

B 细胞激活因子在慢性炎症性疾病中研究进展

张 颖 付 好

摘 要 B 细胞激活因子(B cell activating factor,BAFF)是一种由 285 个氨基酸组成的 II 型膜结合蛋白,通过与 3 种主要受体结合,主要调控 B 细胞的生存和分化,在天然免疫和适应性免疫中发挥调控作用。目前研究发现,BAFF 表达于免疫细胞如 B 细胞、T 细胞、单核-吞噬细胞及非免疫细胞如黏膜上皮细胞(肠道、呼吸道和肾脏)、脂肪细胞等,参与系统性红斑狼疮、动脉粥样硬化、自身免疫性肝炎、炎症性肠病、慢性阻塞性肺疾病等慢性炎症性疾病的发生、发展。本文就 BAFF 及其受体的表达、生理学功能、免疫调控进行探讨,以进一步了解 BAFF 在慢性炎症性疾病中的功能。

关键词 B 细胞激活因子 免疫调控 炎症 生物学标志物

中图分类号 R593

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.12.032

BAFF 家族是肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)超家族的成员,包括 B 细胞激活因子(B cell activating factor,BAFF)和增殖诱导配体(a proliferation-inducing ligand,APRIL),BAFF 又称肿瘤坏死因子与 Apol 相关的白细胞表达配基 1(TNF and Apol related leukocyte expressed ligand-1,TALL-1),可激活凋亡、核因子 κ B 和 c-Jun 氨基末端激酶的肿瘤坏死因子同源体(TNF homologue that activates apoptosis,nuclear factor- κ B and c-Jun NH2-terminal kinase,THANK),是 285 个氨基酸组成的 II 型跨膜蛋白,主要维持 B 细胞存活和分化。鉴于 BAFF 在多种慢性炎症性疾病中均有重要的作用,本文就 BAFF 及其受体的特性、免疫调控以及临床疾病中的研究做简要综述。

一、B 细胞激活因子表达、结构及调控

BAFF 或者 APRIL 主要由髓系细胞如嗜中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞和滤泡细胞表达并分泌 BAFF,近年来研究提示适应性免疫细胞,尤其 B 细胞和 T 细胞也能表达 BAFF。另有研究表明非免疫细胞如上皮细胞(肠道、肺泡、呼吸道、唾液腺、肾脏、皮肤等)、癌细胞或星形胶质细胞在特定情况下也能检测到 BAFF^[1]。

生理状态下,多聚体形式的 BAFF 结合于细胞

膜,弗林蛋白酶可将 BAFF 切割为 17kDa 大小、具有生物学活性的可溶性 BAFF。在中性或碱性 pH 环境下,20 个 BAFF 三聚体结合为一个 60-mer 多聚体,在酸性 pH 环境下不可逆地解离成三聚体,这种结合取决于 TNF 家族中人类 BAFF 所独有的“Flap”环,而鼠类 BAFF 基因存在外显子以阻止 BAFF 的 60-mer 多聚体形成。到目前为止 60-mer 多聚体的生理功能尚不完全清楚,一系列体内实验表明 BAFF 60-mer 在膜结合性 BAFF 存在情况下可通过其下游受体发出生物学信号^[2]。

人类 BAFF 基因定位于染色体 13q33.3,包含 6 个外显子、5 个内含子和 1 个 1020bp 的启动子区。多种转录因子如活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activating T cell,NFAT)成员的 c1 和 c2,核因子 κ B(nuclear factor kappa beta,NF- κ B)成员的 p50、p52、c-Rel 和 p65 和 CD40 以及 TNF 受体家族的 BAFF R 均可作为 BAFF 启动子。P65 协同转录共刺激因子 p300 上调鼠类 BAFF 的启动子活性。Sjöstrand 等^[3]研究表明干扰素(interferon,IFN)调节因子(IFN regulatory factors,IRF)调控 BAFF 的表达。已有研究提示 I 型干扰素可通过 IRF1 和 IRF2 信号直接诱导 BAFF 基因表达,而转录因子 IRF4 和 IRF8 可阻断 BAFF 的表达。此外,BAFF 基因的表达水平以及活性受干扰素 γ 、白细胞介素 10 等细胞因子调控。

二、B 细胞激活因子受体 BAFF R、TACI 和 BC-MA

BAFF 作用于 3 种受体:B 细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen,BCMA)、转膜激活剂、该调节剂和亲环素配体相互作用物(TNFR homolog trans-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82070572,81770554,81570501)

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科

通讯作者:付好,教授,博士生导师,电子信箱:futureyu@hust.edu.cn

membrane activator and Ca^{2+} modulator and CAML interactor, TACI), BAFF 受体 (B cell - activating factor receptor, BAFF R), 3 种受体均为 III 型跨膜蛋白。

BAFF 三聚体形式可与上述 3 种受体结合, 但 60 - Mer BAFF 仅结合 BAFF R 和 TACI。BAFF/BAFF R 作用于过渡性 2 型阶段 B 细胞, 在 B 细胞阳性选择和幼稚 B 细胞的存活发挥关键作用。TACI 与 BAFF 以及 APRIL 多聚体结合后通过 NF - κ B 的经典途径、Mek 和 Jnk/p38 途径促进 TACI 信号转导, 抑制细胞凋亡, 促进免疫球蛋白类别转换和成熟抗体的产生。TACI 也能调节抗体类别转换和重组以及 T 细胞非依赖性抗体反应。BCMA 表达于浆细胞并介导骨髓中长寿浆细胞的存活, 亚细胞结构存在高尔基体, 为清除 BCMA 引发的临床疾病提供较好的治疗靶标。小鼠中 BCMA 优先作用于 APRIL, 通过 NF - κ B 经典途径介导下游的生物学过程^[4]。

三、B 细胞激活因子的免疫调控功能

BAFF 在天然免疫中占有重要作用, 树突状细胞和中性粒细胞中 I 型干扰素可在内外炎症诱导下刺激 BAFF 表达以维持淋巴器官内 BAFF 水平。BAFF 上调 B 细胞表面 Toll 样受体, 协同 BCR/TLR 信号通路, 促进 T 细胞非依赖性 B 细胞分化发育。BAFF 与病毒感染相关研究提示 BAFF 在先天免疫与自身免疫之间存在一定联系。病毒感染后, 人唾液腺上皮细胞、人呼吸道上皮细胞以及支气管上皮细胞系 BAFF 基因和蛋白水平表达升高^[5,6]。用口腔上皮细胞提取的 poly I:C (合成的 dsRNA 类似物) 刺激后, 表皮和肠上皮表达 BAFF 上调促进抗体类别转换, 类别转换后的免疫球蛋白 G 和 A 由上皮细胞转运^[7]。BAFF 参与脂肪组织来源的间充质细胞 (adipose tissue - derived mesenchymal cells, ADMCs) 向脂肪细胞和内皮细胞分化, 提示 BAFF 可能以自分泌和旁分泌方式起作用, 通过多种通路调节免疫功能^[8]。

四、B 细胞激活因子在慢性炎症性疾病中的研究

1. 系统性红斑狼疮: 系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 主要由于 T、B 细胞过度反应, 机体对自身抗原失去耐受性, 导致循环免疫复合物在组织器官内沉积并造成损伤。多项研究证实 BAFF 在人类系统性红斑狼疮及其他自身免疫性疾病倾向小鼠中过表达并导致 SLE 样特征^[8,9]。通过敲低/敲除 BAFF 基因或者拮抗 BAFF 蛋白能明显降低小鼠 SLE 易感性^[9,10]。纵向研究证实 SLE 患者血清 BAFF 高水平和临床疾病活动性正相关, SLE 患者

血循环 BAFF 水平高者相比 BAFF 水平正常者更易发展为中重度 SLE, 且器官损伤更严重^[11,12]。同时, 与血清 BAFF 水平比较, 外周血中 BAFF 转录水平是预测疾病活动性和疾病发作特异性更高的生物学标志物。

2. 动脉粥样硬化: 动脉粥样硬化性心血管疾病 (心脏病发作和脑卒中) 是全球死亡主要原因, 病理上主要改变为动脉壁中斑块的形成。已有研究检测到人类动脉粥样硬化斑块中 BAFF 蛋白显著升高^[13]。小鼠模型研究表明 BAFF R 信号转导的破坏能诱导成熟 B - 2 细胞耗竭, 且与 CD20 单抗干预的小鼠模型表型相似, 而 BAFF R 缺陷、拮抗 BAFF R 或拮抗 CD20 小鼠均显示改善动脉粥样硬化斑块, 提示 B - 2 细胞可能具有促动脉粥样硬化的作用以及靶向 BAFF/BAFFR 信号通路可能作为改善动脉粥样硬化性冠心病的潜在靶点^[13]。

Dimitrios 等用效果肯定的抗 BAFF 抗体干预 $\text{Apoe}^{-/-}$ 和 $\text{Ldlr}^{-/-}$ 小鼠, 中和 BAFF 后仅促进 $\text{Apoe}^{-/-}$ 模型小鼠的病灶和循环中促炎性细胞因子如单核细胞趋化因子分泌, 但不影响脂质代谢^[14,15]。也有研究报道过表达可溶性和膜结合的 BAFF 小鼠能有效改善动脉粥样硬化、降低血浆总胆固醇水平 (可达 50%)^[16]。研究显示 BAFF R 缺陷小鼠血循环中 BAFF 水平显著升高, 综合上述因素, 有理由推测在 BAFF R 缺陷、B 细胞缺失小鼠模型中可溶性 BAFF 反而具有一定的抗动脉粥样硬化效应^[17]。

3. 自身免疫性肝炎: 自身免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, AIH) 是一种罕见的肝实质炎症性疾病, 与高丙种球蛋白血症、循环自身抗体、特定人类白细胞抗原 DR (human leukocyte antigen DR, HLA - DR) 等位基因和特征性组织学变化有关。日本研究者 Migita 等^[18]于 2007 年发现, AIH 患者相比急性肝炎患者、慢性丙肝患者和健康对照组血清 BAFF 水平均显著升高, 而且与天冬氨酸氨基转移酶 ($r = 0.513$, $P = 0.000$)、丙氨酸氨基转移酶 ($r = 0.435$, $P = 0.000$)、总胆红素 ($r = 0.419$, $P < 0.01$)、可溶性 CD30 ($r = 0.579$, $P = 0.000$) 均呈正相关, 表明 BAFF 有助于提示 AIH 患者的肝损伤和疾病的进展。

Nishikawa 等^[19]在研究血清 BAFF 水平与自身免疫性肝炎患者血清干扰素 - γ - 诱导蛋白 - 10 (interferon - γ - inducible protein - 10, IP - 10) 水平之间的关系时发现, AIH 患者血清中 BAFF 与 IP - 10 水平显著相关 ($r_s = 0.561$, $P = 0.000$), 与 T 细胞和树

突状细胞中表达的 BAFF 增强 T 细胞、B 细胞反应和 B 细胞的存活和成熟有关,血清 IP-10 协调 BAFF 募集 AIH 患者 T 细胞至肝脏病灶发挥作用,提示 BAFF 和 IP-10 协调或者相互作用可能与 AIH 的进展有关,但仍需要扩大样本量和进一步检测来确认上述结论。高丙种球蛋白血症和循环自身抗体与 AIH 和其他自身免疫性疾病的相关性表明靶向 BAFF 可能成为 AIH 的新的潜在靶点。

4. 炎症性肠病:炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种以肠道炎症为特征、免疫介导、反复发作、与遗传相关的慢性炎症性疾病,包括克罗恩病(crohn disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)。IBD 的发病机制至今尚未研究清楚,但普遍认为 IBD 是由遗传易感宿主肠道内共生细菌和免疫反应共同作用引发。

Zhang 等^[20]检测到 IBD 患者和葡聚糖硫酸钠(dextran sulphate sodium, DSS)诱导的结肠炎模型小鼠血清和结肠中 BAFF 表达增加,血清 BAFF 水平与 UC 患者的疾病活动度、红细胞沉降率(C-reactive protein, CRP)、TNF- α 和白细胞介素 1 β (interleukin-1, IL-1 β)相关。UC 患者与肠易激综合征患者(irritable bowel syndrome, IBS)或健康对照组的敏感度、特异性和 AUC 分别为 88%、100% 和 0.936,提示血清和粪便 BAFF 均可作为检测慢性炎症的敏感和特异标志物,与血清 BAFF 比较,粪便 BAFF 的敏感度和特异性更高。Fu 等^[21]研究表明粪便 BAFF 是新型非侵入性生物学标志物,可用于区分 UC 和 IBS。与 UC 患者的粪便钙卫蛋白比较,粪便 BAFF 浓度与内镜炎症评分显示更强的相关性。Fodor 等^[22]在最新的研究中检测 CD 患儿、UC 患儿、健康儿童和肠易激综合征儿童的血清和粪便中 BAFF 及粪便钙卫蛋白发现,IBD、IBS 和健康组之间的血清 BAFF 比较,差异无统计学意义,但 IBD 组粪便 BAFF 浓度显著增加($P < 0.05$),且与粪便钙卫蛋白有显著相关性。以上研究提示粪便 BAFF 可能成为监测 IBD 患者及其活动期的一种新型非侵入性生物学标志物,同时可能成为一种有效的生物靶点。

5. 慢性阻塞性肺疾病:慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以持续呼吸道症状和气流受限为特征的常见呼吸系统疾病,烟雾或其他有害颗粒物引起的肺部 CD8⁺ T 细胞和 CD4⁺ T 细胞以及 B 细胞等免疫细胞导致组织破坏和气道纤维化,形成无效腔和进行性气流受限。已有

报道吸烟 COPD 患者肺小动脉内皮细胞、肺泡上皮细胞、肺泡巨噬细胞中 BAFF 及 BAFF R 表达相比对照吸烟者和非吸烟者明显增加,且 BAFF⁺巨噬细胞与 FEV₁ 呈负相关,提示 BAFF 可能与肺功能受损、缺氧程度和 COPD 严重程度相关^[23]。进一步研究发现 GOLD IV 期的 COPD 患者肺部淋巴滤泡、血液和肺泡灌洗液中 BAFF 阳性细胞含量明显高于 GOLD I ~ II 期患者,提示 BAFF 信号对早期 COPD 的识别至关重要,为研究 BAFF 在 COPD 患者发病机制作用提供又一重要依据^[24]。

体外实验中将人或鼠重组 BAFF 添加到吸烟提取物(cigarette smoke extract, CSE)预处理的人或小鼠 B 细胞,并干预 COPD 模型小鼠后发现 BAFF 能通过调控 NF- κ B 通路减弱 CSE 诱导的 B 细胞凋亡并减轻 COPD 小鼠肺部炎症和肺泡破坏,而拮抗 BAFF 信号可能会降低 COPD 患者适应性免疫反应,反映 BAFF 的添加更有利于改善 COPD 的炎症状态。另有研究通过体内外实验阐明 BAFF 可能通过抑制 COPD 患者 CD8⁺ 细胞凋亡,增加 CD8⁺ T 细胞穿孔素和颗粒酶表达以及 CD4⁺ T 细胞 IFN- γ 表达参与 COPD 的发病^[25]。但也有研究显示在重度 COPD 患者中,BAFF 与疾病严重程度相关,C57BL/6J 小鼠暴露于香烟烟雾后气道中性粒细胞 BAFF 表达升高,BAFF 缺陷小鼠气道中性粒细胞募集趋化因子减少,外源性添加 BAFF 促进香烟烟雾诱导的中性粒细胞炎症,提示 BAFF 作为 COPD 的一种关键促炎因子和中性粒细胞来源可能在天然免疫早期发挥促炎作用^[26]。上述结果均提示 BAFF 可能在 COPD 的炎性反应中发挥重要作用,血浆 BAFF 可能作为疾病严重程度的生物学标志物。

五、展 望

目前一系列研究结果强调 BAFF 是参与自身免疫和天然免疫炎症的关键因素,已在风湿性疾病、动脉粥样硬化、IBD、AIH 和 COPD 等疾病中开展研究。BAFF 主要由骨髓细胞产生,也存在于非免疫细胞中,包括肾脏的小管上皮细胞、肺泡上皮细胞、星形胶质细胞和小胶质细胞等。遗传因素以及病毒感染在炎症状态下增强 BAFF 的表达,导致自身反应性 B 细胞的增殖和存活增加,自身抗体过量产生并加重临床症状。BAFF 在多种慢性炎症性疾病中的研究尚未阐明清楚,但已表明 BAFF 为炎症性疾病的疾病活动性和早期诊断提供有力的证据,BAFF 信号通路的抑制剂如贝利单抗、利妥昔单抗均已投入临床使用,疗

效明确。进一步了解 BAFF 在各类慢性炎症性疾病中的作用将为 BAFF 作为临床治疗靶点提供更有说服力的证据,也为全面了解 BAFF 信号通路在免疫调控方面的作用提供参考。

参考文献

- 1 Craxton A, Magaletti D, Ryan EJ, *et al.* Macrophage – and dendritic cell – dependent regulation of human B – cell proliferation requires the TNF family ligand BAFF[J]. *Blood*, 2003, 101 (11): 4464 – 4471
- 2 Liu Y, Xu L, Opalka N, *et al.* Crystal structure of sTALL – 1 reveals a virus – like assembly of TNF family ligands[J]. *Cell*, 2002, 108 (3): 383 – 394
- 3 Sjostrand M, Johansson A, Aqrabi L, *et al.* The expression of BAFF is controlled by IRF transcription factors[J]. *J Immunol*, 2016, 196 (1): 91 – 96
- 4 Vincent FB, Kandane – Rathnayake R, Koelmeyer R, *et al.* Analysis of serum B cell – activating factor from the tumor necrosis factor family (BAFF) and its soluble receptors in systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Transl Immunol*, 2019, 8 (4): e1047
- 5 Lee J, Lee J, Kwok SK, *et al.* JAK – 1 Inhibition suppresses interferon – induced baf production in human salivary gland: potential therapeutic strategy for primary sjogren’s syndrome[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70 (12): 2057 – 2066
- 6 Bhushan B, Homma T, Norton JE, *et al.* Suppression of epithelial signal transducer and activator of transcription 1 activation by extracts of *Aspergillus fumigatus*[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2015, 53 (1): 87 – 95
- 7 Xu W, He B, Chiu A, *et al.* Epithelial cells trigger frontline immunoglobulin class switching through a pathway regulated by the inhibitor SLPI[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8 (3): 294 – 303
- 8 Zonca M, Mancheno – Corvo P, Delarosa O, *et al.* APRIL and BAFF proteins increase proliferation of human adipose – derived stem cells through activation of Erk1/2 MAP kinase[J]. *Tissue Eng Part A*, 2012, 18 (7 – 8): 852 – 859
- 9 Lopez DPC, McNallan KT, Crowson CS, *et al.* BAFF expression correlates with idiopathic inflammatory myopathy disease activity measures and autoantibodies[J]. *J Rheumatol*, 2013, 40 (3): 294 – 302
- 10 Saidoune F, Even G, Lamri Y, *et al.* Effects of BAFF neutralization on atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus[J]. *Arthrit Rheumatol*, 2021, 73 (2): 255 – 264
- 11 Petri M, Fu W, Ranger A, *et al.* Association between changes in gene signatures expression and disease activity among patients with systemic lupus erythematosus[J]. *BMC Med Genomics*, 2019, 12 (1): 1 – 9
- 12 Raymond WD, Eilertsen GO, Shanmugakumar S, *et al.* The impact of cytokines on the health – related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *J Clin Med*, 2019, 8 (6): 1 – 13
- 13 Tsiantoulas D, Diehl CJ, Witzum JL, *et al.* B cells and humoral immunity in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2014, 114 (11): 1743 –

- 1756
- 14 Kyaw T, Tay C, Khan A, *et al.* Conventional B2 B cell depletion ameliorates whereas its adoptive transfer aggravates atherosclerosis[J]. *J Immunol*, 2010, 185 (7): 4410 – 4419
- 15 Tsiantoulas D, Sage AP, Goderle L, *et al.* B cell – activating factor neutralization aggravates atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2018, 138 (20): 2263 – 2273
- 16 Verhoeven BA, Velema E, Schoneveld AH, *et al.* Athero – express: differential atherosclerotic plaque expression of mRNA and protein in relation to cardiovascular events and patient characteristics. Rationale and design[J]. *Eur J Epidemiol*, 2004, 19 (12): 1127 – 1133
- 17 Ponnuswamy P, Joffre J, Herbin O, *et al.* Angiotensin II synergizes with BAFF to promote atheroprotective regulatory B cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 4111
- 18 Migita K, Abiru S, Maeda Y, *et al.* Elevated serum BAFF levels in patients with autoimmune hepatitis[J]. *Hum Immunol*, 2007, 68 (7): 586 – 591
- 19 Nishikawa H, Enomoto H, Iwata Y, *et al.* B – cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family and interferon – gamma – inducible protein – 10 in autoimmune hepatitis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (12): e3194
- 20 Zhang P, Liu X, Guo A, *et al.* B cell – activating factor as a new potential marker in inflammatory bowel disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61 (9): 2608 – 2618
- 21 Fu Y, Wang L, Xie C, *et al.* Comparison of non – invasive biomarkers faecal BAFF, calprotectin and FOBT in discriminating IBS from IBD and evaluation of intestinal inflammation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 2669
- 22 Fodor I, Serban O, Serban DE, *et al.* B cell – activating factor (BAFF) in children with inflammatory bowel disease[J]. *Pediatr Res*, 2021, 89 (7): 1798 – 1803
- 23 Polverino F, Baraldo S, Bazzan E, *et al.* A novel insight into adaptive immunity in chronic obstructive pulmonary disease: B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182 (8): 1011 – 1019
- 24 Polverino F, Cosio BG, Pons J, *et al.* B cell – activating factor. an orchestrator of lymphoid follicles in severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192 (6): 695 – 705
- 25 Gao S, Chen J, Xie J, *et al.* The effects of BAFF on T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Res*, 2020, 21 (1): 1 – 11
- 26 Nascimento M, Huot – Marchand S, Gombault A, *et al.* B – cell activating factor secreted by neutrophils is a critical player in lung inflammation to cigarette smoke exposure[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1 – 11

(收稿日期: 2021 – 07 – 11)

(修回日期: 2021 – 07 – 14)