

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.05.052

# 致炎细胞因子在骨性关节炎病理生理中的作用

张洪亮 王文波<sup>△</sup> 李明宇 李进取 史雪峰

(哈尔滨医科大学附属第一临床医学院骨科 黑龙江 哈尔滨 150001)

**摘要:**骨性关节炎(OA)是一种退行性病变,表现为关节软骨破坏,关节边缘骨赘形成,并伴有不同程度滑膜炎,其病因学和发病机制还不是十分清楚。研究表明致炎细胞因子在骨性关节炎发病的病理生理过程中起着重要的作用。本综述讨论目前关于致炎细胞因子在 OA 病理生理中的作用机制以及抗致炎细胞因子在治疗 OA 中的新进展。

**关键词:**骨性关节炎;细胞因子;白介素;肿瘤坏死因子;抗致炎细胞因子

**中图分类号:**R684.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)05-989-04

## Role of Proinflammatory Cytokines in the Pathophysiology of Osteoarthritis

ZHANG Hong-liang, WANG Wen-bo<sup>△</sup>, LI Ming-yu, LI Jin-qu, SHI Xue-feng

(Harbin Medical University of NO.1 hospital orthopedics, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

**ABSTRACT:** Osteoarthritis (OA) is associated with cartilage destruction, subchondral bone remodeling and inflammation of the synovial membrane. However, this debilitating disease are poorly understood. Secreted inflammatory molecules, such as proinflammatory cytokines, are among the critical mediators of the disturbed processes implicated in OA pathophysiology. This Review discusses the current knowledge regarding the role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of OA and addresses the potential of anti-cytokine therapy in the treatment of this disease.

**Key words:** Osteoarthritis; Cytokines; IL; TNF; Anti-proinflammatory cytokines

**Chinese Library Classification(CLC):** R684.3 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2014)05-989-04

### 前言

骨性关节炎,关节炎中最常见的类型,以进行性关节软骨丢失和其周围骨形态变化为特点,关节软骨退变是 OA 的主要特征。目前临床上对 OA 的诊断和治疗仍然比较滞后。当前对于 OA 治疗主要目标是缓解疼痛,改善关节功能。一般用于缓解 OA 症状包括理疗、非甾体抗炎药、局部皮质类固醇注射、玻璃酸钠关节内注射。对于大多数患者,OA 晚期关节软骨破坏严重而最终需要手术治疗。流行病学调查显示关节软骨破坏的程度与滑膜炎的活动性有非常明确的关系。致炎细胞因子扰乱 OA 的关节组织新陈代谢并加强关节组织分解代谢<sup>[1]</sup>。白细胞介素-1(IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子(TNF)和白细胞介素-6(IL-6)在 OA 的病理生理中是主要的致炎细胞因子,其他致炎细胞因子比如:IL-15,IL-17,IL-18,IL-21,白血病抑制因子(LIF)和趋化因子同样在 OA 病理生理中同样有重要作用<sup>[2]</sup>。

### 1 IL-1 $\beta$ 和 TNF

在涉及 OA 的致炎细胞因子中,IL-1 $\beta$  和 TNF 被认为是最主要细胞因子,主要由软骨细胞、单核细胞、成骨细胞和滑液组

织产生;IL-1 $\beta$  主要与软骨破坏有关,而 TNF 主要促进致炎细胞因子的级联反应,IL-1 $\beta$  和 TNF 同时可诱导大量的炎性和分解性因子产生。在 OA 的患者中,IL-1 $\beta$  和 TNF 在滑液,滑膜组织,软骨下骨和软骨中高水平表达<sup>[3]</sup>。TNF 在细胞膜上有两种特异性受体:TNFRI(分子量 55kDa)和 TNFRII(分子量 75kDa)。TNFRI 在 OA 中软骨细胞和滑液成纤维细胞表达比非 OA 细胞高。TNFRI 是介导 TNF 活性的主要受体(至少在关节组织细胞中),但是两种受体在信号传导中都起作用并且与不同的细胞内蛋白质发生级联反应。大量的研究证明 IL-1 $\beta$  和 TNF 通过抑制软骨细胞蛋白质合成代谢的活性从而减少主要细胞外基质成分的合成。IL-1 $\beta$  和 TNF 刺激软骨细胞释放多种蛋白水解酶类,其中包括基质金属蛋白酶类(MMPs):MMP-1(间质胶原酶),MMP-3(基质溶解素 1)和 MMP-13(胶原酶 3)。这三种蛋白酶类在软骨破坏中起重要作用,从而使替代抗细胞因子治疗,尤其是对 MMPs 靶向治疗,将成为治疗 OA 的主要手段<sup>[4]</sup>。

### 2 对炎症应答反应的影响

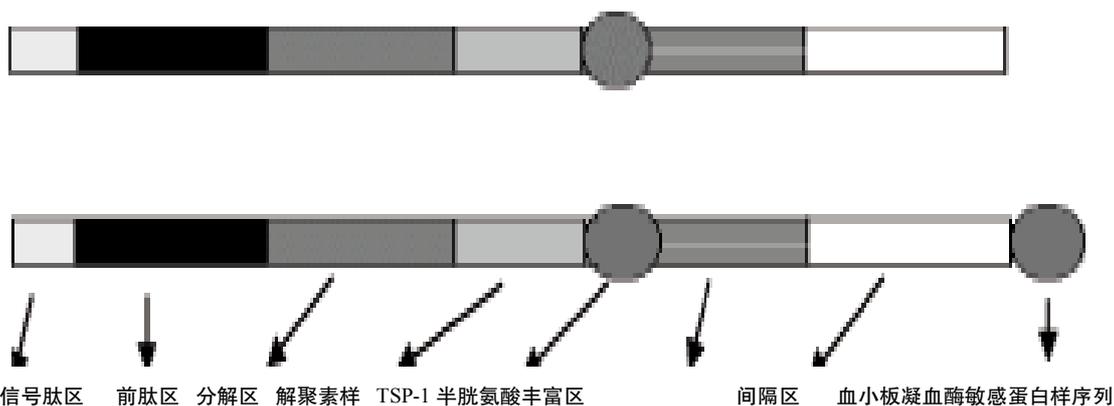
在关节细胞中,IL-1 $\beta$  和 TNF 通过诱导产生 IL-6,趋化因子 IL-8,单核细胞趋化蛋白 1 和 CC-趋化因子,在 OA 进程中发挥放大和持久效应。IL-1 $\beta$  和 TNF 同样刺激产生大量其他涉及 OA 病理中的致炎因子。例如:通过在软骨细胞中上调细胞因子基因编码出诱生型一氧化氮合酶(iNOS),可溶性磷脂酶 A2,环氧化酶 2(COX-2)和微粒体前列腺素 E 合成酶 1,还能刺激释放 NO 和前列腺素 E2(PGE2)<sup>[5]</sup>。NO 和 PGE2 能够通过提高 MMPs 活性和生成从而导致关节炎和破坏,NO 和 PGE2

作者简介:张洪亮(1986-),男,硕士,医师,主要研究方向:骨性关节炎,电话:15146639778,E-mail:zhang521hong1314@163.com

<sup>△</sup>通讯作者:王文波,电话:13351106812,

E-mail:wangwenbo@yahoo.com.cn

(收稿日期:2013-03-05 接受日期:2013-03-30)



注:信号肽区:signal peptide region;前肽区:propeptide region;分解区:decomposition zone;解聚素样:disintegrin-like;TSP-1:锌指结构-1;半胱氨酸丰富区:cysteine rich region;间隔区:spacer region;

血小板凝血酶敏感蛋白样序列:platelet thrombospondin kind sequence

图1 ADAMTS 结构图(上图为 ADAMTS-4,下图为 ADAMTS-5)

Fig.1 ADAMTS' structure( first is ADAMTS-4, second is ADAMTS-5)

能够抑制胶原蛋白和蛋白聚糖等大分子的合成,抑制 IL-1 受体拮抗物的生成同时加速软骨细胞凋亡<sup>[6]</sup>。IL-1 $\beta$  和 TNF 同样诱导活性氧(ROS)的生成,活性氧主要包括 NO 和超氧负离子,产生过氧化氢,过氧亚硝酸盐和羟自由基,能够促进软骨退变。并且,IL-1 $\beta$  和 TNF 下调 ROS 抗氧化酶的表达,包括超氧化物歧化酶,过氧化氢酶和谷胱甘肽氧化酶,从而加速了 ROS 对软骨的损伤效应<sup>[7]</sup>。

### 3 IL-1 $\beta$ 和 TNF 活性的调节

IL-1 $\beta$  和 TNF 的致炎反应和分解代谢反应是由激活多种信号途径来实现的,其中最重要的信号通路为核因子  $\kappa$ B 信号通道<sup>[8]</sup>。核因子  $\kappa$ B 调节多种致炎细胞因子的表达水平,通过编码诱导型一氧化氮合成酶,环氧化酶 2 和炎症趋化因子,同时还能诱导生成 MMP-1, MMP-9, MMP-13 和 ADAMTS-4。一些内源性分子机制同样在 OA 中抗 IL-1 $\beta$  和 TNF 的效应具有重要作用,过氧化物酶体增殖体激活的  $\gamma$  受体(PPAR $\gamma$ ),一种活化配体转录因子和细胞核受体超家族成员。激活 PPAR $\gamma$  能够下调在软骨细胞中由 IL-1 $\beta$  和 TNF 介导的多种炎症反应和分解代谢反应,而且在体内 OA 模型试验中证实能够缓解软骨损害进程<sup>[9]</sup>。

### 4 抗 IL-1 $\beta$ 和 TNF 对 OA 的治疗

在 OA 人类体外实验和动物研究中,动物体内 OA 模型的研究证实阻滞 IL-1 $\beta$  和 TNF 能够对抗 OA 病理中的退变机制。例如:在人类 OA 软骨,抗 IL-1 $\beta$  和 TNF 治疗(单独或联合使用)能够使 MMP 表达下调,从而抑制聚集蛋白聚糖和 II 型胶原蛋白的分解反应。在 OA 多种治疗能够针对 IL-1 $\beta$  和 TNF 成为靶向治疗方案<sup>[10]</sup>。

#### 4.1 抗 IL-1 $\beta$ 对 OA 的治疗

阿那白滞素,一种天然 IL-1 受体拮抗剂重组体,在犬模型中证实能够抑制 OA 的病理发展过程。基因疗法可用逆转录病毒或腺病毒介导的 IL-1 受体拮抗剂治疗兔,狗和马的 OA 模型,并证明具有保护作用。一项试验证实了在疼痛性 OA 患者

中关节内注射阿那白滞素是安全的。然而,一个多中心、随机的、安慰剂控制法研究,在有症状的膝关节 OA 住院病人中证实:尽管在 4 天后单独关节内注射的患者有轻微的疼痛缓解,但在 12 周后随访调查中阿那白滞素并没有缓解 OA 症状。这些数据并没有明确证明这种药物对 OA 的治疗是无效的,多种因素可能对评估和治疗效果有负面影响,比如阿那白滞素的短半衰期(大约 4 小时,影响在关节内的累积)。实际上,3 个月每日皮下注射 IL-1 受体拮抗剂在 3 名手部侵蚀性 OA 患者中缓解疼痛并改善关节功能。进一步的研究需要更确切的证明使用 IL-1 受体拮抗剂在治疗 OA 中是否有效<sup>[11]</sup>。

#### 4.2 抗 TNF 对 OA 的治疗

抑制 TNF 活性的生物制剂,比如:英夫利昔单抗,依那西普和阿达木单抗,在防止 RA 结构性损害中已经有非常出众的临床效果。尽管临床前证据确定了 OA 中 TNF 的致炎作用和软骨破坏效应,但很少有研究在临床使用情况下探究抗 TNF 治疗 OA 的效果。在一项研究中,68 岁男性,双膝骨性关节炎,两次皮下注射阿达木单抗治疗后夜间痛完全缓解。而且,患者 6 个月治疗后膝关节 MRI 分析示关节积液消失,滑膜炎消退,骨髓内水肿几乎消失。同样的,在一项标签公开指导性试验中,10 名患有侵蚀性手 OA 患者,所有患者在关节内注射英夫利昔单抗后疼痛减轻,并且没有局部或系统的不良反应的报道<sup>[12]</sup>。另外一个小型标签公开试验中,12 名患有侵蚀性 OA 患者,在应用阿达木单抗治疗 3 个月后侵蚀性 OA 体征和症状没有改善,尽管个别患者获得了轻微的缓解。大多数研究中只包含数量较少的患者和较短的治疗时间<sup>[13]</sup>。今后,临床试验中应包括更长的随访时间和更多的患者从而准确地评估在 OA 治疗中抗 TNF 的效果<sup>[14]</sup>。

#### 4.3 抗 MMPS 和 ADAMTS 对 OA 的治疗

在 OA 的病理生理学中,IL-1 $\beta$  和 TNF 能够增加多种 MMPS 水平,作为替换抗细胞因子治疗策略就是抑制 MMP 活性<sup>[15]</sup>。在过去的 30 年中,多种广谱 MMP 抑制物被应用于临床,但效果不是很令人满意,应用这些生物制剂能够导致一系列不良反应,比如肌肉骨骼综合征,轻度贫血和转氨酶升高,可能的

原因是抑制剂的低选择性。由于多种 MMPS 介导的 OA 病理生理过程中的复杂性,对这些蛋白具有高度选择性和特异性的抑制药物目前还在临床前试验的发展阶段<sup>[16]</sup>。ADAMTS 可能成为另外一个重要的靶点从而抑制人 OA 中的破坏机制。一些抑制 ADAMTS 的药物目前正在试验阶段。

#### 4.4 抑制信号通道对 OA 的治疗

就像在本篇综述之前讨论过的,核因子  $\kappa$ B 信号通道具有 OA 治疗的潜在的可能。事实上,多种核因子  $\kappa$ B 信号通道药物抑制剂已经研发出来并在动物模型 RA 中证明具有保护关节的作用;然而,在 OA 中的作用目前了解甚少。WNT- $\beta$ -CATENIN 系统非常复杂,但是靶向抑制 WNT- $\beta$ -CATENIN 信号通路可能在对抗 OA 退变机制中有重要作用。研究表明 DKK-1 (一种 WNT 蛋白对抗物)能够阻止 OA 的发生和进展,但具体机制还不清楚。通过激活 PPAR- $\gamma$  来抑制 IL-1 $\beta$  和 TNF 的活性也可能成为治疗 OA 的方法<sup>[17]</sup>。

## 5 IL-6

IL-6 受体包括与细胞膜结合的 IL-6 受体 (IL-6R), 溶解性 IL-6 受体 (sIL-6R) 和  $\beta$  氨基糖蛋白 gp130。随着配体介导在复合受体中的反应,信号转导蛋白和转录激活物 1 (STAT1)、信号转导蛋白和转录激活物 3 (STAT3) 被磷酸化,触发 STAT1 和 STAT3 迁移至细胞核并随后转录 IL-6 靶基因。在正常情况下软骨细胞只产生少量 IL-6。然而,多种细胞因子及生长因子在 OA 中被激活,比如:IL-1 $\beta$  和 TGF- $\beta$ , 直接刺激 IL-6 的生成。在人类软骨细胞, PGE2 同样可以诱导 IL-6 表达并且通过产生环 AMP, 蛋白激酶 A 和磷脂酰肌醇 3 激酶从而激活核因子  $\kappa$ B 信号途径。激活 COX-2 导致局部生成 PGE2<sup>[18]</sup>。此外,在健康志愿者直接注射高剂量 IL-6 可使 C 反应蛋白 (CRP) 增加。在一项临床试验中,高剂量 IL-6 和 CRP 具有协同效应,能够增加 OA 患者中软骨缺失的风险 (MRI 分析)。此外,高体重指数和增加循环中 IL-6 水平与膝关节 OA 的影像学改变的发展有关<sup>[19]</sup>。

## 6 对分解代谢和合成代谢中的影响

IL-6 在 OA 中确切机制还不是十分清楚。研究证明 sIL-6R 能显著地增加 IL-6 和其特异性受体的亲和力,IL-6 在 sIL-6R 存在时具有致炎作用并能导致关节疾病的退变。在 RA 和 OA 的患者关节滑液中 IL-6 和 sIL-6R 的水平升高。在牛和人软骨体外试验中证实,IL-6 能够增加 MMP-1 和 MMP-3 在牛和人软骨移植物中的表达,并且与 IL-1 $\beta$  和制癌蛋白具有协同效应。损伤机制可能是 TNF 和 IL-6, sIL-6R 对蛋白聚糖的降解作用,并且 IL-6-sIL-6R 能够降低 II 型胶原蛋白的水平。在动物模型的体内试验中,IL-6 的作用同样不是很清楚。在缺乏 IL-6 的小鼠试验中,多数炎症细胞因子在膝关节中水平降低从而抑制胶原蛋白分解代谢,并减少关节炎的发病率。但在 IL-6 缺乏的小鼠中关节腔内注射 IL-6 能够减少软骨的破坏。此外,与野生型小鼠相比,雌性 IL-6 缺乏小鼠的蛋白聚糖合成反应降低而且软骨下骨硬化发生率增加<sup>[20]</sup>。

## 7 对软骨下骨组织的作用

在 OA 软骨下骨组织代谢的变化认为是疾病中的一个活

性部分而不仅仅是后期病变。IL-6 在软骨病变中是一种重要的细胞因子,IL-6 能触发破骨细胞分化和骨质吸收<sup>[21]</sup>。IL-6 的这种效应归咎于在成骨细胞和破骨细胞之间的间接反应,成骨细胞局部生成 IL-6 并刺激成骨细胞产生核因子  $\kappa$ B 配体的受体激活剂 (破骨细胞分化因子), IL-1 $\beta$ , 甲状旁腺激素 (PTH)- 相关蛋白 (PTHrP) 和 PGE2, 上述因子可刺激活化破骨细胞<sup>[22]</sup>。然而,研究证明 PGE2 能刺激成骨细胞产生 IL-6。并且, TNF, IL-1 $\beta$ , PTH-PTHrP 和 PGE2 能刺激成骨细胞产生 IL-6, IL-11 和 LIF。与正常的成骨细胞相比,在 OA 患者骨小梁成骨细胞中 IL-6 mRNA 和相关蛋白的表达增加了将近 5 倍。IL-6 在骨组织中的作用看起来似乎是矛盾的,因为 IL-6 应引起破骨细胞生成和骨吸收,而软骨下骨骨形成和骨赘形成在疾病进程晚期才被观察到。早期 OA 可能与骨吸收初期有关,随后才增加骨形成<sup>[23]</sup>。

## 8 抗 IL-6 对 OA 的治疗

据目前相关研究,没有临床研究评估 IL-6 或 IL-6R 抑制物在 OA 中的疗效。然而,从动物模型关节炎的研究和 RA 患者临床研究中得到的数据是令人振奋的。在一个绝经后小鼠多关节炎模型中,使用雷洛昔芬降低 IL-6 水平能够减少关节病变的严重度和发作频率从而对保护关节防止破坏并缓解骨质疏松的进程。一项研究中证实托珠单抗能够改善病情并提高生活质量,并降低炎症标记物如 CRP 的水平。此外,在 RA 患者中,托珠单抗同甲氨蝶呤联合使用能够增加骨和软骨代谢标记物水平。尽管这些结果令人鼓舞,靶向 IL-6 治疗 OA 需要更多在临床前和临床试验的研究。

## 9 小结

关于炎症细胞因子在 OA 发病机制中的作用已经越来越明显。软骨、关节滑膜和软骨下骨致炎细胞因子的高表达与 OA 关节结构性改变的进程有密切的关系。精简我们对于每个细胞因子的作用的理解,特别是 IL-1 $\beta$ , TNF, IL-6 在 OA 病理生理中有重要的作用。事实上,这种了解将是剖析复杂疾病发病机制的工具从而更加有效地干扰细胞因子并造成其网络的失调。调节细胞因子合成或细胞因子活性的药物,在靶向治疗 OA 中起重要的作用。所以我们相信在不远的将来,明确细胞因子在 OA 病理生理中的确切机制并且展开有效地和特异性的抗细胞因子治疗的目标将会实现。

### 参考文献 (References)

- [1] Van den Berg WB. Osteoarthritis year 2010 in review: pathomechanisms[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2011, 19(4): 338-341
- [2] Cho ML, Jung YO, Kim KW, et al. IL-17 induces the production of IL-16 in rheumatoid arthritis[J]. Exp Mol Med, 2008, 40(2):237-245
- [3] Swellam M, Mahmoud MS, Samy N, et al. Potential influence of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism on knee osteoarthritis risk[J]. Dis Markers, 2010, 28(5): 299-305
- [4] Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, et al. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2011, 7(1):33-42
- [5] Stevens AL, Wheeler CA, Tannenbaum SR, et al. Nitric oxide enhanc-

- es aggrecan degradation by aggrecanase in response to TNF-alpha but not IL-1beta treatment at a post-transcriptional level in bovine cartilage explants[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008, 16(4):489-497
- [6] Shimpo H, Sakai T, Kondo S, et al. Regulation of prostaglandin E(2) synthesis in cells derived from chondrocytes of patients with osteoarthritis[J]. *J Orthop Sci*, 2009, 14(5) :611-617
- [7] Davies CM, Guilak F, Weinberg JB, et al. Reactive nitrogen and oxygen species in interleukin-1- mediated DNA damage associated with osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008, 16(5):624-630
- [8] Chowdhury TT, Salter DM, Bader DL, et al. Signal transduction pathways involving p38 MAPK, JNK, NFkappaB and AP-1 influences the response of chondrocytes cultured in agarose constructs to IL-1beta and dynamic compression[J]. *Inflamm Res*, 2008, 57(7):306-313
- [9] Fahmi H, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in osteoarthritis[J]. *Mod Rheumatol*, 2011, 21(1) :1-9
- [10] Calich AL, Domiciano DS, Fuller R, et al. Osteoarthritis: can anti-cytokine therapy play a role in treatment [J]. *Clin Rheumatol*, 2010, 29(5):451-455
- [11] Iqbal I, Fleischmann R. Treatment of osteoarthritis with anakinra[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2007, 9(1): 31-35
- [12] Magnano MD, Chakravarty EF, Broudy C, et al. A pilot study of tumor necrosis factor inhibition in erosive/inflammatory osteoarthritis of the hands[J]. *J Rheumatol*, 2007, 34(6): 1323-1327
- [13] Malemud CJ. Anticytokine therapy for osteoarthritis: evidence to date [J]. *Drugs Aging*, 2010, 27(2): 95-115
- [14] Guler-Yuksel M, Allaart CF, Watt I, et al. Treatment with TNF-alpha inhibitor infliximab might reduce hand osteoarthritis in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(10):1256-1262
- [15] Pelletier JP, Raynauld JP, Caron J, et al. Decrease in serum level of matrix metalloproteinases is predictive of the disease-modifying effect of osteoarthritis drugs assessed by quantitative MRI in patients with knee osteoarthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(12): 2095-2101
- [16] Piecha D, Weik J, Kheil H, et al. Novel selective MMP-13 inhibitors reduce collagen degradation in bovine articular and human osteoarthritis cartilage explants[J]. *Inflamm Res*, 2010, 59(5): 379-389
- [17] 周斌,俞永林.骨关节炎中的信号传导及其靶向治疗[J].*中国骨与关节损伤杂志*, 2009, 3(24):286-288
- Zhou Bin, Yu Yong-lin. The signal pathway in osteoarthritis and the target therapy [J]. *Chinese Journal Of Bone And Joint Injury*, 2009, 3(24):286-288
- [18] Stannus O, Jones G, Cicuttini F, et al. Circulating levels of IL-6 and TNF-alpha are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(11): 1441-1447
- [19] Gregory Livshits, Guangju Zhai, Deborah J Hart, et al. Interleukin-6 Is a Significant Predictor of Radiographic Knee Osteoarthritis[J]. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*, 2009, 60(7): 2037-2045
- [20] Kei Sakao Kenji A, Takahashi Yuji Arai. Osteoblasts derived from osteophytes produce interleukin-6, interleukin-8, and matrix metalloproteinase-13 in osteoarthritis[J]. *J Bone Miner Metab*, 2009, 27:412-423
- [21] Logar DB, Komadina R, Prezelj J, et al. Expression of bone resorption genes in osteoarthritis and in osteoporosis[J]. *J Bone Miner Metab*, 2007, 25(4): 219-225
- [22] C. Sanchez Ph.D.yz, O. Gabay Ph.D.z, C. Salvat B.Sc.z, et al. Mechanical loading highly increases IL-6 production and decreases OPG expression by osteoblasts [J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2009, 17: 473-448
- [23] Kokebie R, Aggarwal R, Lidder S, et al. The role of synovial fluid markers of catabolism and anabolism in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and asymptomatic organ donors[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(2): 50