

其对室性期前收缩的影响可能仅发生于室性期前收缩出现前的极短时间内,而本研究采用的 HRV 分析仅能分析 5min 时段,可能难以精确反映极短时间内的自主神经活性变化。

自主神经系统对室性期前收缩的作用有赖于精确性更高的自主神经活性分析手段(如在体神经活性记录)来进一步阐明。但目前可以明确,大部分室性期前收缩的发生与心率具有特定的相关性。许多患者在心率增快时室性期前收缩发作增多,而夜间型室性期前收缩于心率缓慢时发作增多,该现象对室性期前收缩的治疗具有一定的指导意义。例如对于心率增快时易发的室性期前收缩, $\beta$ 受体阻滞剂可能疗效更佳。而心率缓慢时易发的室性期前收缩,其发作高峰一般在夜间,对临床上的射频消融治疗带来不便。术中应用异丙肾上腺素可能难以诱发,而通过刺激迷走神经等方式减慢心率可能增加室性期前收缩的频度,为射频消融治疗提供便利。

#### 参考文献

- Zimmermann M. Sympathovagal balance prior to onset of repetitive monomorphic idiopathic ventricular tachycardia [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*,2005,28(Suppl 1):163-167
- Yoshida A, Inoue T, Ohnishi Y, *et al.* Heart rate variability before spontaneous episodes of ventricular tachycardia originating from right ventricular outflow tract in patients without organic heart disease [J]. *Jpn Circ J*,1998,62(10):745-749
- Hasdemir C, Alp A, Aydin M, *et al.* Human model simulating right ventricular outflow tract tachycardia by high-frequency stimulation in the left pulmonary artery: autonomic and idiopathic ventricular arrhythmias [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*,2009,20(7):759-763
- Hachiya H, Aonuma K, Yamauchi Y, *et al.* Edrophonium-induced right ventricular outflow tract tachycardia [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*,2005,28(Suppl 1):158-162
- Physick-Sheard PW, McGurrin MK. Ventricular arrhythmias during race recovery in standardbred racehorses and associations with autonomic activity [J]. *J Vet Intern Med*,2010,24(5):1158-1166
- Kanei Y, Friedman M, Ogawa N, *et al.* Frequent premature ventricular complexes originating from the right ventricular outflow tract are associated with left ventricular dysfunction [J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*,2008,13(1):81-85
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. [J]. *Circulation*,1996,93(5):1043-1065
- Bjelakovic B, Ilie S, Chouliaras K, *et al.* Heart rate variability in children with exercise-induced idiopathic ventricular arrhythmias [J]. *Pediatr Cardiol*,2010,31(2):188-194
- Stec S, Sikorska A, Zaborska B, *et al.* Benign symptomatic premature ventricular complexes: short- and long-term efficacy of antiarrhythmic drugs and radiofrequency ablation [J]. *Kardiologia Pol*,2012,70(4):351-358
- Markowitz SM, Lerman BB. Mechanisms of focal ventricular tachycardia in humans [J]. *Heart Rhythm*,2009,6(Suppl 8):S81-85
- 陈灏珠.实用心脏病学[M].4版.上海:上海科学技术出版社,2007
- Chang PC, Hsieh YC, Hsueh CH, *et al.* Apamin induces early afterdepolarizations and torsades de pointes ventricular arrhythmia from failing rabbit ventricles exhibiting secondary rises in intracellular calcium [J]. *Heart Rhythm*,2013,10(10):1516-1524
- Weiss JN, Garfinkel A, Karagueuzian HS, *et al.* Early afterdepolarizations and cardiac arrhythmias [J]. *Heart Rhythm*,2010,7(12):1891-1899

(收稿日期:2016-02-08)

(修回日期:2016-02-20)

## TRAF6 和 IFN- $\lambda$ 1 相互作用后的泛素化变化对 IFN- $\lambda$ 1 信号通路的影响

张俊文 杨霞 米蕊芳 刘福生 陈虹 黄秉仁

**摘要 目的** 研究 IFN- $\lambda$ 1 抑制 NF- $\kappa$ B 激活和 TRAF6 抑制 ISRE 激活的分子机制。**方法** 利用细胞培养、细胞转染、免疫共沉淀、SDS-PAGE 及 Western blot 等方法检测 IFN- $\lambda$ 1 对 TRAF6 泛素化,以及泛素连接酶 TRAF6 对 IFN- $\lambda$ 1 的受体 IFN-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81372354,81302186);北京市自然科学基金资助项目(7132034);生物医用材料北京实验室基金资助项目(京教函[2013]133号);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(2013-2-018);北京市神经外科研究所创新基金资助项目(所青年-2014-003)

作者单位:100050 首都医科大学附属北京天坛医院/北京市神经外科研究所脑肿瘤研究中心(张俊文、米蕊芳、刘福生);100005 北京,中国医学科学院基础医学研究所/清华大学医学部北京协和医学院基础学院医学分子生物学国家重点实验室(张俊文、杨霞、米蕊芳、陈虹、黄秉仁)

通讯作者:黄秉仁,电子邮箱:hbr541@163.com, liufushengs@hotmail.com

$\lambda$ R1 泛素化的作用。**结果** IFN- $\lambda$ 1 会抑制 TRAF6 的自身泛素化, TRAF6 能泛素化受体 IFN- $\lambda$ R1, 并且 IFN- $\lambda$ 1 会增加 IFN- $\lambda$ R1 与泛素 K63 位点的结合。**结论** IFN- $\lambda$ 1 抑制了 NF- $\kappa$ B 的激活的原因是 IFN- $\lambda$ 1 能够抑制 TRAF6 的自身泛素化。TRAF6 能泛素化 IFN- $\lambda$ R1, 从而抑制 ISRE 的激活。

**关键词** IFN- $\lambda$ 1 IFN- $\lambda$ R1 TRAF6 NF- $\kappa$ B ISRE

**中图分类号** R73-36

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.09.012

**Molecular Mechanism of the Respective Inhibition Effect of IFN- $\lambda$ 1 to NF- $\kappa$ B and TRAF6 to ISRE.** Zhang Junwen, Yang Xia, Mi Ruifang, et al. Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

**Abstract Objective** To investigate the molecular mechanism of IFN- $\lambda$ 1 depressing the activation of NF- $\kappa$ B and TRAF6 inhibiting the activation of ISRE. **Methods** Cell culture, cell transfection, immunoprecipitation and Western blot were used to check the influence of IFN- $\lambda$ 1 in TRAF6 ubiquitination and the function of TRAF6 in IFN- $\lambda$ R1 ubiquitination. **Results** IFN- $\lambda$ 1 depressed the self-ubiquitination of TRAF6 and TRAF6 can ubiquitinate IFN- $\lambda$ R1. IFN- $\lambda$ 1 promoted the linkage of IFN- $\lambda$ R1 with K63 Ub protein. **Conclusion** IFN- $\lambda$ 1 depressed the activation of NF- $\kappa$ B because of the decreased self-ubiquitination of TRAF6 evoked by the IFN- $\lambda$ 1. The over-expression of TRAF6 ubiquitinated the IFN- $\lambda$ R1, and then inhibited the following activation of ISRE.

**Key words** IFN- $\lambda$ 1; IFN- $\lambda$ R1; TRAF6; NF- $\kappa$ B; ISRE

干扰素- $\lambda$ s (interferon- $\lambda$ s, IFN- $\lambda$ s) 是近年新发现的一类新型干扰素, 其在基因组结构上与 IL-10 家族成员相似, 而在氨基酸组成和功能方面与 I 型 IFN 接近<sup>[1]</sup>。IFN- $\lambda$ s 的受体由特有的配基结合亚基 IFN- $\lambda$ R1 和辅助亚基 IL-10R2 组成, 属于 II 型细胞因子受体家族。虽然 IFN- $\lambda$ s 结合的受体与 I 型 IFN 结合的受体完全不同, 但是它们均可通过激活 Jak-STAT 通路传递配基结合信号, 因此 IFN- $\lambda$ s 显示出了与 I 型 IFN 相似的抗病毒、抗肿瘤增殖和免疫调节活性<sup>[2-4]</sup>。实验室前期工作中发现 IFN- $\lambda$ R1 的膜内区中含有 1 个与肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor associated factor 6, TRAF6) 结合的模体 (motif), IFN- $\lambda$ R1 与 TRAF6 的相互作用抑制了 TRAF6 的泛素化, 同时 TRAF6 泛素化可以引起 NF- $\kappa$ B 的激活<sup>[5]</sup>。但 IFN- $\lambda$ 1 是否通过结合 IFN- $\lambda$ R1 而影响 TRAF6 的泛素化及其介导的 NF- $\kappa$ B 信号通路尚不清楚。

肿瘤坏死因子受体相关因子 (tumor necrosis factor receptor associated factors, TRAFs) 是肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 超家族和 Toll 样受体/白细胞介素-1 受体 (Toll/IL-1 receptor, TIR) 超家族重要的接头分子, 在天然免疫和获得性免疫中发挥重要作用。其中, TRAF6 可以泛素化修饰 Akt, 促进 Akt 转移到细胞膜上, 并促进了 AKT 的激活。在 TRAF6 缺失的细胞中, 生长因子诱导的 Akt 的泛素化、细胞膜定位、激活和信号传递都减弱了<sup>[6]</sup>。TRAF6 能泛素化 T $\beta$ R I (transforming growth factor  $\beta$  receptor I) 和 TrkA (tropomyosin receptor kinase A), 增加了受体 T $\beta$ R I 和 TrkA 的内在化。TRAF6 也可以被 MST4 磷

酸化, TRAF6 被磷酸化后, 其免疫应答能力被抑制<sup>[7-9]</sup>。本研究将探讨 TRAF6 与 IFN- $\lambda$ R1 相互作用后 TRAF6 能否泛素化 IFN- $\lambda$ R1, 以及对 IFN- $\lambda$  信号途径的影响。

## 材料与方法

1. 材料: 人胚肾细胞株 HEK293T、大肠杆菌 DH5 $\alpha$  感受态细菌等由本实验室保存; 表达质粒 pC-MV-Myc、pFlag-CMV2、pHA-Ub、pHA-UbK63、pHA-UbK48、pFlag-TRAF6、pMyc-IFN- $\lambda$ R1、报告基因质粒 pNF- $\kappa$ B-luc、pISRE-TA-luc、pRL-SV40 由本室保存或构建。胎牛血清购自美国 Hyclone 公司、DMEM 干粉购自美国 Gibco 公司、含 0.02% EDTA 的 0.25% 胰酶; 重组人干扰素 lambda1 (rhIFN- $\lambda$ 1) 由本实验室田硕博士和杨霞硕士纯化; VigoFect 转染试剂购自北京威格拉斯生物技术有限公司; 双荧光素报告基因试剂购自美国 Promega 公司; 蛋白酶抑制剂购自美国 Roche 公司; Protein A/G-琼脂糖介质购自美国 GE 公司; Anti-Flag、anti-HA、anti- $\beta$ -actin、anti-IFN- $\lambda$ R1 等抗体购自美国 Sigma 公司; anti-Myc、anti-Ub 抗体购自美国 Santa Cruz 公司。

2. 方法: (1) 细胞培养: HEK293T 细胞培养于 DMEM 培养基中 (含 10% 胎牛血清、2mmol/L 谷氨酰胺、100U/ml 青霉素、100 $\mu$ g/ml 链霉素), 培养条件为 37 $^{\circ}$ C, 5% CO<sub>2</sub>。培养的细胞用含 0.02% EDTA 的 0.25% 胰酶消化, 传代。取增殖旺盛、状态良好的细胞用于后续实验。(2) 细胞转染: 体外培养的 HEK293T 细胞, 传代到 6 孔板后, 待汇合度达到 80%~100% 时, 用威格拉斯的转染试剂转染细胞。

每孔(2ml 培养液)用 2μl 转染试剂和 5μg 混合质粒分别于 100μl PBS 溶液中室温放置 5min,然后将含转染试剂的溶液加入到含有质粒的溶液中,轻轻混匀,室温放置 10min,然后加入到培养皿中,摇匀后放置到 37℃ 培养箱中继续培养。(3) rhIFN - λ1 处理细胞:转染 HEK293T 细胞 24h 之后,弃掉旧培养基,细胞用 PBS 洗 3 次,然后加入含 3% 胎牛血清的 DMEM (高糖)完全培养基,37℃ 培养 2 ~ 4h,然后加入 rhIFN - λ1 (终浓度为 200ng/ml)处理相应的时间。(4)细胞裂解和免疫共沉淀:用适当的细胞裂解液(150mmol/L NaCl,50mmol/L Tris - HCl pH 7.6,1% NP - 40,10% glycerol,蛋白酶抑制剂)裂解细胞,12000r/min 离心后,弃沉淀,然后检测蛋白浓度;取 1/10 作为参照物(input),保存于 - 20℃ 冰箱,用于检测细胞中基因的表达情况;取等量的裂解液

(400μg),加入 1μg 相应抗体,放置到 4℃ 冰箱中的混匀仪上过夜;过夜后加入 40μl protein A/G - Sepharose 介质,4℃ 孵育 2h;然后 3000r/min 离心 2min 沉淀该介质,用细胞裂解液重悬洗涤,15 分/次,洗涤 2 次;加入上样缓冲液,沸水蛋白变性后,12% SDS - PAGE 分离,Western blot 法检测用相应的抗体检测目的蛋白。(5)双荧光素酶实验:取对数生长期的细胞接种于 24 孔板中,待细胞结合度为 80% ~ 90% 时进行转染,转染的质粒的种类及用量见表 1,每组 12 孔,24h 后更换为 3% FBS 的高糖 DMEM 培养基,3h 后给予 200ng/ml 的 IFN - λ1 处理细胞 12h,然后弃去培养基,PBS 洗净后,按 Promega 公司双荧光素酶报告基因检测试剂盒说明书操作,用 TD - 20 仪器分别读取 F 值(萤火虫荧光素酶活性)和 R 值(海肾荧光素酶活性),计算比值  $T = F/R$ 。

表 1 双荧光素酶报告基因检测实验中各分组每孔转染质质量 (μg)

| 组别 | 对照组 | pMyc - IFN - λ1 | pFlag - TRAF6 | pMyc - IFN - λ1 + pFlag - TRAF6 | pGL3 - NF - κB 或 pISRE - TA - luc | pRL - SV40 | rhIFN - λ1 |
|----|-----|-----------------|---------------|---------------------------------|-----------------------------------|------------|------------|
| 1  | 1   | 0               | 0             | 0                               | 0.5                               | 0.01       | -          |
| 2  | 1   | 0               | 0             | 0                               | 0.5                               | 0.01       | +          |
| 3  | 0.5 | 0.5             | 0             | 0                               | 0.5                               | 0.01       | -          |
| 4  | 0.5 | 0.5             | 0             | 0                               | 0.5                               | 0.01       | +          |
| 5  | 0.5 | 0               | 0.5           | 0                               | 0.5                               | 0.01       | -          |
| 6  | 0.5 | 0               | 0.5           | 0                               | 0.5                               | 0.01       | +          |
| 7  | 0   | 0               | 0             | 0.5 + 0.5                       | 0.5                               | 0.01       | -          |
| 8  | 0   | 0               | 0             | 0.5 + 0.5                       | 0.5                               | 0.01       | +          |

3. 统计学方法:采用 SPSS 11.0 软件进行两组独立样本的 *t* 检验,数值用平均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1. IFN - λ1 能够抑制 TRAF6 的自身泛素化:为了检测 IFN - λ1 对 TRAF6 泛素化的影响,选取了有内源性 IFN - λ1 表达的 HEK293T 细胞来转染泛素质粒和 Flag - TRAF6 质粒。本实验使用的泛素蛋白表达质粒有 pHA Ub - K48、pHAUb - K63 两种,泛素蛋白只通过 63 位的赖氨酸与目的蛋白连接。anti - Flag 的抗体将 TRAF6 免疫沉淀出来后,用 anti - Ub 的抗体检测沉淀复合物,发现 TRAF6 主要与泛素分子的 63 位赖氨酸连接,当加入 IFN - λ1 处理细胞 12h 后,TRAF6 的自身泛素化水平明显降低(图 1)。

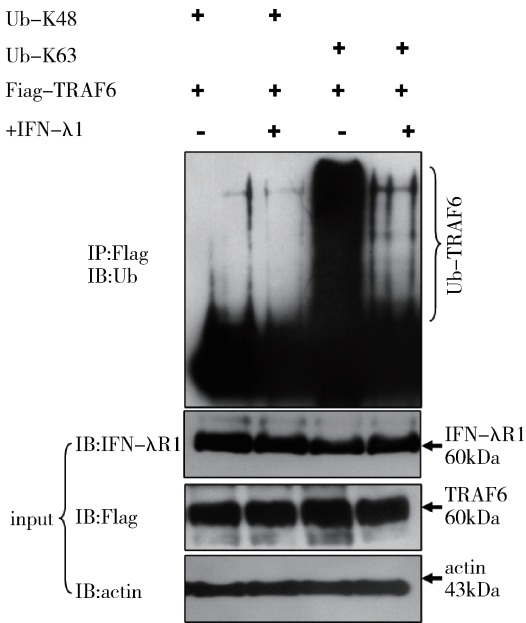


图 1 IFN - λ1 抑制 TRAF6 的自身泛素化

2. 泛素连接酶 TRAF6 增加了受体 IFN- $\lambda$ R1 的泛素化:泛素化修饰涉及泛素激活酶 E<sub>1</sub>、结合酶 E<sub>2</sub> 和泛素连接酶 E<sub>3</sub>。TRAF6 的 N 端含有 RING 结构域,是一种 E<sub>3</sub> 连接酶的催化结构域,能够将从 E<sub>2</sub> 连接酶传递的泛素蛋白连接至目的蛋白的氨基酸上。IFN- $\lambda$ R1 蛋白序列中含有赖氨酸,而此前一直没有关于 IFN- $\lambda$ R1 泛素化修饰的报道。TRAF6 能否泛素化 IFN- $\lambda$ R1,以及泛素化修饰后的作用值得探讨。将野生型泛素蛋白 Ub、IFN- $\lambda$ R1 与 TRAF6 表达质粒共转染 HEK293T 细胞,然后给予 rhIFN- $\lambda$ 1 刺激 12h。在细胞裂解液中加入 IFN- $\lambda$ R1 的标签抗体 anti-Myc,免疫沉淀后用 Ub 的标签抗体 anti-HA 检测沉淀复合物。在沉淀复合物中,检测到 IFN- $\lambda$ R1 的泛素化修饰,而未转染 TRAF6 的细胞中,即使有野生型泛素蛋白 Ub 的表达,IFN- $\lambda$ R1 也未发生泛素化,表明 TRAF6 能够泛素化 IFN- $\lambda$ R1(图 2)。

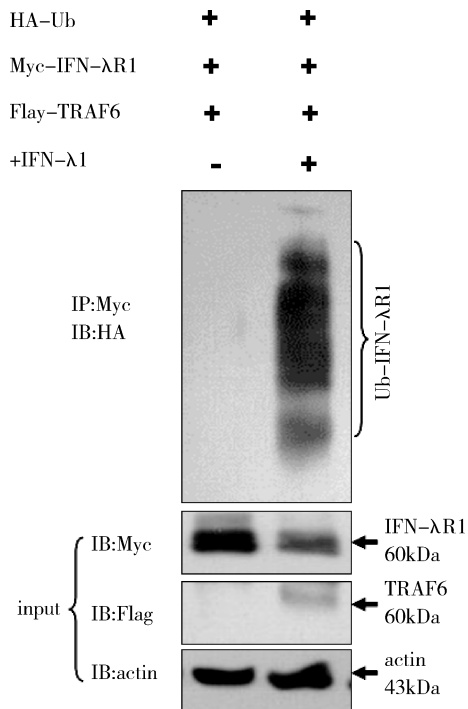


图 2 TRAF6 增加受体 IFN- $\lambda$ R1 的泛素化

3. IFN- $\lambda$ 1 会增加 IFN- $\lambda$ R1 与泛素分子 K63 位的结合:TRAF6 增加受体 IFN- $\lambda$ R1 的泛素化,为了进一步分析 IFN- $\lambda$ R1 的泛素化与泛素蛋白哪个赖氨酸残基连接。笔者将 IFN- $\lambda$ R1、TRAF6 与 Ub-K63 或 Ub-K48 共转染 HEK293T 细胞 24h 后,更换含有 3% FBS 的 DMEM 处理 2~4h,然后给予 rhIFN- $\lambda$ 1 刺激 12h。在细胞裂解液中加入 IFN- $\lambda$ R1 的标签抗体 anti-Myc,免疫沉淀后用 IFN- $\lambda$ R1

的标签抗体 anti-Myc 检测沉淀复合物。结果显示,在共转染 Ub-K63 质粒组 IFN- $\lambda$ R1 发生了泛素化修饰,且加入 rhIFN- $\lambda$ 1 刺激后会增强这种泛素化作用,而转染 K48 质粒的实验组未能检测到泛素化的 IFN- $\lambda$ R1(图 3)。

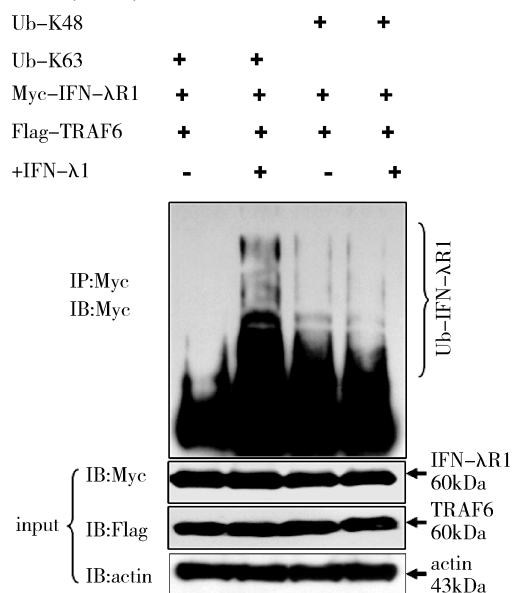


图 3 IFN- $\lambda$ 1 会增加 IFN- $\lambda$ R1 与泛素分子 K63 位的结合

4. IFN- $\lambda$ 1 抑制 NF- $\kappa$ B 的活性和 TRAF6 抑制 ISRE 的活性:核转录因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- $\kappa$ B)是 TRAF6 信号通路中的信号分子。TRAF6 泛素化后会激活下游的 NF- $\kappa$ B 的活性。IFN- $\lambda$  与其受体结合,通过 JAK-STAT 信号通路诱导 STATs 磷酸化,形成干扰素刺激因子 3(IFN stimulated gene factor 3, ISGF3)复合物。ISGF3 进入细胞核与干扰素刺激应答元件(IFN stimulated response element, ISRE)结合,启动转录,使得大量抗病毒基因表达。IFN- $\lambda$ 1 会抑制 TRAF6 的泛素化,TRAF6 会增加 IFN- $\lambda$ R1 的泛素化,接下来用双荧光素酶报告基因实验验证 IFN- $\lambda$ 1 和 TRAF6 对信号通路的影响。在 HEK293T 和 HeLa 细胞中,分别验证了 IFN- $\lambda$ 1 和 TRAF6 对 NF- $\kappa$ B(图 4 中 A、B)和 ISRE(图 4 中 C、D)活性的影响。IFN- $\lambda$ R1 会显著抑制 NF- $\kappa$ B 的激活,而当加入其配体 IFN- $\lambda$ 1 时,其抑制效果更明显(图 4 中 A、B)。IFN- $\lambda$ 1 会明显增加 ISRE 的活性,而转染有 TRAF6 的实验组,ISRE 的活性明显降低(图 4 中 C、D)。

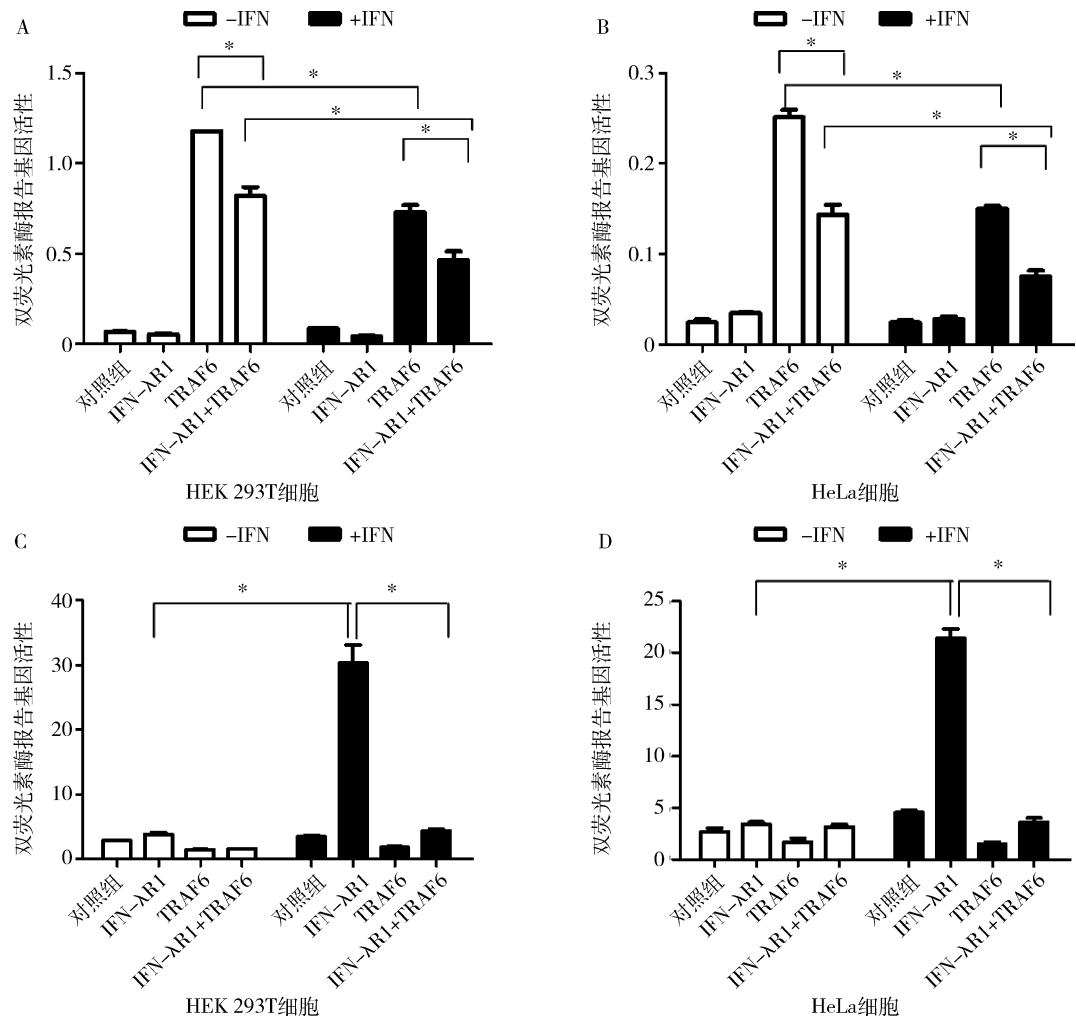


图 4 干扰素 λ1 对 NF - κB 信号通路及启动子 ISRE 活性的影响

A、B. 双荧光素酶报告基因检测 HEK293T 和 HeLa 细胞中 NF - κB 的活性;C、D. 双荧光素酶报告基因检测 HEK293T 和 HeLa 细胞中 ISRE 的活性; \*  $P < 0.05$

讨 论

蛋白的泛素化修饰调节了细胞生物学的多个方面,其中包括细胞周期、增殖、凋亡、分化、转移、基因表达、转录调节、信号传递、损伤修复、炎症免疫等几乎一切生命活动的调控<sup>[10]</sup>。TRAF6 作为泛素 E<sub>3</sub> 连接酶,结构上 TRAF6 可分为 N 端的激活结构域和 C 端的 TRAF 结构域。激活结构域包括 1 个环指 (RING finger) 结构和 5 个锌指 (zinc finger) 结构,功能是激活 NF - κB 和 JNK。TRAF 结构域则由含螺旋卷曲结构的 TRAF - N 结构域和高度保守的 TRAF - C 结构域组成,主要功能是介导 TRAF6 形成同源或异源复合物,并决定与 IL - 1R/TLR 结合的特异性。在前期的研究中,本实验室发现 IFN - λR1 与 TRAF6 相互作用,并且发现 IFN - λR1 与 TRAF6 相互作用后会抑制 TRAF6 的自身泛素化<sup>[5]</sup>,但是尚未研究 IFN -

λR1 的配体 IFN - λ1 对 TRAF6 泛素化及其 NF - κB 信号通路的影响。为观察 IFN - λ1 对 TRAF6 泛素化的影响,选择了内源性表达 IFN - λR1 的 HEK293T 细胞,然后转染泛素质粒和 TRAF6 的质粒,使用 IFN - λ1 刺激细胞后免疫沉淀并检测 TRAF6 的泛素化情况。IFN - λ1 能够抑制 TRAF6 的自身泛素化,同时双荧光素酶报告实验检测到 NF - κB 的活性降低,这种 NF - κB 通路的抑制作用与本实验室之前得到的结果相同<sup>[11]</sup>。上述结果可以断定 IFN - λ1 抑制 NF - κB 的活性是通过抑制 TRAF6 的泛素化实现的。

TRAF6 能泛素化膜受体 TβR I 和 TrkA。泛素化的 TβR I 被剪切,进入细胞核参与了基因的转录过程<sup>[7]</sup>。TRAF6 泛素化 TrkA 后,影响了 TrkA 的内吞,以及下游的信号途径。在本实验中发现 TRAF6

能够泛素化 IFN- $\lambda$ R1, 并且 IFN- $\lambda$ R1 主要与泛素分子的 63 位的赖氨酸连接。同时双荧光素酶报告基因实验的发现 TRAF6 能抑制 IFN- $\lambda$ 1 引起的 ISRE 的激活。所以, 推测 TRAF6 泛素化 IFN- $\lambda$ R1 后, 减弱了 IFN- $\lambda$ 1 通过受体 IFN- $\lambda$ R1 介导的信号途径。而对于 TRAF6 泛素化 IFN- $\lambda$ R1 后, IFN- $\lambda$ R1 是否能入核调节基因转录还需要开展实验进一步验证。

#### 参考文献

- 1 Ank N, West H, Paludan SR. IFN- $\lambda$ 1: novel antiviral cytokines [J]. J Interf Cytok Res, 2006, 26 (6): 373-379
- 2 Donnelly RP, Sheikh F, Kotenko SV, et al. The expanded family of class II cytokines that share the IL-10 receptor-2 (IL-10R2) chain [J]. Leukocyte Biol, 2004, 76 (2): 314-321
- 3 Sheppard P, Kindsvogel W, Xu WF, et al. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R [J]. Nat Immunol, 2003, 4 (1): 63-68
- 4 Kotenko SV, Gallagher G, Baurin VV, et al. IFN- $\lambda$ 1 mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex [J]. Nat Immunol, 2003, 4 (1): 69-77
- 5 Xie YF, Cui YB, Hui XW, et al. Interaction of IFN $\lambda$ 1 with TRAF6 regulates NF- $\kappa$ B activation and IFN $\lambda$ 1 stability [J]. J Cell Biochem, 2012, 113 (11): 3371-3379
- 6 Yang WL, Wang J, Chan CH, et al. The E3 ligase TRAF6 regulates Akt ubiquitination and activation [J]. Science, 2009, 325 (5944): 1134-1138
- 7 Mu Y, Sundar R, Thakur N, et al. TRAF6 ubiquitinates TGF $\beta$  type I receptor to promote its cleavage and nuclear translocation in cancer [J]. Nat Commun, 2011, 2: 330
- 8 Geetha T, Jiang J, Wooten MW. Lysine 63 polyubiquitination of the nerve growth factor receptor TrkA directs internalization and signaling [J]. Mol Cell, 2005, 20 (2): 301-312
- 9 Jiao S, Zhang Z, Li CC, et al. The kinase MST4 limits inflammatory responses through direct phosphorylation of the adaptor TRAF6 [J]. Nat Immunol, 2015, 16 (3): 246-U256
- 10 Sun L, Chen ZJ. The novel functions of ubiquitination in signaling [J]. Curr Opin Cell Biol, 2004, 16 (2): 119-126
- 11 杨霞, 张俊文, 黄秉仁, 等. IFN- $\lambda$ 1 与 TRAF6 的相互作用及对 NF- $\kappa$ B 与 ISRE 活性的影响 [J]. 医学研究杂志, 2014, 43 (10): 53-58

(收稿日期: 2015-09-24)

(修回日期: 2015-10-21)

## 血小板淋巴细胞比率与急性冠脉综合征的相关性分析

方 钊 蒋学俊 陶 波 刘浙波 王建铭 鲁 明

**摘 要** **目的** 探讨血清血小板/淋巴细胞比值与急性冠脉综合征的相关性。**方法** 冠心病的患者 263 例, 其中不稳定型心绞痛(UA)组患者 127 例和急性心肌梗死(AMI)组 136 例。另取同一时期冠脉造影正常的住院患者 53 例为对照组。检测血小板及淋巴细胞计数, 并计算 PLR, 比较 3 组临床资料、生化指标、炎症指标及 PLR 的差异。**结果** UA 组、MI 组白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、PLR 与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); MI 组白细胞、中性粒细胞、血小板、PLR 与 UA 组相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Logistic 回归分析表明年龄、吸烟、性别、PLT、PLR 是 UA 的独立危险因素, 血小板、PLR 是 MI 的独立危险因素。**结论** 对照组、UA 组、MI 组之间 PLR 水平均有差异, PLR 值随病变程度越重越高, 高 PLR 水平可能是 ACS 的危险因素。

**关键词** 血小板淋巴细胞比值 急性冠脉综合征 相关性

**中图分类号** R4 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.09.013

**Relationship between Platelet to Lymphocyte Ratio and Clinical Characteristics of Acute Coronary Syndrome.** Fang Zhao, Jiang Xuejun, Tao Bo, et al. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

**Abstract Objective** To predict the association between platelet to lymphocyte ratio (PLR) and acute coronary syndrome. **Methods** Two hundred and sixty-three cases of coronary heart disease patients were enrolled in the study, including 127 cases of unstable angina (UA) patients and 136 cases of acute myocardial infarction (AMI) patients. In the same period, 53 cases of coronary angiography negative patients were taken as the control group. Platelet and lymphocyte count was detected and PLR was calculated. Clinical data, biochemical indicators, inflammatory markers and PLR with coronary artery disease of three groups were compared. **Results** Compared with

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81170307)

作者单位: 430060 武汉大学人民医院心内科

通讯作者: 蒋学俊, 电子信箱: jxj0102@163.com