



滑膜细胞在骨关节炎中的研究进展*

叶小康 白自然 金敏丽 尹春来** 李霞**

(大连医科大学基础医学院, 大连 116044)

摘要 骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 作为最常见的退行性关节疾病, 其主要临床特点是软骨的破坏降解, 进而导致关节功能丧失, 严重影响患者的生活质量. 越来越多的证据表明, 除了软骨组织, OA 的病理改变还涉及滑膜、骨以及软骨下骨在内的多个组织系统. 其中, 滑膜作为组织系统的重要组成部分, 其病变在 OA 中的作用日益突出. 滑膜细胞分为 A 型滑膜巨噬细胞和 B 型滑膜成纤维细胞, 在 OA 中发挥着不同但又密切联系的作用. 本文综述不同类型滑膜细胞在 OA 中的作用, 为进一步认识 OA 发病机制及治疗方法提供科学的理论依据.

关键词 骨关节炎, 滑膜巨噬细胞, 滑膜成纤维细胞

中图分类号 R684.3, Q5

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0005

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种慢性退行性关节病变, 以关节周围疼痛、活动受限、功能障碍为主要临床表现, 特征为关节软骨基质受损减少、骨赘形成、滑膜无菌性炎症等, 为老年人最常见的关节疾病之一^[1]. 由于还没有治疗 OA 的有效药物, 目前的治疗方法主要以缓解疼痛和减轻症状为基础. 关节软骨病变是 OA 患者最为主要的特征性改变, 所以早期人们对 OA 的研究大多集中于软骨细胞, 而滑膜细胞病变被认为是软骨破坏的继发性改变, 一直未被重视. 尽管 OA 的发病机制尚不十分清楚, 但随着对 OA 的深入研究, 越来越多的研究数据表明, OA 是一种与滑膜组织密切相关的关节疾病, 可由滑膜与多种组织如软骨、骨等之间通过分泌可溶性介质进行相互作用诱发^[2]. 虽然滑膜炎不能直接诱导 OA 的发生, 但是其能够参与 OA 的所有阶段, 通过炎症加剧软骨破坏, 甚至有研究发现在 OA 早期阶段, 滑膜炎的出现就可加快 OA 的疾病进展^[3].

滑膜在维持关节正常生理功能方面发挥着非常重要的作用, 是关节的内部结构和肌肉骨骼组织连接的桥梁, 其分泌的透明质酸可以保持关节软骨面的润滑, 减小关节活动时产生的摩擦力, 并为关节内的其他软组织提供营养, 从而保持关节软骨表面的完整性^[4-5]. 滑膜可分为两层, 即靠近关节腔的

滑膜内层 (表层) 和滑膜下层, 滑膜内层有 2~3 层细胞, 可分为 A 型滑膜巨噬细胞 (synovial macrophage, SM) 和 B 型滑膜成纤维细胞 (fibroblast-like synoviocyte, FLS)^[6]. A 型滑膜细胞是关节内的主要炎性细胞, 其表面有许多伪足深入滑膜间隙中, 可合成并释放多种溶解酶, 具有吞噬、降解、清除关节腔内颗粒物及细胞碎片等功能. 同时, A 型滑膜细胞被激活后可合成并分泌多种细胞因子, 产生具有双刃性的炎症反应, 一方面可以促进组织的修复, 另一方面又可导致关节的破坏. B 型滑膜细胞作为成纤维细胞的一种特殊亚型, 是关节滑膜的主要细胞成分, 其产生的胶原蛋白、骨桥蛋白和透明质酸等在维持软骨内稳态方面起着非常重要的作用^[6]. 本文综述了不同类型滑膜细胞在 OA 中的作用, 为进一步认识 OA 发病机制及治疗方法提供科学的理论依据.

* 国家自然科学基金 (82071834, 81671606)、辽宁省特聘教授 (2018-2020)、大连人体稳态微生物学与疾病免疫学重点实验室资助项目.

** 通讯联系人.

李霞. Tel: 13591790319, E-mail: lixia416@163.com

尹春来. Tel: 13554074325, E-mail: yinchunlai1990@163.com

收稿日期: 2021-01-11, 接受日期: 2021-04-16

1 SM在骨关节炎中的作用

在类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 滑膜中SM异常活化并大量浸润, 在RA进展中发挥非常重要的作用^[7]. SM分泌的炎性细胞因子IL-1、TNF- α 等为RA的主要致病因素, 因此, 抗TNF- α 生物制剂已成为治疗RA的主要药物. 为探究SM是否参与同样具有滑膜炎特点的OA的进展, Daghestani等^[8]使用能够选择性地检测活化巨噬细胞上叶酸受体的特异性分子显像剂^{99m}Tc-EC20 (etarfolatide), 直接在活体内证实了膝骨性关节炎患者体内活化巨噬细胞的存在, 并且其数量与膝骨关节症状的严重程度和影像学的改变密切相关^[8-9]. 同样的现象也在OA动物模型中得到证实, OA中存在大量活化的巨噬细胞, 甚至在疾病早期阶段巨噬细胞就已被活化^[10]. OA中SM的表型与其他常驻巨噬细胞 (CD11b、CD14、CD16和CD68) 相似, 它们产生的炎症介质如IL-1、IL-6、TNF- α 、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 和聚蛋白多糖酶家族 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTS) 等促进关节基质的降解^[11]. 虽然与RA相比, OA的SM较少, 且相对活化程度较低, 但它们与OA的疾病进程密切相关, 可能会成为治疗OA的潜在靶点及诱导OA发病机制的关键角色.

1.1 SM亚型失衡诱发OA

活化的SM可分为M1和M2两种极化状态, M1和M2型巨噬细胞亚群的比例在炎症调控中起着至关重要的作用, M1型主要参与炎症启动作用, 而M2型主要抵抗炎症进展. M1型巨噬细胞主要标志物是CD11c, 可产生多种促炎细胞因子, 如TNF- α 和IL-1 β , 并表达MHCII类分子和CD86受体; 而M2型巨噬细胞则以产生抗炎细胞因子为主要特征, 如IL-10, 并表达清道夫受体CD163和甘露糖受体CD206^[12-14]. 对膝关节炎患者滑液中巨噬细胞表型研究表明, OA患者滑液中M1、M2比例失衡, 且M1、M2比例的升高与放射学检查OA的严重程度密切相关^[15]. 而小鼠体内实验同样表明M1的极化能显著加重实验性OA进展, 表现为软骨退化和骨赘形成, 但当巨噬细胞向M2型极化时可有效缓解小鼠OA的进程, 表现为低水平的MMPs、骨赘减少^[16]. 以上研究均表明, 通过抑制M1型或促进M2型巨噬细胞, 恢复M1/M2的平衡

可能成为OA的有效治疗手段.

1.2 SM活化诱发OA

SM作为滑膜液中的重要组成部分, 在OA的疾病进展中发挥不可或缺的作用. 一方面, SM可产生多种炎性细胞因子如TNF- α 和IL-1 β , 参与OA发病, 同时, 这些炎性细胞因子又可活化巨噬细胞, 形成恶性循环不利于OA缓解. 除影响疾病进展, SM分泌的炎性因子还可作用于疼痛关键分子神经生长因子 (nerve growth factor, NGF). Takano等^[17]发现经TNF- α 和IL-1 β 处理后, OA患者膝关节滑膜中巨噬细胞NGF表达明显增强, 相应蛋白质水平升高. 但当耗竭OA小鼠中巨噬细胞时, 滑膜中NGF、IL-1 β 和TNF- α 的表达水平下调, 表明SM为OA患者滑膜中NGF的主要来源之一, 在OA的疼痛中发挥关键作用; 另一方面, SM可作用于滑膜中其他细胞影响OA疾病进展. 研究发现, SM能通过NF- κ B通路产生多种促炎介质 (TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)^[18], 这些促炎介质的释放可导致FLS的激活, 产生MMPs和ADAMTS, 这些酶通过裂解聚集素和其他软骨基质蛋白而导致软骨的退化^[12]. 同时, 体外研究发现, 当去除膝关节炎患者滑膜细胞中的巨噬细胞, 不仅其产生的炎性细胞因子 (IL-1 β 、TNF- α) 显著下调, 同时主要由FLS产生的细胞因子IL-6、IL-8、MMP-1和MMP-3等也明显下调^[19], 说明SM可通过炎性介质调控FLS参与OA疾病进程. 有研究者将巨噬细胞与软骨细胞共培养发现, 巨噬细胞可使软骨细胞产生的MMP-1、MMP-3、MMP-9、MMP-13、IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 和IFN- γ 等炎性因子均显著增加^[20]. 除此之外, 活化的巨噬细胞和成纤维细胞都能释放趋化蛋白, 如趋化因子配体CCL2、CCL3和CCL4等, 诱导循环中的单核细胞和CD4⁺T细胞进入滑膜, 在滑膜炎环境中前者可分化为巨噬细胞参与OA进展^[21]. 同时, 当敲除CCL2/CCR2这一关节炎循环中单核细胞募集的主要信号轴^[22], 小鼠表现为OA组织学改变和局部巨噬细胞浸润减少^[21]. 以上研究说明, SM在通过自身分泌影响疾病的同时, 可通过旁分泌形式影响邻近细胞的功能, 进而加重OA进展.

为了评估SM对滑膜及软骨细胞活性的直接影响, Topoluk等^[23]将OA软骨与OA滑膜或经氯磷酸盐选择性去除巨噬细胞的OA滑膜共培养, 发现OA软骨细胞的活力随时间的延长而下降, 而在OA滑膜存在的情况下, 这种下降是增强的. 但当

通过氯磷酸盐去除 SM 后, OA 软骨细胞的活力得以维持, 并且去除 SM 可以显著降低 MMP-9 和 MMP-13 的水平, 将软骨破坏降低到仅有 OA 软骨细胞培养中的水平. 这表明 SM 在软骨破坏中有直接作用.

1.3 靶向 SM 缓解 OA

既然 SM 在 OA 发生发展中发挥如此重要的作用, 研究者便设想去除 SM 来缓解 OA, 进而达到治疗的目的. Blom 等^[24] 在小鼠体内使用胶原酶诱导 OA 前, 通过使用氯磷酸盐脂质体诱导巨噬细胞凋亡来清除 SM, 结果发现在清除巨噬细胞的关节中诱导 OA 后, 关节滑膜中 MMP-2、MMP-3、MMP-9 的表达显著降低, 而软骨组织中 MMP-3 和 MMP-9 的表达没有明显下降. 在第 7 天和第 14 天检测时发现软骨损伤明显减少. 并且, 清除 SM 会使小鼠关节骨赘形成显著减少, 作者认为这可能是由于滑膜衬里巨噬细胞减少了骨形态发生蛋白 BMP2 和 BMP4 的产生^[25]. 同时, 清除小鼠的 SM 还可降低滑膜中 TNF- α 和 IL-1 β 的表达, 并显著降低 NGF 的水平, 进而缓解 OA 疼痛^[17].

为进一步探究巨噬细胞在 OA 中的作用, 研究人员采用 OA 诱导后关节腔内注射小分子 AP20187, 有条件地清除所有巨噬细胞亚群. 研究发现巨噬细胞清除的小鼠 M1 和 M2 型巨噬细胞均明显减少, 且在耗尽后 7 d 即表现出骨赘的减少. 然而, 去除巨噬细胞并没有减轻 OA 的严重程度, 相反, 到第 9 周它还引起了全身炎症和促炎细胞因子的显著增加^[26]. 这与 Blom 等^[24] 的研究结果有些差异, 可能是因为耗竭巨噬细胞的方式以及观察时间的不同造成的, 具体原因还需进一步探究. 体外实验中, Bondeson 等^[19] 利用抗 CD14 结合磁珠, 去除膝关节炎患者体外分离滑膜细胞中的巨噬细胞, 作者发现 CD14⁺巨噬细胞缺失后其培养物不再产生大量巨噬细胞源性细胞因子, 如 IL-1 β 和 TNF- α , 同时主要由 FLS 产生的细胞因子 IL-6、IL-8、MMP-1、MMP-3 和 ADAMTS-4 等也明显下调, 表明 SM 在滑膜炎症过程中起启动作用. 近期有研究表明, 在 OA 大鼠关节内注射骨髓间充质干细胞 (bone marrow stem cell, BMSC) 衍生的外泌体可促进 SM 由 M1 型向 M2 型转化, 减少滑膜炎性细胞的浸润和关节软骨的损伤, 滑液中促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达水平降低, 抗炎细胞因子 IL-10 的释放增加, 从而延缓 OA 的进展^[27]. 以上研究说明, 抑制 M1 型巨噬细胞或促进

M2 型巨噬细胞可能会成为更有效治疗 OA 的手段. 但由于机体的复杂性, 靶向巨噬细胞缓解 OA 的临床治疗还需要进一步探索.

2 FLS 在 OA 中的作用

虽然人们早已认识到 OA 的主要症状是由功能受损的软骨细胞引起的, 但近期对 OA 发病机制的深入研究表明, 滑膜组织中的炎症在 OA 的发病机制中起着非常重要的作用. FLS 作为关节滑膜的主要细胞成分, 不仅在滑膜炎症中发挥重要作用, 而且与关节炎患者骨破坏、疼痛密切相关.

2.1 FLS 与滑膜炎症

NF- κ B 作为炎症相关的信号通路, 在多种疾病中调节多种炎症介质的表达, 包括 IL-6、IL-8 等^[28]. 早有研究表明, NF- κ B 蛋白家族在 OA FLS、关节液及周围肌肉中高表达^[29]. Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 在炎症状态下活化后, 可通过激活 NF- κ B 信号通路诱导 FLS 分泌各种炎性细胞因子, 包括血管生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、IL-6、MMP-1 和 MMP-3 等, 这些炎性细胞因子可进一步加重滑膜炎症及软骨破坏^[30]. 滑膜炎症通过释放促炎介质和软骨破坏因子促进了滑膜中血管的生成和软骨损伤, 进而放大滑膜炎症, 形成恶性循环, 加速关节炎的进展^[31-32]. 锌指蛋白 A20 又称 TNF- α 诱导蛋白 3 (TNFAIP3), 可通过抑制 OA FLS 中 NF- κ B 信号通路的激活, 从而抑制促炎细胞因子 IL-6、IL-8 的释放, 进而发挥抗炎作用^[33]. 而体内实验也有相同的结论, 抑制大鼠膝关节炎模型 NF- κ B 基因表达可以明显减轻实验性 OA 早期的关节破坏和缓解滑膜炎症^[34]. 胞外高迁移率族盒 1 (high mobility group box 1, HMGB 1) 作为一种重要的细胞因子, 参与多种炎症反应, 包括 OA、类风湿关节炎等^[35-36]. 研究发现, 在 OA 滑膜组织中, HMGB 1 水平升高可促进 FLS 中促炎细胞因子的产生, 与滑膜炎症呈正相关^[37]. 而抗 HMGB 1 的特异性抑制剂可通过降低大鼠滑膜液中 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的含量降低滑膜炎症. 同时, 研究人员发现 HMGB 1 还可促进 FLS VEGF 的生成, 后者与滑膜血管的生成密切相关, 表明 HMGB 1 可能通过促进血管生成进一步加重关节炎^[38]. 这些研究表明, 滑膜炎症在 OA 进展及治疗中占有重要地位. 因此, 针对早期 OA 的滑膜炎症可能是减缓 OA 进展甚至是防止关节软骨破坏的一种非常有效的

方法.

2.2 FLS与疼痛

作为老年人最常见的关节疾病之一, OA 常常伴随着关节疼痛, 这已经成为一项全球性问题. 除软骨外, 关节周围(肌腱、韧带、肌肉、脂肪组织、皮肤)和关节结构(滑膜、关节囊、半月板)都有非常丰富的疼痛纤维供应, 特别是在关节局部炎症的发展过程中, 滑膜起主要作用, 其释放的促炎分子激活周围神经系统相应的受体, 从而启动疼痛传递过程^[39]. 在OA进程中, 致痛的因素主要包括神经生长因子NGF的水平和炎症等, NGF在组织损伤后的痛觉致敏中发挥着重要的作用^[40]. 有研究表明, 皮下和关节内注射NGF均可诱导局部的神经致敏^[41]. 在炎症状态下, OA患者的FLS可大量分泌NGF, 进而促进各种炎症介质的产生及疼痛信号传导^[42]. 而当使用具有抗炎和镇痛作用的香草酸(vanillic acid, VA)处理时, 不仅能降低OA大鼠模型中炎性细胞因子IL-1 β 和IL-18的水平, 而且还能有效降低FLS中NGF的含量, 从而减轻模型大鼠的疼痛相关行为^[43-44]. 瞬时受体电位香草酸亚型1 (TRPV1)受体与炎症性疼痛密切相关, 易受热、环境变化等刺激, Engler等^[45]研究发现该受体在OA和RA患者的FLS中也有表达. 最近一项关于小鼠及人FLS的研究表明, TNF- α 刺激可导致小鼠和人FLS表达促炎基因, 用该刺激上清培养膝关节神经元, 神经元电生理记录显示静息膜电位去极化, 自发动作电位放电增加, TRPV1功能增强, 进而传导疼痛信号, 表明TNF- α 激活的FLS有促进神经元敏化的能力^[46]. 而另一项研究表明, 单独用人OA滑液就可引起小鼠感觉神经元的过度兴奋和TRPV1功能的增强^[47]. 虽然止痛药可以缓解疼痛或减轻症状, 但它不能解决疾病的病因, 有时还伴随着不良反应, 严重影响OA患者的生活质量. 因此, 研究OA的疼痛机制有助于发现潜在靶点从而解决这一科学难题.

2.3 FLS与骨破坏

OA患者的FLS可分泌多种蛋白水解酶参与软骨的降解破坏, 包括MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-9、MMP-13等, 各种炎症介质及趋化因子均可诱导FLS产生蛋白水解酶. CX3CR1作为趋化因子CX3C家族的一员, 是一种具有7个跨膜区的G蛋白偶联受体. 其配体CX3CL1能促进FLS中

MMP-2的产生^[48]. 另有研究报道CX3CL1与CX3CR1结合可通过激活c-Raf、MEK、ERK、NF- κ B等信号通路增加OA FLS细胞MMP-3的产生^[49]. ADAMTS是软骨破坏的关键介质, 其在人软骨细胞和FLS细胞中组成性表达, 并由多种促炎细胞因子诱导产生, 导致软骨中蛋白多糖的降解^[50-51]. 而在OA的发展过程中ADAMTS-4和ADAMTS-5是软骨基质蛋白多糖的主要降解酶, 可能成为OA的治疗靶点^[52-53]. ADAMTS-7和ADAMTS-12也可由软骨细胞和FLS产生, 并被促炎介质上调, Wnt/ β -catenin信号和ERK-Runx2轴分别参与ADAMTS-7和ADAMTS-12的表达, 进而导致软骨细胞外基质的降解^[54]. 此外, 在关节炎小鼠模型中, ADAMTS-7和ADAMTS-12过度表达与软骨退行性疾病和疾病进展密切相关^[55-56]. 有研究表明, 血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)和促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)能够降低OA患者FLS中ADAMTS的表达进而缓解软骨的破坏^[57-58]. 钙黏蛋白11(cadherin-11)是一种经典的黏附分子, 介导细胞间的黏附, 在关节滑膜衬里层的发育过程中起重要作用^[59]. 在OA FLS中, 钙黏蛋白11是影响其迁移侵袭能力和MMP-2产生的重要因素^[60], 而钙黏蛋白11基因缺陷的小鼠对软骨破坏有很强的保护作用^[61], 提示钙黏蛋白11在OA软骨破坏中起关键作用, 可能成为潜在的治疗靶点, 但具体机制仍需深入探讨.

3 小结与展望

随着对OA发病机制及治疗的深入研究, 滑膜细胞逐渐走进人们的视野. 而不同亚群的滑膜细胞在OA的发生发展中发挥着不同的作用(图1). 活化的SM可分为M1和M2两型细胞, M1型主要参与炎症启动作用, 而M2型主要参与抗炎作用. 大量实验表明抑制M1型或促进M2型SM或许会成为非常有价值的缓解OA进展的新方法. FLS作为滑膜的主要细胞类型, 在OA炎症、疼痛及骨破坏中的作用也日益突出. 目前多项研究将滑膜细胞及其产物作为靶点治疗, 也取得了一定的进展, 但滑膜细胞在OA发病机制中的具体作用仍需更多研究证实.

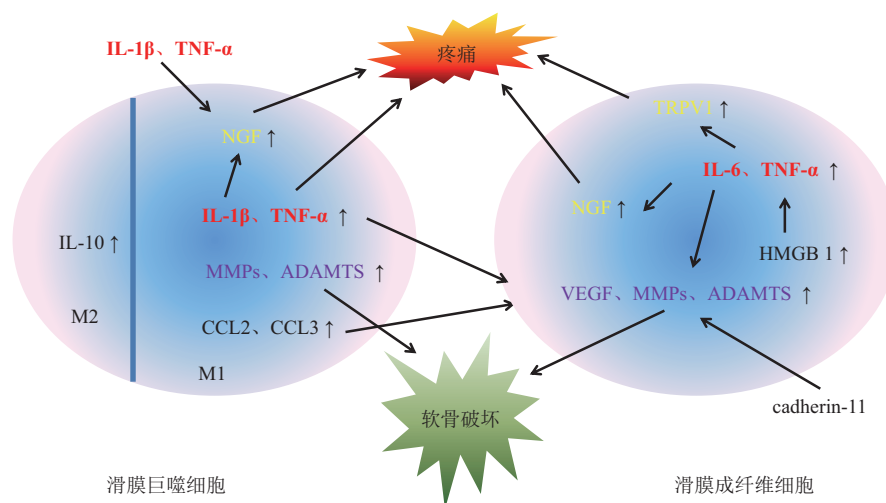


Fig. 1 The role of synoviocytes in osteoarthritis

图1 滑膜细胞在骨关节炎中的作用

IL-1 β : 白介素 1 β ; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; NGF: 神经生长因子 (nerve growth factor); MMPs: 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases); ADAMTS: 聚蛋白多糖酶家族 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs); CCL2/CCL3: 趋化因子 (C-C基序) 配体2/3; VEGF: 血管生长因子 (vascular endothelial growth factor); TRPV1: 瞬时受体电位香草酸亚型1; HMGB1: 高迁移率族盒1 (high mobility group box 1); cadherin-11: 钙黏蛋白11.

参 考 文 献

- [1] Miyazaki T, Wada M, Kawahara H, *et al.* Dynamic load at baseline can predict radiographic disease progression in medial compartment knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2002, **61**(7): 617-622
- [2] Prieto-Potin I, Largo R, Roman-Blas J A, *et al.* Characterization of multinucleated giant cells in synovium and subchondral bone in knee osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*, 2015, **16**: 226
- [3] Wang T, He C. Pro-inflammatory cytokines: the link between obesity and osteoarthritis. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2018, **44**: 38-50
- [4] Scanzello C R, Goldring S R. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone*, 2012, **51**(2): 249-257
- [5] Huang Y Z, Xie H Q, Silini A, *et al.* Mesenchymal stem/progenitor cells derived from articular cartilage, synovial membrane and synovial fluid for cartilage regeneration: current status and future perspectives. *Stem Cell Rev Rep*, 2017, **13**(5): 575-586
- [6] Hui A Y, McCarty W J, Masuda K, *et al.* A systems biology approach to synovial joint lubrication in health, injury, and disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2012, **4**(1): 15-37
- [7] Kinne R W, Stuhlmueller B, Burmester G R. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. *Macrophages. Arthritis Res Ther*, 2007, **9**(6): 224
- [8] Daghestani H N, Pieper C F, Kraus V B. Soluble macrophage biomarkers indicate inflammatory phenotypes in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2015, **67**(4): 956-965
- [9] Kraus V B, McDaniel G, Huebner J L, *et al.* Direct *in vivo* evidence of activated macrophages in human osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, **24**(9): 1613-1621
- [10] Piscoer T M, Müller C, Mindt T L, *et al.* Imaging of activated macrophages in experimental osteoarthritis using folate-targeted animal single-photon-emission computed tomography/computed tomography. *Arthritis Rheum*, 2011, **63**(7): 1898-1907
- [11] Bondeson J, Blom A B, Wainwright S, *et al.* The role of synovial macrophages and macrophage-produced mediators in driving inflammatory and destructive responses in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 2010, **62**(3): 647-657
- [12] Mantovani A, Sica A, Sozzani S, *et al.* The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol*, 2004, **25**(12): 677-686
- [13] Ambarus C A, Krausz S, van Eijk M, *et al.* Systematic validation of specific phenotypic markers for *in vitro* polarized human macrophages. *J Immunol Methods*, 2012, **375**(1-2): 196-206
- [14] Kim H Y, Lee H J, Chang Y J, *et al.* Interleukin-17-producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity. *Nat Med*, 2014, **20**(1): 54-61
- [15] Liu B, Zhang M, Zhao J, *et al.* Imbalance of M1/M2 macrophages is linked to severity level of knee osteoarthritis. *Exp Ther Med*, 2018, **16**(6): 5009-5014
- [16] Zhang H, Lin C, Zeng C, *et al.* Synovial macrophage M1 polarisation exacerbates experimental osteoarthritis partially through R-spondin-2. *Ann Rheum Dis*, 2018, **77**(10): 1524-1534
- [17] Takano S, Uchida K, Inoue G, *et al.* Nerve growth factor regulation

- and production by macrophages in osteoarthritic synovium. *Clin Exp Immunol*, 2017, **190**(2): 235-243
- [18] Lopes E B P, Filiberti A, Husain S A, *et al.* Immune contributions to osteoarthritis. *Curr Osteoporos Rep*, 2017, **15**(6): 593-600
- [19] Bondeson J, Wainwright S D, Lauder S, *et al.* The role of synovial macrophages and macrophage-produced cytokines in driving aggrecanases, matrix metalloproteinases, and other destructive and inflammatory responses in osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*, 2006, **8**(6): R187
- [20] Samavedi S, Diaz-Rodriguez P, Erndt-Marino J D, *et al.* A Three-dimensional chondrocyte-macrophage coculture system to probe inflammation in experimental osteoarthritis. *Tissue Eng Part A*, 2017, **23**(3-4): 101-114
- [21] Raghu H, Lepus C M, Wang Q, *et al.* CCL2/CCR2, but not CCL5/CCR5, mediates monocyte recruitment, inflammation and cartilage destruction in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2017, **76**(5): 914-922
- [22] Miller R E, Malfait A M. Can we target CCR2 to treat osteoarthritis? The trick is in the timing!. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, **25**(6): 799-801
- [23] Topoluk N, Steckbeck K, Siatkowski S, *et al.* Amniotic mesenchymal stem cells mitigate osteoarthritis progression in a synovial macrophage-mediated *in vitro* explant coculture model. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, **12**(4): 1097-1110
- [24] Blom A B, van Lent P L, Libregts S, *et al.* Crucial role of macrophages in matrix metalloproteinase-mediated cartilage destruction during experimental osteoarthritis: involvement of matrix metalloproteinase 3. *Arthritis Rheum*, 2007, **56**(1): 147-157
- [25] Blom A B, van Lent P L, Holthuysen A E, *et al.* Synovial lining macrophages mediate osteophyte formation during experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2004, **12**(8): 627-635
- [26] Wu C L, McNeill J, Goon K, *et al.* Conditional macrophage depletion increases inflammation and does not inhibit the development of osteoarthritis in obese macrophage Fas-induced apoptosis-transgenic mice. *Arthritis Rheumatol*, 2017, **69**(9): 1772-1783
- [27] Zhang J, Rong Y, Luo C, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes prevent osteoarthritis by regulating synovial macrophage polarization. *Aging (Albany NY)*, 2020, **12**(24): 25138-25152
- [28] Georganas C, Liu H, Perlman H, *et al.* Regulation of IL-6 and IL-8 expression in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts: the dominant role for NF-kappa B but not C/EBP beta or c-Jun. *J Immunol*, 2000, **165**(12): 7199-7206
- [29] Moynagh P N. The NF-kappaB pathway. *J Cell Sci*, 2005, **118**(Pt 20): 4589-4592
- [30] Zhu L J, Yang T C, Wu Q, *et al.* Tumor necrosis factor receptor-associated factor (TRAF) 6 inhibition mitigates the pro-inflammatory roles and proliferation of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Cytokine*, 2017, **93**: 26-33
- [31] Kuo S J, Liu S C, Huang Y L, *et al.* TGF- β 1 enhances FOXO3 expression in human synovial fibroblasts by inhibiting miR-92a through AMPK and p38 pathways. *Aging (Albany NY)*, 2019, **11**(12): 4075-4089
- [32] Atukorala I, Kwok C K, Guermazi A, *et al.* Synovitis in knee osteoarthritis: a precursor of disease?. *Ann Rheum Dis*, 2016, **75**(2): 390-395
- [33] Yun Z, Peng H Z, Wang W, *et al.* A20 inhibits the release of inflammatory cytokines by suppressing the activation of the nuclear factor-kappa B pathway in osteoarthritic fibroblast-like synoviocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, **508**(3): 877-881
- [34] Chen L X, Lin L, Wang H J, *et al.* Suppression of early experimental osteoarthritis by *in vivo* delivery of the adenoviral vector-mediated NF-kappaBp65-specific siRNA. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008, **16**(2): 174-184
- [35] Biscetti F, Flex A, Pecorini G, *et al.* The role of high-mobility group box protein 1 in collagen antibody-induced arthritis is dependent on vascular endothelial growth factor. *Clin Exp Immunol*, 2016, **184**: 62-72
- [36] Chung H, Hong S J, Choi S W, *et al.* High mobility group box 1 secretion blockade results in the reduction of early pancreatic islet graft loss. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, **514**(4): 1081-1086
- [37] Ke X, Jin G, Yang Y, *et al.* Synovial fluid HMGB-1 levels are associated with osteoarthritis severity. *Clin Lab*, 2015, **61**(7): 809-818
- [38] Feng Y, Hu S, Liu L, *et al.* HMGB1 contributes to osteoarthritis of temporomandibular joint by inducing synovial angiogenesis. *J Oral Rehabil*, 2021, **48**(5): 551-559
- [39] Spratt H. Peripheral mechanisms of joint pain with special focus on the synovial fibroblast. *Z Rheumatol*, 2008, **67**(8): 640-645
- [40] 高鹏, 覃文聘, 牛丽娜, 等. 外周神经致痛机制促进骨关节痛的研究进展. *临床口腔医学杂志*, 2020, **36**(10): 633-636
- Gao P, Qin W P, Niu L N, *et al.* *Journal of Clinical Stomatology*, 2020, **36**(10): 633-636
- [41] O'Neill T W, Felson D T. Mechanisms of osteoarthritis (OA) pain. *Curr Osteoporos Rep*, 2018, **16**(5): 611-616
- [42] Bryden L A, Nicholson J R, Doods H, *et al.* Deficits in spontaneous burrowing behavior in the rat bilateral monosodium iodoacetate model of osteoarthritis: an objective measure of pain-related behavior and analgesic efficacy. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, **23**(9): 1605-1612
- [43] Wu P, Huang Z, Shan J, *et al.* Interventional effects of the direct application of "Sanse powder" on knee osteoarthritis in rats as determined from lipidomics via UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS. *Chin Med*, 2020, **15**: 9
- [44] Ma Z, Huang Z, Zhang L, *et al.* Vanillic acid reduces pain-related behavior in knee osteoarthritis rats through the inhibition of NLRP3 inflammasome-related synovitis. *Front Pharmacol*, 2021, **11**: 599022
- [45] Engler A, Aeschlimann A, Simmen B R, *et al.* Expression of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) in synovial fibroblasts from patients with osteoarthritis and rheumatoid

- arthritis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, **359**(4): 884-888
- [46] Chakrabarti S, Hore Z, Pattison L A, *et al.* Sensitization of knee-innervating sensory neurons by tumor necrosis factor- α -activated fibroblast-like synoviocytes: an *in vitro*, coculture model of inflammatory pain. *Pain*, 2020, **161**(9): 2129-2141
- [47] Chakrabarti S, Jadon DR, Bulmer DC, *et al.* Human osteoarthritic synovial fluid increases excitability of mouse dorsal root ganglion sensory neurons: an *in-vitro* translational model to study arthritic pain. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, **59**(3): 662-667
- [48] Blaschke S, Koziolok M, Schwarz A, *et al.* Proinflammatory role of fractalkine (CX3CL1) in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2003, **30**(9): 1918-1927
- [49] Hou SM, Hou CH, Liu JF. CX3CL1 promotes MMP-3 production via the CX3CR1, c-Raf, MEK, ERK, and NF- κ B signaling pathway in osteoarthritis synovial fibroblasts. *Arthritis Res Ther*, 2017, **19**(1): 282
- [50] Zheng W, Zhang H, Jin Y, *et al.* Butein inhibits IL-1 β -induced inflammatory response in human osteoarthritis chondrocytes and slows the progression of osteoarthritis in mice. *Int Immunopharmacol*, 2017, **42**: 1-10
- [51] Ismail HM, Yamamoto K, Vincent TL, *et al.* Interleukin-1 acts via the JNK-2 signaling pathway to induce aggrecan degradation by human chondrocytes. *Arthritis Rheumatol*, 2015, **67**(7): 1826-1836
- [52] Zhang E, Yan X, Zhang M, *et al.* Aggrecanases in the human synovial fluid at different stages of osteoarthritis. *Clin Rheumatol*, 2013, **32**(6): 797-803
- [53] Dancevic CM, McCulloch DR. Current and emerging therapeutic strategies for preventing inflammation and aggrecanase-mediated cartilage destruction in arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2014, **16**(5): 429
- [54] Pérez-García S, Carrión M, Villanueva-Romero R, *et al.* Wnt and RUNX2 mediate cartilage breakdown by osteoarthritis synovial fibroblast-derived ADAMTS-7 and -12. *J Cell Mol Med*, 2019, **23**(6): 3974-3983
- [55] Zhang Y, Wei F, Liu C J. Overexpression of ADAMTS-7 leads to accelerated initiation and progression of collagen-induced arthritis in mice. *Mol Cell Biochem*, 2015, **404**(1-2): 171-179
- [56] Zhang Q, Huang M, Wang X, *et al.* Negative effects of ADAMTS-7 and ADAMTS-12 on endplate cartilage differentiation. *J Orthop Res*, 2012, **30**(8): 1238-1243
- [57] Pérez-García S, Carrión M, Gutiérrez-Cañas I, *et al.* VIP and CRF reduce ADAMTS expression and function in osteoarthritis synovial fibroblasts. *J Cell Mol Med*, 2016, **20**(4): 678-687
- [58] Juarranz Y, Abad C, Martinez C, *et al.* Protective effect of vasoactive intestinal peptide on bone destruction in the collagen-induced arthritis model of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2005, **7**(5): R1034-R1045
- [59] Kiener HP, Lee DM, Agarwal SK, *et al.* Cadherin-11 induces rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes to form lining layers *in vitro*. *Am J Pathol*, 2006, **168**(5): 1486-1499
- [60] Ding X, Zhang Y, Huang Y, *et al.* Cadherin-11 involves in synovitis and increases the migratory and invasive capacity of fibroblast-like synoviocytes of osteoarthritis. *Int Immunopharmacol*, 2015, **26**(1): 153-161
- [61] Lee DM, Kiener HP, Agarwal SK, *et al.* Cadherin-11 in synovial lining formation and pathology in arthritis. *Science*, 2007, **315**(5814): 1006-1010

Research Progress of Synovial Cells in Osteoarthritis*

YE Xiao-Kang, BAI Zi-Ran, JIN Min-Li, YIN Chun-Lai**, LI Xia**

(College of Basic Medical Science, Dalian Medical University, Dalian 116044, China)

Abstract Osteoarthritis (OA), as the most common degenerative joint disease, is mainly characterized by destruction and degradation of cartilage, which leads to joint function loss and seriously affects the quality of life of patients. More and more evidences show that in addition to cartilage tissue, the pathological changes of OA involve other tissue system including synovium, bone and subchondral bone. Among that, synovium, an important part of the tissue system, plays an increasingly prominent role in OA. Synovial cells are classified into type A synovial macrophage (SM) and type B synovial fibroblast (FLS), which play different but closely related roles in OA. This article reviews the role of different types of synovial cells in OA, and provides scientific theoretical basis for further understanding the pathogenesis and treatment of OA.

Key words osteoarthritis, synovial macrophage, fibroblast-like synoviocyte

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0005

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82071834, 81671606) and Distinguished Professor of Liaoning Province (2018-2020) and Dalian Key Laboratory of Human Steady State Microbiology and Disease Immunology.

** Corresponding author.

LI Xia. Tel: 86-13591790319, E-mail: lixia416@163.com

YIN Chun-Lai. Tel: 86-13354074325, E-mail: yinchunlai1990@163.com

Received: January 11, 2021 Accepted: April 16, 2021