

人类白细胞抗原—B27与强直性脊柱炎

(綜 述)

附属第二医院骨科 王明华 综述 袁中兴 审校

人类白细胞抗原 (Human Leucocyte Antigen, 即HLA) 与许多慢性疾患有关。这一发现突破了原先认为HLA仅是与移植有关的组织相容性抗原的概念, 是近二十年来医学研究的重大成果之一。特别是1973年Brewerton⁽¹⁾和Schlosstein⁽²⁾分别发现强直性脊柱炎 (Ankylosing Spondylitis即AS) 与HLA—B27有高度关联, 引起了人们的极大兴趣, 现已肯定50多种疾病与HLA有关, 并在最典型的HLA—B27与AS关联的研究中积累了大量的资料。

一、HLA的基本性质⁽³⁾

法国科学家Jean Dausset于1954年首先发现了HLA，因此于1980年荣获诺贝尔奖。现已知HLA是一个很大的遗传系统，基因位于人第6号染色体的短臂上。已发现至少存有A、B、C、D、DR、DQ、DP等7个不同的基因位点，每个位点又有众多的复等位基因。遗传方式为共显性复等位基因遗传，即杂合子等位基因独立合成各自产物。以B位点为例，存在有近50种复等位基因，若B27与其它某种B类基因组成杂合子，可

分别产生B27及其他一种B抗原；若两个B27组成纯合子，仅产生B27抗原，但数量多一倍。HLA是人类最复杂的基因复合体，理论上单倍体可达数十万种，基因型三十亿种，表现型百余亿种，由于单倍体的组合有连锁不平衡情况，故实测的多态性小于理论值。

白细胞抗原是因此类抗原最早在白细胞内发现而命名。事实上HLA存在于所有细胞膜表面。其中A、B、C位点抗原属第一类抗原，结构为双链糖蛋白，重链疏水端嵌入细胞膜，亲水端与轻链位于细胞膜表面，D区抗原属第二类抗原，只分布于部分白细胞、精子、少数上皮细胞膜表面，两条多肽链均嵌入膜内。

最初人们以为HLA的功能是主要的移植抗原(组织相容性抗原)与小鼠的H-2抗原类似。后来发现HLA还与许多慢性疾病有关。这样,对HLA的功能有了新的认识。

二、强直性脊柱炎与遗传的关系

早在五十年代，人们就了解到强直性脊

可先显露吻合段空肠袢,距吻合口4~5 cm处,纵行切开空肠壁,从肠腔向上探查吻合口。若吻合口狭窄,可以手指作引导,把肠壁切口延伸至吻合口前壁,并将胆管上的切口再延伸至左右肝管,以扩大吻合口。最后将胆管切口和空肠切口重新吻合。

左肝管狭窄病例，可经 Glisson 鞘切开脐裂，抬高方叶的底部以及从方叶的底面压

低左肝管,或通过在圆韧带基底部的解剖而显露左肝管(圆韧带显露法)⁽²⁾。通过我们的实践,此法确有助于左肝管狭窄的纠正。

参 考 文 献

1. Avst J B, et al. Surgery 1967; 62 : 601.
2. Blumgart L H and Kelley C. J Surg 1984; 71 : 257.

柱炎(AS)具有遗传倾向。Strecher发现AS亲属中发病较对照组高30倍,并推测为单个常显性基因遗传,男性外显率为70%,女性为10%。七十年代又发现HLA—B27是AS肯定的遗传标记,各国研究者对AS的遗传情况作了深入的调查研究。

1. 群体调查:主要研究AS病人中B27的阳性率($B27^+AS^+$)及正常对照人群中的情况($B27^+AS^-$),以分析B27与AS之间的关联。不同人种B27出现频率不同^[3],白种人8%,中东人,印度人4%,蒙古人种6%,美国印地安人6%,美国黑人2%,非洲黑人1%,极端情况有哥伦比亚印地安人高达51%,而日本人仅0.2%。无论什么人种,B27毫无例外地与AS有关,病人中B27阳性率高达85~100%。群体调查中使用最广,最简单的统计学处理公式是相对风险值(Relative Risk即RR):

$$RR = \frac{B27^+AS^+ \times B27^-AS^-}{B27^+AS^- \times B27^-AS^+}$$

公式表明B27⁺者患AS的风险对B27⁻者患AS的风险的倍数,在各种与HLA有关的疾病中,AS的RR值最高。大多数入种的RR值在100左右,日本人尤高,达305。其它较为精确而复杂的统计学公式还有许多,并应计算精确概率值。群体调查还发现,在全部B27⁺人群中,仅20%左右发生AS^[4]。

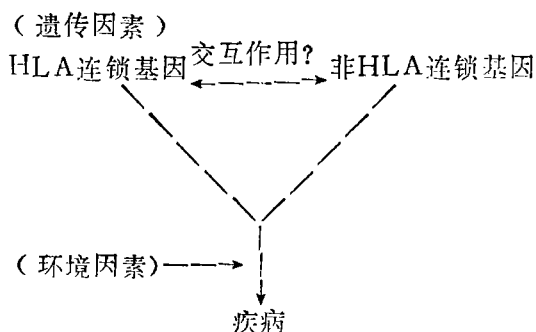
2. 家系调查:家系调查可进一步揭示B27基因与AS疾病控制基因之间的遗传连锁情况。如果AS不变地与B27按分离率遗传,则可肯定AS易感基因与B27连锁,或是B27本身,或两者位点相当接近。该法理论上更为直接和精确,但在运用上仍存在不少方法学上的问题。其中主要是AS的病史、临床表现,X线征象常常模棱两可,使得B27⁺对照的标准不尽一致,另外AS表症有较大变异,很难准确地归分表现型。因此各家报告虽一致认为AS先证者一级亲属的发病率远高于对照组,但在确切发生率上偏移较大,

造成统计学显著性程度的出入。家系调查提示B27⁺的正常人和患者之间存有遗传差异,近来的资料^[5]还显示AS不同的临床症状之间确实还存在遗传亚型。

三、强直性脊柱炎的遗传机理

AS的遗传机理如何?这个问题比B27与AS关联的本身更令人感兴趣,因为只有通过对AS疾病本质的理解,才能引出可靠的诊断,治疗直至预防方法。

目前认为疾病遗传传递的主要机理^[6]包括:①单一主要基因病变;②多基因微小作用的叠加;③伴有主要基因病变的多基因遗传。另外环境因素亦是决定任何遗传疾病是否表现的重要原因。因此,HLA关联性疾病的总发病机理可归纳如下:



该图说明疾病是由遗传和环境因素共同作用而发生,并不是单独遗传过程导致疾病,更非仅仅单一遗传位点受累所致。故当我们发现某种HLA连锁性致病基因时,我们可能是仅仅看到了一幅十分复杂的画图中的一小部分。目前对AS发病的遗传原理的探讨仍在深入进行。

首先值得提出的是B27基因本身是否是AS致病基因?AS是单基因病还是多基因病?鉴于B27与AS突出的相关情况,一直有人认为B27本身就是AS致病基因,统计学计算结果亦接近单基因病变,其外显率大约为20%。但越来越多的人主张B27基因与AS致病基因是位置很紧密的连锁基因。这样能更好地解释B27⁻者也能发生AS的事实。另外

还发现了约40% B27⁺单倍体中带有A₂, 这和已知的AS病人HLA-A₂频率增高一致。A₂与AS的连锁不平衡介于A₂与B27间, 似说明AS基因有可能位于HLA的A位点和B位点之间。另外有人⁽⁹⁾认为AS有众多不同的症象, 亦可以解释为是多种疾病不均一组合的综合征, 故在AS病因学方面可能存在多种不同的作用基因, B27只是其中最为突出者。

细菌抗原对B27抗原的修饰作用是一个很重要的方面, B27除与AS有极强的关联外, 还与Reiter病、肠道感染后的关节炎有关, 而在这方面有关孪生子研究材料显示, 并无发病一致性, 因此推断感染可能在B27致病方面有重大作用。目前对克雷白杆菌抗原作用的研究最为丰富。克雷白杆菌和B27⁺AS⁺者细胞表面抗原交叉反应。抗克雷白杆菌血清能对B27⁺AS⁺者的淋巴细胞起细胞毒反应, 但是对B27⁺AS⁻者的淋巴细胞却不起作用⁽⁷⁾。将B27⁺AS⁻者的淋巴细胞与克雷白杆菌培养液的滤过液孵育后就变得对抗血清敏感。这说明在滤过液中有一种所谓B27抗原修饰因子的细菌物质, 而且这种修饰因子还具有很强的特异性, 仅能被B27⁺AS⁻者的淋巴细胞吸收并发挥作用, 而不能被B27⁻AS⁺、B27⁻AS⁻、B27⁺AS⁺者的淋巴细胞吸收。这种修饰因子的分子量约3万, 其生物学活性仅限于膜外抗原。人们设想克雷白杆菌抗原能与B27抗原结合, 并修饰B27抗原, 使其抗原性发生改变, 成为自身免疫活动的攻击目标。因此可推断B27抗原单独并不致病, 它需要有感染等环境因子的共同作用。

四、B27检测的临床运用及意义

AS一直没有特异性的实验室检查方法。B27与AS的密切关联, 自然地使人们将B27的检测引入临床应用, 国内外均已对AS进行B27单项抗原的诊断性检测⁸。事实上能通过检测HLA直接进行辅助诊断的病种还不多, 其中最理想的就是B27与AS的关联。对于诊断AS来说, 任何B27关联性疾病

(Reiter病、反应性关节炎, 前葡萄膜炎, 主动脉炎等)的家族史都是很有意义的。90%以上的病人B27阳性说明了检测B27的价值。当然, 应该清醒地看到B27的诊断意义仍是相对的, 有限的。用B27对健康人作AS普查是没有意义的。对于临床上可以明确肯定或否定的AS, B27的结果亦没有什么太大的价值。但对于那些病程比较短, 临床及X线征象不够典型的病人, 医生的先诊把握只有50%左右(20%~70%), 这时B27的结果, 尤其是通过计算后验概率⁹, 对AS的诊断确是有重大帮助的。

B27在鉴别诊断方面也很有用, 特别是对与AS关系最密切的类风湿关节炎, 通过判断B27及关联症候, 结合类风湿因子的检查, 疾病的面目就能比较清楚了。B27较其它实验室项目优越的另一个方面是不受疾病发生发展的影响, 甚至早在婴儿出生时即可测定, 结果稳定。可以希望将来能把此法用于AS的个体预测或者预防工作中。

在治疗上, B27虽然没有直接作用, 但它会有助于: ①更确切地了解疾病将来可能的进展; ②选择最恰当的治疗; ③避免不必要的诊疗过程; ④预防可能出现的并发症。B27也给AS的治疗提出了新问题。药物治疗对有遗传因素的AS与其他“风湿”病变的疗效和评判标准是否一样? 另外, 更有希望的是对B27的深入了解将有助于弄清感染等环境因素对AS的确切作用及作用方式, 并对相应的治疗和预防发生重大影响。

参 考 文 献

1. Brewerton DA, et al. Lancet 1973; 1: 904.
2. Schlosstein L, et al. New Eng J Med 1973; 288: 704.
3. Dausset J and Sveigaard A. HLA and Disease Williams & Wilkins Co. Baltimore 1977.
4. Calin A. Clin Rheuma Dis 1985; 11: 41.
5. Moller P, et al. Clin Genet 1982; 22: 4.
6. Woodrow JC. Clin Rheuma Dis 1985; 11: 1.
7. Archer JR, et al. Lancet 1985; 1: 344.
8. Thomas MG, et al. NZ Med J 1984; 97: 686.
9. Khan MA and Khan MK. Ann Intern Med 1982; 96: 70.