

下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPAA) 是人体内分泌系统的重要组成部分,它的主要调节物质有肾上腺皮质分泌的 GC、垂体分泌的 ACTH、下丘脑分泌的 CRH,主要功能是调节蛋白质、糖、脂肪三大营养物质及水盐代谢,它与中枢神经系统、免疫系统一起构成复杂精细的内分泌-神经-免疫网络,共同协调机体的功能,维护内环境稳定。糖皮质激素对 CRH 和 ACTH 分泌的负反馈调节作用,是通过抑制下丘脑 CRH 及腺垂体 ACTH 的合成和降低腺垂体 ACTH 细胞对 CRH 的反应性等方式实现的。由于存在这种复杂的反馈调节,长时间应用人工合成的皮质激素制剂的最终结果是腺垂体 ACTH 分泌的抑制,以及因 ACTH 不足而致的肾上腺皮质束状带和网状带的萎缩,久之,受抑制的下丘脑-腺垂体-肾上腺轴将失去对刺激的反应性^[10]。

本实验用雷公藤甲素行正常大鼠连续灌胃 7 周后处死,用放射免疫分析法测定大鼠血浆 ACTH 含量,雷公藤甲素组大鼠血浆 ACTH 含量高于空白对照组,从机能上反映较长期使用雷公藤甲素对大鼠垂体合成、分泌 ACTH 呈促进作用;用免疫细胞化学法测定各组大鼠垂体中 ACTH 表达水平,雷公藤甲素组大鼠垂体中 ACTH 表达高于空白对照组,从形态上亦反映较长期使用雷公藤甲素对大鼠垂体合成、分泌 ACTH 具有促进作用。

综上所述,在整体实验条件下,从机能和形态两

方面观察较长期使用雷公藤甲素对大鼠垂体促肾上腺皮质激素含量的影响,发现雷公藤甲素对下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPAA) 可能作用机制之一是兴奋垂体远侧部 ACTH 细胞,使其合成、分泌 ACTH 增加。

参考文献

- 1 朱建华. 有毒植物中毒//: 黄光照. 法医毒理学. 3 版,北京:人民卫生出版社,2004:223
- 2 Zhang QW, Jian L. Advance of the Research on Tripterygium wilfordii Hook. F. to a New Height. CJM, 2005, 11(2): 87-88
- 3 Gu WZ, Chen R. Isolation, purification, and characterization of immunosuppressive compounds from tripterygium: triptolide and triptolide. Int J. Immunopharmac, 1995, 17(5): 351-359
- 4 Duan H, Takaishi Y. Immunosuppressive Diterpenoids from Tripterygium wilfordii. J Nat Prod, 1999, 62(5): 1522-1525
- 5 陈龙,黄光照. 雷公藤与下丘脑-垂体-肾上腺轴的研究. 中国中西医结合杂志, 2001, (21) 8:633-635
- 6 陈龙,黄光照. 雷公藤醋酸乙酯提取物对大鼠肾上腺影响的实验研究. 中国药理学杂志, 1999, (34)9:592-594
- 7 张凡,李援朝. 雷公藤内酯醇的结构修饰研究进展. 药学学报, 2004, 39(10): 857-864
- 8 刘明星,董静,杨亚江,等. 雷公藤甲素的研究进展. 中国中药杂志, 2005, 30(30): 170-174
- 9 刘劝,王友群. 雷公藤甲素的药理作用研究. 药学进展, 2005, 29(4): 156-161
- 10 孙丽丽,王志文,赵文毅. 类风湿关节炎与下丘脑-垂体-肾上腺轴关系的研究概况. 研究进展, 2007, 15(4): 11-12

(收稿:2010-01-04)

(修回:2010-03-15)

系统性红斑狼疮中 EB 病毒感染研究

史振军 王 涛 刘跃华 曹鸿玮

摘 要 目的 了解系统性红斑狼疮(SLE)的发病与 EB 病毒(epstein-barr virus, EBV)感染的相关性。**方法** 通过荧光定量 PCR 方法检测 40 名 SLE 患者和 40 名正常人 EBV-DNA 的表达。**结果** 40 名 SLE 患者中 11 例阳性;40 名正常人对照组 3 例阳性,两组对比有显著差异性($P < 0.05$)。**结论** SLE 患者 EBV 感染率高于正常人,EBV 感染可能是 SLE 发生发展因素。

关键词 系统性红斑狼疮 Epstein-Barr 病毒 PCR

Study of Epstein-Barr Virus Infection in Systemic Lupus Erythematosus. Shi Zhenjun, Wang Tao, Liu Yuehua, Cao Hongwei. Department of Nephrology, Zhengzhou Central Hospital, Henan 450007, China

Abstract Objective To investigate the relationship between systemic lupus erythematosus and Epstein-Barr virus infection. **Methods** Expression of EBV-DNA was detected by fluorescent quantitative PCR assay in SLE patients ($n = 40$) and normal control individuals ($n = 40$). **Results** EBV-DNA in 11 were positive of the 40 patients and 3 were positive of the 40 normal control individual,

基金项目:河南省 2004 科技攻关计划项目(424410164)

作者单位:450007 河南省郑州市中心医院肾内科(史振军);100730 中国医学科学院北京协和医院皮肤科(王涛、刘跃华);450052 郑州大学第五附属医院皮肤科(曹鸿玮)

通讯作者:刘跃华,电子信箱:yuehualiu@263.net

and there was significant different($P < 0.05$). **Conclusion** The rate of EBV infection in SLE patients is higher than that in normal control individuals, and EBV infection might be an etiologic factor in SLE.

Key words SLE;EBV;PCR

Epstein - Barr 病毒 (EBV) 感染在系统性红斑狼疮 (SLE) 发病机制中的作用越来越受到重视,而近年来研究发现 EBV 感染与 SLE 发病有一定的相关性,我们采用荧光定量 PCR 方法对 40 例 SLE 患者外周血单一核细胞 (PBMC) 中 EBV - DNA 的表达进行检测,探讨 EBV 感染与 SLE 是否具有相关性。

材料与方法

1. 研究对象:40 例 SLE 患者为 2008 年 7 ~ 9 月北京协和医院风湿免疫科、肾内科及皮肤科门诊患者,其中男性 5 例,女性 35 例,年龄 9 ~ 67 岁,平均年龄 36.44 岁,均符合 1982 年美国风湿病协会 (ARA) SLE 诊断标准。40 例正常对照者选自健康志愿者。

2. 研究方法:(1)EB 病毒 DNA 提取:抽取全血 2ml 放入血常规管 (含 EDTA) 中,混合数次,取 1ml 加入干燥玻璃试管,然后在玻璃试管中加 1ml 生理盐水及 500μl 淋巴细胞分离液,2000r/min 离心 20min,吸取白细胞层,加入 1.5ml 离心管,12000r/min 离心 5min,去上清,沉淀中加入 50μlDNA 提取液,充分混匀,100℃ 恒温处理 10min,12000r/min 离心 5min,-20℃ 保存备用。(2)PCR 扩增:EB 病毒荧光定量 PCR 试剂盒购自中山大学达安基因股份有限公司。按说明书进行 DNA 扩增和观察特异条带。

结 果

40 例 SLE 患者中,11 例 EBV - DNA 阳性,对照组中 3 例阳性。SPSS13.0 软件分析,结果见表 1。

表 1 SLE 和对照组 EBV - DNA 比较

组别	EBV - DNA
SLE (阳性/阴性)	11/29
对照组 (阳性/阴性)	3/37
两组比较 K 值	5.54
P	0.01 < P < 0.05

讨 论

SLE 发病机制尚不清楚。SLE 患者血清中可检出多种自身抗体,说明本病是一种自身免疫性疾病。然而,导致自身免疫异常的机制尚不清楚,目前认为各种基因和环境因子参与 SLE 的发病过程。EBV 在 SLE 发病过程中的机制越来越受到研究的重视,首先,EBV 感染人体后,刺激 B 细胞增生,延长了抗原激发周期,因此触发 SLE 基因易感个体的发病;其次,EBV 感染的 B 细胞也能持续的产生自身抗体;再次,SLE 和一些 EBV 蛋白序列具有同源性 (如 EBNA - 1 和 EBNA - 2) 导致免疫交叉反应,触发 SLE^[1]。

SLE 患者血清中存在含量较高的 EBV - VCA 抗体在很多研究中已经得到证实^[2]。在我们的早期研究发现,SLE 患者血清中 EBV - VCA - IgG,EBV - VCA - IgA 和 EBV - VCA - IgM 检测阳性率和浓度均较正常对照组明显增高^[3]。在本研究中,SLE 患者 EBV - DNA 的阳性率较正常对照组有显著差异性,说明 EBV 感染可能是 SLE 发病的可能原因,这与文献报道的结果相符^[4,5]。然而,国外也有研究报道发现,EBV - DNA 阳性率在 SLE 患者和对照组中均较高 (分别为 98.5% 和 94%),二者并无显著差异,但 EBV 病毒载量在二者之间却有显著差异性。但作者同样认为 EBV 可通过感染 B 细胞增加自身抗体的含量而诱发 SLE^[6]。

文献报道从不同途径研究 EBV 感染与 SLE 发病的相关性,证明了 EBV 感染是 SLE 发病的一个重要的原因^[7-9],然而,SLE 发病的机制尚不清楚,Lau CS 等研究认为没有直接的证据证明 EBV 感染诱发或者加剧 SLE。需要更多深入研究验证。

参考文献

1 Sabbatini A, Bombardieri S, Migliorini P. Autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus bind a shared sequence of SmD and Epstein - Barr virus - encoded nuclear antigen EBNA 1. Eur J Immunol,1993, 23 (5) :1146 - 1152

2 Lu JY,Chen DY,Hsieh CW,*et al.* Association of Epstein - Barr virus infection with systemic lupus erythematosus in Taiwan. Lupus, 2007, 16 (3) :168 - 175

3 史振军,王涛,刘跃华,等. 系统性红斑狼疮与 EB 病毒感染的相关性. 基础医学与临床. 2009,29 (7) :763 - 764

4 Incaprera M, Rindi L, Bazzichi A, *et al.* Potential role of the Epstein - Barr virus in systemic lupus erythematosus autoimmunity. Clin Exp Rheumatol,1998,16 (3) :289 - 294

5 李慧,罗兵,梁华,等. Epstein - Barr 病毒感染与系统性红斑狼疮的相关性研究. 中华皮肤科杂志,2003,36 (7) :375 - 377

6 Moon UY, Park SJ, Oh ST,*et al.* Patients with systemic lupus erythematosus have abnormally elevated Epstein - Barr virus load in blood. Arthritis Res Ther, 2004,6 (4) :295 - 302

7 谭国珍,曾凡钦,陈宜芳,等. 系统性红斑狼疮患者 B 淋巴细胞中 EB 病毒感染与 bc1 - 2 表达的相关研究. 中华风湿病学杂志, 2002,6 (4) :255 - 257

8 谭国珍,曾凡钦,陈宜芳,等. EB 病毒感染与系统性红斑狼疮相关性的研究. 中华皮肤科杂志,2002,35 (4) :269 - 271

9 陈官芝,张炜,李惠,等. 系统性红斑狼疮患者中 Epstein - Barr 病毒增殖期基因的表达. 中华皮肤科杂志,2006,39 (1) :13 - 15

(收稿:2009 - 12 - 28)

(修回:2010 - 03 - 12)