【临床研究】　　·综 述·

急性痛风性关节炎免疫学发病机制研究进展

周　蜜，王一飞，袁佳沁，张　明*，李　斌
（上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院皮肤科，上海 200437）

摘要：急性痛风性关节炎（AGA）是最为常见的一种炎症性关节疾病，该病患病率逐年上升且低龄化现象明显，其发病机制的研究日益受到关注。随着分子生物学及免疫学的发展，免疫调节系统在痛风发病机制中的重要作用得到重视。本文综述 AGA 免疫学发病机制，为临床进一步研究提供参考。

关键词：急性痛风性关节炎（AGA）；免疫学；发病机制
中图分类号：R589.7　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2018）11-0779-04
DOI：10.13683/j.wph.2018.11.012

Research progress on the immune-pathogenesis of acute gouty arthritis

ZHOU Mi, WANG Yi-fei, YUAN Jia-qin, ZHANG Ming*, LI Bin
（*Department of Dermatology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China*）

Abstract: Acute gouty arthritis（AGA）is the most common inflammatory joint disease, which has an increasing onset. With the development of molecular biology and immunology, it is found that the immune regulatory system plays an important role in the pathogenesis of gout. This article reviews the immunopathogenesis of AGA to provide a reference for future research.

Key words: acute gouty arthritis（AGA）; immunology; pathogenesis

痛风是由于嘌呤代谢紊乱所致的一组慢性疾病[1]，急性痛风性关节炎（AGA）是痛风最常见的首发症状，如不积极治疗极易致残、致畸，影响关节功能。我国高尿酸血症的患病率约为 10%，痛风患病率约为 0.84%[2]。同时，其逐渐低龄化，并与高血压、高脂血症、动脉粥样硬化、肥胖、胰岛素抵抗的发生密切相关[3]。随着研究不断深入，痛风逐步被定义为自身免疫性炎性疾病[4]。越来越多的证据表明，“代谢 - 免疫 - 炎症”是一个相互影响的复杂网络，网络中各种分子间相互作用，导致疾病发生发展。

痛风是由单钠尿酸盐（MSU）与局部微环境相互作用诱发的炎性反应，其典型的病理生理标志是大量中性粒细胞募集进入滑膜和关节液。机体可通过识别病原体相关分子模式（PAMP）和危险信号相关分子模式（DAMP）两种方式识别 MSU，活化固有免疫细胞进而启动机体的固有免疫系统，其中涉及的固有免疫细胞包括单核 / 巨噬细胞、中性粒细胞、肥大细胞以及树突状细胞。然而 MSU 如何与固有

收稿日期：2018-08-07；**修回日期：**2018-09-12
作者简介：周　蜜，主治医师，硕士研究生，擅长中西医结合治疗痛风、皮炎、湿疹、荨麻疹、痤疮等。
通信作者：张　明，主任医师，硕士研究生导师，现任上海中医药大学岳阳临床医学院中医外科教研室主任、皮肤科副主任，擅长以中医药为主，中西医结合治疗痛风、难治性皮肤病（湿疹、荨麻疹、银屑病、痤疮、黄褐斑、脱发、扁平疣、带状疱疹后遗症）、乳腺癌术后调养、乳腺增生病及复发性丹毒等。
基金项目：国家自然科学基金青年科学基金项目（81603627）；上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划（2014-2016年）（ZY3-CCCX-1-1008）。

免疫细胞直接作用并启动机体固有免疫系统，其机制尚不完全明确，涉及多条与炎症相关的信号通路。本文就 AGA 发病的免疫学机制作一综述，为今后的深入研究提供参考。

1 Toll 样受体髓样分化因子 88 依赖性核因子 -κB 信号通路

体外研究提示，单核 / 巨噬细胞在 MSU 沉积的起始反应中发挥重要作用 [5]。单核 / 巨噬细胞可合成和分泌多种炎性细胞因子，如白介素 -1（IL-1）、肿瘤坏死因子（TNF-α）和单核细胞趋化蛋白 -1（MCP-1），从而激活中性粒细胞与血管内皮细胞等细胞内的一氧化氮合酶及磷酸酯酶 A_2 等，进而引起炎症反应和组织破坏，同时抑制炎症细胞凋亡以维持炎症反应的进行。

Toll 样受体（TLR）位于细胞膜表面，参与固有免疫，也是连接固有免疫和适应性免疫应答的桥梁，在单核 / 巨噬细胞等多种免疫细胞中表达。TLR 是Ⅰ型跨膜受体，其细胞外氨基末端有一个富含亮氨酸重复单位（LRR）的区域，细胞内羧基末端被称为 Toll/IL-1 受体结构域（TIR）[6]。胞外 LRR 与配体结合后诱导 TLR 形成二聚体，TIR 区域的主要功能是介导细胞内外信号分子与 TLR 间的相互作用。TLR 作为经典的模式识别分子，可识别多种来源于微生物的具有保守结构的分子，如革兰阴性菌脂多糖（LPS）、CpG-DNA 和 ds-RNA 等。

MSU 可直接激活 TLR，也可与 Fc 受体、CD16、CD14 或结合素等细胞表面蛋白相互作用，或通过其他间接途径激活 TLR[7]。研究发现，TLR 能识别 MSU 或细胞凋亡后释放出的蛋白等内源性危险信号 [6]。与痛风发病直接相关的是 TLR2 及 TLR4，MSU 可直接与单核 / 巨噬细胞表面的 TLR2 和 TLR4 结合。被活化的 TLR 通过与髓样分化分子 88（MyD88）TIR 结合形成复合物，结合并活化 IL-1 受体相关激酶，随后结合转化生长因子受体关联因子 6（TRAF6），激活转化生长因子 β 活化激酶 1，最终激活核因子（NF）-κB。NF-κB 在 TLR-MyD88 信号通路下游的位置具有枢纽的作用。活化的 NF-κB 能进入细胞核，完成相关炎性基因的转录，启动 IL-1，、IL-8、TNF-α 等炎症因子的表达，同时促进炎症级联反应，导致 AGA 炎症反应发生 [8]。

值得指出的是，痛风的发病为 MyD88 依赖性型，动物试验证实，MyD88-/- 基因缺陷小鼠其尿酸盐诱导的炎症反应明显受到抑制 [9]。MyD88 信号衔接蛋白作为 TLR 信号通路中的一个关键接头分子，能够传递上游信息，促进疾病发生发展，在 TLR-MyD88 信号通路中发挥着重要功能。

2 Nod 样受体蛋白 3 炎性小体

Nod 样受体蛋白 3（NLRP3）属 Nod 样受体（NLR）家族。NLR 与位于细胞膜的 TLR 不同，其是细胞质中的受体，是一类模式识别受体，由 3 个结构域组成：位于分子 C 端的 LRR、核苷酸结合寡聚化结构域（NACHT）、位于 NALP 分子 N 端的热蛋白结构域（PYD）。

MSU 可被 NLRP3 蛋白 C 端的 LRR 识别，NLRP3 被活化后发生结构上的变化，暴露出 NACHT，通过 ATP 聚合形成高度有序的 NLRP3 蛋白寡聚体，随后通过其热蛋白结构域募集凋亡相关斑点样蛋白（ASC）和 Caspase-1 形成复合物——NLRP3 炎性小体 [10]，其广泛表达于单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞。ASC 作为衔接蛋白以桥梁的形式将 NLRP3 和 Caspase-1 前体连接起来，最终形成具有酶活性的异二聚体 Caspase-1，活化后的 Caspase-1 能将无活性的 IL-1β 和 IL-18 前体剪切为成熟的 IL-1β 和 IL-18，并分泌相应的活性成分至细胞外，引起炎症反应 [11]。

巨噬细胞可直接吞噬 MSU，目前认为吞噬 MSU 是 AGA 炎症过程的核心 [4]。研究指出，MSU 刺激产生的 IL-1β 活化过程需 NLRP3 炎性小体的参与 [12]。动物试验显示，给基因缺陷小鼠注入 MSU 诱导炎症反应，组成 NALP3 炎性小体的 NALP3-/-、ASC-/- 和 Caspase-/- 中任意一个缺陷都将使 IL-1β 的成熟和释放受到明显抑制 [13]，由此证实 NALP3 炎性小体

是 MSU 诱发炎症反应所必需的。

IL-1β 是引起关节腔滑膜组织炎症的关键因子，它的产生和释放在 AGA 的形成中发挥重要作用。IL-1β 作为潜在的促炎性细胞因子，以非活性的前体形式由免疫细胞产生，与细胞增殖、分化和凋亡相关。IL-1β 的合成和释放过程被严格控制，需要两个重要步骤：首先，免疫刺激后，信号通路下传使 NF-κB 活化，完成基因转录表达，产生 IL-1β 前体（pro-IL-1β）；第二步，炎性体活化 Caspase-1 前体（pro-caspase-1），随后活性 Caspase-1 酶解 pro-IL-1β，形成后者的活性形式释放出细胞发挥，病理生理作用。

由此可见，TLR 信号通路活化后，仅能产生没有生物活性的 IL-1β 前体，必须通过炎性小体活化后，才能形成有活性的 IL-1β[14]。活化后的 IL-1β 进而通过激活 1L-1 受体（IL-1R）使趋化因子和其他炎症因子发挥作用，使中性粒细胞进入关节腔等 MSU 沉积部位，从而导致 AGA 的发生和发展。

3　脂联素

脂联素最早由 Scherer 等[15] 于 1995 年发现，是血浆中含量最丰富的一种脂肪因子，主要由脂肪组织分泌，在脂肪组织中大量表达，骨骼肌、心肌、内皮细胞等也可分泌。研究发现，脂联素参与多种生理、病理过程，如 2 型糖尿病、代谢综合征、心血管疾病等[16]。目前认为，脂联素可能是一种前炎症因子，主要通过其受体发挥作用。其受体主要有两种：Adipo R1 与 Adipo R2，它们结构高度相似，具有 67% 的同源性，都是完整的细胞膜蛋白，包含 7 个跨膜结构域和活化分子信号。Adipo R1 和 Adipo R2 通过与脂联素结合，可调节增加 AMP 依赖的蛋白激酶（AMPK）、过氧化物酶体增殖物激活受体（PPAR）-γ、有丝分裂原活化蛋白激酶 p38（p38 MAPK）的活性，其中 p38 MAPK 与炎症的关系更密切。p38 是三大炎症信号通路之一 MAPK 家族的成员，可启动多种促炎因子的表达。研究发现，痛风患者脂联素及 *Adipo R1*、*Adipo R2* 基因表达异常，脂联素可通过 Adipo R2 信号通路参与 IL-1β 介导的 AGA 炎症过程[17]。

4　ATP-P2X7R 信号通路

IL-1 是 AGA 的一个重要的炎性介质。作为 ATP 受体的嘌呤能配体门控离子通道 7（*P2X7*）是 IL-1 加工和释放中的一个关键因素[18]。P2X 受体功能包括参与炎症发生、关节炎形成、骨的形成和吸收等，其家族中的嘌呤能配体门控离子通道 7 受体（P2X7R）主要表达于免疫细胞，具有独特的生物学特性，包括参与加工和释放各种炎症因子，如 IL-1β、IL-18 和 TNF-α[19-20]。因此，P2X7R 被视为一种促炎症受体在 AGA 的发病过程中被关注。

ATP 是一种高能磷酸化合物，是生物体内最直接的能量来源，痛风急性发作的诱发因素，如酗酒、暴饮暴食等中均存在 ATP 的剧烈波动。ATP 可作为刺激信号作用于 P2X7R 受体诱导细胞分泌 IL-1β，作用机制包括以下两方面：①活化后的 P2X7R 介导 K^+ 外流，胞内 K^+ 水平降低激活 IL-1β 转换酶，促进 IL-1β 由前体蛋白转化为成熟蛋白；② P2X7R 通过结合 ATP 触发 NALP3 炎性复合体的活化，进而激活 Caspase-1，导致 IL-1β 的成熟与分泌[19, 21]。有研究表明，高尿酸血症患者与痛风患者的 P2X7R 功能状态不同，痛风患者外周血中 $CD14^+P2X7R^+$ 细胞百分比显著高于高尿酸血症患者，这可能是高尿酸血症不发展为痛风的原因之一[22]。

5　小结

既往研究表明，MSU 可通过多种途径刺激 IL-1β 分泌，进而参与痛风的发病。但这种以 MSU 为致病信号的理论无法解释部分高尿酸血症终身不发展为痛风的现象，提示痛风发病还有其他信号通路的参与。随着分子生物学及免疫学的进展，发现痛风作为自身免疫性炎性疾病，关节滑膜炎症因子及其组成的滑膜免疫微环境在其发病过程中占有重要地位，它们可通过多个信号通路介导痛风的发病。明确 MSU 如何与免疫细胞相互作用参与痛风的发病，将为 AGA 发病机制的研究开通新的渠道，也为痛风的炎症干预提供新的思路和切入点。

参考文献：

[1] 周京国. 痛风及其多系统损害[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(7): 15-17.

[2] 何清. 高尿酸血症和痛风的病因与流行病学[J]. 中国临床医生杂志, 2009, 37(1): 11-13.

[3] 张明, 王金锋, 王一飞, 等. 痛风系列颗粒对原发性痛风患者胰岛素抵抗的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(12): 1068-1072.

[4] Richette P, Bardin T. Gout[J]. Lancet, 2010, 375(9711): 318-328.

[5] Kingsbury SR, Conaghan PG, McDermott MF, *et al*. The role of the NLRP3 inflammasome in gout[J]. J Inflamm Res, 2011, 4: 39-49.

[6] 蒋丽, 周京国, 青玉凤, 等. Toll 样受体 2 和 Toll 样受体 4 及其信号通路在原发性痛风性关节炎发病机制中作用的研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(5): 300-304.

[6] Akahoshi T, Murakami Y, Kitasato H. Recent advances in crystal-induced acute inflammation[J]. Curr Opin Rheumatol, 2007, 19(2): 146-150.

[7] Peter S, Ma H. Engagement of CD14 mediates the inflammatory potential of monosodium urate crystals[J]. J Immunol, 2006, 177: 6370-6378.

[8] Janssens S, Beyaert R. A universal role for My D88 in TLR/IL-1R-mediated singaling[J]. Trends Biochem Sci, 2002, 27(9): 474-482.

[9] Chen CJ, Shi Y, Hearn A, *et al*. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals[J]. J Clin Invest, 2006, 116(8): 2262-2271.

[10] Wang LF, Ding YJ, Zhao Q, *et al*. Investigation on the association between NLRP3 gene polymorphisms and susceptibility to primary gout[J]. Genet Molecul Res, 2015, 14(4): 16410-16414.

[11] Shaw OM, Steiger S, LIU X, *et al*. GM-CSF drives MSU crystal－induced inflammatory macrophage differentiation and NLRP3 inflammasome upregulation *in vivo*[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(9): 2423-2428.

[12] Martinon F, Petrilli V, Mayor A, *et al*. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome[J]. Nature, 2006, 440(7081): 237-241.

[13] Sidiropoulos PI, Goulielmos G, Voloudakis GK, *et al*. Inflammasomes and rheumatic diseases: evolving concepts[J]. Ann Rheum Dis, 2008, 67(10): 1382-1389.

[14] Mariathasan S, Newton K, Monack DM, *et al*. Differential activation of the inflammasome by Caspase-1 adaptors ASC and Ipaf[J]. Nature, 2004, 430(6996): 213-218.

[15] Scherer PE, Williams S, Fogliano M, *et al*. A novel serum protein similar to Clq, produced exclusively in adipocytes[J]. J Biol Chem, 1995, 270(45): 26746-26749.

[16] Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, *et al*. Adipokines and insulin resistance[J]. Mol Med, 2008, 14(11-12): 741-751.

[17] 胡程飞. 脂联素及其受体在痛风发病机制中的作用研究[D]. 川北医学院, 2013.

[18] Ferrari D, Pizzirani C, Adinolfi E, *et al*. The P2X7 receptor: a key player in IL-1 processing and release[J]. J Immunol, 2006, 176(7): 3877-3883.

[19] Eleftheriadis T, Pissas G, Karioti A, *et al*. Uric acid induces caspase-1 activation, IL-1βsecretion and P2X7 receptor dependent proliferation in primary human lymphocytes[J]. Hippokratia, 2013, 17(2): 141-145.

[20] Alves LA, Bezerra RJ, Faria RX, *et al*. Physiological roles and potential therapeutic applications of the P2X7 receptor in inflammation and pain[J]. Molecules, 2013, 18(9): 10953-10972.

[21] Lenertz LY, Gavala ML, Zhu Y, *et al*. Transcriptional control mechanisms associated with the nucleotide receptor P2X7，a critical regulator of immunologic, osteogenic, and neurologic functions[J]. Immunol Res, 2011, 50(1): 22-38.

[22] 张永. ATP-P2X7R 信号通路调控急性痛风性关节炎发作的机制研究[D]. 安徽医科大学, 2015.

（责任编辑：赵绪韬）