

类风湿性关节炎的发病机理探讨

杨怡坤 胡荫奇

(中国中医研究院望京医院 北京 100210)

本文分以下四个方面论述类风湿性关节炎发病机理。

1 感染因素

大量资料证明,RA 与 EB 病毒感染有关,一般而言,在经济发达,生活水平较高地区人群中,原发感染的年龄相对长,我国 3~5 岁儿童 EBvIgG 抗体的阳性率达 90%~100%。原发感染发生在幼年时大多数为隐性感染,此后终身携带病毒,若原发感染发生在青春期以后,则相当一部分为显性感染^[1],EB 病毒感染是 RA 始动因子,与类风湿沉淀素(rap)的产生直接相关,但据报道,RA 患者血、滑液、滑膜标本中未测到 EB 病毒的 DNA,故推测 RA 可能不是由 EB 病毒直接感染关节滑膜所致^[2,3]。RA 患者约 80%血清中可检出高滴度的抗 EB 病毒抗体,提示 EB 病毒感染引起自身免疫系统调节紊乱。EB 病毒参与 RA 发病机制归纳起来有两种学说:分子模拟学说:EB 病毒衣壳抗原(EB-VCA)的某些多糖成份和 HLA-DR₄ 的第三多形区的结构有相似之处,已知 RA 患者滑膜内衬细胞表面的 HLA-DR₄ 多肽表达很强,可能体内被 EBV 致敏的 T 细胞错将这些 HLA-DR₄ 阳性的细胞当成 EBV 抗原而发生免疫反应,因而引起有关的免疫病理和临床症状^[1]。此外,EB 病毒还具有与胶原蛋白相似的 I(C)链抗原决定基^[4],易感宿主感染 EB 病毒后亦可通过分子模拟出现抗胶原蛋白免疫反应,造成关节软骨和骨的破坏。交叉抗原学说:Boudier 发现^[5]EB 病毒糖蛋白 gp110 的螺旋区含有 OKRAA 序列,他们使用合成的含有此段序列的 gp110 和 DR₄ 多肽,发现抗 DW₄ 抗体可与 gp110 结合,抗 gp110 抗体可与 DW₄ 结合,因此可能机体对 EB 病毒感染的免疫反应与 DR₄ 多肽这种自身抗原发生交叉反应,诱导了自身免疫反应。

2 遗传因素

人类同种白细胞抗原(HLA)D 位点上有 RA 易感基因,并发现与免疫调节有关,其出现的频率越高,RA 发病机会越大。HLA- 类基因位于人第 6 对染色体短臂上,包括 DP, DQ, DR 三类基因,DR 基因由编码 、 两条肽链的基因组成,DR 基因 链基因保守性较高,DR 基因的多态性由 链基因决定^[6]。DR 基因产物为 DR 分子,由 、 两条链组成,以非共价键的形式紧密结合,分布于 APC 表面。70 年代中期,Stastny 和 Memichael 等首先报道 RA 发病与 DR₄ 有关,现已发现 DR₄ 有 14 种亚型,并非所有亚型都与 RA 有关,其中 DW₁₀、DW₁₃ 亚型与 RA 发病无关,且 DRB₁ *0405 出现频率最高,占阳性正常人的 48%,是与 RA 易感性相关的主要亚型^[7]。研究表明,DR₄ 不仅是 RA 的易感基因,还可作为判断病情严重性和预后的指标,DRB₁ *0401 在 RA 病变进展中起重要作用,DRB₁ *0401 与 DRB₁ *0404 或 DRB₁ *0408 与

DRB₁ *0404 并存时,则出现类风湿结节;DRB₁ *0401 或 DRB₁ *0404 纯合子患者多伴有多个关节外脏器病变,如类风湿性肺病变、血管炎、Felty 综合症、单神经炎等^[8]。此外,DR₅ (11) (即 DRB₁ *0511) 在 RA 患者中出现的频率明显高于正常人群,而 DR₅ (12) (即 DRB₁ *0512) 与 HLA-DR₉ (即 DRB₁ *09) 在 RA 患者的频率明显低于正常人,是 RA 的保护基因^[9]。DR₄ 与 RA 疾病相关,其发病机制并不是直接参与,而是通过编码 HLA- 类分子影响机体免疫系统,导致 RA 发生,影响 RA 预后和严重程度,具体以两种方式参与 RA 发病:共同位点学说^[6]。与 RA 相关的 DR 基因编码的分子的第三高变区 HVR₃ 的第 70-74 位氨基酸残基是相同的,具有共同的 Q, K/R, R, A, A 序列,且这几个氨基酸残基恰位于 HLA- 类分子抗原结合槽的螺旋部位,这些氨基酸具有共同抗原结合特性,可与致关节炎抗原肽结合,并呈递给 T 细胞,引发自身免疫发生。当这些氨基酸残基被带电荷的氨基酸取代后,则改变了 HLA- 类分子与抗原的结合特性,使 RA 的易感性消失^[10,11]。此外,Cornelia 等认为其中第 71 位氨基酸位于 HLA 分子抗原结合槽侧面螺旋的中部,此处正是 HLA 分子与 TCR 接触部位,与最重病情相关的等位基因 DRB₁ *0401 所编码的 链 HVR₃ 的第 71 位为赖氨酸,增强了与 RA 疾病相关肽的亲合力^[12]。基因剂量效应。对 RA 患者的 DRB₁ 基因分析发现:病情轻,并发关节外病变少的 RA 患者一般为表达一个 DR₄ 单倍型者,另一单倍型则为非 RA 相关 DRB₁ ^[8]等位基因。而 DR₄ 纯合子,尤其是 DRB₁ *0401 纯合子患者,则几乎都并发关节外病变及血管炎,这说明第二个单倍型决定了患者的临床表现和疾病的严重性^[13]。2 个等位基因在决定 RA 病情严重程度上具有协同作用,已发现同时携带 DR₄ 与 DR₅ ^[10]两个易感基因 RA 患者临床症状重,多表现为侵袭性滑膜炎^[9],即提示了两个危险基因在决定病情方面的协同作用。

3 细胞因子在 RA 发病机制中的作用

细胞因子是一种介导细胞与细胞间相互联系的小分子量蛋白。它们与靶细胞膜特异性受体结合,进一步激活第二信号旁路和其他细胞内机制,最终引起基因转录和蛋白表达,细胞因子根据生物学效应分为四大类:集落刺激因子,生长和分化因子,免疫调节细胞因子和促炎细胞因子。其中后两种在 RA 局部和全身免疫反应中占有重要作用。

3.1 IL-2 及 sIL-2r IL-2 由活化的 Th 细胞产生,必须与特异的 IL-2r 结合才能产生生物学效应,它作为一种免疫调节细胞因子,其作用有四:促进 B 细胞扩增和抗体生成。促进 T 细胞分泌与增殖。诱导单核细胞产生 IL-6。调

节 IL-2r 的表达。IL-2r 存在于 T、B 淋巴细胞、NK 细胞、LAK 细胞表面,有人提出^[4],IL-2r 阳性细胞很可能促进滑膜炎产生,虽然其数目不多,但生物学活性很强。IL-2r 至少由两种不同亚基组成,称为 α 链和 β 链。IL-2r β 链可部分脱落形成可溶性 IL-2r (sIL-2r)。sIL-2r 在免疫调节中作用机制有三种推测: sIL-2r 作为一种免疫抑制物与膜 IL-2r 竞争结合 IL-2 (此时 sIL-2r 作为一种封闭因子),中和活化的 T 细胞周围的 IL-2,减弱机体的自身分泌效应,抑制已活化的 T 细胞的克隆性扩增。sIL-2r 可作为一种 IL-2 转运蛋白,通过与 IL-2 结合将 IL-2 运转至远离 IL-2 产生部位的组织,并增加 IL-2 在体内的半衰期。sIL-2r 产生是膜 IL-2r 的廓清方式,sIL-2r 从细胞上脱落减低了膜 IL-2r 的密度,作为一种自我调节手段,控制活化的 T 细胞的过强免疫反应^[14]。有报道:RA 患者血清中的 sIL-2r 明显高于正常对照组,且与 ESR 呈正相关,可作为判断病情轻重和活动程度的指标^[15~17]。

3.2 IL-1 是一种促炎细胞因子,为 17kd 的多肽,分为 IL-1 和 IL-1 β 两种,均结合于细胞表面的同一种 IL-1 受体。RA 患者的血清及关节液中检测出高水平的 IL-1 已得到公认。有报道^[18],从类风湿患者的膝关节滑膜收获不同时间的上清液,其 IL-1 水平明显高于非滑膜炎组,且最高值出现与培养时间有很好的-致性。其水平降低与临床活动性(临床指标及实验室指标)的改善密切相关。IL-1 也是 OA 的炎症反应及关节破坏的重要介质,但 IL-1 的水平明显低于 RA 患者^[19~21],RA 患者关节液或关节滑膜细胞培养上清液中 IL-1 几乎全为 IL-1 β 。IL-1 主要由单核细胞、巨噬细胞分泌,关节组织中的 IL-1 主要由滑膜细胞的软骨细胞产生^[22],IL-1 是 RA 关节软骨破坏最重要的一种细胞因子:促进滑膜细胞和软骨细胞合成并释放 PGE₂ 和胶原酶^[23],IL-1 可诱导 RA 关节滑液细胞增殖,刺激滑液细胞产生蛋白激酶。PGE₂ 和胶原酶引发滑膜炎反应、软骨基质的崩解,而局部免疫复合物和游离的胶原等分解产物刺激 IL-1 的合成,以致形成一个恶性循环。蛋白激酶直接作用于软骨基质引起软骨吸收,IL-1 还可导致变性蛋白酶合成分泌,引起间质降解及骨破坏。

IL-1 刺激滑膜、软骨合成过量的金属蛋白酶——胶原酶和基质溶素^[24]。基质溶素可直接破坏分解软骨基质,IL-1 还可促进产生蛋白聚糖,使骨脱钙。IL-1 促进滑膜细胞释放纤维蛋白酶原激活剂,诱导滑膜、软骨释放磷酸酶 A₂,而磷酸酶 A₂ 能抑制蛋白多糖前体物质 GAG(氨基多糖)的合成,抑制软骨细胞对各种生长因子的促有丝分裂作用^[25]。IL-1 作用于内皮细胞促进嗜中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞聚集,引起 RA 关节局部炎症反应发生。IL-1 在类风湿血管翳的形成中起重要作用,称其为“中心罪犯”。

在关节修复过程中,IL-1 起到了一定作用^[26,27]:通过直接刺激成纤维细胞增生或间接地通过促进 PDGF 合成而致成纤维细胞增生。诱导成纤维细胞合成基质连络素、I 型胶原以及蛋白多糖。产生胶原酶和其他蛋白酶抑制因子,但总的来说,IL-1 对关节软骨成份的作用是抑制合成、促进崩解。

3.3 TNF TNF 按其产生细胞分为 TNF α 和 TNF β ,两者均与同一 TNF 受体结合,关节病变组织中检测到的多是

TNF α 。TNF α 是 17kd 多肽,主要由单核巨噬细胞产生。50% RA 患者的关节液中能检查出 TNF α ,特别是血清阳性患者,OA 患者亦同样能检测出^[28]。RA 和 OA 患者的滑膜组织衬里细胞层血管周围及滑膜下层均染色阳性,但 RA 滑膜组织染色更深,Yoccum 认为^[29],在疾病活动期或进展期,TNF α 呈高水平分泌,导致一系列临床症状及局部关节组织的破坏,慢性期 TNF α 水平相对低且稳定。Saxne 认为^[28],血清中 TNF α 升高可能提示疾病的活动性或严重性,Digiovine 认为^[30],血清中 TNF α 水平与关节类型无关。TNF α 与 IL-1 被称为“姊妹细胞因子”,共同起到“中心罪犯”的作用,两者的效应及靶细胞的范围有很大的相似性,比如,TNF α 可刺激滑膜细胞和软骨细胞合成 PGE₂ 和胶原酶,引起骨和软骨吸收的破坏,促进成纤维细胞增生,TNF α 与 IL-1 又常常是同时合成和分泌的,两者不但以自分泌方式刺激巨噬细胞增加自身的产生,而且也能促进对方的合成。

3.4 IL-6 和 IL-8 IL-6 为一 26kd 多肽,在 IL-1 或 TNF α 作用下,由单核细胞、T 细胞成纤维细胞或滑膜细胞产生,它是一种致炎的细胞因子,在 RA 发病中作用表现在:促进活化 B 细胞增殖,并分化为免疫球蛋白分泌细胞,可诱导 Leu⁺ B-c 亚群分泌 IgM 型 RF。IL-6 诱导肝细胞分泌急性相蛋白,是 IL-1 和 TNF α 的某些生物效应的放大因子。IL-6 既增强滑膜纤维母细胞尿激酶型纤维蛋白酶溶酶激活因子(μ PA)的产生,也能促进其抑制因子(PAFI)、金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP)的形成,故在关节破坏和修复中占有重要作用。大量研究表明,RA 患者血清及关节液中的 IL-6 水平升高,活动期病人滑液中的 IL-6 含量是血清内的 1000 多倍^[31]。IL-6 mRNA 局限于 A、B 型滑膜细胞构成的滑膜衬里层内,提示 IL-6 主要在局部病灶内产生^[22]。Wage 等也认为 IL-6 水平的高低与某些临床指征有相关性,如发烧、CRP 的升高,高丙球蛋白血症及 RF 产生^[32]。IL-8 是一种 WBC 趋化因子,是几十种促炎细胞因子家族中的超家族,通过 IL-1 和 TNF α 刺激单核、巨噬细胞、成纤维细胞产生,其生物学效应有趋化中性粒细胞至炎症局部,增强其它中性粒细胞的功能,如表达粘附分子,产生氧自由基,释放溶酶体酶。对于 RA 患者,IL-8 通过招募中性粒细胞至急性炎症滑膜部位并增加该细胞的活性而增强其破坏作用,有报道^[33]RA 患者 IL-8 明显高于 OA 及非滑膜炎患者。

4 内分泌因素-下丘脑-垂体-肾上腺轴在 RA 发病中的作用

下丘脑在 IL-1、IL-6、TNF α 等细胞因子及前列腺素等炎症介质的刺激下分泌肾上腺皮质激素释放激素(CRH),CRH 又刺激垂体的分泌促肾上腺皮质激素(ACTH),在 ACTH 作用下,肾上腺分泌糖皮质激素(如皮质醇)和盐皮质激素(如醛固酮),两者有抑制炎症和免疫应答作用,这就组成了一个免疫系统-下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)的反馈环路。HPA 轴通过其分泌的糖皮质激素抑制细胞因子的释放,减轻淋巴细胞的浸润和迁移达到抗炎目的,具体地说,糖皮质激素可降低循环中淋巴细胞、单核细胞和嗜酸性粒细胞,抑制炎症区域嗜酸性细胞、巨噬细胞和中性粒细胞聚集,增加循环中的中性粒细胞,可使 T 细胞有选择地重新分布和通过“凋亡”方式导致淋巴细胞溶解。研究表明,RA 患者 HPA 轴激素分泌存在昼

夜节律变化。Harkness^[34]等在 1982 年即发现 RA 患者血浆皮质醇含量高峰在上午 8 点至 9 点之间,且疾病活动程度与血浆皮质醇水平具有明显联系。Neeck^[35]等进一步研究发现严重的 RA 病人血浆皮质醇水平变化已失去了昼夜节律,而在轻、中型 RA 病人虽然存在节律变化,但与健康人相比其血浆皮质醇水平最高和最低水平出现时间有所提前,可能与 RA 患者关节晨僵的出现有关。

参考文献

[1] 杜平. 现代临床病毒学. 北京:人民军医出版社. 513.
 [2] 唐福林,黄锋,鲍春德,等. 第四次全国风湿病学学术会议纪要. 中华内科杂志,1993,32(7):513.
 [3] 杨铁生,王京华,贺联印,等. 重组 EB 病毒 DNA 探针检测 RA 和 SS 病人 EB 病毒 DNA. 中华微生物和免疫学杂志,1994,14(1):240.
 [4] 徐国清. 慢性类风湿性关节炎的抗细胞因子疗法. 国外医学·免疫学分册,1998,21(2):112.
 [5] Boudier J, Petersen J, Rhodes G, et al. Susceptibility to rheumatoid arthritis maps to a t-cell epitope shared by the HLA-DW₄, DRB₁ chain and the Epstein-Barr virus glycoprotein gp110. Proc Natl Acad USA, 1989,86(2):5104.
 [6] Koremen AJ, Boss JU, Rhodes G, et al. Genetic complexity and expression of human class II histocompatibility antigens. Immunol Rev, 1985,85(7):45.
 [7] 朱乃硕,王亚新,王福庆,等. 中国人群 HLA-DR₄ 等位基因结构及其与 RA 相关性研究. 中华医学杂志,1994,14(7):428.
 [8] 田新平,蒋明. HLA-DR 基因与类风湿性关节炎. 中华内科杂志,1997,36(7):495.
 [9] 于孟学,王迎雪,施全胜,等. 类风湿性关节炎发病机理. 基础医学与临床,1998,18(4):2.
 [10] Rothbard JB, Geftter ML. Interactions between Immuno genetics peptides and MHC peptides. Ann Rev Immunol,1992,10:527.
 [11] Bergla J, Frank GD, Daris MM, et al. The effects of MHC gene dosage and allelic variation on T cell receptor selection. Cell,1990,60(6):1043.
 [12] Wordsworth P, Pile KD, Buckley ID, et al. HLA heterozygosity contributes to susceptibility to rheumatoid arthritis. AM J Genet, 1992,51(3):585.
 [13] Albani S, Tuckwell JE, Esparzal L, et al. The susceptibility sequence to rheumatoid arthritis is a cross-reactive B cell epitope shared by Escherichia coli heat shock protein and the histocompatibility leukocyte antigen DRB₁*0401 nucleotide. J Clin Invest,1992,89:327.
 [14] 孙永良. sIL-2r 与感染性疾病. 国外医学流行病学·传染病学分册,1991,18(1):34.
 [15] 高敏,洪介民,胡祖光,等. 类风湿性关节炎气阴两虚证与 sIL-2r 关系的探讨. 山西中医,1998,14(1):33.
 [16] 胡祖光,洪介民,高敏,等. 类风湿性关节炎患者血清 sIL-2r, sICAM-1 检测的意义. 中国实验临床免疫学杂志,1998,10(4):47.
 [17] 胡祖光,洪介民,高敏,等. 类风湿性关节炎四种证型与 sIL-2r 及其它指标关系的探讨及消风痛的疗效. 中药药理与临床,1997,13(5):41.
 [18] 于孟学. 细胞因子与类风湿性关节炎的发病机理—类风湿治疗的回顾与前瞻. 北京医学,1995,17(1):23.

[19] Dingle JT. Cartilage maintenance in osteoarthritis: interaction of cytokines, NSAID and prostaglandins in articular cartilage damage and repair. J Rheumatol Suppl,1991,28:30.
 [20] Westacott CI, Whicher JT, Barnes IC, et al. Synovial fluid concentration of five different cytokines in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis,1990,49(9):676.
 [21] Firestein GS, Alvaro-Gracia JM, Maki R, et al. Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis. J Immunol, 1990,144(9):3347.
 [22] Arend WP, Jean-Michel Dayear. Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheum,1990,33(3):305.
 [23] Chin E, Lin Y. Effects of recombinant human interleukin-1 on rabbit articular chondrocytes stimulation of prostanoide release and inhibition of cell growth. Arthritis and Rheum,1988,31(10):1290.
 [24] Dibattista JA, Johanne MP, Wosu LD. Glucocorticoid receptor mediated inhibition of interleukin-1 stimulated neutral metalloprotease synthesis in normal human chondrocytes. J Clin Endocrinol Metab, 1991,72(2):316.
 [25] Pruzanski W, Bogoch E, Stefanski E, et al. Synthesis and release of phospholipase A₂ by unstimulated human articular chondrocytes. J Rheumatol,1990,17(10):1386.
 [26] Prostlethweite AE, Raghow R, Stricklin GP, et al. Modulation of fibroblast by Interleukin 1: increased steady-state accumulation of type I procollagen messenger RNAs and stimulation of other functions but not chemotaxis by human recombinant interleukin-1 and -2. J Cell Biol,1988,106(2):311.
 [27] Yaron I, Meyer FA, Dayer J, et al. Some recombinant human cytokines stimulate glycosaminoglycan synthesis in human synovial fibroblast cultures and inhibit it in human articular cartilage cultures. Arthritis Rheum,1989,32(2):173.
 [28] Saxne T, Palladino MA, Heinegard D, et al. Detection of tumor necrosis factor but not tumor necrosis factor in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. Arthritis and Rheum,1988,31(8):1041.
 [29] Yocum DE, Esparza L, Dubry S, et al. Characteristics of tumor necrosis factor production in rheumatoid arthritis. Cell Immunol, 1989,122(1):131.
 [30] Di giovine FS, Nuki G, Duff GW, et al. Tumor necrosis factor in synovial exudates. Ann Rheum Dis,1988,47(9):768.
 [31] Hirano T, Matsuda T, Turner M, et al. Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis. Eur J Immunol,1988,18(11):1797.
 [32] Wage A, Kaufmann C, Espevik T, et al. Brief communications interleukin-6 in synovial fluid from patients with arthritis. Clin Immunol Immunopath,1989,50(3):394.
 [33] 于孟学,林嘉友,张丽华,等. RA 患者滑膜培养上清液中 IL-8 分析. 中华内科杂志,1995,34(10):7.
 [34] Harkness JAL, Richter MB, Panayi GS, et al. Circadian variation in disease activity in rheumatoid arthritis. Br Med J, 1982, 284(6315):551.
 [35] Neeck G, Federlin K, Graef V, et al. Adrenal secretion of cortisol in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol,1990,17(1):24.

(收稿:1999-12-20 编辑:李为农)