

[文章编号] 1000-4718(2009)11-2217-05

• 综述 •

# DNA 甲基化与系统性红斑狼疮\*

袁敏<sup>1</sup>, 沈南<sup>1△</sup>, 唐元家<sup>2</sup>, 罗晓兵<sup>2</sup><sup>1</sup>上海交通大学医学院附属仁济医院风湿病科, 上海市风湿病学研究所, 上海 200001;<sup>2</sup>中国科学院上海生命科学研究院-上海交通大学医学院健康科学研究所分子风湿病学研究组, 上海 200025)

## Role of DNA methylation in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus

YUAN Min<sup>1</sup>, SHEN Nan<sup>1</sup>, TANG Yuan-jia<sup>2</sup>, LUO Xiao-bing<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Rheumatism, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Joint Molecular Rheumatology Laboratory of Shanghai Renji Hospital, Shanghai 200001, China;<sup>2</sup>Institute of Health Sciences, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences and Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China. E-mail: shennand@online.sh.cn)

**【ABSTRACT】** Systemic lupus erythematosus (SLE) is an archetypical systemic autoimmune inflammatory disease of which the mechanism still not unveiled. Studies on epigenetics in SLE have long been the subject of investigation and as part of epigenetics DNA methylation has been confirmed to play a role in the pathogenesis of SLE. The high autoreactivity of CD4<sup>+</sup> T cell from SLE patients is associated with DNA hypomethylation. DNA hypomethylation is crucial to induce SLE-like autoimmune disease in SLE-non-susceptible mice. The reactivation of inactive X chromosome by hypomethylation may lead to high incidence of SLE in women. Drug-induced SLE is also connected with DNA hypomethylation. To understand the role of DNA methylation in the onset of SLE comprehensively, we review the findings reported in the literatures about DNA methylation and SLE.

[关键词] 红斑狼疮, 系统性; DNA 甲基化; CpG 岛; X 染色体

[KEY WORDS] Lupus erythematosus, systemic; DNA methylation; CpG island; X chromosome

[中图分类号] R392.32

[文献标识码] A

系统性红斑狼疮是一种针对自身抗原产生自身抗体从而形成免疫复合物为特征的慢性炎症性的自身免疫性疾病, 能够累及机体的多个脏器(以皮肤、关节、肾脏受累为多见)。系统性红斑狼疮的发病机制涉及到环境、遗传、性别多个因素的相互作用, 对于哪个因素在其中起着关键性的作用, 是如何诱发疾病的发生, 以及在发病过程中的具体作用机制到目前来说还没有一个统一认识。目前许多研究表明, DNA 的甲基化可以作为环境、性别等因素的共同作用通路在狼疮的发病中起到一定的作用, 现就关于 DNA 的甲基化与系统性红斑狼疮的关系做一综述。

### 1 DNA 甲基化的介绍

DNA 的甲基化是表观遗传学的一部分, 是在不改变碱基序列的基础上对碱基进行甲基化的修饰而引起遗传信息的改变<sup>[1-3]</sup>。DNA 的甲基化大多发生在胞嘧啶的 5'C, 由 DNA 甲基化转移酶催化, S-腺苷甲硫氨酸 (SAM) 提供甲基完成。其中, DNA 甲基化转移酶有 3 种: DNMT1、DNMT3A/B、DNMT3L。DNMT1 又名甲基化维持酶, 它是在细胞有丝分裂时将母链的碱基甲基化状态传给子链中发挥作用; DNMT3A/B 是重新甲基化酶 (de novo methyltransferases), 对于双链均未有甲基化的 DNA 进行修饰, 使双链均甲基化, 在决定胚胎发育分化中起着重要作用;

[收稿日期] 2008-04-08

[修回日期] 2008-09-08

\* [基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No. 30471613); 上海市科委重点资助项目 (No. 06JC14050); 上海市科委优秀学科带头人计划资助项目 (No. 07XD14021)

△ 通讯作者 E-mail: shennand@online.sh.cn

DNMT3L 目前的功能还不太清楚,可能介导 DNMT3A /B 的催化活性。多数情况下, DNA 的甲基化发生在基因组非编码区 CpG 岛(其片段长度至少为 200 个碱基, CG 含量在 55% 以上),而大约 60% - 90% 的 CpG 序列已经处于甲基化状态,非甲基化的 CpG 序列多分布在基因的启动子和 /或第一个外显子区域<sup>[4,5]</sup>。编码基因的 40% 以上的启动子区域都含有 1 个至多个不等的 CpG 岛,提示基因组许多基因的表达可以受到 CpG 岛修饰的影响。甲基化修饰后的 CpG 序列不能被未修饰时能够结合的转录因子所识别结合,或者通过影响染色质的构型,抑制基因的转录使得基因处于低表达或者遏制状态;反之,甲基化修饰的 CpG 序列去甲基化后处于活化状态,增强相关基因的转录表达。DNA 的甲基化修饰在哺乳类动物组织器官的发育分化、基因印迹、X 染色体的失活及肿瘤的发生中起着重要的作用<sup>[4,6]</sup>。现就 DNA 甲基化与系统性红斑狼疮发病有关的 T 细胞功能异常、X 染色体的活化、细胞凋亡及药物诱导的狼疮分述如下。

## 2 T 细胞的功能异常

甲基化程度的高低可从两个水平来分析,即基因组总体水平和特定基因水平。系统性红斑狼疮病人中 T 细胞基因组的甲基化总体水平与正常人相比降低<sup>[6]</sup>。用甲基化转移酶抑制剂 5-azaC 处理的正常人来源的 T 细胞克隆表现为与狼疮病人类似的低甲基化状态,对该处理细胞进行 mRNA 表达谱分析,结果显示 118 个基因表达水平升高 2 倍以上,12 个基因表达水平降低 2 倍以下<sup>[7]</sup>。升高的基因中包括 CD70、IgE FcR $\gamma$ 1、KIRs、IL - 6、IL - 10、LFA - 1 (CD11a/CD18)、穿孔素等诸多与狼疮有关的细胞因子和膜蛋白。狼疮病人中出现上述诸多基因的高表达,有人利用生物信息学分析的方法发现在譬如 CD11a、CD70、IL - 6、穿孔素等基因的启动子区域含有丰富的 CpG 序列,并通过重亚硫酸盐测序的方法证实该相关 CpG 序列与正常人相比是低甲基化或者非甲基化<sup>[7,8]</sup>。综合上述表明狼疮病人 T 细胞中某些基因启动子区域 CpG 序列的异常甲基化状态影响了其转录表达。

用甲基化转移酶抑制剂 5-azaC 处理 T 细胞克隆,对其功能进行分析时发现该处理的 T 细胞异常活化:处理前只识别特异性抗原的 T 细胞经过处理后对不含抗原的 MHC 的相关区域产生反应。进一步的研究证实,低甲基化的 CD4<sup>+</sup> T 细胞之所以能够出现高的活化状态,与其膜表面表达高水平的 LFA - 1 有关。该分子是 1 个涉及到 T 细胞活化的黏附

分子,与抗原提呈细胞膜表面的 ICAM - 1 相互作用协同刺激 T 细胞的活化。在动物模型中,过继性地注入经 5-azaC 处理的单克隆或者多克隆的 T 细胞能够引起小鼠出现多种自身免疫症状,比如:抗双链 DNA 抗体阳性、免疫复合物沉积性肾小球肾炎、间质性肺炎以及和狼疮病人相似的中枢神经系统的病变<sup>[4,9]</sup>。

狼疮病人 CD4<sup>+</sup> T 细胞显著高表达 CD70。前面已经提到,其相应的启动子区域 CpG 序列甲基化水平降低导致该基因的转录活性增强。5-azaC 处理的正常人 T 细胞也同样高表达 CD70。用病人来源的 T 细胞及 5-azaC 处理的正常人 T 细胞与自体 B 淋巴细胞共培养,发现上清免疫球蛋白 IgG 水平显著升高,而在培养液中加入抗 CD70 抗体后则该刺激作用消失,提示抗体阻断了 CD70 与 B 淋巴细胞表面 CD27 的相互作用,从而减弱了对 B 淋巴细胞的刺激作用,免疫球蛋白的产生水平下降,表明低甲基化 T 细胞通过表面膜蛋白 CD70 的升高刺激自体来源 B 细胞的异常活化<sup>[7]</sup>。此外,狼疮病人 CD8<sup>+</sup> T 细胞膜表面高表达穿孔素,可导致单核 /巨噬细胞的异常自发凋亡<sup>[10]</sup>,推测 DNA 的低甲基化在导致自身抗原的产生、引起或者加剧自身免疫抗体的产生中起着重要作用。

由上总结不难看出, T 细胞的低甲基化状态,引起一系列表面膜蛋白及细胞因子的异常分泌,比如 CD70、LFA - 1 (CD11a/CD18)、perforin、IL - 4、IL - 6 等,然后再通过细胞表面分子间的相互作用及其下游信号转导通路导致了 T 细胞的反应亢进、B 细胞的多克隆激活、单核 /巨噬细胞的异常凋亡、自身抗原抗体的产生,从而引起狼疮发病。那么哪个是始动因素?是狼疮发病过程中已经存在的某些细胞功能异常或者蛋白及细胞因子水平异常所导致的 T 细胞的低甲基化状态,使之仅作为一个发病环节在狼疮中起作用;还是长期的环境、精神等其它外在因素的累积作用加上机体自身的易感基因导致了 CD4<sup>+</sup> T 细胞的低甲基化状态,从而作为始动因素,引起免疫调节的失衡和功能的紊乱导致疾病的发生呢?目前还没有就此方面的共识。

## 3 X 染色体的异常活化

大多数自身免疫性疾病在女性中较为多见,尤其以系统性红斑狼疮为代表。2002 年,英国 Gordon 报道该国 SLE 的患病率为 27.7 人 /10 万人,其中女性为 49.6 人 /10 万人,男性为 3.6 人 /10 万人,男女狼疮发病比例为 1/10。我国目前的报道比例也在 1/5 - 9,性别差异如此明显,目前认为与两种因素有

关,一是雌激素的作用。雌激素在狼疮发病中的作用到目前为止研究表明能够刺激 B 淋巴细胞过度活化产生免疫球蛋白;在体外降低外周血单个核细胞的凋亡并减少 TNF- $\alpha$  的产生,从而使得自身反应性的淋巴细胞得以长期生存;增加外周血 T 细胞 CD40L 的表达,促进 T/B 淋巴细胞的相互作用活化,在不同的方面影响着机体的免疫反应,导致疾病的发生<sup>[11]</sup>。

另一个因素是女性有两条 X 染色体,和其中 1 条失活的染色体重新活化有关<sup>[12-14]</sup>。以 CD40L 为例,CD40L 作为 B 淋巴细胞活化的共刺激分子与 Th 细胞表面的 CD40 相互作用,在 B 淋巴细胞活化及功能发挥方面作用极其重要。CD40L 基因位于 X 染色体上,决定了女性有两个 CD40L 的拷贝。对正常人,CD4<sup>+</sup> T 细胞的 CD40L 甲基化分析显示女性的两个基因拷贝 1 个是非甲基化,另外 1 个是高甲基化,高甲基化 CD40L 基因正好位于失活的 X 染色体上;而男性的唯一 1 个拷贝是处于非甲基化状态,这与该基因正常情况下在 CD4<sup>+</sup> T 细胞正常表达是相吻合的。对正常男性和女性的 CD4<sup>+</sup> T 细胞用 5-azaC 处理后:在女性 CD40LmRNA 的表达水平较处理前升高两倍,而在男性却无明显升高。对同样受到甲基化修饰的 CD70 基因的转录本定量分析,处理过的正常男女的 CD4<sup>+</sup> T 细胞都有不同程度的表达水平升高,但性别间无显著差异。对 CD40L 基因启动子和增强子区域 CpG 序列的甲基化分析显示:原来失活状态 X 染色体高水平的甲基化程度受 5-azaC 处理后甲基化水平显著下降,表明 5-azaC 通过抑制女性特有的失活 X 染色体 CD40L 的甲基化修饰,增加了 CD40L 在 CD4<sup>+</sup> T 细胞的表达。而 CD70 位于人类第 19 号染色体无性别间的拷贝数差异,受到甲基化的修饰调控后,表达水平均有升高,但升高水平性别间无显著差异<sup>[13]</sup>。

对狼疮患者,CD40L 和 CD70 的 mRNA 定量分析也得到类似的结论,并且发现狼疮女性病人失活的 X 染色体上 CD40L 启动子区域的甲基化程度与 CD40L 的表达及狼疮活动指标 SLEDA 呈一定的负相关,在男性狼疮病人没有发现 CD40L 的甲基化及 CD40L 的表达水平与正常人有明显差异<sup>[13]</sup>。因此,根据 5-azaC 处理的正常人 CD4<sup>+</sup> T 细胞实验数据以及病人来源样本分析结果一致表明:CD40L 位于 X 染色体这个特殊位置和狼疮病人 CD4<sup>+</sup> T 细胞的低甲基化状态,两者共同作用导致了女性病人 CD40L 在 T 细胞的高表达,促进自身反应性 B 淋巴细胞的异常活化。这些在一定程度上解释了为什么系统性

红斑狼疮在女性中的发病率较男性明显升高。

#### 4 细胞凋亡和 DNA 甲基化

在正常情况下,人体每天都有数以亿计的细胞凋亡,清除凋亡的细胞,防止胞内毒性物质的释放、坏死物质在体内的堆积,是正常生理状态下一个非常必要的过程。这一过程一般认为是通过机体自身的专职吞噬细胞来实现,从而保证凋亡细胞快速有效的清除,避免炎症反应的产生。一旦出现体内细胞的凋亡异常或者清除的机制紊乱,就会导致自身凋亡细胞的累积,凋亡的细胞能够激发特定的免疫反应,引起巨噬细胞释放趋化因子和促凋亡分子,凋亡在一定的情况下也可以启动炎症反应激发半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 介导的炎症因子的释放。

在狼疮病人,发现存在凋亡的亢进及清除功能的异常,从而促使了凋亡细胞在机体的累积、炎症反应产生、自身抗原暴露、自身免疫细胞活化以及免疫调节的紊乱<sup>[15-16]</sup>。凋亡在狼疮发病中的作用非常重要,那么凋亡具体是通过什么机制来诱导发病? Huck 等<sup>[17]</sup>证实狼疮病人中细胞的过度凋亡,及凋亡细胞的不能及时清除可以引起异常低甲基化水平的富含 CpG 的 DNA 序列在病人血清中的水平升高,该片段能提供刺激,打破病人体内的自身耐受状态;在没有感染(细菌和病毒的基因组较哺乳类动物含有比例较高的低甲基化水平的 CpG 序列)的狼疮病人血清中含有高水平的富含低甲基化 CpG 序列的低分子量的 DNA,而正常人中没有此类分子,推测这些升高的 DNA 片段为体内凋亡细胞所释放,并且该片段具有的特征性的低甲基化的碱基使之不易被清除。

体外实验证实:合成的寡聚脱氧核酸片段(ODN)能够引起 B 细胞的多克隆激活,和自身抗体如抗双链 DNA 的产生。抗双链 DNA 的抗体与相应的含低甲基化 CpG 序列的 DNA 片段结合形成的复合物能够促进 IFN- $\alpha$  的产生,和疾病的活动相关联。从狼疮病人血清中获得的含有低甲基化 CpG 序列的 ODN 能够刺激细胞因子(IFN- $\gamma$ 、IFN- $\alpha$ 、IL-12)在 mRNA 水平及蛋白水平都升高,这些细胞因子在狼疮中也是高水平表达,并且和狼疮的发病密切相关<sup>[18]</sup>。用含有低甲基化的 DNA 片段免疫小鼠可以制造狼疮鼠的模型,而非低甲基化的片段则无此作用<sup>[19]</sup>。此外,许多实验在信号通路水平进一步诠释低甲基化水平的 ODN 是如何在诱导细胞因子及狼疮鼠的造模上起作用,其中就涉及到与 TLR-9 的识别:比如在 B 细胞中与 TLR-9 的结合产生免疫球蛋白,与 pDC 作用能够刺激产生高水平的 IFN- $\alpha$ ,这些均在狼疮的发病及器官损害中起着举

足轻重的作用。

## 5 药物诱导的狼疮

在涉及到甲基化和狼疮的关系时,药物引起的狼疮不能忽视,从1945年第1例报道由磺胺嘧啶引起的药物性狼疮以来,到目前为止报道有80多种药物能够诱发狼疮<sup>[20]</sup>。长时间以来就有文献报道在用药物普鲁卡因酰胺、肼曲嗪等长期治疗过程中,发现病人出现了狼疮样症状。比如,90%的病人在用普鲁卡因酰胺治疗1-2年后出现了抗双链DNA的自身抗体,20%的病人出现狼疮样症状<sup>[21]</sup>,那么,为什么会出现这样的现象,药物和狼疮的发生有着怎样的联系?一般认为是药物引起的变态反应性炎症,导致狼疮的发病。后来发现普鲁卡因酰胺、肼曲嗪等药物以及能够诱导狼疮发病的紫外线均能够抑制DNA甲基化修饰,使基因处于低甲基化状态,致使某些基因高表达,相关免疫细胞的过度活化,诱导狼疮的发病。鼠的CD4<sup>+</sup>T细胞用肼曲嗪处理后会自身反应性升高,体内实验证实该处理的CD4<sup>+</sup>T细胞同样能够引起和用5-azaC处理过的CD4<sup>+</sup>T细胞一样的狼疮样症状,用肼曲嗪、普鲁卡因酰胺处理的Jurkat T细胞出现与用PD98059、U0126(两者均为ERK通路的抑制剂)处理类似的ERK磷酸化水平降低以及DNMT1表达水平的下降<sup>[22]</sup>,推断此类药物可能通过作用于ERK通路,降低ERK的磷酸化水平,减少DNMT1的产生,进而影响DNA的甲基化修饰导致狼疮的发病。

## 6 展望

系统性红斑狼疮是一个多因素参与、涉及多个机制,累及全身多器官的系统性疾病,针对发病机制的研究还是一个比较有挑战性的工作。目前,关于甲基化在狼疮发病中的机制研究虽然有一定的成果,比如低甲基化T细胞具有高的自身反应性,多克隆B细胞的异常激活,自身抗体的产生;X染色体的重新活化导致女性发病比例的绝对优势;凋亡细胞诱导自身免疫等方面甲基化的异常均起到一定的作用。但是还有更多的问题亟待解决:进一步发现探讨与狼疮相关的受甲基化调控的关键细胞因子和膜蛋白及其体内外的功能研究;甲基化是否可以直接导致B淋巴细胞功能异常;分析狼疮病人T淋巴细胞甲基化异常的原因;甲基化除了通过直接作用相关基因的5'端调控序列影响mRNA的表达起作用外,是否也通过作用于目前研究较新的同样起着调节基因转录作用的microRNA,间接影响相关基因的表达,等等,以便进一步深入的阐述狼疮的发病机制,对狼疮的发病有个更加全面的认识。

## [参 考 文 献]

- [1] Wolffe AP, Matzke MA. Epigenetics regulation through repression[ J]. Science, 1999, 286(5439): 481- 486
- [2] 徐红梅,张宏伟,贺黄裕,等. 乳腺癌中印记基因 SLC22A18/TSSC5/BWR1A 启动子区甲基化及 mRNA 表达的研究[ J]. 中国病理生理杂志, 2008, 24(5): 1007- 1012
- [3] 林东军,郑永江,方志刚,等. 急性白血病 p53 基因 PI 启动子区域 DNA 甲基化研究[ J]. 中国病理生理杂志, 2008, 24(7): 1327- 1330
- [4] Sekigawa I, Kawasak i M, Ogasawara H. DNA methylation its contribution to systemic lupus erythematosus[ J]. Clin Exp Med, 2006, 6(3): 99- 106
- [5] Esteban B, Manel E, Bruce CR. The epigenetic face of systemic lupus erythematosus[ J]. J Immunol, 2006, 176(12): 7143- 7147.
- [6] Sekigawa I, Okada M, Ogasawara H, et al DNA methylation in systemic lupus erythematosus[ J]. Lupus, 2003, 12(2): 79- 85
- [7] Oelke K, Lu Q, Richardson D, et al Overexpression of CD70 and overstimulation of IgG synthesis by lupus T-cells and T-cells treated with DNA methylation inhibitors [ J]. Arthritis Rheum, 2004, 50(6): 1850- 1860
- [8] Lu Q, Kaplan M, Ray D, et al Demethylation of ITGAL (CD11a) regulatory sequences in systemic lupus erythematosus[ J]. Arthritis Rheum, 2002, 46(5): 1282- 1291
- [9] Yung R, Powers D, Johnson K, et al Mechanisms of drug-induced lupus II T-cells overexpressing lymphocyte function-associated antigen become autoreactive and cause a lupus-like disease in syngeneic recipients[ J]. J Clin Invest, 1996, 97(12): 2866- 2871.
- [10] Kaplan M J, Lu Q, Wu A, et al Demethylation of promoter regulatory elements contributes to perforin overexpression in CD4<sup>+</sup> lupus T-cells[ J]. J Immunol, 2004, 172(6): 3652- 3661.
- [11] Lau CS, Mok CC. 系统性红斑狼疮的发病机制 [ A]. 见: 蒋明. 中华风湿病学 [ M ]. 第 1 版. 北京: 华夏出版社, 2004. 872- 874
- [12] Lockshin MD. Sex differences in autoimmune disease[ J]. Lupus, 2006, 15(11): 753- 756
- [13] Qianjin L, Ailing W, Laura T. Demethylation of CD40LG on the inactive X in T cells from women with lupus[ J]. J Immunol, 2007, 179(9): 6352- 6358
- [14] Migeon BR. The role of X inactivation and cellular mosaicism in women's health and sex-specific diseases[ J]. J Am Med Assoc, 2006, 295(12): 1428- 1433
- [15] Nath SK, Kilpatrick J, Harley JB. Genetics of human systemic lupus erythematosus the emerging picture[ J]. Curr Opin Immunol, 2004, 16(6): 794- 800

(下转第 2224 页)

1318

- [ 4 ] Muramatsu H, Shirahama H, Yonezawa S, et al. Midkine: a retinoic acid-inducible growth/differentiation factor. Immunohistochemical evidence for the function and distribution [ J ]. *Dev Biol* 1993, 159( 2 ): 392– 402
- [ 5 ] Sato W, Yuzawa Y, Kadomatsu K, et al. Midkine expression in the course of nephrogenesis and its role in ischemic reperfusion injury [ J ]. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17 ( Suppl 19 ): 52– 54
- [ 6 ] Zhang YW, Denham J, Thies RS, et al. Oligodendrocyte progenitor cells derived from human embryonic stem cells express neurotrophic factors [ J ]. *Stem Cells Dev* 2006, 15 ( 6 ): 943– 952
- [ 7 ] Wada M, Kamata M, Aizu Y, et al. Alteration of midkine expression in the ischemic brain of humans [ J ]. *Neurosci* 2002, 200( 1– 2 ): 67– 73
- [ 8 ] 张明, 高献书, 何志嵩, 等. 膀胱移行细胞癌中 MK 表达与其临床病理特征及预后的关系 [ J ]. *中国病理生理杂志*, 2008, 24( 12 ): 2370– 2373
- [ 9 ] Shinada H, Nabeya Y, Tagawa M, et al. Preoperative serum midkine concentration is a prognostic marker for esophageal squamous cell carcinoma [ J ]. *Cancer Sci* 2003, 94 ( 7 ): 628– 632
- [ 10 ] Sumiyama Y, Muramatsu H, Takei Y, et al. Midkine, a heparin-binding growth factor, promotes growth and glycosaminoglycan synthesis of endothelial cells through its action on smooth muscle cells in an artificial blood vessel model [ J ]. *Cell Sci* 2002, 115( Pt 13 ): 2659– 2667
- [ 11 ] Reynolds PR, Mucenski ML, LeCras TD, et al. Midkine is regulated by hypoxia and causes pulmonary vascular remodeling [ J ]. *Biol Chem*, 2004, 279 ( 35 ): 37124– 37132
- [ 12 ] Ezquerro L, Herradon G, Nguyen T, et al. Midkine, a newly discovered regulator of the renin-angiotensin pathway in mouse aorta: significance of the pleiotrophin/midkine developmental gene family in angiotensin II signaling [ J ]. *Biochem Biophys Res Commun* 2005, 333( 2 ): 636– 643
- [ 13 ] Horiba M, Kadomatsu K, Yasui K, et al. Midkine plays a protective role against cardiac ischemia/reperfusion injury through a reduction of apoptotic reaction [ J ]. *Circulation* 2006, 114( 16 ): 1713– 1720
- [ 14 ] Shibata Y, Muramatsu T, Hirai M, et al. Nuclear targeting by the growth factor midkine [ J ]. *Mol Cell Biol* 2002, 22( 19 ): 6788– 6796
- [ 15 ] Kosugi T, Yuzawa Y, Sato W, et al. Growth factor midkine is involved in the pathogenesis of diabetic nephropathy [ J ]. *Am J Pathol* 2006, 168( 1 ): 9– 19
- [ 16 ] Cemkovich ER, Deng J, Hua K, et al. Midkine is an autocrine activator of STAT3 in 3T3-L1 cells [ J ]. *Endocrinology* 2007, 148( 4 ): 1598– 1604
- [ 17 ] Ishimoto H, Muench MO, Higuchi T, et al. Midkine, a heparin-binding growth factor, selectively stimulates proliferation of definitive zone cells of the human fetal adrenal gland [ J ]. *Clin Endocrinol Metab* 2006, 91( 10 ): 4050– 4056
- 
- (上接第 2220 页)
- [ 16 ] Denny ME, Chandaroy P, Killen PD, et al. Accelerated macrophage apoptosis induces autoantibody formation and organ damage in systemic lupus erythematosus [ J ]. *J Immunol* 2006, 176( 4 ): 2095– 2104
- [ 17 ] Huck S, Deveaud E, Namane A, et al. Abnormal DNA methylation and deoxycytosine-deoxyguanine content in nucleosomes from lymphocytes undergoing apoptosis [ J ]. *FASEB J* 1999, 13( 11 ): 1415– 1422
- [ 18 ] Magnusson M, Magnusson S, Vallin H, et al. Importance of CpG dinucleotides in activation of natural IFN- $\alpha$ -producing cells by a lupus-related oligodeoxynucleotide [ J ]. *Scand J Immunol* 2001, 54( 6 ): 543– 550
- [ 19 ] Wen ZK, Xu W, Xu L, et al. DNA hypomethylation is crucial for apoptotic DNA to induce systemic lupus erythematosus-like autoimmune disease in SLE-non-susceptible mice [ J ]. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46( 12 ): 1796– 1803
- [ 20 ] Vasoo S. Drug-induced lupus: an update [ J ]. *Lupus* 2007, 16( 7 ): 539– 540
- [ 21 ] Giordano N, Amendola A, Papakostas P, et al. A clinical case of drug hypersensitivity syndrome with phenobarbital administration: drug-induced rash with eosinophilia and systemic symptoms or lupus-like syndrome? [ J ]. *Clin Exp Rheumatol* 2007, 25( 2 ): 339
- [ 22 ] Deng C, Lu Q, Zhang Z, et al. Hydralazine may induce autoimmunity by inhibiting extracellular signal regulated kinase pathway signaling [ J ]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48 ( 3 ): 746– 756