

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.15.010  
文章编号: 1005-8982 (2023) 15-0062-07

综述

## 类风湿关节炎骨破坏的细胞网络调控 及治疗研究进展\*

邓颖, 金璨, 段志豪, 张晓丽, 李世刚  
(三峡大学基础医学院, 湖北 宜昌 443002)

**摘要:** 类风湿关节炎是一种累及多个关节的慢性全身性自身免疫性疾病,可引起不可逆转的关节畸形甚至残疾。骨破坏是类风湿关节炎患者关节损伤的主要原因,各细胞参与了骨破坏进程,相互作用形成复杂的网络。因此,该文综述了近年类风湿关节炎骨破坏中的细胞网络调控作用机制及药物治疗进展,拟阐明细胞网络调节类风湿关节炎骨破坏的过程,为开发类风湿关节炎骨破坏的防治药物提供思路。

**关键词:** 类风湿关节炎; 骨破坏; 细胞网络; 作用机制; 新靶点

**中图分类号:** R684.3

**文献标识码:** A

## Advances in regulation of cellular network and treatment of bone destruction in rheumatoid arthritis\*

Deng Ying, Jin Can, Duan Zhi-hao, Zhang Xiao-li, Li Shi-gang  
(Three Gorges University School of Medicine, Yichang, Hubei 443002, China)

**Abstract:** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease involving multiple joints and can cause irreversible joint deformity and even disability. Bone destruction is the primary cause of joint damage in RA patients, and various cells are involved in the process of bone destruction, interacting to form a complex network. Therefore, this review summarizes the mechanisms of regulation of cellular networks in the destruction of RA bones and the progress of pharmacotherapy in recent years, and elucidates the process of cell network regulation of RA bone destruction, so as to provide ideas for drug development for the prevention and treatment of RA bone destruction.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; bone destruction; cell network; mechanism of action; new targets

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种慢性全身性炎症疾病,不可逆的骨破坏最终将导致关节功能障碍甚至畸形<sup>[1]</sup>。正常情况的骨组织处于动态平衡状态,破骨细胞的骨吸收和成骨细胞的骨形成失衡导致了RA的骨破坏<sup>[2]</sup>,其他各细胞通过作用于破骨细胞形成复杂的信号网络共同调节骨破坏的进程。而RA骨破坏在细胞和分子水平可能存在着异质性,这可以部分解释尽管RA的临床治疗有

多选择,但仍有很大一部分患者产生耐药,需要个体化治疗。因此,充分认识骨破坏的细胞分子机制对开发高效的治疗药物尤为重要。本文综述RA骨破坏中的细胞分子机制及药物治疗的研究进展。

### 1 RA骨破坏的细胞网络调控

#### 1.1 破骨细胞对骨破坏的直接作用

破骨细胞被证明是RA骨破坏的主要原因。虽

收稿日期: 2022-10-11

\* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 82274170, No: 81673665)

[通信作者] 李世刚, E-mail: fox201@163.com; Tel: 15872458627

然间质细胞和免疫细胞都对炎症性骨破坏有作用,但破骨细胞是最终影响骨破坏的细胞。破骨细胞来源于骨髓造血干细胞,是一种多核巨细胞,存在于钙化软骨区域的吸收陷窝及紧邻钙化软骨的软骨下骨,具有破骨能力,在关节炎的稳态骨重建和成骨过程中起着举足轻重的作用<sup>[3]</sup>。

经药物治疗后,胶原诱导的关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)模型小鼠的膝关节破骨细胞数量和破骨细胞有关基因的表达都降低<sup>[4]</sup>。同时 DENG 等<sup>[5]</sup>研究表明,RA 关节炎破骨细胞凋亡不足可导致关节炎和破坏的持续进展。可见,抗 RA 治疗后,破骨细胞的产生会减少,反之,破骨细胞的增多会导致 RA 的进展。

不仅破骨细胞数量的改变会影响骨破坏的程度,其功能的改变也会直接影响骨破坏。KADONO 等<sup>[6]</sup>报道了一例与骨质增生相关的 RA,这是一种以骨吸收减少导致骨量增加为特征的遗传性疾病,其破骨细胞活性明显降低,虽然患者软骨破坏进展迅速并表现出严重的炎症,但破骨细胞活性降低,骨破坏进展缓慢。从上述结果可以看出,破骨细胞是 RA 骨破坏的直接作用细胞,同时也调节了 RA 骨破坏的过程。

## 1.2 对骨破坏间接作用的细胞

### 1.2.1 成纤维样滑膜细胞 (fibroblast-like synoviocytes, FLS)

FLS 是一种非免疫细胞,可产生滑膜液并生成关节内膜细胞外基质(extra cellular matrix, ECM)。在 RA 中,FLS 不仅可增殖促进血管翳形成,还可通过产生基质金属蛋白酶破坏 ECM,并分泌各种促炎细胞因子[肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ 、白细胞介素-6 和白细胞介素-17]、趋化因子[单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1) 和白细胞介素-8] 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 来促进和维持关节炎,同时可分泌大量核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体 (nuclear factor  $\kappa$ B receptor activation factor ligand, RANKL) 来促进破骨细胞形成的骨破坏<sup>[7]</sup>。

抑制 FLS 的迁移可减少 CIA 模型小鼠的关节肿胀和破坏,表明 FLS 是骨破坏的关键介质<sup>[8]</sup>。JIANG 等<sup>[9]</sup>将佐剂诱导的关节炎 (adjuvant-induced arthritis, AIA) 模型大鼠的 FLS 和外周血单核细胞共同培养来

诱导破骨细胞分化,通过转染 miR-143-3p 模拟物和 miR-143-3p 抑制剂,检测共培养细胞上清液中 RANKL 及巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony stimulating factor, M-CSF) 的表达,结果表明转染 miR-143-3p 模拟物时, M-CSF 和 RANKL 水平显著降低,但转染 miR-143-3p 抑制剂时, M-CSF 和 RANKL 水平升高,表明 FLS 可通过分泌 M-CSF 和 RANKL 促进破骨细胞生成,导致骨破坏,而 miR-143-3p 可逆转这一作用。

以上结果表明,FLS 的增殖和迁移可促进 RA 骨破坏,抑制 FLS 的作用可能为治疗 RA 的潜在靶点。

### 1.2.2 Th17 细胞和 Treg 细胞

CD4<sup>+</sup> T 细胞浸润到关节滑膜是 RA 的重要病理特征,其中辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17)/调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Tr cell) 的平衡在破骨细胞的分化中起着举足轻重的作用。

研究发现 Th17 不仅可通过产生白细胞介素-17 来增强破骨细胞的生成活性,还可通过上调 RANKL 来诱导破骨细胞形成从而介导骨吸收<sup>[10]</sup>。另外,白细胞介素-17 还可增加促炎细胞因子如 TNF- $\alpha$  和白细胞介素-1 的表达,并提高破骨细胞前体对 RANKL 的敏感性<sup>[11]</sup>。而 Tr cell 不仅可以分泌转化生长因子 (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 和白细胞介素-10 及白细胞介素-4 等细胞因子,还可以利用细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 细胞的接触来抑制破骨细胞的形成<sup>[12]</sup>。WANG 等<sup>[13]</sup>采用流式细胞术分析了 86 例 RA 患者和 50 例健康者的血液淋巴细胞,与健康者比较,RA 患者的 Th17 占比增加,而 Tr cell 的占比降低。而在 CIA 小鼠模型中,调节 Th17/Tr cell 的平衡可有效抑制炎症反应和关节破坏<sup>[14]</sup>。可见, Th17 促进骨破坏,而 Tr cell 抑制骨破坏,对 Tr cell 和 Th17 细胞平衡的调节有望成为治疗 RA 的新靶点。

### 1.2.3 肥大细胞

肥大细胞是一种组织驻留的先天免疫细胞,其在 RA 的发生、发展中发挥着重要作用,特别是在 RA 早期阶段<sup>[15]</sup>。在 RA 中,软骨侵蚀和基质破坏的部位存在局部高浓度的肥大细胞及其活化和脱颗粒现象,这表明肥大细胞的激活参与了骨破坏过程。成熟肥大细胞内储存了大量预先形成的介质,如肝素、组胺、胰蛋白酶、糜酶、血小板源性生长因子、TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-6、白细胞介素

-8 等,这些介质可在炎症或过敏反应时受到刺激而迅速释放,并从头合成各种细胞因子、趋化因子、生长因子等<sup>[6]</sup>。

LIND 等<sup>[17]</sup>研究表明,缺乏糜酶的小鼠骨量增加,可见肥大细胞产生的介质会促进骨破坏。肥大细胞产生的介质组胺可直接作用于破骨细胞、破骨细胞前体和成骨细胞,通过自分泌或旁分泌机制促进破骨细胞的形成<sup>[18]</sup>。KIM 等<sup>[19]</sup>用组胺处理 RA 患者滑液和外周血 CD4<sup>+</sup>单核细胞,结果发现,组胺与组胺受体 4 结合并刺激 RA 单核细胞中 RANKL 的表达,促进破骨细胞的分化成熟。此外,肥大细胞产生的 TNF- $\alpha$  也能促进破骨细胞形成,加快骨破坏进程<sup>[20]</sup>。MARAHLEH 等<sup>[21]</sup>研究发现 TNF- $\alpha$  可诱导白细胞介素-1 $\beta$ 、白细胞介素-6 和 TNF- $\alpha$  自身的表达,并通过 RANKL/核因子  $\kappa$ B 受体活化因子(nuclear factor  $\kappa$ B receptor activation factor, RANK)信号通路促进骨破坏。

KIM 等<sup>[22]</sup>研究了活化的肥大细胞对人破骨细胞分化的影响,结果表明,肥大细胞可以通过产生破坏组织的细胞因子间接刺激破骨细胞生成,也可以

直接刺激破骨细胞前体产生破骨细胞。在肥大细胞缺乏的动物中, K/BxN 血清诱导的关节炎(KitW/W-v)的严重程度明显降低,这表明肥大细胞对 RA 的发展至关重要<sup>[23]</sup>。

以上结果表明,肥大细胞对早期 RA 的骨破坏具有推动作用。但是,近年来有研究报道,肥大细胞在 RA 晚期骨重塑过程中也具有促进作用。例如, RAMIREZ-GARCIALUNA 等<sup>[24]</sup>通过比较正常野生型(wild type, WT)和肥大细胞缺陷型 Cpa3Cre/+ 小鼠的骨修复,发现 Cpa3Cre/+ 小鼠愈合骨中无肥大细胞,而 WT 小鼠愈合骨中出现肥大细胞,同时 Cpa3Cre/+ 小鼠修复组织的血管再生和矿化骨沉积出现延迟和紊乱,且大多数 Cpa3Cre/+ 小鼠的纤维愈合不良,这表明肥大细胞可促进骨愈合。基于此,目前还没有完全阐明其在 RA 骨破坏中的影响,需要进一步的研究。

**1.2.4 其他细胞的作用** 除了上述细胞外,巨噬细胞、B 细胞及其产生的自身抗体等也参与了骨破坏进程,各细胞间相互作用,共同促进了 RA 骨破坏的发生,见图 1。

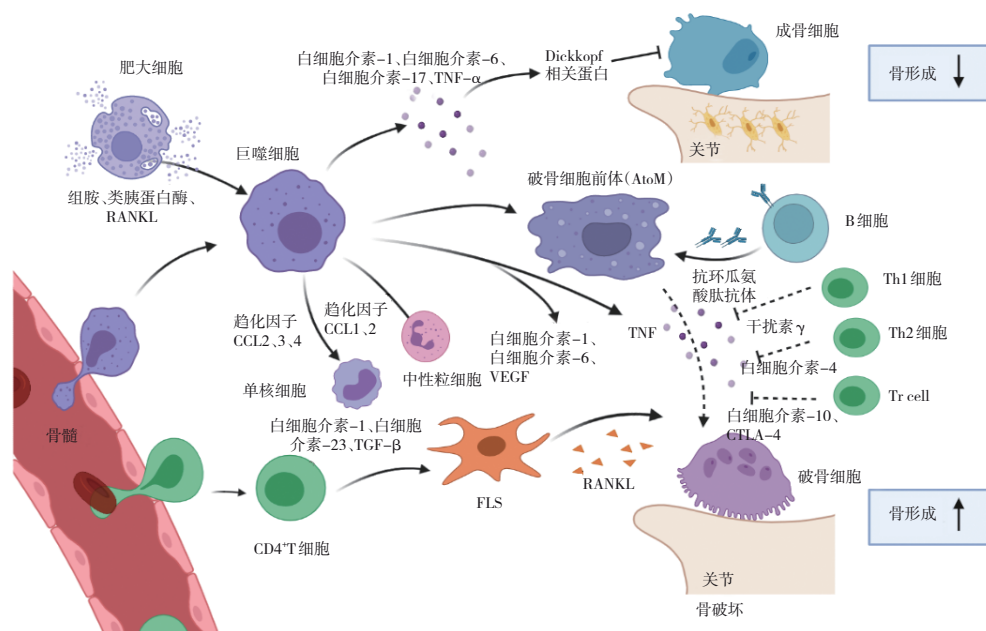


图 1 骨破坏的细胞网络调控

XUAN 等<sup>[25]</sup>通过微阵列分析了骨髓来源巨噬细胞分化为破骨细胞的基因表达谱,鉴定了 387 个在其分化过程中过表达的基因,发现趋化因子配体 CCL4 表现出明显的上调信号,提示趋化因子参与破骨细胞生成。此外,研究表明来自于 RA 患者的抗

环瓜氨酸肽抗体(anti-cyclic citrulline peptide antibody, ACPA)能够刺激小鼠及人体破骨前体细胞分化为成熟破骨细胞,并强化其效应功能,即体外骨吸收和炎症介质的产生<sup>[26]</sup>。

综上所述,各细胞、细胞因子、趋化因子、自身

抗体之间的相互作用构成了复杂的网络共同调节骨破坏。

## 2 靶向骨破坏的相关药物治疗

### 2.1 直接靶向破骨细胞治疗骨破坏

肌肉生长抑制素是一种破骨细胞分化的直接调节剂,DANKBAR等<sup>[27]</sup>研究表明肌生长抑制素的缺乏可改善人类肿瘤坏死因子转基因(Human tumor necrosis factor transgenic, hTNFtg)小鼠及K/BxN血清诱导的关节炎模型的严重程度,主要表现为骨破坏减少。ZHU等<sup>[28]</sup>研究发现大麻素受体2选择性激动剂JWH133可通过抑制破骨细胞生成和调节炎症反应来改善CIA小鼠的病理性骨破坏。研究发现牛蒡酸可通过靶向RANKL诱导的细胞内信号通路下调核因子 $\kappa$ B活性、细胞外信号调节酶磷酸化和钙振荡,从而减弱骨破坏<sup>[29]</sup>。CHEN等<sup>[30]</sup>采用同时抑制Notch1和Notch3的Notch信号抑制剂LY411575治疗CIA大鼠,抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP)染色结果表明经LY411575治疗后CIA大鼠踝关节破骨细胞数量明显减少,骨破坏减轻。此外,WU等<sup>[31]</sup>研究表明抗RANKL疫苗能诱导高效价抗体反应并抑制破骨细胞生成,还能显著防止骨侵蚀并改善CIA小鼠模型的严重程度,同时改善了CIA小鼠的临床情况,这些结果表明抗RANKL疫苗在RA骨破坏中的潜在应用。地诺单抗是RANKL受体激活剂的抑制剂,可保护骨质疏松患者的骨骼,一项队列研究显示,地诺单抗可抑制破骨细胞的分化成熟,减少骨吸收,降低RA患者的骨折可能<sup>[32]</sup>。研究发现葛根素可通过减少单核细胞趋化蛋白-1来阻止破骨细胞迁移,在破骨细胞前体多核过程中调节破骨细胞分化,并抑制破骨细胞生成<sup>[33]</sup>。

近年来,中药在RA骨破坏治疗方面也有了一些进展。研究发现风湿祛痛胶囊可通过降低CIA大鼠炎症关节和血清中RANKL与骨保护素(Osteoprotegerin, OPG)的百分比,同时阻止破骨细胞生成来减轻CIA大鼠的骨质损害<sup>[34]</sup>。在体内和体外模型中,獐牙菜苷治疗降低了TRAP、RANKL和RANK的表达,并显著增加了OPG水平,调节了成骨细胞和破骨细胞共培养系统中促炎细胞因子、基质金属蛋白酶(matrix metallo proteinases, MMP)和核因

子 $\kappa$ B的水平<sup>[35]</sup>。马茹等<sup>[36]</sup>使用治尪汤联合甲氨蝶呤治疗CIA大鼠,结果表明高剂量治尪汤对甲氨蝶呤具有增效减毒的作用,并可通过抑制RANKL/RANK/OPG信号通路来抑制破骨细胞产生,进而抑制骨破坏。以上结果表明,中药可阻断RA骨破坏,但进入临床治疗还需进一步研究。

以上研究都是药物通过阻碍破骨细胞生成来抑制骨破坏,但都处于临床前的实验阶段。在已上市的药物中,艾拉莫德作为一种免疫抑制剂,其与甲氨蝶呤联合治疗已被证明是治疗RA患者安全有效的方法<sup>[37]</sup>。研究表明艾拉莫德不仅通过干扰RANKL和TNF- $\alpha$ 信号抑制破骨细胞的产生,还抑制成熟破骨细胞的骨吸收<sup>[38]</sup>。JMT103为目前国内首个上市的RANKL单克隆抗体,1期研究表明,JMT103可通过抑制RANKL/RANK信号通路介导破骨细胞分化成熟与功能活性,在实体瘤骨转移患者中具有良好的安全性和潜在的临床活性,推测其在RA骨破坏中具有治疗作用<sup>[39]</sup>。

### 2.2 通过细胞网络调节治疗骨破坏

**2.2.1 靶向FLS** 咪唑酮是一种铁死亡诱导剂,在CIA小鼠模型中可减少滑膜中FLS的数量。研究发现低剂量咪唑酮在CIA模型中可诱导FLS中的铁死亡并减轻滑膜炎症的严重程度,从而延缓RA的进展<sup>[40]</sup>。组蛋白去甲基化酶JMJD3也被发现可通过调节RA中FLS的增殖和侵袭来改善关节肿胀和减少骨破坏,减轻CIA小鼠的关节炎严重程度<sup>[41]</sup>。李生贵等<sup>[42]</sup>研究发现circGFRA1在RA的FLS中可靶向负调控miR-642a-5p,下调circGFRA1可抑制RA中FLS的增殖、迁移及侵袭性。此外,酪氨酸激酶抑制剂培非替尼可靶向抑制白细胞介素-1 $\beta$ 诱导的RA患者FLS的增殖及迁移<sup>[43]</sup>。以上研究都为通过抑制FLS的增殖和迁移来间接抑制RA的骨破坏。

**2.2.2 靶向Tr cell和Th17** 靶向Tr cell和Th17的药物有不少研究。LIU等<sup>[44]</sup>研究发现去甲肾上腺素可通过 $\beta$ 2-肾上腺素能受体信号传导抑制Th17的分化和功能,从而对CIA小鼠发挥抗炎作用。阿普司特是一种口服磷酸二酯酶4抑制剂,有研究表明其可降低Th17和Th1细胞的数量,而增加Tr cell的数量,并降低FLS的迁移能力,防止CIA小鼠发生骨破坏<sup>[45]</sup>。丁酸盐是一种由厌氧肠道微生物群产生的功能性短链脂肪酸,研究表明其能介导CD4<sup>+</sup>T细胞

向 Tr cell 分化,促进 Tr cell 产生抗炎细胞因子白细胞介素-10,从而抑制 CIA 小鼠模型的骨破坏<sup>[46]</sup>。此外,NIU 等<sup>[47]</sup>对 55 例 RA 患者使用西罗莫司治疗,发现其可选择性地增加循环 Tr cell 的数量,恢复 RA 患者体内的 Th17/Tr cell 平衡,从而降低 RA 的发作率。

**2.2.3 靶向肥大细胞** 虽然已知许多具有抑制肥大细胞活化能力的药物,但大多数都是非特异性的。例如,色甘酸钠作为著名的肥大细胞稳定剂,可降低模型动物关节炎的严重程度<sup>[48]</sup>。然而,色甘酸钠对小鼠的有效性和特异性一直受到质疑,对人类的作用机制尚未完全阐明。

别嘌醇是抑制尿酸产生的经典药物,然而新近研究发现别嘌醇对 IL-17A 诱导的肥大细胞炎症反应有抑制作用,经别嘌醇治疗后升高的炎症、活化的环氧化酶 2/前列腺素 E2 和诱导型一氧化氮合酶/一氧化氮轴,以及氧化应激均得到缓解<sup>[49]</sup>,推测其可抑制 RA 骨破坏。关于通过肥大细胞抑制 RA 骨破坏的相关研究较少,需要更多的深入研究来为 RA 骨破坏的防治提供基础。

### 3 小结和展望

不可逆的骨破坏对 RA 患者的生活质量造成了严重的影响,因此,明晰骨破坏机制尤其重要。本文综述了在 RA 骨破坏的发生、发展中各细胞的网络调控机制,破骨细胞作为骨破坏的最终效用细胞,在该过程中占据着主导地位,而通过分泌各种细胞因子和趋化因子来影响破骨细胞的 FLS、Tr cell、Th17 及肥大细胞等也参与了骨破坏的过程。在 RA 不同病理阶段,参与 RA 骨破坏进展的各种细胞、细胞因子、信号通路网络错综复杂,骨破坏的具体作用机制尚未明确,需要更深入地挖掘。

目前,临床上对 RA 患者治疗药物的研究有了一定突破,已上市的生物制剂中使用最普遍的是 TNF- $\alpha$  抑制剂、白细胞介素-6 受体抑制剂。虽然这些药物具有一定的临床疗效,但常伴随着较多的副作用,且价格昂贵,并不能适应所有 RA 患者。因此,开发安全高效、低耐药且价格低廉的护骨良药任重道远。

#### 参 考 文 献 :

[1] XIN P L, JIE L F, CHENG Q, et al. Pathogenesis and function of interleukin-35 in rheumatoid arthritis[J]. *Front Pharmacol*, 2021,

12: 655114.

- [2] HASEGAWA T, KIKUTA J, ISHII M. Imaging of bone and joints *in vivo*: pathological osteoclastogenesis in arthritis[J]. *Int Immunol*, 2021, 33(12): 679-686.
- [3] RAYNAUD-MESSINA B, VEROLLET C, MARIDONNEAU-PARINI I. The osteoclast, a target cell for microorganisms[J]. *Bone*, 2019, 127: 315-323.
- [4] WANG Z Y, LI Z J, WANG G J, et al. Salubrinal alleviates collagen-induced arthritis through promoting P65 degradation in osteoclastogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3501.
- [5] DENG C F, ZHANG Q, HE P H, et al. Targeted apoptosis of macrophages and osteoclasts in arthritic joints is effective against advanced inflammatory arthritis[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2174.
- [6] KADONO Y, TANAKA S, NISHINO J, et al. Rheumatoid arthritis associated with osteopetrosis[J]. *Mod Rheumatol*, 2009, 19(6): 687-690.
- [7] NYGAARD G, FIRESTEIN G S. Restoring synovial homeostasis in rheumatoid arthritis by targeting fibroblast-like synoviocytes[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(6): 316-333.
- [8] JI M, RYU H J, BAEK H M, et al. Dynamic synovial fibroblasts are modulated by NBCn1 as a potential target in rheumatoid arthritis[J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(4): 503-517.
- [9] JIANG B P, YUAN C C, HAN J, et al. miR-143-3p inhibits the differentiation of osteoclast induced by synovial fibroblast and monocyte coculture in adjuvant-induced arthritic rats[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 5565973.
- [10] CHEN S X, GUO C Q, WANG R, et al. Monocytic MDSCs skew Th17 cells toward a pro-osteoclastogenic phenotype and potentiate bone erosion in rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(5): 2409-2420.
- [11] FUNAKI Y, HASEGAWA Y, OKAZAKI R, et al. Resolvin E1 inhibits osteoclastogenesis and bone resorption by suppressing IL-17-induced RANKL expression in osteoblasts and RANKL-induced osteoclast differentiation[J]. *Yonago Acta Med*, 2018, 61(1): 8-18.
- [12] YI L K, LI Z, JIANG H S, et al. Gene modification of transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) and interleukin 10 (IL-10) in suppressing Mt sonicate induced osteoclast formation and bone absorption[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 5200-5207.
- [13] WANG T, RUI J B, SHAN W Q, et al. Imbalance of Th17, Treg, and helper innate lymphoid cell in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2022, 41(12): 3837-3849.
- [14] JIN S W, CHEN H J, LI Y S, et al. Maresin 1 improves the Treg/Th17 imbalance in rheumatoid arthritis through *miR-21*[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(11): 1644-1652.
- [15] RIVELLESE F, ROSSI F W, GALDIERO M R, et al. Mast cells in early rheumatoid arthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8): 2040.
- [16] DAHLIN J S, MAURER M, METCALFE D D, et al. The ingenious mast cell: Contemporary insights into mast cell

- behavior and function[J]. *Allergy*, 2022, 77(1): 83-99.
- [17] LIND T, GUSTAFSON A M, CALOUNOVA G, et al. Increased bone mass in female mice lacking mast cell chymase[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0167964.
- [18] KRONER J, KOVTUN A, KEMMLER J, et al. Mast cells are critical regulators of bone fracture - induced inflammation and osteoclast formation and activity[J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(12): 2431-2444.
- [19] KIM K W, KIM B M, LEE K A, et al. Histamine and histamine H4 receptor promotes osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1197.
- [20] EKLUND K K. Mast cells in the pathogenesis of rheumatic diseases and as potential targets for anti-rheumatic therapy[J]. *Immunol Rev*, 2007, 217: 38-52.
- [21] MARAHLEH A, KITAURA H, OHORI F, et al. TNF- $\alpha$  directly enhances osteocyte RANKL expression and promotes osteoclast formation[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2925.
- [22] KIM K W, KIM B M, WON J Y, et al. Regulation of osteoclastogenesis by mast cell in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1): 124.
- [23] LEE D M, FRIEND D S, GURISH M F, et al. Mast cells: a cellular link between autoantibodies and inflammatory arthritis[J]. *Science*, 2002, 297(5587): 1689-1692.
- [24] RAMIREZ-GARCIALUNA J L, CHAN D, SAMBERG R, et al. Defective bone repair in mast cell-deficient *Cpa3Cre/+* mice[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0174396.
- [25] XUAN W H, FENG X K, QIAN C, et al. Osteoclast differentiation gene expression profiling reveals chemokine CCL4 mediates RANKL-induced osteoclast migration and invasion via PI3K pathway[J]. *Cell Biochem Funct*, 2017, 35(3): 171-177.
- [26] KRISHNAMURTHY A, JOSHUA V, HAJ HENSVOLD A, et al. Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoantibody-mediated bone loss[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(4): 721-729.
- [27] DANKBAR B, FENNEN M, BRUNERT D, et al. Myostatin is a direct regulator of osteoclast differentiation and its inhibition reduces inflammatory joint destruction in mice[J]. *Nat Med*, 2015, 21(9): 1085-1090.
- [28] ZHU M, YU B Q, BAI J X, et al. Cannabinoid receptor 2 agonist prevents local and systemic inflammatory bone destruction in rheumatoid arthritis[J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34(4): 739-751.
- [29] WANG G, CHEN K, MA C, et al. Roburic acid attenuates osteoclastogenesis and bone resorption by targeting RANKL-induced intracellular signaling pathways[J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(3): 1790-1803.
- [30] CHEN J H, LI J, CHEN J Q, et al. Treatment of collagen-induced arthritis rat model by using Notch signalling inhibitor[J]. *J Orthop Translat*, 2021, 28: 100-107.
- [31] WU T L, LI F, SHA X, et al. A novel recombinant RANKL vaccine prepared by incorporation of an unnatural amino acid into RANKL and its preventive effect in a murine model of collagen-induced arthritis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 64: 326-332.
- [32] ZEBAZE R, LIBANATI C, MCCLUNG M R, et al. Denosumab reduces cortical porosity of the proximal femoral shaft in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(10): 1827-1834.
- [33] LIN S F, KE D S, LIN Y Q, et al. Puerarin inhibits the migration of osteoclast precursors and osteoclastogenesis by inhibiting MCP-1 production[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2020, 84(7): 1455-1459.
- [34] LI Y Q, YANG C, JIA K X, et al. Fengshi Qutong capsule ameliorates bone destruction of experimental rheumatoid arthritis by inhibiting osteoclastogenesis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 282: 114602.
- [35] HAIRUL-ISLAM M I, SARAVANAN S, THIRUGNANASAMBANTHAM K, et al. Swertiamarin, a natural steroid, prevent bone erosion by modulating RANKL/RANK/OPG signaling[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 53: 114-124.
- [36] 马茹, 郭子嘉, 陶庆文, 等. 治尪汤联合甲氨蝶呤调节 RANKL/OPG 通路改善胶原诱导关节炎大鼠骨破坏的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(5): 46-54.
- [37] TAN J Y, DAN J Q, LIU Y. Clinical efficacy of methotrexate combined with iguratimod on patients with rheumatoid arthritis and its influence on the expression levels of HOTAIR in serum[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 2486617.
- [38] LI C H, MA Z Z, JIAN L L, et al. Igaratimod inhibits osteoclastogenesis by modulating the RANKL and TNF- $\alpha$  signaling pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107219.
- [39] LIANG X, XUE J L, GE X X, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of JMT103 in patients with bone metastases from solid tumors[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 971594.
- [40] WU J, FENG Z, CHEN L, et al. TNF antagonist sensitizes synovial fibroblasts to ferroptotic cell death in collagen-induced arthritis mouse models[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 676.
- [41] JIA W W, WU W J, YANG D, et al. Histone demethylase JMJD3 regulates fibroblast-like synoviocyte-mediated proliferation and joint destruction in rheumatoid arthritis[J]. *FASEB J*, 2018, 32(7): 4031-4042.
- [42] 李生贵, 潘正启, 叶铄, 等. circGFRA1 靶向 miR-642a-5p 调控类风湿关节炎滑膜成纤维细胞增殖、迁移和侵袭的机制研究[J]. *中国细胞生物学学报*, 2022, 44(7): 1276-1284.
- [43] EMORI T, KASAHARA M, SUGAHARA S, et al. Role of JAK-STAT signaling in the pathogenic behavior of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis: effect of the novel JAK inhibitor peficitinib[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 882: 173238.
- [44] LIU Y, RUI X X, SHI H, et al. Norepinephrine inhibits Th17 cells via  $\beta$ 2-adrenergic receptor ( $\beta$ 2-AR) signaling in a mouse

- model of rheumatoid arthritis[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 1196-1204.
- [45] CHEN W Q, WANG J L, XU Z J, et al. Apremilast ameliorates experimental arthritis *via* suppression of Th1 and Th17 cells and enhancement of CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells differentiation[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1662.
- [46] HUI W P, YU D P, CAO Z, et al. Butyrate inhibit collagen-induced arthritis *via* Treg/IL-10/Th17 axis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 68: 226-233.
- [47] NIU H Q, LI Z H, ZHAO W P, et al. Sirolimus selectively increases circulating Treg cell numbers and restores the Th1/Treg balance in rheumatoid arthritis patients with low disease activity or in DAS28 remission who previously received conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 38(1): 58-66.
- [48] KNEILLING M, HÜLTNER L, PICHLER B J, et al. Targeted mast cell silencing protects against joint destruction and angiogenesis in experimental arthritis in mice[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(6): 1806-1816.
- [49] ZHANG Z Z, MA X R, ZHA Z Q, et al. The protective effects of allopurinol against IL-17A-induced inflammatory response in mast cells[J]. *Mol Immunol*, 2022, 141: 53-59.
- (张蕾 编辑)

本文引用格式：邓颖, 金璨, 段志豪, 等. 类风湿关节炎骨破坏的细胞网络调控及治疗研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(15): 62-68.

**Cite this article as:** DENG Y, JIN C, DUAN Z H, et al. Advances in regulation of cellular network and treatment of bone destruction in rheumatoid arthritis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(15): 62-68.