·REVIEWS· ·综 述·

HLA遗传变异在自身免疫性疾病中的作用

饶泰[1,2,3,4]，陈露露[5,6]，卫倩鹤[5]，欧阳冬生[1,2,3,4,5]

[1. 中南大学湘雅医院临床药理研究所，长沙 410008；2. 中南大学临床药理研究所，遗传药理学湖南省重点实验室，长沙 410008；3. 药物基因组应用技术教育部工程研究中心，长沙 410008；4. 老年疾病国家临床医学研究中心(中南大学湘雅医院)，长沙 410008；5. 复杂基质样本生物分析湖南省重点实验室，长沙都正生物科技股份有限公司，长沙 410205；6. 湖南医药学院总医院，怀化 418000]

[摘 要] 自身免疫性疾病是机体免疫功能紊乱所导致的免疫系统错误攻击宿主自身健康细胞、组织和器官而引发的一类疾病，遗传因素是自身免疫性疾病发病的重要基础之一。人类白细胞抗原(human leukocyte antigen，HLA)与人体免疫功能密切相关，其编码基因具有高度多态性，是自身免疫性疾病的重要易感因素。HLA遗传变异与多种自身免疫性疾病紧密相关，通过分子模拟、自身抗原呈递等多种机制介导自身免疫性疾病的发生和发展，并且在临床疾病预防和诊治中得到了重要应用。深入了解HLA遗传变异与自身免疫性疾病的关系对发现疾病预防、诊断、治疗和预后相关生物标志物，阐明疾病的发病机制及开发新的治疗策略具有重要意义。自身免疫性疾病相关HLA遗传变异的基础研究与临床转化仍面临诸多挑战，多组学技术在HLA相关的自身免疫性疾病领域中具有重要应用前景与意义，可为HLA遗传变异在自身免疫性疾病中的机制研究与临床应用提供新的方向。

[关键词] 人类白细胞抗原；遗传变异；自身免疫性疾病；作用机制；临床应用；多组学

Role of HLA genetic variants in autoimmune diseases

RAO Tai[1,2,3,4], CHEN Lulu[5,6], WEI Qianhe[5], OUYANG Dongsheng[1,2,3,4,5]

[1. Department of Clinical Pharmacology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008; 2. Institute of Clinical Pharmacology, Central South University, Hunan Key Laboratory of Pharmacogenetics, Changsha 410008; 3. Engineering Research Center of Applied Technology of Pharmacogenomics, Ministry of Education, Changsha 410008; 4. National Clinical Research Center for Geriatric Disease (Xiangya Hospital of Central South University), Changsha 410008; 5. Hunan Key Laboratory for Bioanalysis of Complex Matrix Samples, Changsha Duxact Biotech Co., Ltd., Changsha 410205; 6. Hunan University of Medicine General Hospital, Huaihua 418000, China]

ABSTRACT Autoimmune diseases are a group of disorders caused by dysregulated immune function, in which the immune system mistakenly attacks the host's own healthy cells, tissues, and organs. Genetic factors are one of the important foundations for the development of

收稿日期(Date of reception)：2026-03-18

第一作者(First author)：饶泰，Email: raotai9298@csu.edu.cn, ORCID: 0000-0003-2515-8886

通信作者(Corresponding author)：欧阳冬生，教授，Email: ouyangyj@163.com, ORCID: 0000-0002-9987-0203

基金项目(Foundation item)：国家自然科学基金(82274032)；湖南省自然科学基金(2026JJ50638)；长沙市科技计划重大专项(kh2401014)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (82274032), the Natural Science Foundation of Hunan Province (2026JJ50638), and the Changsha Major Science and Technology Projects (kh2401014), China.

开放获取(Open access)：本文遵循知识共享许可协议，允许第三方用户按照署名-非商业性使用-禁止演绎4.0(CC BY-NC-ND 4.0)的方式，在任何媒介以任何形式复制、传播本作品(https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)。

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

autoimmune diseases. Human leukocyte antigen (HLA) is closely related to immune function in the human body, and HLA-encoding genes are highly polymorphic, making them important susceptibility factors for autoimmune diseases. HLA genetic variants are closely associated with a variety of autoimmune diseases, and they mediate the occurrence and development of these diseases through multiple mechanisms, such as molecular mimicry and self-antigen presentation. They have also been importantly applied in clinical disease prevention, diagnosis, and treatment. An in-depth understanding of the relationship between HLA genetic variants and autoimmune diseases is of great significance for discovering biomarkers related to disease prevention, diagnosis, treatment, and prognosis, elucidating disease pathogenesis, and developing new therapeutic strategies. However, substantial challenges remain in the basic research and clinical translation of autoimmune disease-associated HLA variants. Multi-omics technologies have important application prospects and significance in the field of HLA-related autoimmune diseases and may provide new directions for mechanistic research and clinical application of HLA genetic variants in autoimmune diseases.

KEY WORDS　human leukocyte antigen; genetic variation; autoimmune diseases; mechanism of action; clinical application; multi-omics

自身免疫性疾病是机体免疫功能紊乱引起的B淋巴细胞和T淋巴细胞对宿主体内的正常成分产生异常反应，从而错误地攻击自身的健康细胞、组织和器官所致的疾病。这类疾病的发生通常与遗传、环境、感染等多种因素有关。T淋巴细胞免疫应答在自身免疫性疾病中扮演核心角色。一般认为，自身免疫性疾病的发生是免疫耐受能力下降，自体抗原或交叉反应的外来抗原激活了易感者的自身反应性T淋巴细胞所致[1]。自身免疫性疾病易感性与个体的免疫遗传变异息息相关。随着高通量DNA测序方法的普及，越来越多的证据揭示人类白细胞抗原(human leukocyte antigen，HLA)的基因对许多自身免疫性疾病的重要影响[2]。

HLA的基因位于6号染色体，是人类最丰富的多态性基因。经典的HLA分子包括HLA-I类(HLA-A/B/C)和HLA-II类(HLA-DP/DQ/DR)，分别呈递不同的抗原肽供$CD8^+$和$CD4^+$ T淋巴细胞识别，是免疫系统识别“自我”和“非我”的基础。HLA等位基因的多态性与自身免疫性疾病的遗传关联反映了易感个体所携带的特定HLA-I类和HLA-II类分子通过呈递自身抗原导致T淋巴细胞产生自身反应性[3]。在所有与自身免疫性疾病相关的基因组位点中，HLA的基因相关性是最强的[4]。然而，对于大多数自身免疫性疾病而言，HLA与自身免疫性疾病关联的机制仍然未被充分阐明，HLA易感基因检测在自身免疫性疾病临床诊治中的应用也因此面临巨大的挑战。总结HLA遗传变异与多种经典自身免疫性疾病关联的研究进展，HLA在自身免疫性疾病中的作用机制及HLA遗传变异在自身免疫性疾病防治中的作用，对探讨HLA遗传变异在自身免疫性疾病研究中的防治策略及多组学技术在HLA相关的自身免疫性疾病研究领域中的应用有重要意义。

1 HLA遗传变异与自身免疫性疾病的关联

1.1 强直性脊柱炎

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis，AS)是一种影响全身外周大关节的进行性、炎症性疾病，主要导致脊柱和骶髂关节病变，关节因炎症反应开始缓慢融合，出现骨性强直和畸形，其发病常常呈现家族性聚集[5]。AS与HLA的关联性非常复杂，涉及多个HLA等位基因。*HLA-B27*作为最经典的AS相关基因位点已有50余年历史，约85%的AS患者携带这一基因，该基因约占AS遗传的25%[6]。*HLA-B27*不同亚型与AS均有显著相关性，但在不同地区和人种间存在差异。*HLA-B*27:05*是分布最广且与疾病最相关的、已被广泛研究的亚型。其他流行的疾病相关亚型包括在地中海人群中更为流行的与*HLA-B*27:05*具有相似易感风险的*HLA-B*27:02*，以及在中国、南亚和东南亚人群中更为常见的*HLA-B*27:04*。另一些

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

HLA等位基因也与AS相关，同时也与其他免疫相关疾病的发生风险相关，例如*HLA-B*51*等位基因同时也与白塞综合征(Behet syndrome，BS)的易感性相关。*HLA-DRB1*01:03*同时也是克罗恩病的主要风险等位基因之一。AS患者有很大概率同时患克罗恩病，尽管近90%的AS患者呈现*HLA-B27*阳性，但*HLA-B27*携带者发生AS的概率仅为1%~5%，当同时携带*HLA-B27*与另一AS易感基因*HLA-B60*时，则患病风险增加3~6倍[6-7]。此外，内质网氨基肽酶1(endoplasmic reticulum aminopeptidase 1，ERAP1)是一种负责将抗原多肽进一步剪裁并装配成主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex，MHC)-I类分子-多肽复合物的酶，其多态性与*HLA-B27*阳性个体的AS患病风险显著相关，这也证明了*HLA-B27*在AS发病中的作用机制涉及抗原肽的异常加工[8]。

1.2 乳糜泻

乳糜泻(celiac disease，CeD)是一种自身免疫性的麸质敏感性肠病，以小肠黏膜炎症和绒毛萎缩为特征，损害营养吸收，是西方国家最常见的疾病之一。CeD通常是由肠道对谷类麸质抗原过敏而产生的自身免疫性炎症反应[9]。这种疾病具有显著的遗传易感性，携带HLA风险等位基因是重要的易感因素。CeD的发病风险与某些*HLA-DQ*异型变体的表达之间异常密切的关联表明，HLA介导的抗原呈递激活$CD4^+$ T淋巴细胞是关键的致病事件[10]。人类HLA-II类基因是CeD发病的主要驱动因素，几乎所有CeD患者均携带*HLA-DQ2.5*(*DQA1*05-DQB1*02*)、*HLA-DQ2.2*(*DQA1*02: 01-DQB1*02*)或*HLA-DQ8*(*DQA1*03-DQB1*03:02*)[11]。*HLA-DQ2/8*作为主要风险因素对CeD遗传易感性的贡献度可达35%[12]。值得注意的是，*HLA-DQ2*基因纯合的个体发生CeD及发展为难治性CeD的风险显著升高，说明这一基因在疾病的发生、发展中具有剂量效应[13]。*HLA-DQA1-DQB1*以外的其他*HLA*独立遗传变异虽然也与CeD相关[14]，但这些遗传变异对CeD的遗传易感性的贡献度十分有限[15]。

1.3 自身免疫性肝炎

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis，AIH)是以自身免疫紊乱导致肝细胞炎症和受损为主要特点的肝实质病变。在不同种族的队列中，HLA均被发现与AIH的发生、发展密切相关，其中*HLA-DRB1*03:01*和*HLA-DRB1*04:01*是2个最常见的与I型AIH相关的等位基因。这2个等位基因在不同种族中的分布及与疾病进展的关系具有差异，I型AIH的易感性与等位基因*DRB1*03:01*表现出最强相关性，拥有该等位基因的患者发病较早，病程较长，且该等位基因被报道与治疗失败和肝硬化风险增加有关，表明*DRB1*03*阳性患者的表型更具侵袭性。在该等位基因罕见的人群(如亚洲人)中，以及在*DRB1*03*阴性的患者中，*DRB1*04*是I型AIH的风险基因，但该等位基因与发病较晚和表型较轻有关[16]。其他AIH相关的HLA等位基因包括与I型AIH相关的*HLA-DRB1*08*、*DRB1*13*和*DQA1*01*，以及与II型AIH相关的*DRB1*07*和*DRB1*14*[17-19]。在不同种族人群中报道的与AIH显著相关的HLA等位基因绝大多数属于HLA-II类基因，然而中国一项纳入1 622例AIH患者的全基因组关联研究(Genome-Wide Association Study，GWAS)[20]发现*HLA-B*35:01*和*B*08:01*与I型AIH显著相关。另一项研究[21]也发现这2个等位基因在抗可溶性肝抗原(soluble liver antigen，SLA)/肝胰抗原(liver-pancreas antigen，LP)阳性的AIH患者中的频率显著高于健康对照。这一发现提示$CD8^+$ T淋巴细胞在AIH发病机制中有关键作用。有趣的是，*HLA-B*35:01*也与何首乌、复方新诺明磺胺甲恶唑和绿茶提取物等多种药物导致的肝损伤相关，这表明AIH和药物性肝损伤的遗传和致病机制可能存在相似性[20]。HLA的一些等位基因，如*HLA-DRB1*11*、*DRB1*13:02*、*HLA-DRB1*15:01*等可能还与降低AIH发病风险相关[21-23]。不同HLA的基因型编码的分子间抗原肽结合槽关键氨基酸序列的差异可能是导致*HLA*对易感性和保护性作用差异的影响因素[24]。

1.4 银屑病

银屑病(psoriasis vulgaris，PsV)是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病，其特征是凸起的红色斑块，表面附着银白色鳞屑。PsV的发病与T淋巴细胞介导的免疫反应息息相关，皮损处浸润的T淋巴细胞显示辅助/细胞毒性T17细胞表型，并通过白细胞介素(interleukin，IL)-17A、IL-22和γ干扰素等标志性细胞因子驱动PsV炎症的发生[25]。PsV具有遗传易感性，约30%的患者有家族遗传史。HLA的基因在其遗传易感性中扮演重要角色，其中*HLA-C*06:02*被认为是PsV最主要的易感基因，其与PsV发生风险的强相关性已在全球人群中得到验证，包括欧洲人、南亚人和东亚人[26-29]。*HLA-C*06:02*还与PsV的早期发病、严重程度和家族聚集性相关[30]。与HLA-II类基因相关自身免疫性疾病不同，PsV未显示出不同

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

HLA等位基因间的相互作用，*HLA-C*06:02*具有非加性风险效应，因此是真正意义上的HLA-I类风险基因[27]。近年来，其他独立于*HLA-C*06:02*的HLA-I类和II类基因也被陆续报道与PsV发病风险相关，包括*HLA-C*12:03*、*HLA-C*07*、*HLA-B*27*、*HLA-B*57*、*HLA-A*02:07*、*HLA-DQA1*第53位氨基酸及*HLA-DQB1*第57位氨基酸等[31-32]。上述与PsV相关的HLA等位基因几乎均表现出显著的种族特异性，这些种族特异性效应在很大程度上导致了PsV发病率的种族差异。有趣的是，一些HLA等位基因也是PsV与其他炎症性疾病或自身免疫性疾病的共同的风险基因，如克罗恩病(*HLA-C*06:02*、*HLA-C*12:02*)、溃疡性结肠炎(*HLA-C*12:02*、*HLA-C*07:02*)、AS(*HLA-B27*)等，提示HLA抗原呈递的风险模式在这些疾病中可能存在重叠[33]。

1.5 系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus，SLE)是一种严重的慢性自身免疫性疾病，其特点是累及多个器官和系统、对自身抗原失去耐受性，以及干扰素反应失调。SLE的发病具有家族聚集特征，表现出显著的遗传易感性。在这些HLA区域中，HLA-II类基因作为SLE易感位点占据主导地位[34]。荟萃分析[35]表明，最重要的SLE相关HLA等位基因大多位于*HLA-DRB1*基因座上，但不同种族SLE相关的*HLA-DRB1*亚型存在差异，在东亚人群中，*HLA-DRB1*15:01*、*DRB1*09:01*是主要的风险基因型[36-38]，而在欧美人群中，*HLA-DRB1*03:01*、*DRB1*15:01*、*DRB1*08:01*等是主要的风险基因型[39]。SLE患者体内通常会产生多种自身抗体，这些抗体不仅是疾病诊断的标志物，也参与了疾病的发生、发展。临床上常见的SLE相关自身抗体包括抗双链DNA(double stranded DNA，dsDNA)抗体、抗Smith抗体、抗核糖核蛋白(ribonucleoprotein，RNP)抗体、抗Ro(干燥综合征A型)[Ro (Sjögren's syndrome type A)，Ro(SSA)]抗体/抗La(干燥综合征B型)[La(Sjögren's syndrome type B)，La(SSB)]抗体等。由于HLA-II类分子在T淋巴细胞依赖的抗体反应的产生中起至关重要的作用，HLA-II类等位基因可能通过影响患者自身抗体的产生进而影响疾病的亚型，并在预后中起重要作用[40]。例如，*HLA-DRB1*03:01*作为欧美人群中最常见的与SLE易感性相关的HLA等位基因，也同时与抗Ro(SSA)抗体/La(SSB)抗体阳性显著相关，且*HLA-DRB1*03:01*与SLE的相关性很大程度上是由该等位基因与这些抗体阳性亚型的关系决定的[41]。这一相关性在多项研究[42-43]中得到证实。在东亚人群中，与该自身抗体阳性相关的则是*HLA-DPB1*05:01*[44]。有研究[45]根据不同临床表现和自身抗体关系将SLE聚类为不同亚型，*HLA-DRB1*15*和*DRB1*04*分别与抗核糖体/SmRNP/DNA/RNPA自身抗体阳性和抗β2糖蛋白I抗体(beta-2-glycoprotein-I，β2GPI)-免疫球蛋白(immunoglobulin，Ig)G/抗心磷脂抗体(cardiolipin，CL)-IgG/IgM自身抗体阳性这2种亚型相关[43]。这些研究进一步揭示了HLA-II等位基因在SLE发病机制中的重要作用。

1.6 类风湿关节炎

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis，RA)是一种由免疫系统错误攻击自身关节导致的以滑膜炎为病理基础，并最终可能导致关节畸形的自身免疫性疾病，其病因尚不明确，通常被认为是由多种免疫遗传和环境因素共同导致的。据估计，遗传因素占RA发病的50%~60%，而HLA在其中的贡献度可达10%~40%[45]。*HLA-DRB1*基因与RA易感性密切相关，并且与抗瓜氨酸蛋白抗体(anti-citrullinated peptide antibody，ACPA)阳性RA的关联性最强[46]，这种关联被认为来源于*HLA-DRB1*不同等位基因的共享表位。HLA-DRB1第3高变区的共同氨基酸序列(如70QRRAA74，70RRRAA74和70QKRAA74)可能通过改变抗原结合槽结构，促进自身抗原(如瓜氨酸化蛋白)的异常呈递，激活自身反应性T淋巴细胞，驱动炎症反应[47]。基于此，一些具有特定共享表位的HLA等位基因，包括*HLA-DRB1*01*、*DRB1*04*和*DRB1*10*已被证实与RA有较强相关性[48]。另一些非共享表位的*HLA-DRB1*基因，如*HLA-DRB1*13*则是RA的保护性基因，这种保护作用与其所具有的DERAA序列有关。这些发现证实具有共享表位的*HLA-DRB1*基因可能是增加RA患者产生ACPA的主要风险因素。此外，共享表位等位基因在评估RA药物治疗反应方面同样显示出一定的意义，共享表位等位基因阳性的患者对改善病情抗风湿药物(disease-modifying anti-rheumatic drugs，DMARDs)具有更好的疗效反应性。例如共享表位等位基因阳性可作为传统合成类DMARDs，特别是氨甲蝶呤反应不佳的预测因素[49-50]。而对于生物类DMARDs，多项临床研究[51-53]均表明ACPA阳性、共享表位等位基因阳性的RA患者是阿巴西普治疗的优势获益人群。

1.7 自身免疫性甲状腺疾病

自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

disease，AITD)包括多种病症，其中最典型的是Graves病(Graves disease，GD)和桥本甲状腺炎(Hashimoto’s thyroiditis，HT)。AITD的共同点是其潜在的细胞和体液免疫反应均以甲状腺为目标，导致对甲状腺抗原有反应的T淋巴细胞和B淋巴细胞浸润甲状腺并产生甲状腺自身抗体，从而导致GD患者出现甲状腺功能亢进，HT患者出现甲状腺功能减退的临床表现[54]。遗传对AITD的发病有很大的影响。目前已有多个AITD易感基因被确认，其中HLA的基因发挥尤为重要的作用。*HLA-DR3*作为易感基因与AITD的关系最为明确[55]，*HLA-DR3*由30多个等位基因组成，*HLA-DR3*上某些特定的序列变异可能通过产生独特的抗原肽结合口袋将甲状腺来源的抗原肽呈递给T淋巴细胞。HLA-DRβ链口袋的第74位的精氨酸*(HLA-DRβ-Arg74)*的存在会增加AITD的发病风险。而该位置(Gln-74)的谷氨酰胺则具有保护作用[56]。这一变异不但使*HLA-DR3*成为引发AITD的关键因素，还使其成为干预和治疗疾病的潜在靶点。

1.8 多发性硬化症

多发性硬化症(multiple sclerosis，MS)是一种以中枢神经系统脱髓鞘为特征的自身免疫性疾病，其发病机制涉及遗传易感性和环境因素的复杂交互作用。HLA的基因，尤其是HLA-II类基因，在MS的遗传风险中占据核心地位。*HLA-DR15*单倍型是MS最强的遗传风险因素，可能占总遗传风险的60%[57]。*DR15*单倍型包含2个*DR*等位基因，可产生DRA*01:01P/DRB5*01:01和DRA*01:01P/DRB1*15:01 2种分子。*HLA-DRB1*15:01*是目前最为明确的MS风险基因，其携带者比非携带者患MS的风险高3倍。其他HLA-II类基因如*DRB1*03:01*、*DRB1*13:03*等也被证实是MS的独立风险基因[58-61]。有趣的是，一些HLA-I类基因，如*HLA-A*02:01*、*HLA-B*44:02*和*HLA-B*38:01*等，在MS中的作用与HLA-II类基因相反，表现为保护性作用[60-63]。此外，不同的HLA-II类基因还可能通过相互作用调控MS的遗传风险。在*HLA-DRB1*15:01*存在的情况下，*HLA-DQA1*01:01*具有较强的保护作用，同样地，*HLA-DQB1*03:02*能消除*HLA-DQB1*03:02*的MS遗传风险。这一发现表明这种相互作用可能存在一个由T淋巴细胞受体(T cell receptor，TCR)交叉反应介导的过程[64]。

1.9 1型糖尿病

1型糖尿病(Type 1 diabetes，T1D)是一种自身免疫性疾病，由人体自身的免疫系统对产生胰岛素的胰腺β细胞进行渐进式破坏所致。通常认为T1D发病是环境因素与遗传因素共同作用的结果，但环境诱因需要作用于易感基因才会导致发病[65]。早在1970年代，研究者就发现HLA的基因与T1D的发病密切相关[66]。HLA-II类基因已被反复证明是T1D最主要的遗传风险因素，占遗传风险的40%~60%[67]，其中由*DRB1-DQA1-DQB1*位点形成的单倍型与T1D的关系最为密切。*HLA-DR3*和*DR4*是T1D关联性最强的2个亚型。*HLA-DR3*通常对应*DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01*单倍型，*HLA-DR4*则对应*DRB1*04:01/02/04/05/08-DQA1*03:01-DQB1*03:02/04*(或*DQB1*02*)单倍型[68]。一项荟萃分析[68]结果显示，*DR3*/*DR3*基因型的*OR*值为6.32，*DR4*/*DR4*基因型*OR*值为5.68，而*DR3*/*DR4*的*OR*值则高达16.59，说明该杂合基因型具有极高的风险。对*DR3/DR4*杂合基因型易感性极高的一种解释是，除了2种单倍型中顺式编码的多肽链外，该基因型中反式编码的多肽链还能形成DQ异二聚体。*DR3*/*DR4*杂合基因型可以在同一个体中表达*DQA1*05:01*和*DQB1*03:02*，为形成特别高风险的DQ异二聚体分子创造了条件[69]。有些HLA-II类基因单倍型在T1D中起保护作用，例如欧洲人群中的*DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02*单倍型及非洲人群中的*DRB1*15:03-DQA1*01:02-DQB1*06:02*单倍型[70-71]。$CD8^+$ T淋巴细胞杀伤胰岛β细胞通常被认为是T1D自身免疫性发生的原因之一，提示HLA-I类基因也可能与T1D易感性有关。*HLA-A*24*与T1D患者残留β细胞功能低下、疾病进展迅速及胰岛异体移植效果不佳有关[72]，*HLA-B*39:06*对T1D易感风险的影响最大，在考虑连锁不平衡因素后，其*OR*值为10.31，而*HLA-B*57:01*则对T1D有明显的保护作用(*OR*=0.19)[73]。

1.10 BS

BS是一种具有不同临床表现的可变性血管炎，是以复发性口腔溃疡、生殖器溃疡、葡萄膜炎为主要特征，并累及血管、消化道和神经系统的全身性自身免疫性疾病。遗传因素是BS发病的关键驱动因素，其中*HLA-B*51*是关联性最强的易感基因。该基因具有显著的地域差异性，在丝绸之路沿线国家，20%~25%的普通人群和50%~80%的BS患者携带*HLA-B*51*，而在美国和北欧，*HLA-B*51*阳性者占总人口的2%~8%，约占BS患者的15%[74]。此外，*HLA-A*26*在不同国家和种族中均被报道与BS相关，是独立于*HLA-B*51*的BS发病风险因素[75-76]，携带*HLA-A*26*会额外增加BS患者胃肠道受累和眼部病变如葡

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

葡膜炎等的发生风险[77-78]。此外，*HLA-A*03*、*HLA-B*15*、*HLA-B*27*、*HLA-B*49*、*HLA-B*57*等多个HLA-I类基因也被发现能独立影响BS的发生风险，其中*HLA-A*03*具有显著的保护作用，而同时携带*HLA-A*03*和*HLA-B*51*的单倍型不影响BS的发生风险，说明*HLA-A*03*的保护作用和*HLA-B*51*的风险作用是独立的，能够相互抵消。对这些等位基因多态性氨基酸序列的分析表明，第67、97、116和152位氨基酸均位于MHC-I抗原结合槽内，对BS发生风险具有独立影响[79]。GWAS[80]结果显示，*HLA-B*51*与ERAP1之间存在上位相互作用，即只有在*HLA-B*51*等位基因存在的情况下，ERAP1特定变异*ERAP1*单倍型10(*ERAP1-Hap10*)才会成为风险因素。这是由于*ERAP1-Hap10*变异导致其酶活性降低，产生欠缺修剪的更长的肽段，这些肽段具有*HLA-B*51*限制性，从而导致$CD8^+$ T淋巴细胞的免疫反应发生变化而引起自身免疫反应[81]。

1.11 获得性再生障碍性贫血

再生障碍性贫血(aplastic anemia，AA)是一种骨髓衰竭综合征，通常认为是由T淋巴细胞异常攻击自身造血干祖细胞(hematopoietic stem/progenitor cells，HSPCs)介导的自身免疫性疾病。HLA遗传变异在AA中的作用较为复杂，一方面HLA易感基因介导的T淋巴细胞自身免疫性杀伤作用会直接导致HSPCs被破坏，从而影响造血功能；另一方面HSPCs上HLA-I类基因的体细胞突变，如6号染色体短臂拷贝数中性杂合性丢失(6p loss of heterozygosity，6pLOH)引起的细胞表面特定HLA分子的缺失导致高风险克隆演化，可能使AA患者出现克隆性造血，从而有一定概率继发骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes，MDS)或急性白血病(acute myelocytic leukemia，AML)[82]。多项研究[83-85]已经证实在不同种族中，*HLA-DRB1*15*均与AA的发病风险显著相关。一项针对重型AA的GWAS[86]发现HLA区域中数个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism，SNP)与重型AA显著相关，其中最显著相关的是编码HLA-DPB1的P4结合槽中第76位缬氨酸的SNP位点(rs1042151A>G)，与之相关的基因型包括*DPB1*03:01*、*DPB1*01:01*和*DPB1*10:01*。近年来，HLA-I类基因与AA的发病风险及疾病进展的关系成为研究焦点。常见的AA相关HLA-I类风险基因包括*HLA-B*14:02*、*B*40:02*和*B*07:02*等，大规模的流行病学研究[87-88]显示这些等位基因在AA患者中的频率显著升高，并且6pLOH导致的HSPCs的HLA-I类分子缺失也倾向于在这些风险等位基因阳性的个体中发生。这些特定的HLA的基因型和HLA表达缺失与临床表现，尤其是发病年龄和高风险克隆演化有关，例如*HLA-B*40:02*的缺失与较高的血细胞计数有关。*HLA-B*07:02*和*HLA-B*40:01*基因型缺失与AA推迟发病有关[89]。

1.12 重症肌无力

重症肌无力(myasthenia gravis，MG)是一种由B淋巴细胞驱动、T淋巴细胞依赖的针对突触后肌肉终板成分的自身抗体介导的获得性神经-肌肉接头传递障碍的自身免疫性疾病，其特征表现为肌肉无力和异常易疲劳[90]。遗传因素是MG易感的重要原因，其中HLA系统可能起最关键的作用。迄今为止，在不同种族人群中，已经有十余个HLA的基因型或单倍型被发现与不同类型的MG发病易感性有关[91]，例如*HLA-A*01:01-B*08:01-DRB1*03:01-DQB1*02:01*单倍型最早作为经典的白种人早发型MG风险因素，而在控制了这一单倍型的影响后，*HLA-B*08*被认为是导致早发型MG的唯一风险遗传因素[92]。与早发型MG相比，晚发型MG多与MHC-II类基因相关，如*HLA-DQA1*(rs9271871)[93]。此外，多组*HLA-DR*和*DQ*等位基因(如*HLA-DRB1*14*和*DQB1*05*)与肌肉特异性酪氨酸激酶抗体阳性MG相关[94-97]。这些不同遗传背景下的研究表明，一些HLA的基因位点在某些MG亚型中几乎普遍存在，并且不同类型的MG与HLA的关联也不同，这也为MG的分型诊断提供了重要依据。

1.13 自身免疫性脑炎

自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis，AE)是一种由自身免疫机制导致大脑进行性的神经炎症性疾病，感染和肿瘤是常见的诱因，这些诱因与抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor，NMDAR)、抗亮氨酸富集胶质瘤灭活蛋白1(leucine-rich glioma inactivated 1 protein，LGI1)等AE抗体的产生密切相关[98]。HLA是AE的重要遗传因素，且不同表型的AE有各自特定的HLA风险基因，例如85%~90%的抗LGI1抗体脑炎患者携带*HLA-DRB1*07:01*，而健康人群中仅存在12%~27%的携带者[98]，抗CASPR2抗体脑炎患者携带*HLA-DRB1*11:01*，与边缘性脑炎表型强相关[99-100]，*HLA-DRB1*10:01*、*HLA-DQB1*05*与罕见的抗IgLON家族成员5(IgLON family member 5，IgLON5)抗体脑炎相关等[101]。此外，HLA等位基因可能还与AE治疗的敏

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

感性有关，在中国汉族人群中，携带*HLA-DRB1*16:02*不仅与抗NMDAR抗体脑炎显著相关，还与更低的治疗敏感性有关[102]。

1.14 原发性干燥综合征

原发性干燥综合征(primary Sjögren syndrome，pSS)是一类主要累及唾液腺和泪腺等外分泌腺的慢性自身免疫性疾病，主要表现为口眼干燥、疲劳和关节疼痛，且多为女性患者[103]。大规模的遗传学研究[104]已经揭示了pSS与先天和适应性免疫途径中的基因之间的关联，其中HLA位点与pSS有最强的遗传相关性，风险变异因血清学状态和不同种族群体而异。在欧美人群中，*DRB1*基因座的*DR2*和*DR3*等位基因与pSS有明确的关联[104]，而在汉族人群中，pSS易感性与*HLA-DRB1*08:03*的相关性最强[105-106]。这种相关性主要见于携带抗SSA/Ro和/或抗SSB/La自身抗体的患者，其中与*HLA-DR*和*HLA-DQ*基因座相关的HLA-II类基因，如*DRB1*03:01*、*DQA1*05:01*和*DQB1*02:01*关联性最为显著[107]。

HLA复合体作为人类基因组多态性最高、免疫调控核心区域，是绝大多数自身免疫性疾病首要遗传易感位点，且疾病关联呈现分型特异性、位点重叠性、跨病效应异质性多重特征，是串联自身免疫性疾病遗传易感、发病机制与临床共病规律的核心分子基础。HLA的基因变异在自身免疫性疾病中表现为差异化主导关联的特点，HLA-II类基因高度关联RA、T1D、GD、CeD、MS等以$CD4^+$ T淋巴细胞、自身抗体介导的自身免疫性疾病，这些分子主要呈递外源性抗原肽，易引发$CD4^+$ T淋巴细胞介导的免疫反应；而HLA-I类基因主导AS、BS等脊柱关节病与黏膜炎症性自身免疫性疾病，依赖细胞内自身多肽呈递、$CD8^+$ T淋巴细胞异常活化诱发的免疫病理损伤。此外，同一HLA变异在不同自身免疫性疾病中可关联相同位点，但关联强度、功能表型等方面又存在差异。例如*HLA-DRB1*15:01*在MS中的*OR*可达3.41[62]，在SLE中约为1.57[108]，而在T1D中却表现为保护作用[70]，表明其在不同疾病中的致病差异与贡献程度具有复杂性和多样性。总之，HLA变异与自身免疫性疾病的关联既存在共性机制，又因疾病类型、抗原呈递特性、环境交互等因素呈现差异性影响。因此，HLA分型不能单独诊断疾病，需结合亚型、连锁单倍型、种族背景与免疫表型，才能精准解析变异致病效应。

2 HLA在自身免疫性疾病中的作用机制

2.1 分子模拟

分子模拟是HLA介导的自身免疫性疾病的核心机制之一，外源性抗原与宿主自身抗原在结构上相似，被HLA分子呈递后激活交叉反应性T淋巴细胞，导致对自身组织的错误攻击。多种常见的自身免疫性疾病的易感机制均与分子模拟相关(表1)。病毒和细菌等微生物暴露是多种自身免疫性疾病发病的重要因素，这可能与微生物来源的抗原通过分子模拟的方式激活交叉反应性T淋巴细胞有关。AS发病的致关节炎肽假说认为，经HLA-B27呈递的微生物肽激活的$CD8^+$ T淋巴细胞，随后与结合于HLA-B27的自身肽发生相互作用，引发自身免疫反应。最新研究[109]证实了这一假说，表达TRBV9-F/YSTDTQ-TRBJ2.3基序的$CD8^+$ T淋巴细胞在致病亚型B*27:05呈递的微生物肽刺激下，与其呈递的自身肽相互作用，而仅有单个氨基酸差异(D116H)的非致病亚型B*27:09仅呈递微生物肽。肠道菌群与AS发病密切相关，高达60%的AS患者存在亚临床肠道炎症。AS患者大便培养肺炎克雷伯菌率远高于正常人群，患者血清中抗肺炎克雷伯菌抗体水平明显升高，说明该菌感染可能是AS的诱因之一[110]。肺炎克雷伯菌的某些抗原如固氮酶还原酶或淀粉脱支酶与HLA-B27分子及人胶原蛋白存在共同序列，激活的$CD8^+$ T淋巴细胞通过交叉反应攻击自身关节组织导致AS发生[111]。

*HLA-DR15*基因的突变与MS的发生密切相关，约100%的MS患者曾感染EB病毒。携带*HLA-DR15*且出现症状性EB病毒感染(如传染性单核细胞增多症)的个体，MS风险增加15倍。此外，MS患者肠道内富集了异常高水平的阿克曼菌，提示这些微生物可能与MS发病机制存在关联。一些TCR对HLA-DR来源的自身肽段(HLA-DR-SPs)具有低亲和力。这些TCR在胸腺中不会因负选择而被清除，反而因正选择而存活下来，成为初始$CD4^+$ T淋巴细胞并输出至外周。当这些T淋巴细胞遇到强亲和力外源抗原(如EB病毒、阿克曼菌等来源的肽段)，因其与HLA-DR-SP结构类似，可通过分子模拟作用交叉识别自身肽段如HLA-DR-SPs、RAS鸟嘌呤释放蛋白1(RAS guanyl releasing protein 1，RASGRP1)肽段、髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein，MBP)等髓鞘相关抗原，从而在神经系统中引发自身免疫反应[112-113]。

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

表1　分子模拟在HLA介导的自身免疫性疾病中的作用机制

Table 1　Mechanisms of molecular mimicry in HLA-mediated autoimmune diseases

自身免疫性疾病	*HLA*风险基因	外源性抗原	模拟自身抗原	参考文献
强直性脊柱炎	*HLA-B27*	微生物抗原如普鲁兰酶、YEIH蛋白	胶原蛋白、肌球蛋白、G蛋白耦联雌激素受体1等	[109, 111]
系统性红斑狼疮	*HLA-DR3*	菌源性多肽	史密斯D蛋白	[114-116]
类风湿关节炎	*HLA-DRB1*04:01*	细菌热激蛋白	II型胶原蛋白	[117]
1型糖尿病	*HLA-DR3*	柯萨奇B4病毒P2C蛋白	谷氨酸脱羧酶65	[118]
多发性硬化症	*HLA-DR15*	EB病毒、阿克曼氏菌来源蛋白	髓鞘碱性蛋白、RASGRP2肽段	[112]
再生障碍性贫血	*HLA-A*02:01*	EB病毒潜伏膜蛋白1	核孔蛋白205、Claudin-20前体蛋白	[119]

HLA：人类白细胞抗原。

2.2 自身抗原呈递

某些HLA等位基因可能通过更有效或特异性的方式呈递自身抗原，导致自身反应性T淋巴细胞的激活，从而诱发自身免疫性疾病。这些自身抗原的呈递可直接激活细胞毒性T淋巴细胞攻击自身组织器官，也可通过T淋巴细胞依赖的抗体反应促使B淋巴细胞活化，产生自身抗体，引起自身组织器官损伤。大多数自身免疫性疾病的发生、发展均与HLA介导的自身抗原呈递有关(表2)。在*HLA-C*06:02*介导的PsV发病过程中，HLA-C*06:02的抗原结合槽偏好结合含碱性残基(如精氨酸)的肽段，对皮肤来源的自身抗原(如角蛋白K17、抗菌肽LL-37)具有高亲和力。这些自身抗原在应激或感染下异常暴露，被HLA-C*06:02呈递并激活自身反应性$CD8^+$ T淋巴细胞[33, 120]。在*HLA-DR3*介导的AITD发病易感性机制中，HLA-DR口袋的三维计算机建模显示，与具有保护性作用的HLA-DRβ-Gln74相比，AITD易感的*HLA-DRβ*-Arg74的静电势产生了更易带正电荷的P4口袋，这一特性选择性地提高致病性自身抗原肽与HLA-DR口袋的亲和力，从而促进自身抗原被高效呈递给$CD4^+$ T淋巴细胞，最终引发AITD。针对这一特殊变异引发AITD的机制，研究[121-122]通过计算机辅助筛选结合转基因小鼠体内外实验，发现千金藤碱可有效结合HLA-DR3，并与HLA-DRβ-Arg74相互作用，从而阻断自身抗原的呈递并抑制T淋巴细胞异常激活。该团队还设计了能阻断致病性甲状腺球蛋白与HLA-DRβ-Arg74结合的逆反多肽，逆转AITD患者对甲状腺的自身免疫反应，这一全新思路发现的药物有望成为针对*HLA-DR3*等位基因阳性患者的个体化疗法的新策略。

经典的CeD发病机制是HLA-DQ与麸质蛋白结合所导致的[123]。HLA-DQ2/DQ8的抗原结合槽偏好带负电荷的谷氨酰胺残基，是激活自身抗原反应性$CD4^+$ T淋巴细胞的先决条件，麸质蛋白通过肠上皮细胞的转谷氨酰胺酶2(transglutaminase 2，TG2)的脱氨基作用生成的带负电的脱氨麸质肽，增强了与特异性HLA-DQ2或DQ8分子的亲和力，从而激活麸质特异性$CD4^+$ T淋巴细胞介导的免疫反应[124]。脱氨麸质肽与肠上皮的TG2结合成为自身抗原复合物的一部分。因此，麸质特异性$CD4^+$ T淋巴细胞能为TG2反应性B淋巴细胞提供同源辅助，促使B淋巴细胞分化为浆细胞分泌抗TG2的自身抗体攻击肠上皮细胞[125]。

HLA介导的AA的发病机制通常涉及分子模拟与自身抗原呈递介导的T淋巴细胞对HSPCs的杀伤作用。AA风险基因的HLA分子具有相同或几乎相同的肽结合口袋结构基序(peptide-binding pocket structural motifs，PPSMs)，表明它们可能结合相同或高度相似的AA自身抗原，具有共享PPSMs的等位基因和相似的AA致病性[88]，细胞毒性T淋巴细胞可通过识别*HLA-B*14:02*、*HLA-B*40:02*等风险基因的MHC分子呈递的自身抗原杀伤风险基因阳性的HSPCs，从而导致造血功能的破坏。表达风险HLA的基因型个体的HSPCs在持续免疫压力下，残存HSPCs会发生HLA-I分子的丢失而展现出较为独特的机制。研究[126-128]发现*HLA-B*40:02*阳性患者其粒细胞丢失HLA-B*40:02表达的情况十分常见，但6pLOH导致患者HSPC中缺乏HLA-B*40:02分子表达的细胞比例明显增高，这部分HLA-B*40:02阴性的HSPCs克隆因逃避了免疫攻击而获得增殖优势，但此类克隆常伴基因组不稳定性，可能向骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome，MDS)等克隆性疾病转化，导致不良预后(图1)。

自身蛋白质的翻译后修饰可通过改变蛋白质的自身序列，使从现有蛋白质和多肽中产生的新抗原可被特定的HLA分子高效呈递给T淋巴细胞，从而引发自身免疫反应。近年来自身蛋白质翻译后修饰途径在RA和AS的发病机制研究方面有了突破性进展。表达HLA-DR4的个体带有共同的易感性表位会增加患RA的风险，自身蛋白质的翻译后修饰通过瓜氨酸化作用使带正电荷的精氨酸转化为中性瓜氨酸，形成可由HLA-DR4的共享表位异构体呈递的瓜氨酸

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

化肽新抗原，而自身免疫性B淋巴细胞反应涵盖了大量瓜氨酸化蛋白质。同时，HLA-DR4还可通过以肽基精氨酸脱亚胺酶4(peptidyl arginine deiminase type IV，PAD4)作为载体的半抗原载体模型介导PAD4肽的呈递。这表明*HLA-DR*共同表位分子在呈递抗原给T淋巴细胞，进而驱动B淋巴细胞产生ACPA的过程中起关键作用[129]。在AS患者体内，半胱氨酸羧乙基化修饰水平显著增加，肠道微生物释放的代谢物3-羟基丙酸在胱硫醚β合酶催化下，与整合素96位半胱氨酸(integrin alpha-2b-96Cys，ITGA2B-96Cys)结合产生半胱氨酸羧乙基化修饰，激活了溶酶体降解途径，产生羧乙基化ITGA2B修饰肽，增强了HLA-DRB1*04复合物中该修饰肽的募集，使*HLA-DRB1*04*基因型患者产生新生抗原特异性自身抗体和T淋巴细胞应答[130]。

表2 自身抗原呈递在HLA介导的自身免疫性疾病中的作用机制

Table 2 Mechanisms of autoantigen presentation in HLA-mediated autoimmune diseases

自身免疫性疾病	HLA的风险基因	作用机制	参考文献
强直性脊柱炎	*HLA-DRB1*04*	ITGA2B的96位半胱氨酸可被肠道菌代谢物3-羟基丙酸羧乙基化修饰，被修饰的抗原肽可被HLA-DRB1*04识别，从而产生T淋巴细胞应答和自身抗体	[130]
乳糜泻	*HLA-DQ2*或*DQ8*	脱氨麸质肽与TG2结合成为自身抗原的一部分，脱氨麸质肽可被HLA-DQ2或DQ8识别呈递给T淋巴细胞，激活T淋巴细胞依赖的抗体反应，产生抗TG2自身抗体	[125]
银屑病	*HLA-C*06:02*	HLA-C*06:02的抗原结合槽偏好结合含碱性残基(如精氨酸)的肽段，对皮肤来源的自身抗原(如角蛋白K17、抗菌肽LL-37)具有高亲和力	[33, 130]
类风湿关节炎	*HLA-DR*共享表位	HLA-DR的共享表位结合并呈递经瓜氨酸化作用翻译后修饰形成的瓜氨酸化肽或PAD4肽	[129, 131]
自身免疫性多腺体综合征III型(同时患T1D和AITD)	*HLA-DRβ*- Arg74	疾病易感性的HLA-DR的P4口袋具有更强的正电荷(Arg-74)，可呈递甲状腺和胰岛肽	[132-133]
1型糖尿病	*HLA-DQ2*和*DQ8*	HLA-DQ8、DQ2和/或它们的反式二聚体可特异性地识别C肽	[133]
多发性硬化症	*HLA-DR15*单倍型	免疫优势肽髓鞘碱性蛋白肽(MBP_{85-105})能由DRB1*1501和DRB5*0101共同呈递	[134]
白塞综合征	*HLA-B*51*	抗原肽结合槽内97、116、152和67位氨基酸直接与自身抗原肽9个氨基酸中的6个发生相互作用，尤以67和116位最为关键。这2个位点在决定HLA-B分子与KIR3DL1及KIR3DS1的相互作用中也起关键作用，对调节自然杀伤细胞和$CD8^+$细胞毒性T淋巴细胞的活化至关重要	[135]
再生障碍性贫血	*HLA-B*14:02*、*HLA-B*40:02*等	风险等位基因具有相同或几乎相同的PPSMs，表明它们可能结合相同或高度相似的AA自身抗原，具有共享PPSMs的等位基因，也具有相似的AA致病性	[88]
重症肌无力	*HLA-DQ8*和*DR3*	乙酰胆碱受体肽AchR $\alpha_{320-337}$和AchR $\alpha_{171-190}$可分别引发*HLA-DQ8*和*DR3*阳性个体的T淋巴细胞应答	[91]
自身免疫性脑炎	*HLA-DQ5*	IgLON5-Ig2结构域内特定天冬酰胺位点的脱氨基作用，可能引发特定IgLON5多肽通过HLA-DQ5分子进行呈递	[101]
原发性干燥综合征	*HLA-DR3*	Ro蛋白表位25~39位和421~435位氨基酸可HLA-DR3依赖性地刺激表达2种特定TCR的T淋巴细胞免疫应答，产生这些TCR的个体的血清抗Ro抗体检测也呈阳性	[136]

AA：再生障碍性贫血；AChR：乙酰胆碱受体；Arg：精氨酸；IgLON5-Ig2：IgLON家族成员5-免疫球蛋白样结构域2；ITGA2B为整合素αIIb亚基；KIR3DL1：杀伤细胞免疫球蛋白样受体，3个结构域，长胞质尾区1；KIR3DS1：杀伤细胞免疫球蛋白样受体，3个结构域，短胞质尾区1；MBP：髓鞘碱性蛋白；PAD4：精氨酸脱亚胺酶4；PPSMs：肽结合口袋结构基序；TCR：T淋巴细胞受体；TG2：转谷氨酰胺酶2。

分子模拟和异常自身抗原呈递是HLA介导的自身免疫性疾病的2大核心致病机制(图2)。二者并非独立存在，而是相互协同、共同参与HLA介导的自身免疫性疾病的发病过程，并可同时出现在同一自

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

身免疫性疾病中。2种机制可能与同一种疾病的同一个HLA变异相关(例如多发性硬化症的*HLA-DR15*单倍型)，也可能关联不同的HLA变异(例如AS的*HLA-B27*与分子模拟机制有关，*HLA-DRB1*04*与异常自身抗原提呈机制有关)。因此，深入解析这2种机制的分子过程、调控规律及与疾病的关联，对阐明自身免疫性疾病的发病本质、明确易感风险因素及开发精准防治策略具有重要的理论与临床价值。

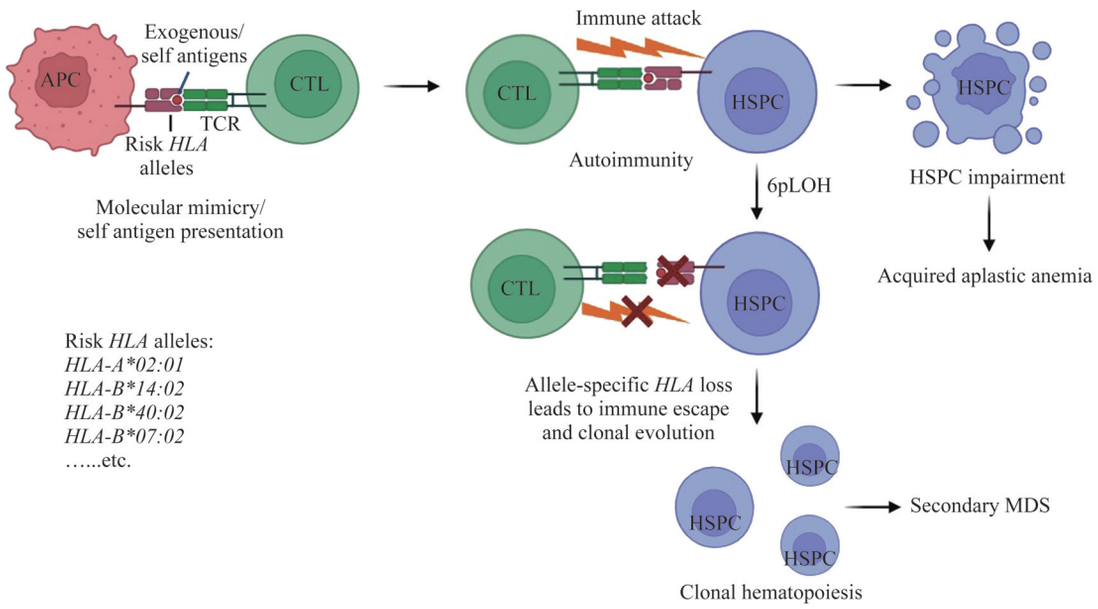


图1　*HLA*风险等位基因在获得性再生障碍性贫血及其继发症中的作用机制

Figure 1　Mechanisms of HLA risk alleles in aplastic anemia and its secondary complications

HLA: Human leukocyte antigen; APC: Antigen presenting cell; TCR: T cell receptor; CTL: Cytotoxic T lymphocyte; HSPC: Hematopoietic stem and progenitor cells; MDS: Myelodysplastic syndromes; 6pLOH: 6p Loss of heterozygosity.

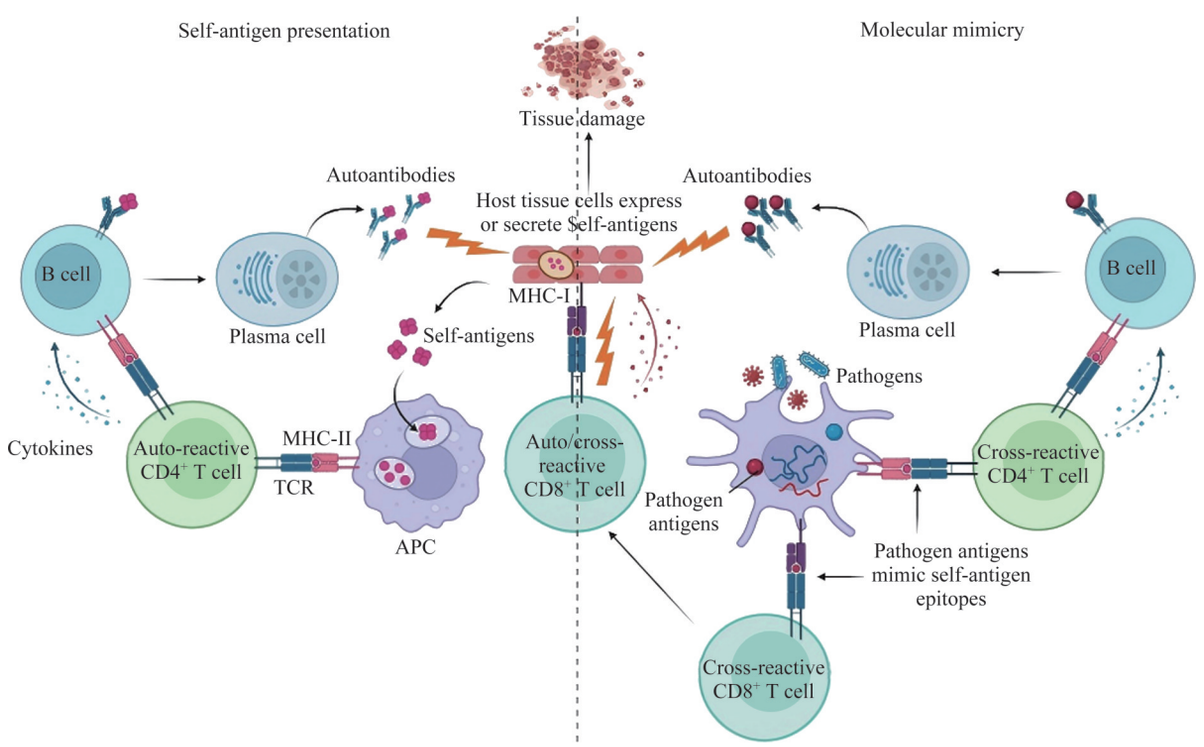


图2　自身抗原呈递与分子模拟在自身免疫性疾病中的致病机制

Figure 2　Pathogenic mechanisms of autoantigen presentation and molecular mimicry in autoimmune diseases

MHC: Major histocompatibility complex.

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

2.3 HLA分子错误折叠

HLA分子错误折叠是AS等脊柱关节炎发病机制中的一个重要假说。易发生错误折叠是HLA-B27分子与其他HLA-I类分子的主要区别之一。内质网是蛋白质折叠的重要场所，HLA-B27在内质网中独特的分子结构或折叠动力学特性，可能导致折叠过程出现异常，无法正确形成具有正常功能的三维结构。错误折叠的HLA-B27在内质网中堆积，会激活未折叠蛋白反应(unfolded protein response，UPR)，HLA-B27的错误折叠引起UPR长期或过度激活，导致细胞内环境的改变，进而引发细胞损伤和炎症反应，这些炎症反应在AS等疾病的发病过程中起关键作用[137]。HLA-B27错误折叠可能形成异常的结构，这些异常结构的HLA-B27可以被特异的$CD4^+$ T淋巴细胞、自然杀伤细胞等识别，从而诱发炎症损伤。细胞表面有一部分HLA-B27以重链单体或无β2-微球蛋白的同源重链二聚体的形式存在，它们可与杀伤细胞免疫球蛋白样受体，3个结构域，长胞质尾区2(killer cell immunoglobulin-like receptor, 3 domains, long cytoplasmic tail 2，KIR3DL2)和白细胞免疫球蛋白样受体(leukocyte immunoglobulin-like receptor，LILR)B2结合，触发IL-17等细胞因子的释放，进而引发炎症反应[138]。

2.4 调节性T淋巴细胞功能失调

调节性T淋巴细胞(regulatory T cell，Treg细胞)的失调或功能障碍可导致自身反应性细胞抑制不足，从而导致自身免疫性疾病。HLA变异可能与Treg细胞功能降低有关。*HLA-DR3/DR7/DR13*基因与青少年自身免疫性肝病的易感风险及免疫调节功能受损有关。这些基因在患者及其直系亲属中的频率显著高于健康对照组。携带*HLA-DR3/DR7/DR13*基因的患者和直系亲属的循环Treg细胞数及Treg细胞的抑制能力均较非携带者及健康对照人群更低，说明HLA易感基因与免疫调节缺陷之间存在联系，这可能是携带HLA易感基因人群更易患病的原因之一[139]。肺出血肾炎综合征是一种由针对IV型胶原α3链特定表位($\alpha3_{135\text{-}145}$)的$CD4^+$ T淋巴细胞驱动的HLA关联性自身免疫性肾病，*HLA-DR15*显著增加患病风险，而*HLA-DR1*则发挥显性保护作用(即使与*HLA-DR15*共存仍可保护)。在*HLA-DR15*转基因小鼠和健康携带者及患者体内$\alpha3_{135\text{-}145}{}^+$ T淋巴细胞以常规T淋巴细胞为主，而在携带*HLA-DR1*基因的小鼠和健康人体内则以Treg细胞为主。导致这一现象的机制是HLA-DR15和HLA-DR1表现出不同的肽库和肽结合偏好，与$\alpha3_{135\text{-}145}$表位的结合区域也不同。这种差异对应着TCR库的差异，从而导致T淋巴细胞表型与功能的差异[140]。*HLA-DR1501-DQ6*单倍型在T1D中具有保护作用，可以降低T1D风险。具有DR1501和DQ6限制性的谷氨酸脱羧酶65(glutamic acid decarboxylase 65，GAD65)和胰岛特异性葡萄糖-6-磷酸酶催化亚基相关蛋白(islet-specific glucose-6-phosphatase catalytic subunit-related protein，IGRP)特异性T淋巴细胞表位的$CD4^+$效应T淋巴细胞和Treg细胞在携带保护性单倍型个体中的频率高于携带易感性或中性单倍型的个体，且这些DR1501和DQ6限制性的T淋巴细胞(包括$CD4^+$效应T淋巴细胞和Treg细胞)与易感性或中性单倍型个体的T淋巴细胞相比更倾向于分泌IL-10抗炎细胞因子。这些Treg细胞能以抗原特异性方式抑制DR1501限制性的GAD65和IGRP特异性效应T淋巴细胞及易感性基因DQB1*03:02限制性的GAD65特异性效应T淋巴细胞。总之，保护性的*DR1501-DQ6*单倍型通过增加胰岛特异性产生IL-10的效应T淋巴细胞和Treg细胞的频率来发挥保护作用，降低T1D的发病风险[141]。

3 HLA遗传变异在自身免疫性疾病防治中的应用

3.1 风险预测与早期筛查

HLA易感基因检测助力风险分层，有助于抢占治疗先机及降低并发症发生风险。*HLA-B27*基因检测对AS发病的预测与早筛是目前HLA遗传变异在自身免疫性疾病防治中较为成功的典型代表。AS是一种慢性炎症性疾病，其发病隐匿，进程缓慢，早期患者关节在影像学上无明显的变化，一旦通过影像学确诊，往往已进入了病程中后期，患者脊柱已形成了不可逆的损伤，并且可能累及其他组织或器官，具有较高致残率。在适当的临床背景下，*HLA-B27*的存在可提高临床对难以诊断病例的怀疑程度，如早期或不典型表现、幼年发病或未分化型脊柱关节炎[142]。*HLA-B27*尤其有助于诊断非放射学中轴型脊柱关节炎，在一项平均随访时间为7.7年的纵向研究[143]中，磁共振成像显示的严重骶髂关节炎与*HLA-B27*阳性相关，是患者将来发生AS的绝佳预测指标。*HLA-DQ2/DQ8*作为CeD的遗传易感标志物，其检测的阴性预测值高达99%，阴性检测结果几乎可以排除CeD的发病风险，避免了不必要的长期随访[144]。HLA检测的一个优点是不需要无麸质饮食就能获得最佳诊断结论，这与自身抗体检测和组织学检测形成了鲜明对比[145]。

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

3.2 个体化用药指导

HLA的基因除了与自身免疫性疾病的易感性相关外，还与一些治疗药物的疗效有关。通过检测患者的HLA的基因可以预测药物疗效，为个体化合理用药提供指导。共享表位和*HLA-DRB1*变异的基因分型可为RA治疗方案的选择提供有价值的信息。与氨甲蝶呤单药治疗相比，含有氨甲蝶呤、羟氯喹和柳氮磺胺吡啶的三联疗法对存在共享表位的患者更为有效。然而，在共享表位阴性的患者中，治疗方案之间并无明显差异[146]。当共享表位第11位氨基酸为缬氨酸时，患者对选择性T淋巴细胞共刺激阻断剂阿巴西普及肿瘤坏死因子抑制剂的反应性更佳[53, 147-148]。临床研究[149]结果表明*HLA-B27*阳性患者接受IL-17A抑制剂司库奇尤单抗治疗中轴型脊柱关节炎的效果更好。在PsV的治疗中，*HLA-C*06:02*阳性患者对乌司奴单抗的反应性优于阴性患者[150]；*HLA-C*06:02*阴性患者对阿达木单抗的反应性明显优于乌司奴单抗，特别是在PsV关节炎患者中这种差异更大，而乌司奴单抗在未患PsV关节炎的*HLA-C*06:02*阳性患者中的疗效更好。因此，*HLA-C*06:02*可作为多种治疗PsV药物的疗效预测标志物[151]。免疫抑制治疗和造血干细胞移植是AA的常规治疗方式，*HLA-B*40:02*在多项研究[127, 152-154]中均被报道与更好的免疫抑制治疗效果相关，并且发现HLA-B*40:02表达丢失的患者也表现出更好的免疫抑制治疗效果。HLA-B*40:02的表达丢失还与造血干细胞移植后更高的5年存活率相关，且这种相关性仅与HLA丢失相关，而与基因型本身无关[155-156]。因此，HLA基因分型和HLA缺失筛查可能对AA的免疫抑制治疗效果的预测有价值。

3.3 基于HLA的免疫干预疗法

HLA风险基因对特定抗原的选择性呈递是许多自身免疫性疾病共同的发病基础。针对HLA-抗原肽- TCR复合体的相互作用及HLA限制性的抗原特异性T淋巴细胞群进行免疫干预正在成为自身免疫性疾病治疗的新方向。研究人员[157]通过对暴露过瓜氨酸化肽抗原的自体树突细胞用核因子κB(nuclear factor kappa B，NF-κB)抑制剂进行修饰，针对携带*HLA-DRB1*共享表位的RA患者使用单剂量免疫调节树突细胞疗法成功进行了人体首次I期临床试验，这种疗法显著降低了效应T淋巴细胞和炎症因子的水平，增加了Treg细胞水平，表现出良好的安全性和有效性。*HLA-B27*阳性的AS患者TCR上显著富集*TRBV9*基因段相关基序，细菌感染是AS发病的重要诱因，来自沙门氏菌、克雷伯菌等细菌的肽段可被HLA-B27呈递，通过分子模拟作用，交叉反应性T淋巴细胞错误地识别了HLA-B27呈递的自身抗原肽，激活并累积了一群以*TRBV9*阳性为特征的T淋巴细胞群[109, 158]。针对这一特征，研究人员[159]利用靶向TRBV9的抗体，在不进行全身免疫抑制的情况下选择性地清除与AS相关的特定TRBV9$^+$ T淋巴细胞群，成功地干预了AS的病情进展，且对现有治疗手段干预无反应的症状也起到了完全缓解作用。目前该疗法正处于AS的II期临床试验中，将来也可能适用于其他*HLA-B27*相关疾病，如PsV关节炎、急性前葡萄膜炎、幼年特发性关节炎和克罗恩病等。

4 展　望

HLA与自身免疫性疾病之间的复杂关系揭示了遗传因素在免疫系统功能和疾病易感性中的关键作用。对于大多数常见自身免疫性疾病，主要风险相关HLA位点已通过流行病学研究确认。因此，精细定位研究不仅有助于在特定变异水平上验证这些关联以找到真正导致疾病的因果变异，还可额外识别不同HLA位点与疾病之间的独立关联。这对实现临床上自身免疫性疾病的精准预防和诊断具有重要意义。HLA遗传变异与自身免疫性疾病的关联十分复杂，同一种自身免疫性疾病可与多个不同的HLA遗传变异相关，同一个HLA遗传变异可能与不同自身免疫性疾病相关，此外，HLA遗传变异对自身免疫性疾病既可以是易感因素，也可以是保护因素。目前仅明确HLA等位基因与自身免疫性疾病高度关联，但绝大多数高危变异背后涉及的复杂机制仍待阐明，这包括HLA基因变异改变抗原肽结合偏好及其背后的结构生物学规律仍然未知；更多的自身和环境关键致病抗原及其引起HLA特异性的异常免疫识别亟待发现与确证。HLA-肽-TCR相互作用对T淋巴细胞胸腺选择与外周免疫应答的影响亟待阐明；感染、微生物群、药物、生活习惯等外界环境因素与HLA的互作对高危HLA基因携带者中不同易感风险调控效应的解析不足；HLA跨疾病共享易感与特异性致病规律不清，同一变异双向致病、多效性、组织靶向差异的内在逻辑缺乏统一解释；非HLA易感基因与HLA遗传变异的协同互作网络及其对自身免疫性疾病易感性的贡献不明确。风险位点的发现与确证及基础机制研究成果难以转化为临床应用是当前的另一大挑战。高精度全长HLA测序、分型技术烦琐、费用较高，基层医院难以开展；临床大多仅做低分辨分型，遗漏关键高危亚型，限制了大规模人群健康筛查与早防早诊。由于缺少大规模临床试验评估HLA基因检测在自身免疫性疾病预防中的可行性，

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

临床诊疗主要还是依据已有研究报道和既往临床经验进行，缺乏统一可靠的用于疾病早期预警、预后分层、疗效预判的HLA分型体系，无法依据HLA亚型指导个体化免疫治疗。针对HLA变异在自身免疫性疾病中的作用，需探索针对特定HLA变异的靶向治疗策略，如设计HLA致耐受性多肽疫苗、调节HLA表达或干扰HLA-TCR相互作用的小分子药物。目前已有一些相关探索性的工作正在开展[160]，但距离临床转化仍任重道远。

HLA促进自身免疫性疾病的机制是多方面的，涉及遗传易感性、免疫反应调节和环境影响的复杂相互作用。了解这些机制对识别风险因素、制订有效的预防策略及为自身免疫性疾病患者提供靶向治疗至关重要。基因组学、蛋白质组学、代谢组学等多组学技术的整合将有助于更深入地解析HLA与宿主遗传、外部环境等因素的相互作用及其对自身免疫性疾病的影响。基因组学已经在HLA相关的自身免疫性疾病研究中发挥了核心作用。HLA遗传变异具有地域和种族差异性，随着深度测序技术成本的降低和普及，地域和种族特异性的HLA遗传变异与自身免疫性疾病的关系应给予更多关注，特别是应建立中国本土大样本自身免疫性疾病HLA高分辨参考队列，挖掘东亚特有的HLA亚型，构建适配中国人群的风险评分体系，避免直接套用欧美人群的研究结论。技术上，更加高效精准、成本低廉、易于操作的基因分型方法仍待进一步开发，以便在临床和检验机构中落地应用。蛋白质组学和代谢组学的应用有助于识别参与HLA介导的自身免疫性疾病的相关致病性自身抗原或交叉反应性外源抗原[161]，发现通过修饰抗原或影响HLA表达或功能的致病性代谢物，并有助于阐明这些抗原或代谢物与HLA相互作用的机制[162-163]。应开展多疾病大队列跨病种的临床研究，收集患者不同发病部位的样本，利用高分辨HLA测序、肽组学、结构生物学解析HLA抗原结合槽氨基酸差异，鉴定致病抗原结构，明确自身多肽结合偏好，并结合单细胞测序，阐明等位基因多效性、组织特异性机制，明确自身免疫性疾病HLA共享致病与疾病特有致病规律。此外，非HLA基因标志物的发现及其与HLA的相互作用对自身免疫性疾病发生、发展的影响机制也是目前研究的重要方向。肠道微生物是人体与外界环境联系的重要桥梁，近年来肠道微生物组学研究已逐渐揭示其在自身免疫性疾病中的作用[164-165]。肠道微生物产生的抗原物质及代谢物已经被证实可通过与HLA相互作用、修饰外源性/自身抗原产生新生抗原或者调控T淋巴细胞免疫应答介导多种自身免疫性疾病的发生、发展[16, 166-167]。HLA遗传变异也可能通过影响异常肠道微生物群结构，从而驱动代谢紊乱参与自身免疫性疾病的发生[166, 168]。未来应综合运用多组学数据绘制HLA的基因与其他遗传变异及与外部环境的互作调控网络，明确上下游调控、累加效应与协同致病模式；通过机器学习、AI模型等算法工具，辅助建立复合诊断模型及进行靶向药物设计；通过建立标准化和规范化的分型分类体系，更加精准地进行自身免疫性疾病的分型分类及风险人群的分层，为自身免疫性疾病的个体化风险预测、诊断、治疗及预后相关生物标志物的整合应用提供新的依据和思路。

作者贡献声明：饶泰　资料收集与分析，论文构思与撰写；陈露露、卫倩鹤　资料收集与分析，论文修改；欧阳冬生　论文设计与指导。所有作者阅读并同意最终的文本。

利益冲突声明：作者声称无任何利益冲突。

参考文献

[1] Rojas M, Acosta-Ampudia Y, Heuer LS, et al. Antigen-specific T cells and autoimmunity[J]. J Autoimmun, 2024, 148: 103303. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2024.103303.

[2] Kennedy AE, Ozbek U, Dorak MT. What has GWAS done for HLA and disease associations?[J]. Int J Immunogenetics, 2017, 44(5): 195-211. https://doi.org/10.1111/iji.12332.

[3] Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2023, 19(8): 509-524. https://doi.org/10.1038/s41581-023-00720-1.

[4] Miyadera H, Tokunaga K. Associations of human leukocyte antigens with autoimmune diseases: challenges in identifying the mechanism[J]. J Hum Genet, 2015, 60(11): 697-702. https://doi.org/10.1038/jhg.2015.100.

[5] Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis[J]. Lancet, 2007, 369 (9570): 1379-1390. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60635-7.

[6] Hanson A, Brown MA. Genetics and the causes of ankylosing spondylitis[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2017, 43(3): 401-414. https://doi.org/10.1016/j.rdc.2017.04.006.

[7] Ebrahimiadib N, Berijani S, Ghahari M, et al. Ankylosing spondylitis[J]. J Ophthalmic Vis Res, 2021, 16(3): 462-469. https://doi.org/10.18502/jovr.v16i3.9440.

[8] Evans DM, Spencer CCA, Pointon JJ, et al. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility[J]. Nat Genet, 2011, 43(8): 761-767. https://doi.org/10.1038/ng.873.

[9] Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis[J/OL]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(6): 823-836. e2[2026-01-28]. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037.

[10] Iversen R, Sollid LM. The immunobiology and pathogenesis of

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

celiac disease[J]. Annu Rev Pathol, 2023, 18: 47-70. https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-032634.

[11] Sollid LM. The roles of *MHC* class II genes and post-translational modification in celiac disease[J]. Immunogenetics, 2017, 69(8/9): 605-616. https://doi.org/10.1007/s00251-017-0985-7.

[12] Verdu EF, Schuppan D. Co-factors, microbes, and immunogenetics in celiac disease to guide novel approaches for diagnosis and treatment[J/OL]. Gastroenterology, 2021, 161(5): 1395-1411.e4[2026-01-29]. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.08.016.

[13] Ploski R, Ek J, Thorsby E, et al. On the *HLA-DQ* (a*lpha 1* 0501*, *beta 1*0201*)-associated susceptibility in celiac disease: a possible gene dosage effect of *DQB1*0201*[J]. Tissue Antigens, 1993, 41(4): 173-177. https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.1993.tb01998.x.

[14] Gutierrez-Achury J, Zhernakova A, Pulit SL, et al. Fine mapping in the MHC region accounts for 18% additional genetic risk for celiac disease[J]. Nat Genet, 2015, 47(6): 577-578. https://doi.org/10.1038/ng.3268.

[15] Levescot A, Malamut G, Cerf-Bensussan N. Immunopathogenesis and environmental triggers in coeliac disease[J]. Gut, 2022, 71(11): 2337-2349. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326257.

[16] Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. HLA, gut microbiome and hepatic autoimmunity[J]. Front Immunol, 2022, 13: 980768. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.980768.

[17] Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study[J]. Hepatology, 2001, 33(3): 544-553. https://doi.org/10.1053/jhep.2001.22131.

[18] Umemura T, Joshita S, Saito H, et al. *KIR/HLA* genotypes confer susceptibility and progression in patients with autoimmune hepatitis[J]. JHEP Rep, 2019, 1(5): 353-360. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.09.003.

[19] Katsumi T, Ueno Y. Epidemiology and surveillance of autoimmune hepatitis in Asia[J]. Liver Int, 2022, 42(9): 2015-2022. https://doi.org/10.1111/liv.15155.

[20] Li Y, Zhou L, Huang Z, et al. Fine mapping identifies independent HLA associations in autoimmune hepatitis type 1 [J]. JHEP Rep, 2024, 6(1): 100926. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100926.

[21] Zhang H, Liu Y, Li Z, et al. Clinical characteristics and *HLA* genotypes in Chinese patients with anti-SLA/LP-positive autoimmune hepatitis[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(2): 153. https://doi.org/10.21037/atm-20-8036.

[22] Furumoto Y, Asano T, Sugita T, et al. Evaluation of the role of HLA-DR antigens in Japanese type 1 autoimmune hepatitis [J]. BMC Gastroenterol, 2015, 15(1): 144. https://doi.org/10.1186/s12876-015-0360-9.

[23] Ibraheem MF, Ahmed SJ. The association between juvenile autoimmune hepatitis and *HLA-DRB1* alleles: Iraqi tertiary center experience[J]. Clin Exp Hepatol, 2021, 7(2): 178-182. https://doi.org/10.5114/ceh.2021.106865.

[24] Mack CL. HLA Associations in pediatric autoimmune liver diseases: Current state and future research initiatives[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1019339. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1019339.

[25] Perera GK, Di Meglio P, Nestle FO. Psoriasis[J]. Annu Rev Pathol Mech Dis, 2012, 7: 385-422. https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011811-132448.

[26] Mabuchi T, Ota T, Manabe Y, et al. *HLA-C*12: 02* is a susceptibility factor in late-onset type of psoriasis in Japanese [J]. J Dermatol, 2014, 41(8): 697-704. https://doi.org/10.1111/1346-8138.12569.

[27] Lenz TL, Deutsch AJ, Han B, et al. Widespread non-additive and interaction effects within HLA loci modulate the risk of autoimmune diseases[J]. Nat Genet, 2015, 47(9): 1085-1090. https://doi.org/10.1038/ng.3379.

[28] Chandra A, Lahiri A, Senapati S, et al. Increased risk of psoriasis due to combined effect of *HLA-Cw6* and *LCE3* risk alleles in Indian population[J]. Sci Rep, 2016, 6: 24059. https://doi.org/10.1038/srep24059.

[29] Zhou F, Cao H, Zuo X, et al. Deep sequencing of the MHC region in the Chinese population contributes to studies of complex disease[J]. Nat Genet, 2016, 48(7): 740-746. https://doi.org/10.1038/ng.3576.

[30] Fatema F, Ghoshal L, Saha A, et al. Early-onset versus late-onset psoriasis: a comparative study of clinical variables, comorbidities, and association with HLA CW6 in a tertiary care center[J]. Indian J Dermatol, 2021, 66(6): 705. https://doi.org/10.4103/ijd.ijd_45_21.

[31] Prinz JC. Autoimmune aspects of psoriasis: Heritability and autoantigens[J]. Autoimmun Rev, 2017, 16(9): 970-979. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.07.011.

[32] Hirata J, Hirota T, Ozeki T, et al. Variants at *HLA-A*, *HLA-C*, and *HLA-DQB1* confer risk of psoriasis vulgaris in Japanese[J]. J Investig Dermatol, 2018, 138(3): 542-548. https://doi. org/10.1016/j.jid.2017.10.001.

[33] Prinz JC. Human leukocyte antigen-class I alleles and the autoreactive T cell response in psoriasis pathogenesis[J]. Front Immunol, 2018, 9: 954. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00954.

[34] Ghodke-Puranik Y, Niewold TB. Immunogenetics of systemic lupus erythematosus: a comprehensive review[J]. J Autoimmun, 2015, 64: 125-136. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.08.004.

[35] Kwon YC, Chun S, Kim K, et al. Update on the genetics of systemic lupus erythematosus: genome-wide association studies and beyond[J]. Cells, 2019, 8(10): 1180. https://doi.org/10.3390/cells8101180.

[36] Shimane K, Kochi Y, Suzuki A, et al. An association analysis of *HLA-DRB1* with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in a Japanese population: effects of **09: 01* allele on disease phenotypes[J]. Rheumatology, 2013, 52(7): 1172-1182. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes427.

[37] Sun CL, Molineros JE, Looger LL, et al. High-density genotyping of immune-related loci identifies new SLE risk variants in individuals with Asian ancestry[J]. Nat Genet, 2016, 48(3): 323-330. https://doi.org/10.1038/ng.3496.

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

[38] Bang SY, Choi JY, Park S, et al. Brief report: influence of *HLA-DRB1* susceptibility alleles on the clinical subphenotypes of systemic lupus erythematosus in koreans[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(5): 1190-1196. https://doi.org/10.1002/art.39539.

[39] Morris DL, Taylor KE, Fernando MM, et al. Unraveling multiple *MHC* gene associations with systemic lupus erythematosus: model choice indicates a role for HLA alleles and non-HLA genes in Europeans[J]. Am J Hum Genet, 2012, 91(5): 778-793. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.08.026.

[40] Fernando MM, Stevens CR, Walsh EC, et al. Defining the role of the MHC in autoimmunity: a review and pooled analysis [J/OL]. PLoS Genet, 2008, 4(4): e1000024[2026-02-01]. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000024.

[41] Morris DL, Fernando MMA, Taylor KE, et al. MHC associations with clinical and autoantibody manifestations in European SLE[J]. Genes Immun, 2014, 15(4): 210-217. https://doi.org/10.1038/gene.2014.6.

[42] Rasouli-Saravani A, Tahamoli-Roudsari A, Basiri Z, et al. Relevance of autoantibody profile with *HLA-DRB1* and-*DQB1* alleles in a group of Iranian systemic lupus erythematosus patients[J]. Immunol Lett, 2021, 237: 11-16. https://doi.org/10.1016/j.imlet.2021.06.004.

[43] Diaz-Gallo LM, Oke V, Lundström E, et al. Four systemic lupus erythematosus subgroups, defined by autoantibodies status, differ regarding *HLA-DRB1* genotype associations and immunological and clinical manifestations[J]. ACR Open Rheumatol, 2022, 4(1): 27-39. https://doi.org/10.1002/acr2.11343.

[44] Furukawa H, Oka S, Shimada K, et al. Association of increased frequencies of *HLA-DPB1*05: 01* with the presence of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies in Japanese rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients[J/OL]. PLoS One, 2013, 8(1): e53910[2026-01-31]. https://doi.org/10.1371/journal.pone. 0053910.

[45] Karami J, Aslani S, Jamshidi A, et al. Genetic implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; an updated review[J]. Gene, 2019, 702: 8-16. https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.03.033.

[46] van der Woude D, Houwing-Duistermaat JJ, Toes RE, et al. Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(4): 916-923. https://doi.org/10.1002/art.24385.

[47] Ting YT, Petersen J, Ramarathinam SH, et al. The interplay between citrullination and *HLA-DRB1* polymorphism in shaping peptide binding hierarchies in rheumatoid arthritis[J]. J Biol Chem, 2018, 293(9): 3236-3251. https://doi.org/10.1074/jbc.RA117.001013.

[48] Wysocki T, Olesińska M, Paradowska-Gorycka A. Current understanding of an emerging role of *HLA-DRB1* gene in rheumatoid arthritis-from research to clinical practice[J]. Cells, 2020, 9(5): 1127. https://doi.org/10.3390/cells9051127.

[49] van der Woude D, Young A, Jayakumar K, et al. Prevalence of and predictive factors for sustained disease-modifying antirheumatic drug-free remission in rheumatoid arthritis: results from two large early arthritis cohorts[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(8): 2262-2271. https://doi.org/10.1002/art.24661.

[50] Ling SF, Bluett J. Pharmacogenetics of methotrexate response in rheumatoid arthritis: an update[J]. Pharmacogenomics, 2020, 21(1): 3-6. https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0154.

[51] Oryoji K, Yoshida K, Kashiwado Y, et al. Shared epitope positivity is related to efficacy of abatacept in rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(8): 1234-1236. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211430.

[52] Rigby W, Buckner JH, Louis Bridges S, et al. *HLA-DRB1* risk alleles for RA are associated with differential clinical responsiveness to abatacept and adalimumab: data from a head-to-head, randomized, single-blind study in autoantibody-positive early RA[J]. Arthritis Res Ther, 2021, 23(1): 245. https://doi.org/10.1186/s13075-021-02607-7.

[53] Hirose W, Harigai M, Amano K, et al. Impact of the *HLA-DRB1* shared epitope on responses to treatment with tofacitinib or abatacept in patients with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2021, 23(1): 228. https://doi.org/10.1186/s13075-021-02612-w.

[54] Jacobson EM, Huber A, Tomer Y. The *HLA* gene complex in thyroid autoimmunity: from epidemiology to etiology[J]. J Autoimmun, 2008, 30(1/2): 58-62. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2007.11.010.

[55] Chiorean AD, Nicula GZ, Bâlici Ş, et al. *HLA* class II allele groups involved in autoimmune thyroid diseases: Hashimoto's thyroiditis and basedow-Graves disease[J]. Life (Basel), 2024, 14(4): 441. https://doi.org/10.3390/life14040441.

[56] Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, et al. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: a comprehensive review[J]. J Autoimmun, 2015, 64: 82-90. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.009.

[57] Oksenberg JR, Baranzini SE, Sawcer S, et al. The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis[J]. Nat Rev Genet, 2008, 9(7): 516-526. https://doi.org/10.1038/nrg2395.

[58] Kwon OJ, Karni A, Israel S, et al. HLA class II susceptibility to multiple sclerosis among Ashkenazi and non-Ashkenazi Jews [J]. Arch Neurol, 1999, 56(5): 555-560. https://doi.org/10.1001/archneur.56.5.555.

[59] Marrosu MG, Murru R, Murru MR, et al. Dissection of the HLA association with multiple sclerosis in the founder isolated population of *Sardinia*[J]. Hum Mol Genet, 2001, 10(25): 2907-2916. https://doi.org/10.1093/hmg/10.25.2907.

[60] International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Sawcer S, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis[J]. Nature, 2011, 476(7359): 214-219. https://doi.org/10.1038/nature10251.

[61] Patsopoulos NA, Barcellos LF, Hintzen RQ, et al. Fine-mapping the genetic association of the major histocompatibility complex in multiple sclerosis: HLA and non-HLA effects [J/OL]. PLoS Genet, 2013, 9(11): e1003926[2026-01-30]. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003926.

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

[62] Isobe N, Keshavan A, Gourraud PA, et al. Association of *HLA* genetic risk burden with disease phenotypes in multiple sclerosis[J]. JAMA Neurol, 2016, 73(7): 795-802. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0980.

[63] Consortium IMG, De Jager PL, Jia XM, et al. Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci[J]. Nat Genet, 2009, 41(7): 776-782. https://doi.org/10.1038/ng.401.

[64] Moutsianas L, Jostins L, Beecham AH, et al. Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis[J]. Nat Genet, 2015, 47(10): 1107-1113. https://doi.org/10.1038/ng.3395.

[65] Sticht J, Álvaro-Benito M, Konigorski S. Type 1 diabetes and the HLA region: genetic association besides classical HLA class II genes[J]. Front Genet, 2021, 12: 683946. https://doi.org/10.3389/fgene.2021.683946.

[66] Singal DP, Blajchman MA. Histocompatibility (HL-A) antigens, lymphocytotoxic antibodies and tissue antibodies in patients with diabetes mellitus[J]. Diabetes, 1973, 22(6): 429-432. https://doi.org/10.2337/diab.22.6.429.

[67] Zhang L, Eisenbarth GS. Prediction and prevention of Type 1 diabetes mellitus[J]. J Diabetes, 2011, 3(1): 48-57. https://doi.org/10.1111/j.1753-0407.2010.00102.x.

[68] Noble JA, Valdes AM. Genetics of the HLA region in the prediction of type 1 diabetes[J]. Curr Diabetes Rep, 2011, 11(6): 533-542. https://doi.org/10.1007/s11892-011-0223-x.

[69] Noble JA. Immunogenetics of type 1 diabetes: a comprehensive review[J]. J Autoimmun, 2015, 64: 101-112. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.014.

[70] Erlich H, Valdes AM, Noble J, et al. *HLA DR-DQ* haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families[J]. Diabetes, 2008, 57(4): 1084-1092. https://doi.org/10.2337/db07-1331.

[71] Noble JA, Johnson J, Lane JA, et al. HLA class II genotyping of African American type 1 diabetic patients reveals associations unique to African haplotypes[J]. Diabetes, 2013, 62(9): 3292-3299. https://doi.org/10.2337/db13-0094.

[72] Noble JA. Fifty years of HLA-associated type 1 diabetes risk: history, current knowledge, and future directions[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1457213. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1457213.

[73] Noble JA, Valdes AM, Varney MD, et al. HLA class I and genetic susceptibility to type 1 diabetes[J]. Diabetes, 2010, 59(11): 2972-2979. https://doi.org/10.2337/db10-0699.

[74] Nelson CA, Stephen S, Ashchyan HJ, et al. Neutrophilic dermatoses pathogenesis, Sweet syndrome, neutrophilic eccrine hidradenitis, and Behçet disease[J]. J Am Acad Dermatol, 2018, 79(6): 987-1006. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.11.064.

[75] Meguro A, Inoko H, Ota M, et al. Genetics of behçet disease inside and outside the MHC[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(4): 747-754. https://doi.org/10.1136/ard.2009.108571.

[76] Nakamura J, Meguro A, Ishii G, et al. The association analysis between *HLA-A*26* and Behçet's disease[J]. Sci Rep, 2019, 9: 4426. https://doi.org/10.1038/s41598-019-40824-y.

[77] Kato H, Takeuchi M, Horita N, et al. HLA-A26 is a risk factor for Behçet's disease ocular lesions[J]. Mod Rheumatol, 2021, 31(1): 214-218. https://doi.org/10.1080/14397595.2019.1705538.

[78] Nakajima T, Tsuji H, Inaba R, et al. Significant association of HLA-A26 with uveitis and gastrointestinal involvement in patients with Behçet's disease in a multicentre study[J]. Mod Rheumatol, 2024, 34(6): 1221-1225. https://doi.org/10.1093/mr/roae022.

[79] Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker PI, et al. Behçet disease-associated MHC class I residues implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(24): 8867-8872. https://doi.org/10.1073/pnas.1406575111.

[80] Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, et al. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between *HLA-B*51* and ERAP1 [J]. Nat Genet, 2013, 45(2): 202-207. https://doi.org/10.1038/ng.2520.

[81] Cavers A, Kugler MC, Ozguler Y, et al. Behçet's disease risk-variant *HLA-B51/ERAP1-Hap10* alters human CD8 T cell immunity[J]. Ann Rheum Dis, 2022, 81(11): 1603-1611. https://doi.org/10.1136/ard-2022-222277.

[82] Sun L, Babushok DV. Secondary myelodysplastic syndrome and leukemia in acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. Blood, 2020, 136(1): 36-49. https://doi.org/10.1182/blood.2019000940.

[83] Sugimori C, Yamazaki H, Feng XM, et al. Roles of *DRB1*1501* and *DRB1*1502* in the pathogenesis of aplastic anemia [J]. Exp Hematol, 2007, 35(1): 13-20. https://doi.org/10.1016/j.exphem.2006.09.002.

[84] Dhaliwal JS, Wong L, Kamaluddin MA, et al. Susceptibility to aplastic anemia is associated with *HLA-DRB1*1501* in an aboriginal population in Sabah, Malaysia[J]. Hum Immunol, 2011, 72(10): 889-892. https://doi.org/10.1016/j.humimm.2011.06.013.

[85] Qi J, Wang TJ, Li HX, et al. Association of *HLA* class II (*-DRB1*, *-DQB1*, *-DPB1*) alleles and haplotypes on susceptibility to aplastic anemia in northern Chinese Han[J]. Hum Immunol, 2020, 81(12): 685-691. https://doi.org/10.1016/j.humimm.2020.07.001.

[86] Savage SA, Viard M, O'Huigin C, et al. Genome-wide association study identifies *HLA-DPB1* as a significant risk factor for severe aplastic anemia[J]. Am J Hum Genet, 2020, 106(2): 264-271. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.01.004.

[87] Katagiri T, Sato-Otsubo A, Kashiwase K, et al. Frequent loss of *HLA* alleles associated with copy number-neutral 6pLOH in acquired aplastic anemia[J]. Blood, 2011, 118(25): 6601-6609. https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-365189.

[88] Olson TS, Frost BF, Duke JL, et al. Pathogenicity and impact of *HLA* class I alleles in aplastic anemia patients of different ethnicities[J/OL]. JCI Insight, 2022, 7(22): e163040[2026-02-02]. https://doi.org/10.1172/jci.insight.163040.

[89] Zaimoku Y, Patel BA, Adams SD, et al. HLA associations, somatic loss of HLA expression, and clinical outcomes in

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

immune aplastic anemia[J]. Blood, 2021, 138(26): 2799-2809. https://doi.org/10.1182/blood.2021012895.

[90] Gilhus NE. Myasthenia gravis[J]. N Engl J Med, 2016, 375 (26): 2570-2581. https://doi.org/10.1056/NEJMra1602678.

[91] Zhong H, Zhao C, Luo S. HLA in myasthenia gravis: From superficial correlation to underlying mechanism[J]. Autoimmun Rev, 2019, 18(9): 102349. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102349.

[92] Varade J, Wang N, Lim CK, et al. Novel genetic loci associated *HLA-B*08: 01* positive myasthenia gravis[J]. J Autoimmun, 2018, 88: 43-49. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.10.002.

[93] Renton AE, Pliner HA, Provenzano C, et al. A genome-wide association study of myasthenia gravis[J]. JAMA Neurol, 2015, 72(4): 396-404. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.4103.

[94] Niks EH, Kuks JB, Roep BO, et al. Strong association of MuSK antibody-positive myasthenia gravis and *HLA-DR14-DQ5*[J]. Neurology, 2006, 66(11): 1772-1774. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000218159.79769.5c.

[95] Alahgholi-Hajibehzad M, Yilmaz V, Gülsen-Parman Y, et al. Association of *HLA-DRB1 14*, *-DRB1 16* and-*DQB1 05* with MuSK-myasthenia gravis in patients from Turkey[J]. Hum Immunol, 2013, 74(12): 1633-1635. https://doi.org/10.1016/j.humimm.2013.08.271.

[96] Nikolic AV, Andric ZP, Simonovic RB, et al. High frequency of *DQB1*05* and absolute absence of *DRB1*13* in muscle-specific tyrosine kinase positive myasthenia gravis[J]. Eur J Neurol, 2015, 22(1): 59-63. https://doi.org/10.1111/ene.12525.

[97] Kanai T, Uzawa A, Kawaguchi N, et al. *HLA-DRB1*14* and *DQB1*05* are associated with Japanese anti-MuSK antibody-positive myasthenia gravis patients[J]. J Neurol Sci, 2016, 363: 116-118. https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.02.031.

[98] Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis[J]. N Engl J Med, 2018, 378(9): 840-851. https://doi.org/10.1056/NEJMra1708712.

[99] Binks S, Varley J, Lee W, et al. Distinct HLA associations of LGI1 and CASPR2-antibody diseases[J]. Brain, 2018, 141(8): 2263-2271. https://doi.org/10.1093/brain/awy109.

[100] Muñiz-Castrillo S, Joubert B, Elsensohn MH, et al. Anti-CASPR2 clinical phenotypes correlate with HLA and immunological features[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91(10): 1076-1084. https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323226.

[101] Yogeshwar SM, Muñiz-Castrillo S, Sabater L, et al. *HLA-DQB1*05* subtypes and not *DRB1*10: 01* mediates risk in anti-IgLON5 disease[J]. Brain, 2024, 147(7): 2579-2592. https://doi.org/10.1093/brain/awae048.

[102] Shu Y, Qiu W, Zheng J, et al. *HLA* class II allele *DRB1*16: 02* is associated with anti-NMDAR encephalitis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019, 90(6): 652-658. https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319714.

[103] Mariette X, Criswell LA. Primary sjögren's syndrome[J]. N Engl J Med, 2018, 378(10): 931-939. https://doi.org/10.1056/NEJMcp1702514.

[104] Imgenberg-Kreuz J, Rasmussen A, Sivils K, et al. Genetics and epigenetics in primary Sjögren's syndrome[J]. Rheumatology (Oxford), 2021, 60(5): 2085-2098. https://doi.org/10.1093/rheumatology/key330.

[105] Huang R, Yin JP Chen Y, et al. The amino acid variation within the binding pocket 7 and 9 of *HLA-DRB1* molecules are associated with primary Sjögren's syndrome[J]. J Autoimmun, 2015, 57: 53-59. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.11.006.

[106] Liu T, Lin M, Lu H, et al. Characterization of primary Sjögren's syndrome in the Taiwan Han population through a genome-wide association study and polygenic risk score analysis[J]. Clin Immunol, 2024, 269: 110381. https://doi.org/10.1016/j.clim.2024.110381.

[107] Thorlacius GE, Björk A, Wahren-Herlenius M. Genetics and epigenetics of primary Sjögren syndrome: implications for future therapies[J]. Nat Rev Rheumatol, 2023, 19(5): 288-306. https://doi.org/10.1038/s41584-023-00932-6.

[108] Molineros JE, Looger LL, Kim K, et al. Amino acid signatures of HLA Class-I and II molecules are strongly associated with SLE susceptibility and autoantibody production in Eastern Asians[J/OL]. PLoS Genet, 2019, 15(4): e1008092[2026-01-31]. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008092.

[109] Yang XB, Garner LI, Zvyagin IV, et al. Autoimmunity-associated T cell receptors recognize *HLA-B*27*-bound peptides [J]. Nature, 2022, 612(7941): 771-777. https://doi. org/10.1038/s41586-022-05501-7.

[110] Rashid T, Ebringer A. Autoimmunity in rheumatic diseases is induced by microbial infections via crossreactivity or molecular mimicry[J]. Autoimmune Dis, 2012, 2012: 539282. https://doi.org/10.1155/2012/539282.

[111] Zhang L, Zhang Y, Chen J, et al. The association of HLA-B27 and *Klebsiella pneumoniae* in ankylosing spondylitis: a systematic review[J]. Microb Pathog, 2018, 117: 49-54. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.02.020.

[112] Wang J, Jelcic I, Mühlenbruch L, et al. *HLA-DR15* molecules jointly shape an autoreactive T cell repertoire in multiple sclerosis[J/OL]. Cell, 2020, 183(5): 1264-1281. e20[2026-02-01]. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.054.

[113] Martin R, Sospedra M, Eiermann T, et al. Multiple sclerosis: doubling down on MHC[J]. Trends Genet, 2021, 37(9): 784-797. https://doi.org/10.1016/j.tig.2021.04.012.

[114] Deshmukh US, Sim DL, Dai C, et al. HLA-DR3 restricted T cell epitope mimicry in induction of autoimmune response to lupus-associated antigen SmD[J]. J Autoimmun, 2011, 37(3): 254-262. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2011.07.002.

[115] Zhao Z, Ren J, Dai C, et al. Nature of T cell epitopes in lupus antigens and HLA-DR determines autoantibody initiation and diversification[J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(3): 380-390. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214125.

[116] Zhao Z, Anderson AN, Kannapell CC, et al. HLA-DR3 restricted environmental epitopes from the bacterium *Clostridium tetani* have T cell cross-reactivity to the SLE-related autoantigen SmD[J]. Front Immunol, 2022, 13: 928374. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.928374.

[117] Albani S, Keystone EC, Nelson JL, et al. Positive selection in autoimmunity: abnormal immune responses to a bacterial dnaJ antigenic determinant in patients with early rheumatoid

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

arthritis[J]. Nat Med, 1995, 1(5): 448-452. https://doi.org/10.1038/nm0595-448.

[118] Vreugdenhil GR, Geluk A, Ottenhoff THM, et al. Molecular mimicry in diabetes mellitus: the homologous domain in Coxsackie B virus protein 2C and islet autoantigen GAD65 is highly conserved in the Coxsackie B-like enteroviruses and binds to the diabetes associated HLA-DR3 molecule[J]. Diabetologia, 1998, 41(1): 40-46. https://doi.org/10.1007/s001250050864.

[119] Ben Hamza A, Welters C, Stadler S, et al. Virus-reactive T cells expanded in aplastic anemia eliminate hematopoietic progenitor cells by molecular mimicry[J]. Blood, 2024, 143 (14): 1365-1378. https://doi.org/10.1182/blood.2023023142.

[120] Wei PC, Yang Y, Liu Z, et al. Characterization of autoantigen presentation by *HLA-C*06: 02* in psoriasis[J]. J Invest Dermatol, 2017, 137(10): 2238-2241. https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.05.036.

[121] Lee HJ, Stefan-Lifshitz M, Li CW, et al. Genetics and epigenetics of autoimmune thyroid diseases: Translational implications[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2023, 37(2): 101661. https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101661.

[122] Li CW, Osman R, Menconi F, et al. Effective inhibition of thyroid antigen presentation using retro-inverso peptides in experimental autoimmune thyroiditis: a pathway toward immune therapies of thyroid autoimmunity[J]. Thyroid, 2023, 33(4): 492-500. https://doi.org/10.1089/thy.2022.0511.

[123] du Pre MF, Iversen R, Sollid LM. Coeliac disease: the paradox of diagnosing a food hypersensitivity disorder with autoantibodies[J]. Gut, 2024, 73(5): 844-853. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-331595.

[124] Catassi C, Verdu EF, Bai JC, et al. Coeliac disease[J]. Lancet, 2022, 399(10344): 2413-2426. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00794-2.

[125] Rauhavirta T, Hietikko M, Salmi T, et al. Transglutaminase 2 and transglutaminase 2 autoantibodies in celiac disease: a review[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2019, 57(1): 23-38. https://doi.org/10.1007/s12016-016-8557-4.

[126] Babushok DV, Duke JL, Xie HM, et al. Somatic *HLA* mutations expose the role of class I-mediated autoimmunity in aplastic anemia and its clonal complications[J]. Blood Adv, 2017, 1(22): 1900-1910. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017010918.

[127] Zaimoku Y, Takamatsu H, Hosomichi K, et al. Identification of an *HLA* class I allele closely involved in the autoantigen presentation in acquired aplastic anemia[J]. Blood, 2017, 129 (21): 2908-2916. https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-752378.

[128] Boddu PC, Kadia TM. Molecular pathogenesis of acquired aplastic anemia[J]. Eur J Haematol, 2019, 102(2): 103-110. https://doi.org/10.1111/ejh.13182.

[129] Lim JJ, Jones CM, Loh TJ, et al. The shared susceptibility epitope of *HLA-DR4* binds citrullinated self-antigens and the TCR[J/OL]. Sci Immunol, 2021, 6(58): eabe0896 [2026-02-12]. https://doi.org/10. 1126/sciimmunol.abe0896.

[130] Zhai Y, Chen L, Zhao Q, et al. Cysteine carboxyethylation generates neoantigens to induce *HLA*-restricted autoimmunity [J/OL]. Science, 2023, 379(6637): eabg2482. [2026-02-12]. https://doi.org/10. 1126/science.abg2482.

[131] Balandraud N, Auger I, Roudier J. Do RA associated *HLA-DR* molecules bind citrullinated peptides or peptides from PAD4 to help the development of RA specific antibodies to citrullinated proteins? [J]. J Autoimmun, 2021, 116: 102542. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102542.

[132] Menconi F, Osman R, Monti MC, et al. Shared molecular amino acid signature in the *HLA-DR* peptide binding pocket predisposes to both autoimmune diabetes and thyroiditis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(39): 16899-16903. https://doi.org/10.1073/pnas.1009511107.

[133] So M, Elso CM, Tresoldi E, et al. Proinsulin C-peptide is an autoantigen in people with type 1 diabetes[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(42): 10732-10737. https://doi.org/10.1073/pnas.1809208115.

[134] Riedhammer C, Weissert R. Antigen presentation, autoantigens, and immune regulation in multiple sclerosis and other autoimmune diseases[J]. Front Immunol, 2015, 6: 322. https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00322.

[135] Khoshbakht S, Başkurt D, Vural A, et al. Behçet's disease: a comprehensive review on the role of *HLA-B*51*, antigen presentation, and inflammatory cascade[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(22): 16382. https://doi.org/10.3390/ijms242216382.

[136] Jupudi AA, Joachims ML, Lawrence C, et al. Identification of Sjögren's disease-associated T cell receptor motifs through deep sequencing[J/OL]. JCI Insight, 2025, 10(24): e188496 [2026-01-30]. https://doi.org/10.1172/jci.insight.188496.

[137] Colbert RA, Tran TM, Layh-Schmitt G. *HLA-B27* misfolding and ankylosing spondylitis[J]. Mol Immunol, 2014, 57(1): 44-51. https://doi.org/10.1016/j.molimm.2013.07.013.

[138] Navid F, Chen LY, Bowness P, et al. *HLA-B27* and spondyloarthritis: at the crossroads of innate and adaptive immunity[J]. Nat Rev Rheumatol, 2025, 21(2): 77-87. https://doi.org/10.1038/s41584-024-01189-3.

[139] Wang P, Yuksel M, Gabeta S, et al. HLA alleles predisposing to autoimmunity are linked to impaired immunoregulation in patients with juvenile autoimmune liver disease and in their first-degree relatives[J]. J Autoimmun, 2025, 154: 103436. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2025.103436.

[140] Ooi JD, Petersen J, Tan YH, et al. Dominant protection from HLA-linked autoimmunity by antigen-specific regulatory T cells[J]. Nature, 2017, 545(7653): 243-247. https://doi.org/10.1038/nature22329.

[141] Wen X, Yang J, James E, et al. Increased islet antigen-specific regulatory and effector $CD4^+$ T cells in healthy individuals with the type 1 diabetes-protective haplotype[J/OL]. Sci Immunol, 2020, 5(44): eaax8767 [2026-02-12]. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aax8767.

[142] Reveille JD. Biomarkers for diagnosis, monitoring of progression, and treatment responses in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis[J]. Clin Rheumatol, 2015, 34(6): 1009-1018. https://doi.org/10.1007/s10067-015-2949-3.

[143] Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, et al. Severity of

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

baseline magnetic resonance imaging‐evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years [J]. Arthritis Rheumatism, 2008, 58(11): 3413-3418. https://doi.org/10.1002/art.24024.

[144] Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2005, 3(9): 843-851. https://doi.org/10.1016/s1542-3565(05)00532-x.

[145] Alaedini A, Green PH. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder[J]. Ann Intern Med, 2005, 142(4): 289-298. https://doi. org/10.7326/0003-4819-142-4-200502150-00011.

[146] Bodis G, Toth V, Schwarting A. Role of human leukocyte antigens (HLA) in autoimmune diseases[J]. Rheumatol Ther, 2018, 5(1): 5-20. https://doi.org/10.1007/s40744-018-0100-z.

[147] Viatte S, Plant D, Han B, et al. Association of *HLA-DRB1* haplotypes with rheumatoid arthritis severity, mortality, and treatment response[J]. JAMA, 2015, 313(16): 1645-1656. https://doi.org/10.1001/jama.2015.3435.

[148] Cha S, Bang SY, Joo YB, et al. Association of *HLA-DRB1* locus with treatment response to abatacept or TNF inhibitors in patients with seropositive rheumatoid arthritis[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 6763. https://doi.org/10.1038/s41598-024-56987-2.

[149] Marzo-Ortega H, Poddubnyy D, Pournara E, et al. Efficacy of secukinumab and *HLA-B27* subtypes: results from a Phase 3b randomised controlled trial in axial SpA[J]. Rheumatology, 2022, 61(Supplement_1): keac132.035. https://doi. org/10.1093/rheumatology/keac132.035.

[150] van Vugt LJ, van den Reek JMPA, Hannink G, et al. Association of *HLA-C*06: 02* status with differential response to ustekinumab in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Dermatol, 2019, 155(6): 708. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.0098.

[151] Dand N, Duckworth M, Baudry D, et al. *HLA-C*06: 02* genotype is a predictive biomarker of biologic treatment response in psoriasis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2019, 143(6): 2120-2130. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.038.

[152] Fu R, Xue H, Zhang B, et al. Correlation analysis of severe aplastic anemia immunosuppressive therapy and human leukocyte antigen alleles in pediatric patients[J]. Exp Ther Med, 2015, 10(6): 2396-2402. https://doi.org/10.3892/etm.2015.2807.

[153] Zaimoku Y, Mizumaki H, Imi T, et al. The copy number of disease-associated *HLA* alleles predicts the response to immunosuppressive therapy in acquired aplastic anemia[J]. Blood, 2021, 138: 604. https://doi.org/10.1182/blood-2021-148240.

[154] Zaimoku Y, Mizumaki H, Yoroidaka T, et al. *HLA* class I allele-specific pathology defines clinical manifestations of immune aplastic anemia[J]. Blood, 2022, 140(Supplement 1): 710-711. https://doi.org/10.1182/blood-2022-165962.

[155] Zaimoku Y, Yamazaki H, Kanaya M, et al. *HLA* class I genotypes predict the survival after hematopoietic stem cell transplantation in immune aplastic anemia[J]. Blood, 2023, 142: 706. https://doi.org/10.1182/blood-2023-191332.

[156] Zaimoku Y, Katagiri T, Nakagawa N, et al. *HLA* class I allele loss and bone marrow transplantation outcomes in immune aplastic anemia[J/OL]. Transplant Cell Ther, 2024, 30(3): 281.e1-281.e13[2026-01-29]. https://doi.org/10.1016/j.jtct.2023.11.013.

[157] Benham H, Nel HJ, Law SC, et al. Citrullinated peptide dendritic cell immunotherapy in *HLA* risk genotype-positive rheumatoid arthritis patients[J]. Sci Transl Med, 2015, 7(290): 290ra87. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa9301.

[158] Faham M, Carlton V, Moorhead M, et al. Discovery of T cell receptor β motifs specific to *HLA-B27*-positive ankylosing spondylitis by deep repertoire sequence analysis[J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(4): 774-784. https://doi.org/10.1002/art.40028.

[159] Britanova OV, Lupyr KR, Staroverov DB, et al. Targeted depletion of TRBV9^{+} T cells as immunotherapy in a patient with ankylosing spondylitis[J]. Nat Med, 2023, 29(11): 2731-2736. https://doi.org/10.1038/s41591-023-02613-z.

[160] Wang B, Chen S, Zheng Q, et al. Peptide-based vaccination therapy for rheumatic diseases[J]. J Immunol Res, 2020, 2020: 8060375. https://doi.org/10.1155/2020/8060375.

[161] Prinz JC. Immunogenic self-peptides-the great unknowns in autoimmunity: Identifying T-cell epitopes driving the autoimmune response in autoimmune diseases[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1097871. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1097871.

[162] Yang KL, Lejeune A, Chang G, et al. Microbial-derived antigens and metabolites in spondyloarthritis[J]. Semin Immunopathol, 2021, 43(2): 163-172. https://doi.org/10.1007/s00281-021-00844-1.

[163] Lobiuc A, Groppa L, Chislari L, et al. Gut microbiota and ankylosing spondylitis: current insights and future challenges[J]. Microb Cell, 2025, 12: 210-230. https://doi.org/10.15698/mic2025.08.857.

[164] Olivares M, Neef A, Castillejo G, et al. The *HLA-DQ2* genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease[J]. Gut, 2015, 64(3): 406-417. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306931.

[165] Russell JT, Roesch LFW, Ördberg M, et al. Genetic risk for autoimmunity is associated with distinct changes in the human gut microbiome[J]. Nat Commun, 2019, 10: 3621. https://doi.org/10.1038/s41467-019-11460-x.

[166] Xu H, Yin J. HLA risk alleles and gut microbiome in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2019, 33(6): 101499. https://doi.org/10.1016/j.berh.2020.101499.

[167] Berryman MA, Ilonen J, Triplett EW, et al. Important denominator between autoimmune comorbidities: a review of class II HLA, autoimmune disease, and the gut[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1270488. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1270488.

[168] Huang T, Chen Y, Wang X, et al. pos1178 associations between altered gut microbiome, metabolites, and hla-b27 positivity in patient with ankylosing spondylitis[J]. Ann Rheumatic Dis, 2024, 83: 890. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2024-eular.3384.

（责任编辑 彭敏宁）

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.