

· 综述 ·

NF- κ B 信号通道在膝骨关节炎的作用[△]

尤从新¹, 骆文生², 陈威^{1*}, 顾玉彪¹

(1. 甘肃省中医院, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学, 甘肃兰州 730050)

摘要: 膝骨关节炎是中老年人常见的骨科疾病。而免疫炎症导致的关节损伤在其发病中有着重要作用, 所以控制炎症反应对膝骨性关节炎预防和治疗具有重要的意义。炎症信号通路通过激活或抑制表达对膝骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 起到防治作用, 核转录因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通道作为其中重要的炎症信号通路, 可以通过调控靶基因的表达来改善膝关节炎性反应, 从而达到预防和治疗 KOA 的作用。本文对 NF- κ B 信号通道通过影响导致膝关节损伤的因素如软骨代谢平衡、膝关节滑膜组织炎等对 KOA 的作用进行综述, 通过影响炎症因子、Toll 样受体和基质金属蛋白酶等上下游因子改善软骨滑膜病变, 为临床医师提供一定参考。

关键词: 膝骨性关节炎, 炎症, NF- κ B

中图分类号: R684.3

文献标志码: A

文章编号: 1005-8478 (2023) 15-1397-04

Role of NF- κ B signal pathway in knee osteoarthritis // YOU Cong-xin¹, LUO Wen-sheng², CHEN Wei¹, GU Yu-biao¹. 1. Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou 730000, China; 2. Gansu College of TCM, Lanzhou 730050, China

Abstract: Knee osteoarthritis (KOA) is a common orthopedic disease in the middle-aged and elderly. The joint damage caused by immune inflammation plays an important role in its pathogenesis, so modifying inflammatory reaction is of great significance for the prevention and treatment of knee osteoarthritis. Activating or inhibiting expression of inflammatory signaling pathways might be potential approaches for prevention and treatment of KOA. Among them, the NF- κ B, an important inflammatory signaling pathway, can improve the inflammatory response of knee joint by regulating the expression of target gene, thus achieving the role of preventing and treating KOA. In this paper, the effects of the NF- κ B signal pathway on KOA by influencing cartilage metabolic balance and synovitis are reviewed. By regulating the upstream and downstream factors such as inflammatory factors, Toll-like receptors and matrix metalloproteinases, the pathology of cartilage and synovium might be improved, thus this paper aims to provide some reference for clinicians.

Key words: knee osteoarthritis, inflammation, NF- κ B

膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是以临床症状和膝关节结构组织病理改变为特征, 受生物力学、免疫炎症、遗传等多种先后天因素共同作用下的膝关节退行性病^[1]。核转录因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 可调控细胞增殖和凋亡基因以及调控免疫炎症反应基因的表达。经典 NF- κ B 信号通道主要由炎症细胞因子通过激活 IKK β 激酶调节 NF- κ B 信号通道, 替代途径由 NF- κ B 诱导酶调节表达 (NIK, 又称 MAP3K14)^[2]。研究发现 NF- κ B 信号通道异常激活导致促炎细胞因子过量作用在破坏膝关节稳态中起到关键作用^[3]。因此 NF- κ B 转录因子已成为治疗 KOA 的重要靶点。

1 NF- κ B 信号通道导致 KOA 机制研究

KOA 由关节软骨、软骨下骨、骨膜、滑膜等受致病因素共同作用发病^[4]。关节软骨主要有软骨细胞和细胞外基质组成。由于关节软骨缺乏机体的营养功能需要软骨细胞合成细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 来确保关节软骨功能和稳态, 而多种致病因素又能与基质降解酶分泌细胞发生反应^[5, 6]。炎症细胞因子如 TNF- α , IL-1 β 等通过抑制软骨细胞中胶原蛋白和蛋白多糖的合成, 并促进基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs)、聚集性蛋白聚糖、

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2023.15.10

[△]基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 8216150892/H3110); 中医药传承创新平台建设项目 (编号: 甘卫中医函 2020203)

作者简介: 尤从新, 主任医师, 研究方向: 骨与关节疾病的防治研究, (电话) 15293168291, (电子信箱) 1527429855@qq.com

* 通信作者: 陈威, (电话) 18198014851, (电子信箱) 513832115@qq.com

具有血小板反应素基序的去整合素金属蛋白酶 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTS) 等产生, 以及 OA 主要促炎和破坏性介质, 如环氧合酶 2、前列腺素 E2 和诱导型一氧化氮合酶等, 引起 ECM 降解丢失或生成减少或软骨细胞凋亡, 进一步导致软骨破坏^[3, 7, 8]。研究表明, OA 炎性病理过程可激活 NF- κ B 通道, 加速软骨细胞分解代谢。因此, NF- κ B 及其上下游调节因子也被认为是治疗 KOA 的新靶点。

2 NF- κ B 信号通道对软骨的影响

NF- κ B 是特异性结合免疫球蛋白 κ 轻链基因的增强子区域的转录因子, 由 5 种普遍存在的不同亚基的同源或异源二聚体组成^[9, 10]。TNF- α 等炎性因子强刺激可诱导 NF- κ B (I κ B) 激酶抑制剂 [inhibitor of nuclear factor- κ B (I κ B) kinase, IKK] 的磷酸化, 介导 I κ B α 的丝氨酸磷酸化和降解, 并分离出 NF- κ B 游离体, 最终游离的 NF- κ B 与靶基因结合来调控表达, 从而进一步加剧 OA 发展^[11]。近年来在 KOA 中发现, NF- κ B 信号通路能反式激活数百种免疫调节蛋白的表达, 最终影响膝关节软骨基质重塑、软骨细胞凋亡、滑膜炎, 并对终末软骨细胞分化的上下游调节因子也具有间接刺激作用^[12]。研究表明 κ B 激酶 β 抑制剂 (IKK β , 又称 IKK2) 介导的 p65、p50 激活可以促进 OA 发作, 而 p65 缺失能阻止 IL-1 β 处理的软骨生成细胞中编码衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP) 因子基因的诱导, p50 缺失则进一步加剧了 IKK β 的激活, 导致小鼠的软骨退化^[13]。经典 NF- κ B 信号通道抑制能阻断生长激素或胰岛素样生长因子信号传导, 导致细胞增殖受抑制, 使骨形态发生蛋白 2 表达受限, 进一步促进了细胞凋亡^[2, 14]。

2.1 NF- κ B 信号通道对软骨细胞凋亡的影响

在软骨细胞中存在多种调节方式来激活或是抑制炎症诱导的 NF- κ B 信号通路。NF- κ B 信号通道不仅可以导致 ECM 的降解, 并且通过软骨细胞中线粒体依赖、内质网应激及受体介导途径对软骨细胞起诱导凋亡的作用^[15]。

线粒体氧化损伤会触发 DNA 损伤反应并激活 NF- κ B 信号通道最终介导细胞凋亡^[16, 17]。I κ B- ζ 作为 NF- κ B 下游的主要调节因子, 能调节 RANKL、炎症、分解代谢和 SASP 表达, 炎症刺激可以通过激活 NF- κ B 信号通道促进细胞衰老, 而炎性因子诱导的

氧化应激能以 NF- κ B-I κ B- ζ 介导的方式驱动衰老和 SASP 形成, 从而促进软骨细胞病理变化或凋亡^[18, 19]。研究发现 S100A10 蛋白与 TNF- α 水平呈正相关, 敲除 S100A10 能抵消 TNF- α 诱导的过量活性氧分子 (ROS) 水平, 最终通过 ROS/NF- κ B 这一途径促进软骨细胞凋亡^[20]。

炎症诱导的内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 与软骨退化呈正相关。未折叠蛋白质反应 (unfolded protein response, UPR) 发生时, 正确折叠的蛋白质通过激发 NF- κ B 而诱发内质网超载反应^[21]。产生 ERS 时, 内质网蓄积的膜结构蛋白能激发 κ B 激酶抑制剂, 通过降解 κ B 抑制剂能达到激活 NF- κ B 的目的^[22]。研究发现敲低 USP7 能激活 ERS 的 BiP-eIF2 α -ATF4-CHOP 信号轴并能在 TNF- α 诱导的炎症下激活 ERS 和 NF- κ B 信号传导, 最终引起软骨细胞增殖、凋亡和炎症反应^[23, 24]。

死亡受体是肿瘤坏死因子受体 (TNFR) 家族的跨膜蛋白, IL-1 β 诱导的软骨细胞可引起 TNF α 水平的升高, 通过与其膜受体 TNFR 结合, 再通过募集和活化天门冬氨酸蛋白水解酶 8 (caspase 8)、Caspase-3 等启动蛋白水解, 一系列 DNA 降解的级联反应, 导致细胞凋亡^[18, 25, 26]。Toll 样受体 (TLR) TLR4 通过下游分子骨髓分化因子 (MyD) 88 激活 NF- κ B 信号通道, 产生炎性因子。研究发现 TLR4 激动剂可以通过 MyD88 依赖或诱导 TLR4 炎症反应促进 NF- κ B 的表达, 最终通过 TLR4/NF- κ B 信号通道介导调节 NLRP3 炎症小体而影响软骨细胞凋亡^[27]。NF- κ B 信号通道在炎性因子导致软骨凋亡方面也能作为一个作用靶点来延缓 KOA 进展。

2.2 NF- κ B 信号通道对细胞外基质的影响

在 KOA 中, MMP 主要作用是降解 ECM, 其作为无活性的酶原, 通过与膜受体结合来表达其催化活性^[28, 29]。MMPs 与软骨胶原溶解丢失密切相关。抑制因子 I κ B 的降解能使 NF- κ B 信号通道激活, 其易位至细胞核与启动子元件结合来使靶基因表达, 这个过程最终导致 MMPs 激活。研究发现在 IL-1 β 诱导的关节软骨模型中, 通过抑制 NF- κ B 信号通道中 p65 蛋白的增加并减少 NF- κ B(I κ B)- α 在细胞质溶胶中的抑制剂, 可以在一定程度上抑制 p65 易位至细胞核, 从而达到 MMP/TIMP (基质金属蛋白酶抑制剂) 平衡, 有利于软骨保持稳态^[30]。此外, NF- κ B 信号通道抑制剂通过促进 AMPK 磷酸化和沉默调节蛋白表达来抑制 TNF- α 诱导的 NF- κ B 活化, 从而降低 MMP-13 的表达, 并达到预防 KOA 的作用^[31]。在其

他研究中发现, NF- κ B 信号通道抑制剂通过 NF- κ B 活化, 能影响 IL-1 α 驱动的 MMP-13 诱导减少^[32]。在鼠模型研究中, NF- κ B 抑制剂能激活 AKT/Nrf2 通路并抑制 p65 磷酸化, 通过 AKT/Nrf2/HO-1/NF- κ B 信号轴下调 IL-1 β 诱导 MMP-13 和 ADAMTS-5 的表达, 达到抑制细胞外基质降解的作用^[33, 34]。通过以上研究发现, NF- κ B 信号通道的过表达对 MMP、ADAMTS 等蛋白过度表达, 最终导致软骨破坏起到了明显作用。

3 NF- κ B 信号通道对滑膜的影响

正常滑膜由巨噬细胞和成纤维滑膜细胞 (fibroblastic synovocyte, FLS) 和淋巴细胞等组成。在 KOA 中, 软骨碎片、纤连蛋白、聚集蛋白聚糖和细胞内蛋白质坏死细胞等上调了危险相关分子模式的表达^[35]。M1 巨噬细胞能分泌大量促炎细胞因子如 TNF- α 、IL-1 等, 而 M2 巨噬细胞又具有抗炎活性并分泌抗炎细胞因子如 IL-4、IL-10 等。通过抑制 NF- κ B 信号通道来阻断 M1 巨噬细胞极化, 将 M1 极化细胞转化为 M2 极化细胞后 p65 表达下调, 表明 NF- κ B 信号通道抑制后有关炎性因子产生减少, 最终延缓 KOA 的发生^[36]。炎细胞因子 (如 IL-1 β 、TNF- α 等) 作为 NF- κ B 靶基因, 当 NF- κ B 信号通道激活能使 ADAMTS、MMP、IL-1 β 、TNF- α 、血管内皮生长因子等水平异常表达, 进一步加剧滑膜炎以及软骨损伤^[37, 38]。在促炎级联反应中, TNF- α 能激活 NF- κ B/p65 转录途径, 导致 IL-6 和 IL-8 等因子分泌。研究表明血管生成素样蛋白 (ANGPTLs) 功能亢进会引起慢性炎症, ANGPTL2 的增加激活了 FLS 中 NF- κ B 的磷酸化水平, ANGPTL2 通过激活 FLS 中 NF- κ B 最终诱导滑膜炎^[39]。IL-1 β 能上调 FLS 中 COX-2 表达诱导前列腺素 E2 的分泌, 研究发现通过耗尽包含 p65 和 p50 细胞能降低 IL-1 β 诱导的 COX-2 mRNA 水平, 导致细胞中 COX-2 的表达明显降低^[40]。因此, 经典 NF- κ B 信号通道激活被认为是滑膜炎发生的重要一环。

4 小结

通过从细胞内外信号转导层面了解 KOA 发生的原因, 为靶向治疗疾病提供可靠的依据是未来不断研究发展的方向。NF- κ B 信号通道通过细胞内外作用机制进一步启动促炎级联反应来影响各个靶基因的表达,

相关实验研究更是充足。但在临床应用中还未大规模普及, 一些作用机理还未更好地阐述。同时在表观遗传、后天环境因素等方面也要加强研究, 从而更加明确 KOA 发生机理。全方位认识和了解 KOA 发病机制可以帮助做到早预防、早治疗, 这也是未来健康发展的需要。

参考文献

- [1] Jang S, Lee K, Ju JH. Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (5): 2619.
- [2] Jimi E, Fei H, Nakatomi C. NF- κ B signaling regulates physiological and pathological chondrogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (24): 6275.
- [3] Choi MC, Jo J, Park J, et al. NF- κ B signaling pathways in osteoarthritic cartilage destruction [J]. *Cells*, 2019, 8 (7): 734.
- [4] 钟培瑞, 周君, 廖源, 等. 帕瑞昔布对膝关节炎大鼠关节软骨及软骨下骨的影响 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2019, 27 (15): 1404-1409.
- [5] Tateiwa D, Yoshikawa H, Kaito T. Cartilage and bone destruction in arthritis: pathogenesis and treatment strategy: a literature review [J]. *Cells*, 2019, 8 (8): 818.
- [6] Lv Z, Yang YX, Li J, et al. Molecular classification of knee osteoarthritis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 725568.
- [7] Zhao CW, Song WX, Liu B, et al. Resistin induces chemokine and matrix metalloproteinase production via C1P1 receptor and activation of p38-MAPK and NF- κ B signalling pathways in human chondrocytes [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2022, 40 (3): 501-513.
- [8] 李瑶, 孙中仪, 戴健, 等. 椎间盘退变 IL-1 β 激活 NF- κ B 信号通路增强 ADAMTS-4 的表达 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (23): 2177-2181.
- [9] Barnabei L, Laplantine E, Mbongo W, et al. NF- κ B: at the borders of autoimmunity and inflammation [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 716469.
- [10] Yu H, Lin L, Zhang Z, et al. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5 (1): 209.
- [11] Wang Q, Zhou X, Zhao Y, et al. Polyphyllin I ameliorates collagen-induced arthritis by suppressing the inflammation response in macrophages through the NF- κ B pathway [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2091.
- [12] Lepetos P, Papavassiliou KA, Papavassiliou AG. Redox and NF- κ B signaling in osteoarthritis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 132: 90-100.
- [13] Catheline SE, Bell RD, Oluoch LS, et al. IKK β -NF- κ B signaling in adult chondrocytes promotes the onset of age-related osteoarthritis in mice [J]. *Sci Signal*, 2021, 14 (701): eabf3535.
- [14] Dixit M, Poudel SB, Yakar S. Effects of GH/IGF axis on bone and cartilage [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 519: 111052.
- [15] 黄威, 尹宗生. 炎症与骨关节炎软骨退变 [J]. *中国矫形外科杂志*

- 志, 2019, 27 (5): 448-452.
- [16] Wang H, Jiang Z, Pang Z, et al. Engeletin protects against TNF- α -induced apoptosis and reactive oxygen species generation in chondrocytes and alleviates osteoarthritis in vivo [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 745-760.
- [17] Zhuang C, Ni S, Yang ZC, et al. Oxidative stress induces chondrocyte apoptosis through caspase-dependent and caspase-independent mitochondrial pathways and the antioxidant mechanism of angelica sinensis polysaccharide [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 3240820.
- [18] Arra M, Swarnkar G, Alippe Y, et al. I κ B- ζ signaling promotes chondrocyte inflammatory phenotype, senescence, and erosive joint pathology [J]. *Bone Res*, 2022, 10 (1): 12.
- [19] Fafián-Labora JA, O'Loughlin A. NF- κ B/IKK activation by small extracellular vesicles within the SASP [J]. *Aging Cell*, 2021, 20 (7): e13426.
- [20] Guo Y, Li R, Dang X. S100A10 regulates tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in chondrocytes via the reactive oxygen species/nuclear factor-kappa B pathway [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2022, 69 (6): 2284-2295.
- [21] Xie JJ, Chen J, Guo SK, et al. Panax quinquefolium saponin inhibits endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and the associated inflammatory response in chondrocytes and attenuates the progression of osteoarthritis in rat [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 886-894.
- [22] Zhu F, Duan W, Zhong C, et al. The protective effects of dezocine on interleukin-1 β -induced inflammation, oxidative stress and apoptosis of human nucleus pulposus cells and the possible mechanisms [J]. *Bioengineered*, 2022, 13 (1): 1399-1410.
- [23] Mitxitorena I, Somma D, Mitchell JP, et al. The deubiquitinase USP7 uses a distinct ubiquitin-like domain to deubiquitinate NF- κ B subunits [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295 (33): 11754-11763.
- [24] Dong X, Yang C, Luo Y, et al. USP7 attenuates endoplasmic reticulum stress and NF- κ B signaling to modulate chondrocyte proliferation, apoptosis, and inflammatory response under inflammation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1835900.
- [25] Barreto G, Manninen M, K Eklund K. Osteoarthritis and toll-like receptors: When innate immunity meets chondrocyte apoptosis [J]. *Biology (Basel)*, 2020, 9 (4): 65.
- [26] Moriwaki K, Chan FKM, Miyoshi E. Sweet modification and regulation of death receptor signalling pathway [J]. *J Biochem*, 2021, 169 (6): 643-652.
- [27] Jin X, Dong X, Sun Y, et al. Dietary fatty acid regulation of the NLRP3 inflammasome via the TLR4/NF- κ B signaling pathway affects chondrocyte pyroptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3711371.
- [28] Milaras C, Lepetsos P, Dafou D, et al. Association of matrix metalloproteinase (MMP) gene polymorphisms with knee osteoarthritis: a review of the literature [J]. *Cureus*, 2021, 13 (10): e18607.
- [29] Shimoda M. Extracellular vesicle-associated MMPs: A modulator of the tissue microenvironment [J]. *Adv Clin Chem*, 2019, 88: 35-66.
- [30] Chen GY, Chen JQ, Liu XY, et al. Total flavonoids of rhizoma drynariae restore the MMP/TIMP balance in models of osteoarthritis by inhibiting the activation of the NF- κ B and PI3K/AKT pathways [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 6634837.
- [31] Wang C, Gao Y, Zhang Z, et al. Safflower yellow alleviates osteoarthritis and prevents inflammation by inhibiting PGE2 release and regulating NF- κ B/SIRT1/AMPK signaling pathways [J]. *Phyto-medicine*, 2020, 78: 153305.
- [32] Conde J, Ruiz-Fernandez C, Francisco V, et al. Dickkopf-3 (DKK3) signaling in IL-1 α -challenged chondrocytes: involvement of the NF- κ B pathway [J]. *Cartilage*, 2021, 13 (2_suppl): 925S-934S.
- [33] Ren C, Jin J, Hu W, et al. Betulin alleviates the inflammatory response in mouse chondrocytes and ameliorates osteoarthritis via AKT/Nrf2/HO-1/NF- κ B axis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 754038.
- [34] Zhou S, Shi J, Wen H, et al. A chondroprotective effect of moracin on IL-1 β -induced primary rat chondrocytes and an osteoarthritis rat model through Nrf2/HO-1 and NF- κ B axes [J]. *Food Funct*, 2020, 11 (9): 7935-7945.
- [35] Zhang H, Cai D, Bai X. Macrophages regulate the progression of osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28 (5): 555-561.
- [36] Lu J, Zhang H, Pan J, et al. Fargesin ameliorates osteoarthritis via macrophage reprogramming by downregulating MAPK and NF- κ B pathways [J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23 (1): 142.
- [37] 江攀, 李大鹏, 毛良浩, 等. 滑膜在骨关节炎发病机制及治疗中的作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2020, 28 (5): 430-434.
- [38] Chen P, Zhou J, Ruan A, et al. Synovial tissue-derived extracellular vesicles induce chondrocyte inflammation and degradation via NF- κ B signalling pathway: an in vitro study [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26 (7): 2038-2048.
- [39] Nishiyama S, Hirose N, Yanoshita M, et al. ANGPTL2 induces synovial inflammation via LILRB2 [J]. *Inflammation*, 2021, 44 (3): 1108-1118.
- [40] Nakano R, Kitanaka T, Namba S, et al. Non-transcriptional and translational function of canonical NF- κ B signaling in activating ERK1/2 in IL-1 β -induced COX-2 expression in synovial fibroblasts [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 579266.

(收稿:2022-10-09 修回:2023-04-07)
(同行评议专家:蔡振存 蒋宜伟)
(本文编辑:宁桦)