

· 综述 ·

炎性细胞因子与膝骨关节炎诊断及治疗的最新研究进展

袁颖超, 廖秋菊 (首都医科大学宣武医院, 北京 100054)

[摘要] 膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)常见于中老年人,是以膝关节痛、肿胀、晨僵为主要特征的慢性退行性疾病,严重影响到患者的运动功能和身体健康。目前仍缺乏其早期诊断及治疗的方法。结合近年来 KOA 与炎性细胞因子相关性研究,探讨 KOA 与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、TGF- β 、IL-10、IL-17、IL-37 等炎性因子的关系,为 KOA 的诊断和治疗提供理论依据。

[关键词] 膝骨关节炎;炎性细胞因子;诊断;治疗

[中图分类号] R681 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)01-0009-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.002

Recent advances of inflammatory cytokines in the diagnosis and treatment of knee osteoarthritis

YUAN Yingchao, LIAO Qiuju (Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100054, China)

[Abstract] Knee osteoarthritis (KOA) is a common chronic degenerative disease in the elderly population. It is characterized by knee-joint pain, swelling, morning stiffness and seriously affects the patients' motor function and physical health. So far, there is no early diagnosis and effective treatment for it. This paper outlined the recent researches on knee osteoarthritis and inflammatory cytokines to discuss the relationship between knee osteoarthritis and inflammatory factors such as IL-1 β , IL-6, TNF- α , TGF- β , IL-10, IL-17 and IL-37, and provide the theoretical basis for the diagnosis and treatment of knee osteoarthritis.

[Key words] knee osteoarthritis; inflammatory cytokines; diagnosis; treatment

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种退行性骨关节疾病,是由衰老、肥胖和遗传等多种原因引起的滑膜炎、关节软骨的损伤、骨赘生成、韧带松弛和关节周围肌肉减弱,其临床症状包括关节疼痛、晨僵和活动受限^[1]。研究^[2]显示,有症状的 KOA 的患病率与年龄的增长呈正相关,重度的 KOA 可以致残,并严重影响患者的生活质量。目前 KOA 的治疗主要依赖非甾体抗炎药物缓解疼痛和晚期的关节置换,但对改善 KOA 患者的生活质量收效甚微。而患者长期服用非甾体抗炎药物,存在胃肠、肾脏和心血管系统的副作用。早期预防、诊断 KOA 和采用更为有效的治疗措施,不仅可以缓解老年人的疼痛并改善其生活质量,还可以减低晚期膝关置换率,减轻家庭和社会的经济负担。

近年来研究发现白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-

1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、IL-10 和 IL-37 等炎性细胞因子在 KOA 的病理生理中发挥重要作用;并且目前已有研究显示,根据这些病理机制制订相应的策略可以在一定程度上治疗 KOA。本文将对以上几种关键的炎性细胞因子在 KOA 发病机制中的最新研究进展及治疗方法进行综述。

1 促炎性细胞因子

促炎性细胞因子主要有 4 个:IL-1 β 、IL-6、IL-17 和 TNF- α 。

1.1 IL-1 β

IL-1 β 主要是由活化的单核巨噬细胞、树突状细胞和淋巴细胞合成和分泌,主要通过启动、加强免疫和炎症反应介导多种炎性疾病^[3]。IL-1 β 是最重要的炎性因子之一,也是造成关节软骨破坏的主要物质之一。Santangelo 等^[4]研究发现高浓度的 IL-1 β 可使软骨细胞和滑膜细胞上调金属蛋白酶-1(MMP-1)、MMP-3、MMP-13 的表达,抑制具有软

[基金项目] 首都医科大学本科生科研创新项目(XSKY2016112)

[作者简介] 袁颖超,本科生,Email: 875917362@qq.com

[通讯作者] 廖秋菊,硕士,主治医师,研究方向:膝骨关节炎与风湿免疫病,Email: qiuju@sina.com

骨特性的蛋白聚糖和Ⅱ型胶原的表达,促进有纤维母细胞特性的Ⅰ型胶原生成,从而破坏软骨稳定性,引起关节软骨的破坏。IL-1 β 还可诱导 TNF- α 、IL-8、干扰素- γ (IFN- γ)的合成,促进炎症细胞因子对软骨的毁损作用。针对以上作用机制,Santangelo等^[4]还发现,在长期治疗中,加入拮抗 IL-1 β 的治疗,可以降低滑液和软骨组织中 IL-1 β 的有效浓度,同时减少 TNF- α 、IL-8、IFN- γ 的合成,并同时增加合成 TGF- β 和降低 MMP-13的合成,从而减缓软骨的破坏,减慢 KOA 的发展。透明质酸钠是一种理想的液态修复材料,能润滑膝关节,减少炎症细胞因子对软骨的破坏,且用于治疗时操作简便,有望成为关节软骨修复的重要工具。何薇等^[5]发现透明质酸钠能够显著下调大鼠软骨细胞 IL-1 β 的水平,从而减少 KOA 炎性反应的发生和发展,减慢 IL-1 β 对软骨的破坏。某些中药制剂亦可起到相同的作用。杨黎黎等^[6]研究发现,通络止痛方可有效抑制 KOA 关节液中 IL-1 β 及 NO 的生成并提高透明质酸的含量,且通络止痛方浓度越高抑制程度越大。提示通络止痛方可通过影响关节液中的 IL-1 β 来缓解 KOA 症状,可作为阻止关节结构损伤和延缓疾病进程的方法。因此,通过药物拮抗 IL-1 β 从而下调 IL-1 β 的浓度来减缓 KOA 发展的进程,可能对缓解 KOA 有效,为临床治疗 KOA 提供了新思路。

1.2 IL-6

IL-6 主要由内皮细胞、成纤维细胞、单核细胞和巨噬细胞等免疫细胞产生^[3]。IL-6 能够刺激滑膜细胞增殖和破骨细胞的活化,导致滑膜血管翳形成,抑制软骨细胞的增殖。IL-6 还能诱导 IL-1 的扩增,并由此促进金属蛋白酶的产生和抑制蛋白聚糖的生成,导致关节和软骨破坏^[7]。金粉勤等^[8]发现 KOA 患者中期组患侧膝关节内滑液和血清中 IL-6 的含量高于早期组和晚期组。这提示 KOA 患者的 IL-6 值在中期时为高峰期。Larsson^[9]发现,患者的半月板被撕裂 15~22 年后,关节液中 IL-6 和 TNF- α 的水平升高,增加骨赘增生的风险,从而使 KOA 的影像学进展增速。血清中 IL-6 水平较高的女性出现影像学表现比 IL-6 水平较低的女性平均早约 5 年,测定血清 IL-6 的值可以预估 5 年内 KOA 的发生和发展。这些研究都提示通过测定 IL-6 含量可动态反映关节内组织的病理变化,这对 KOA 的早期预测、早期诊断和病情转归判断都有重要的参考意义。IL-6 在 KOA 的诊断及治疗上均起重要作用,因此针对抑制 IL-6 的治疗方法,可能为临床治疗 KOA 提供有效的治疗手段。Alves 等^[10]发现低

水平激光治疗(LLLT)疗法在关节炎治疗方面有巨大潜力。LLLTT 可以调节 IL-6 mRNA 表达和减少初始炎症期中性粒细胞数量,起到缓解骨关节炎症状和体征的作用。用 50 mW 的 LLLTT,在调节炎症介质(IL-1 β 和 IL-6)和炎症细胞(巨噬细胞和中性粒细胞)中有更明显的效果。

1.3 IL-17

IL-17 是由 CD4⁺ T 细胞、NK 细胞、NKT 细胞分泌的促炎性细胞因子,其主要的生物学功能为募集嗜中性粒细胞和诱导金属蛋白酶生成^[3]。IL-17 可以直接激活或协同 TNF- α 来扩增和加速关节损伤。有研究^[11]发现 IL-17RA 阻断剂(RA10-6)可以通过降低 IL-6 水平来抑制滑膜增厚,并且塞来昔布和 RA10-6 联用比单独使用塞来昔布更能降低 IL-6 表达。RA10-6 在联合应用中呈剂量依赖性,剂量越高,抑制效果越强。由于非甾体抗炎药(NSAIDs)和环氧合酶-2(COX-2)抑制剂的副作用,导致许多患者不能继续使用其进行治疗。这项研究提示我们,在以后临床 KOA 的治疗中通过 RA10-6 的使用可以减少塞来昔布的剂量,并减轻相关的副作用,从而达到更好地治疗 KOA 的目的。

1.4 TNF- α

TNF- α 主要由巨噬细胞、成纤维细胞和软骨细胞产生,在骨关节炎的软骨基质降解及骨破坏中起举足轻重的作用。TNF- α 可以诱导其他细胞因子(如 IL-6 等)、金属蛋白酶及前列腺素类的产生,抑制蛋白聚糖及Ⅱ型胶原的合成。此外,TNF- α 可以引起骨和软骨的吸收和破坏,促进成纤维细胞的增生,促进软骨的降解^[9]。金粉勤等^[8]发现 KOA 患者晚期组的患侧膝关节内滑液和血清中 TNF- α 的含量高于早、中期组,TNF- α 水平可能与疾病的严重程度呈正相关。TNF- α 可能作为反映 KOA 病情严重程度的指标,对 KOA 的早期诊断和病情转归判断有参考价值。使用聚焦超声治疗仪和给予氯胺酮,两者分别通过降低 TNF- α 的浓度,从而减少软骨破坏,为临床治疗 KOA 提供了新思路。聚焦超声治疗仪利用超声波具有穿透性强、方向性好、可聚焦的特性,能将超声波聚焦到体内的病变组织,以达到组织深部消炎镇痛的目的。杨颖^[12]发现接受聚焦超声治疗仪治疗的 KOA 患者,治疗 1 周和随访 1 周后关节液的 TNF- α 水平较治疗前明显下降。这提示聚焦超声波治疗能减低关节炎中炎症因子的含量,从而减少 TNF- α 对骨和软骨的破坏。氯胺酮是 NMDA 受体的非竞争性拮抗剂,现已作为麻醉剂和止痛药被广泛使用。当以等于或低于临床剂量给药

时,氯胺酮通过有效降低 TNF- α 的浓度,在各种炎性疾病模型中都表现出有效的抗炎活性,起到改善 KOA 的病理特征的作用。Lu 等^[13]发现氯胺酮具有减轻 KOA 和调节炎症介质表达的功效。

2 抗炎性细胞因子

抗炎性细胞因子主要有 3 个: TGF- β 、IL-10 和 IL-37。

2.1 TGF- β

TGF- β 由 T 细胞产生,是一类调节细胞生长和分化的蛋白多肽。TGF- β 有 4 种亚型,其中 TGF- β 被认为是最强的促生长因子^[14]。TGF- β 通过拮抗 TNF- α 、IL-1 β 的作用,调节炎症因子,刺激蛋白聚糖合成和软骨细胞合成 II 型胶原,促进软骨细胞增殖,对关节软骨的再生和生长起到重要作用^[15]。TGF- β 拮抗 IL-1 β 的能力大约在人类 55 岁时丧失,这也是 KOA 多发于老年人的原因之一。TGF- β 能增强骨髓来源的间充质干细胞功能,促进软骨细胞形成和分化,同时下调软骨降解酶,从而起到软骨保护和修复功能,有助于延缓 KOA 发展的进程^[16]。Cherian 等^[15]将有 TGF- β 转录基因的病毒载体转导到人软骨细胞,再将 TGF- β 基因的人软骨细胞和安慰剂分别用于两组 KOA 患者。结果发现,接受 TGF- β 基因的 KOA 患者症状有改善的趋势,尤其是原来需要的镇痛剂剂量减少,这提示 TGF- β 与改善 KOA 的症状、缓解疼痛有关。Hong 等^[17]发现,用褪黑素治疗的大鼠关节软骨损伤减少。褪黑素在各种动物和人体中发挥抗氧化、抗炎和增强免疫力的作用。褪黑素通过增加 TGF- β 和抑制 TNF- α 的产生,刺激关节软骨细胞的细胞外基质合成,促使组织病理学变化的恢复,从而起到软骨保护作用。应用 TGF- β 基因工程和褪黑素为 KOA 治疗提供新方向,未来可能有助于 KOA 患者缓解关节疼痛和改善生活质量。

2.2 IL-10

IL-10 由 T 细胞、B 细胞、单核细胞和巨噬细胞产生,具有抑制先天性和适应性炎症反应,并且有预防适应性免疫引起的组织损伤的作用^[3]。KOA 中,关节软骨的 IL-10 减少可能导致疾病进展。IL-10 具有软骨保护作用,能抑制人类软骨细胞中 TNF- α 诱导的金属蛋白酶-13 产生和刺激 IL-1 β 拮抗剂的合成。除抑制炎症介质的释放外,IL-10 还可以刺激软骨细胞增殖,促进巨噬细胞和滑膜细胞的活化,减慢 KOA 的发展进程^[14]。Li 等^[18]发现,与正常人相比,KOA 患者中 IL-10 水平降低。Lu 等^[13]发现

在氯胺酮治疗 KOA 时,IL-10 水平以剂量依赖性增加。氯胺酮浓度越高,IL-10 水平越高,对软骨的保护作用越大。有研究^[19]发现,对 KOA 患者进行定期运动训练具有抗炎作用。定期运动训练可以通过降低血清 TNF- α 、IL-6 和 CRP 水平以及增加 IL-10 的水平,起到保护关节软骨的作用。临床医生可建议患者在 KOA 炎症静止期进行适度运动(如力量训练、骑自行车或步行等),可刺激 IL-10 生成,对关节软骨起到保护作用,减轻疼痛,改善功能,从而缓解疾病的发展。

2.3 IL-37

IL-37 是由单核细胞、上皮细胞、浆细胞产生的,能抑制促炎性细胞因子和抑制树突状细胞(DC)活化^[3]。研究^[20]发现,软骨细胞在 IL-1 β 刺激 24 h 后,能够诱导 IL-37 表达。在 IL-1 β 刺激下,在软骨细胞中升高的 IL-37 水平通过抑制单核巨噬细胞、DC 和淋巴细胞,显著降低了 IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 的基因表达,且 IL-37 几乎可以完全抑制促炎性细胞因子产生。IL-37 还可以通过抑制 MMP-3 和 MMP-13 的产生,从而抑制软骨细胞的炎症状态。高 IL-37 水平不仅减少促炎性细胞因子的产生,而且抑制人软骨细胞中分解代谢酶的产生。IL-37 可能成为 KOA 治疗中的有效靶点,在保护软骨退化过程中具有更大的作用。

3 展望

近几年的研究表明 KOA 的发生发展与炎性细胞因子有着密不可分的关系。不同的促炎性细胞因子之间相互促进,共同加快 KOA 的发展进程。多种药物通过拮抗促炎性细胞因子和下调促炎性细胞因子的浓度来减缓 KOA 发展的进程,为临床治疗提供了新思路。抗炎性细胞因子能拮抗 TNF- α 、IL-1 β 等促炎性细胞因子的作用,从而起到软骨保护和修复的作用。将抗炎性细胞因子应用于 KOA 患者,能减轻 KOA 的疼痛症状和提高患者生活质量。由于 KOA 发病机制复杂,仍需更多关于炎性细胞因子在 KOA 中的作用机制以及将炎性细胞因子相关药物用于临床治疗的研究,为临床诊断及治疗 KOA 提供新的突破口。

【参考文献】

- [1] Dulay GS, Cooper C, Dennison EM. Knee pain, knee injury, knee osteoarthritis & work[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2015, 29(3):454-461.
- [2] Tang X, Wang S, Zhan S, et al. The Prevalence of Symptomatic Knee Osteoarthritis in China: Results From the Chi-

- na Health and Retirement Longitudinal Study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(3):648-653.
- [3] Akdis M, Burgler S, Cramer R, *et al*. Interleukins, from 1 to 37, and interferon-gamma: receptors, functions, and roles in diseases [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(3):701-721.
- [4] Santangelo KS, Nuovo GJ, Bertone AL. *In vivo* reduction or blockade of interleukin-1beta in primary osteoarthritis influences expression of mediators implicated in pathogenesis [J]. *Osteoarthr Cartil*, 2012, 20(12):1610-1618.
- [5] 何薇, 赵峰, 张国平, 等. 透明质酸对骨关节炎软骨细胞白细胞介素-1 β 及肿瘤坏死因子- α 表达的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(1):25-27.
- [6] 杨黎黎, 王庆欢, 王欢, 等. 通络止痛方对人膝关节炎关节液 IL-1 β , HA 及 NO 的影响 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2017, 18(3):1-4.
- [7] Cai H, Sun HJ, Wang YH, *et al*. Relationships of common polymorphisms in IL-6, IL-1A, and IL-1B genes with susceptibility to osteoarthritis: a meta-analysis [J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(8):1443-1453.
- [8] 金粉勤, 薛锋. 膝关节炎患者血清 TNF- α 与 IL-6 水平检测分析 [J]. *中国实验诊断学*, 2014, 18(3):461-462.
- [9] Larsson S, Englund M, Struglics A, *et al*. Interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in synovial fluid are associated with progression of radiographic knee osteoarthritis in subjects with previous meniscectomy [J]. *Osteoarthr Cartil*, 2015, 23(11):1906-1914.
- [10] Alves AC, Vieira R, Leal-Junior E, *et al*. Effect of low-level laser therapy on the expression of inflammatory mediators and on neutrophils and macrophages in acute joint inflammation [J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(5):R116.
- [11] Chen L, Li QD, Zhong J, *et al*. IL-17RA aptamer-mediated repression of IL-6 inhibits synovium inflammation in a murine model of osteoarthritis [J]. *Osteoarthr Cartil*, 2011, 19(6):711-718.
- [12] 杨颖. 聚焦超声波对膝关节炎性液中 IL-1 β , TNF- α 及 PGE-2 的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2013, 19(1):123-127.
- [13] Lu W, Wang L, Wo CX, *et al*. Ketamine attenuates osteoarthritis of the knee *via* modulation of inflammatory responses in a rabbit model [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6):5013-5020.
- [14] Waly N E, Refaiy A, Aborehab N M. IL-10 and TGF- β : Roles in chondroprotective effects of Glucosamine in experimental osteoarthritis [J]. *Pathophysiology*, 2017, 24(1):45-49.
- [15] Cherian JJ, Parvizi J, Bramlet D, *et al*. Preliminary results of a phase II randomized study to determine the efficacy and safety of genetically engineered allogeneic human chondrocytes expressing TGF- β 1 in patients with grade 3 chronic degenerative joint disease of the knee [J]. *Osteoarthr Cartil*, 2015, 23(12):2109-2118.
- [16] Wen ZH, Tang CC, Chang YC, *et al*. Calcitonin attenuates cartilage degeneration and nociception in an experimental rat model of osteoarthritis: role of TGF- β 1 in chondrocytes [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:28862.
- [17] Hong Y, Kim H, Lee Y, *et al*. Salutary effects of melatonin combined with treadmill exercise on cartilage damage [J]. *J Pineal Res*, 2014, 57(1):53-66.
- [18] Li S, Wan J, Anderson W, *et al*. Down regulation of IL-10 secretion by Treg cells in osteoarthritis is associated with a reduction in Tim-3 expression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 79:159-165.
- [19] Samut G, Dincer F, Ozdemir O. The effect of isokinetic and aerobic exercises on serum interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha levels, pain, and functional activity in patients with knee osteoarthritis [J]. *Mod Rheumatol*, 2015, 25(6):919-924.
- [20] van Geffen EW, van Caam AP, van Beuningen HM, *et al*. IL-37 dampens the IL-1 β -induced catabolic status of human OA chondrocytes [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(3):351-361.

[收稿日期] 2017-08-04 [修回日期] 2017-09-11

[本文编辑] 李睿旻