·综 述·

大疱性类天疱疮与神经系统疾病相关性研究进展

刘艺迪,赵文玲,左亚刚,李 丽*
(中国医学科学院北京协和医院皮肤科,北京 100730)

【摘 要】 大疱性类天疱疮(BP)是一种自身免疫性皮肤病,患者多为老年人。国内外诸多研究报道称BP患者常合并有神经系统疾病,其中以痴呆和脑血管事件最为常见。BP存在两种自身抗原,即大疱性类天疱疮自身抗原1(BPAG1)和大疱性类天疱疮自身抗原2(BPAG2)。这两种抗原都在中枢神经系统和皮肤中有表达。患者可能是由于血脑屏障受损导致中枢神经系统抗原暴露于免疫系统,继发的交叉免疫反应攻击皮肤中的自身抗原,使得BP发生。

【关键词】 大疱性类天疱疮;神经系统疾病;自身抗原;自身抗体
【中图分类号】 R758.66 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.08.150

Research progress on association between bullous pemphigoid and neurological diseases

LIU Yi-Di, ZHAO Wen-Ling, ZUO Ya-Gang, LI Li*
(Department of Dermatology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Bullous pemphigoid (BP) is an autoimmune blistering disease, mostly affecting the elderly population. Many studies have reported that BP patients often complicate neurological diseases, with dementia and cerebral vascular event most common. There are 2 self antigens in BP, bullous pemphigoid antigen 1 (BPAG1) and 2 (BPAG2). Both antigens are expressed in central nervous system and skin. Compromised blood brain barrier may expose the antigens in central nervous system to immune system, then subsequent cross-immune reaction attacks self antigens in the skin, and as the result, BP develops.

【Key words】 bullous pemphigoid; neurological disease; self antigen; self antibody
This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81371731, 81071301).
Corresponding author: *LI Li*, *E-mail*: *lilipumch2007@sina.com*

大疱性类天疱疮(bullous pemphigoid,BP)是一种自身免疫性皮肤病,患者多为老年人,无明显性别差异,典型皮损主要表现为水肿性红斑表面水疱和大疱,伴或不伴严重瘙痒。之前国内外诸多研究报道称BP患者常合并有神经系统疾病,包括痴呆、脑血管事件、帕金森综合征、多发性硬化、肌萎缩侧索硬化、癫痫等,其中以痴呆和脑血管事件最为常见。

1 BP和神经系统疾病的流行病学关系

早在1989年Masouyé等[1]就提出BP患者合并多发性硬化可能并非巧合。之后不断有研究报道称BP患者中神经系统疾病的发生率显著高于同年龄段正常对照,发生率30%~60%,并且这种相关性在不同地区、人种中均存在[2-4]。患神经系统疾病的人群相比无神经系统疾病的人群有更高的风险患BP。甚至有研究发现BP和精神分裂症等精神疾病之间可能还存在着相关性[5]。值得注意的是,BP的发生一般晚于神经系统疾病的出现,间隔从数月至几年不等。Taghipour等[6]进行的病例对照研究提示,72%的BP患者发病在神经系统疾病之后,平均时间间隔为5.5年。因此可以说,BP和神经系统疾病的联系绝非偶然。

2 BP自身抗原的研究进展

目前研究发现BP存在两种自身抗原,大疱性类天疱疮自身抗原1(bullous pemphigoid antigen 1,BPAG1)和大疱性类天疱疮自身抗原2(bullous pemphigoid antigen 2,BPAG2)。它们和BP合并神经

收稿日期:2016-02-17;修回日期:2016-05-18
基金项目:国家自然科学基金(81371731,81071301)
通信作者:李 丽,E-mail:lilipumch2007@sina.com

系统疾病可能都存在着密切联系。

2.1 BPAG1

BPAG1基因总共能编码4种亚型的蛋白，BPAG1e、BPAG1a、BPAG1b和BPAG1n。它们在分子结构上具有一定的同源性，各自又具有组织特异性。在BP中首先被发现的自身抗原是其表皮亚型BPAG1e，它是皮肤中组成半桥粒结构的一种胞内蛋白，因其相对分子质量为230 000，又被称作BP230[7]。BPAG1e蛋白有多个结构域，包括红细胞膜内蛋白重复结构、血小板溶素区、螺旋杆状区、C末端延伸区。其结构非常类似于网蛋白(plectin)和桥粒蛋白(desmoplakin)。因网蛋白和桥粒蛋白属血小板溶素家族的重要成员，故BPAG1e也被认为是血小板溶素的一种。BPAG1e除了主要在表皮表达，还存在于角膜和膀胱。依靠N末端和整合素的相互作用，以及C末端和中间丝的结合，BPAG1e连接了角蛋白丝和半桥粒，起到维持皮肤组织结构，对抗机械外力的重要作用。

在小鼠实验中发现，亚型BPAG1a(625 000)主要存在于脑组织，亚型BPAG1b(834 000)主要存在于心肌和骨骼肌。这两种亚型结构类似，在N末端有肌动蛋白结合域(ABD)，紧接着是红细胞膜内蛋白重复结构、血小板溶素区、EF hand motif、Gly-Ser-Arg(GSR)重复和EB1/3结合区。BPAG1b和BPAG1a的区别在于前者在血小板溶素区和红细胞膜内蛋白重复结构之间有一个长的连接结构，这一结构的功能尚不可知[8]。这两种亚型和BPAG1e共有的结构仅为血小板溶素区。由于转录起点和剪切位点的多样性，BPAG1基因能编码多种亚型的BPAG1a和BPAG1b，不同亚型的区别在于N末端或C末端结构的差别，它们在不同组织中的表达亦存在差异[8]。BPAG1a/b的确切功能尚不明确，不同研究结果存在争议，较为公认的是BPAG1a/b与微管结构、胞内运输、高尔基体位置相关[7]。

BPAG1基因在不同物种间高度保守，人BPAG1基因与鼠的同源性高达96%，为研究者利用小鼠模型研究该基因提供了良好基础[9]。BPAG1e基因敲除的小鼠不仅因半桥粒结构受损而出现皮肤脆性增加，还表现出肌张力障碍(dystonia musculorum, dt)和感觉神经退变，这些表现与dt小鼠模型的表现完全相同。dt是一种隐性遗传性神经病变，其致病基因是dt基因，编码的蛋白为肌营养不良蛋白(dystonin)，其作用为连接神经元细胞膜与细胞骨架。目前已知至少有9种dt基因的突变可以导致小鼠dt表型，在这些小鼠品系中，BPAG1的表达均降低或完全缺失[10]。有研究进一步证明BPAG1a和BPAG1b的同时失活是导致小鼠dt表型的原因[11]。BPAG1a在中枢神经系统中广泛表达，在维持神经细胞的细胞骨架和胞内运输方面发挥重要作用。当它的表达大幅减少时，可以推测会有神经系统病变发生。以上信息均提示BP和神经系统疾病存在某种联系[12]。

神经亚型BPAG1n，其结构和BPAG1e非常相似，仅在N末端多出一个肌动蛋白结合域。但用RT-PCR和Northern Blotting在小鼠的脑组织中并未检测到该亚型的表达[13]。目前对该亚型的研究还比较少。

2.2 BPAG2

BPAG2的相对分子质量为180 000，故又名BP180。BPAG2和BPAG1e类似，在表皮基底膜区表达，是半桥粒的结构之一。分子克隆法发现BPAG2(又名XVII型胶原)属于跨膜胶原家族，是一种跨膜蛋白，其胞外结构是15个间断的胶原样片段。通过和细胞外基质蛋白的相互作用，BPAG2将表皮角质形成细胞与真皮相连接。有研究发现，BPAG2在人中枢神经系统中亦有分布[14]。和皮肤中的跨膜蛋白不同，脑中的BPAG2是一种细胞内结构，主要分布于神经元胞质和轴突近端。脑内不同区域其分布密度存在差异，最多见于运动核团(舌下神经核、动眼神经核)、Betz细胞、丘脑底核、海马CA2-CA4区椎体细胞、基底前脑核团(Meynert核、视上核)。而在白质、胶质细胞及内皮细胞则无表达。非Herlitz型交界性大疱性表皮松解症的病因也是BPAG2基因突变，但该病不合并神经系统疾病，说明单纯的皮肤BPAG2相关结构受损不能解释BP患者神经系统受累。更可能的原因是对BPAG2的自身免疫反应导致了皮肤和神经系统同时受累。Chen等[15]的研究提示BPAG2和BPAG1一样可能在BP合并神经疾病的机制中发挥作用。

3 BP合并神经系统损害患者自身抗体的研究进展

BP患者血清IgG抗体的主要成分是识别BPAG2的抗体，其结合表位是细胞外邻近细胞膜的非胶原样区域。超过90%的BP患者血清中可用ELISA法检测到BPAG2抗体。大量的体内、体外动物实验提示，BPAG2的自身抗体是BP的致病性抗体。将人源化的BPAG2抗体被动输注到小鼠体内，可以诱发小鼠皮肤疱病，临床特征高度符合BP[16]。Foureur等[17]研究发现少数不患BP的老年人血清

中也存在 BPAG2 抗体，血清中存在 BPAG2 抗体的老年人同时合并痴呆的可能性更高。

BP 患者血清中也存在 BPAG1e 的 IgG 抗体，这些抗体能够结合到遍布于 BPAG1e 表面的诸多位点上。BPAG1e 是细胞内蛋白，尽管 BPAG1e 抗体可以进入细胞，但它不是自身免疫反应中的主要靶点，其在 BP 疾病启动中的作用尚不甚明确。值得注意的是，针对胞内 BPAG1e 的免疫反应总是滞后于针对 BPAG2 的免疫反应。Di Zenzo 等[18]研究了 35 例 BP 患者在 1 年内血清中自身 IgG 抗体的进化过程，在其中 17 例患者中观察到了表位扩散现象，且 BPAG2 的抗体始终早于 BPAG1e 抗体出现，提示 BPAG2 抗体和细胞外区域的结合是 BP 发病过程中早期且重要的一步，BPAG1e 抗体可能来源于表皮组织被破坏后 BP 自身抗原间的表位扩散作用。有观点认为，BP 的发病首先需要自身抗体和 BPAG2 的结合，后续有组织破坏及胞内抗原表位的暴露，才能导致后续更严重的免疫反应，仅用针对 BPAG1e 的血清抗体无法诱导小鼠模型中 BP 发生[19]。

Chen 等[15]和 Li 等[20]用免疫印迹法发现相当一部分 BP 合并神经系统病变的患者血清中存在能识别人脑组织提取物的抗体，比例明显高于单纯 BP 患者或单纯神经系统疾病患者。被这些抗体所识别的蛋白的相对分子质量为 230 000 和 180 000，对应着 BPAG1 和 BPAG2。Wieland 等[21]入组 337 例无 BP 临床表现的受试者，其中 25 例血清中同时存在 BPAG1/2 两种抗体，这 25 例中 5 例患神经系统疾病。Gambichler等[22]发现血清 BPAG2 抗体滴度升高和 BP 患者合并神经系统疾病显著相关，BPAG1 抗体滴度在 BP 合并/不合并神经疾病的患者中并无显著差异。但用免疫荧光法发现这些患者血清中 BPAG2 抗体与哺乳动物神经组织的结合却无特异性，甚至不结合。Taghipour 等[23]联合使用免疫荧光、ELISA、免疫印迹法 3 种方法，发现 BP 合并/不合并神经疾病的患者血清中 BPAG1/2 抗体滴度并无显著区别，血清对 BPAG1/2 抗原的识别亦无组间差别。以上试验结果的差异可能是试验方法不同所致，也可能是因为入组患者数较少。BP 患者血清中的自身抗体和神经系统病变究竟有何联系，是否存在 BPAG1/2 以外的抗原还有待进一步研究。

4 BP 与神经系统疾病之间可能的发病机制

基于 BP 和神经系统疾病之间的流行病学特点，BP 发病大多晚于神经系统病变，加之 BP 抗原不同亚型间的同源性，可以推测：患者可能是由于血脑屏障受损导致中枢神经系统抗原暴露于免疫系统，继发的交叉免疫反应攻击皮肤中的自身抗原，使得 BP 发生。这是当前较为主流的认识。有观点认为，随着年龄增长血脑屏障会受损害，脑组织丧失其“免疫豁免”功能，使得脑组织抗原暴露于免疫系统[24]。在小鼠衰老模型中，脑微血管通透性的增加被证实在海马结构中尤为突出[25]，海马结构恰恰是 BPAG2 表达旺盛的地方。痴呆是 BP 患者中最常见的神经系统疾病，海马结构亦是老年痴呆症患者最常见的病变部位之一。

但也有不支持上述观点的依据。(1)血小板溶素区是 BPAG1e 和 BPAG1a/b 唯一共有的结构，但该结构不是 BPAG1e 的主要免疫表位。Blocker 等[26]试图寻找 BPAG1e 的主要抗原表位，发现在 10 个相互重叠的蛋白片段中，最主要的表位位于 C 末端，而非血小板溶素区。(2)无强有力证据表明 BPAG1e 的抗体是导致 BP 发生的致病性抗体，将 BPAG1e 抗体输入小鼠体内，能观察到抗体在基底膜的结合，但并不导致皮肤病变[19]。(3)BPAG1a 在中枢神经系统中的表达分布情况不甚支持 BP 相关神经系统疾病的多样性[27]。之后的研究应当着重探索神经系统疾病患者血清中是否存在 BPAG1e 和 BPAG1a 抗体，从而验证 BP 是否继发于中枢神经系统损伤后的交叉免疫反应。

BP 患者常合并脑血管疾病。从病因上讲，脑血管病属于血管源性病变而非神经病变。与其他神经系统疾病不同，脑血管病发病常常在 BP 之后[28]。可能原因是 BP 患者中的炎症反应状态不局限于皮肤，而是波及血管内皮，导致动脉粥样硬化。此外，BP 中的全身炎症反应会提高皮肤和外周血中嗜酸性粒细胞的数量，嗜酸性粒细胞是人血中诱发凝血的重要因素，其水平过高会使血液呈高凝状态[29]。有研究发现外周血嗜酸性粒细胞增多和 BP 合并神经系统疾病显著相关[22]。以上两种因素共同作用，加之 BP 患者平均年龄本就较高，使得动脉粥样硬化性脑血管病更容易发生。

5 结 语

过去 10 余年的研究使得人们对 BP 合并神经系统疾病的认识有了很大进展，目前的主流观点认为是神经系统病变导致血脑屏障破坏，脑内 BPAG 抗原暴露于免疫系统，产生自身抗体，这些抗体的交叉反应使皮肤出现损害。确切机制是否果真如此还有待进一步研究。BPAG1/2 自身抗原不同亚型的表达分布和功能、BP 患者血清抗体和神经系统疾病发

病的关系,都是今后需要阐明的问题。

【参考文献】

[1] Masouyé I, Schmied E, Didierjean L, *et al*. Bullous pemphigoid and multiple sclerosis: more than a coincidence? Report of three cases[J]. J Am Acad Dermatol, 1989, 21(1): 63-68.

[2] Tarazona MJ, Mota AN, Gripp AC, *et al*. Bullous pemphigoid and neurological disease: statistics from a dermatology service[J]. An Bras Dermatol, 2015, 90(2): 280-282.

[3] Brick KE, Weaver CH, Savica R, *et al*. A population-based study of the association between bullous pemphigoid and neurologic disorders[J]. J Am Acad Dermatol, 2014, 71(6): 1191-1197.

[4] Kwan Z, Lai YN, Ch' Ng CC, *et al*. The association between bullous pemphigoid and neurological disorders in a selected Malaysian population[J]. Med J Malaysia, 2015, 70(2): 81-85.

[5] Chen YJ, Wu CY, Lin MW, *et al*. Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: a nationwide population-based study[J]. Br J Dermatol, 2011, 165(3): 593-599.

[6] Taghipour K, Chi CC, Vincent A, *et al*. The association of bullous pemphigoid with cerebrovascular disease and dementia: a case-control study[J]. Arch Dermatol, 2010, 146(11): 1251-1254.

[7] Kunzli K, Favre B, Chofflon M, *et al*. One gene but different proteins and diseases: the complexity of dystonin and bullous pemphigoid antigen 1[J]. Exp Dermatol, 2016, 25(1): 10-16.

[8] Poliakova K, Adebola A, Leung CL, *et al*. BPAG1a and b associate with EB1 and EB3 and modulate vesicular transport, Golgi apparatus structure, and cell migration in C2.7 myoblasts[J]. PLoS One, 2014, 9(9): e107535.

[9] Brown A, Dalpe G, Mathieu M, *et al*. Cloning and characterization of the neural isoforms of human dystonin[J]. Genomics, 1995, 29(3): 777-780.

[10] Goryunov D, Adebola A, Jefferson JJ, *et al*. Molecular characterization of the genetic lesion in Dystonia musculorum (dt-Alb) mice[J]. Brain Res, 2007, 1140: 179-187.

[11] Steiner-Champliaud MF, Schneider Y, Favre B, *et al*. BPAG1 isoform-b: complex distribution pattern in striated and heart muscle and association with plectin and alpha-actinin[J]. Exp Cell Res, 2010, 316(3): 297-313.

[12] Guo L, Degenstein L, Dowling J, *et al*. Gene targeting of BPAG1: abnormalities in mechanical strength and cell migration in stratified epithelia and neurologic degeneration[J]. Cell, 1995, 81(2): 233-243.

[13] Leung CL, Zheng M, Prater SM, *et al*. The BPAG1 locus: alternative splicing produces multiple isoforms with distinct cytoskeletal linker domains, including predominant isoforms in neurons and muscles[J]. J Cell Biol, 2001, 154(4): 691-697.

[14] Seppanen A, Suuronen T, Hofmann SC, *et al*. Distribution of collagen XVII in the human brain[J]. Brain Res, 2007, 1158: 50-56.

[15] Chen J, Li L, Chen J, *et al*. Sera of elderly bullous pemphigoid patients with associated neurological diseases recognize bullous pemphigoid antigens in the human brain[J]. Gerontology, 2011, 57(3): 211-216.

[16] Lin L, Betsuyaku T, Heimbach L, *et al*. Neutrophil elastase cleaves the murine hemidesmosomal protein BP180/type XVII collagen and generates degradation products that modulate experimental bullous pemphigoid[J]. Matrix Biol, 2012, 31(1): 38-44.

[17] Foureur N, Mignot S, Senet P, *et al*. Correlation between the presence of type-2 anti-pemphigoid antibodies and dementia in elderly subjects with no clinical signs of pemphigoid[J]. Ann Dermatol Venereol, 2006, 133(5 Pt 1): 439-443.

[18] Di Zenzo G, Thoma-Uszynski S, Calabresi V, *et al*. Demonstration of epitope-spreading phenomena in bullous pemphigoid: results of a prospective multicenter study[J]. J Invest Dermatol, 2011, 131(11): 2271-2280.

[19] Feldrihan V, Licarete E, Florea F, *et al*. IgG antibodies against immunodominant C-terminal epitopes of BP230 do not induce skin blistering in mice[J]. Hum Immunol, 2014, 75(4): 354-363.

[20] Li L, Chen J, Wang B, *et al*. Sera from patients with bullous pemphigoid (BP) associated with neurological diseases recognized BP antigen 1 in the skin and brain[J]. Br J Dermatol, 2009, 160(6): 1343-1345.

[21] Wieland CN, Comfere NI, Gibson LE, *et al*. Anti-bullous pemphigoid 180 and 230 antibodies in a sample of unaffected subjects[J]. Arch Dermatol, 2010, 146(1): 21-25.

[22] Gambichler T, Segert H, Hoxtermann S, *et al*. Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid: clinical and experimental investigations[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015, 29(9): 1758-1762.

[23] Taghipour K, Chi CC, Bhogal B, *et al*. Immunopathological characteristics of patients with bullous pemphigoid and neurological disease[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014, 28(5): 569-573.

[24] Bouras C, Riederer BM, Kovari E, *et al*. Humoral immunity in brain aging and Alzheimer's disease[J]. Brain Res Brain Res Rev, 2005, 48(3): 477-487.

[25] Pelegri C, Canudas AM, Del VJ, *et al*. Increased permeability of blood-brain barrier on the hippocampus of a murine model of senescence[J]. Mech Ageing Dev, 2007, 128(9): 522-528.

[26] Blocker IM, Dahnrich C, Probst C, *et al*. Epitope mapping of BP230 leading to a novel enzyme-linked immunosorbent assay for autoantibodies in bullous pemphigoid[J]. Br J Dermatol, 2012, 166(5): 964-970.

[27] Horie M, Watanabe K, Bepari AK, *et al*. Disruption of actin-binding domain-containing Dystonin protein causes dystonia musculorum in mice[J]. Eur J Neurosci, 2014, 40(10): 3458-3471.

[28] Yang YW, Chen YH, Xirasagar S, *et al*. Increased risk of stroke in patients with bullous pemphigoid: a population-based follow-up study[J]. Stroke, 2011, 42(2): 319-323.

[29] Marzano AV, Tedeschi A, Berti E, *et al*. Activation of coagulation in bullous pemphigoid and other eosinophil-related inflammatory skin diseases[J]. Clin Exp Immunol, 2011, 165(1): 44-50.

(编辑:周宇红)