

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.08.030

成纤维样滑膜细胞的生理功能及其在炎性关节病诊疗中的应用进展*

熊 翱^{1,2},熊仁平²,彭 艳²综述,许建中^{1△}审校

(1. 郑州大学第一附属医院骨科,郑州 450052;2. 中国人民解放军陆军特色医学中心野战外科研究部,重庆 400042)

[摘要] 运动障碍的主要原因是各类炎性关节病(IJD),关节滑膜的功能改变影响着患者的运动功能。滑膜组织中的滑膜成纤维样细胞(FLS),在生理状态下参与了骨关节的润滑和免疫调节及维持关节腔稳态;在病理状态下,参与了 IJD 的发生、发展,诱发关节炎,破坏滑膜、关节软骨、关节。FLS 在 IJD 病理过程中扮演着重要角色,为了深入研究 FLS 在 IJD 中的作用,搞清楚 IJD 的发病机制和寻求治疗靶点,FLS 体外研究 IJD 是国内热点。为此,本文将对 FLS 在生理和病理状态的功能及 FLS 在 IJD 诊疗中的应用进展进行综述,以期对 IJD 的病理机制研究和治疗靶点的探讨提供帮助。

[关键词] 成纤维样滑膜细胞;炎性关节病;骨关节炎;综述

[中图法分类号] Q95-33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)08-1399-05

Physiological function of fibroblast like synoviocytes and its application advance in diagnosis and treatment of inflammatory arthropathy*

XIONG Ao^{1,2}, XIONG Renping², PENG Yan², XU Jianzhong^{1△}

(1. Department of Orthopedics, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China; 2. Army Characteristic Medical Center of PLA, Chongqing, 400042, China)

[Abstract] The main cause of dyskinesia is various kinds of inflammatory joint disease(IJD). The changes of joint synovium function affect the patients' motor function. In the physiological status, the fibroblast-like synovial cells (FLS) in the synovial tissue participate in the lubrication of bone and joint; in the pathological state which participate in the occurrence and development of IJD, induce arthritis and destroy the synovium, articular cartilage and joint. FLS plays an important role in the pathological process of (IJD). In order to further study the role of FLS in IJD, understand the pathogenesis of IJD and seek the treatment targets, the in vitro study on IJD for FLS is the hotspot at home and abroad. Therefore this paper reviews the function of FLS in physiological and pathological state, application progress of FLS in diagnosis and treatment of IJD in order to provide the help for the study of pathological mechanism and treatment target of IJD.

[Key words] fibroblast like synovial cells; inflammatory joint disease; osteoarthritis; review

运动障碍的主要原因是各部位炎性关节病(IJD),导致关节滑膜的功能改变从而影响患者的运动功能。关节滑膜、分泌滑液及免疫细胞,在生理状态下,营养软骨、清除微小损伤或吞噬细菌和病毒,抑制炎症产生,修复关节组织,维持关节腔稳态;在病理状态下,如 IJD,可释放炎症介质,导致或加重骨关节炎的发生^[1-2]。成纤维样滑膜细胞(FLS)在滑膜的生理和病理功能中起着重要作用。FLS 参与的润滑和免疫调节及维持关节腔稳态依靠的是 FLS 能分泌大量的长链多聚透明质酸和多种结缔组织;此外,FLS 是软骨组织工程中的优质种子细胞来源,因为其还具

有离体分化成软骨细胞的潜能^[3]。IJD 导致滑膜炎、增生、纤维化和新血管形成^[4],同时使滑膜产生更多的促炎细胞因子,进一步诱导 FLS 的促炎状态,导致蛋白酶和促炎细胞因子产生增加^[5-6]。采用慢病毒载体介导 miR-140 行关节腔注射治疗大鼠实验性类风湿性关节炎,可以减轻滑膜炎症,减少新血管形成及关节软骨破坏^[6-7]。FLS 参与了 IJD 的免疫应答、血管新生和关节破坏等病理过程^[8]。FLS 在 IJD 病理过程中扮演着重要角色。为了深入研究 FLS 在 IJD 中的作用,搞清楚 IJD 的发病机制。对 FLS 的研究是国内热点。本文将对 FLS 在生理和病理状态

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81701915)。 作者简介:熊翱(1995-),在读硕士,主要从事骨科运动医学、创伤基础与临床研究。

△ 通信作者,E-mail:13937133786@163.com。

下的功能及 FLS 在 IJD 诊疗中的应用进展进行综述, 以期对 IJD 的机制研究和治疗措施提供帮助。

1 FLS 的生理特点和生理作用

1.1 关节滑膜的解剖学和组织学

在解剖学上关节滑膜组织分为两层: 内层膜层和下膜层。内层膜层与关节腔相通, 厚 20~40 μm , 其基质膜上松散分布 1~3 层细胞, 嵌入了 I~IV 型胶原; 而下膜层仅由散在分布的血管和细胞的结缔组织网构成, 比内层膜层更稀疏, 主要由 I 型胶原组成。正常的滑膜组织, 主要由 FLS 和巨噬细胞样滑膜细胞 (MLS) 组成。FLS 数量占有滑膜细胞的 2/3, 是滑膜组织的主要功能细胞^[9]。FLS 呈梭形, 细胞中央的核呈椭圆形, 内层膜层的 FLS 数量多于下膜层^[10]。波形蛋白是 FLS 的蛋白标志物^[11]。CD68 是 MLS 和 FLS 的互相鉴别标志物, MLS 具有人类白细胞抗原 (HLA)-II 类抗原, 具有吞噬能力, CD68 呈阳性; FLS 缺乏 HLA-II 类抗原, 不具有吞噬能力, CD68 呈阴性^[12]。

1.2 FLS 的生理功能

1.2.1 FLS 对关节具有平衡作用

关节滑膜层具有可变形的牢固的组织结构, 借此支撑着关节腔的运动。网状结构的滑膜层紧贴于软骨表面, 允许通过血浆小溶质, 这对营养没有血管的软骨细胞群至关重要, 因为软骨是一种成分简单而结构复杂的组织, 损伤后难于修复^[13]。成熟的内层膜 FLS 分泌高浓度的长链-多聚-透明质酸完成关节腔润滑和免疫调节作用^[12]。同时内层膜 FLS 还能产生糖蛋白润滑素, 润滑关节腔, 阻止关节腔纤维粘连, 维持关节的正常活动。

1.2.2 FLS 对关节滑液量有调节作用

滑液由血浆渗出形成。FLS 受到过多滑液的机械压力, 透明质酸会被 FLS 负反馈调节, 胶体渗透压降低, 进而减少了滑液的产生。影响滑液成分及含量的因素包括关节发生炎症时关节摩擦刺激、血管内皮细胞的开放及细胞间渗透压的协同作用等^[14]。

1.2.3 FLS 对关节正常的炎症反应有控制作用

FLS 的 DAF (CD55) 及其受体 CD97 能诱导 MLS 的免疫球蛋白 FCR γ R III 表达^[15], 以调节补体通路的应答^[15]。补体受体 21 能够在体外培养的 FLS 中被诱导, FLS 能够通过其与白细胞的相互作用调节白细胞的功能。因此, 滑膜内层膜层的 FLS 有可能阻止单个核细胞进入关节腔, 继而控制白细胞的比例达到清理关节腔碎片的目的^[16]。

1.2.4 FLS 对关节囊有修护作用

FLS 具有分泌多种结缔组织成分的能力^[17]。FLS 也合成组织蛋白酶、丝氨酸蛋白酶等基质重塑和细胞运动所需要的酶。这些酶一旦异常活化, 就打破了对结缔组织的基质溶解、合成和组装之间的平衡。所以, FLS 在滑膜重塑中作用重大^[16]。

2 FLS 在 IJD 中的特征及其作用

2.1 FLS 表达的细胞因子和受体及其作用

白细胞介素 (IL)-1 β 活化 FLS, 使其产生与炎症相关的基质金属蛋白酶 (MMP)-1 和 MMP-13^[18]。另外, IL-1 β 通过上调 FLS 中的环加氧酶-2 (COX-2) 诱导前列腺素 E2 (PGE2) 的产生来影响 OA 等 IJD 病理过程^[19]。PGE2 能增加 MMPs 和其他分解代谢产物的产生, 从而影响关节组织的结构和功能^[20]。FGF-2/FGFR 信号通路的激活, 上调肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β , 加剧软骨损伤。关节炎症产生的热休克蛋白和坏死细胞可刺激 Toll 样受体 (TLRs), 继而通过经典的核因子- κ B (NF- κ B) 转录因子诱发炎症反应, 导致组织破坏。激活后的 FLS, 释放 FGF-2/FGF 受体 1 (FGFR1), 二者相互作用, 从而激活多种信号通路, 调节滑膜炎性反应, 影响修复损伤的软骨。TNF- α 、IL-1 β 、IL-17、干扰素 (IFN)- γ 、IL-6 和转化生长因子- β (TGF- β) 等细胞因子, CCR2、CCR5、CXCR4、CX3CR1 等趋化因子受体, 血管细胞黏附因子-1 (VCAM-1)/CD106、细胞间黏附因子-1 (ICAM-1)/CD54 等白细胞相互作用的细胞表面受体, 都在 IJD 的发病机制中起着重要作用^[21]。

2.2 FLS 的增生及其作用

越来越多的研究显示, 风湿性关节炎 (RA) 等 IJD 的典型病理变化特征是滑膜明显增厚, 其 FLS 的异常增殖和侵袭, 是 RA 等 IJD 发生、发展的重要机制^[22-25]。FLS 的增殖特性类似肿瘤细胞, 可突破屏障向软骨及骨侵入, 直至破坏关节^[24]。除此之外, IJD 病程到一定阶段, FLS 具有过异常表达生长因子的作用^[22-25]。这些生长因子使 FLS 有丝分裂过度, 导致 FLS 增生和肥大。FLS 增殖导致滑膜组织过度增生, 耗氧增加, 乏氧微环境形成, 从而使缺氧诱导因子 (HIF) 活化, 导致其介导的相关基因表达, 影响滑膜新生血管形成和加重 IJD 病情向前发展^[26]。

2.3 FLS 激活产生的炎症反应及其破坏作用

FLS 被激活后, IL、IFN、TNF、集落刺激因子、生长因子和趋化因子等细胞因子应运而生。NF- κ B 通路作为炎症的主要通路, 参与了 IJD 炎症反应的各个阶段^[27]。IJD, 激活 IL-1、TNF- α 等炎症因子, 产生炎症级联, 使细胞降解酶类, 同时趋化因子及其受体被诱导产生^[28], 从而使软骨关节破坏。软骨细胞 HIF-2 α 在骨性关节炎 (OA) 等 IJD 发生过程中的激活, 使 FLS 大量分泌基质金属蛋白酶 (MMP)-1、MMP-2、MMP-3 等多种降解酶及持续合成 COX-2、NO 等分解代谢因子, 加剧软骨的凋亡和软骨的炎症反应^[27], 使关节软骨进一步破坏^[29]。

3 FLS 作为 IJD 治疗靶点的应用进展

3.1 针对 FLS 活化而导致的胞内代谢异常

IJD 使 FLS 活化、增殖和侵袭能力增强, 同时糖代谢增强, 增加乳酸含量, 导致 FLS 的侵袭、血管异常

增生、滑膜血管翳形成^[30-31]。IJD 的 FLS 富含血管内皮生长因子(VEGF)、血管细胞黏附因子(VCAM1)和琥珀酸,其有促进血管形成的重要作用。沉默和抑制 TLR4 可使 FLS 的 IL-6、IL-8、MMP-1、NF- κ B、激活蛋白-1(AP-1)、VEGF、MMP-9 和增殖细胞核抗原(PCNA)蛋白表达下调,抑制 FLS 活化、增殖和侵袭,达到治疗 IJD 的作用,其中 TLR4 抑制剂 TAK-242 有潜力作为 IJD 的治疗药物开发^[25,32]。在应用抗原诱导关节炎后的琥珀酸受体(GPR91)敲出小鼠,巨噬细胞活化程度下降,同时 IL-1 β 水平降低^[30,33]。下调糖酵解可抑制 FLS 的促进炎症因子分泌、血管形成及 HIF-1 α 、磷酸化信号转导和转录活化因子 3(pSTAT3)、Notch-11C 的活化。ZOU 等^[34]报道,磷酸果糖激酶(PFKFB3)在 IJD 患者 FLS 中表达增加;抑制 FLS 中的 PFKFB3 活性,减轻关节炎症,FLS 摄糖能力下降和乳酸分泌减少。TAKAHASHI 等^[35]报道,应用小分子 RNA 抑制剂转染 FLS 等治疗,可抑制 FLS 增殖和侵袭。胆碱激酶在 IJD 滑膜组织和培养的 FLS 中均有表达^[36],胆碱激酶具有致炎作用,可刺激相应细胞因子的转录和分泌,磷脂酶 D 抑制剂可有效减少 FLS 分泌 IL-6、IL-8、CCL-20^[37],从而达到治疗 IJD 的作用。若能有效抑制 FLS 活化,下调促炎因子的释放,可有效地减弱 IJD 有害炎症反应的发生,达到治疗 IJD 的目的。

3.2 针对 FLS 胞内代谢改变与信号通路转导

IJD 释放 TNF- α ,从而介导 FLS 活化,进一步分泌 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α ,激活 FLS 细胞表面或胞内的特异性受体或通道。FLS 信号转导通路的活化增强了胞内代谢活动^[38],促进了 IJD 的病程进展,加重了 IJD 的病情。SUN 等^[39]发现 SB203580 作为 p38-MAPK 通路抑制剂可使促炎细胞因子的表达受到抑制。ZHOU 等^[40]向 IJD 大鼠模型注射 miRNA-27 慢病毒过表达载体,上调的 miRNA-27 可靶向抑制 NF- κ B 信号通路,抑制 IJD 的发生。ZHANG 等^[41]报道,NF- κ B 抑制剂(PDTC),可抑制 FLS 由 miR-125b 引起的 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的过度表达,提示 PDTC 对上调的促炎细胞因子有明显的下调作用,显示减少 miR-125b 的表达,可能有助于 RA 等 IJD 的治疗。抑制磷脂酰肌醇激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路可上调 FLS 的 NF- κ B 和促炎因子的表达,相反激活 PI3K/Akt 信号通路,对 IJD 有抑炎作用^[42]。SPEIRS 等^[43]发现,磷酸腺苷(AMP)活化蛋白激酶(AMPK),可抑制信号通路 Janus 激酶(JAK)/信号转导与转录激活子(STAT)和免疫及其炎症过程。FLS 胞内代谢改变与信号通路转导对炎症因子的表达具有调节作用,参与炎症生成和炎症消退阶段。因此,抑制或激活信号通路或许是未来治疗 IJD 的关键措施,这也许会成为抑制炎症反应和治疗 IJD 的一种有效途径和靶点。

3.3 针对 FLS 胞内代谢改变与功能异常

IJD 不断分泌促炎因子,慢性炎症反应持续,FLS 迁移、侵袭等,能量消耗增加,缺氧严重,这些生物过程必将改变 FLS 的代谢。例如,在 RA 患者中,虽然磷脂含量高,但其结构改变,脂肪链较短,对减轻关节活动时的摩擦力无效^[44]。而且 IJD 患者滑液的润滑素的含量和质量下调,润滑能力降低,通过信号通路 TLR4/MyD88 途径转变为致炎信号^[45]。抑制 FLS 中葡萄糖或胆碱代谢,可以调控部分 MMPs 的表达^[36]。凋亡抵抗是 RA 等 IJD 中 FLS 最显著的特点。在缺乏营养或乏氧条件下,细胞存活机会是增加自噬。IJD 中 FLS 的 beclin-1 和 LC3 含量增加,自噬基因表达与细胞凋亡呈负相关^[46]。研究发现,可以通过增加 IJD 的 FLS 的自噬,从而改善凋亡抵抗^[47]。在 IJD 的致病机制中,表观遗传学改变存在显著的交叉调节,如 DNA 甲基化、组蛋白修饰和微小 RNA 表达^[48]。深入研究 FLS 表观遗传与代谢之间交叉作用或许可以解释疾病早期和晚期阶段及 FLS 在 IJD 中是如何产生疾病促炎因子的,这有利于探讨抑炎机理和治疗 IJD 的有效途径和靶点。

综上所述,FLS 在 IJD 的发生、发展病理过程中起着重要作用,深入研究 FLS 在 IJD 的作用,有利于搞清楚发病机制和寻找治疗靶点,从而控制影响 IJD 病程进展的有害因素,为临床提供有效治疗 IJD 的方向和思路。

参考文献

- [1] 韩广弢,李皓桓 张宇标,等. 滑膜在炎性关节病中的作用[J]. 广西医学,2019,41(12):1545-1548.
- [2] SIEBERT S,TSOUKAS A,ROBERTSON J,et al. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases [J]. Pharmacol Rev,2015,67(2):280-309.
- [3] AI R,LARAGIONE T,HAMMAKER D,et al. Comprehensive epigenetic landscape of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes [J]. Nat Commun,2018,9(1):1921.
- [4] 张荣瑜,王丽华. 骨关节炎生物标志物研究进展 [J]. 中华地方病学杂志,2019,38(6):505-508.
- [5] ORLOWSKY E,KRAUS V B. The role of innate immunity in osteoarthritis: when our first line of defense goes on the offensive [J]. J Rheumatol,2015,42(3):363-371.
- [6] 顾晓东,车先达,卫小春,等. 骨关节炎基因治疗的研究进展 [J]. 中华骨与关节外科杂志,2019,12(5):396-400.
- [7] PENG J S,CHEN S Y,WU C L,et al. Amelio-

- ration of experimental autoimmune arthritis through targeting of synovial fibroblasts by intrarticular delivery of microRNAs 140-3p and 140-5p[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(2): 370-381.
- [8] 高皖皎, 邓秋狄, 佟丽, 等. 佐剂型关节炎大鼠滑膜成纤维细胞模型建立及特征分析[J]. *中国药理学通报*, 2015, 31(12): 1693-1698.
- [9] MOASHERI A, RAYMANN M P, GUALILLO O, et al. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(5): 302-311.
- [10] LEE Y A, CHOI H M, LEE S H, et al. Synergy between adiponectin and interleukin 1 β on the expression of interleukin 6, interleukin 8, and cyclooxygenase 2 in fibroblast like synoviocytes [J]. *Exp Mol med*, 2012, 44(7): 440-447.
- [11] 丁娟, 王志军, 董晓薇, 等. RA 滑膜成纤维细胞的原代培养及鉴定[J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(36): 7008-7011.
- [12] WILKINSON L S, PITSILLIDES A A, WORRALL J G, et al. Light microscopic characterization of the fibroblastic synovial lining cell (synoviocytes) [J]. *Arthritis Rheum*, 2014, 56(10): 1170-1184.
- [13] 史冬泉, 李嘉威. 软骨修复临床转化的挑战与机遇[J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(9): 897-903.
- [14] JAY G D, BRITT D E, CHA C J. Lubricin is a product of megakaryocyte stimulating factor gene expression by human synovial fibroblasts [J]. *J Rheumatol*, 2000, 27(3): 594-600.
- [15] HAMANN J, WISHAUPT J O, VAILLIER R A S. Expression of the activation antigen CD97 and its ligand CD55 in rheumatoid synovial tissue [J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(4): 650-658.
- [16] IWAGAGA T, SHIKICHI M, KITAMURA H, et al. Morphology and functional roles of synoviocytes in the joint [J]. *Arch Histol Cytol*, 2000, 63(1): 17-31.
- [17] 朱立帆, 周建新, 曾金才, 等. S100 钙结合蛋白 B 在骨性关节炎软骨损伤修复中的作用及机制研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2018, 32(11): 1429-1434.
- [18] ROLLIN R, MARCO F, JOVER J A, et al. Early lymphocyte activation in the synovial microenvironment in patients and healthy controls [J]. *Rheumatol Int*, 2008, 28(8): 757-764.
- [19] KITANAKA T, NAKANO R, KITANAKA N, et al. JNK activation is essential for activation of MEK/ERK signaling in IL-1 β -induced COX-2 expression in synovial fibroblasts [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 39914.
- [20] FU Y, LEI J, ZHUANG Y, et al. Overexpression of HMGB1 A-box reduced IL-1 β -induced MMP expression and the production of inflammatory mediators in human chondrocytes [J]. *Exp Cell Res*, 2016, 349(1): 184-190.
- [21] FILER A. The fibroblast as a therapeutic target in rheumatoid arthritis [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2013, 13(3): 413-419.
- [22] LI S, CHEN J W, XIE X, et al. Autophagy inhibitor regulates apoptosis and proliferation of synovial fibroblasts through the inhibition of PI3K/AKT pathway in collagen-induced arthritis rat model [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(5): 2065.
- [23] YAN S, YANG B, SHAGN C, et al. Platelet-rich plasma promotes the migration and invasion of synovial fibroblasts in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(3): 2269-2272.
- [24] 褚楚, 穆楠, 顾锦涛, 等. miR-10b 对滑膜成纤维细胞增殖, 侵袭和迁移能力的影响及分子机制 [J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(7): 32-39.
- [25] 鲍晓, 何成松. 沉默 TLR4 对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞增殖和侵袭的影响 [J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2019, 54(2): 187-190.
- [26] TAS S W, MARACLE C X, BALOGH E, et al. Targeting of proangiogenic signalling pathways in chronic inflammation [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(2): 111-122.
- [27] 熊翱, 熊仁平, 彭艳, 等. 脂多糖诱导 SD 大鼠膝关节成纤维样滑膜细胞炎症模型建立及特征分析 [J]. *中国实验动物学报*, 2020, 28(4): 436-446.
- [28] WANG G, EVANS C H, BENSON J M, et al. Safety and biodistribution assessment of scAAV2. 5IL-1Ra administered via intra-articular injection in a mono-iodoacetate-induced osteoarthritis rat model [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2016, 3: 15052.
- [29] YANG S, KIM J, RYU J H, et al. Hypoxia-inducible factor-2 α is a catabolic regulator of osteoarthritic cartilage destruction [J]. *Nat Med*, 2011, 16(6): 687-693.
- [30] 牛红青, 赵向聪, 赵文鹏. 滑膜成纤维细胞代谢改变与类风湿关节炎 [J]. *中华内科杂志*, 2019,

- 58(1):69-73.
- [31] BINIECKA M, CANAVAN M, MCGARRY T, et al. Dysregulated bioenergetics; a key regulator of joint inflammation[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(12):2192-2200.
- [32] SAMARPITA S, KIM J K, RASOOL M K, et al. Investigation of toll-like receptor(TLR)4 inhibitor TAK-242 as a new potential anti-rheumatoid arthritis drug[J]. *Arthr Res Therapy*, 2020, 22(16):1-10.
- [33] LITTLEWOOD-EVANS A, SARRET S, APFEL V, et al. GPR91 senses extracellular succinate released from inflammatory macrophages and exacerbates rheumatoid arthritis[J]. *J Exp Med*, 2016, 213(9):1655-1662.
- [34] ZOU Y, ZENG S, HUANG M, et al. Inhibition of 6-phosphofructo-2-kinase suppresses fibroblast-like synoviocytes-mediated synovial inflammation and joint destruction in rheumatoid arthritis[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(9):893-908.
- [35] 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.
- [36] GUMA M, SANCHEZ-LOPEZ E, LODI A, et al. Choline kinase inhibition in rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(7):1399-1407.
- [37] FRIDAY S C, FOX D A. Phospholipase D enzymes facilitate IL-17 and TNF α -induced expression of proinflammatory genes in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts(RASF)[J]. *Immunol Lett*, 2016, 174(2):9-18.
- [38] LAWAN A, MIN K, ZHANG I, et al. Skeletal muscle-specific deletion of MKP-1 reveals a p38 MAPK/JNK/Ak1 signaling node that regulates obesity-induced insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2018, 67(4):624-635.
- [39] SUN H Y, HU K Z, YIN Z S. Inhibition of the p38-MAPK signaling pathway suppresses the apoptosis and expression of proinflammatory cytokines in human osteoarthritis chondrocytes[J]. *Cytokine*, 2017, 90(11):135-143.
- [40] ZHOU B, LI H, SHI J. MiR-27 inhibits the NF- κ B signaling pathway by targeting leptin in osteoarthritic chondrocytes[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(2):523-530.
- [41] ZHANG B, WANG L S, ZHOU Y H. Elevated microRNA-125b promotes inflammation in rheumatoid arthritis by activation of NF- κ B pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93(9):1151-1157.
- [42] MENG Q, DU X, WANG H, et al. Astragalus polysaccharides inhibits cell growth and pro-inflammatory response in IL-1 β -stimulated fibroblast-like synoviocytes by enhancement of autophagy via PI3K/AKT/mTOR inhibition[J]. *Apoptosis*, 2017, 22(9):1138-1146.
- [43] SPEIRS C, WILLIAMS J J L, RICHES K, et al. Linking energy sensing to suppression of JAK-STAT signalling; a potential route for repurposing AMPK activators [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 128(1):88-100.
- [44] KOSINSKA M K, LUDWIG T E, LIEBISCH G, et al. Articular joint lubricants during osteoarthritis and rheumatoid arthritis display altered levels and molecular species [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5):e0125192.
- [45] SOKOLOWSKA M, CHEN L V, EBERLEIN M, et al. Low molecular weight hyaluronan activates cytosolic phospholipase A2a and macrophages[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(7):4470-4488.
- [46] 郑慧, 郝慧玲, 张莉芸, 等. 自噬在类风湿关节炎发病机制中的研究进展[J]. *中华风湿病学杂志*, 2019, 23(1):63-66.
- [47] 蔡永松, 许鹏. 类风湿关节炎滑膜成纤维细胞凋亡与自噬研究进展[J]. *中华风湿病学杂志*, 2014, 18(5):341-345.
- [48] 董政权, 王宇泽, 魏垒, 等. 组蛋白去乙酰化酶 4 在骨关节炎中的作用与机制[J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(11):2173-2177.