

巨噬细胞极化在痛风性关节炎中的研究进展

郝佳瑶 黄逸晨 张 娟 马宁宁 沈海丽

摘 要 巨噬细胞极化在痛风性关节炎的发病机制中发挥着重要作用,在受到尿酸单钠盐(monosodium urate, MSU)晶体刺激后,巨噬细胞可以分化为 M1 型和 M2 型,其中 M1 型发挥促炎作用, M2 型发挥抗炎作用。巨噬细胞极化与痛风性关节炎发病和治疗密切相关。本文主要对近年来痛风性关节炎中巨噬细胞极化类型、巨噬细胞极化方式、主要的信号通路以及治疗靶点等相关研究进行归纳总结,希望进一步加深对巨噬细胞极化在痛风性关节炎中发病和治疗的有关机制的了解。

关键词 痛风性关节炎 巨噬细胞极化 炎症 信号通路

中图分类号 R593.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.10.007

痛风性关节炎(gouty arthritis, GA)属于风湿性疾病中晶体关节炎的一种,是由关节和关节周围组织中沉积的尿酸单钠盐(monosodium urate, MSU)晶体引起的急性或慢性炎性反应。在痛风性关节炎发病机制中,作为固有免疫的巨噬细胞(macrophages, M ϕ)发挥着重要角色^[1]。在受到不同微环境刺激后, M ϕ 极化为 M1 型和 M2 型,并分泌多种细胞因子。M1 型极化发生在炎症的初始阶段,而 M2 型极化在炎症缓解过程中占主导地位。M ϕ 极化状态之间的转换会导致慢性炎症、代谢紊乱,甚至发生自身免疫疾病^[2]。痛风性关节炎的发病及缓解机制目前仍在探究中,而 M ϕ 极化可能发挥着重要作用,现对近年来痛风性关节炎中巨噬细胞极化类型、巨噬细胞极化方式、主要的信号通路以及治疗靶点等相关研究进行归纳总结,以期后续深入研究痛风性关节炎的发病机制及治疗靶点提供新的思路。

一、巨噬细胞极化类型

M ϕ 极化是指受到细胞因子和微环境的影响后进一步分化为 M1 型和 M2 型,如图 1 所示。M1 型即经典型活化 M ϕ ,其表型包括趋化因子 2、CD86、缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)等,由肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导形成,产生 TNF- α 、

白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、活性氧(reactive oxygen species, ROS)、金属蛋白酶等细胞因子,发挥促炎和吞噬作用^[2]。M2 型即选择型活化 M ϕ ,又可分为 M2a、M2b、M2c、M2d4 个亚型,主要表达 CD36、CD206 和 CD163,由白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)诱导形成,分泌 IL-10、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、血管内皮生长因子等,在炎症和组织修复途径中起作用, M2 型相比于 M1 型,结构和功能更加多样化, M2a 型主要发挥促进细胞增殖和迁移、清除凋亡细胞的作用^[3]。M2b 型具有使细胞成熟,维持稳态,合成细胞外基质的功能^[4]。M2c 型能消除炎症,合成细胞外基质,组织修复,产生生长因子^[5]。M2d 型可以促进血管再生和伤口愈合^[6]。

二、痛风性关节炎中巨噬细胞极化方式

1. 缺氧诱导极化:缺氧是 M ϕ 募集和极化的关键驱动因素。缺氧组织会分泌高浓度的趋化因子、HIF-1 和内皮素-2,吸引 M ϕ 到缺氧区域^[7]。急性缺氧环境有利于 M2 型极化,慢性缺氧环境诱发 M1 型极化。炎症初期(1~4 周)可引起急性缺氧,从第 4 周开始诱发 M2 型极化。M2 型发挥抗炎和组织修复作用来减轻炎症(4~8 周),如果炎症得不到缓解,则长时间缺氧(>8 周)更有利于 M1 型极化和生存,导致慢性炎症性疾病^[8]。在痛风性关节炎患者中已经观察到,炎症严重程度和缺氧呈正相关,炎症水平越高, HIF-1 α 水平越高^[9]。

2. 骨髓来源巨噬细胞更具可塑性: M ϕ 的某些极化状态与巨噬细胞发育起源相关, M ϕ 不仅包括骨髓来源的循环单核细胞,还包括胚胎等其他来源。骨髓

基金项目:甘肃省自然科学基金资助项目(21JR1RA134);甘肃省临床医学研究中心基金资助项目(21JR7RA437);兰州大学第二医院萃英学子科研培育计划项目(CYXZ2021-70)

作者单位:730030 兰州大学第二医院

通信作者:沈海丽,教授,主任医师,博士生导师,电子邮箱:shenhl@lzu.edu.cn

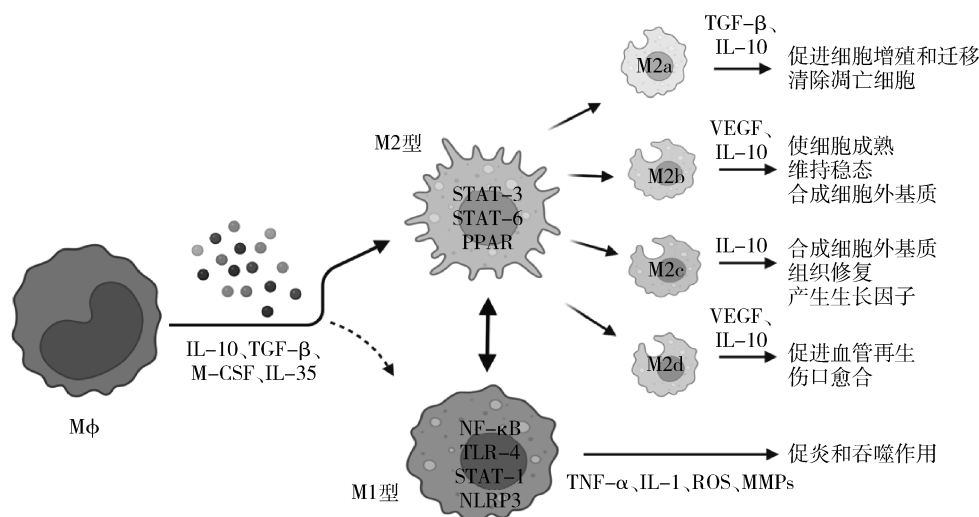


图 1 不同巨噬细胞极化类型及作用

来源的 Mφ 比胚胎 Mφ 更容易受到局部组织信号的影响和随后的极化,这种极化也称之为固有巨噬细胞极化^[10]。

在痛风性关节炎中,虽然 MSU 晶体均能在骨髓和原位 Mφ 诱导炎症反应,但是急性期炎症的启动更倾向于 MSU 晶体诱导骨髓来源 Mφ 发生氧化应激,促进单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、巨噬细胞炎症蛋白-2(macrophage inflammatory protein-2, MIP-2)、趋化因子上调,促使单核细胞进入滑膜环境,参与痛风性关节炎急性发作^[11]。

3. LPS 和 IL-4 诱导不同表型极化:CD4⁺ 辅助性 T 细胞(helper T cell, TH)分泌和释放的不同的细胞介质同样介导 Mφ 的极化,这称为外源性极化。Th1 细胞壁释放 LPS,驱动 Mφ 向 M1 型极化,而 Th2 细胞分泌 IL-4,驱动 M2 型极化。IL-4 通过 Stat6 依赖的途径耗尽作为诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)/一氧化氮合酶(nitric oxide synthase2, NOS2)底物的精氨酸来抑制炎症介质 NO 的产生,抑制 NO 的产生会导致 M1 型的丧失^[12]。痛风性关节炎急性期, LPS 介导的 M1 型极化中, TOLL 样受体 4 通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI₃K)/蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶(protein serine threonine kinase, Akt)通路和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路触发 M1 型极化^[13]。在痛风性关节炎缓解期, IL-4 诱导 Mφ 释放抗炎性细胞因子 TGF-β,抑制 NF-κB 通路并诱导 Mφ 向 M2 型极化^[14]。

三、痛风性关节炎不同疾病期与巨噬细胞极化

痛风性关节炎中, MSU 晶体沉积在关节和关节周围组织,导致急性关节炎。常驻 Mφ 或单核细胞通过 TLR2、TLR4 识别和吞噬沉积的 MSU 晶体。在痛风性关节炎急性炎症期, MSU 晶体刺激后, Mφ 倾向于表达 M1 促炎表型 CD86^[15]。MSU 晶体显著诱导 IL-1β 和一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)表达, IL-1β 刺激中性粒细胞活化,释放出大量的中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)、活性氧,趋化因子等,血液中的中性粒细胞被炎症因子、趋化因子等诱导至关节间隙,引发剧烈炎症反应^[16]。

在痛风性关节炎自行缓解期, Mφ 受 MSU 晶体刺激后产生 TGF-β,抑制 NF-κB、NLRP3 炎症小体通路,减少促炎性细胞因子 IL-1β 分泌,增加抗炎性细胞因子 IL-10 的表达,进一步诱导精氨酸-1 的表达,促使 Mφ 向 M2 型中 M2c 为主导极化^[17]。MSU 还可以刺激中性粒细胞聚集,产生 NETs 诱捕 MSU 晶体,并通过自噬途径分解 MSU 晶体而缓解炎症^[18]。上述研究表明,痛风性关节炎急性期, MSU 晶体诱导 Mφ 向 M1 型极化,释放促炎介质,而当急性炎症进展到一定程度, MSU 晶体会进一步诱导 Mφ 向 M2 型极化,限制炎症的发展并诱导炎症的消退,这可能是痛风性关节炎具有“自限性”的原因之一^[19]。

四、痛风性关节炎中巨噬细胞极化相关信号通路

1. NF-κB 信号通路: NF-κB 是典型的促炎信号通路,在炎症状态下, IL-1β、TNF-α、IL-6 和 iNOS 等促炎介质主要受转录因子 NF-κB 的调节^[20]。

核转录因子 κB 抑制蛋白 α (inhibitor of $\text{NF} - \kappa\text{B}$, $\text{I} - \kappa\text{B}\alpha$) 的磷酸化、泛素化和降解是 $\text{NF} - \kappa\text{B}$ 活化的必要前提。MSU 晶体被认为是促进 $\text{I} - \kappa\text{B}\alpha$ 磷酸化和 $\text{NF} - \kappa\text{B}$ 激活的最有效的促炎刺激因子之一,可促进 GA 患者和 $\text{M}\phi$ 产生大量促炎性细胞因子^[21]。 $\text{NF} - \kappa\text{B}$ 通路同样是 $\text{M}\phi$ 极化反应的调节因子,许多 M1 基因的启动子区域都含有 $\text{NF} - \kappa\text{B}$ 结合位点,包括 $\text{IL} - 6$ 、 iNOS 和 $\text{MCP} - 1$,此外, $\text{p50/NF} - \kappa\text{B}$ 同源二聚体被发现能够协调 M2 型极化并抑制 M1 细胞因子的表达,痛风性关节炎大鼠模型的滑膜组织中发现了高水平的肿瘤坏死因子 - α 、 $\text{IL} - 1\beta$ 、 $\text{IL} - 6$ 和 $\text{NF} - \kappa\text{B}$ 的激活, $\text{I} - \kappa\text{B}\alpha$ 水平显著降低,这些结果提示 MSU 晶体刺激诱导 $\text{M}\phi$ 向 M1 型极化,随后促进促炎介质的产生^[17, 22]。

2. JAK/STAT 信号通路:Janus 激酶 (Janus kinase, JAK)/酪氨酸激酶受体和信号转导和转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 信号通路不仅与 $\text{M}\phi$ 的炎症相关,也参与 $\text{M}\phi$ 极化过程。 $\text{IFN} - \gamma$ 介导的 JAK/STAT 信号通路促进 M1 型表达 NOS2 ,增加 $\text{IL} - 1$ 、 $\text{IL} - 12$ 等促炎性细胞因子的释放^[23]。在痛风性关节炎中,MSU 晶体可诱导小鼠滑膜组织中 $\text{IL} - 6$ 分泌增加,促使 $\text{p} - \text{JAK2}$ 和 $\text{p} - \text{STAT3}$ 的表达水平明显升高,可引起 $\text{M}\phi$ 向 M1 型极化,并且早期可诱导部分 $\text{M}\phi$ 向 M2 型极化,提示 $\text{JAK2} - \text{STAT3}$ 信号参与了 MSU 晶体诱导的早期炎症过程中 $\text{M}\phi$ 向 M1 型和 M2 型的极化过程^[17]。 STAT6 是 $\text{M}\phi$ 极化到 M2 型的最重要的转录因子之一,磷酸化的 STAT6 进入细胞核,介导了 $\text{M}\phi$ 的脂质代谢,促进 M2 相关基因的转录,诱导 $\text{M}\phi$ 向 M2 型极化^[13]。

3. NLRP3 炎症体信号通路:炎性小体是一种大的胞质多蛋白复合体,控制促炎性细胞因子的成熟和分泌,包括 $\text{IL} - 1\beta$ 、 $\text{IL} - 18$ 和细胞凋亡。 NLRP3 (NOD - like receptor family pyrin domain - containing protein 3) 炎症体是一个多蛋白复合体,包括 NLRP3 、凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis - related speckle - like protein, ASC; 包含 CARD caspase 激活和招募结构域) 和半胱氨酰天冬氨酸特异性蛋白酶 - 1 (caspase - 1)^[24]。 NLRP3 识别 MSU 晶体信号后发生活化,暴露出核苷酸结合寡聚化结构域 (NACHT),进一步募集 ASC 和 caspase - 1 形成炎性小体,切割前体 $\text{IL} - 1\beta$,使其成熟后分泌至胞外引发炎症级联反应^[25]。在 MSU 晶体诱导的 GA 大鼠模型及滑膜细胞

中均发现 NLRP3 表达上调并且 MSU 晶体诱导的 GA 大鼠模型中 NLRP3 炎性小体的高表达促进了 $\text{M}\phi$ 向 M1 型极化^[26, 27]。

五、巨噬细胞极化与痛风性关节炎治疗

$\text{NF} - \kappa\text{B}$ 信号通路是促进 $\text{M}\phi$ 向 M1 型极化的主要通路之一,抑制其活化可以阻碍 $\text{M}\phi$ 向 M1 型极化,以缓解 GA 的炎症。四妙丸是中医临床上经验性用于治疗 GA 的经典中药方剂且具有体内外抗炎活性,即可通过失活 $\text{NF} - \kappa\text{B}$ 信号通路抑制 $\text{M}\phi$ 向 M1 型极化来抑制 GA 的炎症发展,又可以通过诱导 M2 型极化来促进炎症的消退^[17]。在痛风性关节炎急性期,剧烈的疼痛可以触发神经免疫系统,MSU 晶体可以上调背根神经节中分泌卷曲相关蛋白 2 (secreted frizzled - related protein 2, sFRP2) 分泌,并通过调节 $\text{NF} - \kappa\text{B}$ 信号通路抑制 MSU 晶体诱导的炎性细胞浸润和 M1 型极化,提示 sFRP2 可以作为减轻疼痛和降低不良反应的区域治疗方法的新靶点^[22]。

沉默信息调节蛋白 1 (silencing information regulator protein 1, SIRT1) 是依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD) 的第三类组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, DAC),具有抗炎作用。白藜芦醇作为 Sirt1 的激活剂,可以抑制 $\text{TNF} - \alpha$ 诱导的成纤维细胞炎症,在痛风性关节炎患者中, Sirt1 通过激活 $\text{PI}_3\text{K/Akt/STAT6}$ 通路减轻尿酸盐诱导的炎性反应,激活 STAT6 在理论上可能促进 M2 型极化,从而发挥抗急性痛风性关节炎的作用^[13, 28]。

秋水仙碱作为治疗痛风的经典药物,其主要作用是秋水仙素与 α 和 β - 微管蛋白 (tubulin, TUB) 结合,形成微管 - 秋水仙素复合体,防止微管的形成,进而阻碍细胞因子和趋化物质的产生,调节内皮细胞的黏附蛋白表达,抑制 $\text{IL} - 1$ 诱导的 L - 选择素的表达,调节细胞因子的成熟和释放,并减少中性粒细胞对细胞因子的趋化,秋水仙碱可以阻断 MSU 晶体激活 NLRP3 炎症体的过程,从而阻止前 $\text{IL} - 1\beta$ 的加工和 $\text{IL} - 1\beta$ 的释放,达到抑制 $\text{M}\phi$ 向 M1 型极化的过程^[29]。阿那白滞素 (anakinra)、利纳西普 (rilonacept)、康奈单抗 (canakinumab) 作为 $\text{IL} - 1\text{R}$ 拮抗剂,可有效抑制 NLRP3 炎性小体通路,抑制 $\text{M}\phi$ 向 M1 型极化,且对秋水仙碱等传统药物不耐受的患者推荐应用^[30]。

六、展 望

在痛风性关节炎中, $\text{NF} - \kappa\text{B}$ 、 JAK/STAT 、 NLRP3 炎性小体等多种信号通路参与 $\text{M}\phi$ 的极化,不同的药

物可以通过影响 M ϕ 极化通路而发挥抗炎作用。尽管 M ϕ 极化在痛风性关节炎中已经被证实,但是 M ϕ 极化过程中,炎症的 M1 型和抗炎的 M2 型位于极化轴的两端,并且两者之间存在许多具有混合促炎和抗炎特性的 M ϕ /M1/M2 型。当受到环境、代谢、细胞因子分泌等影响都可能会导致 M ϕ 从 M1 型转变到 M2 型,反之亦然,或者变成两种细胞的混合体,这也突出了 M ϕ 极化的可塑性和复杂性,在痛风性关节炎中仍需开展进一步研究。

参考文献

- 林丛, 曹灵, 徐睿, 等. 巨噬细胞在急性痛风性关节炎中的研究进展[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(8): 773-776
- Bailey KN, Furman BD, Zeitlin J, *et al.* Intra-articular depletion of macrophages increases acute synovitis and alters macrophage polarity in the injured mouse knee[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2020, 28(5): 626-638
- Mueller CK, Schultze-Mosgau S. Histomorphometric analysis of the phenotypical differentiation of recruited macrophages following subcutaneous implantation of an allogeneous acellular dermal matrix[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2011, 40(4): 401-407
- Gensel JC, Zhang B. Macrophage activation and its role in repair and pathology after spinal cord injury[J]. Brain Res, 2015, 1619: 1-11
- Chandrasekaran P, Izadjoo S, Stimely J, *et al.* Regulatory macrophages inhibit alternative macrophage activation and attenuate pathology associated with fibrosis[J]. J Immunol, 2019, 203(8): 2130-2140
- Liu W, Yu M, Xie D, *et al.* Melatonin-stimulated MSC-derived exosomes improve diabetic wound healing through regulating macrophage M1 and M2 polarization by targeting the PTEN/AKT pathway[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 259
- Tazzyman S, Murdoch C, Yeomans J, *et al.* Macrophage mediated response to hypoxia in disease[J]. Hypoxia (Auckl), 2014, 2: 185-196
- Raggi F, Pelassa S, Pierobon D, *et al.* Regulation of human macrophage M1-M2 polarization balance by hypoxia and the triggering receptor expressed on myeloid cells-1[J]. Front Immunol, 2017, 8: 1097
- 李昭, 闫秀清, 葛凤梅, 等. 缺氧诱导因子-1 α 在痛风性关节炎患者血清中的表达及托吡拉唑的调节作用[J]. 中华风湿病学杂志, 2018, 22(2): 101-104
- Lavin Y, Winter D, Blecher-Gonen R, *et al.* Tissue-resident macrophage enhancer landscapes are shaped by the local microenvironment[J]. Cell, 2014, 159(6): 1312-1326
- Feldman D. The effect of size of materials formed or implanted in vivo on the macrophage response and the resultant influence on clinical outcome[J]. Materials (Basel), 2021, 14(16): 4572
- Boutillier AJ, Elsayah SF. Macrophage polarization states in the tumor microenvironment[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13): 6995
- Liu L, Zhu X, Zhao T, *et al.* Sirt1 ameliorates monosodium urate crystal-induced inflammation by altering macrophage polarization via the PI3K/Akt/STAT6 pathway[J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58(9): 1674-1683
- Huynh ML, Fadok VA, Henson PM. Phosphatidylserine-dependent ingestion of apoptotic cells promotes TGF- β 1 secretion and the resolution of inflammation[J]. J Clin Invest, 2002, 109(1): 41-50
- Kong J, Chalcraft K, Mandur TS, *et al.* Comprehensive metabolomics identifies the allantoinic acid as a critical signal for the induction of peanut allergy[J]. Allergy, 2015, 70(5): 495-505
- So A, Dumusc A, Nasi S. The role of IL-1 in gout: from bench to bedside[J]. Rheumatology (Oxford), 2018, 57(suppl_1): i12-i19
- Yang J, Chen G, Guo TW, *et al.* Simiao Wan attenuates monosodium urate crystal-induced arthritis in rats through contributing to macrophage M2 polarization[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 275: 114123
- 张水印, 李华南, 顾兵, 等. 痛风性关节炎的自行消散及中性粒细胞胞外诱捕网的作用[J]. 江西科技师范大学学报, 2019, 6: 79-83
- Ardura JA, Rackov G, Izquierdo E, *et al.* Targeting macrophages: friends or foes in disease? [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1255
- Lawrence T. The nuclear factor NF- κ B pathway in inflammation[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2009, 1(6): a001651
- Qing YF, Zhang QB, Zhou JG, *et al.* Changes in toll-like receptor (TLR)4-NF- κ B-IL1 β signaling in male gout patients might be involved in the pathogenesis of primary gouty arthritis[J]. Rheumatol Int, 2014, 34(2): 213-220
- Mei J, Zhou F, Qiao H, *et al.* Nerve modulation therapy in gouty arthritis: targeting increased sFRP2 expression in dorsal root ganglion regulates macrophage polarization and alleviates endothelial damage[J]. Theranostics, 2019, 9(13): 3707-3722
- Lawrence T, Natoli G. Transcriptional regulation of macrophage polarization: enabling diversity with identity[J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11(11): 750-761
- Lin X, Wang H, An X, *et al.* Baeckein E suppressed NLRP3 inflammasome activation through inhibiting both the priming and assembly procedure: implications for gout therapy[J]. Phytomedicine, 2021, 84: 153521
- 潘显阳, 陶金辉, 李向培. 痛风性关节炎发病的炎症机制研究进展[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(7): 1167-1171
- Tian J, Zhou D, Xiang L, *et al.* MiR-223-3p inhibits inflammation and pyroptosis in monosodium urate-induced rats and fibroblast-like synoviocytes by targeting NLRP3[J]. Clin Exp Immunol, 2021, 204(3): 396-410
- Wang Y. Tripterine ameliorates monosodium urate crystal-induced gouty arthritis by altering macrophage polarization via the miR-449a/NLRP3 axis[J]. Inflamm Res, 2021, 70(3): 323-341
- 萧文泽, 赵力, 邹和建. 白藜芦醇促进巨噬细胞 M2 极化并缓解小鼠急性痛风性关节炎[J]. 第二军医大学学报, 2019, 40(8): 860-865
- 邱丽, 唐成林, 黄思琴, 等. 电针对急性痛风性关节炎大鼠滑膜巨噬细胞 M1/M2 极化分型的影响[J]. 针刺研究, 2018, 43(12): 767-772
- 刘维, 曾苹, 吴越, 等. 痛风性关节炎中西医结合诊疗概况[J]. 风湿病与关节炎, 2021, 10(5): 62-65, 72

(收稿日期: 2022-01-25)

(修回日期: 2022-03-01)