

# 全身性紅斑狼瘡之致病原理

劉烈邦

林口長庚醫院 風濕過敏免疫科

全身性紅斑狼瘡之致病原理（**pathogenesis**）如西洋傳說的九頭龍（**The Hydra**）般相當複雜，可包括：基因、主要的組織配合抗原、荷爾蒙、環境、感染原、食物、抗体變異區、補體成分、**T** 細胞接受器、細胞激素及葯物等<sup>(1)</sup>。而其異常之免疫反應，則主要為三部分：外來和內因性抗原由抗原呈現細胞之處理，過度活化之 **B** 和 **T** 淋巴細胞及多種調節網徑之失常。經此等異常造成持續性的致病性 **B** 和 **T** 細胞<sup>(2)</sup>。

全身性紅斑狼瘡的直接免疫作用分子為致病性自体抗体和致病性免疫複合體。茲分述如下<sup>(2)</sup>：

- (1) 自体抗體：至目前為止，致病性自体抗体的特性及其生成原則已瞭解。然而，要預測一個抗自身抗体是否有致病性仍有困難。雖然外來抗原可經由分子相似性引發抗核抗体反應，但成熟高親和性的反應具備各內因性抗原刺激之免疫反應有相同的特性（如下述）<sup>(3)</sup>。第一，紅斑狼瘡的多種抗核抗体只針對少數的核內抗原反應，且容易與其他膠原血管疾病區分。第二，部分抗核抗体（如：抗 **DNA** 抗体）可隨著病情復發而升高（相對於其他自体抗体或免疫球蛋白）<sup>(3)</sup>。部分致病性抗 **DNA** 抗体可直接或以免疫複合體黏著到腎臟組織結構，包括腎絲球體基膜的 **heparan sulfate**, **histone**, **laminin** 和膠原蛋白。非 **DNA** 黏著自体抗体可能造成狼瘡腎炎者，則有抗 **C1q** 和抗 **nucleosome** 抗体。尤其已有報告顯示 **nucleosome**（即 **histone/DNA** 複合體）可黏著在 **heparan sulfate**, **laminin**, 血管內皮及腎絲球體間質細胞上<sup>(4)</sup>。抑且單株性 **nucleosome** 特異抗体和 **nucleosomes** 結合成複合體可黏著到大鼠腎絲球體基膜，而純粹的 **nucleosome** 特異抗体則無法黏著到基膜上<sup>(5)</sup>。因此，可造成腎臟免疫反應者，除抗 **DNA** 抗体外，當然 **nucleosome** 特異抗体也扮演重要的角色。此外，先前發現和狼瘡中樞神經侵犯有關的抗 **ribosomal P** 蛋白的抗体，近年來也被發現和狼瘡腎炎及肝炎有關。這種抗体且可穿透進入肝細胞內而影響細胞之代謝功能（**Table 1**）<sup>(6)</sup>。至於抗 **Ro** 抗体在狼瘡病人之胎兒引起先天性心臟傳導阻斷，也已由此種抗体注射引起小鼠胎兒之心臟傳導異常而證明<sup>(7)</sup>。

Table 1 Effects of Anti-P Antibodies on Cells, Tissue, and In Vitro Systems

---

Inhibition of protein synthesis in in vitro translation.  
Binds to membranes of many cell types.  
Penetrates into cytoplasm of HepG2 cells.  
Inhibits apolipoprotein B synthesis in HepG2 cells.  
Cholesterol and neutral lipid accumulation in HepG2 cells yields fatty liver cells in culture.  
Inhibition of global protein synthesis in HepG2 cells.  
Accumulation and enrichment of anti-P antibodies in renal eluates of immunized normal rabbit (Reichlin, M., Deveshwar, S., and Blalock, D., unpublished data) .

---

(引用自參考資料 6)

- (II) 致病性免疫複合體：在哺乳類動物，免疫複合體主要黏著在紅血球表面的補體接受器 (CR1 receptors)。一旦細胞表面的 CR1 分子被消耗而數目降很低，則致病性免疫複合體就可能持續存在而造成組織破壞。

至於可使得致病性自體抗體和免疫複合體之引發及持續存在的機轉，則列述如下：

- (I) 狼瘡基因：致病易感基因 (susceptibility genes) 指的是基因可造成疾病之相對危險度 (relative risk) 增加者。譬如：HLA-DR2 或-DR3 可增加罹患全身性紅斑狼瘡之相對危險度兩至三倍，而延伸性基因群 DR2/DQB1 \*0502 則可增加亞洲人得狼瘡腎炎之危險度至 14.2。而部分保護基因如：HLA-DR2 可減少紅斑狼瘡及腎炎之相對危險度<sup>(2)</sup>。狼瘡動物模式也有很多及完整的基因研究，不在此詳述。
- (II) 環境因子和計劃性死亡：不同的環境因子可能是全身性紅斑狼瘡的致病原理 (Table 2)。這其中，紫外線 B 部分是確定可引發紅斑狼瘡者，它的機轉，可能在紫外線引致 DNA 的胸腺嘧啶形成雙連結 (Dimers)，變成有免疫性 (Immunogenic)。同時皮膚細胞 keratinocytes 經紫外線照射後，可引起計劃性死亡<sup>(8)</sup>。因此造成 nucleosomes, Ro/SS-A, U1 RNP 等抗原呈現在細胞表面的水泡和細胞膜磷脂內側抗原翻轉出來在細胞表面。這些都可刺激少數淋巴球細胞變成自身反應性 (self-reactive)。至於女性佔紅斑狼瘡病患之大部分，和女性荷爾蒙或生產有相當的關係。然而，食物在人類紅斑狼瘡的角色較不易做研究來確定，雖然也有部分風濕病學家做此建議。

Table 2 Environmental Factors That May Play a Role in the Pathogenesis of

## Systemic Lupus Erythematosus

---

### **Definite**

Ultraviolet B light

### **Probable**

Sex hormones: in humans, female-to-male ratio is 9:1 between menarche and menopause, 3:1 in young and old

### **Possible**

Dietary factors

Alfalfa sprouts and related sprouting foods containing L-canavanine

Pristane and similar substances

High intake of saturated fats

Infectious agents

Bacterial DNA

Human retroviruses

Endotoxins, bacterial lipopolysaccharides

Exposure to certain medications

Hydralazine

Procainamide

Isoniazid

Hydantoins

Chlorpromazine

Methyldopa

D-Penicillamine

Minocycline

Antibodies to tumor necrosis factor- $\alpha$

Interferon- $\alpha$

---

(引用自參考資料 2)

總之，哺乳類的 nucleosomes (即 DNA-protein 複合体) 乃抗 DNA 抗体之最初引發刺激物。小鼠之早期免疫反應乃針對 nucleosomes，之後再蔓延至針對雙股 DNA。

(III) 異常的免疫反應：(1) 過度活化的 B 淋巴球 (2) 過度活化的 T 淋巴球 (3) 單核球/吞噬細胞生成多量 interferon- $\gamma$  (4) 免疫調節機制的異常。這部分細節可參考資料 2 內第 1096 頁至 1099 頁。

綜論之，自体免疫疾病並非單一因子就會發生。一個人先要有致敏感基因，且缺少保護基因，再加上適當的環境刺激因子才有可能引發 B 和 T 細胞之內在異常。之後由過度活化的 B 和 T 細胞，促成致病性自体免疫抗体之製造和持續

生成。所有這些條件都要配合完整，才有可能造成全身性紅斑狼瘡此種自体免疫疾病。

#### References:

- 1、Isenberg DA, Horsfall AC. Systemic lupus erythematosus in adults. In: Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN (eds.) : Oxford Textbook of Rheumatology 2<sup>nd</sup> ed. Oxford university press, Oxford, UK, 1998: 1145-80.
- 2、Hahn, BH. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Kelley's Textbook of Rheumatology, 6<sup>th</sup> ed. by Ruddy S, Harris ED, and Sledge CB. W.B. Saunders Company, Philadelphia, PA, USA. 2001; vol.2: 1089-1103.
- 3、Pisetsky DS. Anti-DNA and autoantibodies. Curr Opin Rheum 2000; 12: 364-8.
- 4、Amoura Z, Koutouzov S, Piette J-C. The role of nucleosomes in lupus. Curr Opin Rheum 2000; 12: 369-73.
- 5、Kramers C, Kylkema MN, van Bruggen MCJ, et al. anti-nucleosome antibodies complexed to nucleosomal antigens show anti-DNA reactivity and bind to rat glomerular basement membrane in vitro. J. Clin Invest 1994; 94: 568-77.
- 6、Reichlin M. Autoantibodies to intracellular antigens in systemic lupus erythematosus patients that bind and penetrate cells. In: Lupus-molecular and cellular pathogenesis ed. by Kammer GM, Tsokos GC. Humana press Inc. Totowa, NJ, USA, 1999: 389-98.
- 7、Buyon JP: antoimmune-associated congenital heart block. In Kammer GM, Tsokos(eds). Lupus: Molecular and cellular pathogenesis. Humana press, Totowa, NJ. 1999. P.492-513.
- 8、Casciola-Rosen L, Rosen A. ultraviolet light-induced keratiocyte apoptosis: A potential mechanism for the induction of skin lesions and auto-antibody production in LE. Lupus 1997; 6: 175.