

滑膜成纤维细胞在类风湿关节炎中的研究进展

温梦琦¹, 李大可²

1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东济南 250013; 2. 山东中医药大学附属医院风湿免疫科, 山东济南 250011

[摘要] 类风湿关节炎(RA)是常见的自身免疫性疾病之一,其特征是关节慢性滑膜炎。在RA病程中,滑膜转变为增生性侵袭性组织,滑膜内层的滑膜成纤维细胞(FLS)呈现侵袭性表型,产生多种致病介质,驱动疾病发生发展。本文对RA中FLS在炎症反应、骨破坏及软骨破坏、血管新生中的作用机制进行综述,旨在提高临床医生对RA中FLS的认识。

[关键词] 滑膜成纤维细胞; 类风湿关节炎; 炎症反应; 骨破坏及软骨破坏; 血管新生

[中图分类号] R593.22

[文献标识码] A

Research progress of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis

WEN Mengqi¹, LI Dake²

1. The First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250013, Shandong, China; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, Shandong, China

[ABSTRACT] Rheumatoid arthritis (RA) is one of the common autoimmune diseases characterized by chronic synovitis of the joints. During the course of RA, the synovium transforms into a proliferative invasive tissue, and the fibroblast-like synoviocytes (FLS) in the inner layer of the synovium exhibit an invasive phenotype, producing various pathogenic mediators that drive the occurrence and development of the disease. This article reviews the mechanisms of FLS in inflammation, bone and cartilage destruction, and angiogenesis in RA, aiming to enhance clinical understanding of FLS in RA.

[KEY WORDS] fibroblast-like synoviocytes; rheumatoid arthritis; inflammatory response; bone and cartilage destruction; angiogenesis

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以慢性、对称性多关节滑膜炎为主要病理特征的全身性自身免疫性疾病。近年来,随着RA研究的深入,滑膜成纤维细胞(fibroblast-like synoviocytes, FLS)在RA发病机制中的多功能性和中心地位日益凸显。FLS不仅作为效应细胞造成组织破坏,还展现出一定的免疫特性,共同构成了RA慢性炎症和关节破坏的恶性循环。此外,单细胞技术揭示,RA中的FLS具有高度异质性,存在不同功能倾向的亚群(如促炎亚群和组织破坏亚群)会诱导炎症及关节破坏。本文对FLS在RA中的研究进展做一综述。

1 类风湿关节炎

RA主要病理特征是FLS异常增生及炎症细胞

持续浸润,逐渐地侵蚀骨与软骨关节,导致骨质破坏和关节功能障碍^[1]。在中国,该病发病率约为0.32%~0.36%^[2],好发于中老年女性。其主要症状为关节疼痛、肿胀,常见于手、足及膝关节^[3]。除关节损害外,血管、肾脏、心脏、肺和肝脏等器官亦可累及^[3]。目前常见治疗方案包括非甾体抗炎药、改善病情的抗风湿药及糖皮质激素等,其主要作用旨在抑制炎症、缓解关节肿痛并延缓疾病进展^[4],但尚无法彻底治愈。

2 滑膜成纤维细胞

滑膜位于关节囊内层,由基质、细胞和纤维组成,分为滑膜内层(lining layer, LL)和滑膜亚内层(sublining layer, SL)。LL由1~3层滑膜细胞构

[收稿日期] 2025-01-19

[修回日期] 2025-07-28

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82274481)

[作者简介] 温梦琦,硕士研究生,研究方向为风湿免疫性疾病的防治,E-mail为2217505515@qq.com。通信作者李大可,博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向为中医药防治风湿免疫性疾病,E-mail为2351039700@qq.com。

成^[5], FLS 主要位于 LL。在健康人群关节中, FLS 为关节腔及邻近软骨内的滑液提供必需的营养蛋白和分子^[6]。研究表明, RA 患者 LL 可增厚至 10 ~ 15 层, FLS 数量、活性增加, 并呈现表型改变及特异性激活^[7]。FLS 的特异性激活多发生于疾病早期, 激活的 FLS 具有特殊的增殖特性, 在促进炎症反应、骨破坏、软骨破坏及血管翳形成中起着重要作用^[8]。

3 滑膜成纤维细胞与类风湿关节炎

3.1 FLS 与炎症反应

在 RA 中, 初始 CD4⁺T 细胞识别抗原呈递细胞 (antigen-presenting cells, APC) 如树突状细胞呈递的自身抗原, 并在转化生长因子 β 、白细胞介素 (interleukin, IL)-23 和 IL-6 的刺激下分化为辅助性 T 细胞 17 (helper cell T 17, Th17)^[9]。Th17 通过分泌 IL-21 和 IL-22 抑制 B 细胞内 ST6 β -半乳糖苷 α -2,6-唾液酸转移酶 1 的表达, 促进免疫球蛋白 G 产生, 从而加剧炎症反应^[9]。Th17 还能浸润 RA 滑膜并分泌关键致炎细胞因子 IL-17。自身抗原向滑膜组织 T 细胞的呈递对炎症性关节病的发生和持续至关重要。RA 相关的主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 等位基因——“共享表位”——位于 MHC 肽结合槽附近, 影响肽结合并激活异常免疫反应, 因此, 抗原呈递是 RA 发病的重要机制^[10-11]。

既往研究证实 T 细胞与 FLS 相互作用可导致两者活化, 但关于 FLS 作为 APC 的数据存在争议^[12]。FLS 不能引发同种异体反应, 此缺陷并非源于 II 类 MHC 表达不足, 而是由于缺乏传统 APC 的共刺激分子。然而, FLS 能够刺激已活化的同种异体反应性 T 细胞。进一步研究发现, FLS 虽能处理外源性抗原, 但若无辅助细胞参与, 则无法有效发挥 APC 功能^[13]。这些研究证实 FLS 表达功能性 II 类 MHC, 且在体内外均高水平表达, 提示 FLS 在 RA 中具有抗原呈递潜力。

FLS 还能通过 II 类 MHC 限制性机制加工细菌抗原, 并呈递给 T 细胞克隆; 或向多克隆淋巴细胞呈递细菌超抗原以激活 T 细胞亚群。这些研究主要关注病原体的外源性抗原^[14]。研究表明, FLS 可作为 APC, 呈递存在于血清铁蛋白中的人类自身抗原肽及内源性蛋白, 提示关节炎症反应可在无感染情况下发生^[15]。

外周辅助性 T 细胞是滑膜炎症中新发现的 T 细胞亚群, 其通过分泌趋化因子刺激 B 细胞产生自身抗体。在 RA 中, B 细胞通常被认为是 RA 慢性滑膜炎发生和持续的关键驱动因素, 其主要作用是产生针对外源及自身抗原的抗体。FLS 可通过表达血管细胞黏附分子-1 和趋化因子 (C-X-C 基元) 配体 [Chemokine (C-X-C motif) ligand, CXCL]12 来支持 B 细胞存活^[16]。此外, Toll 样受体 3 配体刺激 FLS 后, 可产生肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 超家族成员, 如增殖诱导配体和 B 细胞激活因子, 进而促进 B 细胞活化与分化^[17]。有报道显示, 在 RA 发作前 B 细胞被激活后, 循环中 CD3⁻、CD45⁻、平足蛋白 (podoplanin, PDPN⁺) 的炎症前间充质细胞 (即 FLS) 会发生扩增^[18], 这表明在 RA 复发期间, B 细胞与 FLS 存在相互作用。

3.2 FLS 与骨破坏及软骨破坏

在正常情况下, 破骨细胞参与骨表面重塑。然而在 RA 中, 破骨细胞则存在于增殖的滑膜内。FLS 通过分泌 C-C 基序趋化因子 2 和 CXCL10, 引导单核细胞进入炎症滑膜并分化为巨噬细胞^[19]。研究报道, 具有 CX3CR1^{hi}Ly6C^{int}F4/80⁺T A/I⁺E⁺特征的外周血迁移巨噬细胞群是破骨细胞前体之一, 称为关节炎相关破骨细胞巨噬细胞, 并参与骨破坏^[20]。此外, FLS 产生的前列腺素可诱导前肝素结合表皮生长因子阳性巨噬细胞^[21], 后者能增强 FLS 的侵袭性。

类风湿因子是 RA 的代表性自身抗体之一^[22]。近年发现多种抗瓜氨酸化蛋白抗体 (如抗角蛋白抗体、抗核周因子、抗环瓜氨酸肽抗体) 以及其他自身抗体 (如 II 型胶原抗体、免疫球蛋白结合蛋白抗体)^[23]。这些抗体通过形成关节内免疫复合物、固定补体, 直接或间接参与 RA 病理过程。免疫复合物激活促炎性细胞因子和趋化因子, 促进破骨细胞分化^[24]。FLS 也可表达核因子 κ B 受体激活蛋白配体, 在 IL-17 等促炎性细胞因子刺激下, 强烈诱导破骨细胞分化^[25]。此外, TNF 刺激的 FLS 产生 DKK1 蛋白和骨硬化蛋白, 抑制成骨细胞分化^[26], 共同导致骨破坏。

RA 软骨破坏由过度自身免疫反应驱动, TNF、IL-6、IL-1、IL-17 刺激 FLS 产生软骨降解酶 [如基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP)、聚集蛋白聚糖 ADAMTS-4、ADAMTS-5], 并抑制软骨细胞合成细胞外基质^[27], 从而为 FLS 侵袭创造条件。在 RA 的 FLS 中, MMP-1、MMP-3、MMP-9、MMP-13 和 MMP-14 均过度表达。其中, MMP-14 在 RA 滑膜组

织中表达上调且功能重要^[28];而 MMP-3 则是 RA 的有效标志物及进行性软骨破坏的预测因子^[29]。

3.3 FLS 与血管新生

血管新生是指新毛细血管从原有血管生长形成的过程,即新血管的发生。在正常人体内,该过程受到严格控制;而在 RA 中,血管新生则是无限制且为病理性的。此过程主要受血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与内皮抑素平衡调控。FLS 能够分泌 VEGF,该因子是重要的促血管生成细胞因子,可促进内皮细胞迁移与分化,是 RA 部分血管新生的重要原因^[30]。VEGF 可被缺氧诱导因子-1 α 亚基诱导其转录,直接作用于滑膜血管内皮,刺激内皮细胞分裂增殖,增加 RA 微血管通透性,促进 RA 血管新生及滑膜血管翳形成^[31]。

研究表明,FLS 存在异质性;RA 相关的 FLS 具有表型和功能不同的细胞亚群(外层为促炎亚群,内层为组织破坏亚群)^[32]。单细胞 RNA 测序(single cell RNA sequencing, scRNA-seq)分析根据 PDPN 表达将其分为 CD34⁻THY1⁺、CD34⁻THY1⁻和 CD34⁺ 3 个亚群。其中,CD34⁻THY1⁺细胞聚集于滑膜组织血管周围,产生促炎性细胞因子并具有高增殖能力^[33]。结合 scRNA-seq 和大规模流式细胞术等技术发现,CD34⁻THY1⁺组中 HLA-DR^{hi} 细胞可促进 FLS 扩增并支持 IL-6 和 CXCL12 的产生。另一项 scRNA-seq 分析聚焦 RA 中的 FLS,发现表达成纤维细胞活化蛋白 α (fibroblast activation protein- α , FAP α)的亚群具有致病性。FAP α ⁺THY1⁺ FLS 定位于 SL 病变处,呈现炎症表型;而 FAP α ⁺THY1⁻ FLS 局限于 SL 病变内,表现为组织破坏表型。值得注意的是,过继转移 FAP α ⁺THY1⁺细胞可诱导炎症,而过继转移 FAP α ⁺THY1⁻细胞则会导致关节破坏^[34]。

4 小 结

FLS 的激活是一个复杂的过程。激活的 FLS 可引发慢性炎症的恶性循环,严重破坏组织(尤其是骨与软骨),并造成病理性血管新生。因此,迫切需要深入研究并阐明 FLS 在 RA 中的作用机制,提升临床医生对 FLS 的认识,为改善 RA 的临床诊疗提供依据。

[参考文献]

[1] ALETAHA D, SMOLEN J S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review[J]. JAMA, 2018, 320(13): 1360-1372.

- [2] OTÓN T, CARMONA L. The epidemiology of established rheumatoid arthritis[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2019, 33(5): 101477.
- [3] VAN DELFT M A M, HUIZINGA T W J. An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis[J]. J Autoimmun, 2020, 110: 102392.
- [4] TSALTSKAN V, FIRESTEIN G S. Targeting fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis [J]. Curr Opin Pharmacol, 2022, 67: 102304.
- [5] WU Z, MA D, YANG H, et al. Fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis: surface markers and phenotypes[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 93: 107392.
- [6] MENG X, CHEN Z, LI T, et al. Role and therapeutic potential for targeting fibroblast growth factor 10/FGFR1 in relapsed rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2024, 76(1): 32-47.
- [7] WU X N, GAO Z W, YANG L, et al. CD5L aggravates rheumatoid arthritis progression via promoting synovial fibroblasts proliferation and activity[J]. Clin Exp Immunol, 2023, 213(3): 317-327.
- [8] 陈晓俊, 王健英, 金素安, 等. 中药影响类风湿性关节炎信号通路的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(7): 1735-1739.
- [9] PFEIFLE R, ROTHE T, IPSEIZ N, et al. Regulation of autoantibody activity by the IL-23-TH17 axis determines the onset of autoimmune disease[J]. Nat Immunol, 2017, 18(1): 104-113.
- [10] GREGERSEN P K, SILVER J, WINCHESTER R J. The shared epitope hypothesis. an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 1987, 30(11): 1205-1213.
- [11] PENZOTTI J E, DOHERTY D, LYBRAND T P, et al. A structural model for TCR recognition of the HLA class II shared epitope sequence implicated in susceptibility to rheumatoid arthritis[J]. J Autoimmun, 1996, 9(2): 287-293.
- [12] GEPPERT T D, LIPSKY P E. Antigen presentation by interferon-gamma-treated endothelial cells and fibroblasts: differential ability to function as antigen-presenting cells despite comparable Ia expression[J]. J Immunol, 1985, 135(6): 3750-3762.
- [13] GEPPERT T D, LIPSKY P E. Dissection of defective antigen presentation by interferon-gamma-treated fibroblasts [J]. J Immunol, 1987, 138(2): 385-392.
- [14] BOOTS A M, WIMMERS-BERTENS A J, RIJNDERS A W. Antigen-presenting capacity of rheumatoid synovial fibroblasts[J]. Immunology, 1994, 82(2): 268-274.
- [15] TRAN C N, DAVIS M J, TESMER L A, et al. Presentation of arthritogenic peptide to antigen-specific T cells by fibroblast-like synoviocytes[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(5): 1497-1506.
- [16] BURGER J A, ZVAIFLER N J, TSUKADA N, et al. Fibroblast-like synoviocytes support B-cell pseudoemperipolesis via a stromal cell-derived factor-1- and CD106 (VCAM-1)-dependent mechanism [J]. J Clin Invest, 2001, 107(3): 305-315.
- [17] BOMBARDIERI M, KAM N W, BRENTANO F, et al. A BAFF/APRIL-dependent TLR3-stimulated pathway enhances the capacity of rheumatoid synovial fibroblasts to induce AID expression and Ig class-switching in B cells[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(10): 1857-1865.
- [18] ORANGE D E, YAO V, SAWICKA K, et al. RNA identification

- of PRIME cells predicting rheumatoid arthritis flares[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(3): 218-228.
- [19] LEE J H, KIM B, JIN W J, et al. Pathogenic roles of CXCL10 signaling through CXCR3 and TLR4 in macrophages and T cells: relevance for arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 163.
- [20] HASEGAWA T, KIKUTA J, SUDO T, et al. Identification of a novel arthritis-associated osteoclast precursor macrophage regulated by FoxM1[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(12): 1631-1643.
- [21] KUO D, DING J, COHN I S, et al. HBEGF⁺ macrophages in rheumatoid arthritis induce fibroblast invasiveness[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(491): eaau8587.
- [22] NOZAKI Y, NAGARE Y, HINO S, et al. Therapeutic strategy and significance of serum rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis during infliximab treatment[J]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 2010, 33(3): 135-141.
- [23] SONG Y W, KANG E H. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies [J]. *QJM*, 2010, 103(3): 139-146.
- [24] NEGISHI-KOGA T, GOBER H J, SUMIYA E, et al. Immune complexes regulate bone metabolism through FcR γ signalling[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6637.
- [25] KOMATSU N, TAKAYANAGI H. Mechanisms of joint destruction in rheumatoid arthritis-immune cell-fibroblast-bone interactions [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, 18(7): 415-429.
- [26] WEHMEYER C, FRANK S, BECKMANN D, et al. Sclerostin inhibition promotes TNF-dependent inflammatory joint destruction [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(330): 330ra35.
- [27] PAP T, KORB-PAP A. Cartilage damage in osteoarthritis and rheumatoid arthritis—two unequal siblings[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11(10): 606-615.
- [28] ARAKI Y, MIMURA T. Matrix metalloproteinase gene activation resulting from disordered epigenetic mechanisms in rheumatoid arthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(5): 905.
- [29] POSTHUMUS M D, LIMBURG P C, WESTRA J, et al. Serum levels of matrix metalloproteinase-3 in relation to the development of radiological damage in patients with early rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 1999, 38(11): 1081-1087.
- [30] KAYAKABE K, KUROIWA T, SAKURAI N, et al. Interleukin-6 promotes destabilized angiogenesis by modulating angiopoietin expression in rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, 51(9): 1571-1579.
- [31] SHIN J M, JEONG Y J, CHO H J, et al. Melittin suppresses HIF-1 α /VEGF expression through inhibition of ERK and mTOR/p70S6K pathway in human cervical carcinoma cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69380.
- [32] YAN M, KOMATSU N, MURO R, et al. ETS1 governs pathological tissue-remodeling programs in disease-associated fibroblasts [J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(9): 1330-1341.
- [33] MIZOGUCHI F, SLOWIKOWSKI K, WEI K, et al. Functionally distinct disease-associated fibroblast subsets in rheumatoid arthritis [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 789.
- [34] CROFT A P, CAMPOS J, JANSEN K, et al. Distinct fibroblast subsets drive inflammation and damage in arthritis [J]. *Nature*, 2019, 570(7760): 246-251.
- (此文编辑 蒋湘莲)

(上接第 1052 页)

- [11] 李晓红, 曹腾腾, 肖敏, 等. 磨牙根管治疗后铸瓷高嵌体修复对食物嵌塞的影响 [J]. *海南医学*, 2022, 33(18): 2392-2396.
- [12] 邵湘庭, 邓淦文, 张思思, 等. 后牙区种植义齿食物嵌塞影响因素和治疗对策[J]. *口腔医学*, 2023, 43(5): 471-475.
- [13] 郑嘉宝, 王瑶, 罗晨晨, 等. 种植牙龈外展隙与运动型食物嵌塞的关系思考[J]. *北京口腔医学*, 2024, 32(3): 219-221.
- [14] 葛严军, 潘韶霞. 种植固定修复后食物嵌塞的发生原因及防治[J]. *中国实用口腔科杂志*, 2024, 17(1): 26-32.
- [15] 杨洋, 谭建国. 一步一步做好牙体缺损修复后食物嵌塞的预防和治疗[J]. *中华口腔医学杂志*, 2021, 56(8): 821-825.
- [16] 陈晓珠, 刘妙珍, 黄晓曼, 等. 全冠修复联合根管治疗应用于牙隐裂伴牙髓病变对治疗有效率的影响[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2024, 34(22): 134-136.
- [17] 张馨艺, 王玉芹. 对比分析高嵌体与全冠修复根管治疗后磨牙牙体缺损的临床效果[J]. *世界复合医学*, 2024, 10(6): 101-104.
- (此文编辑 蒋湘莲)