

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.16.029

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210423.1259.004.html\(2021-04-23\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210423.1259.004.html(2021-04-23))

EB 病毒与干燥综合征发病机制的关系研究进展*

王 晶,李成荫,王莎莎,朱丰林,戴 敏[△]

(重庆市中医院风湿病科 400021)

[摘要] 干燥综合征(SS)发病机制复杂,可累及全身多个脏器。EB 病毒(EBV)感染被认为是 SS 发病的危险因素,可通过干扰素途径、涎腺异位淋巴结构、分子模拟及 CD8⁺T 淋巴细胞缺乏等多种方式参与 SS 发病。本文就 EB 病毒参与 SS 的发病机制作一综述,为 SS 发病机制的研究提供依据和参考。

[关键词] EB 病毒;干燥综合征;发病机制;自身免疫

[中图分类号] R373;R392.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)16-2835-04

Study advances in relationship between Epstein-Barr virus and pathogenesis of Sjögren's syndrome*

WANG Jing, LI Chengyin, WANG Shasha, ZHU Fenglin, DAI Min[△]

(Department of Rheumatology, Chongqing Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China)

[Abstract] The pathogenesis of Sjögren's syndrome (SS) is complex, which can involve multiple organs in the whole body. Epstein Barr virus (EBV) infection is considered to be a risk factor for SS. EBV is involved in the pathogenesis of SS through multiple modes such as interferon pathway, heterotopic lymphoid structure of salivary gland, molecular simulation and CD8⁺T cell deficiency. This paper reviewed the pathogenesis of EBV participation in SS to provide a basis and references for further pathogenesis researches on SS.

[Key words] Epstein-Barr virus; sjogren syndrome; pathogenesis; autoimmunity

干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)是一种慢性自身免疫性疾病,以泪腺、唾液腺和其他外分泌腺的慢性淋巴细胞浸润为特征,主要表现为口干、眼干,可伴有多系统器官表现。临床上分为原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome, pSS)和继发性干燥综合征(secondary Sjögren's syndrome, sSS)两种,后者主要继发于其他自身免疫性疾病(如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、硬皮病等)^[1-2]。SS 发病率男女比为 1:9,多见于中年女性。患者在疾病首次症状出现前几年就会产生自身抗体,如抗核糖核蛋白(RNP)抗体、抗 Ro/SSA 抗体和抗 La/SSB 抗体,但也与抗 M 受体-3 抗体和类风湿因子有关^[3-4]。

目前认为 SS 的发病机制是一个多因素相互作用的过程,环境因素或内源性因素触发免疫反应^[5]。导致 pSS 发病的主要环境危险因素是感染,尤其是 EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染,EBV 通过破坏上皮和刺激先天免疫系统和获得性免疫系统触发

pSS 的发展,被认为是导致 pSS 发病及发展的重要因素^[6]。pSS 从上皮损伤开始,导致自身抗原的释放,激活先天和获得性免疫反应,包括干扰素通路,以及 T 淋巴细胞、树突状细胞和巨噬细胞的激活,从而产生 B 淋巴细胞活化因子。Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)激活先天反应还会增加 B 淋巴细胞活化因子的分泌。B 淋巴细胞高反应性和自身抗体(主要针对 Ro 和 La 核蛋白抗原)的过度产生是 pSS 的免疫学指标。巨噬细胞、树突状细胞和自身反应性 T 淋巴细胞及后期的自身反应性 B 淋巴细胞在外分泌腺中产生浸润,特别是在唾液腺和泪腺中,这种浸润也可见于其他器官和系统^[7]。

1 EBV 的感染特征

EBV 是一种普遍存在的人类病毒,属于疱疹病毒科嗜淋巴细胞病毒属,主要通过含 EBV 感染的 B 淋巴细胞的唾液转移传播,也可通过气溶胶传播,全球感染率约 90%^[6]。EBV 感染 B 淋巴细胞导致其永

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81804086);重庆市科委项目(cstc2017jxj1130033, cstc2019 jcyj-msxmX0714);重庆市科研院所绩效激励引导专项(cstc2018jxj1130016)。 作者简介:王晶(1985—),主治医师,硕士,主要从事风湿病临床和基础研究。 △ 通信作者, E-mail: 16594835@qq.com。

生,并使 EBV 基因组持续存在。在潜伏期,EBV 通过有效的细胞毒性细胞免疫被阻止重新激活。在免疫力下降、使用免疫抑制剂或类固醇、激素失衡和抗肿瘤坏死因子活性增加等条件下,EBV 会重新激活(裂解期),从而削弱细胞免疫力,并且已证明部分自身免疫性疾病和癌症患者发生 EBV 激活^[6,8]。SS 患者血清中抗 La/SSB 抗体与唾液中芳香烃受体作用有关,活化的芳香烃受体可能与潜伏的 EBV 感染相互作用,进而诱发 SS 的发生^[9]。

2 SS 患者感染 EBV 的证据

SS 患者的唾液和泪腺的上皮细胞中可以检测到 EBV DNA 成分。FOX 等^[10]使用单克隆抗体和 DNA 探针检测 SS 患者唾液腺和唾液中的病毒基因产物和基因组,结果显示 57.1% 的 SS 患者唾液腺活检中有针对 EBV 编码的早期抗原的单克隆抗体对上皮细胞的细胞质染色,40% 的 SS 患者腮腺唾液样品可检测到的 EBV DNA。MARIETTE 等^[11]用 PCR 和原位杂交法检测 SS 患者(包括 pSS 和 sSS)和健康对照者涎腺中的 EBV DNA,发现与 sSS 患者和健康对照者比较,pSS 患者涎腺中 EBV DNA 阳性率较高,阳性率升高亦与疾病的严重程度有关。PFLUG-FELDER^[12]等用免疫组织化学法在 SS 患者泪腺组织中含有 B 淋巴细胞和上皮细胞的区域检测到 EBV 潜伏蛋白和裂解蛋白,而在对照中未检测到。另有一项研究显示,在 BZLF1(BamH I Z left fragment 1)启动子被强刺激激活的条件下,SS 唾液(12 例患者中有 8 例)对荧光素酶基因的表达有显著影响,表明 SS 患者的口咽中可能经常有 EBV 的重新激活^[13]。

SS 患者外周血 EBV 感染也有报道。EBV 早期抗原弥漫性抗体(抗 EA-D)与病毒复制有关,一项研究显示 36% 的 pSS 患者有针对 EA/D 的 IgG 抗体,而健康对照组只有 4.5%,且抗体阳性的 pSS 患者关节病变活动水平更高,提示 EBV 的亚临床再激活可能会触发或延续关节受累^[14]。KIVITY 等^[15]对 82 例 SS 患者和 139 例健康对照者进行调查,发现 SS 患者 EBV 早期抗原 IgG 阳性率增高,且与抗 Ro/SSA 和抗 La/SSB 抗体的存在相关,提示 EBV 激活与 SS 的发生有关。在 SS 患者的唾液和泪腺中发现了病毒载量和 EBV 蛋白的增加,表明有活动性感染,血液循环中也发现了 EBV 导向的抗体水平升高。这些研究均支持 EBV 是 SS 发病的危险因素。

3 EBV 诱导 SS 自身免疫的机制

3.1 I 型干扰素(IFN-I)

EBV 感染激活多种细胞信号传导途径,通过刺激 TLR 促进浆细胞样树突状细胞产生 IFN-I,病毒持续激活导致 IFN-I 应答的永久存在^[16-17]。通过腺体组织和血清中高表达水平 IFN-I 参与先天免疫的早

期阶段,并通过 SS 中的 IFN-I 和 II 型干扰素(IFN-II)产生 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞参与疾病进展的晚期阶段。上皮细胞被 IFN 信号通路激活后淋巴细胞(主要是 T 淋巴细胞)进入泪腺,上皮细胞分泌 B 淋巴细胞激活因子,随后 B 淋巴细胞活化和成熟为浆细胞,改变自身抗体的分泌。这些过程刺激慢性免疫反应,导致泪腺功能障碍^[18]。RUFFILLI^[19]发现,SS 患者唾液腺的淋巴细胞中 IFN-II 表达增加,提示 IFN 参与了 SS 的发生。SS 患者外周血单个核细胞和小唾液腺活检中的循环 IFN-I 活性增加也证实了 IFN-I 在 SS 发病机制中的重要作用^[20]。

3.2 涎腺异位淋巴结构(ELS)

SS 的特征之一是 ELS 的形成,ELS 是具有基质滤泡树突状细胞网络的 B 淋巴细胞/T 淋巴细胞滤泡,支持异位生发中心反应^[21]。CROIA 等^[22]采用逆转录-PCR、原位杂交技术,对 28 例 SS 患者和 38 例非特异性慢性涎腺炎患者唾液腺中的潜伏性和溶解性 EBV 感染进行了研究,在 SS 患者唾液腺的 ELS 中观察到炎性浸润液中的 EBV 失调,显示为 B 淋巴细胞和浆细胞的潜在 EBV 感染和裂解性 EBV 感染,发现 SS 患者 Ro52 免疫反应性的滤泡周围浆细胞经常被 EBV 感染,还发现移植到小鼠中的含 ELS 的 SS 唾液腺组织支持抗 Ro-52/抗 La-48 和抗 EBV 抗体的产生。结果提示,活动性 EBV 感染与 SS 患者唾液腺中的 ELS 选择性相关,并且可能有助于疾病特异性自身反应性 B 淋巴细胞的局部生长和分化。

3.3 分子模拟

分子模拟是指微生物或病毒多肽与自身多肽的结构相似性,它能激活自身反应性 T 淋巴细胞或 B 淋巴细胞,在遗传易感对象中诱导自身免疫^[23-24]。SS 自身抗体(Ro-60)和病毒蛋白(EBNA-1)之间的分子模拟及对相同腺体结构的趋向性提示 EBV 感染与 SS 发病相关。早在 1981 年 LERNER 等^[25]就发现了抗 Ro/La 自身抗体沉淀与 EBV 编码小 RNAs(EBERs)结合的蛋白质,EBERs 是 EBV 潜伏感染时 RNA 转录产生的一种蛋白质,包括 EBER1 和 EBER2。其后,FOX 等^[10]研究发现,抗 SS-B/La 抗体可能与 EBER1 和 EBER2 病毒蛋白结合。 α -胞衬蛋白(α -fodrin)裂解产物被认为是 SS 发病机制中重要的器官特异性自身抗原, α -fodrin 的 IgG 抗体可指示 pSS 的临床和免疫活性,尤其是在病程较短的患者中,可作为疾病活动性的标志^[26]。EBV 重新激活诱导的凋亡蛋白酶活性增加可能参与了 SS 发生过程中 α -fodrin 水解的进程^[27]。NAVONE 等^[28]筛选了一个包含 pSS 患者 IgG 免疫球蛋白的随机肽库,其中一种肽与 EBV 衍生蛋白、泪液和唾液中高度表达的泪液脂蛋白及 α -fodrin 具有同源性。可见 EBV 感染可能通过分子模

拟机制参与 SS 的发病。

3.4 其他

CD8⁺T 淋巴细胞缺乏是许多慢性自身免疫性疾病的特征,自身免疫性疾病中 EBV 特异性 T 淋巴细胞反应受损的理论基础是 CD8⁺T 淋巴细胞缺乏的遗传易感性和 CD4⁺与 CD8⁺T 淋巴细胞之间的失衡(CD4⁺/CD8⁺比率增加),这是导致 pSS、类风湿关节炎等慢性自身免疫性疾病发病的机制^[6,29]。缺乏阳光和维生素 D 会加重 CD8⁺T 淋巴细胞缺乏,从而进一步阻碍对 EBV 的控制,促进自身免疫性疾病(包括 SS)的发展^[30]。

EBV 可以产生病毒性白细胞介素-10(viral interleukin-10, vIL-10),vIL-10 是一种裂解相蛋白,为人类白细胞介素-10(human interleukin-10, hIL-10)的同源物。vIL-10 抑制 hIL-10 诱导的抗炎基因,以及增加炎症基因的表达,可以克服 hIL-10 的抗炎作用,并加剧全身性自身免疫性疾病的自身免疫反应^[31]。

4 小 结

随着医学的发展,对 SS 的探索越来越深入,EBV 导致 SS 发病的研究也越来越多。EBV 感染与 SS 之间存在密切关系,对 SS 的发生、发展过程有一定影响,但 SS 的发病受多种因素影响(如其他病毒感染、遗传等),EBV 不是唯一的影响因素,二者之间的关系还需进一步深入研究,尤其是 EBV 感染在 SS 中的作用靶点,以期在易感人群中早期接种病毒疫苗,预防 SS 的发生。

参考文献

[1] RAMOS-CASALS M, BRITO-ZERÓN P, SISÓ-ALMIRALL A, et al. Primary Sjögren syndrome[J]. Praxis, 2012, 344: e3821.

[2] MAVRAGANI C P, MOUSOPOULOS H M. Sjögren's Syndrome[J]. Annu Rev Pathol Mech 2014, 9: 273-285.

[3] JONSSON R, THEANDER E, SJÖSTRÖM B, et al. Autoantibodies present before symptom onset in primary Sjögren syndrome[J]. JAMA, 2013, 310(17): 1854-1855.

[4] GOËB V, SALLE V, DUHAUT P, et al. Clinical significance of autoantibodies recognizing Sjögren's syndrome A (SSA), SSB, calpastatin and alpha-fodrin in primary Sjögren's syndrome[J]. Clin Exp Immunol, 2007, 148(2): 281-287.

[5] TONOYAN L, VINCENT-BUGNAS S, OLIVERI C V, et al. New viral facets in oral diseases: the EBV paradox[J]. Int J Mol Sci, 2019,

20(23): 5861.

[6] MASLINSKA M. The role of Epstein-Barr virus infection in primary Sjögren's syndrome [J]. Curr Opin Rheumatol, 2019, 31(5): 475-483.

[7] QUARTUCCIO L, ISOLA M, BALDINI C, et al. Clinical and biological differences between cryoglobulinaemic and hypergammaglobulinaemic purpura in primary Sjögren's syndrome: results of a large multicentre study[J]. Scand J Rheumatol, 2015, 44(1): 36-41.

[8] KERR J R. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation and therapeutic inhibitors [J]. J Clin Pathol, 2019, 72(10): 651-658.

[9] INOUE H, MISHIMA K, YAMAMOTO-YOSHIDA S, et al. Aryl hydrocarbon receptor-mediated induction of EBV reactivation as a risk factor for Sjögren's syndrome[J]. J Immunol, 2012, 188(9): 4654-4662.

[10] FOX R I, PEARSON G, VAUGHAN J H. Detection of Epstein-Barr virus-associated antigens and DNA in salivary gland biopsies from patients with Sjögren's syndrome[J]. J Immunol, 1986, 137(10): 3162-3168.

[11] MARIETTE X, GOZLAN J, CLERC D, et al. Detection of Epstein-Barr virus DNA by in situ hybridization and polymerase chain reaction in salivary gland biopsy specimens from patients with Sjögren's syndrome[J]. Am J Med, 1991, 90(3): 286-294.

[12] PFLUGFELDER S C, CROUSE C A, MONROY D, et al. Epstein-Barr virus and the lacrimal gland pathology of Sjögren's syndrome [J]. Am J Pathol, 1993, 143(1): 49-64.

[13] NAGATA Y, INOUE H, YAMADA K, et al. Activation of Epstein-Barr virus by saliva from Sjögren's syndrome patients[J]. Immunology, 2004, 111(2): 223-229.

[14] PASOTO S G, NATALINO R R, CHAKKOUR H P, et al. EBV reactivation serological profile in primary Sjögren's syndrome: an underlying trigger of active articular involvement? [J]. Rheumatol Int, 2013, 33(5): 1149-1157.

[15] KIVITY S, ARANGO M T, EHRENFELD M, et al. Infection and autoimmunity in Sjögren's syndrome: a clinical study and comprehensive

- review[J]. *J Autoimmun*, 2014, 51:17-22.
- [16] LIU X, SADAOKA T, KROGMANN T, et al. Epstein-Barr virus tegument protein BGLF2 suppresses type I IFN signaling to promote EBV reactivation[J]. *J Virol*, 2020, 94(11): e00258-20.
- [17] SHIMIZU T, NAKAMURA H, TAKATANI A, et al. Activation of Toll-like receptor 7 signaling in labial salivary glands of primary Sjögren's syndrome patients[J]. *Clin Exp Immunol*, 2019, 196(1):39-51.
- [18] OGAWA Y, SHIMIZU E, TSUBOTA K. Interferons and dry eye in Sjögren's syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11):3548.
- [19] RUFFILLI I. Sjögren syndrome and MIG[J]. *Clin Ter*, 2019, 170(6):e478-482.
- [20] MAVRAGANI C P, CROW M K. Activation of the type I interferon pathway in primary Sjögren's syndrome[J]. *J Autoimmun*, 2010, 35(3):225-231.
- [21] LUCCHESI D, PITZALIS C, BOMBARDIERI M. EBV and other viruses as triggers of tertiary lymphoid structures in primary Sjögren's syndrome[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10(4):445-455.
- [22] CROIA C, ASTORRI E, MURRAY-BROWN W, et al. Implication of Epstein-Barr virus infection in disease-specific autoreactive B cell activation in ectopic lymphoid structures of Sjögren's syndrome[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(9):2545-2557.
- [23] TOUSSIROT E, ROUDIER J. Epstein-Barr virus in autoimmune diseases[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2008, 22(5):883-896.
- [24] ROJAS M, RESTREPO-JIMÉNEZ P, MONSALV D M, et al. Molecular mimicry and autoimmunity [J]. *J Autoimmun*, 2018, 95:100-123.
- [25] LERNER M R, ANDREWS N C, MILLER G, et al. Two small RNAs encoded by Epstein-Barr virus and complexed with protein are precipitated by antibodies from patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1981, 78(2):805-809.
- [26] WILLEKE P, GAUBITZ M, SCHOTTE H, et al. Clinical and immunological characteristics of patients with Sjögren's syndrome in relation to alpha-fodrin antibodies[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46(3):479-483.
- [27] INOUE H, TSUBOTA K, ONO M, et al. Possible involvement of EBV-mediated alpha-fodrin cleavage for organ-specific autoantigen in Sjögren's syndrome[J]. *J Immunol*, 2001, 166(9):5801-5809.
- [28] NAVONE R, LUNARDI C, GERLI R, et al. Identification of tear lipocalin as a novel autoantigen target in Sjögren's syndrome[J]. *J Autoimmun*, 2005, 25(3):229-234.
- [29] RANCAN C, SCHIRRMANN L, HÜLS C, et al. Latent membrane protein LMP2A impairs recognition of EBV-infected cells by CD8⁺ T cells[J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11(6):e1004906.
- [30] PENDER M P. CD8⁺ T-cell deficiency, Epstein-Barr virus infection, vitamin D deficiency, and steps to autoimmunity: a unifying hypothesis[J]. *Autoimmune Dis*, 2012(2012):189096.
- [31] JOG N R, CHAKRAVARTY E F, GUTHRIE J M, et al. Epstein Barr Virus interleukin 10 suppresses anti-inflammatory phenotype in human monocytes[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:2198.

(收稿日期:2020-11-22 修回日期:2021-03-11)

(上接第 2834 页)

- [43] MIYAZAKI Y, GLASS L, TRIPLITT C, et al. Abdominal fat distribution and peripheral and hepatic insulin resistance in type 2 diabetes mellitus[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002, 283(6):E1135-1143.
- [44] GUILHERME A, VIRBASIVS J V, PURI V A. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9(5):367-377.
- [45] 陈燕铭, 王曼曼, 王自明, 等. 2 型糖尿病合并脂肪性肝病患者炎症因子和脂联素的变化及意义[J]. *中国综合临床*, 2012, 28(1):1-5.
- [46] BRITTON K A, MASSARO J M, MURABITO J M, et al. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(10):921-925.

(收稿日期:2020-12-28 修回日期:2021-05-15)