

# 强直性脊柱炎易感基因的相关研究进展

任伟凡<sup>1</sup>, 胡劲涛<sup>1</sup>, 全仁夫<sup>2</sup>, 吕建兰<sup>1</sup>, 钱建胜<sup>1</sup>

(1. 浙江中医药大学第三临床医学院, 浙江 杭州 310053;

2. 杭州市萧山区中医院, 浙江 杭州 311201)

**摘要** 强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是临床上常见的一种具有高度遗传性的慢性炎症性疾病。HLA-B27 基因被认为是与 AS 相关性最强的易感基因,但越来越多的研究发现,除 HLA-B27 基因外,包括内质网氨基肽酶 1 基因、白细胞介素 23/白细胞介素 17 炎症轴相关基因、肿瘤坏死因子  $\alpha$  基因、白细胞介素 1 基因、杀伤细胞免疫球蛋白样受体基因在内的多种基因均与 AS 的易感性有关。目前所发现的易感基因与 AS 关联的机制尚不十分清楚,仍须开展更多高质量、多角度、深层次的研究。

**关键词** 脊柱炎;强直性;易感基因;遗传;多态性;单核苷酸;综述

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是临床上常见的一种以脊柱及骶髂关节慢性炎症为主的全身性、进行性疾病,它主要涉及脊柱、骶髂关节,也可侵入周围关节,引起软组织骨化和关节融合,最终可能导致残疾<sup>[1]</sup>。AS 全球发病率为 0.1%~1.6%<sup>[2]</sup>,目前我国约有 400 万 AS 患者。AS 起病隐匿,早期容易忽视,患者就诊时多处于疾病进展期。随着疾病进展,可出现骶髂关节炎,引起持续的腰背或臀部疼痛,部分患者还可能伴随眼部、肺部、肾脏等多器官病变。虽然 AS 的病因目前尚未明确,但研究表明遗传因素是影响该病易感性的最主要因素<sup>[3]</sup>。因此了解 AS 的易感基因和区域,对于研究该病的发病机制及探索新的治疗方法具有重要意义。本文对强直性脊柱炎易感基因的相关研究进展进行了综述。

## 1 HLA-B27 基因

HLA-B27 基因是目前发现的与 AS 关联性最强的基因<sup>[4]</sup>,并且这种强相关性已被多个研究所证实<sup>[5-6]</sup>。HLA-B27 基因是人类 6 号染色体短臂上 MHC-I 类分子 B 位点上的等位基因,全长约 3.4 kb,由 7 个内含子和 8 个外显子组成,编码 HLA-B27 分子的重链;HLA-B27 分子的另一条轻链由位于第 15 号染色体上的非 HLA 基因编码的  $\beta 2$  微球蛋白构成。HLA-B27 基因具有高度多态性,其多态性集中在第 2、3 外显子,常常表现为几个碱基的不同。B2705 被认为是其他 B27 亚型的共同祖先。是否所有亚型均与疾病相关目前仍不清楚,某些亚型也可能

是 AS 的保护基因。在这些亚型当中,B2702、B2704、B2705 与 AS 具有最强的相关性<sup>[7]</sup>。HLA-B27 基因多态性在世界范围内是不同的,其中 B2702 多见于地中海人群,B2703 主要见于西非黑人,B2705 多见于白人和爱斯基摩人,B2706 多见于东南亚人群,而我国以 B2704 和 B2705 最为常见<sup>[8]</sup>。

有明确的证据表明,与 AS 相关的是 HLA-B27 基因本身,而不是附近与之连锁的其他基因。直接证据为:转入人 HLA-B27 基因的大鼠和小鼠均出现类似于 AS 的症状<sup>[9]</sup>。但是,HLA-B27 在 AS 发病中所起的作用目前尚不明确,主要有以下几种假说:①关节源性致病肽学说。该学说基于 HLA-I 类分子的内源性抗原的呈递功能,推测正常情况下关节组织中存在低水平表达的关节源性致病肽,当感染某些病原体后,HLA-B27 可能特异性结合并且呈递关节肽,引发一种炎症免疫反应。但是 B27/人  $\beta 2$  微球蛋白转基因小鼠模型的研究否定了这种假说<sup>[10]</sup>,而且目前也并没有发现这些致病肽是什么。②分子模拟学说。即某些细菌,如肺炎克雷伯杆菌与 HLA-B27 分子之间存在共同抗原区域,所以机体同时针对细菌及自身的 HLA-B27 分子产生免疫应答,进而引起剧烈的免疫反应<sup>[11]</sup>。③自身转换学说。该学说认为,位于抗原结合槽中的第 67 位半胱氨酸残基被氧化而发生电荷的变化,将两个重链以二硫键相连接形成二聚体,进而引起 HLA-B27 结构的变化。结构发生变化的 HLA-B27 被免疫系统识别,引起强烈的免疫反应<sup>[12]</sup>。Bowness 等<sup>[13]</sup>研究发现,HLA-B27 阳性脊柱关节炎患者的细胞表面表达 HLA-B27 二聚体,这

些二聚体能够介导炎症反应。AS 与 HLA - B27 基因的这种强相关并不能解释 AS 所有的遗传度,尽管有高达 90% 的 AS 患者 HLA - B27 为阳性,但是仅有 8% 的 HLA - B27 阳性人群最终会发展为 AS<sup>[14]</sup>,同时临床也存在许多 HLA - B27 阴性的 AS 患者。这提示除了 HLA - B27 以外,同时存在其他重要的易感基因和区域,共同影响 AS 的发病。

## 2 内质网氨基肽酶 1 基因

染色体 5p15 和 17q21 两个基因座中的基因编码的 4 种氨基肽酶被证实与 AS 相关<sup>[15]</sup>。其中,内质网氨基肽酶 1 (endoplasmic reticulum aminopeptidases 1, ERAP 1) 基因有 20 个外显子和 19 个内含子,其编码的 ERAP1 表达于内质网上,是 HLA - I 类分子(如 HLA - B27) 呈递内源性抗原过程的重要组成部分。一旦抗原经过蛋白酶体加工,抗原加工相关转运体将抗原肽从细胞质带入内质网,然后 ERAP1 和 ERAP2 修剪长于 9 个氨基酸的 N 末端延伸肽,使其达到能与 HLA - I 类分子结合并递呈的最佳长度,起到“分子标尺”的作用。对 ERAP1 基因缺陷小鼠的研究证明,一旦 ERAP1 缺失,正常情况下被 HLA - I 类分子(如 HLA - B27) 呈递的肽的长度明显增加。另外,ERAP1 可以促进几种细胞因子的细胞膜表面受体降解,ERAP1 通过降解肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) 受体 I、白细胞介素(interleukin, IL) - 1R2、IL - 6R 等受体阻断肿瘤坏死因子、IL - 1、IL - 6 与靶细胞结合,进而下调促炎细胞因子信号系统<sup>[16]</sup>。所以,ERAP1 基因的多态性造成上述功能改变,可能是造成 AS 的原因之一。

ERAP1 是第 1 个被发现与 AS 相关的氨基肽酶<sup>[17]</sup>,这种关联在欧洲白人和东亚人群中都被证实<sup>[18-19]</sup>。ERAP1 基因被认为是与 AS 相关性最强的非主要组织相容性复合体基因。ERAP1 在 HLA - B27 阳性的情况下与 AS 相关,说明 ERAP1 变异是在抗原呈递之前影响疾病<sup>[19]</sup>。先前的全基因关联研究发现,ERAP1 基因上的 rs26653、rs2287987、rs30187、rs10050860、rs7482078、rs27044、rs27037 等位点变异与 AS 相关,这些位点都是参与 ERAP1 分子 N 端氨基酸修剪的关键氨基酸残基位点,这些位点的变异会造成 ERAP1 功能的改变。精细定位研究表明,单核苷酸多态性 rs30187 与疾病直接相关,而携带 rs10050860 的 AS 单倍体同时也携带 rs17482078,

rs10050860 和 rs17482078 之间的连锁不平衡非常紧密。体外研究 ERAP1 及其变异的肽酶活性的研究发现,rs30187 和 rs17482078 的保护性变异与肽酶功能降低 40% 相关,而 rs10050860 没有效果,这可能表明 rs10050860 不是真正的疾病相关变异,而 rs17482078 才是<sup>[19]</sup>。ERAP1 基因单核苷酸多态性 rs27434、rs27044、rs30187 与中国汉族人群 AS 的易感性无关<sup>[20]</sup>,说明在 ERAP1 上 AS 相关的单核苷酸多态性可能具有人群特异性,但这些位点都是 ERAP1 突变,提示 AS 在不同人群间可能通过共同发病机制致病。

## 3 IL - 23/IL - 17 炎症轴相关基因

IL - 23/IL - 17 轴的作用通路为:由树突状细胞、巨噬细胞等抗原提呈细胞分泌 IL - 23,IL - 23 与 IL - 23 受体(interleukin - 23 receptor, IL - 23R) 结合后,激活 Janus 激酶 2,磷酸化 IL - 23R 的非连续位点,继而形成信号传导及转录激活因子 3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3) 的停靠点;随后 STAT3 被 Janus 激酶 2 磷酸化,转移至辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17) 细胞核;在细胞核中,STAT3 将上调维甲酸相关孤儿受体 C,促进 IL - 17 的生成。研究显示,AS 患者外周血和关节液中 Th17 细胞数量及 IL - 17 浓度均较健康者显著升高<sup>[21]</sup>。IL - 17 能激活巨噬细胞、树突状细胞、成纤维细胞、软骨细胞及成骨细胞等多种细胞,生成数量众多的致炎破坏性因子。同时在骨组织中,IL - 17 诱导成骨细胞表达细胞核因子 Kb 受体活化因子配体,激活破骨细胞,使骨吸收增强,造成骨丢失,直接或间接地导致骨质破坏,这也是 AS 患者骨密度下降的原因之一<sup>[22]</sup>。

现在已经有充分的证据表明,IL - 23/IL - 17 轴的多种组成成分与 AS 有关。IL - 23 细胞因子由 IL - 12p40 和 IL23p19 两个亚基组成。IL - 12p40 由 IL - 12B 编码,后者附近的变异被证实与 AS 相关<sup>[23]</sup>。IL - 23 通过 IL - 23R 发出信号,降低对 IL - 23 刺激敏感性的保护性变异与 AS 密切相关<sup>[24]</sup>,这一关联性最初是在欧洲白人中发现的<sup>[17]</sup>,但在我国汉族人群中并没有发现这种关联性<sup>[25]</sup>。一项测序研究现已发现,汉族人中存在与 AS 相关的不同 IL - 23R 变异,这些保护性变异都是功能丧失变异<sup>[26]</sup>,并且汉族人群中发现 Janus 激酶 2 和 STAT3 基因变异与 AS 相关<sup>[27]</sup>。

Brown 等<sup>[28]</sup>在 2008 年第 1 次证明 IL-23/IL-17 轴在 AS 发病过程中起作用,并且影响了接下来在炎性轴中运用拮抗剂的研究。已经有充分的证据表明,抗 IL-12p40 抗体治疗药 Ustekinumab 和抗 IL-17 抗体治疗药 Secukinumab 在 AS 中是有效的;Secukinumab 减轻脊柱炎症的效果最早在第 6 周即可出现<sup>[29]</sup>, Ustekinumab 已在美国和欧洲批准上市。IL-17 抗体的应用研发前景也值得期待。

#### 4 其他基因

除了上述基因外,还有其他一些基因和区域也可能与 AS 有关。TNF- $\alpha$  基因位于 6 号染色体上 HLA-III 类区域,在炎症反应、免疫调节中起重要作用。研究显示,相比正常人,AS 患者的 TNF- $\alpha$  基因处于高表达状态,并且在 AS 活动期,患者骶髂关节滑液中 TNF- $\alpha$  的 mRNA 增高,提示 TNF- $\alpha$  基因的变异可能与 AS 相关<sup>[30]</sup>。目前已有 TNF- $\alpha$  的拮抗剂(如依那西普)用于活动性 AS 等的治疗。IL-1 基因位于 2q13 区域,包括 IL-1A、IL-1B、IL-1RN 等 9 个成员,这些基因的作用是编码炎症因子。加拿大脊柱关节炎研究协会和北美脊柱关节炎协会的研究都证明了类 IL-1A、IL-1B 与 AS 的关联性。杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer cell immunoglobulin-like receptor, KIR)基因位于人染色体 19q13.4,其表达产物具有免疫调节功能。Jiao 等<sup>[31]</sup>针对汉族人群的研究发现,KIR2DL2、KIR2DL5 和 KIR3DS1 基因频率在 AS 患者中明显升高。Díaz-Peña 等<sup>[32]</sup>报道 AS 组中 3DS1 基因频率与 AS 的易感性呈正相关,3DL1 则与 AS 的易感性呈负相关。染色体 2p15 和 21q22 区域的基因沙漠也被报道和 AS 相关。在 21 号染色体上,PSMG1 是距离沙漠基因最近的基因,距离 82 kb;与对照组相比,该基因在 AS 病例中没有表达差异。在这两个基因间的区域,RNA-seq 数据鉴定出新的长非编码 RNA 转录本,提示这些位点可能就是通过影响转录而影响 AS 的易感性<sup>[33]</sup>。

综上所述,AS 的致病基因较多,目前所发现的易感基因与 AS 关联的机制尚不十分清楚,仍须开展更多高质量、多角度、深层次的研究。随着研究技术的进步,新的研究方法,如全基因组及全外显子组测序已经应用于 AS 易感基因的研究,这将进一步加深我们对 AS 的认识,帮助我们明确 AS 的病因及发病机制,为探究新的诊断及治疗方法奠定基础。

#### 5 参考文献

- [1] WU Y, ZHANG G, WANG N, et al. Risk factors of renal involvement based on different manifestations in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(2):367-377.
- [2] 吴珊珊,段振华.强直性脊柱炎流行病学研究进展[J]. *安徽医科大学学报*, 2013, 48(8):988-992.
- [3] NURULLAH A, YARKAN H, GÖKÇE K, et al. Ankylosing spondylitis; HLA-B\*27-positive versus HLA-B\*27-negative disease[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2017, 19(5):322-328.
- [4] BREWERTON D A. HLA-B27 and the inheritance of susceptibility to rheumatic disease[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 19(4):656-668.
- [5] AKASSOU A, YACOUBI H, JAMIL A, et al. Prevalence of HLA-B27 in Moroccan healthy subjects and patients with ankylosing spondylitis and mapping construction of several factors influencing AS diagnosis by using multiple correspondence analysis[J]. *Rheumatol Int*, 2015, 35(11):1889-1894.
- [6] LIN H, GONG Y Z. Association of HLA-B27 with ankylosing spondylitis and clinical features of the HLA-B27-associated ankylosing spondylitis: a meta-analysis[J]. *Rheumatol Int*, 2017, 37(8):1267-1280.
- [7] KHAN M A, MATHIEU A, SORRENTINO R A. The pathogenetic role of HLA-B27 and its subtypes[J]. *Autoimmun Rev*, 2007, 6(3):183-189.
- [8] LIU Y, JIANG L, CAI Q, et al. Predominant association of HLA-B\*2704 with ankylosing spondylitis in Chinese Han patients[J]. *Tissue Antigens*, 2010, 75(1):61-64.
- [9] TAUROG J D, DORRIS M L, SATUMTIRA N, et al. Spondylarthritis in HLA-B27/human  $\beta$ 2-microglobulin-transgenic rats is not prevented by lack of CD8[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(7):1977-1984.
- [10] LORIES R J. Animal models of spondyloarthritis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2006, 18(4):342-346.
- [11] ZHANG L, ZHANG Y J, CHEN J, et al. The association of HLA-B27 and *Klebsiella pneumoniae* in ankylosing spondylitis: A systematic review[J]. *Microb Pathog*, 2018, 117:49-54.
- [12] KOLLNBERGER S, BIRD L, SUN M Y, et al. Cell-surface expression and immune receptor recognition of HLA-B27 homodimers[J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(11):2972-2982.
- [13] BOWNESS P, RIDLEY A, SHAW J, et al. Th17 cells ex-

- pressing KIR3DL2 + and responsive to HLA - B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis [J]. J Immunol, 2011, 186(4): 2672 - 2680.
- [14] ZHAI J, RONG J, LI Q, et al. Immunogenetic study in Chinese population with ankylosing spondylitis; are there specific genes recently disclosed? [J/OL]. Clin Dev Immunol, 2013 [2018 - 12 - 15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3562651>.
- [15] International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high - density genotyping of immune - related loci [J]. Nat Genet, 2013, 45(7): 730 - 738.
- [16] GARCÍA - MEDEL N, SANZ - BRAVO A, VAN NGUYEN D, et al. Functional interaction of the ankylosing spondylitis-associated endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 polymorphism and HLA - B27 in vivo [J]. Mol Cell Proteomics, 2012, 11(11): 1416 - 1429.
- [17] Wellcome Trust Case Control Consortium, Australo - Anglo - American Spondylitis Consortium, BURTON P R, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants [J]. Nat Genet, 2007, 39(11): 1329 - 1337.
- [18] MAKSYMOWYCH W P, INMAN R D, GLADMAN D D, et al. Association of a specific ERAP1/ARTS1 haplotype with disease susceptibility in ankylosing spondylitis [J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(5): 1317 - 1323.
- [19] EVANS D M, SPENCER C C, POINTON J J, et al. Interaction between ERAP1 and HLA - B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA - B27 in disease susceptibility [J]. Nat Genet, 2011, 43(8): 761 - 767.
- [20] 曲哲, 钱邦平, 邱勇, 等. ERAP1 基因单核苷酸多态性与中国汉族人群强直性脊柱炎的易感性关联分析 [J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2015, 25(9): 832 - 836.
- [21] ETHWA H, BOWNESS P. The interleukin (IL) - 23/IL - 17 axis in ankylosing spondylitis; new advances and potentials for treatment [J]. Clin Exp Immunol, 2016, 183(1): 30 - 36.
- [22] BABAIE F, HASANKHANI M, MOHAMMADI H A, et al. The role of gut microbiota and IL - 23/IL - 17 pathway in ankylosing spondylitis immunopathogenesis: New insights and updates [J]. Immunol Lett, 2018, 196: 52 - 62.
- [23] DANOY P, PRYCE K, HADLER J, et al. Association of variants at 1q32 and STAT3 with ankylosing spondylitis suggests genetic overlap with Crohn's disease [J]. PLoS Genet, 2010, 6(12): e1001195.
- [24] DI MEGLIO P, DI CESARE A, LAGGNER U, et al. The IL23R R381Q gene variant protects against Immune - Mediated diseases by impairing IL - 23 - Induced Th17 effector response in humans [J]. PLoS One, 2011, 6(2): e17160.
- [25] DAVIDSON S I, WU X, LIU Y, et al. Association of ERAP1, but not IL23R, with ankylosing spondylitis in a Han Chinese population [J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(11): 3263 - 3268.
- [26] DAVIDSON S I, JIANG L, CORTES A, et al. High - Throughput sequencing of IL23R reveals a Low - Frequency, nonsynonymous Single - Nucleotide polymorphism that is associated with ankylosing spondylitis in a Han Chinese population [J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(7): 1747 - 1752.
- [27] CHEN C, ZHANG X E, WANG Y. Analysis of JAK2 and STAT3 polymorphisms in patients with ankylosing spondylitis in Chinese Han population [J]. Clinical Immunology, 2010, 136(3): 442 - 446.
- [28] BROWN M A. Breakthroughs in genetic studies of ankylosing spondylitis [J]. Rheumatology, 2008, 47(2): 132 - 137.
- [29] LUBRANO E, PERROTTA F M. Secukinumab for ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis [J]. Ther Clin Risk Manag, 2016, 12: 1587 - 1592.
- [30] 蔡慧颜, 钟华. 强直性脊柱炎患者外周血 TNF -  $\alpha$ 、IL - 17、IL - 23 的表达 [J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(18): 3340 - 3342.
- [31] JIAO Y L, MA C Y, WANG L C, et al. Polymorphisms of KIRs gene and HLA - C alleles in patients with ankylosing spondylitis: Possible association with susceptibility to the disease [J]. J Clin Immunol, 2008, 28(4): 343 - 349.
- [32] DÍAZ - PEÑA R, VIDAL - CASTIEIRA R J, ALONSO - ARIAS R, et al. Association of the KIR3DS1 \* 013 and KIR3DL1 \* 004 alleles with susceptibility to ankylosing spondylitis [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(4): 1000 - 1006.
- [33] Australo - Anglo - American Spondyloarthritis Consortium, REVEILLE J D, SIMS A M, et al. Genome - wide association study of ankylosing spondylitis identifies non - MHC susceptibility loci [J]. Nat Genet, 2010, 42(2): 123 - 127.

(收稿日期: 2019-01-03 本文编辑: 李晓乐)