

系统性红斑狼疮的发病机制研究进展

周源

中国医学科学院北京协和医学院整形外科医院

DOI:10.12238/bmtr.v5i1.5859

[摘要] 红斑狼疮是一种由机体自身免疫介导的慢性、反复迁延的自身免疫病。该病为一病谱性疾病, 系统性红斑狼疮和皮肤型红斑狼疮分别位于病谱的两端。系统性红斑狼疮在我国患病率为(30.13~70.41)/10万, 患者多为青壮年, 并且女性远多于男性, 男女发病率之比为1:9。其病因及发病机制至今仍未完全明确, 可能与遗传、环境、药物、内分泌及免疫紊乱等有关。

[关键词] 系统性红斑狼疮; 发病机制; 基因表达; 免疫紊乱; 代谢

中图分类号: R593.24 **文献标识码:** A

Research Progress on Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus

Yuan Zhou

Beijing Union Medical College Plastic Surgery Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences

[Abstract] Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic, persistent autoimmune disease mediated by the body's autoimmunity. The disease is a spectrum disease, with systemic lupus erythematosus and cutaneous lupus erythematosus located at both ends of the spectrum. The prevalence rate of systemic lupus erythematosus in China is 30.13~70.41 per 100,000.0 people. Most of the patients are young adults, and women are far more than men. The ratio of male to female incidence rate is 1:9. Its etiology and pathogenesis are still not completely clear, which may be related to genetic, environmental, drug, endocrine and immune disorders.

[Key words] systemic lupus erythematosus (SLE); pathogenesis; gene expression; immune disorders; metabolize

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)作为目前医学上最具挑战性和信息最丰富的疾病之一, 以全身症状及靶器官受累的临床表现和广泛的免疫系统功能障碍为特征。SLE可累及皮肤、关节、肾脏、心血管系统和中枢神经系统, 每个患者表现出不同的疾病模式^[1]。作为一种慢性的, 难以早期明确识别的自身免疫性疾病, SLE等临床异质性强, 不同患者具有不同的临床病程、预后、症状和体征, 并随着时间的推移而变化, 使其成为一种难以诊断的疾病。典型表现包括皮疹, 包括颧骨“蝴蝶疹”、关节炎、胸膜炎和浆膜炎、脱发和狼疮性肾炎。病人血清中可以检测到多种自身抗体, 可以是SLE诊断的标记抗体、疾病活动性的指标, 还可能提示可能出现的临床亚型, 常见的自身抗体依次为抗核抗体谱、抗磷脂抗体和抗组织细胞抗体^[2]。目前的发病机制尚不完全清楚。大致在易感基因的存在前提下, 环境因素触发免疫耐受的丧失, 并逐渐发展为慢性自身免疫反应, 在炎症逐渐累积加重的情况下导致靶器官损伤。本文就相关可能的目前SLE发病因素进行综述。

1 遗传学研究

SLE是一种多基因遗传性疾病, 其发病常需要多个基因的共同作用。单一基因(如补体C1q和C4)的缺陷仅见于极少数病例。

目前认为HLA-II类基因较I类基因与SLE的相关性更为明显^[3]。虽然SLE的病因尚不清楚, 但遗传因素被认为是其发生的重要因素, 狼疮的发病表现为家族聚集, SLE患者一级亲属患SLE的风险显著增加。台湾的一项研究评估了该国医疗保健系统的信息, 估计44%的SLE风险可归因于遗传因素, 30.3%的风险可归因于非共享环境因素。在同一研究中, SLE患者的双胞胎儿童发生SLE的相对风险为316, 支持遗传因素与SLE风险的高相关性^[4]。

SLE相关的单核苷酸多态性位点主要位于免疫反应相关基因的非编码区。研究发现: 一些基因如STAT4和PTPN22同时参与SLE、类风湿关节炎、糖尿病的发病; CD3和PP2Ac基因多态性导致的表达产物改变能够引起患者T细胞功能异常; TNIP1、PRDM1、JAZF1、UHRF1BP1和IL-10是SLE的易感基因; CDC27可能既与SLE发病相关, 也可能与活动性有关; APOL1及其等位基因的多态性改变可能与狼疮肾炎的发生及活动相关等^[5]。

2 性激素及其代谢异常

系统性红斑狼疮男女发病比例的巨大差异毫无疑问的证实了性激素在SLE发病重的关键作用, 但具体作用途径及机制尚未被学者完全了解。除了通过经典的雌激素受体连接和非经典途径进行转录控制外, 雌激素还通过转录后机制控制靶基因的表

达^[6]。最新研究发现原型剪接调节蛋白富含丝氨酸/精氨酸剪接因子(SRSF)1基因控制参与T细胞信号和细胞因子产生,具有SRSF1T细胞限制性缺陷的小鼠表现出T细胞过度活跃并产生系统性的自身免疫,SRSF1在SLE患者中降低,并与狼疮活动和共病相关。研究同时发现雌激素能够增加人类T细胞中hsa-miR-10b-5p的表达,进一步通过控制SRSF1蛋白3'-UTR活性来下调SRSF1的表达。重要的是,与健康男性相比,健康女性T细胞中hsa-miR-10b-5p表达水平升高,SLE患者T细胞中也升高^[7],这部分解释了雌激素在SLE发病过程中的影响。

同时有实验表明雌激素能显著增加抗dsDNA抗体生成,降低巨噬细胞的吞噬功能,影响免疫复合物的清除^[8];并可诱导并增强Ro/SSA和La/SSB抗体在皮肤角质形成细胞膜上的表达,还可诱导树突状细胞、T细胞和B细胞炎性细胞因子的产生^[9]。这使得女性成为SLE的高发人群。

3 环境因素

EB病毒、细小病毒B19、内源性逆转录病毒和巨细胞病毒可能与SLE发病相关^[10]。人类内源性逆转录病毒(HERV)可能使患者具有SLE的遗传易感性^[11],SLE患者体内存在多种抗逆转录病毒抗体,这种逆转录病毒的序列插入FAS基因,导致淋巴细胞凋亡异常,凋亡小体作为抗原刺激机体产生大量自身抗体,进一步诱发疾病^[12]。研究发现,EBV感染的B细胞可能对凋亡产生耐受性,导致自身反应性B细胞的激活、增殖和抗体产生,从而导致SLE的组织损伤^[13];也有人认为EB病毒核抗原1和狼疮自身抗原Ro和Sm在分子结构上具有相似性,EB病毒核抗原1来源多肽可诱导小鼠产生狼疮样反应^[14];有两项meta分析证实了血清抗EBV抗体(EBNA-1和VCA IgG)阳性与SLE发展之间的强烈关联^[15, 16]。以上均表明EB病毒(EBV)可能诱发SLE的产生。

Barbhaiya^[17]的研究回顾了297例SLE患者的紫外线暴露情况,证实累积的紫外线照射与SLE的发病无关,但对于易感人群可诱发或加重皮肤损害,尤其是面部蝶形红斑。早期Costenbader^[18]等人对7项病例对照研究和2项队列研究进行荟萃分析,结果表明目前的吸烟与SLE的发展相关,但既往的吸烟与SLE发展的关系不明^[18];亦有研究证实吸烟者发生狼疮的危险性是不吸烟者的7倍,但早期被动吸烟并不增加女性成年后发生SLE的风险^[19]。

4 基因表达的表现遗传学调控

SLE患者T细胞中存在多种miRNA表达异常,这些非编码的小分子RNA常通过调节MAPK通路影响SLE的发病与进展^[20]。MiRNAs和长链非编码RNA(Long non-coding RNA, lncRNA)是人类基因表达全过程中的重要表现遗传调控因子,具有多种作用机制。已初步证实miR-21、miR-48a、miR146和miR-29b可能通过直接或间接抑制DNMT1导致DNA低甲基化^[21]。SLE中异常表达的lncRNA已被证明会影响多种信号通路,包括IFN-I、MAPK和WNT通路,进一步影响细胞激活、分化,细胞因子的产生和细胞凋亡等过程^[22]。研究表明与SLE相关的lncRNA先前被发现在其他人类疾病中有作用,例如各种癌症,许多报道的lncRNA如Linc0597、

Linc0949、MALAT-1等可能作为SLE诊断、评估疾病缓解状态和预测潜在器官损伤的生物标记物^[23]。

5 免疫异常

SLE的发病机制涉及免疫系统的多种细胞成分、自身抗体和免疫复合物、补体系统的参与,具体包括I型干扰素在内的几种细胞因子的失调以及细胞死亡后核酸清除的中断等^[24]。I型干扰素在自身免疫疾病中的发病机制越来越多的被人们所关注,针对I型干扰素途径的治疗在靶向组织介导免疫方面具有独特的作用,其有效性目前正在III期临床试验中得到证实^[25]。了解I型干扰素系统在SLE中的功能,对于使用干扰素阻断疗法从根本上改变这一具有挑战性疾病的结果至关重要。

先天免疫失调,如中性粒细胞吞噬能力降低和氧化活性增加,炎症组织中浆细胞样树突状细胞的积累,以及补体系统成分的缺乏或突变,似乎与SLE疾病有关。此外,适应性免疫功能受损,如B细胞活性增加、自反应B细胞清除缺陷、T细胞高激活表型等可增加自体抗体的生成亦影响着SLE的病情活动^[26]。报道的文献研究中具体包括:巨噬细胞清除凋亡物质障碍,大量自身DNA或RNA作为抗原释放入血液中,诱导机体产生多种炎症因子和自身抗体;B细胞过度增殖和活化,自发产生多克隆免疫球蛋白和多种自身抗体;T细胞亚群比例和功能不平衡,相关的细胞因子表达紊乱^[27];细胞因子表达异常:比较明确的有IL-17A、IFN- α 、Blys和IL-6等^[28]。

系统性红斑狼疮是一种以自身抗体产生和多器官炎症为特征的自身免疫性疾病。本病病因至今尚未肯定,大量研究显示遗传、内分泌、感染、免疫异常和一些环境因素与本病的发病有关。本文对SLE目前的发病机制研究进展进行综述,相信随着人们对该疾病认识的逐渐深刻,会为SLE的早期诊断与临床管理带来更多新的方向。

【参考文献】

- [1]Crow MK.Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: risks,mechanisms and therapeutic targets[J].Ann Rheum Dis,2023.
- [2]Tsang ASMWP,Bultink IEM, Heslinga M,et al.The relationship between remission and health-related quality of life in a cohort of SLE patients[J].Rheumatology(Oxford),2019,58(4):628-35.
- [3]McHugh J.New evidence for the'cusp theory'to explain HLA associations in SLE[J].Nat Rev Rheumatol,2022,18(10):552.
- [4]Kuo CF,Grainge MJ,Valdes AM, et al.Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and Coaggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families[J].JAMA Intern Med,2015, 175(9):1518-26.
- [5]Hiraki LT.APOL1 Gene-Implications for Systemic Lupus Erythematosus[J].J Rheumatol,2020,47(8):1155-7.
- [6]Rider V,Abdou NI,Kimler BF,et al.Gender Bias in Human Systemic Lupus Erythematosus:A Problem of Steroid Receptor Action?[J].Front Immunol,2018,9:611.

- [7]Ramanujan SA, Cravens EN, Krishfield SM, et al. Estrogen-Induced hsa-miR-10b-5p Is Elevated in T Cells From Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Down-Regulates Serine/Arginine-Rich Splicing Factor 1[J].*Arthritis Rheumatol*,2021,73(11):2052-8.
- [8]Nusbaum JS,Mirza I, Shum J, et al. Sex Differences in Systemic Lupus Erythematosus: Epidemiology, Clinical Considerations, and Disease Pathogenesis[J].*Mayo Clin Proc*,2020,95(2):384-94.
- [9]Kim JW,Kim HA,Suh CH,et al.Sex hormones affect the pathogenesis and clinical characteristics of systemic lupus erythematosus[J].*Front Med(Lausanne)*,2022,9:906475.
- [10]Rasmussen NS,Draborg AH,Nielsen CT,et al.Antibodies to early EBV, CMV,and HHV6 antigens in systemic lupus erythematosus patients[J].*Scand J Rheumatol*,2015,44(2):143-9.
- [11]Talotta R,Atzeni F,Laska MJ.Retroviruses in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus:Are they potential therapeutic targets?[J].*Autoimmunity*,2020,53(4):177-91.
- [12]Wu Z,Mei X,Zhao D,et al.DNA methylation modulates HERV-E expression in CD4+ T cells from systemic lupus erythematosus patients[J].*J Dermatol Sci*,2015,77(2):110-6.
- [13]Kamen DL.Environmental influences on systemic lupus erythematosus expression[J].*Rheum Dis Clin North Am*,2014,40(3):401-12,vii.
- [14]Iwata S,Tanaka Y.Association of Viral Infection With the Development and Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus[J].*Front Med(Lausanne)*,2022,9:849120.
- [15]Li ZX,Zeng S,Wu HX,et al.The risk of systemic lupus erythematosus associated with Epstein-Barr virus infection: a systematic review and meta-analysis[J].*Clin Exp Med*,2019,19(1):23-36.
- [16]Ball RJ,Avenell A,Aucott L,et al.Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis[J].*Arthritis Res Ther*,2015,17:274.
- [17]Barbhaiya M,Hart JE, Malspeis S, et al.Association of Ultraviolet-B Radiation and Risk of SLE among Women in the Nurses'Health Studies[J].*Arthritis Care Res(Hoboken)*,2022.
- [18]Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis[J].*Arthritis Rheum*,2004,50(3):849-57.
- [19]Rubin RL,Hermanson TM, Bedrick EJ, et al. Effect of cigarette smoke on autoimmunity in murine and human systemic lupus erythematosus[J].*Toxicol Sci*,2005,87(1):86-96.
- [20]Wei Q,He J,Wu C,et al.Identification of a circRNA-miRNA-mRNA network to explore the effects of circRNAs on pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus[J].*Clin Exp Rheumatol*,2022.
- [21]Singh RP, Hahn BH, Bischoff DS.Identification and Contribution of Inflammation-Induced Novel MicroRNA in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus[J].*Front Immunol*,2022,13:848149.
- [22]Chen X,Cheng Q, Wu H, et al. Long non-coding RNAs in systemic lupus erythematosus:New insights into disease pathogenesis and diagnosis[J].*Scand J Immunol*,2022,95(6):e13167.
- [23]Liu Q,Deng Y,Li C, et al.LncRNA GAS5 suppresses CD4(+)T cell activation by upregulating E4BP4 via inhibiting miR-92a-3p in systemic lupus erythematosus[J].*Immunol Lett*,2020,227:41-7.
- [24]Psarras A,Wittmann M,Vital EM. Emerging concepts of type I interferons in SLE pathogenesis and therapy[J].*Nat Rev Rheumatol*,2022,18(10):575-90.
- [25]Loncharich MF, Anderson CW. Interferon Inhibition for Lupus with Anifrolumab:Critical Appraisal of the Evidence Leading to FDA Approval[J].*ACR Open Rheumatol*,2022,4(6):486-91.
- [26]Scherlinger M,Guillotin V,Douchet I,et al.Selectins impair regulatory T cell function and contribute to systemic lupus erythematosus pathogenesis[J].*Sci Transl Med*,2021,13(600).
- [27]Li H,Boulougoura A, Endo Y, et al. Abnormalities of T cells in systemic lupus erythematosus: new insights in pathogenesis and therapeutic strategies[J].*J Autoimmun*,2022:102870.
- [28]Ghafouri-Fard S,Shahir M,Taheri M, et al.A review on the role of chemokines in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus[J].*Cytokine*,2021,146:155640.