

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.12.040

# 类风湿关节炎与 Wnt 信号通路抑制因子的关系

陶 蓓 综述,何成松 审校

(西南医科大学附属医院风湿免疫科,四川泸州 646000)

[关键词] 关节炎,类风湿;Wnt 信号通路;Wnt 信号通路抑制因子;成纤维样滑膜细胞

[中图分类号] R593.22

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)12-1703-03

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)作为一种慢性、多系统性、侵袭性、进行性自身免疫性疾病,病程长,难治愈,严重威胁人类健康,影响生活质量,甚至减少患者预期寿命。目前临床上常用治疗 RA 的药物包括非甾体类抗炎药、糖皮质激素和传统改善病情抗风湿药(disease-modifying anti-rhumatic drugs, DMARDs)、生物制剂等,但这些药物的应用均存在各种问题,如不能迅速控制患者病情进展、药物近远期毒副作用大或疗效不确切、价格昂贵等<sup>[1-2]</sup>。最近的一些研究发现,RA 相关信号通路在 RA 的发病中发挥重要作用,特别是 Wnt 信号通路可能发挥关键作用。因此,该通道的研究已成为最近的一个热点<sup>[3-5]</sup>。本文主要总结近年来 Wnt 信号通路抑制因子在 RA 发病机制中所起作用的相关研究,并简要分析该信号通路抑制因子相关药物的应用前景。

## 1 RA 与 Wnt 信号通路

信号通路是指能将细胞外的分子信号经细胞膜传入细胞内发挥效应的一系列酶促反应通路。RA 的主要病理改变为滑膜的炎症与增生,表现为新生血管形成及关节软骨、骨的侵蚀和破坏。其中成纤维样滑膜细胞(fibroblast like synovocytes, FLSs)是滑膜内膜中的重要组成部分,其异常分泌各种细胞因子及趋化因子如 IL-6、IL-8、IL-15 等,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)如 MMP-3 等,促进免疫细胞对关节滑膜的侵袭,加速关节滑膜的炎性渗出等,最终导致 RA 的各种病理改变<sup>[6-7]</sup>。随着对 RA 发病机制研究的不断深入,越来越多的证据表明信号通路的传导异常参与了类风湿关节炎的发病过程,且目前主要集中在对 Wnt 信号通路的异常改变<sup>[7-8]</sup>。

Wnt 信号通路由 Wnt 基因调控,一般分为依赖  $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)的经典 Wnt 信号传导通路( $\beta$ -catenin-dependent canonical Wnt signaling pathways)及不依赖  $\beta$ -连环蛋白的 Wnt 信号传导通路( $\beta$ -catenin-independent non-canonical Wnt signaling pathways),Wnt 信号通路参与细胞的增殖、分化,以及机体的生长发育、肿瘤的发生等生物学过程。最近的研究发现 Wnt 信号通路与 RA 的发病密切相关<sup>[7]</sup>,有研究发现,在 RA 患者的纤维样滑膜细胞(FLS)中存在高水平的  $\beta$ -catenin,而这个过程是通过经典 Wnt 信号通路实现的,于此同时高水平的  $\beta$ -catenin 也通过该途径维持着 FLS 的稳定激活状态<sup>[9]</sup>;还有研究者发现,在 RA 患者骨关节微环境中存在 Wnt 信号通路基因及 DKK-1 的表达上调,且此过程通过经典 Wnt 信号通路途径实现<sup>[10]</sup>;Miao 等<sup>[4]</sup>报道则证明,miR-663 的异常增加,抑制了经典 Wnt 信号通路中腺瘤性结肠息肉病(adenomatous polyposis coli, APC)蛋白的表达,从而导致 RA 患者 FLS 中  $\beta$ -catenin 的聚集,进而导致经典 Wnt 信号通路的异常激活,这一

过程可能与 RA 发病有关<sup>[4]</sup>。此外,许多基础与临床的相关研究均发现 Wnt 信号通路的异常与 RA 发病有一定关系,并发现了一些具有潜在治疗价值的调控靶点<sup>[3,5,11-12]</sup>。

Wnt 信号通路能够维持正常的生物学功能离不开各种信号因子的动态调节,Wnt 信号通路的异常与相应调节因子的异常表达有关。在 Wnt 信号通路异常相关的 RA 中,Wnt 信号通路相关抑制因子的异常表达造成信号通路传导异常,继而产生了一系列病理结果<sup>[7]</sup>。因此,在 RA 中,以 Wnt 信号通路抑制因子为靶点的治疗具有重要的潜在临床应用价值。

## 2 RA 与 Wnt 信号通路抑制因子及其临床应用前景

**2.1 DKK-1** DKK 家族是由富含半胱氨酸的分泌型蛋白构成,最少有 4 种构型,而其中最重要也是研究最多的是 DKK-1。在 RA 发病机制中,DKK-1 通过与 Wnt 蛋白家族绑定受体低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6(low density lipoprotein receptor related proteins 5/6, LRP5/6)和细胞表面受体 Kremen1/2 结合形成复合物,来实现对经典 Wnt 信号通路的抑制,最终导致滑膜的炎性反应、骨的侵蚀、骨量减少。与此同时,Rossini 等<sup>[12]</sup>和 Wang 等<sup>[13]</sup>也发现在 RA 患者血清中 DKK-1 水平与 RA 疾病活动度呈正相关性,进一步证明了 DKK-1 在 RA 病理生理中可能发挥重要作用。根据 DKK-1 导致骨破坏的机制,已有试验证明,DKK-1 抗体通过调节 Wnt 信号通路实现了 RA 患者关节环境的稳定,保护了关节,减轻了损害。最近,利用 DKK-1 参与调节成骨细胞与破骨细胞骨微环境而诱发骨病变的特点,DKK-1 抗体如 BHQ-880、DKN01 能有效抑制骨肿瘤患者中的骨破坏,相关药物已进入 1-2 期临床试验<sup>[14]</sup>。另有研究者在 RA 小鼠模型中,通过导入 DKK-1 抗原决定簇基因疫苗,使 RA 小鼠产生 DKK-1 抗体,降低 RA 小鼠 DKK-1 水平,有效地减轻了 RA 小鼠关节中的骨破坏<sup>[3]</sup>。因此,靶向 DKK-1 的相关药物在 RA 治疗中具有广阔的应用前景。

**2.2 硬骨素** 硬骨素同 DDK-1 一样,通过与细胞外的 LRP5/6 结合,阻止 LRP、Wnt 及卷曲蛋白受体(frizzled, Fz)形成 Wnt/LRP/FZD 复合物,从而达到 Wnt 信号通路的抑制作用,最后产生骨的破坏,这一过程主要针对成骨细胞。在 SOST 转基因(硬骨素为 SOST 基因的表达产物,可以降低成骨细胞活性)小鼠的成骨细胞中高表达人类破骨素,观察破骨素对于骨质的影响,发现破骨素可扰乱正常的骨构架,使骨皮层变薄,骨小梁及板层骨的形成大量减少,并且使软骨发育异常。靶向硬骨素的药物已经在骨关节疾病中进行广泛研究。Romosozumab 作为抗硬骨素的抗体药物,主要通过减少骨的重吸收,促进骨的形成和骨密度的增加,在一个短期的 II 期试验已经证明了其在骨质疏松方面的有效性<sup>[15]</sup>。在 RA 的临床应用研究中,

硬骨素也颇受关注:(1)Massimo 等<sup>[16]</sup>认为硬骨素抗体能够阻止并恢复部分 RA 导致的全身骨量减少,并对四肢骨有一定保护作用,但对关节作用不明显;(2)而 Chen 等<sup>[17]</sup>认为,在 RA 中,虽然硬骨素抗体不能减轻关节水肿,对关节滑膜作用也不明显,但对关节软骨有一定的保护作用。

**2.3 分泌型卷曲相关蛋白**(secreted frizzled-related protein, SFRP) SFRP 是一类可溶性蛋白,作为 Wnt 信号通路阻滞剂的最大家族,SFRP 主要有 SFRP1~5 5 种亚型,且与细胞表面 Wnt 受体 Fz 蛋白在结构上相似,可竞争性结合 Wnt 蛋白,从而达到 Wnt 信号阻滞的作用。除此之外,SFRP 对 Wnt 通路的调节作用还可以通过以下途径:(1)SFRP 可以与 Fz 蛋白受体结合,形成无功能的复合体,阻止 Wnt 信号通路激活;(2)SFRP 之间可以相互结合并作用,调节 Wnt 信号通路;(3)SFRP 也可以通过直接连接 Wnt 蛋白和 Fz 蛋白,两者相互作用,从而促进 Wnt 信号通路激活。正常情况下,Wnt 信号激活与抑制的动态平衡使机体细胞维持正常生理机能。而 SFRP 家族对 Wnt 信号调控机制十分复杂,SFRP 即使在同一生理过程亦可能产生完全相反的结果,对细胞相反的刺激作用也可能造成相同的病理反应。早在十多年前就有研究发现,SFRP 与滑膜炎密切相关,且其在 RA 发病机制中的角色不同:SFRP 1~5 型基因均表达于 RA 和骨关节炎患者的滑膜细胞中,其中 SFRP1 和 SFRP4 基因主要表达在 FLS 的富群,SFRP3 主要表达在巨噬细胞富群。随后的报道指出,从 RA 患者滑膜液中检出的 SFRP1,可以促进 Th17 细胞分化,增多的 Th17 细胞则通过经典 Wnt 信号通路参与自身免疫反应和炎症性疾病;而 SFRP4 能抑制 Wnt 信号通路从而阻止滑膜异常增生;SFRP5 则可能通过下调 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)通路抑制 RA-FLS 的炎性反应<sup>[18]</sup>。综上所述,SFRPs 与 RA 的发病有关,但机制尚不清楚,还停留在基础研究阶段,相关的干预措施还未见大规模报道。

**2.4 其他 Wnt 信号通路抑制因子** 除了上述各种因子外,Wnt 信号通路抑制因子还包括 WIF-1、Cerberus、Wise、IGFBP-4,以及一些跨膜的抑制因子等<sup>[19]</sup>。但这些因子在 RA 中的研究还鲜有报道,距离临床应用还有相当长的距离。

### 3 目前需要解决的问题

Wnt 信号通路的异常在 RA 发病机制中起到重要的作用,Wnt 信号通路的异常往往又与各种抑制因子的异常表达密切相关。而通过对 Wnt 信号通路抑制因子进行干预和调节,为治疗 RA 提供了新的思路和方法<sup>[12,20]</sup>。然而,信号通路的调节是一个复杂的动态平衡,同一个调节因子发挥着不同甚至相反的生物化学作用,不同的调节因子可能发挥相似的生物化学作用,并且各种生化作用之间又相互存在着许多复杂的联系,目前仍然有许多机制尚未完全了解。由于 Wnt 信号通路的复杂性,靶标药物的潜在效应存在不明确性,使人们对于其药物相关研究仍然处于比较初级的阶段<sup>[21]</sup>。尽管有部分研究新药已经进入临床实验阶段,但面对更高效新型药物的要求,仍然有许多的困难需要克服,有关信号通路新型药物的研制及其在临床治疗中的有效性、高效性、安全性等问题仍然需要进一步的实验及临床研究来证明。

### 4 小 结

Wnt 信号通路的异常可促进免疫细胞对关节滑膜的侵袭,增强关节炎症反应等效应,最终导致关节软骨、骨的侵蚀和破坏等病理改变,而 Wnt 信号通路抑制因子在其中发挥了重要作用,如 DKK-1、硬骨素、SFRP 等,通过各种机制影响 Wnt

信号通路的动态平衡,改变成骨细胞、破骨细胞及关节滑膜细胞的正常生理活动,导致关节软骨和骨发生一系列病理生理改变,导致 RA 的发生。对 Wnt 信号通路抑制因子的干预与调节进而提高 RA 的疗效已经引起研究人员的重视,本文通过对 Wnt 信号通路及其抑制因子的研究,为治疗 RA 开发出具有临床应用前景的相关药物提供了更多的科学理论依据。

### 参考文献

- [1] Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11(5): 276-289.
- [2] Colmegna I, Ohata BR, Menard HA. Current understanding of rheumatoid arthritis therapy [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 91(4): 607-620.
- [3] Zhang X, Liu S, Li S, et al. Designation of a novel DKK1 multiepitope DNA vaccine and inhibition of bone loss in Collagen-Induced arthritic mice [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 765490.
- [4] Miao CG, Shi WJ, Xiong YY, et al. MicroRNA-663 activates the canonical Wnt signaling through the adenomatous polyposis coli suppression [J]. *Immunol Lett*, 2015, 166(1): 45-54.
- [5] Ye H, Zhang J, Wang J, et al. CD4 T-cell transcriptome analysis reveals aberrant regulation of STAT3 and Wnt signaling pathways in rheumatoid arthritis: evidence from a case-control study [J]. *Arthritis Res*, 2015, 22(17): 76.
- [6] Emery P. Rheumatoid arthritis in 2014: Exciting times for RA research [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11(2): 69-70.
- [7] Miao CG, Yang YY, He X, et al. Wnt signaling pathway in rheumatoid arthritis, with special emphasis on the different roles in synovial inflammation and bone remodeling [J]. *Cell Signal*, 2013, 25(10): 2069-2078.
- [8] Turner JD, Filer A. The role of the synovial fibroblast in rheumatoid arthritis pathogenesis [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2015, 27(2): 175-182.
- [9] Xiao CY, Pan YF, Guo XH, et al. Expression of  $\beta$ -catenin in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes [J]. *Scand J Rheumatol*, 2011, 40(1): 26-33.
- [10] Caetano-Lopes J, Rodrigues A, Lopes A, et al. Rheumatoid arthritis bone fragility is associated with upregulation of IL17 and DKK1 gene expression [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2014, 47(1): 38-45.
- [11] Miao CG, Yang YY, He X, et al. MicroRNA-152 modulates the canonical Wnt pathway activation by targeting DNA methyltransferase 1 in arthritic rat model [J]. *Biochimie*, 2014, 106: 149-156.
- [12] Rossini M, Viapiana O, Adami S, et al. In patients with rheumatoid arthritis, Dickkopf-1 serum levels are correlated with parathyroid hormone, bone erosions and bone mineral density [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2015, 33(1): 77-83.
- [13] Wang SY, Liu YY, Ye H, et al. Circulating dickkopf-1 is correlated with bone erosion and inflammation in rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(5): 821-827.

- [14] Rachner TD, Göbel A, Benad-Mehner P, et al. Dickkopf-1 as a mediator and novel target in malignant bone disease [J]. *Cancer Lett*, 2014, 346(2):172-177.
- [15] Mcclung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(5):412-420.
- [16] Marenzana M, Vugler A, Moore A, et al. Effect of sclerostin-neutralising antibody on periarticular and systemic bone in a murine model of rheumatoid arthritis: a microCT study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(5):R125.
- [17] Chen XX, Baum W, Dwyer D, et al. Sclerostin inhibition reverses systemic, periarticular and local bone loss in arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(10):1732-1736.
- [18] Kwon YJ, Lee SW, Park YB, et al. Secreted frizzled-related protein 5 suppresses inflammatory response in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes through down-regulation of c-Jun N-terminal kinase [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(9):1704-1711.
- [19] Cruciat CM, Niehrs C. Secreted and transmembrane wnt inhibitors and activators [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(3):a015081.
- [20] Trenkmann M, Brock M, Gay RE, et al. Expression and function of EZH2 in synovial fibroblasts: epigenetic repression of the Wnt inhibitor SFRP1 in rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(8):1482-1488.
- [21] Lories RJ, Corr M, Lane NE. To Wnt or not to Wnt: the bone and joint health dilemma [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2013, 9(6):328-339.

(收稿日期:2015-12-22 修回日期:2016-01-28)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.12.041

## 腹腔镜手术与静脉血栓栓塞症的研究进展\*

黄 璜<sup>1</sup>综述, 吕富荣<sup>2</sup>, 陈 虹<sup>1△</sup> 审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科 400016;

2. 重庆医科大学附属第一医院 400016)

[关键词] 腹腔镜; 静脉血栓栓塞; 预防

[中图分类号] R656

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)12-1705-03

腹腔镜手术在发达国家已成为最常见的手术方式之一,其技术可行性与重复性已经得到证实,但是它的安全性尚存在一定的争议。与开腹手术相比,腹腔镜手术具有切口小、出血少、伤口感染及粘连减少、住院时间缩短等优点。但腹腔镜手术在一定程度上易导致血流动力学改变、血液高凝状态及全身细胞因子反应等改变,随着腹腔镜手术的广泛开展,腹腔镜术后并发静脉血栓栓塞症(venous thrombus embolism, VTE)的报道也较前增多,而 VTE 可能引起肺栓塞导致高致残率及高致死率,本文主要探讨腹腔镜手术与 VTE 发病率及相关预防的研究进展。

### 1 腹腔镜术后 VTE 的发病率

目前国内外对于腹腔镜术后 VTE 发病率的报道差异较大。一项包括 138 695 例胃肠道良性病变手术的研究中,腹腔镜术后 VTE 发病率为 0.28%(259/92 490),开腹手术术后 VTE 发病率则为 0.59%(271/46 105),同时在该研究的单因素分析中,包括胆囊切除术、阑尾切除术、脾切除术及抗返流术,均提示腹腔镜术后 VTE 发病率低于开腹手术,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )<sup>[1]</sup>; Shapiro 等<sup>[2]</sup>报道的 31 109 例结直肠手术(包括结直肠癌、炎症性肠病、结直肠憩室及其他良性病变)中,腹腔镜手术 8 966 例,并发 VTE 108 例,开腹手术 22 143 例,并发 VTE 642 例, VTE 发生率差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 1.2% vs. 2.9%,  $P < 0.01$ ),其中结直肠憩室术后 VTE 发病率最高,但与其他疾病相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); Barber 等<sup>[3]</sup>完成的关于 44 167 例子宫切除术(均为子

宫良性病变)的研究中,31 434 例微创手术(22 559 例腹腔镜手术,8 875 例经阴道子宫切除术)患者中并发 VTE 的有 73 例(0.23%, 73/31 434),其中有 47 例肺栓塞,占总人数 0.15%, 12 733 例接受开腹手术患者并发 VTE 的有 81 例,占总人数 0.64%,合并肺栓塞者 54 例,占总人数的 0.42%,  $P < 0.01$ 。以上 3 项大型回顾性研究均提示腹腔镜术后 VTE 的发病率低于开腹手术。但有相关研究则持相反观点,Guillou 等<sup>[4]</sup>研究的结直肠癌患者中,536 例腹腔镜患者有 5 例发生 VTE (1.1%), 268 例开腹患者则有 2 例发生 VTE (0.7%), Neudecker 等<sup>[5]</sup>报道的 250 例腹腔镜患者中,并发 VTE 1 例,同时未发现开腹患者并发 VTE,但差异无统计学意义。故在目前研究中,腹腔镜术后与开腹术后 VTE 的发病率尚存在一定的争议,但偏向腹腔镜术后 VTE 发病率相对较开腹手术可能更低。

上述文献报道可能存在的不足有:(1)目前开腹手术患者多合并更多的伴随疾病,因此在比较过程中,风险调整及疾病严重程度分层是关键性的一步,但大多数研究者均未提及是否进行风险调整及疾病分层;(2)不同研究样本数的影响,如 3 项大型回顾性研究结论一致,可信度相对较高;(3)多数 VTE 为无症状血栓,研究者可能出现漏检;(4)上述文献均未提及是否使用血栓预防措施的相关信息,故对于腹腔镜组 VTE 发病率更低,是否存在使用了血栓预防的可能尚待明确,但目前指南中,在开腹手术中同样推荐术后血栓预防,故此争议可能性较小;(5)研究者们以院内 VTE 发病者为研究对象,因此患者出

\* 基金项目:卫计中(2014)27 号(W2014RQ29);重庆市科技惠民计划(cstc2015jcsf1009-5)。 作者简介:黄璜(1992-),在读硕士,主要从事静脉血栓栓塞症的研究。 △ 通讯作者, E-mail:417335669@qq.com。