

树突状细胞衍生系破骨细胞在类风湿性关节炎骨破坏中的作用机制

乌日嘎, 石慧*

内蒙古医科大学第三附属医院(包钢医院), 内蒙古 包头 014010

【摘要】 RA是目前关节炎所致肢体残疾的首要原因, 树突状细胞衍生系破骨细胞比经典系OCs其骨吸收能力更强, 破骨的活性更高, 参与RA的骨破坏。RANKL/RANK/OPG系统调节DDOCs分化参与RA骨破坏, 研究RA骨破坏的发病机制及治疗靶点, 对防治RA有重要的理论意义和实用价值。

【关键词】 树突状细胞; 衍生系破骨细胞; 类风湿性关节炎

【基金项目】 内蒙古医科大学科技百万工程(YKD2018KJBW(LH)078); 内蒙古自然科学基金委员会面上项目(2018MS03078)

Dendritic Cell-derived Osteoblasts in Mechanism of Action in Rheumatoid Arthritis

WU Ri-ga, SHI Hui*

The Third Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University(Baotou Steel Hospital), Baotou Inner Mongolia 014010, China

【Abstract】 RA is the primary cause of limb disability from arthritis. Dendritic cell-derived osteoblasts have stronger bone absorption ability, higher bone fracture activity than classic OCs, and participate in bone destruction of RA. RANKL/RANK/OPG system regulates DDOCs differentiation to participate in RA bone destruction, and studying the pathogenesis and treatment target of RA bone destruction has great theoretical significance and practical value for the prevention and treatment of RA.

【Key words】 Dendritic Cells; Osteoclasts Were Derived; Rheumatoid Arthritis

类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一种慢性进行性自身免疫性疾病, 其基本特征是炎症性滑膜炎伴关节软骨和骨的破坏。抑制关节、软骨破坏, 防止关节畸形, 保护关节功能是RA防治的重点。RA的发病由免疫系统与骨代谢之间的分子与细胞间的交互作用形成复杂的炎症网络引起。树突状细胞(Dendritic Cells, DCs)是体内功能最强的专职性抗原递呈细胞。在RA模型中, DCs通过分泌炎性细胞因子、调节与T/B淋巴细胞免疫反应引起类风湿性关节炎的发病。破骨细胞(osteoclasts, OCs)是唯一能溶骨基质的细胞^[1], 在RA骨破坏的病理机制中发挥着重要作用。OCs引起骨吸收与RANKL/RANK/OPG系统密切相关。既往研究表明, 抑制DCs迁移可阻止RA发生和发展, 为RA发病机制及治疗方法开辟了新的思路, 近期研究发现DCs比单核细胞(monocytes cells, Mos)更有效地分化为OCs引起溶骨性病参与RA的骨破坏, 这类细胞被称为树突状细胞衍生系破骨细胞(Dendritic-cell-derived osteoclasts, DDOCs)^[2], 这些细胞具有抗酒石酸染色阳性(TRAP), 并高表达降钙素受体(CTR)、 β 整合素3(av β 3)、CD11b、CD11c、人类白细胞抗原等表面受体的特征, 与破骨细胞特征相符。

1 DDOCs在RA骨破坏中起重要作用

(1)树突状细胞(DCs)在参与类风湿性关节炎发生发展DCs起源于骨髓的多功能造血干细胞, 在引发免疫反应和介导免疫耐受两方面均有其重要作用。DCs发育分化过程均不同程度的参与RA发病, 包括: DCs的分化、成熟、迁移至淋巴结、刺激T淋巴细胞向Th1和Th17分化、促进自身抗体的产生、刺激细胞因子的分泌、引起骨破坏等等。除此之外, 我们发现DCs在特定的环境的作用下, 可以直接分化为OCs, 导致RA骨破坏的发生。(2)破骨细胞参与RA骨破坏OCs是髓系巨噬细胞和单核细胞前体细胞来源的细胞。正常情况下骨形成与骨吸收之间保持平衡。在某些病理条件下骨吸收作用大于骨形成, 从而导致骨丢失相关疾病如骨质疏松症、类风湿性关节炎、肠道疾病或牙周炎。功能OCs以RANKL/RANK依赖性方式表达骨组织TRAP、降钙素受体, 组织蛋白酶K和av β 3整合素, 参与病理性骨吸收。从RA滑膜组织样本上生成TRAP的多核OCs, 在牙片形成骨吸收陷窝, 且骨吸收陷窝的数量与滑膜中RANKL/OPG表达水平的比率产生强相关性。目前实验和临床研究结果表明, 破骨细胞的分化和功能的封锁是抑制RA骨质破坏的有效策略。(3)DDOCs引起RA骨破坏既往的研究表明, 小鼠DCs和OCs都可以由单核细胞衍生, 表明DCs和OCs可能有着

共同的祖先, 一项全基因组基因芯片数据显示, DCs比Mos能够更有效地生成OCs^[3]。此外, DCs细胞表达DC-STAMP(Dendritic Cell Specific Transmembrane Protein), 而该蛋白主要在DC表达, 而在单核细胞不表达或低表达; 目前DC-STAMP被认为是破骨细胞发生的重要调节剂。

2 RANKL/RANK/OPG系统通过调节破骨细胞分化参与RA骨破坏

核因子 κ B受体激活配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)在1998年开始作为破骨细胞在关节炎研究的一个重要的调节因子, RANKL主要来源于破骨细胞, 在树突状细胞、滑膜细胞、成骨细胞、激活T细胞、成熟B细胞、自然杀伤细胞中也有表达。RANKL对OCs分化、对DCs的活动和生存至关重要。TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-17、PTH、PGE2、维生素D等因子可上调RANKL的表达。RANKL的受体是位于细胞膜上的NF- κ B受体激活剂(receptor activator of NF- κ B, RANK)。骨保护素(osteoprotegerin, OPG)是天然的RANKL的可溶性诱骗受体(decoy receptor), 通过与RANK竞争性结合RANKL, 在M-CSF诱导下, OPG是由成骨细胞(Osteoblast cells, OBs)和向成骨基质细胞以膜结合和可溶性形式分泌的。OPG可有效抑制破骨细胞分化、抑制成熟破骨细胞的骨吸收活性并诱导其凋亡。OPG可抑制RANK与RANKL结合, 有效抑制骨转换和破骨过程的活跃。RANKL/RANK/OPG系统是近年来发现的与破骨细胞分化及活化过程密切相关的细胞因子, 参与破骨细胞的分布、活化和凋亡, 在一些以异常骨吸收为特点的疾病如骨质疏松症、类风湿关节炎、肿瘤相关性骨病中发挥作用^[4]。狄诺塞麦, 一种RANKL完整的人单克隆抗体, 多项研究表明狄诺塞麦可控制原发性骨质疏松症及RA等炎症性疾病引起的骨侵蚀和骨丢失^[5]。OPG治疗可阻止关节炎大鼠软骨损伤, 可以避免关节破坏。

M-CSF是另一个重要的细胞因子提供破骨细胞分化的信号^[6]。RA患者M-CSF由滑膜成纤维细胞、成骨细胞、巨噬细胞和T细胞分泌。M-CSF对OCs分化是至关重要的, 小鼠缺乏M-CSF, RANKL或RANK显示出类似的石骨症的表型。基因突变的RANKL、RANK和M-CSF在OCs表现出表型的缺陷, 进而发展为严重的石骨症, 这意味着RANKL、RANK和M-CSF协同作用共同参与破骨细胞的分化作用和骨重建。

综上所述, 破骨细胞的分化和功能的封锁是抑制骨吸收疾病的有效策略。DDOCs比经典系OCs

其骨吸收能力较强, 破骨的活性更高。RANKL/RANK/OPG系统调节DDOCs的分化可能是参与RA骨破坏的主要因素。DDOCs可能作为一种新的抗原提呈细胞, 与T淋巴细胞相互作用, 启动免疫应答, 刺激T细胞产生大量TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-17等细胞因子正反馈调节OCs的分化, 形成一个级联瀑布式风暴加重类风湿关节炎骨破坏。RANKL/RANK/OPG系统在DCs细胞表面调节DDOCs的分化, 阻断DDOCs的功能进而减轻RA骨破坏的作用尚未完全阐明。因此, 进一步明确调节DDOCs的分化的分子机制、阐明RA骨破坏发生的原因对于RA的诊治有实际意义。

参考文献

- [1] Jung Y, Wang J, Song J, 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.
- [2] Laperine O, Blin-Wakkach C, Guicheux J, et al. Dendritic-cell-derived osteoclasts: a new game changer in bone-resorption-associated diseases[J]. Drug Discov Today, 2016, 21(9): 1345-1354.
- [3] Gallois A, Lachuer J, Yvert G, et al. Genome-wide expression analyses establish dendritic cells as a new osteoclast precursor able to generate bone-resorbing cells more efficiently than monocytes[J]. J Bone Miner Res, 2010, 25(3): 661-672.
- [4] Tanaka S. Signaling axis in osteoclast biology and therapeutic targeting in the RANKL/RANK/OPG system[J]. Am J Nephrol, 2007, 27(5): 466-478.
- [5] Verschuere P, Westhovens R. Separately tackling the development of erosions with denosumab: ultimately closing a gap in the treatment of patients with rheumatoid arthritis or trying too hard too late[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(6): 947-949.
- [6] 赵晴潇, 何爱民. 破骨细胞分化发育中的信号转导及转录因子研究进展[J]. 山东医药, 2009, 49(19): 111-113.

收稿日期: 2021年2月19日

出刊日期: 2021年4月10日

引用本文: 乌日嘎, 石慧. 树突状细胞衍生系破骨细胞在类风湿性关节炎骨破坏中的作用机制[J]. 当代介入医学, 2021, 1(07): 5-6. DOI: 10.12208/j.jcim.2021.07.003

Copyright: © 2021 by author(s) and Open Access Journal Research Center.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS