

骨性关节炎的免疫炎症性发病机制研究进展

瞿燕萍, 李雪萍

【关键词】 骨性关节炎; 炎症; 免疫机制

【中图分类号】 R49; R681 【DOI】 10.3870/zgkf.2017.02.024

骨性关节炎(Osteoarthritis, OA)是一种以关节软骨的损伤、退变以及软骨下骨的硬化、增生、囊变,继而导致关节间隙狭窄为特征的慢性退行性疾病^[1]。近年来越来越多的研究显示免疫学机制参与了OA的发病过程^[2],OA已不再被视为简单的“磨损和撕裂”,而是由蛋白酶介导的慢性炎症反应^[3]。在OA的病理进程中,炎症可促进形成滑膜炎及破坏骨和软骨^[4]。本文将就近年来OA发病过程中的免疫机制研究进展作一综述。

1 OA 关节软骨的免疫原性

1.1 软骨细胞的免疫原性 软骨细胞具有特殊的表面抗原,正常情况下,细胞外基质(Extra-Cellular Matrix, ECM)保护这些抗原免受免疫系统的监视,但在关节软骨经受慢性退变如OA时,ECM提供的这种免疫屏障作用可能会消失,软骨细胞表面抗原将会引起自身免疫反应。Huber-Lang等^[5]发现在创伤后的碎片表面,多种补体活化后的产物在软骨细胞表面被发现。

1.2 软骨蛋白多糖的免疫原性 软骨蛋白多糖的细胞和体液免疫应答出现在各种不同的关节炎中。研究分析表明,蛋白多糖的主要抗原决定簇位于蛋白的G1结构域和硫酸软骨素连接区。Jong等^[6]证明位于G1结构域的软骨蛋白多糖肽,在OA和风湿性关节炎(Rheumatic Arthritis, RA)患者中可诱导T细胞反应,进而促进软骨降解,而且蛋白多糖与耶尔森菌Yop(Yersinia Outer Proteins, YOP)蛋白有共同的氨基酸区域即263-283位,OA和RA患者都可对耶尔森菌产生免疫反应。

1.3 软骨胶原的免疫原性 软骨胶原是潜在的自身免疫反应的目标,它不仅诱导而且促进炎性关节炎的

炎症。研究发现,用杂源性Ⅱ型胶原免疫小鼠,可诱发关节炎的产生^[7]。早期进行的补体固定试验及红血球凝聚试验鉴别出Ⅱ型胶原上有3个主要抗原位点,即末端区域、螺旋区域和 α 链中心点。其他较小的胶原,如Ⅸ和Ⅺ型胶原,也发现具有关节抗原特性^[7]。

2 与 OA 发病有关的细胞免疫

2.1 先天性免疫 近年来,研究证明先天性免疫参与了骨性关节炎的慢性炎症反应过程,并且在体外OA模型的炎性病理中起了重要作用^[3]。①巨噬细胞在OA中的作用,滑膜的炎性病变在OA的发病机制中起了重要作用,并与疼痛和关节功能障碍有关^[8],其中巨噬细胞占有重要地位^[9]。Takano等^[10]在小鼠的OA模型中发现由滑膜中的巨噬细胞诱导的IL(Interleukine, IL)-1 β 可上调降钙素受体,而降钙素基因相关肽参与了关节炎疼痛的发生。Daghestani等^[11]评估滑膜液和血液中的巨噬细胞生物标志物所预示的各种膝OA患者的炎症表型,得出结论为滑膜液中的CD(Cluster of Differentiation, CD)14、CD163及血清中的CD163与大量有活性的巨噬细胞有关,滑膜液中的CD163和CD14与膝骨赘形成有关,且滑膜液中的CD14还与膝关节间隙变窄的严重程度有关,而滑膜液和血清中的CD14与膝疼痛有关。②自然杀伤细胞在OA中的作用, Huss等^[12]发现在经历过原发性或翻修关节置换手术的病人的滑膜组织中有NK细胞(Natural Killer cell, NK cell),其由30%的CD45+单核细胞组成。Moradi等^[13]在膝OA患者的滑膜组织中测到很多不同的单核细胞浸润,其中最主要的为CD14(+)巨噬细胞,其次为CD4(+)T细胞及少量的CD8(+)T细胞、CD19(+)B细胞和CD16(+), CD56(+), CD56(+)的NK cell。但是NK cell在OA发病机制中所起的作用目前还未详细阐明。

2.2 获得性免疫 获得性免疫又称适应性免疫,是机体受抗原刺激后,抗原特异性淋巴细胞(T及B)识别抗原,进而发生一定生物学效应使机体获得抗感染能力。T细胞来源于OA患者的外周血与滑膜液,OA患者的自体软骨成分作为自身抗原可引起T细胞寡

基金项目: 国家自然科学基金(81272151); 南京市医学科技发展(YKK13113)

收稿日期: 2016-01-22

作者单位: 南京市第一医院康复科, 南京 210000

作者简介: 瞿燕萍(1990-), 女, 在读硕士生, 主要从事骨科与神经康复方面的研究。

通讯作者: 李雪萍, lixueping6504@163.com

克隆反应。Ma等^[14]指出T细胞因子4(T cell Factor 4, TCF4)在正常人的软骨细胞中表现为促分解和凋亡的作用,而在OA软骨中,TCF4的mRNA表达显著增高,并且通过活化细胞凋亡蛋白酶加重软骨降解。Hsieh等^[15]在小鼠OA模型中发现滑膜中激活的CD8+T cell可表达金属蛋白酶组织抑制剂-1(Tissueinhibitor of Metalloproteinase 1, TIMP-1),TIMP-1参与血管形成,其数量与OA的严重程度有关。Shen等^[16]发现在小鼠OA模型中,CD4+T细胞的数量和INF- γ (Ilullor Necrosis Factor- γ , INF- γ)的表达增多,而CD4+T细胞可诱导MIP-1 γ (Macrophage Inflammatory Protein-1 γ , MIP-1 γ)和NF-kB(Nuclear Factor-kB, NF-kB)的表达,MIP-1 γ 的表达增多可引起关节的破骨细胞数量增高,此外,CD4+T细胞的增多同时伴随巨噬细胞的浸润及基质金属蛋白酶MMP(Matrix Metalloprotein, MMP)-9的表达,这些都可促进软骨的破坏。由此可见,T细胞免疫反应参与OA软骨的降解,并且加重OA的病情。

3 与OA发病有关的体液免疫

3.1 先天性免疫 ①补体系统在OA中的作用:补体系统由超过30种蛋白质组成,在自我防卫和炎症反应中发挥了重要作用。它有3条激活途径,包括经典途径、凝集素(Mannan-Binding Lectin, MBL)途径和旁路途径,并且与许多疾病有关,例如OA和与年龄相关的黄斑变性^[17]。Melin等^[18]发现软骨蛋白聚糖G3域中的C型凝集素可激活补体中的经典途径和旁路途径,最终使炎症反应呈持续作用。Wanner等^[19]发现在早期和晚期肩OA患者的滑膜液里同时发现一个明显与补体系统和细胞外基质有关的蛋白相对丰度,在晚期OA中,出现蛋白酶抑制剂的下调,这说明晚期OA发生了不可控制的蛋白水解,最终导致软骨损伤。②细胞因子在OA中的作用:关节中细胞因子网络的不恰当激活可导致软骨的合成代谢与分解代谢途径失平衡,最终导致关节软骨结构破坏。Ismail等^[20]观察到IL-1可通过氨基末端激酶(Jun N-terminal Kinase, JNK)-2信号通道来诱导软骨的蛋白聚糖降解。Guo等^[21]研究发现,在小鼠OA模型中出现的IL-1 β 严重扰乱软骨的昼夜节律基因表达的节律,这可作为软骨对促炎性细胞因子的分解代谢作用的新认识。López-Armada等^[22]发现IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)以不同的方式调节人软骨细胞的凋亡通道,这种差异主要取决于前列腺素E2(Prostaglandin E2, PGE2)和半胱天冬酶-8的水平。此外,还有众多其他细胞因子参与OA的病理过程。

③趋化因子在OA中的作用:趋化因子是一类分子量较小的细胞因子,它们在维护机体的内环境稳定以及在免疫系统中都发挥着重要作用。趋化因子可分为4个亚家族,即C、CC、CXC和CXSC。Alaeddine等^[23]研究发现趋化因子受体L[Chemokine (C-C motif) Ligand, CCL20]及其受体CCR6(Chemokine Receptor, CCR)在OA软骨中大量表达,CCL20可促进MMP-13及 χ 型胶原酶的表达但抑制II型胶原酶的表达。Zhao等^[24]首次指出趋化因子CCL3能显示膝OA患者未拍摄X片时的软骨改变和损伤的严重程度,在病变严重的膝OA患者的血浆中,CCL3及CCL4的水平显著升高。Nair等^[25]发现在既往因软骨退变而手术的病人中发现IL-8及趋化因子CCL19、CCL5及CCR7的表达,滑膜中的CCL19 mRNA水平与日常生活活动能力(Activity of Daily Living, ADL)评分有关,并指出CCL19 mRNA的表达水平与膝功能障碍成正比。由此可见,趋化因子不仅在OA的病理过程中过表达,还与病情严重程度有关。

3.2 获得性免疫 已有报道指出在OA炎症滑膜中浸润的细胞包括活化的B细胞^[26]。Störch等^[27]发现来自正常人的原始B细胞经多克隆活化后与OA患者无滑膜病变处取材的滑膜成纤维细胞共培养,结果显示经B细胞活化的成纤维细胞可促进MMP-3的分泌,从而造成组织损伤。很多学者报道在OA软骨上有抗体的沉积。Bhutia等^[28]通过ELISA在OA患者的滑膜液中发现抗成骨蛋白-1(Osteogenic Protein, OP-1)的多克隆抗体。Dolzani等^[29]在手OA患者中发现抗环瓜氨酸肽抗体(Cyclic Citrullinated Peptide, CCP)的表达。Du等^[30]还在部分早期OA患者的血清中检测到自身抗体,如针对软骨成分的骨桥蛋白,软骨中间层蛋白及YKL-39,由此可见,在OA最初的软骨降解中可发生特定的免疫反应。在OA的病理进程中,通过研究抗软骨成分的自身抗体在软骨上的沉积及其细胞毒性反应,进一步强调了这些抗体在OA软骨降解中的重要作用。

4 参与OA发病的自身免疫信号通路

研究证明,机械应力和炎症介质可诱导一系列下游信号通路,包括JNK,增殖蛋白激酶(Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK)和NF-kB信号通路,它们在OA软骨细胞中异常活化^[31]。其中,NF-kB信号通路是软骨细胞中的炎症因子所诱导的分解代谢反应的核心调控者^[32]。活化的NF-kB信号可调节很多细胞因子和趋化因子,粘附分子,炎症介质以及一些基质降解酶的表达^[33]。此外,Pateras等^[34]认为NF-kB

信号通路不仅可传递炎症信息,而且对动脉粥样硬化斑块的发展也起着重要作用,其病理机制涉及基因,膜和细胞中的蛋白,多肽,趋化因子和激素。

【参考文献】

- [1] Sovani S, Grogan SP. Osteoarthritis: detection, pathophysiology, and current/future treatment strategies[J]. *Orthop Nurs*, 2013, 32(1): 25-36.
- [2] Fahy. Immune modulation to improve tissue engineering outcomes for cartilage repair in the osteoarthritic joint[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2015, 21(1): 55-66.
- [3] Orlowsky EW, Kraus VB. The role of innate immunity in osteoarthritis: when our first line of defense goes on the offensive[J]. *J Rheumatol*, 2015, 42(3): 363-371.
- [4] Malemud CJ. Biologic basis of osteoarthritis: state of the evidence [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2015, 27(3): 289-294.
- [5] Huber-Lang M, Ignatius A, Brenner RE. Role of Complement on Broken Surfaces After Trauma[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 86(1): 43-55.
- [6] Jong H. Cartilage proteoglycan aggrecan epitopes induce proinflammatory autoreactive T-cell responses in rheumatoid arthritis and osteoarthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(1): 255-262.
- [7] Frisenda S, Perricone C, Valesini G. Cartilage as a target of autoimmunity: a thin layer[J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12(5): 591-598.
- [8] Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis[J]. *Bone*, 2012, 51(2): 249-257.
- [9] Bondeson J. Activated synovial macrophages as targets for osteoarthritis drug therapy[J]. *Curr Drug Targets*, 2010, 11(5): 576-585.
- [10] Takano S. Synovial macrophage-derived IL-1 β regulates the calcitonin receptor in osteoarthritic mice[J]. *Clin Exp Immunol*, 2016, 183(1): 143-149.
- [11] Daghestani HN, Pieper CF, Kraus VB. Soluble macrophage biomarkers indicate inflammatory phenotypes in patients with knee osteoarthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(4): 956-965.
- [12] Huss RS. Synovial tissue-infiltrating natural killer cells in osteoarthritis and periprosthetic inflammation[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(12): 3799-3805.
- [13] Moradi B. Unicompartmental and bicompartmental knee osteoarthritis show different patterns of mononuclear cell infiltration and cytokine release in the affected joints[J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 180(1): 143-154.
- [14] Ma B. T cell factor 4 is a pro-catabolic and apoptotic factor in human articular chondrocytes by potentiating nuclear factor kappaB signaling[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(24): 17552-17558.
- [15] Hsieh JL. CD8⁺ T cell-induced expression of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 exacerbated osteoarthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(10): 19951-19970.
- [16] Shen PC. T helper cells promote disease progression of osteoarthritis by inducing macrophage inflammatory protein-1 γ [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011, 19(6): 728-736.
- [17] Li L. Review on complement analysis method and the roles of glycosaminoglycans in the complement system [J]. *Carbohydr Polym*, 2015, 134(3): 590-597.
- [18] Melin FC. The C-type lectin of the aggrecan G3 domain activates complement[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): 614-627.
- [19] Wanner J. Proteomic profiling and functional characterization of early and late shoulder osteoarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(6): 180-191.
- [20] Ismail HM. Interleukin-1 Acts via the JNK-2 Signaling Pathway to Induce Aggrecan Degradation by Human Chondrocytes[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(7): 1826-1836.
- [21] Guo B. Catabolic cytokines disrupt the circadian clock and the expression of clock-controlled genes in cartilage via an NF κ B, Cyr11cB-dependent pathway[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(11): 1981-1988.
- [22] Lopez-Armas MJ. Cytokines, tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β , differentially regulate apoptosis in osteoarthritis cultured human chondrocytes[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, 14(7): 660-669.
- [23] Alaaeddine N. The chemokine CCL20 induces proinflammatory and matrix degradative responses in cartilage[J]. *Inflamm Res*, 2015, 64(9): 721-731.
- [24] Zhao XY. CCL3 serves as a potential plasma biomarker in knee degeneration (osteoarthritis)[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(8): 1405-1411.
- [25] Nair A. Synovial chemokine expression and relationship with knee symptoms in patients with meniscal tears[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(7): 1158-1164.
- [26] Deligne C. Differential expression of interleukin-17 and interleukin-22 in inflamed and non-inflamed synovium from osteoarthritis patients[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(11): 1843-1852.
- [27] Störch H. Activated human B cells induce inflammatory fibroblasts with cartilage-destructive properties and become functionally suppressed in return[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 26(8): 1022-1031.
- [28] Bhutia SC, Singh TA, Sherpa ML. Production of a polyclonal antibody against osteogenic protein-1, and its role in the diagnosis of osteoarthritis[J]. *Singapore Med J*, 2014, 55(7): 388-391.
- [29] Dolzani P, et al. Systemic inflammation and antibodies to citrullinated peptides in hand osteoarthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2011, 29(6): 1006-1109.
- [30] Du H. The prevalence of autoantibodies against cartilage intermediate layer protein, YKL-39, osteopontin, and cyclic citrullinated peptide in patients with early-stage knee osteoarthritis: evidence of a variety of autoimmune processes[J]. *Rheumatol Int*, 2005, 26(1): 35-41.
- [31] Gao SC. Research progress on MAPK signal pathway in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. *Chinese Orthopedics*, 2014, 27(5): 441-444.
- [32] Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2011, 23(5): 471-478.
- [33] Marcu KB. NF- κ B signaling: multiple angles to target OA [J]. *Curr Drug Targets*, 2010, 11(5): 599-613.
- [34] Pateras I. NF- κ B signaling at the crossroads of inflammation and atherogenesis: searching for new therapeutic links[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2014, 18(9): 1089-1101.