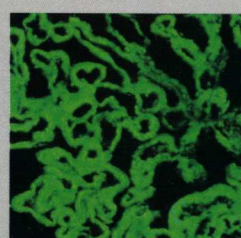
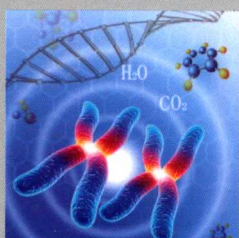
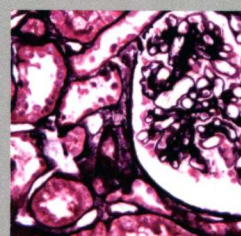
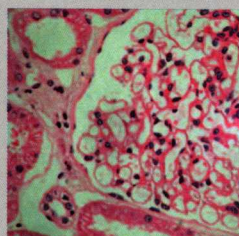


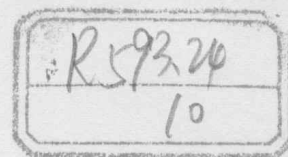
Lupus:
From Bench to Bedside

红斑狼疮： 从基础到临床

■ 陆前进 张建中 邓丹琪 主编



北京大学医学出版社



圖書目錄醫學中醫書

红斑狼疮：从基础到临床

Lupus: From Bench to Bedside

主 编

陆前进 张建中 邓丹琪



中医学院 0647053

北京大学医学出版社

HONGBAN LANGCHUANG; CONG JICHU DAO LINCHUANG

图书在版编目 (CIP) 数据

红斑狼疮: 从基础到临床/陆前进, 张建中, 邓丹琪主编. —北京:
北京大学医学出版社, 2013. 1

ISBN 978-7-5659-0494-3

I. ①红… II. ①陆… III. ①红斑狼疮—诊疗
IV. ①R593. 24

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 284604 号

红斑狼疮: 从基础到临床

主 编: 陆前进 张建中 邓丹琪

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京画中画印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 王智敏 责任校对: 金彤文 责任印制: 苗 旺

开 本: 889mm×1194mm 1/16 印张: 17 彩插: 16 字数: 513 千字

版 次: 2013 年 9 月第 1 版 2013 年 9 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-0494-3

定 价: 89.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

前言

红斑狼疮是一种多器官、多系统受累，严重危害人类健康的自身免疫性疾病，其病因及发病机制尚不清楚，临床表现多样，治疗仍然是一个挑战。近年来，由于分子生物学、免疫学、遗传学相关理论和技术的发展，促使红斑狼疮的基础研究取得了很大的进展，如大量易感位点和强关联基因的发现、表观遗传调控机制的阐明、免疫紊乱现象的深入探究等。这些研究加深了对红斑狼疮发病机制的认识，促进了许多敏感性高、特异性高的早期诊断指标的检测和临床应用，也推动了新型治疗手段（如生物靶向治疗等）的研发和应用。

本书主要由六个部分构成，分别是：红斑狼疮病因及发病机制、红斑狼疮器官损害的病理生理学基础、红斑狼疮的临床表现、红斑狼疮的诊断、红斑狼疮的治疗、红斑狼疮的预后与管理。其中有关红斑狼疮的历史回顾、流行病学、分型等内容以概述的形式在开篇总体论述。另外，红斑狼疮的动物模型、研究实例解析等内容以附录的形式在结尾另设章节论述。

本书注重基础研究和临床应用的紧密结合，并融入了作者自己的研究成果，内容全面、系统、前沿，论述深入浅出，且附加了许多有助于理解的图表以及各种临床表型红斑狼疮的彩色图片，适合各级医院的临床医生、研究生、进修医生、医学生及科研工作者阅读。但是由于本书内容涵盖面广，并且参编人数多，时间和水平有限，难免存在缺点与错误，殷请各位同行及广大读者不吝赐教，惠予指正。

此书从策划到出版历时两年多，在此过程中，全体编写人员在繁重的科研与临床任务之余付出了辛勤的劳动，借此机会表示诚挚的谢意。另外，此书出版得到了北京大学医学出版社的大力支持，在此表示感谢。

中南大学湘雅二医院 陆前进 教授

北京大学人民医院 张建中 教授

昆明医科大学第二附属医院 邓丹琪 教授

2012年8月

本书缩略语

英文缩写	英文全称	中文名称
LE	lupus erythematosus	红斑狼疮
CTX	cyclophosphamide	环磷酰胺
ALP	acute lupus pneumonitis	急性狼疮性肺炎
ACLE	acute cutaneous lupus erythematosus	急性皮肤型红斑狼疮
MTX	methotrexate	甲氨蝶呤
ANA	antinuclear antibody	抗核抗体
CIP	chronic interstitial pneumonia	慢性间质性肺炎
LN	lupus nephritis	狼疮性肾炎
AZA	azathioprine	硫唑嘌呤
CCL	chronic cutaneous lupus erythematosus	慢性皮肤型红斑狼疮
DLE	discoid lupus erythematosus	盘状红斑狼疮
GWAS	genome-wide association studies	全基因组关联分析
LEP	lupus erythematosus profundus	深在性红斑狼疮
NPSLE	neuropsychiatric systemic lupus erythematosus	神经精神性系统性红斑狼疮
SLE	systemic lupus erythematosus	系统性红斑狼疮
SCLE	subacute cutaneous lupus erythematosus	亚急性皮肤型红斑狼疮
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血干细胞移植
LET	lupus erythematosus tumidus	肿胀性红斑狼疮

目 录

第一章 概述	1
第二章 红斑狼疮病因及发病机制	5
第一节 环境因素	5
第二节 性激素	11
第三节 遗传机制	13
第四节 表观遗传机制	17
第五节 免疫学机制	26
第三章 红斑狼疮器官损害的病理生理学基础	69
第一节 狼疮特异性皮损的病理生理学基础	69
第二节 狼疮性肾炎的病理生理学基础	72
第三节 神经精神性系统性红斑狼疮的病理生理学基础	74
第四节 间质性肺炎的病理生理学基础	76
第五节 血液系统受累的病理生理学基础	80
第六节 眼损害的病理生理学基础	83
第四章 红斑狼疮临床表现	88
第一节 皮肤型红斑狼疮	88
第二节 系统性红斑狼疮	91
第三节 药物性狼疮	123
第四节 新生儿红斑狼疮	127
第五节 重叠综合征	131
第六节 不完全型红斑狼疮	133
第五章 红斑狼疮诊断	141
第一节 血清学诊断	141
第二节 组织病理学诊断	151
第三节 免疫病理学诊断	153
第四节 临床诊断	155
第五节 红斑狼疮的鉴别诊断	157
第六节 系统性红斑狼疮活动性评估及损伤指数	159
第六章 红斑狼疮的治疗	169
第一节 治疗原则	169
第二节 基础治疗	169
第三节 药物治疗	170
第四节 生物制剂	175
第五节 干细胞移植治疗	179
第六节 免疫球蛋白静脉注射	184
第七节 特殊类型红斑狼疮的处理	186

第七章 红斑狼疮的预后与管理	205
第八章 红斑狼疮动物模型	212
第一节 自发性红斑狼疮小鼠模型	212
第二节 诱导的红斑狼疮动物模型	216
第三节 狼疮鼠在红斑狼疮研究中的应用	219
第九章 红斑狼疮表观遗传调控研究实例解析	228
第一节 红斑狼疮中 DNA 甲基化研究实例解析	228
第二节 组蛋白修饰与红斑狼疮研究实例解析	239
第三节 红斑狼疮中的微小 RNAs 研究实例解析	247
附录 皮肤型红斑狼疮诊疗指南 (2012)	255

概 述

红斑狼疮 (lupus erythematosus, LE) 是一种经典的自身免疫性疾病。此病不仅可以累及皮肤, 也可累及其他器官和系统。多器官、多系统受累的红斑狼疮称之为系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)。系统性红斑狼疮是一种严重危害人类健康的慢性复杂性疾病。最常发生于育龄期女性, 成年患者男女之比为 1:9, 青春期前为 1:6, 绝经期为 1:4。皮肤型红斑狼疮患者男性与女性比值稍低, 大约为 1:3, 但仍然以女性为主。除性别为狼疮的危险因素外, 种族也是狼疮的一种主要危险因素。SLE 的发病率存在种族和地域的差异, 统计资料表明: 有色人种比白种人 SLE 发病率高, 非洲裔美国妇女 SLE 患病率是高加索裔美国妇女的 4 倍。美国黑人的发病率为 4~5/(10 万·年), 而白人发病率为 1~4/(10 万·年), 瑞士、英格兰、日本及冰岛的发病率分别为 5.8、6.8、5.3、7.9/(10 万·年)。各个地区患病率也不同, 美国约为 14.6~50.8/10 万, 英国 26.2/10 万, 澳洲土著居民 63.1/10 万, 意大利 71.0/10 万, 我国没有大范围的统计数据, 局部地区统计患病率达 31~70/10 万。种族不但与狼疮易感性有关, 还与其临床表型相关联。与高加索裔美国 SLE 患者相比, 非洲裔美国 SLE 患者容易发生肾炎、肺炎和盘状皮损, 但光敏性反应发生率相对较低。在过去 40 年里, SLE 的发病率有增高趋势, 这可能与 SLE 诊断标准的调整及早期诊断水平提高有关^[1]。

狼疮 (lupus) 一词最早于 13 世纪出现, Rogerius 医生用其描述狼咬后面部的一种侵袭性损害。1851 年 Cazenave 首次描述红斑狼疮皮肤损害。1872 年 Kaposi 首次认识到红斑狼疮的系统受累, 并将红斑狼疮分为盘状和播散两型。其中播散型有多器官、多系统受累。20 世纪 20 年代到 30 年代, 系统性红斑狼疮被认定为一种独立的疾病。系统性红斑狼疮除具有典型的皮肤损害外, 还包括全身各个系统和各种脏器的损害, 如肾、心、肝、脑、肺等。随着医学特别是现代医学的发展, 对红斑狼疮的认识在逐步地加深, 红斑狼疮研究史上的里程碑包括: ①1894 年 Payne 应用抗疟药治疗皮肤红斑狼疮; ②20 世纪中期, 开始使用皮质类固醇激素和其他免疫抑制剂治疗红斑狼疮; ③1949 年 Hargraves 在 SLE 患者骨髓中发现了狼疮细胞 (LE cell); ④1958 年开始用免疫荧光技术检测抗核抗体; ⑤1963 年 Burnham、Neblett 和 Fine 发现狼疮带; ⑥1971 年美国风湿病学会制定了 SLE 的初步分类标准, 并先后于 1982 年、1997 年进行了修订。目前被全世界广泛采用。尽管对红斑狼疮的研究进行了一个多世纪, 但其确切病因及发病机制尚不十分清楚。近年来,

随着分子生物学和遗传学研究的深入,基因易感性、表观遗传调控以及免疫应答方面在红斑狼疮发生、发展中的作用及其机制的研究取得了不少进展。SLE 具有很强的遗传倾向,其同胞患病率是一般人患病率的 20 倍左右,同卵双生子发病一致率为 24%~65%,而异卵双生子发病一致率仅 2%~9%。狼疮易感基因不但与狼疮的发病有关,而且与疾病的类型、器官受累及其严重程度相关联。目前已明确的与系统性红斑狼疮相关的易感基因有至少 17 个,包括 HLA-DR3、IRF5、STAT4、ITGAM、BLK、PTTG1、ATG5、TNFSF4、PTPN22、IRAK1、FCGR2A、TNFAIP3、KIAA1542、UBE2L3、PDK、HLA-DR2、BANK1。红斑狼疮发病机制中遗传危险因素在不同的人种间具有相同或不同的易感基因。张学军等发现 5 个与汉族人群发病密切相关的易感基因 ETS1、IKZF1、RASGRP3、SLC15A4、TNIP1,并确定了 4 个新的易感位点: 7q11.23, 10q11.22, 11q23.3 和 16p11.2^[5]。

然而,红斑狼疮患者大多为散发病例,且有一部分同卵双生子一个发病而另一个却不发病。那么,这些都是用经典的遗传学所不能完全解释的。而表观遗传学可能可以解释这些现象。20 世纪 80 年代以来,大量的研究表明,SLE 的发病与表观遗传调控异常密切相关。SLE 患者 T 细胞不但基因组总体甲基化水平低下,而且与一些自身免疫相关的基因调控序列甲基化水平低下,导致其基因过度表达,这些基因包括 CD11a (ITGAL)、穿孔素 (PRF1)、CD70 (TNFSF7)、CD40 配体 (TNFSF5) 等。对于 SLE T 细胞低甲基化的分子机制也有深入研究,研究表明生长停滞与 DNA 损伤修复蛋白 Gadd45a 表达增加有关,后者通过促进 DNA 修复,去除甲基化标记,使 SLE T 细胞 DNA 低甲基化。MicroRNA-126 在 SLE CD4⁺ T 细胞中表达异常增高,它通过抑制甲基转移酶 1 (DNMT1) 表达,导致 T 细胞低甲基化。此外,RFX1 基因在 SLE 患者的 CD4⁺ T 细胞中表达显著降低,招募到基因调控序列的 HDAC1 及 DNMT1 减少。这些分子的异常表达都在 SLE T 细胞 DNA 低甲基化中起重要作用。研究还发现组蛋白修饰的异常可以协同 DNA 甲基化,引起某些 T 细胞基因的异常活化,导致狼疮自身免疫的发生^[3-4]。

红斑狼疮发病以女性为主,女性 SLE 发病率青中年期高于青春期前和绝经期后,部分 SLE 患者妊娠期病情趋向加重,绝经后趋向缓解,这些均表明体内性激素特别是雌激素的改变在红斑狼疮尤其是在 SLE 的发生、发展中起重要作用。但仅用雌激素不能完全解释为什么青春期前和绝经期后 SLE 发病仍然以女性为主。近年来的研究表明由于 DNA 低甲基化使女性已经灭活的 X 染色体又重新被激活,X 染色体上编码的一些与自身免疫相关的基因如 CD40 配体过度表达,过度辅助自身 B 细胞产生大量的自身抗体,可能是狼疮女性易感的重要机制之一。

SLE 免疫异常的核心是多克隆 B 细胞的激活、自身抗体产生和免疫复合物的沉积。SLE 中 B 细胞产生自身抗体呈 T 细胞依赖性,T 细胞在 SLE 的发生发展中发挥重要作用。SLE 中 Th 细胞被自身抗原活化后,可大量克隆扩增,并产生细胞因子,从而发挥其致病作用。辅助性 T (Th) 细胞因子被分为两类: Th1 型细胞因子和 Th2 型细胞因子。SLE 患者及动物模型体内存在 Th1/Th2 细胞偏移,细胞因子网络失调。黏附分子等参与了 T 淋巴细胞活化。SLE T 淋巴细胞信号传递及基因表达出现多种特异性缺陷。调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 是不同于 Th1 和 Th2 的具有调节功能的 T 细胞群体,具有免疫抑制功能,在多种免疫性疾病中起重要的调节作用。调节性 T 细胞特别是 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞的数量和 (或) 功能在 SLE 小鼠或患者中都存在缺陷或异常,从而不能阻止自身免疫反应和维持机体免疫平衡,最终,在 SLE 的发生、发展中起重要作用。

SLE 免疫功能紊乱的主要特点是机体产生众多的自身抗体,B 细胞是 SLE 发病的直接参与者。SLE 患者的 B 细胞处于高度活化状态,但 B 细胞的高度活跃状态是以 T 细胞异常为基础且在其诱导下发生的,其他因素也可影响 B 细胞的免疫活性。B 细胞作为抗原提呈细胞 (APC) 通过膜相关抗原受体特异性捕获并提呈抗原,诱导 B 细胞活化,产生大量自身抗体,与自身抗原形成免疫复合物。通过 Toll 样受体配体,使 B 细胞处于高度活化状态。B 细胞除了经典的过度活化和增殖、产生

自身抗体的致病作用外,新发现的调节性B细胞通过分泌调节性细胞因子、细胞间接触等发挥免疫抑制功能。

SLE存在多种细胞因子的异常。白细胞介素(IL)-2是一种具有多种功能的细胞因子,对于T细胞增生、活化、分化及Treg细胞效应功能十分重要。SLE患者IL-2产生低下。IL-6对B淋巴细胞有很强的刺激作用,能诱导B淋巴细胞向浆细胞分化并产生抗体。SLE患者外周血淋巴细胞、血清、脑脊液甚至尿液中IL-6及其受体皆升高,目前认为IL-6是狼疮肾炎发生的一个强促进因子。IL-10也是B细胞强有力的激活剂,促进前B细胞和成熟B细胞的增殖、分化及抗体产生。SLE患者外周血单个核细胞所产生的IL-10浓度较正常人明显升高,且与疾病的严重程度有相关性。IL-17是一种源于T细胞的细胞因子,以类似于促炎症性的方式作用于其他细胞和组织,其受体广泛分布于各种组织中。SLE患者血清IL-17水平高低与SLE疾病活动性有关。肿瘤坏死因子(TNF)可激活T、B淋巴细胞,诱发炎症反应,是在SLE的炎症与自身免疫反应中起重要调控作用的细胞因子,与SLE及狼疮肾炎的发生和转归密切相关。I型干扰素及干扰素- γ 在狼疮肾炎以及其他器官损害的发生发展中起重要作用^[2]。

尽管目前SLE的病因及发病机制还不十分清楚,但普遍认为该病是在遗传背景的基础上,环境因素如感染、药物、紫外线等通过表观遗传修饰的改变使天然免疫与获得性免疫发生异常,机体产生大量的自身抗体和各种细胞因子,最终导致多种组织器官损伤。

红斑狼疮系一病谱性疾病。70%~85%的患者有皮肤受累,一端为皮肤型红斑狼疮,病变限于皮肤,即使有其他脏器的损害也相对较轻微;另一端为系统性红斑狼疮,病变累及多系统和多脏器。皮肤红斑狼疮皮损按照形态和组织病理学分为狼疮特异性和狼疮非特异性。红斑狼疮特异性皮肤损害分为三类:急性皮肤型红斑狼疮(acute cutaneous lupus erythematosus, ACLE)、亚急性皮肤型红斑狼疮(subacute cutaneous lupus erythematosus, SCLE)和慢性皮肤型红斑狼疮(chronic cutaneous lupus erythematosus, CCLE)。红斑狼疮非特异性皮肤损害包括血管炎、网状青斑、脱发、光敏感、大疱性红斑狼疮等。皮肤红斑狼疮的诊断主要根据各型的临床表现和组织病理学改变。SCLE除临床表现、组织病理外,还需结合自身抗体的检测来诊断。有关SLE的诊断,1971年由美国风湿病学会首先提出分类标准,先后于1982年和1997年作出修订。最重要的变化是在1982年分类标准引入了ANA、抗dsDNA和抗Sm抗体。

有关红斑狼疮活动性的评估,目前有多种标准,包括系统性红斑狼疮疾病活动性指数(SLE-DAI)、系统性红斑狼疮活动性测定(SLAM)、英岛狼疮评估组指数(BILAG Index)。较为简明实用的为SLEDAI、BILAG Index。另外,红细胞沉降率增快,抗dsDNA抗体的量,补体低下尤其是C3低下,均与红斑狼疮的活动性密切相关。随着基因学和免疫学研究的深入,出现了一些新指标可以判断狼疮活动性,包括以下几种:网织红细胞上补体C4d水平检测、干扰素- α 诱导基因、B淋巴细胞刺激因子(BlyS)及尿液中单核细胞趋化因子(MCP)-1。

由于红斑狼疮的确切病因及发病机制尚不十分清楚,因此,红斑狼疮的治疗目前尚无公认的有效根治办法。多种药物有效,但停药后多易复发。红斑狼疮治疗的目的在于控制病情,减缓疾病进展,保持病情长期缓解与稳定,防治重要器官损害。特别强调早期诊断和早期治疗,以避免或延缓不可逆转的组织器官损害。在过去三十年中,红斑狼疮的治疗药物主要包括抗疟药(如氯喹和羟氯喹)、糖皮质激素和免疫抑制剂(如环磷酰胺、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、环孢素、麦考酚吗乙酯等)。糖皮质激素和免疫抑制剂由于其强大的抗炎和免疫抑制作用,对于控制病情,减缓疾病进展,防治重要器官损害,其疗效肯定。但由于这两类药物长期大量使用,均会产生严重的毒副作用和并发症。因此,人们在不断寻找更加有效、针对性强、安全性好的治疗药物和方法,如新型免疫抑制剂、新的生物制剂、自体干细胞移植、免疫球蛋白静脉注射等。这些药物和治疗手段已初步取得疗效,但尚缺乏足够的循证医学证据对其疗效进行评价。

尽管目前红斑狼疮仍不能彻底治愈，但10年生存率已达85%。随着遗传学、免疫学、分子生物学的发展和研究的深入，从多角度多层次阐明红斑狼疮发病机制将进入一个崭新的阶段；更多敏感性高、特异性高、简明实用的能够用于狼疮早期诊断，判断病情，活动性及预后的生物标记将不断地运用于临床；生物靶向治疗将会得到不断的发展完善。红斑狼疮患者并发症、死亡率将得到最大程度的减少，生活质量将进一步提高。

(陆前进)

参考文献

- [1] Tsokos GC, Gordon C, Smolen JS. Systemic lupus erythematosus. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007.
- [2] 陆前进, 曾凡钦, 崔勇, 等. 红斑狼疮研究进展. 中华皮肤科杂志, 2011, 44 (1): 4-7.
- [3] Zhao S, Long H, Lu Q. Epigenetic perspectives in systemic lupus erythematosus: pathogenesis, biomarkers, and therapeutic potentials. Clin Rev Allergy Immunol, 2010, 39 (1): 3-9.
- [4] Zhou Y, Lu Q. DNA methylation in T cells from idiopathic lupus and drug-induced lupus patients. Autoimmun Rev, 2008, 7 (5): 376-383.
- [5] Han JW, Zheng HF, Cui Y, et al. Genome-wide association study in a Chinese Han population identifies nine new susceptibility loci for systemic lupus erythematosus. Nat Genet, 2009, 41 (11): 1234-1237.

红斑狼疮病因及发病机制

尽管对红斑狼疮 (lupus erythematosus, LE) 的研究进行了一个多世纪, 但其确切病因及发病机制尚不十分清楚。目前认为红斑狼疮的发生、发展与多种因素有关, 可能为遗传、性激素、环境因素共同作用的结果。

第一节 环境因素

近年来, 随着表观遗传学的发展及红斑狼疮表观遗传发病机制研究的深入, 环境因素在红斑狼疮发病过程中的作用越来越受到重视。大量文献报道感染、药物、理化因素、饮食及精神等环境因素在 LE 的发病过程中起着重要作用。感染可通过分子模拟诱发特异性免疫反应, 并扰乱人体正常免疫调节; 药物可影响细胞性免疫应答和自身抗原的免疫原性, 诱导自身免疫的产生; 理化因素, 如紫外线等可引起炎症, 诱导细胞凋亡和组织损伤; 精神压力可通过诱导人体神经内分泌系统失调而影响免疫细胞功能。由于环境因素暴露程度及对表观遗传学修饰影响程度的不一致, 环境因素对易感患者的影响存在较大差异, 由此可进一步解释疾病的异质性、复发与缓解的交替过程以及相似种族人群中发病率的差异。

据近年来的文献报道, 可能诱导系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 发病的环境因素主要有感染、药物、理化因素及饮食等 (详见表 2-1)。环境因素诱导 SLE 发病的可能机制主要有如下几种: ①环境因素改变了自身抗原的免疫原性, 从而改变细胞的免疫反应性; ②环境因素与宿主的“自身”抗原存在分子模拟; ③环境因素与宿主组织结合形成免疫原性单位; ④直接损伤组织导致自身抗原的暴露; ⑤不同的独特型之间存在交叉反应; ⑥直接激活 T 细胞和 B 细胞; ⑦诱导细胞凋亡; ⑧环境因素通过表观遗传修饰机制使 T 细胞、B 细胞等淋巴细胞过度激活, 诱导或加重自身免疫反应。

表 2-1 可能诱发 SLE 及相关综合征的环境因素

举例	种类
感染	1. EB 病毒 2. 细小病毒 B19 3. 肝炎病毒 4. 免疫缺陷病毒 I 型 5. 腺病毒 6. 沙门菌 7. 结核杆菌 8. 支原体
药物	1. 降压药及抗心律失常药物，如肼屈嗪、甲基多巴、氢氯噻嗪、普鲁卡因及奎尼丁 2. 抗生素，如异烟肼、米诺环素 3. 抗风湿药，如青霉胺、硫唑嘌呤 4. 神经精神系统药物，如苯妥因、卡马西平、氯丙嗪、雌激素、左旋多巴 5. 生物制剂，如抗 TNF α 制剂
理化因素	1. 物理因素，如紫外线 2. 化学试剂，如肼、联氨、柠檬黄、酒石黄、染发剂、曙红、氯化汞、金化合物、镉
饮食	L-刀豆氨酸（紫花苜蓿的种子及其萌芽）

一、感染

感染可以诱发或加剧 SLE 的发生，也可以贯穿于病程中，是导致 SLE 患者病情加重、影响疗效及预后的重要因素。现已证实慢性感染可以活化 B 细胞，并诱导其分化成记忆性 B 细胞，同时可能伴随着对自身抗原免疫耐受的丧失，从而对自身抗原发生反应，导致自身免疫性疾病的发生。

（一）病毒感染

常见的病毒如 EB 病毒等在 SLE 患者中感染率升高，内皮细胞和淋巴细胞的病毒颗粒样管网结构的发现以及 SLE 患者 IFN- I 浓度升高均提示病毒感染是 SLE 的可能病因。据近年的文献报道，可能参与 SLE 发病的病毒主要包括 EB 病毒、输血感染病毒、反转录病毒、副黏病毒、巨细胞病毒、细小病毒 B19、冠状病毒与腺病毒等。其中，EB 病毒、反转录病毒和细小病毒 B19 可能在 SLE 的发病机制中扮演着重要角色。SLE 患者中抗 EBV DNase 抗体 IgG 和抗 Sm/RNP 抗体存在显著相关性；SLE 治疗过程中感染 EBV 可诱导嗜血综合征，类似于 SLE 的血液系统损害；副病毒 B19 大多被描述为 SLE 的“模仿者”。其他病毒如巨细胞病毒、C 型冠状病毒和麻疹病毒在 SLE 发病机制中的作用研究较少。

1. 可能参与自身免疫发生的几种病毒

（1）EB 病毒：在所有感染中，EB 病毒被认为和 SLE 的发病机制有着最直接的关联。EB 病毒无论在 SLE 患者还是在正常人群中的感染率均很高，但两者受感染的程度不同，SLE 患者 EBV 感染率和病毒量均显著增加；EBV 感染的发生率在正常人群中为 70%，在年轻的 SLE 患者中高达 99%；SLE 患者外周血单个核细胞 EBV 病毒量是正常人的 10~15 倍；在 SLE 患者中 B 淋巴细胞带毒率高于正常人，活动期患者高于稳定期患者；SLE 患者中不同的细胞亚群受感染的程度也不同，活化 B 淋巴细胞带毒率高于静止 B 淋巴细胞。

EBV 具有嗜 B 淋巴细胞的特性, 可以造成对机体免疫系统的持续慢性刺激, 引起 B 淋巴细胞的多克隆激活。多克隆 B 细胞活化可能是 SLE 发病机制的一个早期阶段。EBV 的感染导致病毒蛋白 EBV 核抗原-1 (EBV nuclear antigen, EBNA) 的产生, 并产生抗体。该抗体能和患者的狼疮相关自身抗原包括 Ro、Sm B/B' 和 SmD1 发生交叉反应。由 11 个高电荷的残基组成的同源性区域 (GRGRGRGRGR GRG), 被鉴定为 Sm 的 D 复合物和 EBNA-1 之间交叉反应的位点。直接针对 SmD1 的抗体能结合 EBNA-1 肽, 用 EBNA-1 第 35~38 位肽段免疫动物可诱导能和 EBNA-1、Sm D1 95~119 位肽段发生反应的抗体的产生。在抗 Ro 抗体阳性的患者, 识别的第一个序列通常包含第 169~180 位肽段 (TKYKQRRNGWSHK)。此序列和被 SLE 患者抗体结合的 EBNA-1 发生交叉反应。在一项儿童红斑狼疮的研究中已经证实抗 EBNA-1 抗体和 SLE 相关。在抗体亲和力成熟之初, EBNA-1 由于和 SLE 的自身抗原 Sm 相似, 可以刺激机体发生自身免疫应答。随着 EBNA-1 的侵袭, 以及分子模拟机制的作用, 机体把 Sm 或 Ro 当成是外界抗原, 从而只攻击自身抗原, 而不对 EBNA-1 产生免疫应答。

EBV 多肽免疫后可诱导发生 SLE 样自身免疫。许多 SLE 患者的自身抗体与 Sm 自身抗原 B/B' 多肽结合。血清样本能和 Sm B/B' 的 233 个重复八面肽结合, 已经证实 B/B' 衍生的八面肽 PPPGM-RPP 和 PPPGIRGP 是一些 SLE 患者自身免疫反应的早期靶位。研究证实用 PPPGMRPP 和 PPPGIRGP 免疫产生的抗体不仅能结合这些八面肽, 而且还能结合 Sm B/B' 的许多其他八面肽。这些肽免疫的动物发展成 SLE 的疾病特征, 如产生抗核抗体、抗 Sm 抗体、抗双链 DNA 抗体、血小板减少症、癫痫发作和蛋白尿。实验中用到的免疫原 PPPGMRPP 和来自于 EBV 的 EBNA-1 的 PPPGRRP 极为相似, 也和包含抗 Sm 自身抗体的人类血清相结合^[1-3]。

SLE 患者 EBV 持续感染也影响到 B 细胞抗凋亡活性。在初期感染阶段, 被 EBV 感染的自身反应性 B 细胞增殖, 成为记忆 B 细胞, 表达病毒编码的抗凋亡分子, 从而对凋亡抵抗。

现将 EB 病毒侵犯机体, 从而导致红斑狼疮的过程归纳如下, 如 (彩图 2-1) 所示。

(2) 细小病毒 B19: 细小病毒 B19 (parvovirus B19, PVB19) 是 1975 年 Cossart 等人从编号为 B19 的无症状健康献血者血液中发现的一种单链、线状、无包膜的小 DNA 病毒, 它属于细小病毒科细小病毒属, 是该属病毒中唯一能感染人类的病毒。感染 PVB19 的患者可出现多种与 SLE 极为相似的临床表现, 包括皮疹、白细胞减少、血小板降低、低补体血症、自身免疫性贫血、关节炎、皮肤血管炎等等。PVB19 感染还可诱导多种自身抗体, 如抗核抗体、抗双链 DNA 抗体、抗中性粒细胞胞质抗体和抗心磷脂抗体等的产生。Dr. Zheng 等人对 51 例 SLE 患者进行研究发现, B19 IgM 抗体阳性 11 例, 占总数的 22%, 而正常对照组均为阴性; 其次, B19 IgM 阳性组 SLE 疾病活动评分 (SLEDAI) 显著高于阴性组^[4-5]。

(3) 丙型肝炎病毒: 丙型肝炎病毒 (hepatitis virus C, HCV) 是一种最常见的与自身免疫相关的肝炎病毒, 慢性 HCV 感染可诱导多种自身抗体的产生, 如抗核抗体、抗心磷脂抗体、抗甲状腺抗体、抗线粒体抗体、抗平滑肌抗体、冷球蛋白、类风湿因子等。Kowdley 与 Cacoub 等报道了 SLE 患者的 HCV 感染, 但病例数较少。慢性 HCV 感染可使患者产生符合 SLE 诊断标准的临床和血液学改变, 但 SLE 的特异性临床表现很少出现在 HCV 感染的非 SLE 患者中^[6]。

(4) 乙型肝炎病毒: 乙型肝炎病毒 (hepatitis virus B, HBV) 感染在人群中常见。自 1970 年以来, 人们开始研究 HBV 与 SLE 的相关性, 但两者关系尚不明确。有报道 HBsAg 复合物是 SLE 致病原因。SLE 合并 HBV 感染时, 抗 HBsAb 阳性率比正常对照组高, 可能是细胞因子发挥了调节作用。

(5) 反转录病毒: 虽然人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染和 SLE 可能是相互排斥的, HIV 的免疫抑制可减少罹患 SLE 的风险, 但已有数项研究发现 HIV 感染和一些自身抗体相关, 这些自身抗体包括抗核抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体、狼疮抗凝物和抗心磷脂抗体, 偶尔伴随着狼疮样的表现。在自身免疫狼疮 NZB/NZW 鼠的免疫复合物沉淀中发现内源性反转

录病毒的包膜蛋白 gp70^[7]。SLE 患者中抗反转录病毒双链 RNA 抗体的阳性率可达 70%，由于 SLE 患者中存在针对反转录病毒蛋白特别是人 T 细胞白血病病毒（human T-cell leukemia virus type 1, HTLV-1）相关的内源性序列（HRES-1）的高滴度抗体，因此，这些病毒被认为是候选狼疮病毒。HRES-1 编码 28 000 的核自身抗原 HRES-1/p28，其抗体在 21%~30% 的 SLE 患者中可检测到。HRES-1 和小核蛋白（sn-RNP）复合物抗原表位之间的分子模拟能激发对自身抗原的自身免疫反应，导致疾病活跃程度增加。

人类反转录病毒 HTLV-1 和 HIV-1 感染后的许多特征与 SLE 类似：T 细胞出现异常，包括 CD4⁺T 细胞计数下降、CD4⁺T 与 CD8⁺T 细胞功能失常；多克隆 B 细胞活化以及细胞因子和趋化因子也发生相似改变。SLE 与 HIV 感染者的 CD4/CD8 比值随 CD4⁺T 细胞计数减少而下降，CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞上 HLA-II 类分子的表达随疾病活动程度增加而上升，而且 CD8⁺T 细胞比 CD4⁺T 细胞的表达更强。

2. 病毒感染参与 SLE 自身免疫发生的机制 传染性病原体可能通过数种机制诱导自身免疫，如结构或功能分子模拟、编码蛋白诱导对自身抗原的交叉免疫反应或调节抗原处理、活化 T、B 细胞、调节巨噬细胞或树突状细胞的凋亡来激发自身免疫，从而参与 SLE 的发病。

(1) 结构和功能分子模拟：分子模拟即分子可能发生结构上或功能上的模拟。当病毒肽有一个氨基酸序列和自身肽的一个氨基酸序列相似或一致时，发生结构分子模拟，产生交叉反应性 T 和 B 细胞效应。一个拥有能识别外来（病毒）肽和自身肽的自身反应性 T 细胞能被病毒衍生肽所活化，因此，除了介导抗病毒效应，T 细胞也能介导自身反应性。常见病毒的多肽序列（如 EBV 蛋白）和狼疮自身抗原（如 Sm 抗原）也能诱导交叉反应性自身抗体。EBV 蛋白通过编码 Bcl-2 样蛋白（BHRF1-Bam HI 片段 H 右向开放式阅读框 1）调节凋亡，是功能模拟的一个例子。

(2) 对病原识别受体的刺激：细菌和病毒等病原微生物及其细胞壁产物均具有一类真核细胞所不具备的特殊结构，这类特殊结构对表达模式识别受体（pattern recognition receptor, PRR）的细胞有强烈的刺激作用，称为病原相关分子模式（pathogen associated molecular patterns, PAMPs）。树突状细胞通过病原识别受体如 Toll 样受体（toll-like receptors, TLRs）识别 PAMPs。PAMPs 在几个传染性病原体如革兰阳性（G⁺）和革兰阴性（G⁻）细菌以及 RNA 和 DNA 病毒的早期识别中起作用。来自于细胞死亡途径的坏死物质碎片、细菌细胞表面脂多糖、脂蛋白、细菌鞭毛蛋白、病毒 dsRNA、细菌和病毒 DNA 的非甲基化 CpG 岛，均可被一种类型的 TLR 所识别。TLRs 的微生物刺激通过 IL-1 受体相关激酶（IL-1 receptor-associated kinase, IRAK）1、IRAK4、TNF 受体相关因子 6（TNF receptor-associated factor 6, TRAF6）、NF-κB 激酶复合物和 NF-κB 活化导致 IL-1 信号通路启动。树突状细胞的一个亚型浆细胞样树突状细胞（plasmacytoid dendritic cells, pDCs）是体内 1 型 IFNs 的主要细胞来源。IFNs 对于宿主防御抵抗病毒是非常重要的。SLE 患者 IFNs 过度表达，而且 IFN-α 和疾病活动性相关，促进抗核抗体的形成。TLRs 活化 pDCs 引起 IFN-α/β 释放，从而导致前炎症因子的释放和自身免疫的产生。坏死物质、晚期凋亡细胞释放物质和 SLE 患者的免疫球蛋白一起诱导 pDCs 释放 IFN-α。IFN-α 诱导抗原提呈细胞的成熟和扩大 T 细胞活化效应包括过度辅助活性。自然杀伤细胞产生大量的细胞因子包括 IFN-γ，影响 T 细胞的活化。此外，病毒能通过诱导前炎症因子的释放来影响天然免疫。

（二）细菌感染

细菌感染是 SLE 患者最常见的感染。最常见的细菌包括金黄色葡萄球菌、化脓性链球菌、肺炎链球菌和大肠杆菌，共占细菌感染的 50%。少见的报道过的细菌包括肠球菌、克雷白杆菌、铜绿假单胞菌、沙门菌、李斯特菌、结核分枝杆菌和诺卡菌。SLE 患者吞噬细胞功能缺陷，白细胞趋化性降低，存在淋巴细胞毒性血清因子，迟发性超敏反应障碍，细胞免疫选择性缺陷，导致机体对细菌和真菌等感染的防御能力降低。

细菌微生物通过如下几种方式激发免疫反应：第一，微生物抗原可能和自身抗原结合形成免疫原性菌株，绕过 T 细胞耐受。SLE 患者血清中的 DNA 自身抗体对于细菌 DNA 存在抗体特异性，可以针对细菌和哺乳动物 DNA 产生交叉反应。第二，细菌 DNA 中含有一种未甲基化 CpG 基序，CpG-DNA 可以直接诱导刺激 B 细胞多克隆增殖活化、分泌 IgM 和 IL-10，诱导单核细胞产生 IL-12 和干扰素 IFN- γ ，同时阻碍线粒体膜破裂，减少 B 细胞凋亡，导致病理性自身反应性细胞及自身抗体产生。第三，感染可能抑制 T 细胞功能。第四，抗热休克蛋白（heat shock protein, HSP）的自身抗体已经在不同的自身免疫状态被发现，细菌和宿主的应激蛋白是同源的，由于分子模拟引起自身或非自身辨别机制的丧失，这对遗传易感性宿主形成了发展自身免疫疾病的长期威胁。

研究表明分枝杆菌细胞内 70kDa HSP 可能激发产生自身抗体。结核杆菌（tubercle bacillus, TB）感染的患者被发现有一定阳性率的类风湿因子和抗核抗体。各种不同的分枝杆菌诱导的关节炎鼠模型显示了自身免疫疾病的经典表现。在 Ghosh 等人对 70 例 SLE 患者的研究中，14 例患者（20%）已经证实既往有分枝杆菌感染，是普通人群 TB 感染率的 40 倍。30 例罹患肺部 TB 无 SLE 的患者被证实有自身抗体的高阳性率。这些表明先前的结核感染可能在遗传易感患者中诱发 SLE 起一定的作用。

（三）支原体感染

支原体是一类介于病毒和细菌之间，能在细胞外生存的最小的原核微生物。对人体有致病性的支原体主要是肺炎支原体、溶脲脲原体和人型支原体。它们具有类似的生物学特性。支原体感染人体后可引起广泛的免疫异常反应，包括多克隆激活 B 细胞、T 细胞、巨噬细胞、NK 细胞等免疫细胞，并刺激免疫活性细胞产生多种细胞因子，造成组织损伤。

国内外均有溶脲脲原体或人型支原体感染和 SLE 有关的研究报道。有人研究发现 SLE 患者肺炎支原体 IgG 抗体阳性率高于对照组，且有统计学差异，提示 SLE 和肺炎支原体感染有关。感染可能触发了自身免疫过程，从而诱发遗传易感者罹患 SLE 或使其病情进展。

肺炎支原体可造成宿主细胞膜抗原结构改变而引起宿主产生自身抗体，还可因宿主组织中存在与支原体膜相似的抗原成分而导致病理免疫反应。肺炎支原体吸附于宿主细胞表面，从宿主细胞膜吸取脂质与胆固醇，引起细胞膜损害，通过磷脂酶水解宿主细胞膜上的卵磷脂影响宿主细胞的生物合成、膜的功能及免疫功能，同时释放有毒代谢产物，导致宿主细胞受损。肺炎支原体感染可能参与了 SLE 的发生或进展，但另一方面，由于免疫功能缺陷和抑制免疫功能药物的使用，SLE 患者易于发生各种感染，所以还需要深层次的研究和更加直观的证据来展示 SLE 和支原体感染之间的因果关系，以明确支原体感染在 SLE 的发生发展过程中究竟扮演怎样的角色。

二、药物

自 1945 年报道第一例因磺胺嘧啶诱发的红斑狼疮后，多种药物相继被报道。目前被报道的相关药物多达八十多种。一些学者把他们分为四大类：确定可以引起狼疮的药物、可能引起狼疮的药物、被推荐引起狼疮的药物、最新被报道引起狼疮的药物（表 2-2）。其中，诱导药物性狼疮最经典的药物为胍屈嗪或普鲁卡因胺，这两个药是芳香族胺或胍。Richardson BC 等人研究发现，用胍屈嗪或是普鲁卡因胺处理过的人或鼠 CD4⁺ T 细胞，均表现为过度活化状态。将这些过度活化的 T 细胞转移至同源宿主可诱发狼疮样疾病表现^[8]。氢氯噻嗪、特比萘芬、钙通道阻断剂等可引起亚急性皮肤型红斑狼疮（subacute cutaneous lupus erythematosus, SCLE），临床表现与特发性 SCLE 相似，多好发于女性，且抗 Ro/La 抗体、抗核抗体和抗组蛋白抗体常见。Yoshimasu T 等则报道在氟尿嘧啶及其衍生物引发的药疹中，表现为盘状红斑狼疮（discoid lupus erythematosus, DLE）的占 10%，这可能与氟尿嘧啶及其衍生物损害基底层细胞后，增加了其对紫外线的敏感性，从而引起基底细胞液化变性和片状淋巴细胞浸润有关^[9]。

药物引起红斑狼疮的机制尚不清楚。Batchelor JR 等发现在 73% 因肼屈嗪引起的红斑狼疮患者中 HLA-DR4 表达显著高于特发性红斑狼疮患者，一定程度表明药物型红斑狼疮有一定的遗传易感性。另一方面，肼屈嗪和普鲁卡因胺可使正常 T 细胞 DNA 低甲基化，自身免疫相关的基因过度表达，从而导致机体出现自身免疫反应^[10]。药物性狼疮可能包括直接机制（雌激素、抗 TNF 治疗等）和间接机制（活化的代谢产物、DNA 甲基化的抑制等）。含有雌激素的口服避孕药和布洛芬可加重特发性 SLE 的症状。生物制剂抗肿瘤坏死因子制剂可诱导 SLE 患者抗核抗体、抗双链 DNA 抗体、抗心磷脂抗体的产生，加重狼疮表现，同时抗肿瘤坏死因子制剂在类风湿关节炎治疗过程中诱发药物性狼疮已有病例报道。

表 2.2 与红斑狼疮发病相关的药物

药物名称	药物分类
I 类 确定可以引起狼疮的药物	肼屈嗪、普鲁卡因胺、异烟肼、甲基多巴、氯丙嗪、奎尼丁、米诺环素
II 类 可能引起狼疮的药物	柳氮磺吡啶、特比萘芬、青霉胺、氢氯噻嗪 抗惊厥药物：卡马西平、乙琥胺、苯妥英、三甲双酮、丙戊酸盐、唑尼沙胺 抗甲状腺药物：丙硫氧嘧啶、甲巯咪唑 他汀类药物：洛伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、 β 受体阻断剂：普拉洛尔、醋丁洛尔、普萘洛尔、拉贝洛尔、 吲哚洛尔、阿替洛尔、美托洛尔、噻吗洛尔 干扰素 α 氟尿嘧啶及衍生物
III 类 被推荐引起狼疮的药物	氯金酸钠、青霉素、链霉素、四环素、苯基丁氮酮、雌激素、 口服避孕药、利血平、锂、卡托普利、钙通道阻断剂、环丙沙星、利福平、可乐定、羟基脲
IV 类 最新被报道引起狼疮的药物	IL-2、氯巴占、氯氮平、妥卡尼、赖诺普利、扎鲁司特、依那西普、英夫利昔单抗

三、理化因素

紫外线也是促使红斑狼疮患者发病和病情加重最为肯定的环境因素之一，SLE 患者病程中因接受日光照射而激发或加重病情者高达 60%。关于紫外线与红斑狼疮的关系目前研究得较为透彻，其中紫外线诱导 DNA 低甲基化在红斑狼疮发病机制中的作用获得学界认同。Lu 等人研究表明，紫外线诱导 DNA 低甲基化主要通过生长停滞与 DNA 损伤诱导蛋白（growth arrest and DNA-damage-inducible protein 45 alpha, Gadd45α）介导。Gadd45α 在促进 DNA 修复过程中可通过去除 DNA 的甲基化标记而诱导基因调控序列的低甲基化^[11]。Lu 等先前研究已证实，在 LE 患者体内存在一些与免疫密切相关的甲基化敏感基因，如 CD11a（ITGAL）、穿孔素（PRF）、CD70（TNFSF7）及 CD40 配体（TNFSF5）等，这些基因调控序列的低甲基化可诱导基因的过度表达。过度表达这些基因的 T 细胞具有自身反应性，可杀伤自身巨噬细胞或辅助 B 细胞产生大量的自身抗体，在动物体内能诱导狼疮样疾病^[12-18]。通过体外实验进一步证实，在体外紫外线能诱导 Jurkat 细胞和 CD4⁺ T 细胞 Gadd45α 表达上调，同时甲基化敏感基因 CD11a、CD70 mRNA 表达升高，而基因组 DNA 呈