维普资讯 http://www.cqvip.com

107-109,13

重庆医科大学学报2000年第25卷第1期（Acta Universitatis Scientiae Medicinae Chongqing）

文章编号：0253-3626（2000）01-0107-04

川崎病 发病机理 超抗原 (42)

粘附分子 自身抗体

川崎病发病机理研究进展

易岂建[1] 综述 杨锡强[1] 李成荣[2] 审校

（1. 重庆医科大学儿童医院内科400014；2。深圳市儿童医院518026）

R725.970.2

中国图书分类法分类号：R725.93 文献识别码：A 收稿日期：

川崎病(Kawasaki disease，KD)又称皮肤粘膜淋巴结综合征(MCLS)，是一种以全身小血管为主要病理改变的小儿急性发热性疾病。病因不清。随着分子生物学检测技术的发展，对其发病机理有了新的认识：金黄色葡萄球菌肠毒素A(SEA)或链球菌肠毒素B(SEB)等细菌超抗原刺激巨噬细胞(MΦ)和T淋巴细胞受体(TCR)的β链基因可变区(V_β)，使这些细胞释放IL-1，IL-6，TNF和其它炎症因子，血管内皮细胞接受炎症因子的刺激而表达系列粘附分子等表面活性抗原，并释放更为强烈的炎症介质；另外，多克隆B细胞活化，产生抗内皮细胞抗体(AEA)和抗中性粒细胞浆抗体(ANCA)，可能还有外周血T淋巴细胞凋亡(PCD)的延迟引起的自身免疫反应等，终致全身性血管炎的发生。现将这方面的研究进展简述如下：

1 超抗原(Superantigen，SAg)

有些抗原(Ag)不经抗原提呈细胞(APC)处理和提呈即可直接活化CD_4^+ T细胞，称为超抗原(SAg)，具有类似丝裂原作用。已证实SAg有内源性和外源性两型。迄今，仅在小鼠内发现内源性SAg，称为次要淋巴细胞刺激物(MLS)。外源性SAg主要有葡萄球菌肠毒素(SE)A～E，中毒性休克综合征毒素I(TSST-1)和剥脱性毒素和链球菌致热外毒素A～C等。外源性SAg有可能激活体内自身反应性T细胞、B细胞克隆产生自身抗体而导致自身免疫性疾病[1]。

SAg对T细胞的刺激方式与普通抗原不同，其原因是存在SAg的V_β交联通道。实验表明SAg与MHCII类分子α链的结合在MHCII类分子两条肽链氨基端形成的裂沟以外部位。Dellabona[2]将位于MHCII类分子A^k。链上抗原结合沟表面的一个α螺旋上的残基分别用Ala取代，结果突变的A^K。链全部丧失与抗原的结合能力，但却不影响SAg的结合，说明SAg结合MHCII分子与常规Ag的结合位点有所不同。

SAg和TCR V_β的结合受多种因素的影响。Dorazio等[3]发现T细胞在CD^+_{56}自然杀伤细胞(NK)存在时与SE-B孵育，IL-2受体α链(CD_{25})表达明显上升，当去除NK细胞后，则无CD_{25}表达，提示NK细胞促进SAg与V_β之间的相互作用。SAg与Ag存在差异，又具有Ag的特性，可刺激机体产生特异性抗体，这种抗体可通过封闭SAg的TCR V_β结合部位或直接中和SAg，阻断SAg-V_β交联通道。静脉注射免疫球蛋白(IVIG)制品是从大量供体混合血浆中分离制备的免疫球蛋白G(IgG)，其中含各种抗病毒、细菌及毒素SAg的特异性抗体，故可模拟Ag与TCR V_β结合，阻断SAg与TCR V_β交联，或直接中和体内病原体或毒素SAg，阻断SAg与V_β交联后触发的一系列免疫活化，这可能是IVIG治疗某些免疫介导疾病的重要机制[3]。

KD以婴幼儿多见，可能与婴幼儿体内缺乏针对病原体或其SAg的保护性抗体，SAg与TCRV_β得以建立SAg-V_β交联通道，从而触发免疫活化，随着获得性免疫功能的完善，5岁以后KD发病率降低。

SAg刺激的特征是增加TCR V_β的表达，V^-_β细胞扩增。有报道TCR $V_{\beta 2}$+和V_β+CD^4亚群T细胞在KD急性期明显增多[3]。Choi等用SE-C和MHCII类分子复合物刺激转染人TCR V_β的小鼠T细胞杂交瘤株，发现SE-C可刺激$V_{\beta 13.2}$，$V_{\beta 13.1D2}$的表达[4]。Beffina等[5]以小鼠T细胞作为靶细胞，证明链球菌致热外毒素A(SPEA)可刺激$V_{\beta 8.1, 8.2}$表达。以上结果表明

作者介绍：易岂建(1966-03出生)，男，主治医师，博士

维普资讯 http://www.cqvip.com

SAg通过与TCR V_β交联，促进V_β基因的表达和TCR V^+_βT细胞的激活。

SAg使APC的MHCII类分子与特异性TCR V_β交联，导致多克隆T细胞活化，包括CD^+_4和CD^+_8T细胞的激活。T细胞一旦激活，就增殖并分泌细胞因子(如IL-2，IFN-γ和TNF)，后者促进细胞毒性T淋巴细胞(CTL)分化为效应细胞，同时增强MHCII类产物及粘附分子在APC表面表达[6]。说明SAg与TCR V_β通道的建立可促进多克隆T细胞的活化、增殖和分化，其结果是免疫球蛋白产生增多，细胞因子分泌增多，加重炎症反应。

据此推测，SAg诱导KD发病可能存在两种作用机理：①SAg能够刺激自身抗体产生，通过激活TCR V^+_βT细胞，促进T细胞与B细胞之间的相互作用；②直接促使静止自身反应性T细胞克隆的活化。机体原本就有残存的自身反应性T细胞，SAg刺激相应TCR V^+_βT细胞大量增殖，从而诱发自身免疫性疾病。

大量研究结果表明，金黄色葡萄球菌分泌的TSST，链球菌致热外毒素B和C、红疹毒素A及分枝杆菌65KD蛋白(HSP_{65})等SAg可能与KD的发病密切相关。

2 粘附分子(Adhesion molecule，AM)

白细胞粘附、穿越血管内皮细胞向炎症部位移行是炎症过程的重要特征，其分子基础是白细胞与血管内皮细胞表面表达的AM相互作用。Kim等[7]发现急性期KD患儿血清循环可溶性E-选择素(SE-Selectin)较正常对照明显升高，与TNF-α和IL-6水平呈线性关系(相关系数r分别为0.64，0.54，P分别<0.01，<0.05)。选择素E是介导白细胞与内皮细胞起始粘附的重要分子，它与白细胞上的配体(SLe^a或SLe^x)相互作用，增强了白细胞向血管炎症部位滚动，并介导白细胞活化，有助于白细胞稳定粘附于内皮细胞，继而迁移至血管外组织。Furukawa等[8]应用流式细胞仪检测发现急性期KD患儿外周血T淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1)及其体细胞间粘附分子-1(ICAM-1)的表达明显升高。LFA-1位于白细胞上，ICAM-1主要位于活化T细胞、B细胞和单核细胞上。当病原体或毒素SAg在MHCII类分子辅助下，与TCR V_β建立交联通道，活化TCR V^+_βT细胞，分泌IL-2、IFN-γ、TNF-α，刺激T细胞表达LFA-1，APC表达ICAM-1，LFA-1与ICAM-1结合，使T细胞粘附于APC，SAg-MHCII复合物加强LFA-1与ICAM-1相互作用，吸引中性粒细胞和酸性粒细胞至炎症或免疫反应部位，最终经ADCC作用溶解靶细胞。Leung等[9]观察发现，急性期KD病儿皮肤血管内皮细胞表面内皮细胞白细胞AM(ELAM-1)和ICAM-1均有高水平表达。正常情况下二者在血管内皮细胞上不表达或很少表达，故ELAM-1和ICAM-1可作为急性期KD内皮细胞活化的高度敏感和特异指标。

急性期KD患儿血循环白细胞和血管内皮细胞AM的表达增加，是KD血管炎症发生发展的前提。在病原体和毒素SAg或其它炎症介质作用下，血管内皮细胞活化并表达高水平AM与其配体相互作用，一方面可吸引中性粒细胞和酸性粒细胞、碱性粒细胞及组织中的巨噬细胞或肥大细胞至炎症或免疫反应部位；另一方面可提高T细胞的敏感性，稳定细胞间的接触，为T细胞活化提供协同信号，参与T细胞功能分化。这些活化的T细胞、内皮细胞及炎症细胞分泌更为强烈的炎症因子，后者反过来又促进血管内皮细胞的活化及AM的表达，形成恶性循环加重血管炎症的发生发展。另外，静止的B细胞可以通过LFA-1/ICAM-1、CD_2/LFA-3、VLA-4等与T细胞粘附，使后者得以向B细胞传递活化信号，从而调节B细胞向浆细胞分化及产生抗体的能力[10]。并启动KD患儿自身免疫反应。

3 自身抗体(Autoantibodies)

致病菌及其毒素SAg通过激活T细胞，提供分子桥，促进T、B细胞间的相互作用，刺激B细胞多克隆活化，这是KD免疫学异常的又一特点。KD患儿血管内皮细胞表面新抗原的表达，将诱发机体产生内皮细胞抗体(anti-endothelial cell antibody，AEA)。Lee等[11]发现KD患儿血清中AEA-IgM抗体明显增高。Wang等[12]发现急性期血管炎病人血清AEA，抗心脂质抗体(ACL)和抗中性粒细胞浆抗体(ANCA)均升高，恢复期显著降低，提示这三种自

维普资讯 http://www.cqvip.com

身抗体可作为急性血管炎症较客观指标之一。Yokota等[13]在恢复期KD病人血清中发现抗热休克蛋白65(HSP_{65})抗体。这些自身抗体对有靶抗原的自身组织细胞产生溶解破坏，有强烈的致病作用。如抗内皮细胞IgM抗体可引起经IFN-γ处理的人脐静脉和隐静脉内皮细胞的溶解，而对成纤维细胞，平滑肌细胞无类似作用，推测IFN-γ诱导血管内皮细胞表达除MHC I和MHC II类分子外，可能还表达其它新抗原，AEA与之发生抗原抗体反应，在补体参与下对内皮细胞发挥细胞溶解作用。IL-1、TNF-α亦可引起血管内皮细胞表面表达新抗原而成为自身抗体攻击的靶子[15]。

4 细胞凋亡(apoptosis)

细胞凋亡，又称程序性细胞死亡(programmed cell death，PCD)是遗传基因控制的细胞生理死亡过程。由Kerr等在肝细胞研究中首先观察到的一种与坏死(necrosis)不同的细胞死亡形态过程。其特点是细胞气泡化，细胞收缩，染色质凝集，DNA被分解为180～200bp的DNA片段，凋亡小体(apoptotic body)形成，细胞残体被邻近巨噬细胞、上皮细胞等吞噬，无炎症现象出现。机体细胞增殖和死亡过程达到动态平衡是维持其自身恒定的必要条件。当凋亡过度或不足都将引起细胞总量失衡，导致临床疾病的发生。

凋亡与自身免疫性疾病的关系日趋引人关注。小鼠的常染色体隐性突变株lpr小鼠和gld小鼠被广泛作为研究人类自身免疫性疾病特别是系统性红斑狼疮(SLE)的模型[16]。Lpr/gld小鼠由于Fas或FasL基因突变，使FasL失去与Fas结合的能力，凋亡过程发生异常，表现为T淋巴细胞增多。Radvanyi等[17]发现T细胞一旦被活化，通过相互间TCR的作用，容易诱发凋亡发生。提示凋亡对外周免疫反应有下调作用。推测Lpr/gld小鼠外周T淋巴细胞增多可能由于特殊抗原刺激引起免疫反应后，自身应答T细胞克隆清除不足所致。

目前认为KD为一自身免疫性疾病[18]。其发病机理除以前的研究报道外，是否与该病患者外周血T细胞凋亡异常有关尚乏报道。已知该病免疫功能呈全面活化状态，主要表现在急性期外周血单核/巨噬细胞、T细胞数量增多，B细胞多克隆活化，血清细胞因子(IL-1，IL-6，TNF-α，IFN-γ)水平升高等。IL-6是免疫细胞各发展阶段所必需的刺激生长和分化因子。Yonish-Rouach等[19]研究发现IL-6可抑制P_{53}促进细胞凋亡的作用。与刘佳等[20]的研究结果一致。KD患儿血清IL-6水平异常升高，免疫球蛋白产生增多，细胞因子分泌升高等，是否与IL-6对KD患儿外周血淋巴细胞凋亡的抑制，引起淋巴细胞克隆清除不足有关尚待进一步研究。

参 考 文 献

[1] 徐 荻，蒋春雷. 超抗原研究进展[J]. 上海免疫学杂志，1994；14(1)：62～64

[2] Dorazio JA，Stern-strelein J.Human natural killer(NK) cells present straphylococcal enterotoxin B(SE-B) to T lymphocyte[J]. Clin Exp Immunol ,1996；104：366～373

[3] Sakaguchi M,Kato H,Nishiyori A,et al.Characterization of CD^+_4 T helper cells in patients with kawasaki disease:preferential production of tumour necrosis factor-alpha by Vβ8- or Vβ8-CD^+_4 T helper cells[J].Clin Exp Immunol, 1995；99(2)：276～282

[4] Choi Y，Pietra BA,Giannim EH,et al.TCR Vβ bete family repertoire and T cell activation markers in kawasaki disease[J]. J Immuno ,1994;153(5):1881～1888

[5] Tomaneri K,Fairhed S,Rosemvasser OA,et al.Endo geous ligands selecting T cells expressing particular Vβ elements[J].Int Rev Immunol, 1992；8(7)：289～309

[6] Cole BC,Balderos BA,Ahmeel EA,et al.Genomic composition and allelic polymorphisms influenced V-bete usage by the mycoplasma arthritidis superantigen[J].J Immuno ,1993;150(8): 3291～3299

[7] Kim D，Lee KY,Serum soluble E-selection levels in kawasaki disease[J]. Scand J Rheumatol ,1994；23(5)：283～286

[8] Furukawa S，Matsubura T,Juion K et al.Peripheral blood monocyte/macrophages and serum tumour necross factor in kawasaki disease[J]. Scand J Immunol, 1993；37(3)：377～～386

[9] Leung DYM，Cotran RS,Kurt-Jones E, et al.Endothelial cell activation and high IL-1 secretion in the pathogenesis of acute kawasaki disease[J], Lancet 1989；76(2)：1298～1302

[10] Leeuwenergy JFM,Vonasmuth EJU,Jennhamme AA ,et al. IFN-gama regulates the expression of the adhesion molecule

（下转第13页）

维普资讯 http://www.cqvip.com

分子内调节机制有关[10]，但有待证实。

综上，AⅡ、ET-1、肾上腺素、CGRP、LPS、氧供和流速均参与了对离体大鼠主动脉AM和AT产生/释放的调节。

参 考 文 献

[1] Kitamura K, Sakata J, Kangawa K, et al.Cloning and characterzation of cDNA encoding a precursor for human adrenomedullin[J].Biochem Biophys Res Commun,1993; 194: 720～725

[2] Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1993; 192:552～560

[3] Sugo S, Minamino N, Kangawa K, Miyamoto K, et al. Endothelial cells actively synthesize and secrete adrenomedullin [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1994;201:1160～1166

[4] Sugo S, Minamino N, Shoji H, et al. Production and secetion of adrenomedullin from vascular smooth muscle cells: augmented production by tumor necrosis factor- α [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1994; 203:719～726

[5] Gumusel B,Chang JK,Hao QZ,et al. Adrenotensin :an adrenomedullin gene product contrects pulmonary blood vessels. [J] Peptides, 1996;17:461～465

[6] 周 兰，石湘芸，唐朝枢，等. 肾上腺髓质素原酶解产物及其研究进展[J].国外医学临床生物化学与检验分册. 1998；19：85～89

[7] Kapas S,Catt KJ, Clark AJL. Cloning and expression of cDNA encoding a rat adrenomedullin receptor[J]. J Bio Chem, 1995;270:25344～25347

[8] 周 兰，叶 赤，李绍波，等. 运动大鼠和高血压大鼠血浆ADM和ADT水平的变化[J].重庆医科大学学报, 1998；23 (2)：121～122

[9] Sugo S,Minamino N,Shoji H,et al. Effects of vasoactive substances and cAMP related compounds on adrenomedullin production in caltured vascular smooth cells[J]. FEBS Lett , 1995;369:311～314

[10] 汤 健，唐朝枢，陈光慧，等. 心血管活性多肽的分子内调控[J]. 科技导报, 1996：10：3～7

（上接第109页）

ELAM-1 and IL-6 production by human endothelial cells in vitro [J]. J Immuno ,1990;145(7):2110～2122

[11] Lee LA,Salo E and Perkonen P.Circulation IL-1bete in patients with kawasaki disease[J].N Eng J Mwd, 1988;308(3): 1664～1671

[12] Wang CR,Liu MR,Tshi RT et al.Circulating intercellular adhesion molecules-1 and antibodies including anti-endothelial cell,anti-cardiolipin and anti-neutrophil cytopasma antibodies in patients with vasculitis[J]. Clin Rheumatol, 1993;12(3):376～380

[13] Yokota S,Tsubaki K,Kuriyama T,et al.Presence in kawasaki disease of antibodies to myeobaterial heat-shock protein HSP65 and autoantibodies to epitopes of human HSP65 cognate antigen[J].J Clin Immuno & Immunopathol ,1993：87(2)：167～170

[14]. Leung DYM,Collins T,Lapieper LA,et al.Immunoglobulin M antibodies present in the acute phase of kawasaki disease lyse cultured vascular endothlial cells stimulated by gama interferon [J].J Clin Imvest ,1986;77(4):1428～1435

[15] Leung DYM, Gela RS,Newburger JW,et al.Two monokines, IL-1 and TNF,render cultured vascular endothelial cells susceptible to lysis by antibodies circulating during kawasaki syndrom[J].J Exp Med, 1989；164(2):1958～1972

[16] ergely P.The pathogenesis of autoimmune disease[J]. Immunol Today, 1992；13(8):A21～A23

[17] Radvanyi LG,Wesselborg S,Janssen O et al.Induction of activation-driven death(apoptosis)in activated but not resting peripheral blood T cells[J]. J Immunol, 1993；150(10)：4378～4345

[18] Kolzim BL，Leung DY,Kappler J,et al. Superantigens and their patential role in human disease[J].Adv Immunol ,1993；64 (5)：99～166

[19] Yonish-Rouach E,Resnitzky D,Lotern J,et al. Wild-type P_{53} induces apoptosis of myeloid leukaemic cells that is inhibited by IL-6[J].Nature, 1991；352：345～347

[20] 刘 佳，李 宏，Hamou MF，等. IL-6对小鼠(B杂交瘤)7TD1细胞凋亡的调控作用[J]. 中华微生物和免疫学杂志，1995：15(6)：382～385