CD3、CD4、CD4/CD8 明显回升, CD8 明显下降, 治疗前后有显著差异($P<0.05$)。

2.3　治疗组治疗后与对照组同期 T 淋巴细胞及其亚群检查结果, 见表 3

表 3　治疗组治疗后与对照组 T 细胞亚群测定($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CD3	CD4	CD8	CD4/CD8
治疗组	32	63.37±2.84	42.08±3.28	23.73±3.43	1.73±0.45
对照组	30	55.23±2.76	31.24±3.56	33.07±2.04	0.88±0.49
P 值		＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05

表 3 结果显示治疗组经 3 个月 $T\alpha_1$ 治疗, 其 CD3, CD4, CD4/CD8 水平均显著高于未用 $T\alpha_1$ 治疗的对照组, CD8 显著低于对照组($P<0.05$), 而对照组在 3 个月前及 3 个月后所测定的 T 细胞亚群结果无明显差异($P>0.05$)。

3　讨论

免疫功能低下是慢性支气管炎患者普遍存在的问题。也是慢性支气管炎患者病情反复急性发作的原因之一。反复频发或持续性呼吸道感染可消耗大量抗体, 抑制机体的免疫功能, 使免疫系统出现疲惫状态, 同时细菌或病毒的感染还能直接损伤免疫系统[1]。机体内 T 淋巴细胞参与细胞免疫, 其亚群中 CD3 代表全部 T 淋巴细胞, CD4 表示辅助性诱导性 T 细胞亚群, 即 Th 和 Te, CD8 表示抑制性和细胞毒性 T 细胞亚群, 即 Ts 和 Tc, CD4/CD8 在一定程度上反映机体的细胞免疫状态。本组研究结果显示慢性支气管炎患者的细胞免疫功能降低, 表现为 CD3, CD4 下降, CD8 升高, CD4/CD8 下降。临床上表现为反复出现慢性支气管炎急性发作, 保护性免疫反应减弱, 细胞免疫功能失调, 造成机体对外来性感染物的易感性。$T\alpha_1$ 是 20 世纪 70 年代后期发现的胸腺肽提取物第 5 组份(TF5)中的一种成分, 其为一由 28 个氨基酸组成的多肽[2], 能作用于 T 淋巴细胞的分化发育及成熟过程[3], 增加 T 细胞前体的数量[4], 使 IL-2 的生成及其高亲和力受体的表达增加。使 Th 细胞传递抗原信息给 B_1 淋巴细胞, 诱导 B 淋巴细胞分化和产生抗体以及协助 Tc 细胞和巨噬细胞发挥免疫功能的能力增强[5]。本组资料显示慢性支气管炎患者用 $T\alpha_1$ 治疗 3 个月后 CD3, CD4, CD4/CD8 均明显回升, 而 CD8 回降, 且临床症状、体征明显好转, 反复急性发作频率减少, 说明 $T\alpha_1$ 的免疫增强作用表现在增加 T 辅助细胞(CD4)的数量与功能, 降低 T 抑制细胞(CD8)的数量, 提高机体的细胞免疫状态(CD4/CD8)。对慢性支气管炎患者明显提高了抗感染的能力, 减少了反复感染的机会, 因此笔者建议对慢性支气管炎患者加用 $T\alpha_1$ 治疗, 对提高其抗病能力, 减少反复急性发作, 具有重要的临床价值, 很值得推广。

关键词: 胸腺肽 α_1; 慢性支气管炎; 细胞免疫
中图法分类号: R562.21　　文献标识码: B

参考文献:

[1] 张么成. 胸腺肽对反复呼吸道感染患者免疫功能的影响[J]. 临床内科杂志, 2001, 18(4): 311—312.
[2] Low T L, Thurman G B, McAdoo M, *et al*. The chemistry and biology of thymosin. I. Isolation, characterization and biological activities of thymosin alpha 1 and polypeptide beta 1 from calf thymus[J]. J Biol Chem, 1979, 254(3): 981—986.
[3] Frasca D, Adorini L, Doria G. Enhanced frequency of mitogen-responsive T cell precursors in old mice injected with thymosin α_1[J]. Eur J Immunol, 1987, 17(5): 727—730.
[4] Frasca D, Adorini L, Doria G. Enhancement of helper and suppressor T cell activities by thymosin α_1 injection in old mice[J]. Immunophar macology, 1985, 10(1): 41—49.
[5] Goso C, Frasca D, Doria G. Effect of synthetic thymic humoral factor (THF-γ2) on T cell activities in immunodeficient ageing mice[J]. Clin Exp Immunol, 1992, 87(3): 346—351.

（编辑　汪勤俭）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net