

B 细胞激活因子 (BAFF) 与抗磷脂综合征 血栓形成关系的研究进展

顾园竹, 张文静, 查才军, 刘彦虹 (哈尔滨医科大学附属第二医院检验科, 哈尔滨 150086)

摘要: B 细胞激活因子 (B-cell activation factor, BAFF) 在 B 细胞生长、发育和分化中起到关键作用, 后者与抗体的产生密切相关, 因而在自身免疫性疾病中被广泛研究。目前许多研究表明, BAFF 与血栓事件的发生存在联系, 而抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS) 是一种以反复动静脉血栓形成为表现的自身免疫性疾病, 可见 BAFF 与抗磷脂综合征的关系值得深入研究。该文将从 BAFF 与抗磷脂综合征血栓形成“二次打击”学说的角度, 概述其与抗磷脂综合征内皮细胞功能紊乱、炎症反应、动脉粥样硬化、血小板活化和补体激活的联系, 为抗磷脂综合征血栓发生机制研究和临床药物靶向治疗提供参考。

关键词: B 细胞激活因子 (BAFF); 抗磷脂综合征; 血栓形成

中图分类号: R543; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2021) 02-161-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.02.038

Research Progress on the Relationship between B Cell Activating Factor (BAFF) and Thrombosis in Antiphospholipid Syndrome

GU Yuan-zhu, ZHANG Wen-jing, ZHA Cai-jun, LIU Yan-hong

(Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

Abstract: B-cell activation factor (BAFF) plays a key role in the growth, development and differentiation of B cells, which is closely related to the production of antibodies and has been extensively studied in autoimmune diseases. Many present studies have shown BAFF is associated with the occurrence of thrombotic events. Antiphospholipid syndrome is an autoimmune disease characterized by recurrent arteriovenous thrombosis, the relationship between BAFF and antiphospholipid syndrome is worthy of further study. This article gives a general introduction to the relationship between BAFF and antiphospholipid syndrome endothelial dysfunction, inflammatory response, atherosclerosis, platelet and complement activation in terms of antiphospholipid syndrome thrombosis theory of "Two-hit".

Keywords: B-cell activation factor (BAFF); antiphospholipid syndrome; thrombosis

抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS) 主要临床表现为反复动静脉血栓形成, 与健康人相比 APS 患者血栓形成、动脉粥样硬化、心肌梗死和卒中风险更高^[1]。其中抗磷脂抗体 (antiphospholipid antibodies, aPLs) 作为关键致病因素参与“二次打击”的学说得到了学界广泛认可^[2]。B 细胞激活因子 (B-cell activation factor, BAFF) 可与其受体结合, 促进 B 细胞存活、成熟和分化, 进而产生抗体, 且 BAFF 可与内皮细胞和 B 细胞相互作用, 介导炎症反应, 加剧动脉粥样硬化, 促进 APS 患者血小板活化和补体激活, 从而参与“二次打击”。本文将围绕 BAFF 如何参与“二次打击”加以综述。

1 BAFF 的生物学特性

BAFF 作为肿瘤坏死因子配体超家族中的一员, 广泛表达于巨噬细胞和树突状细胞等免疫细胞。

BAFF 可结合三种不同的 B 细胞表面受体, B 细胞激活因子受体 (BAFF receptor, BAFFR), 转膜激活剂、钙调节剂和亲环素配体相互作用物 (transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor, TACI) 和 B 细胞成熟抗原 (B cell maturation antigen, BCMA)。其中, BAFFR 特异度最强, 其与 BAFF 的结合在外周 B 细胞成熟中起主导作用^[3]。BAFF 是一种三聚体 II 型跨膜蛋白, 可以膜结合的形式存在, 也可经弗林蛋白水解后以可溶性形式存在 (sBAFF)。后者以三聚体 (3-mers) 或多聚体 (60-mers) 的形式存在, 不同 BAFF 亚群与受体结合能力不同, 3-mer-BAFF 优先与 BAFFR 结合, 60-mer BAFF 主要与 TACI 和 BCMA 结合^[4]。

BAFF 与受体结合诱导 B 细胞的分化和增殖, 产生免疫球蛋白。BAFF 是 B 细胞从 T1 期向 T2 期

作者简介: 顾园竹 (1994-), 女, 硕士在读, 专业: 临床检验诊断学, E-mail: gyz9400@163.com。

通讯作者: 刘彦虹, Tel: 0451-86605610, E-mail: liuusa2016@163.com。

过渡的重要信号,是过渡性T2期B细胞,成熟滤泡B细胞和边缘区B细胞的主要生存因子。BAFF过量表达可使自身反应性B细胞增加,破坏自我耐受机制导致自身免疫性疾病,如系统性红斑狼疮(SLE)^[5]。目前,贝利尤单抗作为可溶性BAFF的单克隆抗体治疗系统性红斑狼疮,已获美国食品和药物管理局(food and drug administration)FDA批准认证投入临床使用。其可通过抑制BAFF与受体结合,抑制B细胞存活、分化和形成抗体的信号,介导自身反应性B细胞凋亡^[6]。

2 APS与“二次打击”学说

2006年修订的APS分类标准的国际共识^[7]规定,确诊APS需要至少满足一项临床诊断和一项实验室诊断。临床诊断包括血管血栓形成与病理妊娠;实验室诊断为至少在血浆中检测到一种中到高滴度的aPLs 2次或2次以上并且至少间隔12周。aPLs包括抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibodies, aCL),抗 β 2糖蛋白I抗体(anti- β 2 glycoprotein I antibodies, anti- β 2GPI)和狼疮抗凝物(lupus anticoagulant, LA)。

有学者将APS血栓形成概括为“二次打击”学说^[2]。“一次打击”为循环中的aPLs通过诱导eNOS抑制,黏附分子表达上调,内皮素-1和组织因子的增加,激活NF- κ B信号通路,诱导内皮细胞功能紊乱。“二次打击”由炎症诱导并通过自身抗体加剧,主要导致动脉粥样硬化,血小板活化及补体系统激活。在内皮未损伤的情况下,将人aPLs注入小鼠体内不会促进血栓形成,可见两次打击缺一不可。

3 BAFF与“一次打击”

血栓形成的“一次打击”主要表现为内皮细胞减少和功能受损,而此过程中不仅aPLs起作用。2019年SPINELLI等^[8]人评估了BAFF对内皮前体细胞(EPC)集落和内皮细胞的影响,并研究细胞表面BAFF受体的表达情况。在纤维连接蛋白包被培养皿上培养的EPCs,并使用贝利尤单抗作为抑制剂,发现SLE患者EPC集落数量显著低于对照组,且BAFF可引起EPC凋亡。贝利尤单抗作为抑制剂可显著逆转这一效应,而EPC上确实存在BAFF受体(BAFFR, BCMA)。

研究发现,原发性APS患者的血清BAFF以及IL-6水平与健康人群相比显著升高。通过对B细胞亚群的分析发现,不同阶段的B细胞亚群可能是引起自身抗体数量和种类差异的主要原因^[9]。同样,APS患者相较于不易发生血栓事件的类风湿关节炎患者VEGF与IL-35水平更高,且BAFF与TNF- α 水平显著相关^[10],可见BAFF水平影响内

皮细胞数量及功能并参与APS疾病发展。

4 BAFF与“二次打击”

4.1 BAFF与炎症反应 炎症反应与血栓形成密切相关,二者相互促进,互为因果。BAFF可由多种促炎因子(如IFN- γ , TNF- α , 或IL-10)刺激产生。同时BAFF也可调节滤泡B细胞和滤泡辅助性T细胞选择自身反应性B细胞,产生自身抗体,并与受体结合产生促炎细胞因子,如IL-1- β , TNF- α , IL-2和IL-6等,促进炎症反应诱导血栓形成^[11]。

IL-6是APS进展中重要的急性炎症反应介质,通过激活急性期免疫应答和造血系统参与宿主防御,在“二次打击”中过度的防御反应增加了血栓事件发生概率。IL-6可诱导活化的B细胞分化为产生免疫球蛋白的浆细胞,刺激肝脏产生C反应蛋白以及纤维蛋白原,使血液处于高凝状态,也可使血管内皮功能紊乱,干扰纤溶系统而形成血栓,IL-6还会使血小板与胶原受体相互作用,增加血小板聚集和血栓形成倾向^[12]。IL-1 β 可活化T细胞并刺激B细胞增殖,诱导动脉粥样斑块形成,促进血小板活化并聚集黏附于受损的血管内皮,形成血小板栓以及纤维蛋白网络^[12]。可见BAFF对于APS患者“二次打击”中产生关键炎症因子起辅助作用,进一步活化中性粒细胞和血小板。

4.2 BAFF与动脉粥样硬化 BAFF可介导APS患者血管病变加速动脉粥样硬化。aPLs激活PI3K/Akt/mTOR信号可促进内皮细胞增殖,加重动脉粥样硬化。BAFF也可通过Ca²⁺-CaMKII依赖的Akt/mTOR通路促进细胞增殖^[13]。由此推测,BAFF对于内皮细胞的增殖起到了促进作用。

不同的B细胞亚群对动脉粥样硬化的发展表现出不同影响,其中B1细胞通过其低亲和力天然IgM抗体清除动脉粥样硬化病变中的氧化低密度脂蛋白(oxLDL),减少病变细胞凋亡和坏死,发挥抗动脉粥样硬化作用,而B2细胞通过分泌TNF- α 和致病性抗体等炎症因子促进高脂血症小鼠动脉粥样硬化的发展。BAFF主要维持B2细胞的存活和成熟,由此可见,在APS患者中BAFF的升高对于动脉粥样硬化的脂质沉积起到了协助作用。动物实验研究表明,敲除BAFFR导致B2细胞数量减少,动脉粥样硬化显著减少^[14]。

过量的BAFF和阻断BAFFR都显示小鼠动脉粥样硬化情况改善^[15-16]。这种差异可能暗示BAFF/BAFF-R相互作用会导致动脉粥样硬化事件,而BAFF与其他受体的相互作用则具有动脉粥样硬化保护作用。通过对不同临床靶向药物研究,KYAW等^[4]认为中和sBAFF 3-mer可阻止BAFFR激活,改善动脉粥样硬化,而中和sBAFF 60-mer可阻止

TACI作用,加速动脉粥样硬化。

4.3 BAFF与血小板活化和补体激活 Toll样受体(TLR)是表达于固有免疫细胞的天然免疫受体,通过识别配体激活细胞内信号通路,介导免疫应答反应,作为APS患者中性粒细胞诱捕网(NETs)的关键受体被广泛研究。APS的发病机制中BAFF很可能与TLR4存在正反馈关系。BAFF受体激活后可刺激上调B细胞TLR4的表达,激发细胞因子(IL-1 β , IL-6)的产生^[17]。同时,TLR4也可以上调BAFF的表达并作为B细胞活化的第三信号,促进B细胞表面分子表达以及anti- β 2GPI抗体的产生^[18]。活化的B细胞产生血小板生成素,诱导血小板生成^[19],为血栓形成提供基础。血小板也可表达多种TLR,通过识别配体诱导血小板活化聚集促进血栓形成。可见BAFF可以通过与TLR4形成正反馈,从而影响作为APS发病中心事件的anti- β 2GPI抗体产生和血小板活化。

TLR激活后,B细胞产生促炎性自身抗体(特别是IgG2b和IgG2c),形成复杂的免疫复合物沉积于局部组织,促进补体激活和组织破坏。补体系统激活可通过经典途径或甘露糖结合凝集素(MBL)途径激活内皮细胞,增加血管通透性,或诱导黏附分子和趋化因子的选择性表达。此外,C5a过敏性毒素与内皮细胞膜上C5a受体的特异性相互作用可促进组织因子产生,炎性细胞聚集^[20],介导血栓形成。

5 结语

APS血栓形成一直是心脑血管疾病以及致死的主要因素,既往研究表明了aPLs在抗磷脂抗体综合征血栓形成中的重要作用,BAFF作为B细胞生存、发育以及分化的重要调控因子在APS中的作用及其与自身免疫性疾病血栓形成的关系也得到了验证。已有研究证实了BAFF在多种自身免疫性疾病(如SLE, RA, SS等)中的作用。深入研究BAFF与自身免疫性疾病血栓形成的关系有助于进一步探讨疾病发病机制和临床靶向治疗。

参考文献:

- [1] MINEO C. Inhibition of nitric oxide and antiphospholipid antibody-mediated thrombosis[J]. Current Rheumatology Reports, 2013, 15(5): 324.
- [2] CORBAN M T, DUARTE-GARCIA A, MCBANE R D, et al. Antiphospholipid syndrome: role of vascular endothelial cells and implications for risk stratification and targeted therapeutics[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2017, 69(18): 2317-2330.
- [3] SMULSKI C R, EIBEL H. BAFF and BAFF-receptor in B cell selection and survival[J]. Frontiers in Immunology, 2018, 9: 2285.
- [4] KYAW T, TOH B H, BOBIK A. Evolving BAFF targeted therapies for preventing acute myocardial infarctions and ischemic strokes[J]. Expert Opinion on Therapeutic Targets, 2020, 24(1): 7-12.
- [5] JEREMIC I, DJURIC O, NIKOLIC M, et al. Neutrophil extracellular traps-associated markers are elevated in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Rheumatology International, 2019, 39(11): 1849-1857.
- [6] WISE L M, STOHL W. The safety of belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus[J]. Expert Opinion on Drug Safety, 2019, 18(12): 1133-1144.
- [7] MIYAKIS S, LOCKSHIN M, ATSUMI T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome(APS)[J]. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006, 4(2): 295-306.
- [8] SPINELLI F R, BARBATI C, CECARELLI F, et al. B lymphocyte stimulator modulates number and function of endothelial progenitor cells in systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Research & Therapy, 2019, 21(1): 245.
- [9] ALVAREZ-RODRIGUEZ L, RIANCHO-ZARRA-BEITIA L, CALVO-ALÉN J, et al. Peripheral B-cell subset distribution in primary antiphospholipid syndrome[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(2): 589.
- [10] WOJDASIEWICZ P, WAJDA A, HAŁADYJ E, et al. IL-35, TNF- α , BAFF, and VEGF serum levels in patients with different rheumatic diseases[J]. Reumatologia, 2019, 57(3): 145-150.
- [11] RIHACEK M, BIENERTOVA-VASKU J, VALIK D, et al. B-cell activating factor as a cancer biomarker and its implications in Cancer-related cachexia[J]. BioMed Research International, 2015, 2015: 792187.
- [12] OIKONOMOU E, LEOPOULOU M, THEOFILIS P, et al. A Link between inflammation and thrombosis in atherosclerotic cardiovascular diseases: Clinical and therapeutic implications[J]. Atherosclerosis, 2020, 309: 16-26.
- [13] DONG Xiaoqing, QIN Jiamin, MA Jing, et al. BAFF inhibits autophagy promoting cell proliferation and survival by activating Ca²⁺-CaMKII-dependent Akt/mTOR signaling pathway in normal and neoplastic B-lymphoid cells [J]. Cellular Signalling, 2019, 53:68-79.
- [14] KYAW T, TIPPING P, BOBIK A, et al. Opposing roles of B lymphocyte subsets in atherosclerosis[J]. Autoimmunity, 2017, 50(1): 52-56.
- [15] SAIDOUNE F, EVEN G, LAMRI Y, et al. Effects of BAFF neutralization on atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis & Rheumatology, 2020, 73(2):255-264.
- [16] JACKSON S W, SCHARPING N E, JACOBS H M, et al. Cutting edge: BAFF overexpression reduces atherosclerosis via TACI-Dependent B cell activation[J]. Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950), 2016,

- 197(12): 4529-4534.
- [17] CHENG Si, HE Chao, ZHOU Hong, et al. The effect of Toll-like receptor 4 on β 2-glycoprotein I-induced B cell activation in mouse model[J]. Molecular Immunology, 2016, 71: 78-86.
- [18] CHENG Si, WANG Haibo, ZHOU Hong. The role of TLR4 on B cell activation and anti- β 2 GPI antibody production in the antiphospholipid syndrome[J]. Journal of Immunology Research, 2016, 2016:1719720.
- [19] LIU Chuanchuan, WANG Shucheng, KAO Chenwei, et al. B cells facilitate platelet production mediated by cytokines in patients with essential thrombocythaemia[J]. Thrombosis and Haemostasis, 2014, 112(3): 537-550.
- [20] SAUTER R, SAUTER M, REIS E, et al. Functional relevance of the anaphylatoxin receptor C3aR for platelet function and arterial thrombus formation marks an intersection point between innate immunity and thrombosis[J]. Circulation, 2018, 138(16): 1720-1735.

收稿日期: 2020-07-31

修回日期: 2020-12-21

(上接 135 页)

- Society of Critical Care Medicine, Chinese Medical Association. Guideline for management of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome (2006) [J]. Chinese Journal of Emergency Medicine, 2007, 16(4): 343-349.
- [7] 徐冕, 杨德兴, 颜悦新, 等. 死腔分数对急性呼吸窘迫综合征患者预后的评估作用 [J]. 昆明医科大学学报, 2017, 38(6): 73-76.
- XU Mian, YANG Dexing, YAN Yuexin, et al. Prognostic value of the pulmonary dead-space fraction in patients of acute respiratory distress syndrome [J]. Journal of Kunming Medical University, 2017, 38(6): 73-76.
- [8] NEUSCHWANDER A, LEMIALE V, DARMON M, et al. Noninvasive ventilation during acute respiratory distress syndrome in patients with cancer: Trends in use and outcome [J]. Journal of Critical Care, 2017, 38(5): 295-299.
- [9] 赵劲懂, 葛许华, 徐鹏宏, 等. 连续性血液净化在儿科 ICU 患者中的应用价值: 附 203 例病例分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(12): 1150-1153.
- ZHAO Shaodong, GE Xuhua, XU Penghong, et al. Application value of continuous blood purification in pediatric intensive care unit: analysis of 203 cases [J]. Chinese Critical Care Medicine, 2018, 30(12): 1150-1153.
- [10] HOLOPAINEN S, HYTÖNEN M K, SYRJÄ P, et al. ANLN truncation causes a familial fatal acute respiratory distress syndrome in Dalmatian dogs [J]. PLoS Genetics, 2017, 13(2): e1006625.
- [11] 邢凯慧, 王琦, 宋依瑾, 等. 高频振荡通气联合肺表面活性剂治疗新生儿急性呼吸窘迫综合征的效果及对氧合功能的影响 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(9): 895-898.
- XING Kaihui, WANG Qi, SONG Yijin, et al. Effect of high-frequency oscillatory ventilation combined with pulmonary surfactant on neonatal acute respiratory distress syndrome and oxygenation function [J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2019, 33(9): 895-898.
- [12] 杜洁, 朱娜, 李红艳, 等. 幽门螺杆菌感染对慢性阻塞性肺疾病血气分析及肺功能的影响 [J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(6): 99-101.
- DU Jie, ZHU Na, LI Hongyan, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on blood gas analysis and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(6): 99-101.
- [13] 刘涛, 刘伟欣, 贺明, 等. 丹参酮 II-A 磺酸钠通过调控高迁移率蛋白 1 减轻内毒素导致的大鼠急性肺损伤 [J]. 实用医学杂志, 2020, 36(2): 164-169.
- LIU Tao, LIU Weixin, HE Ming, et al. Tanshinone IIA sodium sulfonate attenuates acute lung injury by inhibiting HMGB1 in lipopolysaccharide-induced shock rats [J]. The Journal of Practical Medicine, 2020, 36(2): 164-169.
- [14] 王灵, 杨勇灵, 张郑平, 等. ICU 重症肺炎并休克患者发生急性呼吸窘迫综合征预警指标研究 [J]. 海南医学, 2019, 30(19): 2449-2452.
- WANG Ling, YANG Yongling, ZHANG Zhengping, et al. Predicting indexes of acute respiratory distress syndrome in patients with severe pneumonia and shock in Intensive Care Unit [J]. Hainan Medical Journal, 2019, 30(19): 2449-2452.
- [15] 张云, 黄新强, 高兴, 等. 2017 年解放军总医院第六医学中心急诊检验质量指标调查与分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(3): 158-160, 164.
- ZHANG Yun, HUANG Xinqiang, GAO Xing, et al. Investigation and analysis of quality index of emergency examination in Chinese PLA General Hospital Sixth Medical Center in 2017 [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(3): 158-160, 164.
- [16] SPECE L J, MITCHELL K H, CALDWELL E S, et al. Rate of low tidal volume ventilation use remains low in patients with acute respiratory distress syndrome despite improvement efforts at a single center [J]. Journal of Critical Care, 2018, 44: 72-76.
- [17] 王冉, 张巧, 杨旭, 等. 急性呼吸窘迫综合征进展及预后的危险因素研究 [J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(5): 456-462.
- WANG Ran, ZHANG Qiao, YANG Xu, et al. Research of the risk factors predicting progression and prognosis of acute respiratory distress syndrome [J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2017, 42(5): 456-462.

收稿日期: 2020-11-17

修回日期: 2020-12-18