

# Indicators Related to Autoimmune Diseases

Kaili Wu

Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia  
Email: 2272203091@qq.com

Received: May 19<sup>th</sup>, 2019; accepted: June 3<sup>rd</sup>, 2019; published: June 10<sup>th</sup>, 2019

---

## Abstract

Autoimmune diseases are called systemic autoimmune diseases because of the extensive deposition of antigen-antibody complexes in the vascular wall and other reasons leading to systemic multiple organ damage. It is also known as collagen disease or connective tissue disease, which is caused by cellulose-like necrotizing inflammation of vascular wall and interstitium and subsequent proliferation of collagen fibers in multiple organs caused by immune injury. CRP monomer CRP has pro-inflammatory effect in the early stage of lesion, macrophage migration inhibitory factor (MIF) aggravates inflammation in the process of inflammation, and sphingosine 1 phosphate (S1P) level increases in autoimmune diseases; therefore, we can speculate whether CRP and MIF monomer are related to S1P.

## Keywords

Monomer CRP, MIF, S1P

---

# 自身免疫性疾病相关的指标

武凯丽

内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特  
Email: 2272203091@qq.com

收稿日期: 2019年5月19日; 录用日期: 2019年6月3日; 发布日期: 2019年6月10日

---

## 摘 要

自身免疫性疾病由于抗原抗体复合物广泛沉积于血管壁等原因导致全身多器官损害, 称系统性自身免疫病。习惯上又称之为胶原病或结缔组织病, 这是由于免疫损伤导致血管壁及间质的纤维素样坏死性炎症及随后产生多器官的胶原纤维增生所致。CRP的单体在病变早期具有促炎效果, 巨噬细胞移动抑制因子(MIF)在炎症过程中使炎症反应加剧, 自身免疫性疾病中1磷酸鞘氨醇(S1P)的水平增加; 因此我们可以

推测单体CRP、MIF是否与S1P具有相关关系。

## 关键词

单体CRP, MIF, S1P

Copyright © 2019 by author and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 单体 CRP

1930年由 Tillet 和 Francis 发现一种能在  $\text{Ca}^{2+}$ 存在时与肺炎链球菌的荚膜 C 多糖结合的蛋白质, 在 19421 年, Avery 等先后证明 C 反应蛋白(CRP)是一种急性感染时出现的蛋白质, 它是有对称的盘状五聚体构成, CRP 是天然免疫系统的重要组成部分及炎症标志物, 是预测炎症的因子, 命名源于其能与肺炎双球菌胞壁酸 C 多糖中 PCh 残基特异识别与结合。CRP 主要由肝脏合成, 肾脏、血管内皮细胞、肺泡巨噬细胞、外周血淋巴细胞等亦能少量合成, 属于 I 型急性时向反应蛋白。在人的血清、脑脊液、胸腹水等多种液体中均可检出。CRP 由五个相同的亚基组成, 但在进入局部病变时解离成单体构象, C 反应蛋白的生物活性是基于其五聚体对称性的丧失, 从而形成单体 C 反应蛋白, 即 mCRP [1], mCRP 与巨噬细胞具有强烈结合并诱导炎症的高表达, 现已研究脂筏相互作用的胆固醇结合序列(CBS; aa 35~47), 具有降低并减弱 mCRP 的作用; 由于 RANKL 和 mCRP 均有促进炎症发生的作用, 然而 mCRP 与 RANK 一起发挥作用时 mCRP 能够抑制 RANK 的作用[2]; 可以认为 CRP 功能的发挥必须依赖于五聚体结构的解聚, 形成的 mCRP 通过巯基这个“功能开关”发挥更高效的促炎效应[3]。mCRP 沉积在人主动脉和颈动脉粥样硬化斑块中, 但不存在于健康血管中, mCRP 能够诱导单核细胞趋化性增强以及单核细胞活化, 使整合素 MAC-1 的构象变化促使活性氧的产生最后使静态和生理流动条件下的单核细胞发生粘附, 进一步促进炎症的发生[4]。mCRP 可能是 CRP 配体结合功能的固定、配体结合副产物, CRP 与修饰型低密度脂蛋白(LDL)结合, 然而与氧化低密度脂蛋白的结合需要酸性的酸碱度条件, 生理酸碱度的结合存在争议, 因此在病理状况下, 一旦身体酸碱度发生改变, 促炎过程将被启动[5]。目前关于 mCRP 的研究方面不断增加, 所累积到各个系统, 尤其是在免疫系统中, 但是最终原理都是通过促进 CRP 蛋白解离成为 mCRP, 促进炎症的发生, 进而促进疾病的爆发, 因此我们能否通过抑制炎症的爆发, 来阻止疾病的进一步发展, 值得我们进一步研究。

## 2. MIF

自身免疫性疾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, 主要是通过细胞免疫以及体液免疫的增加的一种疾病。MIF 作为一种作用广泛的前炎症因子, MIF 具有活化巨噬细胞、抑制其游走移动, 增强其黏附、吞噬及杀灭肿瘤活性的作用, 并可刺激炎症细胞分泌  $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-1 和 NO 及对抗激素抑制单核细胞分泌 IL-1, IL-6, IL-8 的作用, 结论肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 17 (IL-17)在类风湿关节炎早发动脉粥样硬化患者中均高表达, 可能共同参与了此类患者中动脉粥样硬化的发病[6]。在活动期 SLE 患者血液中的炎症因子水平明显高于非活动期 SLE 患者[7]。与 MIF 相关的自身免疫病包括类风湿性关节炎(RA)、系统性红斑狼疮(SLE)、增生性肾小球肾炎等[8]。MIF 在自身免疫性肾病中的作用十分巨大。MIF 广泛表达于多种系统、组织的细胞中, 国外学

者通过体外和体内实验相继发现肾小球系膜细胞、内皮细胞、上皮细胞及肾小管上皮细胞等肾脏固有细胞也可产生 MIF, 其变化与肾脏损害程度相关[9], 并且应用抗 MIF 中和抗体干预可明显减轻肾组织内巨噬细胞浸润及肾脏病理损害, 改善肾功能, 说明 MIF 参与肾脏疾病。MIF 在炎症过程中与各种细胞和炎症因子、致炎物质产生相互作用, 使炎症反应加剧[10]。我们仅以风湿和狼疮作以简单的概述, MIF 在 RA 滑膜组织中表达, 并通过提高血管内皮细胞的 VEGF (内皮细胞生长因子) 而促进 RA 滑膜血管生成而发挥重要的生理作用。在对 RA 的研究发现, MIF 通过下调 p53 水平以拮抗滑膜细胞的凋亡, MIF 或许是治疗 RA 进展的药物靶点, 有望通过抑制 RA 患者中 MIF 的表达从而延缓疾病的进展, 改善患者的生活质量[11]。MIF 主要由激活的 T 细胞和巨噬细胞产生, 而系统性红斑狼疮是由于以免疫性炎症为突出表现的弥漫性结缔组织病, 是自身免疫性疾病的经典原型, 其免疫紊乱以 T 细胞活化、B 细胞多克隆激活产生大量自身抗体为特征的一种免疫性疾病, MIF 具有多种前炎症因子的功能, 反过来又可促进 T 细胞增殖活化及 B 细胞多克隆激活, 产生大量自身抗体和多种细胞因子等[12], 因此我们可以 MIF 在自身免疫性疾病中发挥着启动炎症以及促进炎症发生发展的过程。

### 3. S1P 对自身免疫性疾病的影响

S1P 之所以能够发挥出较强的细胞增殖抑制作用, 主要作用于 T 细胞以及活化的 CD4 + T 细胞[13], 信号通过 B2 肾上腺素能受体参与淋巴细胞的控制从而改变趋化剂受体的反应性[14]。嗜中性粒细胞中 C5a 与 S1P 之间的相互作用, 能够促进嗜中性粒细胞抗体的活化, 在 c5a 引发的嗜中性粒细胞中检测到 S1P 的生成对免疫细胞具有其他作用例如调控嗜中性粒细胞的活化, 这种机制可能与自身行免疫性疾病密切相关[15]。S1P 参与淋巴细胞的迁移以及细胞因子及趋化因子的生成[16]。S1P 和 S1PR 信号在炎症组织中的免疫细胞和淋巴细胞滞留的重要性, S1P 是一种生物活性脂质中介体, S1P 对淋巴细胞的影响分化与免疫反应有关[17]。Christoffersen 等发现载脂蛋白 M 是小亲脂性信号的主要载体[18]。载脂蛋白 M 是典型的脂质运载蛋白含有疏水性结合袋, 主要携带 S1P, 小信号分子 S1P 与多种疾病的生理和病理相关[19]。S1P 可与细胞特定受体结合, 在细胞生长、增值、血管生成, 抑制凋亡及淋巴细胞迁移等方面发挥作用[20]。炎症因子能够促进血管的通透性可激活 SphKs, 进而催化磷酸化鞘氨醇产生 S1P [21]。

### 4. 展望

mCRP 与 MIF 均具有促进炎症加剧的功能, 自身免疫性疾病又是血管壁及间质的纤维素样坏死性炎症, 在自身免疫性疾病中 S1P 的水平明显增高, 也是促进自身免疫性疾病中的关键物质, 可以想象如果抑制 mCRP 与 MIF 促炎过程或者减少 S1P 的水平进而延缓自身免疫性疾病的进展, 这在目前的研究中少之又少, 为以后相关的免疫性疾病提供疾病治疗作用的靶点。

### 参考文献

- [1] Molins, B., Pena, E., Del, T.R., *et al.* (2011) Monomeric C-Reactive Protein Is Prothrombotic and Dissociates from Circulating Pentameric C-Reactive Protein on Adhered Activated Platelets under Flow. *Cardiovascular Research*, **92**, 328-337. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr226>
- [2] 贾哲坤. 单体 C 反应蛋白调节破骨细胞分化的机制研究[D]: [博士学位论文]. 兰州: 兰州大学, 2018.
- [3] 白彩娟. C-反应蛋白的变构及其单体的功能[D]: [博士学位论文]. 兰州: 兰州大学, 2013.
- [4] Eisenhardt, S.U., Habersberger, J., Murphy, A., *et al.* (2009) Dissociation of Pentameric to Monomeric C-Reactive Protein on Activated Platelets Localizes Inflammation to Atherosclerotic Plaques. *Circulation Research*, **105**, 128-137. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.190611>
- [5] Singh, S.K., Hammond, D.J. and Agrawal, A. (2010) Atherosclerosis-Related Functions of C-Reactive Protein. *Cardiovascular & Haematological Disorders—Drug Targets (Formerly Current D)*, **10**, 235-240. <https://doi.org/10.2174/187152910793743841>

- [6] 陈英, 张文玲, 黄涛, 等. 炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 与类风湿关节炎并发动脉粥样硬化的关系[J]. 免疫学杂志, 2017, 33(3): 90-94.
- [7] 顾蔚, 张鲁勤, 胡海波, 等. 炎症因子对系统性红斑狼疮免疫易栓状态的影响[J]. 中国综合临床, 2016, 32(11): 988-992.
- [8] Onodera, S., Tanji, H., Suzuki, K., *et al.* (1999) High Expression of Macrophage Migration Inhibitory Factor in the Synovial Tissue of Rheumatoid Joints. *Cytokine*, **11**, 163-167. <https://doi.org/10.1006/cyto.1998.0402>
- [9] Tesh, G.H., Nikolic-Paterson, D.J., Atkins, R.C., *et al.* (1998) Rat Mesangial Cells Express Macrophage Migration Inhibitory Factor *in Vitro* and *in Vivo*. *American Society of Nephrology*, **9**, 417-424.
- [10] Calandra, T., Bemhagen, J., Metz, C.N., *et al.* (1995) MIF as a Glucocorticoid-Induced Modulation of Cytokine Production. *Nature*, **377**, 68-71. <https://doi.org/10.1038/377068a0>
- [11] 严瀚, 刘恩志, 周汉城, 钟波夫, 芦虎. 类风湿关节炎中巨噬细胞移动抑制因子对内皮细胞功能及血管内皮生长因子的影响[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2013, 7(3): 373-377.
- [12] Shimizu, T., Abe, R., Ohkawara, A., *et al.* (1999) Increased Production of Macrophage Migration Inhibitory Factor by PBNCs of Atopic Dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **104**, 659-664. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(99\)70339-8](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70339-8)
- [13] 高莹, 田美丽, 宋丽萍. SPHK-1 在非小细胞肺癌 H460 细胞耐药株中的作用[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2017, 38(2): 172-175.
- [14] Nakai, A., Hayano, Y., Furuta, F., *et al.* (2014) Control of Lymphocyte Egress from Lymph Nodes through  $\beta$  2-Adrenergic Receptors. *Journal of Experimental Medicine*, **211**, 2583. <https://doi.org/10.1084/jem.20141132>
- [15] Hao, J., Huang, Y.M., Zhao, M.H., *et al.* (2014) The Interaction between C5a and Sphingosine-1-Phosphate in Neutrophils for Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Mediated Activation. *Arthritis Research & Therapy*, **16**, R142. <https://doi.org/10.1186/ar4604>
- [16] Garris, C.S., Blaho, V.A., Hla, T., *et al.* (2014) Sphingosine-1-Phosphate Receptor 1 Signalling in T Cells: Trafficking and Beyond. *Immunology*, **142**, 347-353. <https://doi.org/10.1111/imm.12272>
- [17] Masayo, A., Hiroaki, A., Rajesh, R., *et al.* (2016) Sphingosine-1-Phosphate Signaling in Immune Cells and Inflammation: Roles and Therapeutic Potential. *Mediators of Inflammation*, **2016**, Article ID: 8606878. <https://doi.org/10.1155/2016/8606878>
- [18] Christoffersen, C. and Dahlbäck, B. (2011) Endothelium-Protective Sphingosine-1-Phosphate Provided by HDL-Associated Apolipoprotein M. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, **108**, 9613-9618. <https://doi.org/10.1073/pnas.1103187108>
- [19] Hajny, S. and Christoffersen, C. (2017) A Novel Perspective on the ApoM-S1P Axis, Highlighting the Metabolism of ApoM and Its Role in Liver Fibrosis and Neuroinflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, 1636. <https://doi.org/10.3390/ijms18081636>
- [20] Proia, R.L. and Hla, T. (2015) Emerging Biology of Sphingosine-1-Phosphate: Its Role in Pathogenesis and Therapy. *Journal of Clinical Investigation*, **125**, 1379. <https://doi.org/10.1172/JCI76369>
- [21] 张峥嵘, 吴虹, 戴丽, 等. 1-磷酸鞘氨醇及受体对自身免疫性疾病血管新生的影响[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(9): 1190-1194.

#### 知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2164-540X, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>  
期刊邮箱: [md@hanspub.org](mailto:md@hanspub.org)