

内质网氨基肽酶 1 与强直性脊柱炎关系的研究进展

方胜强¹, 韩美纯¹, 周天浩¹, 俞骅耕¹, 由浩琳¹, 全仁夫²

(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)是一种慢性自身免疫性疾病,具有遗传易感性。内质网氨基肽酶 1(endoplasmic reticulum aminopeptidase 1, ERAP1)作为 AS 的易感基因,目前已成为 AS 研究的重点内容。本文概述了 ERAP1 的功能,并从 ERAP1 基因多态性与 AS 遗传易感性的关系、ERAP1 与人类白细胞抗原-B27 相互作用对 AS 的影响、ERAP1 在 AS 发生机制中的作用 3 个方面对 ERAP1 与 AS 关系的研究进展进行了综述,为 AS 的发生机制研究及临床早期诊断提供了参考。

关键词 脊柱炎;强直性;氨基肽酶类;内质网;疾病遗传易感性;HLA-B27 抗原;综述

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种慢性自身免疫性疾病,主要累及脊柱骶髂关节。AS 的发生机制复杂,涉及遗传、环境及免疫等多种因素^[1]。AS 具有遗传易感性,人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)-B27、内质网氨基肽酶 1(endoplasmic reticulum aminopeptidase 1, ERAP1)等作为 AS 的易感基因,目前已成为 AS 研究的重点^[2-3]。HLA-B27 与 AS 的关系已在临床上取得广泛共识,并被用于 AS 的临床诊断^[4]。然而,ERAP1 与 AS 的关系尚处于研究阶段^[5-6]。本文概述了 ERAP1 的功能,并从 ERAP1 基因多态性与 AS 遗传易感性的关系、ERAP1 与 HLA-B27 相互作用对 AS 的影响、ERAP1 在 AS 发生机制中的作用 3 个方面对 ERAP1 与 AS 关系的研究进展进行综述,以期对 AS 的发生机制研究及临床早期诊断提供参考。

1 ERAP1 的功能

ERAP1 基因位于 5 号染色体长臂 15 区域,长度约 47 kb,包含 20 个外显子和 19 个内含子^[7]。ERAP1 属于 M1 型金属肽酶家族,主要在内质网中表达;其是一种多功能酶,主要在机体免疫中发挥作用。ERAP1 在内质网中通过修剪前体肽延伸的 N-末端,进而生成合适长度的肽段,并将其呈递给主要组织相容性复合体 I 类分子,在调节 T 细胞和自然杀伤细胞的免疫应答中发挥作用^[8]。除了修剪和呈递功能,ERAP1 还能够破坏某些可能成为免疫优势表位的肽段,进而调节 T 细胞的特异性杀伤能力^[9]。相关研

究^[10-11]表明,ERAP1 的缺失会导致固有免疫过度反应。此外,ERAP1 还参与调节炎症小体介导的炎症反应和内质网应激反应,在维持细胞稳态中发挥重要作用^[11];同时,其还参与血管生成、血压调节以及细胞因子受体脱落等非免疫过程^[12-13]。总之,ERAP1 在机体免疫中发挥重要作用,其功能异常与 AS、银屑病和 I 型糖尿病等多种自身免疫性疾病密切相关^[14-15]。

2 ERAP1 与 AS 的关系

2.1 ERAP1 基因多态性与 AS 遗传易感性的关系

相关研究^[16-17]表明,ERAP1 基因多态性与 AS 遗传易感性具有相关性。然而,对于 ERAP1 基因特定多态性位点与 AS 遗传易感性的相关性,不同研究的结果尚存在差异。谢志雄等^[18]研究发现,在闽南地区汉族人中,ERAP1 基因的 rs27044、rs30187、rs27980 多态性位点在 AS 组和健康对照组之间具有显著差异。Hassan 等^[19]研究发现,ERAP1 基因的 rs13167972 多态性位点显著增加了伊拉克男性患 AS 的风险。Kadi 等^[20]研究发现,在法国和比利时人中,rs30187 与 AS 的关联性显著高于其与非放射性中轴型脊柱关节炎的关联性。然而,苏文成^[21]研究发现,ERAP1 基因的 rs30187、rs27037、rs27980、rs27434、rs27582 多态性位点与中国汉族人 AS 遗传易感性不相关。刘倩^[22]研究发现,ERAP1 基因的 rs30187 多态性位点与中国汉族人 AS 无相关性。曲哲等^[23]的研究结果也表明,ERAP1 基因的 rs30187、rs27434、rs27044 位点与中国汉族人 AS 遗传易感性无相关性。Cai 等^[24]采用 Meta 分析评估了 25 项关于 ERAP1 基因多态性与 AS 遗传易感性相关性的研究,结果显示,在欧洲人中,ERAP1 基因的 8 个多态性位点

(rs17482078、rs30187、rs2287987、rs27044、rs26653、rs10050860、rs27037、rs27434) 与 AS 遗传易感性显著相关,而在亚洲人中,仅有 3 个多态性位点(rs30187、rs27037、rs27434) 与 AS 遗传易感性显著相关。上述研究结果提示,ERAP1 基因多态性与 AS 遗传易感性的相关性存在地区和人种差异,而这可能与不同地区和人种的遗传背景、生活环境、生活习惯等存在显著差异有关。此外,ERAP1 基因特定的单倍型与 HLA-B27 阳性的 AS 存在相关性。Cherciu 等^[25]研究发现,ERAP1 基因 rs27044/10050860/30187-CCT 单倍型与 AS 发生风险呈正相关,而 rs30187/26618/26653-CTG 单倍型与 AS 发生风险呈负相关;提示 ERAP1 基因的不同单倍型可能通过不同的机制影响 AS。

2.2 ERAP1 与 HLA-B27 相互作用对 AS 的影响

HLA-B27 是 AS 的易感基因已得到广泛认可,二者具有高度相关性^[26-27]。相关研究^[28-29]表明,ERAP1 与 HLA-B27 等 HLA I 类分子存在密切联系。一些肽段进入内质网后,ERAP1 会将其修剪成 9 个氨基酸长度的小肽段,再由 HLA I 类分子递呈;其中 HLA-B27 能够将致炎肽段呈递给 CD8⁺T 淋巴细胞,从而诱发 AS^[30]。当 ERAP1 的修剪功能异常时,大量异常肽段产生,并与 HLA-B27 结合形成复合物;随着异常肽段 HLA-B27 复合物在内质网中聚集,未折叠蛋白反应、内质网应激、内质网相关蛋白降解及自噬等过程被激活^[31]。ERAP1 活性降低会导致 HLA-B27 稳定性下降,并在生理层面表现为炎症反应受到抑制^[32]。此外,ERAP1 与 HLA-B27 之间存在显著的基因交互作用。相关研究表明^[33-34],ERAP1 基因多态性可以改变与 HLA-B27 结合的肽段的长度和序列,沉默 ERAP1 基因可以抑制 HLA-B27 自由重链在细胞膜表面的表达和辅助性 T 细胞 17 的活化。另有研究^[35]表明,特定的 ERAP1 等位基因可能通过改变 HLA-B27 对肽段的依赖性,影响其免疫学特性,增加 AS 的风险。总之,ERAP1 与 HLA-B27 之间基因交互作用也可能是 AS 发生的重要机制。

2.3 ERAP1 在 AS 发生机制中的作用

AS 的发生机制可能与 ERAP1 基因的表达异常有关。Ma 等^[36]研究发现,AS 患者 ERAP1 基因的 DNA 甲基化水平升高,而 ERAP1 mRNA 表达水平降低。AS 的发生机制也可能与 ERAP1 的功能改变有关,而 ERAP1 基因多态性是导致其功能改变的主要原因。ERAP1 基因多态性可能导致其肽段修剪效率

降低或方式改变,影响肽段与 HLA I 类分子的结合^[37]。Kochan 等^[38]进行了 AS 的全基因组关联研究,结果显示,ERAP1 的 K528R 突变体与 AS 存在强相关;同时该研究对该突变体的结构进行了分析,结果显示,ERAP1 蛋白域间的相互作用发生改变;推测该结构改变可能导致 ERAP1 修剪肽的功能发生显著改变。Choi 等^[39-40]研究发现,AS 患者存在特定的 ERAP1 基因多态性位点,这些多态性位点导致 ERAP1 功能改变,进而引起前体肽无法被正确修剪,影响抗原肽的呈递,同时还会导致 HLA I 类分子无法恢复到正常水平。抗原肽呈递异常还可能通过改变 T 细胞受体谱,进而引起特异性 CD8⁺T 细胞的识别和炎症反应的发生^[41]。ERAP1 基因多态性还会影响 HLA-B27 的表达,而 AS 的发生机制可能与 ERAP1 与 HLA-B27 协同作用有关。相关研究^[35]的结果表明,携带某些 ERAP1 突变型的个体,其 HLA-B27 分子表达异常,而这可能进一步加剧了 AS 的发病风险。此外,ERAP1 基因的多态性还可能通过调节炎症因子的表达来影响 AS 的发病^[42]。Mohammadi 等^[43]研究发现,ERAP1 基因的 rs27044 多态性位点与白细胞介素(interleukin, IL)-17A、IL-6、IL-33、肿瘤坏死因子- α 和干扰素- γ 的 mRNA 表达上调以及 IL-10 的 mRNA 表达下调有关。总之,ERAP1 基因多态性导致 ERAP1 功能改变进而影响机体免疫是 AS 发生的重要机制。

3 小 结

ERAP1 作为 AS 的易感基因,在 AS 的发生机制中起着重要作用。ERAP1 基因多态性与 AS 遗传易感性存在密切联系,多个 ERAP1 基因多态性位点被证明与 AS 相关,但这种相关性存在地区和人种差异。ERAP1 与 HLA-B27 在蛋白层面和基因层面均存在相互作用,而这种相互作用可能影响 AS 的发生。此外,ERAP1 基因的异常表达和功能改变影响机体免疫可能是 AS 发生的重要机制。然而,关于 ERAP1 在 AS 发生机制中的具体作用尚未完全明确,也缺少以 ERAP1 作为药物靶点的研究。但随着对 ERAP1 研究的不断深入,ERAP1 有望为 AS 的早期诊断、风险评估和治疗提供新的思路和方法。

参考文献

- [1] 夏晓龙,陈扬,张伟彬,等. 强直性脊柱炎遗传相关基因的研究进展[J]. 风湿病与关节炎,2016,5(2):68-73.
- [2] 王秀雯. HLA-B27、ERAP1 和 CRT 之间相互作用在强直性脊柱炎发病中的研究[D]. 上海:中国人民解放军海

- 军医医科大学, 2024.
- [3] AKKOÇ N, YARKAN H, KENAR G, et al. Ankylosing spondylitis: HLA-B* 27-positive versus HLA-B* 27-negative disease[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2017, 19(5): 26.
- [4] 杜冉冉, 王师, 张火兵, 等. HLA-B27 与强直性脊柱炎相关性研究进展[J]. *标记免疫分析与临床*, 2018, 25(4): 589 – 592.
- [5] LONDONO J, SANTOS A M, RUEDA J C, et al. Association of ERAP2 polymorphisms in colombian HLA-B27⁺ or HLA-B15⁺ patients with SpA and its relationship with clinical presentation: axial or peripheral predominance [J]. *RMD Open*, 2020, 6(2): e001250.
- [6] CORTES A, MAKSYMOWYCH W P, WORDSWORTH B P, et al. Association study of genes related to bone formation and resorption and the extent of radiographic change in ankylosing spondylitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(7): 1387 – 1393.
- [7] SAULLE I, VICENTINI C, CLERICI M, et al. An overview on ERAP roles in infectious diseases [J]. *Cells*, 2020, 9(3): 720.
- [8] YORK I A, BREHM M A, ZENDZIAN S, et al. Endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 (ERAP1) trims MHC class I-presented peptides in vivo and plays an important role in immunodominance[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(24): 9202 – 9207.
- [9] RASTALL D P, ALDHAMEN Y A, SEREGIN S S, et al. ERAP1 functions override the intrinsic selection of specific antigens as immunodominant peptides, thereby altering the potency of antigen-specific cytolytic and effector memory T-cell responses[J]. *Int Immunol*, 2014, 26(12): 685 – 695.
- [10] ALDHAMEN Y A, SEREGIN S S, RASTALL D P, et al. Endoplasmic reticulum aminopeptidase-1 functions regulate key aspects of the innate immune response[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69539.
- [11] BLAKE M K, O'CONNELL P, PEPELYAYEVA Y, et al. ERAP1 is a critical regulator of inflammasome-mediated proinflammatory and ER stress responses[J]. *BMC Immunol*, 2022, 23(1): 9.
- [12] 郭爱华, 徐沪济. ERAP1 结构与功能研究进展[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2013, 5(2): 128 – 133.
- [13] TSUJIMOTO M, AOKI K, OHNISHI A, et al. Endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 beyond antigenic peptide-processing enzyme in the endoplasmic reticulum [J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(2): 207 – 214.
- [14] KOCHAN G, KROJER T, HARVEY D, et al. Crystal structures of the endoplasmic reticulum aminopeptidase-1 (ERAP1) reveal the molecular basis for N-terminal peptide trimming[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(19): 7745 – 7750.
- [15] 王冠明, 游玉权, 谢永华, 等. ERAP1 与强直性脊柱炎关系研究进展[J]. *生命科学*, 2015, 27(7): 898 – 902.
- [16] SAAD M A, ABDUL-SATTAR A B, ABDELAL I T, et al. Association of endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 gene polymorphism with susceptibility and severity of axial spondyloarthritis in egyptian population: a single-center case-control study[J]. *Ann Afr Med*, 2024, 23(3): 443 – 451.
- [17] Wellcome Trust Case Control Consortium, Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC), 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] 谢志雄, 吴丽萍, 房光萃, 等. 内质网氨基肽酶-1 基因 (ERAP1) 多态性与闽南地区汉族人群强直性脊柱炎关联性研究[J]. *现代免疫学*, 2016, 36(3): 224 – 229.
- [19] HASSAN S H, AUDA I G, ALI E N, et al. Role of endoplasmic reticulum aminopeptidase-1 gene polymorphism(rs13167972) in occurrence susceptibility of ankylosing spondylitis in a sample of Iraqi male patients[J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 462.
- [20] KADI A, IZAC B, SAID-NAHAL R, et al. Investigating the genetic association between ERAP1 and spondyloarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(4): 608 – 613.
- [21] 苏文成. ERAP1、ERAP2、RUNX3 基因多态性与强直性脊柱炎和急性前葡萄膜炎遗传易感性的研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
- [22] 刘倩. 强直性脊柱炎炎症性标志物及 ERAP-1 rs30187 单核苷酸多态性研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2022.
- [23] 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.
- [24] CAI G, XIN L, WANG L, et al. Associations between ERAP1 polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility: an updated meta-analysis [J]. *Mod Rheumatol*, 2015, 25(3): 453 – 461.
- [25] CHERCIU M, POPA L O, BOJINCA M, et al. Functional variants of ERAP1 gene are associated with HLA-B27 positive spondyloarthritis[J]. *Tissue Antigens*, 2013, 82(3): 192 – 196.
- [26] HANSON A, BROWN M A. Genetics and the causes of ankylosing spondylitis[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2017, 43(3): 401 – 414.
- [27] GARCÍA-MEDEL N, SANZ-BRAVO A, ALVAREZ-NA-

VARRO C, et al. Peptide handling by HLA-B27 subtypes influences their biological behavior, association with ankylosing spondylitis and susceptibility to endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 (ERAP1) [J]. Mol Cell Proteomics, 2014, 13(12):3367–3380.

[28] JIANG P, VEENSTRA R N, SEITZ A, et al. Interaction between ERAP alleles and HLA class I types support a role of antigen presentation in hodgkin lymphoma development[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(3):414.

[29] SAAD M A, ABDUL-SATTAR A B, ABDELAL I T, et al. Shedding light on the role of ERAP1 in axial spondyloarthritis[J]. Cureus, 2023, 15(11):e48806.

[30] ZHU W, HE X, CHENG K, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments [J]. Bone Res, 2019, 7:22.

[31] DELAY M L, TURNER M J, KLENK E I, et al. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats [J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(9):2633–2643.

[32] 刘彧. 强直性脊柱炎免疫遗传学发生机制的研究进展[J]. 中国临床医学, 2019, 26(1):117–121.

[33] 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.

[34] CHEN L, RIDLEY A, HAMMITZSCH A, et al. Silencing or inhibition of endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 (ERAP1) suppresses free heavy chain expression and Th17 responses in ankylosing spondylitis [J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(5):916–923.

[35] HAROON N, TSUI F W, UCHANSKA-ZIEGLER B, et al. Endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 (ERAP1) exhibits functionally significant interaction with HLA-B27 and relates to subtype specificity in ankylosing spondylitis [J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(4):589–595.

[36] MA Y, FAN D, XU S, et al. Ankylosing spondylitis patients display aberrant ERAP1 gene DNA methylation and expression [J]. Immunol Invest, 2022, 51(6):1548–1560.

[37] GUERINI F R, CAGLIANI R, FORNI D, et al. A functional variant in ERAP1 predisposes to multiple sclerosis [J]. PLoS One, 2012, 7(1):e29931.

[38] KOCHAN G, KROJER T, HARVEY D, et al. Crystal structures of the endoplasmic reticulum aminopeptidase-1 (ERAP1) reveal the molecular basis for N-terminal peptide trimming [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(19):7745–7750.

[39] CHOI C B, KIM T H, JUN J B, et al. ARTS1 polymorphisms are associated with ankylosing spondylitis in Koreans [J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(3):582–584.

[40] REEVES E, COLEBATCH-BOURN A, ELLIOTT T, et al. Functionally distinct ERAP1 allotype combinations distinguish individuals with ankylosing spondylitis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(49):17594–17599.

[41] 争鸣. T 细胞在强直性脊柱炎发生机制中的作用 [D]. 西安:中国人民解放军空军军医大学, 2020.

[42] HEMMATZADEH M, BABAIE F, EZZATIFAR F, et al. Susceptibility to ERAP1 gene single nucleotide polymorphism modulates the inflammatory cytokine setting in ankylosing spondylitis [J]. Int J Rheum Dis, 2019, 22(4):715–724.

[43] MOHAMMADI H, BABAIE F, HEMMATZADEH M, et al. Evaluation of ERAP1 gene single nucleotide polymorphism in impressing the inflammatory cytokine profile of ankylosing spondylitis patients [J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2018, 17(5):464–474.

(收稿日期:2024-10-18 本文编辑:吕宁)

《中医正骨》缩略词表(2025 年版)

| 缩略词 | 中文全称 | 缩略词 | 中文全称 |
|-------|------------------------|--------------|-------------------|
| CCK-8 | 细胞计数试剂盒-8 | PCR | 聚合酶链式反应 |
| CT | 计算机断层扫描 | RNA | 核糖核酸 |
| DMEM | Dulbecco 改良的 Eagle 培养基 | SD 大鼠 | Sprague Dawley 大鼠 |
| DNA | 脱氧核糖核酸 | SPF | 无特定病原体 |
| ELISA | 酶联免疫吸附测定 | T1WI | T1 加权像 |
| HE 染色 | 苏木精-伊红染色 | T2WI | T2 加权像 |
| MRI | 磁共振成像 | Western Blot | 蛋白质印迹 |
| PBS | 磷酸缓冲盐溶液 | | |