

趋化因子配体 19 在系统性红斑狼疮中的表达及其与 B 细胞异常的相关性研究

刘洪江¹, 石连杰², 胡凡磊¹, 姚海红¹, 栗占国¹, 贾 园^{1△}

(1. 北京大学人民医院风湿免疫科, 北京 100044; 2. 北京大学国际医院风湿免疫科, 北京 102206)

[摘要] **目的:**检测趋化因子配体 19(C-C chemokine ligand 19, CCL19)在系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者血清中的表达,并分析其与 SLE 患者临床和实验室指标的关系,探讨 CCL19 在 SLE 发病机制中的可能作用。**方法:**采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法检测 90 例 SLE 患者(未接受过糖皮质激素和免疫抑制剂治疗的初治患者 15 例,曾治疗过的患者 75 例)和 30 名健康对照血清中 CCL19 的表达水平,分析 SLE 患者血清 CCL19 水平与临床特征和实验室指标的相关性。利用流式细胞术检测 SLE 患者 B 细胞及其亚群的比例,并进行血清 CCL19 水平与 B 细胞及其亚群比例的相关性分析。数据分析采用独立样本 *t* 检验、配对 *t* 检验、Pearson 和 Spearman 相关分析。**结果:**(1)SLE 初治患者和经治患者血清 CCL19 表达水平[分别为(596.25 ± 409.19) ng/L 和 (422.90 ± 395.84) ng/L]显著高于健康对照组[(157.79 ± 125.23) ng/L, *P* 均 < 0.001],初治患者组血清 CCL19 表达水平又高于经治患者组(*P* < 0.05);(2)SLE 患者血清 CCL19 表达水平与抗双链脱氧核糖核酸(double-stranded deoxyribonucleic acid, dsDNA)抗体、抗核小体抗体(anti-nucleosome antibody, AnuA)水平呈正相关(分别为 *r* = 0.38, *P* = 0.007; *r* = 0.332, *P* = 0.029),与免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM 水平呈正相关(分别为 *r* = 0.30, *P* = 0.005; *r* = 0.31, *P* = 0.003; *r* = 0.469, *P* = 0.0001);(3)SLE 有光过敏、关节炎和继发干燥综合征患者血清 CCL19 表达水平[分别为(562.25 ± 399.12) ng/L、(565.6 ± 435.24) ng/L 和(694.9 ± 531.02) ng/L]分别较无光过敏、无关节炎和未继发干燥综合征 SLE 患者高[分别为(394.7 ± 281.42) ng/L、(385.90 ± 325.33) ng/L 和(424.8 ± 305.46) ng/L],*P* 均 < 0.05;(4)血清 CCL19 水平与外周血 CD27⁻ B 细胞和 CD27⁻ IgD⁻ 双阴性记忆性 B 细胞的比例呈正相关(分别为 *r* = 0.519, *P* = 0.007; *r* = 0.461, *P* = 0.018),与 CD27⁺ 记忆性 B 细胞和 CD27⁺ IgD⁻ 转化后记忆性 B 细胞的比例呈负相关(分别为 *r* = -0.433, *P* = 0.027; *r* = -0.616, *P* = 0.001)。**结论:**SLE 患者血清中高表达 CCL19,与自身抗体的产生显著相关,CCL19 可能通过影响 B 细胞亚群分布的内稳态参与 SLE 发病。

[关键词] 红斑狼疮, 系统性;趋化因子配体 19;B 细胞;自身抗体

[中图分类号] R593.24 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2017)05-0829-06

doi:10.3969/j.issn.1671-167X.2017.05.015

Increased serum C-C chemokine ligand 19 levels correlated with B cell abnormalities in systemic lupus erythematosus

LIU Hong-jiang¹, SHI Lian-jie², HU Fan-lei¹, YAO Hai-hong¹, LI Zhan-guo¹, JIA Yuan^{1△}

(1. Department of Rheumatology and Immunology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China)

ABSTRACT Objective: To detect the levels of serum C-C chemokine ligand 19 (CCL19) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and to evaluate the correlation between CCL19 expression and clinical features and laboratory parameters, trying to reveal the possible role of CCL19 in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. **Methods:** The levels of serum CCL19 were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) in 90 patients with SLE and 30 healthy controls. These SLE patients included 75 patients who received treatment with glucocorticoids and disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) and 15 patients without therapy. The frequencies of peripheral blood B cells and the B cell subsets were assessed in the patients with SLE by flow cytometry. The correlation between the clinical data, laboratory parameters, B cell subset frequencies and serum CCL19 levels were analyzed. Independent samples *t* test, paired *t* test, Pearson and Spearman correlation were used for statistical analyses. **Results:** The levels of CCL19 were markedly higher in the SLE patients without therapy and the patients with therapy than in the health controls [(596.25 ± 409.19) ng/L and (422.90 ± 395.84) ng/L vs. (157.79 ± 125.23) ng/L, all *P* < 0.001]. Serum CCL19 levels in the SLE patients without therapy

基金项目: 国家自然科学基金(81501396、81302554、31470039、81202343、81401341)资助 Supported by the National Natural Science Foundation of China (81501396, 81302554, 31470039, 81202343, 81401341)

△ Corresponding author's e-mail, jiayuan1023@sina.com

网络出版时间:2017-9-4 16:02:59 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20170904.1602.002.html>

were higher than the SLE patients who accepted glucocorticoids and DMARD treatment ($P < 0.05$). The levels of serum CCL19 were positively correlated with anti-double stranded deoxyribonucleic acid (dsDNA), anti-nucleosome antibody (AnuA), IgA, IgG and IgM ($r = 0.38$, $P = 0.007$; $r = 0.332$, $P = 0.029$; $r = 0.519$, $P = 0.007$; $r = 0.461$, $P = 0.018$, respectively). Serum CCL19 levels in the SLE patients with photosensitivity, arthritis and secondary Sjögren's syndrome were higher than the SLE patients without photosensitivity, arthritis and secondary Sjögren's syndrome, respectively [(562.25 ± 399.12) ng/L, (565.6 ± 435.24) ng/L and (694.9 ± 531.02) ng/L vs. (394.7 ± 281.42) ng/L, (385.90 ± 325.33) ng/L and (424.8 ± 305.46) ng/L, all $P < 0.05$]. The levels of serum CCL19 were positively correlated with the percentage of CD27-B cells and CD27-IgD-double-negative memory B cells ($r = 0.519$, $P = 0.007$; $r = 0.461$, $P = 0.018$, respectively). However, the levels of serum CCL19 were negatively correlated with the percentage of CD27⁺ memory B cells and CD27⁺ IgD⁻ switched memory B cells ($r = -0.433$, $P = 0.027$; $r = -0.616$, $P = 0.001$, respectively). **Conclusion:** The increased serum CCL19 levels in SLE patients were associated with the production of autoantibodies, and CCL19 might be involved in the pathogenesis of SLE by disturbing the homeostasis of B cell subsets.

KEY WORDS Lupus erythematosus, systemic; C-C chemokine ligand 19; B cell; Autoantibody

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种临床常见的、经典的、累及多系统的自身免疫性疾病, 其病因及发病机制仍未完全明确。近年来有关 B 淋巴细胞过度活化在 SLE 诱导发病和维持中的作用逐步得到重视, 其致病的可能机制包括自身反应性 B 细胞产生多重自身抗体、B 细胞抗原提呈激活 T 细胞并促进其分化以及 B 细胞本身产生多种炎性细胞因子等^[1-2]。临床上 B 细胞靶向治疗的成功也突显出 B 细胞在 SLE 发病机制的重要作用^[3]。

趋化因子配体 19 (C-C chemokine ligand 19, CCL19) 结合趋化因子受体 7 (C-C chemokine receptor 7, CCR7) 后, 可在炎症及免疫反应中发挥重要作用^[4]。研究显示, B 淋巴细胞是表达 CCR7 的主要细胞之一^[5]。然而, 在 SLE 患者血清中 CCL19 表达是否异常, 是否影响 B 细胞的免疫异常并参与 SLE 发病, 目前尚无相关报道。本研究通过检测 SLE 患者及健康者血清 CCL19 表达水平, 分析血清 CCL19 与 SLE 临床和实验室指标及外周血 B 细胞亚群的关系, 初步探讨 CCL19 在 B 细胞免疫异常和 SLE 发病过程中的作用及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究资料

从北京大学人民医院风湿免疫科 2012 年 2 月至 2015 年 8 月的门诊及住院患者中, 随机选取 SLE 患者 90 例, 其中女性 78 例, 男性 12 例, 年龄在 15 ~ 76 岁, 平均年龄 (34.5 ± 12.1) 岁, 均符合 1997 年美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR) 修订的 SLE 分类标准^[6]。患者中, 未接受过糖皮质激素和免疫抑制剂治疗的初治患者 15 例, 曾治疗过的患者 75 例。另选取 30 例年龄和性别匹配的健康对照者 (healthy controls, HC), 其中女性 26

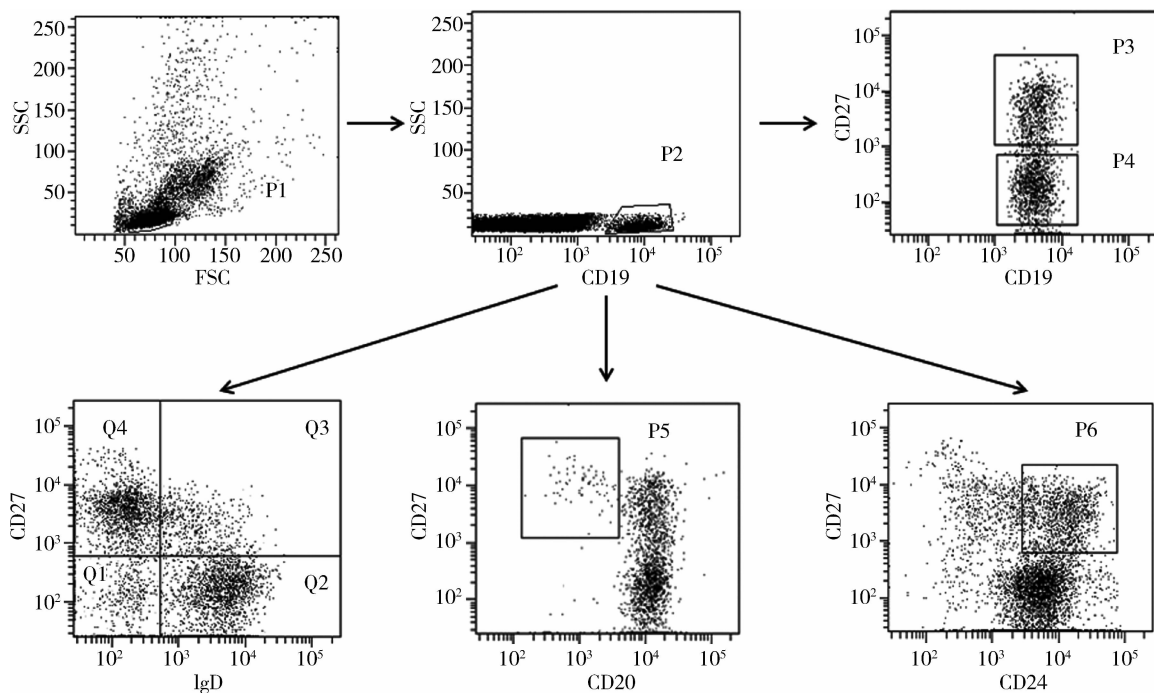
例, 男性 4 例, 年龄 24 ~ 56 岁, 平均年龄 (39.1 ± 15.2) 岁。本研究经北京大学人民医院伦理委员会批准, 所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

主要试剂及仪器: CCL19 Duo-set 酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒购自美国 R&D 公司; 酶标仪购自美国 Bio-Rad 公司; 流式抗体小鼠抗人 CD19-APC-Cy7 和 IgD-FITC 购自美国 Biologend 公司, CD20-PE-Cy7、CD24-PE 及 CD27-APC 购自美国 eBioscience 公司; 红细胞裂解液购自美国 BD 公司; 流式细胞仪 (型号 BD FACS Aria II) 购自美国 BD 公司。

血清趋化因子 CCL19 检测: 将收集的血清以 1 : 10 进行稀释, 采用 ELISA 法检测血清 CCL19 的浓度, 操作严格按照说明书进行。

外周血 B 细胞及其亚群的检测: 采集新鲜的乙二胺四乙酸 (ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA) 抗凝血 100 μ L, 加入 CD19-APC-Cy7、CD20-PE-Cy7、CD24-PE、CD27-APC 及 IgD-FITC 流式抗体各 5 μ L, 混匀后室温避光孵育 30 min; 加入 $1 \times$ 红细胞裂解液 2 mL, 振荡混匀室温避光孵育 10 min; $1\ 600$ r/min、离心 5 min, 弃去上清液; 再将细胞沉淀用 2 mL PBS 重悬、离心, 洗涤一遍, 弃去上清液; 最后以 200 μ L 2% (体积分数) 多聚甲醛液重悬上机检测。检测过程中, 根据设门策略分别检测出 CD19⁺ B 细胞占淋巴细胞的百分率, CD19⁺ CD27⁺ 记忆性 B 细胞、CD19⁺ CD27⁻ B 细胞、CD19⁺ CD27⁻ IgD⁻ 双阴性记忆性 B 细胞、CD19⁺ CD27⁻ IgD⁺ 幼稚 B 细胞、CD19⁺ CD27⁺ IgD⁺ 未转化记忆性 B 细胞、CD19⁺ CD27⁺ IgD⁻ 转化后记忆性 B 细胞、CD19⁺ CD27⁺ CD20⁻ 浆细胞和 CD19⁺ CD24⁺ CD27⁺ B10 细胞占 B 细胞的百分率。具体设门策略见图 1, 为 1 例 SLE 患者 B 细胞及其亚群流式检测图。



P1, lymphocytes; P2, CD19⁺ B cells; P3, CD19⁺ CD27⁺ memory B cells; P4, CD19⁺ CD27⁻ B cells; Q1, CD19⁺ CD27⁻ IgD⁻ double-negative memory B cells; Q2, CD19⁺ CD27⁻ IgD⁺ naive B cells; Q3, CD19⁺ CD27⁺ IgD⁺ non-switched memory B cells; Q4, CD19⁺ CD27⁺ IgD⁻ switched memory B cells; P5, CD19⁺ CD27⁺ CD20⁻ plasma cells; P6, CD19⁺ CD24⁺ CD27⁺ B10 cells; SSC, side scatter; FSC, forward scatter.

图 1 1 例系统性红斑狼疮患者 B 细胞及其亚群流式检测图

Figure 1 Representative flow cytometry plot depicting the gating strategy for B cells and other B cell subsets of one patient with systemic lupus erythematosus

临床及实验室资料采集:收集 SLE 患者详细的临床资料,包括有无发热(发热定义为体温 $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$,且排除感染)、蝶形红斑、口腔溃疡、光过敏、浆膜炎(包括胸膜炎或心包炎)、贫血、脱发、神经精神性狼疮、继发干燥综合征等;实验室指标包括血常规、24 h 尿蛋白 ($>0.5\text{ g}/24\text{ h}$ 为蛋白尿)、红细胞沉降率、C 反应蛋白、血清补体 (C3、C4)、免疫球蛋白 (IgA、IgG、IgM)、抗双链脱氧核糖核酸 (double-stranded deoxyribonucleic acid, dsDNA) 抗体、抗核小体抗体 (anti-nucleosome antibody, AnuA) 等自身抗体。所有临床资料及实验室数据采集时间均与此次血清收集时间一致。

疾病活动度评估:收集的临床及实验室资料按 Gladman 等^[7]提出的 SLE 疾病活动度评分 (SLE disease activity index, SLEDAI) 对 SLE 患者进行评分。

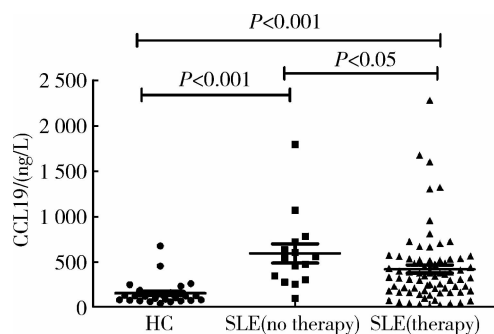
1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件 (IBM, 美国) 对数据进行分析。非正态分布的资料采用中位数 (四分位间距) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,两组间比较根据数据是否符合正态分布,分别采用独立样本 t 检验和非参数独立样本 t 检验;相关性分析根据数据是否符合正态分布,分别采用 Pearson 和 Spearman 相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SLE 患者及对照组血清 CCL19 的表达

血清 CCL19 在初治 SLE 患者组和经治 SLE 患者组的表达水平分别为 (596.25 ± 409.19) ng/L 和 (422.90 ± 395.84) ng/L,均较健康对照组 (157.79 ± 125.23) ng/L 显著增高 (分别为 $Z = -4.628, P < 0.001$ 和 $Z = -4.685, P < 0.001$);初治 SLE 患者组血清 CCL19 表达水平又高于经治 SLE 患者组 ($Z = -2.236, P < 0.05$,图 2)。



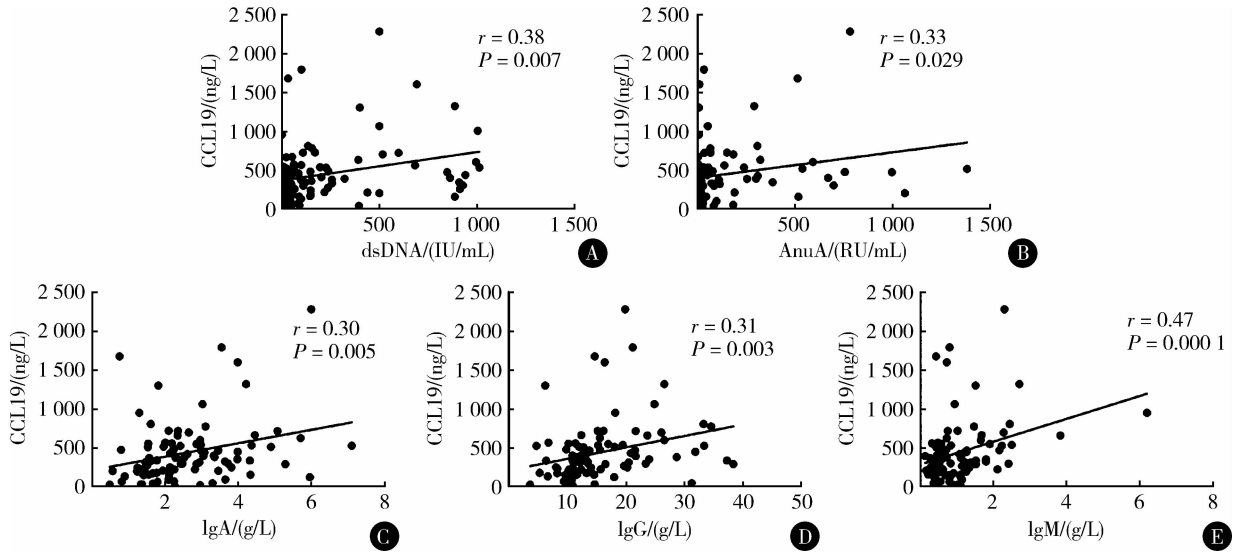
CCL19, C-C chemokine ligand 19; HC, healthy controls; SLE, systemic lupus erythematosus.

图 2 系统性红斑狼疮患者和健康对照组血清 CCL19 的表达
Figure 2 Serum CCL19 levels in patients with systemic lupus erythematosus and healthy controls

2.2 血清 CCL19 的表达水平与疾病活动度 SLEDAI 和实验室指标的相关性

SLE 患者血清 CCL19 水平与 SLEDAI、C3、C4

病情活动指标和白细胞、血小板减低无显著相关性; 但与抗 dsDNA 抗体、AnuA 水平呈正相关, 与免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM 水平显著正相关(图 3)。



The levels of serum CCL19 were positively correlated with dsDNA (A), AnuA (B), IgA (C), IgG (D), and IgM (E). CCL19, C-C chemokine ligand 19; dsDNA, double-stranded deoxyribonucleic acid; AnuA anti-nucleosome antibody.

图 3 系统性红斑狼疮患者血清 CCL19 水平与实验室指标相关性

Figure 3 Correlations between serum CCL19 levels and laboratory parameters of patients with systemic lupus erythematosus

2.3 SLE 患者各临床指标与血清 CCL19 表达水平的关系

在 SLE 的临床表现中光过敏、关节炎和继发干燥综合征患者血清 CCL19 表达水平较 SLE 无光过敏、无关节炎和未继发干燥综合征患者高, 未发现血清 CCL19 表达水平在其他临床指标的阳性组与阴性组间的差异有统计学意义(表 1)。

2.4 SLE 患者血清 CCL19 水平与 B 细胞及 B 细胞亚群的相关分析

本研究运用流式细胞术测定了 26 例 SLE 患者的外周血 B 细胞及其亚群比例, 并与患者血清 CCL19 水平进行了相关分析。

研究结果发现, 血清 CCL19 水平与外周血 CD19⁺CD27⁻B 细胞和 CD19⁺CD27⁻IgD⁻ 双阴性记忆性 B 细胞呈正相关, 与 CD19⁺CD27⁺ 记忆性 B 细胞和 CD19⁺CD27⁺IgD⁻ 转化后记忆性 B 细胞呈负相关, 未发现与总 B 细胞、CD19⁺CD27⁺CD20⁺ 浆细胞、CD19⁺CD24⁺CD27⁺B10 细胞及其他 B 细胞亚群有显著相关性(表 2)。

3 讨论

SLE 的主要免疫学特征是多克隆 B 淋巴细胞高度活化、大量自身抗体产生和免疫球蛋白增多^[8]。B 细胞免疫异常被视为 SLE 发病的中心环节, 有学

者甚至认为 SLE 是一种 B 细胞介导的疾病^[9]。近年来研究显示, SLE 患者外周血 B 细胞亚群改变(如自身反应性 B 细胞比例升高而具有免疫调节能力的 B 细胞数量减少且功能降低)可能在 SLE 发病机制中发挥重要作用^[10-14], 因此, 进一步探讨导致 B 细胞亚群改变的机制将有助于对 SLE 发病机制的认识和为靶向治疗提供理论依据。

趋化因子是一类结构相似且相对分子量在 8 000 ~ 16 000 的小分子多肽, 与细胞表面相应受体结合后发挥生物学效应。研究显示, SLE 患者血清中存在多种趋化因子高表达, 且证实趋化因子及其受体与 SLE 的免疫病理机制相关^[15-16]。CCL19 是 CC (C-C motif) 家族成员, 与 B 细胞表面的相应受体 CCR7 特异性结合后在免疫反应中发挥重要作用。国内学者证实, CCL19 在 B 淋巴细胞白血病的发病机制中起重要作用^[17]。最近多项研究表明, 趋化因子 CCL19 及其受体 CCR7 可能参与了自身免疫病的发生。Sellam 等^[18]发现类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 患者血清 CCL19 水平与外周血 B 细胞亚群分布相关, 且可作为预测利妥昔单抗临床反应的生物标记。Mathes 等^[19]研究显示, 皮肤组织 CCL19 的表达与系统性硬化 (systemic sclerosis, SSc) 的皮肤血管炎相关, 机制可能为 CCL19 向局部组织募集免疫细胞和炎症细胞。

表 1 SLE 患者血清 CCL19 表达水平与各临床指标的关系

Table 1 Associations between serum CCL19 levels and clinical features of SLE

Clinical features	Case, <i>n</i>	Serum CCL19/(ng/L)		
		[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	<i>Z</i>	<i>P</i>
Malar rash			-0.619	0.536
With	37	488.6 (211.7, 620.5)		
Without	53	426.1 (184.9, 522.6)		
Oral ulcers			-0.831	0.406
With	12	455.5 (161.8, 491.9)		
Without	78	466.6 (217.7, 549.6)		
Photosensitivity			-1.472	0.043
With	12	562.9 (250.5, 696.0)		
Without	78	394.7 (187.2, 541.7)		
Arthritis			-1.792	0.033
With	33	565.6 (238.8, 714.3)		
Without	57	385.9 (166.1, 502.7)		
Serositis			-0.115	0.909
With	9	589.4 (182.2, 658.7)		
Without	81	537.1 (197.9, 552.5)		
Alopecia			-0.084	0.933
With	22	484.9 (227.1, 630.8)		
Without	68	441.1 (186.3, 539.2)		
Anemia			-0.853	0.394
With	50	511.8 (164.6, 642.8)		
Without	40	476.8 (216.3, 487.3)		
Fever			-0.636	0.525
With	20	496.7 (233.9, 719.3)		
Without	70	438.9 (185.4, 537.6)		
Proteinuria			-0.771	0.441
With	46	451.4 (225.7, 542.1)		
Without	44	452.2 (173.2, 562.9)		
Neuropsychiatric-clupus			-0.447	0.655
With	8	413.9 (283.2, 544.7)		
Without	82	455.5 (187.3, 549.6)		
Secondary Sjögren's syndrome			-2.468	0.014
With	9	694.9 (404.5, 869.8)		
Without	81	424.8 (184.9, 528.4)		

CCL19, C-C chemokine ligand 19.

表 2 CCL19 与 B 细胞及其亚群的相关性分析

Table 2 Correlations between serum CCL19 levels and B cell subsets

CD19 ⁺ B cells subsets	Serum CCL19 levels	
	<i>r</i>	<i>P</i>
CD19 ⁺ B cells	0.199	0.330
CD19 ⁺ CD27 ⁺ memory B cells	-0.433	0.027
CD19 ⁺ CD27 ⁻ B cells	0.519	0.007
CD19 ⁺ CD27 ⁻ IgD ⁻ double-negative memory B cells	0.461	0.018
CD19 ⁺ CD27 ⁻ IgD ⁺ naive B cells	-0.273	0.178
CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD ⁺ non-switched memory B cells	0.053	0.798
CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD ⁻ switched memory B cells	-0.616	0.001
CD19 ⁺ CD27 ⁺ CD20 ⁻ plasma cells	-0.208	0.308
CD19 ⁺ CD24 ⁺ CD27 ⁺ B10 cells	-0.247	0.223

本研究发现 SLE 患者血清 CCL19 表达明显高于健康对照者,且初治患者 CCL19 表达水平高于经治患者,增高的血清 CCL19 浓度与抗 dsDNA 抗体、AnuA 及免疫球蛋白水平呈正相关,这提示 SLE 患者血清 CCL19 表达可能与 B 细胞活化以及产生自身抗体相关,经糖皮质激素或免疫抑制剂治疗后血清 CCL19 水平降低。既往已证实抗 dsDNA 抗体、AnuA 与肾受累及疾病活动度相关,然而本研究没有发现 CCL19 表达水平与 SLE 患者 SLEDAI 评分和尿蛋白阳性相关,SLE 患者肾损伤及发病机制复杂,同时趋化因子也是一个复杂的免疫调控网络,CCL19 在 SLE 肾受累中的作用有待进一步研究。此外,本研究比较了 SLE 患者各临床指标与血清 CCL19 表达的关系,发现伴有光过敏、关节炎患者较无光过敏、关节炎患者血清 CCL19 的表达水平高,这与前期 CCL19 在 SSc 的皮肤血管炎和 RA 的研究有相似之处,提示 CCL19 可能参与了 SLE 患者光过敏和关节炎的发病,其具体机制需要进一步研究。同时,本研究发现 SLE 继发干燥综合征的患者血清 CCL19 表达水平高于未继发干燥综合征的 SLE 患者,提示 CCL19 与 SLE 继发干燥综合征有关可能是因为 CCL19 高表达的患者其免疫球蛋白相对较高引起的。

为进一步阐明 CCL19 在 SLE 发病中的可能机制,本研究分析了 SLE 患者血清 CCL19 水平与 B 细胞及其亚群的关系。CD27 为传统记忆性 B 细胞的表面标记,近年来研究证实部分 CD27 阴性的 B 细胞也是记忆性 B 细胞的重要亚群^[20-21]。根据 CD27 和 IgD 表面标记将 B 细胞划分为 CD27⁻ IgD⁺ 幼稚 B 细胞、CD27⁺ IgD⁺ 未转换记忆性 B 细胞、CD27⁺ IgD⁻ 转换后记忆 B 性细胞和 CD27⁻ IgD⁻ 双阴性记忆性 B 细胞^[22]。既往研究证实,SLE 患者外周血 B 细胞亚群分布内稳态被打乱,CD27⁺ 记忆性 B 细胞占外周血 B 细胞比例下降,而 CD27⁻ IgD⁻ 双阴性记忆性 B 细胞在 SLE 患者中比例明显升高且和疾病活动度、抗 dsDNA 抗体以及其他 SLE 自身抗体相关^[10-12, 21, 23]。本研究发现,SLE 患者血清 CCL19 水平与 CD27⁻ IgD⁻ 双阴性记忆性 B 细胞和 CD27⁻ B 细胞比例呈正相关,这可部分解释血清 CCL19 与自身抗体和免疫球蛋白的相关性,提示 CCL19 作为 B 细胞的趋化因子可能参与了扰乱 B 细胞亚群内稳态的病理过程。同时,本研究发现血清 CCL19 水平与 CD27⁺ 记忆 B 细胞和 CD27⁺ IgD⁻ 转化后记忆 B 细胞呈负相关。B 细胞在 RA 的发病机制中也起重要作用,上述结果与 CCL19 在 RA 中的相关研究结

果一致^[18]。在 RA 患者中,这一现象可以用 Nanki 等^[24]研究来解释,他们发现 CCL19 受体 CCR7 在 CD27⁻ B 细胞的表达明显高于 CD27⁺ B 细胞。然而,是否在 SLE 发病过程中存在相同的机制,需要进一步研究证实。

综上所述,SLE 患者血清中升高的 CCL19 是一个与抗 dsDNA 抗体、AnuA 滴度和免疫球蛋白水平密切相关的趋化因子,其表达水平的升高可以提示 SLE 患者存在 B 细胞功能活跃和 B 细胞亚群分布异常,同时 CCL19 较高的患者可能提示发生光过敏、关节炎和继发干燥综合征的概率增加。未来进一步探究 CCL19 与 SLE 患者 B 细胞免疫异常的分子机制,将为阐明 SLE 的发病机制以及分子治疗提供理论依据。

参考文献

- [1] Wahren-Herlenius M, Dorner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease[J]. *Lancet*, 2013, 382(9894): 819-831.
- [2] Dorner T, Giesecke C, Lipsky PE. Mechanisms of B cell autoimmunity in SLE[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(5): 243.
- [3] Sanz I. Rationale for B cell targeting in SLE[J]. *Semin Immunopathol*, 2014, 36(3): 365-375.
- [4] Le Y, Zhou Y, Iribarren P, et al. Chemokines and chemokine receptors: their manifold roles in homeostasis and disease[J]. *Cell Mol Immunol*, 2004, 1(2): 95-104.
- [5] Bachmann MF, Kopf M, Marsland BJ. Chemokines: more than just road signs[J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(2): 159-164.
- [6] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(9): 1725.
- [7] Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000[J]. *J Rheumatol*, 2002, 29(2): 288-291.
- [8] Lipsky PE. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity[J]. *Nat Immunol*, 2001, 2(9): 764-766.
- [9] Jacob N, Stohl W. Autoantibody-dependent and autoantibody-independent roles for B cells in systemic lupus erythematosus: past, present, and future[J]. *Autoimmunity*, 2010, 43(1): 84-97.
- [10] Odendahl M, Jacobi A, Hansen A, et al. Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus[J]. *J Immunol*, 2000, 165(10): 5970-5979.
- [11] Rodriguez-Bayona B, Ramos-Amaya A, Perez-Venegas JJ, et al. Decreased frequency and activated phenotype of blood CD27 IgD IgM B lymphocytes is a permanent abnormality in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(3): R108.
- [12] Korganow AS, Knapp AM, Nehme-Schuster H, et al. Peripheral B cell abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus in quiescent phase: decreased memory B cells and membrane CD19 expression[J]. *J Autoimmun*, 2010, 34(4): 426-434.
- [13] Blair PA, Norena LY, Flores-Borja F, et al. CD19(+) CD24(hi) CD38(hi) B cells exhibit regulatory capacity in healthy individuals but are functionally impaired in systemic Lupus Erythematosus patients[J]. *Immunity*, 2010, 32(1): 129-140.
- [14] Jin L, Weiqian C, Lihuan Y. Peripheral CD24hi CD27+ CD19+ B cells subset as a potential biomarker in naive systemic lupus erythematosus[J]. *Int J Rheum Dis*, 2013, 16(6): 698-708.
- [15] Yu SL, Kuan WP, Wong CK, et al. Immunopathological roles of cytokines, chemokines, signaling molecules, and pattern-recognition receptors in systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 715190.
- [16] Okamoto H, Kobayashi A, Yamanaka H. Cytokines and chemokines in neuropsychiatric syndromes of systemic lupus erythematosus[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2010, 2010: 268436.
- [17] 吴春晨, 何玉玲, 陈朗, 等. CXCL13 和 CCL19 联合诱导的 B 淋巴细胞白血病细胞抗凋亡作用[J]. *医学研究通讯*, 2004, 33(12): 12-14.
- [18] Sellam J, Rouanet S, Hendel-Chavez H, et al. CCL19, a B cell chemokine, is related to the decrease of blood memory B cells and predicts the clinical response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(9): 2253-2261.
- [19] Mathes AL, Christmann RB, Stifano G, et al. Global chemokine expression in systemic sclerosis (SSc): CCL19 expression correlates with vascular inflammation in SSc skin[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(10): 1864-1872.
- [20] Fecteau JF, Cote G, Neron S. A new memory CD27⁻ IgG⁺ B cell population in peripheral blood expressing VH genes with low frequency of somatic mutation[J]. *J Immunol*, 2006, 177(6): 3728-3736.
- [21] Wei C, Anolik J, Cappione A, et al. A new population of cells lacking expression of CD27 represents a notable component of the B cell memory compartment in systemic lupus erythematosus[J]. *J Immunol*, 2007, 178(10): 6624-6633.
- [22] Klein U, Rajewsky K, Kuppers R. Human immunoglobulin (Ig) M⁺ IgD⁺ peripheral blood B cells expressing the CD27 cell surface antigen carry somatically mutated variable region genes: CD27 as a general marker for somatically mutated (memory) B cells[J]. *J Exp Med*, 1998, 188(9): 1679-1689.
- [23] Jacobi AM, Reiter K, Mackay M, et al. Activated memory B cell subsets correlate with disease activity in systemic lupus erythematosus: delineation by expression of CD27, IgD, and CD95[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(6): 1762-1773.
- [24] Nanki T, Takada K, Komano Y, et al. Chemokine receptor expression and functional effects of chemokines on B cells: implication in the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(5): R149.

(2015-10-15 收稿)

(本 文 编 辑 : 刘 淑 萍)