

# 神经精神狼疮自身免疫发病机制

谢长好 廖翔 孙凌云 邓国民

**【摘要】** 系统性红斑狼疮是慢性自身免疫性疾病, 主要特征为多种自身抗体产生和多系统损害, 累及中枢和外周神经系统时称神经精神狼疮。神经精神狼疮是系统性红斑狼疮患者死亡的主要原因之一, 发病机制复杂, 目前认为主要有两种机制参与其发病, 一是自身抗体和免疫复合物介导的脑血管损害; 二是自身免疫反应产生的炎性因子引起的脑组织损害。

**【关键词】** 狼疮血管炎, 中枢神经系统; 自身抗体; 综述

## Autoimmune pathogenesis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus

XIE Chang-hao<sup>1</sup>, LIAO Xiang<sup>1</sup>, SUN Ling-yun<sup>2</sup>, DENG Guo-min<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Microbiology and Immunology, School of Basic Medical Sciences, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China

<sup>2</sup>Department of Rheumatology and Immunology, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, Jiangsu, China

Corresponding authors: DENG Guo - min (Email: gmdeng@njmu.edu.cn); SUN Ling - yun (Email: lingyunsun2012@163.com)

**【Abstract】** Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic systemic autoimmune disease, which is characterized by high levels of autoantibodies and multisystem damage. Neuropsychiatric SLE (NPSLE) involves both the central and peripheral nervous systems, which is one major cause of death in SLE patients. Pathogenesis of NPSLE is complicated. Currently it is known that there are two mechanisms to be involved in NPSLE: one is cerebrovascular injury mediated by immune complex containing autoantibodies, and the other is brain tissue damage induced by inflammatory mediators originated from autoimmunity.

**【Key words】** Lupus vasculitis, central nervous system; Autoantibodies; Review

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

系统性红斑狼疮(SLE)是慢性系统性自身免疫性疾病, 病因至今尚未阐明, 主要特征为多种自身抗体产生和临床表现复杂多样。系统性红斑狼疮可同时累及多个组织器官, 其中以关节炎和皮肤病变常见, 然而内脏受累更为严重, 其中肾脏、肺和中枢神经系统受累是导致死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。神经系统受累是系统性红斑狼疮在临床上的最大挑战, 涵

盖中枢和外周神经系统症状, 综合了神经病学和精神病学表现, 故命名为神经精神狼疮(NPSLE)。神经精神狼疮临床表现差异较大, 从轻度认知损害(MCI)和焦虑到脑卒中、癫痫和精神病。据文献报道, 神经精神狼疮患病率为 12%~95%, 累积发病率为 30%~40%, 造成如此大差异的原因与试验设计、种族和其他社会人口学特征, 以及随访时间和系统性红斑狼疮引起的神经精神事件的差异性有关<sup>[2]</sup>。为使神经精神狼疮研究和诊断标准化, 美国风湿病学会(ACR)于 1999 年公布了神经精神狼疮的 19 种症状之标准命名, 以及每种症状的病例解释<sup>[3]</sup>。虽然, 这一命名对系统性红斑狼疮免疫学机制和临床方面的理解有一定提高, 但其具体发病机制目前仍未明确, 本文就神经精神狼疮的免疫学发病机制进行文献复习。

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.09.006

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(谢长好, 廖翔, 邓国民); 210008 南京医科大学附属鼓楼临床学院风湿免疫科(孙凌云)

通讯作者: 邓国民 (Email: gmdeng@njmu.edu.cn); 孙凌云 (Email: lingyunsun2012@163.com)

## 一、发病机制

神经精神狼疮的发病机制与多种因素有关,包括自身抗体介导的神经元或血管损害、中枢神经系统炎性因子的产生、血-脑屏障破坏和加速的动脉粥样硬化<sup>[2]</sup>。其中,血管病变、抗磷脂抗体(APL)和炎性因子是促进局灶性神经精神狼疮如脑血管病、运动障碍性疾病、脊髓病变、癫痫和脑神经病变的发病机制,而炎性因子、抗神经元抗体、抗核糖体抗体、抗磷脂抗体等自身抗体,以及血管病变则是促进弥漫性神经精神狼疮如急性意识错乱、精神病和认知功能障碍的发病机制<sup>[1-2]</sup>。

参与神经精神狼疮发病机制的自身抗体,包括脑反应性抗体如抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)抗体、抗核糖体 P 蛋白抗体<sup>[4]</sup>和抗 16/6 独特型抗体<sup>[5]</sup>,以及抗心磷脂抗体(ACA)<sup>[6-7]</sup>。脑反应性抗体唯有通过血-脑屏障才能诱发中枢神经系统损害<sup>[4]</sup>,也有可能在中枢神经系统原位产生自身抗体<sup>[8]</sup>。而肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导剂(TWEAK)和纤维母细胞生长因子诱导早期反应蛋白 14(Fn14)途径均可增加血-脑屏障通透性,故也参与神经精神狼疮之发病机制<sup>[9-10]</sup>;其炎性因子主要包括细胞因子和趋化因子,前者为白细胞介素-6(IL-6),后者为 IL-8、干扰素- $\gamma$ 诱导蛋白-10(IP-10)、调节活化正常 T 细胞表达和分泌因子(RANTES),以及单核细胞趋化因子-1(MCP-1)<sup>[11-12]</sup>。神经精神狼疮临床表现复杂,因此其临床表现不可能以一种机制解释。约半数神经精神狼疮患者头部 MRI 表现正常,提示免疫学机制是神经精神狼疮的主要发病机制<sup>[13]</sup>。

## 二、自身抗体在发病机制中的作用

1. 抗磷脂抗体 抗磷脂抗体包括抗心磷脂抗体、抗 $\beta$ 2糖蛋白 1 抗体和狼疮抗凝物。这些抗体主要与神经精神狼疮的局灶性表现有关<sup>[14]</sup>,如脑血管病、头痛和癫痫<sup>[7]</sup>。抗磷脂抗体可增加血栓形成易感性,包括各种管径的血管,颅内大血管栓塞可以导致局灶性神经精神狼疮表现,而累及小血管时则可引起脑微血管病。抗磷脂抗体还可促进氧化应激反应强度,使氧化修饰低密度脂蛋白(ox-LDL)水平升高,后者与动脉粥样硬化和血栓形成相关<sup>[15]</sup>。然而,神经精神狼疮患者可在中枢神经系统产生抗磷脂抗体直接损伤神经元,从而表现为弥漫性认知损害<sup>[1]</sup>。

2. 抗核糖体 P 蛋白抗体 抗核糖体 P 蛋白抗体

能够识别大核糖体亚单位上的 3 种高度保守磷酸蛋白,分别称为 P0( $38 \times 10^3$ )、P1( $19 \times 10^3$ )和 P2( $17 \times 10^3$ )。超过 25% 的系统性红斑狼疮患者血清抗核糖体 P 蛋白抗体检测阳性,且与神经精神狼疮相关,特别是精神病和抑郁症患者<sup>[16]</sup>。目前已在神经精神狼疮患者脑脊液中发现抗核糖体 P 蛋白抗体,并在极少数血清呈阴性反应的神经精神狼疮患者的脑脊液中发现此抗体<sup>[17]</sup>。由此可见,中枢神经系统也可产生抗核糖体 P 蛋白抗体。有研究显示,于系统性红斑狼疮患者血清中分离获得的纯化 IgG 型抗核糖体 P 蛋白抗体能够激活脐静脉内皮细胞,使 IL-6 分泌增加<sup>[17]</sup>。推测血清抗核糖体 P 蛋白抗体能够与中枢神经系统内皮细胞表面的核糖体 P 蛋白抗原相结合,激活内皮细胞致血-脑屏障损害和 IL-6 分泌增加,使抗核糖体 P 蛋白抗体进入脑脊液,与此同时,IL-6 激活中枢神经系统 B 细胞,后者产生抗核糖体 P 蛋白抗体并进入脑脊液<sup>[17]</sup>。但是抗核糖体 P 蛋白抗体在中枢神经系统与何种类型的抗原相结合引起神经精神狼疮,一直令人困惑。直到最近的研究方从系统性红斑狼疮患者血清中分离获得抗核糖体 P 蛋白抗体,可以与啮齿类动物大脑皮质、海马回、杏仁核和终纹床核神经元上的膜蛋白结合<sup>[18]</sup>,经电生理学提示,该抗体可以引起快速、持续的钙离子内流和神经元凋亡,若将其注射至大鼠脑组织,可引起神经元凋亡<sup>[18]</sup>。由此阐明了抗核糖体 P 蛋白抗体引起神经精神狼疮抑郁症、记忆障碍和认知损害的病理生理学机制,将系统性红斑狼疮患者血清中分离获得的抗核糖体 P 蛋白抗体注射至小鼠脑室内,可导致嗅觉功能异常和抑郁行为<sup>[19-20]</sup>。

3. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体抗体 谷氨酸是一种重要的兴奋性神经递质,谷氨酸受体广泛分布于中枢神经系统。NMDAR 为离子型受体亚型,是由 2 个 NR1 亚单位和 4 个 NR2 亚单位中的任意 2 个或 2 个 NR3 亚单位组成的复合体<sup>[21]</sup>。NMDAR 是配体门控型离子通道,在突触传递和中枢神经系统重塑方面发挥关键作用,抗 NMDAR 抗体与神经精神狼疮的相关性首先在动物实验中发现。DeGiorgio 等<sup>[22]</sup>发现一种单克隆鼠抗双链 DNA 抗体(dsDNA)RA4,该抗体能够识别鼠和人类 NMDAR 的 NR2a 和 NR2b 亚单位上共有肽序列,即天冬氨酸(Asp)/谷氨酸(Glu)-色氨酸(Trp)-天冬氨酸/谷氨酸-酪氨酸(Tyr)-丝氨酸(Ser)/甘氨酸(Gly);将 RA4 注射至小鼠脑组织可以引起神经元凋亡,而无淋巴细胞浸润

的炎症表现,提示细胞凋亡是抗体激活的细胞信号途径,将含抗 NMDAR 抗体的系统性红斑狼疮患者的血清或脑脊液注射至小鼠脑组织同样可以引起神经元死亡。系统性红斑狼疮患者脑组织中提取的 IgG 可以与 dsDNA 和 NMDAR 相结合,注射至小鼠脑组织则可引起神经元凋亡<sup>[23]</sup>。脂多糖或肾上腺素造成血-脑屏障损伤后,将抗 NR2 抗体注射至小鼠脑组织可以引起海马神经元凋亡和认知功能障碍<sup>[23-24]</sup>;以脂多糖损害小鼠血-脑屏障后,静脉注射含抗 NR2 抗体的系统性红斑狼疮患者血清,同样可以引起认知功能障碍<sup>[23]</sup>。抗 NMDAR 抗体呈剂量依赖性,低剂量可增加 NMDAR 介导的兴奋性突触后电位,而高剂量则可导致兴奋性毒性细胞死亡<sup>[25]</sup>。由此可以解释系统性红斑狼疮患者表现的短暂性和持续性神经精神症状。已有大量文献报道,系统性红斑狼疮患者血清和脑脊液中抗 NR2 抗体与神经精神狼疮具有相关性<sup>[26]</sup>。大多数临床研究结果也显示,约 1/3 的系统性红斑狼疮患者血清抗 NR2 抗体呈阳性反应,其阳性检出率明显高于其他自身免疫性疾病<sup>[26]</sup>。此外,系统性红斑狼疮患者脑脊液抗 NR2 抗体比例亦明显高于其他无自身免疫性疾病和无神经或精神病患者<sup>[27]</sup>。而且,神经精神狼疮患者脑脊液抗 NR2 抗体水平和指数均明显高于非系统性红斑狼疮患者,其中急性意识错乱者脑脊液抗 NR2 抗体水平明显高于非急性意识错乱者<sup>[28]</sup>。推测脑脊液抗 NR2 抗体可能与弥漫性神经精神狼疮相关<sup>[29]</sup>。

4. 抗 16/6 独特型抗体 抗 16/6 独特型抗体是一种单克隆人抗单链 DNA 抗体(SSDNA),可沉积在皮肤、肾脏和脑组织中,其血清滴度与活动性系统性红斑狼疮或神经精神狼疮相关<sup>[30]</sup>。将源自系统性红斑狼疮患者的抗 16/6 独特型抗体注射至小鼠脑室内,可导致其选择性认知损害,表现为视觉和空间记忆障碍<sup>[5]</sup>,而且可在小鼠海马和杏仁核发现被激活的小胶质细胞和星形胶质细胞<sup>[5]</sup>,提示该抗体具有诱发脑组织炎症的作用。

5. 抗 U1-核糖核蛋白抗体 最近 Sato 等<sup>[31]</sup>采用 RNA 免疫沉淀法(RNA-IP)在系统性红斑狼疮患者的脑脊液中检出了抗 U1-核糖核蛋白(U1-RNP)抗体,并认为该抗体是神经精神狼疮的一项重要生物学标志物。进一步研究发现,神经精神狼疮患者血清抗 U1-RNP 抗体阳性检出率为 58%、脑脊液为 18%,脑脊液抗 U1-RNP 抗体阳性与脑脊液干扰素- $\alpha$

(IFN- $\alpha$ )水平增加相关<sup>[32]</sup>,提示抗 U1-RNP 抗体可以介导中枢神经系统 IFN- $\alpha$  的分泌。

6. 抗  $\gamma$ -氨基丁酸 B 受体抗体 抗  $\gamma$ -氨基丁酸 B 受体(GABA<sub>B</sub>R)是  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)的 G 蛋白耦联受体。GABA 为中枢神经系统主要抑制性神经递质,GABA<sub>B</sub>R 由 GABA<sub>B1</sub>R 和 GABA<sub>B2</sub>R 亚单位组成,广泛表达于脑组织和脊髓组织,尤其在海马、丘脑和小脑呈高表达<sup>[33]</sup>。关于抗 GABA<sub>B</sub>R 抗体在系统性红斑狼疮发病机制中的作用,已有研究显示,抗 GABA<sub>B</sub>R 抗体仅存在于系统性红斑狼疮患者的血清中,且与系统性红斑狼疮疾病活动指数(SLEDAI)呈正相关,而抗 GABA<sub>B</sub>R 抗体则与神经精神狼疮呈显著正相关,活动性神经精神狼疮患者脑脊液中的抗 GABA<sub>B</sub>R 抗体表达水平明显高于非系统性红斑狼疮患者<sup>[34]</sup>。临床研究显示,4 例神经精神狼疮患者脑脊液抗 GABA<sub>B</sub>R 抗体阳性而血清阴性<sup>[34]</sup>,提示抗 GABA<sub>B</sub>R 抗体可产生于中枢神经系统。总之,抗 GABA<sub>B</sub>R 抗体可能在神经精神狼疮发病机制中发挥一定作用。

### 三、炎症因子在发病机制中的作用

有大量文献显示,脑脊液中多种细胞因子和趋化因子与神经精神狼疮相关,其中 IL-6 呈显著正相关<sup>[11]</sup>。有研究表明,在血-脑屏障结构正常的情况下,神经精神狼疮患者脑脊液 IL-6 水平显著升高,且中枢神经系统各组织中 IL-6 均呈高表达<sup>[11]</sup>。Hirohata 等<sup>[35]</sup>的研究显示,脑脊液 IL-6 是诊断神经精神狼疮的有效生物学标志物,其灵敏度和特异度分别为 87.50% 和 92.30%;而且神经精神狼疮急性意识错乱患者脑脊液 IL-6 表达水平明显高于无急性意识错乱患者<sup>[36]</sup>。此外,神经精神狼疮患者脑脊液中 IL-8、单核细胞趋化因子-1、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、P-选择素和 IL-6 水平均明显高于其他系统性红斑狼疮患者,经治疗后上述细胞因子和趋化因子表达水平即明显降低<sup>[37]</sup>。Fragoso-Loyo 等<sup>[38]</sup>发现,以头痛为首发症状的神经精神狼疮患者脑脊液 IL-6、IL-8、干扰素- $\gamma$  诱导蛋白-10、调节活化正常 T 细胞表达和分泌因子,以及干扰素- $\gamma$  诱导单核细胞因子(MIG)水平明显高于无神经精神狼疮的系统性红斑狼疮和无自身免疫性疾病患者。上述炎症因子由神经元和神经胶质细胞分泌,机制可能是自身抗体与神经细胞表面抗原结合,相互作用后刺激信号级联反应,导致核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)等转录因子活化,进一步激活细胞因子和趋化因子转录和表达,

诱发细胞因子和趋化因子瀑布效应,并增加血-脑屏障通透性,从而使血液中的自身抗体和白细胞进入中枢神经系统,导致神经精神狼疮病理生理学过程进一步进展<sup>[1,11]</sup>。

#### 四、血-脑屏障与神经精神狼疮

血-脑屏障可以保护中枢神经系统呈免疫豁免环境,由内皮细胞间的紧密连接和星形胶质细胞足突结合形成。前者主要是限制细胞旁运输,后者调节跨细胞运输。由闭锁小带蛋白1(ZO-1)和紧密连接蛋白(claudin)家族成员组成的紧密连接形成脑微血管内皮细胞的隔离特性,且对大分子不通透<sup>[39]</sup>。因此,自身抗体引发中枢神经系统损害须通过血-脑屏障,已经动物实验所证实。小鼠血液中存在抗NR2抗体并不引起神经元凋亡,而腹腔注射脂多糖破坏其血-脑屏障后才引起神经元凋亡<sup>[40]</sup>。炎症因子如IL-1、肿瘤坏死因子、肾上腺素和补体C5a均能结合内皮细胞上的受体以损害血-脑屏障的完整性,而细胞因子则在自身抗体经受损的血-脑屏障进入中枢神经系统的过程中发挥关键作用<sup>[4]</sup>。

近年来,TWEAK被认为是血-脑屏障破坏所需多种下游途径中的强力效应分子,包括激活细胞内信号级联、诱导其他细胞因子和趋化因子,以及基质金属蛋白酶(MMPs)分泌。TWEAK是肿瘤坏死因子配体家族成员之一,分为膜性和可溶性两种形式;通过激活其主要受体Fn14持续诱导细胞增殖、血管生成、炎症和细胞凋亡<sup>[41]</sup>。Fn14表达于脑微血管内皮细胞和星形胶质细胞,而TWEAK仅由星形胶质细胞分泌<sup>[9]</sup>。可溶性TWEAK能够诱导脑微血管内皮细胞分泌细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、CC趋化因子配体2(CCL2)、IL-6和IL-8,并激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径,导致基质金属蛋白酶-9(MMP-9)活化和表达升高,基质金属蛋白酶-9通过降解闭锁小带蛋白1而降低紧密连接蛋白水平,增加内皮细胞单层通透性<sup>[42]</sup>。业已发现,MRL/lpr小鼠大脑皮质TWEAK和Fn14表达水平升高,而且MRL/lpr Fn14敲除小鼠认知功能明显改善,抑郁、快感缺乏等症状减轻,脑组织调节活化正常T细胞表达和分泌因子、补体C3和其他炎症因子表达水平亦随之降低,血-脑屏障完整性得以修复<sup>[9]</sup>。推测TWEAK/Fn14途径在神经精神狼疮中的作用机制可能与TWEAK与中枢神经系统内皮细胞Fn14受体结合致细胞因子和趋化因子分泌、细胞间黏附分子-1表达、MAPK途径活化和基质金属蛋白酶-9诱导有

关,最终因紧密连接结构破坏而使血-脑屏障通透性增加,致病性脑反应性抗体进入中枢神经系统,引起神经精神狼疮。

除细胞因子,抗NR2抗体也可导致血-脑屏障内皮细胞活化。系统性红斑狼疮患者血清中的纯化IgG型抗NR2抗体与人脐静脉内皮细胞共培养,抗NR2抗体与内皮细胞结合,使内皮细胞表面的内皮细胞白细胞黏附分子-1(ELAM-1)、血管细胞黏附分子-1和细胞间黏附分子-1表达升高,IL-6和IL-8分泌增加<sup>[43]</sup>。与此同时,抗NR2抗体尚可激活细胞质内核因子- $\kappa$ B抑制剂降解程序,引起内皮细胞核因子- $\kappa$ B活化<sup>[43]</sup>。故推测,系统性红斑狼疮患者血清中能够与抗DNA抗体发生交叉反应的抗NR2抗体经NR2a和NR2b亚单位结合至中枢神经系统内皮细胞,导致内皮细胞核因子- $\kappa$ B活化,从而诱发神经精神狼疮。

总之,神经精神狼疮临床表现及其发病机制复杂多样,不能用单一机制解释其所有临床症状。机体内某一特定抗体可能与特定的神经精神狼疮症状相关,即使是同一种抗体在中枢神经系统不同部位所引起的临床症状也不尽相同,主要取决于血-脑屏障损害部位,其临床症状由血-脑屏障损害部位和程度、抗体类型和数量决定。当然,随着研究的深入可能会发现更多的能够与中枢神经系统相结合的脑反应性抗体和炎症因子,为治疗神经精神狼疮提供新的途径。

#### 参 考 文 献

- [1] Hanly JG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10:338-347.
- [2] Bertsias GK, Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 6:358-367.
- [3] The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*, 1999, 42:599-608.
- [4] Diamond B, Honig G, Mader S, Brimberg L, Volpe BT. Brain-reactive antibodies and disease. *Annu Rev Immunol*, 2013, 31: 345-385.
- [5] Kivity S, Katzav A, Arango MT, Landau-Rabi M, Zafrir Y, Agmon-Levin N, Blank M, Anaya JM, Mozes E, Chapman J, Shoenfeld Y. 16/6-idiotype expressing antibodies induce brain inflammation and cognitive impairment in mice: the mosaic of central nervous system involvement in lupus. *BMC Med*, 2013, 11:90.
- [6] Fanouriakis A, Boumpas DT, Bertsias GK. Pathogenesis and treatment of CNS lupus. *Curr Opin Rheumatol*, 2013, 25:577-583.
- [7] Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Laing H, Khamashta MA, Mathieu A, Hughes GR. Neuropsychiatric manifestations

- in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*, 2003, 30:985-992.
- [8] Correale J, Villa A. The blood - brain - barrier in multiple sclerosis: functional roles and therapeutic targeting. *Autoimmunity*, 2007, 40:148-160.
- [9] Stock AD, Wen J, Putterman C. Neuropsychiatric lupus, the blood brain barrier, and the TWEAK/Fn14 pathway. *Front Immunol*, 2013, 4:484.
- [10] Wen J, Xia YM, Stock A, Michaelson JS, Burkly LC, Gulinello M, Putterman C. Neuropsychiatric disease in murine lupus is dependent on the TWEAK/Fn14 pathway. *J Autoimmun*, 2013, 43:44-54.
- [11] Okamoto H, Kobayashi A, Yamanaka H. Cytokines and chemokines in neuropsychiatric syndromes of systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol*, 2010, ID:268436.
- [12] Fragoso-Loyo H, Richaud-Patin Y, Orozco-Narvaez A, Davila-Maldonado L, Atisha-Fregoso Y, Llorente L, Sanchez-Guerrero J. Interleukin - 6 and chemokines in the neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2007, 56:1242-1250.
- [13] Steup - Beekman GM, Zirkzee EJ, Cohen D, Gahrman BM, Emmer BJ, Steens SC, Bollen EL, van Buchem MA, Huizinga TW. Neuropsychiatric manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: epidemiology and radiology pointing to an immune-mediated cause. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72 Suppl 2:ii76-79.
- [14] Devreese KM. Standardization of antiphospholipid antibody assays: where do we stand? *Lupus*, 2012, 21:718-721.
- [15] Million M, Raoult D. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*, 2013, 368:2335.
- [16] Karassa FB, Afeltra A, Ambrozic A, Chang DM, De Keyser F, Doria A, Galeazzi M, Hirohata S, Hoffman IE, Inanc M, Massardo L, Mathieu A, Mok CC, Morozzi G, Sanna G, Spindler AJ, Tzioufas AG, Yoshio T, Ioannidis JP. Accuracy of anti-ribosomal P protein antibody testing for the diagnosis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: an international meta-analysis. *Arthritis Rheum*, 2006, 54:312-324.
- [17] Yoshio T, Hirata D, Onda K, Nara H, Minota S. Antiribosomal P protein antibodies in cerebrospinal fluid are associated with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2005, 32:34-39.
- [18] Matus S, Burgos PV, Bravo-Zehnder M, Kraft R, Porras OH, Farias P, Barros LF, Torrealba F, Massardo L, Jacobelli S, Gonzalez 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.
- [19] Katzav A, Ben - Ziv T, Chapman J, Blank M, Reichlin M, Shoenfeld Y. Anti - P ribosomal antibodies induce defect in smell capability in a model of CNS - SLE (depression). *J Autoimmun*, 2008, 31:393-398.
- [20] Katzav A, Solodeev I, Brodsky O, Chapman J, Pick CG, Blank M, Zhang W, Reichlin M, Shoenfeld Y. Induction of autoimmune depression in mice by anti-ribosomal P antibodies via the limbic system. *Arthritis Rheum*, 2007, 56:938-948.
- [21] Perez-Otano I, Schulteis CT, Contractor A, Lipton SA, Trimmer JS, Sucher NJ, Heinemann SF. Assembly with the NR1 subunit is required for surface expression of NR3A-containing NMDA receptors. *J Neurosci*, 2001, 21:1228-1237.
- [22] 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.
- [23] Kowal C, DeGiorgio LA, Lee JY, Edgar MA, Huerta PT, Volpe BT, Diamond B. Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103:19854-19859.
- [24] Huerta PT, Kowal C, DeGiorgio LA, Volpe BT, Diamond B. Immunity and behavior: antibodies alter emotion. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103:678-683.
- [25] Faust TW, Chang EH, Kowal C, Berlin R, Gazaryan IG, Bertini E, Zhang J, Sanchez-Guerrero J, Fragoso-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.
- [26] Lauvsnes MB, Omdal R. Systemic lupus erythematosus, the brain, and anti-NR2 antibodies. *J Neurol*, 2012, 259:622-629.
- [27] Fragoso - Loyo H, Cabiedes J, Orozco - Narvaez A, Davila - Maldonado L, Atisha - Fregoso Y, Diamond B, Llorente L, Sanchez - Guerrero J. Serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in patients with neuropsychiatric lupus erythematosus: implications for diagnosis and pathogenesis. *PLoS One*, 2008, 3:E3347.
- [28] Hirohata S, Arinuma Y, Yanagida T, Yoshio T. Blood - brain barrier damages and intrathecal synthesis of anti-N-methyl-D-aspartate receptor NR2 antibodies in diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16:R77.
- [29] Arinuma Y, Yanagida T, Hirohata S. Association of cerebrospinal fluid anti-NR2 glutamate receptor antibodies with diffuse neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2008, 58:1130-1135.
- [30] Gono T, Kawaguchi Y, Yamanaka H. Discoveries in the pathophysiology of neuropsychiatric lupus erythematosus: consequences for therapy. *BMC Med*, 2013, 11:91.
- [31] Sato T, Fujii T, Yokoyama T, Fujita Y, Imura Y, Yukawa N, Kawabata D, Nojima T, Ohmura K, Usui T, Mimori T. Anti-U1 RNP antibodies in cerebrospinal fluid are associated with central neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum*, 2010, 62:3730-3740.
- [32] Yokoyama T, Fujii T, Kondo-Ishikawa S, Yamakawa N, Nakano M, Yukawa N, Yoshifuji H, Ohmura K, Mimori T. Association between anti-U1 ribonucleoprotein antibodies and inflammatory mediators in cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2014, 23: 635-642.
- [33] Emson PC. GABA(B) receptors: structure and function. *Prog Brain Res*, 2007, 160:43-57.
- [34] Tsuchiya H, Haga S, Takahashi Y, Kano T, Ishizaka Y, Mimori A. Identification of novel autoantibodies to GABAB receptors in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53:1219-1228.
- [35] Hirohata S, Kanai Y, Mitsuo A, Tokano Y, Hashimoto H, Subcommittee NR. Accuracy of cerebrospinal fluid IL-6 testing for diagnosis of lupus psychosis: a multicenter retrospective study. *Clin Rheumatol*, 2009, 28:1319-1323.
- [36] Katsumata Y, Harigai M, Kawaguchi Y, Fukasawa C, Soejima M, Takagi K, Tanaka M, Ichida H, Tochimoto A, Kanno T, Nishimura K, Kamatani N, Hara M. Diagnostic reliability of cerebral spinal fluid tests for acute confusional state (delirium) in patients with systemic lupus erythematosus: interleukin 6 (IL-6), IL - 8, interferon - alpha, IgG index, and Q - albumin. *J Rheumatol*, 2007, 34:2010-2017.
- [37] Lu XY, Zhu CQ, Qian J, Chen XX, Ye S, Gu YY. Intrathecal cytokine and chemokine profiling in neuropsychiatric lupus or

- lupus complicated with central nervous system infection. *Lupus*, 2010, 19:689-695.
- [38] Fragoso - Loyo H, Atisha - Fregoso Y, Llorente L, Sanchez - Guerrero J. Inflammatory profile in cerebrospinal fluid of patients with headache as a manifestation of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52: 2218-2222.
- [39] Rubin LL, Staddon JM. The cell biology of the blood-brain barrier. *Annu Rev Neurosci*, 1999, 22:11-28.
- [40] Kowal C, DeGiorgio LA, Nakaoka T, Hetherington H, Huerta PT, Diamond B, Volpe BT. Cognition and immunity; antibody impairs memory. *Immunity*, 2004, 21:179-188.
- [41] Jakubowski A, Ambrose C, Parr M, Lincecum JM, Wang MZ, Zheng TS, Browning B, Michaelson JS, Baetscher M, Wang B, Bissell DM, Burkly LC. TWEAK induces liver progenitor cell proliferation. *J Clin Invest*, 2005, 115:2330-2340.
- [42] Stephan D, Sbai O, Wen J, Couraud PO, Putterman C, Khrestchatsky M, Desplat - Jago S. TWEAK/Fn14 pathway modulates properties of a human microvascular endothelial cell model of blood brain barrier. *J Neuroinflammation*, 2013, 10:9.
- [43] Yoshio T, Okamoto H, Hirohata S, Minota S. IgG anti - NR2 glutamate receptor autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus activate endothelial cells. *Arthritis Rheum*, 2013, 65:457-463.

(收稿日期:2014-07-16)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(四)

- 美国风湿病学会 American College of Rheumatology(ACR)  
 美国国立癌症研究所 National Cancer Institute(NCI)  
 美国国立卫生研究院卒中量表  
 National Institute of Health Stroke Scale(NIHSS)  
 美国食品与药品管理局  
 Food and Drug Administration(FDA)  
 美国医学结局研究组 Medical Outcomes Study(MOS)  
 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤  
 diffuse large B cell lymphoma(DLBCL)  
 免疫沉淀法 immunoprecipitation(IP)  
 免疫受体酪氨酸激活基序  
 immunoreceptor tyrosine-based activation motifs(ITAM)  
 模式图形翻转视觉诱发电位  
 pattern reversal visual-evoked potential(PRVEP)  
 脑白质病变 white matter lesion(WML)  
 脑干听觉诱发电位  
 brainstem auditory-evoked potential(BAEP)  
 脑血流量 cerebral blood flow(CBF)  
 脑血容量 cerebral blood volume(CBV)  
 内皮细胞白细胞黏附分子  
 endothelial leukocyte adhesion molecule(ELAM)  
 年复发率 annualized relapse rate(ARR)  
 皮炎 dermatomyositis(DM)  
 皮质传播性抑制 cortical spreading depression(CSD)  
 偏瘫型偏头痛 hemiplegic migraine(HM)  
 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂  
 serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor(SNRI)  
 轻度认知损害 mild cognitive impairment(MCI)  
 CC 趋化因子配体 2 chemokine (C-C motif) ligand 2(CCL2)  
 人胚肾细胞  
 human embryonic kidney epithelial cell(HEK)  
 少突胶质细胞转录因子-2  
 oligodendrocyte transcription factor-2(Oligo-2)  
 神经传导检测 nerve conduction studies(NCS)  
 神经传导速度 nerve conduction velocity(NCV)  
 神经精神狼疮  
 neuropsychiatric systemic lupus erythematosus(NPSLE)  
 神经生长因子 nerve growth factor(NGF)  
 神经微丝蛋白 neurofilament(NF)  
 神经元核抗原 neuronal nuclear antigen(NeuN)  
 神经元特异性烯醇化酶 neuron-specific enolase(NSE)  
 世界卫生组织国际临床试验注册平台  
 World Health Organization International Clinical Trials  
 Registry Platform(WHO ICTRP)  
 视觉诱发电位 visual-evoked potential(VEP)  
 视神经脊髓型多发性硬化  
 opticospinal multiple sclerosis(OSMS)  
 视神经脊髓炎 neuromyelitis optica(NMO)  
 视神经脊髓炎谱系疾病  
 neuromyelitis optica spectrum disorders(NMOSDs)  
 视神经炎 optic neuritis(ON)  
 嗜铬素 A chromogranin A(CgA)  
 鼠双微体 2 murine double minute 2(MDM2)  
 曙红亚甲基蓝 eosin methylene blue(EMB)  
 水通道蛋白 4 aquaporin 4(AQP4)  
 丝裂原活化蛋白激酶  
 mitogen-activated protein kinase(MAPK)  
 随机对照试验 randomized controlled trial(RCT)  
 髓鞘蛋白脂质蛋白 proteolipid protein(PLP)  
 髓鞘碱性蛋白 myelin basic protein(MBP)  
 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白  
 myelin oligodendroglia glycoprotein(MOG)  
 髓鞘相关糖蛋白 myelin-associated glycoprotein(MAG)  
 特发性血小板减少性紫癜  
 idiopathic thrombocytopenic purpura(ITP)