

β_2 -糖蛋白 I/ox-LDL 免疫复合物与抗磷脂综合征 血管疾病关系的研究进展

余承洁, 李敬达, 刘庆平

(辽宁省糖脂代谢重点实验室 大连大学生命科学与技术学院, 辽宁省大连市 116600)

[关键词] β_2 -糖蛋白 I; 氧化型低密度脂蛋白; 抗磷脂综合征; 动脉粥样硬化

[摘要] β_2 -糖蛋白 I(β_2 -GPI)是抗磷脂综合征(APS)患者体内的主要自身抗原,其可以与氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)等阴性物质结合形成稳定的 β_2 -GPI免疫复合物。 β_2 -GPI免疫复合物以及抗 β_2 -GPI免疫复合物抗体的免疫机制显著促进抗磷脂综合征患者动脉粥样硬化斑块损伤和血栓形成。本文从 β_2 -GPI/ox-LDL免疫复合物及其抗 β_2 -GPI/ox-LDL免疫复合物抗体的形成和病理作用进行综述,并重点介绍 β_2 -GPI-DV阻断 β_2 -GPI/ox-LDL复合物形成的机制,为 β_2 -GPI/ox-LDL免疫复合物引起的动脉粥样硬化等心血管疾病提供可能的药物靶点和治疗思路。

[中图分类号] R393.32

[文献标识码] A

Advances in the study of the relationship between β_2 -glycoprotein I/ox-LDL immune complexes and vascular disease in antiphospholipid syndrome

YU Cheng-Jie, LI Jing-Da, LIU Qing-Ping

(Key Laboratory of Glucolipid Metabolism in Liaoning Province & College of Life Science and Technology, Dalian University, Dalian, Liaoning 116600, China)

[KEY WORDS] β_2 -glycoprotein I; Oxidized low density lipoprotein; Antiphospholipid syndrome; Atherosclerosis

[ABSTRACT] β_2 -glycoprotein I (β_2 -GPI), a main autoantigen in patients with antiphospholipid syndrome (APS), binds to the negative lipid components, such as oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) and cardiolipin, thereby forming a stable β_2 -GPI immune complex. β_2 -GPI immune complexes and the immune response induced by anti- β_2 -GPI immune complex antibodies significantly promote the formation of atherosclerotic plaques and vascular injury in patients with antiphospholipid syndrome. This review summarized the formation mechanism and the effects of β_2 -glycoprotein I immune complex and the effect of β_2 -glycoprotein I immune complex in the pathogenic process. The mechanism of β_2 -GPI-DV blocking the formation of β_2 -GPI/ox-LDL complex was introduced, which provided possible drug targets and therapeutic ideas for cardiovascular diseases, especially atherosclerosis, caused by β_2 -GPI/ox-LDL immune complex.

抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)是1986年确立的一种原发性或继发于系统性红斑狼疮症(systemic lupus erythematosus, SLE)的一种复杂的自身免疫性疾病,临床表现为动静脉血栓和习惯性流产以及抗磷脂抗体(antiphospholipid antibody, aPL)持续阳性等症状^[1]。由于APS的多系统性和多脏器损害的临床特点,也使其成为与临床多学科相关的边缘性难治愈性疾病,其年龄介于35岁到45岁之间的患者发生心肌梗死死亡率的双峰模型得到普遍公认,

因此,APS已成为研究进行性动脉粥样硬化的重要模型^[2]。关于APS患者体内的动脉粥样硬化及血栓形成机制仍然不明,但越来越多的实验证据表明, β_2 -糖蛋白 I(β_2 -glycoprotein I, β_2 -GPI)和血中过多的低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)在血管壁的沉积及由此而引起的氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)相关,且参与了APS的动脉粥样硬化和血栓形成。研究显示,抗 β_2 -糖蛋白 I抗体(anti- β_2 -glycoprotein I antibody, a β_2 -GPIAb)可促

[收稿日期] 2017-03-23

[修回日期] 2017-04-12

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81270361)

[作者简介] 余承洁, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化细胞分子生物学, E-mail 为 13478916083@163.com。通讯作者刘庆平, 博士, 教授, 研究方向为动脉粥样硬化细胞分子生物学, E-mail 为 qingpingliu40@126.com。

进巨噬细胞进入动脉壁内摄取 ox-LDL, 这种免疫机制可以显著增强炎症反应, 加强巨噬细胞泡沫化和斑块形成^[3-4]。在 APS 患者体内, β_2 -GPI 可以经由特异性配体同 ox-LDL 形成稳定的 β_2 -GPI/ox-LDL 二元免疫复合物, 同时可被 $\alpha\beta_2$ -GPIAb 特异识别形成 $\alpha\beta_2$ -GPIAb/ β_2 -GPI/ox-LDL 稳定的三元免疫复合物, β_2 -GPI/ox-LDL、 $\alpha\beta_2$ -GPIAb/ β_2 -GPI/ox-LDL 复合物可被巨噬细胞等免疫细胞识别后内吞, 激活细胞炎症复合体并引发血管炎症反应, 通过先天性免疫以及特异性免疫途径加速血管硬化和血栓形成, 与 APS 患者体内的动静脉损伤密切相关^[5-6]。本文从 β_2 -GPI/ox-LDL 免疫复合物的形成机制和病理作用进行综述, 并由 β_2 -GPI 第 V 结构域 (β_2 -glycoprotein I domain V, β_2 -GPI-DV) 蛋白对 β_2 -GPI 免疫复合物的打开机制进行探讨, 为 β_2 -GPI/ox-LDL 免疫复合物引起的动静脉血栓等血管疾病提供可能的治疗思路和方法。

1 β_2 -GPI 概述

β_2 -GPI 是分子量为 50 kDa 的单链糖蛋白, 主要由肝脏合成, 在肾脏、小肠、胎盘绒毛膜滋养层细胞中也有合成。 β_2 -GPI 与血中的极低密度脂蛋白、高密度脂蛋白等血浆脂蛋白以结合形式循环于血中, 所以也被称为载脂蛋白 H (apolipoprotein H, ApoH), 在甘油三酯代谢中具有十分重要的作用, 有研究表明 β_2 -GPI 参与形成的脂蛋白与乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 入侵和丙型肝炎病毒入侵肝细胞相关^[7-8]。 β_2 -GPI 在血中生理浓度为 200 mg/L, 是一种 Ca^{2+} 非依赖性磷脂结合蛋白质, 在生理功能上具有阴性磷脂依赖性抗凝血作用^[9], 二磷酸腺苷依赖性血小板凝集反应等^[10], 能够抑制活化蛋白 C^[11]。这种糖蛋白因为对阴性电荷物质具有亲和性, 所以具有结合如心磷脂等阴性磷脂、活化血小板及凋亡细胞膜表面暴露出来的磷脂的性质。

β_2 -GPI 由 326 个氨基酸组成, 并且通过人肝细胞来源的肝细胞瘤细胞株 (HepG2) cDNA 获知其核苷酸序列和氨基酸序列。 β_2 -GPI 由五个结构域 (domain I-V, D I-D V) 组成, 其中 D I-D IV 四个结构域约为 60 个氨基酸组成, 每个结构域含有高度保守的胱氨酸、脯氨酸和色氨酸。四个保守的半胱氨酸相互联系形成两个内部二硫键。然而 β_2 -GPI 的羧基端 DV 则有所不同, 它含有 82 个氨基酸, 其中包含 6 个半胱氨酸^[12]。目前认为 β_2 -GPI 与阴性物质等结合后, β_2 -GPI 的立体构造发生改变, 隐藏

在其中的抗原决定基暴露出来, $\alpha\beta_2$ -GPIAb 识别这一暴露出来的结构位点, 进而形成免疫复合物。近年来, 通过对 β_2 -GPI 的突变蛋白和体外合成多肽的研究以及结晶构造体的解析发现, β_2 -GPI 的 DV 上, 特别是 $\text{C}^{281}\text{KNKEKKC}^{288}$ 区域存在着与脂质结合的部位。晶体结构也说明 DV 的 K^{317} 与 T^{318} 的断裂, 不仅导致 β_2 -GPI 与阴性磷脂的结合能力丧失, 而且对这一位置断裂所导致的凝血因子 Xa 和纤溶因子异常进行的分析表明 $\alpha\beta_2$ -GPIAb 与 β_2 -GPI 的识别部位可能存在于 β_2 -GPI-DIV; 同时系统性红斑狼疮患者体内 IgG 型自身抗体可特异性识别 β_2 -GPI-D I 的 Gly40-Arg43 区域。最新研究表明 β_2 -GPI 呈现两种状态, 即氧化型和还原型^[13]。 β_2 -GPI 的 Cys281-Cys305 和 Cys288-Cys326 两个二硫键暴露在蛋白表面, 在体内还原压力下生成自由巯基时, β_2 -GPI 呈还原型, 反之则为氧化型。DV 的二硫键状态不同, 则 β_2 -GPI 构象和功能也不同, 主要受到体内氧化还原环境的影响, 同时还与 β_2 -GPI 蛋白的转录后修饰相关^[14], 血液中 β_2 -GPI 多以还原态出现。对墨西哥 APS 患者 β_2 -GPI²⁴⁷V/I 基因型进行研究表明, β_2 -GPI²⁴⁷VAPS 中具有更强的细胞免疫应答效应, 与 247 突变位点引起的蛋白三级结构变化相关^[15-16]。 β_2 -GPI 通过 DV 与阴性磷脂物质结合^[17], 稳定的环状结构打开成活性状态的鱼钩样状结构 (图 1)^[18]。

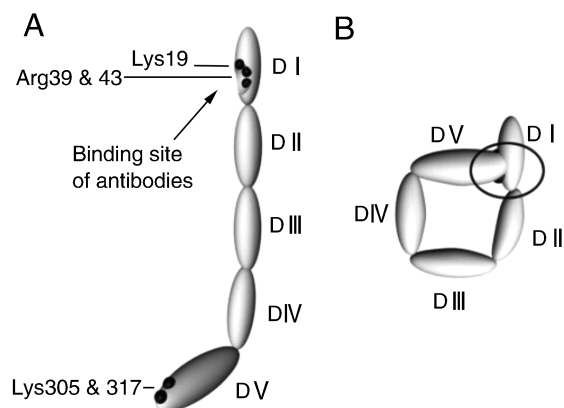


图 1. β_2 -GPI 开放结构和环状结构示意图 A 为 β_2 -GPI 开放结构示意图, B 为 β_2 -GPI 环状结构示意图。

Figure 1. Schematic representation of open and circular β_2 -GPI

2 ox-LDL

ox-LDL 由 LDL 氧化修饰而成。血液中 LDL 随

着血液正常流动,在动脉的分支点血液层流出现干扰,血液中 LDL 中的载脂蛋白 B100 能够同带负电荷的细胞外基质结合,使得 LDL 附着在血管内膜沉积并作用于血管内皮细胞,当 LDL 浓度逐渐达到较高浓度或血管内皮细胞受损等情况下,LDL 渗透到血管内皮细胞下并不断积累^[19]。LDL 中由于含有大量多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA),约占 LDL 总脂肪酸含量的 35%~70%,很容易发生自身氧化。LDL 的氧化修饰主要来自于血管内皮下机体新陈代谢产生的活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS)、炎性细胞释放的脂肪氧合酶、过渡金属 Cu^{2+} 和内皮细胞等生物氧化因素。LDL 氧化修饰可以概括为三个连续的时期:(1) 延缓期, LDL 的内源性抗氧化剂 Vitamin E 和 β -胡萝卜素等被耗竭;(2) 快速扩增期, LDL 中多不饱和脂肪酸以链式和支链的方式氧化,直至生成过氧化物;(3) 破坏期,脂质过氧化物分解生成醛和均裂生成高活性的脂自由基,使包埋在 LDL 最外层的单层载脂蛋白 B 蛋白分子的结构和构象发生改变,其赖氨酸残基与脂类变性物质丙二醛的 2 个醛基共价交联形成共价化合物,从而改变 LDL 的结构特征,形成新的抗原决定簇并成为巨噬细胞清道夫受体识别的配体,成为脂质过氧化物的载体而具有毒性作用^[20]。

ox-LDL 在内皮下刺激内皮细胞表达黏附分子 ICAM-1、VCAM1 和选择素 SELP、SELE,在同免疫细胞表面的 CCL5、CXCR3 等趋化因子共同作用下招募免疫细胞穿越血管内皮细胞,招募的单核巨噬细胞等到达 ox-LDL 积累的位置,对 ox-LDL 进行吞噬清除^[21]。血管受损程度不同,内皮细胞所表达的不同趋化因子招募不同的免疫细胞,启动相对应强度的免疫反应,如动脉硬化损伤的晚期阶段,内皮细胞表达 CCR2、CX3CR1/CX3CL1 同 T 细胞表面的 CXCR3/6、CCR5 结合招募 T 细胞,通过体液免疫的活化直接杀伤靶细胞。当 ox-LDL 等内源性信号持续刺激趋化因子表达,无法正常回归内稳态,会造成血管不同程度的损伤。ox-LDL 一直被认为是致心血管疾病的一个独立危险因子^[22]。

3 β_2 -GPI/ox-LDL 二元复合物的形成

在 β_2 -GPI 的 DV 结构域的 Leu313-Ala-Phe-Trp316 片段包含了四个高度保守的疏水氨基酸形成的疏水环, Cys281-Lys-Asn-Lys-Glu-Lys287 区域

是一段正电荷富集区,这两段区域在二硫键的牵拉下相互靠近,形成一个正电荷集中的结合中心,这种结构特征决定了 β_2 -GPI-DV 结构域更易结合阴性物质。氧化修饰而成的 ox-LDL 形成带负电荷聚集的脂球,可以同 β_2 -GPI 的 DV 结构域的阳性电荷富集区结合,形成稳定的 β_2 -GPI/ox-LDL 复合物。 β_2 -GPI 的正电荷中心与 ox-LDL 特定的脂质配体结合,通过静电和一些共价维持复合物的稳定,如氢键以及 β_2 -GPI 的 ϵ -Lys 残基与 ox-LDL 的乙醛基之间的席夫碱作用^[23]等。研究显示 ox-LDL 的阴性基团 7-酮基胆固醇的 ω -COOH 直接参与 ox-LDL 与 β_2 -GPI 的特异性结合。体外实验通过纤溶酶处理 β_2 -GPI 和 DV,发现 β_2 -GPI 和 DV 同时丧失了与 ox-LDL 的特异性结合能力,进一步研究发现抗 β_2 -GPI/ox-LDL 抗体能够与 APS 患者抗心磷脂抗体发生交叉反应,提示 β_2 -GPI 与 ox-LDL 之间相互作用形成免疫复合体的实质是表达了对自身抗体的抗原性^[24]。

4 $\alpha\beta_2$ -GPIAb/ β_2 -GPI/ox-LDL 三元免疫复合物的形成

APS 中的抗磷脂抗体主要有 $\alpha\beta_2$ -GPIAb、抗心磷脂抗体 (anticardiolipin antibody, aCL)、狼疮抗凝物 (lupus anticoagulant, LA),这些抗磷脂抗体并非都具有相同的抗原结合位点。1990 年发现抗磷脂抗体的主要抗原是 β_2 -GPI 后, β_2 -GPI 与 $\alpha\beta_2$ -GPIAb 的结合位点一直未有定论,研究显示 β_2 -GPI 抗原决定簇位于第四结构域^[25-26],也有研究表明 β_2 -GPI 抗原决定簇位于第一结构域^[27-28]。2016 年,有报道称在对原发性 APS 患者和系统性红斑狼疮相关的 APS 患者血清进行检测时发现, β_2 -GPI 的糖基化修饰在一定程度上增加了 β_2 -GPI 的被自身抗体识别的可能^[29]。

β_2 -GPI 通过富含阳性电荷的 DV 同富含阴性电荷 ox-LDL 结合后, β_2 -GPI 蛋白空间构象发生改变,暴露出抗体结合区, β_2 -GPI/ox-LDL 复合物能够被抗 β_2 -GPI 抗体所特异识别,形成三元 $\alpha\beta_2$ -GPIAb/ β_2 -GPI/ox-LDL 免疫复合物。在 $\alpha\beta_2$ -GPIAb 自身抗体尤其是 IgG 型血栓高危险性自身抗体存在下,经由 Fc γ 受体介导 ox-LDL 与巨噬细胞的结合增加了 14 倍,引起细胞泡沫化继而发生动脉粥样病变,从而导致自身免疫性血管疾病的发生和发展^[30-31]。研究显示 ox-LDL 的抗原决定基 7-酮基胆

固醇的 ω -COOH 系列衍生物中的一个或多个诱导了体内的保护性免疫性反应,可能激活了抗动脉粥样硬化免疫反应, β_2 -GPI 本身是一种抗动脉硬化疾病因子,在 $\alpha\beta_2$ -GPIAb 不存在时, β_2 -GPI 与 ox-LDL 特异性结合,抑制了巨噬细胞对 ox-LDL 的吞噬和摄取;相反,在 $\alpha\beta_2$ -GPIAb 存在时, β_2 -GPI 和 ox-LDL 的复合体与 $\alpha\beta_2$ -GPIAb 特异性结合,这种三元复合体经由 Fc γ 受体介导促进了巨噬细胞的吞噬和摄取,加速 APS 患者动脉粥样硬化的形成和发展。

5 β_2 -GPI 免疫复合物对血管的损伤作用

在 APS 患者体内, β_2 -GPI/ox-LDL 复合物被巨噬细胞识别内吞后引发先天性炎症反应,诱发血管动脉粥样硬化和血栓形成;并且在致血栓性抗 β_2 -GPI/ox-LDL 抗体存在的情况下,通过启动特异性免疫加剧患者血管病变。在 APS 患者血清中检测到了 β_2 -GPI/ox-LDL 二元复合物的存在,且浓度随病情呈升高的趋势,在系统性红斑狼疮以及糖尿病、慢性肾脏疾病等患者体内均检测到了 β_2 -GPI/ox-LDL 复合物的存在^[32-33]。 β_2 -GPI/ox-LDL 复合物作为促动脉硬化的始动状态直接关联因素,与急性冠状动脉疾病的严重程度紧密相关,并被认为与全身或局部慢性炎症疾病相关^[34-35]。

先天性免疫系统为宿主提供第一道防线,对外源性及内源性危险信号快速应答,通过早期炎症反应清除“异物”,维持生命稳态。含有氧化特异性表位的 ox-LDL 等内源性信号主要由胞浆受体蛋白接收,如核苷酸结合寡聚化结构域 NOD 样受体(NOD like receptor, NLR)样模式识别受体,其家族成员有 Nod1、Nod2 及 Nalp3 等^[36]。巨噬细胞通过 Fc γ 、CD36 和 LOX-1 等清道夫受体特异性识别 $\alpha\beta_2$ -GPIAb/ β_2 -GPI/ox-LDL 免疫复合物并摄入 ox-LDL、ox-LDL 含有的胆固醇以及聚合多肽模拟结构,在消化时因溶酶体功能扰动而激活炎症复合物,激活静息态巨噬细胞^[37]。炎症复合物包含 NLR 的多分子复合物和脓素等,免疫组织化学实验表明,动脉硬化斑块中主要为 NLRP3 炎症复合体的激活^[38]。炎症复合体激活后刺激单核细胞和巨噬细胞表达促炎凋亡蛋白 Caspase-1,诱导细胞因子白细胞介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β) 的成熟和分泌,上调巨噬细胞表面清道夫受体及 Fc γ RI 等多种受体蛋白的表达^[39],进一步增强巨噬细胞对 ox-LDL 和 β_2 -GPI/ox-LDL 等物质的吞噬、消化能力。

招募到血管内皮下的巨噬细胞大量吞噬 β_2 -GPI 和 ox-LDL,巨噬细胞内过多胆固醇晶体及其他胆固醇、胆甾醇酯等有害脂的积累会造成细胞内脂代谢失衡而泡沫化甚至死亡^[40]。血管内皮下持续的内源性危险信号,通过炎症复合体引发 IL- 1β 等细胞因子的异常表达,对于 APS 动脉硬化早期始动状态及血管进一步硬化损伤起到促进作用^[41]。

巨噬细胞通过细胞表面的 Fc γ 识别 $\alpha\beta_2$ -GPIAb/ β_2 -GPI/ox-LDL 抗原复合物,较 β_2 -GPI/ox-LDL 识别模式和吞噬更具特异性和高效性^[30],且能通过 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活促使巨噬细胞向泡沫化的方向发展^[42]。对三元免疫复合物诱发巨噬细胞炎症反应的同时, β_2 -GPI 作为三元复合物的一部分,经溶酶体消化时将 β_2 -GPI 片段呈递给浆细胞,产生相应的 $\alpha\beta_2$ -GPIAb。这些事实均有力的提示了 β_2 -GPI 以及 β_2 -GPI/ox-LDL 复合体与抗 β_2 -GPI 抗体特异性结合进而导致巨噬细胞胆固醇的吞噬摄取和泡沫化,是 APS 动脉硬化和血栓形成的自身免疫性发病机制过程中的一个关键环节。

6 β_2 -GPI-D V 阻断 β_2 -GPI/ox-LDL 相关复合物的形成机制

许多研究者都在不断探索 APS 自身免疫性血管疾病的发病机制以及有效治疗研究策略。目前对于 APS 的诊断多以临床 aPL 的检测为主,治疗以抗凝药物为主。Li 等对 29 例 APS 患者血清中的 ox-LDL 和 ox-LDL/ β_2 -GPI 复合物进行检测,结果发现 29 例 APS 患者中有 21 例为 ox-LDL 阳性,阳性率为 72.4%。同时有 25 例患者表现出高水平的 β_2 -GPI/ox-LDL 复合物含量,阳性率为 86.2%,并且 29 例 APS 患者血清中 ox-LDL 水平与 ox-LDL/ β_2 -GPI 复合物水平之间的 r 值为 0.95,属于高度相关。进一步表明在 APS 心血管疾病的发生发展中, β_2 -GPI/ox-LDL 和 $\alpha\beta_2$ -GPIAb/ β_2 -GPI/ox-LDL 免疫复合物是 APS 动脉硬化和血栓形成的危险因素。因此,切断 $\alpha\beta_2$ -GPIAb 对 β_2 -GPI/ox-LDL 免疫复合物特异性识别是抑制三元复合物形成的重要途径。 β_2 -GPI 的 DV 提供了 β_2 -GPI 与 ox-LDL 特异性结合的结构位点,但不具有 $\alpha\beta_2$ -GPIAb 特异性识别的抗原决定簇不被 $\alpha\beta_2$ -GPIAb 特异性识别,因此单独 β_2 -GPI 第五结构域可能是封闭三元复合物形成的极好功能肽。Zhang 等^[43]和 Li 等^[44]分别通过原核与真核酵母重组表达系统获得的重组 β_2 -GPI 的第五

结构域蛋白(P.r β_2 - β_2 -GPI-D V),与 ox-LDL 具有高亲和力,体外模拟结合实验表明 P.r β_2 - β_2 -GPI-D V 同 β_2 -GPI 竞争性与 ox-LDL 配体的阴性基团 7-酮胆固醇的 ω -COOH 特异性结合,可显著降低 β_2 -GPI/ox-LDL 二元复合物的形成,且因为 P.r β_2 - β_2 -GPI-D V 不含有 a β_2 -GPIAb 结合位点,降低了 a β_2 -GPIAb/ β_2 -GPI/ox-LDL 三元复合物的形成。APS 中的 β_2 -GPI/ox-LDL 二元复合物和 a β_2 -GPIAb/ β_2 -GPI/ox-LDL 三元复合物的减少,降低了巨噬细胞对免疫复合物的识别、吞噬效率,理论上认为从一定程度缓解了血管炎症反应,减少 APS 中的动脉粥样硬化病变。

研究还显示,还原型 β_2 -GPI 在 β_2 -GPI-D V 的二硫键还原后,原本在二硫键相互牵拉的正电荷集中的结合中心被打开,正电荷集中程度降低,借助正电荷与 ox-LDL 相结合的 β_2 -GPI/ox-LDL 复合物数量也会降低。同时研究显示,还原型 β_2 -GPI 可下调 p38 MAPK 通路、JNK 通路的磷酸化水平,并抑制其下游 Caspase-9、Caspase-3 的蛋白表达,减少 CD36 mRNA 水平来减少胆固醇的摄入,抑制巨噬细胞内胆固醇蓄积,防止泡沫细胞形成和凋亡^[45],从而能够降低胆固醇导致的巨噬细胞泡沫化,对血管起到保护作用。

7 结 语

APS 所涉及的自身抗体有多种,如 aCL、a β_2 -GPIAb、LA,与自身抗体发生免疫反应的自身抗原广泛存在血液中,且不唯一,如 β_2 -GPI、凝血酶原(prothrombin,PT)及其亚群等,这些抗原抗体与 APS 患者的动静脉血栓形成、血小板减少、反复性流产等症状有十分密切的关系^[46]。APS 的诊断主要依靠实验室或临床对 aPL、血小板等多项指标的检测来完成,以及和多种临床症状去判定,方法复杂且延后。APS 为全身性多脏器损害的自身免疫疾病,其发病机制并不十分清楚,也没有合理的动物模型,这些都为 APS 的研究带来了极大的阻力^[47-48]。

2010 年抗磷脂抗体组委会召开第 13 届国际会议的同时,建立了第一个国际性的 APS 临床医生和研究者之间的联合会^[49],为临床一线与研究者的协同揭示 APS 血管疾病的发病机制与治疗不断向前搭建了平台,近几年此平台逐步完善且越来越多的人参与进来,共同为 APS 的研究贡献自己的力量^[50]。 β_2 -GPI 及其免疫复合物在 APS 血管疾病中尤其是

在动脉粥样硬化中的重要作用,使我们对 β_2 -GPI/ox-LDL 免疫复合物经由自身免疫性抗体介导的 APS 患者的动脉粥样硬化发病机制极为关注。经由 a β_2 -GPIAb/ β_2 -GPI/ox-LDL 三元免疫复合物介导的 APS 血管疾病具体机制,目前仍存在很多疑问,寻找新的和自身免疫性血管疾病的发病机制以及最新的有效治疗策略仍在继续。我们相信,随着研究的不断深入, β_2 -GPI 及其免疫复合物在 APS 血管损伤中的发病机制将被阐释清楚,也必将在动静脉血栓 APS 等难治愈性自身免疫性疾病的预防和治疗中发挥重要作用。

[参考文献]

- [1] Serrano F. Antiphospholipid syndrome: A complex disease [J]. J Nephropathol, 2013, 2(1): 73-74.
- [2] Hughes GRV, Phillips H. Mycophenolate mofetil and cardiovascular disease[J]. Lupus, 2006, 15(11 suppl): 1-2.
- [3] van Leuven SI, Kastelein JJ, D'Cruz DP, et al. Atherogenesis in rheumatology [J]. Lupus, 2006, 15(3): 117-121.
- [4] Matsuura E, Kobayashi K, Inoue K, et al. Oxidized LDL/ β_2 -glycoprotein I complexes: new aspects in atherosclerosis [J]. Lupus, 2005, 14(9): 736-741.
- [5] Berger JS, Rockman CB, Guyer KE, et al. Proatherogenic oxidized low-density lipoprotein/ β_2 -glycoprotein I complexes in arterial and venous disease[J]. J Immunol Res, 2014, 2014(234316): 115-165.
- [6] Zhang X, Xie Y, Zhou H, et al. Involvement of TLR4 in oxidized LDL/ β_2 GPI/anti- β_2 GPI-induced transformation of macrophages to foam cells [J]. J Atheroscler Thromb, 2014, 21(11): 1140-151.
- [7] Liu YM, Zhang WY, Wang ZF, et al. High expression of beta2-glycoprotein I is associated significantly with the earliest stages of hepatitis B virus infection[J]. J Med Virol, 2014, 86(8): 1296-306.
- [8] Stefas I, Tigrett S, Dubois G, et al. Interactions between hepatitis C virus and the human apolipoprotein H acute phase protein: A tool for a sensitive detection of the virus [J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0140900.
- [9] Ferluga J, Kishore U, Sim RB. A potential anti-coagulant role of complement factor H[J]. Mol Immunol, 2014, 59(2): 188-193.
- [10] Betts NA, Ahuja KD, Adams MJ. Anti- β_2 GPI antibodies have variable effects on platelet aggregation[J]. Pathology, 2013, 45(45): 155-161.
- [11] De LB, Eckmann CM, Van SM, et al. Correlation between the potency of a beta2-glycoprotein I-dependent lupus anticoagulant and the level of resistance to activated protein C[J].

- Blood Coagul Fibrinolysis, 2008, 19(8): 757-764.
- [12] Giannakopoulos B, Mirarabshahi P, Krilis SA. New insights into the biology and pathobiology of beta2-glycoprotein I[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2011, 13(1): 90-95.
- [13] 汪玮琳. 还原型 β_2 糖蛋白 I 抑制 ox-LDL 诱导巨噬细胞泡沫化和凋亡的研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2014.
- [14] El-Assaad F, Krilis SA, Giannakopoulos B. Posttranslational forms of beta 2-glycoprotein I in the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome[J]. *Thromb J*, 2016, 14 (Suppl 1): 20.
- [15] Chamorro AJ, Marcos M, Mirón-Canelo JA, et al. Val247Leu β_2 -glycoprotein-I allelic variant is associated with antiphospholipid syndrome; systematic review and meta-analysis[J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 11 (10): 705-712.
- [16] Núñez-Álvarez CA, Hernández-Ramírez DF, Martínez-Castillo A, et al. Cellular immune response to β_2 -glycoprotein-I valine/leucine (247) phenotypes in Mexican patients with primary antiphospholipid syndrome[J]. *Hum Immunol*, 2017, 78(2): 146-152.
- [17] Mehdi H, Naqvi A, Kamboh MI. Recombinant hepatitis B surface antigen and anionic phospholipids share a binding region in the fifth domain of beta2-glycoprotein I (apolipoprotein H) [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1782 (3): 163-168.
- [18] Agar C, van Os G M, Mörgelin M, et al. Beta2-glycoprotein I can exist in 2 conformations; implications for our understanding of the antiphospholipid syndrome [J]. *Blood*, 2010, 116(8): 1 336-343.
- [19] Sakellarios AI, Papafaklis MI, Siogkas P, et al. Patient-specific computational modeling of subendothelial LDL accumulation in a stenosed right coronary artery; effect of hemodynamic and biological factors [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304(11): 1 455-470.
- [20] 刘庆平. 动脉粥样硬化与自身免疫[M]. 北京: 化学工业出版社, 2010; 5.
- [21] Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options[J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1 410-422.
- [22] 张鹤, 刘庆平. 氧化型低密度脂蛋白的致病性及检测方法研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(6): 633-638.
- [23] Lopez D, Garcia-Valladares I, Palafox-Sanchez CA, et al. Oxidized low-density lipoprotein/beta2-glycoprotein I complexes and autoantibodies to oxLig-1/beta2-glycoprotein I in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome [J]. *Am J Clin Pathol*, 2004, 121(3): 426-436.
- [24] Kobayashi K, Kishi M, Atsumi T, et al. Circulating oxidized LDL forms complexes with β_2 -glycoprotein I implication as an atherogenic autoantigen [J]. *J Lipid Res*, 2003, 44(4): 716-726.
- [25] Rahgozar S, Yang Q, Giannakopoulos B, et al. Beta2-glycoprotein I binds thrombin via exosite I and exosite II: Anti- β_2 -glycoprotein I antibodies potentiate the inhibitory effect of β_2 -glycoprotein I on thrombin-mediated factor XIa generation[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(2): 605-613.
- [26] Kuwana M, Matsuura E, Kobayashi K, et al. Binding of beta2-glycoprotein I to anionic phospholipids facilitates processing and presentation of a cryptic epitope that activates pathogenic autoreactive T cells [J]. *Blood*, 2005, 105(4): 1 552-557.
- [27] Pengo V, Ruffatti A, Tonello M, et al. Antiphospholipid syndrome; antibodies to Domain I of β_2 -glycoprotein I correctly classify patients at risk [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(5): 782-787.
- [28] De Craemer AS, Musial J, Devreese KM. Role of anti-domain 1- β_2 glycoprotein I antibodies in the diagnosis and risk stratification of antiphospholipid syndrome [J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(9): 1 779-787.
- [29] Sorice M, Buttari B, Capozzi A, et al. Antibodies to age- β_2 glycoprotein I in patients with antiphospholipid antibody syndrome [J]. *Clin Exp Immunol*, 2016, 184 (2): 174-182.
- [30] Liu Q, Kobayashi K, Furukawa J, et al. Omega-carboxyl variants of 7-ketocholesteryl esters are ligands for beta2-glycoprotein I and mediate antibody-dependent uptake of oxidized LDL by macrophages [J]. *J Lipid Res*, 2002, 43 (9): 1 486-495.
- [31] Majka DS, Liu K, Pope RM, et al. Antiphospholipid antibodies and sub-clinical atherosclerosis in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) cohort [J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(10): 919-927.
- [32] Kobayashi K, Kishi M, Atsumi T, et al. Circulating oxidized LDL forms complexes with β_2 -glycoprotein I [J]. *Metabolites*, 2003, 5(2): 252-269.
- [33] Lopez LR, Salazar-Paramo M, Palafox-Sanchez C, et al. Oxidized low-density lipoprotein and beta2-glycoprotein I in patients with systemic lupus erythematosus and increased carotid intima-media thickness; implications in autoimmune-mediated atherosclerosis [J]. *Lupus*, 2006, 15(2): 80-86.
- [34] Matsuura E, Lopez LR. Are oxidized LDL/beta2-glycoprotein I complexes pathogenic antigens in autoimmune-mediated atherosclerosis [J]. *Clin Dev Immunol*, 2004, 11 (2): 103-111.
- [35] Bliden KP, Chaudhary R, Lopez LR, et al. Oxidized low-density lipoprotein- β_2 -glycoprotein I complex but not free

- oxidized LDL is associated with the presence and severity of coronary artery disease[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(5): 673-678.
- [36] Matsuura E, Lopez LR, Shoenfeld Y, et al. β_2 -glycoprotein I and oxidative inflammation in early atherogenesis: a progression from innate to adaptive immunity[J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 12(2): 241-249.
- [37] Amézaga N, Sanjurjo L, Julve J, et al. Human scavenger protein AIM increases foam cell formation and CD36-mediated ox-LDL uptake[J]. *J Leukoc Biol*, 2014, 95(3): 509-520.
- [38] Liu W, Yin Y, Zhou Z, et al. ox-LDL-induced IL-1 β secretion promoting foam cells formation was mainly via CD36 mediated ROS production leading to NLRP3 inflammasome activation [J]. *Inflamm Res*, 2014, 63(1): 33-43.
- [39] Takao K. Antiphospholipid syndrome: 30 years and our contribution [J]. *Int J Rheum Dis*, 2015, 18(2): 233-241.
- [40] Rajamäki K, Lappalainen J, Öörni K, et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation[J]. *PLoS One*, 2012, 5(7): e11765.
- [41] Zhao R, Zhou H, Su SB. A critical role for interleukin-1 β in the progression of autoimmune diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 17(3): 658-669.
- [42] Xu Y, Kong X, Zhou H, et al. ox-LDL/ β_2 GPI/anti- β_2 GPI complex induced macrophage differentiation to foam cell involving TLR4/NF- κ B signal transduction pathway[J]. *Thromb Res*, 2014, 134(2): 384-392.
- [43] Zhang Y, Li W, Chi Y, et al. Recombinant domain V of β_2 -glycoprotein I inhibits the formation of a 7-ketocholesterol-9-carboxynonanoate and β_2 -glycoprotein I complex [J]. *J Biochem*, 2011, 149(1): 35-42.
- [44] Li J, Chi Y, Liu S, et al. Recombinant domain V of β_2 -glycoprotein I inhibits the formation of atherogenic ox-LDL/ β_2 -glycoprotein I complexes [J]. *J Clin Immunol*, 2014, 34(6): 669-676.
- [45] Wang WL, Meng ZX, Zhou SJ, et al. Reduced beta2-glycoprotein I protects macrophages from ox-LDL-induced foam cell formation and cell apoptosis[J]. *Lipids Health Dis*, 2013, 12: 174.
- [46] Peterson LK, Willis R, Harris EN, et al. Antibodies to phosphatidylserine/prothrombin complex in antiphospholipid syndrome: Analytical and clinical perspectives[J]. *Adv Clin Chem*, 2016, 73(1): 1-28.
- [47] Meroni PL. Anti-beta-2 glycoprotein I epitope specificity: from experimental models to diagnostic tools[J]. *Lupus*, 2016, 25(8): 905-910.
- [48] Pengo V, Hoxha A, Ruffatti A. Diagnosis and therapy of antiphospholipid syndrome. Author's reply [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2015, 125(10): 785-786.
- [49] Erkan D, Lockshin MD. APS action-antiphospholipid syndrome alliance for clinical trials and international networking.[J]. *Lupus*, 2012, 21(7): 695-698.
- [50] Barbhaiya M, Andrade D, Erkan D, et al. Antiphospholipid syndrome alliance for clinical trials and international networking (APS ACTION): 5-Year Update [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2016, 18(10): 64.
- (此文编辑 文玉珊)