

NCF4在适应性免疫及自身免疫病中的作用

王唯一^{1,2}, 王鑫^{1,2}, 周洋^{1,2}, 王天棋^{1,2}, 张梦娇^{1,2}

¹华北理工大学内科学, 河北 唐山

²华北理工大学附属医院, 河北 唐山

收稿日期: 2026年9月14日; 录用日期: 2026年10月7日; 发布日期: 2026年10月15日

摘要

目的: 梳理中性粒细胞胞浆因子4 (Neutrophil Cytosolic Factor 4, NCF4)调控适应性免疫的机制及其与自身免疫病的关系, 并讨论临床转化方向。方法: 围绕NCF4/p40phox定位、区室化活性氧、抗原呈递、T细胞启动、B细胞分化和相关疾病, 归纳比较基础研究、人群遗传学资料及病例报道。结果: NCF4参与烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2 (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase 2, NOX2)复合体定位与装配, 使活性氧在内体和吞噬体等区室产生。该空间信号可改变抗原氧化、表位选择和主要组织相容性复合体II类分子呈递, 并限制自身反应性T细胞启动及浆细胞终末分化。类风湿关节炎的机制链相对完整; 炎症性肠病还涉及遗传背景、屏障和微生物群; 其他疾病主要见于罕见病例或NOX2通路研究。结论: NCF4连接区室化活性氧、抗原呈递和体液免疫耐受, 其转化应用需联合评价基因型、p40phox定位、细胞特异性活性氧和临床表型。

关键词

NCF4, p40phox, 活性氧, 适应性免疫, 自身免疫病

The Role of NCF4 in Adaptive Immunity and Autoimmune Diseases

Weiye Wang^{1,2}, Xin Wang^{1,2}, Yang Zhou^{1,2}, Tianqi Wang^{1,2}, Mengjiao Zhang^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

²North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan Hebei

Received: September 14, 2026; accepted: October 7, 2026; published: October 15, 2026

Abstract

Objective: To summarize the mechanisms by which Neutrophil Cytosolic Factor 4 (NCF4) regulates adaptive immunity and its relationship with autoimmune diseases, and to discuss directions for

文章引用: 王唯一, 王鑫, 周洋, 王天棋, 张梦娇. NCF4 在适应性免疫及自身免疫病中的作用[J]. 医学诊断, 2026, 16(5): 520-532. DOI: 10.12677/md.2026.165068

clinical translation. Methods: Basic studies, human genetic data, and case reports were summarized and compared across NCF4/p40phox localization, compartmentalized reactive oxygen species (ROS), antigen presentation, T-cell priming and B-cell differentiation, and related diseases. **Results:** NCF4 participates in the localization and assembly of the Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase 2 (NOX2) complex, enabling ROS production in compartments such as endosomes and phagosomes; this spatial signal can alter antigen oxidation, epitope selection, and major histocompatibility complex class II presentation, while restraining autoreactive T-cell priming and terminal plasma-cell differentiation. The mechanistic chain is relatively complete in rheumatoid arthritis; inflammatory bowel disease also involves genetic background, barrier and microbiome effects, whereas other conditions rely mainly on rare cases or NOX2-pathway studies. **Conclusion:** NCF4 links compartmentalized ROS, antigen presentation, and humoral immune tolerance. Translation requires joint assessment of genotype, p40phox localization, cell-specific ROS, and clinical phenotype.

Keywords

NCF4, p40phox, Reactive Oxygen Species, Adaptive Immunity, Autoimmune Disease

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)长期被视为吞噬细胞杀菌反应的效应分子,但当烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2 (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase 2, NOX2)功能降低时,感染易感、无菌性炎症和自身免疫倾向常同时出现。理解这一并存现象,需要从 ROS 总量转向其产生位置及作用对象。中性粒细胞胞浆因子 4 (Neutrophil Cytosolic Factor 4, NCF4)编码 p40phox。NOX2 复合体由膜组分 gp91phox/CYBB、p22phox/CYBA 与胞质组分 p47phox/NCF1、p67phox/NCF2、p40phox 及 RAC 蛋白协同装配,其中 p40phox 通过磷脂结合和复合体稳定作用,将酶活性导向内体、吞噬体等胞内区室[1]-[3]。因此, NCF4 的意义不仅在于支持氧化爆发,还在于将 NOX2 输出组织为可影响适应性免疫的空间信号。

沿着这一认识,现有研究可归纳为三条连续路径: NCF4 依赖的胞内 ROS 先调节抗原加工和表位选择,抗原呈递细胞的氧化还原状态继而影响自身反应性 T 细胞启动, B 细胞内在 NCF4 信号则进一步约束浆细胞分化及自身抗体产生。本文将 NCF4 基因干预实验和 NCF4 缺陷患者研究作为分析其功能的主要依据,将 NCF1、NCF2、CYBB 及 NOX2 相关研究作为阐释其作用机制的补充,并结合人群遗传关联和病例报道讨论 NCF4 与疾病表型的联系,进而以区室化 ROS 为主线梳理其对抗原呈递、免疫耐受和疾病发生的影响。

2. NCF4 调控适应性免疫的生物学基础与作用机制

2.1. NCF4/p40phox 与区室化 ROS

NCF4 的结构域组合决定了 p40phox 能够将 NOX2 装配与特定胞内膜区室耦联。人 NCF4 编码约 40 kDa 的 p40phox,包含 N 端吞噬细胞氧化酶同源(Phox Homology, PX)结构域、中央 Src 同源 3 (Src Homology 3, SH3)结构域和 C 端吞噬细胞氧化酶和 Bem1 (Phox and Bem1, PB1)结构域; PX 结构域识别磷脂酰肌醇-3-磷酸并参与内体或吞噬体膜定位, PB1 结构域与 p67phox 形成异源复合体, SH3 结构域则参与蛋白间

相互作用。PX 结构域还可直接结合纤维状肌动蛋白(Filamentous Actin, F-actin), 使 p40phox 定位同时受到膜脂和细胞骨架调节[4] [5]。在此基础上, 氧化剂依赖的 p40phox 磷酸化以及分化簇 40 (Cluster of Differentiation 40, CD40)信号中肿瘤坏死因子受体相关因子 3 (Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor 3, TRAF3)与 p40phox 的关联, 可进一步促进 ROS 生成[6] [7], 说明结构域介导的定位具有刺激依赖的动态门控特征。

人体变异和实验模型进一步显示, NCF4 受损首先改变的是特定刺激下的胞内氧化反应, 而非所有 ROS 输出同步下降。影响 PX 结构域的 R105Q 变异可削弱颗粒刺激相关的胞内氧化爆发, 同时保留部分可溶性刺激反应[8]; 多患者研究也观察到中性粒细胞颗粒性刺激反应和 Epstein-Barr 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)转化 B 细胞胞内 ROS 异常, 并记录感染、肉芽肿和高炎症表型的明显异质性[9]。与完全敲除可能同时影响其他胞质亚基稳定性不同, Ncf4 R58A 点突变主要削弱 PX 结构域膜结合及胞内 ROS, 因而更适合解析空间受限的氧化信号[10] [11]。患者变异回补、B 细胞转移和造血嵌合则分别补充了人类相关性与细胞内在效应的验证[12] [13], 表明 NCF4 相关表型会随刺激方式、ROS 产生的亚细胞区室和细胞类型而变化。

区室选择性也解释了 ROS 在适应性免疫中看似相反的作用。吞噬体 NOX2 通过调节腔内 pH、蛋白酶活性和抗原保存, 影响主要组织相容性复合体(Major Histocompatibility Complex, MHC) II 类分子呈递及交叉呈递[14] [15]; NOX2 产生的过氧化氢还可经水通道蛋白 8 (Aquaporin 8, AQP8)跨膜转运并放大 B 细胞受体信号, 持续的受体诱导 ROS 则促进 B 细胞活化和增殖[16] [17]。相较之下, NOX2 低功能会改变凋亡细胞残骸的静默清除, 并增强 I 型干扰素相关反应[18] [19]。这些结果支持从 ROS 的来源、持续时间和亚细胞位置来解释免疫效应, 也为下文讨论抗原加工提供了直接的空间生物学基础。

2.2. 抗原加工、呈递与 T 细胞激活

NCF4 对 T 细胞反应的影响首先发生在抗原进入 MHC 表位库之前。抗原的氧化、还原和交联状态能够改变蛋白水解、MHC 装载及 T 细胞受体识别; 在 Ncf4 R58A 小鼠中, NCF4 依赖的胞内 ROS 可维持含两个半胱氨酸的葡萄糖-6-磷酸异构酶(Glucose-6-Phosphate Isomerase, GPI)肽 GPI325-339 氧化交联, 从而减少未交联肽被单核吞噬细胞呈递。NCF4 定位受损后, 未交联肽呈递增加, 未耐受的致关节炎 T 细胞在引流淋巴结内被启动并诱发关节炎[20]。巨噬细胞处理氧化肽及吞噬体自噬相关蛋白 8 (Autophagy-Related Protein 8, ATG8)去偶联研究得到方向一致的结果[21] [22], 说明 ROS 可同时从肽段化学状态和吞噬体加工过程重塑可呈递抗原, 而非仅改变呈递分子的总量。

人源细胞研究将这一机制由抗原化学延伸至 MHC II 类呈递功能。降低 p40phox 表达会削弱外源性和胞质抗原的呈递, 而膜来源抗原呈递相对保留; 在 p40phox 缺陷患者细胞中, 野生型 p40phox 回补能够恢复胞内 ROS 和抗原呈递, R105Q 突变体回补则不能恢复[12]。与此同时, 吞噬体 pH、囊泡相关膜蛋白 8 (Vesicle-Associated Membrane Protein 8, VAMP8)介导的 NOX2 募集和内体脂质过氧化分别影响抗原保存、内体释放和交叉呈递, 并改变 MHC II 类限制性表位库[14] [23]-[25]。由此可见, p40phox 定位、区室内氧化反应和抗原去向构成同一条连续机制链, 其功能结局是改变 T 细胞实际接触到的表位组合。

表位组合的改变最终表现为 T 细胞启动阈值和效应命运的变化。清除单核吞噬细胞或限制已激活 T 细胞离开引流淋巴结, 均可减轻 Ncf4 R58A 相关关节炎, 说明抗原呈递细胞与局部 T 细胞启动是该模型中的必要环节[20]。树突状细胞 CYBB 或 NCF1 研究也显示, NOX2 信号可影响致脑炎 T 细胞以及自身反应性 CD8 阳性 T 细胞的交叉启动[26] [27]; 氧化还原敏感的蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 22 (Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 22, PTPN22)、信号转导及转录激活蛋白 5 (Signal Transducer and

Activator of Transcription 5, STAT5)及 GATA 结合蛋白 3 (GATA-Binding Protein 3, GATA-3)信号则提示, ROS 还可能在呈递后的 T 细胞分化阶段继续发挥作用[28] [29]。不过, T 细胞启动并不能单独解释自身抗体持续扩增, 因而需要进一步考察 B 细胞内在 NCF4 信号对终末分化的约束。NCF4 正常与受损时由区室化 ROS、抗原加工至 T 细胞启动的差异见图 1。

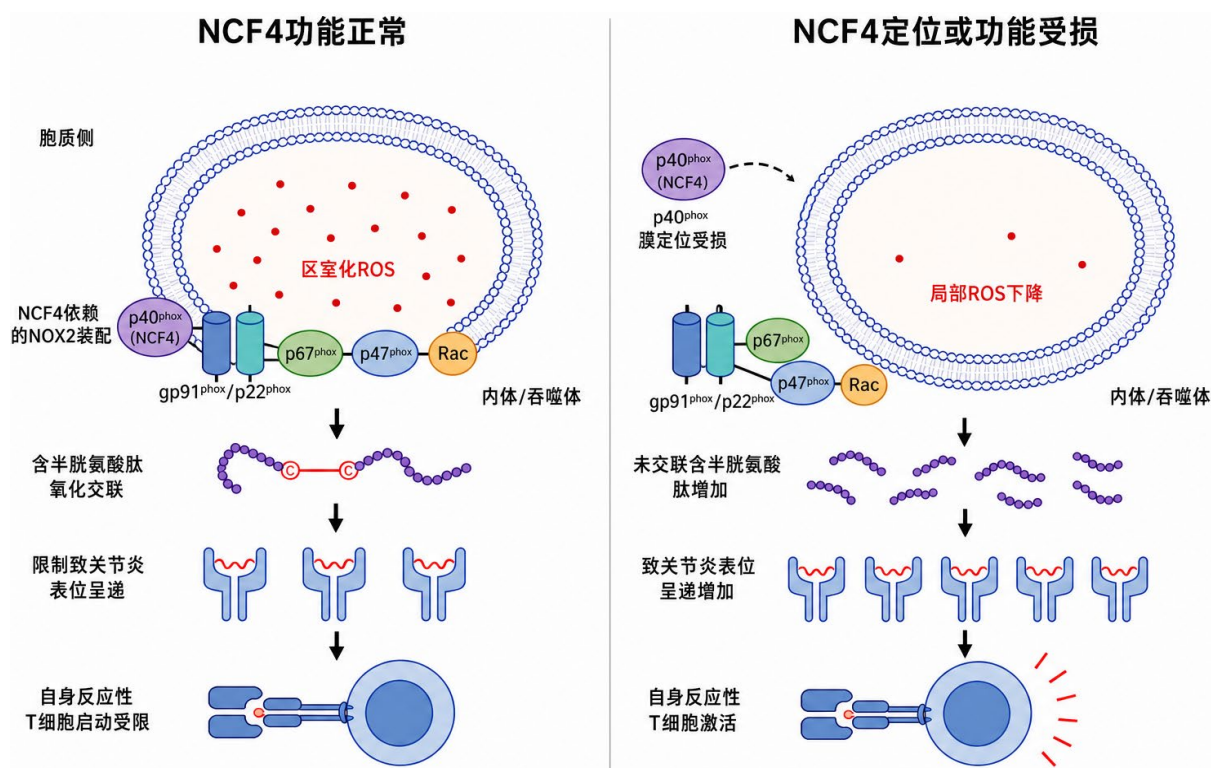


Figure 1. NCF4-dependent compartmentalized ROS regulates antigen processing and T-Cell priming
图 1. NCF4 依赖的区室化 ROS 调控抗原加工与 T 细胞启动

2.3. B 细胞分化与体液免疫

B 细胞内的 ROS 并非单一方向的抑制信号, 而是随受体类型和分化阶段改变功能。B 细胞受体、CD40 和 Toll 样受体(Toll-Like Receptor, TLR)刺激均可伴随 ROS 生成, 其中 CD40 刺激时 TRAF3 与 p40phox 关联, p40phox 还发生氧化剂依赖性磷酸化[6] [7]。这些反应提示 NCF4 参与受体近端信号的组织, 而 p40phox 或 p47phox 缺陷患者来源 B 淋巴瘤母细胞中增强的 TLR7 和 TLR9 反应以及 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 Mitogen-Activated Protein Kinase, p38 MAPK)活化, 则显示区室化 ROS 受损可能解除内体受体信号的限制[30]。因此, 判断 NCF4 对 B 细胞的作用, 需要区分早期活化信号与后续浆细胞分化, 而不能以 B 细胞总活性概括。

Ncf4 R58A 模型明确了 NCF4 对浆细胞终末分化的限制作用。突变小鼠在胶原诱导性关节炎中出现更多抗体分泌细胞、浆细胞和 II 型胶原自身抗体, 但抗原呈递、自身反应性 T 细胞激活及生发中心形成未见同步增加[13] [31]。骨髓嵌合、B 细胞转移和体外刺激进一步确认该效应具有 B 细胞内在性: R58A B 细胞胞内 ROS 下降并增加浆细胞生成, 补充过氧化氢可缩小基因型差异。NCF4 功能受损还伴随 C-X-C 基序趋化因子受体 3 和 4 (C-X-C Motif Chemokine Receptors 3 and 4, CXCR3 和 CXCR4)表达改变、炎症滑膜浆细胞增加和骨髓归巢减少[13], 动态烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(Nicotinamide Adenine

Dinucleotide Phosphate Oxidase, NOX)活化研究则显示不同分化阶段和不同寿命浆细胞对 ROS 的需求并不相同[32]。这些结果将 NCF4 的作用由“是否形成浆细胞”推进到“何时形成以及向何处分布”，也解释了低 ROS 状态为何能够选择性放大致病性体液免疫。

浆细胞扩增还会受到周围炎症网络的持续推动。中性粒细胞来源 ROS 可限制干扰素- γ 产生和自身抗体反应，而 NOX2 缺陷形成的I型干扰素特征可增强有利于 B 细胞活化的环境[19] [33]；抗磷脂抗体还可经内体 NOX 和 NLR 家族含热蛋白结构域蛋白 3 (NLR Family Pyrin Domain-Containing 3, NLRP3)炎症小体促进炎症[34]。这些机制并不等同于 NCF4 对浆细胞分化的直接调控，却可与 B 细胞内在缺陷相互叠加。因而，自身抗体扩增可被理解为 B 细胞分化失控、细胞因子环境改变与免疫复合物炎症相互促进的循环，NCF4 则位于这一循环的细胞内在入口。B 细胞内 NCF4 在受体近端信号与终末分化阶段的不同作用见图 2。

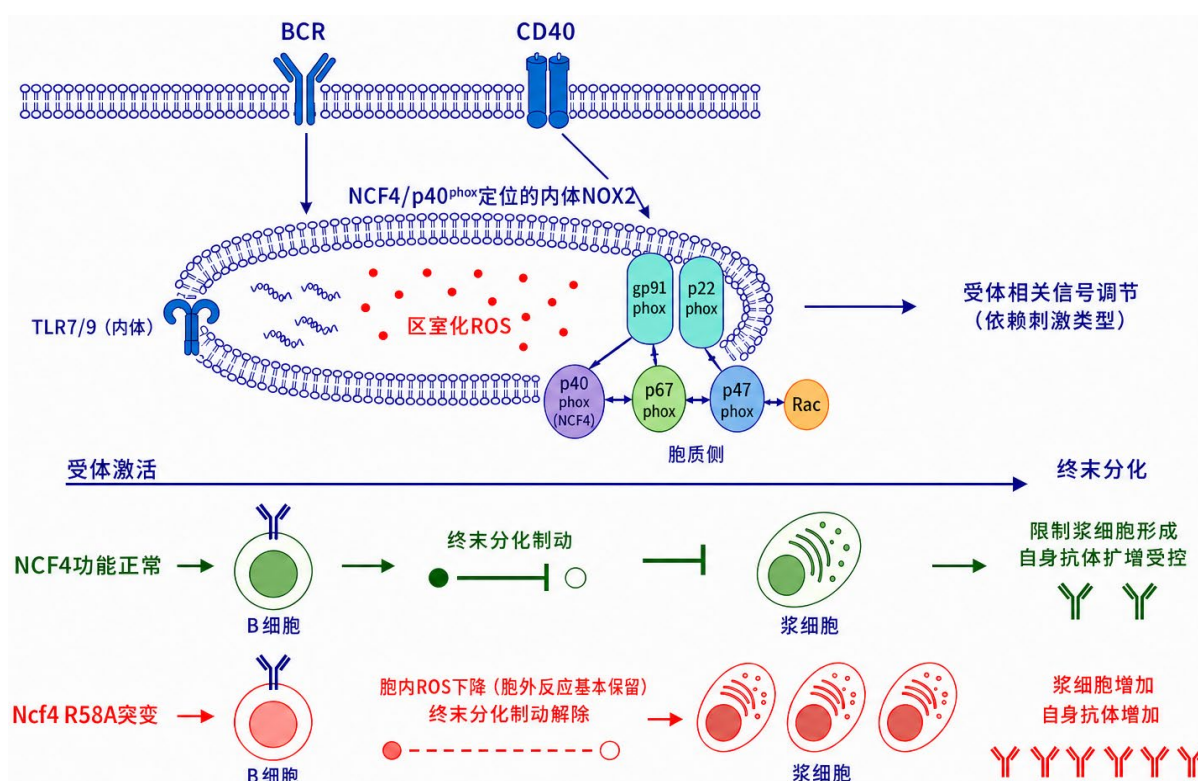


Figure 2. B-cell-intrinsic NCF4 restrains terminal plasma-cell differentiation

图 2. B 细胞内 NCF4 限制浆细胞终末分化的作用模式

2.4. 适应性免疫耐受的整合机制

前述研究可被整合为一条由抗原处理延伸至体液免疫的耐受链。内体或吞噬体局部 ROS 首先改变自身抗原的氧化状态及蛋白水解可及性，决定进入 MHC 表位库的肽段；抗原呈递细胞的氧化状态随后调节自身反应性 T 细胞启动；B 细胞内在 NCF4 信号则限制浆细胞终末分化及自身抗体扩增[13] [20]。其中任一环节失衡都可能降低耐受阈值，而多个环节同时受损时，异常表位呈递、T 细胞帮助、浆细胞扩增和免疫复合物炎症便可能相互强化。NCF4 由此连接了原本分属抗原呈递与体液免疫的两个过程，使区室化 ROS 成为解释适应性免疫耐受的共同变量。

细胞来源决定了 NCF4 功能受损首先落在哪一环节。中性粒细胞中的 p40phox 缺陷主要表现为颗

粒刺激诱导的胞内氧化爆发下降，并可伴感染、肉芽肿和高炎症表型[8] [9]；单核细胞和巨噬细胞依赖 NCF4 在吞噬体内形成局部 ROS，由此改变含半胱氨酸抗原的氧化、加工及 MHC II 类表位组成，进而调节自身反应性 T 细胞的启动[20] [21]；B 细胞中的 p40phox 参与 B 细胞受体、CD40 和 Toll 样受体相关信号组织，NCF4 依赖的胞内 ROS 同时限制浆细胞终末分化及自身抗体扩增[6] [7] [13] [30]。树突状细胞方面，NCF4 直接研究仍较少，但 CYBB、NCF1 及 NOX2 整体研究提示，吞噬体 pH、内体 NOX2 募集和交叉呈递能够改变致病性 T 细胞反应[14] [24]-[27]。因此，同一 NCF4 异常可在不同细胞中分别表现为抗感染功能受损、异常表位呈递或体液免疫放大；解释相关表型时，需要同时说明细胞来源、刺激方式和 ROS 所在区室。

NOX2 缺陷相关的 2 型辅助性 T 细胞(Type 2 Helper T Cell, Th2)分化以及辅助性 T 细胞与调节性 T 细胞(Regulatory T Cell, Treg)平衡改变，为上述耐受链提供了细胞网络层面的支持[35]-[37]。特定来源 ROS 经细胞因子信号抑制因子 3 (Suppressor of Cytokine Signaling 3, SOCS3)影响调节性 T 细胞稳定性的发现进一步表明，氧化还原效应还受到细胞来源和时间窗口制约[38]。这些结果提示，NCF4 相关自身免疫由抗原呈递、T 细胞调节和 B 细胞分化在特定组织环境中共同塑造，难以用单一线性通路解释。NCF4 适应性免疫研究中的关键模型及因果环节见表 1，可为比较不同疾病的研究基础与主要缺口提供参照。

Table 1. Representative studies of NCF4 in adaptive immune regulation
表 1. NCF4 调控适应性免疫的代表性研究

研究方向	代表性模型或材料	关键结果	研究类型
抗原氧化与 T 细胞启动	Ncf4 R58A 小鼠、巨噬细胞、GPI325-339 关节炎模型[20]	胞内 ROS 维持含半胱氨酸肽氧化交联，限制致关节炎 T 细胞启动	动物体内因果
MHC II 类抗原呈递	p40phox 敲低及缺陷患者 B 淋巴细胞、回补实验[12]	外源性和胞质抗原呈递受损，野生型 p40phox 可恢复表型	人细胞机制
浆细胞形成	Ncf4 R58A 小鼠、骨髓嵌合、B 细胞转移和体外刺激[13]	胞内 ROS 下降促进浆细胞形成并提高胶原自身抗体	动物体内及细胞内在因果
选择性胞内 ROS 缺陷	Ncf4 R58A 与 Ncf4 敲除小鼠[10]	R58A 主要降低胞内 ROS 并加重胶原诱导性关节炎	动物体内因果
人体功能缺陷	NCF4 双等位基因变异患者及细胞功能检测[8] [9]	颗粒刺激相关氧化爆发和胞内 ROS 选择性异常	人体自然扰动

3. NCF4 异常与自身免疫性疾病

3.1. 类风湿关节炎

类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是目前最能将 NCF4 遗传关联与适应性免疫机制连接起来的疾病。瑞典病例对照研究报道 NCF4 单核苷酸多态性与 RA 相关，信号在自身抗体阴性的男性亚组更明显；中国人群研究也观察到 NCF4 及其他 NOX2 亚基基因多态性与 RA 易感性相关[39] [40]。在功能层面，Ncf4 R58A 导致选择性胞内 ROS 降低并加重胶原诱导性关节炎，其作用分别落在抗原氧化、T 细胞启动和 B 细胞终末分化环节[10] [13] [20]。低 ROS 中性粒细胞促进免疫启动以及巨噬细胞来源 ROS 限制自身免疫启动的研究又从髓系细胞角度补充了这一机制[41] [42]。因此，RA 中的 NCF4 信号可能贯穿免疫启动和抗体扩增阶段，其意义超出与单一炎症指标同步变化的伴随关系。

临床研究尚未将这一机制轴转化为稳定的患者分层工具。小样本外周血研究发现 RA 患者 NCF4 和分化簇 14 (Cluster of Differentiation 14, CD14)表达变化，但其对抗肿瘤坏死因子疗效的预测性能有限；另一项研究则报告单核细胞 NOX2 来源 ROS 与疾病活动度负相关[43] [44]。表达量与功能读出未必一致，

且外周血结果也难以直接代表滑膜内的区室化 ROS 状态。现阶段更合理的做法,是将 NCF4 低功能作为部分 RA 患者的免疫调节特征,并与自身抗体状态、细胞 ROS 功能及组织表型联合评价。

3.2. 系统性红斑狼疮

NCF4 与系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)的联系主要来自罕见病例,而其机制解释依赖更广泛的 NOX2 通路研究。一名 p40phox 缺陷患儿同时出现感染易感、血液学异常、自身抗体、低补体和 SLE 临床表现,提示罕见 NCF4 功能缺陷可伴系统性自身免疫[45]。与此一致,ROS 缺乏可诱导 I 型干扰素特征, NCF1 依赖 ROS 能够通过调节浆细胞样树突状细胞的发育和功能减轻狼疮样表型, SLE 相关 NCF2 变异也可改变 NOX2 复合体结构[19] [46] [47]。这些研究提示, NOX2 低功能可能伴随 I 型干扰素放大并促进系统性自身免疫,但 NCF4 在常见 SLE 中的独立贡献仍需原代细胞和扩大病例验证。由此,在免疫缺陷伴自身免疫人群中优先开展 NCF4 遗传与功能评估,比将其直接外推为普通 SLE 标志物更符合现有研究内容。

3.3. 炎症性肠病及 p40phox 缺陷相关免疫失调

炎症性肠病(Inflammatory Bowel Disease, IBD)中的 NCF4 研究呈现“常见变异效应不稳定、罕见功能缺陷表型较明确”的特征。早期全基因组关联研究发现包含 NCF4 的克罗恩病易感区域,随后新西兰队列、跨人群 Immunochip 分析、荟萃分析及机制性评论进一步评价了髌部克罗恩病或 rs4821544 的相关性[48]-[52];德国和加拿大儿童队列则未重复出显著关联[53] [54]。研究结果的差异可能来自人群结构、疾病部位、年龄构成和连锁不平衡,而不能简单解释为 NCF4 与 IBD 存在或不存在关联。因而,常见变异研究需要与精细表型和功能读出结合,才可能识别真正受 NCF4 影响的患者亚群。

功能变异和罕见缺陷病例为这一分层思路提供了更具体的生物学依据。极早发 IBD 研究发现 NCF4 等 NOX2 组分的低功能变异,部分变异伴中性粒细胞 ROS 下降;儿童克罗恩病队列还观察到较低 ROS 与肛周病变、狭窄和手术等临床特征相关[55] [56]。p40phox 缺陷患者可出现早发肉芽肿性结肠炎,已有病例在造血干细胞移植后缓解[8] [57]。小鼠研究进一步显示, p40phox 参与肠炎消退阶段的中性粒细胞募集和功能, p47phox 缺失相关结肠炎易感性还受到微生物群介导[58] [59]。这些研究将 NCF4 相关肠炎由适应性免疫异常扩展到屏障、微生物群和炎症消退,说明同一基因缺陷可通过多个组织层级共同塑造肠道表型。

p40phox 缺陷的临床表现也不限于肠炎。遗传性缺陷可伴慢性免疫性血小板减少、肝脾肿大及其他感染和免疫失调表现[60]-[62],多患者研究则进一步记录了感染、肉芽肿炎症和高炎症状态之间的异质组合[9]。这些表型提示, NCF4 缺陷所造成的抗感染受损与免疫耐受异常可以在同一患者中并存,并随组织环境表现为不同疾病。临床上若仅以经典慢性肉芽肿病或单一自身免疫病框架识别患者,可能遗漏具有选择性胞内 ROS 缺陷的非典型病例。

3.4. 其他疾病线索与研究现状

其他自身免疫病中的 NCF4 资料目前多停留在表达关联层面。强直性脊柱炎患者接受抗肿瘤坏死因子治疗后 NCF4 表达下降,成人隐匿性自身免疫性糖尿病中也观察到中性粒细胞 NCF4 转录异常[63] [64],但这些结果尚未建立从 NCF4 扰动到免疫表型的连续机制。横向比较可见, RA 同时具备动物因果、人群关联和初步临床表型资料; IBD 具有较多遗传与罕见缺陷病例,但受屏障和菌群机制显著影响; SLE 则以罕见病例和 NOX2 通路研究为主。各疾病的研究基础与主要缺口见表 2,后续临床转化应优先选择机制链较完整、功能读出可重复的疾病场景。

4. NCF4 的临床转化价值

4.1. 遗传与功能分层

从现有研究看，NCF4 近期更适合用于辅助识别具有特定氧化爆发缺陷的患者，尚不宜单独用于预测常见自身免疫病。对于极早发 IBD、肉芽肿性结肠炎、反复感染合并自身免疫或非典型慢性肉芽肿病表型，可将 NCF4 与 CYBB、CYBA、NCF1 和 NCF2 共同纳入遗传评估。变异解释还应结合颗粒与可溶性刺激下的氧化爆发、胞内和胞外 ROS、p40phox 表达及内体定位进行功能验证[9] [55]，以区分选择性区室缺陷与整体 NOX2 失活。对于常见 RA 或 IBD，单个多态性的解释力有限，更适合与自身抗体状态、病变部位、发病年龄和细胞功能共同构成多维分层模型。这样的分层路径将遗传变异与可测量的细胞表型相连接，也为选择后续监测指标提供依据。

Table 2. Overview of research on NCF4-related autoimmune diseases
表 2. NCF4 相关自身免疫病的研究概况

疾病或表型	NCF4 相关研究	相关机制研究	研究重点
类风湿关节炎	NCF4 多态性;Ncf4 R58A 关节炎、抗原呈递和浆细胞机制[10] [13] [20] [39] [40]	低 NOX2 来源 ROS 与关节炎启动、单核细胞 ROS 相关[41] [44]	开展覆盖基因型、细胞功能、自身抗体和疗效的纵向验证
系统性红斑狼疮	p40phox 缺陷儿童 SLE 病例[45]	NCF1、NCF2 及 NOX2 与I型干扰素相关研究[19] [46] [47]	扩大病例并验证原代细胞氧化还原表型
炎症性肠病	NCF4 位点关联、低功能变异和 p40phox 缺陷结肠炎[48] [55] [57]	NOX2 相关 ROS、肠炎消退和菌群研究[56] [58] [59]	联合解析适应性免疫、屏障、菌群和中性粒细胞效应
p40phox 缺陷相关免疫失调	多患者研究及免疫性血小板减少病例[9] [60]	慢性肉芽肿病高炎症背景[3]	建立功能分型和长期自然史队列
其他疾病线索	强直性脊柱炎和成人隐匿性自身免疫性糖尿病表达研究[63] [64]	尚缺连续机制研究	进行独立队列重复和功能干预验证

4.2. 生物标志物与干预方向

NCF4 相关标志物应沿机制链分层设置，而不宜仅测量外周血表达量。第一层为 NCF4 基因型，第二层为 p40phox 蛋白表达与亚细胞定位，第三层为特定细胞在标准刺激下的区室化 ROS，第四层则包括氧化表位、人类白细胞抗原(Human Leukocyte Antigen, HLA)肽组、浆细胞比例和自身抗体谱等下游功能读数。现有临床研究显示，NCF4 表达或单核细胞 ROS 与疾病状态相关，但其独立预测性能仍需纵向队列验证[43] [44]。只有统一细胞来源、刺激条件、检测时间和 ROS 探针，并将上游缺陷与下游免疫表型配对，才能建立跨研究可比较的阈值。

潜在干预可对应上述机制链的不同节点，包括恢复 p40phox 定位、校正特定细胞的胞内 ROS、调节氧化敏感抗原加工以及限制异常浆细胞分化。广谱改变 ROS 会同时影响组织损伤、抗感染能力和免疫耐受，髓系抗原呈递细胞、B 细胞和调节性 T 细胞对 ROS 的反应也存在差异[38] [65]。因此，干预策略需要从“提高或降低 ROS”转向细胞与亚细胞区室靶向，并在疗效评价中同步纳入感染安全终点。这一要求也意味着，转化研究的关键不只是寻找药物，而是建立能够确认药物作用位置和免疫后果的配套检测体系。

5. 研究局限与未来方向

当前研究的主要断点位于实验模型、空间测量与临床结局之间。NCF4 直接机制研究主要集中于 Ncf4

R58A 小鼠、少数缺陷患者和 B 淋巴瘤细胞体系,不同研究使用的化学探针、刺激物、检测时间及胞内外区室并不统一;完全敲除还可能影响其他胞质亚基稳定性。常见疾病遗传关联的效应量较小且重复性不一,罕见病例又受样本稀少和表型异质性限制。因此,同一“低 ROS”表述可能对应不同细胞、区室和生物学后果,从而阻断由基因变异向患者临床结局的连续解释。

弥合这一断点,需要围绕同一机制链组织研究,并减少组学关联与单项功能指标的割裂积累。后续可在原代 B 细胞、单核细胞和树突状细胞中构建等基因 NCF4 变异及回补模型,同时建立报告胞质、内体或吞噬体和胞外 ROS 的空间测定体系;再将免疫肽组学、半胱氨酸氧化蛋白质组学与 T 细胞受体克隆验证结合。在 RA、IBD 及 p40phox 缺陷队列中,还应开展同时覆盖基因型、细胞功能、适应性免疫表型和临床结局的纵向研究。这样的设计既可检验 NCF4 影响的自身抗原是否超出 GPI 肽模型,也能确定不同疾病中最具解释力的细胞来源、组织位置和时间窗口。

治疗研究则应先验证特定细胞和短时间窗内的耐受恢复。例如,可在免疫启动早期校正单核吞噬细胞的抗原氧化环境,或在自身抗体扩增阶段限制异常浆细胞分化,并分别监测表位呈递、T 细胞启动和抗体产生。药物工具、递送系统和人类样本中的功能验证需要置于同一研究设计中,才能判断局部机制修复是否改善疾病而不削弱抗感染能力。未来工作的评价标准不应停留于 ROS 是否改变,还应判断耐受能否在目标细胞和区室内恢复,并确认安全性可以接受。

6. 总结与展望

NCF4 通过组织胞内区室化 ROS,将 NOX2 复合体装配与适应性免疫耐受连接起来。在抗原呈递细胞中,NCF4 调节含半胱氨酸抗原的氧化、加工和表位暴露,进而影响自身反应性 T 细胞启动;在 B 细胞中,NCF4 限制浆细胞终末分化、组织分布及自身抗体扩增。RA、IBD 和 p40phox 缺陷相关免疫失调已形成不同层级的人体与实验支持,SLE 及其他疾病则提示该机制可能延伸至更广泛的系统性自身免疫。今后的关键是将 NCF4 基因型、p40phox 定位、区室化 ROS、抗原或 B 细胞功能与患者结局纳入同一研究链条,从而判断 NCF4 能否由机制节点转化为可验证的疾病分层因子和干预靶点。

致 谢

感谢华北理工大学附属医院内镜室在文献资料整理及稿件撰写过程中给予的支持与帮助。

参考文献

- [1] Matute, J.D., Arias, A.A., Dinauer, M.C. and Patiño, P.J. (2005) P40: The Last NADPH Oxidase Subunit. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, **35**, 291-302. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2005.06.010>
- [2] Zhong, J., Olsson, L.M., Urbonaviciute, V., Yang, M., Bäckdahl, L. and Holmdahl, R. (2018) Association of NOX2 Subunits Genetic Variants with Autoimmune Diseases. *Free Radical Biology and Medicine*, **125**, 72-80. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.005>
- [3] Schäppi, M.G., Jaquet, V., Belli, D.C. and Krause, K. (2008) Hyperinflammation in Chronic Granulomatous Disease and Anti-Inflammatory Role of the Phagocyte NADPH Oxidase. *Seminars in Immunopathology*, **30**, 255-271. <https://doi.org/10.1007/s00281-008-0119-2>
- [4] Shao, D., Segal, A.W. and Dekker, L.V. (2010) Subcellular Localisation of the P40 Component of NADPH Oxidase Involves Direct Interactions between the Phox Homology Domain and F-Actin. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **42**, 1736-1743. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2010.07.009>
- [5] Bissonnette, S.A., Glazier, C.M., Stewart, M.Q., Brown, G.E., Ellson, C.D. and Yaffe, M.B. (2008) Phosphatidylinositol 3-Phosphate-Dependent and -Independent Functions of P40Phox in Activation of the Neutrophil NADPH Oxidase. *Journal of Biological Chemistry*, **283**, 2108-2119. <https://doi.org/10.1074/jbc.m706639200>
- [6] Grandvaux, N., Elsen, S. and Vignais, P.V. (2001) Oxidant-Dependent Phosphorylation of P40Phox in B Lymphocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **287**, 1009-1016. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.5665>
- [7] Ha, Y.J. and Lee, J.R. (2004) Role of TNF Receptor-Associated Factor 3 in the CD40 Signaling by Production of Reactive

- Oxygen Species through Association with P40Phox, a Cytosolic Subunit of Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase. *The Journal of Immunology*, **172**, 231-239. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.1.231>
- [8] Matute, J.D., Arias, A.A., Wright, N.A.M., Wrobel, I., Waterhouse, C.C.M., Li, X.J., *et al.* (2009) A New Genetic Subgroup of Chronic Granulomatous Disease with Autosomal Recessive Mutations in P40Phox and Selective Defects in Neutrophil NADPH Oxidase Activity. *Blood*, **114**, 3309-3315. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-231498>
 - [9] van de Geer, A., Nieto-Patlán, A., Kuhns, D.B., Tool, A.T.J., Arias, A.A., Bouaziz, M., *et al.* (2018) Inherited P40Phox Deficiency Differs from Classic Chronic Granulomatous Disease. *Journal of Clinical Investigation*, **128**, 3957-3975. <https://doi.org/10.1172/jci97116>
 - [10] Winter, S., Hultqvist Hopkins, M., Laulund, F. and Holmdahl, R. (2016) A Reduction in Intracellular Reactive Oxygen Species Due to a Mutation in NCF4 Promotes Autoimmune Arthritis in Mice. *Antioxidants & Redox Signaling*, **25**, 983-996. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6675>
 - [11] Bagaitkar, J., Barbu, E.A., Perez-Zapata, L.J., Austin, A., Huang, G., Pallat, S., *et al.* (2017) Pi(3)P-P40Phoxbinding Regulates NADPH Oxidase Activation in Mouse Macrophages and Magnitude of Inflammatory Responses *In Vivo*. *Journal of Leukocyte Biology*, **101**, 449-457. <https://doi.org/10.1189/jlb.3ab0316-139r>
 - [12] Crotzer, V.L., Matute, J.D., Arias, A.A., Zhao, H., Quilliam, L.A., Dinuer, M.C., *et al.* (2012) Cutting Edge: NADPH Oxidase Modulates MHC Class II Antigen Presentation by B Cells. *The Journal of Immunology*, **189**, 3800-3804. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1103080>
 - [13] He, C., Luo, H., Coelho, A., Liu, M., Li, Q., Xu, J., *et al.* (2022) NCF4 Dependent Intracellular Reactive Oxygen Species Regulate Plasma Cell Formation. *Redox Biology*, **56**, Article 102422. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102422>
 - [14] Mantegazza, A.R., Savina, A., Vermeulen, M., Pérez, L., Geffner, J., Hermine, O., *et al.* (2008) NADPH Oxidase Controls Phagosomal Ph and Antigen Cross-Presentation in Human Dendritic Cells. *Blood*, **112**, 4712-4722. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-134791>
 - [15] Ewanchuk, B.W. and Yates, R.M. (2018) The Phagosome and Redox Control of Antigen Processing. *Free Radical Biology and Medicine*, **125**, 53-61. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.040>
 - [16] Bertolotti, M., Farinelli, G., Galli, M., Aiuti, A. and Sitia, R. (2016) AQP8 Transports NOX2-Generated H₂O₂ across the Plasma Membrane to Promote Signaling in B Cells. *Journal of Leukocyte Biology*, **100**, 1071-1079. <https://doi.org/10.1189/jlb.2ab0116-045r>
 - [17] Wheeler, M.L. and DeFranco, A.L. (2012) Prolonged Production of Reactive Oxygen Species in Response to B Cell Receptor Stimulation Promotes B Cell Activation and Proliferation. *The Journal of Immunology*, **189**, 4405-4416. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201433>
 - [18] Hahn, J., Euler, M., Kilgus, E., Kienhöfer, D., Stoof, J., Knopf, J., *et al.* (2019) NOX2 Mediates Quiescent Handling of Dead Cell Remnants in Phagocytes. *Redox Biology*, **26**, Article 101279. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101279>
 - [19] Kelkka, T., Kienhöfer, D., Hoffmann, M., Linja, M., Wing, K., Sareila, O., *et al.* (2014) Reactive Oxygen Species Deficiency Induces Autoimmunity with Type 1 Interferon Signature. *Antioxidants & Redox Signaling*, **21**, 2231-2245. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5828>
 - [20] Xu, J., He, C., Cai, Y., Wang, X., Yan, J., Zhang, J., *et al.* (2024) NCF4 Regulates Antigen Presentation of Cysteine Peptides by Intracellular Oxidative Response and Restricts Activation of Autoreactive and Arthritogenic T Cells. *Redox Biology*, **72**, Article 103132. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103132>
 - [21] Yang, M., Haase, C., Viljanen, J., Xu, B., Ge, C., Kihlberg, J., *et al.* (2017) Cutting Edge: Processing of Oxidized Peptides in Macrophages Regulates T Cell Activation and Development of Autoimmune Arthritis. *The Journal of Immunology*, **199**, 3937-3942. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700774>
 - [22] Ligeon, L., Pena-Francesch, M., Vanoaica, L.D., Núñez, N.G., Talwar, D., Dick, T.P., *et al.* (2021) Oxidation Inhibits Autophagy Protein Deconjugation from Phagosomes to Sustain MHC Class II Restricted Antigen Presentation. *Nature Communications*, **12**, Article No. 1508. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21829-6>
 - [23] Allan, E.R.O., Tailor, P., Balce, D.R., Pirzadeh, P., McKenna, N.T., Renaux, B., *et al.* (2014) NADPH Oxidase Modifies Patterns of MHC Class II-Restricted Epitopic Repertoires through Redox Control of Antigen Processing. *The Journal of Immunology*, **192**, 4989-5001. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302896>
 - [24] Dingjan, I., Paardekooper, L.M., Verboogen, D.R.J., von Mollard, G.F., ter Beest, M. and van den Bogaart, G. (2017) VAMP8-Mediated NOX2 Recruitment to Endosomes Is Necessary for Antigen Release. *European Journal of Cell Biology*, **96**, 705-714. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2017.06.007>
 - [25] Dingjan, I., Verboogen, D.R., Paardekooper, L.M., Revelo, N.H., Sittig, S.P., Visser, L.J., *et al.* (2016) Lipid Peroxidation Causes Endosomal Antigen Release for Cross-Presentation. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 22064. <https://doi.org/10.1038/srep22064>
 - [26] Keller, C.W., Kotur, M.B., Mundt, S., Dokalis, N., Ligeon, L., Shah, A.M., *et al.* (2021) CYBB/ NOX2 in Conventional

- DCS Controls T Cell Encephalitogenicity during Neuroinflammation. *Autophagy*, **17**, 1244-1258. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1756678>
- [27] Liu, C., Whitener, R.L., Lin, A., Xu, Y., Chen, J., Savinov, A., *et al.* (2019) Neutrophil Cytosolic Factor 1 in Dendritic Cells Promotes Autoreactive CD8⁺ T Cell Activation via Cross-Presentation in Type 1 Diabetes. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article ID: 952. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00952>
- [28] James, J., Chen, Y., Hernandez, C.M., Forster, F., Dagnell, M., Cheng, Q., *et al.* (2022) Redox Regulation of PTPN22 Affects the Severity of T-Cell-Dependent Autoimmune Inflammation. *eLife*, **11**, e74549. <https://doi.org/10.7554/elife.74549>
- [29] Shatynski, K.E., Chen, H., Kwon, J. and Williams, M.S. (2012) Decreased STAT5 Phosphorylation and GATA-3 Expression in NOX2-Deficient T Cells: Role in T Helper Development. *European Journal of Immunology*, **42**, 3202-3211. <https://doi.org/10.1002/eji.201242659>
- [30] McLetchie, S., Volpp, B.D., Dinan, M.C. and Blum, J.S. (2015) Hyper-Responsive Toll-Like Receptor 7 and 9 Activation in NADPH Oxidase-Deficient B Lymphoblasts. *Immunology*, **146**, 595-606. <https://doi.org/10.1111/imm.12530>
- [31] He, C., Luo, H., Coelho, A., Liu, M., Li, Q., Xu, J., *et al.* (2022) Corrigendum to “NCF4 Dependent Intracellular Reactive Oxygen Species Regulate Plasma Cell Formation” [Redox Biol 56 (2022) 102422]. *Redox Biology*, **57**, Article 102499. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102499>
- [32] Bucheli, O.T.M., Rodrigues, D., Ulbricht, C., Hauser, A.E. and Eyer, K. (2025) Dynamic Activation of NADPH Oxidases in Immune Responses Modulates Differentiation, Function, and Lifespan of Plasma Cells. *European Journal of Immunology*, **55**, e202350975. <https://doi.org/10.1002/eji.202350975>
- [33] Huang, X., Li, J., Dorta-Estremera, S., Di Domizio, J., Anthony, S.M., Watowich, S.S., *et al.* (2015) Neutrophils Regulate Humoral Autoimmunity by Restricting Interferon- γ Production via the Generation of Reactive Oxygen Species. *Cell Reports*, **12**, 1120-1132. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.07.021>
- [34] Müller-Calleja, N., Köhler, A., Siebald, B., Canisius, A., Orning, C., Radsak, M., *et al.* (2015) Cofactor-Independent Antiphospholipid Antibodies Activate the NLRP3-Inflammasome via Endosomal NADPH-Oxidase: Implications for the Antiphospholipid Syndrome. *Thrombosis and Haemostasis*, **113**, 1071-1083. <https://doi.org/10.1160/th14-07-0628>
- [35] Kwon, B.-I., Kim, T.W., Shin, K., Kim, Y.H., Yuk, C.M., Yuk, J., *et al.* (2017) Enhanced Th2 Cell Differentiation and Function in the Absence of NOX2. *Allergy*, **72**, 252-265. <https://doi.org/10.1111/all.12944>
- [36] Lee, K., Won, H.Y., Bae, M.A., Hong, J. and Hwang, E.S. (2011) Spontaneous and Aging-Dependent Development of Arthritis in NADPH Oxidase 2 Deficiency through Altered Differentiation of CD11b⁺ and Th/Treg Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **108**, 9548-9553. <https://doi.org/10.1073/pnas.1012645108>
- [37] van de Geer, A., Cuadrado, E., Slot, M., van Bruggen, R., Amsen, D. and Kuijpers, T. (2019) Regulatory T Cell Features in Chronic Granulomatous Disease. *Clinical and Experimental Immunology*, **197**, 222-229. <https://doi.org/10.1111/cei.13300>
- [38] Satooka, H., Nakamura, Y. and Hirata, T. (2025) ROS-Dependent SOCS3 Upregulation Disrupts Regulatory T Cell Stability during Autoimmune Disease Development. *Redox Biology*, **82**, Article 103590. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2025.103590>
- [39] Olsson, L.M., Lindqvist, A., Källberg, H., Padyukov, L., Burkhardt, H., Alfredsson, L., *et al.* (2007) A Case-Control Study of Rheumatoid Arthritis Identifies an Associated Single Nucleotide Polymorphism in the NCF4 Gene, Supporting a Role for the NADPH-Oxidase Complex in Autoimmunity. *Arthritis Research & Therapy*, **9**, R98. <https://doi.org/10.1186/ar2299>
- [40] Zhang, T., Li, R., Huang, Q., Pan, H., Ye, D. and Li, X. (2020) Association of NCF2, NCF4, and CYBA Gene Polymorphisms with Rheumatoid Arthritis in a Chinese Population. *Journal of Immunology Research*, **2020**, Article 8528976. <https://doi.org/10.1155/2020/8528976>
- [41] Chen, T., Zhou, Z., Liu, Y., Xu, J., Zhu, C., Sun, R., *et al.* (2024) Neutrophils with Low Production of Reactive Oxygen Species Are Activated during Immune Priming and Promote Development of Arthritis. *Redox Biology*, **78**, Article 103401. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103401>
- [42] Shakya, A.K., Kumar, A., Holmdahl, R. and Nandakumar, K.S. (2016) Macrophage-Derived Reactive Oxygen Species Protects against Autoimmune Priming with a Defined Polymeric Adjuvant. *Immunology*, **147**, 125-132. <https://doi.org/10.1111/imm.12546>
- [43] Wysocki, T., Wajda, A., Kmiołek, T., Wroński, J., Roszkowska, M., Olesińska, M., *et al.* (2025) NADPH Oxidase Expression Profile and PBMC Immunophenotypic Changes in Anti-TNF-Treated Rheumatoid Arthritis Patients. *Clinical Immunology*, **271**, Article 110414. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2024.110414>
- [44] Lores, P., Costa, M., Saravia, A., Landeira, M., da Costa, V., Rodríguez-Zraquía, S.A., *et al.* (2025) Reactive Oxygen Species Production by Monocytes Negatively Correlates with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Immunology Letters*, **276**, Article 107052. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2025.107052>

- [45] Nieto-Patlán, A., Fernández Dávila, N.S., Wang, Y., Zelnick, M., Muscal, E., Curry, M., *et al.* (2024) Case Report: P40Phox Deficiency Underlying Pediatric-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Pediatrics*, **12**, Article ID: 1425874. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1425874>
- [46] Luo, H., Urbanaviciute, V., Saei, A.A., Lyu, H., Gaetani, M., Végvári, Á., *et al.* (2023) NCF1-Dependent Production of ROS Protects against Lupus by Regulating Plasmacytoid Dendritic Cell Development and Functions. *JCI Insight*, **8**, e164875. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.164875>
- [47] Armstrong, D.L., Eisenstein, M., Zidovetzki, R. and Jacob, C.O. (2015) Systemic Lupus Erythematosus-Associated Neutrophil Cytosolic Factor 2 Mutation Affects the Structure of NADPH Oxidase Complex. *Journal of Biological Chemistry*, **290**, 12595-12602. <https://doi.org/10.1074/jbc.m115.639021>
- [48] Rioux, J.D., Xavier, R.J., Taylor, K.D., Silverberg, M.S., Goyette, P., Huett, A., *et al.* (2007) Genome-Wide Association Study Identifies New Susceptibility Loci for Crohn Disease and Implicates Autophagy in Disease Pathogenesis. *Nature Genetics*, **39**, 596-604. <https://doi.org/10.1038/ng2032>
- [49] Roberts, R.L., Hollis-Moffatt, J.E., Gearry, R.B., Kennedy, M.A., Barclay, M.L. and Merriman, T.R. (2008) Confirmation of Association of IRGM and NCF4 with Ileal Crohn's Disease in a Population-Based Cohort. *Genes & Immunity*, **9**, 561-565. <https://doi.org/10.1038/gene.2008.49>
- [50] Hong, M., Ye, B.D., Yang, S., Jung, S., Lee, H., Kim, B.M., *et al.* (2018) Immunochip Meta-Analysis of Inflammatory Bowel Disease Identifies Three Novel Loci and Four Novel Associations in Previously Reported Loci. *Journal of Crohn's and Colitis*, **12**, 730-741. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jiy002>
- [51] Wu, P., Dai, J., Wang, Q., Zhang, G., Tan, S., Li, M., *et al.* (2015) Association between NCF4 Rs4821544T/C Polymorphism and Inflammatory Bowel Disease Risk in Caucasian: A Meta-Analysis. *Inflammation Research*, **64**, 825-831. <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0866-1>
- [52] Somasundaram, R., Deuring, J.J., van der Woude, C.J., Peppelenbosch, M.P. and Fuhler, G.M. (2012) Linking Risk Conferring Mutations in NCF4 to Functional Consequences in Crohn's Disease: Figure 1. *Gut*, **61**, 1097.1-1097. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301344>
- [53] Glas, J., Seiderer, J., Pasciuto, G., Tillack, C., Diegelmann, J., Pfennig, S., *et al.* (2009) Rs224136 on Chromosome 10q21.1 and Variants in PHOX2B, NCF4, and FAM92B Are Not Major Genetic Risk Factors for Susceptibility to Crohn's Disease in the German Population. *American Journal of Gastroenterology*, **104**, 665-672. <https://doi.org/10.14309/00000434-200903000-00026>
- [54] Amre, D.K., Mack, D.R., Israel, D., Krupoves, A., Costea, I., Lambrette, P., *et al.* (2012) NELL1, NCF4, and FAM92B Genes Are Not Major Susceptibility Genes for Crohn's Disease in Canadian Children and Young Adults. *Inflammatory Bowel Diseases*, **18**, 529-535. <https://doi.org/10.1002/ibd.21708>
- [55] Dhillon, S.S., Fattouh, R., Elkadri, A., Xu, W., Murchie, R., Walters, T., *et al.* (2014) Variants in Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase Complex Components Determine Susceptibility to Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, **147**, 680-689.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.06.005>
- [56] Denson, L.A., Jurickova, I., Karns, R., Shaw, K.A., Cutler, D.J., Okou, D.T., *et al.* (2018) Clinical and Genomic Correlates of Neutrophil Reactive Oxygen Species Production in Pediatric Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterology*, **154**, 2097-2110. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.02.016>
- [57] Wright, M., Chandrakasan, S., Okou, D.T., Yin, H., Jurickova, I., Denson, L.A., *et al.* (2019) Early Onset Granulomatous Colitis Associated with a Mutation in NCF4 Resolved with Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *The Journal of Pediatrics*, **210**, 220-225. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.03.042>
- [58] Conway, K.L., Goel, G., Sokol, H., Manocha, M., Mizoguchi, E., Terhorst, C., *et al.* (2012) P40Phox Expression Regulates Neutrophil Recruitment and Function during the Resolution Phase of Intestinal Inflammation. *The Journal of Immunology*, **189**, 3631-3640. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1103746>
- [59] Falcone, E.L., Abusleme, L., Swamydas, M., Lionakis, M.S., Ding, L., Hsu, A.P., *et al.* (2016) Colitis Susceptibility in P47Phox^{-/-} Mice Is Mediated by the Microbiome. *Microbiome*, **4**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0159-0>
- [60] Neehus, A., Fusaro, M., Bodemer, C., Roelens, M., Gervais, A., Casanova, J., *et al.* (2023) A New Patient with P40Phox Deficiency and Chronic Immune Thrombocytopenia. *Journal of Clinical Immunology*, **43**, 1173-1177. <https://doi.org/10.1007/s10875-023-01498-4>
- [61] Chakkyar, K., Saravanan, P., Habeeb, A.M., Manakkad, S.P., Edavazhippurath, A., Pradhan, R.K., *et al.* (2025) Hepatosplenic Abscesses in a Child with P40Phox Deficiency Due to a Homozygous NCF4 Variant. *Pediatric Allergy and Immunology*, **36**, e70226. <https://doi.org/10.1111/pai.70226>
- [62] Rojas, J., Arango-Franco, C.A., Moncada-Velez, M., Arboleda, D.M., Figueredo, E.A., Molina, M., *et al.* (2026) Chronic Granulomatous Disease: Clinical, Microbial, and Genetic Findings in 39 Colombian Patients. *Journal of Human Immunology*, **2**, e20250257. <https://doi.org/10.70962/jhi.20250257>

- [63] Liu, S. and Zhu, H. (2023) Anti-TNF Therapy Regulates Phagosome Pathway by Inhibiting NCF4 Expression to Treat Ankylosing Spondylitis. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, **23**, 355-364.
- [64] Xing, Y., Lin, Q., Tong, Y., Zhou, W., Huang, J., Wang, Y., *et al.* (2020) Abnormal Neutrophil Transcriptional Signature May Predict Newly Diagnosed Latent Autoimmune Diabetes in Adults of South China. *Frontiers in Endocrinology*, **11**, Article ID: 581902. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.581902>
- [65] Lin, W., Shen, P., Song, Y., Huang, Y. and Tu, S. (2021) Reactive Oxygen Species in Autoimmune Cells: Function, Differentiation, and Metabolism. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 635021. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.635021>