

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190473

滑膜细胞代谢在类风湿关节炎中作用的研究进展

杨哲^{1,2}, 李明强², 纪超凡², 李艳^{2*}

1. 皖南医学院研究生学院, 芜湖 241002

2. 皖南医学院弋矶山医院中医科(国医大师李济仁工作室), 芜湖 241002

[摘要] 类风湿关节炎(RA)是一种全身性、难治性、自身免疫性疾病,其主要病理特点是滑膜细胞增生、衬里层增厚、多种炎性细胞浸润、血管翳形成等。这些病理改变是多种因素共同作用的结果。近年来,针对RA的发生机制展开了大量的实验研究,研究方向集中在滑膜增生、炎性因子、基因调控等方面。本文聚焦于滑膜细胞代谢在RA中的作用研究进展进行综述,期望能为其临床诊治提供新的模式及靶点。

[关键词] 滑膜细胞;代谢;类风湿关节炎

[中图分类号] R 593.22 **[文献标志码]** A

Research progress of synovial cell metabolism in rheumatoid arthritis

YANG Zhe^{1,2}, LI Ming-qiang², JI Chao-fan², LI Yan^{2*}

1. Graduate School of Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China

2. Department of Chinese Medicine, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China

[Abstract] Rheumatoid arthritis (RA) is a kind of systematic refractory autoimmune disease and is pathologically featured by proliferation of synovial cells, thickening of the lining layer, infiltration of multiple inflammatory cells, formation of pannus, etc. These pathological changes are a result of multiple factors. In recent years, many studies on the occurrence mechanism of RA have been performed, which mainly focused on the synovial hyperplasia, inflammatory factor, gene regulation, etc. This article focuses on the research progress of synovial cell metabolism in RA, with the aim of providing new model and new target for the treatment of RA.

[Key Words] synovial cells; metabolism; rheumatoid arthritis

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种自身免疫功能亢进的慢性全身性炎症反应疾病,其特点是炎症和关节恶化,以关节的肿痛为主要临床表现;随着病情逐渐加重,最后导致关节软骨的钙化、骨质破坏,降低了患者的生活质量。RA治疗的主要目标是控制疼痛和炎症,减少关节损伤和残疾,并维持或改善患者身体功能和生活质量^[1-2]。目前研究认为关节滑膜是RA发病的靶器官,滑膜成纤维细胞(fibroblast-like synoviocytes, FLS)是滑膜组织的重要组成部分,也是RA病情进展、骨质破坏、关节变形和致残的重要因素^[3-4]。目前,大多数批准用于RA的疗法并不直接针对FLS。近年来兴起的抑制免疫细胞活化或炎性细胞因子的生物疗法可能会改善炎症依赖性FLS活化,但却

无法解决在一部分患者中观察到的慢性炎性非依赖性FLS活化^[5]。针对RA患者血清及关节滑液的代谢学检测显示3-羟基丁酸、葡萄糖、乳酸和尿素等代谢物的水平与关节炎症相关。这些数据均表明糖酵解的上调、TCA循环、甘氨酸和丝氨酸的代谢、脂肪酸和氨基酸代谢等多种代谢的改变在关节炎症中扮演着重要的角色。因此,重新编程细胞代谢可能会成为RA关节保护治疗的一种新模式。重置这些细胞中的代谢以及促进发病机制的基质细胞为RA中疾病调节提供了新的可能^[6]。已发现癌症特异性代谢变化(包括能量代谢、胆碱通路等)可为肿瘤治疗提供了新的治疗目标,一些针对癌症代谢改变的药物也可能对风湿性疾病具有治疗价值。如针对糖酵解与细胞凋亡的己糖激酶(HK)抑

[收稿日期] 2019-04-03 **[接受日期]** 2019-05-14

[基金项目] 国家中医药管理局建设项目(国中医药[2012]32号)。Supported by State Administration of Traditional Chinese Medicine of China (The Traditional Chinese Medicine[2012]32)。

[作者简介] 杨哲,硕士生。E-mail:yal809258504@qq.com

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 0553-5739521, E-mail: liyan.0301@163.com

制剂,其可抑制糖酵解,导致 ATP 耗尽、细胞周期抑制和细胞死亡^[7];芬戈莫德作为鞘氨醇-1-磷酸(S1P)受体激动剂,能干扰鞘氨醇激酶途径,影响淋巴细胞的排出,从而缓解自身免疫性疾病^[8];亦有证据表明磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)的抑制剂在 RA 小鼠模型中显示出治疗效果,其减弱了中性粒细胞和淋巴细胞向炎性组织的迁移^[9]。来自 RA 患者的 FLS 也表现出了几种肿瘤细胞样特征,因此考虑 RA-FLS 也可能存在类似的代谢变化^[10]。现将近年来滑膜细胞代谢在 RA 中的研究进展作初步归纳,为类风湿关节炎的治疗提供新模式及新的治疗靶点。

1 能量代谢

细胞能量代谢是细胞增殖、活化的基础,已有研究^[11]表明:大多数肿瘤细胞以比正常细胞更高的速度消耗葡萄糖和谷氨酰胺(GLN)。近年来也有研究^[10-11]表明:RA 关节发炎的微环境类似肿瘤样环境,其特征在于缺氧和低营养物浓度,RA-FLS 表现出几种肿瘤细胞样特征,并存在类似的代谢变化。

1.1 葡萄糖代谢 近年来的研究^[12-13]已经揭示:RA 患者关节中的细胞代谢变化,表明上调的葡萄糖代谢活动是细胞增殖和活化的标志。Matsui 等^[14]研究发现:葡萄糖代谢活动与肿胀关节的关节炎活动存在正相关性;并揭示了在关节炎活动中,糖酵解代谢途径是细胞能量代谢的主要途径之一。Volchenkov 等^[15]在对类风湿关节炎样本中滑膜组织的代谢谱分析中也发现了葡萄糖代谢的明显改变。Young 等^[16]监测到 RA 患者血清与滑膜组织中乳酸水平明显增高,进一步证实了糖酵解代谢水平的升高。Zhao 等^[17]从基因层面监测到糖酵解基因的明显增加,为糖酵解代谢的改变提供了直接证据,并通过磷酸甘油酸激酶 1(PGK1)抑制剂成功抑制了细胞增殖和细胞迁移能力,为 RA 治疗提供了合理治疗靶标。Garcia-Carbonell 等^[18]监测了脂多糖(LPS)和血小板衍生生长因子 BB(PDGF-BB)刺激 FLS 后的糖酵解速率和葡萄糖转运蛋白 1(GLUT1)的表达,并通过葡萄糖剥夺或糖酵解抑制剂证实了糖酵解途径是 RA-FLS 能量代谢的主要途径,抑制糖酵解途径可能会成为类风湿关节炎的新的有效治疗模式^[18-19]。

1.2 谷氨酰胺 谷氨酰胺的主要代谢途径是谷氨酰胺通过谷氨酰胺酶 1(GLS-1)分解转化为谷氨酸,抑制 GLS-1 能够明显抑制肿瘤细胞增殖,这也为

RA-FLS 研究提供了新思路^[20]。Takahashi 等^[10]通过分别控制谷氨酰胺和葡萄糖的供给,证实了谷氨酰胺在 RA-FLS 增殖中比葡萄糖起更重要的作用。更有证据^[21]表明:谷氨酰胺酶靶向抑制剂 968 与 BPTES 能降低谷氨酸和 α -酮戊二酸水平,并增加糖酵解中间产物,从而同时抑制 TCA 循环与糖酵解代谢,调节细胞增殖,为 RA 的治疗提供新模式。

2 胆碱代谢通路

胆碱代谢通路在 FLS 中高度活化。胆碱激酶(ChoK α)是磷脂酰胆碱生物合成的必需酶,是细胞增殖所必需的,且在 RA 滑膜组织和培养的 FLS 中表达。这表明 ChoK α 抑制可能成为治疗炎症性关节炎新的有效策略^[22]。Volchenkov 等^[15]在对类风湿关节炎样本中滑膜组织的代谢谱分析中也发现了胆碱代谢的明显改变。Li 等^[23]通过分析上游代谢物也发现胆碱代谢的明显改变。Fox 等^[24]通过运用磷脂酶 D1(PLD-1)抑制剂降低细胞促炎性细胞因子的表达,直接证明了 PLD-1 酶与 RA 炎症反应存在正相关性,也为 PLD-1 成为 RA 或涉及 IL-17 和 TNF- α 的其他炎症性疾病的重要治疗靶点提供了依据。Garcia-Carbonell 等^[18]同样揭示了 ChoK α 抑制剂可以抑制 RA-FLS 的侵袭行为,包括细胞迁移和抗细胞凋亡,降低关节炎程度的作用,为其成为 RA 新治疗靶标提供了有效证据。

3 脂质代谢

3.1 鞘氨醇-1-磷酸(S1P) S1P 是一种生物活性脂质,其可以通过鞘氨醇激酶(SphK)的磷酸化作用产生鞘磷脂,S1P 被认为是病理生理过程(包括细胞生长、分化、迁移和存活以及血管生成)中的重要介质,近年来一直被作为 RA 的潜在治疗靶标^[8]。在炎性 RA 滑膜中的 S1P 的合成明显增强,提示 S1P 在 RA 发病机制中具有重要作用,与 OA 相比,RA 患者滑膜衬里细胞、血管内皮细胞和单个核细胞在滑膜组织中的 S1P 合成明显增强。此外,S1P 可以通过 RA 滑膜细胞和 MH7A 细胞独立增强炎症性细胞因子 TNF- α 和白细胞介素 1 β (IL-1 β)诱导的环氧合酶 2(COX2)和前列腺素 E2(PGE2)的表达^[8,25]。这些结果都表明了 S1P 信号通路可能在 RA 的发病机制中具有致炎作用。另外,在近年的体内/体外研究中发现 S1P 是 S1P 诱导的破骨细胞

前体细胞迁移和 Rac1 的下游信号转导所必需的,同时也证明了其具有通过调节破骨细胞前体的趋化性和迁移来调节骨稳态的作用^[16-17, 26]。

3.2 白三烯 B₄(LTB₄) LTB₄ 是调节 FLS 代谢的其他有效生物活性脂质。最新研究^[27-28]发现:LTB₄ 是一种有效的促炎性脂质介质,能够启动和放大关节炎的 K/BxN 模型中的滑膜炎,并能通过白三烯 B₄ 受体 1(BLT-1)调节 FLS 的迁移和侵袭行为。这些新的机制研究提出了靶向 LTB₄-BLT-1 途径治疗 RA 和其他炎性疾病的新方法。另外,研究还发现 LTB₄ 能够促进 FLS 迁移和侵袭行为,BLT-1 在整个过程中起着关键作用,而 BLT-1 拮抗剂 CP-105696(通过 BLT-1 的药理学抑制确认)却能有效抑制 FLS 迁移和侵袭行为^[28]。此外,更多的动物模型及体外实验也证实了 LTB₄ 及其受体在 RA 发病机制中的作用,滑膜中性粒细胞和巨噬细胞表达的 TLA₄ 水解酶将 TLA₄ 转化为 TLB₄,TLB₄ 通过白三烯 B₄ 受体 2(BLT-2)诱导 RA-FLS 产生 IL-1 和 TNF,并通过 BLT-1 促进中性粒细胞、巨噬细胞和 CD4⁺, T 细胞进入关节。因此,抑制 LTB₄-BLT1 通路可能会成为一种新的有前景的 RA 治疗方法^[27,29]。

3.3 其他脂类 Frommer 等^[30]发现在 RA-SLF 中,FFA 剂量依赖性地增强了促炎性细胞因子 IL-6、趋化因子 IL-8 和单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)以及基质金属蛋白酶 pro-MMP1 和 MMP3 的分泌。这表明 FFA 不仅是代谢底物,还可能与炎症性关节疾病的炎症反应有相关性。Yeom 等^[31]发现,在 RA-FLS 中,磷脂酰丝氨酸(PS)能抑制炎症介质 IL-6、IL-8、血管内皮生长因子(VEGF)及前列腺素 E₂(PGE₂)的表达。此外,还有研究^[32-34]表明:在 FLS 中,饱和脂肪酸(SFA)通过 Toll-样受体 4(TLR4)发挥作用,特别是 SFA 中的月桂酸,类似于脂多糖(LPS),调节 TLR4 的活化,从而促进促炎转录因子核因子 κ B(NF- κ B)和环氧化酶 2(COX2)的表达。

综上所述,代谢组学包含了一系列强大的技术,可以分析涉及生理学和病理学许多方面的各种小分子事物。生理状态和病理状态之间代谢的差异可以提高临床对疾病过程潜在机制的理解,了解代谢过程中是否存在疾病特异性变化,如激活代谢途径中的特定中间产物或介质,可能会发现关键的调控酶或因子作为 RA 可能的新型治疗靶点。随着技术的进步和人类对 RA 中代谢紊乱理解的增长,

未来临床会出现更多新的治疗靶点。

参考文献

- [1] SCOTT D L, WOLFE F, HUIZINGA T W. Rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2010, 376(9746):1094-1108.
- [2] FERRO F, ELEFANTE E, LUCIANO N, et al. One year in review 2017: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2017, 35(5):721-734.
- [3] GANESAN R, RASOOL M. Fibroblast-like synoviocytes-dependent effector molecules as a critical mediator for rheumatoid arthritis: Current status and future directions [J]. *Int Rev Immunol*, 2017, 36(1):20-30.
- [4] KORB-PAP A, BERTRAND J, SHERWOOD J, et al. Stable activation of fibroblasts in rheumatic arthritis-causes and consequences [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55 (suppl 2): ii 64- ii 67.
- [5] GUMA M, TIZIANI S, FIRESTEIN G S. Metabolomics in rheumatic diseases: desperately seeking biomarkers[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(5):269-281.
- [6] GALLUZZI L, KEPP O, VANDER H M, et al. Metabolic targets for cancer therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(11):829-846.
- [7] RODRIGUES T B, SERRAO E M, KENNEDY B W, et al. Magnetic resonance imaging of tumor glycolysis using hyperpolarized ¹³C-labeled glucose[J]. *Nat Med*, 2014, 20 (1):93-97.
- [8] GONZALEZ-CABRERA P J, BROWN S, STUDER S M, et al. S1P signaling: new therapies and opportunities [J]. *F1000Prime Rep*, 2014, 6:109.
- [9] STARK A K, SRISKANTHARAJAH S, HESSEL E M, et al. PI3K inhibitors in inflammation, autoimmunity and cancer [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 23:82-91.
- [10] TAKAHASHI S, SAEGUSA J, SENDO S, et al. Glutaminase 1 plays a key role in the cell growth of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1):76.
- [11] COURTNEY R, NGO D C, MALIK N, et al. Cancer metabolism and the Warburg effect: the role of HIF-1 and PI3K[J]. *Mol Biol Rep*, 2015, 42(4):841-851.
- [12] PEARCE E L, POFFENBERGER M C, CHANG C H, et al. Fueling immunity: insights into metabolism and lymphocyte function [J]. *Science*, 2013, 342 (6155):1242454.
- [13] YANG Z, MATTESON E L, GORONZY J J, et al. T-cell metabolism in autoimmune disease[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1):29.
- [14] MATSUI T, NAKATA N, NAGAI S, et al. Inflammatory cytokines and hypoxia contribute to ¹⁸F-FDG uptake by cells involved in pannus formation in rheumatoid arthritis[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(6):920-926.
- [15] VOLCHENKOV R, DUNG C M, ELGSTOEN K B, et al.

- Metabolic profiling of synovial tissue shows altered glucose and choline metabolism in rheumatoid arthritis samples[J]. *Scand J Rheumatol*, 2017, 46(2):160-161.
- [16] YOUNG S P, KAPOOR S R, VIANT M R, et al. The impact of inflammation on metabolomic profiles in patients with arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65 (8): 2015-2023.
- [17] ZHAO Y, YAN X, LI X, et al. PGK1, a glucose metabolism enzyme, may play an important role in rheumatoid arthritis [J]. *Inflamm Res*, 2016, 65 (10): 815-825.
- [18] GARCIA-CARBONELL R, DIVAKARUNI A S, LODI A, et al. Critical role of glucose metabolism in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(7):1614-1626.
- [19] ABOUD G, CHOI S C, KANDA N, et al. Inhibition of glycolysis reduces disease severity in an autoimmune model of rheumatoid arthritis[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1973.
- [20] TANAKA K, SASAYAMA T, IRINO Y, et al. Compensatory glutamine metabolism promotes glioblastoma resistance to mTOR inhibitor treatment[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(4):1591-1602.
- [21] ZHAO Y, BUTLER E B, TAN M. Targeting cellular metabolism to improve cancer therapeutics[J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4:e532.
- [22] GUMA M, SANCHEZ-LOPEZ E, LODI A, et al. Choline kinase inhibition in rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(7):1399-1407.
- [23] LI M, PENG Z, LIU Q, et al. Value of 11C-choline PET/CT for lung cancer diagnosis and the relation between choline metabolism and proliferation of cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(1):205-211.
- [24] FRIDAY S C, FOX D A. Phospholipase D enzymes facilitate IL-17- and TNFalpha-induced expression of proinflammatory genes in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts (RASf) [J]. *Immunol Lett*, 2016, 174:9-18.
- [25] KOSINSKA M K, LIEBISCH G, LOCHNIT G, et al. Sphingolipids in human synovial fluid--a lipidomic study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e91769.
- [26] HUTAMI I R, IZAWA T, MINO-OKA A, et al. Fas/S1P1 crosstalk via NF-kappaB activation in osteoclasts controls subchondral bone remodeling in murine TMJ arthritis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(4):1274-1281.
- [27] BOUCHAREYCHAS L, GROSSINGER E M, KANG M, et al. Critical role of LTB4/BLT1 in IL-23-induced synovial inflammation and osteoclastogenesis via NF-kappaB [J]. *J Immunol*, 2017, 198(1):452-460.
- [28] CHEN M, LAM B K, LUSTER A D, et al. Joint tissues amplify inflammation and alter their invasive behavior via leukotriene B4 in experimental inflammatory arthritis[J]. *J Immunol*, 2010, 185(9):5503-5511.
- [29] MIYABE Y, MIYABE C, MUROOKA T T, et al. Complement C5a receptor is the key initiator of neutrophil adhesion igniting immune complex-induced arthritis[J]. *Sci Immunol*, 2017, 2(7). pii: eaaj2195.
- [30] FROMMER K W, SCHAFFLER A, REHART S, et al. Free fatty acids: potential proinflammatory mediators in rheumatic diseases [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74 (1): 303-310.
- [31] YEOM M, HAHM D H, SUR B J, et al. Phosphatidylserine inhibits inflammatory responses in interleukin-1beta-stimulated fibroblast-like synoviocytes and alleviates carrageenan-induced arthritis in rat[J]. *Nutr Res*, 2013, 33 (3):242-250.
- [32] ROCHA D M, CALDAS A P, OLIVEIRA L L, et al. Saturated fatty acids trigger TLR4-mediated inflammatory response[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 244:211-215.
- [33] HWANG D H, KIM J A, LEE J Y. Mechanisms for the activation of Toll-like receptor 2/4 by saturated fatty acids and inhibition by docosahexaenoic acid[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 785:24-35.
- [34] TANG M W, KOOPMAN F A, VISSCHER J P, et al. Hormone, metabolic peptide, and nutrient levels in the earliest phases of rheumatoid arthritis-contribution of free fatty acids to an increased cardiovascular risk during very early disease[J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(2):269-278.

[本文编辑] 吴秀萍, 贾泽军