

·研究综述·

## 系统性红斑狼疮发病机理和临床研究<sup>①</sup>

尹培达 陈永雄 王丹 陈伟英 刘亚光 娄探奇 杨岫岩 石成钢

(中山医科大学肾脏研究所、附属第一医院风湿病内科, 广州, 510080)

**摘要** 系统性红斑狼疮(SLE)是一全身性多器官受累的自身免疫性疾病, 发病机理未明。本课题从分子生物学和细胞生物学角度进行研究, 发现抗-DNA免疫复合物(抗-DNA ICs)与狼疮性肾炎(LN)发病密切相关, 能促系膜细胞产生白介素6(IL-6), 对疾病的活动性、疗效判断有一定价值。在细胞因子与LN的相关性研究中, 发现可溶性白介素2受体(sIL-2R)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF $\alpha$ )、IL-6及内皮素(ET)等与SLE的活动性明显相关, 而且在国内首次发现巨噬细胞移动抑制因子(MIF)与SLE活动性及肾损害密切相关。此外, 红细胞免疫功能障碍及淋巴细胞凋亡也参与LN的发病。在临床研究方面, 本课题除对LN进行研究外, 对狼疮脑、血液危象及肺胸膜病变等也作了深入研究, 并发现SLE并发溢乳现象, 证明与泌乳素(PRL)增高有关; 肾活检对LN的诊断、疗效及预后的评价有重要意义。皮质激素联合环磷酰胺冲击(CTX-IV)是治疗LN及其它内脏损害的有效的方法。本课题还研究小剂量环孢素A(CsA)治疗LN, 取得良好疗效; 静脉输注大剂量免疫球蛋白(IVIG)治疗危重SLE是一有效的抢救措施。对SLE的预后因素也作了观察和分析。

主题词 红斑狼疮, 系统性

中图分类号 R 593.24

### A STUDIES ON THE PATHOGENESIS AND CLINIC IN SLE

Yin Peida Chen Yongxiong Wang Dan Chen Weiyang  
Liu Yaguang Lou Tanqi Yang Xiuyan Shi Chenggang(Kidney Institute, Department of Rheumatology, First Affiliated Hospital,  
Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510080)

**Abstract** Systemic Lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease characterized by multiple system injury. The pathogenesis of SLE has not yet been elucidated. Previously, by using molecular biology and cytobiology method, we have carried out serial studies which showed that DNA-anti-DNA immune complexes(DNA-anti-DNA ICs) could enhance interleukin-6(IL-6) production by mesangial cells and plays an important role in the pathogenesis of lupus nephritis(LN). This suggests that DNA-anti-DNA ICs may be valuable in the evaluation of disease activity and treatment of LN. The activity of LN was also found to be significantly correlated with soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R), tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ), IL-6 and endothelin(ET). We first reported that macrophage migration inhibitory factor (MIF) is associated with renal injury and activity of SLE. We also found that disorder of erythrocyte immune function and the apoptosis of lymphocytes took part in the pathogenesis of LN. In clinical studies we studied not only LN but also neuropsychiatric lupus, blood crisis, pulmonary and pleural involvement of SLE, SLE with galactorrhea which is showed to be associated with the increased of serum prolactin level. We have shown that renal biopsy has a significant value for the diagnosis, treatment and prognosis of LN. We also shown that combined steroid and intravenous cyclophosphamide pulse therapy (TV-CTX) is an effective and successful therapeutic strategy for LN and other organ injury. In other clinical studies we showed that low dose cyclosporin A(CsA) is effective in the treatment of LN and high dose intravenous immunoglobulin (IVIG) is a valuable rescuing measure for severe SLE patients. In addition, we studied and evaluated prognostic factors

in SLE.

**Subject headings** erythematosus lupus, systemic

系统性红斑狼疮(SLE)是一种常见的自身免疫性疾病,几乎均累及肾脏,称为狼疮性肾炎(LN),其确切病因未明。为此,我们从分子生物学和细胞生物学的角度研究了DNA-抗-DNA免疫复合物(抗-DNA IC)、细胞因子、红细胞免疫功能及淋巴细胞凋亡等与SLE和(或)LN的发病关系,在临床诊断及治疗上采用新的方法进行了系列临床研究,取得了较好的新的研究结果,现分述如下。

## 1 发病机理

### 1.1 抗-DNA IC与LN发病机理的关系

许多研究已证明了SLE患者体内可产生多种自身抗体,特别是抗DNA-抗体(抗-DNA Ab)及其与相应抗原所形成的抗-DNA IC在肾组织损伤中起着主要致病作用<sup>[1]</sup>,我们采用单克隆抗-DNA Ab检测了LN患者血清中的抗-DNA IC,发现活动期患者阳性为88%,稳定期为39.2%<sup>[2]</sup>;进一步采用高效凝胶渗透色谱(HGPC)动态检测了LN患者血清中抗-DNA IC分子,发现存在大分子和小分子的抗-DNA IC片段长度及其类型随LN的病程变化<sup>[3]</sup>,结合肾活检,我们也发现活动期LN患者抗-DNA IC类型分布与肾脏病理类型有一定的关系<sup>[4]</sup>;在国内首次较系统地研究了抗-DNA IC与LN的致病关系,进一步证实了抗-DNA IC在LN发病机理中起着重要作用。

### 1.2 细胞因子与LN的相关性研究

研究已表明细胞因子既参与了LN免疫应答的全过程,使其细胞因子网络动态平衡失调引起异常的免疫应答,同时也参与了局部的致病作用<sup>[5]</sup>。我们检测了LN患者病程不同时期的细胞因子水平,发现活动期LN患者肾组织中巨噬细胞移动抑制因子(MIF)<sup>[6]</sup>表达增高,血及(或)尿中可溶性白介素-2受体(sIL-2R)<sup>[7]</sup>,肿瘤坏死因子(TNF $\alpha$ )<sup>[8]</sup>、白介素-6(IL-6)及内皮素(ET)<sup>[9]</sup>明显升高,且与疾病的活动性明显相关;在国内外首次报告了MIF与SLE活动及肾损害相关,同时也发现sIL-2R与SLE患者的发热、贫血、白细胞减少、关节受累及肾脏损害相关;进一步采用HGPC法提取LN患者血清中的DNA-抗-DNA IgG、IgM、IgA 3种抗-DNA IC对体外培养的肾小球系膜细胞的作用研究<sup>[10]</sup>,

发现3种抗-DNA IC均能促进系膜细胞产生IL-6,结果提示肾小球内沉着或形成的抗-DNA IC能刺激系膜细胞产生IL-6,这可能与LN的肾小球系膜细胞增生和活动期LN患者尿中IL-6增高有关。在国内首先阐述了细胞因子在LN发病机理中作用,并提出动态监测血清和(或)尿中抗-DNA IC、sIL-2R、TNF $\alpha$ 、IL-6和ET水平对LN病情观察及其疗效判断有重要的临床指导价值<sup>[2,3,7~9]</sup>。

### 1.3 红细胞免疫功能与LN发病机理的关系

通过检测LN患者血中红细胞C3b受体(E-C3bR)、红细胞表面免疫复合物(E-IC)、红细胞免疫粘附促进因子(EIAEF)及抑制因子(EIAIF),结果发现LN活动期E-C3bR、EIAEF明显降低,而E-IC及EIAIF明显增高,同时发现E-C3bR活性与IL-2、血C3呈正相关,与血清 $\gamma$ 球蛋白呈负相关,提示红细胞对IC的清除能力的下降,可能是导致SLE发病的重要因素之一<sup>[5-11]</sup>,红细胞免疫功能状态对判断SLE活动及转归也有一定意义。此外,体外研究发现 $\alpha$ 干扰素(INF $\alpha$ )能显著增强LN患者E-C3bR活性,参与红细胞免疫调节<sup>[12]</sup>,为临床上治疗自身免疫性疾病,特别是红细胞免疫缺陷提供了一条新的研究途径。

### 1.4 淋巴细胞凋亡与SLE发病机理关系

多年来的研究发现,抗DNA抗体及其免疫复合物诱发狼疮性肾损害,而B淋巴细胞产生这种致病性抗DNA抗体,辅助性T淋巴细胞又激活这种B细胞,至于其间的免疫调节过程,细胞因子的信号传递途径等,尚未完全弄清。引入细胞凋亡学说,我们对LN的发病机理有了更新的认识<sup>[13]</sup>。最近,我们研究发现,SLE患者淋巴细胞凋亡率较正常人显著性增高,且疾病愈活动者,淋巴细胞凋亡率愈高,伴有二种以上自身抗体产生的SLE患者淋巴细胞凋亡率更高<sup>[14]</sup>,进一步研究SLE患者T和B淋巴细胞及其亚类的凋亡<sup>[15]</sup>,结果发现CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞和CD19<sup>+</sup>B细胞凋亡率均显著性增高,尤以CD4<sup>+</sup>T细胞和CD19<sup>+</sup>B细胞在活动期SLE患者中凋亡更突出。提示SLE患者淋巴细胞体外凋亡加速反映了体内自身隐蔽抗原暴露增多可能与体内自身抗体产生增多有关,其淋巴细胞凋亡异常在SLE发病机理中起着一定作用。

## 2 临床研究

### 2.1 诊断

SLE 是一种累及多系统多器官的具有多种自身抗体的自身免疫性疾病, 虽以肾损害为多见, 但我们在临床上对并发神经精神损害<sup>[16~18]</sup>、血液系统危象<sup>[19]</sup> 和肺胸膜损害<sup>[20, 21]</sup> 以及心室功能损害<sup>[22, 23]</sup> 等, 也作了深入的研究, 并总结了诊断和鉴别诊断的经验, 同时我们也重视老年性 LN 的临床研究<sup>[24]</sup>。近年来, 我们在临床观察和研究工作中发现 SLE 皮肤血管沉积物的阳性率在 LN 患者中较高, 多与肾小球免疫复合物并存, 且免疫复合物中的免疫球蛋白、补体类型一致, 因此皮肤血管荧光较狼疮带试验与 LN 更密切相关<sup>[25]</sup>。我们也首次在国内外报道了 SLE 患者伴有不同程度的溢乳现象, 发现血清泌乳素(PRL)增高是 SLE 出现溢乳的病理基础, 溢乳症的转归与 SLE 的疾病活动性呈正相关, 溢乳现象的存在不代表 SLE 的严重程度<sup>[26, 27]</sup>。根据我们多年来对 SLE 和(或)LN 临床和实验研究, 我们认为常规自身抗体检测有助于 SLE 的诊断<sup>[28, 29]</sup>, 血清和(或)尿中抗-DNA IC、sIL-2R、TNF、IL-6 及 ET 水平的检测可以做为判断 SLE 或 LN 疾病活动性的指标<sup>[2, 3, 7~9]</sup>, 肾穿刺活检对 LN 的病理诊断与临床诊断、疗效及预后的评价有重要的指导意义<sup>[30]</sup>。

### 2.2 治疗

SLE 的发病机理与自身免疫功能调节障碍有密切关系。近年来, 我们在一直沿用的有效的治疗方法的基础上, 创造了新的有效疗法, 取得了良好的效果。

**2.2.1 环孢素 A (CsA) 应用** CsA 是一种新型的免疫抑制剂<sup>[5, 31]</sup>, 主要作用是调节 T 细胞功能, 选择性抑制辅助 T 细胞, 干扰 IL-2 生成, 间接抑制 B 细胞, 使抗体生成减少。此外, 能提高 E-C3bR 活性及抑制 IL-6、TNF、sIL-2R 等细胞因子。许多报告都证明 CsA 对 SLE 有效, 但有一定的肝肾毒性, 药物价格昂贵, 且停 CsA 后多数病例发生复发, 在临床应用上存在争议。为此, 我们采用小剂量 CsA 治疗 LN 进行临床观察, 与环磷酰胺冲击 (CTX-IV) 疗法作比较<sup>[32]</sup>, 结果发现 CsA 治疗能早期诱导 LN 临床缓解, 减少激素和 CTX 用量及相应的副作用, 缩短疗程, 节约医疗费用, 在 CsA 减药期内或停药前加用 CTX-IV 治疗, 有效地防止了 CsA

停药后的复发, 疗程 3~6 个月均未见肝肾毒性反应。此外, 我们还对 15 例对规范疗法无效的难治性 SLE 患者应用 CsA 治疗<sup>[33]</sup> 取得良好的效果。此疗法对肾功能良好, 对激素和(或)CTX 不敏感或有禁忌症的 LN 患者, 开始用 CsA 诱导治疗, 临床缓解后继用 CTX-IV 替代 CsA 维持治疗, 不失为一种有效的可取的疗法<sup>[34~37]</sup>。

**2.2.2 环磷酰胺冲击 (CTX-IV) 疗法** CTX-IV 联合泼尼松联合治疗 SLE 是我科近年来在国内首创的治疗 LN 成功的经验<sup>[37~41]</sup>, 达到国际同行先进水平, LN 肾衰可逆缓解率达 51.2%, 病程在 2 年内且肾无萎缩者可逆缓解率可达 70%<sup>[42]</sup>。在治疗狼疮性脑病<sup>[17, 18]</sup>、血液系统危象<sup>[19]</sup> 及肺损害<sup>[20]</sup> 等严重并发症也取得显著疗效。为研究 SLE CTX-IV 治疗的最佳间期, 分别给予每 2 周和 4 周 1 次 CTX-IV, 每次 15 mg/kg, 同时口服泼尼松, 结果表明在重症 SLE 治疗初期, CTX-IV 每 2 周 1 次有利于加速病情缓解, 提高疗效, 但治疗过程中应注意观察血象, 病情控制后改为 4 周以至 3 个月 1 次治疗, SLE 缓解率高达 85%<sup>[41]</sup>。此外, 为了探讨 CTX-IV 不同注射速度与安全性关系, 对 38 例 LN 采用静脉推注和静脉滴注两种给药速度进行比较, 发现两种给药速度的药物副作用无明显差别<sup>[39]</sup>。因此, 我们采用缓慢静脉推注, 革新了以往需住院进行静滴疗法, 使患者能长期在门诊进行维持 CTX-IV 治疗, 方便了患者, 节省了医疗费用, 稳定了病情, 在国内有不少医疗单位应用此疗法, 取得了较大经济及社会效益, 属国内首创。

**2.2.3 静脉输注大剂量免疫球蛋白 (IVIG) 疗法** 鉴于 IVIG 的治疗作用能抑制多种免疫反应和溶解肾小球内免疫复合物, 我们首次成功地应用 IVIG 治疗危重难治性 SLE 获得缓解<sup>[5, 37, 42, 43]</sup>, 对某些 SLE 患者体质极度衰弱, 肝功能差, 白细胞、血小板低下, CTX 及激素应用有禁忌者, 合并严重感染暂时不宜用激素及免疫抑制剂者, 是有效的抢救措施。待病情缓解后, 必须及时应用激素及免疫抑制剂以巩固疗效, 此疗法已被北京协和医院风湿科引用(中华内科杂志, 1996; 35(6): 419)。

### 2.3 LN 的预后因素

LN 的死亡原因大多数是由于慢性肾功能衰竭, 是什么因素影响肾存活? 我们回顾分析了 71 例 LN 患者的临床, 实验室及治疗的有关资料<sup>[44]</sup>, 对各项临床参数进行单因素相关分析和多元回归

分析, 结果表明, 男性患者, 血肌酐、尿素氮增高, 补体下降等, 对 5 年肾存活有明显不良影响。我们的结论是: LN 5 年肾存活率为 62%, 较发达国家略低(76%~87.7%), 这可能与我们的病例来源均为严重的 LN 患者有关。早期诊断、尽早长期系统的激素+CTX 治疗是提高肾存活率的关键, 这对指导临床治疗, 控制慢性肾衰的发生发展提供了证据, 有一定临床指导价值。在肾活检方面, 我们也发现 WHO IV、V 型 LN, 慢性指数增高, 肾间质纤维化, 肾小管萎缩等预后较差, 发生肾功能衰竭较多<sup>[30]</sup>。因此临床及病理资料相结合判断 LN 预后更为全面和准确。

作者从 1989 年开始对 SEL 和(或)LN 研究至今已有 7 年余, 对 SLE 的发病机理, 临床诊断, 治疗及预后等方面进行了系列基础及临床研究, 有些方面取得了达到国际水平或国内领先水平的科研成果, 在国内外已推广应用, 这将取得更大的经济及社会效益。

#### 参 考 文 献

- 1 王 丹, 尹培达. 循环 DNA 及其抗体免疫复合物与狼疮性肾炎. 国外医学泌尿系统分册, 1994, 14 增刊: 80
- 2 王 丹, 尹培达, 宁 波, 等. 用单克隆抗 DNA 抗体测定血清中抗 DNA 免疫复合物. 中国免疫学杂志, 1994, 10 增刊: 79
- 3 王 丹, 余学清, 尹培达, 等. 循环 DNA 抗 DNA 免疫复合物的分子量在狼疮性肾炎病理中的变化. 中国医学文摘内科学分册英文版, 1995, 12 增刊: 42
- 4 王 丹, 尹培达, 唐世聪, 等. 狼疮性肾炎患者血清 DNA 抗 DNA 免疫复合物与蛋白尿和肾脏病理类型的关系. 中华肾脏病杂志, 1995, 11(6): 354
- 5 尹培达. 狼疮性肾炎的发病机理和治疗近况. 风湿病学杂志, 1997, 2(2): 1
- 6 陈伟英, 尹培达, 陈永雄. 巨噬细胞移动抑制因子在狼疮性肾炎中的表达. 中山医科大学学报, 1998, 19(2): 6
- 7 刘亚光, 尹培达. sIL-2R 与 SLE 的临床表现和自身抗体的相关性. 中国免疫学杂志, 1994, 10(3): 177
- 8 王 丹, 尹培达, 唐世聪. 狼疮性肾炎患者血清肿瘤坏死因子的变化及其临床意义. 中国免疫学杂志, 1994, 10 增刊: 167
- 9 余学清, 尹培达, 谭志明, 等. 狼疮性肾炎患者尿中内皮素变化及其临床意义. 中华内科杂志, 1996, 35(5): 337
- 10 陈永雄, 王 D 丹, 叶任高, 等. DNA 抗 DNA 免疫复合物促进肾小球系膜细胞产生白介素 6. 中华肾脏病杂志, 1994, 10(4): 204
- 11 娄探奇, 尹培达, 唐世聪. 系统性红斑狼疮红细胞免疫功能的研究. 中山医科大学学报, 1993, 14(2): 98
- 12 娄探奇, 尹培达, 唐世聪.  $\alpha$  干扰素对狼疮性肾炎红细胞 C3b 受体活性的影响. 中山医科大学学报, 1993, 14(2): 94
- 13 石成钢, 刘亚光, 尹培达. 狼疮性肾炎与细胞凋亡. 国外医学内科学分册, 1997, 74(4): 139
- 14 石成钢, 尹培达, 刘亚光. 系统性红斑狼疮病人淋巴细胞凋亡的研究. 中华皮肤科杂志, 1998, 31(1): 6
- 15 石成钢, 尹培达, 刘亚光. 系统性红斑狼疮病人 T 和 B 淋巴细胞凋亡加速. 上海免疫学杂志, 1998, 18(2): 113
- 16 杨岫岩, 尹培达. 神经精神性红斑狼疮研究进展. 国外医学内科学分册, 1995, 22(7): 285
- 17 刘亚光, 高 翔, 尹培达. 环磷酰胺冲击治疗狼疮脑的疗效观察. 中国实用内科杂志, 1996, 16(10): 616
- 18 Liu Yaguang, Yin Peida, Shi Cheng gang, *et al*. The high dose intravenous cyclophosphamide pulse therapy for patients with severe neuropsychiatric lupus. In: Arinovic R ed. XIX ILAR congress of rheumatology, Book of Abstracts. Singapore; ILAR, 1997, 12
- 19 梁柳琴, 易法珍, 杨岫岩. 系统性红斑狼疮的血液系统危象. 新医学, 1996, 27 增刊: 8
- 20 陈伟英, 杨岫岩, 尹培达. 120 例系统性红斑狼疮肺胸膜损害临床分析. 风湿病学杂志, 1996, 1(3): 128
- 21 杨岫岩, 容中生. 系统性红斑狼疮的肺胸膜损害. 新医学, 1997, 28(2): 105
- 22 刘亚光, 尹培达, 饶国辉, 等. 核素心室造影对 SLE 患者心室功能的检测及其临床意义. 风湿病学杂志, 1997, 2(3): 27
- 23 Liu Yaguang, Yin Peida, Rao Guohui. Evaluation of ventricular-function by radionuclide ventriculography in patients with systemic lupus erythematosus. In: Arinovic R ed. XIX ILAR congress of rheumatology, Book of Abstracts. Singapore; ILAR, 1997, 107
- 24 李雄根, 尹培达, 刘亚光, 等. 老年性狼疮性肾炎 24 例临床分析. 中国现代医学杂志, 1996, 6(5): 60
- 25 章星琪, 佟菊贞, 杨岫岩, 等. SLE 皮肤血管沉积物与肾损害的关系探讨. 中山医科大学学报, 1995; 16(1): 41
- 26 杨岫岩, 白 桦, 尹培达. 系统性红斑狼疮与溢乳症. 中华皮肤科杂志, 1996, 29(1): 12
- 27 杨岫岩, 尹培达. 泌乳素与自身免疫性疾病. 中华内科杂志, 1996, 35(1): 60
- 28 尹培达, 刘亚光. 自身抗体在风湿病中的临床意义(1). 新医学, 1994, 25(9): 491

- 29 刘亚光, 尹培达. 自身抗体在风湿病中的临床意义 (2). 新医学, 1994, 25(10): 551
- 30 梁柳琴, 刘亚光, 杨岫岩, 等. 狼疮性肾炎 41 例病理和临床分析. 新医学, 1997, 28(8): 26
- 31 尹培达, 刘亚光. 环孢素 A 在免疫调节相关性疾病中的临床应用. 国外医学内科学分册, 1995, 22(9): 383
- 32 尹培达, 杨岫岩. 小剂量环孢素 A 治疗狼疮性肾炎临床观察. 中华内科杂志, 1994, 33(10): 684
- 33 Yin Peida, Yang Xiuyan. A clinical study on cyclosporin A therapy for 15 patients with refractory systemic lupus erythematosus. In: Arinoviche R ed. XIX ILAR congress of rheumatology, Book of Abstracts. Singapore: ILAR, 1997. 69
- 34 Yin Peida, Yang Xiuyan. Clinical evaluation on cyclosporin A in treatment of lupus nephritis. In: Zheng JP ed. The 6th Asian pacific congress of nephrology. Book of Abstracts. Hong Kong: APLAR, 1995, 115
- 35 Yin Peida, Yang Xiuyan. Clinical evaluation on cyclosporin A in treatment of lupus nephritis. In: Muirden K ed. The 8th APLAR Congress Book of Abstracts. Melbourne, Australia: APLAR, 1996. 105
- 36 Yin Peida, Yang Xiuyan. Clinical evaluation on cyclosporin A in treatment of lupus nephritis. Kid Int, 1995, 48(2): 62
- 37 尹培达. 狼疮性肾炎免疫干预治疗近况. 新医学, 1997, 28(12): 664
- 38 杨岫岩, 尹培达. 如何应用免疫干预防治狼疮性肾炎的肾功能损害. 风湿病学杂志, 1996, 1(4): 183
- 39 杨岫岩. 环磷酰胺冲击治疗狼疮性肾炎不同注射速度的安全性比较. 新医学, 1996, 27(6): 308
- 40 尹培达, 姜探奇. 系统性红斑狼疮的治疗进展. 新医学, 1994, 25(7): 384
- 41 杨岫岩, 尹培达, 高翔, 等. 系统性红斑狼疮环磷酰胺冲击治疗的最佳间期探讨. 中华内科杂志, 1996, 35(4): 257
- 42 刘亚光, 尹培达. 联合免疫干预对狼疮性肾炎尿毒症治疗的临床观察. 中华风湿病学杂志, 1997, 1(1): 50
- 43 刘亚光, 尹培达. 大剂量静脉输注免疫球蛋白治疗系统性红斑狼疮 4 例. 临床内科杂志, 1995, 12(3): 26
- 44 孙玉玲, 杨岫岩, 姜悦, 等. 狼疮性肾炎患者预后因素的临床观察. 中华肾脏病杂志, 1996, 12(4): 203

(1998-03-06 收稿 1998-03-18 修回)

## ·新成果·

# 丙型肝炎病毒与肝细胞癌关系——群体、细胞和分子水平的研究

课题负责人 彭文伟

(中山医科大学附属第三医院传染科; 广州, 510630)

肝炎病毒是肝细胞癌(HCC)的重要病因, 我国是肝癌高发区, 但丙型肝炎病毒(HCV)的致癌作用仅见少数阳性率报道。本项目在国内率先对 HCV 在 HCC 发生中的病因作用, 以及在其它因素的协同致癌作用方面, 采用流行病学、临床随访观察、免疫组织化学、分子病理学、分析化学和分子生物学技术从人群到细胞和分子等宏观到微观水平上进行了综合性的系列研究。发现在我国乙型肝炎病毒(HBV)高流行背景下, HCV 仍为独立的致肝癌因素(OR=8.0~15.8), 与 HBV 有协同致癌作用; 同时分析癌组织中的病毒和化学致癌因子, 在国内外首次证实 HCV 与 HBV 或黄曲霉毒素之间或三者之间存在着协同致癌作用; 发现肝癌组织中存在 HCV 复制中间体; 序列分析表明我国肝癌患者感染的 HCV 为 II 型病毒; 定位分析癌细胞中的 HCV RNA 和 HCVAg, 发现 HCV 基因组与宿主基因组之间可能存在相互作用; 发现 HCV 相关 HCC 中 *p53* 基因第七外显子的突变率为 38.5%, 其中一例发生了密码子 249、260 联合突变。以上发现结合我国的国情不仅在理论上阐述了 HCV 致癌作用的新观点, 而且对于采取综合措施来阻断协同致癌作用, 降低我国肝癌高发区的发病率具有重要意义。该成果于 1996 年获国家教委科技进步二等奖。

(陈丽芳)