

# CD163 与系统性红斑狼疮关系的研究进展

肖鹏波, 尹利国, 孙红胜

山东大学附属山东省立医院风湿免疫科, 山东 济南 250021

**摘要:** 分化抗原簇 163 (CD163) 是富含半胱氨酸的清道夫受体超家族中的一员, 其表达仅限于单核/巨噬细胞。sCD163 是 CD163 的脱落形式, 可溶于血清和多种组织液中。CD163 作为巨噬细胞活化的标志物, 与 sCD163 共同发挥多种生物学功能。系统性红斑狼疮 (SLE) 是一种自身免疫介导的、以免疫性炎症为突出表现的弥漫性结缔组织病, 其发病机制尚不明确。CD163<sup>+</sup> 巨噬细胞和 sCD163 与 SLE 关系密切, CD163 在评估疾病活动方面发挥重要作用。因此, 通过对 CD163 信号系统的进一步研究, 对于明确 SLE 的发病和进展、判断疾病发展程度、降低其发病率及改善预后具有重要意义。

**关键词:** 系统性红斑狼疮; 分化抗原簇 163; 巨噬细胞; 清道夫受体

**中图分类号:** R 593.24<sup>+</sup>1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)12-1724-03

分化抗原簇 163 (CD163), 又称血红蛋白清道夫受体 (Hb-SR), 是富含半胱氨酸的清道夫受体超家族 (SRCR-SF) 中的一员, 其表达仅限于单核/巨噬细胞, 是巨噬细胞活化的标志物, 具有多种生物学功能。可溶性 CD163 (sCD163) 是 CD163 的脱落形式, 可溶于血清和多种组织液中, 其功能尚不完全明确。系统性红斑狼疮 (SLE) 是由机体自身免疫异常活化所引发的一种自身免疫性疾病, 发病机制尚不明确, 自身抗体的产生及免疫复合物的形成可能是发病的重要原因<sup>[1]</sup>。研究发现, SLE 患者皮肤、肾脏 CD163<sup>+</sup> 巨噬细胞浸润及外周血 sCD163 水平较正常人明显升高, 提示 CD163<sup>+</sup> 巨噬细胞与 SLE 相关, 能够反映 SLE 的病情进展和提示预后, 为遗传学干预和临床治疗提供了新的策略。本文对 CD163 与 SLE 关系的研究进展作综述如下。

## 1 CD163

CD163 能够特异性识别血红蛋白-触珠蛋白复合体 (Hb-Hp complex), 发挥清除机体游离血红蛋白的重要作用, 因此最初被称为 HbSR。CD163 的表达仅限于单核/巨噬细胞, 是 M2 型巨噬细胞的标志物之一<sup>[2]</sup>, 其表达受多种因素的调节。包括白细胞介素 (IL)-10 和 IL-6 在内的多种抗炎因子以及巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF) 能够促进 CD163 mRNA 及蛋白的表达。相反, 粒细胞巨噬细胞诱导集落刺激因子 (GM-CSF)、IL-4、环孢素 A 以及多数致炎因子, 如脂多糖 (LPS)、干扰素 (IFN)- $\gamma$  和肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$  能够抑制 CD163 mRNA 及蛋白的表达。研究发现, 合并炎症反应时, 糖皮质激素能够上调单核细胞表面 CD163 的表达, 但在正常人中, 糖皮质激素并不能引起单核细胞表面 CD163 的高表达<sup>[3]</sup>。

CD163 有着广泛的生物学功能。(1) CD163 能够介导巨噬细胞清除游离血红蛋白<sup>[4]</sup>。10%~20% 的红细胞可发生血管内溶血, 生成游离血红蛋白。游离血红蛋白具有过氧化性

和毒性, 血红素铁与内源性过氧化氢反应生成自由基, 导致某些组织和器官, 特别是对肾脏的损害。结合珠蛋白 (Hp) 又称触珠蛋白, 和 Hb 具有高亲和力, 两者在血浆中迅速结合形成 Hb-Hp complex。Hb-Hp complex 特异性识别并结合巨噬细胞表面 CD163 受体, 启动内吞作用促进 Hb 的清除, 从而防止 Hb 的毒性和过氧化性。(2) CD163 能够介导巨噬细胞发挥调节免疫作用。不同的活化信号、分泌物和生物学标志物诱导产生不同活化类型的巨噬细胞。通过 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  等活化的经典巨噬细胞低表达 CD163, 而通过糖皮质激素、IL-6 和 IL-10 等活化的非经典巨噬细胞高表达 CD163<sup>[5]</sup>。经典和非经典巨噬细胞具有不同的生物学活性和功能, 因此, 有人认为 CD163 是巨噬细胞活性的标志物<sup>[6]</sup>。CD163 通过多种机制发挥抗炎和促炎作用。CD163 介导巨噬细胞清除血红蛋白的同时可诱发血红素加氧酶 1 (HO-1) 的高表达<sup>[7]</sup>。HO-1 是一种细胞保护性酶, 具有抗炎和抗氧化作用, 并且能够催化分解血红素为同样具有强抗炎、抗氧化作用的游离铁离子、一氧化碳和胆绿素。巨噬细胞表面 CD163 与 Hb-Hp complex 的特异性结合引发 IL-10 的分泌, IL-10 属于抗炎因子, 具有直接的抗炎作用<sup>[8]</sup>。另外, CD163 与单抗的交联信号可激发细胞内信号途径, 促进一氧化氮 (NO)、IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 GM-CSF 的分泌。其中, IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  属于炎症细胞因子, 而且 NO、IL-6 同时具有促炎和抗炎作用。(3) CD163 能够介导巨噬细胞清除肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子 (TWEAK), 是 TNF 配体超家族的新成员之一, 与 TNF 家族其他成员一样, 具有激活炎症反应、诱导细胞增殖和凋亡的作用。TWEAK 可以与多种受体特异性结合, 从而发挥相应的生物学效应<sup>[9]</sup>。研究发现 CD163 可作为 TWEAK 受体, 通过多个作用位点相互结合, 使 TWEAK 被巨噬细胞内吞并清除, 从而防止其发挥生物学功能。

## 2 sCD163

sCD163 是 CD163 的可溶性形式, 是膜结合型 CD163 的脱

落产物,在血浆和其他组织液中以可溶性形式存在,是正常人血浆的组成部分。炎症反应时,CD163 在金属蛋白酶的参与下从活化的巨噬细胞表面脱落,发挥重要的生物学功能<sup>[10]</sup>。研究表明 sCD163 具有抗炎活性,在炎症反应刺激下,外周血 sCD163 水平明显升高,并抑制 T 淋巴细胞的增殖和活化。在戈谢病、嗜血细胞综合征等多种病理条件下,血浆 sCD163 水平显著升高,表明 sCD163 对于该病的诊断具有重要意义<sup>[11-12]</sup>。另外,大量研究表明,sCD163 与多种疾病的活动度密切相关,如冠心病、糖尿病、肝硬化以及类风湿关节炎、多发性硬化症、SLE、多发性肌炎/皮肌炎等多种自身免疫性疾病<sup>[13-19]</sup>。因此,sCD163 不仅是巨噬细胞活性的标志物,也可能在某些疾病的诊断、提示疾病严重程度、判断疾病预后等方面具有特定的病理生理学意义。

### 3 CD163 与 SLE 的关系

**3.1 CD163 与 SLE 的关系** SLE 是自身免疫介导的,以免疫性炎症为突出表现的弥漫性结缔组织病,累及皮肤、关节和肾脏等多种器官,好发于生育年龄女性,女:男为 7~9:1。SLE 的组织损伤可能是由于病理性自身抗体的产生以及免疫复合物的形成。尽管 SLE 的发病机制尚不明确,但以 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞为主的适应性免疫被认为在发病机制中起重要作用<sup>[20]</sup>。多项研究表明,SLE 患者的皮肤、血清或血浆均可检测 CD163 和 sCD163 在 mRNA 和蛋白水平上的高表达。Nakayama 等<sup>[21]</sup>研究发现 SLE 患者皮肤中 CD163<sup>+</sup>巨噬细胞浸润较健康对照组明显增多,并且是在 mRNA 水平上的增多。同时,该研究应用 ELISA 方法测定 20 名 SLE 患者血清 sCD163 浓度,明显高于 12 名健康对照组。Zizzo 等<sup>[22]</sup>应用 ELISA 方法测定 40 名 SLE 患者和 40 名健康者血浆 sCD163 浓度,同样证实 SLE 患者血浆 sCD163 的表达明显高于健康者。2018 年国外研究者<sup>[23]</sup>对 2 例 SLE 合并栅栏状嗜中性粒细胞性及肉芽肿性皮炎(PNGD)病例进行研究,发现两位患者的皮肤组织细胞高表达 CD163。近期的研究提示 CD163 可能是 SLE 患者疾病严重度的标志物。Nakayama 等<sup>[21]</sup>通过分析 20 名 SLE 患者血清 sCD163 水平与临床和实验室特征之间的关系,发现与血清 sCD163 水平在正常范围内的患者相比,血清 sCD163 水平升高的患者 ds-DNA 水平显著升高,并且发生白细胞减少症及皮肤、心肌、肾脏等损害的概率升高。该研究并没有发现血清 sCD163 水平与 SLEDAI 评分之间的相关性,但是有趣的是,血清 sCD163 水平正常的 SLE 患者合并头痛、精神症状及脑血管意外等神经精神性狼疮的概率高于血清 sCD163 水平升高的患者。而与这一结论相反,Zizzo 等<sup>[22]</sup>通过对 40 名 SLE 患者血浆 sCD163 水平与临床和实验室特征之间的关系进行分析,发现血浆 sCD163 水平与 SLEDAI 评分之间存在相关性,表明 sCD163 与 SLE 的疾病活动度相关。

**3.2 CD163 与狼疮性肾炎的关系** SLE 患者中约 60% 可合并狼疮性肾炎,伴有不同程度的肾脏受累。目前,国际肾脏病学会/肾脏病理学会(ISN/RPS)将狼疮性肾炎分为六型:I 型为系膜轻微病变性狼疮性肾炎,II 型为系膜增生性狼疮性肾炎,III 型为局灶性狼疮性肾炎,IV 型为弥漫性狼疮性肾炎,V

型为膜性狼疮性肾炎,VI 型为进行性硬化性狼疮性肾炎<sup>[24]</sup>。

多项研究表明,狼疮性肾炎患者 CD163<sup>+</sup>巨噬细胞明显浸润,并且不同类型的狼疮性肾炎,其巨噬细胞亚群的浸润不同。Olmes 等<sup>[25]</sup>研究发现,狼疮性肾炎患者的肾小管间质中,巨噬细胞浸润以 M2c 型(CD163<sup>+</sup>/CD68<sup>+</sup>)巨噬细胞为主,而在肾小球中,M1 型(iNOS<sup>+</sup>/CD68<sup>+</sup>)、M2a 型(CD206<sup>+</sup>/CD68<sup>+</sup>)和 M2c 型(CD163<sup>+</sup>/CD68<sup>+</sup>)巨噬细胞浸润因狼疮性肾炎分型的不同而有所不同。Endo 等<sup>[26]</sup>研究发现 IV 型狼疮性肾炎患者肾小球 CD163<sup>+</sup>巨噬细胞浸润数目最多,而 V 型最少;肾小管间质均以 CD163<sup>+</sup>巨噬细胞浸润为主,而与 SLE 疾病活动度和狼疮性肾炎病理分型无关。此外,该研究通过实验检测 68 名狼疮性肾炎患者血浆和 74 名狼疮性肾炎患者尿液 sCD163 浓度,发现狼疮性肾炎患者血浆和尿液 sCD163 水平均明显高于健康对照组,并且,研究者还发现狼疮性肾炎患者血浆 sCD163 浓度明显高于 IgA 肾病、微小病变肾病综合征和膜性肾病,尿液 sCD163 浓度明显高于抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性血管炎患者。目前的研究不仅提示 CD163 可能是狼疮性肾炎的重要介质,还发现了 CD163 与狼疮性肾炎疾病活动度之间的相关性,表明其可能成为狼疮性肾炎严重程度的标志物。Olmes 等<sup>[25]</sup>通过实验研究发现狼疮性肾炎患者肾功能损害与 M2 型巨噬细胞浸润增多相关,而与 M1 型巨噬细胞浸润无关,并且 M2 型巨噬细胞浸润数目与肾小管损伤评分(TSI)、肾小球硬化评分(GSI)、新月体形成和肾小管萎缩间质纤维化(IFTA)存在相关性。Endo 等<sup>[26]</sup>证实了狼疮性肾炎患者肾小球 CD163<sup>+</sup>巨噬细胞浸润数目与狼疮性肾炎活动度相关。提示 CD163 阳性巨噬细胞可能是狼疮性肾炎疾病严重程度的特异性有效标志物。值得注意的是,Teraï 等<sup>[23]</sup>通过 PubMed 共检索到 6 例 SLE 合并 PNGD 的病例,其中有 4 例(4/6,67%)并发狼疮性肾炎,结合 Olmes 等<sup>[25]</sup>和 Endo 等<sup>[26]</sup>研究发现的狼疮性肾炎患者肾小球和肾小管间质 CD163<sup>+</sup>巨噬细胞明显浸润,研究者提出 M2 型巨噬细胞/CD163 信号系统可能在 SLE 的发病机制中发挥重要作用。

### 4 展望

CD163 由成熟巨噬细胞表达,具有介导巨噬细胞清除游离血红蛋白、发挥调节免疫作用及清除 TWEA 等多种生物学功能,但目前对于 CD163 与配体特异性结合后诱发的一系列分子反应机制知之甚少,有待进一步研究。CD163<sup>+</sup>巨噬细胞和 sCD163 与 SLE 关系密切,作为炎症疾病的生物学标志物,其在 SLE 患者血清及病理组织中的高表达能够反映疾病的严重程度,因此,CD163 可能对评价 SLE 的病情进展和预后提供了有效的预测因素,从而为指导遗传学干预和临床治疗提供新的策略。但遗憾的是目前还缺乏针对 CD163/sCD163 的大样本和前瞻性临床研究证据,证实其与 SLE 的炎症反应、标志性抗体和疾病活动度之间的关联。今后还需要开展深入广泛的研究,明确阐述 CD163 在 SLE 发病机制中的意义。

值得注意的是,目前越来越多的证据表明,固有免疫不仅可以监测病原体的侵袭,还有助于识别 SLE 自身抗原,在 SLE 的病因学中发挥重要作用<sup>[27]</sup>。巨噬细胞是固有免疫和适应

性免疫的重要组成部分,参与凋亡细胞的清除,以及通过 Hb-SR 清除损伤后的组织,从而产生自身抗原。CD163 作为巨噬细胞的活性标志物,可能在 SLE 和狼疮性肾炎的发病和进展中发挥重要作用。然而,CD163<sup>+</sup> 巨噬细胞,即 M2 型巨噬细胞,因具有明确的抑制炎症反应作用,可能对 SLE 具有保护性因素<sup>[28]</sup>。目前的研究尚不能有效证实 CD163 是否参与 SLE 的发病机制,因此,CD163 能否作为 SLE 的新型治疗靶点需要将来大量的研究得以证实。

## 参考文献

- [1] Katsiari CG, Liossis SN, Sfikakis PP. The pathophysiologic role of monocytes and macrophages in systemic lupus erythematosus: a reappraisal [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2010, 39(6): 491–503.
- [2] Waldo SW, Li YF, Buono C, et al. Heterogeneity of human macrophages in culture and in atherosclerotic plaques [J]. *Am J Pathol*, 2008, 172(4): 1112–1126.
- [3] Buechler C, Ritter M, Ors6 E, et al. Regulation of scavenger receptor CD163 expression in human monocytes and macrophages by pro- and anti-inflammatory stimuli [J]. *J Leukoc Biol*, 2000, 67(1): 97–103.
- [4] Fabrick BO, van Bruggen R, Deng DM, et al. The macrophage scavenger receptor CD163 functions as an innate immune sensor for Bacteria [J]. *Blood*, 2009, 113(4): 887–892.
- [5] Onofre G, Kolácková M, Jankovicová K, et al. Scavenger receptor CD163 and its biological functions [J]. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2009, 52(2): 57–61.
- [6] Van Gorp H, Delputte PL, Nauwynck HJ. Scavenger receptor CD163, a Jack-of-all-trades and potential target for cell-directed therapy [J]. *Mol Immunol*, 2010, 47(7/8): 1650–1660.
- [7] Wagener FA, Volk HD, Willis D, et al. Different faces of the heme-heme oxygenase system in inflammation [J]. *Pharmacol Rev*, 2003, 55(3): 551–571.
- [8] Schaer DJ, Boretti FS, Hongegger A, et al. Molecular cloning and characterization of the mouse CD163 homologue, a highly glucocorticoid-inducible member of the scavenger receptor cysteine-rich family [J]. *Immunogenetics*, 2001, 53(2): 170–177.
- [9] 洪长江, 李全亮, 张园. TWEAK 及其受体在心血管疾病中的作用研究进展 [J]. *军事医学*, 2016, 40(2): 158–161.
- [10] Etzerodt A, Rasmussen MR, Svendsen P, et al. Structural basis for inflammation-driven shedding of CD163 ectodomain and tumor necrosis factor- $\alpha$  in macrophages [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(2): 778–788.
- [11] Møller HJ, de Fost M, Aerts H, et al. Plasma level of the macrophage-derived soluble CD163 is increased and positively correlates with severity in Gaucher's disease [J]. *Eur J Haematol*, 2004, 72(2): 135–139.
- [12] Schaer DJ, Schleiffenbaum B, Kurrer M, et al. Soluble hemoglobin-haptoglobin scavenger receptor CD163 as a lineage-specific marker in the reactive hemophagocytic syndrome [J]. *Eur J Haematol*, 2005, 74(1): 6–10.
- [13] Sato T, Kameyama T, Noto T, et al. Enhanced expression of hemoglobin scavenger receptor CD163 in accumulated macrophages within filtered debris between acute coronary syndromes and stable angina pectoris [J]. *Int Heart J*, 2015, 56(2): 150–156.
- [14] Barke TL, Goldstein JA, Sundermann AC, et al. Gestational diabetes mellitus is associated with increased CD163 expression and iron storage in the placenta [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2018, 80(4): e13020.
- [15] Greisen SR, Møller HJ, Stengaard-Pedersen K, et al. Macrophage activity assessed by soluble CD163 in early rheumatoid arthritis: association with disease activity but different response patterns to synthetic and biologic DMARDs [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2015, 33(4): 498–502.
- [16] Hassan WA, Baraka EA, Elnady BM, et al. Serum Soluble CD163 and its association with various disease parameters in patients with systemic sclerosis [J]. *Eur J Rheumatol*, 2016, 3(3): 95–100.
- [17] Rainer F, Horvath A, Sandahl TD, et al. Soluble CD163 and soluble mannose receptor predict survival and decompensation in patients with liver cirrhosis, and correlate with gut permeability and bacterial translocation [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(5): 657–664.
- [18] Enomoto Y, Suzuki Y, Hozumi H, et al. Clinical significance of soluble CD163 in polymyositis-related or dermatomyositis-related interstitial lung disease [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 9.
- [19] 于一涵, 李秀. 巨噬细胞可溶性 CD163 与自身免疫疾病关系的研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2018, 17(2): 207–210.
- [20] Choi MY, Flood K, Bernatsky S, et al. A review on SLE and malignancy [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2017, 31(3): 373–396.
- [21] Nakayama W, Jinnin M, Makino K, et al. CD163 expression is increased in the involved skin and sera of patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Eur J Dermatol*, 2012, 22(4): 512–517.
- [22] Zizzo G, Guerrieri J, Dittman LM, et al. Circulating levels of soluble MER in lupus reflect M2c activation of monocytes/macrophages, autoantibody specificities and disease activity [J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(6): R212.
- [23] Terai S, Ueda-Hayakawa I, Nguyen CTH, et al. Palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis associated with systemic lupus erythematosus; possible involvement of CD163 + M2 macrophages in two cases, and a review of published works [J]. *Lupus*, 2018, 27(14): 2220–2227.
- [24] Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(2): 241–250.
- [25] Olmes G, Büttner-Herold M, Ferrazzi F, et al. CD163 + M2c-like macrophages predominate in renal biopsies from patients with lupus nephritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18: 90.
- [26] Endo N, Tsuboi N, Furuhashi K, et al. Urinary soluble CD163 level reflects glomerular inflammation in human lupus nephritis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(12): 2023–2033.
- [27] Weidenbusch M, Kulkarni OP, Anders HJ. The innate immune system in human systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Sci*, 2017, 131(8): 625–634.
- [28] Li F, Yang YS, Zhu XH, et al. Macrophage polarization modulates development of systemic lupus erythematosus [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(4): 1279–1288.