

应关注系统性红斑狼疮脑组织损害的发病机制

邓国民

【关键词】 红斑狼疮, 系统性; 脑疾病; 核糖体蛋白质类; 抗原, CD3; T 淋巴细胞

【Key words】 Lupus erythematosus, systemic; Brain diseases; Ribosomal proteins; Antigens, CD3; T-lymphocytes

Pay attention to the pathogenesis of brain tissue injury in systemic lupus erythematosus

DENG Guo-min

Department of Microbiology and Immunology, School of Basic Medical Sciences, Nanjing Medical University, Key Laboratory of Antibody Technique of Ministry of Health, Nanjing 210029, Jiangsu, China (Email: gmdeng@njmu.edu.cn)

This study was supported by Fund of Nanjing Medical University (No. KY101RC071203).

系统性红斑狼疮(SLE)是一种严重的慢性全身性自身免疫性疾病,以大量自身抗体产生和多脏器损害为主要临床特征。系统性红斑狼疮好发于青年女性,发病高峰年龄为 15~40 岁,男女发病比例约为 1:9,其中儿童和老年患者男女发病比例约为 1:2,最近的流行病学调查资料显示全球患病率为(20~50)/10 万^[1],我国患病率约为 70/10 万^[2]。系统性红斑狼疮的发病具有一定家族聚集倾向,单卵双生子发病率为 25%~50%,而二卵双生子发病率仅为 5%^[3]。

系统性红斑狼疮的病因和发病机制至今尚未完全阐明,有证据表明与遗传因素(如染色体畸变、基因突变、染色体数目异常等)和环境因素(如紫外线照射,以及化学因素、饮食因素、感染因素和过敏原等)相互错综复杂的作用有关,从而引起机体免疫功能紊乱^[3],主要死亡原因为感染、狼疮性脑病和狼疮性肾炎。

关于系统性红斑狼疮脏器损害的研究发现,自身抗体的产生在其肾脏损害、脑组织损害、动脉粥样硬化的发病机制中发挥重要病理学作用^[3];而对皮肤损害机制的研究结果提示,系统性红斑狼疮患者血液中的 IgG 或 IgG 免疫复合物可能是启动皮肤

损害的关键因素^[4]。然而,笔者认为,系统性红斑狼疮对不同脏器损害的机制具有差异性,例如肿瘤坏死因子受体 1(TNFR1)抑制剂对系统性红斑狼疮之皮肤损害有效,但却加重肾脏损害^[5]。因此,明确系统性红斑狼疮诱发不同脏器损害的病理学和生理学机制至关重要,不能根据其肾脏损害机制的治疗方法来治疗其他器官损害。

研究表明,有 12%~95% 的系统性红斑狼疮患者伴随中枢神经系统受累,其累积发病率为 30%~40%^[6]。脑组织损害症状与体征表现差异较大,从轻度认知损害(MCI)、焦虑到严重的脑卒中、癫痫发作和精神障碍,其严重程度不尽相同,发生机制可能与自身抗体有关。虽然,系统性红斑狼疮患者的神经精神症状多为继发性表现,但大量研究表明,自身抗体可直接引起脑血管或脑实质损害^[7-10]。例如:抗磷脂抗体(APL)水平异常引起的凝血机制异常改变,可诱发脑血管病;伴神经精神症状的患者脑脊液抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)和核糖核蛋白(RNP)抗体阳性,而血清 RNP 抗体水平升高即为系统性红斑狼疮出现神经精神症状之先兆^[7]。对实验小鼠的观察显示,呈低表达的抗 NMDAR 抗体可改变神经元突触信号的传递,而过表达则导致神经元死亡^[8]。上述这些结果可以部分解释系统性红斑狼疮病程中出现短暂性或永久性认知功能障碍的机制。然而,抗 NMDAR 抗体引起神经元凋亡的过程中并不诱发炎症反应,而且与补体激活和免疫球蛋白 Fc 受体无关^[9]。目前,对 RNP 抗体诱发的脑组织损害的病理学机制尚不十分明确,但对小鼠

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.09.001

基金项目:南京医科大学引进人才启动基金资助项目(项目编号:KY101RC071203)

作者单位:210029 南京医科大学基础医学院微生物学与免疫学系 卫生部抗体技术重点实验室,Email:gmdeng@njmu.edu.cn

的观察研究发现,这些自身抗体可直接沉积于脑组织的不同部位,并与神经元表面P抗原发生交叉反应^[10],提示其机制可能与抗NMDAR抗体的毒性作用相似。自身抗体进入脑组织致病的前提是血-脑屏障结构破坏,使自身抗体进入中枢神经系统而引起不同神经精神症状。表明针对血-脑屏障和脑组织损害的治疗方法可能对改善系统性红斑狼疮之神经精神症状有效。

关于T细胞是否直接参与系统性红斑狼疮中枢性损害的发病机制目前尚不十分清楚。我们研究小组的近期研究结果提示,CD3 ζ 链缺乏的T细胞可能直接参与系统性红斑狼疮的中枢性损害过程。T细胞功能的激活需依赖其表面特定的T细胞受体(TCR)-CD3复合物,该复合物由T细胞受体分子中的 α 、 β 链和CD3分子中的 γ 、 δ 、 ϵ 、 ζ 链组成,在T细胞受体所有亚单位中,唯有 ζ 链病理状态下表达下调,且可损害T细胞受体介导的信号转导功能^[11-12]。大量实验室证据显示,系统性红斑狼疮发病后体内T细胞CD3 ζ 链表达下调,甚至CD3 ζ 链蛋白缺失;系统性红斑狼疮患者外周血T细胞CD3 ζ 链表达水平明显低于正常对照者;CD3 ζ 链蛋白缺失和表达下调主要发生在外周血且持续于整个病程^[13-15]。全球多所实验室的研究分析表明,系统性红斑狼疮患者外周血存在大量CD3 ζ 链缺乏和表达下调的T细胞,而其他自身免疫性疾病患者则未见这一现象,其中大多数患者CD3 ζ 链蛋白缺失和表达下调贯穿于整个病程^[16-18]。我们研究小组的近期研究发现,CD3 ζ 链基因缺失小鼠的T细胞可自动入侵多脏器,从而诱发多脏器炎症反应。CD3 ζ 链缺乏的T细胞可表达高水平的CD44、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和干扰素- γ (IFN- γ);而Poly IC则可促进CD3 ζ 链基因缺失小鼠发生多脏器炎症反应;将CD3 ζ 链缺乏小鼠脾细胞移植于宿主小鼠,其多脏器炎症反应程度明显重于仅接受CD3 ζ 链正常小鼠脾细胞的宿主,经干扰素- γ 抗体干预治疗后炎症反应减弱^[19]。

CD3 ζ 链结构中免疫受体酪氨酸激活基序(ITAM)和相关蛋白ZAP70缺乏的小鼠,可发生多脏器炎症反应,如肺炎、结肠炎、肝炎^[20]和自发性类风湿性关节炎^[21],表明CD3 ζ 链及其相关分子缺乏可引起炎症反应。然而,存在CD3 ζ 链基因突变的患者可发生严重的联合免疫缺陷^[21-23],但不出现系统性红斑狼疮的临床症状和病理学特征。由于大多数系统性红斑狼疮患者存在CD3 ζ 链缺乏T细胞,后者

可自动诱发多脏器炎症反应,因此CD3 ζ 链缺乏的T细胞可能在系统性红斑狼疮中枢性损害的发病机制中发挥重要作用。

我们研究小组的结果显示,由于大多数系统性红斑狼疮患者外周血存在大量CD3 ζ 链缺乏和表达下调的T细胞,因此其中枢性损害发病机制除已知的自身抗体作用外,CD3 ζ 链缺乏T细胞也在其中发挥重要病理作用。鉴于此,笔者认为,今后系统性红斑狼疮脑组织损害发病机制的研究方向可以从两方面进行深入研究,即自身抗体和CD3 ζ 链缺乏T细胞在系统性红斑狼疮中枢性损害发病机制中的作用。为明确自身抗体和CD3 ζ 链缺乏T细胞的各自作用,须首先建立可靠的动物模型,从而研究其中枢性损害的发病机制。将细胞实验、转基因动物模型与系统性红斑狼疮临床样本相结合,分别于细胞、动物和组织水平深入研究自身抗体和CD3 ζ 链缺乏T细胞在中枢性损害中的作用和机制,促进建立针对自身抗体和CD3 ζ 链缺乏T细胞的治疗措施,并提供有力的理论和实验室基础。

参 考 文 献

- [1] Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 2011, 365:2110-2121.
- [2] Ye DQ. Systemic lupus erythematosus. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 15-19. [叶冬青. 红斑狼疮. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 15-19.]
- [3] Liu Z, Davidson A. Taming lupus: a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances. *Nat Med*, 2012, 18: 871-882.
- [4] Deng GM, Liu L, Kytтары VC, Tsokos GC. Lupus serum IgG induces skin inflammation through the TNFR1 signaling pathway. *J Immunol*, 2010, 184:7154-7161.
- [5] Deng GM, Liu L, Tsokos GC. Targeted tumor necrosis factor receptor I preligand assembly domain improves skin lesions in MRL/lpr mice. *Arthritis Rheum*, 2010, 62:2424-2431.
- [6] Bertias GK, Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 6:358-367.
- [7] Lauvsnes MB, Omdal R. Systemic lupus erythematosus, the brain, and anti-NR2 antibodies. *J Neurol*, 2012, 259:622-629.
- [8] Faust TW, Chang EH, Kowal C, Berlin R, Gazaryan IG, Bertini E, Zhang J, Sanchez-Guerrero J, Frago-so-Loyo HE, Volpe BT, Diamond B, Huerta PT. Neurotoxic lupus autoantibodies alter brain function through two distinct mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107:18569-18574.
- [9] DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, Hardin JA, Volpe BT, Diamond B. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med*, 2001, 7:1189-1193.
- [10] Matus S, Burgos PV, Bravo-Zehnder M, Kraft R, Porras OH, Farías P, Barros LF, Torrealba F, Massardo L, Jacobelli S, González A. Antiribosomal -P autoantibodies from psychiatric lupus target a novel neuronal surface protein causing calcium

- influx and apoptosis. *J Exp Med*, 2007, 204:3221-3234.
- [11] Baniyash M. TCR zeta - chain downregulation: curtailing an excessive inflammatory immune response. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4:675-687.
- [12] Bronstein-Sitton N, Cohen-Daniel L, Vaknin I, Ezernitchi AV, Leshem B, Halabi A, Hourri-Hadad Y, Greenbaum E, Zakay-Rones Z, Shapira L, Baniyash M. Sustained exposure to bacterial antigen induces interferon-gamma-dependent T cell receptor zeta down-regulation and impaired T cell function. *Nat Immunol*, 2003, 4:957-964.
- [13] Liossis SN, Ding XZ, Dennis GJ, Tsokos GC. Altered pattern of TCR/CD3-mediated protein-tyrosyl phosphorylation in T cells from patients with systemic lupus erythematosus: deficient expression of the T cell receptor zeta chain. *J Clin Invest*, 1998, 101:1448-1457.
- [14] Brundula V, Rivas LJ, Blasini AM, Paris M, Salazar S, Stekman IL, Rodríguez MA. Diminished levels of T cell receptor zeta chains in peripheral blood T lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1999, 42:1908-1916.
- [15] Matsuda M, Ulfgrén AK, Lenkei R, Petersson M, Ochoa AC, Lindblad S, Andersson P, Klareskog L, Kiessling R. Decreased expression of signal-transducing CD3 zeta chains in T cells from the joints and peripheral blood of rheumatoid arthritis patients. *Scand J Immunol*, 1998, 47:254-262.
- [16] Pang M, Setoyama Y, Tsuzaka K, Yoshimoto K, Amano K, Abe T, Takeuchi T. Defective expression and tyrosine phosphorylation of the T cell receptor zeta chain in peripheral blood T cells from systemic lupus erythematosus patients. *Clin Exp Immunol*, 2002, 129:160-168.
- [17] Kammer GM, Perl A, Richardson BC, Tsokos GC. Abnormal T cell signal transduction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2002, 46:1139-1154.
- [18] Aoe T, Okamoto Y, Saito T. Activated macrophages induce structural abnormalities of the T cell receptor-CD3 complex. *J Exp Med*, 1995, 181:1881-1886.
- [19] Deng GM, Beltran J, Chen C, Terhorst C, Tsokos GC. T cell CD3 ζ deficiency enables multiorgan tissue inflammation. *J Immunol*, 2013, 191:3563-3567.
- [20] Holst J, Wang H, Eder KD, Workman CJ, Boyd KL, Baquet Z, Singh H, Forbes K, Chruscinski A, Smeyne R, van Oers NS, Utz PJ, Vignali DA. Scalable signaling mediated by T cell antigen receptor - CD3 ITAMs ensures effective negative selection and prevents autoimmunity. *Nat Immunol*, 2008, 9:658-666.
- [21] Sakaguchi N, Takahashi T, Hata H, Nomura T, Tagami T, Yamazaki S, Sakihama T, Matsutani T, Negishi I, Nakatsuru S, Sakaguchi S. Altered thymic T-cell selection due to a mutation of the ZAP-70 gene causes autoimmune arthritis in mice. *Nature*, 2003, 426:454-460.
- [22] Rieux-Laucat F, Hivroz C, Lim A, Mateo V, Pellier I, Selz F, Fischer A, Le Deist F. Inherited and somatic CD3zeta mutations in a patient with T-cell deficiency. *N Engl J Med*, 2006, 354:1913-1921.
- [23] Roberts JL, Lauritsen JP, Cooney M, Parrott RE, Sajaroff EO, Win CM, Keller MD, Carpenter JH, Carabana J, Krangel MS, Sarzotti M, Zhong XP, Wiest DL, Buckley RH. T-B + NK + severe combined immunodeficiency caused by complete deficiency of the CD3zeta subunit of the T-cell antigen receptor complex. *Blood*, 2007, 109:3198-3206.

(收稿日期:2014-08-25)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

- γ -氨基丁酸 γ -aminobutyric acid(GABA)
- α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体
 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor(AMPA)
- 半乳糖脑苷脂 galactocerebroside(GalC)
- 闭锁小带蛋白1 zonula occludens 1(ZO-1)
- 边缘性脑炎 limbic encephalitis(LE)
- 表观扩散系数 apparent diffusion coefficient(ADC)
- 波形蛋白 vimentin(Vim)
- 重复神经电刺激 repetitive nerve stimulation(RNS)
- 磁共振波谱 magnetic resonance spectrum(MRS)
- 促甲状腺激素 thyroid stimulating hormone(TSH)
- 单胺氧化酶 monoamine oxidase(MAO)
- 单核细胞趋化蛋白-1
monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)
- 单纤维肌电图 single-fiber electromyography(SFEMG)
- 等电聚焦 isoelectric focusing(IEF)
- 电压门控性钾离子通道
voltage-gated potassium channel(VGKC)
- 短时间反转恢复 short-tau inversion recovery(STIR)
- 多发性肌炎 polymyositis(PM)
- 多发性硬化 multiple sclerosis(MS)
- 多发性硬化功能评价
Function Assessment of Multiple Sclerosis(FAMS)
- 多发性硬化生活质量量表-54
Multiple Sclerosis Quality of Life-54(MSQoL-54)
- 多发性硬化生活质量问卷
Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory(MSQLI)
- 房间隔膨出瘤 atrial septal aneurysm(ASA)
- 放射免疫沉淀法 radioimmunoprecipitation assay(RIPA)
- 放射免疫法 radioimmunoassay(RIA)
- 非霍奇金淋巴瘤 non-Hodgkin's lymphoma(NHL)
- 风险比 hazard ratio(HR)
- 复发-缓解型多发性硬化
relapsing-remitting multiple sclerosis(RRMS)