

· 综述 ·

蛋白聚糖异常代谢与类风湿关节炎相关性研究进展

杨文芳 周惠琼

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以慢性关节滑膜炎为特征的全身自身免疫性疾病,在发病关节腔内有大量淋巴细胞和巨噬细胞浸润。主要的病理特征是关节滑膜及周围结缔组织异常增生,继而滑膜内大量新生血管和广泛慢性炎症性细胞浸润,滑膜组织表现为增生过度 and 凋亡受阻,产生基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP),破坏关节内软骨和骨,同时成纤维细胞(fibroblast-like synoviocytes, FLS)增生,造成关节纤维化,发病2年内即可出现不可逆性骨关节破坏,给患者带来很大痛苦。

关节软骨的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)由II型胶原、透明质酸和硫酸软骨素等组成的蛋白多糖共同构成,其中80%~90%的蛋白多糖以大的聚合体——蛋白聚糖的形式存在。在关节发生挫伤、挤压、炎症病变或异物沉积等异常病变时,软骨细胞的正常代谢受到损害,导致蛋白聚糖代谢异常,此时,异常合成或降解的产物片段可释放到尿液、血清、关节液等体液中。检测体液中的这些代谢片段可在一定程度上反映关节病变的情况,而且这些片段在软骨中的异常变化常早于软骨结构异常的发生,本文介绍近年来蛋白聚糖异常代谢在RA中的研究进展。

一、蛋白聚糖的结构和功能

1. 结构:蛋白聚糖存在于神经、角膜、软骨等组织中,但主要存在于关节软骨中,是一种大分子聚合蛋白多糖,由蛋白质与硫酸化的糖胺聚糖(glycosaminoglycan, GAG)共价连接而成。它的主体结构由一个核心蛋白和3个球状结构域(globular domain, G1、G2、G3)组成。G1和G2在分子的氨基(N)末端,在它们之间穿插着一个球间区,易受蛋白酶的作用。G3位于分子的羧基(C)末端。核心蛋白则位于G2和G3之间,由2317个氨基酸构成,是富含GAG侧链的区域,GAG主要由硫酸角质素(keratin sulphate, KS)和硫酸软骨素(chondroitin, CS)组成。分子N端的G1区通过连接蛋白(link protein)与透明质酸主链相连,最终形成可以发挥正常生物学功能的蛋白聚糖。完整的蛋白聚糖分子结构由氨基端至羧基端的排列顺序为:连接蛋白、G1球状结构域、球间区、G2球状结构域、核心蛋白和G3球状结构域^[1]。

2. 功能:在关节软骨中蛋白聚糖与透明质酸相互交联形成毛刷样结构,将软骨细胞深埋其中,因为蛋白聚糖含有大量亲水基团,所以其毛刷样结构可以蕴含大量的水,从而保证了关节软骨具有很好的弹性和抗压性,可以承受体重的巨大压力。因此,关节软骨中的蛋白聚糖对于关节的功能具有非常重要的意义:保护软骨胶原组织,避免发生退变。目前发现,蛋白聚糖G1~G2区间球间区的水解是导致GAG丢失和蛋白聚糖的降解的主要原因^[2]。另外,近年来研究结果显示蛋白聚糖在细胞间信息

传递、维持细胞表型、与其他基质间相互作用及保持组织整体功能方面也发挥着重要的生物学功能。

二、蛋白聚糖水解酶在RA中的作用

造成蛋白聚糖降解丢失的主要原因是两种金属蛋白酶的降解作用:这两种酶分别为带有血小板凝血酶敏感蛋白样模体的解整链蛋白金属酶(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTS)家族和MMP。

1. ADAMTS:ADAMTS的主要作用是在软骨受到损伤时降解蛋白聚糖,其家族主要成员是ADAMTS-4和ADAMTS-5,又称为蛋白聚糖酶-1和蛋白聚糖酶-2,可作用于蛋白聚糖的多个位点:(1)在G2、G3间的富含CS区有四个位点即Glu¹⁵⁴⁵-Gly¹⁵⁴⁶, Glu¹⁷¹⁴-Gly¹⁷¹⁵, Glu¹⁸¹⁹-Ala¹⁸²⁰, Glu¹⁹¹⁹-Leu¹⁹²⁰; (2)作用于球间区G1和G2之间的Glu³⁷³-Ala³⁷⁴位点,释放富含GAG的C端片段即NITEGEH和ARCSV片段^[3-4]; (3)体外研究发现ADAMTS也可作用于G1区Asn³⁴¹-Phe³⁴²产生G1-NITEGE³⁷³和G1-VDIPEN³⁴¹片段^[5]。

2. MMP:MMP主要参与胶原的降解,同时在蛋白聚糖的降解中起辅助作用。MMP有多种亚型,其中膜型基质金属蛋白酶1^[6](membrane type 1 matrix metalloproteinase, MT1-MMP)在血管翳-软骨连接处高度表达,是一种参与RA滑膜血管翳形成的关键酶,RA滑膜组织和RA滑膜FLS以依赖MT1-MMP的方式破坏3-D(3-dimensional)胶原的形成,当软骨中蛋白聚糖被破坏时可以进一步加强这种破坏作用,这说明蛋白聚糖也许可以保护胶原不被降解,但其机制尚不清楚。MMP-1、2、3、7、8、9、10、12、13、14、19、20还可以切割核心蛋白球间区上的Asn³⁴¹-Phe³⁴²之间的肽键,产生(G1)-FFGVG³⁴⁶和G1-DIPEN³⁴¹片段,其中MMP-3、MMP-8还可作用于G1和G2之间的Glu³⁷³-Ala³⁷⁴位点产生NITEGEH和ARCSV片段,但较之ADAMTS,其在该位点的作用较弱^[2]。

3. MMP与ADAMTS的作用特点:国外研究发现敲除ADAMTS-5基因后,小鼠的骨关节炎(osteoarthritis, OA)受到抑制,而敲除MMP-3基因却不能达到同样效果,这提示在OA的发病过程中,ADAMTS可能比MMP的作用更大^[7-9],这一结果尚需在RA患者中验证。体外软骨培养实验证明,最初降解软骨蛋白聚糖的酶是ADAMTS,而在后期阶段MMP才发挥作用^[10]。在该实验中,受IL-1、TNF- α 或维A酸刺激后,在最初几周,ADAMTS为降解的主要酶类,虽然MMP-3和MMP-13的mRNA表达增高,但MMP几乎不起作用。大约培养3周后,可检测到MMP依赖的软骨蛋白聚糖核心蛋白降解,同时发生胶原降解。Pratta等^[11]体外实验结果提示剔除蛋白多糖后,软骨中的胶原更容易受到MMP-1的降解, Little等^[12]研究发现蛋白多糖球间区蛋白聚糖水解酶裂解序列的基因突变可以防止蛋白多糖的丢失和软骨侵蚀。这些研究表明,蛋白多糖可以保护胶原蛋白不被降解。这说明在RA疾病进展过程中,蛋白聚糖的酶丢失是发病早期阶段的关键事件,随着疾病进展,关节软骨胶原蛋白失去蛋白聚糖的保护作用,在多种因素作用下MMP发挥作用降解胶原蛋

白,导致软骨结构和功能的不可逆损害,最终表现为关节破坏变形、关节功能丧失。

三、RA 进展中影响蛋白聚糖代谢的因素

胶原诱导关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)是研究人类 RA 发病机制的经典实用性动物模型。10 多年前就有研究者从 RA 患者体内检测到针对蛋白聚糖的免疫反应,表明作为软骨成分的蛋白聚糖可能是 RA 关节病变过程中自身免疫攻击的目标^[13]。研究表明 T 细胞,尤其是 CD4⁺ T 细胞在蛋白聚糖引起关节炎的过程中发挥了关键作用,这些 T 细胞的抗原决定簇多位于蛋白聚糖 G1 区。同蛋白聚糖的其他区域相比,G1 区肽链的糖基化水平较低,这可能是 G1 区参与自身免疫反应的原因之一^[14]。

1. T 细胞:目前已发现 27 个可被 T 细胞识别的蛋白多糖抗原表位,其中有 4 个与关节炎相关,一些表位激活后可完全激活 T 细胞,一些部分激活 T 细胞,还有一些是隐性激活剂只能在体外诱导细胞因子的分泌或 T 细胞的增殖,少数软骨蛋白聚糖核心蛋白对应的 T 细胞抗原表位可以在蛋白聚糖诱导性关节炎(proteoglycan-induced arthritis, PGIA)中被识别,但相应的肽段注入幼鼠体内,并不能产生 T 细胞反应^[15],这说明在关节破坏过程中,蛋白聚糖并不是直接刺激 T 细胞而诱发免疫反应,其机制是相当复杂的,这需要更深入的研究才能发现。Hollo 等^[16]对 BALB/c 小鼠蛋白聚糖关节炎模型进行研究发现在出现关节炎之前,T 细胞分泌细胞因子以 Th2 型为主,而在出现关节炎之后则以 Th1 型为主。但对 RA 患者的研究多认为 RA 是一种以 Th1 型反应为主的疾病^[17]。Buzas 等^[15]研究发现在 PGIA 和 RA 中硫酸软骨素和硫酸角质素的破坏明显增强了蛋白聚糖的免疫原性,引起氨基端和 G1 区聚集,诱导关节炎的产生,更重要的是位于此区域的氨基酸 83 ~ 104 集中于产生 CD4⁺ T 细胞表位。这肯定了 Th1 细胞在 RA 中的作用。

Th17 细胞^[18]是一种能特异性产生 IL-17 的 T 细胞亚群,它代表一类不同于 Th1 或 Th2 的 CD4⁺ T 细胞亚群具有很强的促炎症作用,并与多种自身免疫病的发生和发展有关,IL-17 可增强蛋白聚糖酶的活性促进蛋白聚糖水解,在 RA 的疾病进展过程中起一定作用。Yamada 等^[19]的研究发现 RA 患者关节滑膜 Th17 数量不增加,而且与病情活动指数不相关;而同一患者的滑膜中,Th17 数量比外周血单核细胞(PBMC)中的明显减少。与之相反,滑膜中 Th1 数量比 PBMC 要丰富得多,提示 RA 关节滑膜中,Th1 比 Th17 更占优势。

2. B 细胞:B 细胞在 PGIA 的疾病进展过程中发挥着抗原提呈作用,主要表现在两个方面:通过 B 细胞受体(B cell receptor, BCR)识别抗原将抗原提呈给 T 细胞;形成免疫复合物激活树突状细胞(dendritic cells, DC)或巨噬细胞表面 FcγR 的表达,识别抗原进行抗原提呈。B 细胞介导的抗原提呈在 PGIA 中对于特异性 CD4⁺ T 细胞的活化具有重要的作用^[20]。

2011 年 Wilson 等^[21]在对比 DC、巨噬细胞、B 细胞三种抗原提呈细胞(antigen-presenting cells, APC)提呈蛋白聚糖代谢片段后发现特异性蛋白聚糖提呈 B 细胞具有与 DC、巨噬细胞一样强大的 APC 功能,而且胞内抗原提呈途径也是一样的。与 DC 相比,特异性蛋白聚糖提呈 B 细胞可增强 CD4⁺ T 细胞分泌干扰素 γ(INFγ),促进 Th1 效应器的分化。因此可以认为在 PGIA 和 RA 中病情进展可能与特异性蛋白聚糖提呈 B 细胞促进 CD4⁺ Th1 细胞的分化有关。

3. 细胞因子:各种细胞因子在 RA 疾病进程中扮演着不同

的角色,其中以 IL 和肿瘤坏死因子(tumornecrosis factor, TNF)的研究最为广泛,大量体内和体外研究表明这两种细胞因子是 RA 的关节软骨的破坏中涉及的主要细胞因子。

(1) IL-1:体外软骨细胞培养实验发现 IL-1 可以作为软骨细胞功能的调节器,由滑膜细胞、单核-巨噬细胞诱导软骨降解,IL-1 在其中发挥着促进蛋白聚糖酶生成的作用。IL-1^[22]可以促进大部分参与软骨破坏的蛋白酶,包括 MMP-1、MMP-3、MMP-8 和 MMP-13 的合成,在 II 型胶原蛋白的裂解抗原表位区加速软骨的破坏。IL-1 在维持炎症反应和软骨侵蚀的过程中具有重要作用,它还可以和 TNF-α 发生协同作用。

(2) IL-6:IL-6 通过促进类似可溶性 IL-1 受体、TNF-α 受体的表达来调节免疫应答的强度,同时增强免疫细胞的功能和炎症反应,体外实验表明可溶性 IL-6 受体 α 既是抑制蛋白聚糖合成的重要因素,又是抑制其他促进软骨生成因子的关键物质,它可以介导 IL-1 和 IL-6 协同刺激 MMP 生成效应。用免疫组化染色检测 ADAMTS-4、ADAMTS-5 在 RA 滑膜的表达和定位,发现 IL-6/sIL-6R 刺激 ADAMTS-4、ADAMTS-5 后 ADAMTS-4 的 mRNA 表达增加,而 ADAMTS-5 下降,表明 IL-6 可能作为诱导剂促进 RA 软骨降解过程中滑膜 FLS 表达 ADAMTS-4^[23]。

(3) IL-17:IL-17 是由 Th17 细胞分泌的细胞因子,它可以上调软骨细胞及滑膜 FLS MMP-1/3/13 的表达,增强蛋白聚糖酶和胶原酶活性,同时增加关节软骨细胞诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达和 NO 产量,与 TNF-α 有协同作用。IL-17 联合 TNF-α 或 IL-1 可增加软骨细胞和成骨细胞前列腺素 E2(PGE)的合成,上调环氧酶 COX-2 的表达。IL-17 刺激、活化滑膜细胞及巨噬细胞,增加破骨细胞分化因子基因表达,诱导破骨细胞前体向成熟破骨细胞分化,促进软骨蛋白多糖及胶原降解,抑制软骨细胞蛋白多糖的合成,由 Th17 分泌的 IL-17 既增强了 RA 关节的胶原破坏和重新合成,也增强了 RA 骨质以及关节软骨的破坏^[24]。

(4) TNF-α:TNF-α 刺激机体产生一系列因子,如 IL-1、IL-6、IL-8 和粒细胞集落刺激因子等,并诱导内皮细胞表达黏附分子,吸引白细胞到受累关节。TNF-α 还攻击滑膜巨噬细胞、纤维母细胞、破骨细胞和软骨细胞产生 MMP,并抑制软骨蛋白聚糖的合成,从而导致滑膜炎和关节软骨损伤^[25]。

(5) 肿瘤坏死因子样凋亡诱导因子(TNF-like weak inducer of apoptosis, TWEAK):TWEAK 是肿瘤坏死因子配体超家族的新成员,具有广泛的生物学活性,在多个系统的疾病发病机制中起着重要作用。已有研究发现,TWEAK 能促进炎症细胞因子的释放,诱导 MMP 的产生,能诱导多种细胞分泌促炎症细胞因子和趋化因子及高表达 MMP^[26],引起蛋白聚糖的降解。最新的研究发现 TWEAK 可以诱导 OA 软骨细胞产生 MMP-9,从而引起关节的破坏^[27]。

4. 趋化因子:众所周知,趋化因子在炎症反应过程中起着重要作用,在 RA 的病程中其作用也是不可忽视的。它不仅可以促进 T 淋巴细胞的分化成熟,而且能募集免疫细胞到炎症部位刺激产生 IL-1β 或 TNF-α 从而诱发免疫应答^[28]。早年在 OA 的研究中发现,正常人类软骨的形成过程中,IL-8 及其选择性配体 CXCR2 可诱导 MMP-13 表达却不能促进其活化,但是可促进基质金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP)的活化^[29]。另有报道则认为趋化因子可以诱导 MMP 的产生并可以促进蛋白聚糖从软骨细胞中释放出来,从而加剧软骨的破坏^[30]。

四、检测蛋白聚糖代谢片段在 RA 中的意义

RA 的诊断依赖于临床表现和影像学检查,影像学检查通常在关节有明显损伤后才有所表现,此时病变往往已不是早期,这说明影像学检查对于早期 RA 关节病变及监测关节损害进展缺乏敏感性。2006 年国外学者^[31]对比影像学资料发现关节损害进展迅速的 RA 患者和进展缓慢的血清 ECM 代谢产物水平,发现关节损害进展迅速的血清蛋白聚糖降解标记物 CS846 水平均高于进展缓慢的患者,而且在疾病确诊 1 年内通过检测 CS846 可以预测关节损害的情况。

Chan 等^[32]采用 ELISA 检测 RA 和 OA 患者关节滑液和血清中的蛋白聚糖水平,以蛋白聚糖单克隆抗体(monoclonal antibody, Mab)-3B3, Mab-5D4 作为检测手段,其中 Mab-3B3 可检测 CS 区末端天然的 CS 链,可检测到两种 3B3 片段:3B3(-)和 3B3(+). 3B3(-)是蛋白聚糖中天然的 CS 片段,它是 CS 末端未降解的硫酸骨素链,含有饱和的葡萄糖醛酸残基,可用 Mab-3B3 直接检测,在正常的成人软骨中含量很少,但大量见于胎儿软骨中。3B3(+)是蛋白聚糖被硫酸软骨素酶作用后所暴露的可被 Mab-3B3 检测到的 CS 片段,含有不饱和的葡萄糖醛酸残基,它代表蛋白聚糖中未饱和的 CS 片段;而 Mab-5D4 可与蛋白聚糖的核心蛋白区 KS 链中重复出现的硫化七糖结合,可以检测蛋白聚糖代谢所产生的 KS 片段,是蛋白聚糖降解的标志物。结果发现 RA 和 OA 患者滑膜液和血清中聚集着大量 3B3(-)浓缩物,3B3(-)水平明显高于正常组。RA 患者滑膜液中 3B3(-)水平高于血清中的 3B3(-)约 4.5 倍,且 3B3(-)与 RA 病情发展密切相关。RA 患者滑液中 5D4 水平高于血清中 8.6 倍,RA 血清中 5D4 水平明显高于正常组,但 OA 和正常组的血清检测结果无差异,而以往有学者发现不管是 RA 还是 OA 其 5D4 水平均高于正常组,另外还有研究显示 RA 血清中 5D4 水平低于正常组,而 OA 和正常组血清 5D4 水平相似,这可能是由于各个实验所采用的检测标准不同所致,其具体原因尚不清楚。据此我们可以推测,检测滑膜液中 3B3(-)对于监测 RA 的病情有重要意义,但血清中 5D4 的水平对于监测 RA 缺乏特异性。此研究还发现当 3B3(-)升高时,5D4 不会升高,反之亦然,且它们均不会受年龄、性别、关节活动评分、生活质量及 CRP 的影响。

Rousseau 等^[33]曾探究蛋白聚糖代谢片段是否可以成为 RA 的特异标记物或者关节病变中的特征性检测片段,ELISA 结果表明 RA 患者血清中总蛋白聚糖水平较正常人低 31%,G1/G2 区片段水平也低于正常人群水平,且 G1/G2 与疾病评分、炎症反应强度无直接关系;蛋白印迹法分析代谢片段的特点时则发现健康人和 RA 患者 G1/G2 区均存在反应较强烈的 10 kD 片段和较弱的 25、45 kD 片段,而临近 45 kD 区的 374ARGSVL 片段只在 RA 患者中发现,也许 G1/G2 中 10 kD 片段只是正常情况下蛋白聚糖的代谢片段,并不反映蛋白聚糖的异常代谢,而 374ARGSVL 片段是否可能成为 RA 的特异检测片段之一,仍需我们进一步研究。

2009 年 Struglics 等^[34]将不同关节损伤分为急性关节炎组(the acute inflammatory arthritis, AA)、急性关节损伤组(acute joint injury, AI)、慢性关节损伤组(chronic joint injury, CI)、OA 组和健康对照组(referencen, R),选择针对球间区 ARGS 片段和 G3 区 G3 片段的单克隆抗体,采用蛋白印迹法对各组蛋白聚糖的降解片段进行检测分析后发现:G3 片段在各组间无明显差异,ARGS 片段在疾病组的水平高于健康对照组;AI 和 AA 组的 ARGS 水平明显高于 CI 和 OA 组。由此我们可以推测对于关节

破坏而言检测 ARGS 片段可能要优于对 G3 片段的检测,另外,ARGS 对于急性关节损伤的意义也许更大。

五、结语

RA 是一种严重影响生活质量的慢性滑膜性疾病,其发病机制尚未明朗,蛋白聚糖的异常代谢在其疾病进展过程中起着重要作用,可以通过检测滑液、血液等体液中的蛋白聚糖降解片段协助诊断,尤其是 ARGS 片段,其敏感性要高于其他片段,且在关节损伤的不同阶段或因不同原因造成的损伤,其体内 ARGS 水平和维持时间不同,这对于我们监测疾病的发生发展具有重要意义。而针对于蛋白聚糖异常代谢此靶点对 RA 进行治疗相信也会很有前景,但目前这方面的研究很少,需要进一步的探讨。

参 考 文 献

- [1] Kiani C, Chen L, Wu YJ, et al. Structure and function of aggrecan. *Cell Res*, 2002, 12:19-32.
- [2] Stracke J, Fosang A, Last K, et al. Matrix metalloproteinase 19 and 20 cleave aggrecan and cartilage oligomeric matrix protein (COMP). *FEBS Lett*, 2000, 478:52-56.
- [3] Gendron C, Kashiwagi M, Lim NH, et al. Proteolytic activities of human ADAMTS-5: comparative studies with ADAMTS-4. *J Biol Chem*, 2007, 282:18294-18306.
- [4] Huang K, Wu LD. Aggrecanase and aggrecan degradation in osteoarthritis. *J Int Med Res*, 2008, 36:1149-1160.
- [5] Westling J, Fosang AJ, Last K, et al. ADAMTS4 cleaves at the aggrecanase site (Glu373-Ala374) and secondarily at the matrix metalloproteinase site (Asn341-Phe342) in the aggrecan interglobular domain. *J Biol Chem*, 2002, 277:16059-16066.
- [6] Miller MC, Manning HB, Jain A, et al. Membrane type 1 matrix metalloproteinase is a crucial promoter of synovial invasion in human rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2009, 60:686-697.
- [7] Mudgett JS, Itatuhinson NI, Chartrain NA, et al. Susceptibility of stromelysin 1-deficient mice to collagen-induced arthritis and cartilage destruction. *Arthritis Rheum*, 1998, 41:110-121.
- [8] Glasson SS, Askew R, Sheppard B, et al. Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis. *Nature*, 2005, 434:644-648.
- [9] Heather S, Fraser MR, Charlotte JE, et al. ADAMTS5 is the major aggrecanase in mouse cartilage *in vivo* and *in vitro*. *Nature*, 2005, 434:648-652.
- [10] Little CB, Hughes CE, Curtis CL, et al. Matrix metalloproteinases are involved in C-terminal and interglobular domain processing of cartilage aggrecan in late stage cartilage degradation. *Matrix Biol*, 2002, 21:271-288.
- [11] Pratta MA, Yao W, Decicco C, et al. Aggrecan protects cartilage collagen from proteolytic cleavage. *J Biol Chem*, 2003, 278:45539-45545.
- [12] Little CB, Meeker CT, Golub SB, et al. Blocking aggrecanase cleavage in the aggrecan interglobular domain abrogates cartilage erosion and promotes cartilage repair. *J Clin Invest*, 2007, 117:1627-1636.
- [13] Li NL, Zhang DO, Zhou KY. Isoiation and characteristics of autoreactive T cells specific to aggrecan G1 domain from rheumatoid arthritis patients. *Cell Res*, 2000, 10:39-49.
- [14] Guerassimov A, Zhang Y, Banerjee S. Cellular immunity to the G1-domain of cartilage proteoglycan is enhanced in patients with rheumatoid arthritis but only after removal of keratan sulfate. *Arthritis Rheum*, 1998, 41:1019-1025.
- [15] Buzas EI, Vegvari A, Murad YM, et al. T cell recognition of differentially tolerated epitopes of cartilage proteoglycan aggrecan in arthritis. *Cell Immunol*, 2005, 235:98-108.
- [16] Hollo K, Giant TT, Garzoa M. Complex pattern of Th1 and Th2 activa-

- tion with a preferential increase of autoreactive Th1 cells in BALB/c mice with proteoglycan (aggrecan)-induced arthritis. *Clin Exp Immunol*, 2000, 120:167-173.
- [17] van Roon JA, Bijlisma JW, Lafeber FP. Suppression of inflammation and joint destruction in rheumatoid arthritis may require a concerted action of Th2 cytokines. *Curr Opin Investig Drugs*, 2002, 3:1011.
- [18] Tato CM, O'Shea JJ. What does it mean to be just 17? *Nature*, 2006, 441:166-168.
- [19] Yamada H, Nakashima Y, Okazaki K, et al. Th1 but not Th17 cells predominate in the joints of patient with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67:1299-1304.
- [20] O'Neill SK, Shlomchik MJ, Glant TT, et al. Antigen-specific B cells are required as APCs and autoantibody-producing cells for induction of severe autoimmune arthritis. *J Immunol*, 2005;174:3781-3788.
- [21] Wilson CL, Hine DW, Pradipta A, et al. Presentation of the candidate rheumatoid arthritis autoantigen aggrecan by antigen-specific B cells induces enhanced CD4(+) T helper type 1 subset differentiation. *Immunology*, 2012, 135:344-354.
- [22] Dayer JM. The process of identifying and understanding cytokines: from basic studies to treating rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2004, 18:31-45.
- [23] Mimata Y, Kamataki A, Oikawa S, et al. Interleukin-6 upregulates expression of ADAMTS-4 in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*, 2012, 15:36-44.
- [24] Lubberts E, Joosten LA, van de Loo FA, et al. Reduction of interleukin-17-induced inhibition of chondrocyte proteoglycan synthesis in intact murine articular cartilage by interleukin-4. *Arthritis Rheum*, 2000, 43:1300-1306.
- [25] van den Berg WB. Animal models of arthritis. What have we learned? *J Rheumatol Suppl*, 2005, 72:7-9.
- [26] 陈悦, 赵明才. 肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导剂在骨关节炎中的作用[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, 5:5392-5396.
- [27] 陈秀, 陈悦, 王梓. 肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子在骨关节炎软骨细胞的表达及诱导产生 MM-9 的研究意义[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2012, 6:2614-2617.
- [28] Mortier A, Van Damme J, Proost P. Overview of the mechanisms regulating chemokine activity and availability. *Immunol Lett*, 2012, 145:2-9.
- [29] Merz D, Liu R, Johnson K, Terltaub R. IL-8/CXCL8 and growth-related oncogene alpha/CXCL1 induce chondrocyte hypertrophic differentiation. *J Immunol*, 2003, 171:4406-4415.
- [30] Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone*, 2012, 51:249-257.
- [31] Verstappen SM, Poole AR, Ionescu M, et al. Radiographic joint damage in rheumatoid arthritis is associated with differences in cartilage turnover and can be predicted by serum biomarkers: an evaluation from 1 to 4 years after diagnosis. *Arthritis Res Ther*, 2006, 8:R31.
- [32] Chan SS, Kent GN, Will RK. A sensitive assay for the measurement of serum chondroitin sulfate 3B3(-) epitope levels in human rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*, 2001, 19:533-540.
- [33] Rousseau JC, Sumer EU, Hein G, et al. Patients with rheumatoid arthritis have an altered circulatory aggrecan profile. *BMC Musculoskelet Disord*, 2008, 9:74.
- [34] Struglics A, Larsson S, Hansson M, et al. Western blot quantification of aggrecan fragments in human synovial fluid indicates differences in fragment patterns between joint diseases. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009, 17:497-506.

(收稿日期:2012-11-13)

(本文编辑: 张志巍)

杨文芳, 周惠琼. 蛋白聚糖异常代谢与类风湿关节炎相关性研究进展[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7(10):4485-4488.

中华医学会