

吕永智, 杨庆稳. RASFs 在类风湿性关节炎发病机制中的作用及其激活机制[J]. 江苏农业学报, 2017, 33(1): 233-240.  
doi:10.3969/j.issn.1000-4440.2017.01.037

# RASFs 在类风湿性关节炎发病机制中的作用及其激活机制

吕永智, 杨庆稳

(重庆三峡职业学院, 重庆 404155)

**摘要:** 类风湿性关节炎(RA)是一种复杂的自身免疫性疾病,其发病机制十分复杂。滑膜组织的增生是该病的主要病理变化之一。大量科学研究结果表明,在类风湿性关节炎疾病的发生和发展过程中,激活的滑膜成纤维细胞(SFs)具有特殊的增殖特性,并在炎症反应、血管新生以及组织破坏等方面扮演重要角色。本文对滑膜成纤维细胞在类风湿性关节炎发生发展过程中的重要作用及其激活机制的研究进展进行分析和讨论,为认识类风湿性关节炎发病机制提供参考。

**关键词:** 滑膜成纤维细胞; 类风湿性关节炎; 炎症; 激活机制

**中图分类号:** S857.16<sup>+</sup>5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-4440(2017)01-0233-08

## Role of synovial fibroblasts in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and its activation mechanism

LÜ Yong-zhi, YANG Qing-wen

(Chongqing Three Gorges Vocation College, Chongqing 404155, China)

**Abstract:** Rheumatoid arthritis is a complex autoimmune disease, and its pathogenesis is very complex. The hyperplasia of the synovial tissue is one of the main pathological changes of the disease. A large number of scientific researches showed that activated synovial fibroblast had special characteristics of proliferation and played an important role in inflammation, angiogenesis and tissue destruction in the process of the occurrence and development of rheumatoid arthritis (RA). The important role of synovial fibroblasts in the development of rheumatoid arthritis and the research progress of its activation mechanism were analyzed and discussed to provide references for the understanding of the pathogenesis mechanism of rheumatoid arthritis.

**Key words:** synovial fibroblast; rheumatoid arthritis; inflammation; activation mechanism

类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是一种复杂的自身免疫疾病,主要以滑膜增生、炎症反应、骨与软骨组织的破坏等为典型病理特征,该病的发生与遗传、感染、激素、环境刺激以及免疫调节紊

乱等多种因素有关,其发病机制十分复杂,至今仍未完全清楚,主要涉及多种细胞、细胞因子、遗传物质和信号通路之间的相互作用。近年来,对RA的发病机制进行了大量深入的研究,其中大量的科学证据表明滑膜成纤维细胞(Synovial fibroblasts, SFs)在RA的多个环节发挥作用,是RA发生、发展的关键因素之一<sup>[1]</sup>。通过对SFs激活途径及其机制等方面的研究发现,SFs的激活是一个非常复杂的多种因素相互作用的过程,在类风湿性关节炎的发病机制

收稿日期:2016-01-20

基金项目:重庆市教委科技项目(KJ1503406)

作者简介:吕永智(1978-),男,重庆綦江人,硕士,副教授,研究方向为病理与药物。(Tel)023-58801860;(E-mail)freecally2005@126.com

中起着至关重要的作用。

## 1 RASFs 在 RA 发病机制中的作用

### 1.1 RASFs 的异常增殖

正常关节滑膜只有 1~2 层细胞,而类风湿关节炎滑膜明显增厚。SFs 的过度增殖造成细胞数量的大量增加,是滑膜组织增生的主要原因。RASFs 与正常关节的 SFs 在形态结构上具有很大差别,具体表现为细胞核增大、淡染、形状成圆形,其生物学功能及代谢也发生改变。

证据显示,RASFs 的增殖主要是通过抑制促凋亡途径来实现的。在 RA 患者中,可以检测到许多癌基因如 *c-fos*、*ras*、*raf*、*sis*、*myb* 和 *dmec* 等表达水平升高,其机制主要是因为软骨和骨的 RASFs 过度表达<sup>[2]</sup>,在 RASFs 中也存在着肿瘤抑制基因发生突变的现象<sup>[3]</sup>。RASFs 的凋亡可以通过线粒体途径触发,或通过细胞的表面死亡受体来引起,如肿瘤坏死因子受体家族,特别是肿瘤坏死因子受体 1 (TNFR1)、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 受体 1 和 2 及 Fas<sup>[4]</sup>。血栓素 A2 (TXA2) 通过其受体 TXA2 R 可介导环氧酶 2 (COX-2) 的细胞增殖效应<sup>[5]</sup>。尽管滑膜细胞中存在高浓度的可溶性 FAS 配体 (FasL) 和 TNF,但是 RASFs 增生的发生依然存在<sup>[6]</sup>。研究结果表明,RASFs 中许多抗凋亡机制是通过 NF- $\kappa$ B 的转录因子来介导的<sup>[7-8]</sup>,另外,转录因子 FoxO 的下调可以促进成纤维细胞的存活,从而影响细胞的正常凋亡,促进增生<sup>[9]</sup>。自噬机制在 RASFs 的细胞凋亡中有着重要调节作用,研究发现,自噬相关蛋白 ALFY 的表达下调和 p62 阳性多泛素化蛋白聚集体的形成可以促进内质网应激下 RASFs 的细胞死亡<sup>[10-11]</sup>。类白介素-1  $\beta$  转换酶 (FLICE) 抑制蛋白质和小泛素相关修饰 1 已被证实是 2 个抗凋亡分子,他们在 RASFs 中过度表达<sup>[12-13]</sup>。细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 可以维持细胞增殖,该酶可以通过特异性抑制剂 (CDKi) 来平衡,RA 成纤维细胞表达低水平的 CDK P21,从而减弱了对 CDK 的抑制<sup>[14]</sup>。

miRNA 可以参与调控 RASFs 的增殖和凋亡,例如,RASFs 中低表达的 miR-124 可以使 CDK-2 和 MCP-1 过度表达,促进细胞的异常增殖;miR-34a 的表达下调会引起其靶分子 XIAP 的表达升高,导致细胞凋亡出现异常<sup>[15]</sup>。滑膜成纤维细胞 TNF- $\alpha$

刺激引起内质网应激标志物表达上调,滑膜成纤维细胞的生存依赖于由溶酶体/自噬和泛素/蛋白酶体蛋白降解蛋白的降解。PI3K-AKT 信号通路通过负调控因子 PTEN、SHIP 和正调控因子 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、TRAIL 等来影响滑膜细胞的增殖<sup>[16]</sup>,TNF $\alpha$  可以促进类风湿关节炎滑膜成纤维细胞的存活<sup>[17]</sup>。在注射胶原诱导 CIA 大鼠模型中,IHH-Gli 信号通路参与 CIA-SF 的增殖<sup>[18]</sup>。研究人员通过 siRNA 沉默肽酰基精氨酸脱亚胺酶 4 (*PADI4*) 基因证实了 siRNA 转染可以引起细胞周期蛋白 CyclinB1 表达下降,P21 表达上升<sup>[19]</sup>。NKp44+NK 细胞上清液作用于 RA SFs 能刺激其增殖,可能在 RA 滑膜增生中具有重要作用<sup>[20]</sup>。

### 1.2 RASFs 与炎症反应

RASFs 可以产生 IL、干扰素 (IFN)、TNF、集落刺激因子、生长因子和趋化因子等细胞因子。其中 IL-17 通过 STAT3 通路来增加 TLR2、TLR3 和 TLR4 的表达,从而影响免疫反应<sup>[21]</sup>。研究发现,RA 患者体内血浆中 IL-37、IL-18、IL-18BP 以及 IL-6 的水平显著升高,IL-37 在 RA 患者中过度表达,炎症细胞因子间具有相关性<sup>[22]</sup>。IL-4 和 IFN- $\gamma$  在 RA 滑膜组织的表达也存在升高现象,也具有相关性<sup>[23]</sup>。IL-17 的表达升高,IL-10 的表达却相对降低,提示 IL-17、IL-10 表达的失衡在 RA 的发病机制中发挥作用<sup>[24]</sup>。IL-22 能够诱导 RA 滑膜成纤维细胞分泌 IL-6 促进 Th17 细胞的分化<sup>[25]</sup>。RA 滑膜组织和细胞中组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 过度表达,HDAC 通过转录因子 NF- $\kappa$ B 参与 IL-17 上调滑膜细胞 Ccr6 的表达过程<sup>[26]</sup>,且 IL-17 调控 RA 滑膜细胞 Ccr6 的表达与 SENP6 的表达也具有正相关现象<sup>[27]</sup>。

肿瘤坏死因子诱导滑膜成纤维细胞的巨噬细胞极化<sup>[28]</sup>,将经典活化型巨噬细胞 (M1) 与 RASFs 在体外进行共培养,可以显著抑制 RASFs 的增殖,其机制可能是由于共培养上清中 TNF-d 和 IL-12 的含量增加引起<sup>[29]</sup>。活化的 T 淋巴细胞在体外可与 SFB 发生粘附,从而增加 RASFs 中 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达,促进 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 IL-6 的分泌。RNAi 技术能抑制 RASFs 炎症因子的分泌,提示利用 RNAi 沉默金属蛋白酶 MMP-14 有可能缓解 RA 滑膜的炎症反应<sup>[30]</sup>。miRNA 可以通过影响炎症细胞的功能来参与免疫反应,例如,miR-18a 的过度表达可以引起 TNFAIP-3 的下调,NF- $\kappa$ B 信号通路

活化,以及 IL-6 和 IL-8 分泌量的增加<sup>[31]</sup>;miR-21 在 RA 外周血液中表达下降,下调 STAT5/pSTAT5 和 Foxp3 的表达,上调 STAT3 的表达,促进 T 细胞向 Th17 细胞分化,通过调控 Th17/Treg 细胞的比率参与免疫<sup>[32]</sup>。

新生血管 (Angiogenesis) 的形成是炎症性疾病的重要特征,RA 滑膜血管的新生现象已经得到证实,研究发现滑膜组织血管内皮细胞生长因子 VEGF mRNA 的表达与关节炎实验大鼠足趾肿胀度呈正相关,VEGF mRNA 表达与 CD34 也呈正相关,表明 VEGF 和 CD34 上调在滑膜血管新生中起作用<sup>[33]</sup>。

### 1.3 RASFs 的破坏作用

RASFs 对软骨组织具有侵蚀破坏能力,这种侵蚀破坏能力主要与粘附因子和基质降解酶的表达关系密切。RASFs 可以增强基质金属蛋白酶 (MMP) 的组织蛋白酶的分泌,基质金属蛋白酶和组织蛋白酶是 RASFs 在介导软骨组织的损伤发生过程中产生的重要基质降解酶,具有降解软骨和骨组织的功能,在长期慢性的病例中,这种情况持续存在<sup>[34]</sup>。脐带间充质干细胞 (UCMSCs) 可以通过分泌细胞因子 IL-10 抑制 MMP 的分泌,从而缓解关节炎病情,从另一个侧面证实了基质金属蛋白酶的破坏作用<sup>[35]</sup>。

miRNA 能够调控 MMP 的分泌,从而间接参与 RASFs 的侵袭调控,通过降解骨质和软骨中的细胞外基质蛋白,为 RASFs 的侵袭提供环境。例如,miR-203 可以通过激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,从而上调 MMP-1 的表达,提高 RASFs 对软骨的侵袭能力<sup>[15]</sup>;转染 miR-16 能够下调 MMP-3、MMP-13 的表达,从而促进软骨连接蛋白、纤维连接素以及多种胶原酶的降解,提高 RASFs 的侵袭能力<sup>[36]</sup>。

除此之外,成纤维细胞可以分泌 RANK 配体,这种配体可以通过促进破骨细胞分化和激活从而导致骨侵蚀<sup>[37]</sup>。RASFs 具有一个占主导地位的侵袭途径,这种机制由 IL-1 $\beta$  刺激强烈驱动,并与巨噬细胞炎性过程响应。被证实的因子包括骨膜素成骨细胞特异性因子 (POST) 和扭曲的螺旋-环-螺旋转录因子 1 (TWIST1)<sup>[38-39]</sup>。通过研究 TNF 和 IL-17 刺激对 RASFs 转录的影响,发现缺氧调节的因子,包括 MMP2 和趋化因子受体 CXCR4,与侵袭有关<sup>[40]</sup>。RASFs 具有分泌一些酸性物质的能力,这些酸性物

质可以降低其细胞周围环境的 pH 值,从而有助于骨的吸收,可能对骨组织产生直接破坏作用<sup>[41]</sup>。

## 2 RASFs 的激活机制

在 RA 发病早期即可检测到被激活的 RASFs<sup>[1,42-43]</sup>,RASFs 的激活可以增强其破坏能力。许多因素可以导致 RASFs 的激活,其激活机制十分复杂,研究结果表明 RASFs 的激活至少部分是依赖于滑膜与炎性细胞中的炎性反应。在 RASFs 激活机制的研究领域中,基质蛋白及其相关物质、细胞内反应机制以及表观遗传修饰等已经成为科学研究的焦点。一旦 RASFs 被激活,将会产生大量的基质降解酶和炎性细胞因子,并导致早期 RA 发病机制中炎症的发生。

### 2.1 基质侵袭与降解

粘附分子整合素是一类与细胞迁移相关的重要黏分子,也是形成细胞迁移的基础<sup>[44]</sup>。暴露的细胞外基质 (ECM) 对 RASFs 迁移起着重要作用,具有迁移性质是成纤维细胞被激活的重要特征之一<sup>[45]</sup>。纤连蛋白可以通过诱导炎症因子和基质金属蛋白酶 (MMP) 来激活 SFs<sup>[1,42-43]</sup>。很多因素可以引起 MMP 的表达,例如,在体外培养的 RASFs 中,Robo3 的大量表达可以增加 MMP 的表达和软骨的降解;高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) 与脂多糖 (LPS) 协同作用可以激活类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞产生基质金属蛋白酶,RA 异常表达的 HMGB1 通过激活 RASF 参与免疫反应,维持慢性炎症过程<sup>[46]</sup>。

### 2.2 细胞因子的作用

关节中产生的细胞因子以及基质降解过程中释放的细胞因子在 RASFs 的激活过程中扮演着重要角色。滑膜成纤维细胞的一个重要激活物是成纤维细胞生长因子 (FGF),而且 RASFs 可以释放 FGF<sup>[47]</sup>。转化生长因子 (TGF)- $\beta$  可以激活胶原的产生,以及促进白细胞介素 IL-6、白细胞介素 IL-1、MMP-1 以及其他生长因子包括 VEGF 和 CTGF 的释放<sup>[48]</sup>。血小板衍生的生长因子 (PDGF) 和 (TGF)- $\beta$  共同作用,有助于 SFs 中炎性细胞因子的诱导,除此之外,PDGF 在血管生产的机制中也起着重要作用,可以通过诱导炎性细胞和 SFs 的增殖来引起滑膜增生<sup>[49-50]</sup>。有研究结果表明,RASFs 中 RICTOR 的蛋白质表达水平下降,RASFs 活性抑制率增高,沉默 RICTOR 所引起的 RASFs 活性抑制未被 TNF- $\alpha$  逆



转,表明 RICTOR 在 TNF- $\alpha$  参与的 RASFs 激活机制中发挥重要作用<sup>[51]</sup>。TNF $\alpha$  可以引起 RASFs 信号转导中蛋白质酪氨酸磷酸化增加,并同时激活 MAPKs 3 条通路,但 MAPKs 3 个亚家族成员的活化具有异质性<sup>[52]</sup>。

### 2.3 微粒的作用

已经证实类风湿关节炎患者的关节中存在微粒,很多细胞如淋巴细胞和 RASFs 都可以产生微粒,微粒由各种细胞释放作为外生芽(Exogenous buds)<sup>[53-54]</sup>。在患者的滑液中,研究者检测到来自于活化的血小板微粒<sup>[55]</sup>。微粒可以激活补体和介导炎症反应,以及通过释放抗炎因子从而发挥抗炎作用。微粒可以通过细胞的表面受体引起细胞与细胞之间的相互作用,例如,从滑液产生的微粒可以诱发淋巴细胞活化因子,特别是 B 细胞调节因子<sup>[56]</sup>。

### 2.4 原癌基因与抑癌基因

抑癌基因 *p53*、*p21* 的突变以及调节基因 *C-myc* 的过度表达可使细胞无限增殖,促进细胞分裂,从而对 RASFs 的激活起着重要作用<sup>[42-43]</sup>。RASFs 形态改变及其侵袭性行为反映了细胞凋亡和增生的异常,包括凋亡级联反应的变化,如原癌基因的上调以及保护性抑癌基因的下调<sup>[57]</sup>。研究发现在 RASFs 中 *p53* 存在突变和功能缺陷,这可能是引起滑膜细胞凋亡异常从而导致滑膜异常增生的主要原因,此外,在多种细胞中 *p53* 可以影响细胞因子的分泌和信号通路的传导<sup>[58]</sup>。在肾癌细胞中,*p53* 突变导致 IL-6 高表达。Sun 等<sup>[59-60]</sup>在人骨肉瘤细胞系 Saos-2 中发现,*p53* 可以显著抑制 *MMP-1* 以及 *MMP-13* 表达。

### 2.5 表观遗传改变

RASFs 可以通过各种途径被激活,但是其保持机制却更为复杂。表观遗传学包括所有遗传和潜在可逆的基因组功能变化,表观遗传修饰包括生化变化(即乙酰化、泛素化、甲基化、磷酸化)以及非编码 RNA 的调控,这种变化可以导致至关重要的变化<sup>[61]</sup>。IL-6 启动子组蛋白 H3 乙酰化可以诱导 IL-6 产量增加<sup>[62]</sup>。研究证实,无论是在滑膜组织和体外,RASFs 的 DNA 是低甲基化的<sup>[63]</sup>。增殖的 RASFs 比非增殖 RASFs 的 DNA 甲基化水平低(DNMT1)<sup>[63]</sup>。在 RASFs 的 *CXCL12* 启动子中 CpG 甲基化的比例降低,*CXCL12* 基因启动子甲基化和 mRNA 的表达显著相关,*CXCL12* 通过 CXCR7 刺激

激活 *MMP*<sup>[64]</sup>。促炎介质可以影响甲基化,暴露于促炎介质 IL-1 能够通过降低 DNA 甲基转移酶的表达和功能可逆地改变 DNA 甲基化<sup>[65]</sup>。DNA 的低甲基化使得 RA 成为一种慢性疾病,并且解释了为什么 RA 难以治愈,因为目前常规的治疗手段难以改变其结构。

转录因子的调控是另一种影响途径,T-box 转录因子 5(TBX5)是 RASFs 中一种重要的趋化因子诱导物,研究发现趋化因子 IL-8、CXCL12、及 CCL20 是 TBX5 的共同目标,通过 TBX5 的表观遗传控制可以影响 RA 的发病机制<sup>[66]</sup>。RASFs 的另外一个显著特征是 microRNAs 如 miR-146a 和 miR-155 的表达<sup>[67]</sup>,去甲基化诱导 microRNAs 的表达,二者之间有着密切的联系。总之,RASFs 中表观遗传修饰的影响具有复杂性,通过不同的方式来激活成纤维细胞的功能。

### 2.6 miRNA 的表达

miRNA 表达谱的差异与甲基化密切相关,RASFs 中 miR-203 在甲基化的控制下过度表达,导致 *MMP* 和 IL-6 表达增强<sup>[68]</sup>。比较 CpG 区域的甲基化差异与 miRNA 的表达可以发现 miRNA 靶点在激活的 RASFs 表型中可能被修改<sup>[69]</sup>。两个 miRNA(miR-146a 和 miR-155)对于正常的免疫系统功能是至关重要的,受细胞因子和 TLR 配体的诱导在 RASFs 中过度表达,miR-146a 在抗炎调节网络中发挥重要作用。另外,TNF $\alpha$  诱导 RASFs 中 miR-17-92 的表达<sup>[70]</sup>。研究结果表明 miR-16 在 RA 的发生中具有重要作用,可以通过下调 *MMP3/13* 及 IL-1 $\beta$  的表达来抑制 RASFs 增殖和侵袭<sup>[36]</sup>。但在 RA 患者外周血中 miR-16 含量升高,且与 RA 的病变程度相关,提示 miR-16 的过度表达对 RASFs 具有激活作用,导致其增殖和侵袭能力增强<sup>[71]</sup>。在 RA 中 miR-22 表达下降引起滑膜 RASFs 数量增加<sup>[72]</sup>。miR-20 也参与细胞的存活调控和调节炎症反应,其过表达降低了 ASK1 mRNA 的稳定性和抑制脂多糖诱导的 IL-6 和 CXCL10 的表达<sup>[73]</sup>。

### 2.7 信号通路

传染性和非传染性因素降解产物可以参与滑膜成纤维细胞的早期激活,这些因子通过高度保守的先天免疫受体如 Toll 样受体激活细胞<sup>[1]</sup>。研究发现,TLR2、TLR3 和 TLR4 在 RASFs 中表达<sup>[74-75]</sup>。促炎细胞因子如 IL-1 $\beta$  和 TNF $\alpha$ 、脂多糖(LPS)以及脂

肽可以诱导 RASFs TLR2 的表达,TLR2 激活可以诱导类风湿关节炎的炎性和基质破坏因子如 VEGF、IL-8、CXCL2 等。磷脂酶 A2 (PLA2) 是调节炎症反应中不饱和脂肪酸如花生四烯酸(AA)释放的关键物质,cPLA2 $\alpha$  可能通过 COX/PGE2 依赖途径参与 TLR2/1 和 TLR2/6 诱导的 AA 释放、PGE2 的产生和促炎性细胞因子的表达<sup>[76]</sup>。Toll 样受体 2 (TLR2) 激活后在类风湿性关节炎引起的迁移和侵袭方面扮演重要角色<sup>[77]</sup>。活化的 TLR2、TLR3 和 TLR4 通过诱导核因子受体激活因子(核因子)- $\kappa$ B 配体(RANKL)促进 RASFs 的破骨行为。核因子  $\kappa$ B 通路是参与 RA 病理进程中的一条重要途径,活化的 NF- $\kappa$ B 通路引起 T 细胞的应答和激活<sup>[78]</sup>。滑膜液中坏死细胞释放的 RNA 也可以作为一种内源性 TLR3 配体激活 RASFs<sup>[74-75]</sup>。另外,PI3K-AKT 信号通路和 IHH-Gli 信号通路也在 RASFs 的激活中具有重要作用<sup>[16-18]</sup>。

### 3 展望

大量科学研究结果表明,RASFs 在 RA 发生发展的过程中扮演非常重要的角色,RASFs 在介导炎症反应、破坏软骨和骨组织,以及调控自身免疫应答等方面都起着不可忽视的重要作用。尽管对其作用机制方面进行了大量的研究,但 RASFs 在 RA 的发病过程中的很多具体机制并没有被完全掌握,尤其是被激活的具体分子机制还不十分清楚。随着科学的进步,对 RA 的研究必将进一步深入,RASFs 在 RA 发生发展过程中起到的重要作用会被越来越多的研究者所重视,特别是基因功能、信号通路及 miRNA 等分子机制有望成为未来的研究热点,人类将来会对 RA 的发病机制有更加深入全面的认识,从而为该病的防治提供更多的参考。

因为 RASFs 在 RA 的发生发展过程中起着重要作用,越来越多的研究集中到通过抑制 RASFs 的增殖和异常功能来治疗 RA。例如,研究发现临床耐受性良好的 CDK4/6 抑制剂在病理模型小鼠中发挥了抗关节炎的作用,结合靶向免疫反应和滑膜增生的治疗药物可以增强疗效,而且分子靶向治疗可能不会引起免疫抑制<sup>[79]</sup>。对 RASFs 的研究不仅有助于进一步阐明 RA 的发病机制,而且具有治疗策略上的重要意义,RASFs 将成为一个潜在的治疗 RA 的靶点。

### 参考文献:

- [1] NOSS E H, BRENNER M B. The role and therapeutic implications of fibroblast-like synoviocytes in inflammation and cartilage erosion in rheumatoid arthritis[J]. *Immunol Rev*, 2008, 223: 252-270.
- [2] MULLER-LADNER U, GAY R E, GAY S. Activation of synoviocytes[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2000, 12(3): 186-194.
- [3] YAMANISHI Y, BOYLE D L, GREEN D R, et al. p53 tumor suppressor gene mutations in fibroblast-like synoviocytes from erosion synovium and nonerosion synovium in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7(1): 12-18.
- [4] BAIER A, MEINECKEL I, GAY S, et al. Apoptosis in rheumatoid arthritis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2003, 15(3): 274-279.
- [5] 储永良, 黄青春, 黄闰月, 等. 血栓素 A2 受体通过介导环氧酶 2 的合成增强类风湿关节炎滑膜细胞的增殖作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2014(6): 1110-1113.
- [6] AUO R, CALMON-HAMATY F, PAPON L, et al. Distinct effects of soluble and membrane bound Fas ligand on fibroblast-like synoviocytes from rheumatoid arthritis patients[J]. *Arthr Rheumatol*, 2014, 66(12): 3289-3299.
- [7] GEORGANAS C, LIU H, PERLMAN H, et al. Regulation of IL-6 and IL-8 expression in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts: the dominant role for NF-kappa B but not C/EBP beta or c-Jun[J]. *J Immunol*, 2000, 165(12): 7199-7206.
- [8] MIAGKOV A V, KOVALENKO D V, BROWN C E, et al. NF-kappa B activation provides the potential link between inflammation and hyperplasia in the arthritic joint[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(23): 13859-13864.
- [9] GRABIEC A M, ANGIOLILLI C, HARTKAMP L M, et al. JNK-dependent downregulation of FoxO1 is required to promote the survival of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(9): 1763-1771.
- [10] KATO M, OSPELT C, GAY R E, et al. Dual role of autophagy in stress-induced cell death in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. *Arthr Rheumatol*, 2014, 66(1): 40-48.
- [11] 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): 341-344.
- [12] PERLMAN H, PAGLIARI L J, LIU H, et al. Rheumatoid arthritis synovial macrophages express the Fas-associated death domain-like interleukin-1beta-converting enzyme-inhibitory protein and are refractory to Fas-mediated apoptosis[J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(1): 21-30.
- [13] MEINECKE I, CINSKI A, BAIER A, et al. Modification of nuclear PML protein by SUMO-1 regulates Fas-induced apoptosis in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(12): 5073-5078.
- [14] PERLMAN H, BRADLEY K, LIU H, et al. IL-6 and matrix metalloproteinase-1 are regulated by the cyclin-dependent kinase inhibitor p21 in synovial fibroblasts[J]. *J Immunol*, 2003, 170(2):

- 838-845.
- [15] 赵瑜,王林,潘继.miRNA在类风湿性关节炎中的研究进展[J].生命科学,2015,27(9):1140-1145.
  - [16] 于静雅,陈勇.PI3K-AKT信号通路及其在类风湿性关节炎滑膜细胞增殖和凋亡中的作用[J].细胞与分子免疫学杂志,2014(12):1326-1329.
  - [17] CONNOR A M, MAHOMED N, GANDHI R, et al. TNF alpha modulates protein degradation pathways in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. Arthr Res Ther,2012,14(4):62.
  - [18] 秦苏萍,孙德旭,李慧,等.IHH-Gli信号通路在CIA大鼠滑膜成纤维细胞增殖中的作用[J].免疫学杂志,2015(11):937-940.
  - [19] 龚如涵,宗明,张慧,等.小干扰RNA沉默肽酰基精氨酸脱亚胺酶4基因对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞凋亡的影响[J].中华风湿病学杂志,2014,18(7):470-474.
  - [20] 任洁,周毅,吴会霞,等.NKp44+ NK细胞在类风湿关节炎滑膜增生及炎症中的作用[J].中华医学杂志,2014,94(3):201-203.
  - [21] LEE S Y, YOON B Y, KIM J I, et al. Interleukin-17 increases the expression of Tolllike receptor 3 via the STAT3 pathway in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes[J]. Immunology, 2014,141(3):353-361.
  - [22] 陈雪芳,王佳良,IL-37在类风湿性关节炎患者体内表达的研究[J].中国卫生检验杂志,2014(9):1280-1282.
  - [23] 申健,王瑞琳,徐瑾,等.类风湿性关节炎滑膜组织中IFN- $\gamma$ 和IL-4的表达及意义[J].临床与实验病理学杂志,2014(5):519-522.
  - [24] 周大兵,王瑞琳,徐瑾,等.类风湿性关节炎滑膜组织中IL-17和IL-10的表达及意义[J].临床与实验病理学杂志,2014(5):527-530.
  - [25] 彭按平,卢欣沂,何敏,等.IL-22诱导类风湿关节炎患者滑膜成纤维细胞分泌IL-6促进Th17细胞分化的研究[J].中华微生物学和免疫学杂志,2014,34(7):541-543.
  - [26] 李会丹,孙悦,火蓉芬,等.组蛋白去乙酰化酶1通过NF- $\kappa$ B调控炎症性滑膜细胞表达Cyr61[J].现代免疫学,2014(1):1-6.
  - [27] 翟天航,孙悦,火蓉芬,等.IL-17调控类风湿性关节炎滑膜细胞SENP6表达与Cyr61关系初探[J].现代免疫学,2015(1):1-5.
  - [28] DONLIN L T, JAYATILLEKE A, GIANNPOULOU E G, et al. Modulation of TNF-induced macrophage polarization by synovial fibroblasts[J]. J Immunol,2014,193(5):2373-2383.
  - [29] 樊莎莎,宗明,陆英,等.体外实验经典活化型巨噬细胞抑制类风湿关节炎滑膜成纤维细胞增殖[J].中华风湿病学杂志,2015,19(8):540-544.
  - [30] 刘振杰,张丹丹,李涛,等.RNAi下调MMP-14表达对类风湿关节炎滑膜细胞炎症因子分泌的影响[J].广东医学,2015(15):2342-2345.
  - [31] TRENMANN M, BROCK M, GAY R E, et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$ -induced microRNA-18a activates rheumatoid arthritis synovial fibroblasts through a feedback loop in NF- $\kappa$ B signaling[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(4):916-927.
  - [32] DONG L, WANG X, TAN J, et al. Decreased expression of microRNA-21 correlates with the imbalance of Th17 and Treg cells in patients with rheumatoid arthritis[J]. J Cell Mol Med, 2014, 18(11):2213-2224.
  - [33] 张晓军,刘健,万磊,等.佐剂关节炎大鼠滑膜组织HIF-1 $\alpha$ 和VEGF及CD34表达上调促进血管新生[J].细胞与分子免疫学杂志,2015,31(8):1053-1056.
  - [34] MULLER-LADNER U, KRIEGSMANN J, FRANKLIN B N, et al. Synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis attach to and invade normal human cartilage when engrafted into SCID mice[J]. Am J Pathol,1996,149(5):1607-1615.
  - [35] 张璐,孔玮,任义乐,等.脐带间充质干细胞对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞基质金属蛋白酶的影响[J].中华风湿病学杂志,2014(10):665-669.
  - [36] 史栋梁,史桂荣.MicroRNA-16对类风湿关节炎患者滑膜成纤维细胞增殖、侵袭及细胞因子分泌的影响[J].中国病理生理杂志,2014(10):1868-1872.
  - [37] SHIGEYAMA Y, PAP T, KUNZLER P, et al. Expression of osteoclast differentiation factor in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2000,43(11):2523-2530.
  - [38] YOU S, YOO S A, CHOI S, et al. Identification of key regulators for the migration and invasion of rheumatoid synoviocytes through a systems approach[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014,111(1):550-555.
  - [39] STANFORD S M, MAESTRE M F, CAMPBELL A M, et al. Protein tyrosine phosphatase expression profile of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: a novel role of SH2 domain-containing phosphatase 2 as a modulator of invasion and survival[J]. Arthr Rheum, 2013,65(5):1171-1180.
  - [40] HOT A, ZRIOUAL S, LENIEF V, et al. IL-17 and tumour necrosis factor alpha combination induces a HIF-1 $\alpha$ -dependent invasive phenotype in synoviocytes[J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(8):1393-1401.
  - [41] PAP T, CLAUS A, OHTSU S, et al. Osteoclast-independent bone resorption by fibroblast-like cells[J]. Arthritis Res Ther, 2003, 5(3):163-173.
  - [42] MULLER-LADNER U, OSPELT C, GAY S, et al. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Synovial fibroblasts[J]. Arthritis Res Ther,2007,9(6):223.
  - [43] BARTOK B, FIRESTEIN G S. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis[J]. Immunol Rev,2010,233(1):233-255.
  - [44] ASSEFNIA S, DAKSHANAMURTHY S, GUIDRY AUVIL J M, et al. Cadherin-11 in poor prognosis malignancies and rheumatoid arthritis: common target,common therapies[J].Oncotarget, 2014, 5(6):1458-1474.
  - [45] LEFÈVRE S, KNEDLA A, TENNIE C, et al. Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints[J].Nat Med,2009,

- 15(12):1414-1420.
- [46] 贺琰雯.HMGB1 与 LPS 协同激活类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞产生基质金属蛋白酶的分子机制[D].上海:第二军医大学,2011.
- [47] MALEMUD C J. Growth hormone, VEGF and FGF: involvement in rheumatoid arthritis[J]. Clin Chim Acta, 2007,375(1-2):10-19.
- [48] RICO M C, ROUGH J J, DEL CARPIO-CANO F E, et al. The axis of thrombospondin-1, transforming growth factor beta and connective tissue growth factor: an emerging therapeutic target in rheumatoid arthritis[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2010,8(3):338-343.
- [49] ROSENGREN S, CORR M, BOYLE D L. Platelet-derived growth factor and transforming growth factor beta synergistically potentiate inflammatory mediator synthesis by fibroblast-like synoviocytes[J]. Arthritis Res Ther, 2010,12(2):65.
- [50] TERABE F, KITANO M, KAWAI M, et al. Imatinib mesylate inhibited rat adjuvant arthritis and PDGF-dependent growth of synovial fibroblast via interference with the Akt signaling pathway[J]. Mod Rheumatol, 2009,19(5):522-529.
- [51] 郭欣,潘云峰,方霖楷,等.RICTOR 在肿瘤坏死因子- $\alpha$  参与的类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞活化中的作用[J].中华风湿病学杂志,2015,19(1):42-45.
- [52] 孙铁铮,吕厚山,药立波,等.TNF- $\alpha$  诱导类风湿关节炎滑膜成纤维细胞 MAPKs 通路的活化[J].中国免疫学杂志,2000(6):329-332.
- [53] ARDOIN S P, PISETSKY D S. The role of cell death in the pathogenesis of autoimmune disease: HMGB1 and microparticles as intercellular mediators of inflammation[J]. Mod Rheumatol, 2008,18(4):319-326.
- [54] DISTLER J H, HUBER L C, GAY S, et al. Microparticles as mediators of cellular crosstalk in inflammatory disease[J]. Autoimmunity, 2006,39(8):683-690.
- [55] BOILARD E, NIGROVIC P A, LARABEE K, et al. Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production[J]. Science, 2010,327(5965):580-583.
- [56] MESSER L, ALSALEH G, FREYSSINET J M, et al. Microparticle-induced release of B-lymphocyte regulators by rheumatoid synoviocytes[J]. Arthritis Res Ther, 2009,11(4):40.
- [57] MOR A, ABRAMSON S B, PILLINGER M H. The fibroblast-like synovial cell in rheumatoid arthritis: a key player in inflammation and joint destruction[J]. Clin Immunol, 2005,115(2):118-128.
- [58] FIRESTEIN G S, ECHEVERRI F, YEO M, et al. Somatic mutations in the p53 tumor suppressor gene in rheumatoid arthritis synovium[J]. Proc Natl Acad Sci, 1997,94(20):10895-10900.
- [59] SUN Y, WENGER L. p53 down-regulates human matrix metalloproteinase-1(collagenase-1) gene expression[J]. J Biol Chem, 1999,274(17):11535-11540.
- [60] SUN Y, CHEUNG J M, MARTEL-PELLETIER J, et al. Wild type and mutant p53 differentially regulate the gene expression of human collagenase-3(hMMP-13)[J]. J Biol Chem, 2000,275(15):11327-11332.
- [61] JÜNGEL A, OSPELT C, GAY S. What can we learn from epigenetics in the year 2009[J]. Curr Opin Rheumatol, 2010,22(3):284-292.
- [62] WADA T T, ARAKI Y, SATO K, et al. Aberrant histone acetylation contributes to elevated interleukin-6 production in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014,444(4):682-686.
- [63] KAROUZAKIS E, GAY R E, MICHEL B A, et al. DNA hypomethylation in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. Arthritis Rheum, 2009,60(12):3613-3622.
- [64] KAROUZAKIS E, RENGEL Y, JÜNGEL A, et al. DNA methylation regulates the expression of CXCL12 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. Genes Immun, 2011,12(8):643-652.
- [65] NAKANO K, BOYLE D L, FIRESTEIN G S. Regulation of DNA methylation in rheumatoid arthritis synoviocytes[J]. J Immunol, 2013,190(3):1297-1303.
- [66] KAROUZAKIS E, TRENMANN M, GAY R E, et al. Epigenome analysis reveals TBX5 as a novel transcription factor involved in the activation of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. J Immunol, 2014,193(10):4945-4951.
- [67] STANCZYK J, PEDRIOLI D M, BRENTANO F, et al. Altered expression of MicroRNA in synovial fibroblasts and synovial tissue in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2008,58(4):1001-1009.
- [68] STANCZYK J, OSPELT C, KAROUZAKIS E, et al. Altered expression of miR-203 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts and its role in fibroblast activation[J]. Arthritis Rheum, 2010,63(2):373-381.
- [69] DE LA RICA L, URQUIZA J M, GO'MEZ-CABRERO D, et al. Identification of novel markers in rheumatoid arthritis through integrated analysis of DNA methylation and microRNA expression[J]. J Autoimmun, 2013,41(3):6-16.
- [70] TRENMANN M, BROCK M, GAY R E, et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$ -induced microRNA-18a activates rheumatoid arthritis synovial fibroblasts through a feedback loop in NF- $\kappa$ B signaling[J]. Arthritis Rheum, 2013,65(4):916-927.
- [71] LI X, TIAN F, WANG F. Rheumatoid arthritis-associated microRNA-155 targets SOCS1 and upregulates TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in PBMCs[J]. Int Mol Sci, 2013,14(12):23910-23921.
- [72] LIN J, HUO R, XIAO L, et al. A novel p53/microRNA-22/Cyr61 axis in synovial cells regulates inflammation in rheumatoid arthritis[J]. Arthr Rheumatol, 2014,66(1):49-59.
- [73] PHILIPPE L, ALSALEH G, PICHOT A, et al. MiR-20a regulates ASK1 expression and TLR4-dependent cytokine release in rheumatoid fibroblast-like synoviocytes[J]. Ann Rheum Dis, 2013,72(6):1071-1079.
- [74] MACIEJEWSKA R H, JÜNGEL A, GAY R E, et al. Innate immunity, epigenetics and autoimmunity in rheumatoid arthritis[J].

- Mol Immunol,2009,47(1):12-18.
- [75] BRENTANO F, KYBURZ D, GAY S. Toll-like receptors and rheumatoid arthritis[J].Methods Mol Biol,2009,517:329-343.
- [76] SOMMERFELT R M, FEUERHERM A J, SKULAND T, et al. Cytosolic phospholipase A2 modulates TLR2 signaling in synovio-cytes[J]. PLoS One,2015,10(4):e0119088.
- [77] MCGARRY T, VEALE D J, GAO W, et al. Toll-like receptor 2 (TLR2) induces migration and invasive mechanisms in rheumatoid arthritis[J].Arthritis Res Ther,2015,17(1):153.
- [78] 吕邵娃,王秋实,赵 爽,等.中药调控类风湿性关节炎核因子 $\kappa$ B 信号通路的研究进展[J].细胞与分子免疫学杂志,2015(11):1580-1583.
- [79] HOSOYA T, IWAI H, YAMAGUCHI Y, et al. Cell cycle regulation therapy combined with cytokine blockade enhances antiarthritic effects without increasing immune suppression[J].Ann Rheum Dis, 2016,75(1):253-259.

(责任编辑:张震林)