

- 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。

征 (antiphospholipid antibody syndrome, APS) 的 SLE 患者、1 420 例无抗心磷脂抗体综合征的 SLE 患者和 1 665 例健康对照者的分析, 发现有 2 个复制 R131 变异体的患者患 APS 的危险高 ($OR=1.65$)^[7]。有研究分析了 FcγR 3A gene 的 V/F158 多肽现象, 其中包括 1 154 例狼疮肾炎的患者和 1 261 例不患肾炎的 SLE 患者, 发现变异体 F158 增加狼疮肾炎发病危险性 ($OR=1.47, P=0.006$)^[8]。Zuniga 等^[9] 研究沉积在狼疮性肾炎肾小球中的 IgG 的类型与 IgG 受体 (Fcγ receptors, FcγR) 的等位基因的关系, 发现 FcγR 2A 可能与增殖性肾病的发病有关, FcγR 2A-R131 对 IgG₂ 亲和力低, 而对 C 反应蛋白 (CRP) 亲和力高, 因此可以持续存在于血循环中。

2.3 PAI21 基因 活动性 LN 的鼠模型中, I 型纤溶酶原激活物抑制因子 (PAI21) 在肾脏出现过度表达, 肾小球、肾小管和肾血管中均表达增多。目前研究证实, PAI21 基因单碱基对插入或缺失 4G/5G 能改变血浆 PAI21 的活性。对 PAI21 基因 4G/5G 多态性与 LN 的发生及其严重程度关系的研究阐明, 有或无 LN 的 4G/5G 等位基因频率相同, 但 4G4G 基因比 4G5G 和 5G5G 基因型的肾炎活动性指数高 (活动性指数大于或等于 8 者, 4G4G 占 73.13%, 4G5G 和 5G5G 只有 37.13%)、蛋白尿严重、易出现弥漫性坏死性损伤 (4G4G 占 51.17%, 4G5G 和 5G5G 占 23.15%), 尤其是 III 型和 IV 型 LN^[10]。

2.4 雌激素受体 (ER) 基因 研究还发现 PpXx、ppxx 和 PpXX 是 ER 基因的 3 个主要基因型, 男性狼疮肾炎患者的 PpXx 基因型明显高于女性狼疮肾炎患者和男性健康对照组, 而女性患者和健康对照组的 PpXx 基因型无显著差异。而携带有 PpXx 基因型的患者多伴有皮疹和关节炎, ppxx 基因型患者常伴有血小板异常和高血压, PpXX 基因型患者多伴有肾小球和间质病变。因此, ER 基因的多态性可能与 SLE 症状的异质性和 LN 性别倾向有关^[11-12]。

2.5 DNaseI 基因 有研究表明, SLE 患者缺乏一种清除死亡细胞的关键酶, 而这些死亡的细胞正是可引发 SLE 的原因之一。该关键性酶就是 DNaseI, 它通常能清除一种被称为垃圾基因 (garbage DNA) 的物质和其他细胞碎片。研究发现, 如果敲除小鼠 DNaseI 基因, 小鼠出生时健康, 但在 6~8 个月时, 大多数被敲除 DNaseI 的小鼠则表现出 SLE 征象。因此, 人们提出了由于遗传突变导致机体处理体内废物的能力降低而致病^[13]。

2.6 PTPN22 基因 2004 年, Bottini 等^[14] 首次报道了细胞内蛋白质酪氨酸酶 N22 (PTPN22) 作为一个功能多肽 (R620W 对硫磷错配 (the missense SNP R620W) 与人类自身免疫性疾病相关。这个酶编码细胞质中的特殊淋巴样磷酸酯酶, 它能抑制 T 细胞的活性。有研究发现, 北美和意大利患 1 型糖尿病的患者很快会患其他自身免疫疾病, 包括类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 和 SLE^[15]。关键在剩余丰富的脯氨酸基序, 它能在乳酸硬脂酸钙中连接乳糖到 SH3 区域, 但这个 R620W 多态导致精氨酸取代了色氨酸, 故其变化打断了该连接。通过研究敲除动物 PTPN22 基因出现自身免疫的特征, 激起了研究者研究该基因在人类自身免疫性疾病中的意义。这个基因的研究已经用到 SLE 的遗传研究上, 虽然研究结果较混杂, 但是都提示变异体, 特别是 R620W 变异体的遗传性, 可以增加患 SLE 的危险性^[16]。

2.7 STAT4 基因 上面提到的 PTPN22 基因, 作为一个单个错配 SNP 已经证实为免疫性疾病自身遗传上的危险因素之一。另一个与 RA 和 SLE 信号传导子及转录激活子相关的基因是 STAT4 基因^[17], 它编码一种转录蛋白, 能诱导几个关键

的细胞因子传送信号, 包括 IL-12 和 IL-23, 并且 Th1 和 Th17 促炎症反应与 T 细胞的分化需要依赖 STAT4 的细胞因子发信号。研究缺乏 STAT4 的小鼠, 发现 STAT4 基因在小鼠自身免疫中起重要作用。因此, 虽然目前还需更进一步研究人类自身免疫疾病基因谱之间的联系, 但是 STAT4 基因的变异已经可望用于慢性疾病, 如 SLE 和 RA 的新靶点。

2.8 IRF5 基因 Graham 等^[18] 曾提出一个问题, 即单个基因组局部区域的复杂多肽现象是如何相互作用以影响患病的危险性的。2005 年, Sigurdsson 等研究瑞典人和芬兰人 SLE 患者和对照组的 IRF5 基因遗传联合, 通过数个长散布重复片段分析证实干扰素途径与 SLE 的发病有关。Graham 等^[18] 公布了一项 Meta 分析 (包括 2 250 例患者和 2 855 例对照者) 的结果, 强大的统计数据支持原先的研究。以后的研究兴趣在于 IRF5 基因组局部区域的 3 个不同功能的多肽是如何相互影响以促进 SLE 发生的^[19]。

2.9 Toll 样受体 (TLRs) 基因 TLRs 为模式识别受体中的信号转导受体, 是连接固有免疫与获得性免疫的桥梁。TLR7、TLR9 因其结合核酸及活化 B 细胞和产生 I 型 IFN 的 pDC 能力而在狼疮发病机制的研究中受到关注。pDC 能够识别内源性核酸物质, 主要是由于其在 TLR9 及 TLR7 两种受体。pDC 细胞表面的 FCGR 递呈核酸免疫复合物给位于胞浆内 TLR9 或 TLR7, 进而产生大量的 IFN-α 等细胞因子, 这一过程在 SLE 的发病中起重要作用。TLR9^[20] 不仅可以识别病原微生物的胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤二核苷酸 (CpG) DNA, 还可识别内源性配体, 即哺乳动物本身的低甲基化核酸序列, 从而产生自身抗体, 诱导自身免疫性疾病的发生, 已经被证实与狼疮的免疫细胞激活有关。有研究发现, TLR9 在 (NZB/NZW) F1 mice 和 LN 的肾组织中高表达, 提示它促使了肾脏间质性炎症的发生、发展^[21]。

2.10 凋亡基因 凋亡是受基因控制的细胞自身破坏的主动过程, 通过细胞凋亡, 自身反应性 T 细胞和 B 细胞进行克隆清除许多过剩的有害细胞, 免疫系统得以维持对自身抗原的耐受。如果凋亡受到抑制或者凋亡速度过快, 致使大量的细胞不死亡或无法清除过多的死亡细胞, 都会因细胞积累造成免疫失调。在细胞凋亡的过程中有许多基因参与调控, 如 Fas、FasL、Bcl-2、Bax、C-myc 基因及 p53 抑癌基因等, 目前研究最多的是 Fas 基因和 Bcl-2 基因。(1) Fas/FasL 基因突变细胞凋亡异常在 SLE 发病和病情进展中的重要作用已得到公认, 而 Fas/FasL 基因突变则可直接影响细胞凋亡。动物模型显示 lpr/lpr 小鼠的 Fas 基因出现突变后, 在 6 月龄时发生 SLE; 而 gld/gld 小鼠的 Fas 配体 (FasL) 基因发生突变, 也可以发生类似的疾病。在 SLE 患者中, Fas/FasL 基因介导的细胞凋亡活化途径受到抑制, 使正常的免疫下调失效, 自身反应性 B 细胞在体内积累增多, 并产生致病性抗体。(2) Bcl-2 基因是继 Fas 基因之后发现的第 2 个凋亡抑制基因, Bcl-2 基因编码的蛋白位于线粒体内膜、内质网、核膜外侧。Bcl-2 转基因小鼠可发生 B 细胞增多, 高免疫球蛋白血症及前 B 细胞、B 细胞的存活期延长, 并有自发性抗核抗体的表达, 约 60% 的小鼠可发展成 SLE。

目前, 从多基因的角度出发, 找出了许多新的易感基因, 定位了许多易感位点。未来的研究, 通过疾病联合区域, 深入分析多重复杂变异体, 发现更多 SLE 及其相关疾病的相似复合物遗传联合信号, 并且进一步研究与 SLE 的发病相关的遗传基因及其功能学和相关的分子机制, 为疾病治疗、诊断及预后判断增加新的靶点。

参考文献:

- [1] Crow MK. Collaboration, genetic associations, and lupus erythematosus[J]. N Engl J Med, 2008, 358:956.
- [2] Walport MJ. Complement and systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Res, 2002, 4:279.
- [3] Graham RR, Ortmann W, Rodine P, et al. Specific combinations of HLA-DR2 and DR3 class II haplotypes contribute graded risk for disease susceptibility and autoantibodies in human SLE[J]. Eur J Hum Genet, 2007, 15: 823.
- [4] Wang Q, Ye D, Yin J, et al. Programmed cell death 1 genotypes are associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus among Chinese[J]. Arch Dermatol Res, 2008, 300:91.
- [5] Munoz LE, Gaip US, Franz S, et al. SLE-a disease of clearance deficiency[J]. Rheumatology (Oxford), 2005, 44:1101.
- [6] Karassa FB, Trikalinos TA, Ioannidis JP. Role of the Fc-gamma receptor II a polymorphism in susceptibility to systemic lupus erythematosus and lupus nephritis; a meta-analysis[J]. Arthritis Rheum, 2002, 46:1563.
- [7] Karassa FB, Bijl M, Davies KA, et al. Role of the Fc-gamma receptor II A polymorphism in the antiphospholipid syndrome; an international meta-analysis [J]. Arthritis Rheum, 2005, 48:1930.
- [8] Karassa FB, Trikalinos TA, Ioannidis JP. The Fc gamma R III A-F158 allele is a risk factor for the development of lupus nephritis; a meta-analysis[J]. Kidney Int, 2005, 63: 1475.
- [9] Zuniga R, Markowitz GS, Arkachaisri T, et al. Identification of IgG subclasses and C-reactive protein in lupus nephritis; the relationship between the composition of immune deposits and FCgamma receptor type II A alleles [J]. Arthritis Rheum, 2006, 48:460.
- [10] Grandaliano G, Gesualdo L, Ranieri E, et al. Tissue factor, plasminogen activator inhibitor-1, and thrombin receptor expression in human crescentic glomerulonephritis [J]. Am J Kidney Dis, 2005, 35(4):726.
- [11] Liu ZH, Cheng ZH, Gong RJ, et al. Sex differences in estrogen receptor gene polymorphism and its association with lupus nephritis in Chinese[J]. Nephron, 2002, 90: 174.
- [12] Lindsay S, Ackerman MD. Sex hormones and the genesis of autoimmunity[J]. Arch Dermatol, 2006, 142:371.
- [13] Lorenz HM, Herrmann M, Winkler T, et al. Role of apoptosis in autoimmunity[J]. Apoptosis, 2000, 5:443.
- [14] Bottini N, Musumeci L, Alonso A, et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes[J]. Nat Genet, 2004, 36:337.
- [15] Kyogoku C, Langefeld CD, Ortmann WA, et al. Genetic association of the R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 with human SLE[J]. Am J Hum Genet, 2004, 75:504.
- [16] Chung SA, Criswell LA. PTPN22: its role in SLE and autoimmunity[J]. Autoimmunity, 2007, 40:582.
- [17] Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus[J]. N Engl J Med, 2007, 357:977.
- [18] Graham RR, Kozyrev SV, Baechler EC, et al. A common haplotype of interferon regulatory factor 5 (IRF5) regulates splicing and expression and is associated with increased risk of systemic lupus erythematosus [J]. Nat Genet, 2006, 38:550.
- [19] Graham RR, Kyogoku C, Sigurdsson S, et al. Three functional variants of IFN regulatory factor 5 (IRF5) define risk and protective haplotypes for human lupus[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104:6758.
- [20] Kumaqi Y, Takeuchi O, Akira S. TLR9 as a key receptor for the recognition of DNA [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60(7):795.
- [21] Weiqhardt H, Holzmann B. Role of Toll-like receptor responses for sepsis pathogenesis [J]. Immunobiology, 2007, 212(9/10):715.
- [22] Gaip U, Kuhn A, Sheriff A, et al. Clearance of apoptotic cells in human SLE[J]. Autoimmune, 2006, 9:173.

(收稿日期:2009-10-19 修回日期:2010-04-13)

• 综 述 •

早泄治疗的新进展

徐世田 综述, 吴小候 审校

(重庆市合川区人民医院泌尿外科 401520)

关键词:早泄;心理行为治疗;药物治疗;手术治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.21.057

中图分类号:R698.05

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)21-2975-03

早泄 (premature ejaculation, PE) 是射精障碍中最常见的疾病, 发病率占成年男性的 35%~50%, 通常以男性的射精潜伏期或女性在性交中到达性高潮的频率来评价^[1]。1996 年美国泌尿外科学会 (AUA) 提议, 男女双方中, 某一方对射精潜伏

期不满意, 或企图延长射精潜伏期, 均可认为是早泄。随着现代人生活水平的提高, 夫妻双方对性生活有了更高的需求。近年来通过研究人员不断地研究探索, 对早泄的治疗有了变革性的进展。本文就近年来早泄的治疗进展, 从心理行为治疗、药