

瘦素在 SLE 中作用的研究进展

袁启航¹, 汤亚微¹, 陈海凤², 李霞^{1#}, 魏晶^{1#}

(1. 大连医科大学 基础医学院免疫学教研室, 大连 116044; 2. 南京医科大学附属无锡人民医院 风湿免疫科, 南京 214023)

摘要: 瘦素作为脂肪因子家族一员, 最初被认为具有调节摄食和产能间能量平衡的作用。随着研究深入, 人们发现瘦素除与代谢有关外, 还具有影响炎症反应, 促进免疫细胞活化、细胞因子分泌及调控免疫应答等功能。已经有研究证实瘦素异常表达与肿瘤、自身免疫病、心血管疾病等具有相关性。SLE 是一种严重累及全身多个脏器的自身免疫性结缔组织病, T、B 淋巴细胞免疫功能异常, 大量自身反应性淋巴细胞浸润及免疫复合物沉积等致靶器官损伤为目前公认的发病机制。已有文献报道瘦素可通过直接或间接方式作用于多种免疫细胞促其活化, 现就瘦素对 SLE 发病中主要效应细胞的调控作用予以综述。

关键词: 瘦素; 系统性红斑狼疮; 免疫细胞

中图分类号: R392.11

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2019)05-0424-05

SLE 是一种复杂的自身免疫性疾病, 多见于育龄女性, 其病因尚不明确, 推测可能与遗传因素和环境因素共同作用所引起的机体免疫功能紊乱有关。感染、遗传、激素、环境等综合因素, 可诱导抗原累积、免疫过度活化、细胞因子异常、自身抗体产生以及炎症反应, 最终导致靶器官损伤, 上述过程均与免疫细胞相关, 因此, 调控免疫细胞功能成为 SLE 的研究热点。目前瘦素已被发现对多种免疫细胞和组织细胞功能均有调控作用。本文主要关注瘦素对 SLE 发病中主要效应细胞的调控作用并进行综述。

1 瘦素及其受体的简介

1.1 瘦素的生物学特性 1994 年, Friedman 成功克隆了肥胖基因(obese gene, ob)并将该基因编码的蛋白命名为“瘦素”^[1]。瘦素是主要由白色脂肪组织分泌的相对分子质量为 16 000 的肽类激素,

基因定位于人第 7 号染色体上, 分子组成上包括 167 个氨基酸残基, 分泌入血过程中被进一步修饰, 最终变成由 146 个氨基酸残基组成的活性瘦素。其在分子结构上属于 I 型细胞因子超家族, 与 IL-1、IL-2、IL-6、G-CSF、生长激素及泌乳素等有相似的长链螺旋结构^[2]。血清瘦素水平主要受体脂含量影响, 其他因素如性别(卵巢性激素, 雄激素)、细胞因子(TNF- α , IL-1)、感染等也会影响其水平。

1.2 瘦素受体及其转导途径 瘦素受体属于 I 型细胞因子受体家族成员, 由位于 4 号染色体上的糖尿病基因(diabetes gene, db)编码, 分为 6 种亚型^[3]: OB-Ra~f。其中 OB-Rb 为长型受体, OB-Re 为可溶型受体, 其余为短型受体。瘦素受体不仅存在于下丘脑、脂肪等处的组织细胞, 而且在单核巨噬细胞、中性粒细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞等免疫细胞中也有表达。一般认为, 瘦素通过长型受体发挥生物学效应, 而短型和可溶型受体主要在瘦素的转运和降解中发挥作用。

瘦素与其受体结合后主要通过 Janus 激酶(janus kinase, JAK)或信号转导与转录活化因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)通路来完成胞内信号转导, 进而发挥抑制摄食, 刺激产热, 调节脂质代谢、造血功能, 影响胰岛 β 细胞及卵巢功能等作用^[4], 也可通过 MAPK 和磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K)途径影响其他转录因子如激活 T

收稿日期: 2018-11-07

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81671606); 国家自然科学基金青年基金(81501345); 辽宁省特聘教授(2018-2020); 辽宁省高等学校基本科研项目(LQ2017007); 辽宁省自然科学基金指导计划(20180550789); 大连医科大学本科创新人才培养教学改革项目基金(111507010322)

作者简介: 袁启航(1997-), 男, 临床医学(“5+3”一体化)2015 级本科生, 主要从事自身免疫病发病机制方面的研究

通信作者: 魏晶(E-mail: weijingdl@126.com); 李霞(E-mail: lixia416@163.com); # 为共同通信作者

细胞核因子、NF- κ B, 激活蛋白1活化, 上调促炎因子水平, 抑制抑炎因子表达, 这可能是瘦素发挥促炎作用的途径之一^[5]。

2 瘦素与 SLE

SLE 患者血清瘦素水平明显升高, 但尚不明确这种关联是否可以证明瘦素直接参与 SLE 发病过程^[6]。大量研究表明, SLE 患者血清高水平瘦素对体内多种免疫细胞有着重要调控作用, 主要包括以下几方面:

2.1 瘦素对 SLE 固有免疫细胞的影响

2.1.1 单核巨噬细胞 SLE 显著特点之一是免疫耐受失衡, 大量自身抗体出现及炎症反应造成组织损伤, 而单核巨噬细胞参与了损伤过程。SLE 患者体内巨噬细胞吞噬功能下降, 导致其对凋亡细胞产生清除障碍, 凋亡细胞长期存在导致其不断暴露新的隐蔽表位, 刺激自身反应性淋巴细胞克隆, 产生自身免疫应答^[7]。此外, 单核细胞还通过高表达黏附分子, 趋化到局部组织, 分泌 IL-6、IL-10、IL-17、IL-23、TGF- β 及 B 细胞活化因子等, 诱发并加重 SLE 炎症反应^[8]。

也有研究者认为瘦素通过其他途径影响 SLE 单核巨噬细胞的功能。Amarilyo 等^[9]指出瘦素通过下调巨噬细胞内 cAMP 水平, 促进巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬作用, 将凋亡小体内自身抗原提呈给自身反应性 T 淋巴细胞, 引起组织损伤; 另一方面, 瘦素上调单核巨噬细胞表达 TLR-2, 激活其下游信号通路^[10], 促进鞘磷脂磷酸二酯酶 3 从高尔基体转运到质膜, 增强局部炎症反应^[11]。此外, 瘦素还通过上调单核巨噬细胞表达黏附因子 (CD25、CD39、CD69、CD71 和 IL-1R α 等) 以及分泌促炎因子 (TNF- α 、IL-6、IL-12), 参与 SLE 发病^[12-13]。

2.1.2 中性粒细胞 SLE 患者外周血中性粒细胞比例普遍偏高, 有研究者指出抗 RNA 自身抗体的存在可能上调狼疮鼠外周血中性粒细胞比例, 促进中性粒细胞释放 IFN- γ , 激活 B 细胞, 继而参与 SLE 发病^[14]。上调的中性粒细胞通过增加自身凋亡及坏死细胞比例参与 SLE 疾病进展, Guo 等^[15]在狼疮鼠模型研究中发现, 其体内的 IgG 通过 Fc γ R III 和 Fas/FasL 信号通路诱导中性粒细胞凋亡, 且细胞凋亡数量与 SLE 疾病严重度正相关, 这可能与巨噬细胞清除能力降低, 凋亡细胞长期存

在导致表位扩展有关, 从而引起自身免疫应答; 同时, 中性粒细胞通过其特有的细胞死亡形式——胞外诱捕网 (neutrophil extracellular trap, NET), 在诱发自身死亡的同时杀灭病原微生物并伴有核抗原暴露^[16]。此外, 也有文献指出中性粒细胞可能通过高表达 IV 型肽精氨酸脱亚氨基酶, 催化组蛋白瓜氨酸化, 修饰暴露的自身核抗原, 造成免疫耐受缺失^[17], 参与 SLE 发病。

由于中性粒细胞表面只有短型瘦素受体, 因此瘦素对 SLE 患者中性粒细胞的作用可能通过间接方式实现。研究表明, 瘦素可以活化局部的单核巨噬细胞, 上调 TNF- α 表达^[18], 一方面单核巨噬细胞释放的 TNF- α 与中性粒细胞上的 TNFR1 受体结合, 间接诱导人中性粒细胞 CD11b 的表达, 后者是中性粒细胞活化的早期标志, 活化的中性粒细胞可释放 NET^[16]; 另一方面, TNF- α 刺激局部细胞产生趋化因子配体 1 (chemokine ligand 1, CXCL1), CXCL1 通过激活 PI3K γ 信号通路募集中性粒细胞发挥趋化作用^[19]。瘦素可能通过促进中性粒细胞趋化、加速死亡、暴露自身核抗原等机制, 加重 SLE 病情。

2.2 瘦素对 SLE T 淋巴细胞的影响

2.2.1 Th17 Chen 等^[20]发现 SLE 患者血浆 IL-17 水平与 Th17 数量均高于正常对照组, 且升高的 IL-17 主要来源于 TCR- $\alpha\beta^+$ CD4 $^+$ CD8 $^-$ T 细胞和 Th17^[21]。Th17 分泌的细胞因子如 IL-6、IL-17、IL-21 和 IL-22 具有刺激 B 细胞, 引发局部炎症和组织损伤的作用, IL-17 还可以通过增加自身免疫型 BXD2 小鼠 B 细胞的 *Rgs13* 基因和 *Rgs16* 基因表达, 影响 CXC 化学因子信号通路, 从而参与生发中心 (germinal center, GC) 的形成^[22-23]。例如, CXCL12 促进 B 细胞迁移到 GC, 而 CXCL13 则起抑制作用, 但是总体来说, IL-17 促进 B 细胞迁移形成 GC, 诱导抗 dsDNA 自身抗体过度产生。

瘦素通过促进 Th17 分化与成熟, 参与上述发病机制。一方面, 瘦素上调 ROR γ t 表达, 利于 Th0 向 Th17 方向分化^[24]; 另一方面, 瘦素促进单核巨噬细胞分泌 IL-1 和 IL-6, 增强 IL-23/IL-17 炎症轴的活性, 促进 Th17 的分化和成熟^[25]。由此, 瘦素增加外周血成熟 Th17 数量, 促进 IL-17 分泌, 引起局部炎症反应和自身免疫应答, 参与 SLE 疾病发展。

2.2.2 Treg 大多数 SLE 患者, Treg 数量减

少,且与临床疾病活动度呈负相关,但也有少数研究结果与之相反,这一差异可能取决于不同患者的疾病活动度或采用了某些可以影响 Treg 的免疫抑制疗法,也可能是在分离 Treg 时缺乏特定的表型分子所致^[26-27]。目前人 Treg 的计数以表面分子 CD25 和 Foxp3 为主要依据,炎症刺激 T 细胞的活化也会诱导 CD25 和 Foxp3 的表达,因此,在对 SLE 患者进行表型分析估算 Treg 数量时,炎症刺激引起的 T 细胞数量增多会对试验结果产生干扰^[26]。

Treg 通过不同的机制抑制自身反应性淋巴细胞的激活,避免机体发生自身免疫性疾病,包括分泌抑制性细胞因子(如 IL-10、IL-35、TGF- β),产生细胞毒性因子(如穿孔素和颗粒酶),通过 CTLA-4 结合 CD80/CD86 影响 APC 的功能以及通过高表达的 CD25 局部消耗 IL-2 诱导细胞凋亡等方式^[28]。Treg 由于某些缺陷可能会导致免疫耐受缺失, Hayashi 等^[29]研究发现,将抗鼠 CD25⁺ Treg 单克隆抗体注射到易发生自身免疫反应的雌性小鼠体内,可导致抗核抗体、促炎因子(IL-6、IFN- γ)水平升高,抑炎因子 TGF- β 水平降低,诱发肾炎的发生发展。上述研究进一步印证了 Treg 功能缺陷在 SLE 发病机制中具有重要作用。

瘦素介导的 Treg 功能缺陷是其参与 SLE 发病的途径之一。狼疮患者血浆瘦素水平与 Treg 数量呈负相关,且狼疮患者外周血瘦素经中和处理后引起 Treg 扩增,提示瘦素可能具有负向调控 SLE Treg 的功能^[30]。此外还有很多研究印证了这一观点,如 Matarese 等^[31-32]发现,瘦素和瘦素受体缺乏的小鼠体内 Treg 数量增多、活性增加,对于自身免疫病的抵抗性增强,这种现象可以通过外源性补充瘦素来逆转。瘦素引起 Treg 功能缺陷的可能分子机制如下:一方面,瘦素通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)途径,抑制 Treg 增殖^[33-34];另一方面,瘦素缺乏型小鼠与正常对照组小鼠相比,其体内 DC 成熟标志物的表达减少,这种特殊表型的 DC 会产生更多的 TGF- β ,从而诱导 Foxp3⁻ T 细胞更多地转化为 Treg^[35]。因此,瘦素可能通过间接的方式促进 DC 成熟,引起 Treg 功能缺陷,从而解除对自身反应性淋巴细胞的抑制作用,诱导自身免疫应答。

2.3 瘦素对 SLE B 淋巴细胞的影响 Lourenço

等^[36]研究发现,将外源性瘦素注射到自发性 SLE 小鼠模型(NZB/W)会促进自身抗体的产生以及狼疮肾病的发展,应用瘦素拮抗剂会抑制自身抗体的产生,利于延缓病情进展,增加患病 NZB/W 小鼠生存率。此外,还发现瘦素水平的升高早于自身抗体的出现。因此,瘦素很有可能通过调控 B 细胞的发育成熟及影响 B 细胞功能,参与 SLE 的病情进展。

B 细胞参与 SLE 发病的可能机制如下^[37-39]:一方面,自身反应性 B 细胞产生大量自身抗体,导致免疫复合物沉积在各器官,进而激活补体系统并募集炎性细胞(如巨噬细胞和中性粒细胞)到相应组织,释放大量的细胞因子诱发器官损伤;另一方面,B 细胞可以分泌多种细胞因子,如 TNF- α 和 IL-6,促进局部炎症反应和白细胞浸润。此外,B 细胞作为 T 细胞的 APC,能促进 T 细胞活化。Giles 等^[39]研究表明,特异性敲除 B 细胞表面的 MHC II 类分子,会阻断 T 细胞和 B 细胞之间的相互作用,抑制 T 细胞活化,从而改善症状,进一步印证了 B 细胞的抗原提呈作用。

瘦素通过中枢和外周两种不同的途径影响 B 细胞的成熟和存活,从而参与上述发病机制。对于中枢途径, Tanaka 等^[40]在试验中将瘦素注射到饥饿小鼠的侧脑室,引起脑内神经肽 Y 的表达减少,进而抑制神经肽 Y-Y1R 途径的激活,抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴释放皮质醇,最终促进骨髓中 B 细胞的发育成熟。对于外周途径,瘦素则通过诱导 B 淋巴细胞瘤 2 和细胞周期蛋白 D1,抑制 Fas 介导的细胞凋亡,促进 B 细胞存活,加重自身免疫应答和炎症反应,参与 SLE 发病^[41]。

3 结语

瘦素是连接机体代谢、神经内分泌和免疫应答的重要蛋白类激素,它主要通过影响免疫细胞亚群分化、调控各种细胞因子分泌、促进抗凋亡蛋白表达和增加自身抗原暴露等方式,参与 SLE 发病。小鼠模型研究和人类试验研究的大量数据支持瘦素在 SLE 中的潜在作用,因此,瘦素有望成为监测 SLE 病情活动的新指标,减少瘦素分泌并阻断瘦素作用可能成为未来治疗 SLE 的新方向。然而,瘦素参与 SLE 发病的具体分子机制错综复杂,仍需深入研究。

参考文献

- [1] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, *et al.* Positional cloning of

- the mouse obese gene and its human homologue: Correction [J]. *Nature*, 1994, 372(6505): 425-432.
- [2] Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin[J]. *Metabolism*, 2015, 64(1): 13-23.
- [3] Li S, Li X. Leptin in normal physiology and leptin resistance [J]. *Sci Bull*, 2016, 61(19): 1480-1488.
- [4] Pérezpérez A, Vilariño-garcía T, Fernándezriejos P, *et al.* Role of leptin as a link between metabolism and the immune system[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2017, 35: 71-84.
- [5] Gavello D, Carbone E, Carabelli V. Leptin-mediated ion channel regulation: PI3K pathways, physiological role, and therapeutic potential[J]. *Channels (Austin)*, 2016, 10(4): 282-296.
- [6] Mohammed SF, Abdalla M, Wm I, *et al.* Serum leptin in systemic lupus erythematosus patients: its correlation with disease activity and some disease parameters[J]. *Egyptian Rheumatologist*, 2017, 40(1): 23-27.
- [7] Mahajan A, Herrmann M, Muñoz LE. Clearance Deficiency and Cell Death Pathways: A Model for the Pathogenesis of SLE[J]. *Frontiers in immunology*, 2016, 7:35.
- [8] Su DL, Lu ZM, Shen MN, *et al.* Roles of pro- and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of SLE[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012(4): 347141.
- [9] Amarilyo G, Iikuni N, Liu A, *et al.* Leptin enhances availability of apoptotic cell-derived self-antigen in systemic lupus erythematosus[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e112826.
- [10] Jaedicke KM, Roythorne A, Padget K, *et al.* Leptin up-regulates TLR2 in human monocytes[J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 93(4): 561-571.
- [11] Liu F, Li X, Yue H, *et al.* TLR-induced SMPD3 defects enhance inflammatory response of B cell and macrophage in the pathogenesis of SLE[J]. *Scand J Immunol*, 2017, 86(5): 377-388.
- [12] Zarkeshfahani H, Pockley G, Metcalfe RA, *et al.* High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes[J]. *J Immunol*, 2001, 167(8): 4593-4599.
- [13] Naylor C, Petri WA. Leptin regulation of immune responses [J]. *Trends Mol Med*, 2016, 22(2): 88-98.
- [14] Han JH, Umiker BR, Kazimirova AA, *et al.* Expression of an anti-RNA autoantibody in a mouse model of SLE increases neutrophil and monocyte numbers as well as IFN- γ expression[J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(1): 215-226.
- [15] Guo X, Fang X, He G, *et al.* The role of neutrophils in skin damage induced by tissue deposited lupus IgG[J]. *Immunology*, 2018, 154(4): 604-612.
- [16] 谢骥芳, 陈俊伟, 李小峰. 中性粒细胞胞外诱捕网在系统性红斑狼疮发病机制中的作用[J]. *中国药物与临床*, 2016, 16(3): 350-352.
- [17] Jog NR, Caricchio R, Cohen PL. The neutrophil: An underappreciated but key player in SLE pathogenesis[J]. *Curr Immunol Rev*, 2013, 9(4): 222-230.
- [18] Procaccini C, La Rocca C, Carbone F, *et al.* Leptin as immune mediator: Interaction between neuroendocrine and immune system[J]. *Dev Comp Immunol*, 2017, 66: 120-129.
- [19] Souza-Almeida G, D'Avila H, Almeida PE, *et al.* Leptin mediates *in vivo* neutrophil migration: Involvement of tumor necrosis factor-alpha and CXCL1[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 111.
- [20] Chen M, Chen X, Wan Q. Altered frequency of Th17 and Treg cells in new-onset systemic lupus erythematosus patients[J]. *Eur J Clin Invest*, 2018, 48(11): e13012.
- [21] Koga T, Ichinose K, Tsokos GC. T cells and IL-17 in lupus nephritis[J]. *Clin Immunol*, 2017, 185: 95-99.
- [22] Hsu HC, Yang P, Wang J, *et al.* Interleukin 17-producing T helper cells and interleukin 17 orchestrate autoreactive germinal center development in autoimmune BXD2 mice[J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(2): 166-175.
- [23] De la Cruz-Mosso U, García-Iglesias T, Bucala R, *et al.* MIF promotes a differential Th1/Th2/Th17 inflammatory response in human primary cell cultures: Predominance of Th17 cytokine profile in PBMC from healthy subjects and increase of IL-6 and TNF- α in PBMC from active SLE patients [J]. *Cell Immunol*, 2018, 324: 42-49.
- [24] Yu Y, Liu Y, Shi FD, *et al.* Leptin-induced ROR γ t expression in CD4⁺ T cells promotes Th17 responses in systemic lupus erythematosus [J]. *J Immunol*, 2013, 190(7): 3054-3058.
- [25] Martin JC, Baeten DL, Josien R. Emerging role of IL-17 and Th17 cells in systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Immunol*, 2014, 154(1): 1-12.
- [26] Tao JH, Cheng M, Tang JP, *et al.* Foxp3, Regulatory T Cell, and Autoimmune Diseases[J]. *Inflammation*, 2017, 40(1): 328-339.
- [27] Ohl K, Tenbrock K. Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(2): 344-355.
- [28] La Cava A. Tregs in SLE: An update[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2018, 20(2): 1-7.
- [29] Hayashi T, Hasegawa K, Adachi C. Elimination of CD4(+) CD25(+) T cell accelerates the development of glomerulonephritis during the preactive phase in autoimmune-prone female NZB x NZW F1 mice[J]. *Int J Exp Pathol*, 2005, 86(5): 289-296.
- [30] Wang X, Qiao Y, Yang L, *et al.* Leptin levels in patients with systemic lupus erythematosus inversely correlate with regulatory T cell frequency[J]. *Lupus*, 2017, 26(13): 1401-1406.
- [31] Matarese G, Di G, Sanna V, *et al.* Requirement for leptin in the induction and progression of autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Immunol*, 2001, 166(10): 5909-5916.
- [32] Matarese G, Carrieri PB, Montella S, *et al.* Leptin as a metabolic link to multiple sclerosis[J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(8): 455-461.
- [33] Stallone G, Infante B, Di Lorenzo A, *et al.* mTOR inhibitors effects on regulatory T cells and on dendritic cells [J]. *J*

- Transl Med, 2016, 14(1): 152.
- [34] Procaccini C, De Rosa V, Galgani M, *et al.* Leptin-induced mTOR activation defines a specific molecular and transcriptional signature controlling CD4⁺ effector T cell responses[J]. J Immunol, 2012, 189(6): 2941-2953.
- [35] Kucharska AM, Pyrzak B, Demkow U. Regulatory T cells in obesity[J]. Adv Exp Med Biol, 2015, 866: 35-40.
- [36] Lourenço EV, Liu A, Matarese G, *et al.* Leptin promotes systemic lupus erythematosus by increasing autoantibody production and inhibiting immune regulation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(38): 10637-10642.
- [37] Wen J, Stock AD, Chalmers S, *et al.* The role of B cells and autoantibodies in neuropsychiatric lupus [J]. Autoimmun Rev, 2016, 15(9): 890-895.
- [38] Cassia M, Alberici F, Gallieni M, *et al.* Lupus nephritis and B-cell targeting therapy [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2017, 13(10): 951-962.
- [39] Giles JR, Kashgarian M, Koni PA, *et al.* B cell-specific MHC class II deletion reveals multiple non-redundant roles for B cell antigen presentation in murine lupus[J]. J Immunol, 2015, 195(6): 2571-2579.
- [40] Tanaka M, Suganami T, Kimsaijo M, *et al.* Role of central leptin signaling in the starvation-induced alteration of B-cell development[J]. J Neurosci, 2011, 31(23): 8373-8380.
- [41] Lam QL, Wang S, Ko OK, *et al.* Leptin signaling maintains B-cell homeostasis via induction of Bcl-2 and Cyclin D1[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(31): 13812-13817.