

乙型肝炎病毒与自身免疫病的发病关系

陈龙 罗雄燕 吴凤霞 袁国华

自身免疫病是指机体对自身抗原发生免疫反应而导致自身组织损害所引起的疾病,其病因尚未完全清楚,目前认为与遗传、环境、代谢和感染等因素有关。近年关于病毒感染与自身免疫病发病关系的研究较多,其中乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染与自身免疫病发病的相关性受到广泛关注,多项研究表明 HBV 感染与自身免疫病发病关系密切^[1,2],其机制可能是 HBV 通过分子模拟、旁观者效应(bystander effects)、抗原表位扩增、刺激非免疫细胞表达主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)分子等诱发产生自身抗体和激活自身反应性 T 淋巴细胞,从而导致自身免疫病的发生。HBV 在多种自身免疫性疾病中起着重要作用,现就 HBV 与结节性多动脉炎、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等自身免疫病发病的关系进行简要综述。

一、HBV 与自身免疫病

HBV 可以通过上述机制诱发自身免疫反应并导致相应的疾病,下面就分别阐述 HBV 与结节性多动脉炎、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎和多发性硬化发病关系的研究。

1. HBV 与结节性多动脉炎:结节性多动脉炎是一种主要侵害中、小动脉的坏死性动脉炎,病变呈阶段性分布,可侵犯全身各血管。其临床表现复杂多样,可累及肾脏、肌肉、皮肤、神经、消化等多个器官和系统。结节性多动脉炎病因尚未明确,目前认为其发病机制与免疫复合物沉积密切相关。

国内外关于结节性多动脉炎与 HBV 感染相关性的研究表明,HBV 抗原-抗体复合物的沉积在该病发生和发展过程中起到重要作用。Guillemin 等^[3]收集 115 例乙型肝炎相关的结节性多动脉炎进行研究,并回顾分析了结节性多动脉炎在法国的流行病学情况,结果显示 1972 至 1989 年确诊的结节性多动脉炎患者约 50% 伴有 HBV 感染。此外,该研究进一步分析表明,由于输血安全性的提高以及乙肝疫苗的预防接种导致乙型肝炎病毒感染率降低同时结节性多动脉炎发病率也随之下降,这说明 HBV 感染和结节性多动脉炎发生有一定的平行关系,极有可能是 HBV 参与了结节性多动脉炎的发病。Pagnoux 等^[4]通过回顾分析 348 例结节性多动脉炎患者的临床资料发现,乙型肝炎相关的结节性多动脉炎患者更容易出现周围神经病变、腹痛、心肌病、睾丸炎以及高血压等病变;但是在皮肤表现方面非乙型肝炎相关性结节性多动脉炎更为常见,且有皮肤受累的患者有更高的病死

率,这项研究表明是否伴有乙型肝炎可能影响结节性多动脉炎的临床表现以及患者的预后。

在治疗方面,乙型肝炎相关性结节性多动脉炎在进行免疫抑制治疗时主张与抗 HBV 的药物联合使用,否则容易在停药后诱发 HBV 复制加剧,甚至导致肝功能急剧恶化。其机制可能为治疗结节性多动脉炎的药物抑制机体免疫系统(尤其是细胞免疫)以及机体抗 HBV 的能力从而导致病毒复制活跃,在停药后机体免疫功能恢复导致免疫相关性损伤。因此,在进行乙型肝炎相关性结节性多动脉炎治疗时应该考虑联合使用抗病毒药物^[5]。

2. HBV 与系统性红斑狼疮:系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种多系统、多脏器受累的自身免疫性疾病,其临床表现多样,病变累及全身多个系统。系统性红斑狼疮的血清免疫学表现复杂,可以出现抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)、抗-dsDNA、抗-ENA、抗磷脂抗体等多种自身抗体。系统性红斑狼疮的病因不明,可能与遗传、环境、感染、性激素等多种因素相关。

曹永献等^[6]用酶联免疫吸附实验(ELISA)测定 131 例系统性红斑狼疮患者与 582 例健康体检者 HBV 标记物发现 SLE 患者的 HBsAg 均为阴性,显著低于体检健康对照组(7.7%)。分析其原因可能为 SLE 患者体内白细胞介素 10(IL-10)水平较高,而 IL-10 可刺激机体产生抗-HBV,其中 HBsAb 为中和抗体,能够中和乙型肝炎病毒表面抗原,这可能是引起 SLE 患者 HBsAg 下降的原因。另一项研究同样通过检测红斑狼疮患者血清 HBsAg 阳性率,结果发现在系统性红斑狼疮患者中 HBsAg 阳性率也明显低于对照组(患病组为 2.33%,对照组为 9.57%; $P < 0.01$)^[7];该试验还进一步检测了实验组和对照组血清中的 INF- α 水平,结果表明在 SLE 患者血清中 INF- α 水平明显升高,因此推测红斑狼疮的高 INF- α 水平可能在增强 HBV 清除方面发挥了重要作用。以上这两项实验结果表明,SLE 患者体内某些增高的细胞因子可能有促进机体免疫系统清除 HBV 作用,从而降低了 SLE 患者的 HBsAg 阳性率。然而,仇宁等^[8]通过 SLE 与其他皮肤病患者的血清 HBsAg 携带率测定结果显示两者无显著差异,该项研究的结论为 SLE 发病与 HBV 感染无明显关系。这些不同的研究结果出现如此的差异,可能与地域流行病学差异有关,也可能是由不同遗传背景等因素造成。因此,关于 HBV 与 SLE 发病的确切关系还有待进一步研究。

3. HBV 与类风湿关节炎:类风湿关节炎是以对称性、进行性及侵蚀性关节炎为主要临床表现的系统性自身免疫病,除关节受累外,常可累及呼吸、消化、血管等多个系统。病变呈持续性、反复性发作过程,如果未经早期及时治疗常会发展为关节畸形从而导致关节功能障碍。其发病机制至今尚未阐明,可能与遗传易感性、环境和感染等因素有关。

类风湿因子(rheumatoid factor, RF)是类风湿关节炎诊断和病情评估的重要指标之一,诸多研究表明 HBV 感染者血清中 RF 阳性率较高。周明欢等^[9]通过对 160 例 HBV 感染者血清自身抗体检测结果显示,在 HBV 感染者血清中 RF 阳

性 36 例(22.5%),显著高于正常对照组,表明 HBV 可能在类风湿关节炎发病方面起到一定作用。Lee 等^[10]对 176 例患者血清 IgA RF、IgG RF、IgM RF 检测结果阳性率分别为 29.5%、21% 和 18.8%,同样支持 HBV 感染者 RF 阳性率增高的结论。以上两项实验都说明 HBV 感染在类风湿关节炎的发病中可能为诱发因素之一。

另一个值得关注的问题是在类风湿关节炎患者中 HBV 携带者的生物制剂使用问题,Urata 等^[11]和 Chung 等^[12]研究表明由于生物制剂的使用(尤其是肿瘤坏死因子拮抗剂)加重了类风湿关节炎患者的 HBV 复制活跃,并且使乙型肝炎病毒携带者进展为活动性乙型肝炎。因此,研究人员建议针对 HBsAg 阳性的类风湿关节炎患者,在使用肿瘤坏死因子拮抗剂时需注意 HBV 的复制情况以及肝功能的监测。

4. HBV 与多发性硬化:多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种常见的中枢神经系统脱髓鞘性自身免疫病,其特点为大脑与脊髓内出现播散的脱髓鞘性斑块,临床表现为多样性神经系统功能缺失,病程进展缓慢,常缓解与复发交替进行。MS 多发于高纬度地区如北欧及英美等国,近年我国 MS 发病率,亦有上升趋势。MS 的病因可能与遗传易感性、环境、病毒感染等因素有关。

在多数 MS 患者体内可检测到多种抗-髓鞘抗体,包括抗髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)、抗-髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)、抗-蛋白脂蛋白(proteolipid protein, PLP)、抗-髓鞘相关糖蛋白(myelin associated glycoprotein, MAG)等,其中抗-MBP 与多发性硬化发病较为密切,现已作为临床辅助诊断和病情评估的重要指标。有报道表明 HBV 抗原的某些抗原表位与 MBP 的部分氨基酸序列有重叠交叉,推断 HBV 可以通过分子模拟机制诱发抗 MBP 的抗体并导致 MS。Bogdanos 等^[13]通过对 HBsAg 和 MS 患者的 MBP 和 MOG 氨基酸序列分析发现 HBsAg 与后两者存在某些高度同源序列,并且在实验组可检测到针对这些交叉序列的特异性抗体。该研究表明在 MS 患者中的确存在 HBV 与自身抗原的交叉体液免疫应答。然而 MS 发病机制复杂,其中细胞免疫因素也至关重要,HBV 是否在激活自身髓鞘反应的特异性 T 细胞方面发挥作用,该实验并未做出结论。另外,有文献报道因接种乙肝疫苗而导致多发性硬化症的发生^[14],并且在法国曾一度因此而停止青少年乙肝疫苗接种,但后来因为报道病案例数少,且接种疫苗带来的益处远远大于其风险,又恢复了乙肝疫苗的使用,但是乙肝疫苗和多发性硬化症是否有确切的关系,需进一步观察研究来证实。

二、HBV 与自身免疫性疾病相关的机理

自身免疫病患者中可以检测到多种能与自身抗原成分反应的抗体以及活化的 T 淋巴细胞,其机制包括通过分子模拟、旁观者效应、抗原表位扩增、刺激非抗原递呈细胞高表达 MHC 分子等诱发自身抗体和自身反应性 T 淋巴细胞活化进而导致自身免疫病的发生^[2]。HBV 某些抗原表位与机体自身的一些抗原成分相

似,由这些抗原表位刺激产生的活性淋巴细胞与 HBV 作用的同时还要与机体的自身成分发生反应,此为分子模拟。HBV 还可以改变机体某些自身抗原成分的结构以破坏自身免疫耐受机制,激活免疫系统导致自身免疫病的发生。除上述机制外,HBV 还可以诱发机体不表达或低表达 MHC 细胞大量表达 MHC I 类分子,而 MHC I 类分子可以将机体自身抗原递呈给淋巴细胞从而引起自身免疫反应。

三、结语

病毒感染是自身免疫病发病的一个重要诱发因素已经被普遍接受,其中关于 HBV 与自身免疫病发病的关系的研究虽然较多,但这些研究并未能完全阐释其具体机制,而且其中某些研究结果差异甚大,并不完全支持 HBV 参与自身免疫病的发生^[15]。因此,要得出 HBV 与自身免疫病发病的明确关系以及其机制还需进一步深入的研究。

参 考 文 献

- 1 Chi ZC, Ma SZ. Rheumatologic manifestations of hepatic diseases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*,2003,2(1):32-37.
- 2 Maya R, Gershwin ME, Shoenfeld Y. Hepatitis B virus(HBV) and autoimmune disease. *Clin Rev Allerg Immunol*,2008,34(1):85-102.
- 3 Guillevin L, Mahr A, Callard P, et al. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine(Baltimore)*,2005,84(5):313-322.
- 4 Pagnoux C, Seror R, Henegar C, et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum*,2010,62(2):616-626.
- 5 Auguet T, Barragan P, Ramirez R, et al. Lamivudine in the treatment of hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa. *J Clin Rheumatol*,2007,13(5):298-299.
- 6 曹永献,王斌,于秀英,等. 系统性红斑狼疮和乙型肝炎病毒感染的相互关系及细胞因子的调节作用. *中华风湿病学杂志*,2002,6(2):101-103.
- 7 Zhao J, Qiu M, Li M, et al. Low prevalence of hepatitis B virus infection in patients with systemic lupus erythematosus in southern China. *Rheumatol Int*,2010,30(12):1565-1570.
- 8 仇宁,陈志强,蔡秀玲,等. 系统性红斑狼疮与乙型肝炎病毒感染. *中国麻风皮肤病杂志*,2001,17(1):19-20.
- 9 周明欢,欧强,谭德明. 乙型肝炎病毒感染与血清自身抗体的相关性. *世界华人消化杂志*,2004,12(3):607-609.
- 10 Lee SI, Yoo WH, Yun HJ, et al. Absence of antibody to cyclic citrullinated peptide in sera of non-arthritis patients with chronic hepatitis B virus infection. *Clin Rheumatol*,2007,26(7):1079-1082.
- 11 Urata Y, Uesato R, Tanaka D, et al. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*,2010,Jul 29. [Epub ahead of print]
- 12 Chung SJ, Kim JK, Park MC, et al. Reactivation of hepatitis B viral infection in inactive HBsAg carriers following anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Rheumatol*,2009,36(11):2416-2420.
- 13 Bogdanos DP, Smith H, Baum H, et al. A study of molecular mimicry and immunological cross-reactivity between hepatitis B surface antigen and myelin minics. *Clin Dev Immunol*,2005,12(3):217-224.
- 14 Balinska MA. Hepatitis B vaccination and French Society ten years after the suspension of the vaccination campaign: how should we raise infant immunization coverage rates. *J Clin Virol*,2009,46(3):202-205.
- 15 Ram M, Anaya JM, Barzilai O, et al. The putative protective role of hepatitis B virus (HBV) infection from autoimmune disorders. *Autoimmun Rev*,2008,7(8):621-625.

(收稿日期:2010-06-01)

(本文编辑:孙荣华)

陈龙,罗雄燕,吴凤霞,等. 乙型肝炎病毒与自身免疫病的发病关系[J/CD]. *中华实验和临床感染杂志:电子版*,2011,5(2):220-223.