

# 破骨细胞在类风湿关节炎致骨破坏病理变化中的作用及其调控

陈红梅 王友莲\*

江西省人民医院风湿免疫科,南昌 330006

中图分类号: 589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 09-1168-06

**摘要:** 类风湿关节炎(RA)是一种严重的慢性自身免疫性炎症性疾病,关节软骨及骨破坏是RA的主要病理变化,是患者致残的主要原因。破骨细胞(OC)在RA骨破坏的病理过程中起关键作用,其调控依赖于OC形成、分化及活化的过程。巨噬细胞、滑膜成纤维细胞等是OC形成的主要来源,促炎性细胞因子在这个过程中起重要作用。主要的是RANK/RANKL/OPG、M-CSF、TNF、IL-1和IL-17,这些细胞因子通过不同的信号传导通路促进OC的成熟及分化;此外,有些细胞因子对OC的分化及骨吸收作用产生负性调控作用,如IL-27、IL-4、IL-10、IFN- $\gamma$ ,大部分细胞因子通过RANK/RANKL/OPG系统,直接或间接作用于OC,两者之间的平衡决定骨破坏的结局。这些细胞因子通过多条信号传导通路介导OC对骨破坏的调控作用,其中NFATc1是关键性的调节因子,如RANKL通过NF- $\kappa$ B/AP-1/c-fos和钙离子信号通路两条信号通路,调节NFATc1的活化,促进OC分化;TNF通过激活NF- $\kappa$ B、JNK和p38通路,活化NFATc1促进OC形成,还包括MAPK、STAT等通路。深入了解OC的病理过程及骨形成和骨吸收机制,监测及干扰促进OC活化的细胞因子,为早期RA的治疗提供新的靶点。

**关键词:** 破骨细胞; 类风湿关节炎; 骨破坏; 细胞因子

## Function and regulation of the osteoclast in the pathological changes of bone destruction in rheumatoid arthritis

CHEN Hongmei, WANG Youlian

Department of Rheumatic Immunology, Jiangxi Provincial People's Hospital, Nanchang 330006, China

Corresponding author: WANG Youlian, Email: wyl5639@sina.com

**Abstract:** Rheumatoid arthritis (RA) is a severe chronic systemic autoimmune disease. Destruction of articular cartilage and bone is the main pathological changes of RA, which is the main cause of disability in patients. Osteoclasts (OC) play a key role in the pathological process in bone destruction of RA. The regulation depends on the formation, differentiation, and activation of OC. Macrophages and synovial fibroblasts are the main source of osteoclastogenesis. Proinflammatory cytokines play an important role in this process. The main cytokines are RANK/RANKL/OPG, M-CSF, TNF, IL-1, and IL-17. They promote the maturation and differentiation of OC through different pathways of signal transduction. In addition, some cytokines have negative effects on the differentiation and bone resorption of OC, such as IL-27, IL-4, IL-10, IFN- $\gamma$ , and so on. Most cytokines function through RANK/RANKL/OPG system in a direct or indirect manner. The balance between these two types of cytokines determines the outcome of bone destruction. These cytokines mediate the role of OC in the regulation of bone destruction through multiple signal transduction pathways. NFATc1 is a key regulator. The activation of NFATc1 is regulated by RANKL in two ways, the NF- $\kappa$ B/AP-1/c-fos pathway and calcium signaling, resulting in the activation of OC. TNF activates NFATc1 to promote the formation of OC through activation of NF- $\kappa$ B, JNK, and p38 pathways. Other pathways include MAPK and STAT. In depth understanding of the pathological process of OC and the mechanism of bone formation and resorption, monitoring and intervening the cytokines of OC activation, may provide new targets for the treatment of early RA.

**Key words:** Osteoclasts; Rheumatoid arthritis; Bone destruction; Cytokines

类风湿关节炎(RA)患者关节骨质的破坏开始

于滑膜和软骨的交接处,此处滑膜增厚,血管和细胞成分显著增多,形成血管翳,侵入软骨,构成血管翳/软骨结合。在RA患者中首次描述骨重吸收是在19

\* 通讯作者: 王友莲, Email: wyl5639@sina.com

世纪,之后由 Bromley 和 Woolley<sup>[1]</sup> 等人在 19 世纪 80 年代重新关注,在 1998 年,Gravallese<sup>[2]</sup> 运用免疫组化和分子技术将 RA 中破骨细胞(OC)进行了明确详细的定义,OC 前体聚集在滑膜-血管翳的交界处,在相关动物模型中也发现了类似的现象。在没有破骨细胞的小鼠中不会出现骨破坏,OC 是骨侵蚀发生的关键环节,其骨侵蚀作用主要通过组织蛋白酶 K、抗酒石酸酸性磷酸酶(TPAP)、TNF 等诱导。研究表明 RA 患者破骨细胞活性增加并对全身性骨丢失发挥重要作用<sup>[3]</sup>,并显示 RA 患者的骨质疏松较健康对照人群增加 2 倍<sup>[3,4]</sup>。通过测定 RA 患者骨吸收标志物发现其尿中骨吸收标志物升高,提示 RA 患者 OC 活性增加、OC 在 RA 骨破坏的重要性。

## 1 OC 与类风湿关节炎

RA 是一种以侵蚀性关节炎为主要表现的全身性自身免疫病,影响着全世界 1% 的人口,高致残率,高死亡率。发病率最高的是北美洲的 Chippewa 和 Pima 部落<sup>[5]</sup>。RA 可发生于任何年龄,RA 的患病率随着年龄的增长而逐渐增加,以 30-50 岁为发病的高峰。本病以女性多发,男女患病比例约 1:3<sup>[6]</sup>。我国大陆地区的 RA 患病率约为 0.2% ~ 0.4%。本病表现为以双手和腕关节等小关节受累为主的对称性、持续性多关节炎及滑膜炎。病理表现为关节滑膜的慢性炎症、血管翳形成,并出现关节的软骨和骨破坏,最终可导致关节畸形和功能丧失,可伴随全身关节炎外的表现,如心脏炎、巩膜炎、Felty 综合征、脊髓型颈椎病、神经病变、间质性肺疾病、类风湿结节和血管炎,可加速动脉粥样硬化及成为 RA 的主要死因。正常骨量的维持是成骨细胞(OB)与 OC 共同作用的结果,OB 促进的骨形成与 OC 导致的骨吸收保持一种平衡状态,骨量才能维持在一个相对稳定状态。RA 患者骨代谢的特点是骨吸收增强而骨形成不足。这两者之间的失衡被认为是导致 RA 患者全身性骨丢失及关节局部骨破坏的主要原因。OC 介导骨破坏是通过细胞间相互作用和多种细胞因子调控来实现的,是 RA 关节破坏的主要原因。

## 2 OC 对骨侵蚀机制

OC 来源于造血干细胞,单核-巨噬细胞为其前体细胞经融合形成了巨大多核的 OC,是一种直径 20 ~ 100  $\mu\text{m}$ 、含有 2 ~ 20 个细胞核、胞浆富含线粒体、溶酶体、核糖体及高尔基体等细胞器、有伪足和

突起的形态不规则的细胞,是体内唯一具有溶解骨组织能力的细胞<sup>[7]</sup>。骨侵蚀是类风湿关节炎的主要特征,关节骨侵蚀的主要诱因是滑膜炎,细胞因子和自身抗体刺激有骨吸收作用的 OC 的活化,从而刺激局部骨吸收<sup>[8]</sup>。成熟的 OC<sup>[9]</sup>通过整合素与细胞外基质蛋白的相互作用,紧贴在骨表面,使 OC 形成一种特殊的细胞骨架(刷状缘或波状缘),这种细胞骨架在 OC 与骨之间建立一种孤立的腔隙微环境,通过刷状缘囊泡  $\text{H}^+$ -ATP 酶向腔隙输送  $\text{H}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  由刷状膜阴离子通道进入腔隙,使腔隙微环境的 pH 接近于 4-6,这种酸性环境可使钙从骨中溶解,使骨基质中的矿物质松动,并为肌酸激酶(CK)进入腔隙水解有机基质(骨 I 型胶原等)创造最佳环境<sup>[10]</sup>。现在已经发现大量促炎症细胞因子对 OC 影响的证据,促进 OC 分化或活化的细胞因子<sup>[11]</sup>: 如 IL-1、IL-6、IL-8、IL-11、IL-17、TNF- $\alpha$ 、Th17 细胞等,抑制 OC 分化或活化的细胞因子: IL-4、IL-10、IL-13、IL-18、IFN- $\gamma$ 、IFN- $\beta$ ; IL-7、IL-12、IL-23。IL-6 和 TGF- $\beta$  具有双重作用,其净效应取决于 OC 的发育阶段。促炎症细胞因子通过 RANK/RANKL/OPG 系统,直接或间接作用于 OC。

## 3 OC 的信号传导通路

无论在体内或体外,调节因子活化 T 细胞核因子 c1(NFATc1)<sup>[12]</sup> 都是促进 OC 分化的关键调节因子,它诱导产生 OC 形成的特异性因子,包括: TNF 受体相关蛋白(TRAP)、降钙素受体、组织蛋白酶 K。核刺激因子受体配体(RANKL)通过两条通路调节 NFATc1 的活化: NF- $\kappa\text{B}$ /AP-1/c-fos 和钙离子信号通路<sup>[12]</sup>。核刺激因子受体(RANK)与 RANKL 结合,一方面: RANK 募集 TNF 受体相关因子 6( TRAF6),活化 NF- $\kappa\text{B}$ , Jun 氨基末端激酶(JNK), p38, c-fos 和 AP-1; 另一方面: 由 RANK 通过 Bik/Tec 通路,以及 OC 相关受体( OSCAR) 和骨髓细胞触发受体 2( TREM-2) 通过 Fc 受体  $\gamma$  链( FcR $\gamma$ )、DAPI2( 分子量为 12 kDa 的 DNAX 活化蛋白) 和 Syk 信号通路<sup>[13,14]</sup> 使胞浆内钙活性升高激活钙调节神经酶,促使产生磷脂酶 C( PLC) 介导细胞内钙的释放,通过这两条通路诱导 NFATc1 活化,从而促进 OC 分化。IL-1 与 IL-1R1 结合,紧贴在 MYD88( 髓系分化的初级反应基因 88) 和活化 IL-1 受体蛋白激酶( IRAK) 4,通过磷酸化的 IRAK2 和 IRAK1,激活 TRAF6; TNF 与受体 TNFR1 结合,紧贴于肿瘤坏死因子受体相关蛋白 DD( TRADD),募集 RIP-1( 反应

蛋白受体)和 TRAF2,激活 NF- $\kappa$ B、JNK 和 p38 通路,活化 NFATc1 促进 OC 形成,TRAF5 和 TRAF6 通过激活 NF- $\kappa$ B、JNK 和 p38 通路进一步介导活化 NFATc1<sup>[15]</sup>,促进 OC 形成。IL-6 与 IL-6R<sup>[16,17]</sup> 结合,募集 2 个糖蛋白 130(gp130) 分子活化信号传感器,通过 gp130、基质金属蛋白酶(MMP),激活转录活化因子(STAT) 通路和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK) 通路(JNK, p38, ERK),促进 OC 形成。

#### 4 RA 致骨破坏过程中细胞因子对 OC 的作用

**4.1 RANKL 和骨保护素(OPG)** RANKL 和 OPG 在一些激素(如甲状旁腺激素 PTH、雌激素、催乳素、糖皮质激素)和生长因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-17、PGE) 的影响下诱导产生,可表达于 OB 和基质细胞(SC)<sup>[18]</sup>。RANK 是肿瘤坏死因子(TNF) 受体家族(TNFR) 的成员,原本被认为是一种膜结合素,在骨重塑复杂的系统中,RANKL 和 OPG 在骨形成与骨吸收之间动态平衡中起重要作用<sup>[19]</sup>。生理条件下,RANKL 主要来源于 OB,病理条件下,主要来源于免疫细胞和滑膜成纤维细胞。RANKL 与 RANK 结合后,形成 OC 前体的受体,相结合后诱导 OC 的活化与分化。在体外,巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF) 与 RANKL 结合可诱导造血干细胞向 OC 分化<sup>[20]</sup>。RANKL 结合于 RANK,完成细胞内信号转导,激活 NF- $\kappa$ B 或活化 JNK,调节基因表达,促进 OC 前体分化,诱导 OC 形成<sup>[21,22]</sup>。OPG 是 RANKL 的可溶性诱饵受体,也属于 TNF 超家族一员,与 RANKL 特异性结合可抑制 RANKL 活性、阻止其与 RANK 结合。实验证明<sup>[23]</sup>,在小鼠体内,有针对性的破坏 RANKL 或者 RANK 诱导产生 OC,发现由于 OC 分化不足而导致骨量增加。相反的,有针对性的破坏 OPG,发现骨量减少,这些结果表明 RANK/RANKL/OPG 通路在 OC 体内发育及活化的重要作用。

**4.2 OC 与 M-CSF** M-CSF 是诱导 OC 分化的一个关键因子<sup>[22]</sup>,由 RA 患者滑膜成纤维细胞、成骨细胞、巨噬细胞和 T 细胞分泌。在小鼠模型中证实的,OP 小鼠不表达 M-CSF 的功能,c-fms(M-CSF 受体) 基因敲除的小鼠表现为 OC 少,OB 增多,在体外,M-CSF 调节 OC 形成的多个步骤:包括前体细胞的增殖、分化和融合,后期阶段的骨吸收,M-CSF 与其受体 c-fms 结合,激活 ERK-Akt 通路<sup>[24]</sup>,从而促进 OC 的分化与活化。

**4.3 OC 与 T 细胞** 在 RA 患者滑膜中可检测到存在大量 T 细胞,它是 RA 发病机制中的一个重要特征<sup>[25]</sup>,T 细胞的激活诱导 RANKL 高度表达并最终导致 OC 对骨产生重吸收作用。1999 年,Kong<sup>[26]</sup> 和他的同事发现 RANKL 高度表达于活化 T 细胞,并直接作用于 OC 前体细胞,在体外诱导其培养出 OC。然而,T 细胞可以产生多种细胞因子,包括干扰素  $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、IL-4、IL-10 $\gamma$ ,对 OC 分化产生抑制作用。原始 CD4 + T 细胞在不同的细胞因子的作用下产生不同的细胞亚群,Th1 与 Th2 是最主要的两种,Th1 由 IL-2 诱导产生,分泌干扰素  $\gamma$  参与细胞免疫,Th2 细胞主要产生 IL-4、IL-5、IL-10,有助于体液免疫,RA 在过去被认为是 Th1 与 Th2 功能平衡紊乱引起的一种疾病<sup>[27]</sup>。如 Th17<sup>[28]</sup> 细胞最近被确定为一个新细胞亚群受体,其特征是产生促细胞因子,包括 IL-17、IL-17F、IL-21、IL-22,由 IL-6 与转化生长因子  $\beta$ (TGF- $\beta$ ) 共同作用诱导产生,直接或间接的影响 OC 形成。

**4.4 OC 与 IL-1** IL-1<sup>[29]</sup> 是细胞增殖和分化的关键炎症因子,由活化巨噬细胞和成纤维细胞产生。大多数慢性炎症性疾病都是通过启动、增强全身自身免疫反应,IL-1 高度表达于 RA 患者中,与 RA 关节损伤相关的研究最多的是 IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$ ,这两种亚型只有 24% 的氨基酸同源,却以同样的亲和力结合于相同的细胞表面受体,发挥相同的生物学作用,但大多数生物学作用都是通过 IL1-R1 介导。无论在体内还是体外,IL-1 都是一种有效的刺激 OC 分化或成熟的细胞因子。在缺乏 IL-1 的关节炎动物模型中,可减少 OC 分化,增加骨密度、骨小梁质量、皮质厚度;绝经后的妇女因为雌激素的下降,导致 IL-1 水平的提高,更加容易引起骨量丢失,导致骨质疏松。通过诱导 OB/SC 合成前列腺素 E2(PGE2),PGE2 作用于 OB/SC,使 RANKL 表达增加,促进 OC 生成<sup>[30]</sup>;IL-1 和 TNF- $\alpha$  参与激活 p38 和蛋白激酶,增加 SC 和 OC 前体上 RANKL 的表达,促进 OC 生成;使 OC 细胞骨架重排,形成刷状缘或波状缘,构成环状封锁带,活化 OC<sup>[31]</sup>。

**4.5 OC 与 IL-6** IL-6<sup>[32]</sup> 由成纤维细胞和巨噬细胞大量产生,IL-6 受体有跨膜性和可溶性两种形式。跨膜性受体是由 80-kDa 的链组成,特异性作用 IL-6 和 gp130,这种跨膜形式的受体仅在肝细胞、单核细胞/巨噬细胞、SC 和其他的白细胞中表达,而 gp130 表达于所有的细胞;可溶性受体与 IL-6 结合,使细胞中的 gp130 不表达跨膜形式的受体,可溶性受体

在血清和关节液中都可检测到。IL-6 缺乏的小鼠,可以防止卵巢切除后引起的骨量丢失,骨折延迟愈合与 OC 生成数量减少有关,IL-6 的过度表达会促进 OC 形成和活化,促进骨的重吸收;在人类 TNF 转基因小鼠中,IL-6R 抑制剂<sup>[33]</sup>减少了炎症关节中 OC 的形成,减少骨侵蚀。跨膜形式的受体或者可溶性受体与 2 个 gp130 分子与 IL-6 结合后形成一个复合物,导致酪氨酸激酶磷酸化,激活细胞内信号转导, gp130 可作用于 STAT 和 MAPK 两条信号转导通路,增加 OB 中 RANKL 的表达,促进 Th17 的诱导分泌 IL-17<sup>[34]</sup>,促进 OC 活化。

**4.6 OC 与 TNF** TNF<sup>[35]</sup> 包括 TNF $\alpha$ 、TNF $\beta$  两种亚型,因为几种 TNF- $\alpha$  抑制剂对治疗 RA 的巨大成功,使得它重新受到免疫学家和风湿病学家的关注。TNF 由成纤维细胞和巨噬细胞产生, NK 细胞、肥大细胞、T 和 B 淋巴细胞也可少量分泌,参与炎症和肿瘤引起的骨量丢失,被认为是骨破坏和 OC 形成的主要刺激因子; TNF 有两种细胞表面受体:肿瘤坏死因子受体 I 型(TNFR1)和 II 型(TNFR2)<sup>[15]</sup>, OC 及其前体细胞都有表达这两种受体, TNFR1 介导 TNF 大部分生物化学作用,诱导 OC 分化, TNFR2 抑制 OC 分化。目前认为,主要是增加 OB 和 SC 中 RANKL 和 M-CSF 的表达,同时,这两者协同作用增加 RANK 的表达<sup>[36]</sup>,促进破骨细胞分化,但是 TNF 作用于 OC 是否独立于 RANKL 信号转导通路依然备受争论。TNF 与 Wnt 信号通路相互作用, TNF 是 Dkk-1 的强诱导剂, Dkk-1 提高血清中 RANKL/OPG 比值,促进 OC 形成,在使用 TNF 抑制剂的 RA 患者中可以发现血清中 Dkk-1 水平下降。

**4.7 OC 与 IL-7** 红骨髓基质细胞、胸腺、角质形成细胞、滤泡树突状细胞均可促进 IL-7 活性,在小鼠和人体中起重要作用;在小鼠中, IL-7 作用于 B 细胞,在人体内,作用于 T 细胞, IL-7R 缺乏会导致 T 细胞数量减少,在体内和体外均为高效的骨吸收诱导剂。IL-7<sup>[37]</sup> 在去卵巢小鼠中诱导 T 细胞,增加 RANKL 和 TNF 表达,在没有炎症情况下,促进 OC 形成。在 RA 患者中可检测到高 IL-7 水平,由巨噬细胞、内皮细胞和成纤维细胞大量分泌,与 CD68<sup>+</sup> 巨噬细胞线性相关。IL-7 促进 RA 患者外周血单核细胞分泌 Th1 和 Th17,以及 IL-1a、IL-1b、IL-6、IL-8、MIP-1b,促进 T 细胞分泌 TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  增加,这些炎症细胞因子在 RA 患者骨破坏中起重要作用。

#### 4.8 OC 与 IL-17/IL-32

**4.8.1 IL-17** 是一种促炎细胞因子,在 RA 病人的

滑膜组织中可以检测到它的表达,诱导产生前列腺素、一氧化氮、细胞因子和趋化因子,如 IL-6、IL-8、IL-16、基质细胞衍生因子 1(SDF-1)、MMP-3、MMP-1<sup>[38,39]</sup>。IL-17 诱导巨噬细胞和成纤维细胞产生 IL-1 和 TNF,同时与 IL-1 协同作用,促使滑膜成纤维细胞炎症介质的释放。IL-17 对于 RA 的发病起到非常重要的作用,由 Th17 辅助细胞和肥大细胞产生,引起局部炎症反应,产生炎症细胞因子,有效的诱导 RANKL 表达于 OC 及滑膜成纤维细胞表面,促使 OC 生成,同时阻断 TREG 和 IL-4 对 OC 的抑制作用。

**4.8.2 IL-17 诱导 RA 患者滑膜成纤维细胞产生 IL-32** 通过 NF- $\kappa$ B 和 PI3 激酶通路,使 IL-32 又能促使 CD4<sup>+</sup> T 细胞活化的 Th17 细胞分泌 IL-17,二者协同诱导 OC 的分化。IL-32 是最新发现的一种细胞因子,最先称为自然杀伤细胞转录因子 4(NK4),包括 4 种剪接变体: IL-32a、IL-32b、IL-32 $\delta$  和 IL-32g。IL-32g 是最活跃的亚型<sup>[40]</sup>, TNF- $\alpha$  和 IL-6 可刺激其的表达,在 IL-1b、IL-18、IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  等炎症细胞因子的刺激下,广泛表达于 NK 细胞、T 细胞、上皮细胞和单核细胞,在 RA 患者滑膜组织中可大量检测出,但不存在于骨关节炎患者中,用人 IL-32 注射在小鼠膝关节中,会引起关节的肿胀及软骨损伤。在 IL-7、IL-12 的作用下, IL-32 可促进树突状细胞的成熟与分化,以及提高 Th1 和 Th2 细胞的应答<sup>[41]</sup>。这两者协同参与诱导 OC 生成及功能的调节, IL-17 增加 OC 前体 RANK 的表达,并增加对 RANKL 信号的敏感性,增加骨破坏。有研究报道, IL-32 比 IL-17 对 OC 诱导作用更大。

**4.9 OC 与 IL-27** IL-27<sup>[42]</sup> 是 IL-12 家族(还包括 IL-12、IL-23、IL-35)中的一员,属于异二聚体细胞因子,它是由 EB13(EBV 诱导蛋白 3)和 p28 亚基组成, IL-27 受体是由 WSX-1 亚单位的异二聚体(也称作 TCCR, T 细胞的细胞因子受体)和 gp130 信号亚基组成,具有激活和调节免疫反应的作用,通过抑制 Th1 细胞、Th17 和 Th2 细胞的分化,部分通过诱导 IL-10 的分泌。ITAM<sup>[43]</sup> 偶联受体与 RANKL 共同诱导破骨细胞的分化; ① IL-27 激活 Jak-STAT 信号转导通路,诱导单核细胞和巨噬细胞分泌 STAT1, STAT1 激活下游具有抑制 OC 活性的干扰素; ② NFATc1<sup>[44]</sup> 是 OC 的一个关键调节因子,是 OC 前体成熟与分化的一个至关重要的驱动基因, IL-27 下调 RANK 和 TREM-2 的表达,抑制 NFATc1 的表达; ③ NFATc1<sup>[45]</sup> 的诱导表达依赖于 RANKL 诱导激活

MAPK 和 NF- $\kappa$ B 通路,IL-27 抑制这条通路,并且抑制 RANK 的表达,抑制破骨细胞前体上 ERK、p38 和 NF- $\kappa$ B 的活化,抑制 OC 活性,简而言之,作用机制是通过抑制 OC 前体对 RANKL 的应答,抑制骨侵蚀。研究发现<sup>[42]</sup>,IL-27 抑制 OC 活性具有时间及剂量依赖性,是一个强有力的抑制剂,可以在 RA 患者 OC 前体早期分化阶段进行靶向治疗。

**4.10 其他** IL-34 可提高单核细胞活性和促进巨噬祖细胞形成,其作用独立于 M-CSF。类似于 M-CSF,IL-34 激活 ERK 信号转导通路,IL-34 在缺乏 M-CSF 的情况下,促使 RANKL 诱导破骨细胞形成。IL-34 激活 ERK-Akt 通路<sup>[46]</sup>,促使 OC 前体向 OC 分化。

关节的骨破坏是类风湿关节炎的特征,与疾病的诊断、治疗及监测相关,骨破坏是一个不可逆的过程,所以在进入终末期阶段前进行积极的干预是非常重要的;研究显示很多的细胞因子和免疫细胞对 OC 的形成有影响,参与 RA 发病的免疫细胞通过直接上调 RANKL 的表达,或者通过促炎症细胞因子的分泌间接的增加 RANKL 表达,促进 OC 形成、分化、活化。RA 的早期出现骨质疏松,晚期则出现骨破坏。深入了解破骨细胞的病理过程及骨形成和骨吸收机制,监测及干扰促进破骨细胞活化的细胞因子,有助于早期 RA 的治疗,防止 RA 病人残疾及减少死亡率。

#### 【参 考 文 献】

- [1] Bromley M, Woolley DE. Bromley, M. & Woolley, D. E. Chondroclasts and osteoclasts at subchondral sites of erosion in the rheumatoid joint. *Arthritis Rheum* [J]. *Arthritis & Rheumatology*, 1984, 27(9): 968-975.
- [2] Gravalles EM, Harada Y, Wang JT, et al. Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. [J]. *American Journal of Pathology*, 1998, 152(4): 943-951.
- [3] Jung SM, Kim KW, Yang CW, et al. Cytokine-Mediated Bone Destruction in Rheumatoid Arthritis [J]. *Research Journal of Immunology*, 2014, 20(14): 263625.
- [4] 张江林. 类风湿关节炎的骨质疏松研究进展 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2005(08): 503-505.  
Zhang Jianglin. Research progress of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. [J]. *Chinese Journal of Rheumatology*, 2005 (08): 503-505. (in Chinese)
- [5] 叶伟胜. 类风湿关节炎流行病学进展 [J]. *国际骨科学杂志*, 2005, 30(03): 144-147.  
Ye Weisheng. Advances in the epidemiology of rheumatoid arthritis. [J]. *International Journal of Orthopaedics*, 2005, 30(03): 144-147. (in Chinese)
- [6] 张乃峥. 类风湿关节炎. 见: 张乃峥, 主编. *临床风湿病学*. 上海: 上海科学技术出版社, 1999. 118-140.  
Zhang Naizheng. Rheumatoid arthritis. see: Zhang Naizheng, editor. *Clinical Rheumatology*. Shanghai: Shanghai science and Technology Press, 1999. 118-140. (in Chinese)
- [7] Younghun J, Jingcheng W, Junhui S, et al. Annexin II expressed by osteoblasts and endothelial cells regulates stem cell adhesion, homing, and engraftment following transplantation. [J]. *Blood*, 2007, 110(1): 82-90.
- [8] Charles JF, Aliprantis AO. Osteoclasts: more than 'bone eaters' [J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2014, 20(8): 449-59.
- [9] Boyce BF. Advances in the Regulation of Osteoclasts and Osteoclast Functions [J]. *Journal of Dental Research*, 2013, 92(10): 860-867.
- [10] Georg S, Ellen G. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. [J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2012, 8(11): 656-664.
- [11] Brzustewicz E, Bryl E. The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis - Practical and potential application of cytokines as biomarkers and targets of personalized therapy [J]. *Cytokine*, 2015, 76(2): 527-536.
- [12] Jung Ha Kim, Nacksung Kim. Regulation of NFATc1 in Osteoclast Differentiation [J]. *Journal of Bone Metab*, 2014, 21(4): 233-241.
- [13] Attila M, Mary Beth H, Ziffle J A G V, et al. The immunomodulatory adapter proteins DAP12 and Fc receptor gamma-chain (FcRgamma) regulate development of functional osteoclasts through the Syk tyrosine kinase. [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101(16): 6158-63.
- [14] Takako K, Masanori I, Kazuya I, et al. Costimulatory signals mediated by the ITAM motif cooperate with RANKL for bone homeostasis. [J]. *Nature*, 2004, 428(428): 758-63.
- [15] Bradley J R. TNF-mediated inflammatory disease. [J]. *Journal of Pathology*, 2008, 214(2): 149-160.
- [16] Daniel T, Patricia T, Jonathan S, et al. IL-10-induced gp130 expression in mouse mast cells permits IL-6 trans-signaling. [J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2012, 91(3): 427-35.
- [17] Rose-John S, Waetzig GJ, Grotzinger J, et al. The IL-6/sIL-6R complex as a novel target for therapeutic approaches. [J]. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 2007, 11(5): 613-624(12).
- [18] Ho TY, Santora K, Chen JC, et al. Effects of relaxin and estrogens on bone remodeling markers, receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG), in rat adjuvant-induced arthritis. [J]. *Bone*, 2011, 48(6): 1346-135.
- [19] Walsh MC, Yongwon C. Biology of the RANKL-RANK-OPG System in Immunity, Bone, and Beyond. [J]. *Frontiers in Immunology*, 2014, 5: 511-511.
- [20] Tomoki N, Mikihiro H, Takanobu F, et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL

- expression. [J]. *Nature Medicine*, 2011, 17(10): 1231-1234.
- [21] Jung SM, Kim KW, Yang CW, et al. Cytokine-mediated bone destruction in rheumatoid arthritis. [J]. *Research Journal of Immunology*, 2014, 2014(2014): 263625-263625.
- [22] Boyce BF. Advances in the Regulation of Osteoclasts and Osteoclast Functions[J]. *Journal of Dental Research*, 2013, 92(10): 860-867.
- [23] Piet G. The role of RANK ligand/osteoprotegerin in rheumatoid arthritis[J]. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 2012, 4(4): 225-33.
- [24] Kitaura H. Effect of Cytokines on Osteoclast Formation and Bone Resorption during Mechanical Force Loading of the Periodontal Membrane[J]. *Scientific World Journal*, 2014, 2014(5): 1-7.
- [25] Cope AP. T cells in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2008, 10(4): 1-10.
- [26] Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. [J]. *Nature*, 1999, 397(6717): 315-323.
- [27] Mosmann TR, Holly C, Bond MW, et al. Coff-man RL. Two types of murine helper T cell clones. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins [J]. *Journal of Immunology*, 2005, 175(1): 5-14.
- [28] Hamburg JPV, Asmawidjaja PS, Davelaar N, et al. Th17 cells, but not Th1 cells, from patients with early rheumatoid arthritis are potent inducers of matrix metalloproteinases and proinflammatory cytokines upon synovial fibroblast interaction, including autocrine interleukin-17A production [J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2011, 63(1): 73-83.
- [29] Joel J, Ping Z, Ashley JW, et al. Molecular basis of requirement of receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B signaling for interleukin 1-mediated osteoclastogenesis. [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287(19): 15728-15738.
- [30] Nukaga J, Kobayashi M, Shinki T, et al. Regulatory Effects of Interleukin-1 $\beta$  and Prostaglandin E2 on Expression of Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B Ligand in Human Periodontal Ligament Cells [J]. *Journal of Periodontology*, 2004, 75(2): 249-259.
- [31] Fukushima H, Jimi E, Okamoto F. IL-1-induced receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand in human periodontal ligament cells involves ERK-dependent PGE2 production. [J]. *Bone*, 2005, 36(2): 267-275.
- [32] Edwards CJ, Williams E. The role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis-associated osteoporosis. [J]. *Osteoporosis International*, 2010, 21(8): 1287-1293.
- [33] Rose-John S, Waetzig G J, Grotzinger J, et al. The IL-6/sIL-6R complex as a novel target for therapeutic approaches. [J]. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2007, 11(5): 613-624(12).
- [34] Estelle B, Yijun C, Wenda G, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. [J]. *Nature*, 2006, 441(7090): 235-238.
- [35] Redlich KR, Hayer S, Ricci R, et al. Osteoclasts are essential for TNF- $\alpha$ -mediated joint destruction. [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2002, 110(1): 360-371.
- [36] Joel J, Zhenqi S, Jianzhong L, et al. Receptor activator of NF- $\kappa$ B (RANK) cytoplasmic IVVY535-538 motif plays an essential role in tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF)-mediated osteoclastogenesis. [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(48): 37427-37435.
- [37] Hartgring S A, Willis C R, Bijlsma J W, et al. Interleukin-7-aggravated joint inflammation and tissue destruction in collagen-induced arthritis is associated with T-cell and B-cell activation. [J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2012, 14(3): R137.
- [38] Sue-Yun Hwang, Ju-Young Kim, Kyoung-Woon Kim, et al. IL-17 induces production of IL-6 and IL-8 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via NF- $\kappa$ B- and PI3-kinase/Akt-dependent pathways. [J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2004, 6(2): 1-9.
- [39] MiLa C, Young Ok J, KyoungWoon K, et al. IL-17 induces the production of IL-16 in rheumatoid arthritis. [J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2008, 40(2): 237-245.
- [40] Bas Heinhuis, Marije I Koenders, Fons A van de Loo, et al. Inflammation-dependent secretion and splicing of IL-32 $\gamma$  in rheumatoid arthritis. [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(12): 4962-4967.
- [41] Emily TB, KaYee Grace C, Ryan A, et al. Inflammatory cytokines IL-32 and IL-17 have common signaling intermediates despite differential dependence on TNF-receptor 1 [J]. *Journal of Immunology*, 2011, 186(12): 7127-7135.
- [42] Kallioli GD, Zhao B, Triantafyllou A, et al. Interleukin-27 inhibits human osteoclastogenesis by abrogating RANKL-mediated induction of nuclear factor of activated T cells c1 and suppressing proximal RANK signaling. [J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2010, 62(2): 402-413.
- [43] Susan L, Miller C H, Eugenia G, et al. RBP-J imposes a requirement for ITAM-mediated costimulation of osteoclastogenesis. [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2014, 124(11): 5057-73.
- [44] Masataka A, Kojiro S, Takako U, et al. Autoamplification of NFATc1 expression determines its essential role in bone homeostasis [J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2005, 202(9): 1261-1269.
- [45] Yamashita T, Yao ZF, Zhang Q, et al. NF- $\kappa$ B p50 and p52 Regulate Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand (RANKL) and Tumor Necrosis Factor-induced Osteoclast Precursor Differentiation by Activating c-Fos and NFATc1 [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2007, 282(25): 18245-53.
- [46] Haishan L, Ernestine L, Kevin H, et al. Discovery of a cytokine and its receptor by functional screening of the extracellular proteome. [J]. *Science*, 2008, 320(5877): 807-11.

(收稿日期: 2016-02-23; 修回日期: 2016-04-15)