

红斑狼疮流行病学现状及进展

红斑狼疮 (lupus erythematosus, LE) 是一种慢性、反复迁延的自身免疫性疾病。该病是一个病谱性疾病, 病谱的一端为主要累及皮肤一个系统的皮肤型红斑狼疮 (cutaneous lupus erythematosus, CLE), 另一端为可能累及全身各系统的系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)。SLE 患者的患病率及临床表现异质性很大, 且存在种族、地域差异, 有色人种较白种人患病风险更高、病情更重。目前有关 SLE 患者的流行病学研究相对比较完善, 从 20 世纪中期开始, 国内外已开展了多个规模较大的 SLE 流行病调查或病例队列研究, 如中国系统性红斑狼疮研究协作组 (Chinese SLE Treatment and Research Group, CSTAR) 注册研究、Lupus Family Registry and Repository (LFRR)、Lupus in Minorities: Nature vs Nurture (LUMINA)、Hopkins Lupus Cohort、Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort、Euro-lupus Project、PROFILE、Grupo Latino Americano de Estudio de Lupus (GLADEL)、

German Lupus Self-help Organization (LULA) 等。这些研究对 SLE 的自然病程、演化、并发症、病死率、治疗等重要临床问题进行了较为深入地探索,为改善 SLE 的诊疗水平提供了重要依据。

1. 国外针对红斑狼疮流行病学发展的最新研究

一项针对南美洲法属圭亚那地区 1995—1999 年间慢性皮肤型红斑狼疮 (chronic cutaneous lupus erythematosus, CCLE) 发病率的回顾性研究显示,5 年期间共有 120 例患者被诊断为 LE,其中 69 例被诊断为 SLE,51 例被诊断为 CLE。120 例患者中包括 3 例亚急性皮肤型红斑狼疮 (subacute cutaneous lupus erythematosus, SCLE),1 例新生儿红斑狼疮,2 例大疱性红斑狼疮。39 例患者 (32.5%) 最初被诊断为 CCLE,其中 4 例患者 (10.25%) 逐步演变成 SLE。1995—1999 年间新发患者仅 20 例 (女性 18 例,男性 2 例),确诊病例 15 例 (女性 14 例,男性 1 例),5 例可疑 CCLE 病例,分别占总发病患者的 12.5% 和 4.1%。新发患者中,18 例盘状红斑狼疮 (discoid lupus erythematosus, DLE),1 例肿胀性红斑狼疮,1 例深在性红斑狼疮 (分别占总发病患者的 90%、5%、5%)。所有的 DLE 均为经典类型,未发现肥厚型、疣状、苔藓状或黏膜型红斑狼疮。女性与男性的发病比例为 9 : 1。诊断时的平均年龄为 (32 ± 14.6) 岁 (8 ~ 74 岁)。在这些以非洲血统为主的人群中,1995—1999 年 5 年间的年平均发

病率仅为 2.59/10 万，其中确诊病例年平均发病率为 1.95/10 万，可疑病例年平均发病率为 0.64/10 万。女性的年平均发病率为 4.72/10 万，其中确诊病例年平均发病率为 3.4/10 万，可疑病例年平均发病率为 1.3/10 万。男性确诊病例的年平均发病率为 0.5/10 万。

另外一项在美国进行的流行病学研究调查了 1965—2005 年间美国明尼苏达州 LE 的发病情况。研究显示：1966—1975 年间 CLE 的发病率为 4.01/10 万，1976—1985 年间的发病率为 3.03/10 万，1986—1995 年间的发病率为 5.54/10 万，1996—2005 年间的发病率为 3.97/10 万。1965—2005 年间在美国奥姆斯特德县共确诊 156 例 CLE 患者（女性 100 例，男性 56 例），总发病率为 4.30/10 万，整体性别比例女性：男性为 1.79：1。各阶段男女比例有所差异，虽然 1966—1975 年 CLE 发病的男女比例大致相等，但在其他 3 个阶段女性发病率明显高于男性。在这 156 例 CLE 患者中，129 例 CDLE，23 例 SCLE，3 例狼疮性脂膜炎，1 例大疱性红斑狼疮。经年龄和性别调整后，CDLE 的发病率为 3.56/10 万，SCLE 的发病率为 0.63/10 万。在 CDLE 患者中，局限型的发病率为 2.52/10 万，泛发型的发病率为 1.04/10 万。在 SCLE 患者中，环形红斑型的发病率为 0.17/10 万，丘疹鳞屑型的发病率为 0.46/10 万。狼疮性脂膜炎的发病率为 0.07/10 万，大疱性红斑狼疮的发病率为 0.03/10 万，药物诱发的红斑狼疮发病率为 0.38/10 万。2006 年 1 月 1 日统计的经年龄和性别调整后的 CLE 患病率为 73.24/10 万。这 156 例 CLE 患者中，有 19 例患者逐渐发展演变

成 SLE，演变平均年限为 8.2 年。这 19 例患者中，9 例为局限型 DLE，4 例为泛发型 DLE，2 例为狼疮性脂膜炎，4 例为丘疹鳞屑型 SCLE。在 CLE 的患者中，SLE 的累积发病率为：5 年 5%、10 年 10%、15 年 15%、20 年 19%、25 年 23%。

瑞典一项对 2005—2007 年间 1088 例 CLE 患者进行的调查研究显示：DLE 占 79.8%，SCLE 占 15.7%，其他类型 CLE 占 4.5%；女性患者是男性患者的 3 倍；整体平均发病年龄为 54 岁，SCLE 发病最晚，平均年龄为 59 岁，其他类型的 CLE 发病最早，平均年龄为 46 岁。2005—2007 年间，CLE 的年平均发病率为 4.0/10 万，相应的 DLE 的发病率为 3.2/10 万，SCLE 的发病率为 0.6/10 万。有 260 例 CLE 新发患者可以同时诊断为 SLE，大约占总数的 1/4。在这 260 例患者中，150 例（57.7%）患者在住院期间诊断，110 例（42.3%）患者在门诊诊断，其中 81.2% 为 DLE（ $n=211$ ），12.3% 为 SCLE（ $n=32$ ），6.5% 为其他类型 LE（ $n=17$ ）。在 3 年观察期间（2005—2007 年）另外有 107 名患者在首诊时即确诊为 SLE，其中 20 例（18.7%）在住院期间诊断，87 例（81.3%）在门诊诊断。Kaplan-Meier 分析表明，确诊为 CLE 后一年内诊断为 SLE 的概率为 12.1%，3 年内诊断为 SLE 的概率为 18.1%。在这 107 例首诊即确诊为 SLE 的患者中，约 2/3 的患者具有 DLE 表型（68.2%， $n=73$ ），28.0% 的患者具有 SCLE 表型（ $n=30$ ），3.7% 的患者具有其他 LE 表型（ $n=4$ ）。对于 DLE 表型患者，第一年后演变为 SLE 的概率为 9.8%，3 年后演变为 SLE 的概率为 16.7%。SCLE 表型患者演变为 SLE 的概率最高，第一

年后为 22.0%，3 年后为 24.7%。DLE 与 SCLE 之间这种进展的差异与年龄和性别调整后的危害率 0.44 相符合。女性患者在诊断为 CLE 后 1 年内演变成 SLE 的概率为 14.0%，男性为 6.7%。而 3 年后演变成 SLE 的概率女性为 20.7%，男性为 10.4%，这也符合年龄和性别调整后的危害率 2.23。

瑞典一项对斯德哥尔摩地区 1996—2002 年期间 Ro/SSA 阳性 SCLE 患者的调查结果显示：Ro/SSA 阳性 SCLE 患者的年发病率约为 0.7/10 万，患病率约为 6.2/10 万～14/10 万。在 1048 例 Ro/SSA 阳性的 SCLE 患者中大部分为 31～80 岁的女性患者，而且绝大多数患者年龄在 51～60 岁。有 741 例患者（71%）接受了问卷调查，其中超过一半（54%）的患者确定日晒可以诱发皮肤症状。21% 的患者为 LE，24% 的患者患有干燥综合征（Sjögren's syndrome, SS），12% 的患者同时患有 LE 和 SS。在这 400 例曾经具有光敏症状的患者中，237 例患者目前仍有皮肤症状（女性 211 例，男性 26 例），其中 125 例（女性 110 例，男性 15 例）患者志愿接受临床检测和随访。在这 125 例患者中，21 例患者具有 DLE 皮损，其中 6 例可诊断为 CCLE，13 例患者具有急性皮肤型红斑狼疮（acute cutaneous lupus erythematosus, ACLE）皮损。调查还统计了一些与风湿性疾病相关的非狼疮特异性皮损，包括雷诺现象（ $n=16$ ）、秃发（ $n=11$ ）、皮肤血管炎（ $n=5$ ）、皮肤松垂（ $n=1$ ）、下肢溃疡（ $n=1$ ）、荨麻疹（ $n=1$ ）。还有一些其他的皮肤疾病、包括特应性皮炎（ $n=5$ ）、寻常型银屑病（ $n=3$ ）、白癜风（ $n=4$ ）、急性泛发性脓疱病（ $n=1$ ）、掌跖脓疱病

($n=1$)、接触性超敏反应史 ($n=8$)、扁平苔藓 ($n=3$)、离心性环形红斑 ($n=1$)、弥漫性嗜中性粒细胞皮病 ($n=1$)、结节病 ($n=1$)。有 52 例患者确认曾经出现至少 1 种非狼疮特异性皮损, 86 例患者曾出现多形性日光疹。125 例患者中, 同时患有类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 者 12 例, 同时患有多发性肌炎、混合结缔组织病、HLA-B27 肌腱端病、硬皮病、结节病者各 1 例。此外, 还有 38 例患者有心血管疾病, 21 例患者有甲状腺疾病, 13 例患者有恶性病史, 41 例患者有药疹病史 (大部分是青霉素过敏)。对 125 例患者再次进行血清学检查后发现, 88 例患者 ANAs 阳性, 44 例患者 Ro/SSA 和 La/SSB 同时阳性。45% 的患者只有 Ro/SSA 抗体阳性, 在 Ro/SSA 和 La/SSB 均为阳性的患者中 ANA 的阳性率为 84%, 有 22 例患者 Ro/SSA 转阴。

美国 2015 年一项针对 SLE 和 CLE 的流行病学调查研究显示, CLE 的发病率为 4.2/10 万, SLE 的发病率为 2.9/10 万, 二者发病率差异不大。CLE 在男性中的发病率 (2.4/10 万) 比 SLE (0.8/10 万) 高 3 倍, 但在女性中的发病率相似 (SLE: 5.1/10 万, CLE: 5.8/10 万)。经年龄和性别调整后的 SLE 患病率为 53.5/10 万。女性患 SLE 的比率 (94.2/10 万) 是男性 (10.7/10 万) 的 9 倍。CLE 的患病率为 70.4/10 万, 高于同期同地区的 SLE 患病率 (30.5/10 万)。SLE 患者中发病率最高的年龄组是 20 ~ 29 岁及 50 ~ 59 岁 (两年龄组的发病率均为 4.1/10 万), 患病率最高的年龄组是 40 ~ 49 岁 (79.6/10 万), 患病率最低的是 70 岁以后年龄组 (17.3/10 万)。CLE 的患病率在 50 ~ 59 岁、60 ~ 69 岁

及 ≥ 70 岁年龄组明显高于SLE。SLE在女性患者中患病率最高的是40~49岁年龄组(157.5/10万)。而CLE在女性患者中患病率最高的是60~69岁年龄组(214.7/10万),在男性患者中患病率最高的是 ≥ 70 岁年龄组。CLE患者发展为SLE的5年发生率为5%、10年发生率为10%、15年发生率为15%、20年发生率为19%、25年发生率为23%。CLE的发病率随着年龄增长稳定增加,在60~69岁时达到高峰(9.3/10万)。总体来讲,CLE和SLE的发病率相似,但CLE在男性和老年人中更常见。

2. 中国系统性红斑狼疮研究协作组(CSTAR) 针对红斑狼疮流行病学发展的最新研究

CSTAR是全球最大多中心协作参与的SLE研究组织,多年来一直致力于中国LE患者的资料收集整理工作,开展了大量的临床和基础研究。2013年CSTAR针对中国SLE患者的主要临床特征进行了一次大样本的流行病学调查研究。研究显示在1914例女性SLE患者和190例男性SLE患者中,平均发病年龄为29.2岁,而确诊一般在发病1年以后(大概30.3岁)。2002例患者中有84例患者(4.2%)有风湿疾病家族史,包括34例(1.7%)SLE家族史和50例(2.5%)其他风湿疾病家族史(30例RA、6例原发性SS、1例系统性硬皮病、1例皮肌炎、4例未分化结缔组织病、1例血管炎、3例强直性脊柱炎、1例银屑病和3例风湿性关节炎)。另外,在总共2026次妊娠记录中有107次(5.2%)异常妊娠,包括49例自然流产、16例死胎、4例早产,

余 38 例无详细记录。社会人口数据分析显示, 35% 的中国 SLE 患者来自月人均收入低于 1000 元人民币的家庭, 只有 15.9% 的患者来自月人均收入在 3000 元人民币以上的家庭。30.9% 的中国 SLE 患者受到良好教育, 但仍有 14.3% 的患者仅接受了初级教育。65.1% 的中国 SLE 患者已婚, 33.9% 的患者单身, 仅 21 例 (1%) 患者离婚。在中国 SLE 患者中, 初发症状最常见的是皮疹 (53.8%)、关节炎 (53.5%)、发热 (37.5%)、血细胞减少 (31.9%)、肾病 (25.8%)。也有少数病例出现肺部症状 (5.5%)、胃肠道症状 (3.6%)、神经症状 (3.5%)、心脏症状 (3.5%) 或其他表现 (4.6%)。在 2104 例 SLE 患者中, 1009 例 (47.9%) 患者出现颊部红斑, 118 例 (5.6%) 患者出现盘状红斑, 526 例 (25.0%) 患者有光敏性, 466 例 (22.1%) 患者出现口腔溃疡, 1147 例 (54.5%) 患者出现关节炎, 345 例 (16.4%) 患者出现浆膜炎, 1181 例 (56.1%) 患者出现血细胞减少, 998 例 (47.4%) 患者出现肾炎, 101 例 (4.8%) 患者出现神经症状。血清学检验中, 2063 例患者 ANA 阳性 (98.1%), 699 例患者抗 dsDNA 抗体阳性 (33.2%), 350 例患者抗 Sm 抗体阳性 (16.6%), 189 例患者抗 RNP 抗体阳性 (8.9%), 497 例患者抗 SSA 抗体阳性 (23.6%), 224 例患者抗 SSB 抗体阳性 (10.7%), 255 例患者抗 rRNP 抗体阳性 (12.7%)。937 例患者检测了 aPL, 其中 414 例阳性 (44.1%)。

CSTAR 的这次大样本研究也与其他地区一些规模相当的类似研究进行了比较, 结果发现中国 SLE 患者中同时出现血液学异常者占 56.1%; 而在马来西亚患者中占 48.8%, 拉丁美洲患者

中占 72.5%，欧洲患者中仅占 18.2%。另外，SLE 患者中肾炎的发生率分别为：中国 47.4%，美国 40.2% ~ 55.6%，拉丁美洲 51.7%，欧洲仅 27.9%，而马来西亚则为 74%。相反的是，在中国仅 4.8% 的 SLE 患者出现神经症状；而在欧洲患者中神经症状的发生率为 19.4%，美国患者为 12.1%，马来西亚患者为 22.8%，拉丁美洲患者为 26.4%。在中国 SLE 患者中并发肺性高血压者占 3.8%，并发间质性肺炎者占 4.2%。

3. 我们团队对中国人群 LE 患者的临床特征进行了全面分析

2012—2016 年间，我们团队创建了全球唯一集 CLE 和 SLE 于一体的大型数据库（包括生物样本库），从中国人群 LE 多中心病例对照研究（lupus erythematosus multicenter case-control study in Chinese populations, LEMCSC）中获得数据，通过多中心横断面研究，全面分析了中国 SLE 患者的临床特征，并比较是否伴有 LE 特异性皮损的 SLE 患者的临床特征差异。通过分析 SLE 患者的主要临床特征、对比是否伴有 LE 特异性皮损两组 SLE 患者的主要临床特征、分析 CLE 患者的临床特征并与 SLE 患者进行比较分析，探索伴有 LE 特异性皮损患者伴发内脏系统受累的独立影响因素，并比较 1997 年美国风湿病学会（American College of Rheumatology, ACR）及 2012 年系统性红斑狼疮国际合作组（Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC）SLE 分类标准在中国 LE 患者中区分 SLE 和

CLE 的优劣情况。在 2097 例 LE 患者中, 共有 1865 例 SLE 患者纳入研究 (232 例 CLE 患者被排除分析)。75.9% (1416 例) 的 SLE 患者伴有 LE 特异性皮损, 80.8% (1506 例) 的患者伴有 LE 非特异性皮肤表现, 出现皮肤受累表现 (LE 特异性皮损 + 非特异性皮肤表现) 的 SLE 患者高达 90.8% (1694 例)。皮肤系统为 SLE 最常累及的系统, 其次分别为关节 (64.1%) > 血液 (63.8%) > 肾 (53.9%) > 浆膜 (13.8%) > 神经系统 (6.6%)。比较 1416 例伴 LE 特异性皮损 SLE 患者与 449 例不伴 LE 特异性皮损 SLE 患者的主要临床特征发现, 在伴 LE 特异性皮损 SLE 患者中构成比显著降低的有 (按照 OR 值由低到高排列): 浆膜受累 ($P < 0.001$, $OR = 0.360$, 95%CI: 0.464 ~ 0.974)、肾受累 ($P < 0.001$, $OR = 0.479$, 95%CI: 0.379 ~ 0.592)、神经系统受累 ($P = 0.002$, $OR = 0.544$, 95%CI: 0.370 ~ 0.799)、紫癜 ($P = 0.013$, $OR = 0.612$, 95%CI: 0.414 ~ 0.904)、血液系统受累 ($P = 0.046$, $OR = 0.795$, 95%CI: 0.635 ~ 0.996); 在伴 LE 特异性皮损 SLE 患者中构成比显著升高的有 (按照 OR 值由高到低排列): 光敏 ($P < 0.001$, $OR = 9.686$, 95%CI: 7.168 ~ 13.090)、手足发绀 ($P = 0.007$, $OR = 3.735$, 95%CI: 1.337 ~ 10.435)、甲周毛细血管扩张 ($P < 0.001$, $OR = 3.124$, 95%CI: 1.662 ~ 5.871)、血管炎 ($P < 0.001$, $OR = 3.057$, 95%CI: 2.007 ~ 4.658)、弥漫性脱发 ($P < 0.001$, $OR = 2.287$, 95%CI: 1.831 ~ 2.856)、口腔溃疡 ($P < 0.001$, $OR = 2.287$, 95%CI: 1.569 ~ 2.617)。自身抗体中, 在伴 LE 特异性皮损 SLE 患者中阳性构成比显著降低的有 (按照 OR 值由低到高排

列)：ANCA ($P<0.001$, $OR=0.527$, $95\%CI$: $0.371 \sim 0.749$) 和抗 dsDNA 抗体 ($P<0.001$, $OR=0.600$, $95\%CI$: $0.481 \sim 0.748$)；在伴 LE 特异性皮损 SLE 患者中阳性构成比显著升高的有 (按照 OR 值由高到低排列)：抗 rRNP 抗体 ($P<0.001$, $OR=1.538$, $95\%CI$: $1.213 \sim 1.950$)、抗 Sm 抗体 ($P=0.009$, $OR=1.345$, $95\%CI$: $1.075 \sim 1.683$)、抗 Ro/SSA 抗体 ($P=0.013$, $OR=1.320$, $95\%CI$: $1.060 \sim 1.645$)、抗 RNP 抗体 ($P=0.023$, $OR=1.295$, $95\%CI$: $1.036 \sim 1.618$)。

通过这次大规模的调查研究获得以下结论：

(1) SLE 患者的系统受累次序为皮肤>关节>血液>肾>浆膜>神经系统；LE 特异性皮损的出现可降低 SLE 患者大多数内脏系统的受累风险；LE 特异性皮损与 LE 非特异性皮肤表现常在 SLE 患者中伴发出现；抗 rRNP 抗体、抗 Sm 抗体、抗 Ro/SSA 抗体及抗 RNP 抗体阳性可增加 SLE 患者出现 LE 特异性皮损的风险，而 ANCA 及抗 dsDNA 抗体阳性可降低 SLE 患者出现 LE 特异性皮损的风险。

(2) SLE 患者较 CLE 患者发病早、女性比例高，较早发病及女性性别为 LE 患者伴发内脏系统受累的危险因素。

(3) ACLE 皮损在 SLE 患者中最常见，CCLE 皮损在 CLE 患者中最常见。LE 特异性皮损亚型的内脏系统受累风险为 $ACLE > SCLE > CCLE$ ，而且泛发型皮损的内脏系统受累风险高于局限型皮损，丘疹鳞屑型 SCLE 皮损的内脏系统受累风险高于环形红斑型 SCLE 皮损，伴发两种及以上不同的 LE 特异皮损

为伴发内脏系统受累的危险因素；除光敏外，绝大多数 LE 非特异性皮肤表现的出现为伴发内脏系统受累的危险因素。

(4) 局限型 DLE 皮损、环形红斑型 SCLE 皮损和光敏是伴有 LE 特异性皮损患者伴发内脏系统受累的独立保护因素；紫癜、泛发型 ACLE 皮损、抗 dsDNA 抗体阳性、ANA 阳性、血管炎、雷诺现象、女性性别、抗 RNP 抗体阳性和弥漫性脱发是伴有 LE 特异性皮损患者伴发内脏系统受累的独立危险因素。

(5) 1997 年 ACR 及 2012 年 SLICC SLE 分类标准对于区分中国 SLE 患者及 CLE 患者均有较高的敏感性，但特异性均较差。综合诊断一致性，SLICC 标准优于 ACR 标准。

该研究是中国首个同时以 CLE 和 SLE 为研究目标人群的大型、多中心 LE 病例研究，是国际上首个探索 1997 年 ACR 及 2012 年 SLICC SLE 分类标准区分 SLE 及 CLE 两类人群优劣性的研究，是中国首次对这两个分类标准的应用进行比较的研究。

参考文献

1. Deligny C, Clyti E, Sainte-marie D, et al. Incidence of chronic cutaneous lupus erythematosus in French Guiana: aretrospective population-based study. Arthritis Care Res, 2010, 62 (2): 279-282.
2. Durosaro O, Davis MD, Reed KB, et al. Incidence of cutaneous lupus erythematosus, 1965-2005: a population-based study. Arch Dermatol, 2009, 145 (3): 249-253.
3. Grönhagen CM, Fored CM, Granath F, et al. Cutaneous lupus erythematosus

and the association with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort of 1088 patients in Sweden. Br J Dermatol, 2011, 164 (6) : 1335-1341.

4. Popovic K, Nyberg F, Wahren-Herlenius M, et al. A serology-based approach combined with clinical examination of 125 Ro/SSA-positive patients to define incidence and prevalence of subacute cutaneous lupus erythematosus. Arthritis Rheum, 2007, 56 (1) : 255-264.

5. Jarukitsopa S, Hoganson DD, Crowson CS, et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and cutaneous lupus erythematosus in a predominantly white population in the United States. Arthritis Care Res, 2015, 67 (6) : 817-828.

6. Li M, Zhang W, Leng X, et al. Chinese SLE Treatment and Research Group (CSTAR) registry: I. Major clinical characteristics of Chinese patients with systemic lupus erythematosus. Lupus, 2013, 22 (11) : 1192-1199.

(湛意 整理)

SLE 发病的免疫学机制

尽管对 SLE 的研究已进行了一个多世纪，然而其发病机制及病因仍尚不十分明确。多数学者普遍认为该病是在遗传背景的基础上，受到环境因素如感染、紫外线 (ultraviolet, UV)、药物、饮食等的影响，通过表观遗传修饰打破免疫系统的平衡，导致细胞凋亡频率增加和凋亡物质清除效率降低、免疫细胞异常分化活化等，从而产生大量的自身抗体，最终导致多种组织器官损伤 (图 1)。由于 90% 的 SLE 患者为女性，因此，性激素在 SLE 的发展中也起到非常重要的作用。

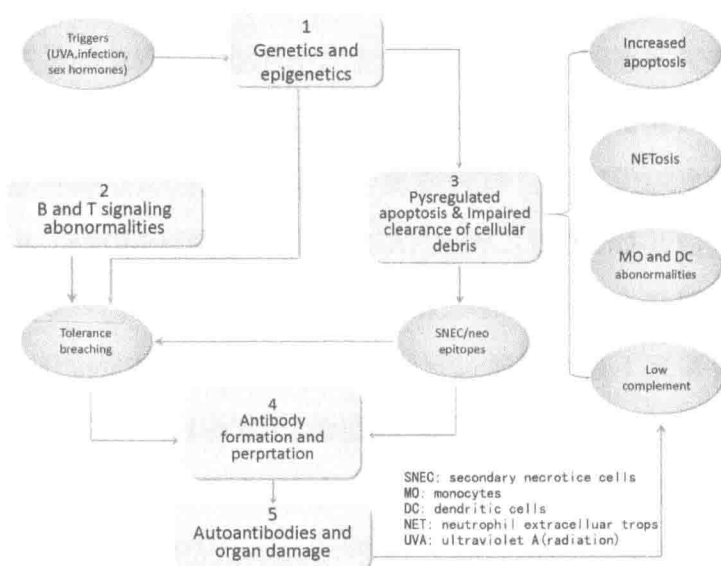


图1 SLE 发病机制的总体观（彩图见彩插1）

在遗传基础上，受到外界环境因素的刺激（如UV和感染），发生B细胞和T细胞信号通路异常及异常凋亡和减弱的凋亡物质清除，导致自身抗体形成和沉积，最终导致组织器官损伤。其中，异常凋亡和减弱的凋亡物质清除包括：凋亡频率的增加、中性粒细胞死亡程序（NETosis）、异常的单核细胞和树突状细胞以及低表达的补体（图片引自64页参考文献1）

SLE是一种慢性自身免疫性疾病，其主要免疫学特征为异常活化的T淋巴细胞和B淋巴细胞以及大量的自身抗体，在组织器官中形成抗原抗体复合物，最终导致炎症和组织器官的损伤。

在过去的几年中，人们对细胞死亡方式的新认识，使我们对细胞死亡的理解不仅仅局限于细胞凋亡和坏死。SLE患者在细胞死亡的多个层面表现异常，例如凋亡频率的增加、中性粒细胞胞外诱捕网死亡程序（NETosis）、自噬、死亡物质清除减弱，补体的低表达等。这些异常都将导致自身抗原的增加以及抗原修饰。不同细胞死亡程序的异常将导致细胞内自身抗原的过度暴露和免

疫原性增加，这些都参与了 SLE 疾病的发生发展。

越来越多的证据表明：含有 DNA 或者 RNA 的核蛋白复合物（nuclear protein complex, NPC）在 SLE 的发病机制中起到了举足轻重的作用。目前研究表明 DNA 复合物（包括染色体和细胞外蛋白，如 LL37）和 RNA 复合物（包括 smRNA、Ro 和 LA 分子）都是自身抗体的靶点。这些死细胞来源的 NPC 能活化天然免疫系统，直接或通过抗原抗体复合物来促进炎症细胞因子分泌。再者，NPC 被抗原递呈细胞消化递呈后，导致自身反应性 T 细胞的产生。包含免疫复合物的 NPC 可通过补体级联反应、活化单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞以及中性粒细胞上表达的 Fcγ 受体，以及活化细胞内表达的 Toll 样受体，来参与 SLE 的发病机制。以上这些因素都参与了 SLE 的发病机制。

4. 异常增加的凋亡细胞触发 SLE 的机制研究进展

细胞凋亡（apoptosis），又称为细胞程序性死亡，是维持机体细胞稳态的重要途径。细胞凋亡可通过外源性 Fas-FasL 途径和 Bcl 分子介导的内源性途径来完成。免疫细胞，特别是 T 细胞凋亡的增加，在 SLE 患者中已经有了广泛报道。不仅如此，SLE 患者的血清也被证明可以诱导正常人淋巴细胞和中性粒细胞的凋亡。这可能与 SLE 患者血清中可溶性的 FasL 表达升高，通过激活 Fas-FasL 通路介导的外源性途径有关。那么，异常增加的凋亡如何参与 SLE 的发生发展呢？

在 SLE 患者中, 巨噬细胞未能及时清理凋亡早期的细胞, 使细胞进入凋亡晚期。而这些凋亡晚期中形成的凋亡小体和染色质核小体成为自身抗原。这些物质被未成熟的树突状细胞 (dendritic cells, DC) 吞噬后, 未成熟的 DC 分化为成熟的 DC, 后者高表达共刺激分子 (如 CD86, CD40 和 MHC-II) 以及促炎因子 (如 IL-6 和 IL-12p70)。成熟的 DC 通过其表面表达的 CD86 和 CD40 来活化 Th1 和 Th2 细胞, 并在 IL12p70 作用下使 naïve T 细胞往 Th1 细胞极化; 在 IL-6 的作用下, 调节性 T 细胞被抑制, 而 Th17 细胞被促进分化。在 T 细胞的辅助下, 自身反应性 B 细胞产生自身抗体, 并与自身抗体形成免疫复合物。吞噬免疫复合物的浆细胞样 DC (pDC) 分泌高水平的干扰素- α (interferon- α , IFN- α)。IFN- α 能促进抗体的产生和亚型的转换。同时, 免疫复合物在肾小球的沉积将导致免疫细胞在原位浸润以及组织损伤, 而这一过程将进一步诱导细胞凋亡。这个过程如同一个加速疾病发展和打破免疫耐受的正反馈循环 (图 2)。