

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.04.015

· 临床研究 ·

乳腺癌各分子亚型中骨桥蛋白的表达及其临床意义

李曦洲^a, 谢轶群^a, 隋金珂^a, 施俊义^{a*}, 郑唯强^{b*} (第二军医大学 长海医院 a. 甲乳外科; b. 病理科, 上海 200433)

[摘要] 目的: 研究骨桥蛋白(osteopontin, OPN)在乳腺癌各分子亚型中的表达及其临床意义。方法: 收集2000年1月至2003年12月第二军医大学长海医院的99例乳腺癌组织标本, 免疫组织化学法检测ER(雌激素受体), PR(孕激素受体)和HER-2(human epidermal growth factor receptor-2)的表达, 并据此将乳腺癌患者分为luminal A型、luminal B型、HER-2过表达型和基底细胞样型。免疫组织化学法测定各分子亚型乳腺癌组织中OPN的表达情况, 并分析OPN表达与乳腺癌患者临床病理特征的关系。结果: 根据ER、PR和HER-2的不同表达情况, 99例乳腺癌患者中luminal A型45例、luminal B型27例、HER-2过表达型14例、基底细胞样型13例。OPN在luminal A型、luminal B型、HER-2过表达型和基底细胞样型中表达率分别为22.2%、29.6%、71.4%和61.5%, HER-2过表达型和基底细胞样型乳腺癌组织中OPN表达率均高于luminal A型和luminal B型($P < 0.01$)。OPN低表达的乳腺癌患者生存率高于OPN高表达者, 两者差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论: OPN在基底细胞样型和HER-2过表达型乳腺癌组织中高表达, 其表达可作为乳腺癌预后的评估指标之一。

[关键词] 乳腺肿瘤; 分子亚型; 骨桥蛋白; ER; PR; HER-2

[中图分类号] R392.11; R737.9 [文献标志码] A [文章编号] 1007-385X(2010)04-0439-05

Expression of osteopontin in breast cancer of different molecular subtypes and its clinical significance

LI Xi-zhou^a, XIE Yi-qun^a, SUI Jin-ke^a, SHI Jun-yi^{a*}, ZHENG Wei-qiang^{b*} (a. Department of Thyroid and Mammary Surgery; b. Department of Pathology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective:** To study the expression of osteopontin (OPN) in breast carcinoma of different molecular subtypes and its clinical significance. **Methods:** A total of 99 breast cancer samples were collected from patients who were treated during Jan. 2000 to Dec. 2003 in Changhai Hospital. Expression of ER, PR and HER-2 was detected by immunohistochemical staining, and the samples were categorized as follows: luminal A, luminal B, HER-2 over-expression subtype, and basal-like subtype. The expression of OPN in all molecular subtypes was detected by immunohistochemical-SP method, then the correlation of OPN expression with patients' clinical and pathological features was analyzed. **Results:** According to the expression of ER, PR and HER-2 in 99 breast cancer patients, there were 45 luminal A, 27 luminal B, 14 HER-2 over-expression and 13 basal-like subtypes. The positive rates of OPN in luminal A, luminal B, HER-2 over-expression and basal-like subtypes were 22.2%, 29.6%, 71.4% and 61.5%, respectively. The positive rates of OPN in HER-2 over-expression and basal-like subtypes were significantly higher than those in luminal A and luminal B subtypes ($P < 0.01$). The survival rate of patients with low OPN expression was significantly higher than that of patients with high OPN expression ($P < 0.01$). **Conclusion:** OPN is highly expressed in basal-like and HER-2 over-expression subtypes of breast cancer, which indicates that OPN may be a useful indicator for prognosis of breast carcinoma.

[Key words] breast neoplasmas; molecular subtype; osteopontin; ER; PR; HER-2

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(4): 439-443]

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30870975)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30870975)

[作者简介] 李曦洲(1981-), 女, 上海市人, 硕士生, 主要从事乳腺癌的临床与基础研究。E-mail: lixizhou2010@hotmail.com

[通信作者] 施俊义(SHI Jun-yi, corresponding author), E-mail: shijunyi666@126.com; 郑唯强(ZHENG Wei-qiang, corresponding author), E-mail: zhengdoctor@hotmail.com。* 共同通信作者

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,具有高度异质性,无论在组织形态、免疫表型、生物学行为还是治疗反应上都存在着极大的差异。近年来,随着分子病理学的发展和基因芯片技术的应用,研究者们发现某些基因与乳腺癌的特定临床特征相关。根据乳腺癌分子标志的表达情况,将乳腺癌分为 luminal A、luminal B、HER-2 过表达和基底细胞样型 4 个分子亚型,从而为乳腺癌的分子学分型和个体化治疗提供了科学基础。骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是一种具有多种生物学功能的糖蛋白,最早发现是一种与细胞恶性转化有关的磷酸化蛋白,而且是骨骼和牙齿的主要成分^[1]。研究^[2-3]提示,OPN 可能在恶性肿瘤的诊断中具有价值,还与肿瘤的生长、侵袭、转移密切相关,被认为是肿瘤转移相关基因或转移基因。目前国内外对 OPN 在乳腺癌各分子亚型中的表达特点研究很少,本课题用免疫组化技术检测 OPN 在乳腺癌各分子亚型中的表达特点,并分析其临床意义。

1 材料与方法

1.1 病例资料

收集长海医院 2000 年 1 月至 2003 年 12 月行手术治疗的乳腺癌患者肿瘤组织存档蜡块共 99 例,所有组织有 ER(estrogen receptor)、PR(progesterone receptor)和 HER-2(human epidermal growth factor receptor-2)组织免疫化学检测资料,且未接受术前辅助化疗。患者均为女性,年龄 40~78 岁,中位年龄 56 岁;其中浸润性导管癌 58 例,浸润性小叶癌 16 例,导管内癌 25 例。

1.2 免疫组化检测乳腺癌组织中 OPN 的表达

鼠抗人 OPN 单抗购自 Santa Cruz 公司,免疫组化检测试剂盒购自基因公司,二氨基苯胺(DAB)显色试剂购自华美生物工程公司上海分公司。按说明书免疫组化操作如下:组织蜡块 4 μm 连续切片,脱蜡,新配制的 3% 过氧化氢灭活内源性酶 15 min,微波炉加热 15 min,修复抗原,自然冷却。然后滴加非免疫羊血清以阻断组织中的非特异性结合,接着依次滴加一抗(鼠抗人 OPN 单抗)、二抗(羊抗鼠 IgG)、链霉菌抗生物素蛋白-过氧化酶液、DAB 显色 3~5 min。苏木精复染,脱水,透明,中性树胶封片,显微镜下观察。PBS 代替一抗作为阴性对照。

OPN 染色结果的判定标准:肿瘤细胞质中呈棕黄色至棕褐色为阳性染色。高倍镜下(×200)每张切片随机选择 5 个视野,每个视野记数 200 个细胞,共计 1 000 个细胞。(1)按切片中阳性细胞数的比

例计分:0 分,无阳性细胞;1 分,阳性细胞 < 25%;2 分,阳性细胞 25%~50%;3 分,阳性细胞 > 50%。(2)按切片中细胞显色强度计分:0 分,细胞无显色;1 分,细胞呈浅黄色(弱染色);2 分,细胞呈棕黄色(中等染色);3 分,细胞呈棕褐色(强染色)。两者分数相加之和 ≥ 3 分记为阳性。

1.3 乳腺癌中 ER、PR 和 HER-2 表达的评定标准及乳腺癌分子分型标准

以原病理资料为依据,根据 Carey 等^[4]的标准,以免疫组化结果将乳腺癌分成 4 种分子亚型: luminal A 型[ER(+)或 PR(+)且 HER-2(-)]; luminal B 型[ER(+)或 PR(+)且 HER-2(+)]; HER-2 过表达型[ER(-)PR(-)且 HER-2(+)]和基底细胞样型[ER(-)PR(-)且 HER-2(-)]。ER、PR 表达于细胞核内,当超过 10% 肿瘤细胞表达时为阳性。HER-2 免疫组织化学检测为 - 或 + 时记为 HER-2 阴性,+++ 时记为 HER-2 阳性;HER-2 免疫组织化学检测为 ++ 时,需用色素原位杂交法(chromogenic in situ hybridization, CISH)进一步确证。CISH 检测存在 HER-2 基因扩增则认定为 HER-2 阳性,否则为 HER-2 阴性。

1.4 统计学分析

采用 SPSS13.0 软件进行分析,以 χ^2 检验对各组结果进行比较, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌病例的免疫组化分子分型

以原病理资料为依据,根据乳腺癌组织中 ER、PR 和 HER-2 的表达(图 1),对 99 例乳腺癌进行免疫组化分子分型,其中 luminal A 型 45 例、luminal B 型 27 例、HER-2 过表达型 14 例、基底细胞样型 13 例。

2.2 OPN 在乳腺癌各分子亚型中的表达

99 例标本中 OPN 阳性表达率为 36.4% (36/99,图 2)。OPN 在 luminal A 型、luminal B 型、HER-2 过表达型和基底细胞样型表达率分别为 22.2%、29.6%、71.4% 和 61.5%。HER-2 过表达型和基底细胞样型的 OPN 表达率均高于 luminal A 型,差异有统计学意义(表 1, $P < 0.05$)。HER-2 过表达型的 OPN 表达率高于 luminal B 型,差异有统计学意义($P < 0.05$)。基底细胞样型的 OPN 表达率虽高于 luminal B 型($P = 0.054$),但没有统计学意义,考虑与两者例数较少有关,有待进一步研究。luminal A 型和 luminal B 型间,HER-2 过表达型和 basal-like 型间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

依据 ER 表达状态将乳腺癌分为两组: luminal

A型与luminal B型为ER阳性组,HER-2过表达型与基底细胞样型为ER阴性组。ER阴性组(HER-2过表达型及基底细胞样型)的OPN表达率高于ER阳性组(luminal A型及luminal B型),差异有统计学意义(表2, $P < 0.01$)。

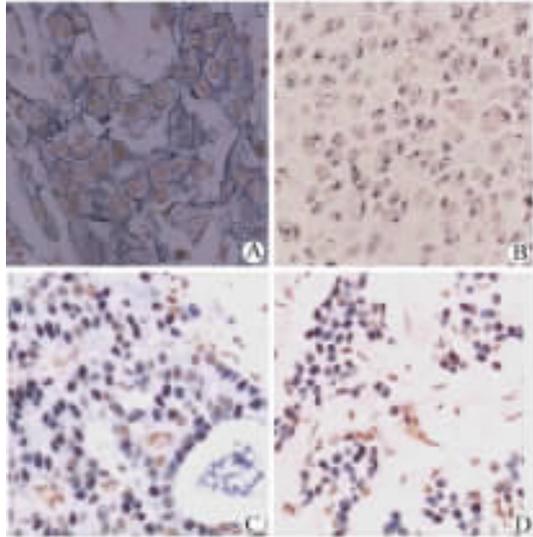


图1 乳腺癌组织中ER,PR和HER-2的表达(×400)

Fig.1 Expression of ER, PR and HER-2 in breast cancer tissues(×400)

A: HER-2; B: CISH-HER-2; C: ER; D: PR

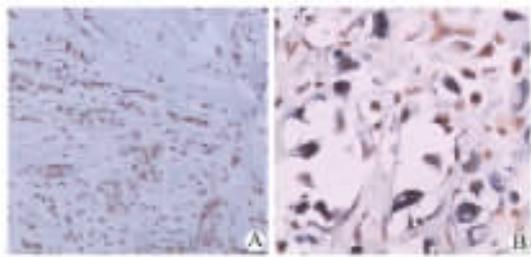


图2 乳腺癌组织中OPN的表达(×400)

Fig.2 Expression of OPN in breast cancer tissues(×400)

A: OPN negative; B: OPN positive

表1 OPN在各乳腺癌分子亚型中的表达(n)

Tab.1 OPN expression in breast cancer of different molecular subtypes(n)

Type	N	OPN		Positive rate (%)
		+	-	
Luminal A	45	10	35	22.2
Luminal B	27	8	19	29.6
HER2 overexpression	14	10	4	71.4**
Basal-like	13	8	5	61.5**

** $P < 0.01$ vs luminal A or luminal B

2.3 OPN表达与乳腺癌预后的关系

99例乳腺癌患者均从病理确诊时开始计算生存时间,随访自2008年7月起,截止时间为2010年3月。其中失访6例,随访率为93.9%,中位随访时间约5.1年。其中OPN阳性组33例,死亡18例,生存率为45.5%;OPN阴性组60例,死亡8例,生存率96.7%。经 χ^2 检验分析,OPN低表达的乳腺癌患者生存率高于OPN高表达者,两者差异有显著的统计学意义(表3, $P < 0.01$)。

表2 OPN在ER阳性和ER阴性乳腺癌中的表达(n)

Tab.2 OPN expression in ER positive and negative breast cancer tissues(n)

ER	N	OPN		Positive rate (%)
		+	-	
Positive	72	18	54	25.0
Negative	27	18	9	66.7**

** $P < 0.01$ vs positive group

表3 OPN表达与乳腺癌预后的关系(n)

Tab.3 OPN expression and prognosis of breast cancer patients(n)

ER	N	Prognosis		Survival rate (%)
		+	-	
Positive	33	18	15	45.5
Negative	60	8	52	86.7**

** $P < 0.01$ vs positive group

3 讨论

肿瘤的分型是肿瘤诊断、选择治疗方法及判断预后的基础。传统的乳腺癌病理学分型以组织病理形态为基础,按肿瘤大小、淋巴结分期和组织学分级进行分型,对乳腺癌的临床治疗具有重要的指导意义,对预后也有良好的预测作用。然而,肿瘤的形态学特点与临床生物学行为常不一致。乳腺癌是一类在分子水平具有较高异质性的肿瘤,形态相同的乳腺癌其分子遗传学改变不尽相同,故根据传统的病理学分型决定治疗策略存在局限性。随着分子生物学的发展,乳腺癌分子分型是传统病理学分型的补充与发展^[5]。早在2000年,Perou等^[6]使用cDNA微阵列技术,提出了乳腺癌细胞中“固有基因亚群(intrinsic gene subset)”的存在,根据不同的基因表型(ER、PR和HER2),将乳腺癌分成临床预后截然

不同的亚群: luminal A 型[ER(+)或 PR(+)且 HER-2(-)]、luminal B 型[ER(+)或 PR(+)且 HER-2(+)]、HER-2 过表达型[ER(-)PR(-)且 HER-2(+)]和基底细胞样型[ER(-)PR(-)且 HER-2(-)]。但基因分型费用昂贵,操作复杂,可行性差。Carey 等^[4]用免疫组化方法将乳腺癌划分 4 个组近似亚型,在临床上更易推广和应用。近年来临床上根据生物标志物和分子表达特征选择治疗方案,使得乳腺癌的治疗效果不断提高,乳腺癌的研究迈进了分子生物学阶段,治疗策略也进入了个体化治疗时代^[7]。

OPN 是一种磷酸化糖蛋白^[8],最早从骨基质中分离而得名,在生理和病理条件下参与血管形成,也可提高细胞存活率,对组织起重要保护作用。随着研究^[9-10]的深入,发现它与肿瘤细胞生长、增殖、侵袭和转移关系密切,可能在恶性肿瘤的诊断方面有参考价值。Tuck 等^[11]通过转染实验证实上调 OPN 的表达能使良性肿瘤向恶性转化,并通过诱导局部新生血管生成和影响细胞信号转导通路来提高肿瘤细胞的侵袭、转移能力。Rudland 等^[12]采用免疫组织化学方法检测 333 例乳腺癌患者肿瘤组织中 OPN 的表达,发现 OPN 与乳腺癌的淋巴结转移相关,且与乳腺癌患者的预后密切相关。OPN 阳性表达的患者生存期短,生存率低;OPN 阴性患者的生存期明显大于 OPN 阳性乳腺癌患者。乳腺癌组织中 OPN 的表达与患者预后显著相关,且与肿块大小、TNM 分期、淋巴结转移等临床病理特征相关。而且,OPN 的表达还与乳腺癌的进展有关^[13-16]。本研究中的 99 例乳腺癌病例,其中 OPN 阳性患者 33 例,死亡 18 例,生存率为 45.5%;OPN 阴性患者 60 例,死亡 8 例,生存率 96.7%,经 χ^2 检验分析,OPN 低表达的患者生存率高于 OPN 高表达者,两者差异有统计学意义($P < 0.01$)。

既然分子分型能更精确地反映乳腺癌的生物学行为,判断预后,有利于选择合适的个体化治疗方案。很多研究者对乳腺癌各分子亚型进行了大样本的回顾性分析。连臻强等^[17]报道了 482 例乳腺癌病例中位随访 62 个月的结果,其中 HER-2 过表达型和基底细胞样型的远处转移率均高于 luminal A 型;luminal A 型的无病生存率、无远处转移生存率和总生存率最高;HER-2 过表达型和基底细胞样型的预后最差。Carey 等^[8]报道的 496 例乳腺癌,随访期为 8.1 ~ 11.2 年,结果也显示,HER-2 过表达型和基底细胞样型预后最差,luminal A 型预后最好($P < 0.01$)。因此,HER-2 过表达型和基底细胞样

型也就是 ER 阴性的乳腺癌患者易复发、转移,总生存率低。Anderson 等^[18]认为,ER(+)与 ER(-)乳腺癌患者基因表达谱完全不同,ER(-)乳腺癌患者对化疗敏感,但无病生存率不容乐观。曲妥珠单抗针对 HER-2 过表达型乳腺癌的有效率低,耐药也很常见;基底细胞样型乳腺癌只能选择化疗,病理缓解率较高,但易产生耐药,更易肝、脑、肺等器官转移,导致生存期明显缩短^[19]。

由此可见,乳腺癌分子亚型的研究与乳腺癌 OPN 的表达研究在判断乳腺癌浸润、转移、预后方面具有相似的表现。ER 阴性乳腺癌和 OPN 阳性乳腺癌都提示预后不良,然而,OPN 的表达与乳腺癌的分子分型间有怎样的关系呢? 本实验研究了 OPN 在乳腺癌各分子亚型中的表达。结果发现,ER 阴性乳腺癌患者(HER-2 过表达型与基底细胞样型)的 OPN 表达率高于 ER 阳性乳腺癌患者(luminal A 型与 luminal B 型),差异有统计学意义。

在乳腺癌中,OPN 与 ER 的表达有内在的关联,还是为各自独立表达的分子目前尚未清楚。OPN 在 HER-2 过表达型和基底细胞样型乳腺癌患者的表达率明显增高,但其分子机制也无相关研究报道。深入研究 OPN 在各分子亚型乳腺癌中的表达机制将为研究乳腺癌生物学行为、判断预后和寻找最佳治疗方案提供重要的实验依据。

[参 考 文 献]

- [1] Sodek J, Ganss B, McKee MD. Osteopontin [J]. *Crit Rev Oral Biol Med*, 2000, 11(3): 279-303.
- [2] Chakraborty G, Jain S, Behera R, Ahmed M, Sharma P, Kumar V, Kundu GC. The multifaceted roles of osteopontin in cell signaling, tumor progression and angiogenesis [J]. *Curr Mol Med*, 2006, 6(8): 819-830.
- [3] Kon S, Yokosaki Y, Maeda M, Segawa T, Horikoshi Y, Tsukagoshi H, et al. Mapping of functional epitopes of osteopontin by monoclonal antibodies raised against defined internal sequences [J]. *J Cell Biochem*, 2002, 84(2): 420-432.
- [4] Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the carolina breast cancer study [J]. *JAMA*, 2006, 295(21): 2492-2502.
- [5] Huber KE, Carey LA, Wazer DE. Breast cancer molecular subtypes in patients with locally advanced disease: Impact on prognosis, patterns of recurrence, and response to therapy [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2009, 19(4): 204-210.
- [6] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours [J]. *Nature*, 2000, 406(6797): 747-752.
- [7] Zhao J, Liu H, Wang M, Gu L, Guo X, Gu F, et al. Character-

- istics and prognosis for molecular breast cancer subtypes in Chinese women [J]. *J Surg Oncol*, 2009, 100(2): 89-94.
- [8] Yamate T, Kohri K, Umekawa T, Konya E, Ishikawa Y, Iguchi M, et al. Interaction between osteopontin on madin darby canine kidney cell membrane and calcium oxalate crystal [J]. *Urol Int*, 1999, 62(2): 81-86.
- [9] El-Tanani MK, Campbell FC, Kurisetty V, Jin D, McCann M, Rudland PS. The regulation and role of osteopontin in malignant transformation and cancer [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2006, 17(6): 463-474.
- [10] 张东涛,袁 静. 骨桥蛋白在肿瘤转移中的分子机制 [J]. *肿瘤防治研究*, 2010, 37(1): 114-116.
- [11] Tuck AB, Arsenault DM, O'Malley FP, Hota C, Ling MC, Wilson SM, et al. Osteopontin induces increased invasiveness and plasminogen activator expression of human mammary epithelial cells [J]. *Oncogene*, 1999, 18(29): 4237-4246.
- [12] Rudland PS, Platt-Higgins A, El-Tanani M, de Silva Rudland S, Barraclough R, Winstanley JH, et al. Prognostic significance of the metastasis-associated protein osteopontin in human breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(12): 3417-3427.
- [13] Hotte SJ, Winquist EW, Stitt L, Wilson SM, Chambers AF. Plasma osteopontin: Associations with survival and metastasis to bone in men with hormone-refractory prostate carcinoma [J]. *Cancer*, 2002, 95(3): 506-512.
- [14] Shevde LA, Samant RS, Paik JC, Metge BJ, Chambers AF, Casey G, Frost AR, et al. Osteopontin knockdown suppresses tumorigenicity of human metastatic breast carcinoma, MDA-MB-435 [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2006, 23(2): 123-133.
- [15] 杨 光,张祥宏,王晓玲,赵俊京,张志刚,严 霞,等. 乳腺癌组织中骨桥蛋白和骨连接蛋白的表达及其临床病理意义 [J]. *肿瘤防治研究*, 2007, 33(9): 653-655.
- [16] Carlinfante G, Vassiliou D, Svensson O, Wendel M, Heinegard D, Andersson G. Differential expression of osteopontin and bone sialoprotein in bone metastasis of breast and prostate carcinoma [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2003, 20(5): 437-444.
- [17] 连臻强,何清华,王 曦,唐 军,杨名添. 乳腺癌不同分子亚型的临床特点和生存分析 [J]. 2009, 3(1): 5-9.
- [18] Anderson WF, Matsuno R. Breast cancer heterogeneity: A mixture of at least two main types [J]? *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98(14): 948-951.
- [19] Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: High incidence of central nervous system metastases [J]. *Cancer*, 2008, 113(10): 2638-2645.
- [收稿日期] 2010-04-15 [修回日期] 2010-06-10
[本文编辑] 徐红梅

· 科技动态 ·

IL-7 在自身免疫性疾病中对 Th17 细胞存活和扩增有重要作用

多发性硬化病(multiple sclerosis, MS)是一种中枢神经系统慢性炎症和脱髓鞘的自身免疫性疾病,实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalitis, EAE)则是对应于 MS 的小鼠模型。最近的研究表明, Th17 细胞在该病中起着重要的作用。虽然发现一些因子对 Th17 细胞的分化具有调控和诱导作用,但对维持体内分化的 Th17 细胞的机制则知之甚少。

2007 年在《新英格兰医学杂志》和《自然·遗传学》先后发文,从遗传学角度探明 IL-7R 与 MS 密切相关,但并没有实验模型的验证。最近臧敬五课题组报道,首先从 anti-IL-7R/IL-7 拮抗剂的加入能明显减轻 EAE 的发病程度出发,对 IL-7R 与 Treg、Th1、Th2 及 Th17 的关系进行了研究,发现 IL-7R 对 EAE 的影响是通过 Th17 细胞实现的。为明确 IL-7-IL-7R 信号影响 Th17 细胞的分化还是扩增阶段,作者通过 TGF- β + IL-7 和 TGF- β + IL-6 对初始 CD4 T 细胞分化的影响以及在免疫小鼠后注射 IL-7R 特异性的抗体,发现 IL-7-IL-7R 信号与 Th17 细胞的分化无关。将 IL-7 加入到 MOG 免疫的小鼠淋巴细胞和注射到免疫后 10 d 的小鼠中,体内外实验均表明,IL-7 在不依赖于 IL-6 的条件下通过 STAT5 信号通路促进 Th17 细胞的扩增。进一步的研究表明,IL-7 通过 STAT5 信号途径促进 Th17 细胞的增殖并增加抗凋亡蛋白的表达,分别过继富集的 Th17 细胞(Ifng^{-/-} EAE 鼠)和 Th1 细胞(MOG 免疫的 il6^{-/-}鼠)至 IL-7R α 特异性受体处理的受体鼠,显示 IL-7R 拮抗剂选择性降低受体鼠中的 Th17 细胞而不是 Th1 细胞。因此推测,IL-7 作为分化的 Th17 细胞的存活信号是通过 JAK-STAT5 信号途径调控抗凋亡和促凋亡蛋白的表达水平实现的。由于 IL-7R α 在 Treg 细胞中表达低,并且用 CD25 抗体去除 Treg 细胞,并不影响 IL-7R α 特异性抗体对 EAE 的影响,因此排除了 IL-7/IL-7R 信号通过 Treg 细胞对 EAE 的影响。虽然 IL-7R α 在 Th17 和 Th1 细胞中均有高表达,但 IL-7 对 EAE 的影响是通过 Th17 细胞是因为 Th17 细胞低表达 SOCS1。当用 IFN- γ 诱导 SOCS1 高表达后,能降低 Th17 细胞对 IL-7 的敏感性,而且 STAT5 的磷酸化水平降低;SOCS1-GFP 逆转录病毒转染 Th17 细胞也明显降低了 STAT5 的磷酸化水平。通过 MS 患者的外周血单核细胞的研究,也表明 IL-7-IL-7R 信号在人类 MS Th17 细胞存活方面具有与 EAE 相似的结果。

论文阐明了 IL-7/IL-7R 信号在人类 MS 和小鼠 EAE 模型中对分化的 Th17 细胞调控的分子机制,IL-7 不仅能介导初始 T 细胞的存活和增殖,而且能通过 JAK-STAT5 途径维持 Th17 细胞的存活,但并不参与 Th17 细胞的分化。

[高强国 摘译,许熊飞 审阅. Liu X, Leung S, Wang C, et al. *Nat Med*, 2010, 16(2): 191-197.]