

65(22):10613-10622.

[10] Liang Y, Fang M R, Li J C, et al. Serum proteomic patterns for gastric lesions as revealed by SELDI mass spectrometry[J]. Experiment Molecul Patholo, 2006, 81(2):176-180.

[11] Pan YZ, Xiao XY, Zhao D, et al. Proteomic analysis of prostate cancer using surface enhanced laser desorption/ionization mass spectrometry[J]. Chin Med, 2005, 85(45):3172-3178.

[12] Stranneheim H, Orre LM, Janne Lehtiö J, et al. A comparison between protein profiles of B cell subpopulations and mantle cell lymphoma cells[J]. Proteome Science, 2009, 7(1):43.

[13] van Krieken JH. New developments in the pathology of malignant lymphoma; a review of the literature published from November 2010-January 2011[J]. J Hematopathol, 2011, 4(1):31-43.

[14] 许洋. 蛋白质指纹图谱技术在实验诊断与临床医学中的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2007, 27(2):134-142.

[15] 钟立业, 刘天浩, 耿素霞. 利用 MALDI-TOF-MS 分析 RAEB 型骨髓增生异常综合征患者血清蛋白质组学特征[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2009, 16(21):1625-1628.

[16] 周靖泳, 汤华, 韩丽英, 霍奇金淋巴瘤化疗前后血清蛋白指纹图谱的变化[J]. 江苏大学学报, 2010, 20(5):440-443.

[17] Lin ZS, Jensen SD, Lim MS, et al. Application of SELDI-TOF mass spectrometry for the identification of differentially expressed proteins in transformed follicular lymphoma[J]. Modern Pathology, 2004, 17(4):670-678.

[18] 王晋芬, 李义, 杨瑞红, 等. SELDI-TOF-MS 技术在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤诊断中的意义[J]. 诊断病理学杂志, 2009, 16(6):409-412.

[19] Zhang X, Wang B, Zhang XS, et al. Serum diagnosis of diffuse large B-cell lymphomas and further identification of response to therapy using SELDI-TOF-MS and tree analysis patterning[J]. BMC Cancer, 2007, 7(2):235.

[20] Semmes OJ, Cazares LH, Ward MD, et al. Discrete serum protein signatures discriminate between human retrovirus-associated hematologic and neurologic disease[J]. Leukemia, 2005, 19(9):1229-1238.

[21] Hegedus CM, Gunn L, Skibola CF, et al. Proteomic analysis of childhood leukemia[J]. Leukemia, 2005, 19(12):1713-1718.

[22] Shi LN, Zhang J, Wu P, et al. Discovery and identification of potential biomarkers of pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. Proteome Science, 2009, 7(1):7.

[23] Lauten M, Schrauder A, Kardinal C, et al. Unsupervised proteomic analysis of human leukaemia cells identifies the Valosin-containing protein as a putative marker for glucocorticoid resistance[J]. Leukemia, 2006, 20(7):820-826.

[24] Zhang YN, Gaiger A, Smithgall M, et al. Use of protein chip array surface enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (SELDI-TOF MS) to identify thymosin β -4, a differentially secreted protein from lymphoblastoid cell lines[J]. J Am Soc Mass Spectrom, 2003, 14(4):760-765.

(收稿日期:2011-09-09)

巨细胞病毒与自身免疫病关联的研究进展

张 园^{1,2}综述,王露楠²审校

(1. 北京协和医学院研究生院, 北京 100730; 2. 卫生部临床检验中心, 北京 100730)

关键词:巨细胞病毒; 自身免疫病; 系统性红斑狼疮; 干燥综合征; 糖尿病, 1 型; 综述
DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 04. 023 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2012)04-0436-03

巨细胞病毒 (CMV) 为疱疹病毒科 β 属的线性双链 DNA 病毒, 基因组长度约 235~240 kb, 相对分子质量为 $150 \times 10^3 \sim 160 \times 10^3$ 。CMV 从内到外共有 4 层结构, 最外层为富含病毒糖蛋白的脂双层外膜, 外膜内层是由蛋白质组成的内膜, 内膜包裹着一个外形为 20 面体的核衣壳, 最内层是一段双链线性 DNA 核。成熟的病毒颗粒直径范围为 200~300 nm^[1]。CMV 编码大约 330 种基因, 其基因表达呈一定的时序性。CMV 可在自然界中广泛存在, 具有高度的宿主特异性, 即感染人类的巨细胞病毒只能是人类巨细胞病毒 (HCMV)。HCMV 在人群中感染相当普遍, 中国成人 HCMV 感染率超过 95%^[2]。一项对上海市育龄孕妇的 TORCH 结果调查也显示, HCMV IgG 阳性率为 94.75%, HCMV IgM 阳性率为 2.49%, 其感染率很高^[3]。HCMV 具有潜伏-激活的生物学特性, 一旦侵入人体, 将长期或终身存在于体内。原发 HCMV 感染通常发生在幼年时期且无症状, 表现为隐性感染; 原发感染后, 病毒可长期持续性存在于机体, 呈潜伏感染状态, 在多数病例中无症状; 在一定条件下, HCMV 感染可以从潜伏状态转变为激活状态, HCMV 大量增殖, 引起严重的疾病。

自身免疫病 (AD) 是机体对自身抗原发生免疫反应而导致自身组织损害所引起的疾病。自从 1904 年 Donath 与 Landsteiner 提出此概念以来, 许多疾病相继被列为 AD。自身免疫是指机体免疫系统由于某些原因对自身抗原发生免疫应答, 形成自身抗体或自身致敏淋巴细胞的免疫病理过程。只有当自身免疫达到一定强度时, 导致机体正常组织损伤或生理功能紊乱, 并出现相应临床表现时才能够发展为自身免疫病。

本文综述了 HCMV 与多种 AD 的关系, 并尝试归纳、解释这一关联现象。

1 HCMV 与系统性红斑狼疮 (SLE)

SLE 涉及许多系统和脏器的病变, 且患者体内含有循环自身抗体和免疫复合物。在 SLE 患者血清中, 均能检测到 HCMV IgG 与 HCMV IgM 滴度的升高^[4], 且 SLE 患者的 HCMV 感染率高于健康者^[5], 提示 SLE 患者比健康者更易发生 HCMV 感染。研究 HCMV 感染与 SLE 的关系, 对了解 SLE 发病机制及判断病情均具有重要的意义。然而, 究竟是人体罹患 SLE 而更易合并 HCMV 感染, 还是 HCMV 感染导致 SLE 发生一直存在争论。

有研究表明,大多数 SLE 患者的血清可以和 HCMV pp65 抗原发生反应,且反应性远远高于健康人群及其他疾病患者,说明 HCMV 感染可能会引起 SLE 发病或导致病情变化^[6]。Chang 等^[7]发现 HCMV pp65 抗原能强化 SLE 模型小鼠的体液免疫,证实 HCMV 的增殖可能与 SLE 的发生有一定关系, HCMV 感染有可能是导致易感人群罹患 SLE 的潜在促发因子。

在临床诊断中, SLE 的主要以产生多种抗核内抗原为主要特征, HCMV 可以通过分子模拟机制诱发 SLE。由于 HCMV 衣壳蛋白 gB 的抗原表位与 U1 核糖核蛋白(U1RNP)有相同的氨基酸序列,能引起机体免疫系统同时针对 gB 和 U1RNP 的交叉反应,产生抗 U1RNP 抗体,诱导组织和器官的损伤,导致 SLE 发病。因此, HCMV 可能会诱发 SLE,加重 SLE 病情进程。然而,长期接受激素或免疫抑制剂治疗的 SLE 患者继发 HCMV 感染的危险性较高^[8-9]。因此对处于活动期的 SLE 患者而言,早期诊断 HCMV 感染并进行抗病毒治疗,可以有效控制 SLE 患者的病情进展,对临床治疗具有重要的指导意义。

2 HCMV 与干燥综合征(SS)

SS 以口眼干燥为特征,主要累及全身外分泌腺;SS 患者体内可检出多种自身抗体,如抗核抗体、类风湿因子、抗核糖核蛋白抗体、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体等。早在 1982 年,就有研究表明 SS 患者体内 HCMV IgG 抗体滴度水平比健康对照组高 2 倍, HCMV IgM 抗体滴度水平比健康者高 3 倍^[10]。虽然继发性 SS 患者体内 HCMV 抗体滴度水平与健康者类似,但原发性 SS 患者体内有高滴度的可与补体结合的 HCMV 抗体,提示 HCMV 感染可能是 SS 病程发展的先决条件^[11]。

研究发现,鼠巨细胞病毒(MCMV)与 HCMV 有高度同源性,并且 MCMV 感染小鼠在急慢性炎症、病毒持续时间及其潜伏性、机体免疫应答方面都与人类感染 HCMV 类似^[12]。Fleck 等^[13]检测了 Fas 缺陷小鼠的血清标本,发现抗 SSA 和抗 SSB 抗体较健康对照组均明显升高,表现出类似 SS 的病理改变;在 MCMV 感染的 C57Bl/6-lpr/lpr 小鼠体内,存在 MCMV 的大量复制、Fas 介导的炎症细胞凋亡缺陷导致免疫耐受缺失、T 淋巴细胞活化及抗 SSA 和抗 SSB 抗体大量产生,从而诱发类似 SS 的病理改变,说明 MCMV 具有引起 SS 病理改变的潜力。Campbell 等^[14]的动物模型研究则表明,唾液腺是 MCMV 免疫逃逸与持续性感染的一个主要靶位点。MCMV 在小鼠体内通过表达 m38.5 蛋白,促进 MCMV 在唾液腺的扩散,因而 MCMV 可以诱导小鼠发生慢性病毒感染后的涎腺炎。

总之,由于 MCMV 感染小鼠与 HCMV 感染人类的情况类似,因此可以推测 HCMV 能够通过淋巴细胞多克隆激活机制诱发 SS。感染 HCMV 后,一方面 Fas 介导的凋亡途径缺陷,不能有效地清除病毒感染细胞,并伴随 T 细胞活化和大量 SS 标志性抗体产生。另一方面, HCMV 表达的 m38.5 蛋白可阻碍 B 细胞 Bax 介导的凋亡,加速淋巴细胞浸润。表现出类似 SS 的病理改变^[15]。

3 HCMV 与系统性硬化症(SSc)

SSc 以皮肤各系统胶原纤维硬化为特征。UL94 是 HCMV 晚期蛋白之一, Linardi 等^[16]研究者发现,抗 UL94 抗体与 SSc 病程有关,能够作为评价 SSc 疾病严重程度的一个指标。抗 UL94 抗体能特异性结合 UL94,不仅能够诱导内皮细胞凋

亡,还能激活皮肤成纤维细胞,因此 HCMV 与 SSc 的两种典型症状—血管损伤和组织纤维化有关^[16]; HCMV UL83 引起的体液免疫也与 SSc 的发病相关^[17]。这些发现均表明 HCMV 能引发 SSc 初期病理改变,可能是 SSc 发病的诱因之一。

HCMV 也能够通过分子模拟机制诱发 SSc^[18]。由于 HCMV 基因组编码的 UL94 是与细胞同源的基因,能表达与自身内皮细胞表面抗原结构相似的表位,这种结构的相似性能够扰乱免疫系统的识别。HCMV 活动性感染后通过这种分子模拟作用,使宿主对病毒 UL94 编码的抗原表位和自身内皮细胞发生交叉反应,诱导皮肤血管内皮细胞程序性死亡,最终导致自身免疫病的发生。这种机制能够在一定程度上解释 SSc 患者中,由致病原产生的自身抗体可以与 HCMV 交叉反应。

4 HCMV 与 1 型糖尿病(T1DM)

T1DM 患者胰岛 β 细胞绝大部分被破坏,目前认为遗传因素、环境因素、病毒感染及免疫机制等与其发病有关。近年一些研究表明,胰岛是 HCMV 感染的主要靶器官之一;胰岛 β 细胞是胰岛内 HCMV 的主要靶细胞, HCMV 可直接损伤胰岛 β 细胞,使得胰岛素分泌障碍^[19-20]。由于 HCMV 与人胰岛 β 细胞存在共同抗原,从而由 HCMV 诱导机体免疫应答产生的抗 HCMV 抗体(特别是 IgG 类抗体),导致胰岛 β 细胞产生免疫病理损伤。同时, HCMV 在胰岛内不断复制,可产生特异性包涵体,引起细胞病变,受染细胞溶解死亡,对糖尿病的发生亦有关。HCMV 感染者其胰岛 β 细胞分泌胰岛素的功能异常,可能由于 HCMV 感染胰岛 β 细胞,造成胰岛 β 细胞的损伤;另外,还可能由于病毒通过插入、暴露、或改变胰岛 β 细胞细胞膜的抗原性从而引起自身免疫反应导致 β 细胞的免疫病理损伤。该两种作用的结果均可最终导致胰岛 β 细胞胰岛素分泌减低^[21]。因此, HCMV 感染与 T1DM 和胰岛功能密切相关^[22-23],能在一定的条件下导致糖尿病。

5 HCMV 与炎性肠病(IBD)

IBD 包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD)。有研究指出,应用具有免疫抑制作用的药物治疗,使得 IBD 患者易于合并 HCMV 感染,从而推测 HCMV 在 UC 的发病或病程中起到一定的作用^[24-25]。另有病例报告报道了 1 例 UC 患者合并严重 HCMV 感染,表现为临床症状复发并加重,经抗病毒治疗后好转^[26]。这说明 HCMV 感染能够加重难治性 IBD 的病程,是 UC 恶化的因素之一。因此 IBD 患者成为 HCMV 感染的高危人群主要有两方面原因:首先,这些 IBD 患者经常使用免疫抑制剂治疗;其次,炎症本身也可能是一种诱导因素。

6 HCMV 与风湿性关节炎(RA)

RA 以慢性、对称性多滑膜关节炎和关节外病变为主要临床表现,属于自身免疫炎性疾病。有研究报道在 10%~50% 的 RA 患者的滑膜组织和关节滑液中,检出 HCMV DNA、特异性抗原、和感染性病毒颗粒^[27]。在 RA 患者中检测 HCMV 时,发现来源于 RA 患者唾液腺的病毒感染细胞比正常对照组的更多。RA 患者在接受抗 TNF 治疗时,能够产生 HCMV 特异的 CD4+T 细胞应答; HCMV 可能通过参与免疫复合物的形成,影响炎症反应的进程,治疗的效果,导致 RA 相关脉管炎并发症^[28]。

7 结论与展望

大量的实验表明 HCMV 和各种自身免疫性疾病的发病病因相关。综合 HCMV 与自身免疫病的各项研究, HCMV 感

染有引起自身免疫病的潜力,亦有可能由于自身免疫病患者机体正常免疫功能的调节出现故障,潜伏在体内的 HCMV 被激活,或者在此期间引发新的外源性 HCMV 感染,导致血清 HCMV IgM 水平升高。同时,在一些自身免疫病的治疗过程中激素和免疫抑制剂的应用也会降低自身免疫力,导致潜伏的 HCMV 被激活或外源性 HCMV 感染。期待有研究进一步探讨 HCMV 作为 AD 的刺激因子,对其发病和疾病进程的影响,以指导更有效的临床诊断方法和治疗策略。

参考文献

- [1] 阮光萍,王小宁.巨细胞病毒疾病的研究进展[J].国际检验医学杂志,2006,27(2):81-83.
- [2] 郭丽丽,许红梅.人巨细胞病毒感染的流行病学研究进展[J].国际检验医学杂志,2010,31(10):1131-1133.
- [3] 俞菁,章莉,张听明,等.某市妇女 TORCH 感染调查分析[J].国际检验医学杂志,2011,32(9):984-985.
- [4] Barzilai O, Sherer Y, Ram M, et al. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in autoimmune diseases; are they truly notorious? A preliminary report[J]. Ann N Y Acad Sci, 2007, 1108(6): 567-577.
- [5] Sekigawa I, Nawata M, Seta N, et al. Cytomegalovirus infection in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Clin Exp Rheumatol, 2002, 20(4): 559-564.
- [6] Pérez-Mercado AE, Vilá-Pérez S. Cytomegalovirus as a trigger for systemic lupus erythematosus[J]. J Clin Rheumatol, 2010, 16(2): 335-337.
- [7] Chang M, Pan MR, Chen DY, et al. Human cytomegalovirus pp65 lower matrix protein: a humoral immunogen for systemic lupus erythematosus patients and autoantibody accelerator for NZB/W F1 mice[J]. Clin Exp Immunol, 2006, 143(1): 167-179.
- [8] Yoon GS, Nagar MS, Tavora F, et al. Cytomegalovirus prostatitis: a series of 4 cases[J]. Int J Surg Pathol, 2010, 18(1): 55-59.
- [9] Yoda Y, Hanaoka R, Ide H, et al. Clinical evaluation of patients with inflammatory connective tissue diseases complicated by cytomegalovirus antigenemia[J]. Mod Rheumatol, 2006, 16(3): 137-142.
- [10] Shillito EJ, Daniels TE, Whitcher JP, et al. Antibody to cytomegalovirus in patients with Sjögren's syndrome. As determined by an enzyme-linked immunosorbent assay[J]. Arthritis Rheum, 1982, 25(2): 260-265.
- [11] Thorn JJ, Oxholm P, Andersen HK. High levels of complement fixing antibodies against cytomegalovirus in patients with primary Sjögren's syndrome[J]. Clin Exp Rheumatol, 1988, 6(1): 71-74.
- [12] Tanaka K, Koga Y, Lu YY, et al. Murine cytomegalovirus-associated pneumonitis in the lungs free of the virus[J]. J Clin Invest, 1994, 94(10): 1019-1025.
- [13] Fleck M, Zhang HG, Kern ER, et al. Treatment of chronic sialadenitis in a murine model of Sjögren's syndrome by local fasL gene transfer[J]. Arthritis Rheum, 2001, 44(4): 964-973.
- [14] Campbell AE, Cavanaugh VJ, Slater JS. The salivary glands as a privileged site of cytomegalovirus immune evasion and persistence [J]. Med Microbiol Immunol, 2008, 197(2): 205-213.
- [15] Manzur M, Fleming P, Huang DC, et al. Virally mediated inhibition of Bax in leukocytes promotes dissemination of murine cytomegalovirus[J]. Cell Death Differ, 2009, 16(2): 312-320.
- [16] Lunardi C, Dolcino M, Peterlana D, et al. Antibodies against human cytomegalovirus in the pathogenesis of systemic sclerosis: a gene array approach[J]. PLoS Med, 2006, 3(1): e2.
- [17] Namboodiri AM, Pandey J. The human cytomegalovirus TRL11/IRL11-encoded FcγR binds differentially to allelic variants of immunoglobulin G1[J]. Arch Virol, 2011, 156(5): 907-910.
- [18] Wucherpfennig KW, Sethi D. T cell receptor recognition of self and foreign antigens in the induction of autoimmunity[J]. Semin Immunol, 2011, 23(2): 84-91.
- [19] Osame K, Takahashi Y, Takasawa H, et al. Rapid-onset type 1 diabetes associated with cytomegalovirus infection and islet autoantibody synthesis[J]. Intern Med, 2007, 46(9): 873-877.
- [20] Krause I, Anaya JM, Fraser A, et al. Anti-infectious antibodies and autoimmune-associated autoantibodies in patients with type 1 diabetes mellitus and their close family members[J]. Ann N Y Acad Sci, 2009, 1173(7): 633-639.
- [21] Hjelmæsæth J, Müller F, Jenssen T, et al. Is there a link between cytomegalovirus infection and new-onset posttransplantation diabetes mellitus? Potential mechanisms of virus induced beta-cell damage[J]. Nephrol Dial Transplant, 2005, 20(11): 2311-2315.
- [22] Filippi CM, Estes EA, Oldham JE, et al. Immunoregulatory mechanisms triggered by viral infections protect from type 1 diabetes in mice[J]. J Clin Invest, 2009, 119(6): 1515-1523.
- [23] Filippi C, von Herrath M. How viral infections affect the autoimmune process leading to type 1 diabetes[J]. Cell Immunol, 2005, 233(2): 125-132.
- [24] Epple HJ. Therapy- and non-therapy-dependent infectious complications in inflammatory bowel disease[J]. Dig Dis, 2009, 27(4): 555-559.
- [25] Banerjee D, Deb R, Dar L, et al. High frequency of parasitic and viral stool pathogens in patients with active ulcerative colitis: report from a tropical country[J]. Scand J Gastroenterol, 2009, 44(3): 325-331.
- [26] Osaki R, Andoh A, Tsujikawa T, et al. Acute cytomegalovirus infection superimposed on corticosteroid-naïve ulcerative colitis[J]. Intern Med, 2008, 47(14): 1341-1344.
- [27] Mehraein Y, Lennerz C, Ehlhardt S, et al. Latent Epstein-Barr virus (EBV) infection and cytomegalovirus (CMV) infection in synovial tissue of autoimmune chronic arthritis determined by RNA- and DNA-in situ hybridization[J]. Mod Pathol, 2004, 17(7): 781-789.
- [28] Davignon JL, Boyer JF, Jamard B, et al. Maintenance of cytomegalovirus-specific CD4pos T-cell response in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor treatments[J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(2): 142.

(收稿日期:2011-10-12)