



类风湿关节炎对骨破坏相关影响因素的研究进展

王香琳¹, 张杰²

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 中国医科大学附属第一医院, 辽宁 沈阳 110001)

摘要: 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一类常见的自身免疫性疾病,其特点主要是发病缓慢,全身多关节呈对称性疼痛与肿胀,病情如不能得到及时控制,后期会引起骨质破坏,严重者会导致关节畸形与残疾,大大降低了患者生活质量。通常患者在发病2年以上就容易引起骨质损伤,骨损伤往往是难以修复的。目前类风湿关节炎仍未有完全根治的方法,只有不到一半患者病情得到了缓解,这与骨破坏在其发病机制的尚未完全阐明息息相关。

关键词: 类风湿关节炎;骨破坏;破骨细胞;成骨细胞

中图分类号: R274

文献标志码: A

文章编号: 1671-7813(2024)07-0010-03

Research Progress on Influencing Factors of Bone Destruction in Rheumatoid Arthritis

WANG Xianglin¹, ZHANG Jie²

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110874, Liaoning, China;

2. The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning, China)

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is a kind of common autoimmune disease, which is characterized by slow onset, symmetrical pain and swelling in multiple joints of the whole body. If the progress of the disease is not controlled in time, it will cause bone destruction in the later stage, and even lead to joint deformity and disability in severe cases, which greatly reduces the quality of life of patients. Usually, patients are prone to bone damage after more than two years of onset, and bone damage is often difficult to repair. Up to now, there is still no complete cure for rheumatoid arthritis, and less than half of patients with RA have been relieved, which is closely related to the fact that the pathogenesis of bone destruction has not been fully clarified.

Keywords: rheumatoid arthritis; bone destruction; osteoclast; osteoblast

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)发病概率女性高于男性,大约是男性的2~3倍,欧美国家的发病概率更高。RA各个年龄阶段都可能会发病,集中发病年龄30~50岁。RA的骨组织动态平衡被打破,主要是由于破骨细胞(OC)和成骨细胞(OB)的比例不能维持平衡所导致,由于破骨细胞的异常增殖分化,使成骨细胞的活性受到抑制,二者比例的失衡最终使骨组织平衡受破坏,导致骨破坏产生^[1]。随着对RA研究的不断进展,新的治疗药物不断出现,对RA的病情进展有了明显的控制,但是根治方法仍未出现,这与后期患者骨质破坏的不可逆转息息相关。因此本文对RA骨破坏的发病机制及治疗方法进行综述,探讨临床RA治疗新指南。

1 类风湿关节炎的发病机制

1.1 OC的骨吸收增加

OC的起源已被证明随着生命阶段而变化,在生命发育的早期,OC主要来源于卵黄囊红髓系祖细胞,而骨髓造血干细胞

是成人破骨细胞的来源^[2],由这些细胞分化而成的单核巨噬细胞相互融合最终形成的多核巨细胞,其直径100 μm左右,约有2~50个密切聚集的细胞核。OC在骨骼的发育和形成中主要发挥骨吸收功能,具有降解骨质的独特作用,其功能的亢奋或衰退,都会引起骨质的病变,是类风湿关节炎发病的关键细胞。OC的异常改变都会对RA骨质破坏方面起着重要的作用^[3]。OC是源自单核/巨噬细胞谱系细胞并吸收骨骼的多核细胞,由巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)和核因子-κB受体激活剂配体(RANKL)从单核细胞/巨噬细胞系细胞分化而来^[4],OC生成后依附于表面的骨组织,并分泌多种溶酶体酶及酸类物质^[5],正常的OB与OC之间的活动是骨组织自我更新的必要途径,但是由于RA患者的治疗不及时或者失治误治,骨组织稳态被打破,OC生成数量大于凋亡数量,则导致骨破坏的发生。

1.1.1 OPG/RANKL/RANK信号通路与OC骨破坏的发病机制主要是破骨细胞分化和活性的上调导致不平衡的骨吸收,从而导致的骨质损伤^[6]。在对OC的增殖分化调控中,骨保护素(OPG)/RANKL/核因子-κB受体活化因子(RANK)信号通路起着重要的调节作用。OPG,又名OC刺激因子,属于TNF受体家族的一种生长因子^[7],是由OB分泌的一种重要的拮抗型受体^[8]。OPG具有抑制OC增殖分化及其活性的功能,可以

基金项目: 国家自然科学基金项目(81973661)

作者简介: 王香琳(1995-),女,内蒙古赤峰人,硕士在读,研究方向:中医内科。

通讯作者: 张杰(1971-),女,辽宁沈阳人,主任医师,博士,研究方向:中西医结合诊治风湿免疫疾病。E-mail: zhangjie945@126.com。



通过竞争性结合核因子- κ B受体活化因子配体,阻断RANK与核因子- κ B受体活化因子配体的结合,由于RANK具有促进OC形成、抑制其凋亡并增加OC的生存时间作用,若RANKL不能与RANK结合,则OC的分化成熟受到抑制,从而可以达到减缓OC异常增殖引起的骨代谢不平衡。

1.1.2 Notch 信号通路 Notch信号通路对OC的增殖、分化和调控起着重要作用,在骨骼中,Notch信号控制OC分化和骨吸收活性,还可以对OC前体直接进行控制^[9]。Notch大家族中包含几种跨膜受体如Notch1、Notch2、Notch3、Notch4,它们与邻近的细胞表达的配体Jagged (JAG)1和JAG2,以及Delta-like (DLL)1、DLL3和DLL4结合。其中Notch1可以直接作用于OC前体,来抑制OC分化,OC前体中Notch1基因的缺失增强了OC的发生,而其过表达则抑制OC分化^[10];Notch2也可以通过直接和间接机制增强OC分化和功能^[11],由于Notch2在髓系中表达,可以直接促进OC的形成,也可以通过诱导RANKL来增强OC的生成。Notch3不与OC直接发生作用,是通过诱导OB和骨细胞中RANKL的表达,诱导OC生成分化^[12]。Notch4在骨骼细胞中表达有限^[13]。

1.1.3 免疫细胞及相关因子对OC影响 免疫系统的改变是导致RA骨破坏的重要影响因素之一。巨噬细胞是OC的前体,在M-CSF和RANKL的刺激下分化形成OC^[13],巨噬细胞有2个亚型,经典激活/促炎型(M1)和替代激活/抗炎型(M2)^[14],其中M1可以通过分泌多种细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)等来促进破骨细胞前体的数量增加,或者直接增加破骨细胞前体向破骨细胞分化^[15],M2分泌的相关细胞因子如白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-10(IL-10)等,可以抑制破骨细胞前体向破骨细胞分化^[16]。B淋巴细胞是适应性免疫系统的细胞,B细胞过度增殖,分泌的G-CSF增多,G-CSF可以促进OB的前体细胞增殖^[17],除了G-CSF,激活的B细胞还可以在炎症条件下分泌RANKL,从而激活破骨细胞的形成^[18],在正常生理条件下,B细胞可以产生40%~60%的OPG,从而抑制OC分化^[19];T细胞于骨髓中造血干细胞中产生,有诸多亚群,其功能各不相同。其中辅助性T细胞(TH17细胞)在各种环境刺激下分化为相应的细胞亚群并分泌各种细胞因子,进而影响破骨细胞活性^[20]。比如Th1、Th2均分泌 γ 干扰素和IL-4来抑制OC的形成,Th17分泌的白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-22(IL-22)、TNF- α 等^[21],可以直接促进OC的增殖分化,加快骨侵蚀的进展。

1.2 成骨细胞的骨形成受抑制

1.2.1 Wnt/ β -catenin 信号通路 Wnt信号在骨骼发展中非常重要,因为它促进未成熟成骨细胞的增殖、扩张和存活^[22]。 β -catenin在Wnt信号通路里面属于中枢性因子。低密度脂蛋白(Wnt-frizzled-LRP)复合物通过激活散乱蛋白从而激活经典WNT通路,并抑制GSK3 β 的磷酸化,使 β -catenin不被降解,在胞浆内不断积聚,积聚的 β -catenin不断向细胞核转移,并与转录因子T细胞因子(Tcf)淋巴增强子结合因子(Lef)结合,上调靶基因表达导致骨形成并阻碍骨吸收^[23]。

1.2.2 DKK1 DKK1是一种分泌型糖蛋白,可以抑制调节成

骨细胞分化的经典Wnt信号通路的,它通过低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6(LRP5/6)和Krm(辅助细胞表面蛋白的一种)的结合来发挥作用,达到对成骨细胞来增殖分化的抑制作用^[24]。当LRP5/6表达正常时,DKK1可以与Lrps结合并抑制Wnt信号的传导^[25]。颜露等^[26]在体外对OB分化机制的作用研究中观察到,Wnt通路的关键因子DKK1表达下调,而与成骨相关的蛋白如 β 连环蛋白、Runx2的表达升高,林良波^[27]研究发现,通过BMP-Smad途径,DKK1可以抑制成骨关键因子Runx2的表达,DKK1还可以通过抑制经典Wnt通路来抑制重组腺病毒诱导间充质干细胞向成骨分化。DKK1还可以通过中和抗体BHQ880的表达来上调 β -catenin水平,并下调NF- κ B活性,来增加成骨细胞增殖分化和减少成骨细胞生成的不利因素,并减少IL-6分泌^[28]。

1.2.3 Runt 相关转录因子 2(Runx2) Runx2属于Runx家族,对维持OB的增殖分化稳定起着重要作用。在OB分化过程中Runx2在未分化的间充质细胞中弱表达,在未成熟的OB中表达处于最高水平,在成熟的OB中表达下调^[29],Runx2对成骨细胞的增殖起着负反馈作用。PRATAP J等^[30]研究发现,敲除Runx2的颅骨细胞在体外比野生型颅骨细胞增殖得更快;GHALI O^[31]研究发现,Runx2能抑制具有成骨潜能的细胞和骨肉瘤细胞的增殖,将针对Runx2的siRNA引入人间充质干细胞,间充质干细胞的数量增加。Runx2通过对细胞周期调节改善骨内微环境平衡,诱导成骨细胞生产和骨增长。

2 类风湿关节炎相关治疗

2.1 西医疗法

近年来随着对RA研究的不断进展,治疗方法也逐渐完善,治疗药物主要有非甾体抗炎类药(布洛芬),抗风湿药物(甲氨蝶呤、柳氮黄吡啶等),糖皮质激素药物(强的松、甲泼尼龙)、新型生物制剂(TNF- α 抑制剂、IL-6受体抑制剂、CD20抑制剂)等^[32],均在临床上起到不错的效果,但不宜长期服用,长期使用会增加胃肠道不良反应,增加肝肾功能损害风险。靶向生物制剂的利用对临床患者的病情带来了明显的改善,靶向治疗可以特异性针对某个别细胞因子的作用,它对正常的细胞组织副作用较小。但利用生物制剂治疗费用比常规治疗费用高,目前,我国RA患者对生物制剂临床应用较少,仅占全部RA患者的1/10,因此要积极探索更加高效的治疗手段。

2.2 中医疗法

RA在中医属于“痹证”范畴,对痹证的治疗留下了许多宝贵的经验和著名的方剂,经过后世医家的传承与发扬,取得非常不错的治疗效果。陈昶^[33]将306例RA患者分为观察组(归四逆汤组加西药组)和对照组(常规西药组),观察组IL-17、白细胞介素-27(IL-27)、M-CSF、TNF- α 、COX-2及白细胞介素-32(IL-32)的指标均低于对照组。邵飞等^[34]使用自拟化痰祛瘀蠲痹汤辅助西药治疗,对RA患者抗CCP抗体、类风湿因子水平的影响观察,将90例患者分为观察组(自拟化痰祛瘀蠲痹汤加西药)和对照组(常规西药),观察到观察组患者VAS评分、ESR、CRP等炎症因子等均明显低于对照组。除了传统汤剂外,单位中药的某些成分也可以缓解RA的病情,如白芍的芍药苷、山柰酚,雷公藤中提取有效成分雷公藤总苷,



从青藤中提出来的青藤碱等,此外传统膏方、针灸疗法、推拿手段、中药塌渍等均对 RA 患者的病情缓解起重要作用。

3 小结

骨破坏是 RA 致畸致残的重要原因,因此早诊断早治疗是减缓 RA 骨破坏进程的重要方法。由于目前仍未有根治 RA 的药物及方法,继续加深对骨破坏发病机理的研究,积极探索新的治疗手段和更加安全、价格更加便宜的新药来提高临床治疗的效果,是我们共同的追求。

参考文献

[1] GIULIANI N, FERRETTI M, BOLZONI M, et al. Increased osteocyte death in multiple myeloma patients; role in myeloma - induced osteoclast formation[J]. *Leukemia*, 2012, 26(6): 1391 - 1401.

[2] JACOME GALARZA CE, PERCIN GI, MULLER JT, et al. Developmental origin, functional maintenance and genetic rescue of osteoclasts [J]. *Nature*, 2019, 568(7753): 541 - 545.

[3] TAKEUCHI T, YOSHIDA H, TANAKA S. Role of interleukin - 6 in bone destruction and bone repair in rheumatoid arthritis[J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(9): 102884

[4] ONO T, NAKASHIMA T. Recent advances in osteoclast biology[J]. *Histochem Cell Biol*, 2018, 149(4): 325 - 341.

[5] 陈辉文. 新补骨脂异黄酮抑制破骨细胞分化、减轻小鼠去卵巢后骨质丢失的作用及机制研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2021.

[6] VALENTIN OPRAN A, CHARHON SA, MEUNIER PJ, et al. Quantitative histology of myeloma - induced bone changes[J]. *Br J Haematol*, 1982, 52(4): 601 - 610.

[7] RUILIAN Z, YING G, HONGMEI S, et al. Exploration of the Effect of Icaritin on Nude Mice with Lung Cancer Bone Metastasis via the OPG/RANKL/RANK System [J]. *Comput Math Methods Med*, 2022 (2022): 2011625.

[8] AZIZIEH FY, SHEHAB D, JARALLAH KA, et al. Circulatory Levels of RANKL, OPG, and Oxidative Stress Markers in Postmenopausal Women With Normal or Low Bone Mineral Density[J]. *Biomark Insights*, 2019(14): 1177271919843825.

[9] YU J, CANALIS E. Notch and the regulation of osteoclast differentiation and function[J]. *Bone*, 2020(138): 115474.

[10] BAI S, KOPAN R, ZOU W, et al. NOTCH1 regulates osteoclastogenesis directly in osteoclast precursors and indirectly via osteoblast lineage cells[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(10): 6509 - 6518.

[11] ASHLEY JW, AHN J, HANKENSON KD. Notch signaling promotes osteoclast maturation and resorptive activity[J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(11): 2598 - 2609.

[12] CANALIS E, YU J, SCHILLING L, et al. The lateral meningocele syndrome mutation causes marked osteopenia in mice[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(36): 14165 - 14177.

[13] 蒋雨璨, 李明政, 张红梅. 巨噬细胞亚型与破骨细胞形成关系的研究进展[J]. *重庆医科大学学报*, 2023, 48(3): 341 - 345.

[14] ZAIDI M, CARDOZO CP. Receptor becomes a ligand to control bone remodelling[J]. *Nature*, 2018, 561(7722): 180 - 181.

[15] MUOZ J, AKHAVAN NS, MULLINS AP, et al. Macrophage Polarization and Osteoporosis: A Review[J]. *Nutrients*, 2020, 12(10): 2999.

[16] YANG D, WAN Y. Molecular determinants for the polarization of macrophage and osteoclast[J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(5):

551 - 563.

[17] ZHANG Z, YUAN W, DENG J, et al. Granulocyte colony stimulating factor (G - CSF) regulates neutrophils infiltration and periodontal tissue destruction in an experimental periodontitis[J]. *Mol Immunol*, 2020(117): 110 - 121.

[18] LI Y, TERAUCHI M, VIKULINA T, et al. B Cell Production of Both OPG and RANKL is Significantly Increased in Aged Mice[J]. *Open Bone J*, 2014(6): 8 - 17.

[19] ONO T, HAYASHI M, SASAKI F, et al. RANKL biology: bone metabolism, the immune system, and beyond[J]. *Inflamm Regen*, 2020(40): 2.

[20] 王洋洋, 徐媛, 苑功名, 等. 类风湿关节炎骨破坏及其针灸治疗的骨免疫学机制研究现状[J]. *山东中医杂志*, 2022, 41(3): 343 - 347.

[21] 沈炜琦, 王中秀, 谭静怡, 等. 白介素 - 17 诱导自噬促进破骨前体细胞分化的机制[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2021, 50(2): 162 - 170.

[22] KARNER CM, LONG F. Wnt signaling and cellular metabolism in osteoblasts[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(9): 1649 - 1657.

[23] KIM JH, LIU X, WANG J, et al. Wnt signaling in bone formation and its therapeutic potential for bone diseases[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2013, 5(1): 13 - 31.

[24] SPAAN I, RAYMAKERS RA, VAN DE STOLPE A, et al. Wnt signaling in multiple myeloma: a central player in disease with therapeutic potential[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 67.

[25] MAO B, WU W, DAVIDSON G, et al. Kremen proteins are Dickkopf receptors that regulate Wnt/beta - catenin signalling[J]. *Nature*, 2002, 417(6889): 664 - 667.

[26] 颜露. 体外研究 DKK1 在牙囊细胞的表达及在成骨分化的作用机制[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2019.

[27] 林良波. Wnt 信号抑制剂 DKK1 对 BMP9 诱导干细胞骨向分化的影响及机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.

[28] FULCINITI M, TASSONE P, HIDESHIMA T, et al. Anti - DKK1 mAb (BHQ880) as a potential therapeutic agent for multiple myeloma[J]. *Blood*, 2009, 114(2): 371 - 379.

[29] KOMORI T. Regulation of Proliferation, Differentiation and Functions of Osteoblasts by Runx2 [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7): 1694.

[30] PRATAP J, GALINDO M, ZAIDI SK, et al. Cell growth regulatory role of Runx2 during proliferative expansion of preosteoblasts[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(17): 5357 - 5362.

[31] GHALI O, CHAUVEAU C, HARDOUIN P, et al. TNF - alpha's effects on proliferation and apoptosis in human mesenchymal stem cells depend on RUNX2 expression[J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(7): 1616 - 1626.

[32] 刘蔚翔, 姜泉. 中西医结合治疗类风湿关节炎的研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(12): 7251 - 7257.

[33] 陈昶. 当归四逆汤对类风湿性关节炎患者骨代谢及炎症细胞因子水平的影响[J]. *中国医学创新*, 2023, 20(4): 102 - 106.

[34] 邵飞, 郑英杰, 周明韬. 自拟化痰祛瘀蠲痹汤辅助西药治疗对类风湿性关节炎(痰瘀痹阻证)患者抗 CCP 抗体、类风湿因子水平的影响[J]. *四川中医*, 2022, 40(12): 112 - 116.

(本文编辑: 张丽)