

· 综 述 ·

DNA 损伤修复基因与放射性肺损伤研究进展*

周 芊 综述, 杨镇洲 审校

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心, 重庆 400042)

关键词: 辐射损伤; 放射疗法; 肺损伤; DNA 损伤修复基因

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.21.055

中图分类号: R563.9; R730.55**文献标识码:** A**文章编号:** 1671-8348(2010)21-2970-04

恶性肿瘤严重威胁着人类的生命健康。胸部肿瘤约占恶性肿瘤的 35%~45%, 放射治疗是胸部肿瘤最主要的治疗手段之一, 而放射性肺炎(radiation pneumonitis, RP)作为胸部肿瘤放疗常见的严重并发症和剂量限制因素, 其发生率达 5%~15%, 一旦发生, 通常引起严重的临床后果^[1]。不同个体接受放射治疗后放射性损伤的差别很大, 遗传学和分子生物学研究提示, 个体基因型差异和基因变异与放射性损伤相关。本文就目前有关放射性肺损伤的发生机制以及 DNA 损伤修复基因在其中的作用进行综述。

1 放射性肺损伤发生机制

放射性肺损伤表现为早期的放射性肺炎和后期的放射性肺纤维化。以往认为早期放射性肺炎的靶细胞为肺泡 II 型细胞、血管内皮细胞, 靶细胞及微血管的损伤为其发病的主要机制^[2], 但伴随分子生物学技术的发展, 人们逐渐认识到单一的靶细胞或靶组织受损观点难以解释放射性肺损伤过程的动态变化。目前认为肺的辐射敏感亚单位为肺泡/毛细血管复合体, 放射性肺损伤表现为弥漫性肺泡受损。放射诱导的活性氧直接作用于实质细胞并由此改变细胞因子的微环境从而启动一系列“分子级联”反应; 随着活性氧自由基的增多, 导致脂质过氧化、DNA 和蛋白质的氧化以及致炎因子的进一步激活, 最终导致肺纤维化^[3-4]。

大量研究证实, 转化生长因子- β (TGF- β)、血小板源性生长因子(PDGF)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)、表面活性物质载体蛋白和细胞黏附素分子(ICAM-1、E-选择蛋白)在放射性肺损伤的发生中起着重要作用^[5-6]。国内外学者对这些生物标志物进行了大量研究, 尤其 TGF- β_1 , 目前公认其血浆中水平可作为放射性肺损伤的预测因子。Kim 等^[7]测定了 34 例肺癌患者放疗前、放疗起始、放疗中、放疗结束时及结束后 2 周、4 周 6 个时限点血浆 TGF- β_1 水平发现, 发生放射性肺损伤患者, 在放疗过程中 TGF- β_1 降低, 放疗结束时开始升高, 结束后 4 周血浆 TGF- β_1 水平明显高于未发生放射性肺损伤患者。

TGF- β 分子质量为 25 kD, 由两个 12.5 kD 亚基通过二硫键连接而成, 共有 5 种同分异构体及 5 种细胞膜受体, 可调节细胞生长、分化。TGF- β I 型和 II 型受体是其主要的信号转导受体, TGF- β_1 与 I、II 型受体的亲和力又比 TGF- β_2 大 10~80 倍。TGF- β 首先与其 II 型受体结合, 再与 I 型受体结合, 然后通过多个环节和机制导致细胞外基质(ECM)过度积聚和纤维化发挥生物学作用: (1) 刺激 ECM 产生细胞合成大量 ECM, 如 I、II、IV 型胶原和非胶原糖蛋白等; (2) 通过抑制 ECM 降解酶, 如基质金属蛋白酶(MMPs)、纤溶酶原激活物(PA)活性,

增强这些降解酶抑制物的活性, 从而减少 ECM 降解; (3) 促进 ECM 产生细胞表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA) 并使其活化而发生表型转化为肌成纤维细胞(MFB), 后者能合成和分泌大量胶原成分; (4) 增加 ECM 受体如整合素的表达, 从而促进 ECM 与细胞间的相互作用。TGF- β 还可与其他细胞因子如 PDGF、IL-1 等协同发挥生物学效应。

IL-1 是由单核巨噬细胞合成分泌的一种前炎症细胞因子, 有 IL-1 α 和 IL-1 β 2 种亚型, 在组织急性损伤中起重要作用。IL-1 能诱导其他炎症细胞因子、趋化因子、黏附分子、急性期蛋白和组织蛋白酶等的合成, 对嗜中性粒细胞、巨噬细胞具有趋化和促进释放炎症介质作用。PDGF 是由 A 链和 B 链组成的二聚体, 分为 AA、AB 和 BB 3 个亚型, 通过靶细胞膜上的 PDGF 受体发挥作用。PDGF 能刺激间叶来源的细胞分裂、生长, 是纤维母细胞的有丝分裂原, 并能促使纤维母细胞转化为 MFB 及介导 MFB 表达 α I 胶原基因, 能使静止期的 G₀ 细胞进入 G₁ 及 S₁ 期。TNF 为一种多功能性多肽, 在炎症和免疫过程中具有重要调节作用, 有 TNF- α 和 TNF- β 2 种亚型。TNF- α 与其受体结合可刺激多个信号转导途径, 引起多种转录因子、细胞因子、生长因子、受体、细胞黏附因子等炎症及急性期蛋白表达。

2 DNA 损伤修复基因

细胞受到照射后, DNA 分子将产生多种类型的损伤, 包括碱基错配、修饰、脱嘌呤或脱嘧啶位点形成、DNA 单链、双链断裂以及 DNA 蛋白质交联等。由于体内存在 DNA 损伤修复系统, 损伤的 DNA 就能被体内多种参与 DNA 损伤修复基因及其编码的酶所识别并通过多条途径进行修复。DNA 损伤修复途径包括碱基切除修复(BER)、DNA 双链断裂修复(DDSB)、核酸切除修复(NER)和错配修复(MMR) 4 类, 而电离辐射导致的 DNA 损伤主要是碱基损伤和 DNA 链断裂^[8], 故涉及的 DNA 损伤修复途径主要是 BER 和 DDSBR。

2.1 BER BER 途径在短小 DNA 片段损伤修复中起主要作用。单功能 DNA 糖基酶通过水解碱基和脱氧核糖的糖苷键切除受损碱基, 并留出一个无碱基位点, 即无嘌呤/无嘧啶(AP)位点, 随后在脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶(APE1)帮助下切开 DNA 骨架, 暴露游离的 5'-末端脱氧核糖磷酸盐(dRP)和 3'-羟基^[9]。双功能 DNA 糖基酶(如 OGG1 和 NEIL1)具有糖苷酶和 AP 裂解酶活性, 能通过一个 3'脱氧核糖磷酸基团和一个 5'磷酸盐形成一个无碱基位点, APE1 水解这个 3'脱氧核糖磷酸基团后变成 3'羟基, Pol β 与之结合。哺乳动物细胞中, Pol β 连接已切开的 DNA 骨架, 并且该聚合酶的脱氧核糖磷酸裂解酶结构域能去除 5'脱氧核糖磷酸, 再根据 Watson-Crick

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30970865)。

碱基互补原则填补无碱基位点,最后由 DNA 连接酶 III/XRCC1 复合物将其连接,整个损伤修复过程完成^[10]。另外,NEIL1/2 DNA 糖基酶也能激活碱基切除修复途径,并能切除受损碱基和同时暴露 3' 和 5' 端游离的磷酸^[11]。多核苷酸激酶(PNK)切除 3' 磷酸,DNA Pol β 连接受损位点并通过互补的核苷酸填补缺口,XRCC1/DNA 连接酶 III 再连接已切除的 DNA 骨架。因此碱基切除修复涉及的相关基因为 hOGG1、APE1/Ref-1 及 XRCC1。

2.1.1 hOGG1 基因 8-羟基鸟嘌呤 DNA 糖苷酶(8-oxoguanine DNA glycosylase,OGG1)基因位于人染色体 3p26.2,由 7 个外显子和 6 个内含子组成,其等位基因在这个区域的缺失将导致产生肿瘤。OGG1 基因启动子 TATG 和终止子 TGA 序列分别位于第 1 和第 7 外显子,对其启动子序列分析发现存在两个 CpG 岛,无 TATA 或是 CAAT 盒,这个结果说明 hOGG1 基因是一个管家基因,能在细胞周期中持续表达。OGG1 是 hOGG1 基因表达产物,同时具有糖苷酶和 AP 裂解酶活性,属于单碱基切除修复酶,最主要功能是修复 DNA 氧化损伤和其他修复基因共同维护 DNA 稳定性。人 OGG1 细胞表达 OGG1 α 和 OGG1 β 2 种不同亚型,OGG1 α 在细胞核和线粒体中均有表达,但 OGG1 β 仅表达于线粒体 2 种亚型共享起始的 316 个氨基酸,不过 C 末端完全不同。研究发现,重组 OGG1 β 蛋白无 DNA 糖基酶活性。电离辐射可以通过直接电离和 ROS 的间接作用致伤 DNA,导致 DNA 单链和(或)双链断裂从而引起细胞死亡。OGG1 能识别并清除由活性氧攻击 DNA 氧化产生的 8-羟基脱氧鸟嘌呤(8-OHdG),防止复制时 G/A 错误配对,造成子细胞由 G/C 到 A/T 的突变。若 hOGG1 失活或被人工敲除,使细胞修复 8-OHdG 能力降低或丧失,该细胞内遗传物质的突变率将比野生型高 50 倍,因此,hOGG1 在 DNA 氧化损伤修复过程中起着重要作用^[12-13]。

目前多数研究表明,OGG1 受 2 种转录因子调节:(1)INF- γ 通过特异性识别一个 CCAAT 盒模序调节 hOGG1 表达^[14];(2)通过真核基因表达中重要的锌指转录因子 Sp1 调节 hOGG1 表达。Youn 等^[15]发现镉可通过抑制 Sp1 活性而下调人 OGG1 转录,但 Bravard 等^[16]研究发现,镉能可逆性抑制胞内 hOGG1 活性,而其抑制纯化的 hOGG1 活性在加入 EDTA 后不能恢复。

2.1.2 APE1/Ref-1 人脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶/氧化还原因子 (apurinic/aprimidinic endonuclease/redox factor-1, APE1/Ref-1)基因位于 14 号染色体 q11.2~12,含 4 个内含子和 5 个外显子,共 2.6 kb。APE1/Ref-1 启动子约 300 bp,位于 CpG 岛区,无 TATA 盒,CCAAT 盒和 Sp1 能够影响其基础转录水平,氧化应激后 cAMP 应答元件(CRE)可上调 APE1/Ref-1 转录水平。启动子上游含有 1 个 A 型负性钙反应元件(nCaRE-A)序列和 2 个 B 型负性钙反应(nCaRE-B)序列,故 APE1/Ref-1 可通过与自身启动子结合抑制转录,从而进行自身调节。APE1/Ref-1 蛋白含 318 个氨基酸,相对分子质量为 36.5 kD,其 N 端包含一个核定位信号区(NLS)主要通过 Cys65 发挥氧化还原功能,而 C 端在 DNA 无碱基位点发挥修复酶活性。研究发现,Cys65 突变后 APE1/Ref-1 蛋白无氧化还原活性,但并不影响其修复功能,而 DNA 修复途径所需的各种氨基酸突变也并不影响其氧化还原功能,因此认为 APE1/Ref-1 的氧化还原和修复功能各自独立发挥作用^[17]。APE1/Ref-1 的修复功能可使氧化损伤所致的有丝分裂后期不分裂细胞存活,E3330 是一种苯醌和萘醌的类似物,可选择性抑制 APE1/Ref-1 氧化还原活性进而抑制细胞增殖^[18]。新近

体内外研究显示 APE1/Ref-1 还可作为一种核糖核酸内切酶剪切 c-myc CRD RNA 中的特定序列^[19]。

APE1/Ref-1 蛋白的转录后修饰形式有磷酸化、氧化还原、乙酰化及蛋白水解作用等。APE1/Ref-1 蛋白磷酸化位点分散在整个分子中,这些可能的潜在磷酸化位点包括酪氨酸激酶 I 和 II(CK I 和 CK II)、蛋白激酶 C(PKC)以及糖原合酶激酶 3(GSK 3)等蛋白的共有序列。早期的在体试验研究证实 APE1 磷酸化在由烷化剂导致的 AP-1 激活中起重要作用^[20],但目前对 APE1 磷酸化的作用机制尚不清楚。二硫键还原酶硫氧还蛋白(TRX)通过其活性中心的 Cys35、Cys32 与 APE1/Ref-1 氧化还原敏感位点 Cys65 相互作用,修饰 APE1/Ref-1 的氧化还原。这种 TRX 介导的 APE1/Ref-1 氧化还原调控作用需要 p53 和 AP21 的活化。APE1/Ref-1 乙酰化由 Lys6 和 Lys7 的 P300 乙酰化转移酶调节,可增强其对 nCaRE 序列的 DNA 结合能力,从而激活 PTH 启动子^[21]。组蛋白去乙酰化酶(HDAC)I 型可与 APE1/Ref-1 结合,而 II 型不能结合,III 型 HDAC 能调节 APE1/Ref-1 乙酰化。SIRT1 为 III 型 HDAC,最近 Yamamori 等^[22]发现 SIRT1 能使 APE1/Ref-1 去乙酰化、促进 APE1/Ref-1 与 XRCC1 结合、激活胞内 AP 内切酶活性,同时部分 APE1/Ref-1 可以介导 SIRT1 的细胞保护作用,故认为 APE1/Ref-1 是 SIRT1 作用的靶蛋白,并且 SIRT1 在通过调节碱基切除修复途径维持基因组完整性中起重要作用。此外,有研究发现,乙酰化的 APE1/Ref-1 能激活磷酸肌醇的磷酸酶第 10 号染色体同源缺失磷酸酶张力蛋白基因(PTEN),PTEN 负性调节磷酸肌醇 3-激酶/Akt 信号途径,从而影响细胞生长和生存,而这种 APE1/Ref-1 依赖的 PTEN 表达由 Egr-1 介导^[23]。Busso 等^[24]发现,APE1/Ref-1 的泛素受体 Lys 残基在 N-末端附近,胞内 p53 抑制剂 MDM2 能明显增强这种泛素化作用,甚至 DNA 损伤试剂和 MDM2/p53 相互作用的抑制剂 nutlin-3 在 p53 存在下均能增加 APE1 的泛素化,因此,单一的泛素化不仅是降解的必要条件,而且还能改变胞内 APE1/Ref-1 活性。

在不依赖 CRM1 的方式中,S-亚硝基谷胱甘肽能有效激活 APE1/Ref-1 的出核转运,这种转运是由 cys93 和 cys310 的 S-亚硝基化调节。转运过程具有特异性和可逆性,可被还原剂逆转,但 H₂O₂ 不能模拟此过程,并且 p50 和 HDAC2 为 APE1/Ref-1 的出核转运抑制蛋白^[25]。

2.1.3 XRCC1 人类 X 射线交叉互补修复基因 1(X-ray repair cross complementing gene1, XRCC1)定位于人类染色体 19q13.2-19q13.3,含 17 个外显子共 33 kb,纯化的 XRCC1 蛋白由 633 个氨基酸残基组成。XRCC1 作为支架蛋白通过直接与聚合酶 β 、DNA 连接酶 III 和多聚 ADP 核糖聚合酶[poly (ADP ribose) polymerase, PARP]形成复合物,共同参与因电离辐射和氧化损伤引起的碱基切除修复和单链断裂修复。有研究表明,XRCC1 的表达依赖于 DNA-PKcs 表达水平和 PI3K/Akt 信号肽的碱基活性状态,并且,放射诱导 XRCC1 表达的潜能取决于其碱基表达水平。Wang 等^[26]发现 JWA 作为一种修复蛋白与 XRCC1 相互作用,通过 MAPK 信号途径调节核因子 E2F,进而调节 XRCC1 转录,氧化损伤后,XRCC1 能发挥转运蛋白作用将 JWA 转运至细胞核内,共同定位于病灶,并且,JWA 可以保护 XRCC1 不受蛋白酶的降解和泛素化。在染色质中 XRCC1 磷酸化和在核基质中 DNA 损伤诱导的寡聚反应对病灶的形成至关重要,且碱基切除修复/单链切除修复的反应中心可能出现在核基质中。

XRCC1 是一重要的 DNA 损伤修复基因,在电离辐射过程

中发挥重要作用,目前国内外研究大多集中在 XRCC1 单核苷酸多态性与肿瘤易感性方面,而 XRCC1 基因多态性与电离辐射损伤关系的研究甚少,也有研究表明 XRCC1 的 C26304T 位点多态性与电离辐射损伤的发生有关^[27]。

2.2 DNA 双链断裂修复(DDSB) 由于复制错误或外源性因素(如电离辐射等)导致 DNA 链断裂。现今认为 DNA 分子双链断裂的修复包括 2 种机制:(1)非同源性末端连接(NHEJ),即由 DNA 依赖的蛋白激酶介导,通过 DNA 连接酶的直接作用将断裂的 DNA 双链重新连接起来。非同源性重组在染色质易位中修复病理性的 DNA 双链损伤,并且修复在 VJ 重组和 CSR 重组中产生的生理性的 DNA 双链损伤。因此,若缺乏正常非同源重组修复途径不仅对电离辐射敏感,还将出现严重的免疫缺陷。(2)通过同源重组的机制(HR),其是细胞修复 DNA 双链断裂的主要机制。同源重组可修复由于电离辐射或 DNA 复制过程中复制叉受损所致的 DNA 双链断裂,是维持基因组稳定性及产生遗传多样性的一个重要的进化性保守机制。

3 结 语

急性肺损伤导致正常细胞死亡,并被纤维细胞替代,发生的机制目前尚未完全阐明。研究表明,当损伤性因素作用于肺组织时,对肺泡上皮和肺血管造成损伤,影响肺功能,此时局部微环境释放的一些细胞因子刺激肺组织内的干细胞增殖、分化、再生并修复损伤细胞;损伤引起的组织细胞变化又可动员骨髓中的干细胞迁移到肺组织,进一步促进损伤修复;同时肺组织损伤的内环境也能够促进外源间充质干细胞向损伤部位趋化,参与组织损伤修复。DNA 损伤修复基因与放射性肺损伤的研究目前尚处于起步阶段,相关的研究报道较少,明确上述防治肺损伤的机制,包括控制肿瘤、提高生存率以及生活质量等,是今后需要加强关注的热点问题。

参考文献:

- [1] Arpin D, Mahé MA, Servois V, et al. Predictive factors for acute radiation pneumonitis[J]. *Rev Pneumol Clin*, 2009, 65(3):177.
- [2] Abratt RP, Morgan GW. Lung toxicity following chest irradiation in patients with lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2002, 35(2):103.
- [3] Ghafoori P, Marks LB, Vujaskovic Z, et al. Radiation-induced lung injury. Assessment, management, and prevention[J]. *Oncology (Williston Park)*, 2008, 22(1):37.
- [4] Zhao W, Robbins ME. Inflammation and chronic oxidative stress in radiation-induced late normal tissue injury: therapeutic implications[J]. *Curr Med Chem*, 2009, 16(2):130.
- [5] Wang S, Liao Z, Wei X, et al. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (TRP) in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66:1399.
- [6] Hart JP, Broadwater G, Rabbani Z, et al. Cytokine profiling for prediction of symptomatic radiation induced lung injury[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63:1448.
- [7] Kim JY, Kim YS, Kim YK, et al. The TGF-beta1 dynamics during radiation therapy and its correlation to symptomatic radiation pneumonitis in lung cancer patients[J]. *Radiat Oncol*, 2009, 27(4):59.
- [8] 谷志远,赵亚力.现代医学分子生物学[M].北京:人民军医出版社,2004:53.
- [9] Crighton D, Ryan KM. Splicing DNA-damage responses to tumour cell death[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1705(1):3.
- [10] Sedletska Y, Giraud-Panis MJ, Malinge JM. Cisplatin is a DNA-damaging antitumour compound triggering multifactorial biochemical responses in cancer cells: importance of apoptotic pathways[J]. *Curr Med Chem Anticancer Agents*, 2005, 5(3):251.
- [11] Dizdaroglu M. Base-excision repair of oxidative DNA damage by DNA glycosylases[J]. *Mutat Res*, 2005, 591(1):45.
- [12] Dantzer F, Björås M, Luna L, et al. Comparative analysis of 8-oxoG; C, 8-oxoG; A, A; C and C; C DNA repair in extracts from wild type or 8-oxoG DNA glycosylase deficient mammalian and bacterial cells [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2003, 2(6):707.
- [13] Cong WM, Bakker A, Swalsky PA, et al. Multiple genetic alterations involved in the tumorigenesis of human cholangiocarcinoma: a molecular genetic and clinicopathological study[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2001, 127(3):187.
- [14] Lee MR, Kim SH, Cho HJ, et al. Transcription factors NF-YA regulate the induction of human OGG1 following DNA-alkylating agent methylmethane sulfonate (MMS) treatment[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279:9857.
- [15] Youn CK, Kim SH, Lee DY, et al. Cadmium down-regulates human OGG1 through suppression of Sp1 activity [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(26):25185.
- [16] Bravard A, Vacher M, Gouget B, et al. Redox regulation of human OGG1 activity in response to cellular oxidative stress[J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(20):7430.
- [17] Xanthoudakis S, Miao GG, Curran T. The redox and DNA repair activities of Ref-1 are encoded by nonoverlapping domains[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(1):23.
- [18] Nyland RL, Luo M, Kelley MR, et al. Design and synthesis of novel quinone inhibitors targeted to the redox function of apurinic/apyrimidinic endonuclease 1/redox enhancing factor-1 (Ape1/ref-1)[J]. *J Med Chem*, 2010, 53(3):1200.
- [19] Barnes T, Kim WC, Mantha AK, et al. Identification of Apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 (APE1) as the endoribonuclease that cleaves c-myc Mrna [J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37(12):3946.
- [20] Hsieh MM, Hegde V, Kelley MR, et al. Activation of APE/Ref-1 redox activity is mediated by reactive oxygen species and PKC phosphorylation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2001, 29(14):3116.
- [21] Bhakat KK, Izumi T, Yang SH, et al. Role of acetylated human AP-endonuclease (APE1/Ref-1) in regulation of the parathyroid hormone gene [J]. *EMBO J*, 2003, 22(23):6299.
- [22] Yamamori T, DeRicco J, Naqvi A, et al. SIRT1 deacetylates

- APE1 and regulates cellular base excision repair[J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(3):832.
- [23] Fantini D, Vascotto C, Deganuto M, et al. APE1/Ref-1 regulates PTEN expression mediated by Egr-1[J]. *Free Radic Res*, 2008, 42(1):20.
- [24] Busso CS, Iwakuma T, Izumi T. Ubiquitination of mammalian AP endonuclease (APE1) regulated by the p53-MDM2 signaling pathway[J]. *Oncogene*, 2009, 28(13):1616.
- [25] Qu J, Liu GH, Huang B, et al. Nitric oxide controls nuclear export of APE1/Ref-1 through S-nitrosation of cysteine 93 and 310[J]. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35(8):2522.
- [26] Wang S, Gong Z, Chen R, et al. JWA regulates XRCC1 and functions as a novel base excision repair protein in oxidative-stress-induced DNA single-strand breaks[J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37(6):1936.
- [27] 王良群, 吴旭梅, 范雪云, 等. DNA 修复基因 XRCC1 单核苷酸多态与辐射损伤易感性相关性研究[J]. *环境与职业医学*, 2007, 24(1):36.

(收稿日期:2010-05-24)

· 综 述 ·

遗传因素在系统性红斑狼疮发病机制中的作用*

万 焰[#]综述, 刁庆春[△]审校

(重庆市第一人民医院皮肤科 400011)

关键词: 系统性红斑狼疮; 遗传; 发病机制

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.21.056

中图分类号: R593.241; R363.25**文献标识码:** A**文章编号:** 1671-8348(2010)21-2973-03

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种典型的自身免疫性炎症性结缔组织疾病,临床上可表现为多系统、多脏器受累。目前病因和发病机制尚不完全清楚,其发病受遗传因素(可能存在一种或多种与疾病相关的易感基因)、免疫、神经内分泌、环境因素(如紫外线照射、药物、病毒感染)等多因素影响。近年来,采用全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)以及人群的病例对照研究,发现许多新的基因及基因组与人类的复杂性疾病有关。实际上,在 SLE 患病的危险性和严重程度上表现出大量的临床异质性和种族性差别,都提示基因研究的重要性^[1]。

人们通过大量研究获得了如下结论:(1)SLE 家族的患病率(3%~12%)远较一般的人口患病率(3.2/10 万~7.0/10 万)高,10%~20%的 SLE 患者倾向于一级亲缘关系。有数据显示,同卵双生子的患病一致率为 24%~69%,而异卵双生子为 2%~9%。(2)人类的单基因缺陷(如:Fas 基因、Bcl-2 基因等)可致 SLE 易感。(3)绝大多数 SLE 患者带有多个遗传性易感基因。本文将遗传因素在 SLE 发病机制的研究近况作一综述。

1 人类白细胞抗原基因

像人类大多数自身免疫性疾病一样,位于染色体 6p21.3 上的 HLA 与 SLE 的发病有密切关系,主要与自身抗体的产生有关,其中大多数基因有明显的免疫应答功能,但局部通过连锁不平衡(linkage disequilibrium)产生不同的特征,致大多数基因组合在一起,以单倍体的形式遗传。在很多白种人中对每个等位基因进行双重相对危险比较研究,都证实 HLA-DR2 和 DR3 II 类基因与 SLE 相关。既往重点集中在 HLA1 和 HLA2 的多态性研究,它编码识别 T 细胞的糖蛋白、肽类。其他 MHC 基因系统中,遗传性补体缺陷也影响 SLE 易感性,HLA II 类抗原中编码补体 C2 和 C4 基因在某些种族与 SLE

发生有关。C4A-/- 等位基因的纯合子(C4a 的无效等位基因)已经被证实是患 SLE 的遗传危险因素之一^[2]。Graham 等^[3]分析了 780 例 SLE 患者 HLA 局部区域大约 59 个小体遗传标记,证实了 HLA2 单倍体的重要性,包括 HLA-DRB1 和 DQB1,并发现其与 HLA-DR2 和 DR3 的血清型相符。

2 非人类白细胞抗原基因

2.1 PD-1 基因 对北欧人群的基因连锁分析发现,程序死亡受体 I (programmed deathreceptor-1, PD-1) 基因是人类 SLE 易感基因^[4]。PD-1 主要在外周成熟 T 细胞、B 细胞和激活的骨髓细胞诱导表达,由于 PD-1 具有以酪氨酸为基础的免疫受体基因启动序列(immunoreceptor tyrosine-based switch motifs, ITSM),因而 PD-1 信号功能有可能具有免疫抑制作用。PD-1 途径先后分别独立发现于基因敲除小鼠和人类。在基因敲除小鼠模型中 PD-1 被鉴定是 SLE 独立相关因素,PD-1 基因敲除的 B6 小鼠自发性产生自身免疫异常,包括狼疮样肾小球肾炎和关节炎。对 SLE 患者和对照人群的基因测序确定 PD-1 具有几个单核苷酸多态性(SNPs)。PD-1 的 SNPs 阻断了与 SLE 可能有关的 RUNX1 转录子的结合点, RUNX1 与斯堪的那维亚人的 SLE、类风湿因子阴性的类风湿关节炎发病显著相关,并和丹麦人 1 型糖尿病享有共同的抗原决定簇^[5]。

2.2 FcγR 2A 和 3A 基因 免疫球蛋白 G 的 Fc 段受体可以间接清除免疫复合物,所以与 SLE 及 LN 的发病有关系。因此编码这些受体的功能基因,特别是 FcγR 2A 和 3A 是 SLE 遗传研究的热点。实验证实(包括一些 Meta 分析),即使该基因相关性不够强,但是也在发病中起一定作用,与遗传复合体疾病有一致性。例如,一项包括了 17 个研究的 Meta 分析发现在 3 114 例 SLE 患者和 2 580 例对照者中 FcγR 2A 基因的 R131 变异体的表达与患 SLE 的危险度增加相关(OR = 1.3)^[6]。另一项 Meta 分析通过对 481 例有抗心磷脂抗体综合

* 基金项目:重庆市卫生局重点项目(2007-1-7)。 # 现在四川省遂宁市中心医院皮肤科工作。 △ 通讯作者, E-mail: qchdiao@vip.sina.com。