

# Significance of TNF- $\alpha$ Expression in Osteoarthritis

Cheng Chen

Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

## Abstract

Osteoarthritis (osteoarthritis, OA) is a chronic disease characterized by articular cartilage degeneration and secondary bone burden formation. The disease can involve the entire joint, including the articular cartilage, the synovial membrane, and the joint sac. The cause of osteoarthritis has not yet been clear, its development and occurrence is a gradual, long-term chronic disease theory process. It is currently believed that cytokines play an important role in the development of osteoarthritis, mediating cartilage destruction and synovial damage through a variety of pathways and mechanisms. This paper reviews the role of TNF- $\alpha$  in the pathogenesis of osteoarthritis to provide new ideas for the prevention and treatment of osteoarthritis.

## Keywords

osteoarthritis; TNF- $\alpha$ ; prevent

# TNF- $\alpha$ 在骨关节炎中的表达意义

陈城

内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

## 摘要

骨性关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种以关节软骨退行性变和继发性骨质增生为特征的慢性关节疾病。该疾病可累及整个关节, 包括关节软骨、滑膜和关节囊。骨关节炎的病因尚未明晰, 它的发展和发生是一种渐进、长期的慢性病理过程。目前认为细胞因子在骨关节炎的发生发展中起到了很重要的作用, 通过各种途径和机制介导软骨破坏和滑膜损伤。论文针对 TNF- $\alpha$  在骨关节炎发病过程中的作用作一综述, 以期对骨关节炎的预防和诊疗提供新思路。

## 关键词

骨关节炎; TNF- $\alpha$ ; 预防

## 1 引言

骨关节炎 (osteoarthritis, OA), 是当今现代社会影响中老年健康和导致生存质量严重下降的一种慢性运动系统疾病, 与性别、家族遗传和肥胖等多种因素有关<sup>[1]</sup>。骨关节炎最长累及膝关节、髋关节和指间关节。近年来 OA 已成为导致残疾的最常见的病因之一, 有研究发现, 相对于青壮年来说, 老年人患者此病的概率更大<sup>[2]</sup>。在中国由于人口众多, 老龄化严重, 该就问题显得尤为突出。根据中国的大流行学的研究, 中年以上双膝关节 OA 的患病率可达 15.6% 以上<sup>[3]</sup>。这严重影响中国人口健康的发展, 因而亟需加强对调控 OA 发生、发展的分子信号的研究, 希望能从根本上解决这一难题。近年来有学者发现许多与 OA 发展密切的生物信号分子, 比

如白细胞介素 -6、白细胞介素 -1 $\beta$ 、转化生长因子 - $\beta$  和趋化因子等。其中 TNF- $\alpha$  作为重要的信号分子, 对骨关节炎的发生发展有重要的作用。论文将从 TNF- $\alpha$  对骨关节炎的影响进行综述。

## 2 肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )

肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 主要来源于软骨细胞、纤维母细胞和巨噬细胞等, 是软骨基质降解的主要成分, 具有抑制成骨细胞和增强破骨细胞活性的作用, 是人体内最重要的致炎因子之一, 在骨关节炎的发病过程中起重要作用<sup>[4]</sup>。TNF- $\alpha$  作为炎症反应的始动因子, 加重和启动炎症反应, 进而导致关节软骨生存环境紊乱, 软骨失去足够的营养从而导致关节退行性的病变。

在 TNF- $\alpha$  对于骨关节炎发病的作用研究中, 最早是 Fell 在猪的关节软骨细胞中发现有 TNF- $\alpha$  的存在, 此后陆续发现

【作者简介】陈城 (1998-), 男, 中国贵州毕节人, 硕士在读, 从事骨关节炎研究。

骨关节炎发生时关节软骨细胞和滑膜细胞中的 TNF- $\alpha$  表达显著增加<sup>[5]</sup>。Schlaak 等也发现, 骨关节炎(OA)患者的滑膜中存在高浓度的 TNF- $\alpha$ , 关节液和血清中也发现 TNF- $\alpha$  表达, 而正常人未发现此种现象。这说明血清或关节液中 TNF- $\alpha$  的水平, 在一定程度上反应 OA 的严重程度具有一定意义。

另外, 在胡光亮等人<sup>[6]</sup>的研究中也证实这一现象, 他们利用青岛市市立医院收治的 100 例膝关节炎患者为研究对象, 并根据其严重程度将其分为轻、中、重度病变组。采用酶联免疫吸附测定患者关节液中的 TNF- $\alpha$  水平, 最后得出的结论是重度病变组的 TNF- $\alpha$  水平显著高于轻度病变组和中度病变组的, 说明骨关节炎患者关节液 TNF- $\alpha$  的表达水平与病情的严重程度具有相关性。宋鹏等人<sup>[7]</sup>选取 54 例膝关节炎的患者手术切除膝关节滑膜组织及正常的膝关节滑膜组织, 通过 Western 法检测, 结论是膝关节炎患者滑膜组织中的 TNF- $\alpha$  蛋白明显高于正常组。在以往的研究中, 滑膜在骨关节炎的发病中也起着重要的作用<sup>[8]</sup>, 滑膜是关节重要的组成部分, 在骨关节炎的发病中, 滑膜细胞大量增生, 滑膜显著增厚。滑膜细胞可分为两种类型, 一种类型如成纤维样滑膜细胞(FTS), 主要功能是分泌透明质酸, 起到一个润滑和营养关节的作用, 而另外一种类型为巨噬细胞样具有吞噬功能的细胞。

成纤维滑膜细胞还可产生多种生长因子以及细胞因子如核转录因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体(RNAKL), 促进破骨细胞的形成和关节软骨的破坏, 参与骨关节炎的发病机制<sup>[9]</sup>。肿瘤坏死因子- $\alpha$  是一种多功能炎性细胞因子, 不仅能促进成纤维细胞释放炎性因子, 还可促发前列腺素和基质金属蛋白酶, 进而导致关节软骨的破坏。TNF- $\alpha$  还可以通过调节成纤维样滑膜细胞的神经生长因子从而导致 OA 患者的关节疼痛, 已经被广泛应用于关节炎的治疗中<sup>[10]</sup>。

然而, TNF- $\alpha$  水平与骨关节炎病变程度是否有关系呢? Larsson 等人<sup>[11]</sup>研究了 132 例因膝骨关节炎行半月板切除的患者的关节滑液发现, 关节滑液内的 TNF- $\alpha$  水平的高低与影像学检查发现的关节狭窄程度成正比, 且随着 TNF- $\alpha$  浓度升高其膝关节损伤与骨性关节炎评分(KOOS)增加。另外, 有研究<sup>[12]</sup>也发现 TNF- $\alpha$  在退变软骨和滑膜中的表达量均高

于正常的软骨和滑膜, 且随着病变程度的增加, 其表达水平也会相应的增加。其中, 有研究显示 TNF- $\alpha$  水平高低反映软骨和滑膜病变程度, 是一种有害的细胞因子, 在促进骨关节炎的发生发展中起到了重要作用。

TNF- $\alpha$  也可作用于骨关节炎病程中的各个环节, 加重或导致骨关节炎的发生发展, 且 TNF- $\alpha$  水平与其病变程度呈正相关。

### 3 结语

综上所述, TNF- $\alpha$  与骨关节炎的发生发展密切相关, 且对骨关节炎的影响是多方面、多渠道的。所以抑制 TNF- $\alpha$  的表达或许是未来治疗骨关节炎的关键, TNF- $\alpha$  的含量测定也或许是未来检测骨关节炎的重要指标。虽然骨关节炎的病因以及发病机制尚未完全明了, 但在骨关节炎的不同发病时期在关节软骨、滑膜以及骨赘形成细胞因子都参与其中并发挥重要的作用。相信通过对细胞因子的深入研究, 可以进一步了解清楚细胞因子的作用机制、它们之间的相互作用和网络调控, 然后通过相应的药物研制和新型疗法以延缓关节软骨的退变和减轻关节疼痛的症状, 提高骨关节炎患者的生活质量。同时, 也为临床提供理论支持和探索有效治疗方法, 以期减缓骨关节炎的发生发展。

### 参考文献

- [1] Hernandez-Segura A, Nehme J, Demaria M. Hallmarks of cellular senescence[J]. Trends in Cell Biology, 2018(6):76-78.
- [2] 黎丹东, 李琳琳, 苏峰, 等. 膝骨关节炎与性别和年龄的相关性研究[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(31):1-3+8.
- [3] 王欢, 孙贺, 张耀南, 等. 中国 40 岁以上人群原发性膝骨关节炎各间室患病状况调查[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2019, 12(7):528-532.
- [4] Agas D, Laus F, Deng S. Thermosensitive hybrid hyaluronon/p(HPMAm-lac)-PEG hydrogels enhance cartilage regeneration in a mouse model of osteoarthritis[J]. Journal of Cellular Physiology, 2019, 234(11):20013-20027.
- [5] 罗玉明, 郑维篷, 魏合伟. 骨关节炎与细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 关系的研究进展[J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24(2):326-327.
- [6] 胡光亮, 马振华, 徐迈, 等. 骨关节炎患者 TNF- $\alpha$ 、IL-17、COMP、ADAMTS-7 及 mRNA 表达水平研究[J]. 中国医学前沿杂志(电子

- 版),2018,10(12):100-103.
- [7] 宋鹏,荆凯,魏鹏飞,等.AT2R通过NF- $\kappa$ B信号对人膝关节炎滑膜组织成纤维样细胞中IL-6、IL-1 $\beta$ 表达的影响[J].中国老年学杂志,2019,39(9):2247-2251.
- [8] Scanzello CR,Goldring SR.The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis[J]. Bone, 2012,51(2):249-257.
- [9] Robinson WH,Lepus CM,Wang Q,et al.Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis [J].Nature Reviews Rheumatology, 2016,12(10):580-592.
- [10] Wang T,HE C.Pro-inflammatory cytokines:The link between obesity and osteoarthritis[J].Cytokine Growth Factor Rev, 2018, 144(10):38-50.
- [11] Larson S, Englund M, Struglics A, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in synovial fluid are associated with progression of radiographic knee osteoarthritis in subjects with previous meniscectomy[J].Osteoarthritis Cartilage, 2015,23(11):1906-1914.
- [12] 邱红生. Ghrelin、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 在膝关节炎不同Mankin病理分级软骨及滑膜中的表达及其意义[D].南宁:广西医科大学,2019.