

# 为何女性更易患自身免疫性疾病

## X 染色体提供线索

**本报讯** 为什么女性比男性更易患自身免疫性疾病？对于这种差异，一种新解释出现了：在女性一半 X 染色体上发现的分子层可能会引起不必要的免疫反应。近日，相关成果发表于《细胞》。

这种由 RNA 和蛋白质组成的分子层是 X 染色体失活过程的核心。研究人员此前认为，性激素和 X 染色体上有缺陷的基因调控是驱动自身免疫差异的因素。现在，X 染色体失活的核心蛋白质本身可以引发免疫警报，这一发现增加了问题的复杂性，并可能提供新的诊断和治疗机会。

“这确实提出了一个新机制。”美国宾夕法尼亚州立医学院遗传学家 Laura Carrel 说。

在所有自身免疫性疾病病例中，女性约占 80%，其中包括狼疮和类风湿性关节炎等疾病。然而，如何解释这种性别差异一直是个谜。

一个主要的怀疑对象是 X 染色体，因为在包括人类在内的大多数哺乳动物中，雄性细胞通常只有一个拷贝，

而雌性细胞则携带两个拷贝。

X 染色体失活抑制了大多数 XX 细胞中一条 X 染色体的活性，使其 X 连锁基因的“剂量”与雄性 XY 细胞相等。这一过程是高度物理化的：被称为 XIST 的长链 RNA 缠绕在染色体周围，吸引数十种蛋白质形成复合物，有效“封住”了染色体内部的基因。

然而，并不是所有基因都“沉默”了，那些逃脱 X 染色体失活的基因被认为是一些自身免疫性疾病的基础。此外，研究人员在 2023 年报告说，XIST 可以引发炎症免疫反应。但这并不是故事的全部。

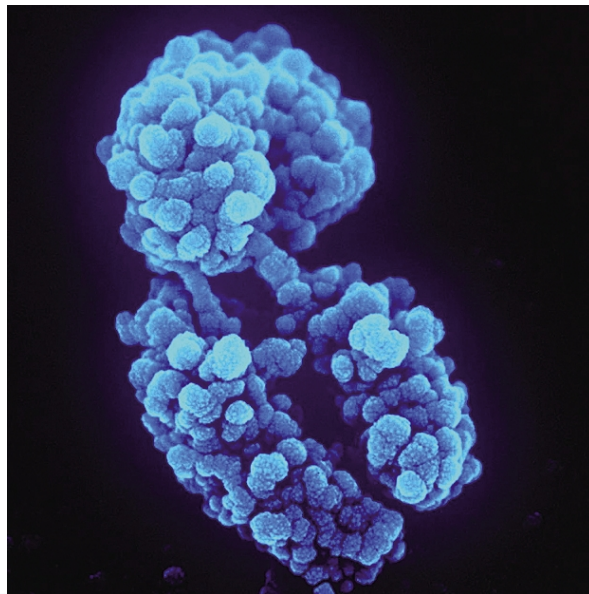
大约 10 年前，论文作者之一、美国斯坦福大学医学院分子遗传学家 Howard Chang 注意到，许多与 XIST 相互作用的蛋白质是自身抗体被误导的免疫分子的目标。

它们能够攻击组织和器官，导致自身免疫性疾病特有的慢性炎症和损伤。由于 XIST 通常只在 XX 细胞中表达，因此攻击 XIST 相关蛋白的自身抗体对女性的影响可能比对男性更大，似

乎是合乎逻辑的。

包裹某些 X 染色体拷贝的蛋白质 - RNA 复合物导致女性自身免疫性疾病的患病率偏高。

图片来源：  
Lennart Nilsson, TT



乎是合乎逻辑的。

为验证这个想法，Chang 和同事研究了通常不表达 XIST 的雄性小鼠。研究人员对小鼠进行了生物工程改造，使其产生一种 XIST，这种 XIST 不会使基因表达沉默，但形成了特有的 RNA-蛋白质复合物。

研究团队在小鼠中诱导了一种类似狼疮的疾病，并发现表达 XIST 的小鼠比不表达的具有更高的自身抗体水平。它们的免疫细胞也处于更高水平的戒备状态，这是易受自身免疫攻击的迹象，并且它们的组织损伤也更广泛。

值得注意的是，在狼疮、硬皮病和

皮炎患者的血液样本中有相同的自身抗体。美国密歇根大学医学院皮肤科医生 Allison Billi 说，这表明 XIST 及其相关蛋白是“人体免疫系统很难忽视的东西”。

美国宾夕法尼亚大学遗传学家 Montserrat Anguera 指出，数据表明，在小鼠中观察到的与 XIST 相关的机制和人类自身免疫状况直接相关，对人类疾病管理具有意义。例如，针对这些自身抗体的诊断，可帮助临床医生检测和监测各种自身免疫性疾病。（文乐乐）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.12.037>

# 青少年压力大成年后易患高血压和肥胖

**本报讯** 近年来，包括心血管疾病和 2 型糖尿病在内的心脏代谢病成为最常见的慢性疾病，其发病越来越年轻化。相比成人，儿童的中枢神经系统正在发育，对压力的反应更为敏感。然而儿童的压力水平变化对心脏健康的长期影响鲜有报道。

为了填补这个空白，美国南加州大学的科研人员使用纵向队列数据，探究了压力与心脏代谢病风险之间的关系。

近日，《美国心脏协会杂志》发表了该团队的一项研究成果，这项前瞻性研究评估了青少年受到长期压力对成年后心血管健康的影响。研究表明，青少年时期压力较大的人，在成年后更容易产生高血压、肥胖和其他心脏代谢病风险因素。

研究人员分析了来自“南加州州儿童健康研究”的数据信息。276 名参与者在童年时与父母一起参与了这项研究，然后在青少年时期（平均年龄 13 岁）和成年早期（平均年龄 24 岁）参与了后续评估。

“我们纵向评估了研究对象在青少年及成年早期的感知压力水平。根据压力水平变化，把研究对象分成 4 个压力组别：持续高压、随时间递减、随时间递增和持续低压力。”论文第一作者、南加州大学人群和公共卫生系博士后郭方琪在接受采访时表示。

研究人员通过多个客观检测指标，如颈动脉内膜中层厚度、收缩和舒张血压、BMI、体脂百分比、腹部 / 髋部比率和 HbA1c，全面

评估了成年期心脏代谢病风险。

分析发现，从青少年时期到成年早期感知压力水平与成年期患心脏代谢病的风险呈正相关。例如，如果一个人从十几岁到成年经历了持续性高感知压力，成年后患血管类疾病、肥胖、向心性肥胖和高血压的风险会更高。

“我们发现青少年持续的高压力可能是影响心脏健康的重要因素。研究结果强调了青少年早期压力检测和有效压力管理的重要性。家庭、学校、医院，还有政府都需要重视青少年心理健康，及时检测和干预那些压力较高的个体，从而减少其今后患心脏病、代谢病的风险。”郭方琪说。

（张晴丹）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1161/JAHA.123.030741>

**本报讯** 美国华盛顿大学西雅图分校 Hao Yuan Kueh 等人发现，可逆的、可调的表观遗传沉默 TCF1 在 T 细胞记忆决策中产生灵活性。这一成果近日发表于《免疫》。

通过使用时间分辨转录组学、定量活成像和急性感染模型，在单细胞和克隆谱系水平上跟踪 CD8<sup>+</sup> T 细胞，研究人员发现 T 细胞在被抗原识别后会早期维持或失去记忆潜能。然而，在病原体被清除后，T 细胞可能会重新获得最初丢失的记忆潜力。从机制上讲，这种灵活性是通过随机顺式表观遗传开关实现的，该开关可调且可逆地使记忆调节因子 TCF1 沉默，以响应刺激。

研究人员认为，细胞决策的灵活性和随机性确保了对各种威胁的最佳免疫反应。

据介绍，免疫系统通过其形成的记忆细胞的数量和类型，编码有关病原威胁严重程度的信息。这种编码来自淋巴细胞在挑战过程中，维持或失去自我更新和记忆潜力的功能。（柯讯）

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.12.006>

TCF1 在 T 细胞记忆决策中产生灵活性