

白介素-1 家族与骨性关节炎研究进展

陈万军 综述, 鲍同柱[△] 审校

(三峡大学第一临床学院宜昌市中心人民医院骨科, 湖北宜昌 443003)

关键词: 白细胞介素 1; 受体, 白细胞介素 1; 白细胞介素 1 受体拮抗蛋白; 骨性关节炎

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.31.036

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)31-3198-03

骨性关节炎(osteoarthritis, OA)是中老人群常见的一种进行性关节疾病,其主要病理特点是关节软骨进行性变性、破坏,软骨下骨硬化,关节边缘和软骨下骨反应性增生,骨赘形成,同时伴有不同程度的滑膜炎,临床表现主要为缓慢进展的关节疼痛、压痛、僵硬、肿大伴活动受限,严重者可导致关节功能障碍甚至残疾。近年研究发现,细胞因子通过影响软骨基质分解与合成代谢的平衡参与 OA 的形成及进展,其中白介素-1(interleukin 1, IL-1)及 IL-1 受体拮抗蛋白(IL-1Ra)等白介素-1 家族成员起着关键性作用。

1 IL-1 家族概述

IL-1 是一种高度活性的细胞因子,分为 IL-1 α 和 IL-1 β 两种类型,主要来源于单核巨噬细胞,此外上皮细胞、滑膜细胞和软骨细胞也可产生。IL-1 家族包括配体、IL-1 α 、IL-1 β 、白介素-1 受体(IL-1R)和 IL-1Ra 等。IL-1 α 和 IL-1 β 是有效的激动剂,刺激各类生物学反应;相反,IL-1Ra 是 IL-1 α 和 IL-1 β 的天然特异性拮抗剂,IL-1Ra 可以黏附于 IL-1R,使 IL-1R 不转导信号。

1.1 IL-1 α 及 IL-1 β IL-1 α 和 IL-1 β 均先被合成为无疏水引导序列,具有部分活性的前体,然后被蛋白酶裂解生成含羧基末端成熟的 IL-1 α 、IL-1 β 。大多数 IL-1 α 以前体形式存在于细胞内,作为信号分子参与 IL-1 的自分泌。此外有证据显示小部分 IL-1 α 前体被转运到细胞表面与细胞膜结合,作为信号分子参与旁分泌过程^[1]。IL-1 β 前体经 IL-1 转换酶(ICE-1)裂解为成熟 IL-1 β ,被转运到细胞外发挥生物学功能^[2],见图 1。

1.2 IL-1R IL-1 有两种高亲和力受体,即 IL-1R I 和 IL-1R II。IL-1R I 含 213 个氨基酸,而 IL-1R II 只含 29 个氨基酸,这一结构差异使得 II 型受体像一种诱骗受体,能结合并抑制细胞周围被识别的 IL-1 α 、IL-1 β 的活性。IL-1 α 、IL-1 β 均能与两种受体结合,通常 IL-1 α 与 I 型受体结合能力强,而 IL-1 β 与 II 型受体亲和力高;IL-1Ra 与 I 型受体的亲和力比 II 型受体高,IL-1Ra 与 I 型受体的结合几乎是不可逆的。IL-1 受体协同蛋白(interleukin-1 receptor accessory protein, IL-1RACp)是新近发现的细胞膜上的另一种多肽类物质,它与 IL-1R 同属免疫球蛋白超家族,其胞内部分与 IL-1R 具有同源性,被称为 IL-1 的另一个受体。IL-1RACp 本身不具有与 IL-1 α 和 IL-1 β 结合的能力,而 IL-1 与 IL-1R 结合时其亲和力较小,只有当 IL-1RACp 与 IL-1/IL-1R I 复合物结合后,其亲和力才大为增加,高亲和力的 IL-1 β -IL-1R I -IL-1RACp 复合物是信号转导的必要因素。

1.3 IL-1Ra 1990 年 Hnnum 等证明,IL-1Ra 是 IL-1 的抑制物,能阻断 IL-1 的生物活性。IL-1Ra 也来源于那些产生 IL-1 的细胞,其分为两类:分泌型,即 sIL-1Ra;细胞内型,即 icIL-

1Ra。它们来源于同一基因,只是转录的起始点和识别位点不同。sIL-1Ra 的作用主要是抑制细胞表面受体;而 icIL-1Ra 主要表达于细胞内,抑制细胞内 IL-1R。IL-1Ra 本身并不具有拮抗活性,它与 IL-1 受体结合却不激活信号转导。

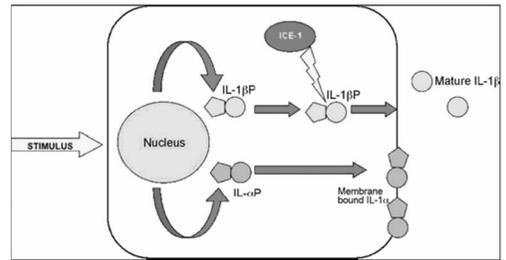


图 1 IL-1 的生成过程

2 IL-1 与 OA 的形成

1983 年首先在人关节炎病变滑液中发现了 IL-1,其中以 IL-1 β 为主,而 OA 软骨组织中、上层软骨细胞及其基质均呈 IL-1 强阳性反应。之后大量动物实验及体外培养的研究证实 IL-1 在 OA 的发病进程中起着关键作用。IL-1 在 OA 中的作用机制包括:诱导基质金属蛋白酶(MMPs)合成,促进其他细胞因子和炎症介质表达,促进软骨细胞凋亡,抑制软骨基质合成,参与滑膜炎性病变等。

2.1 对关节软骨细胞的影响 IL-1 不仅具有炎性反应作用,也是一个软骨细胞生长因子,软骨细胞源 IL-1 在软骨细胞肥大、软骨血管化和成骨过程中起关键作用^[3]。实验研究表明,IL-1 对关节软骨细胞的代谢作用主要表现为抑制透明软骨特征性 II、IV 型胶原的合成,促进 I、III 型胶原的合成,导致软骨细胞变性,抑制软骨细胞增殖和蛋白多糖的合成^[4]。人正常关节软骨细胞在体外培养时无一氧化氮(NO)产生,当加入 IL-1 β 时可激活诱导型 NO 合成酶(iNOS)产生大量 NO,NO 作为 IL-1 下游产物,是 IL-1 作用于软骨细胞最主要的效应分子。IL-1 从 Fas 或 NO 介导这两条途径对软骨细胞凋亡产生明显影响:软骨细胞凋亡与滑膜炎炎症相关的途径,由 Fas 蛋白介导^[5];与滑膜炎炎症无关的途径,则由 NO 介导^[6-7]。

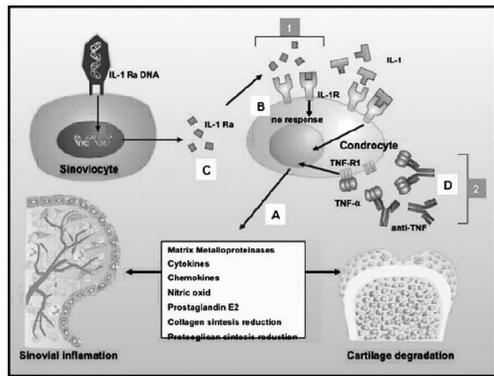
2.2 对 MMPs 的影响 正常机体中存在一些内源性基质金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP),是 MMPs 家族主要的特异性抑制物。目前已知 TIMP 有 4 种亚型,TIMP 可由滑膜细胞、软骨细胞、巨噬细胞和结缔组织产生,广泛存在于组织和体液中,可被多种细胞因子诱导产生。MMPs 可降解 II、III 型胶原,尤其是 II 型胶原,从而使关节软骨的完整性被破坏。在骨性关节炎时,TIMP-1 和 MMPs 升高不同步,二者的失衡导致关节软骨的降解,最终发展为 OA。IL-1 可促进 MMPs 合成,抑制 TIMP-1 产生,导致 MMPs/

TIMPs 比例升高,从而促进基质降解。赵庆华和元建洪^[8]通过观察不同浓度 IL-1 β 对体外培养人软骨细胞 TIMP-1 mRNA 表达的影响,发现正常对照组软骨细胞可见 TIMP-1 mRNA 扩增产物,而实验组在不同浓度 IL-1 β (1、10、100 μ g/L)作用 12 h 后,TIMP-1 mRNA 表达逐渐降低,与正常组存在显著差异,提示 IL-1 可明显降低 TIMP-1 mRNA 的表达。

2.3 对关节滑膜影响 OA 并非典型的炎性关节炎,但常伴有炎性症状和体征,包括关节痛、肿胀和强直等。滑膜炎是导致软骨细胞功能失调的因素之一,促进软骨细胞软骨基质重构中合成分解代谢的失衡^[9]。在关节滑膜细胞体外培养实验中发现,正常滑膜细胞只产生微量 IL-1,而 OA 患者滑膜组织分泌 IL-1 的表现明显活跃,IL-1 可刺激滑膜增生,产生胶原酶及前列腺素 E₂ (PGE₂),增加溶质素分泌,促进滑膜细胞黏附因子(ICAM-1)的表达,从而进一步加重 OA 病变进展^[10]。此外 IL-1 参与关节软骨周围骨赘的形成,具体机制尚不清楚。总之,IL-1 家族在 OA 发病过程中的作用是多方面的。IL-1、IL-1R 及 IL-1Ra 等作为 OA 治疗靶点,在生物学标记物(biological makers, BM)、组织工程学、基因治疗等方面具有重大价值。

3 IL-1 家族与 OA 的治疗

目前有很多致力于防治 OA 的研究是围绕 IL-1 作用机制展开的,主要包括:减少 IL-1 的产生和释放;特异性抗体中和已产生的 IL-1;可溶性受体竞争结合 IL-1;降低 IL-1 与细胞膜受体结合的机会等。体外实验研究发现,通过 IL-1Ra 抑制 IL-1 的产生可减轻关节软骨破坏,延缓 OA 进程^[10-12]。IL-1、IL-1R、IL-1Ra 及肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 在 OA 治疗中的重要作用,见图 2。



在 OA 治疗中,抗 IL-1 和抗 TNF 的位点(分别表示为 1 和 2)。A:IL-1 和 TNF- α 参与软骨破坏和滑膜炎;B:IL-1Ra 竞争 IL-1R,抑制 IL-1 与 IL-1R 的结合;C:将 IL-1Ra 基因转入宿主体内,使机体持续表达 IL-1Ra;D:抗 TNF 能抑制 TNF- α 的产生,延缓关节软骨的破坏。

图 2 IL-1、IL-1R、IL-1Ra 及 TNF- α 在 OA 治疗中的作用机制

IL-1R 及 IL-1Ra 作为靶点治疗 OA 已应用于动物实验和临床研究,在动物实验方面,将 IL-1Ra 转入实验动物(兔、狗等)体内,肉眼可见关节软骨损害明显减轻,同时也可减缓骨赘形成,这些改变呈 IL-1Ra 剂量依赖关系,IL-1Ra 剂量最高组改变最明显^[13-15]。Wang 等^[16]将经腺病毒转染的 IL-1Ra 和可溶性 I 型肿瘤坏死因子 α 受体(soluble tumor necrosis factor- α receptor type I, sTNF- α R I)注入 OA 兔关节腔内,注射 3 d 后用生理盐水灌洗关节,7 d 后处死,通过酶联免疫吸附法(ELISA)、HE 染色、光学显微镜分析发现,注射 IL-1Ra 能抑制关节软骨退变,但不影响关节液,而 sTNF- α R I 不能抑制关节软骨损害,IL-1Ra 和 sTNF- α R I 联合则可以明显抑制软骨

退变并减轻滑膜炎,提示 IL-1Ra 与其他生物因子,包括生长因子和细胞因子等的联合应用,对 OA 治疗的作用比单一应用 IL-1Ra 治疗 OA 效果更显著。周斌等^[17]采用切断前交叉韧带和部分内侧半月板的方法建立大鼠膝 OA 模型,造模后第 7、9 天关节腔内注射慢病毒介导的含有 IL-1R I 有效 RNA 干扰片段(滴度 1×10^9 TU/mL),4 周后处死大鼠发现,经 RNA 干扰 IL-1 I 受体的 OA 大鼠膝关节软骨退行性变显著轻于未经 RNA 干扰的 OA 大鼠,但重于正常大鼠;蛋白质印迹法测定各组大鼠膝关节软骨 IL-1 I 型受体蛋白表达水平显示,经 RNA 干扰 IL-1 I 受体的 OA 大鼠膝关节组织中 IL-1R I 明显下降,与各对照组比较差异有统计学意义,测定慢病毒介导的 RNA 干扰(RNAi)对 p38、JNK1/2、细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)蛋白表达水平的影响,发现 IL-1 I 受体被慢病毒介导 RNAi 沉默后,p38、JNK1/2、ERK1/2 在 OA 大鼠膝关节中的表达受到抑制,特别是对 p38 的抑制更为严重,提示 IL-1 介导的丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)途径中 p38 蛋白可能起了关键作用。

在临床应用方面,抗炎药物双醋瑞因及其活性代谢产物大黄酸(rhein)在体外实验中发现可减少滑膜组织和软骨细胞中 IL-1 β 的表达,同时明显增加 IL-1Ra 的水平^[18-19];国外学者研究了 IL-1R 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)与人 OA 的关系,发现 rs2287048、rs419598、rs315952、rs9005 与 OA 关节软骨退变程度最为相关,并认为 IL-1R SNPs 可能作为筛选骨性关节炎疾病改善药物(disease modifying osteoarthritis drugs, DMOAD)的有效生物学标记^[20-21]。Chevalier 等^[22]通过多中心前瞻性研究,采用给药剂量双盲法给予有症状的 OA 患者关节腔内注射 50~150 mg 剂量 IL-1Ra,观察 3 个月发现没有患者发生急性炎症反应,疼痛症状明显减轻;Chevalier 等^[23]采用视觉模拟疼痛指数评估 OA 患者关节腔内注射白介素受体阻滞剂——阿那白滞素(anakinra)后第 2、3、4、11、30 和 90 天后疗效,显示关节腔内注射阿那白滞素可显著改善临床症状。随后研究者们开展随机双盲对照研究,160 名 OA 患者被随机分组接受关节腔内注射 50、150 mg 阿那白滞素或安慰剂治疗,麦克马斯特关节指数(WOM-AC)评分主要治疗终点(primary end point)从基线变为第 4 周,150 mg 阿那白滞素组患者在注射后第 4 天临床症状改善十分明显,但阿那白滞素关节腔内注射组与同剂量安慰剂注射组在膝关节疼痛、僵硬以及改善关节软骨损害等方面却无明显差异,阿那白滞素的半衰期很短,患者不能达到主要治疗终点可能是造成上述差异的主要原因,因而有待进一步深入研究,选用作用更持久、更有效的 IL-1 受体拮抗蛋白来评价 IL-1Ra 潜在治疗价值。

4 展 望

IL-1 在 OA 关节软骨破坏、滑膜炎方面的关键作用得到公认。IL-1、IL-1R 及 IL-1Ra 等作为治疗靶点在 OA 动物模型治疗中显示了良好前景,但缺乏足够的临床疗效支持。随着基因组学和蛋白质组学领域的快速发展和新技术的开展,如基因组扫描、基因表达、蛋白质组学技术等,将大大促进 IL-1 家族在治疗 OA 中作用的研究:(1)IL-1 相关信号通路,包括核因子- κ B(NF- κ B)信号通路;MAPKs、Wnt 信号通路等;(2)IL-1Ra 在寻找生物学标记(BM)方面的潜在价值;(3)IL-1Ra 在评价骨性关节炎改善病情药物(DMOAD)方面的作用;(4)IL-1Ra 在基因治疗方面的作用及与其他生物因子联合应用等。

参考文献:

- [1] Dinarello CA, Wolff SM. The role of interleukin-1 in disease[J]. *N Engl J Med*, 1993, 328(2):106-113.
- [2] Anna M, Alejandro O. Anti-IL-1 molecules: new comers and new indications[J]. *Joint Bone Spine*, 2010, 77 (2): 102-107.
- [3] Fell HB, Jubb RW. The effect of synovial tissue on the breakdown of articular cartilage in organ culture[J]. *Arthritis Rheum*, 1977, 20(7):1359-1371.
- [4] 卫小春. 关节软骨[M]. 北京: 科学出版社, 2007: 42.
- [5] Hashimoto S, Takahashi K, Amiel D, et al. Chondrocyte apoptosis and nitric oxide production during experimentally induced osteoarthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 1998, 41 (7):1266-1274.
- [6] Heraud F, Heraud A, Harmand MF, et al. Apoptosis in normal and osteoarthritis human articular cartilage[J]. *J Ann Rheum Dis*, 2000, 59 (11):959-965.
- [7] Kobayashi K, Mishima H, Hashimoto S, et al. Chondrocyte apoptosis and regional differential expression of nitric oxide in the medial meniscus following partial meniscectomy[J]. *J Orthop Res*, 2001, 19(5):802-808.
- [8] 赵庆华, 元建洪. 白细胞介素-1 对骨关节炎软骨细胞基质金属蛋白酶阻滞剂 1 基因表达的影响[J]. *中国临床康复* 2004, 8(20):4020-4022.
- [9] Loeser RF. Molecular mechanisms of cartilage destruction: mechanics, inflammatory mediators, and aging collide [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(5):1357-1360.
- [10] Arner EC, Harris RR, DiMeo TM, et al. Interleukin-1 receptor antagonist inhibits proteoglycan breakdown in antigen induced but not polycation induced arthritis in the rabbit[J]. *J Rheumatol*, 1995, 22(7):1338-1346.
- [11] Arend WP. Interleukin-1 receptor antagonist[J]. *Adv Immunol*, 1993, 54:167-227.
- [12] Calich AL, Domiciano DS, Fuller R, et al. Osteoarthritis: can anti-cytokine therapy play a role in treatment[J]. *Clin Rheumatol*, 2010, 29(5):451-455.
- [13] Fernandes J, Tardif G, Martel-Pelletier J, et al. In vivo transfer of interleukin-1 receptor antagonist gene in osteoarthritic rabbit knee joints: prevention of osteoarthritic progression[J]. *Am J Pathol*, 1999, 154(4):1535-1544.
- [14] Pelletier JP, Caron JP, Evans C, et al. In vivo suppression of early experimental osteoarthritis by interleukin-1 receptor antagonist using gene therapy [J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(6):1012-1019.
- [15] Frisbie DD, Ghivizzani SC, Robbins PD, et al. Treatment of experimental equine osteoarthritis by in vivo delivery of the equine interleukin-1 receptor antagonist gene [J]. *Gene Ther*, 2002, 9(1):12-20.
- [16] Wang HJ, Yu CL, Kishi H, et al. Suppression of experimental osteoarthritis by adenovirus-mediated double gene transfer[J]. *Chin Med J*, 2006, 119(16):1365-1373.
- [17] 周斌, 俞永林, 杨丰建, 等. 慢性病毒介导 RNAi 沉默 IL-1 I 型受体在大鼠骨关节炎 MAPK 信号转导通路中的作用[J]. *复旦大学学报: 医学版*, 2009, (4):379-383.
- [18] Pelletier JP, Yaron N, Haraqui B, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double blind, placebo-control trial. The diacerein study group [J]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(10):2339-2348.
- [19] Dougados M, Nguyen M, Berdah L, et al. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the chondromodulating effect of diacerein in OA of the hip [J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44 (11):2539-2547.
- [20] Attur M, Wang HY, Kraus VB, et al. Radiographic severity of knee osteoarthritis is conditional on interleukin 1 receptor antagonist gene variations [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(5):856-861.
- [21] Nkki A, Kouhia ST, Saarela J, et al. Allelic variants of IL1R1 gene associate with severe hand osteoarthritis [J]. *BMC Medical Genetics*, 2010, 11:50.
- [22] Chevalier X, Girardeau B, Conrozier T, et al. Safety study of intraarticular injection of interleukin 1 receptor antagonist in patients with painful knee osteoarthritis: a multicenter study [J]. *J Rheumatol*, 2005, 32 (7):1317-1323.
- [23] Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD, et al. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 61(3):344-352.

(收稿日期:2011-05-06 修回日期:2011-07-08)

· 综 述 ·

皮层脑电技术在颅脑肿瘤伴发癫痫的外科治疗中的应用进展

方 升, 万伟峰 综述, 但 炜 审校

(重庆医科大学附属第一医院神经外科 400016)

关键词: 脑肿瘤; 皮层脑电; 继发性癫痫

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.31.037

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)31-3200-04

颅脑肿瘤是神经外科中的常见病, 其年发病率为(4~10)/10万。而颅脑肿瘤伴发癫痫的发生率也近30%^[1], 甚至癫痫发作常是颅脑肿瘤的首发症状。Lynam等^[2]在对147例脑肿

瘤患者进行回顾性研究中发现其中有50例以癫痫发作为首发症状。国内报道20岁以上颅脑肿瘤患者癫痫的发病率为67.7%^[3]。国外有文献报道, 癫痫患者中大约有4%发现颅脑肿