

·综述·

肝酶代谢与骨关节炎相关性的研究进展

王旭 师绍敏 毛燕 季上 刘亚玲

【摘要】 骨关节炎(OA)是一种慢性炎症性关节疾病,其病理改变主要为软骨退行性变。社会老龄化的加剧使得OA的发病率和致残率逐步攀升,成为困扰人类健康的社会问题之一。近年来,人们对代谢异常与OA相关性的研究兴趣增加,出现了诸多代谢异常与OA相关联的研究成果。肝脏是人体代谢的核心器官,国内外一系列研究表明大量OA患者肝酶学存在异常,在OA的发生、发展中起重要作用。本文着眼于肝酶代谢在OA发生、发展中的作用及机制,对相关文献作一综述。

【关键词】 骨关节炎; 肝酶; 代谢

Metabolism of liver enzymes in osteoarthritis: a literature review Wang Xu, Shi Shaomin, Mao Yan, Ji Shang, Liu Yaling. Department of Dermatology, The Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: Liu Yaling, Email: yzling_liu1214@126.com

【Abstract】 Osteoarthritis (OA) is a chronic inflammatory joint disease whose pathological changes are mainly degenerative changes of cartilage. The aggravation of social aging makes the incidence rate and disability rate of OA gradually rise, which has become one of the social problems puzzling human health. In recent years, there has been an increased interest in research on the correlation between metabolic abnormalities and OA, and many research results have emerged on the association between metabolic abnormalities and OA. The liver is the core organ of human metabolism, and a series of studies at home and abroad have shown that a large number of patients with OA have abnormal liver enzymology, which plays an important role in the occurrence and development of OA. In this paper, we focus on the role and mechanism of liver enzyme metabolism in the occurrence and development of OA and review the relevant literature.

【Key words】 Osteoarthritis; Liver enzyme; Metabolism

骨关节炎(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。在全球范围内,OA已成为重要的致残原因,居全球致残原因的第11位^[1]。其早期主要表现为关节肿胀或疼痛,晚期为关节活动受限及变形,严重影响患者的生活质量,给整个社会带来了巨大负担^[2]。

与多数疾病一样,OA的发病机制涉及基因和环境之间的相互作用^[3]。目前认为机械、炎症和代谢因素等都参与了OA的发病过程,关节软骨细胞、细胞外基质和软骨下骨合成-降解失衡,从而引起关节结构和功能改变^[4]。研究发现OA与机体代谢异常存在关联,如胰岛素抵抗对滑膜及氧化低密度脂蛋白对异位骨形成和滑膜炎的作用等^[5]。此外,根据疾病的驱动因素OA患者可以被分为多个临床表型,代谢表型就是其中之一^[6]。Berenbaum等^[7]指出约有59%的OA患者合并代谢综合征,相关横断面研究也证实了二者存在必然联系。因此,人们对代谢异常与OA相关性的研究兴趣日益增加。

肝脏是参与人体代谢的核心器官,维持着机体糖、脂、蛋白质代谢的稳态。这离不开丰富的肝脏酶类,酶蛋白含量约占肝脏总蛋白的2/3,在全身物质代谢及生物转化过程中发挥重要功能。现已发现多种肝酶异常可能与OA发生发展关系密切,包括:碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)、 α -1抗胰蛋白酶(α 1-antitrypsin, A1AT)、胆碱酯酶(cholinesterase, ChE)、黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidoreductase, XO)、凝血酶(thrombin),相关各酶的功能总结如下(表1),现就以上肝酶与OA相关性的研究进行综述。

一、碱性磷酸酶(ALP)

OA作为一种退行性关节疾病,与软骨钙化密切相关^[4]。然而,人们对这种钙化过程知之甚少,并且缺乏针对潜在致病机制的治疗方法。CD11b/CD18整合素是黏附受体 β 2整合素家族的成员^[11],原代培养的小鼠CD11b基因敲除的软骨细胞经次级钙蛋白颗粒诱导后显示细胞矿化增加,与野生型细胞相比,矿化倾向与ALP及白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)表达增加相关;相反,CD11b激动剂能够减少ALP、IL-6和X胶原表达,抑制软骨细胞矿化^[12]。

生物力学负荷被认为是OA的重要原因,过度机械牵拉

表1 不同肝酶对机体细胞、骨及关节功能的影响

肝酶	功能
ALP	①参与细胞生长、凋亡和信号转导等过程;②活性变化与骨质疏松、骨软化等密切相关
GGT	①介导谷胱甘肽水解反应产生超氧阴离子自由基,进而参与促炎细胞因子对OA发生的驱动过程,导致软骨细胞凋亡 ^[8-9] ;②激活基质金属蛋白酶破坏软骨基质中的蛋白聚糖和Ⅱ型胶原,抑制基质合成,导致软骨完整性丧失 ^[10]
LDH	属于糖酵解蛋白,有6种同工酶,其中LDH4和LDH5对关节软骨的无氧代谢起重要作用
CK	CK-MM亚型对骨骼肌具有特异性,常作为检测骨骼肌损伤程度的指标
A1AT	属于丝氨酸蛋白酶及中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂,发挥抗炎、免疫调节、抗感染和组织修复作用
ChE	水解乙酰胆碱及保证神经通路的正常传导,反映胆碱能神经元活性
XO	催化核苷酸分解代谢,反应过程伴随自由基的产生,对滑膜细胞、软骨细胞和细胞外基质造成损害
thrombin	可结合细胞膜上的蛋白激酶受体,充当多功能信号分子,介导组织内的炎症反应、细胞增殖

导致成骨细胞中胶原1a和ALP的mRNA表达水平显著降低,抑制成骨细胞成骨^[13]。由破骨细胞/成骨细胞表达的Sema4D/Plexin-B1在骨形成和再吸收中发挥平衡作用。Zhang等^[14]发现实验鼠早期颞下颌OA的软骨下骨丢失伴随着软骨和软骨下骨中Sema4D的表达上调。Sema4D可以降低骨钙素和ALP的表达,而降低Sema4D水平可以抑制早期颞下颌OA的软骨下骨丢失和软骨退化。Park等^[15]分析了3 060名50岁人群的血清ALP水平与OA的关系,发现高水平ALP与低水平的患者相比,患严重膝关节OA的风险高1.7倍。同时,预测OA炎症活动度的标志物,如C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平和白细胞计数,与血清ALP水平呈正相关性^[16]。因此,ALP除了促进骨质矿化的作用,还可能参与OA的炎症反应过程。

二、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)

在正常人体关节组织中软骨细胞能够表达多种抗氧化剂,包括超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶。这些抗氧化剂水平的降低和过氧化物水平的增加会导致健康的关节软骨稳态丧失,最终促进关节软骨发生病理性改变,进展为OA。Lowe等^[17]对27例OA患者进行了血清GGT测定,有33%的OA患者GGT水平升高。Lshizuka等^[18]采用免疫组织化学方法检测胶原诱导性关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)小鼠滑膜组织中GGT的表达,发现炎症滑膜组织及淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞中的GGT表达明显上调;向CIA小鼠腹腔中注射抗重组人GGT单抗后,破骨细胞数量明显减少,关节破坏程度减轻,表明炎症滑膜组织源性GGT是CIA小鼠关节破坏的危险因素。另外,有研究证明GGT是Toll样受体4介导破骨细胞生成的内源性激活剂,在骨髓基质细胞中选择性过表达GGT1的转基因小鼠可通过增加骨髓巨噬细胞对NF- κ B受体激活剂配体的敏感性,加速了体内破骨细胞的发育和骨吸收,导致骨量减少和骨质疏松^[19-20]。Yang等^[21]探讨了重组人GGT蛋白(recombinant human GGT protein, rGGT)治疗OA的疗效,在OA大鼠模型中预先给予rGGT后可明显减轻急性期OA疼痛,关节组织及外周血粒细胞中IL-6均降低,这可能与调节性T细胞的扩增和关节中IL-10的升高有关,证实了rGGT可能是一种通过免

疫调节反应治疗OA有前景的候选药物。因此,GGT参与破骨细胞加速发育以及关节内炎症反应,有望成为OA预防或治疗的新靶点。

三、乳酸脱氢酶(LDH)

关节软骨的糖酵解速率与其他组织相当,但其摄氧量很低。因此,软骨细胞在很大程度上依赖于无氧呼吸过程中产生的NADH再氧化,即乳酸脱氢酶反应。一旦缺乏LDH,软骨细胞生物合成能力降低,导致基质在轻微压力下也会被破坏。有趣的是,向关节内注射糖酵解抑制剂-碘乙酸,可诱导实验性OA^[22]。因此,在关节软骨退行性变化的组织学表现之前可能在软骨细胞中就已经发生代谢障碍,表现为LDH的活性丧失。

关节内滑膜表面的滑膜成纤维细胞(synovial fibroblasts, SFs)在颞下颌关节骨关节炎(temporomandibular joint osteoarthritis, TMJOA)相关的炎症、滑液成分改变和关节损伤的发生和发展中起关键作用^[23]。在TMJOA中,靶向SFs中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)介导的血管生成和细胞外基质降解所引起的关节炎症反应,可减弱关节炎的进展^[24]。Li等^[25]研究了TMJOA的SF中LDHA的表达水平,发现LDHA的过表达会破坏SFs的代谢平衡,直接导致乳酸分泌增加,加剧了酸性微环境,使ATP/AMP比值降低,说明了在关节微环境中,糖酵解LDHA异常可能对软骨和骨骼产生影响。此外,Arra等^[26]通过构建骨细胞特异性缺失LDHA的小鼠模型,发现炎症刺激反应中活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生减少,保护了小鼠免受OA的影响,认为在OA炎症条件下的软骨细胞经历了由NF- κ B激活调节的代谢转变,导致细胞以LDHA的方式代谢,而LDHA可介导ROS的产生并加重氧化应激反应。因此,或许可以尝试通过干预LDHA介导的ROS产生减轻OA的炎症。

自体软骨细胞植入已被证明对OA有效,并已开展临床试验。与其他来源的间充质干细胞相比,脂肪来源的间充质干细胞(adipose derived mesenchymal stem cells, ADMSCs)易于分离,因此在软骨修复中越来越受欢迎^[27]。Ahmed等^[28]评估了ADMSCs联合软骨细胞在体外减轻过氧化氢诱导的软骨细胞氧化应激以及改

善大鼠 OA 的效果,结果表明两种细胞的联合降低了氧化应激诱导的软骨细胞损伤的程度,表现为 LDH 释放减少,细胞存活率和增殖细胞核抗原基因表达增强;提示与单独使用 ADMSCs 或软骨细胞相比,ADMSCs 和软骨细胞的组合可能是一种更有效的 OA 治疗策略。

四、肌酸激酶(CK)

CK 通过肌酸磷酸化和去磷酸化的转化,促进 ATP 和 ADP 之间的平衡,有助于维持组织内的能量稳态,在细胞周期调控中发挥重要作用,rs4884 多态性的 G 等位基因可能与防止肌肉退化、降低 OA 发生的风险有关,提供更多的能量储存,减少了肌肉消耗^[29]。Fernández-Torres 等^[30]将 87 例原发性膝关节 OA 患者与 107 例健康人进行比较,评估了 CKM 基因(编码 CK-MM 亚型)rs4884 多态性的作用,结果显示与 OA 组相比,对照组的 G 等位基因频率更高,说明 CKM 基因的 rs4884 多态性可能作为 OA 的保护因素。肌酸激酶同工酶 CK-MM 亚型的主要功能是使肌酸磷酸化,形成磷酸肌酸,在肌肉中形成能量储备。然而,由于底物的减少,肌酸缺乏限制了 CK-MM 履行其功能的活动,这可能会导致肌肉无力或质量下降。因此,补充肌酸和坚持体育锻炼有助于恢复肌肉功能。Chilibeck 等^[31]荟萃分析显示在补充肌酸的老年人中,肌肉组织质量明显增加(1.37 kg)。同样,在 Neves 等^[32]研究中,观察到补充肌酸和强化治疗可以改善膝关节 OA 患者的身体功能和生活质量。这些数据表明,CK 和 CK-MM 的稳态水平可以在减少肌肉退化,防止 OA 的进展方面发挥重要作用。

Kurita 等^[33]纳入了 1425 名晚期 OA 伴骨质疏松症患者,研究了血清 CK 与骨质疏松症之间的关系,在校正分析后,骨质疏松症与较高的血清 CK 水平呈负相关,但与疼痛评分和血清 CRP 无关。提示无论 OA 患者有无疼痛或炎症状况,检测血清 CK 对 OA 患者的骨质疏松症都具有潜在的实用价值。在一项横断面研究中,Ganguly 等^[34]收集了 297 名骨关节炎疾病(osteoarthritis disease, OAD)患者血清 CRP、CK-MM 水平,并确定它们与 OAD 的炎症、肌肉退化和骨骼肌损伤等危险因素的相关性;在 OADs 患者中,表现出肌肉骨骼关节退化性变化和基于 CRP、CK-MM 水平升高的危险因素,受试者工作特征曲线下面积值分别为 0.76 和 0.68,与对照组相比有显著差异,提示 OADs 中上述危险因素的预测性;因此,监测 CRP、CK-MM 水平可能是一种有效的诊断方法。

五、 α -1 抗胰蛋白酶(A1AT)

在 OA 炎症过程中,伴随着蛋白水解酶-蛋白酶抑制剂的平衡紊乱和氧化应激的炎症过程会最终导致关节软骨不可逆变化,产生 IL-6 和 TNF- α 等细胞因子,而 IL-6 是促炎反应增强的主要标志物之一,可刺激肝脏产生急性时相蛋白,如 A1AT^[35]。

研究发现,蛋白水解酶活性低是导致 OA 炎症过程的原因之一。Fischer 等^[36]认为 A1AT 和急性时相蛋白在协同保护关节软骨细胞免受组织蛋白酶(cathepsin, CAT)的损害中发挥作用,而 A1AT 作为一种丝氨酸蛋白酶抑制剂,因此有理由推断,A1AT 活性降低可能会使关节软骨失去保护。国外

有学者测定了 40 例女性和 21 例男性髋关节/膝关节 OA 患者在全关节置换术前、术后第 10 天血清中 A1AT 活性,与健康对照组相比,OA 患者的 A1AT 活性在术前比对照组高 25.5%,术后高于对照组 44.9%,提示 OA 患者血清中急性期蛋白 A1AT 活性较高,且在术后显著升高,进一步研究 A1AT 活性有助于监测术后反应^[37]。研究者们认为,蛋白酶和/或其内源性抑制剂(如 CAT-D 和 A1AT)的活性改变是导致软骨破坏和骨侵蚀的原因,并且通过影响炎症细胞因子的合成参与介导 OA 炎症^[38]。因此,A1AT 生成或活性降低都可能使骨破坏的风险增加。为了确认 A1AT 在 OA 中的保护作用,Awbrey 等^[39]研究发现在抑制 A1AT 后 OA 患者滑液中的蛋白酶活性增加。因此,提高 A1AT 活性可能会对 OA 的治疗产生有益影响,机制可能是减轻中性粒细胞所引起的炎症和降低 CAT 水平^[40]。作为一种治疗方法,A1AT 疗法通过平衡患者的蛋白水解酶和抑制剂的水平,可能在 OA 治疗中发挥积极作用。然而,还需要进一步的研究来证实这一说法。

A1AT 作为一种蛋白酶抑制剂,从一种简单的急性反应蛋白转变为一种多功能抗炎、免疫调节、抗感染和组织修复分子,平衡蛋白酶-蛋白酶抑制剂紊乱以及抑制蛋白水解酶导致的骨和软骨损伤,从而对 OA 具有保护作用。

六、胆碱酯酶(ChE)

在 OA 患者软骨和滑膜中观察到从静止状态转变为高度代谢状态的细胞,与炎症和分解代谢因子的产生增加有关^[6]。由于炎症被认为是 OA 的一个重要部分,因此需要评估胆碱能抗炎途径在 OA 关节中的影响。

胆碱能系统是由乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)及其合成酶、转运体、受体和降解酶组成,指具有从头合成和/或对 ACh 作出反应的生化机制的非神经元细胞。胆碱能神经可以存在于软骨下骨中,大多数关节组织,特别是软骨内,无血管和神经末梢。Courties 等^[41]研究了软骨细胞中的这种生化机制及其在 OA 中的作用;结果显示:人类 OA 和小鼠软骨细胞表达与 ACh 合成、运输和降解的整个胆碱能系统相关。人类和小鼠的软骨细胞是非神经性胆碱能系统的一部分,允许 ACh 对关节细胞的局部自分泌/旁分泌作用,通过刺激功能性表达的 $\alpha 7$ 烟碱型 ACh 受体(nicotinic ACh Receptors, nAChR)可降低 IL-1 β 诱导的软骨细胞炎症和分解代谢活性;此外, $\alpha 7$ nAChR 对 OA 具有保护作用,是由于在小鼠内侧半月板切除术后模型中, $\alpha 7$ nAChR 的缺失与更严重的软骨退化有关。

Spicker 等^[42]评估了单独或共同敲除鸡胚胎乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)和丁酰胆碱酯酶(butyrylcholinesterase, BuChE)的情况,观察到软骨细胞增加,同时软骨分化不完全。据推测,这些水解酶通过在骨端和干骺端之间建立 ACh 梯度来影响增殖,因为蛋白质本身不存在于增殖位置。在小鼠胚胎 BuChE 敲除以及 BuChE 和 AChE 联合敲除的情况下,检测到矿化开始的加速和软骨重塑/矿化的过早完成^[43]。AChE 除了具有酶促水解功能外,还具有骨基质蛋白的非酶功能,相关研究证实 AChE 可以参与细胞黏附过程^[44]。此外,AChE 的表达和分泌与成骨细胞中 ALP 的表达有关,

ChE通过与细胞基质相互作用介导成骨细胞功能并影响骨发育^[45]。Lauwers等^[46]回顾了胆碱能系统在OA关节中作为内源性调节因子的作用,显示胆碱能神经可以存在于软骨下骨和滑膜中,胆碱能刺激增加软骨细胞增殖,延迟软骨细胞分化,并导致早期矿化。此外,AChE和BuChE通过ACh非依赖性途径影响软骨内骨化。AChE敲除小鼠中发现矿化延迟,怀疑此现象是ACh非依赖性效应所致。正常情况下,AChE敲除会增加ACh浓度,从而加速而不是延迟骨质矿化,而在分化和矿化位置可检测到AChE,说明矿化延迟可能归因于AChE自身的作用。

肥大的软骨细胞形成被认为是OA发生发展的重要途径^[47]。在不同的原代培养细胞系中观察到了AChE的表达,缺乏或低水平的AChE会使细胞对凋亡不敏感;相反,过度表达刺激细胞凋亡^[48]。在给予乙酰胆碱酯酶抑制剂后,观察到成骨细胞形成的增加和矿化的减少。体外测试的几种抑制剂如多奈哌齐,通过抑制肿瘤坏死因子诱导的MMP-13的激活,阻止了II型胶原降解,从而减轻了关节炎炎症^[49-50]。因此,应进一步评估胆碱能系统在OA中的特异性和局部作用,以及可能延长内源性ACh功能的抑制剂治疗。

七、黄嘌呤氧化酶(XO)

国外学者Stabler等^[51]首先研究了XO在急性关节损伤中的作用,测定了23例严重急性膝关节损伤患者滑液中的XO活性、ROS、II型前胶原C-肽水平;结果显示:急性损伤患者的XO和ROS水平均高于对照组,且两者呈正相关;II型前胶原C-肽水平高于对照组,与XO呈负相关;表明急性关节损伤时滑液中XO活性与ROS的生成增加所造成的氧化损伤及II型胶原的生成减少密切相关,XO可能阻碍急性关节损伤的修复反应。虽然机制尚不清楚,但膝关节急性创伤是未来OA发生的主要危险因素,并指出XO抑制剂如别嘌呤醇有助于缓解OA的进展^[52]。

通常情况下XO的90%以黄嘌呤脱氢酶(D型)的形式存在,它是XO的前体,相对无活性。但当组织处于缺血缺氧等病理情况下,就可以转化为该酶的另一种形式黄嘌呤氧化还原酶(xanthine oxidoreductase, XOR)(R型),使活性大大提高并催化组织中由于缺氧不能进一步代谢和分解而积聚的黄嘌呤,使其发生氧化反应,从而产生大量的自由基^[51,53]。然而,众所周知,高浓度的ROS会对细胞造成损害,包括滑膜细胞、软骨细胞和细胞外基质。成人软骨内钙晶体的形成是OA发展的一个促成因素^[54]。先前的研究表明,炎症细胞因子(如IL-6)、ROS水平影响体内外软骨细胞的钙化潜力以及OA的进展^[55]。XOR产生的ROS在软骨细胞矿化过程中起着重要作用,然而,软骨细胞中ROS的其他来源(例如线粒体呼吸酶)可能有助于增加氧化应激和矿化;相反,超氧化物歧化酶等抗氧化酶可减少氧化应激和骨质矿化发生。最近的一项研究证实了XOR受损的OA软骨中比未受损的软骨表达更高水平的XOR,局部XOR表达参与了OA软骨钙化和损伤;在高氧化应激的情况下如在OA软骨中,XOR可能会优先表达,发现在小鼠原代软骨细胞中两种不同的XOR抑制剂非布索坦和别嘌呤醇可抑制软骨矿化。XOR敲除的

软骨细胞显示矿化降低,ALP活性降低。当XO活性降低时,无论是XO抑制剂的应用还是XD基因的缺失,软骨细胞的矿化和IL-6的分泌都会减少^[56]。因此,XO抑制剂在减缓OA进展方面可能是有益的。

八、凝血酶

OA与凝血和抗凝途径的局部和/或全身激活有关,而凝血酶在OA中刺激纤维蛋白沉积和促炎过程中介导止血和炎症反应,并引导对组织损伤的免疫反应^[57]。此外,在OA的发病过程中,凝血酶也作为丝裂原刺激滑膜细胞的异常增殖^[58]。国外有研究证明,在软骨或滑膜中凝血酶可通过与跨膜区G蛋白偶联受体相互作用,激活细胞内信号通路,被称为蛋白酶激活受体(protease-activated receptor, PAR),通过PAR发出的信号可以诱导软骨细胞和滑膜成纤维细胞的炎症导致OA的进展^[59]。在发病机制中,PAR参与了OA慢性炎症反应的发生,凝血酶通过PAR-1介导的c-Src/MEK/ERK依赖的信号通路诱导人成骨细胞产生趋化因子配体2,进而招募T细胞和树突状细胞等到组织损伤部位^[60]。凝血酶还可增加成骨细胞中炎症细胞因子的表达,如IL-1 β 、TNF- α 、IL-6等^[61]。这些结果提示凝血酶通过PAR-1激活多种趋化因子/细胞因子可能是OA炎症的发生机制之一。

在OA关节内发现的众多蛋白酶中,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)被认为是软骨基质降解的关键酶。其中MMP家族尤其是MMP-13在OA发病中的作用备受关注。MMP-13可以优先降解II型胶原,而软骨基质的主要成分就是II型胶原,OA发病机制中凝血酶激活可能通过诱导MMP-13表达参与软骨破坏^[62]。同样地,Huang等^[63]证明凝血酶通过PAR1/3受体激活MMP-13启动子上的AP-1信号通路,从而促进人软骨细胞MMP-13表达,最终导致软骨破坏。

在滑膜细胞中,血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)是调节炎症和软骨降解的重要因素。研究发现,OA患者滑液中凝血酶浓度显著高于正常滑液,并证实了HO-1是OA滑膜成纤维细胞中凝血酶信号通路的目标蛋白,为凝血酶促进内源性代偿机制(即HO-1表达)在OA发病中的作用提供了证据^[59]。而在OA的软骨细胞中诱导HO-1可导致MMPs水平降低,对软骨降解起到保护作用^[64]。另一方面,凝血酶在炎症和细胞增殖中起重要作用,可调节血管通透性、血管张力、炎症和新生血管形成,从而导致组织损伤^[65]。凝血酶还激活许多参与炎症反应的细胞,包括单核细胞、T淋巴细胞、肥大细胞以及内皮细胞,影响白细胞迁移、水肿形成和其他与组织修复相关的过程^[66-67]。因此,开发针对凝血酶的特异性药物可以抑制血管生成介质和巨噬细胞激活的炎症细胞因子,作为治疗OA的一种治疗策略。

综上所述,我们总结了近年来肝酶学与OA相关性的研究进展,这些研究为OA的发病机制提供了新见解。肝酶学一直以来作为肝脏、心脏等疾病的预测指标,而新的证据提示它有望成为OA的实验室检测指标及评价因子,为疾病的诊断、治疗、预后提供新思路。即便如此,仍需要更多的、范围更广的研究与探索。

参 考 文 献

- 1 Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(7): 1323-1330.
- 2 Deng YJ, Lu JQ, Li WL, et al. Reciprocal inhibition of YAP/TAZ and NF- κ B regulates osteoarthritic cartilage degradation [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4564.
- 3 Sandell LJ. Etiology of osteoarthritis: genetics and synovial joint development [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(2): 77-89.
- 4 Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, et al. Osteoarthritis [J]. *NATURE REVIEWS DISEASE PRIMERS*, 2016, 2: 16072.
- 5 Courties A, Sellam J, Berenbaum F. Metabolic syndrome-associated osteoarthritis [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2017, 29(2): 214-222.
- 6 Mobasheri A, Rayman MP, Gualillo O, et al. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(5): 302-311.
- 7 Berenbaum F, Griffin TM, Liu-Bryan R. Review: metabolic regulation of inflammation in osteoarthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(1): 9-21.
- 8 毛燕, 师绍敏, 王旭, 等. γ -谷氨酰转肽酶在骨质破坏相关疾病中的研究进展 [J]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2022, 08(2): 123-128.
- 9 Poulet B, Staines KA. New developments in osteoarthritis and cartilage biology [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2016, 28: 8-13.
- 10 Mehana ESE, Khafaga AF, El-Blehi SS. The role of matrix metalloproteinases in osteoarthritis pathogenesis: An updated review [J]. *Life Sci*, 2019, 234: 116786.
- 11 Schittenhelm L, Hilkens CM, Morrison VL. β (2) integrins as regulators of dendritic cell, monocyte, and macrophage function [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1866.
- 12 Ehrichtou D, Bernabei I, Chobaz V, et al. CD11b signaling prevents chondrocyte mineralization and attenuates the severity of osteoarthritis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 611757.
- 13 Song CX, Liu SY, Zhu WT, et al. Excessive mechanical stretch-mediated osteoblasts promote the catabolism and apoptosis of chondrocytes via the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(2): 593.
- 14 Zhang ZYH, Lu L, Ye T, et al. Inhibition of semaphorin 4D/Plexin-B1 signaling inhibits the subchondral bone loss in early-stage osteoarthritis of the temporomandibular joint [J]. *Arch Oral Biol*, 2022, 135: 105365.
- 15 Park HM, Lee JH, Lee YJ. Positive association of serum alkaline phosphatase level with severe knee osteoarthritis: a nationwide Population-Based study [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(12): 1016.
- 16 Seo MS, Shim JY, Lee YJ. Relationship between serum alkaline phosphatase level, C-reactive protein and leukocyte counts in adults aged 60 years or older [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2019, 79(4): 233-237.
- 17 Lowe JR, Pickup ME, Dixon JS, et al. Gamma glutamyl transpeptidase levels in arthritis: a correlation with clinical and laboratory indices of disease activity [J]. *Ann Rheum Dis*, 1978, 37(5): 428-431.
- 18 Ishizuka Y, Moriwaki S, Kawahara - Hanaoka M, et al. Treatment with Anti- γ -Glutamyl transpeptidase antibody attenuates osteolysis in Collagen-Induced arthritis mice [J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(12): 1933-1942.
- 19 Moriwaki S, Into T, Suzuki K, et al. γ -Glutamyltranspeptidase is an endogenous activator of toll-like receptor 4-mediated osteoclastogenesis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35930.
- 20 Hiramatsu K, Asaba Y, Takeshita SN, et al. Overexpression of gamma-glutamyltransferase in transgenic mice accelerates bone resorption and causes osteoporosis [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(6): 2708-2715.
- 21 Yang X, Lv Z, Xie G, et al. Pre-administration of rats with *Helicobacter pylori* gamma-glutamyl-transpeptidase alleviates osteoarthritis [J]. *Biotechnol Lett*, 2018, 40(3): 521-526.
- 22 Freeman M. The aetiopathogenesis of osteoarthritis [J]. *British Journal of Occupational Therapy*, 1972, 35(2): 83.
- 23 Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis [J]. *Bone*, 2012, 51(2): 249-257.
- 24 Ke J, Long X, Liu Y, et al. Role of NF- κ B in TNF- α -induced COX-2 expression in synovial fibroblasts [J]. *J Dent Res*, 2007, 86(4): 363-367.
- 25 Li HM, Guo HL, Xu C, et al. Inhibition of glycolysis by targeting lactate dehydrogenase A facilitates hyaluronan synthase 2 synthesis in synovial fibroblasts of temporomandibular joint osteoarthritis [J]. *Bone*, 2020, 141: 115584.
- 26 Arra M, Swarnkar G, Ke K, et al. LDHA-mediated ROS Generation in chondrocytes is a potential therapeutic target for osteoarthritis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3427.
- 27 王立志, 索海强, 梁寒光, 等. 不同来源的间充质干细胞在早期骨关节炎治疗的特点比较及展望 [J]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2020, 6(6): 364-369.
- 28 Ahmed MR, Mehmood A, Bhatti F, et al. Combination of ADMSC and chondrocytes reduce hypertrophy and improves the functional properties of osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(11): 1894-1901.
- 29 Eider J, Ahmetov II, Fedotovskaya ON, et al. CKM gene polymorphism in Russian and Polish rowers [J]. *Russ J Genet*, 2015, 51(3): 318-321.
- 30 Fernández-Torres J, Martínez-Nava GA, Zamudio-Cuevas Y, et al. Ancestral contribution of the muscle-specific creatine kinase (CKM) polymorphism rs4884 in the knee osteoarthritis risk: a preliminary study [J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(1): 279-285.
- 31 Chilibeck PD, Kaviani M, Candow DG, et al. Effect of creatine supplementation during resistance training on lean tissue mass and muscular strength in older adults: a meta-analysis [J]. *Open Access J Sports Med*, 2017, 8: 213-226.
- 32 Neves MJ, Gualano B, Roschel H, et al. Beneficial effect of creatine supplementation in knee osteoarthritis [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2011, 43(8): 1538-1543.
- 33 Kurita N, Kamitani T, Wada O, et al. Disentangling associations between serum muscle biomarkers and sarcopenia in the presence of pain and inflammation among patients with osteoarthritis: the SPSS-OK study [J]. *J Clin Rheumatol*, 2021, 27(2): 56-63.
- 34 Ganguly A. Levels of C-reactive protein, creatine kinase-muscle and aldolase A are suitable biomarkers to detect the risk factors for osteoarthritic disorders: A novel diagnostic protocol [J]. *Caspian J Intern Med*, 2019, 10(1): 25-35.
- 35 Ucar HI, Tok M, Atalar E, et al. Predictive significance of plasma levels of interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein in atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery [J]. *Heart Surg Forum*, 2007, 10(2): E131-E135.
- 36 Fischer DC, Siebertz B, van de Leur E, et al. Induction of alpha1-antitrypsin synthesis in human articular chondrocytes by interleukin-6 type cytokines: evidence for a local acute-phase response in the joint

- [J]. Arthritis Rheum, 1999, 42(9): 1936-1945.
- 37 Olszewska-Slonina D, Matewski D, Jung S, et al. The activity of cathepsin D and alpha-1 antitrypsin in hip and knee osteoarthritis [J]. Acta Biochim Pol, 2013, 60(1): 99-106.
- 38 Khoshdel A, Forootan M, Afsharinasab M, et al. Assessment of the circulatory concentrations of cathepsin D, cathepsin K, and alpha-1 antitrypsin in patients with knee osteoarthritis [J]. Ir J Med Sci, 2023, 192(3): 1191-1196.
- 39 Awbrey BJ, Kuong SJ, MacNeil KL, et al. The role of alpha-1-protease inhibitor (A1PI) in the inhibition of protease activity in human knee osteoarthritis [J]. Agents Actions Suppl, 1993, 39: 167-171.
- 40 Wanner A. Towards new therapeutic solutions for alpha-1 antitrypsin deficiency: role of the alpha-1 foundation [J]. Chronic Obstr Pulm Dis, 2020, 7(3): 147-150.
- 41 Courties A, Do A, Leite S, et al. The role of the non-neuronal cholinergic system in inflammation and degradation processes in osteoarthritis [J]. Arthritis & Rheumatology, 2020, 72(12): 2072-2082.
- 42 Spieker J, Ackermann A, Salfelder A, et al. Acetylcholinesterase regulates skeletal in Ovo development of chicken limbs by ACh-Dependent and -Independent mechanisms [J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0161675.
- 43 Spieker J, Mundersbach T, Vogel-Höpker A, et al. Endochondral ossification is accelerated in Cholinesterase-Deficient mice and in avian mesenchymal micromass cultures [J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0170252.
- 44 Genever PG, Birch MA, Brown E, et al. Osteoblast-derived acetylcholinesterase: a novel mediator of cell-matrix interactions in bone? [J]. Bone, 1999, 24(4): 297-303.
- 45 Inkson CA, Brabbs AC, Grewal TS, et al. Characterization of acetylcholinesterase expression and secretion during osteoblast differentiation [J]. Bone, 2004, 35(4): 819-827.
- 46 Lauwers M, Courties A, Sellam J, et al. The cholinergic system in joint health and osteoarthritis: a narrative-review [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2021, 29(5): 643-653.
- 47 Rim YA, Orcid ID, Nam Y, et al. The role of chondrocyte hypertrophy and senescence in osteoarthritis initiation [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7): 2358.
- 48 Zhang XJ, Greenberg DS. Acetylcholinesterase involvement in apoptosis [J]. Front Mol Neurosci, 2012, 5: 40.
- 49 Spieker J, Frieß JL, Sperling L, et al. Cholinergic control of bone development and beyond [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 83: 106405.
- 50 Zhang DW, Zhou Y. The protective effects of Donepezil (DP) against cartilage matrix destruction induced by TNF- α [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 454(1): 115-118.
- 51 Stabler T, Zura RD, Hsueh MF, et al. Xanthine oxidase injurious response in acute joint injury [J]. Clinica Chimica Acta, 2015, 451, Part B: 170-174.
- 52 Simon D, Mascarenhas R, Saltzman BM, et al. The relationship between anterior cruciate ligament injury and osteoarthritis of the knee [J]. Adv Orthop, 2015, 2015: 928301.
- 53 Ives A, Nomura J, Martinon F, et al. Xanthine oxidoreductase regulates macrophage IL1 β secretion upon NLRP3 [J]. Nat Commun, 2015, 6:6555.
- 54 Yan JF, Qin WP, Xiao BC, et al. Pathological calcification in osteoarthritis: an outcome or a disease initiator? [J]. Biological Reviews, 2020, 95(4): 960-985.
- 55 Nasi S, So A, Combes C, et al. Interleukin-6 and chondrocyte mineralisation act in tandem to promote experimental osteoarthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(7): 1372-1379.
- 56 Nasi S, Castelblanco M, Chobaz V, et al. Xanthine oxidoreductase is involved in chondrocyte mineralization and expressed in osteoarthritic damaged cartilage [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 612440.
- 57 Hasegawa M, Segawa T, Maeda M, et al. Thrombin-cleaved osteopontin levels in synovial fluid correlate with disease severity of knee osteoarthritis [J]. J Rheumatol, 2011, 38(1): 129-134.
- 58 So AK, Varisco PA, Kemkes-Matthes B, et al. Arthritis is linked to local and systemic activation of coagulation and fibrinolysis pathways [J]. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2003, 1(12): 2510-2515.
- 59 Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors [J]. Nature, 2000, 407(6801): 258-264.
- 60 Huang CY, Chen SY, Tsai HC, et al. Thrombin induces epidermal growth factor receptor transactivation and CCL2 expression in human osteoblasts [J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(10): 3344-3354.
- 61 Xiang Y, Masuko-Hongo K, Sekine T, et al. Expression of proteinase-activated receptors (PAR)-2 in articular chondrocytes is modulated by IL-1 β , TNF- α and TGF- β [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2006, 14(11): 1163-1173.
- 62 Hu QC, Ecker M. Overview of MMP-13 as a promising target for the treatment of osteoarthritis [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 1742.
- 63 Huang CY, Lin HJ, Chen HS, et al. Thrombin promotes matrix metalloproteinase-13 expression through the PKC δ c-Src/EGFR/PI3K/Akt/AP-1 signaling pathway in human chondrocytes [J]. Mediators Inflamm, 2013, 2013: 326041.
- 64 Guillén M, Megías J, Gomar F, et al. Haem oxygenase-1 regulates catabolic and anabolic processes in osteoarthritic chondrocytes [J]. J Pathol, 2008, 214(4): 515-522.
- 65 Siller-Matula JM, Schwameis M, Blann A, et al. Thrombin as a multifunctional enzyme. Focus on in vitro and in vivo effects [J]. Thromb Haemost, 2011, 106(6): 1020-1033.
- 66 Rickles FR, Patierno S, Fernandez P. Tissue factor, thrombin, and cancer [J]. Chest, 2003, 124(3 Suppl): 58S-68S.
- 67 Verkleij CJN, Roelofs JJTH, Havik SR, et al. The role of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in diabetic wound healing [J]. Thromb Res, 2010, 126(5): 442-446.

(收稿日期: 2022-12-30)

(本文编辑: 吕红芝)

王旭, 师绍敏, 毛燕, 等. 肝酶代谢与骨关节炎相关性的研究进展 [J/CD]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2023, 9(6): 379-384.