

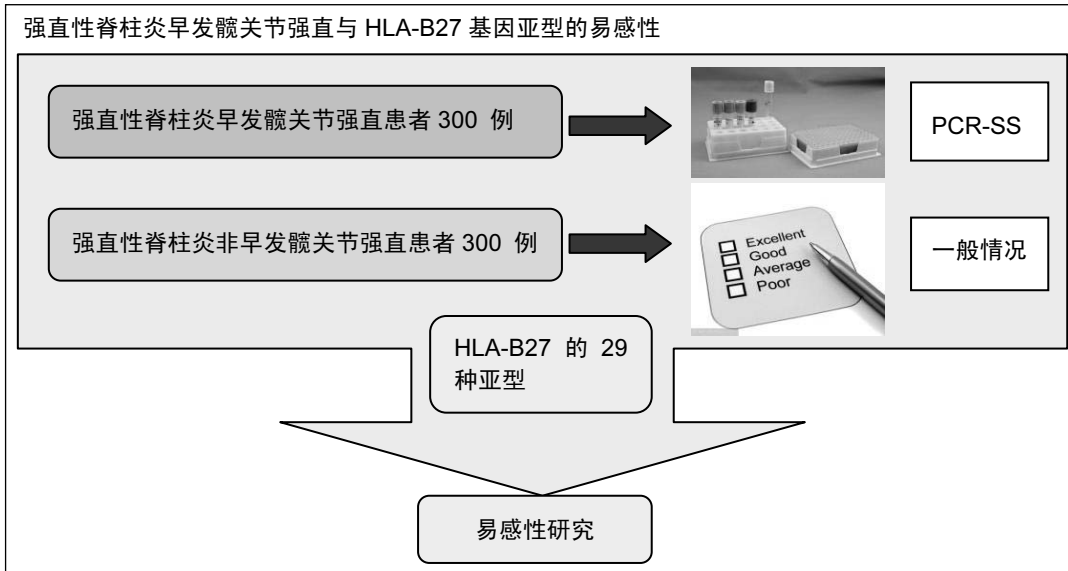
强直性脊柱炎早发髋关节强直与HLA-B27基因亚型的易感性研究

熊春翔^{1,2}, 卫小春³, 尹东², 黄宇², 杜畅², 莫冰峰² (1广西壮族自治区人民医院博士后科研工作站和山西医科大学临床医学博士后科研流动站联合培养, 广西壮族自治区南宁市 530021; 2广西壮族自治区人民医院骨科, 广西壮族自治区南宁市 530021; 3山西医科大学第二医院骨科, 骨与软组织损伤与修复山西省重点实验室, 山西省太原市 030001)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.1318

ORCID: 0000-0002-3357-0507(熊春翔)

文章快速阅读:



熊春翔, 男, 1986 年生, 福建省建瓯市人, 汉族, 2014 年广西医科大学毕业, 博士, 博士后, 主治医师, 主要从事骨科的研究。

通讯作者: 尹东, 博士, 硕士生导师, 博士后合作导师, 主任医师, 广西壮族自治区人民医院骨科, 广西壮族自治区南宁市 530021

文献标识码: B

稿件接受: 2019-03-07



文题释义:

强直性脊柱炎早发髋关节强直: 是指一类强直性脊柱炎患者在疾病的发生早期(发病 5 年内)就出现了髋关节强直, 其髋关节韧带发生骨化, 导致关节融合、关节功能障碍或丧失, 失去劳动能力成为残疾人。该特殊类型强直性脊柱炎给人体带来的破坏性和致残率远远高于其他类型的强直性脊柱炎患者。

易感性: 是指由遗传基础所决定的一个个体患病风险。也可以理解为在相同环境下, 不同个体患病风险。易感性完全由基因决定, 在环境致病因子作用下的基因表达往往起着更重要的作用, 因为即使基因型一致, 基因表达还会受到甲基化、体细胞突变、X 染色体的随机失活等影响。

摘要

背景: 前期临床研究发现, 人类白细胞抗原 B27 阳性与强直性脊柱炎早发髋关节强直具有强相关性。

目的: 分析强直性脊柱炎早发髋关节强直与人类白细胞抗原 B27 基因亚型的易感性, 探讨人类白细胞抗原 B27 基因亚型在强直性脊柱炎早发髋关节强直发病中的作用。

方法: 收集具有完整病历资料的强直性脊柱炎早发髋关节强直患者 300 例, 强直性脊柱炎非早发髋关节强直患者 300 例。研究经过广西壮族自治区人民医院伦理委员会审议通过, 所有受试者及监护人均签署知情同意。采用病例-对照研究方案, 其中强直性脊柱炎早发髋关节强直组, 在其开始发病 5 年内, 均有放射学检查(髋关节 MRI、CT, 骨盆 X 射线正侧位片)证实髋关节发生强直。收集 2 组患者一般情况和临床表现, 采集患者 2 mL 静脉血, 通过 PCR-SSP 高分辨技术进行 29 种人类白细胞抗原 B27 基因亚型检测, 计算人类白细胞抗原 B27 各基因亚型的构成比, 分析相对危险度。

结果与结论: ①2 组患者人类白细胞抗原 B27 检测的总阳性率为 93.67%(562 例): 强直性脊柱炎早发髋关节强直组 99.33%, 强直性脊柱炎非早发髋关节强直组 88.59%; ②共找到 29 种人类白细胞抗原 B27 亚型中的 6 种, 分别是 B*2702、B*2703、B*2704、B*2705、B*2706 及 B*2713; 2 组均以 B*2704 及 B*2705 亚型为主, 组间比较, B*2704 亚型在强直性脊柱炎非早发髋关节强直组所占比例最高($P < 0.01$), 强直性脊柱炎早发髋关节强直组 B*2705 亚型所占比例最高($P < 0.01$); ③B*2705 亚型与强直性脊柱炎早发髋关节强直发病危险度相关($OR=1.896$, 95%可信区为 1.221-3.218); ④结果表明, 强直性脊柱炎患者以 B*2704 和 B*2705 为主要亚型, 其中 B*2705 亚型是导致强直性脊柱炎患者早发髋关节强直的易感基因。B*2705 亚型可作为强直性脊柱炎早发髋关节强直早期诊断的重要参考指标。

关键词:

强直性脊柱炎; 髋关节强直; 人类白细胞抗原; 早发髋关节强直; HLA-B27

中图分类号: R446; R593.29

基金资助:

广西重点研发计划(桂科 AB16380230), 项目负责人: 尹东; 广西自然科学基金(桂科基 2015GXNSFAA139200), 项目负责人: 尹东; 广西医药卫生自筹经费计划课题(Z2016609), 项目负责人: 熊春翔

Xiong Chunxiang, MD, Attending physician, Postdoctoral Research Station of the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region and Postdoctoral Research Station of Clinical Medicine of Shanxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; Department of Orthopedics, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Corresponding author: Yin Dong, MD, Master's supervisor, Postdoctoral coordinator, Chief physician, Department of Orthopedics, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

缩略语:

人类白细胞抗原 B27: Human Leukocyte Antigen- B27, HLA-B27

Susceptibility of ankylosing spondylitis early-onset hip ankylosis and human leukocyte antigen-B27 subtypes

Xiong Chunxiang^{1,2}, Wei Xiaochun³, Yin Dong², Huang Yu², Du Chang², Mo Bingfeng² (¹Postdoctoral Research Station of the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region and Postdoctoral Research Station of Clinical Medicine of Shanxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ²Department of Orthopedics, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ³Department of Orthopedics, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Preliminary study has shown that positive for human leukocyte antigen-B27 is closely related to ankylosing spondylitis early-onset hip ankylosis.

OBJECTIVE: To study the susceptibility of ankylosing spondylitis early-onset hip ankylosis and human leukocyte antigen-B27 gene subtype, and to explore the role of human leukocyte antigen-B27 gene subtype in the pathogenesis of ankylosing spondylitis early-onset hip ankylosis.

METHODS: Three hundred cases of ankylosing spondylitis with early-onset hip ankylosis and 300 cases of ankylosing spondylitis without early-onset hip ankylosis were collected. The study was approved by the Ethics Committee of the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, and all the participants and their guardians signed the informed consents. A case-control study was conducted, and the cases of ankylosing spondylitis with early-onset hip ankylosis were confirmed by radiological examinations (hip MRI, CT, pelvic X-ray film) within 5 years. The general condition and clinical manifestation of the subjects were collected. The 2 mL venous blood of each subject was collected for detecting the 29 human leukocyte antigen-B27 genotypes by PCR-SSP high resolution technique. The constituent ratio of human leukocyte antigen-B27 gene subtypes was calculated and relative risk was analyzed.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) The total positive rate of human leukocyte antigen-B27 detection in the two groups was 93.67% (562 cases), 99.33% in the ankylosing spondylitis with early-onset hip ankylosis group, and 88.59% in ankylosing spondylitis without early-onset hip ankylosis. (2) Six of the 29 types of human leukocyte antigen-B27 subtypes were found, which were B*2702, B*2703, B*2704, B*2705, B*2706 and B*2713. The two groups were mainly B*2704 and B*2705 subtypes. The proportion of B*2704 subtypes in the ankylosing spondylitis without early-onset hip ankylosis group was highest ($P < 0.01$). The highest proportion in the ankylosing spondylitis with early-onset hip ankylosis group was B*2705 ($P < 0.01$). (3) B*2705 subtype was associated with the risk of ankylosing spondylitis early-onset hip ankylosis ($OR=1.896$, 95% CI : 1.221-3.218). (4) In summary, the main subtypes of ankylosing spondylitis patients are B*2704 and B*2705, and the B*2705 subtype is a susceptible gene that causes early-onset hip ankylosis in ankylosing spondylitis patients. The subtype of B*2705 can be used as an important reference index for early diagnosis of ankylosing spondylitis early-onset hip ankylosis.

Key words: ankylosing spondylitis; hip ankylosis; human leukocyte antigen; early-onset hip ankylosis; HLA-B27

Funding: the Major Research and Development Project of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. AB16380230 (to YD); the Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 2015GXNSFAA139200 (to YD); the Medical and Health Self-Financing Project of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. Z2016609 (to XCX)

0 引言 Introduction

强直性脊柱炎早发髋关节强直是指一类强直性脊柱炎患者在疾病的发生早期(发病5年内)就出现了髋关节强直,其髋关节韧带发生骨化,导致关节融合、关节功能障碍或丧失,失去劳动能力成为残疾人^[1-3]。该特殊类型强直性脊柱炎患者需要早期诊断,早期进行针对性治疗与预防,努力延缓髋关节强直的发生进程,减少该类患者的致残率。但至今国内外研究均无强直性脊柱炎患者早发髋关节强直的发病原因报道^[4-6]。熊春翔等^[7]骨科博士后科研团队在前期临床研究中发现:人类白细胞抗原 B27(Human Leukocyte Antigen-B27, HLA-B27)阳性与强直性脊柱炎早发髋关节强直具有强相关性。迄今为止HLA-B27已被报道拥有30种亚型,不同亚型与强直性脊柱炎的临床症状密切相关^[8-10]。因此在此次研究中,从基因亚型水平上研究HLA-B27在强直性脊柱炎早发髋关节强直中的作用,为强直性脊柱炎早发髋关节强直的发病机制研究与临床诊治,提供实验室依据。

1 对象和方法 Subjects and methods

1.1 设计 分组对照观察,采用病例-对照研究方案。

1.2 时间及地点 病例来源于2015年9月至2017年10月在广西壮族自治区人民医院骨科、山西医科大学第二附属医院骨科门诊及住院的髋关节强直患者。

1.3 对象 收集具有完整病历资料的强直性脊柱炎早发髋关节强直患者300例,强直性脊柱炎非早发髋关节强直患者300例。其中男565例,占94.17%;女35例,占5.83%。发病年龄15-27岁,平均23.6岁。

纳入标准: ①均符合强直性脊柱炎诊断标准^[11]; ②强直性脊柱炎早发髋关节强直患者在开始发病5年内,均有放射学检查(髋关节MRI、CT、骨盆X射线正侧位片)证实髋关节强直; ③强直性脊柱炎非早发髋关节强直患者在开始发病5年内,均无髋关节临床症状,并且放射学检查(髋关节MRI、CT、骨盆X射线正侧位片)也未发现髋关节强直; ④研究对象均无血缘关系; ⑤所有受试者及监护人对检查均知情同意并签署知情同意书; ⑥研究经过广西壮族自治区

人民医院伦理委员会审议通过。

排除标准: ①检查项目不全; ②病历资料记载不完整者。

1.4 方法

1.4.1 采集患者一般情况 包括性别、发病年龄、病程、强直性脊柱炎阳性家族史。记录研究对象的临床表现: 首发部位, 关节表现(中轴关节疼痛、外周关节疼痛)等, 关节外表现包括: 发热、皮疹、肌腱端炎、葡萄膜炎或虹膜炎等。

1.4.2 DNA的提取 采集每位研究对象2 mL静脉血, 采用乙二胺四乙酸二钾抗凝, NaI提取法提取外周血白细胞基因组。

1.4.3 PCR-SSP 根据已公示的HLA-B27基因亚型序列, 设计35条HLA-B27基因亚型特异性引物, 将35条引物选择性配对组成上下游引物组合(Primer-mix)共29对, 编号为Primer-mix 01-29。采用NCBI的BLAST核酸数据库进行特异性验证, 上海invitrogen生物技术公司合成引物。每个PCR引物对都是一个独立的PCR反应体系, 每份DNA样本同时做29管PCR反应。

HLA-B27亚型判读: 每份样品DNA进行29孔琼脂糖凝胶电泳, 依据电泳后阳性条带的反应格局(大小、组合)及内参照带, 对HLA-B27亚型进行判读。

1.5 主要观察指标 患者临床表现、HLA-B27亚型检测结果及HLA-B27亚型构成比。

1.6 统计学分析 计算强直性脊柱炎早发髋关节强直组及强直性脊柱炎非早发髋关节强直组HLA-B27各基因亚型的构成比, 组间结果的差异性采用 χ^2 检验, 并以比值比(odd ratio, OR)及其95%可信区间(confidence interval, CI)表示相对危险度, 以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义, 采用SPSS 18.0统计软件完成。

2 结果 Results

2.1 参与者数量分析 纳入患者600例, 分为2组, 检测过程无脱落, 全部进入结果分析。患者分组流程图见图1。

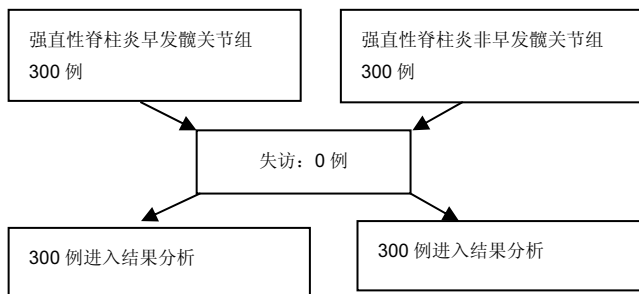


图1 患者分组流程图

Figure 1 Flow chart of patient allocation

2.2 两组患者基线资料比较 两组患者的一般情况对比差异无显著性意义($P > 0.05$)。见表1。在强直性脊柱炎早发髋关节组患者首发症状中, 骶髂关节炎、腰部疼痛者、肌腱端炎者, 与强直性脊柱炎非早发髋关节组相比, 差异

无显著性意义($P > 0.05$)。

表1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

项目	强直性脊柱炎早发髋关节组(n=300)	强直性脊柱炎非早发髋关节组(n=300)	P值
性别(男/女, n/n)	285/15	280/20	> 0.05
年龄(岁)	15-27	15-27	> 0.05
骶髂关节炎(n/n)	252/84	262/87	> 0.05
腰部疼痛者(n/n)	45/15	52/17	> 0.05
肌腱端炎者(n/n)	3/1	5/2	> 0.05
病程中出现的症状(n/n)	300/100	0/0	< 0.01
关节外表现(n/n)	86/29	65/22	> 0.05

强直性脊柱炎早发髋关节组在病程中均有关节表现, 远大于强直性脊柱炎非早发髋关节组($P < 0.01$); 而关节外表现2组差异无显著性意义($P > 0.05$)。

2.3 HLA-B27亚型检测结果 2组患者HLA-B27检测的总阳性率为93.67%(562例)。强直性脊柱炎早发髋关节强直组检测出HLA-B27阳性患者298例, 阳性率99.33%, 强直性脊柱炎非早发髋关节强直组HLA-B27阳性患者264例, 阳性率88.59%。

用PCR-SSP高分辨技术在2组中, 共找到HLA-B27的29种亚型中的6种, 分别是B*2702、B*2703、B*2704、B*2705、B*2706及B*2713。6种HLA-B27亚型特异性引物组合与亚型的判读见表2, 3。B*2705亚型PCR产物电泳结果见图2。

表2 人类白细胞抗原 B27 亚型特异性引物组合及序列

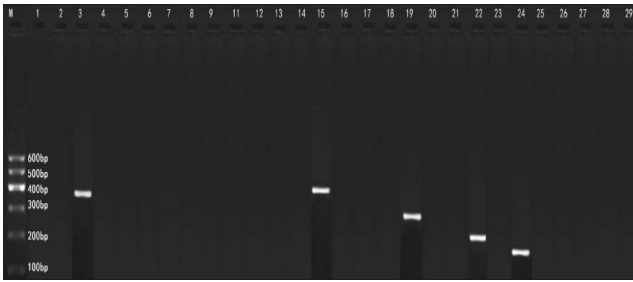
Table 2 Human leukocyte antigen-B27 subtype specific primer combinations and sequences

上下游引物组合名称	引物组合序列(5'端至3'端)	PCR产物长度(bp)
Primer-mix02	GCT ACG TGG ACG ACA CGC T GTT GTA GTA GCG GAG CGC GA	185
Primer-mix03	CAC AGA CTG ACC GAG AGG A TCG TAG GCG TCC TGG TGG	390
Primer-mix04	CAC AGA CTG ACC GAG AGA G TCG TAG GCG TCC TGG TGG	390
Primer-mix11	CAC AGA TCT GCA AGG CCA AGG CGT CGT AGG CGT ACT GGT C	410
Primer-mix12	CAC AGA TCT GCA AGG CCA AG CGT CGI AGG CGT ACT GGT C	410
Primer-mix15	CAC AGA CTG ACC GAG AGG A CTT GCC GTC GTA GGC GTC	395
Primer-mix19	CGA GAT GCG GGT CAC GGC CCG GGA CAC GGA GGT GTG	255
Primer-mix20	CGA GAT GCG GGT CAC GGA CCG GGA CAC GGA GGT GTG	255
Primer-mix21	CCA CTC CAT GAG GTA TTT CC GTG TCT CCC GGT CCC AAT G	190
Primer-mix22	CCA CTC CAT GAG GTA TTT CC GTG TCT CCC GGT CCC AAT A	190
Primer-mix23	GCT ACG TGG ACG ACA CGC T CTC TCA GCT GCT CCG CCT	640
Primer-mix24	GCT ACG TGG ACG ACA CGC T CTC GGT CAG TCT GTG CCT T TCT CGG TAA GTC TGT GCC TT	155

表3 人类白细胞抗原 B27 亚型的判读

Table 3 Interpretation of human leukocyte antigen-B27 subtype

HLA-B27 亚型	对应的上下游引物组合/大小(Primer-mix/bp)
B*2702	2/185, 19/255, 22/190, 24/155
B*2703	3/390, 15/395, 19/255, 21/190, 24/155
B*2704	4/390, 19/255, 22/190, 23/640, 24/155
B*2705	3/390, 15/395, 19/255, 22/190, 24/155
B*2706	11/410, 12/410, 19/255, 22/190, 23/640, 24/155
B*2713	3/390, 15/395, 20/255, 22/190, 24/155



图注: 0: DNA Marker; 1-29: 人类白细胞抗原 B27 基因亚型特异性上下游引物组合(Primer-mix)共 29 对, 编号为 Primer-mix 01-29 ; B*2705 亚型对应的 Primer-mix:3, 15, 19, 22, 24。

图 2 B*2705 亚型 PCR 产物琼脂糖凝胶电泳

Figure 2 B*2705 subtype PCR product agarose gel electrophoresis

2.4 HLA-B27亚型构成比 强直性脊柱炎早发髋关节强直组与强直性脊柱炎非早发髋关节强直组均检测到 B*2702, B*2703, B*2704及B*2705亚型, 其中以B*2704及B*2705亚型为主。强直性脊柱炎早发髋关节强直组发现 B*2713亚型, 而B*2706亚型只在强直性脊柱炎非早发髋关节强直组测到, 见表4。

表4 两组患者中人类白细胞抗原 B27 亚型的分布 [n(%)]

Table 4 Distribution of human leukocyte antigen-B27 subtypes in the two groups

亚型种类	早发髋关节强直组(n=298)	非早发髋关节强直组(n=264)	P 值
B*2702	7(2.35)	5(1.89)	0.601
B*2703	5(1.68)	8(3.03)	0.256
B*2704	69(23.15)	206(78.03)	0.002
B*2705	215(72.15)	43(16.29)	0.001
B*2706	0(0)	2(0.76)	0.561
B*2713	2(0.67)	0(0)	0.694

B*2702和B*2703亚型在2组中均被检测到, 但频率均较低, 并且2组间的差异均无显著性意义($P > 0.05$), B*2704亚型在强直性脊柱炎非早发髋关节强直组所占比例最高, 并且2组差异有显著性意义($P < 0.01$)。强直性脊柱炎早发髋关节强直组所占比例最高的亚型是B*2705, 2组差异有显著性意义($P < 0.01$), OR值为1.896, 95%可信区为1.221-3.218, 显示B*2705亚型与强直性脊柱炎早发髋关节强直发病危险度相关, 见表5。

表5 人类白细胞抗原 B27 亚型与强直性脊柱炎早发髋关节强直发病危险度分析

Table 5 Risk analysis of human leukocyte antigen-B27 subtypes with ankylosing spondylitis early-onset hip ankylosis

亚型种类	χ^2 值	P 值	OR(95% CI)
B*2702	1.302	> 0.05	0.617(0.258-0.736)
B*2703	4.026	> 0.05	0.623(0.362-0.948)
B*2704	9.374	< 0.01	1.987(1.374-3.106)
B*2705	9.275	< 0.01	1.896(1.221-3.218)

3 讨论 Discussion

强直性脊柱炎的发病特点为脊柱和骶髋关节的炎症与骨化, 发病年龄多为15-30岁, 临床上以骶髋关节最先为发病部位, 约31%的患者病变向下蔓延累及髋关节^[12-15]。临床工作发现大部分强直性脊柱炎患者早期不会发生髋关节强直, 但少部分强直性脊柱炎患者在疾病的发生早期(开始发病5年内)就出现了髋关节强直, 此次研究称其为强直性脊柱炎早发髋关节强直患者, 该类患者在强直性脊柱炎开始发病5年内就因髋关节韧带骨化造成髋关节融合, 导致髋关节功能障碍或丧失, 失去劳动能力成为残疾人。此类强直性脊柱炎患者最需要得到早期发现判断, 早期预测疾病发展方向, 针对性治疗与预防, 努力延缓髋关节强直的发生进程, 减少该类患者的致残率。但强直性脊柱炎患者早发髋关节强直的原因尚不清楚, 国内外也没有明确研究提示强直性脊柱炎患者早发髋关节强直的指标, 用以指导其临床早期治疗。当髋关节影像学检查出现髋关节韧带骨化时, 患者病情已经进展到髋关节强直阶段, 此时再进行的针对性治疗, 已达不到早期发现、早期治疗的目的^[16-20]。熊春翔等^[7]骨科研发团队在前期研究中探讨了强直性脊柱炎早发髋关节强直的相关因素, 结果发现强直性脊柱炎早发髋关节强直的相关危险因素有: HLA-B27阳性、持续肌腱端炎、髋关节疼痛、家族史有早发髋关节强直。当出现以上危险因素, 应早期积极针对性干预治疗, 减轻或延缓髋关节强直的进展, 避免髋关节残疾的发生。在这些相关危险因素中, HLA-B27最值得进一步深入研究。

HLA-B27基因定位于人第6号染色体的短臂上, 由7个内含子和8个外显子组成, 负责编码含有2种多肽链的HLA-B27分子^[21]。HLA-B27基因被认定为与强直性脊柱炎发病具有最强相关性, 因此临床上疑似强直性脊柱炎患者往往结合HLA-B27检测来诊断, HLA-B27对强直性脊柱炎的早期诊断, 延缓或预防发病有着积极的指导作用。虽然HLA-B27在1973年被证实与强直性脊柱炎具有强相关至今已40多年, 但HLA-B27与强直性脊柱炎的关系机制依旧不明确^[22]。如今随着HLA-B27基因分型技术的成熟和发展, 从基因亚型水平探讨强直性脊柱炎的发病机制已成为可能。迄今为止HLA-B27已被检出30个等位基因^[23-25]。HLA-B27不同亚型与强直性脊柱炎的发病症状密切相关, 不同亚型可表现出对强直性脊柱炎发病的正相关和负相关,

因此从HLA-B27亚型水平上研究强直性脊柱炎早发髋关节强直患者, 对其早期诊断和治疗更具有临床价值。在此次研究中, 作者分析了强直性脊柱炎早发髋关节强直患者HLA-B27亚型分布的频率, 并将这些频率与强直性脊柱炎非早发髋关节强直组中HLA-B27亚型分布频率进行比较, 从这些研究中发现了一些较为有意义的结果。

此次研究通过高分辨PCR-SSP技术检测HLA-B27亚型, 共计检测29种HLA-B27亚型(B*2701-B*2730, B*2722因与B*2706的序列相同已被删除), 比以往HLA-B27研究(只能检测7-23个亚型)技术更全面^[26]。2组患者的HLA-B27检测阳性率为93.67%(562例), 与国内外报道的中国人强直性脊柱炎患者HLA-B27检测阳性率为85%-96%基本一致^[27]。2组患者共找到6种HLA-B27亚型, 分别是B*2702、B*2703、B*2704、B*2705、B*2706及B*2713。B*2702亚型在中东人群频率分布中占主导地位, B*2703亚型在西非黑人中普遍存在^[28]。在2组患者中均检出B*2702和B*2703, 这2种亚型与强直性脊柱炎的相关性还有一些争议, 而且由于分布频率极低, 无法进行统计学分析, 尚需进行更大样本的研究。在强直性脊柱炎早发髋关节强直组中, 检出2例B*2713亚型, 在强直性脊柱炎非早发髋关节强直组中并未检出, 提示该亚型可能与强直性脊柱炎早发髋关节强直发病有关。

强直性脊柱炎非早发髋关节强直组HLA-B27亚型分布情况: 此次研究结果显示以B*2704亚型为主(78.03%), B*2705亚型居次(16.29%)。这一结果与其他相关文献报道的HLA-B27亚型分布情况类似。B*2704是东方人的主要亚型, 中国汉族强直性脊柱炎患者HLA-B27亚型以B*2704为主一致, 其次是B*2705。吴震等^[29]报道的中国强直性脊柱炎患者HLA-B27亚型分布: HLA-B27阳性率为95.88%, 其中B*2704亚型比例为81.72%, B*2705亚型为12.90%。与该文献数据比对后, 2组人群HLA-B27亚型分布情况差异无显著性意义($P > 0.05$)。此次研究结果同时发现, B*2705亚型在两组亚型分布中均是重要组成部分, 这证实了B*2705亚型在强直性脊柱炎患者中的普遍存在。

强直性脊柱炎早发髋关节强直组HLA-B27亚型分布情况: 以B*2705亚型为主(72.15%), B*2704亚型次之(23.15%)。研究结果显示, 强直性脊柱炎早发髋关节强直组中B*2705的频率(72.15%)明显高于强直性脊柱炎非早发髋关节强直组(16.29%, $P < 0.01$), 计算B*2705亚型的OR值(1.896), 显示B*2705亚型与强直性脊柱炎早发髋关节强直发病危险度强正相关性。B*2705亚型在世界所有人群中均有被发现, 被认为是HLA-B27的原始亚型, 而其他亚型被认为是由B*2705基因突变而来^[30]。国内外研究仅证实B*2705与强直性脊柱炎发病的正相关性, 此次研究结果进一步发现B*2705是导致强直性脊柱炎患者早发髋关节强直的易感基因。B*2705亚型的氨基酸差异性很可能是形成强直性脊柱炎早发髋关节强直的原因, 可能是这种基因结

构上的微小差异, 严重影响了抗原肽的结合方式, 最终导致B*2705亚型呈递的抗原在强直性脊柱炎早发髋关节强直发病中产生作用。

综上所述, 研究通过高分辨PCR-SSP技术检测了29种HLA-B27亚型, 结果证实B*2705亚型是导致强直性脊柱炎患者早发髋关节强直的易感基因。这为早期预测疾病发展, 进行针对性治疗与预防, 延缓强直性脊柱炎患者早发髋关节强直的发生提供了临床依据。同时也为进一步探寻新的强直性脊柱炎早发髋关节强直早期诊断指标及治疗靶点提供了相关实验依据。

作者贡献: 熊春翔为研究的设计与实施者, 卫小春为研究的设计与评估者, 尹东为研究的设计与指导者, 黄宇负责临床数据收集与实验室研究工作, 杜畅负责实验室研究工作, 莫冰峰负责临床数据收集工作。

经费支持: 该文章接受了“广西重点研发计划(桂科AB16380230)”“广西自然科学基金(桂科基 2015GXNSFAA139200)”“广西医药卫生自筹经费计划课题(Z2016609)”的资助。所有作者声明, 经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程不存在利益冲突。

机构伦理问题: 研究经过广西壮族自治区人民医院伦理委员会审议通过。所有受试者及监护人均对检查过程完全知情同意, 在充分了解本试验方案的前提下签署了“知情同意书”。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] Lee JH, Choi M, Rim THT, et al. Clinical Characteristics and Prognostic Factors in Ankylosing Spondylitis Associated Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;11:1-6.
- [2] 文钟, 青玉凤, 易婷, 等. 晚发型强直性脊柱炎的临床特点(附152例分析)[J]. *山东医药*, 2018, 58(7):76-78.
- [3] 刘振峰, 梁治权, 洪汉刚, 等. 新疆地区维吾尔族与汉族强直性脊柱炎患者的差异性基因表达[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(15):2233-2240.
- [4] Karataş D, Doğan İ, Ekinçi A, et al. Evaluation of auditory and cochlear functions in ankylosing spondylitis patients according to the site of involvement. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017; 274(11):3875-3881.
- [5] 刘勇, 孙俊英, 王涛, 等. 全髋关节置换术治疗强直性脊柱炎累及髋关节的疗效观察[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2017, 31(1): 25-30.
- [6] 吴文, 锐罗斯, 敏刘宁, 等. 全髋关节置换术对强直性脊柱炎髋关节病变患者工作能力及功能恢复的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2018, 7(20):879-883.

- [7] 熊春翔,卫小春,尹东,等.强直性脊柱炎早发髋关节强直相关影响因素的研究[J].中国矫形外科杂志, 2018, 26(9): 798-801.
- [8] Jeanty C,Sourisce A,Noteuil A,et al.HLA-B27 subtype oligomerization and intracellular accumulation patterns correlate with predisposition to spondyloarthritis.Arthritis Rheumatol.2014;66(8):2113-2123.
- [9] 张政,张毓洪,马玲玲,等.强直性脊柱炎遗传易感性基因的研究进展[J].中国老年保健医学杂志,2015,13(2):110-113.
- [10] 范春梅,黄荣富,陈根旺. 闽南地区HLA-B27基因亚型与强直性脊柱炎相关性研究[J]. 中国微生态学杂志, 2016,28(3): 256-258.
- [11] Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis.J Autoimmun. 2014;48-49:128-133.
- [12] 刘德琳,徐卫东,张宸,等.人工全髋关节置换术治疗强直性脊柱炎[J].协和医学杂志, 2017, 8(22): 251-257.
- [13] TanChing-Yuan,戴岷,谈裔,等. 强直性脊柱炎合并髋关节累及患者骨质疏松症发病概况及相关因素分析[J].中国骨质疏松杂志, 2017, 23(7): 856-859.
- [14] Huang JC,Qian BP,Qiu Y,et al.Quality of life and correlation with clinical and radiographic variables in patients with ankylosing spondylitis: a retrospective case series study.BMC Musculoskelet Disord. 2017;18(1):352.
- [15] Yang B,Xu Y,Liu X,et al.IL-23R and IL-17A polymorphisms correlate with susceptibility of ankylosing spondylitis in a Southwest Chinese population. Oncotarget. 2017;8(41): 70310-70316.
- [16] Slobodin G,Shpigelman A,Dawood H,et al. Craniocervical junction involvement in ankylosing spondylitis. Eur Spine J.2015;24(12):2986-2990.
- [17] Weiss BG, Bachmann LM, Pfirrmann CW,et al.Whole Body Magnetic Resonance Imaging Features in Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis in Conjunction with Clinical Variables to Whole Body MRI and Clinical Variables in Ankylosing Spondylitis. J Rheumatol. 2016;43(2):335-342.
- [18] Turan A, Tufan A, Mercan R, et al. Real-time sonoelastography of Achilles tendon in patients with ankylosing spondylitis. Skeletal Radiol. 2013;42(8):1113-1118.
- [19] 刘勇,霍少川,周驰,等. 强直性脊柱炎患者全髋关节置换后异位骨化的危险因素[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 21(11): 1641-1646.
- [20] 颜则行,孙水,宋泽众,等. 强直性脊柱炎髋关节非功能位骨性强直的人工全髋关节置换[J].中国矫形外科杂志, 2016, 24(7): 623-626.
- [21] Antoniou AN, Lenart I,Kriston-Vizi J,et al.Salmonella exploits HLA-B27 and host unfolded protein responses to promote intracellular replication. Ann Rheum Dis.2019;78(1):74-82.
- [22] Arévalo M,Gratacós Masmitjà J,Moreno M,et al. Influence of HLA-B27 on the Ankylosing Spondylitis phenotype: results from the REGISPONSER database. Arthritis Res Ther. 2018; 20(1):221.
- [23] 罗秀霞,尹志华,张春容,等. 荧光定量PCR染料法检测强直性脊柱炎患者HLA-B27基因及分型[J].国际检验医学杂志, 2018, 39(13): 1550-1552.
- [24] 宋红林,孟保福,李艳霞,等.强直性脊柱炎患者外周血淋巴细胞及血清PD-1、HLA-B27水平变化[J].山东医药, 2016, 56(16): 55-57.
- [25] 段新旺,刘念,邹桂香,等. HLA-B27阳性与阴性中轴型脊柱关节炎临床特征分析[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(12): 1992-1995.
- [26] Guiliano DB,North H,Panayoitou E,et al.Polymorphisms in the F Pocket of HLA-B27 Subtypes Strongly Affect Assembly, Chaperone Interactions, and Heavy-Chain Misfolding.Arthritis Rheumatol. 2017;69(3):610-621.
- [27] Mou Y, Wu Z, Gu J, Liao Z, et al.HLA-B27 polymorphism in patients with juvenile and adult-onset ankylosing spondylitis in SouthernChina. Tissue Antigens.2010;75(1):56-60.
- [28] Ziade NR.HLA B27 antigen in Middle Eastern and Arab countries: systematic review of the strength of association with axial spondyloarthritis and methodological gaps.BMC Musculoskelet Disord.2017 ;18(1):280.
- [29] 吴震.强直性脊柱炎患者HLA-B27多态性及其与临床特点的相关性研究[D].广州:中山大学,2007.
- [30] Chen B, Li J, He C,et al.Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. Mol Med Rep. 2017;15(4): 1943-1951.