

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2023-04-034

· 综述 ·
· REVIEW ·

先天性免疫系统激活及炎症反应在 Behcet 病发病机制中的研究进展^①

刘 强^②,董立红,俞 华^③

(安徽医科大学附属巢湖医院眼科,安徽 合肥 238000)

摘要 Behcet 病是一种异质性疾病,目前认为是一种复杂的自身免疫炎症综合征。近年来,研究发现,Behcet 病与 HLA-B51、白细胞介素-6、白细胞介素-10、白细胞介素-27,补体 C3、补体 C4 及部分异常染色体相关,且与 HLA-B51 关联性最强。而模式识别受体 Toll 样受体、NOD 受体的功能异常,以及免疫细胞、血管内皮细胞、中性粒细胞功能障碍导致炎症反应,炎症介质的异常产生导致 Behcet 病的进一步发生发展。本文就 Behcet 病发病机制研究进展作一综述,重点强调先天免疫系统及炎症因子的作用。

关键词: Behcet 病;免疫激活;炎症反应

中图分类号:R593.2

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2023)04-0181-06

Research progress of innate immune system activation and inflammatory response in the pathogenesis of Behcet's disease^①

LIU Qiang^②, DONG Lihong, YU Hua^③

(Ophthalmology, Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Hefei 238000, China)

Abstract Behcet's disease is a heterogeneous disorder and a complex autoimmune inflammatory syndrome currently. Recent research has found that Behcet's disease is associated with HLA-B51, interleukin-6, interleukin-10, interleukin-27, complement C3, complement C4, and some abnormal chromosomes, with the strongest association being with HLA-B51. Abnormalities in the function of pattern recognition receptors Toll-like receptors and NOD receptors, as well as dysfunction in immune cells, vascular endothelia cells, and neutrophils, lead to inflammatory reactions, and abnormal production of inflammatory mediators further contributes to the development of Behcet's disease. This article provides an overview of the research progress on the pathogenesis of Behcet's disease, with a focus on the role of innate immune system and inflammatory factors.

Keywords: Behcet's disease; immune activation; inflammatory response

① 基金项目:安徽省转化医学研究院科研基金项目(2021zhyx-C57);安徽医科大学校科研基金项目(2022xkj063)。

② 第一作者简介:刘强,博士研究生在读,主治医师,研究方向为葡萄膜炎。

③ 通信作者:俞华,E-mail:yuhua66@126.com。

Behcet病是一种免疫性全身血管炎症性疾病,易复发,常累及眼、皮肤、口腔、生殖器黏膜,也可导致大血管、中枢神经系统、胃肠道和血栓病变,严重时危及生命。Behcet病在古丝绸之路沿线国家的患病率明显高于其他地区,如土耳其、伊朗等。该病多发生于年轻人,男女患病率基本相同,无性别差异是本病与其他免疫疾病的最大区别。而以往的研究多关注免疫机制,目前达成了基本共识,即Behcet病是免疫系统紊乱及自身炎症引发的全身复杂的综合征,其具体发病机制尚未明确^[1]。本文将综述Behcet病发病机制的最新免疫分子学机制,重点强调先天性免疫激活及自身炎症反应在其发病中的作用,据此更好地研究Behcet病的分子学机制。

1 Behcet病的遗传易感基因

1.1 Behcet病的免疫遗传学基因

人类组织相容性白细胞抗原(histocompatibility leucocyte antigen, HLA)是已知人体最复杂的多态性免疫系统。HLA-B51是迄今为止发现的与Behcet病关联最密切的抗原,在大多数族群中均可发现。研究发现,HLA-B51携带者发生Behcet病的总优势比可达5.78(95%CI为5.00~6.67)^[2]。在土耳其和日本的两项不同的全基因组关联研究中也证实了类似的结果^[3],然而它仅占遗传风险的20%,这表明其他因素可能作用于该疾病,仍待进一步探索。Louthrenoo等^[4-5]研究了HLA-B51阴性患者,Behcet病和HLABw4-80I之间存在显著关联,HLA-A26的关联独立于HLA-B51。此外,Hughes等^[6]、Eyerici等^[7]证明,HLA-A03、B15、B27、B49、B57、MICA-009,HLA-F与HLA-A之间区域的突变都是导致Behcet病发生的独立危险因素。而孙晓歌等^[8]研究发现,血清中IL-6、IL-8、TNF- α 在Behcet病中经药物治疗后均有明显改变。

1.2 白细胞介素基因的多态性

研究发现,白细胞介素(interleukin, IL)基因的多态性与Behcet病相关联。IL-10低甲基化可致基因转录因子的激活,在不同年龄组和不同严重疾病的人群中,甲基化明显不同。Behcet病与特发性葡

萄膜炎相比,IL-10甲基化水平在年龄超过45岁的人群中明显低于后者,且具有统计学意义。进一步研究发现,病情越严重,甲基化水平越低,病情时间越长,甲基化水平略升高,据此提出了适应性免疫学说^[9]。

IL-6基因通过DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA和染色质重塑,激活JAK/STAT和MAPK级联作用,负责调节基因的表达。这种表观遗传的改变,刺激免疫应答,显著增加了多种疾病的风险。在动物模型中敲除IL-6基因,患有葡萄膜炎的小鼠症状明显加重,通过IL-6基因的高甲基化治疗Behcet病取得了良好的效果^[10]。因此,推测IL-6基因在葡萄膜炎中发挥一定的作用。

IL-27基因多态性rs153109基因型和等位基因以及血清细胞因子水平与Behcet病易感性和患者临床表现之间存在显著相关性。一些单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNPs)已在该基因的不同位置被鉴定。而有关IL-27或IL-27受体基因多态性在人类疾病中的作用信息较少。一些研究报告,IL-27基因启动子区的rs153109 A/G SNP与Behcet病存在关联,然而有关于rs153109在Behcet病诱导中的作用数据有限^[11]。

1.3 补体基因的作用

补体C3 rs408290 SNP与获得Behcet病的易感性相关。携带补体C3 rs408290 GG基因型个体的mRNA表达和细胞因子(包括IL-17和IFN- γ)产生增加。这些研究支持补体C3可能在Behcet病发病机制中起重要作用的假说。在Behcet病中也发现了IgM、IgA和补体C3等免疫反应的沉积,也提示Behcet病的免疫发病机制^[12]。

对Behcet病的补体C4基因的拷贝数变异进行了研究,与系统性红斑狼疮相比,Behcet病患者C4A基因拷贝数超过两个的突变频率明显增加,是一个独立于HLA-B51的风险因素^[13]。

同时在Behcet病中发现C5 rs2269067的GG基因型频率增加,与其他基因型相比,C5的GG病例的mRNA表达显著升高^[12]。

1.4 特殊染色体的改变

部分 Behcet 病患者中存在一种特殊的染色体异常:8 号染色体三体性。三体性被认为是髓系白血病和骨髓增生异常综合征的危险因素,在 5%~10% 的患者中,三体性也在 Behcet 病中发挥作用。如最近的一项研究显示,并发 Behcet 病和骨髓增生异常综合征的患者中,三体性发生率高达 86%,8 号染色体也含有一些与先天免疫调节和 NF- κ B 通路激活相关的关键基因^[14]。

此外,还有其他很多易感基因或易感区域与 Behcet 病相关联,如 CCR1、CCR3、STAT4、MICA、KLRC4、KLRC6 染色体等^[15-16]。随着遗传学研究的深入,将发现更多的 Behcet 病易感基因或易感位点。

2 细胞功能障碍

2.1 免疫细胞功能障碍

先天性和获得性免疫反应均参与 Behcet 病的发病,而 T 细胞在 Behcet 病发病中的作用日益受到重视,Th1 细胞、Th2 细胞、Th17 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞以及一些相关的细胞因子在 Behcet 病发病中均发挥着重要作用。

CD4⁺T 细胞可分化成 Th1 细胞和 Th2 细胞,Th1 细胞/Th2 细胞失衡可能参与 Behcet 病的发病过程。有报道 Behcet 病患者的外周血和组织标本中 Th1 细胞增多,活动性 Behcet 病患者的外周血中 Th1 型细胞因子水平增加^[17]。Ye 等^[18]研究 Behcet 病患者中 Th1 细胞、Th2 细胞和 Th17 细胞的比值。结果发现,Behcet 病患者外周血 Th1 细胞/Th17 细胞比值明显高于正常对照组,而 Th1 细胞/Th2 细胞和 Th17 细胞/Th2 细胞比值同正常对照组相似。目前认为 Th1 细胞和 Th17 细胞在 Behcet 病病情活动中发挥主导作用,而 Th2 细胞决定 Behcet 病的发展或病情严重性。

$\gamma\delta$ T 细胞在黏膜免疫中发挥着重要作用,而黏膜病变是 Behcet 病的重要特征。英夫利昔单抗是一种 TNF- α 嵌合体单克隆抗体,能够抑制体内和体外 $\gamma\delta$ T 细胞活性^[17],而此药在 Behcet 病治疗中取得良好效果,佐证了 $\gamma\delta$ T 细胞在 Behcet 病发病机制中的

重要作用。此外,在动物模型中, $\gamma\delta$ T 细胞强烈刺激 Th1 细胞和 Th17 细胞的产生,进而诱发免疫反应。Behcet 病发病中细胞及细胞因子的作用如图 1 所示。

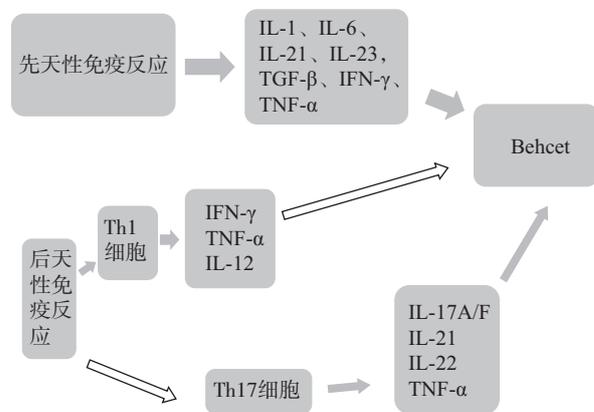


图 1 Behcet 病发病中细胞及细胞因子的作用

2.2 中性粒细胞过度活跃

中性粒细胞过度活跃是 Behcet 病发病机制中的一个重要特征,中性粒细胞可以通过细胞的氧化应激、吞噬、抑制微生物活性、激活细胞内信号通路等引起炎症反应。Nelson 等^[19]研究发现,Behcet 病患者血清中 ROS 明显增加,在无症状的 HLA-B51 携带者和 HLA-B51 的转基因小鼠中也明显增加。进一步研究^[20]发现,活动期 Behcet 病患者的外周血中性粒细胞的迁移活化能力明显高于健康对照组和非活动性 Behcet 病患者,而病情缓解时,中性粒细胞的迁移能力恢复正常化,表明这种病变机制与炎症密切相关。Tulunay 等^[21]研究了在 Behcet 病患者、脓毒症患者和健康对照组的中性粒细胞受到刺激后的氧化暴发能力。结果显示,前两者的中性粒细胞对大肠杆菌的吞噬活性作用较强。

2.3 血管内皮细胞功能异常

Behcet 病可表现为体内某些血栓的改变。Kidd^[22]证明,Behcet 病患者循环内皮细胞逐渐减少,这可能是一种血管损伤机制的表现,因为这些细胞参与了血管内稳态和修复功能。作者还发现内皮细胞数量与 C 反应蛋白呈正相关。

此外,Behcet 病还可能与补体 C3、补体 C4 等密

切相关^[23],随着研究的不断深入,将会揭示更多的免疫细胞参与 Behcet 病的病变过程。

3 分子传导通路的改变

细胞信号的传导是大多通过细胞通路进行的,病原微生物或异常抗原可以刺激单核细胞中的特异性抗体,引起模式识别受体的改变,进而导致免疫性疾病。近期研究发现,在 Behcet 病中有多种细胞受体的改变,研究最多的是 TOLL 样受体和 NOD 样受体。

3.1 TOLL 样受体

TOLL 样受体(Toll-like receptor, TLR)是一种跨膜糖蛋白,由应激因素引起宿主细胞分泌的内源性损伤模式识别受体,主要识别病原微生物。相关研究^[24]发现, Behcet 病患者的 B 淋巴细胞中 TLR1 和 TLR2 的表达显著升高,中性粒细胞中 TLR1、TLR2、TLR4 和 TLR6 的表达显著升高,单核细胞中 TLR2、TLR4 和 TLR5 的表达显著升高,进而推测 Behcet 病患者与自身炎症的 TLR 过度表达有关。Liu 等^[25]研究发现,活动期 Behcet 病患者 TLR2、TLR3、TLR4 和 TLR8 的 mRNA 和蛋白质水平的表达显著升高,推测 TLRs 的高表达参与了 Behcet 病的发病机制。

3.2 NOD 样受体

核苷酸结合寡聚结构域(Nucleotide Binding and Oligomerization Domain, NOD)样受体是细胞内主要的模式识别受体。与正常对照组比较, Behcet 病患者支气管肺泡灌洗液中 NOD2 基因表达显著增加。在三磷酸腺苷和尿酸单钠晶体存在的情况下, Behcet 病患者外周血单个核细胞的 IL-1 β 水平显著降低。这两种晶体均为 NALP3 配体,该配体参与了 Behcet 病的发生发展。Behcet 病患者的血清 IL-1 β 水平明显高于正常对照组,并且几种针对 IL-1 β 的抗体可有效治疗患有难治性葡萄膜炎的 Behcet 病患者^[26]。Li 等^[27]研究 Behcet 病的 NOD1 受体基因,与对照组比较, GG 基因型和 G 等位基因频率显著降低。

4 炎症因子异常

Alarmins 是一组蛋白质,能在细胞坏死后快速

释放,并启动固有免疫反应。Alarmins 激活模式识别受体, MRP8/MRP14 为一种 Alarmins。Behcet 病患者血清 MRP8/MRP14 水平显著高于健康对照组,推测 MRP8/MRP14 在 Behcet 病发病病理机制中起一定的作用^[28]。

Atzeni 等^[29]还报告了 IL-21 参与 Behcet 病的机制,与病情缓解患者和健康对照组比较,活动期 Behcet 病患者血清中的 Th1 细胞和 IL-21 显著增加。IL-21 可能通过破坏 Th17 细胞和 Treg 之间的平衡参与 Behcet 病的发病机制^[30],证明了小鼠 Th17 细胞表达, IL-21 及其自分泌诱导 Th17 细胞分化,同时抑制 FoxP3 的表达。中性粒细胞过度活化,表现为吞噬功能和超氧化物生成增加,趋化性增强,溶酶体酶生成增加^[30-31]。

5 结语

本文就 Behcet 病作为一种系统性免疫炎症疾病,针对 HLA-B51 等易感基因、细胞功能异常,分子通路的改变及多种炎症因子在 Behcet 病发病中起着重要的作用,从先天性遗传免疫学和炎症反应的角度探讨该病的发生发展,为疾病的研究和治疗提供新的思路和理论基础。

参考文献:

- [1] MA X M, WANG X, ZHENG G B, et al. Critical role of gut microbiota and epigenetic factors in the Pathogenesis of Behçet's disease[J]. Front Cell Dev Biol, 2021,9:719235.
- [2] ELFISHAWI M M, ELGENGEHY F, MOSSALLAM G, et al. HLA Class I in Egyptian patients with Behçet's disease: new association with susceptibility, protection, presentation and severity of manifestations[J]. Immunol Invest, 2019, 48(2): 121-129.
- [3] KIRINO Y, NAKAJIMA H. Clinical and genetic aspects of Behçet's disease in Japan[J]. Intern Med, 2019, 58(9): 1199-1207.
- [4] LOUTHRENOO W, KASITANON N, PATHANAPITON K, et al. Contribution of HLA-B*51:01 and -A*26:01 to Behçet's disease and their clinical association in Thai patients[J]. Int J Rheum Dis, 2020, 23(2): 247-255.

- [5] NAKAMURA J, MEGURO A, ISHII G, et al. The association analysis between HLA-A26 and Behcet's disease [J]. *Sci Rep*, 2019,9(1):4426.
- [6] HUGHES T, COIT P, ADLER A, et al. Identification of multiple independent susceptibility loci in the HLA region in Behcet's disease [J]. *Nat Genet*, 2013,45(3):319-324.
- [7] EYERCI N, BALKAN E, AKDENIZ N, et al. Association of MICA alleles and human leukocyte antigen B in Turkish patients diagnosed with Behcet's disease [J]. *Arch Rheumatol*, 2018,33(3):352-357.
- [8] 孙晓歌,厉小梅,李向培,等.环磷酰胺联合小剂量沙利度胺对 HLA-B51 阴性/阳性白塞病患者血液流变学的影响 [J]. *药物评价研究*,2021,44(12):2635-2640.
- [9] ALIPOUR S, NOURI M, KHABBAZI A, et al. Hypermethylation of IL-10 gene is responsible for its low mRNA expression in Behcet's disease [J]. *J Cell Biochem*, 2018,119(8):6614-6622.
- [10] ALIPOUR S, SAKHINIA E, KHABBAZI A, et al. Methylation status of interleukin-6 gene promoter in patients with Behcet's disease [J]. *Reumatol Clin (Engl Ed)*, 2020,16(3):229-234.
- [11] GHOLIJANI N, DARYABOR G, KALANTAR K, et al. Interleukin-27 gene variant rs153109 is associated with enhanced cytokine serum levels and susceptibility to Behcet's disease in the Iranian population [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2020,31(4):140-146.
- [12] XU D F, HOU S P, ZHANG J, et al. Copy number variations and gene polymorphisms of complement components in ocular Behcet's disease and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome [J]. *Sci Rep*, 2015,5:12989.
- [13] HUANG M X, WANG C Y, GUO J Y, et al. Pharmacotherapy for Behcet's disease and the risk of malignancy [J]. *Front Pharmacol*, 2021,12:661150.
- [14] SHEN Y, MA H F, LUO D, et al. High incidence of gastrointestinal ulceration and cytogenetic aberration of trisomy 8 as typical features of Behcet's disease associated with myelodysplastic syndrome: a series of 16 consecutive Chinese patients from the Shanghai Behcet's disease database and comparison with the literature [J]. *Biomed Res Int*, 2018,2018:8535091.
- [15] YENMIS G, ONER T, CAM C, et al. Association of NFKB1 and NFKBIA polymorphisms in relation to susceptibility of Behcet's disease [J]. *Scand J Immunol*, 2015,81(1):81-86.
- [16] SOUSA I, SHAHRAM F, FRANCISCO D, et al. Brief report: association of CCR1, KLRC4, IL12A-AS1, STAT4, and ERAP1 with Behcet's disease in Iranians [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015,67(10):2742-2748.
- [17] KUCUKSEZER U C, AKTAS-CETIN E, BILGIC-GAZIOGLU S, et al. Natural killer cells dominate a Th1 polarized response in Behcet's disease patients with uveitis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2015,33(6 suppl 94):S24-S29.
- [18] YE Z, DENG B L, WANG C K, et al. Decreased B and T lymphocyte attenuator in Behcet's disease may trigger abnormal Th17 and Th1 immune responses [J]. *Sci Rep*, 2016,6:20401.
- [19] NELSON C A, STEPHEN S, ASHCHYAN H J. Neutrophilic dermatoses: pathogenesis, sweet syndrome, neutrophilic eccrine hidradenitis, and Behcet disease [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018,79(6):987-1006.
- [20] NOVAK T, FORTUNE F, BERGMEIER L, et al. Neutrophil elastase and endogenous inhibitors in Behcet's disease saliva [J]. *Clin Exp Immunol*, 2020,202(1):93-105.
- [21] TULUNAY A, DOZMOROV M G, TURE-OZDEMIR F, et al. Activation of the JAK/STAT pathway in Behcet's disease [J]. *Genes Immun*, 2015,16(2):170-175.
- [22] KIDD D P. Neurological complications of Behcet's syndrome [J]. *J Neurol*, 2017,264(10):2178-2183.
- [23] 毛玉景,刘田.白塞病神经系统受累临床及免疫学特征分析 [J]. *中国现代神经疾病杂志*,2021,21(6):511-518.
- [24] VAN DER HOUWEN T B, DIK W A, GOEIJENBIER M, et al. Leukocyte toll-like receptor expression in pathergy positive and negative Behcet's disease patients [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020,59(12):3971-3979.
- [25] LIU X L, WANG C K, YE Z, et al. Higher expression of toll-like receptors 2,3,4, and 8 in ocular Behcet's disease [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013,54(9):6012-6017.
- [26] LI A S, VELEZ G, DARBRO B, et al. Whole-exome sequencing of patients with posterior segment uveitis [J]. *Am J Ophthalmol*, 2021,221:246-259.
- [27] LI L, YU H S, JIANG Y N, et al. Genetic Variations of

- NLR family genes in Behcet's Disease[J]. *Sci Rep*, 2016,6:20098.
- [28] OKTAYOGLU P, METE N, CAGLAYAN M, et al. Elevated serum levels of calprotectin(MRP8/MRP14) in patients with Behcet's disease and its association with disease activity and quality of life[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2015, 75(2): 106-112.
- [29] ATZENI F, SARZI-PUTTINI P, DORIA A, et al. Behcet's disease and cardiovascular involvement[J]. *Lupus*, 2005, 14(9):723-726.
- [30] DESBOIS A C, TERRADA C, CACOUB P, et al. Ocular manifestations in Behcet's disease[J]. *Rev Med Interne*, 2018,39(9):738-745.
- [31] GHEMBAZA A, VAUTIER M, CACOUB P, et al. Risk factors and prevention of pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with autoimmune and inflammatory diseases[J]. *Chest*, 2020,158(6):2323-2332.

[收稿日期:2023-02-21]

[责任编辑:杨建香 英文编辑:李佳睿]