

· 综述 ·

强直性脊柱炎的骨免疫学机制及中医药治疗的研究进展

杨娟娟¹, 李浩林¹, 王振东¹, 程伟刚¹, 宋静静¹, 苏瑾¹, 陈平², 阚丽丽², 年芳红², 王海东² (1. 甘肃中医药大学中医临床学院, 甘肃 兰州 730030; 2. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050)

摘要: 强直性脊柱炎(Ankylosing spondylitis, AS)是以炎性背痛为主要临床特点的慢性炎症性自身免疫性疾病, 其病理特征主要包括炎症、骨破坏和病理性新骨形成。AS 病因错综复杂, 主要与遗传、感染、环境及肠道菌群等因素相关, 其病机暂未明确。近年来, 骨免疫学作为研究炎症性关节炎的新主题, 其在 AS 发病机制及发生发展中扮演着重要角色, 主要体现在炎症反应和骨代谢失衡等方面。中医药具有多途径、多组分、多靶点、多层次的特点, 可以通过调节骨骼系统的骨细胞及免疫系统的相关因子, 改善 AS 炎症反应及骨代谢失衡, 以达到防治 AS 的目的。基于此, 该文总结了骨免疫学在 AS 发病机制中的作用, 并综述了中医药通过干预骨免疫治疗 AS 的研究现状, 以期为 AS 的治疗提供参考。

关键词: 中医药; 强直性脊柱炎; 骨免疫学; 作用机制; 炎症反应; 骨代谢失衡

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2024)08-1264-08

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2024.08.018

Research Progress on the Osteoimmunological Mechanism and Chinese Medicine Treatment of Ankylosing Spondylitis

YANG Juanjuan¹, LI Haolin¹, WANG Zhendong¹, CHENG Weigang¹, SONG Jingjing¹, SU Jin¹, CHEN Ping², KAN Lili², NIAN Fanghong², WANG Haidong² [1. Clinical College of Traditional Chinese Medicine (TCM), Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730030 Gansu, China; 2. Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou 730050 Gansu, China]

Abstract: Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory autoimmune disease characterized by inflammatory back pain. Its pathological features mainly include inflammation, bone destruction, and pathologic new bone formation. The etiology of AS is complex, and it may be related to genetics, infections, the environment, and intestinal flora. Its pathogenesis has not yet been clarified. In recent years, osteoimmunology, as a new theme in the study of inflammatory arthritis, plays an important role in the pathogenesis and development of AS, which was embodied in the inflammatory response and imbalance of bone metabolism. Traditional Chinese medicine (TCM) has the characteristics of multiple pathways, multiple components, multiple targets and multiple levels. TCM can improve the inflammatory response and bone metabolism imbalance of AS by regulating the osteoblasts of the skeletal system and the related factors of the immune system, thus to prevent and control AS. For this reason, the paper summarizes the role of bone immunology in the pathogenesis of AS, and reviews the current status of research on the intervention of TCM in bone immunology for the treatment of AS, with a view to providing certain references for the future clinical application of TCM in the prevention and treatment of AS.

Keywords: Traditional Chinese medicine; ankylosing spondylitis; osteoimmunology; mechanisms; inflammatory response; imbalance of bone metabolism

收稿日期: 2023-12-30

作者简介: 杨娟娟, 女, 博士研究生, 研究方向: 风湿病中医药防治。Email: 1711638266@qq.com。通信作者: 王海东, 男, 博士研究生导师, 主任医师, 研究方向: 风湿病中医药防治。Email: whaidong5895@163.com。

基金项目: 甘肃省名中医王海东传承工作室项目(国中医药规财函[2021]242号); 甘肃省科技计划资助项目(23JRRA1535); 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目(国中医药人教函[2023]85号)。

强直性脊柱炎(Ankylosing spondylitis, AS)是一种慢性炎症性自身免疫性疾病,主要侵犯骶髂关节、脊柱及外周关节,可伴发关节外表现,严重者出现脊柱畸形和强直,其病理特征为炎症反应、溶骨性骨破坏及病理性新骨形成^[1-2]。流行病学调查显示,我国 AS 发病率约为 0.3%,男:女=2~4:1,高峰发病年龄多见于 18~35 岁^[3]。AS 的病因和发病机制暂未明确,目前认为与遗传、感染、环境及肠道菌群等因素相关,最终导致关节破坏、强直、功能受损,严重影响患者的身体健康和生活质量^[4]。因此,阐明 AS 发病机制具有重要的理论和临床应用价值。近年来,骨免疫学作为研究炎症性关节炎的新主题,免疫系统和骨骼系统紊乱是 AS 发生发展的关键,故免疫系统与骨骼系统之间的调节及交叉调节已成为研究 AS 发病机制的热点^[5]。

骨免疫学主要研究骨细胞和免疫细胞之间的相互联系和相互作用,各种免疫细胞和细胞因子亦参与骨稳态和炎性骨科疾病的病理过程^[6]。骨免疫学最初的研究主要集中在炎性疾病的相关骨破坏分子机制及相关疾病,如:骨质疏松症和类风湿关节炎。最近研究发现免疫细胞(如巨噬细胞和 B 细胞)能够影响骨细胞[成骨细胞和间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)]增殖、分化、凋亡等过程,进而影响 AS 发生发展^[7]。目前,AS 治疗主要以控制临床症状和体征为目标,临床以口服药物治疗为主,而西药在缓解临床症状的同时也存在不同程度的副作用,如胃肠不适、肝肾损伤、心血管疾病等^[8]。中医药具有多环节、多途径、多靶点、多层次的特点,在调节免疫系统、抗炎、抗骨化等方面有独特作用,尤其是通过调节免疫细胞及骨细胞以改善 AS 患者炎症反应及骨稳态失衡方面疗效显著。因此,本文通过系统阐述骨免疫学与 AS 发生发展的关系,并总结中医药对 AS 骨免疫学的调节作用,以期中医药通过调控骨免疫学防治 AS 的深入研究提供一定的参考。

1 免疫细胞与 AS

免疫细胞(T 细胞、B 细胞、单核/巨噬细胞和树突状细胞等)是维持骨稳态的关键因子,在 AS 发病进程中,免疫系统失衡导致各种免疫细胞异常分泌细胞因子,其信号转导影响骨细胞的活性,导致骨稳态失衡,进而调控 AS 发病机制及病理进程。

1.1 T 细胞 T 细胞来源于骨髓多能干细胞,依据免疫应答的功能不同,将 T 细胞分为辅助性 T 细胞(helper T cells, Th)和细胞毒性 T 细胞(Cytotoxic T

cells, Tc)。Th 细胞表达 CD4(cluster of differentiation 4)被称为 CD4⁺ T 细胞,CD4⁺ T 细胞分为 Th1、Th2、Th17 和 Treg(调节性 T 细胞)4 个亚群,而 CD4⁺ T 细胞亚群失衡在 AS 发生发展过程中扮演着至关重要的角色^[9]。如 Th2 细胞因子家族产生的白细胞介素(IL)-4 和 IL-13 具有免疫调节及抑制骨吸收作用,已成为炎症性关节炎发病机制的潜在参与者。IL-4 和 IL-13 可下调核因子 κ B 受体激活物(RANK)和 RANK 配体(RANKL)的表达,并促进骨保护素(OPG)的产生,从而抑制破骨细胞分化和骨吸收^[10]。Th17 分泌的 IL-17、IL-23 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等细胞因子引起 AS 免疫调节紊乱;同时,IL-23 作为 Th17 细胞的上游驱动因子,IL-23 激活可进一步导致 IL-17、IL-22 迁移到关节,引起各种骨细胞的异常增殖、分化等,引发炎症、骨破坏及新骨形成,加重 AS 病情^[11]。Treg 既促进骨吸收,又能通过分泌 IL-10 进一步抑制 Th17 且降低 Th17/Treg 比值,从而加速 AS 病理性新骨形成过程^[12]。研究^[13-14]显示,AS 患者 CD4⁺ T 细胞亚群失衡,其中 Treg 含量较低,而 Th1/Th2 和 Th17/Treg 比值含量较高;与此一致,当 AS 患者血清中 IL-23 浓度较高时,外周血 Th22 和 Th17 细胞水平亦升高;同时引起 IL-10 减少、IL-6 增加,进一步促进 AS 骨代谢紊乱,加剧 AS 病程发展。Tc 细胞表达 CD8(cluster of differentiation 8)又称为 CD8⁺ T 细胞,CD8⁺ T 细胞分泌细胞因子参与 AS 炎症反应、骨破坏及异位成骨过程,促进 AS 病理进程^[15]。故 T 细胞介导的自身免疫过程积极参与了 AS 发病过程,且通过细胞转导的一系列级联反应,进一步影响骨代谢失衡,加剧 AS 的病程发展。

1.2 B 细胞 B 细胞为骨髓依赖性淋巴细胞,由骨髓中的造血干细胞分化发育而来,受抗原刺激后,分化成浆细胞,浆细胞产生抗体发挥体液免疫应答,进而参与免疫调节。B 细胞是多种自身免疫性疾病发病的核心,不仅分泌 IL-10 和 IL-8 等细胞因子调节炎症反应,且与 T 细胞、巨噬细胞和树突状细胞等相互作用从而调节免疫反应^[16-17]。研究^[18-19]发现,在 AS 患者髋关节和膝关节中均可观察到异常活化的 B 细胞,其表面表达的 I 型跨膜糖蛋白 CD40 通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径下调 IL-10 表达,进一步促进炎症反应。IL-6 作为 B 细胞分化因子,在 AS 患者中呈高表达,且 IL-6 水平与强直性脊柱炎疾病活动指数(BASDAI)、病程进展、骶髂关节 CT 分型呈正相关,故 IL-6 可作为 AS 患者辅助诊断及疾病活动评价的重要指标^[20]。RANKL/RANK/OPG 通路被认为是调

节破骨细胞的关键信号通路,并且可能直接参与AS患者的骨重建。而B细胞及B细胞衍生的浆细胞可通过调节RANKL/RANK/OPG通路的相关因子,介导破骨细胞的生成,维持骨代谢的平衡及稳态,进而直接参与AS患者的骨重建^[21-22]。另外,AS患者外周血中B细胞刺激相关MicroRNA表达与AS发病密切相关。与健康个体比较,AS患者外周血中miR-142-5p和miR-143表达存在显著差异,提示B细胞刺激的相关MicroRNA可能是诊疗AS的潜在生物标记物及治疗靶点^[23]。因此,B细胞群的紊乱直接影响AS患者免疫应答过程,进一步影响骨细胞的增殖、分化等,且相关的MicroRNA亦是AS病因的潜在生物标记物,参与AS发病过程。

1.3 单核/巨噬细胞 单核/巨噬细胞识别病原体后释放炎症细胞因子,参与AS炎症反应。同时,破骨细胞由单核/巨噬细胞分化而来,单核/巨噬细胞异常分泌参与并加剧AS骨破坏病理过程^[24]。研究^[24]显示,AS患者巨噬细胞呈M2样表型且表达增加,分泌过多的炎症细胞因子,产生炎症反应^[25]。而炎性因子如TNF- α 、IL-17、转化生长因子 β (TGF- β)和IL-22均可介导RANKL过表达,直接参与AS骨吸收,且巨噬细胞产生的基质金属蛋白酶(MMP-2、MMP-3、MMP-7和MMP-9)可导致关节破坏^[26-29]。IL-23作为促进AS炎症反应及加剧病理性新骨形成的重要炎性因子,主要由巨噬细胞和树突状细胞根据外源性或内源性信号产生,刺激Th17产生IL-17A、IL-17F、IL-6、IL-22和TNF- α 等,以加速炎症反应^[20]。TNF- α 能够通过促进软骨细胞IL-1 β 的表达,分解软骨合成,从而参与AS骨破坏发病机制^[29]。同时,巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)诱导单核细胞产生TNF- α ,激活分泌型糖蛋白(Wnt)/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路,促进成骨细胞分化及矿化,加速AS病理性新骨形成^[30-31]。因此,单核/巨噬细胞功能的异常不仅参与了AS炎症反应过程,又参与了骨破坏及病理性新骨形成过程,加剧AS的发生发展。

1.4 树突状细胞(DC) DC是免疫应答和慢性炎症过程中的主要调节因子。AS患者异常表达的DC不仅参与AS炎症反应,且能加剧AS骨破坏及病理性新骨形成过程^[32]。DC作为IL-23主要来源之一,IL-23亦能通过自分泌方式作用于DC,进一步介导DC功能^[33]。另外,DC通过刺激Th17细胞促进IL-17的分泌,增强破骨细胞的生成,RANKL/RANK/OPG通路激活后,DC可促进破骨细胞分化和增殖^[34]。研究^[35]报道,AS患者外周血、骨髓或发炎滑膜中的浆细胞样DCs

(pDC)高表达可促进TNF- α 、IL-6和IL-23等的异常表达。AS患者外周血中CD1c⁺ DC减少,伴随着能够诱导CC趋化因子受体6(CCR6)表达的单核细胞数量增加,进一步产生IL-6,介导Th17免疫反应,促进破骨细胞分化,亦能增强MSC成骨分化,激活Wnt/ β -catenin信号传导,加速AS病理性新骨形成过程^[36]。故DC功能异常不仅参与AS炎症反应过程,又加速骨破坏及病理性新骨形成过程。

2 骨细胞与AS

骨破坏和病理性新骨形成作为AS的主要病理特征,骨细胞如破骨细胞、成骨细胞及MSC功能异常是AS发病机制的关键。各种骨细胞受到免疫系统的调节发挥不同的功能,而骨骼系统的失衡又能进一步影响免疫系统紊乱,是引起AS发病机制的核心,亦是AS治疗的潜在靶点。

2.1 破骨细胞 破骨细胞来源于单核细胞/巨噬细胞,与成骨细胞形成偶联关系维持正常的骨稳态。溶骨性骨破坏是AS的主要病理特征之一,破骨细胞可以促进一系列炎性因子(TNF- α 、IL-6和IL-10)的产生和分泌,加速AS的炎症反应^[37]。RANKL作为单核细胞/巨噬细胞分化成破骨细胞的关键因子,Th17可刺激RANKL过度表达,进一步激活OPG/RANKL/RANK信号通路,从而加速破骨细胞的分化成熟^[38-39]。另外,Th17细胞分泌的IL-17、IL-22、IL-23等炎性因子,可直接促进RANKL的表达,增加骨吸收作用,抑制骨形成^[40]。故破骨细胞既能促进炎性因子的释放,加速炎症反应;同时,炎性因子能够刺激细胞受体,激活OPG/RANKL/RANK通路,加速骨破坏。

2.2 成骨细胞 成骨细胞主要来源于MSC, MSC成骨细胞分化过程受骨形态发生蛋白(BMP)和Wnt/ β -catenin信号通路调控,而Wnt/ β -catenin通路可以诱导成骨细胞的分化和成熟,是骨形成的关键调节因子,最终导致骨形成和骨重建^[41]。Wnt/ β -catenin通路受到几种分子的严格调节,其中强抑制剂Dickkopf-1(Dkk-1)已被证明是关节重塑的主要调节因子,可以抑制骨化进程,Dkk-1负调控可能是导致AS病理性新骨形成的关键因素,阻断Dkk-1可促进骺关节的融合^[42]。研究^[43]表明,AS患者骨组织碱性磷酸酶(ALP)活性增加导致成骨细胞活性增强和分化加速,抑制ALP可以降低成骨细胞中的主要转录因子成骨转录因子2(RUNX2)的表达,而RUNX2同时也可调节ALP启动子活性,表明ALP-RUNX2正向反馈调节成骨细胞分化。另外,血浆白血病抑制因子(LIF)也

可通过促进成骨分化在 AS 发病机制中发挥重要作用, 且与 AS 患者炎症指标显著相关^[44]。

IL-17 和 NLRP3 炎症小体可诱导成骨细胞焦亡, 进一步促进 IL-1 β 和 RANKL 的释放, 最终导致骨稳态失衡^[45]。另外, TNF- α 通过抑制 RUNX2 及其下游靶点表达, 或者促进 Dkk-1 高表达抑制 Wnt/ β -catenin 信号转导进而阻断成骨细胞分化^[46-47], 且 TNF 抑制剂可以减少 AS 患者外周血清中的成骨细胞数量^[48]。此外, AS 患者的人骨源性细胞(BdCs)能够提高成骨细胞活性, 且 AS 患者 BdCs 产生的 IL-23 含量明显高于健康者, IL-23 诱导成骨细胞细胞间 ALP 活性升高, 进一步促进成骨分化^[49]。综上所述, AS 病理性新骨形成与成骨分化功能增强密切相关, 炎性因子又能进一步促进成骨分化增强, 加速 AS 的发生发展。

2.3 间充质干细胞 MSC 是一种多能基质细胞, 可以分化为软骨细胞、成骨细胞、脂肪细胞和肌细胞。AS 病理性新骨形成过程中炎症微环境及 MSC 功能异常占据重要地位, MSC 功能异常可促进成骨细胞分化, 进一步加速异位骨化过程^[50]。研究^[51]表明, AS 患者 MSCs 合成和分泌的单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1) 可以激活细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2) 通路, 导致单核细胞迁移增加, M1 巨噬细胞超极化, 加剧炎症反应。IL-37 显著增加成骨细胞特异性基因表达、矿物质沉积数量和 ALP 活性, 激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT) 信号轴, 促进 MSC 成骨分化能力^[52]。另外, AS 患者 MSCs 成骨分化增强可诱导 TNF- α 介导的炎症反应; 同时, 高浓度 TNF- α 能够诱导 AS 患者 MSCs 成骨分化, 从而加速 AS 病理性新骨形成^[53]。此外, IL-17 能够下调 AS 患者 MSCs 中 Dkk-1 表达, 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 增加成骨细胞的活性和矿化能力, 促进 AS 病理性成骨过程^[54]。Toll 样受体(TLR)在 MSC 介导的免疫调节功能中发挥着重要作用, 其中激活 TLR4 可增强 MSC 的免疫调节功能, 进一步诱导 CD4⁺ T 细胞向 Th17 分化, 促进 AS 的炎症反应^[55]。

综上, AS 发病过程中伴随着骨代谢失衡, 免疫细胞分泌的免疫因子进一步加速骨代谢的紊乱。与此同时, 骨细胞异常的功能亦能影响免疫细胞调节功能, 免疫系统和骨骼系统的紊乱是 AS 发病机制的关键。

3 中药调控骨免疫治疗 AS

近年来, 越来越多的研究表明, 中药能够通过调控骨免疫以延缓 AS 的病理进程, 且疗效显著, 现将

中药单体和中药复方治疗 AS 的研究进展总结如下。

3.1 中药单体

3.1.1 丹皮酚 丹皮酚为祛风湿中药徐长卿的主要有效成分, 具有抗炎、抗氧化、调节细胞免疫、诱导肿瘤细胞凋亡等多种药理作用, 在抑制 AS 滑膜细胞损伤、抗炎和抗骨化方面有明显的作用。丹皮酚能够抑制 Wnt/ β -catenin 和 BMP-2/Smad 信号转导通路逆转滑膜细胞成骨分化, 通过下调滑膜细胞中 TNF- α 、RANKL、Smad1、Wnt5a 的表达, 上调 ALP、骨谷氨酸蛋白(BGP)、Dkk-1 的表达, 进而发挥防治 AS 抗炎及抗骨化作用^[56-58]。

3.1.2 白藜芦醇 白藜芦醇是一种非黄酮类多酚化合物, 为蓼科植物虎杖的活性成分之一, 具有抗炎、抗氧化及抗肿瘤等作用。白藜芦醇可抑制 NLRP3 炎症小体和 TLR4/NF- κ B 信号转导通路, 下调促炎性细胞因子(TNF- α 、IL-6、IL-17a、INF- γ)、上调抗炎性细胞因子(IL-4)的表达, 显著减缓 AS 的进展及减轻其严重程度^[59]。

3.1.3 葛根素 葛根素为豆科植物葛根的主要有效成分, 具有抗炎、抗氧化、降血压、降血脂等作用, 能抑制 AS 病理性成骨。葛根素可下调成纤维细胞中骨钙素(osteocalcin, OCN)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、I 型胶原蛋白(Colagen type I, Col I)基因的表达, 减弱成纤维细胞 ALP 活性, 降低成纤维细胞中 IL-6 和 TNF- α 的分泌, 抑制成纤维细胞增殖和成骨分化, 在抑制 AS 炎症反应的同时可抑制 AS 异位成骨, 发挥防治 AS 的作用^[60]。

3.1.4 淫羊藿苷 淫羊藿苷为小檗科植物淫羊藿的主要药效成分, 具有免疫调节、抗肿瘤、抗氧化等作用, 能抑制 AS 炎症及新骨形成。淫羊藿苷可抑制 Th17 分化及 IL-17 表达, 而发挥抗炎作用^[61]; 亦可通过下调 BMP/Smad 信号通路中 Smad1、pSmad1、Smad4 及核结合因子 a1(Cbfa-1)蛋白的表达, 抑制 AS 成纤维细胞成骨分化, 进而抑制 AS 病理性成骨^[62]。

3.1.5 雷公藤多苷与雷公藤甲素 雷公藤多苷与雷公藤甲素为卫矛科植物雷公藤的主要药效成分, 具有免疫抑制、抗炎镇痛、改善骨髓微循环等作用。雷公藤多苷能够抑制 AS 成纤维细胞中 miR-21 及成骨基因 BMP-2、ALP、OCN 表达, 下调骨化相关炎症因子前列腺素 E2(PGE-2)、IL-17、IL-22、IL-23、趋化因子配体(CCL)19、CCL21 的表达, 进而缓解 AS 炎症反应及病理性骨化^[63-64]。雷公藤甲素可抑制 AS 患者 Th17 分化, 下调活动期 AS 患者外周血单个核细

胞(PBMC)中维甲酸相关孤儿核受体(ROR γ t)及转录共激活因子(TAZ)的表达,从而缓解AS炎症反应^[65]。

3.2 中药复方

3.2.1 独活寄生汤 独活寄生汤是出自《备急千金要方》的经典方剂,由独活、桑寄生、杜仲、牛膝、细辛、秦艽、茯苓等组成,具有补肝肾、益气血、祛风湿、止痹痛的功效。独活寄生汤可下调AS患者血沉(ESR)、C反应蛋白(CRP)、TNF- α 、IL-6的表达,上调骨钙素(BGP)的表达,从而改善AS骨重建及减缓炎症反应^[66]。

3.2.2 补肾强督治痿方 补肾强督治痿方是焦树德教授诊治AS的经验方,由骨碎补、补骨脂、熟地黄、淫羊藿、羌活、狗脊等26味中药组成,具有补肾强督、祛寒化湿、通活血脉、强壮筋骨之功。补肾强督治痿方可抑制巨噬细胞M1型极化和并且能调控IL-23/IL-17信号轴,下调单核细胞中一氧化氮(NO)、IL-17、ROR γ t、TNF- α 、IL-6表达,减轻炎症反应^[67];且能通过下调成纤维细胞中连接蛋白43(Cx43)/pCx43、Cbfa-1的蛋白表达,抑制成纤维细胞增值及成骨分化,抑制AS异位骨化^[68]。

3.2.3 补肾舒脊颗粒 补肾舒脊颗粒由骨碎补、狗脊、杜仲、桂枝、羌活、鹿角霜、延胡索、秦艽、续断、青风藤组成,具有补肾舒脊、散寒除湿、活血止痛之效。补肾舒脊颗粒可抑制Wnt/ β -catenin信号通路,下调骨髓间充质干细胞(BMSCs)中Wnt5a、 β -catenin的表达,进一步抑制BMSCs成骨分化;同时,补肾舒脊颗粒可通过下调pSmad1、pSmad5、Smad4和Cbfa1的表达,抑制BMP/Smads信号通路的激活,进

一步抑制AS成纤维细胞成骨分化,从而减缓AS异位骨化^[69-70];除此之外,补肾舒脊颗粒可通过抑制AS成纤维细胞分泌IL-6的水平,以发挥其临床抗炎、抗纤维化的作用^[71]。

3.2.4 补肾强督方 补肾强督方由熟地、金狗脊、鹿角、骨碎补、补骨脂、桂枝、赤芍、白芍、知母、秦艽、羌活等药物组成,具有祛寒除湿、散风活瘀、强壮筋骨、通利关节的功效。补肾强督方可抑制BMSCs成骨分化中Wnt/ β -catenin通路的激活,上调Dkk-1、骨硬化蛋白(SOST)、糖原合成酶激酶3 β (GSK-3 β)水平,抑制 β -catenin、wnt5a表达,进而抑制AS异位骨化^[72]。

3.2.5 其他 黄芩清热除痹胶囊可通过调控腺苷酸活化蛋白激酶-叉头转录因子3a-锰超氧化物歧化酶(AMPK-FOXO3a-MnSOD)信号通路,上调总抗氧化能力(TAOC)、超氧化物歧化酶(SOD)表达,下调丙二醇(MDA)、脂质过氧化产物(LPO)表达,减轻PBMCs氧化应激,进而防治AS^[73]。新加阳和汤可降低IL-6、IL-17、IL-21的表达,抑制Janus激酶2/信号转导和转录启动因子3(JAK2/STAT3)通路传导,下调pSTAT3的表达,减轻炎症及保护骨组织^[74]。健脾活血补肾汤可能通过下调AS患者PBMCs中炎症因子IL-23和IL-17的表达而延缓关节炎性骨质破坏,进而阻止AS患者炎性骨破坏进展^[75]。

综上所述,中药能够通过骨免疫学机制治疗AS,可抑制AS炎症反应及异位骨化关键因子以延缓AS发病进程。中药单体及复方调控骨免疫治疗AS的研究成果见表1。

表1 中药单体及复方对强直性脊柱炎骨免疫的干预作用

Table 1 Interventional effects of monomers and compounds of Chinese medicine on bone immunity in ankylosing spondylitis

类别	受试药	作用机制	文献
单体	丹皮酚	下调TNF- α 、RANKL、Smad1、Wnt5a的表达,上调ALP、BGP、DKK1表达	[56-58]
	白藜芦醇	下调TNF- α 、IL-6、IL-17a、INF- γ 的表达,上调IL-4的表达	[59]
	葛根素	下调OCN、OPN、Col I、ALP、IL-6、TNF- α 的表达	[60]
	淫羊藿苷	下调Smad1、pSmad1、Smad4、Cbfa-1、IL-17的表达及抑制Th17分化,抑制AS成纤维细胞成骨分化	[61-62]
	雷公藤多苷	下调miR-21、BMP-2、ALP、OCN、PGE-2、IL-17、IL-22、IL-23、CCL19、CCL21的表达	[63-64]
	雷公藤甲素	抑制Th17分化,下调ROR γ t、TAZ的表达	[65]
复方	独活寄生汤	下调AS患者ESR、CRP、TNF- α 、IL-6的表达,上调BGP的表达	[66]
	补肾强督治痿方	抑制巨噬细胞M1型极化,下调NO、IL-17、ROR γ t、TNF- α 、IL-6、Cx43、pCx43、CBF α 1的表达	[67-68]
	补肾舒脊颗粒	下调Wnt5a、 β -catenin、pSmad1、pSmad5、Smad4、Cbfa1、IL-6的表达	[67-71]
	补肾强督汤	上调DKK1、SOST、GSK-3 β 的表达,下调 β -catenin、wnt5a的表达	[72]
	黄芩清热除痹胶囊	上调TAOC、SOD水平的表达,下调MDA、LPO的表达	[73]
	新加阳和汤	下调pSTAT3、IL-6、IL-17、IL-21的表达	[74]
	健脾活血补肾汤	下调PBMCs中IL-23、IL-17的表达	[75]

4 讨论

近年来,骨免疫学已经成为强直性脊柱炎(AS)发病机制的研究热点,AS患者的免疫细胞(T细胞、B细胞、单核/巨噬细胞、DC)及骨细胞(破骨细胞、成骨细胞、MSC)表达异常,影响AS炎症反应及骨稳态,且二者相互联系和相互作用,进一步介导AS的发生发展。骨骼系统对炎性刺激产生反应,并根据免疫系统的调节执行不同的功能,探讨免疫系统和骨骼系统之间的关系有助于阐明AS进展的病理机制,但目前其骨免疫学机制尚需进一步研究。

中药具有多靶点、多途径、多组分等特点,中药通过作用于AS骨免疫学机制能够明显缓解AS患者临床症状及体征、延缓病情进展,临床疗效显著。由于骨免疫学涉及免疫系统和骨骼系统之间存在交叉作用,而医药对二者相互作用及相互联系的影响研究较少,因此,深入探讨中医药如何通过调节骨骼系统和免疫系统之间的相互作用是未来研究的重点。此外,中医药治疗AS骨免疫学的研究多为临床研究,基础研究较少,且临床研究多为小样本临床观察,缺乏大样本、多中心的临床研究证实其有效性,因此,在今后的研究中亟需开展相关的动物和细胞实验方面的基础研究,以及多中心、大样本的临床研究,进一步明确中药通过骨免疫学机制治疗AS的具体作用机制。

参考文献:

- [1] CHEN C W, WEI J C, GU J, et al. Editorial: advances in pathogenesis, etiology, and therapies for ankylosing spondylitis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 822582.
- [2] SIEPER J, PODDUBNY D. Axial spondyloarthritis[J]. *Lancet*, 2017, 390: 73-84.
- [3] 黄烽,朱剑,王玉华,等.强直性脊柱炎诊疗规范[J].*中华内科杂志*, 2022, 61(8): 893-900.
- [4] MOLNAR C, SCHERER A, BARALIAKOS X, et al. TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss clinical quality management cohort[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(1): 63-69.
- [5] METZGAR M M. Autoimmune conditions: ankylosing spondylitis[J]. *FP Essent*, 2020, 494: 30-35.
- [6] TSUKASAKI M, TAKAYANAGI H. Osteoimmunology: evolving concepts in bone-immune interactions in health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(10): 626-642.
- [7] LIU L, YUAN Y, ZHANG S, et al. Osteoimmunological insights into the pathogenesis of ankylosing spondylitis[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(9): 6090-6100.
- [8] VAN DER HEIJDE D, BARALIAKOS X, SIEPER J, et al.

Efficacy and safety of upadacitinib for active ankylosing spondylitis refractory to biological therapy: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(11): 1515-1523.

- [9] GONZALEZ-OSUNA L, SIERRA-CRISTANCHO A, ROJAS C, et al. Premature senescence of T-cells favors bone loss during osteolytic diseases. a new concern in the osteoimmunology arena[J]. *Aging Dis*, 2021, 12(5): 1150-1161.
- [10] IWASZKO M, BIALY S, BOGUNIA-KUBIK K. Significance of interleukin (IL)-4 and IL-13 in inflammatory arthritis[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 8616130.
- [11] KLAVDIANOU K, TSIAMI S, BARALIAKOS X. New developments in ankylosing spondylitis-status in 2021[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(Suppl 6): vi29-vi37.
- [12] XU F, GUANGHAO C, LIANG Y, et al. Treg-promoted new bone formation through suppressing TH17 by secreting interleukin-10 in ankylosing spondylitis[J]. *Spine (PhilaPa)*, 2019, 44(23): E1349-E1355.
- [13] LI M, ZHOU X, ZHOU L, et al. Meta-analysis of changes in the number and proportion of regulatory T cells in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 8709804.
- [14] 刘小莉,张红梅,唐敏,等.不同疾病分期强直性脊柱炎患者外周血DKK-1、MMP-3、TNF- α 和IL-6的表达及治疗前后水平变化[J].*现代免疫学*, 2020, 40(4): 300-305.
- [15] GRACEY E, YAO Y, QAIYUM Z, et al. Altered cytotoxicity profile of CD8⁺ T cells in ankylosing spondylitis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(3): 428-434.
- [16] LEBIEN T W, TEDDER T F. B lymphocytes: how they develop and function[J]. *Blood*, 2008, 112(5): 1570-1580.
- [17] RAZA I, CLARKE A J. B cell metabolism and autophagy in autoimmunity[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 681105.
- [18] GE L, WANG J, ZHU B Q, et al. Effect of abnormal activated B cells in patients with ankylosing spondylitis and its molecular mechanism[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(9): 2527-2533.
- [19] LIU D, LIU B, LIN C, et al. Imbalance of peripheral lymphocyte subsets in patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 696973.
- [20] DU J, SUN J, WEN Z, et al. Serum IL-6 and TNF- α levels are correlated with disease severity in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Lab Med*, 2022, 53(2): 149-155.
- [21] SAPRA L, BHARDWAJ A, MISHRA P K, et al. Regulatory B cells (Bregs) inhibit osteoclastogenesis and play a potential role in ameliorating ovariectomy-induced bone loss[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 691081.
- [22] TOBEIHA M, MOGHADASIAN M H, AMIN N, et al. RANKL/RANK/OPG pathway: a mechanism involved in exercise-induced bone remodeling[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 6910312.
- [23] TURKYILMAZ A, ATA P, AKBAS F, et al. The expression levels of microRNAs associated with T and B cell differentiation/stimulation in ankylosing spondylitis[J]. *Balkan J Med Genet*, 2020,

- 23(1): 25–32.
- [24] MARTINEZ-RAMOS S, RAFAEL-VIDAL C, PEGO-REIGOSA J M, et al. Monocytes and macrophages in spondyloarthritis: functional roles and effects of current therapies[J]. *Cells*, 2022, 11 (3): 8834543.
- [25] LI X, LIANG A, CUI Y, et al. Role of macrophage-associated chemokines in the assessment of initial axial spondyloarthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2022, 41(11): 3383–3389.
- [26] PERPETUO I P, CAETANO-LOPES J, VIEIRA-SOUSA E, et al. Ankylosing spondylitis patients have impaired osteoclast gene expression in circulating osteoclast precursors[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2017, 4: 5.
- [27] LI J Y, YU M, TYAGI A M, et al. IL-17 receptor signaling in osteoblasts/osteocytes mediates PTH-induced bone loss and enhances osteocytic RANKL production[J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34(2): 349–360.
- [28] SCHINOCCA C, RIZZO C, FASANO S, et al. Role of the IL-23/IL-17 pathway in rheumatic diseases: an overview[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 637829.
- [29] AKHTARI M, ZARGAR S J, VOJDANIAN M, et al. Monocyte-derived and M1 macrophages from ankylosing spondylitis patients released higher TNF- α and expressed more IL1B in response to BzATP than macrophages from healthy subjects[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 17842.
- [30] RANGANATHAN V, CICCIA F, ZENG F, et al. Macrophage migration inhibitory factor induces inflammation and predicts spinal progression in ankylosing spondylitis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(9): 1796–1806.
- [31] LIU C, LIANG T, ZHANG Z, et al. Transfer of microRNA-22-3p by M2 macrophage-derived extracellular vesicles facilitates the development of ankylosing spondylitis through the PER2-mediated Wnt/ β -catenin axis[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 269.
- [32] SLOBODIN G, ROSNER I, KESSEL A. Dendritic cells in the pathogenesis of ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(5): 1231–1235.
- [33] LI Y, YU X, MA Y, et al. IL-23 and dendritic cells: What are the roles of their mutual attachment in immune response and immunotherapy?[J]. *Cytokine*, 2019, 120: 78–84.
- [34] MAYER J U, HILLIGAN K L, CHANDLER J S, et al. Homeostatic IL-13 in healthy skin directs dendritic cell differentiation to promote T(H)2 and inhibit T(H)17 cell polarization[J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(12): 1538–1550.
- [35] LIU C H, CHOU C T, CHEN C H, et al. Aberrant distribution and function of plasmacytoid dendritic cells in patients with ankylosing spondylitis are associated with unfolded protein response[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2020, 36(6): 441–449.
- [36] REZAIEMANESH A, ABDOLMALEKI M, ABDOLMOHAMMADI K, et al. Immune cells involved in the pathogenesis of ankylosing spondylitis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 100: 198–204.
- [37] XIONG Y, CAI M, XU Y, et al. Joint together: the etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 996103.
- [38] TSENG H W, PITT M E, GLANT T T, et al. Inflammation-driven bone formation in a mouse model of ankylosing spondylitis: sequential not parallel processes[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18: 35.
- [39] WALSH M C, CHOI Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG system in immunity, bone, and beyond[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 511.
- [40] ONO T, HAYASHI M, SASAKI F, et al. RANKL biology: bone metabolism, the immune system, and beyond[J]. *Inflamm Regen*, 2020, 40: 2.
- [41] PONZETTI M, RUCCI N. Osteoblast differentiation and signaling: Established concepts and emerging topics[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 8268587.
- [42] WU M, CHEN M, MA Y, et al. Dickkopf-1 in ankylosing spondylitis: review and meta-analysis[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 481: 177–183.
- [43] JO S, HAN J, LEE Y L, et al. Regulation of osteoblasts by alkaline phosphatase in ankylosing spondylitis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(2): 252–261.
- [44] KONG W, TANG Y, TANG K, et al. Leukemia inhibitory factor is dysregulated in ankylosing spondylitis and contributes to bone formation[J]. *Int J Rheum Dis*, 2022, 25(5): 592–600.
- [45] LEI L, SUN J, HAN J, et al. Interleukin-17 induces pyroptosis in osteoblasts through the NLRP3 inflammasome pathway in vitro[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107781.
- [46] DAVID J P, SCHETT G. TNF and bone[J]. *Curr Dir Autoimmun*, 2010, 11: 135–144.
- [47] OSTA B, BENEDETTI G, MIOSEC P. Classical and paradoxical effects of TNF- α on bone homeostasis[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 48.
- [48] KWON S R, JUNG K H, LIM M J, et al. The effect of anti-TNF treatment on osteoblastogenesis in ankylosing spondylitis: the number of circulating osteoblast-lineage cells in peripheral blood decreased after infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2017, 35(5): 837–843.
- [49] JO S, KOO B S, LEE B, et al. A novel role for bone-derived cells in ankylosing spondylitis: focus on IL-23[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491(3): 787–793.
- [50] LIU Z, YU Q, LIU H. Mesenchymal stem cells in heterotopic ossification in ankylosing spondylitis: a bibliometric study based on CiteSpace and vosviewer[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 4389–4398.
- [51] LUFT F C. Mesenchymal stem cells provide novel insights into ankylosing spondylitis[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2017, 95(2): 119–121.
- [52] YE C, ZHANG W, HANG K, et al. Extracellular IL-37 promotes osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells via activation of the PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10): 753.
- [53] XIE Z, YU W, ZHENG G, et al. TNF- α -mediated m6 A modification of ELMO1 triggers directional migration of

- mesenchymal stem cell in ankylosing spondylitis[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 5373.
- [54] DAOUSSIS D, KANELLOU A, PANAGIOTOPOULOS E, et al. Dkk-1 is underexpressed in mesenchymal stem cells from patients with ankylosing spondylitis and further downregulated by IL-17[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(12): 6660.
- [55] LI Y, HUANG L, CAI Z, et al. A study of the immunoregulatory function of TLR3 and TLR4 on mesenchymal stem cells in ankylosing spondylitis[J]. Stem Cells Dev, 2019, 28(20): 1398-1412.
- [56] 吴琪, 吴倩, 周晓红, 等. 丹皮酚对强直性脊柱炎模型小鼠 Wnt 和 BMP/Smad 信号转导通路的影响[J]. 中国药房, 2018, 29(11): 1500-1504.
- [57] 郑家春, 熊正罡, 赵洋洋, 等. 丹皮酚对强直性脊柱炎小鼠跟腱滑膜的影响[J]. 中国矫形外科杂志, 2021, 29(11): 1019-1023.
- [58] 邢伟, 李鹏飞, 付海平, 等. 丹皮酚通过调节 Wnt 途径对强直性脊柱炎小鼠疗效及滑膜组织中 RANKL 和 Smad1 水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(2): 118-121.
- [59] DING M H, XU P G, WANG Y, et al. Resveratrol attenuates ankylosing spondylitis in mice by inhibiting the TLR4/NF-kappaB/NLRP3 pathway and regulating gut microbiota[J]. Immunol Invest, 2023, 52(2): 194-209.
- [60] 张腾飞, 岳宗进, 张璐璐. 葛根素抑制强直性脊柱炎患者成纤维细胞的增殖和成骨分化[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2020, 41(2): 294-298.
- [61] 宋俊垚. 从 JAK/STAT 信号通路调控 Th17 分化探索补肾、清热、活血法干预强直性脊柱炎炎症分子机制[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [62] 马晓娟, 刘宏潇, 赵哲, 等. 淫羊藿苷对强直性脊柱炎成纤维细胞向成骨型分化的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(6): 186-190.
- [63] 邹宇聪, 刘刚, 高彦平, 等. 雷公藤多苷联合淫羊藿苷对强直性脊柱炎小鼠病理性骨紊乱的干预效果[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(22): 3431-3435.
- [64] 邹宇聪, 毛笋, 徐敏鹏, 等. 雷公藤多苷含药血清对强直性脊柱炎病理性骨化相关炎症因子和 miR-21 的影响[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(3): 367-370.
- [65] 刘悦. TAZ 活化强直性脊柱炎 Th17 细胞及雷公藤甲素干预机制[D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.
- [66] 孙鹏, 李建, 沙明波, 等. 独活寄生汤加减对强直性脊柱炎肾虚督寒证骨代谢和炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(24): 202-207.
- [67] 易浩, 李可, 谭希, 等. 补肾强督治痿方对强直性脊柱炎炎症及 IL-23/IL-17 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2): 1081-1087.
- [68] ZHOU Y Y, HUANG R Y, LIN J H, et al. Bushen-Qiangdu-Zhily decoction inhibits osteogenic differentiation of rat fibroblasts by regulating connexin 43[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(1): 347-353.
- [69] 鄢泽然, 史光耀, 王晓瞳, 等. 补肾舒脊颗粒含药血清对人骨髓间充质干细胞 Wnt5a、 β -catenin mRNA 及蛋白表达的影响[J]. 中医杂志, 2018, 59(5): 415-419.
- [70] LIU H X, JIANG N, LIANG H Y, et al. Bushen Qiangji Granule medicated serum inhibits osteogenic differentiation of fibroblasts in ankylosing spondylitis by inhibiting the BMP/Smads signal pathway in vitro[J]. Chin J Integr Med, 2016, 22(11): 817-822.
- [71] 朱俊岭, 阎小萍. 补肾舒脊颗粒对强直性脊柱炎患者关节液成纤维细胞分泌白细胞介素 6 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(2): 257-260.
- [72] 李艳萍, 杨文雪, 夏启胜, 等. 补肾强督方对骨髓间充质干细胞成骨过程 Wnt 通路中因子表达的影响[J]. 中日友好医院学报, 2019, 33(2): 82-87.
- [73] 黄旦, 刘健, 万磊, 等. 黄芩清热除痹胶囊含药血清对强直性脊柱炎患者外周血单核细胞氧化应激的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(12): 1483-1489.
- [74] 王莉. 新加阳和汤对强直性脊柱炎模型小鼠的实验研究[J]. 心理月刊, 2020, 15(4): 48-50.
- [75] 徐卫东, 郑江霞, 喻建平. 健脾活血补肾汤体外干预 AS 患者外周血单个核细胞 IL-23 与 IL-17 表达的实验研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(3): 599-602.

(编辑: 梁进权)