

警报素在系统性硬化症发病机制中的作用

刘孟国, 傅雯雯

(复旦大学附属华山医院皮肤科, 上海 200040)

摘要: 系统性硬化症(SSc)是一种罕见的慢性自身免疫性疾病, 目前关于SSc的病因和发病机制仍不清楚, 普遍认为遗传、环境因素以及免疫功能异常可能与SSc发病相关, 而微血管异常、免疫系统激活和氧化应激是其主要的发病机制。近年来研究发现多种介质和细胞因子参与SSc的纤维化过程, 其中警报素是一种内源性和组成性表达的蛋白质/肽, 在SSc发生发展中具有细胞间信号防御的作用。本文就警报素的概况、细胞核来源的警报素(HMGB-1、IL-33、IL-1及受体)、颗粒源性警报素(α 和 β 防御素及LL-37)及细胞浆来源的警报素(HSP-70和S100)在SSc中的表达和功能作一综述, 以期为该病的治疗策略提供理论性基础。

关键词: 系统性硬化症; 警报素; 血管病变

中图分类号: R758.6

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.04.011

文章编号: 1006-1959(2021)04-0040-05

The Role of Alarmins in the Pathogenesis of Systemic Sclerosis

LIU Meng-guo, FU Wen-wen

(Department of Dermatology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

Abstract: Systemic sclerosis (SSc) is a rare chronic autoimmune disease. At present, the etiology and pathogenesis of SSc are still unclear. It is generally believed that genetic, environmental factors, and immune function abnormalities may be related to the pathogenesis of SSc. Microvascular abnormalities, Immune system activation and oxidative stress are the main pathogenesis. In recent years, studies have found that a variety of mediators and cytokines are involved in the fibrosis process of SSc. Alarmin is an endogenous and constitutively expressed protein/peptide, which plays a role in intercellular signal defense in the development of SSc. This article discusses the overview of alarmins, nuclear-derived alarmins (HMGB-1, IL-33, IL-1 and receptors), particulate-derived alarmins (α and β defensins and LL-37), and cytoplasm-derived ones. The expression and function of alarmins (HSP-70 and S100) in SSc are reviewed in order to provide a theoretical basis for the treatment of the disease.

Key words: Systemic sclerosis; Alarmins; Vascular disease

系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)是一种罕见的自身免疫性疾病, 其特征是微血管损伤、皮肤和内脏纤维化以及异常的免疫激活^[1]。根据皮肤受累的程度, 可分为两大类: 弥漫性皮肤型SSc(diffuse cutaneous SSc, dcSSc), 皮肤、肺和其他内脏器官迅速进行性纤维化; 局限性皮肤型SSc(limited cutaneous SSc, lcSSc), 以血管表现为主, 皮肤和器官纤维化进展缓慢。血管病变的临床表现为指/趾凹陷和溃疡, 而内脏受累多见, 包括胃食管反流病、间质性肺疾病和心脏舒张功能障碍。SSc的确切病因和分子发病机制尚不清楚, 越来越多的证据证实了遗传、环境和免疫因素之间复杂的相互作用在系统性硬化症的发展中起着重要作用。SSc发病主要涉及3大方面, 分别为自身免疫异常、血管病变和纤维化。近年来研究显示^[2], 警报素参与SSc发病。警报素是一种内源性和组成性表达的具有免疫激活活性的蛋白质/肽, 由于脱颗粒、细胞损伤或死亡或免疫诱导反应, 它们在微环境中释放。除了在细胞内的生理作用(通常是稳态作用)外, 当暴露于细胞外环境时, 警报素向宿主传递危险信号, 触发局部炎症反应以及先天性固有/适应性免疫反应。大多数警报素是从凋

亡的细胞中被动释放的, 但有些警报素也可以主动分泌^[3]。由于严重损伤或刺激, 警报素激活的信号通路可能会失调, 导致病理性炎症。在SSc发病过程中, 其可能参与血管病变、炎症和纤维化等环节。本文就警报素的概况、细胞核来源的警报素(HMGB-1、IL-33、IL-1及受体)、颗粒源性警报素(α 和 β 防御素及LL-37)及细胞浆来源的警报素(HSP-70和S100)在SSc中的表达和功能作一综述。

1 警报素的概况

当机体遇到危险事件, 如感染、创伤以及保持机体内环境稳定时, 机体可以通过一系列的反应来抵抗这些威胁, 这些反应被称为“炎症应答”。而机体是通过识别一系列的危险因子来抵抗这些危险事件的, 病原相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMP)即为主要的外源性危险因子。PAMP, 如脂多糖、病毒RNA等, 与免疫细胞表面特定的受体结合, 使固有免疫细胞活化, 释放多种细胞因子和炎性介质, 发挥免疫或免疫调节作用^[4]。研究发现^[5], 机体组织创伤时还可产生内源性的危险因子, 这些内源性的危险因子即为警报素。在警报素一词提出之前, 为区别病原相关分子模式(外源性危险因子), 曾将内源性危险因子称为损伤相关分子模式(danger associated molecular patterns, DAMP)^[6]。目前

作者简介: 刘孟国(1985.9-), 男, 山东聊城人, 博士研究生, 主治医师, 主要从事系统性硬化症的免疫学发病机制研究

临床认为,外源性病原相关分子模式和内源性警报素共同构成损伤相关分子模式大家族。

1.1 警报素家族成员 警报素家族成员主要包括 3 大类^[7]:①细胞核来源的,包括高迁移率族蛋白 B1 (HMGB-1)、高迁移率族蛋白 N1 (HMGN1)、IL-33 和 IL-1 α ;②颗粒源性的,包括 α -和 β -防御素、抗菌肽 Cathelidin (LL37/Cathelidin related acibility peptide, CRUMP)、嗜酸性粒细胞源性神经毒素 (EDN) 和麻粒素;③细胞浆来源的,如热休克蛋白 (HSP-60、HSP-70、HSP-90 和 HSP-96)、S100 蛋白、ATP 和尿酸。

1.2 警报素的生物学特征 目前已鉴定出的警报素家族成员,是一群结构多样的分子,他们分属于不同的亚族,并且都具有其他已知的生物学功能。但是作为警报素家族成员,它们具有一些共同的生物学特征:①当发生非程序性细胞死亡时迅速释放,而程序性细胞死亡时不会产生;②能够募集和活化具有相应受体的固有免疫细胞,目前备受关注的是其诱导 DC 成熟,上调 DC 表面 MHC 分子和共刺激分子,增强抗原提呈,启动和促进适应性免疫应答的作用;③在机体发生创伤或感染损伤后,警报素具有促进内皮细胞和上皮细胞增殖、血管生成、营养神经、延伸神经突触、募集干细胞使其增殖分化等促进组织细胞再生的作用。

2 细胞核来源的警报素在 SSc 中的表达和功能

2.1 HMGB-1 及受体 HMGB-1 是一种高度保守、非组蛋白、普遍存在的核 DNA 结合蛋白,存在于大多数细胞类型中,是核/转录调节因子^[8]。HMGB-1 对包括树突状细胞在内的白细胞既有趋化作用又有激活作用,因此,它可以诱导固有免疫和获得性免疫。由于细胞损伤或通过调节分泌,类似于其他“多任务”的警报素, HMGB-1 被释放到细胞外微环境,获得细胞因子样和促炎活性。HMGB-1 激活的信号通路诱导 NF- κ B 磷酸化,进而导致内皮细胞、成纤维细胞、巨噬细胞、单核细胞等产生多种细胞因子和趋化因子,如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、巨噬细胞炎性蛋白-1 α 和转化生长因子 β , T 细胞和 B 细胞。现在已经确定 HMGB-1 能促进纤维化。在不同的病理条件下,如肺纤维化、肾纤维化和心肌纤维化都观察到了这一点^[9]。Yoshizaki A 等^[10]首次发现,SSc 患者血清 HMGB-1 和可溶性高级糖基化终产物 (soluble advanced glycation end products, sRAGE) 水平高于对照组。由于雷诺氏现象后血管缺血和再灌注损伤,高活性氧产生在 HMGB-1 水平升高中起作用,因此

与 HMGB-1/RAGE 诱导的炎症反应相比, sRAGE 的产生是一个对抗系统。Maugeri N 等^[11]研究发现,在 SSc 患者的血液中,活化的血小板释放出大量的微粒子,与中性粒细胞相互作用,促进中性粒细胞自噬,通过这个过程,应激细胞提供合成代谢底物,为其生物能源提供营养,并产生中性粒细胞胞外陷阱;这是一种自身抗原的来源,在自身免疫性疾病发病机制中具有重要作用,如系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎^[12]。SSc 患者血液中含有大量网状细胞和自噬中性粒细胞,研究表明^[13],当注射到 NSG 小鼠体内时,从 SSc 患者获得的血小板衍生微粒促进中性粒细胞活化,导致内皮损伤和纤维化;相比之下,从健康对照组血浆中提取的微粒子不会对小鼠的内皮细胞造成损伤。因此, HMGB-1 是 SSc 内皮损伤的主要因素。

2.2 IL-33 及受体 白细胞介素-33 (IL-33) 是 IL-1 家族的组织源性核细胞因子,包括 IL-1 α 、IL-1 β 和 IL-18^[14]。在稳态和炎症期间,内皮细胞、上皮细胞、成纤维细胞样细胞和肌成纤维细胞中均有表达。在关于 IL-33 在 SSc 中作用的初步研究中, Yanaba K 等^[15]研究了 SSc 患者(早期和晚期)和对照组皮肤和内脏器官活检中 IL-33 蛋白表达、IL33 mRNA 和 ST2 表达,结果发现 IL-33 蛋白在内皮细胞和角质形成细胞中的表达。早期 SSc 患者皮肤明显减少, mRNA 表达正常甚至升高,这被解释为 IL-33 在疾病早期被激活/损伤后被内皮细胞动员;相反,在晚期 SSc 患者中, IL-33 蛋白是组成性的,提示 IL-33 可能在暴露于环境的组织中作为上皮“警报素”发挥重要作用。此外,“活动期”患者的 IL-33 水平明显高于“晚期”毛细血管镜检查的患者,提示在内皮细胞中,其与炎症细胞的表达密切相关,且早期 SSc 中的细胞和肌成纤维细胞提示 IL-33 在活跃的微循环紊乱以及 SSc 的其他致病机制(如免疫异常和纤维化)中起作用。

同时, Yanaba K 等^[15]研究也证明了高血清 IL-33 水平与皮肤硬化和肺纤维化的严重程度呈正相关,考虑到 IL-33 对 Th2 反应的增强作用,其认为 IL-33 可能促进 Th2 淋巴细胞浸润及 Th2 细胞因子的产生,进而导致 SSc 皮肤纤维化。Luzina IG 等^[16]研究也发现,在 SSc 相关肺纤维化患者和特发性肺纤维化患者的肺成纤维细胞中 IL-33mRNA 的表达增加。Terras S 等^[17]随后的一项研究仅部分证实了这些发现,该研究结果显示 IL-33 水平的增加与周围血管的累及(如指状溃疡)之间存在显著联系。早期

SSc 人群代表了研究疾病早期内皮淋巴细胞成纤维细胞相互作用的理想环境,根据评估的功能和血清学特征,在早期 SSc 中其他研究标记物未显示出明显差异。

2.3 IL-1 及受体 IL-1 α 是属于细胞因子 IL-1 超家族的核警报素,由 11 种细胞因子组成,其中 7 种具有激动作用 (IL-1 α 、IL-1 β 、IL-18、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 和 IL-36 γ),4 种具有拮抗活性 (IL-1Ra、IL-36Ra、IL-37 和 IL-38),可放大和调节免疫反应^[18]。基于表达改变或基因多态性,这个家族的一半成员 (IL-1 α 、IL-1 β 、IL-18、IL-33 和 IL-36 α) 与包括 SSc 在内的纤维化疾病有关。全基因组关联研究揭示了编码 IL-1 家族细胞因子的基因与 SSc 之间的关联。人类 IL-1 α (IL-1A) 基因包含单核苷酸多态性 (SNP) rs1800587,据报道^[19],在斯洛伐克高加索、日本和中国人群中,该基因与 SSc 易感性有关。然而,在最近的一项荟萃分析中^[20],IL-1aRS1800587 多态性似乎与 SSc 的风险无统计学联系。

有研究提出了不同的机制来解释 IL-1 α 在 SSc 中的促纤维化作用,内源性 IL-1 α 刺激 SSc 中 IL-6 和 PDGF 的产生,抑制内源性 IL-1 α 导致 SSc 成纤维细胞中 IL-6 和 PDGF 的表达水平降低。白细胞介素-6 有多种促生长作用,包括诱导促纤维化基因在体内的表达,增加转化生长因子 β_1 的产生,调节转化生长因子 β 受体^[21]。TGF- β_1 是促纤维化上皮间充质转化 (EMT)、成纤维细胞增殖、ECM 合成、胶原酶和 MMP 抑制的主要调节因子。PDGF 对炎症细胞和 TGF- β_1 是一种有效的趋化因子。IL-1 α 和 IL-1 β 可促进 SSc 患者成纤维细胞和肌成纤维细胞的活力。因此,IL-1 可能参与成纤维细胞-肌成纤维细胞的分化和延长肌成纤维细胞的寿命,这被认为是 SSc 患者皮肤纤维化的关键点。

3 颗粒源性警报素在 SSc 中的表达及功能

3.1 防御素 防御素是一种小的富含精氨酸的阳离子肽,具有抗菌活性^[22]。人防御素是一类由 30 个氨基酸组成的阳离子肽,根据其二硫键键的不同分为 α -防御素和 β -防御素两个亚家族。在人类已知的六种 α -防御素中,人中性粒细胞肽 (HNP)-1-4 存在于中性粒细胞中,而人类防御素 (HD)-5 和 HD-6 主要在中性粒细胞中表达肠 Paneth 细胞、呼吸道和女性生殖道。人类 β 防御素 (HBDs) 是由皮肤和与环境接触的黏膜表面的上皮细胞表达的。越来越多的证据表明防御素的水平通常不仅在对感染的反应中发生改变,而且在炎症、血管新生或组织损伤的情况

下也发生改变。

SSc 中防御素水平异常的意义尚不清楚,一方面,这可能仅仅是细胞因子微环境的结果,目的是防止感染;另一方面,正如 Kuzumi A 等^[23]研究表明,其可能在 SSc 中具有致病作用,该研究结果发现 SSc 患者的 HBD-2 水平与健康对照组相比显著降低;与局限性 SSc 相比,弥漫性 SSc 患者的 HBD-2 水平显著降低;早期 dcSSc 患者的 HBD-2 水平明显低于中晚期患者。值得注意的是,与没有症状的患者相比,患有毛细血管扩张症、凹陷性疤痕和指状溃疡的 SSc 患者的 HBD-2 水平显著升高。从疾病早期到晚期,HBD-2 水平的增加可能与整个病程中从 Th2 到 Th1 的变化有关^[24]。HBD-2 可能通过其血管生成特性参与 SSc 血管病变的发生。HBD-2 在口腔鳞状细胞癌 (OSCC) 和 Kaposi 肉瘤病变相关的血管内皮细胞中表达,但在正常基质中不表达。因此,有研究推测^[25],其在位于恶性病变内的血管内皮细胞中的表达可能在肿瘤血管生成和肿瘤转移中起作用。

3.2 LL-37 类胰蛋白酶家族肽是在许多哺乳动物中发现的抗菌肽,LL-37 是迄今为止已知的唯一一种人类类 cathelidin。LL-37 由 hCAP-18 前体生成,hCAP-18 前体由中性粒细胞中的蛋白酶 3 和表皮中的激肽释放酶 5 和 7 蛋白水解生成角质形成细胞。LL-37 由多种细胞产生,包括中性粒细胞、巨噬细胞、NK 细胞和皮肤、呼吸道、眼表和肠道的上皮细胞。此外,为了对细菌、病毒、真菌和寄生虫发挥广泛的抗菌活性,LL-37 具有许多促炎和抗炎及趋化特性,这些特性可能有助于自身免疫性疾病的发展。Kim HJ 等^[26]研究证明,与健康对照组相比,LL-37 在 SSc 成纤维细胞中的表达增强,并且 LL-37 通过调节 Bcl-2、caspase-3、COX-2 和 ERK 途径抑制单核苷酸多态性 (SNP) 诱导的 SSc 成纤维细胞凋亡。因此,LL-37 可能通过抑制真皮成纤维细胞凋亡而在皮肤硬化中发挥作用,因此,建议 LL-37 作为间质性肺病的一个可能的标记物。Takahashi T 等^[27]通过免疫染色和定量 RT-PCR 研究了患者和 SSc 动物模型的血清 LL-37 水平和 LL-37 在病变皮肤中的表达,结果显示在系统性硬化性皮肤病变中,LL-37 表达增加并与干扰素- α 表达相关,这可能反映了 LL-37 依赖性干扰素- α 的诱导作用。

4 细胞浆来源的警报素在 SSc 中的表达及功能

4.1 HSP-70 HSP-70 是热休克 70 kDa 蛋白,是热休克蛋白家族中组重要的一员,被称为主要热休克蛋白,包括分子量为 68、72、73、75、78 kDa 等的 20

多种蛋白。HSP70 家族蛋白分子量相近(等电点 pH5.2~6.3),胰蛋白酶肽谱相似,在几乎所有生物的应激细胞中常被高度诱导,具有保护机体和细胞的功能。Ogawa F 等^[28]研究发现,HSP-70 在局限性皮肤和弥漫性皮肤 SSc 患者中的均有表达,肺纤维化或指骨挛缩症患者的 HSP70 水平明显高于无这些损伤的患者,且血清 HSP70 水平与改良的 Rodnan 皮肤总厚度评分、肾血管阻力、血清单核细胞趋化蛋白-1、CRP 和血清 8-异丙醇烷水平呈正相关。在其后的研究中,Ogawa F 等^[29]研究再次证明,HSP70 在 SSc 中的氧化还原相关作用,结果显示在伴有肺纤维化和心脏受累的 SSc 患者中抗甲硫氨酸亚砷还原酶 a(MSRA)的自身抗体显著升高,抗 MSRA 抗体与肾血管损伤呈正相关,与肺功能检测呈负相关。抗 MSRA 抗体水平是相关的血清中 8-异丙醇烷和热休克蛋白 70 呈阳性反应。Misunová M 等^[30]研究分析了两个可诱导的 HSP70 基因,即 HSPA1A 和 HSPA1B 在各种系统性自身免疫性疾病患者中的表达调节,结果发现与健康对照组相比,SSc 和其他自身免疫性疾病患者 HSPA1A 基因的表达显著上调,且只有在 SSc 患者中,HSPA1A 的增加被认为与细胞外 HSP70 蛋白水平的增加有关。

4.2 S100 S100 是一个高酸性钙结合蛋白家族,存在于许多身体器官中,它们在几种钙结合蛋白上有共同的 EF-hand 基序。S100 家族被发现是亚类的延伸,S100A7 也被称为“银屑素”,是一种小的钙结合蛋白在银屑病皮肤中表达的 11.4kda 的 S100 蛋白家族,其表达上调,后来研究发现其在其他炎症性皮肤病中也有升高,被证明是中性粒细胞和 CD4 T 淋巴细胞的一种有效的趋化性炎症蛋白^[31]。S100A8/A9 (以前称为 MRp8-14) 在关节炎和其他自身免疫性疾病的发病机制中也有作用。Nikitorowicz-Buniak J 等^[32]在一些结缔组织疾病患者的血清中发现血浆中 S100A8/A9 水平升高,包括系统性硬化症。弥漫性皮肤 SSc(dcSSc)中血浆 S100A8 水平升高,可能作为间质性肺疾病(ILD)的生物标志物。在 SSc 患者中,血浆中 S100A9 的水平增加可能是由于 S100A9 通过 Toll 样受体诱导成纤维细胞增殖和结缔组织生长因子(CTGF/CCN2)的产生,促进了 SSc 组织纤维化的发展。总之,上皮细胞在 SSc 中的作用具有重要作用,而 S100 是这一过程的关键介质。

5 总结

警报素及其受体在先天性和适应性免疫反应以启动宿主对危险信号的防御中起着重要作用。越来越

越多的证据表明在许多炎症和自身免疫性疾病中存在异常的警报素反应,因此,靶向针对警报素对纤维性疾病具有巨大的治疗潜力,意义在于抑制血管病变、炎症和纤维化。P5779 肽、抗 HMGB1 单抗、白藜芦醇和右美托咪定抑制 HGMB-1/TLR4 介导的炎症反应,在不同炎症性疾病的实验模型中取得了令人满意的结果。IL-33 是另一个促纤维化警报素潜在的新治疗靶点,用于治疗 SSc 患者的纤维化。IL-33 抑制剂(CNTO-7160)目前正在哮喘和特应性皮炎的临床试验中进行检查,因已经观察到抗纤维化作用对肺的作用,因此它可能被用作 SSc 患者纤维化的新疗法。通过 IL-1 家族细胞因子(如白细胞介素 1 受体拮抗剂 anakinra)抑制信号传导已被用于不同的自身免疫性疾病,包括类风湿关节炎。然而,很少有研究探讨 SSc 的临床益处。总之,临床需要对警报素在 SSc 中的作用进行更深入的研究,以扩大对先天性免疫反应在致残性疾病发病机制中的作用的认知,同时也为新的治疗策略提供基础。

参考文献:

- [1]Denton CP,Khanna D.Systemic sclerosis [J].Lancet,2017,390(10103):1685-1699.
- [2]Yang D,Han Z,Oppenheim JJ.Alarmins and immunity.Immunol[J].Immunological Reviews,2017,280(1):41-56.
- [3]Máca J,Peteja M.Alarmins and surgical injury [J].Rozhl Chir,2017,96(3):105-113.
- [4]Hayashi T,Momota M,Kuroda E,et al.DAMP-Inducing Adjuvant and PAMP Adjuvants Parallely Enhance Protective Type-2 and Type-1 Immune Responses to Influenza Split Vaccination[J].Front Immunol,2018(9):2619.
- [5]Man SM,Karki R,Kanneganti TD.Molecular mechanisms and functions of pyroptosis,inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases[J].Immunological Reviews,2017,277(1):61-75.
- [6]Patel S.Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs): the Derivatives and Triggers of Inflammation[J].Curr Allergy Asthma Rep,2018,18(11):63.
- [7]魏佳鑫,张莹,马晓媛,等.警报素高迁移率族蛋白 B1 在脓毒症中的作用[J].中华危重病急救医学,2016,28(8):761-764.
- [8]Colavita L,Ciprandi G,Salpietro A,et al.HMGB1: A pleiotropic activity [J].Pediatr Allergy Immunol,2020,31(Suppl 26):63-65.
- [9]Zhu Z,Hu X.HMGB1 induced endothelial permeability promotes myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy[J].International Journal Of Cardiology,2017(227):875.
- [10]Yoshizaki A,Komura K,Iwata Y,et al.Clinical Significance of Serum HMGB-1 and sRAGE Levels in Systemic Sclerosis:Association with Disease Severity[J].Journal of Clinical Immunolo-

gy,2009(29):180-189.

[11]Maugeri N,Capobianco A,Rovere - Querini P,et al.Platelet microparticles sustain autophagy - associated activation of neutrophils in systemic sclerosis [J].Science Translational Medicine,2018(10):eaao3089.

[12]Sorensen OE,Borregaard N.Neutrophil extracellular traps - The dark side of neutrophils[J].Journal Of Clinical Investigation,2016(126):1612-1620.

[13]Maugeri N,Rovere - Querini P,Baldini M,et al.Oxidative Stress Elicits Platelet/Leukocyte Inflammatory Interactions via HMGB1:A Candidate for Microvessel Injury in Sytemic Sclerosis[J].Antioxidants&Redox Signaling,2014(20):1060-1074.

[14]Cayrol C,Girard JP.Interleukin -33 (IL -33): A nuclear cytokine from the IL -1 family[J].Immunol Rev,2018,281(1):154-168.

[15]Yanaba K,Yoshizaki A,Asano Y,et al.Serum IL -33 levels are raised in patients with systemic sclerosis:Association with extent of skin sclerosis and severity of pulmonary fibrosis [J].Clinical Rheumatology,2011,30(6):825-830.

[16]Luzina IG,Pickering EM,Kopach P,et al.Full - Length IL -33 Promotes Inflammation but not Th2 Response In Vivo in an ST2 - Independent Fashion [J].Journal Of Immunology,2012,189(1):403-410.

[17]Terras S,Opitz E,Moritz RKC,etal.Increased serum IL -33 levels may indicate vascular involvement in systemic sclerosis[J].Annals of the Rheumatic Diseases,2013,72(1):144-145.

[18]Anders HJ.Of Inflammasomes and Alarmins: IL -1 β and IL -1 α in Kidney Disease [J].J Am Soc Nephrol,2016,27 (9):2564-2575.

[19]Huang XL,Wu GC,Wang YJ,et al.Association of interleukin -1 family cytokines single nucleotide polymorphisms with susceptibility to systemic sclerosis:An independent case - control study and a meta - analysis[J].Immunologic Research,2016,64(6):1041-1052.

[20]Su H,Rei N,Zhang L,et al.Meta - analyses of IL1A polymorphisms and the risk of several autoimmune diseases published in databases[J].PLoS One,2018,13(6):e0198693.

[21]Aden N,Nuttall A,Shiwen X,et al.Epithelial cells promote fibroblast activation via IL -1alpha in systemic sclerosis [J].J Invest Dermatol,2010,130(9):2191-2200.

[22]Zhao L,Lu W.Defensins in innate immunity [J].Curr Opin

Hematol,2014,21(1):37-42.

[23]Kuzumi A,Yoshizaki A,Fukasawa T,et al.Serum levels of human β - defensin 2:Possible association with fibrosis and vasculopathy in patients with systemic sclerosis[J].J Eur Acad Dermatol Venereol,2019,33(7):e272-e274.

[24]Yoshizaki A.Pathogenic roles of B lymphocytes in systemic sclerosis[J].Immunology Letters,2018(195):76-82.

[25]Sakamoto N,Ishimatsu Y,Kakugawa T,et al.Elevated plasma α - defensins in patients with acute exacerbation of fibrotic interstitial pneumonia[J].Respir Med,2015,109(2):265-271.

[26]Kim HJ,Cho DH,Lee KJ,et al.LL -37 suppresses sodium nitroprusside - induced apoptosis of systemic sclerosis dermal fibroblasts[J].Exp Dermatol,2011,20(10):843-845.

[27]Takahashi T,Asano Y,Nakamura K,et al.A potential contribution of antimicrobial peptide LL -37 to tissue fibrosis and vasculopathy in systemic sclerosis [J].Br J Dermatol,2016,175 (6):1195-1203.

[28]Ogawa F,Shimizu K,Hara T,et al.Serum levels of heat shock protein 70, a biomarker of cellular stress,are elevated in patients with systemic sclerosis:Association with fibrosis and vascular damage[J].Clin Exp Rheumatol,2008(26):659-662.

[29]Ogawa F,Shimizu K,Hara T,et al.Autoantibody against one of the antioxidant repair enzymes,methionine sulfoxide reductase A,in systemic sclerosis: Association with pulmonary fibrosis and vascular damage[J].Arch Dermatol Res,2010(302):27-35.

[30]Misunová M,Svitáková T,Pleštilová L,et al.Molecular markers of systemic autoimmune disorders:The expression of MHC - located HSP70 genes is significantly associated with autoimmunity development[J].Clin Exp Rheumatol,2017(35):33-42.

[31]Giusti L,Sernissi F,Donadio E.Salivary psoriasin (S100A7) correlates with diffusion capacity of carbon monoxide in a large cohort of systemic sclerosis patients [J].J Transl Med,2016(14):262.

[32]Nikitorowicz - Buniak J,Shiwen X,Denton CP,etal.Abnormally Differentiating Keratinocytes in the Epidermis of Systemic Sclerosis Patients Show Enhanced Secretion of CCN2 and S100A9[J].J Invest Dermatol,2014(134):2693-2702.

收稿日期:2020-12-25;修回日期:2021-01-04

编辑/杜帆