

HLA-B27 相关前葡萄膜炎的研究进展

胡小凤 陈 巍 综述 卢 弘 审校

Advancement in the investigation of HLA-B27 associated anterior uveitis

Hu Xiaofeng, Chen Wei, Lu Hong. Department of Ophthalmology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

Abstract Uveitis is an important autoimmune disease. Human leukocyte antigen (HLA)-B27-associated anterior uveitis is the most common form of anterior uveitis. HLA-B27-associated anterior uveitis has distinct ocular, systemic, and genetic features. It attacks young subjects and leads to the damage of visual function due to the recurrence and complications. However, the pathologic mechanism of HLA-B27-associated anterior uveitis is still not thoroughly understood, and effective therapy is still unavailable. There are currently many experimental researches which attempt to study the etiology and develop an effective therapy for HLA-B27 acute anterior uveitis. Thus, various animal models of acute anterior uveitis such as endotoxin-induced uveitis and HLA-B27 transgenic animals including rat and mouse are established. Different therapy regimens have been designed both in clinical trial and experimental study and acquired promising achievements. Epidemiology, pathologic mechanism, different animal models and potential new therapies such as anti-TNF α , oral associated peptides tolerance and gene therapy are overviewed.

Key words human leukocyte antigen-B27; anterior uveitis; genetic therapy; transgenic animal model

摘要 HLA-B27 阳性前葡萄膜炎是前葡萄膜炎最常见的类型,患者多为青壮年,反复发作,常引起一些并发症,严重影响视力,并可伴有其他系统性疾病。但其发病机制目前仍不清楚,尚无特效的治疗方法。近年来,建立了一些前葡萄膜炎动物模型,如内毒素诱导的前葡萄膜炎和 HLA-B27 转基因动物模型,并进行了一系列的研究。一些新的治疗方法在临床及动物实验中也取得了很好的疗效。就 HLA-B27 相关前葡萄膜炎的发病机制、流行病学、动物模型及一些新的治疗方法进行综述。

关键词 HLA-B27; 前葡萄膜炎; 基因疗法; 转基因动物模型

分类号 R 773 Q 812 **文献标识码** A **文章编号** 1003-0808(2009)12-1150-04

葡萄膜炎是最常见的眼部炎性疾病,是造成视力损害的重要病因^[1],发病率为 38/10 万 ~ 370/10 万^[2-6]。前葡萄膜炎是葡萄膜炎最常见的种类,占有葡萄膜炎的 50% ~ 92%^[7]。HLA-B27 相关性前葡萄膜炎占前葡萄膜炎的 40% ~ 70%^[8-9],患者多为青壮年,起病急,症状较特发性前葡萄膜炎重,复发率较高。眼后段受累者为 17% ~ 25%^[10-12],包括玻璃体混浊、低眼压诱导的黄斑病变^[13]、后巩膜炎^[14]等。与 HLA-B27 阴性前葡萄膜炎相比,HLA-B27 阳性葡萄膜炎多见于男性,单眼或双眼交替发病,纤维素性渗出及前房积脓更常见^[15]。HLA-B27 与前葡萄膜炎的发生发展明显相关,近年来随着研究的深入,提出了许多假

说,如分子模拟假说、关节源性肽假说、HLA-B27 重链同二聚体(HLA-B27 heavy chain homodimers, HC-B27)自身的变异等,但是 HLA-B27 在前葡萄膜炎中的确切作用及其发病机制目前仍不明确^[8,16]。动物模型的出现,使葡萄膜炎发病机制的研究有了很大进展。

1 动物模型

1.1 内毒素诱导的葡萄膜炎

内毒素诱导的葡萄膜炎(endotoxin-induced uveitis, EIU)是应用最广泛的动物模型,此模型双眼发病,单相病程。从病因来看, EIU 与 HLA-B27 阳性前葡萄膜炎非常类似。

脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)是内毒素中的生物活性成分,通过与单核巨噬细胞表面的 LPS-LBP-CD14 复合物受体相结合,引起组织的炎症反应^[17]。用敏感的啮齿类动物,皮下、足垫、静脉或腹腔注入内

本课题为国家自然科学基金(30872361)、“十一五”国家支撑计划课题(2007BAI18B10)资助

作者单位:100020 北京,首都医科大学附属北京朝阳医院眼科

通讯作者:卢弘(Email:luhong62@yahoo.com.cn)

毒素,2 h 内均可以引起血-房水屏障的破坏,从而引起前葡萄膜炎,8 h 后前房出现蛋白渗出及炎性细胞,24 h 达到高峰,96 h 后缓解。虹膜及睫状体主要为中性粒细胞浸润,也有单核细胞和 T 细胞。眼后段也可受累,包括脉络膜炎、视网膜炎及视网膜血管炎^[18-19]。不同种群的啮齿类动物对 EIU 具有不同的易感性,这也反映了基因和环境因素的相互关系在人类疾病免疫中的调控作用^[20-21]。

1.2 HLA-B27 转基因动物

Hammer 等^[22]建立了表达 HLA-B2705 及人 $\beta 2m$ 基因的大鼠,并发现骨髓来源的前体细胞^[23]和/或 T 细胞^[24]在疾病的发病中起了关键作用,环境因素如肠道菌群也有重要的作用^[25-26]。除了 HLA-B2705,还有其他的亚型如 HLA-B2702 转基因小鼠^[27]。

结合 B27 转基因小鼠的研究,推测引起 B27 相关疾病的发生机制,其中致病的核心是 B27 的异常,这些异常本身或通过干扰体内免疫功能,或与外界抗原相互作用产生相应的疾病表现。异常形式 B27 产生的原因,在 B27 转基因大鼠是过高表达^[28],在 B27 转基因小鼠是缺乏 $\beta 2m$,产生不均衡表达^[29],在人类可能是某些原因,如感染等对 B27 表达、组装的干扰。Scofield 等^[30]通过计算机分析发现 HLA-B27 与革兰阴性肠道菌拥有共同的短肽序列。上述基于 B27 转基因动物的发病机制推测,尚有待进一步的研究证明。

2 HLA-B27 与 Toll 样受体-4 (Toll-like receptor 4, TLR-4)

HLA-B27 与 TLR-4 微生物在非感染性免疫性疾病如 HLA-B27 相关的前葡萄膜炎的致病中起重要的作用。TLR 是一族模式识别受体,能参与固有免疫反应,称为病原相关模式识别受体 (pathogen associated molecular patterns, PAMPs),其中 TLR4 主要表达于单核巨噬细胞和树突状细胞表面,通过识别包括革兰阴性菌细胞壁的脂多糖在内的多种配体,诱导产生不同的促炎性细胞因子,参与机体的免疫反应^[31]。Chen 等^[32]发现 EIU 模型中,LPS 组虹膜铺片内可见大量 TLR4 阳性表达细胞,位于虹膜基质层,对照组虹膜铺片内仅见少量 TLR4 阳性表达细胞。虹膜组织中的巨噬细胞 TLR4 表达增加。这对于理解革兰阴性细菌在前葡萄膜炎中的致病机制有重要意义。

3 HLA-B27 相关前葡萄膜炎患者基因多肽的研究

葡萄膜炎相关基因的研究显示,细胞因子及趋化因子的基因多态性与葡萄膜炎相关。细胞因子是细胞

受到刺激后产生的调节蛋白,为炎性介质,能引起慢性炎性疾病中的组织损伤,从而引起葡萄膜炎^[33]。

Menezo 等^[34]发现高加索人中,HLA-B27 相关前葡萄膜炎的患者肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)308G 的出现率明显高于 HLA-B27 阴性前葡萄膜炎患者。El-Shabrawi 等^[35]发现 HLA-B27 相关前葡萄膜炎患者 TNF- α -308GA 及 TNF- α -238GA 基因型的频率明显低于 HLA-B27 阴性及阳性正常组。表明当 238 位及 TNF 基因启动子区 308 位核苷酸为 A 时,HLA-B27 阳性个体更易于出现眼内炎症。CC 趋化因子配体 2 (chemokine ligand 2, CCL2) 的基因编码单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1),参与葡萄膜炎的诱导,CCL-2 基因的启动子编码区 2518 位核苷酸 A > G 的突变能影响 MCP-1 的合成。研究表明,CCL2-2518G 在 HLA-B27 相关前葡萄膜炎的患者中较 HLA-B27 阳性对照组出现率高。表明 CCL2-2518A > G 的基因多态性与 HLA-B27 阳性前葡萄膜炎相关^[36]。

4 治疗

4.1 抗体治疗

针对 HLA-B27 阳性前葡萄膜炎出现了一些新的治疗方法,取得了很好的疗效。如抗 TNF- α ,其中英夫利西 (infliximab) 单抗为小鼠抗人类 TNF- α 单克隆抗体^[37],依那西普 (etanercept) 是基因工程合成蛋白,由人 TNF- α 受体 p75 作为配体结合部位,人 IgG1 作为 Fc 结构域^[38]。8 例伴银屑病的葡萄膜炎患者使用英夫利西单抗后有 7 例炎症得到了缓解,可以作为伴有银屑病的眼部炎症患者的辅助用药^[39]。

4.2 基因治疗

基因治疗不同于传统的治疗方法需要重复给药,理论上整合入宿主基因的 DNA 片段可以永久或短暂地发生表达。基因治疗的成功与否取决于基因载体系统能否有效地将基因物质转入靶细胞,并且致病性和免疫源性要尽可能小。

Verwaerde 等^[40]将载有 IL-10 或 CTLA-4 Ig 基因的重组腺病毒和病毒体外转染培养的视网膜胶质细胞通过玻璃体腔注入动物眼内,发现眼内炎症减轻。由于病毒可以引起较强的免疫反应,而胶质细胞注入玻璃体后也可以引起纤维增生,Bloquel 等^[41]进行了改进,使用腺相关病毒 (adeno-associated virus, AAV) 作为载体,或者使用电穿孔法将裸 DNA 转入眼内组织,取得了类似的疗效。AAV 有不同的血清型,不同的血清型嗜特定的细胞类型。AAV-2 嗜胶质细胞,而 AAV-5

在视网膜下腔注射时有更好的表达。Smith 等^[42]将不同血清型病毒的外壳 DNA 被膜组合以增加病毒的转染能力。

在大鼠 EIU 模型中, TNF- α 在眼前节急性炎症中起了很重要的作用, 电通透法可以增加眼内质粒的基因转染, Bloquel 等^[41]使用此法转染睫状肌, 建立了一个能长期表达及分泌人 TNF- α 可溶性受体的存储池。

基因治疗是一种很有前景的治疗方法, 随着对一些自身免疫性疾病发病机制的了解, 对眼部疾病的基因治疗成为可能。但是, 基因载体及转染方法仍有待改进, 载体的免疫源性、转染效率、基因表达持续时间及表达关闭, 也有待进一步探讨。针对特定抗原的疗法是最理想的, 而关键是致病抗原的确定。

参考文献

- Rothova A, Suttrop VS, Frits T, et al. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease [J]. *Br J Ophthalmol*, 1996, 80: 332 - 336
- Dandona L, Dandona R, John RK, et al. Population based assessment of uveitis in an urban population in southern India [J]. *Br J Ophthalmol*, 2000, 84: 706 - 709
- Darrell RW, Wagener HP, Kurland LT. Epidemiology of uveitis [J]. *Arch Ophthalmol*, 1962, 68: 502 - 515
- Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California epidemiology of uveitis study [J]. *Ophthalmology*, 2004, 111: 491 - 500
- Paivansalo-Hietanen T, Tuominen J, Vaahtoranta-Lehtonen H, et al. Incidence and prevalence of different uveitis entities in Finland [J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 1997, 75: 76 - 81
- Vadot E, Barth E, Billet P. Epidemiology of uveitis-preliminary results of a prospective study in the Savoy. // Saari KM. Uveitis Update [M]. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1984: 13 - 17
- Chang JH, Wakefield D. Uveitis: a global perspective [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2002, 10: 263 - 279
- Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, et al. Ankylosing spondylitis and HL-A27 [J]. *Lancet*, 1973, 1: 904 - 907
- Yabuki K, Inoko H, Ohno S. HLA testing in patients with uveitis [J]. *Int Ophthalmol Clin*, 2000, 40: 19 - 35
- Dodds EM, Lowder CY, Meisler DM. Posterior segment inflammation in HLA-B27 acute anterior uveitis: clinical characteristics [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 1999, 7: 85 - 92
- Monnet D, Breban M, Hudry C, et al. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases [J]. *Ophthalmology*, 2004, 111: 802 - 809
- Rodriguez A, Akova YA, Pedroza-Seres M, et al. Posterior segment ocular manifestations in patients with HLAB27-associated uveitis [J]. *Ophthalmology*, 1994, 101: 1267 - 1274
- Roe R, Branco BC, Cunningham ET, Jr. Hypotony maculopathy in a patient with HLA-B27-associated uveitis [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2008, 16: 107 - 108
- Anshu A, Chee SP. Posterior scleritis and its association with HLA B27 haplotype [J]. *Ophthalmologica*, 2007, 221: 275 - 278
- Tuncer S, Adam YS, Urgancioglu M, et al. Clinical features and outcomes of HLA-b27-positive and HLA-B27-negative acute anterior uveitis in a Turkish patient population [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2005, 13: 367 - 373
- Brewerton DA, Caffrey M, Nicholls A, et al. Acute anterior uveitis and HL-A27 [J]. *Lancet*, 1973, 2: 994 - 996
- Justine RS, Pure HH, Douglas JC, et al. Mice deficient in tumor necrosis factor receptors p55, and p75, interleukin-4, or inducible nitric oxide synthase are susceptible to endotoxin-induced uveitis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998, 39: 658 - 661
- McMenamin PG, Crewe J. Endotoxin-induced uveitis. Kinetics and phenotype of the inflammatory cell infiltrate and the response of the resident tissue macrophages and dendritic cells in the iris and ciliary body [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1995, 36: 1949 - 1959
- 杨培增. 内毒素诱导大鼠葡萄膜炎的组织平片和切片研究 [J]. *中华眼底病杂志*, 1996, 12: 33 - 36
- Herbert CP, Chan CC, Nussenblatt RB. Endotoxin-induced uveitis in the rat: a hypothesis for preferential involvement of the anterior uvea [J]. *Curr Eye Res*, 1990, 9: S119 - 124
- Li Q, Peng B, Whitcup SM, et al. Endotoxin induced uveitis in the mouse: susceptibility and genetic control [J]. *Exp Eye Res*, 1995, 61: 629 - 632
- Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, et al. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLAB27-associated human disorders [J]. *Cell*, 1990, 63: 1099 - 1112
- Breban M, Hammer RE, Richardson JA, et al. Transfer of the inflammatory disease of HLA-B27 transgenic rats by bone marrow engraftment [J]. *J Exp Med*, 1993, 178: 1607 - 1616
- Breban M, Fernandez-Sueiro JL, Richardson JA, et al. T cells, but not thymic exposure to HLA-B27, are required for the inflammatory disease of HLA-B27 transgenic rats. Immunol infiltrate in the iris during experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996, 41: 3001 - 3010
- Rath HC, Herfarth HH, Ikeda JS, et al. Normal luminal bacteria, especially bacteroides species, mediate chronic colitis, gastritis, and arthritis in HLA-B27/human beta2 microglobulin transgenic rats [J]. *J Clin Invest*, 1996, 98: 945 - 953
- Taugog JD, Richardson JA, Croft JT, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats [J]. *J Exp Med*, 1994, 180: 2359 - 2364
- Weinreich S, Eulderink F, Capkova J, et al. HLA-B27 as a relative risk factor in ankylosing enthesopathy in transgenic mice [J]. *Hum Immunol*, 1995, 42: 103 - 115
- Taugog JD, Maika SD, Simmons WA, et al. Susceptibility to inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rat lines correlates with the level of B27 expression [J]. *J Immunol*, 1993, 150: 4168 - 4178
- Khare SD, Luthra HS, David CS. Spontaneous inflammatory arthritis in HLA-B27 transgenic mice lacking beta 2-microglobulin: a model of human spondyloarthropathies [J]. *J Exp Med*, 1995, 182: 1153 - 1158
- Scotfield RH, Warren WL, Koelsch G, et al. A hypothesis for the HLA-B27 immune dysregulation in spondyloarthropathy: contributions from enteric organisms, B27 structure, peptides bound by B27, and convergent evolution [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90: 9330 - 9334
- Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D. Toll-like receptors in ocular immunity and the immunopathogenesis of inflammatory eye disease [J]. *Br J Ophthalmol*, 2006, 90: 103 - 108
- Chen W, Hu XF, Zhao L, et al. Expression of toll-like receptor 4 in uvea-resident tissue macrophages during endotoxin-induced uveitis [J]. *Mol Vision*, 2009, 15: 619 - 628
- Sakaguchi M, Sugita S, Sagawa K, et al. Cytokine production by T cells infiltrating in the eye of uveitis patients [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 1998, 42: 262 - 268
- Menezo V, Bond SK, Towler HM, et al. Cytokine gene polymorphisms involved in chronicity and complications of anterior uveitis [J]. *Cytokine*, 2006, 35: 200 - 206
- El-Shabrawi Y, Wegscheider BJ, Weger M, et al. Polymorphisms within the tumor necrosis factor-promoter region in patients with HLA-B27-associated uveitis association with susceptibility and clinical manifestation [J]. *Ophthalmology*, 2006, 113: 695 - 700
- Wegscheider BJ, Weger M, Renner W, et al. Role of the CCL2/MCP-1-

2518A > G gene polymorphism in HLA-B27 associated uveitis [J]. Mol Vision, 2005, 11: 896 - 900

37 Joseph A, Raj D, Dua HS, et al. Infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis [J]. Ophthalmology, 2003, 110: 1449 - 1453

38 Reiff A, Takei S, Sadeghi S, et al. Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis [J]. Arthritis Rheum, 2001, 44: 1411 - 1415

39 Huynh N, Cervantes-Castaneda RA, Bhat P, et al. Biologic response modifier therapy for psoriatic ocular inflammatory disease [J]. Ocul Immunol Inflamm, 2008, 16: 89 - 93

40 Verwaerde C, Naud MC, Delanoye A, et al. Ocular transfer of retinal glial cells transduced ex vivo with adenovirus expressing viral IL-10 or CTLA4-Ig inhibits experimental autoimmune uveoretinitis [J]. Gene Ther, 2003, 10: 1970 - 1981

41 Bloquel C, Bejjani R, Bigey P, et al. Plasmid electrotransfer of eye ciliary muscle: principles and therapeutic efficacy using hTNF-alpha soluble receptor in uveitis [J]. FASEB J, 2005, 20: 389 - 391

42 Smith JR, Verwaerde C, Rolling F, et al. Tetracycline-inducible viral interleukin-10 intraocular gene transfer, using adeno-associated virus in experimental autoimmune uveoretinitis [J]. Human Gene Therap, 2005, 16: 1037 - 1046

(收稿:2009-05-21 修回:2009-09-25)

(本文编辑:尹卫靖)

《眼科研究》2008 年被引频次最高的前 112 篇文章(三)

<p>[28] 眼部真菌感染的病原学及体外药物敏感性分析 【第一作者】王志昕 【年期】2007, (02)</p> <p>[29] RARβ 在豚鼠形觉剥夺性近视眼中的表达 【第一作者】吕勇 【年期】2006, (04)</p> <p>[30] 大剂量甲基泼尼松龙对大鼠视神经挤压伤后 RGC 凋亡的影响 【第一作者】朱豫 【年期】2003, (06)</p> <p>[31] 环氧合酶-2 及其抑制剂对角膜新生血管作用的研究 【第一作者】董媛 【年期】2007, (06)</p> <p>[32] OCT3000 与 HRT- II 在青光眼检查中的诊断评估 【第一作者】邵玉红 【年期】2006, (06)</p> <p>[33] 农村短期集中白内障防盲手术后患者视功能和生存质量的调查 【第一作者】周激波 【年期】2006, (03)</p> <p>[34] 眼眶黏膜相关性淋巴组织淋巴瘤 API2-MALT1 融合基因的研究 【第一作者】张彩霞</p>	<p>【年期】2004, (05)</p> <p>[35] 那他霉素滴眼液治疗真菌性角膜炎疗效观察 【第一作者】徐春军 【年期】2003, (02)</p> <p>[36] 眼眶皮样囊肿 125 例影像学诊断分析 【第一作者】张虹 【年期】2003, (02)</p> <p>[37] 细菌性角膜炎病原学及耐药性分析 【第一作者】梁艳闯 【年期】2007, (04)</p> <p>[38] 脉络膜脱离型视网膜脱离的临床研究 【第一作者】段安丽 【年期】2007, (03)</p> <p>[39] 病理性近视的基因位点筛查 【第一作者】于志强 【年期】2006, (04)</p> <p>[40] 缺氧时视网膜血管内皮细胞 HIF-1α 及其 mRNA 的表达 【第一作者】邓爱军 【年期】2006, (04)</p> <p>[41] 内源性眼内炎 10 年临床回顾性分析</p>	<p>【第一作者】张艳琼 【年期】2006, (01)</p> <p>[42] 银杏叶提取物对培养大鼠视网膜神经细胞的保护作用 【第一作者】王云松 【年期】2006, (01)</p> <p>[43] 广谱高效的新氟喹诺酮类抗菌药莫西沙星及其在眼科的应用 【第一作者】陈祖基 【年期】2005, (06)</p> <p>[44] 不同材料和不同设计的人工晶状体对后囊膜混浊的预防作用比较 【第一作者】王珏 【年期】2005, (05)</p> <p>[45] 经瞳孔温热疗法治疗脉络膜新生血管的临床研究 【第一作者】张士胜 【年期】2005, (03)</p> <p>[46] 奥曲肽抑制小鼠视网膜新生血管形成的研究 【第一作者】雷春涛 【年期】2004, (06)</p> <p>[47] 大鼠内层视网膜缺血 - 再灌注过程中细胞死亡的电镜研究 【第一作者】李旭 【年期】2004, (04)</p>
--	---	---

(未完待续)