

巨噬细胞极化在骨关节炎中的作用

艾克拜尔·艾西热甫

(桂林医学院第二附属医院-骨科 广西桂林 541199)

摘要: 骨关节炎, 是一种病程缓慢, 以骨关节软骨受损导致整个关节组织出现疼痛、僵硬、活动受限等不良症状的退行性关节疾病。主要患病人群以中老年为主, 并且随着我国人口老龄化的加剧, 骨关节炎的患病群体也在逐渐增长, 患病人群以女性居多, 并且还有明显的地域差异。随着病情的发展逐渐加剧的疼痛和关节变形严重影响着患病之人的日常生活质量。而巨噬细胞是我们人体中的单核吞噬细胞系统在晚期所分化出的非常重要的免疫细胞, 是一种能维持人体机体稳态的细胞, 同时这种细胞还会因为所处的身体环境的不同出现不同的功能特性, 比如巨噬细胞发生极化会有两种类型: 经典活化型巨噬细胞 (M1 型) 即促炎性巨噬细胞和替代活化型巨噬细胞 (M2 型) 即抗炎性巨噬细胞, 而且这两种状态下的巨噬细胞对患有骨关节炎的病患来说又有完全不同的作用即促炎和抗炎, 因此医学研究中也在探讨是否能将其作用机制应用在临床治疗中, 帮助骨关节炎病患缓解症状, 改善生活质量。本文对巨噬细胞极化在骨关节炎中的作用情况进行综述性研究。

关键词: 巨噬细胞; 极化; 骨关节炎; 作用效果

骨关节炎 (Osteoarthritis, OA), 作为临床骨科中比较常见的慢性退行性病变疾病, 是影响中老年病患全身关节疼痛的主要病因。根据临床研究表明, 骨关节炎的发病率随着人口老龄化也在逐渐增高, 再加上目前对于其发病机制并未有很清晰的研究结果, 治疗方法也是根据病患症状给予缓解药物, 没有能有效治疗或根治骨关节炎的药物, 因此只能结合高危影响因素的相互作用, 比如年龄、肥胖、炎症、遗传因素等, 采取针对性治疗和日常护理, 来延缓疾病的发展, 减轻病患的痛苦^[1]。但是随着医疗技术的不断发展和研究的深入, 相关研究人员发现巨噬细胞极化后会对骨关节炎疾病的发展产生很明显的效果, 而且巨噬细胞不同的极化方向所产生的作用正好相反, 比如 M1 型属于促炎性细胞和 M2 型属于抗炎性细胞。

一、巨噬细胞极化情况的概述

1. 巨噬细胞的概念

巨噬细胞, 是人体中一类先天免疫细胞, 具有趋化、吞噬、调节炎症反应和杀灭微生物的作用, 是机体非特异性免疫的重要组成部分^[2]。而且根据在体内的部位差异, 巨噬细胞还分为了组织驻留巨噬细胞 (TRMs) 和造血干细胞分化而来的骨髓来源的巨噬细胞 (BMMs), 身体如果处于正常生理状态, 组织驻留的巨噬细胞就会保持原有的增殖分化状态来维持体内内环境的稳定即可; 但如果身体发生了炎症或处于生理应激时, 组织驻留的巨噬细胞就会逐渐耗尽, 在 TNF- α 和相关酶的作用下诱导巨噬细胞发生极化, 分化成促炎性巨噬细胞。这其实就是巨噬细胞的特性, 会根据体内微环境的变化而改变其表型状态, 即发生巨噬细胞极化。

2. 巨噬细胞极化的分类

巨噬细胞会根据微环境的变化发生极端性变化, 从而引发不同的生理特性。而根据相关研究^[3], 巨噬细胞极化是其表型发生了转换或者是其细胞从基因层面上进行了重新编码, 其实其极化后的表型种类是比较多的, 但其中有两种是主要的极化后表明, 即 M1 型、M2 型, 由于其作用功效是完全相反的, 因此也就是说明发生了极端变化。

2.1 巨噬细胞极化的诱导因素和分子机制

2.1.1 诱导因素

巨噬细胞发生极化需要有诱导因素, 不同的微环境中, 受到不同的刺激, 会导致巨噬细胞极化成为不同类型的表型。其中主要能诱导巨噬细胞向 M1 型极化的诱导因素有 IFN- γ 、TNF- α 、GM-CSF、病原分子模式 (LPS、内源性危险信号 16) 等。而诱导巨噬细胞向 M2 型极化的诱导因素有 Th2 细胞因子 IL-4/IL-13, 由它们通过血液释放并生成介质后, 会使抗炎细胞因子白介素 10、转化生长因子 β 被生成, 有抗炎的作用。

2.1.2 极化的分子机制

虽然目前已经对巨噬细胞的极化诱导因素有所了解, 但是诱导因素如何进行巨噬细胞的极化分子机制还不是十分清楚, 还需要继续研究。目前已知的诱导通路有 JAK/STAT (非受体型酪氨酸蛋白激酶/信号转导及转录酶活因子)、IRF (干扰素调节因子) 等, 另外也有研究表明 miRNA 也是影响巨噬细胞增殖分化、发生极化、激活炎症反应、维持机体代谢等相关。

2.2 巨噬细胞极化后主要类型的特征和功能

2.2.1 M1 型巨噬细胞

M1 型巨噬细胞是巨噬细胞极化的主要类型之一, 能够分泌出大量的炎症因子, 还能产生诱导型一氧化氮合酶依赖的活性氧中间体和活性氮中间体, 还会增强抗原提呈能力。主要功能常规的就是作为主要效应细胞帮助机体消灭病原菌, 具有很强的抗微生物活性和抗增殖的功能, 但是与此同时 M1 型巨噬细胞分泌的炎症因子还会加重患有的炎症, 导致机体其他组织部位受损。

2.2.2 M2 型巨噬细胞

与 M1 型巨噬细胞形成两极化的就是 M2 型巨噬细胞, 受到其相关诱导因素的诱导下活化成为的 M1 型巨噬细胞的表达标志物包括精氨酸酶 1、类几丁质酶 3、类抵抗素 α 、甘露糖受体和抗炎因子 IL-10 等, 相比于 M1 型巨噬细胞, M2 型的分型机制和活化通路则更加复杂和多样。其中 M2 型巨噬细胞还有亚型, 即: M2a (功能侧重于促进细胞增殖、迁移、产生生长因子和清除凋亡细胞)、M2b (功能侧重于促进细胞成熟和合成细胞外基质)、M2c (加速炎症分解、促进细胞外基质合成)、M2d (血管生成、促进伤口愈合), 要知道每一种分型其主要的功能重点也是有所差异的, 但作为 M2 型巨噬细胞总的功能都是抗炎、组织修复、促进血管生成、免疫调节、促进伤口愈合、降低肿瘤形成和发展等方面。

2.3 巨噬细胞极化与机体内环境稳态的关联性

作为人体内免疫效应非常强大的巨噬细胞, 受到不同的刺激而引发自身表型和功能的转化, 其中比较有代表性的就是会转化为两种功能完全相反的巨噬细胞 M1、M2, 这两种分型细胞也证实了巨噬细胞能够通过极化作用具有双重功能, 也就能进一步保证人体机体内在稳定状态和患病状态下的内环境稳定性。与此同时两种分型之间还存在着互相转化的可能性, 实际上对于临床上的一些疾病的发展与身体内环境的变化之间的关系就会逐渐清晰起来^[4], 在两种分型的动态平衡之下, 如果发生了疾病或被外界因素所干扰, 是否就会导致 M1 型巨噬细胞转化成为 M2 型, 或者是 M2 型转化成为 M1 型巨噬细胞, 如果产生更多的 M1 型细胞那么病患身体的炎症性疾病就会加重, 或者引发炎症性疾病。目前这个复杂且涉及面较多的转化过程我们还没有全部弄清楚, 但是如果沿着这个方向继续深入研究, 那么自身免疫性疾病、炎症性疾病的治疗就会有大的突破。

二、巨噬细胞极化对骨关节炎的影响

1. 骨关节炎概述

骨关节炎就是关节处发生病变，而其发病部位可以使身体中的任意关节，关节炎发病时主要涉及到的部位包括关节软骨、滑膜、韧带、关节囊、关节周围肌肉组织还有软骨下骨等和关节处相关组织，随着病患年龄的增长，会有较高几率发生致残。关节作为人体骨骼部位之间的连接部位，对我们的日常生活行动能力有非常大的影响，一旦患上关节炎，势必会影响到日常生活，尤其是年龄越大影响越大，不仅会影响病患及家庭的生活，还会给社会带来一定的负担。而且目前仍然没有更好的临床治疗方法能根除这种疾病，只能根据病患的患病情况进行疼痛缓解、畸形矫正、改善关节功能等针对性治疗，对于较为严重，关节处已经发生严重变形的且药物治疗效果不大时还可以通过手术治疗的方法来改善病患的关节功能，虽然无法完全根治，但是也能最大限度的改善病患现状，提高生活质量。

2. 炎症性疾病骨关节炎的发病病因

实际上作为骨关节炎的发病病因至今没有完全了解清楚，主要是人体内部涉及到的很多病因都是相互、综合作用下的结果，因此目前已知的是骨关节炎病患的关节处的滑膜组织成分是在炎症反应的，而且骨关节炎的严重程度与滑膜处炎症反应严重程度具有正相关^[5]，滑膜细胞及相关血管发生了增生和炎性细胞浸润，使得炎症反应发生，进而影响骨关节的作用。除此之外，根据临床对骨关节炎病患的数据进行研究和分析可知，来自病患自身的病因包括了年龄、身体发胖、身体存在炎症、创伤、遗传因素等，在已知的患病高危因素中年龄大、身体超重占主导病因，因为随着年龄增长，病患自身的钙流失、代谢能力下降、废物累积、创伤以及身体各处关节长期负重太大，都是引发骨关节炎发生的病因。

3. 巨噬细胞极化在骨关节炎中的作用

根据对骨关节炎中的发生病变的滑膜组织进行研究，其中主要的炎症细胞就是巨噬细胞，具体来说是由巨噬细胞分泌的促炎因子和软骨基质降解酶，导致了滑膜炎的发生，骨关节炎的加重，进而导致了病患关节逐渐出现退行性病变。换个思路来说，如果我们能在临床上将滑膜组织炎症反应与巨噬细胞的关系和作用机制研究清楚，那么对于骨关节炎的有效治疗就会有非常重要的意义^[6]。

三、巨噬细胞极化在骨关节炎中的作用

1. 引起低级别的关节炎

巨噬细胞极化后产生的 M1 分型就会分泌促炎因子导致关节炎的发生，而其实在一开始，骨关节炎的早期症状被认为是一种年龄增长，正常身体关节长时间磨损引起的不良反应，而随着研究的深入，了解到其实是人体巨噬细胞 M1 分型细胞引起的较低级别的炎症性疾病。并且这个过程其实是一种持续性的慢性炎症性疾病，而滑膜组织中的巨噬细胞就是其中最关键型效应细胞。

2. 抑制软骨形成

骨关节中的软骨，这是位于关节处的主要由胶原纤维组成的厚度在 3-5mm 的组织，它在关节中可以分泌关节滑液，起到保护关节、润滑、减震的作用。一旦巨噬细胞极化后的 M1 型细胞抑制了软骨细胞生成，导致软骨无法正常形成的话，病患关节软骨会不断变薄，一旦消失就会出现疼痛、摩擦感、酸胀感等不适症状，也是骨关节炎的主要临床表现。

3. 影响间充质软骨干细胞的分化

间充质软骨干细胞是一种能够帮助关节软骨进行损伤修复的细胞类型，但是巨噬细胞极化后的 M1 型巨噬细胞同样可以通过分泌细胞因子来影响间充质软骨干细胞的正常分化，导致无法修复受损的关节软骨，也会导致骨关节炎的发生或加重病情。

4. 干扰软骨细胞的合成、分解和代谢

要生成软骨细胞，就需要激活关节软骨细胞，使其进行增殖和分化，但是巨噬细胞在发生极化之后产生的 M1 分型同样还会通过分泌细胞因子来影响或抑制软骨细胞的正常活动，从而达到引导骨关节炎发生和病情加重的结果。

巨噬细胞极化后的细胞分型 M1，能对骨关节炎的发生、发展和恶化产生直接或间接的作用，而且不仅如此，根据研究报道显示^[7]，有一种蛋白分子叫 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3 级 Tim-3 是一种在机体免疫系统中扮演者各类细胞表达的分子，由其传导的信号可以对巨噬细胞的免疫反应进行增强或抑制，尤其可以调控巨噬细胞的极化反应，因此在骨关节炎尤其是类风湿性关节炎中有很重要的作用。除此之外，mTOR 也是一种调节细胞代谢的中枢调节因子，研究显示其可以调控骨关节中滑膜巨噬细胞极化成 M1 分型的过程，尤其在 mTOR 复合物之一的 mRORC1 失活后，就可以增强巨噬细胞极化向 M1 分型转化，要知道 M2 的作用功效刚好与 M1 型巨噬细胞相反，就可以缓解、组织骨关节炎的进一步病变甚至还会有预防、治疗骨关节炎的可能性。

四、总结与展望

随着对骨关节炎中巨噬细胞极化不同分型的作用效果和机制的深入研究，通过对巨噬细胞极化分型进行控制达到治疗骨关节炎的目的是一种可探索的途径，尤其是对骨关节中滑膜巨噬细胞极化分型进行控制这种方式^[8]。根据对巨噬细胞极化后对骨关节炎疾病的不同参与途径来看，极化后的 M1 分型毋庸置疑的是会引发、加重骨关节炎发生的，但同时也说明与 M1 分型完全相反的 M2 分型巨噬细胞则是治疗骨关节炎、预防骨关节炎的有效探究途径。另外目前临床上除了使用抗炎药物缓解骨关节炎症状，并没有更好的治疗方法，但值得关注的是有一些从中草药中提取出来的单一成分比如萝卜硫素、异补骨脂素等^[9,10]可以通过调节细胞表面的标志物来对巨噬细胞的分型方向进行调节，从而达到治疗骨关节炎的目的，因此也是未来具有巨大研究潜力的药物，相信经过不懈的研究和努力，会成为现实，为那些备受困扰的骨关节炎患者带来福音。

参考文献：

- [1]王东轶,沈俊逸,陆乐等.巨噬细胞极化失衡与类风湿关节炎疾病活动及骨侵蚀的相关性[J].医学研究生学报,2021,34(8):823-828.
- [2]曹建刚,陈德生.骨关节炎中的滑膜巨噬细胞作用与特点[J].中国组织工程研究,2020,24(29):4731-4736.
- [3]黄自坤,李雪,罗清等.类风湿关节炎单核巨噬细胞极化表型分析及临床意义[J].安徽医科大学学报,2018,53(4):605-609.
- [4]徐以明,薛松,桑伟林等.巨噬细胞极化在骨关节炎中的作用[J].中国骨与关节杂志,2020,9(9):689-694.
- [5]徐建斌,徐浩,施杞等.滑膜巨噬细胞影响骨性关节炎的研究进展[J].世界科学技术-中医药现代化,2020,22(6):2074-2079.
- [6]周琦,孙慧娟,于栋华等.巨噬细胞 M1/M2 型极化在不同疾病中的作用机制[J].中国药理学通报,2020,36(11):1502-1506.
- [7]钟玉梅,陈洋,罗小超等.Tim-3 调控巨噬细胞极化在类风湿性关节炎中的研究进展[J].天津医药,2020,48(9):898-902.
- [8]郭亚伟.滑膜巨噬细胞的起源及不同起源的滑膜巨噬细胞在类风湿性关节炎中的表型研究[D].安徽医科大学,2020.
- [9]何泓朴,许冠华,林进等.巨噬细胞在类风湿性关节炎中的作用[J].医学研究杂志,2022,51(2):8-11,15.
- [10]田展松.异补骨脂素调节巨噬细胞极化在骨关节炎中的抗炎作用机制研究[D].陆军军医大学,2021.