

- trol in children and adults with Tourette syndrome[J]. Can J Psychiatry, 2009, 54(9): 579-588.
- [20] O'Connor KP, Laverdure A, Taillon A, et al. Cognitive behavioral management of Tourette's syndrome and chronic disorder in medicated and unmedicated samples [J]. Behav Res Ther, 2009, 47(12): 1090-1095.
- [21] Himle MB, Woods DW, Piacentini JC, et al. Brief review of habit reversal training for tourette syndrome [J]. J Child Neurol, 2006, 21(8): 719-725.
- [22] Lazarus JE, Klein SK. Nonpharmacological treatment of tics in Tourette syndrome adding videotape training to self-hypnosis[J]. J Dev Behav Pediatr, 2010, 31(6): 498-504.
- [23] Marks WA, Honeycutt J, Acosta F, et al. Deep brain stimulation for pediatric movement disorders[J]. Semin Pediatr Neurol, 2009, 16(2): 90-98.
- [24] Porta M, Sevello D, Sassi M, et al. Issues related to deep brain stimulation for treatment-refractory tourette's syndrome[J]. Eur Neurol, 2009, 62: 264-273.
- [25] Servello D, Porta M, Sassi M, et al. Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment; the surgery and stimulation[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008, 79(2): 136-142.
- [26] Porta M, Brambilla A, Cavanna AE, et al. Halamic deep brain stimulation for treatment-refractory Tourette syndrome; two-year outcome[J]. Neurology, 2009, 73(17): 1375-1380.
- [27] Hallett M. Transcranial magnetic stimulation; a primer [J]. Neuron, 2007, 55(2): 187-199.
- [28] Mantovani A, Leckman JF, Grantz H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area in the treatment of tourette syndrome; report of two cases [J]. Clinical Neurophysiology, 2007, 118: 2314-2315.

(收稿日期: 2010-12-25 修回日期: 2011-03-15)

· 综 述 ·

Survivin 基因在子宫内膜癌中的表达及临床意义

张旭综述, 李小毛 审校

(中山大学附属第三医院妇科, 广州 510630)

关键词: 凋亡; 子宫内膜癌; 诊断; 治疗; 生存素

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.19.035

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)19-1954-04

Survivin 又名生存素或生存蛋白, 1997 年 Ambrosini 等^[1] 用效应细胞蛋白酶受体-1 (effector cell protease receptor-1, EPR-1) cDNA 在人类基因组文库中筛选, 克隆出凋亡抑制蛋白 (inhibitor of apoptosis protein, IAP) 家族这一新成员。它是一种较强的抗凋亡蛋白^[2], Survivin 存在于大多数转化细胞和癌细胞中, 直接抑制 Caspase 和细胞凋亡, 而在正常的成人组织和终末分化组织内检测不到, 其表达水平和 5 年生存率呈负相关, 因而被认为在肿瘤的基因诊断及靶向治疗中具有广阔的应用前景^[3]。现就 Survivin 基因的分子生物学特性与其在子宫内膜癌中的表达及临床意义进行简要综述。

1 Survivin 基因分子结构

Survivin 是 IAP 家族的新成员, 定位于人类染色体 17q25 上, 由 4 个外显子和 3 个内含子组成, 生存素是 IAP 家族中分子量最小的, 编码相对分子量为 16 500, 含 142 个氨基酸残基的蛋白质。Survivin 结构非常独特, 具有与其他 IAP 成员不同的独特的形态结构: (1) Survivin 单体 NH₃ 端只有一个较为保守的杆状病毒属抗细胞凋亡重复序列 (baculovirus IAP repeat, BIR) 结构域, BIR 结构中心的 β 片层面积大, 富含酸性氨基酸, 是 Survivin 蛋白配体结合区域, BIR 另一个特点是 Zn 原子处于由 Cys57、Cys60、His77 和 Cys84 构成的四面体内, 以配位键与此 4 个氨基酸残基连接, 这个结构对 Survivin 抗凋亡功能很重要。(2) 其 COOH 端缺乏环指结构, 有一个独特的卷曲螺旋, 富含疏水基团, 能与纺锤体微管上的微管蛋白结合。Survivin 变异体 (M1299) 缺乏 COOH 端螺旋, 不能与微管结合, 并丧失了抑制凋亡的功能^[4-5]。已经发现 7 种 Survivin 的

剪接异构体, 如 SurvivinΔEx3 (缺少外显子 3) 和 Survivin2B (保留内含子 2 的一部分作为隐藏的外显子)。Survivin 各种亚型之间存在着复杂的平衡关系, 从而决定机体组织对各种影响凋亡的刺激或肿瘤发生不同的反应。Survivin 和 SurvivinΔEx3 具有抗凋亡作用, 而 Survivin2B 则缺少抗凋亡特性, 甚至把 Survivin2B 认为是具有抗凋亡作用的 Survivin 异构体的拮抗剂^[3]。

2 Survivin 基因的组织表达及功能

Survivin 广泛表达于各种肿瘤组织和胚胎的发育过程中, 而在心脏、肝脏、肺、肌肉等正常终末分化成熟的组织中检测不到 (胸腺、生殖器除外)^[6-7]。在人类, 胎儿大脑和一些肿瘤中有生存素的高度表达^[8]。Survivin 蛋白在转化细胞株和人体内几乎所有的恶性肿瘤中都有明显表达^[9-10]。目前研究一致认为, Survivin 蛋白亚细胞定位在两个蛋白池, 一个是胞质池, 另一个是胞核池, 而不同亚细胞定位提示其细胞凋亡抑制或有丝分裂检查点调节等不同功能的发挥。有研究显示, Survivin 基因的组织分布具有明显的细胞选择性, 表达于胚胎和发育的胎儿组织, 其在正常成人终末分化组织 (胸腺、生殖腺除外) 不表达或低表达, 而高表达于人类大多数肿瘤组织中, 如胃癌、肺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌等^[11-12]。

Survivin 蛋白含有一个 BIR 分子, BIR 分子中含有对抑制凋亡有重要作用的氨基酸残基 Trp-、Pro-、Cys-。生存素通过这些残基与 Caspase-3 和 Caspase-7 结合, 抑制 Caspase 活性。体外实验^[13]表明, 生存素特异性地结合于细胞凋亡蛋白酶的终末阶段分子 Caspase-3 和 Caspase-7, 而不是起始阶段的

Caspase-8,由此对暴露于多种凋亡刺激因素如 Fas (CD95)、Bax 以及化疗药物的细胞起到抑制 Caspases 活性和细胞凋亡的作用。

此外,生存素作用于细胞周期的 G2/M 期^[14],由于 Survivin 通过与细胞有丝分裂纺锤体的微管结合,参与对细胞基因转录的调节,并间接抑制 Caspase 对纺锤体的水解作用,利于保护有丝分裂细胞器的完整性,而抑制细胞凋亡,反义 DNA 抑制内源性 Survivin 的表达,生存素和微管间的相互作用受到干扰,使生存素失去抗凋亡作用而增强 Caspase 的活性,从而引起细胞在有丝分裂期死亡^[15]。在生存素的启动区 5' 端有 TATA 序列、2 个 AP2 位点、3 个 NF- κ B 位点和 1 个 Sp1 位点,还有许多细胞周期依赖元件 (cell cycle-dependent elements, CDEs) 和一个细胞周期基因同源区 (cell cycle gene homology region, CHR)。-51 区的细胞周期基因同源区 (CHR) 和 -57 区的细胞周期依赖元件 (CDEs) 对细胞周期的调控很重要。CDEs/CHR 和增强因子的突变可能使 m-Survivin 的表达紊乱, Survivin 的过度表达可使细胞失去正常增殖周期中凋亡关卡 (checkpoint) 的限制,通过有丝分裂促进转化细胞的异常增殖,影响细胞的生存和导致肿瘤的发生^[4-5]。

另外,生存素还可以与周期素依赖蛋白激酶 Cdk4 结合,导致 P21 蛋白自 Cdk4 的解离。P21 紧密结合于 G1 期和 S 期的蛋白激酶 (Cdk4 和 Cdk2),抑制其活性,对细胞增殖停留在 G1 期具有重要的作用。而 P21 的解离使蛋白激酶 Cdk4 活化,细胞进入增殖周期,最终导致大量细胞无限制增殖。生存素如果过度表达,细胞失去正常增殖周期中凋亡“开关”的限制,造成细胞增殖增加,凋亡减少,细胞增殖与凋亡的平衡打破,最后导致癌症的发生^[4-5]。

3 Survivin 基因在子宫内膜癌中的表达及临床意义

子宫内膜癌 (endometrial carcinoma, EC) 是女性生殖道常见的三大恶性肿瘤之一,由于内外环境的影响,近年来其发病率明显上升,近年来有研究发现子宫内膜癌的发生与细胞凋亡过程的异常有密切关系^[16]。不同地区、不同国家对其流行病学、病因学和组织学给予了不同的报道。尽管在发展中国家对子宫内膜癌的重视不如卵巢癌,但应该认识到其在世界范围内的普遍性,特别是在美国,子宫内膜癌是最常见的女性生殖道恶性肿瘤。因此,对子宫内膜癌的深入研究将对世界范围内女性健康有着深远意义。

Survivin 的表达与肿瘤的发生、发展及预后密切相关,到目前为止,国内外有关 Survivin 与子宫内膜癌关系的研究已有报道,但尚无一致的结论。

最早报道的是 1999 年 Saitoh 等^[17]首先用 RT-PCR 方法在 17 例子宫内膜癌细胞中检测到 Survivin mRNA 的表达。随后, Survivin 在子宫内膜癌中的研究逐渐展开。

部分学者认为, Survivin 在肿瘤发生、发展中起重要作用,与子宫内膜癌恶性程度及临床病理学特征及预后密切相关,认为 Survivin 能为子宫内膜癌的特异性诊断与预后提供重要依据。

Takai 等^[18]运用荧光免疫组化方法,通过对生存素在子宫内膜癌的表达与子宫内膜癌的增殖细胞核抗原 (PCNA) 标记指数、临床分期、组织学分级、肌层浸润深度、临床疗效、生存率关系的研究发现,生存素蛋白主要在细胞核表达 (阳性表达率为 88%),部分在胞浆表达,而在正常子宫内膜上皮细胞几乎没有或很微弱的生存素免疫反应 (表达的阳性百分比在增殖期

为 0%~5.1%,分泌期为 0%~15.8%), Survivin 的表达与上述因素密切相关,随分期与分级的升高而表达增强 ($P < 0.01$),随肌层浸润深度增加而增强 ($P < 0.01$)。临床期别越高、病理组织级别越高,生存素蛋白表达含量也越高,并随分期与分级的升高而表达增强 ($P < 0.01$);当癌细胞侵犯子宫肌层大于 1/2 时,生存素蛋白表达显著升高 ($P < 0.01$);生存期越长,生存素蛋白表达越低, Survivin 高表达的子宫内膜癌患者其临床预后及总生存率均较低表达患者差 ($P < 0.05$)。Lehner 等^[19]用 RT-PCR 的实验方法对 26 例子宫内膜腺癌组织及 18 例良性子宫内膜组织的 Survivin mRNA 的含量进行检测,发现 44 例标本中皆有 Survivin mRNA 表达,在分泌期和萎缩性内膜组织中表达较低,在增殖期内膜和内膜癌组织中表达较高。在正常分泌期内膜 Survivin mRNA 平均含量 55.1 pg/ng rRNA (31.5~94.3 pg/ng rRNA)、萎缩期内膜为 5.3 pg/ng rRNA (1.8~10.2 pg/ng rRNA),而增殖期内膜为 236.9 pg/ng rRNA (3.1~1071.5 pg/ng rRNA),上述三期正常内膜中 Survivin 含量无明显统计学差异 ($P = 0.0509$);另外发现子宫内膜癌 G1 级 Survivin mRNA 平均含量 56 pg/ng rRNA (1.5~285.5 pg/ng rRNA), G2 级 (平均为 127.5 pg/ng rRNA, 26.5~464.9 pg/ng rRNA) 与 G3 级 (平均为 249.3 pg/ng rRNA, 163.0~425.2 pg/ng rRNA) 较 G1 级显著增高 ($P = 0.0134$)。因而认为 Survivin mRNA 含量随着子宫内膜腺癌分期的上升而增加。

而另一部分研究则发现, Survivin 虽然在肿瘤发生、发展中起重要作用,但是 Survivin 过表达可能只是子宫内膜癌形成过程中的早期事件,其在子宫内膜癌中表达与组织学分级、肌层浸润及淋巴结转移等临床病理学特征及预后因素均无明显相关性,不能作为子宫内膜癌特异性诊断及治疗的依据。

Erkanli 等^[20]用免疫组化的方法研究 29 例子宫内膜癌、38 例子宫内膜增生与 10 例增殖期正常子宫内膜标本发现, Survivin 在子宫内膜增生和子宫内膜腺癌中的表达明显高于增生期子宫内膜 ($P = 0.01$),但是,在子宫内膜增生和子宫内膜腺癌中的表达没有明显差异,并且 Survivin 表达与内膜癌的经典预后因素 (肌层浸润、组织学分级、淋巴结转移) 及总生存率无关 ($P > 0.05$)。随访 50 例子宫内膜腺癌 4 年,发现 Survivin 表达水平与其 4 年存活率没有明显的相关性。因而认为 Survivin 的过表达是子宫内膜癌形成过程中的早期事件。Pallares 等^[21]的研究采取 95 例子宫内膜癌石蜡包埋切片 (包括 78 例子宫内膜腺癌、10 例浆液性细胞癌、4 例透明细胞癌及 3 例恶性苗勒管肿瘤) 的组织构成组织微阵列,以免疫组化法进行研究,发现 Survivin 在内膜癌中表达阳性率为 75.95%,多定位于胞质,其表达与组织学类型、分级、分期及总生存率无相关性。

4 Survivin 基因的肿瘤靶向治疗

目前,关于 Survivin 基因的靶向治疗正逐步展开, Survivin 基因已成为备受关注的抗肿瘤治疗的新靶点。由于 Survivin 与 EPR-1 基因的广泛互补性, Ambrosini 等^[1]发现通过人为的表达效应蛋白酶受体-1 (EPR-1) 而下调 Survivin 可以增加凋亡,抑制转化细胞生长。应用效应蛋白酶受体-1 (EPR-1) cDNA 作为 Survivin 反义序列短暂转染 HeLa 细胞后导致 HeLa 细胞丧失生存能力。在稳定的 HeLa 细胞, ZnSO₄ 在金属硫蛋白促催化剂控制下诱导效应蛋白酶受体-1 (EPR-1) mRNA 可以抑制内源性 Survivin 的表达,产生的结果是细胞凋亡增加和细

胞增殖抑制。因而认为存在潜在的 EPR-1/Survivin 基因簇, 并确认 Survivin 为在肿瘤中瓦解细胞生命力的新靶点。

一种编码生存素(T34A)的复制缺陷腺病毒(pAd2T34A)被构建,转染 pAd2T34A 能诱导各种癌细胞系如乳腺癌、子宫颈癌、前列腺癌、肺癌、结直肠癌细胞系发生自发性凋亡,而对正常增殖细胞没有影响。与化疗因子相比,pAd2T34A 诱导细胞凋亡的能力与紫杉醇相似,而比阿霉素更有效,因而认为针对生存素的腺病毒治疗是肿瘤基因治疗的新途径^[9-10,22]。

越来越多的研究表明,Survivin 跟恶性肿瘤对化疗药物的敏感性有关^[23]。有研究发现^[6,11],转染了 Survivin cDNA 的卵巢癌细胞对紫杉醇类药物(泰素)的耐药性增加 4~6 倍,而对顺铂等的化疗敏感性无改变。而另有学者用顺铂处理胃癌细胞系 MKN-45 能够使 Survivin mRNA 和蛋白增加 2~6 倍,推测这可能与肿瘤细胞耐药有关^[5]。目前,以 Survivin 为靶向的药物如 Flavopiridol 和长春新碱(Vincristine)等已运用于临床,对于以 Survivin 为靶向的基因治疗正逐步展开。

5 问题与展望

Survivin 是一个凋亡抑制因子,对细胞的分化和凋亡有着重要的影响。Survivin 表达的组织学特异性及其对细胞凋亡和细胞增殖的双重作用,引起了肿瘤研究者的广泛关注。针对 Survivin 在子宫内膜癌中的研究正逐步开展,主要集中于探索 Survivin 在子宫内膜癌肿瘤组织中表达的意义方面。目前,已发现其作为子宫内膜癌靶向诊断和治疗靶基因的潜力,但总的说来,在子宫内膜癌的治疗研究中尚处于初级阶段,Survivin 在子宫内膜癌发病机制中的具体作用还不明晰,以 Survivin 为靶向的肿瘤基因靶向治疗尚处于探索阶段;另外,Survivin 蛋白在子宫内膜癌中亚细胞定位争论不一,且其亚细胞定位与子宫内膜癌预后的关系尚有待进一步多样本、长期随访的基础及临床实验研究来证实。值得肯定的是,随着 Survivin 研究的不断深入,随着人们对细胞凋亡、肿瘤发生机制、肿瘤免疫治疗等方面的进一步了解,将为子宫内膜癌的临床诊断和治疗提供新的思路及方法,从而为子宫内膜癌的诊断及治疗开辟新的领域。

参考文献:

- [1] Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma[J]. *Nat Med*, 1997, 3: 917-921.
- [2] Mita AC, Mita MM, Nawrocki ST, et al. Survivin: key regulator of mitosis and apoptosis and novel target for cancer therapeutics[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(16): 5000-5005.
- [3] Li F. Role of survivin and its splice variants in tumorigenesis[J]. *Br J Cancer*, 2005, 92(2): 212-216.
- [4] Lens SM, Vader G, Medema RH. The case for survivin as mitotic regulator[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2006, 18(6): 616-622.
- [5] Okada E, Murai Y, Takano Y, et al. Survivin expression in tumor cell nuclei is predictive of favorable prognosis in gastric cancer patients [J]. *Cancer Lett*, 2001, 163: 109-116.
- [6] Liguang Z, Peishu L, Honglun M, et al. Survivin expression in ovarian cancer [J]. *Exp Onco*, 2007, 29(2): 121-125.
- [7] Gong J, Lee J, Akio H, et al. Attenuation of apoptosis by chromogranin A-induced Akt and survivin pathways in prostate cancer cells [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(9): 4489-4499.
- [8] Al-Joub IFS, Iskandar Z, Hasnan J, et al. Expression of survivin and its clinicopathological correlations in invasive ductal carcinoma of the breast [J]. *Singapore Med J*, 2007, 48(7): 607-614.
- [9] Fuessel S, Herrmann J, Ning S, et al. Chemosensitization of bladder cancer cells by survivin directed antisense oligodeoxynucleotides and siRNA [J]. *Cancer Lett*, 2006, 8(2): 243-254.
- [10] Guan HT, Xue XH, Dai ZJ, et al. Down regulation of survivin expression by small interfering RNA induces pancreatic cancer cell apoptosis and enhances its radiosensitivity [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(18): 2901-2907.
- [11] Kleinberg L, Flrenes VA, Silins I, et al. Nuclear expression of survivin is associated with improved survival in metastatic ovarian carcinoma [J]. *Cancer*, 2007, 109(2): 228-238.
- [12] Tan HY, Liu J, Wu SM, et al. Expression of a novel apoptosis inhibitor-survivin in colorectal carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11: 4689-4692.
- [13] Tamm I, Wang Y, Sausville E, et al. IAP-family protein survivin inhibits caspase activity and apoptosis induced by Fas (CD95), Bax, caspases, and anticancer drugs [J]. *Cancer Res*, 1998, 58(23): 5315-5320.
- [14] Piras F, Murtas D, Minerba L, et al. Nuclear survivin is associated with disease recurrence and poor survival in patients with cutaneous malignant melanoma [J]. *Histopathology*, 2007, 50(7): 835-842.
- [15] Zwerts F, Lupu F, De Vriese A, et al. Lack of endothelial cell survivin causes embryonic defects in angiogenesis, cardiogenesis, and neural tube closure [J]. *Blood*, 2007, 109(11): 4742-4752.
- [16] Jorg BE, Gunhid K, Andrew VS, et al. Inhibition of growth of experimental human endometrial cancer by an antagonist of growth hormone releasing hormone [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2007, 90(6): 3614-3621.
- [17] Saitoh Y, Yaginuma Y, Ishikawa M, et al. Analysis of Bcl-2, bax and survivin genes in uterine cancer [J]. *Int J Oncol*, 1999, 15(1): 137-141.
- [18] Takai N, Miyazaki T, Nishida M, et al. Survivin expression correlates with clinical stage, histological grade, invasive behavior and survival rate in endometrial carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2002, 184: 105-116.
- [19] Lehner R, Enomoto T, Mc Gregor JA, et al. Correlation of survivin mRNA detection with histologic diagnosis in normal endometrium and endometrial carcinoma [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002, 81(2): 162-174.
- [20] Erkanli S, Bolat F, Kayaselcuk F, et al. COX-2 and survivin are overexpressed and positively correlated in endo-

metrial carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 104(2): 324-325.

- [21] Pallares J, Martínez-Guitarte JL, Dolcet X, et al. Survivin expression in endometrial carcinoma: a tissue microarray study with correlation with PTEN and STAT-3[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2005, 24(3): 247-253.

[22] 汪欣, 杨军. Survivin 特异性 RNAi 表达载体的构建及其干扰效果鉴定[J]. *重庆医学*, 2009, 38(14): 1760-1761.

[23] 邓开. Survivin 基因在肿瘤中的研究进展[J]. *重庆医学*, 2008, 37(10): 1111-1113.

(收稿日期: 2010-11-18 修回日期: 2011-03-12)

· 综 述 ·

强直性脊柱炎基础研究进展

张莹综述, 初同伟 审核

(第三军医大学新桥医院骨科, 重庆 400037)

关键词: 强直性脊柱炎; 易感基因; 基因定位

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.19.036

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)19-1957-03

强直性脊柱炎(AS)在炎症性关节炎中占第 2 位, 主要侵犯中轴骨骼, 以骶髂关节炎为标志, 几乎全部累及骶髂关节、肋椎关节、脊柱关节及周围组织, 多以腰骶部不适为首发症状, 晚期可因椎间盘纤维环钙化、骨性融合及其附近韧带钙化形成脊柱强直。目前, AS 病因尚不清楚, 其发生与遗传、慢性感染、自身免疫功能紊乱和内分泌失调等有关, 特别是遗传因素与该病关系尤为密切。目前发现除了人类白细胞抗原-B27(HLA-B27)以外, 尚有人类白细胞抗原(HLA)区域内的其他易感基因的参与^[1]。

1 与强直性脊柱炎致病的相关基因

与强制性脊柱炎相关的致病基因, 目前可分为主要组织相容性复合体(major histobility complex, MHC)和非 MHC 两类。MHC 主要以 HLA-B27 及其亚型、人类白细胞抗原-B60(HLA-B60)、人类白细胞抗原-DR(HLA-DR)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等基因为代表, 非 MHC 类最具代表性的为白介素家族, 包括白介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-10、IL-6。其中 IL-1 家族基因定位已鉴定, 以白介素受体拮抗基因(interleukin-1 receptor antagonist gene, IL-1RN) VNTR 等位基因为代表。

1.1 HLA 区域内的基因

1.1.1 HLA-B27 HLA-B27 基因是人类 HLA-I 类分子 B 位点上的等位基因, 它位于第 6 号染色体短臂上, HLA-B27 具有血清特异性, 至少包含 31 个密切相关的等位基因^[2], 主要通过 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 和 $\alpha 3$ 结构域的共 1~8 个氨基酸的变化而相互区别。HLA-B27 一直是 AS 的病因中最重要的基因。有研究表明, AS 的 HLA-B27 阳性个体一级亲属患病的风是无家族史的 6~16 倍^[3]。

HLA-B27 有很多亚型, 其在不同的种族和人群中频率是不相同的, 但所有的亚型都似乎与 AS 发病相关联。其中 B2705 是目前分布最广泛的 B27 亚型, 在南美洲 Cipriani 等^[4]对委内瑞拉苏里亚混血儿 AS 患者($n=48$) HLA-B27 基因外显子 2 和 3 血清型 B2705 的检出率为 68.8%。而对于亚洲人, B2704 是主要的亚型, 印度 AS 患者($n=51$) B2704 亚型检出率为 34%^[5]。崔刘福等^[6]报道中国唐山地区人群($n=66$)中 B2704 检出率为 58.5%; 林剑浩等发现 AS 患者($n=154$) B2704 亚型检出率为 54.8%。检测 B27 亚型多采用特异性引物聚合酶链反应技术(PCR-SSP)进行了 HLA-B27 亚型基因检测^[7]。

目前对 AS 与 HLA-B27 关联性和其发病机制还有如下几种假说。(1)致关节炎多肽递呈假说: B27 亚型可特异性地结合某些抗原肽, 又叫致关节炎多肽, 它们激活 CD8+CTL 细胞, 该细胞识别 AS 患者关节组织中与致关节炎多肽结构相似的关节多肽, 从而导致炎症^[8]。(2)HLA-B27 蛋白错误折叠假说: Saleki 等^[9]认为, 细胞内氧化还原环境可以改变 HLA-B27 亚型的结构状态, 造成 B27 重链的错误折叠。这种错误折叠蛋白可被细胞当成胞内或胞外的一种聚集物进行处理, 这些聚集物通常是有害的并可能会引起单核细胞主导的非特异性炎症反应。同时也有研究认为, B27 分子的错误折叠与肠内炎症密切相关, 但是它们对 AS 的发生不是至关重要的^[10]。(3)细菌感染假说: 细菌感染与 HLA-B27 之间的作用可能是 AS 发病机制的一个关键因素, 如弯曲杆菌属、衣原体属和志贺菌属等^[11]。

1.1.2 其他 HLA 区域内的基因 HLA-B60 被认为是仅次于 HLA-B27 独立的 AS 易感基因。1989 年 Robinson 等在 HLA-B 基因区寻找非 HLA-B27 的 AS 易感基因时发现, 与正常对照相比, HLA-B60 在 HLA-B27 阳性 AS 中显著增高, HLA-B60 可使 HLA-B27 阳性个体的 AS 易感性增加 3 倍。2004 年在中国台湾的研究也发现: HLA-B60 和 B61 独立与 HLA-B27 与 AS 强相关^[12]。Said-Nahal 等^[13]在 2002 年对 70 例法国 SpA 家系研究中发现, SpA 患者中 DR 4 等位基因比 HLA-B27 阳性健康同胞有明显的异常传递, 其余的 DR 等位基因未见这种异常, 这提示 SpA 患者 DR4 的传递可能不依赖 HLA-B27 而独立进行, 进一步说明了 HLA-DR 也是 AS 的易感基因。

TNF- α 是巨噬细胞分泌的一种重要的免疫调节因子, 定位在 6 号染色体短臂 HLA-III 类区域, 在炎症反应、免疫调节中起重要作用。大量研究表明 TNF- α 可能与 AS 的发病机制有关。研究发现 AS 患者骶髂关节滑液中含有大量的 TNF- α mRNA; 使用抗 TNF- α 抗体及 TNF- α 受体拮抗药治疗后, AS 患者的症状得到迅速改善和控制。陈蕊雯等^[14]在 TNF- α 与 AS 相关性研究中发现, TNF- α -857 C/T(rs 1799724)在等位基因、基因型及其单倍型分布频率上存在显著性的差异。说明 TNF- α 很有可能是独立于 HLA-B27 对 AS 易感。

1.2 非 HLA 区域内的基因 在 HLA-B27 阳性个体中只有 1%~5% 发展成为 AS, 并且越来越多的证据表明还有其他基因与 AS 的发病相关。通过全基因组扫描筛选鉴定了 6 种非