



疟原虫感染对小鼠系统性红斑狼疮影响的研究进展

张倩¹ 张荣基¹ 郑开福¹ 张孟德² 陈活良³

1 空军军医大学基础医学院三大队 陕西西安 710032 2 空军军医大学基础医学院四大队 陕西西安 710032

3 空军军医大学卫生勤务学教研室 陕西西安 710032

摘要: 系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种炎性自身免疫性疾病。由于遗传, 感染, 环境, 药物, 内分泌导致机体免疫系统失衡, B 细胞多克隆激活, 增殖、分化活跃, 体内自身抗体产生并形成免疫复合物, 造成了全身性的免疫病理损伤。众多研究发现疟原虫感染的 SLE 小鼠的症状明显改善, 存活期显著延长。疟原虫可通过多种机制来影响 SLE 小鼠体内的细胞免疫和体液免疫以恢复其免疫平衡状态, 包括诱导 CD8+T 细胞耗竭, 恢复 B 细胞表面 CXCR4 表达, 调节 B 细胞对 CXCL12 反应以及刺激巨噬细胞增殖并增强其吞噬功能等。因此, 我们期望通过疟原虫感染来纠正 SLE 患者体内的免疫失衡状态, 减轻其免疫炎症, 缓解症状, 提高生存率。

关键词: 系统性红斑狼疮 疟原虫 免疫治疗

中图分类号: R392 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187 (2018) 13-385-01

在发达国家, 自身免疫性疾病发病的增长已经成为一个重要的公共健康问题, 目前的流行病学研究表明: 卫生条件的改善使公众与病毒, 细菌, 寄生虫等病原体的接触减少可能与自身免疫性疾病发病增加有关^[1]。1968 年 Greenwood 曾调查了尼日利亚医院中 98454 名住院者, 其中只有 104 名为自身免疫性疾病, 且只有两例系统性红斑狼疮, 43 例类风湿性关节炎, 他推测热带地区寄生虫的感染尤其是疟原虫的感染可能可以预防自身免疫性疾病发生^[2]。

1 疟原虫治疗小鼠系统性红斑狼疮的研究进展

疟原虫感染可以重建 SLE 小鼠体内免疫平衡。大量研究表明疟原虫感染可以通过减少体内自身抗体产生、增强免疫复合物的清除来缓解 SLE 小鼠的炎症, 提高 SLE 小鼠的生存率, 延长存活期。Hentati 等人用夏日鼠疟原虫感染狼疮小鼠, 感染的三个月大的 SLE 小鼠和 7 个月大已出现 SLE 临床特征的小鼠比对照组的存活时间分别延长了 6 个月和 4 个多月, 蛋白尿出现时间推迟了 3 个月。与此同时, 感染了疟原虫的 3 个月的小鼠体内抗 ds-DNA 的 IgG 抗体显著减少, 感染的 7 个月大的小鼠抗 ds-DNA 的 IgG 抗体和 IgM 抗体也显著减少^[3]。Greenwood 1970 年的研究中发现, 感染了 Plasmodium yoelii 疟原虫的 (NZB x NZW) F1 雌性小鼠肾小球的免疫复合物沉积显著减轻, 寿命也由 12 个月延长至 17 个月^[4], 在其之后的研究中也发现, 感染了疟原虫的 (NZB x NZW) F1 雌性小鼠的淋巴结、脾等免疫器官的结构与功能较未感染小鼠都有显著改善^[5]。

2 疟原虫对小鼠系统性红斑狼疮影响的机制

McKinney 等人的研究表明慢性感染 (疟原虫感染等) 时抗原的持续存在、辅助性信号的缺乏、抑制性受体 PD-1 的高表达及特异性 CD2 共刺激信号的减弱共同导致 CD8+T 细胞耗竭, 而在自身免疫性疾病患者体内 CD8+T 细胞功能活跃, 所以疟原虫抗原持续存在诱导的 T 细胞耗竭可能成为自身免疫性疾病 (系统性红斑狼疮) 的一个治疗措施^[6]。同时另一项研究表明 SLE 小鼠体内 B 细胞过度增殖, B 细胞表面的细胞因子受体 CXCR4 过表达, 且 B 细胞 PI3K/AKT、NFkB 和 ERK 通路的过度激活提高了 B 细胞对 CXCL12 的反应, 致使 CXCL12 调节 B 细胞肌动蛋白聚合功能的效应增强, 上述机制共同参与 SLE 小鼠免疫炎症的发生发展。而疟原虫感染使 SLE 小鼠外周血中 B 细胞增殖及 B 细胞表面 CXCR4 的表达恢复正常, 也通过恢复 PI3K/AKT、NFkB 和 ERK 的磷酸化水平使 CXCL12 调节 B 细胞的功能恢复正常, 以此来平衡 B 细胞的增殖、分化、趋化过程^[7]。其次 SLE 动物模型中, 巨噬细胞清除抗原抗体复合物的能力减弱, 而疟原虫能有效刺激网状内皮系统, 引起巨噬细胞亚群发生改变, 数目显著增多, 单核细胞 Fc 受体表达增加, 从而增强抗原抗体复合物的清除, 减少免疫复合物在肾脏沉积, 减轻肾脏损伤。疟原虫也可通过破坏红细胞, 减少免疫复合物与红细胞 C3b 受体的结合, 防止 SLE 的发生^[8]。

3 疟原虫治疗系统性红斑狼疮的前景展望

以上研究表明疟原虫感染可以显著改善 SLE 小鼠的症状, 提高小

鼠的生存率, 这为系统性红斑狼疮的治疗提供了新的思路。在糖皮质激素治疗中、重度风湿性疾病引起糖耐量异常、骨质疏松、精神异常、胃肠穿孔、心血管疾病风险增加等严重不良反应的现状下^[9], 寄生虫治疗无疑为自身免疫性疾病的治疗开辟了新领域。美国 FDA 和欧洲医学会已经正式批准蠕虫卵作为一种药物制剂, 而且在欧洲和美国已经有多个中心对克罗恩病患者 (50 位患者) 进行试验性蠕虫治疗^[10]。所以我们是否可以利用疟原虫感染来影响宿主的细胞免疫和体液免疫, 恢复 B 细胞的正常增殖, 分化和趋化功能, 重建 SLE 宿主的免疫平衡状态, 达到免疫治疗甚至是预防 SLE 的目的。我们可以尝试通过射线灭活疟原虫速殖子消除其感染性而保留抗原性制备的灭活疫苗来治疗 SLE; 通过物理或化学方法处理疟原虫速殖子使其只能处于肝内期而无法进入红内期, 达到在不对人体造成疟原虫感染危害的同时通过有效影响宿主免疫状态以治疗 SLE 的目的; 提取疟原虫影响宿主免疫系统的主要物质, 经过基因重组技术制备相应的制剂治疗 SLE。

参考文献

- [1] Rook GA. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2012, 42(1): 5-15.
- [2] Greenwood BM. Autoimmune disease and parasitic infections in Nigerians [J]. Lancet, 1968, 2(7564): 380-382.
- [3] Hentati B, Notomi Sato M, Payelle-Brogard B, et al. Beneficial effect of polyclonal immunoglobulins from malaria-infected BALB/c mice on the lupus-like syndrome of (NZB x NZW) F1 mice [J]. European Journal of Immunology, 1994, 24(01): 8-15.
- [4] Greenwood BM, Voller A. Suppression of autoimmune disease in New Zealand mice associated with infection with malaria. I. (NZB x NZW) F1 hybrid mice [J]. Clin Exp Immunol, 1970, 7(6): 793-803.
- [5] Greenwood BM, Herrick EM, Voller A. Suppression of autoimmune disease in NZB and (NZB x NZW) F1 hybrid mice by infection with malaria [J]. Nature, 1970, 226(5242): 266-267.
- [6] McKinney EF, Lee JC, Jayne DR, et al. T-cell exhaustion, co-stimulation and clinical outcome in autoimmunity and infection [J]. Nature, 2015, 523(7562): 612-616.
- [7] Badr G, Sayed A, Abdel-Maksoud MA, et al. Infection of Female B6.WF1 Lupus Mice with Malaria Parasite Attenuates B Cell Autoreactivity by Modulating the CXCL12/CXCR4 Axis and Its Downstream Signals PI3K/AKT, NF-kappaB and ERK [J]. PLoS One, 2015, 10(4): e125340.
- [8] Butcher GA, Clark IA. SLE and malaria: another look at an old idea [J]. Parasite Today, 1990, 6(8): 259-261.
- [9] [9] 方永光, 黄世林. 重症系统性红斑狼疮靶器官治疗的研究进展 [J]. 医学综述, 2016(19): 3828-3831.
- [10] 杨帆, 彭静, 赵艳宁, 等. 寄生虫治疗类风湿关节炎研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2015(06): 1165-1167.