

正五聚蛋白 3 在风湿性疾病中的作用研究进展

彭春梅¹, 谢文光², 何泳龙^{1,3}, 游智骁¹, 周京国^{2*}

(1. 川北医学院附属医院风湿免疫科, 四川南充 637000; 2. 成都医学院, 成都 610500; 3. 成都中医药大学, 成都 610075)

中图分类号: R593.2

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2019)03-0422-07

摘要: 正五聚蛋白 3 (PTX3) 是受炎症信号刺激而表达的急性时相蛋白, 与风湿性疾病的关系密切。PTX3 具有多种生物学功能, 参与固有免疫、调节炎症反应、影响促炎因子分泌及血管重塑, 在炎性及自身免疫性疾病的发生发展中意义重大。PTX3 可反映系统性红斑狼疮、系统性硬化症、类风湿关节炎等风湿性疾病的严重程度和疾病活动度。与同家族的 C 反应蛋白相比, PTX3 能更迅速地反映组织局部炎症及损伤情况, 有望成为临床中更敏感的血清生物学标志物。

关键词: 正五聚蛋白 3; 肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 5; 风湿性疾病; 系统性红斑狼疮; 系统性硬化症; 类风湿关节炎

Research Progress of Effect of Pentraxin 3 in Rheumatic Diseases PENG Chunmei¹, XIE Wenguang², HE Yonglong^{1,3}, YOU Zhixiao¹, ZHOU Jingguo². (1. Department of Rheumatology and Immunology, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China; 2. Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China; 3. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

Abstract: Pentraxin 3 (PTX3) is an acute phase protein induced by inflammatory signal stimulation, which is closely associated with rheumatic diseases. PTX3 has a variety of biological functions, which participates in innate immunity, regulates inflammatory response, affects the secretion of pro-inflammatory factors and vascular remodeling, therefore is of great significance in the development of inflammatory and autoimmune diseases. PTX3 can reflect the severity and activity of rheumatic diseases, including systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, rheumatoid arthritis, etc. Compared with the C-reactive protein of the same family, PTX3 can more sensitively respond to inflammation and injury of local tissue, and it is expected to become a more sensitive serum biomarker in clinical diagnosis and treatment.

Key words: Pentraxin 3; Tumor necrosis factor α -induced protein 5; Rheumatic diseases; Systemic lupus erythematosus; Systemic sclerosis; Rheumatoid arthritis

风湿性疾病是一组影响骨、关节及周围软组织如肌肉、肌腱、血管、筋膜等的局限性或系统性疾病。发病机制尚不清, 可能与遗传、免疫、环境等因素有关。因本组疾病具有异质性, 明确诊断和规范治疗不易。临床中以类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、强直性脊柱炎、系统性硬化症、血管炎等常见, 在疾病诊治前后需对患者病情的活动性进行

评判。目前, 风湿性疾病的活动性评判或急性发作主要参考 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)。正五聚蛋白 3 (pentraxin 3, PTX3), 又称肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 5, 与 CRP 属于同一个家族, 是机体固有免疫的重要组成部分。PTX3 是最早被识别的长链正五聚素, 作为先天免疫系统的一种可溶性模式识别受体, 被分泌到胞外与相应配体结合, 发挥调节炎症、激活补体、重塑血管以及促进纤维细胞分化等作用^[1]。研究显示, 在反映机体组织急性损伤和局部炎症状态方面, PTX3 与 CRP 一样敏感, 但在反映血管炎症方面更具优势。目前 PTX3 在感染性疾病、血管性疾病、创伤及肿瘤等中的作用研究得较深入, 近年来在风湿性疾病中的作用的研究也逐渐增多。

DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2019.03.002

基金项目: 国家自然科学基金 (81670801); 四川省教育厅科研计划 (16CZ0023)

* 通信作者 E-mail: jgzhou@cmc.edu.cn

现就国内外报道的 PTX3 在各种风湿性疾病中的作用进行综述。

1 PTX3 的分子生物学特性

PTX3 为正五聚体结构蛋白,是 Breviario 等^[2]通过白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 诱导脐静脉内皮细胞、Lee 等^[3]通过肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 诱导成纤维细胞时发现的炎症反应蛋白。正五聚蛋白包括长链和短链正五聚蛋白,PTX3 属于前者,而 CRP 和血清淀粉样蛋白 P (serum amyloid P component, SAP) 属于后者。人类基因 PTX3 位于 3q25, 包含 3 个外显子, 编码 PTX3 蛋白分子的前导肽、N 端结构域和 C 端五聚蛋白样结构域^[2]。PTX3 的分子量为 41 970, 是由 8 个单体组成的同源多聚体糖蛋白, 含有 381 个氨基酸序列, 包括一个发挥分泌作用的 17 个氨基酸的信号位肽^[2]。PTX3 具有独特的 N 端和 C 端结构域, 与 CRP 同源的 203 个氨基酸肽链区域在 N 端, 与 SAP 同源的 178 个氨基酸肽链区域在 C 端^[2]。PTX3 N 端的氨基酸肽链较 SAP 和 CRP 更长, 故称为长链 PTX3。PTX3 的 C 端区域以非钙离子依赖的形式与补体 C1q 结合, 其肽链末端残基不能形成钙离子黏附带^[4]。

骨髓树突状细胞 (dendritic cell, DC)、单核吞噬细胞、内皮细胞、滑膜细胞、软骨细胞以及肾固有细胞等在炎症信号 (如 TNF- α 、IL-1 β 、病原微生物成分等) 的刺激下迅速产生和释放 PTX3^[1]。氧化和酶促修饰的低密度脂蛋白和具有抗炎作用的高密度脂蛋白能促进内皮细胞和人原代血管平滑肌细胞产生 PTX3^[5]。此外, 中性粒细胞中含有成熟的糖基化单体形式的 PTX3, 同样响应炎症信号刺激而被释放到胞外, 通过结合成多聚体发挥作用^[6]。脂多糖、IL-1 β 诱导单核巨噬细胞产生 PTX3, 而脂多糖和 TNF- α 则引发中性粒细胞释放存储的 PTX3^[7]。CRP 和 SAP 在炎症刺激下只能由肝细胞产生, 且产生的速度不及 PTX3。正常情况下, 人血中 PTX3 的水平较低, 在炎症或组织损伤发生 15 min 后, 血浆 PTX3 的水平开始升高, 24 h 达峰值, 而 CRP 的峰值则出现在 48 h 后^[8]。因此, PTX3 作为急性期反应蛋白较 CRP 更敏感。

除炎症因子外, IL-10、 γ 干扰素、转化生长因子 (transforming growth factor, TGF) 等也参与了 PTX3

的生成调节。 γ 干扰素和 IL-10 对 PTX3 的生成起着不同的调节作用: γ 干扰素协同脂多糖抑制 PTX3 的诱导表达, 而 IL-10 增大脂多糖、IL-1 β 等刺激的炎症反应^[9]。IL-6 虽可刺激 CRP 的产生, 但不能诱导 PTX3 表达。此外, 单核细胞趋化蛋白 1、巨噬细胞集落刺激因子、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子均不能诱导 PTX3 的表达。机体并非接受炎症信号而持续表达 PTX3, 升高的 PTX3 可反过来诱导巨噬细胞分泌免疫抑制细胞因子, 如 IL-10 和 TGF- β 。糖皮质激素也可以调节 PTX3 的表达: 在成纤维细胞和内皮细胞, 糖皮质激素能促进 PTX3 的产生; 但在 DC 和巨噬细胞中却抑制 PTX3 的生成^[10]。炎症诱导剂通过激活核因子 κ B 诱导促炎介质和 PTX3 等抗微生物蛋白表达, 糖皮质激素不仅可抑制促炎因子表达, 还可增强抗微生物蛋白的转录^[11]。术前给予糖皮质激素以减少全身炎症反应, 术后 24 h 反应全身炎症状态的 CRP 水平降低, 而血浆中 PTX3 的水平却升高^[12]。

2 PTX3 的生物学功能

2.1 免疫功能 固有免疫是防止微生物入侵和避免组织损伤的第一道防线, 微生物和损伤组织与识别分子相互作用触发补体激活途径。PTX3 在固有免疫中起着激活补体和促进吞噬细胞识别病原体的作用。PTX3 作为可溶性模式识别受体, 可与多个可溶性配体如补体 C1q、H 因子、成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor 2, FGF2)、甘露聚糖结合凝集素 (mannan binding lectin, MBL) 等结合^[4]。PTX3 最常见的配体是 C1q, 微生物与特异性抗体结合形成 C1q 的结合位点, 从而激活经典补体途径。MBL 通过胶原蛋白样结构域结合 PTX3 和 SAP, 通过形成 MBL-PTX3 复合物而聚集 C1q, 并增强 C3、C4 在微生物细胞壁的沉积, 进而激活凝集素途径^[13]。此外, 在补体旁路途径活化过程中, 调节因子 H 与 PTX3 结合后, 调节因子 H 和 iC3b 在凋亡细胞中的沉积作用增强, 从而避免过度激活补体^[14]。PTX3 糖基化程度在调节蛋白与不同配体 (C1q 和 H 因子) 的结合中起重要作用, 有利于激活 PTX3 的生物学活性^[15]。PTX3 通过不同机制发挥促进吞噬、募集白细胞及调节补体活性的作用, 进而清除入侵的微生物。

与家族的其他成员相似, PTX3 能与凋亡细胞结合, 从而抑制凋亡细胞被 DC 吞噬。在凋亡晚期,

PTX3 不仅能与凋亡细胞结合,还能增强 DC 分泌细胞因子^[14]。细胞内的 PTX3 易聚集于凋亡晚期的中性粒细胞表面,并作为自噬分子被巨噬细胞识别和捕获,进而清除凋亡细胞^[16]。凋亡细胞与 PTX3 预孵育,增强了 C1q 与 PTX3 的结合以及 C3 在细胞表面的沉积,表明 PTX3 在补体介导的凋亡细胞清除中具有作用^[14]。当细胞即将死亡时,PTX3 限制来自将死细胞的抗原交叉呈递,表明 PTX3 有助于限制炎症条件下的组织损伤和自身反应性 T 细胞激活^[17]。

2.2 调节炎症 PTX3 通过调节补体激活,直接影响促炎介质的产生。在肺炎克雷伯菌感染过表达 PTX3 的小鼠模型中,促炎因子 TNF- α 的产生受到抑制^[18]。PTX3 通过与黏附分子 P 选择蛋白结合而影响炎症部位细胞的募集,在切口正常愈合过程中起重要作用^[19]。PTX3 还可调节无菌性炎症,在人和小鼠中,急性心肌缺血期间 PTX3 迅速表达,导致中性粒细胞浸润增加、毛细血管数量减少、心肌细胞凋亡增加,且在损伤组织中观察到大量 C3 沉积^[20]。在小鼠心肌炎模型中,PTX3 缺乏与心肌损伤及心肌细胞凋亡增加相关^[21]。PTX3 并不能发挥直接的抗细菌、抗病毒作用,而通过影响 DC 的吞噬能力而发挥炎症调节作用。在呼吸机诱导的肺损伤模型中,PTX3 过表达导致炎症反应增加,其还能影响血管阻力,诱导内皮细胞形态变化^[22-23]。在组织损伤和再灌注的情况下,PTX3 可发挥抗炎和促炎双重作用。

2.3 血管重塑 PTX3 具有抑制巨噬细胞吞噬凋亡晚期中性粒细胞的作用,因而在有白细胞浸润的部位高表达 PTX3^[24]。活动性血管炎患者血清 PTX3 的水平显著高于静息状态的患者和健康人,皮肤活检发现,大量 PTX3 存在于活动性血管炎患者的血管内皮细胞中^[25]。FGF2 在体内可被 PTX3 高度识别。FGF2 通过与酪氨酸激酶受体相互作用,诱导培养的内皮细胞增殖,并产生细胞蛋白酶,在切口愈合、炎症及动脉粥样硬化过程中调节新生血管形成^[26]。动物实验表明,PTX3 基因敲除小鼠脑梗死区的新生血管及血管内皮生长因子受体 2 明显减少,小鼠血脑屏障的完整性受到破坏^[27]。因而,PTX3 具有促进内皮细胞增殖、调节梗死区域新生血管形成、保护血脑屏障完整性的作用。

研究显示,PTX3 在动脉粥样硬化晚期过表达,

冠状动脉硬化患者血浆 PTX3 的水平明显升高,且水平与血管的狭窄程度密切相关^[28]。敲除 PTX3 基因,巨噬细胞的积聚和血管平滑肌细胞的增殖、迁移将受到影响,导致损伤后血管内膜过度增生^[29]。微 RNA 在血管系统中具有血管重塑和调节血压的双重作用,尤其 miR-150 可通过抑制 PTX3 的表达,促进内皮细胞增殖、迁移以及抑制血管重塑^[30]。PTX3 与血管壁损伤后的血管重塑的关系还需要进一步明确。

3 PTX3 在风湿性疾病中的作用

3.1 PTX3 与血管病变相关性风湿病

3.1.1 SLE SLE 是外源性抗原激活体内的 B 细胞,从而产生大量不同类型的自身抗体而致病,小血管炎及其所致的器官损害是 SLE 的主要病理特征。作为一种多系统受累的自身免疫性疾病,SLE 临床表现广泛,肾是最常见的受累脏器。炎性分子在 SLE 的发病中起着关键作用。人类肾固有细胞能恒定表达 PTX3,并在炎症状态下受 IL-1 β 、TNF- α 的刺激表达上调^[31]。上调的 PTX3 诱导前炎症介质产生,从而导致肾小球损伤。SLE 活动期间,患者体内 α 干扰素的表达增加,一方面抑制外周血单个核细胞中 PTX3 的产生,另一方面促进储存于中性粒细胞中的 PTX3 释放^[32]。PTX3 大量沉积在狼疮肾炎患者的肾小管间质区,可反映肾小管间质损伤^[33]。PTX3 参与的补体途径的激活可能是 SLE 和狼疮肾炎发病及病情活跃的病理机制。Ismail 等^[34]证实,SLE 患者血浆 PTX3 的水平高于健康人,并可反映疾病的活动度。此外,皮下注射 PTX3 的小鼠,体内产生了抗 PTX3 抗体,这种抗体不仅延缓了狼疮肾炎的进展,而且还延长了实验小鼠的存活时间^[35]。抗 PTX3 抗体可能是通过 Fc 片段抑制补体激活,从而抑制肾脏炎症。狼疮肾炎患者体内也存在抗 PTX3 的自身抗体,这种抗体在活动性狼疮肾炎患者中并不是普遍存在的,而是与较轻的肾损伤相关^[36],因而推测抗 PTX3 的自身抗体可能对狼疮性肾炎有保护作用。

3.1.2 血管炎 血管炎是一组因血管壁炎症和坏死而致的多系统损害的自身免疫性疾病。根据受累血管的大小分为大、中、小血管炎,多发性大动脉炎属于大动脉炎,而抗中性粒细胞胞质抗体(antineutrophil cytoplasmic autoantibody, ANCA)相关性血管炎

(ANCA-associated vasculitis, AAV)属于小血管炎。大血管炎患者的全身炎症与血管壁局部炎症存在明显的相关性,但有时全身炎症指标与持续性血管疾病活动度无明确相关性。严重的全身性炎症主要与 IL-6 驱动的免疫相关,而大动脉炎患者血管壁炎症主要是由 γ 干扰素介导^[37]。在血管炎的局部炎症中,PTX3 由内皮细胞和平滑肌细胞产生。多发性大动脉炎患者血浆 PTX3 的水平较健康人明显升高,并反映了疾病的严重程度和持续存在的血管炎症^[38]。中性粒细胞胞外捕网是中性粒细胞的一种独特的死亡方式。活化的中性粒细胞通过释放自身 DNA、大量自身抗原及相关颗粒酶形成以 DNA 为骨架的网状结构来捕获、杀伤病原体。AAV 患者的中性粒细胞能释放出大量 PTX3, ANCA 可诱导正常中性粒细胞以中性粒细胞胞外捕网的方式随髓过氧化物酶将 PTX3 释放出胞外^[39]。活动期 AAV 患者血清及局部肾组织高表达 PTX3,其较红细胞沉降率、CRP 更迅速地反映局部组织的炎症损伤状态^[40]。另外,在 AAV 患者的血清中也发现了抗 PTX3 自身抗体,从而证明 PTX3 是一种新型 ANCA 抗原,开启了抗 PTX3 抗体作为诊断疾病的一种新型生物标志物的研究^[41]。

3.1.3 系统性硬化症 也称硬皮病,是免疫异常激活、血管病变、成纤维细胞功能障碍导致的以细胞外基质沉积和组织器官过度纤维化为主要特征的自身免疫性疾病,临床表现为局限性或弥漫性皮肤增厚、内脏纤维化。PTX3 与 FGF-2 结合能抑制相应内皮细胞的增殖和新生血管形成,从而发挥抗血管生成的作用^[26]。PTX3 不仅可以抑制新生血管形成,还具有促进纤维细胞分化以及参与调节炎症等多重作用,其可能是参与系统性硬化症发病的重要分子^[42-43]。事实上,系统性硬化症患者血清 PTX3 的水平显著升高,并能反映疾病的严重程度,受累的皮肤内皮细胞和成纤维细胞中 PTX3 的表达上调^[44]。培养健康人的皮肤血管内皮细胞,经转染 PTX3 基因后血管内皮细胞生成被抑制,沉默该基因后恢复促血管生成功能^[29]。

3.2 PTX3 与关节性风湿病

3.2.1 RA 是以炎性滑膜炎为主要特征的全身多系统受累的慢性风湿病,以对称性小关节、多关节炎为特点。类风湿因子和抗环状瓜氨酸蛋白是区别 RA 与其他关节炎的特异性指标。在无炎性细胞因子

状态下培养 RA 患者的滑膜细胞发现,PTX3 高表达,且不能被 TNF- α 和 IL-1 受体拮抗剂所抑制,但能被 γ 干扰素和 TGF- β 抑制^[45]。在类风湿滑膜组织中,被血清淀粉样蛋白 A 诱导产生的 PTX3 作为一种促炎分子使类风湿炎症长期存在^[46]。对类风湿因子阳性和类风湿因子阴性的 RA 患者血浆及关节液中 PTX3 的表达进行研究,发现类风湿因子阳性患者血浆和关节液中 PTX3 的水平显著高于血清阴性者,并反映了疾病的严重程度^[47]。因此认为,关节液中 PTX3 的水平与疾病的活动相关,可以作为局部炎症标志物,尤其针对类风湿因子阳性的 RA 更具特异性。

3.2.2 脊柱关节病 脊柱关节病是一组以中轴、外周关节及关节周围组织慢性进展性炎症为特点的慢性炎症,强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)和银屑病关节炎是常见的脊柱关节病。

AS 是以中轴关节慢性炎症为主的疾病,累及骶髋关节,引起脊柱强直、纤维化以及不同程度的眼、肺、肌肉等关节外病变。银屑病关节炎是一种与银屑病密切相关的慢性炎症性疾病,临床表现为银屑病皮疹并伴有有关节和周围软组织肿痛、僵硬以及运动障碍,部分患者出现骶髋关节炎和(或)脊柱炎。主要病因是 T 细胞的异常活化、增殖,主要炎症介质靶点是 TNF- α 和一系列白细胞介素。PTX3 可通过募集白细胞调节炎症反应。研究发现,AS 患者血清 PTX3 的水平升高,其可作为 AS 的血清炎症标志物,但并不能反映疾病活动度^[48]。对 PTX3 基因的单核苷酸多态性与 AS 易感性进行研究,发现 PTX3 基因中 rs3816527 和 rs3845978 位点可能与 AS 的发生相关^[49]。但 Nisihara 等^[50]对 81 例脊柱关节炎(包括 11 例银屑病关节炎和 70 例 AS)患者血浆 PTX3 的水平进行研究,发现患者血浆 PTX3 的水平低于健康对照组。研究表明,PTX3 的水平与银屑病的疾病活动呈正相关,对未经治疗的银屑病患者进行研究,发现患者血浆和单核细胞培养液中 PTX3 的生成增加,免疫组织化学和荧光染色后,严重银屑病皮损中成纤维细胞、内皮细胞及单核细胞/巨噬细胞中有强染色的 PTX3^[51]。

3.3 PTX3 与其他风湿性疾病 骨质疏松是以骨量减少及骨微结构改变为主要特征的全身骨代谢性疾病。RA、SLE 等慢性全身性疾病也是引起骨质疏松

的常见原因,成骨细胞与破骨细胞功能失衡是骨质疏松发病的主要机制。骨保护素-核因子 κ B 受体活化因子-核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor κ B ligand, RANKL)信号通路在调控破骨细胞的形成及骨重建中发挥重要作用。研究表明,骨髓来源的间充质干细胞在体外诱导分化为成骨细胞时表达 PTX3,并且 PTX3 通过增加成骨细胞 RANKL 的生成刺激破骨细胞生成,沉默 PTX3 基因后 RANKL 的生成减少^[52]。骨骼的健康与成骨细胞表达 PTX3 的量之间存在相关性,与同龄的健康者相比,骨质疏松患者 PTX3 表达阳性的成骨细胞所占的比例显著降低^[53]。PTX3 作为一种新的骨代谢调节因子,影响着骨代谢的平衡,对于其调节成骨细胞活性的分子机制的研究较少,还有待进一步研究阐明。

4 小结

PTX3 具有多种生物学功能,在多种疾病中发挥着不同的作用。目前,PTX3 作为一种反映急性期炎症的血清标志物而逐渐受到关注。在风湿性疾病中,对血浆和(或)关节液中 PTX3 水平的研究结论尚不统一。一项 Meta 分析显示,自身免疫性疾病中 PTX3 的血清/血浆水平高于健康对照组^[54]。在自身免疫性疾病和炎症性疾病中,血清 PTX3 的水平是否反映疾病的活动度或严重程度,以及能否用于监测疾病治疗效果,还有待进一步的研究。此外,PTX3 具有限制炎症条件下的组织损伤和自身反应性 T 细胞的激活作用,但具体机制未详细阐述,还须更深入的研究,这或将为治疗风湿性疾病提供新策略。

参考文献

- [1] Bottazzi B, Inforzato A, Messa M, *et al.* The pentraxins PTX3 and SAP in innate immunity, regulation of inflammation and tissue remodelling[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(6): 1416-1427.
- [2] Breviario F, d'Aniello EM, Golay J, *et al.* Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component[J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(31): 22190-22197.
- [3] Lee GW, Lee TH, Vilcek J. TSG-14, a tumor necrosis factor- and IL-1-inducible protein, is a novel member of the pentaxin family of acute phase proteins [J]. *J Immunol*, 1993, 150(5): 1804-1812.
- [4] Daigo K, Inforzato A, Barajon I, *et al.* Pentraxins in the activation and regulation of innate immunity[J]. *Immunol Rev*, 2016, 274(1): 202-217.
- [5] Presta M, Camozzi M, Salvatori G, *et al.* Role of the soluble pattern recognition receptor PTX3 in vascular biology[J]. *J Cell Mol Med*, 2007, 11(4): 723-738.
- [6] Jaillon S, Peri G, Delneste Y, *et al.* The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps[J]. *J Exp Med*, 2007, 204(4): 793-804.
- [7] Shiraki A, Kotooka N, Komoda H, *et al.* Pentraxin-3 regulates the inflammatory activity of macrophages[J]. *Biochem Biophys Res*, 2016(5): 290-295.
- [8] Shimizu T, Imanishi A, Sugimoto K, *et al.* Sequential changes in inflammatory and stress responses during 24-hour running[J]. *Rinsho Byori*, 2011, 59(10): 930-935.
- [9] Doni A, Michela M, Bottazzi B, *et al.* Regulation of PTX3, a key component of humoral innate immunity in human dendritic cells: Stimulation by IL-10 and inhibition by IFN-gamma[J]. *J Leukoc Biol*, 2006, 79(4): 797-802.
- [10] Doni A, Mantovani G, Porta C, *et al.* Cell-specific regulation of PTX3 by glucocorticoid hormones in hematopoietic and nonhematopoietic cells[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(44): 29983-29992.
- [11] Yamazaki S, Akira S, Sumimoto H. Glucocorticoid augments lipopolysaccharide-induced activation of the I κ B ζ -dependent genes encoding the anti-microbial glycoproteins lipocalin 2 and pentraxin 3[J]. *J Biochem*, 2015, 157(5): 399-410.
- [12] Lindberg-Larsen V, Kehlet H, Pilely K, *et al.* Preoperative methylprednisolone increases plasma Pentraxin 3 early after total knee arthroplasty: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Clin Exp Immunol*, 2018, 191(3): 356-362.
- [13] Ma YJ, Doni A, Skjoedt MO, *et al.* Heterocomplexes of mannose-binding lectin and the pentraxins PTX3 or serum amyloid P component trigger cross-activation of the complement system[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(5): 3405-3417.
- [14] Deban L, Jarva H, Lehtinen MJ, *et al.* Binding of the long pentraxin PTX3 to factor H: Interacting domains and function in the regulation of complement activation[J]. *J Immunol*, 2008, 181(12): 8433-8440.
- [15] Inforzato A, Peri G, Doni A, *et al.* Structure and function of the long pentraxin PTX3 glycosidic moiety: Fine-tuning of the interaction with C1q and complement activation[J]. *Biochemistry*, 2006, 45(38): 11540-11545.
- [16] Jaillon S, Jeannin P, Hamon Y, *et al.* Endogenous PTX3 translocates at the membrane of late apoptotic human neutrophils and is involved in their engulfment by macrophages[J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(3): 465-474.
- [17] Baruah P, Propato A, Dumitriu IE, *et al.* The pattern recognition receptor PTX3 is recruited at the synapse between dying and dendritic cells, and edits the cross-presentation of self, viral, and tumor antigens[J]. *Blood*, 2006, 107(1): 151-158.
- [18] Soares AC, Souza DG, Pinho V, *et al.* Dual function of the long pentraxin PTX3 in resistance against pulmonary infection with

- Klebsiella pneumoniae in transgenic mice [J]. *Microbes Infect*, 2006, 8(5):1321-1329.
- [19] Doni A, Musso T, Morone D, *et al.* An acidic microenvironment sets the humoral pattern recognition molecule PTX3 in a tissue repair mode [J]. *J Exp Med*, 2015, 212(6):905-925.
- [20] Salio M, Chimenti S, De Angelis N, *et al.* Cardioprotective function of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2008, 117(8):1055-1064.
- [21] Paeschke A, Possehl A, Klingel K, *et al.* The immunoproteasome controls the availability of the cardioprotective pattern recognition molecule Pentraxin 3 [J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(3):619-633.
- [22] Carrizzo A, Lenzi P, Procaccini C, *et al.* Pentraxin 3 induces vascular endothelial dysfunction through a P-selectin/matrix metalloproteinase-1 pathway [J]. *Circulation*, 2015, 131(17):1495-1505.
- [23] Real JM, Spillborghs GM, Morato-Marques M, *et al.* Pentraxin 3 accelerates lung injury in high tidal volume ventilation in mice [J]. *Mol Immunol*, 2012, 51(1):82-90.
- [24] Fazzini F, Peri G, Doni A, *et al.* PTX3 in small-vessel vasculitides: An independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation [J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(12):2841-2850.
- [25] van Rossum AP, Pas HH, Fazzini F, *et al.* Abundance of the long pentraxin PTX3 at sites of leukocytoclastic lesions in patients with small-vessel vasculitis [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54:986-991.
- [26] Presta M, Foglio E, Churrua Schuind A, *et al.* Long Pentraxin-3 modulates the angiogenic activity of fibroblast growth factor-2 [J]. *Front Immunol*, 2018(8):2327.
- [27] Shindo A, Maki T, Mandeville ET, *et al.* Astrocyte-derived Pentraxin 3 supports blood-brain barrier integrity under acute phase of stroke [J]. *Stroke*, 2016, 47(4):1094-1100.
- [28] Liu H, Guan S, Fang W, *et al.* Associations between pentraxin 3 and severity of coronary artery disease [J]. *BMJ Open*, 2015, 5(4):e007123.
- [29] Ishino M, Shishido T, Suzuki S, *et al.* Deficiency of long Pentraxin PTX3 promoted neointimal hyperplasia after vascular injury [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2015, 22(4):372-378.
- [30] Luo XY, Zhu XQ, Li Y, *et al.* MicroRNA-150 restores endothelial cell function and attenuates vascular remodeling by targeting PTX3 through the NF- κ B signaling pathway in mice with acute coronary syndrome [J]. *Cell Biol Int*, 2018, Epub ahead of print.
- [31] Nauta AJ, de Haij S, Bottazzi B, *et al.* Human renal epithelial cells produce the long pentraxin PTX3 [J]. *Kidney Int*, 2005, 67(2):543-553.
- [32] Wirestam L, Enocsson H, Skogh T, *et al.* Interferon- α coincides with suppressed levels of pentraxin-3 (PTX3) in systemic lupus erythematosus and regulates leucocyte PTX3 in vitro [J]. *Clin Exp Immunol*, 2017, 189(1):83-91.
- [33] Pang Y, Tan Y, Li Y, *et al.* Pentraxin 3 is closely associated with tubulointerstitial injury in lupus nephritis: A large multicenter cross-sectional study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(3):e2520.
- [34] Ismail SM, Abd-ELWahab MK, Mohamed MS. Serum levels of Pentraxin 3 and interleukin 36 in patients with systemic lupus and their relation to disease activity [J]. *Egypt J Immunol*, 2018, 25(1):81-91.
- [35] Gatto M, Chirardello A, Luisetto R, *et al.* Immunization with pentraxin 3 (PTX3) leads to anti-PTX3 antibody production and delayed lupus-like nephritis in NZB/NZW F1 Mice [J]. *J Autoimmun*, 2016, 74:208-216.
- [36] Yuan M, Tan Y, Pang Y, *et al.* Anti-pentraxin 3 auto-antibodies might be protective in lupus nephritis: A large cohort study [J]. *Ren Fail*, 2017, 39(1):465-473.
- [37] Keser G, Aksu K, Direskeneli H. Discrepancies between vascular and systemic inflammation in large vessel vasculitis: An important problem revisited [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(5):784-790.
- [38] Tombetti E, Di Chio MC, Sartorelli S, *et al.* Systemic pentraxin-3 levels reflect vascular enhancement and progression in Takayasu arteritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(6):479.
- [39] van PP, Tervaert JW, Heeringa P. Mechanisms of vasculitis: How pauciimmune is ANCA-associated renal vasculitis? [J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2007, 105:e10-16.
- [40] 谢京. 正五聚素-3 在 ANCA 相关性血管炎中的作用及机制研究 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2014.
- [41] Simon A, Subra JF, Guilpain P, *et al.* Detection of anti-Pentaxin-3 autoantibodies in ANCA-associated vasculitis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):e0147091.
- [42] Shirai Y, Okazaki Y, Inoue Y, *et al.* Elevated levels of pentraxin 3 in systemic sclerosis: Associations with vascular manifestations and defective vasculogenesis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(2):498-507.
- [43] Luchetti MM, Sambo P, Majlingová P, *et al.* Scleroderma fibroblasts constitutively express the long pentraxin PTX3 [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2004, 22(3 Suppl 33):S66-72.
- [44] Iwata Y, Yoshizaki A, Ogawa F, *et al.* Increased serum pentraxin 3 in patients with systemic sclerosis [J]. *J Rheumatol*, 2009, 36(5):976-983.
- [45] Luchetti MM, Piccinini G, Mantovani A, *et al.* Expression and production of the long pentraxin PTX3 in rheumatoid arthritis (RA) [J]. *Clin Exp Immunol*, 2000, 119(1):196-202.
- [46] Satomura K, Torigoshi T, Koga T, *et al.* Serum amyloid A (SAA) induces pentraxin 3 (PTX3) production in rheumatoid synovio-cytes [J]. *Mod Rheumatol*, 2013, 23(1):28-35.
- [47] Weitoft T, Larsson A, Saxne T, *et al.* Pentraxin 3 in serum and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis with and without autoantibodies [J]. *Scand J Rheumatol*, 2017, 46(5):346-352.
- [48] Deniz T, Kizilgul M, Uzunlulu M, *et al.* Levels of pentraxin 3 and relationship with disease activity in patients with ankylosing spondylitis [J]. *Acta Reumatol Port*, 2014, 39(2):137-142.

- [37] Boon AC, Lam AK, Gopalan V, *et al.* Endogenously elevated bilirubin modulates kidney function and protects from circulating oxidative stress in a rat model of adenine-induced kidney failure[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:15482.
- [38] Demir M, Demir C, Keçeoğlu S. Relationship between serum bilirubin concentration and nondipper hypertension[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(5):1454-1458.
- [39] Kim ES, Mo EY, Moon SD, *et al.* Inverse association between serum bilirubin levels and arterial stiffness in Korean women with type 2 diabetes[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e109251.
- [40] 王菲, 叶斌, 张干, 等. 胆红素与缺血性脑卒中预后相关性研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2016, 41(7):884-886.
- [41] 高江峰, 王智勇, 王志谦, 等. IRA 开通时间与急性心肌梗死急诊 PCI 的预后关系[J]. 内蒙古医学杂志, 2011, 43(9):1051-1054.
- [42] Celik T, Kaya MG, Akpek M, *et al.* Does Serum Bilirubin level on admission predict TIMI flow grade and in-hospital MACE in patients with STEMI undergoing primary PCI[J]. *Angiology*, 2014, 65(3):198-204.
- [43] Acet H, Ertş F, Akil MA, *et al.* A novel predictor of infarct-related artery patency before percutaneous intervention and in-hospital outcomes for ST-segment elevation myocardial infarction patients: Serum bilirubin level[J]. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*, 2014, 10(2):91-97.
- [44] 梁建光, 方长庚, 李晚泉, 等. 血清总胆红素水平与 ST 段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗术后冠状动脉血流的相关性[J]. 中国老年学, 2017, 37(4):862-865.
- [45] 王树源, 黄家卓. 血清总胆红素水平与 ST 段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗术前梗死相关动脉血流及院内主要心脏不良事件的相关性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(3):11-14.
- [46] 王云川, 常学锋, 刘国辉, 等. SYNTAX 评分对急性心肌梗死患者急诊 PCI 术后无复流现象的预测价值[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(1):39-42.
- [47] Sahin O, Akpek M, Elcik D, *et al.* Bilirubin levels and the burden of coronary atherosclerosis in patients with STEMI[J]. *Angiology*, 2013, 64(3):200-204.
- [48] Hamur H, Duman H, Bakirci EM, *et al.* Bilirubin levels and thrombus burden in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Angiology*, 2016, 67(6):565-570.
- [49] Chung SR, Yang TH, Shin HC, *et al.* Initial total bilirubin and clinical outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents[J]. *Circ*, 2016, 80(6):1437-1444.
- [50] 肖云云, 徐标, 王春. 血清胆红素浓度与急性 ST 段抬高型心肌梗死患者住院病死率的关系[J]. 中华全科医学, 2016, 14(12):1976-1979.
- [51] Baumann S, Huseynov A, Koepf J, *et al.* Comparison of serum uric acid, bilirubin, and C-reactive protein as prognostic biomarkers of in-hospital MACE between women and men with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Angiology*, 2016, 67(3):272-280.

收稿日期:2018-09-20 修回日期:2018-12-27 编辑:黄晓芳

(上接第 427 页)

- [49] Zhang X, Ding W. Association of genetic variants in Pentraxin 3 gene with ankylosing spondylitis[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22:2911-2916.
- [50] Nisihara R, Skare TL, Zeni JO, *et al.* Plasma levels of pentraxin 3 in patients with spondyloarthritis[J]. *Biomarkers*, 2018, 23(1):14-17.
- [51] Bevelacqua V, Libra M, Mazzarino MC, *et al.* Long pentraxin 3: A marker of inflammation in untreated psoriatic patients[J]. *Int J Mol Med*, 2006, 18(3):415-423.
- [52] Lee EJ, Song DH, Kim YJ, *et al.* PTX3 stimulates osteoclastogenesis by increasing osteoblast RANKL production[J]. *J Cell Physiol*, 2014, 229(11):1744-1752.
- [53] Scimeca M, Salustri A, Bonanno E, *et al.* Impairment of PTX3 expression in osteoblasts: A key element for osteoporosis[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(10):e3125.
- [54] Huang XL, Zhang L, Duan Y, *et al.* Association of Pentraxin 3 with autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Med Res*, 2016, 47(3):223-231.

收稿日期:2018-08-02 修回日期:2018-12-24 编辑:辛欣