

• 综述 •

炎症细胞因子及通路在骨关节炎中的研究进展*

郭伟雄¹ 综述, 魏波^{1,2△} 审校

(1. 广东医学院附属医院骨科, 广东湛江 524007; 2. 广东医学院, 广东湛江 524007)

关键词: 骨关节炎; 炎症细胞因子; 信号通路**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.15.048**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2015)15-2240-02

骨关节炎是一种常见的慢性退行性骨关节疾病, 其典型的病理变化为关节软骨破坏和继发性骨质增生。常表现为关节软骨破坏、关节表面骨赘形成、滑膜细胞增生和关节腔隙变窄。骨关节炎已成为发展中国家导致老年人病残的普遍因素^[1-2]。其发病机制尚未完全阐明, 目前认为炎症机制在其中发挥着重要作用, 其通过多种炎症细胞因子与信号通路相互调控, 从而使细胞合成代谢与分解代谢失衡而改变了细胞的成分、结构和功能, 导致了骨关节炎的发生、发展。研究证实 NF-κB 信号通路、MAPKs 信号通路、Wnt/β-catenin 信号通路及相关细胞因子(白介素、TNF-α、IGF 等)在骨性关节炎发病中起着至关重要的作用。本文就骨性关节炎发生、发展过程中相关通路及细胞因子作一综述。

1 骨关节炎相关的细胞因子

根据细胞来源和生物特性的不同, 细胞因子可分为以下三类^[3]: 致炎细胞因子、抗炎细胞因子、合成性细胞因子。正常情况下各种细胞因子相互作用, 共同维系着动态平衡的稳定。

1.1 致炎细胞因子 致炎细胞因子包括白介素(IL)-1、IL-17、IL-18、TNF-α 等。IL-1 包括 IL-1α 和 IL-1β 两种亚型。其中 IL-1β 在骨关节炎发病机制中具有重要的作用^[4]。体外研究发现, 骨关节炎滑膜组织细胞和软骨细胞培养基上清液中 IL-1β 明显升高^[5]。IL-1 与其受体结合后, 通过第二信使将信息传递至细胞内可干扰细胞的正常生理功能。而且 IL-1 可活化单核巨噬细胞, 并促进 NO、前列腺素、胶原酶、基质金属蛋白酶等的产生, 促进炎症的发生, 导致关节破坏。IL-17, 是由 CD4⁺ 记忆 T 淋巴细胞和单核细胞分泌的一种炎性细胞因子, 与骨关节炎的发生有密切关联^[6]。IL-17 可刺激滑膜细胞炎症因子(IL-26、IL-28 等)的表达, 并促进 NO 的产生, 而且与肿瘤坏死因子、IL-10 具有协同作用, 增加前列腺素 E2 的合成, 进而促进环氧合酶 COX-2 的表达。IL-18 属于 IL-1 家属成员。其可诱导 T 淋巴细胞产生干扰素和粒细胞集落刺激因子, 促进 T 细胞增值和 NK 细胞的作用, 加强 FAS-L 接受的细胞毒作用, 同 IL-1 类似, IL-8 同样也可以诱导基质金属蛋白酶产生, 导致关节破坏。TNF-α 主要来源于单核巨噬细胞, 其作用与及在机体内分布部位与 IL-1 相似, 在骨关节炎患者的软骨及滑膜中均能检测出高表达的 TNF-α。此外, IL-6、IL-7、IL-8、IL-16 等致炎因子也与关节炎的滑膜炎、软骨破坏有关。

1.2 抗炎细胞因子 抗炎细胞因子包括 IL-4、IL-9、IL-10 等。IL-4 在软骨代谢中具有重要的保护意义, 相关学者对血清 IL-4 和 sIL-4R 与骨关节炎研究中发现, sIL-4R 在骨关节炎患者中显著高于健康对照组而且 sIL-4R 与骨关节炎严重程度有关^[7]。体外实验证明 IL-4 可抑制 IL-1 作用, 进而起到保护软骨的作用, 而且 IL-4 对软骨细胞应力传到具有调节作用。IL-

9 可促进软骨细胞分裂、合成胶原、蛋白多糖的作用。IL-9 在骨关节炎早期具有刺激自我修复的作用。IL-10 可抑制 IL-6 等相关炎症因子的合成与分泌, 而且具有免疫调节作用^[8]。Helmark 等学者研究发现给予骨关节炎患者运动疗法后, 患者病情改善与 IL-10 升高有关^[9]。

1.3 合成性细胞因子 合成性细胞因子主要包括转化生长因子-β、胰岛素生长因子、骨形态发生蛋白等。转化生长因子-β 可以促进各种胶原、蛋白多糖、骨黏连蛋白、骨桥素和碱性磷酸酶合成^[10]。其具体保护机制包括下面几项。(1) 转化因子-β 能促进软骨细胞 DNA 复制, 促进细胞外基质合成。(2) 增加 IL-1Ra 的表达, 减少 IL-2R 的表达。胰岛素样生长因子可调节糖原和蛋白质的合成, 参与细胞增值、分化、凋亡并诱导软骨生成^[11]。其机制包括:(1) 刺激软骨细胞 mRNA 的转录和蛋白质翻译。(2) 抑制 IL-1 的表达以及软骨细胞外基质的降解。(3) 与其他因子协同放大生长转化因子-β 对软骨细胞的保护作用。骨形态发生蛋白是促进骨形成和诱导软骨分化的重要细胞外信号分子, 并且在软骨损伤和修复中具有重要作用^[12]。骨形态发生蛋白可增强转化生长因子-β、胰岛素生长因子的表达, 抑制 IL-1、IL-6 等炎症因子的表达, 进而对软骨细胞起到保护性作用。

2 骨关节炎相关的通路

目前研究表明, 骨关节炎并不是单一信号通路调节的, 它受到多种信号通路共同调节, 进而导致关节软骨的分解代谢大于合成代谢的结果。这些通路包括 NF-κB、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase MAPKs)、Wnt/β-catenin 等通路。

2.1 NF-κB 信号通路 NF-κB 信号通路参与并调节软骨细胞的增值、分化、凋亡, 在骨关节炎炎症反应及疾病发生过程中具有重要作用。NF-κB 家族包括 RelA(P65)、RelB、c-Rel、NF-κB1(p50)、NF-κB2。最常见的由 P65 和 P50 组成的异源二聚体存在于人体几乎所有细胞。体外动物实验和细胞实验均表明 NF-κB 信号通路在骨关节炎中大量激活^[13-14]。NF-κB 和 MAPK 共同参与抑制 II 型胶原的表达和促进肿瘤坏死因子的表达。并且 NF-κB 可以增加各种炎症因子(IL-6、IL-8 等)的表达, 促进炎症的发生。另外 NF-κB 还可以调节 NO 的产生, 进而促进软骨细胞的凋亡。

2.2 丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)信号通路 MAPK 信号传导通路, 广泛存在于哺乳动物体内的各类细胞中, 参与细胞各种生理、病理过程^[15]。MAPK 信号传导通路为三级激酶磷酸化级联反应。MAPK 家族包括: 细胞外调节信号激酶(ERK), cjun 氨基末端激酶(JNK), P38 等亚族。其中与关节炎相关的主要是 P38, JNK 通路。P38 调节软骨细胞表型维持

* 基金项目: 湛江市科技基金(20504zkkjj20120006); 广东省科技计划项目(2011B031800172)。 作者简介: 郭伟雄, 男, 医师, 主要从事骨关节炎方面研究。 △ 通讯作者, E-mail: webjxmc@163.com。

及细胞分化、增殖、凋亡。P38 可促进软骨各种促分解因子 IL-1 转化酶和 IL-1 β 的合成,进而增加环氧合酶及前列腺素 E2 的合成,促进软骨细胞损伤。而且 P38 可促进 TNF- α 活化,诱导软骨细胞凋亡。另外 P38 可激活基质金属蛋白酶,进而促进胶原降解。JNK 通路与 P38 通路类似,也可激活 TNF- α 和其他炎症因子,促进软骨细胞凋亡^[16-18]。

2.3 Wnt/ β -catenin 信号通路 Wnt/ β -catenin 信号通路可以调节软骨基质分解以及软骨细胞凋亡^[19]。而且 Wnt/ β -catenin 通路可以促进金属蛋白酶的表达并且加强 IL-1 的作用。近些年遗传学研究证实 Wnt/ β -catenin 信号通路的分子伴侣是骨关节炎的候选基因。这些均说明了 wnt/ β 通路与骨关节炎关系密切。但目前 Wnt/ β -catenin 通路与骨关节炎的关系研究尚少,Wnt/ β -catenin 通路在骨关节炎作用机制尚无明确解释。

3 结论与展望

随着分子生物学、遗传学等学科的发展,进一步深入认识了骨关节炎的发病机制,对骨关节炎的治疗提供了更深刻的理论依据。但各种细胞因子与通路之间的关联尚无较明确解释,其发生的分子学变化尚不清楚。随着研究的深入,这些分子学变化将成为骨关节炎研究的热点问题,详细了解关节炎中细胞因子及上下游传导通路的机制,将会为骨关节炎的治疗提供更加明确的方法与途径。这表示通过研究相关炎症信号通路及相关炎症因子在骨性关节炎发病机制中的作用将有助于骨性关节炎的定向治疗,从而为骨性关节炎的临床治疗开辟更加广阔前景。

参考文献

- [1] Hunter DJ. Osteoarthritis[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2011, 25(6): 801-814.
- [2] Brandt KD, Dieppe P, Radin E. Etiopathogenesis of osteoarthritis[J]. Med Clin North Am, 2009, 93(1): 1-24.
- [3] Goldring MB. Anticytokine therapy for osteoarthritis[J]. Expert Opin Biol Ther, 2001, 1(5): 817-829.
- [4] Shen S, Guo J, Luo Y, et al. Functional proteomics revealed IL-1 β amplifies TNF downstream protein signals in human synoviocytes in a TNF-independent manner[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 450(1): 538-544.
- [5] 郑柏生,李锋生.骨关节炎患者骨桥蛋白、IL-1 β 表达水平及意义[J].临床合理用药杂志,2014,7(8):1-3.
- [6] Cai L, Yin JP, Starovasnik MA, et al. Pathways by which interleukin 17 induces articular cartilage breakdown in vitro and in vivo [J]. Cytokine, 2001, 16(1): 10-21.
- [7] 叶伟雄,江斌,戴丽冰,等.血清 IL-4 和 sIL-4R 与骨关节炎严重程度的相关性研究[J].安徽医学,2010,31(8):865-867.
- [8] Fytilli P, Giannatou E, Karachalios T, et al. Interleukin-10G and interleukin-10R microsatellite polymorphisms and osteoarthritis of the knee[J]. Clin Exp Rheumatol, 2005, 23(5): 621-627.
- [9] Helmark IC, Mikkelsen UR, Borglum J, et al. Exercise increases interleukin-10 levels both intraarticularly and peri-synovially in patients with knee osteoarthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(4): 126-128.
- [10] Sakimura K, Matsumoto T, Miyamoto C, et al. Effects of insulin-like growth factor I on transforming growth factor beta1 induced chondrogenesis of synovium-derived mesenchymal stem cells cultured in a polyglycolic acid scaffold[J]. Cells Tissues Organs, 2006, 183(2): 55-61.
- [11] 付勤,肖逸鹏,王志为,等.生长因子促成年兔关节软骨细胞增殖的研究[J].中国修复重建外科杂志,2002,16(4):219-222.
- [12] 林禹丞,王宸,芮云峰,等.骨形态发生蛋白 2 诱导慢性腱病大鼠肌腱干细胞体外成骨、成软骨分化[J].中国组织工程研究,2014, 18(19):3075-3081.
- [13] Sha WC, Liou HC, Tuomanen EI, et al. Targeted disruption of the p50 subunit of NF- κ B leads to multifocal defects in immune responses[J]. Cell, 1995, 80(2): 321-330.
- [14] Bowles RD, Mata BA, Bell RD, et al. In vivo luminescence imaging of NF- κ B activity and serum cytokine levels predict pain sensitivities in a rodent model of osteoarthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(3): 637-646.
- [15] Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes[J]. Science, 2004, 306(5695): 457-461.
- [16] Nishitani K, Ito H, Hiramitsu T, et al. PGE2 inhibits MMP expression by suppressing MKK4-JNK MAP kinase-c-JUN pathway via EP4 in human articular chondrocytes[J]. J Cell Biochem, 2010, 109(2): 425-433.
- [17] Doll DN, Barr TL, Simpkins JW. Cytokines: their role in stroke and potential use as biomarkers and therapeutic targets[J]. Aging Dis, 2014, 5(5): 294-306.
- [18] Ye Z, Chen Y, Zhang R, et al. c-Jun N-terminal kinase-c-Jun pathway transactivates Bim to promote osteoarthritis[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2014, 92(2): 132-139.
- [19] Bernard NJ. Osteoarthritis: Repositioning verapamil--for Wnt of an OA treatment[J]. Nat Rev Rheumatol, 2014, 10(5): 260-266.

(收稿日期:2015-04-28)

• 综述 •

NK 细胞的活化信号轴 NKG2D/NKG2DL^{*}

张 曼¹ 综述, 苏丽萍^{2△} 审校

(1. 山西医科大学研究生学院,山西太原 030001;2. 山西医科大学附属肿瘤医院,山西太原 030013)

关键词:NK 细胞; 活化信号; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.15.049

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)15-2241-04

随着肿瘤发病率的逐年提高,人们越来越重视对肿瘤预防和治疗的研究。近年来,生物治疗包括过继免疫治疗作为一种

新型抗癌疗法也逐渐兴起。自 1975 年有研究者发现 NK 细胞以来,其在起源、分化、效应功能等方面逐渐为人所了解,并在

* 基金项目:山西省科技厅基础研究计划项目(2013011056-4)。作者, E-mail: sulp2005@sohu.com。

作者简介:张曼,女,在读研究生,主要从事肿瘤学研究。△ 通讯作