

文章编号:2095-0411(2016)06-0028-04

肥大细胞和类风湿关节炎

周晓鹰^{1,2}, 储 奕¹

(1. 常州大学 制药与生命科学学院, 江苏 常州 213164; 2. 英国南安普顿大学 医学院, 南安普顿 SO16 6YD)

摘要:类风湿关节炎是一种自身免疫疾病,其主要特征是关节滑膜的慢性炎症,但是它的发病机制仍然不详。越来越多的证据表明肥大细胞在类风湿关节炎的发病中扮演者重要角色。肥大细胞通过多种途径参与类风湿关节炎的发病过程。肥大细胞激活释放出的大量炎性介质引起关节腔微环境的改变,诱导其他免疫细胞的募集并激活其他滑膜细胞和肥大细胞共同参与炎症和组织损伤过程。近年来,以肥大细胞作为类风湿治疗靶细胞已经成为药物开发的热点,深入研究和探讨肥大细胞的生物学特性及其与类风湿疾病发展的关系,将有助于进一步理解类风湿的病理机制,并为其靶向治疗开辟新途径。

关键词:类风湿关节炎;肥大细胞;自身免疫疾病

中图分类号:R 593.22

文献标志码:A

doi:10.3969/j.issn.2095-0411.2016.06.006

Mast Cells and Rheumatoid Arthritis

ZHOU Xiaoying^{1,2}, CHU Yi¹

(1. School of Pharmaceutical Engineering and Life Science, Changzhou University, Changzhou 213164, China; 2. The School of Medicine, University of Southampton, Southampton SO16 6YD, UK)

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease characterized by chronic inflammation of the synovial lining of the joint, and its pathogenesis remains unknown. More and more evidences indicated that mast cells (MCs) play a critical role in the pathogenesis of RA and are participated through various pathways in the RA processing. Activated MCs release a large number of inflammatory mediators causing the changes of the microenvironment of the joint cavity, which induces the recruitment of other immune cells and the activation of other type of synovial cells, along with MCs together involved in the process of inflammation and tissue damage. Recently, mast cell as the therapeutic target for RA diseases is becoming a focus of new drug development, therefore, studying and discussing the biological characteristics and functions of mast cells and their relationships with RA progress in depth will help to understand the pathological mechanisms and to open a new avenue for the therapy of RA.

Key words: rheumatoid arthritis; mast cells; autoimmune disease

类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一种慢性全身性自身免疫性疾病。它主要累及手和足的小关节引起关节破坏、畸形、致残,导致周围组

织的炎症,还可以累及到其他器官^[1],并影响着全世界1%的生活质量。RA的发病尚不清楚,近期研究发现RA的发生依赖于肥大细胞(Mast cells, MCs)

收稿日期:2016-05-28。

基金项目:常州大学高层次人才引进启动基金(ZMF14020066);常州科技局国际交流研究基金(KYJ1520305);英国 British Medical Research Council, UK (G0500729)。

作者简介:周晓鹰(1957—),女,博士,常州大学外籍特聘教授,英国南安普顿大学客座教授。

的存在,越来越多的研究证据表明,MCs在滑膜的聚集和活化与RA病情密切相关^[2-5]。MCs激活后产生大量促炎因子,并直接参与组织损伤、基质重构和调控炎症细胞的趋化^[6-10]。

RA的诊断和治疗一直是医学研究的热点和难点,MCs在RA发病中的作用机制逐渐成为目前临床研究的关注区域,针对MCs的生物学特点,抑制MCs活化和抑制蛋白酶活性及其活化释放的相关炎症介质有望成为RA治疗的新方向^[4]。

1 肥大细胞的基本生物学特性

MCs是固有免疫系统中最重要的一线效应细胞,作为“防线”,主要分布在人体与外界接触的粘膜组织和结缔组织,在健康或疾病的不同过程中都有着免疫调节作用。MCs是从骨髓的多能干细胞前体产生的造血细胞转化而来。但实际上,由骨髓刚进入外周血液循环系统的MCs仍处于未成熟状态,它们的前体细胞迁移到不同的组织中,在干细胞因子(stem cell factor, SCF)、白细胞介素-3(interleukin-3, IL-3)等局部生长因子的影响下分化和成熟^[11],MCs在获得性免疫体系中也扮演角色。

脱颗粒是MCs激活后的重要特征,活化后的MCs脱颗粒释放出大量细胞因子(TNF- α 、IL-5、IL-6、IL-13、IL-17)、趋化因子(CXCR3、CXCL8)、脂质介质(PGE2、LTB4)、生长因子(VEGF、FGF)、肝素、组胺和蛋白酶(tryptase、chymase、CPA3)

最为熟知的MCs激活方式是其表面的IgE受体Fc ϵ R与过敏原特异性抗体IgE结合,形成IgE/Fc ϵ R复合物,从而进一步引起MC内的信号传导,释放出大量活性物质导致“速发型脱颗粒”过敏和变态反应。研究发现,MCs的增殖和有序激活可以不依赖经典IgE-激活通路,而由自身抗体IgG/Fc γ R、补体、SCF/c-kit等介导的“缓慢脱颗粒”^[8,12]。MCs通过自身抗体IgG/Fc γ R介导的自身激活,在一些慢性炎症疾病和自身免疫疾病中扮演者重要角色,尤其在类风湿关节炎中IgG介导的“缓慢脱颗粒”途径更为重要。

根据MCs颗粒中含有的蛋白酶不同,可将其分为T型(MC_T)和TC型(MC_{TC})两类。T型MCs内含有tryptase,主要分布在呼吸道和肠粘膜层,TC型MCs则含有tryptase和chymase,主要分布在结缔组织^[9]。正常人滑膜中主要含有MC_{TC},发炎的滑膜中还含有MC_T。在RA的过程中,MCs的亚群在更深的滑膜层随着组织的破坏增加^[10]。由于MCs

在体内的分布广泛,其固有免疫的生理功能是免疫防御,MCs也参加适应性免疫活动,而其在各类疾病中的病理功能还有待进一步研究探讨。

2 肥大细胞与RA

RA是一种以炎性滑膜炎为主的自身免疫性疾病。人体正常关节中的MCs约占正常关节滑膜细胞总数的3%,而活动性RA关节中的MCs数量,通过临床和组织学标准鉴定,往往比正常关节的MCs数量高出很多,研究发现在RA患者的滑膜液中,MCs的数量增加至正常的6-25倍^[9]。

目前研究表明,MCs通过多种途径参与RA的发病过程。滑膜MCs常聚集于血管翳和软骨交接及血管翳侵入骨皮质处,通过炎症介质与关节内其他细胞相互作用并利用其生存周期较长的特性以持续增殖并活化从而参与RA的发病。RA发病过程和MCs由自身抗体IgG/Fc γ R引起的无序激活有关。活化的MCs释放出大量活性炎症物质,引起关节腔微环境变化,进而募集并激活关节腔内的其他细胞,共同参与RA炎症反应和组织损伤过程^[2,5-10]。多种MCs因子促进血管新生进而形成血管翳,对关节炎的发生和慢性化过程发挥重要作用^[2,8]。MCs释放的tryptase、chymase、MMPs(基质金属蛋白酶)可直接降解骨基质,还可通过肝素、MIP-1、IL-6和TNF促进破骨细胞的分化和活化,造成软骨和骨的破坏。MCs分泌的组胺、bFGF、PDGF可促进滑膜成纤维细胞(synovial fibroblasts, SFs)肿瘤样的过度增殖。MC tryptase可通过蛋白酶激活受体2(protease-activated receptor-2, PAR-2)抑制SFs凋亡,与肝素形成的复合物还可增强SFs对中性粒细胞的趋化活性。另外, SFs产生的SCF通过SCF/c-kit信号通路促进MCs趋化、生长和分化。MC chymase可以转化血管紧张素I成为血管紧张素II;裂解细胞间质和刺激部分细胞因子的活化;介入器官炎症和组织纤维化,引起微血管的通透性和聚集炎症细胞,引起局部炎症反应;也可以造成细胞因子失活和降解^[13]。

由此可见,MCs在RA的发病过程中占据了主导地位,其激活脱颗粒是一个核心的原因。激活的MCs分泌出的促炎因子和其募集的其他炎症细胞都成为了RA炎症微环境的最大驱动力。

3 肥大细胞在动物模型中的作用

多项研究中显示MCs对于类风湿关节炎的发病

过程至关重要。许多研究表明自身抗体、补体和 Fc 受体参与 K/BxN 小鼠侵蚀性关节炎的发病机制。然而,并不知道哪些细胞群是响应于这些炎症信号。Lee 等人第一次报道了 MCs 缺陷鼠系 W/W^v 和 SI/SI^d 抵抗关节炎的发展,抗体产生明显减少且滞后,但在给 W/W^v 小鼠过继输注健康小鼠的肥大细胞后,关节炎的发生恢复正常。这表明 MCs 可作为自身抗体、可溶性介质和其他效应群在炎症性关节炎的细胞联系^[14]。随后几个研究小组也证实了 MCs 缺陷鼠系 W/W^v 在关节炎模型中抵抗关节炎的发生^[15-17]。并且此发现延伸到由胶原或抗胶原抗体的注射诱导的关节炎模型^[6,17]。这些研究表明 MCs 参与了关节炎的发生,是抗体产生和关节炎发病之间的重要“桥梁”。然而,由于小鼠模型并不完全反映疾病过程,在一些模型中,MCs 缺乏症小鼠有额外的非 MCs 缺陷症,这使得 MCs 在体内对疾病发病机理的具体作用难以评估,所以,进一步研究和建立有效的动物模型也是研究 RA 病理机制的重要手段。

4 以肥大细胞为治疗靶向

2010 年,X.Zhou 等人发现了 MCs 专属蛋白酶(trypsin,chymase,CPA3)在 RA 病人的关节滑膜液中的浓度远高于正常人关节滑膜液;同时和骨关节炎(OA)病人关节滑膜液中的 MCs 专属蛋白酶浓度相比有明显不同,表明了 MCs 在 RA 病人的关节腔内聚集和激活脱颗粒^[5]。2010 年,S.Norifumi 等则发现了 MC trypsin 可以抑制 RA 关节 SFs 的凋亡而引起 SFs 的聚集增殖和大量分泌导致 RA 诱因之一的胶原蛋白^[18]。MCs 及其相关炎症介质在 RA 发病中的作用近年来开始受到关注。在 RA 治疗中,如果以 MCs 作为靶细胞来进行抗 RA 的治疗途径可以通过抑制 MCs 的活化脱颗粒释放拮抗 MCs 的炎症产物、抑制 MCs 增殖或诱导其凋亡和抑制蛋白酶的活性等等,也许会成为 RA 患者治愈的一个新的福音。

4.1 抑制 MCs 的活化及脱颗粒

MCs 稳定剂是通过稳定肥大细胞膜以避免 MCs 激活脱颗粒的药物。常见的有色甘酸钠,它可以抑制组胺剂的释放减轻 MCs 过度的活化。色甘酸钠在一些研究中被证实可以降低 RA 模型的发病率。米诺环素和多西环素是安全的、适度有效修饰疾病的早期治疗风湿病的药物^[19]。目前使用的抗风湿药物如环孢素,也可以有效抑制 MCs 的功能,但是其抑制 MCs 的能力是否与抗风湿活性有关仍然未知,一些抑制

MCs 的活化及脱颗粒新途径仍在探索中。

4.2 拮抗 MCs 炎症物质

MCs 活化生成的大量炎症介质如组胺、chymase、trypsin 等参与 RA 的组织损伤过程,拮抗这些炎症介质可以减轻炎症及损伤。MCs 是否直接参与 RA 的病理学是一直在争论的问题,有人认为抗组胺剂不能有效治疗 RA。然而,抗组胺剂仅能抑制 I 型组胺受体,而对 MCs 产生的其他促炎介质如蛋白酶和细胞因子等有轻微的或没有影响。因此,使用抗组胺剂治疗 RA 不会如预期那样有效。而对 MCs 蛋白酶抑制剂的新药研究也是正在发展的内容之一。2015 年,Catherine Cho 等人发现前列腺素 D₂(PGD₂)代谢物可作为肥大细胞在体内活化的标志物,提供了又一个 MCs 靶向治疗潜在途径^[20]。

4.3 抑制 MCs 增殖或凋亡

SCF 是人的 MCs 生长和存活的关键生长因子,其受体是酪氨酸激酶 c-kit,主要由 MCs 表达,因此在滑膜组织中抑制 c-kit 将相对特异性靶向 MCs。伊马替尼是目前靶向 MCs 药物中研究最深入的一种小分子的酪氨酸激酶抑制剂,它可以抑制 SCF 和 c-kit,能有效地抑制肥大细胞的生长。甲磺酸伊马替尼抑制 c-kit 基因已被证明可以有效地抑制人类 MCs 的增殖并诱导其凋亡^[21-22]。目前已有小样本的临床观察证明,该药物对 RA 患者有较好的疗效,但仍需大规模的临床观察说明伊马替尼是否真的具有显著的抗风湿活性。

5 结论与展望

RA 是一种复杂的自身免疫疾病,它的发病机制仍然是医学研究的重点。MCs 在 RA 的发病机制中发挥着关键作用,MCs 激活脱颗粒是核心问题,然而其与 RA 疾病的细胞学、组织学和病理生理学的机制还需要进一步探讨。由于鼠类 RA 模型不能完全反应疾病的过程,而且在一些肥大细胞缺乏症模型中,小鼠有额外的非肥大细胞缺乏症,这使得在体内很难评估 MCs 在 RA 发病机制中的特异性作用。MCs 在 RA 关节滑膜组织中聚集-增殖-激活脱颗粒,并募集其他免疫细胞的激活功能表明 MCs 可选作为治疗 RA 的靶细胞。特别是,通过诱导 MCs 凋亡减少组织 MCs 数量能有效减轻 RA 的炎症反应。抑制 SCF 受体酪氨酸激酶 c-kit 已被证明可以诱导 MCs 的凋亡,抑制 c-kit 可能成为未来类

风湿疾病治疗中新 MC 靶向的一种可行的方法。目前,部分 MCs 靶向治疗已经取得较好的疗效,而进一步寻找 RA 治疗的新思路,建立安全有效的治疗方法对人类健康事业有着重要的意义。

参考文献:

- [1] SMOLEN J S, ALETAHA D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges [J]. *International Research in Geographical & Environmental Education*, 2015, 11(5):149-158.
- [2] KRITAS S K, SAGGINI A, VARVARA G, et al. Mast cell involvement in rheumatoid arthritis [J]. *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents*, 2013, 27(3):655-660.
- [3] SUURMOND J, DORJÉ A L, BOON M R, et al. Mast cells are the main interleukin 17-positive cells in anticitrullinated protein antibody-positive and -negative rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium [J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2011, 13(5):1-7.
- [4] REBER L L, FROSSARD N. Targeting mast cells in inflammatory diseases [J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2014, 142(3):416-435.
- [5] ZHOU X, ABDULLAH N S, GOBEZIE R, et al. Activation of mast cells and their subsets in the synovium in osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis (RA) [J]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2010, 125(2):AB178.
- [6] PIMENTEL T A, D'ACQUISTO F, PERRETTI M, et al. An essential role for mast cells as modulators of neutrophils influx in collagen-induced arthritis in the mouse [J]. *Journal of Technical Methods and Pathology*, 2011, 91(1):33-42.
- [7] VOEHRINGER D. Protective and pathological roles of mast cells and basophils [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2013, 13(5):362-375.
- [8] SUURMOND J, VELDEN D V D, KUIPER J, et al. Mast cells in rheumatic disease [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2015, 778: 116-124.
- [9] NIGROVIC P A, L E E D M. Synovial mast cells: role in acute and chronic arthritis [J]. *Immunological Reviews*, 2007, 217(1):19-37.
- [10] MARUOTTI N, CRIVELLATO E, CANTATORE F P, et al. Mast cells in rheumatoid arthritis [J]. *Clinical Rheumatology*, 2007, 26(1):1-4.
- [11] WERNERSSON S, PEJLER G. Mast cell secretory granules: armed for battle [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2014, 14(7):478-494.
- [12] HYUNHO L E E, JUN-ICHI K, MATSUDA A, et al. Activation of human synovial mast cells from rheumatoid arthritis or osteoarthritis patients in response to aggregated IgG through Fc γ receptor I and Fc γ receptor II [J]. *Bulletin of Engineering Geology & the Environment*, 2013, 65(1):109-119.
- [13] CAUGHEY G H. Mast cell proteases as protective and inflammatory mediators [J]. *Advances in Experimental Medicine & Biology*, 2011, 716(716):212-234.
- [14] LEE D M, BRENNER M B. Mast cells: A cellular link between autoantibodies and inflammatory arthritis [J]. *Science*, 2002, 297(5587):1689-1692.
- [15] ELLIOTT E R, VAN ZIFFLE J A, SCAPINI P, et al. Deletion of syk in neutrophils prevents immune complex arthritis [J]. *Journal of Immunology*, 2011, 187(187): 4319-4330.
- [16] FEYERABEND T, WEISER A, TIETZ A, et al. Cre-mediated cell ablation contests mast cell contribution in models of antibody- and T cell-mediated autoimmunity [J]. *Immunity*, 2011, 35(5):832-844.
- [17] PITMAN N, ASQUITH D L, MURPHY G, et al. Collagen-induced arthritis is not impaired in mast cell-deficient mice [J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2011, 70(6):1170-1171.
- [18] NORIFUMI S, SONOSUKE Y, KAZUYOSHI S, et al. Mast cell-derived tryptase inhibits apoptosis of human rheumatoid synovial fibroblasts via rho-mediated signaling [J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2010, 62(4):952-959.
- [19] SMITH C J, SAYLES H, MIKULS T R, et al. Minocycline and doxycycline therapy in community patients with rheumatoid arthritis: prescribing patterns, patient-level determinants of use, and patient-reported side effects [J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2011, 13(5):1-8.
- [20] CHO C, NGUYEN A, BRYANT K J, et al. Prostaglandin D₂ metabolites as a biomarker of in vivo, mast cell activation in systemic mastocytosis and rheumatoid arthritis [J]. *Immunity Inflammation & Disease*, 2016, 4(1):64-69.
- [21] TRISTANO A G. Tyrosine kinases as targets in rheumatoid arthritis [J]. *International Immunopharmacology*, 2009, 9(1):1-9.
- [22] PEREIRA I, FIALHO S, CASTRO G, et al. Imatinib mesylate induces clinical remission in rheumatoid arthritis [J]. *Joint Bone Spine Revue Du Rhumatisme*, 2010, 77(4):372-373.

(责任编辑:殷丽莉)