



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

白塞病相关致病因素研究进展

陈瑜佳, 管剑龙

引用本文:

陈瑜佳, 管剑龙. 白塞病相关致病因素研究进展[J]. 中国临床医学, 2020, 27(2): 327-330.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20181245>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

唐氏综合征合并先天性心脏病相关基因的研究进展

Research progresses on genes related to Down's syndrome complicated with congenital heart disease
中国临床医学. 2018, 25(3): 487-491 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20170830>

股骨头坏死保头手术治疗的研究进展

Research progresses on hip-preserving surgery for osteonecrosis of the femoral head
中国临床医学. 2018, 25(5): 830-834 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20170939>

强直性脊柱炎免疫遗传学发病机制的研究进展

Research progress of immunogenetic pathogenesis of ankylosing spondylitis
中国临床医学. 2019, 26(1): 117-121 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20180712>

脂联素防治糖尿病心肌病的研究进展

Research progress on prevention and treatment of adiponectin in diabetic cardiomyopathy
中国临床医学. 2019, 26(1): 145-150 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20180934>

妊娠期糖尿病与肠道菌群关系的研究进展

Research progresses of the relationship between gestational diabetes mellitus and intestinal flora
中国临床医学. 2018, 25(1): 141-146 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20170536>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20181245

· 综述 ·

白塞病相关致病因素研究进展

陈瑜佳, 管剑龙*

复旦大学附属华东医院风湿免疫科, 上海 200040

[摘要] 白塞病(Behçet's disease, BD)是一种病因未明的系统性血管炎,流行于丝绸之路沿线,又称“丝绸之路病”。其确切发病机制仍未阐明,目前研究多支持其发生与遗传、免疫、环境等因素有关。地理环境、微生物、吸烟和心理精神因素等对BD发病也有一定影响。本文主要对可能导致BD发病的上述因素作一综述。

[关键词] 白塞病;致病因素;地理环境;微生物;吸烟;心理

[中图分类号] R 543 **[文献标志码]** A

Progress of environmental and psychological factors in the pathogenesis of Behçet's disease

CHEN Yu-jia, GUAN Jian-long*

Department of Rheumatology and Immunology, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

[Abstract] Behçet's disease (BD), also called “Silk Route Disease” due to its predominant prevalence through the Silk Road, is a kind of systemic vasculitis. Genetic, immune and environmental factors are thought to contribute to its pathogenesis, although the precise mechanism remains unclear. Geographical environment, smoking, microorganism and psychological factors are involved in the occurrence of BD. In this review, we outline the roles of the above factors in BD.

[Key Words] Behçet's disease; risk factors; geographical environment; microorganism; smoking; psychology

白塞病(Behçet's disease, BD)是以血管炎为病理基础的慢性、复发性、多系统损害性疾病。临床表现为复发性口腔溃疡、生殖器溃疡、眼炎和皮肤损害,重者可累及血管、神经系统、消化道、关节、肺、肾、附睾等器官。BD的病因、发病机制未明,但随着遗传学和免疫学技术的发展,研究者不断研究并发现了BD可能的病因,并且提出了目前广为接受的BD发病假说^[1]:微生物,包括病毒、细菌等病原体长期或反复暴露于具有某些遗传基因背景的机体,刺激机体免疫系统,在某些影响因素作用下,机体与微生物的共同结构诱发免疫应答,产生持续、反复的自身炎症反应。本文对可能导致BD发病的主要因素进行综述。

1 地理环境

BD高发于北纬30°~45°的欧亚人群,尤其在中东、地中海和远东地区发病率较高,为13.5~500/10万人,罕见于美洲及欧洲^[2]。这种地理分布与古代丝绸之路路线较为一致,故又称“丝绸之路病”。

目前普遍认为,BD是具有遗传背景的移民人群通过丝绸之路传播。荟萃分析显示^[3],土耳其是世界上BD患病率最高的国家,为119.8/10万人,其次为中东,为31.8/10万人。

通过比较移民来源地和目的地人群的流行情况,可以确定遗传或环境因素对疾病发生的影响。对荷兰人群进行调查显示,土耳其、摩洛哥移民比荷兰本地白人患病率更高,且与移民来源地相似^[4]。这提示种族和遗传可能比地理环境更加重要。相反,日本人移民至夏威夷后,患病率比日本本土人群低,同时眼部和皮肤累及比例下降,提示地理环境因素可能影响疾病易感性^[5]。另外,在一项美国的队列研究^[6]中,BD神经和消化道累及比例高于土耳其;东亚地区胃肠道累及比例明显高于其他地区,日本为50%,韩国为15%,而土耳其仅为1%^[7]。因此,不同地理区域中,疾病表现甚至致病机制可能存在差异。

人类β样珠蛋白基因家族单体型结构是追踪人口流动的一个分子标记。土耳其学者检测了土耳

[收稿日期] 2018-11-12 **[接受日期]** 2020-02-02

[基金项目] 上海申康医院发展中心临床科技创新项目(SHDC12017129)。Supported by Clinical Science Innovation Program of Shanghai Shengkang Hospital Development Center (SHDC12017129)。

[作者简介] 陈瑜佳,硕士生。E-mail: cyjzjh@163.com

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-62483180, E-mail: jianlong_guan@126.com

其 Denizli 省人类 β 样珠蛋白基因, 结果表明该省的 BD 人群可能起源于地中海地区, 提出 BD 可能是环境因素影响下在不同地理位置发展起来的^[8]。然而, 地理流行情况需考虑国家、种族、统计学方法, 也需考虑到经济情况、出版刊物数目等。目前大多数刊物来自发达国家, 而那些流行率较高的发展中国家缺少可信数据和经济支持。需要更多的数据来整理分析 BD 发病的地理流行差异, 从宏观上为寻找 BD 发病的影响因素提供更多线索。

2 病原微生物

病毒与细菌是最常见致病因子之一。早在 1937 年, Behçet 医生就认为 BD 是特定的病原体引起的, 并且极有可能是病毒。随后研究者们相继在 BD 外周血及唾液、生殖器溃疡中发现单纯疱疹病毒 1 型(HSV-1)DNA 以及与之互补的 RNA。基于既往研究以及 HSV 感染与 BD 临床表现的部分相似性, Sohn 等^[9]通过接种 HSV, 诱导美国癌症研究所(Institute of Cancer Research, ICR)小鼠产生 BD 样症状, 包括口腔、生殖器和皮肤溃疡、眼部症状、消化道溃疡以及关节炎。这些症状在 HSV 接种诱导后仍可持续存在, 而将伐昔洛韦给予这些小鼠, 以上症状有所缓解^[10]。这是目前最成功的动物模型。然而, 相当部分研究者并未在外周血或病变部位发现病毒基因片段或抗体。Seoudi 等^[11]通过较大队列研究报道了 BD 与健康对照的血清 HSV 抗体水平无统计学差异, 且仅检测到 1 例 BD 患者唾液中 HSV-1 载量阳性。这与既往研究结果不一致。上述理由以及此后随机试验中 BD 对抗病毒治疗的有效性, 使得病毒感染不能完全解释 BD 的发病机制。因此推测 HSV 参与了 BD 的免疫机制, 但并不是单一的病因。亦有研究^[11-13]报道, 在外周血发现其他病毒如细小病毒 B19、巨细胞病毒、人乳头瘤病毒等抗体滴度阳性。但是, 这些感染可能是因为患者皮肤黏膜破损暴露后使病原体更容易进入而引发, 也可能是免疫抑制剂治疗后产生的机会而感染。这需要进一步研究来揭示感染和疾病发生的时间顺序。

热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)是一组进化高度保守的蛋白质, 是机体受刺激后产生的特殊蛋白质。有研究^[14]表明 HSPs 与自身免疫病相关, 如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等。人类 HSP 60 与链球菌 HSP65 存在 50% 的同源性, 分

支杆菌和链球菌 HSP 65 之间同源性超过 90%^[15]。既往研究^[16]表明, 链球菌可能参与 BD 的发病。另外, 有研究^[17]显示, 部分 BD 患者外周血中存在特异性抗 HSP27 的自身抗体。Doino 等^[18]则报道 BD 患者唾液抗 HSP 60 IgG 抗体增高。而 Zheng 等^[19]针对 HSV UL48 蛋白进行血清学检测, 发现与对照组相比, BD 患者和 BD 样症状小鼠 IgA 抗体滴度更高, 蛋白质组学分析显示 HSP 71kDa 蛋白(Hsc71)是抗 HSV UL48 抗体的交叉反应靶抗原。小鼠脑组织、视网膜、皮肤的神经纤维与 BD 血清存在免疫反应, 而 Lule 等^[20]认为, 中型神经微丝蛋白(neurofilaments, NFs)是反应的抗原。NFs 是专一性表达于中枢和外周神经系统神经元的细胞骨架主要结构单位, 包括轻型 NF(NF-L)、中型 NF(NF-M)、重型 NF(NF-H)蛋白。而 NF-M 与细菌 HSP 65(肽链序列 111~126, 213~232 和 304~363)存在结构同源性, 两者存在血清学交叉反应。总之, 人类 60 kDa HSP 与微生物 HSP 存在交叉反应机制, 这可能是个体基因易感和 BD 反复发作的原因之一。这些研究不仅为 BD 发病机制提供了线索, 也提示自身抗体分子作为 BD 新的生物标志物以及靶点干预治疗成为可能。

3 吸烟

既往研究^[21]发现, 大气气溶胶颗粒会引发呼吸系统疾病、传染病和癌症等疾病, 并推测可能是因为气溶胶颗粒中存在的生物物质, 如 HSPs、脂多糖和 β -葡聚糖等。此外, LEE 等^[22]报道, 肠白塞病复发高峰为春、秋季, 特别是 5 月和 9 月, 某些外源因素可能参与了肠白塞病的炎症反应。

吸烟是研究较多的环境因素之一。有研究^[23]认为吸烟对 BD 溃疡有一定保护作用。Aramaki 等^[24]报道 HLA-B51 与吸烟, 尤其是二者同时存在, 是慢性进行性神经白塞病的危险因素。其原因可能与谷胱甘肽硫转移酶(glutathione S-transferases, GSTs)缺乏有关。GSTs 是体内生物转化最重要的代谢酶之一, 是细胞抗损伤的重要解毒系统, 与人体对香烟烟雾中化学物质的解毒有关。GSTM1、GSTT1 具有基因多态性, 其无效基因型(GSTM1 null 和 GSTT1 null)可引起相应酶的表达缺失或活性降低, 导致解毒功能改变。Ozer 等^[25]发现 GSTM1 和 GSTT1 无效基因型在 BD 和对照组分布频率存在差异。携带 GSTM1 无效基因

型的非吸烟女性患者发生结节性红斑的风险降低。GSTMT1 无效基因型似乎与大血管血管炎有关,尤其是男性吸烟患者。携带 GSTT1 无效基因型的吸烟男性患者发生静脉功能不全的风险增加。烟雾中的某些物质可能会加重 BD 症状,而某些化学物质和氧化应激可能会缓解 BD 症状。Soy 等^[23]对长期吸烟的和从未吸烟的无症状 BD 患者进行随访研究结果显示,吸烟组戒烟 1 周后溃疡发生率明显高于不吸烟组;戒烟可加重皮肤黏膜症状,尤其是口腔生殖器溃疡患者。烟雾中的尼古丁,可作用于烟碱乙酰胆碱受体,减少 IL-8、IL-10 等炎症因子的产生。这可能是戒烟后溃疡加重的原因之一。但烟雾中有超过 4 000 种物质,并不能确定哪一种对 BD 产生作用。

4 肠道菌群

随着分子生物学技术的发展,肠道菌群与疾病的相关性成为研究热点。肠道菌群与机体之间存在动态平衡,肠道微环境改变后,肠道中的条件致病菌或其产物激活肠道免疫系统,导致肠道上皮细胞功能障碍及免疫调节受损。肠道菌群失调与自身免疫性疾病、心血管疾病、糖尿病、炎症性肠病以及神经精神疾病等均有关联。Consolandi 等^[26]首次报道了与健康同居者相比,BD 患者肠道菌群失调且丁酸盐减少。其中罗氏菌属和八叠球菌属减少,而此二者为肠道内产生丁酸盐的主要细菌。短链脂肪酸,尤其是丁酸盐对维护肠道功能具有重要作用。其可通过多种机制诱导 Treg 细胞分化,从而影响免疫调节。Shimizu 等^[27]亦报道了 BD 存在肠道菌群失调,表现为双歧杆菌和乳杆菌增加,而梭菌减低。双歧杆菌和乳杆菌是产生乳酸盐的主要细菌,无菌小鼠口服双歧杆菌和(或)乳杆菌后可快速诱导关节炎。而梭菌能够利用乳酸盐分解产生短链脂肪酸。Jo 等^[28]研究得出,在有消化道症状而内镜或影像学检查无活动病变的 BD 患者中,三分之一以上小肠细菌过度生长,给予利福昔明治疗 4 周后,85.7% 患者症状缓解。

肠道菌群的差异除了基因测序技术的影响,还需考虑种族、地理以及饮食的影响。这可能是上文所述的不同地区 BD 临床表现存在差异的原因之一。但并无确切证据证明肠道菌群失调与 BD 之间存在因果关系,或者在 BD 中存在特定的肠道菌群紊乱。

5 心理精神因素

心理精神因素多种多样,包括抑郁、焦虑、性格及个性特征等。有报道^[29-30]认为 BD 患者的抑郁、焦虑发病率明显高于正常人群。抑郁可兴奋交感神经,使儿茶酚胺分泌增加,影响炎症因子释放,诱导炎症发生;亦可活化血小板,激活凝血系统,使机体处于高凝状态。抑郁患者炎症因子升高,如 IL-6、CRP 等。Karlidag 等^[31]研究了应激因素和应答机制在 BD 发病和复发中的作用,发现 70% 的患者和 79.4% 的患者分别在疾病发生前和复发前存在应激因素。其中 41.2% 与社会支持因素有关,如家庭矛盾;17.7% 与社会环境有关,如经济困难等。BD 患者比非 BD 患者有更明显的与 BD 相关的述情障碍、抑郁焦虑,并且表现为应对策略缺乏。但目前关于 BD 与心理因素的研究均为回顾性研究,存在反向因果关系或者回忆偏倚的干扰,故无法明确是抑郁焦虑诱发了 BD,还是 BD 发生后导致了抑郁焦虑情绪。心理干预能否改善 BD 的情感问题,仍需进一步前瞻性研究证实。

综上所述,BD 具有独特的地理分布、多样的临床表现,其病因及发病机制尚未明确。目前在 BD 发病机制研究方面,一些零散、细小的影响因素常被忽视。今后应设计合理的试验模型,将部分可能致病的环境因素纳入疾病资料库,有望揭示 BD 的病因和发病机制。

参考文献

- [1] FANOURIAKIS A, KOSTOPOULOU M, ALUNNO A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus [J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(6): 736.
- [2] SHAHRAM F, JAMSHIDI A R, HIRBOD-MOBARAKEH A, et al. Scientometric analysis and mapping of scientific articles on Behcet's disease [J]. Int J Rheum Dis, 2013, 16(2): 185-192.
- [3] MALDINI C, DRUCE K, BASU N, et al. Exploring the variability in Behcet's disease prevalence: a meta-analytical approach [J]. Rheumatol, 2018, 57(1): 185-195.
- [4] KAPPEN J H, VAN DIJK E H, BAAK-DIJKSTRA M, et al. Behcet's disease, hospital-based prevalence and manifestations in the Rotterdam area [J]. Neth J Med, 2015, 73(10): 471-477.
- [5] HIROHATA T, KURATSUNE M, NOMURA A, et al. Prevalence of Behcet's syndrome in Hawaii. With particular reference to the comparison of the Japanese in Hawaii and

- Japan[J]. *Hawaii Med J*, 1975, 34(7): 244-246.
- [6] SIBLEY C, YAZICI Y, TASCILAR K, et al. Behçet syndrome manifestations and activity in the United States versus Turkey — a cross-sectional cohort comparison[J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(7): 1379-1384.
- [7] HATEMI I, HATEMI G, CELIK A F. Gastrointestinal involvement in Behçet disease[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2018, 44(1): 45-64.
- [8] OZTURK O, ARIKAN S, BAHADIR A, et al. Genetic origin of Behçet's disease population in Denizli, Turkey; population genetics data analysis; historical demography and geographical perspectives based on beta-globin gene cluster haplotype variation[J]. *Genes Immun*, 2016, 18(1): 28-32.
- [9] SOHN S, LEE E S, BANG D. Learning from HSV-infected mice as a model of Behçet's disease[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2012, 30(3 Suppl 72): S96-S103.
- [10] SOHN S, BANG D, LEE E S, et al. Experimental studies on the antiviral agent famciclovir in Behçet's disease symptoms in ICR mice[J]. *Br J Dermatol*, 2001, 145(5): 799-804.
- [11] SEOUDI N, BERGMEIER L A, HAGI-PAVLI E, et al. The seroprevalence and salivary shedding of herpesviruses in Behçet's syndrome and recurrent aphthous stomatitis[J]. *J Oral Microbiol*, 2015, (7): 27156-27158.
- [12] HABIBAGAH M, HABIBAGAH Z, SAIDMARDANI S M, et al. No definite association between human parvovirus B19 infection and Behçet's disease[J]. *Iran J Med Sci*, 2015, 40(6): 493-500.
- [13] KIM K Y, KIM D Y, SEO J, et al. Increased serum antibody titer against HPV-16 antigen in patients with Behçet's disease[J]. *J Korean Med Sci*, 2017, 32(4): 599-604.
- [14] VAN EDEN W, VAN DER ZEE R, PRAKKEN B. Heat-shock proteins induce T-cell regulation of chronic inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(4): 318-330.
- [15] MANDAL K, JAHANGIRI M, XU Q. Autoimmunity to heat shock proteins in atherosclerosis[J]. *Autoimmun Rev*, 2004, 3(2): 31-37.
- [16] YOKOTA K, HAYASHI S, FUJII N, et al. Antibody response to oral streptococci in Behçet's disease[J]. *Microbiol Immunol*, 1992, 36(8): 815-822.
- [17] CHEN P, SHI L, JIANG Y, et al. Identification of heat shock protein 27 as a novel autoantigen of Behçet's disease[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 456(4): 866-871.
- [18] DOINO M, YOKOYAMA M, SASAKI Y, et al. Evaluation of the relationship between salivary concentration of anti-heat shock protein immunoglobulin and clinical manifestations of Behçet's disease[J]. *Scand J Rheumatol*, 2017, 46(5): 381-387.
- [19] ZHENG Z, SOHN S, AHN K J, et al. Serum reactivity against herpes simplex virus type 1 UL48 protein in Behçet's disease patients and a Behçet's disease-like mouse model[J]. *Acta Derm-Venereol*, 2015, 95(8): 952-958.
- [20] LULE S, COLPAK A I, BALCI-PEYNIRCIOGLU B, et al. Behçet disease serum is immunoreactive to neurofilament medium which share common epitopes to bacterial HSP-65, a putative trigger[J]. *J Autoimmun*, 2017, 84: 87-96.
- [21] D'AMATO G, CECCHI L. Effects of climate change on environmental factors in respiratory allergic diseases[J]. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38(8): 1264-1274.
- [22] LEE J H, CHEON J H, HONG S P, et al. Seasonal variation in flares of intestinal Behçet's disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(11): 3373-3378.
- [23] SOY M, ERKEN E, KONCA K, et al. Smoking and Behçet's disease[J]. *Clin Rheumatol*, 2000, 19(6): 508-509.
- [24] ARAMAKI K, KIKUCHI H, HIROHATA S. HLA-B51 and cigarette smoking as risk factors for chronic progressive neurological manifestations in Behçet's disease[J]. *Mod Rheumatol*, 2007, 17(1): 81-82.
- [25] ÖZER H T, GÜNEŞAÇAR R, DINKÇİ S, et al. The impact of smoking on clinical features of Behçet's disease patients with glutathione S-transferase polymorphisms[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2012, 30(3 Suppl 72): S14-S17.
- [26] CONSOLANDI C, TURRONI S, EMMI G, et al. Behçet's syndrome patients exhibit specific microbiome signature[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 14(4): 269-276.
- [27] SHIMIZU J, KUBOTA T, TAKADA E, et al. Bifidobacteria abundance-featured gut microbiota compositional change in patients with Behçet's disease[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153746.
- [28] JO J H, PARK S J, CHEON J H, et al. Rediscover the clinical value of small intestinal bacterial overgrowth in patients with intestinal Behçet's disease[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(2): 375-379.
- [29] LEE J, KIM S S, JEONG H J, et al. Association of sleep quality in Behçet disease with disease activity, depression, and quality of life in Korean population[J]. *Korean J Intern Med*, 2017, 32(2): 352-359.
- [30] VELTISHCHEV D, LISITSYNA T, KOVALEVSKAYA O, et al. Depression and cognitive disorders in Behçet's disease and rheumatoid arthritis patients[J]. *Eur Psych*, 2017, 41S: S510.
- [31] KARLIDAG R, UNAL S, EVEREKLIOGLU C, et al. Stressful life events, anxiety, depression and coping mechanisms in patients with Behçet's disease[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2003, 17(6): 670-675.