

· 综述 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.06.028

细胞因子在类风湿关节炎发病机制中的研究进展*

邱安琪 综述, 彭新国[△] 审校

滨州医学院附属医院检验科, 山东滨州 256699

关键词: 肿瘤坏死因子; 白细胞介素; 干扰素; 趋化因子; 类风湿关节炎

中图分类号: R593.22

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)06-0830-05

细胞因子是一种由固有免疫细胞和适应性免疫细胞以自分泌或旁分泌的形式产生的小分子可溶性多肽或糖蛋白^[1]。根据其生物学结构和功能,分为肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)、干扰素(IFN)、趋化因子等^[2]。生理条件下,细胞因子作为免疫调节元件通过控制免疫激活水平和持续时间、调节效应细胞对靶细胞的作用等方式规避潜在的伤害性影响;病理状态时,前述作用受损加上免疫反应的抑制或是过度代偿,引发免疫系统调节功能障碍,最终导致自身免疫性疾病的发生。

类风湿关节炎(RA)患病人口约占全球总人口的0.5%~1.0%,是一种以弥漫性多关节炎及促炎细胞因子浸润为主要特征的慢性全身炎症性自身免疫性疾病^[3],遗传、环境均为其诱因。RA的具体发病机制目前尚不明确,但研究发现固有免疫及适应性免疫反应所造成的细胞因子增多与RA的发病密切相关^[4],在RA三大经典病理特征——关节发热肿胀疼痛、血管翳形成、软骨退化骨侵蚀中发挥重要作用,甚至延续至关节以外的其他靶器官,引发RA关节外症状,如RA相关间质性肺病、贫血等。随着高通量遗传、蛋白质组学和代谢组学技术的出现,这种由细胞因子参与的RA发病过程逐渐被揭示出来。

1 细胞因子参与 RA 固有免疫

单核细胞分为经典、中间、非经典三大亚群,中间亚群(CD14⁺CD16⁺)在RA患者滑膜、外周血中高度上调,与RA关联度最高^[5]。RA滑膜中,单核细胞可产生高水平的促炎细胞因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6,亦可分化为促进局部滑膜炎症的炎性巨噬细胞,激活Th17细胞并促进其扩增^[6],参与适应性免疫。单核巨噬细胞的聚集可促进关节炎的发生和发展,RA滑膜巨噬细胞(SM)浸润与关节破坏的进展呈正相关。巨噬细胞是RA滑膜内最丰富的免疫细胞类型,在RA中发挥着核心作用。免疫组化、滑膜活检印证巨噬细胞是RA关节中主要的TNF产生细胞,此作用

亦可被TNF抑制剂治疗RA的疗效证明^[7]。除TNF外,巨噬细胞还可以衍生IL-6、IL-1,增强破骨细胞功能,打破正常状态下破骨细胞骨吸收与成骨细胞骨形成间的平衡,在软骨-血管翳处引起严重的骨侵蚀。此外,SM还可分泌IL-8(也称CXC族趋化因子配基8,CXCL8)和单核细胞趋化蛋白1(MCP-1),促进中性粒细胞、单核细胞、T细胞、B细胞的募集及激活,促进RA炎症^[8]。

RA患者关节液和滑膜组织中,存在高水平树突状细胞(DC)。相较于健康对照者的DC,RA患者DC分泌更多的促炎细胞因子IL-1 β 、IL-6、IL-23和IL-12,诱导CD4⁺T细胞分化为活化的Th1细胞和Th17细胞^[4]。此外,其分泌的CC族趋化因子配基3(CCL3)、CCL17、CXCL19等趋化因子也可募集巨噬细胞、T细胞等其他免疫细胞参与RA的发生,并激活核因子- κ B(NF- κ B)途径诱导炎症^[8]。

除上述细胞,RA滑膜中肥大细胞受IL-33刺激而被激活,产生IL-6、IL-8、TNF并促进NF- κ B受体活化配体(RANKL)、基质金属蛋白酶(MMP)等相关组织降解分子的表达,从而加速单核细胞向炎性巨噬细胞转化,维持炎症状态、破坏关节结构^[9]。

2 细胞因子参与 RA 的适应性免疫

全基因组关联研究将HLA-DR基因座和RA之间关键遗传关联聚焦于CD4⁺T细胞,认为其直接与RA有关^[10]。CD4⁺T细胞接受共刺激分子和先天免疫产生的各种细胞因子的刺激,可极化成不同的Th细胞,如Th1、Th2、Th17、滤泡性Th(Tfh)细胞以及调节性T细胞(Treg细胞),与常驻巨噬细胞、DC、滑膜细胞和破骨细胞相互作用。Th1细胞可以产生IFN- γ 和IL-2,诱导炎性巨噬细胞的分化,使其产生TNF的能力增加,促进T细胞的发育存活,激活B细胞,从而启动和维持滑膜中的炎症反应^[8]。

Th17细胞升高与RA活动度呈正相关,RA患者血清中Th17细胞的数量与28个关节的疾病活动度

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2017WS556)。

[△] 通信作者, E-mail: bzyfxyyl@126.com。网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.r.20230111.1035.001.html\(2023-01-12\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.r.20230111.1035.001.html(2023-01-12))

评分(DAS28)、抗瓜氨酸蛋白抗体(ACPA)以及 C 反应蛋白(CRP)水平呈正相关。Th17 细胞分泌 IL-17A、IL-17F 以及 IL-22 参与 RA 的发展进程^[11],它们可进一步刺激滑膜成纤维细胞(FLS)和巨噬细胞产生大量 IL-1、IL-6、TNF,加重滑膜炎;FLS 活化又可通过 IL-8 将中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞募集到关节的炎症部位,加重 RA。Th17 细胞亦可参与血管翳的形成,一方面,其分泌的 IL-17 和 TNF 能够直接激活血管内皮细胞;再者,IL-17 可刺激巨噬细胞分泌血管内皮生长因子(VEGF)调节内皮细胞的迁移,从而促进局部血管生成。Th17 细胞还可以在成骨细胞和滑膜成纤维细胞中诱导 RANKL 的表达,使破骨细胞生成增多,破坏关节骨和软骨。此外,RA 患者滑液中的内皮细胞在中和 IL-17 后显著下调,亦表明 Th17 细胞在 RA 血管生成中起重要作用^[12]。活化的 CD4⁺T 细胞还有助于自身反应性 B 细胞产生 ACPA 和类风湿因子(RF),它们通过直接激活巨噬细胞或触发补体级联进一步驱动炎症^[8]。

3 细胞因子影响 RA 的发生、发展

先天性和适应性免疫细胞和常驻滑膜细胞搭建起 RA 滑膜的细胞因子环境,后续细胞因子参与 RA 发病机制的每个阶段并整合起相关免疫调节和炎症事件,这不仅是 RA 临床表现、进展的基础,而且已成为减轻 RA 症状的治疗选择。

3.1 TNF TNF 主要由单核细胞、巨噬细胞及 T 细胞分泌,与 TNF 受体 1(TNFR1)和 TNF 受体 2(TNFR2)结合,通过 NF- κ B 或丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径诱导炎症、组织变性以及细胞凋亡^[13]。TNF 可多方向参与 RA 的发病机制:诱导白细胞和内皮细胞以及 FLS、炎性巨噬细胞等滑膜细胞活化,细胞因子(如 IL-6、IL-1 β)和趋化因子扩增,血管生成以及伤害感受器活化^[6];协调组织募集和炎症免疫细胞的存活并促进组织破坏^[14]。TNF 家族成员 B 细胞激活因子(BAFF)和外周血单核细胞(PBMC)产生的可溶性增殖诱导配体(APRIL)均能与 B 细胞结合,促进 B 细胞增殖、分化成浆细胞以产生 RF 和 ACPA,引起 B 细胞介导的 RA 反应^[15]。以此为基础,KRUGLOV 等^[16]通过对小鼠 TNF 的选择性敲除,证明了骨髓细胞产生的 TNF 可以通过调节滑膜成纤维细胞的活化来控制关节炎的发作,B 细胞产生的 TNF 通过诱导自身抗体来调节关节炎的严重程度,T 细胞衍生的 TNF 通过调节自身反应性 T 细胞的发育发挥保护作用。此外,RA 中抗 TNF(如英夫利昔单抗)治疗的成功亦证明了 TNF 在 RA 炎症状态中的关键作用。TNF- α 是由 FLS、炎性巨噬细胞、T 细胞、B 细胞等免疫细胞分泌的关键炎症介质,其过表达或失调与不同的自身免疫性疾病有关,可影响 Treg 细胞的功能和

分化,这对于维持免疫稳态和预防自身免疫至关重要^[17]。最新研究表明,TNF- α 可以增强骨细胞分泌 RANKL,从而进一步促进破骨细胞生成,打破骨破坏与骨生成的平衡,破坏关节^[18]。除以上所述,TNF 还可通过诱导心肌细胞凋亡对健康心肌具有心脏毒性,或许与 RA 患者心脏病变相关,有待于进一步研究。

3.2 IL-6 在 RA 患者滑液中可检测到高水平的 IL-6,主要由炎性巨噬细胞及 FLS 分泌,水平与 RA 活动性相关^[19],可参与 RA 中破骨细胞的形成、骨和软骨的降解及其他促炎介质[IL-1、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)]的释放过程。通过促进 B 细胞分化为浆细胞,IL-6 可诱导 RA 自身抗体 ACPA 的产生。IL-6 亦是 Th17 细胞分化的必要条件,Th17 细胞可分泌 IL-17、TNF- α ,并以初级效应器的形式参与自身免疫性疾病的发生过程,加上对 Treg 细胞分化的抑制,导致 Th17 细胞/Treg 细胞的上调,更利于包括 RA 在内的各种自身免疫性和慢性炎症性疾病的发展。IL-6 可以促进 Tfh 细胞的分化,Tfh 细胞可调节异位淋巴结构(ELS),间接使 RA、干燥综合征(SS)等自身免疫性疾病恶化^[20]。就 RA 受累关节局部而言,IL-6 可诱导 FLS 或其他细胞中的 VEGF,可与微血管内皮细胞表达的 VEGF 受体结合,增加了微血管的通透性,加上其原始的促炎作用,长此以往导致 RA 患者关节肿胀、积聚,合并与 JAK/STAT 通路相互作用引起的关节痛,最终导致 RA 关节红肿热痛的发生^[21]。尽管 RA 被认定为一种主要影响关节的疾病,但 RA 的发生也常常伴随其他合并症,不单是消化系统的腹泻、血液系统的缺铁性贫血^[22],甚至冠心病^[23]、抑郁症危险度都可因 RA 患者体内 IL-6 水平的增加而增加。

3.3 IL-1 家族 RA 患者关节滑膜和液体中可检测到高水平的 IL-1(IL-1 α 和 IL-1 β),主要由巨噬细胞、单核细胞和 DC 分泌。RA 中,IL-1 与 IL-1 的 1 型受体(IL1R1)结合,通过 NF- κ B、激活蛋白 1(AP-1)途径发挥其促炎效应。其中,IL-1 α 主要作用于分子水平,通过诱导 IL-1 β 、IL-6 或 TNF 触发炎症反应,IL-1 β 细胞则在组织水平通过激活中性粒细胞参与先天免疫反应,促进 Th17 细胞分化,并通过上调 RANKL 及 MMP,促进破骨细胞生成及软骨破坏,在关节炎、软骨退化中发挥作用^[24]。

IL-33 属于 IL-1 超家族,在上皮细胞、成纤维细胞、DC 和巨噬细胞中均有表达。IL-33 通过其受体 ST2(IL-1 受体类似物),激活 NF- κ B、MAPK 通路,诱导破骨细胞分化,推动 RA 的发生、发展。在 RA 早期阶段,IL-33 刺激肥大细胞产生 TNF、IL-6,以及 RANKL、MMP 的表达,造成 RA 患者骨及软骨的破坏^[9]。此外,目前已有试验证明,高水平 IL-33 出现于

RA患者血清、滑膜中,与患者RF以及ACPA的存在相关^[25]。

此外,成员IL-18及IL-36亦可通过NF- κ B参与RA的发生、发展。其中,IL-18可与IL-1 β 协同,刺激活化的滑膜T细胞产生IFN- γ 并促进Th1反应的发展,或直接促进巨噬细胞驱动的TNF和IL-1的产生。IL-36则可激活MAPK和NF- κ B信号通路,使IFN- γ 、IL-8产生增多,刺激FLS产生促炎介质^[26],增强IL-17^[27]。

3.4 IL-17 IL-17主要由Th17细胞分泌,家族包括6个成员(A~F),RA患者滑膜中主要以IL-17A为主,其滑膜浓度与关节损伤及疾病活动相关,可刺激促炎细胞因子如IL-6、IL-8、IL-1 β 和GM-CSF的产生,介导中性粒细胞募集、B细胞活化以及破骨细胞生成,最终导致骨吸收和软骨降解^[4,10]。IL-17可上调IL-6的表达,诱导FLS释放MMP1和MMP3,促进组织破坏,与TNF、IL-1具有协同作用,亦可直接诱导破骨细胞生成、抑制成骨细胞生成,打破骨生成与骨破坏的平衡,导致软骨损伤和骨侵蚀^[12]。此外,其在体外可增强巨噬细胞分泌IL-1、IL-6和TNF^[24]。此外,IL-17A还可参与RA关节疼痛的发生,这可能与JAK/STAT通路激活及VEGF表达增加导致神经元活性上调有关^[21]。

随着RA发病机制更多细节的发现,其他相关细胞因子也陆续进入大众视野。如IL-15在局部发炎的滑膜中激活中性粒细胞并延缓FLS和内皮细胞的凋亡,亦可增加巨噬细胞上主要组织相容性复合物(MHC)-II的水平,从而增强CD4⁺T细胞的增殖。IL-23增强了RA中Th17细胞的致病性,诱导RA滑膜中Th17细胞的扩增和IL-17的产生。IL-32与TNF- α 和IL-1 β 协同诱导滑膜炎。IFN- γ 增强RA的抗原呈递和巨噬细胞活化、促进破骨细胞的分化以及抑制Treg细胞分化诱导RA自身免疫反应的发生^[8],还可以诱导VCAM-1在内皮细胞上的表达,便于淋巴细胞迁移到组织^[28]。

4 细胞因子在RA诊疗中的应用

目前临床主要通过红细胞沉降率(ESR)、CRP、晨僵时间、DAS28等指标来评估RA活动度,然而CRP、ESR的低特异性,晨僵时间、DAS28的主观性,都使得它们在RA活动度评价中准确性相对较差。随着细胞因子在RA领域研究的不断深入,其在RA关节炎形成、骨关节破坏、血管内皮细胞损伤等方面的作用日益显现,直接或间接影响着RA患者其他相关实验室指标,如IL-33水平与ESR、CRP、RF以及DAS28评分呈正相关。此外,高细胞因子水平带来的更为严重的炎症以及更多的疾病活动,也预示着RA患者预后较差。基于上述,细胞因子检测现已逐渐成

为RA早期诊断、病情评估以及预后评估的重要指标。

靶向细胞因子是RA治疗的主要进展。(1)直接靶向促炎因子或其受体:如TNF抑制剂能够调节巨噬细胞表型,转变为更强的抗炎吞噬表型,以减少TNF- α 、IL-6、IL-12,增加IL-10,继而通过转录激活因子3(STAT3)、细胞因子信号传导3(SOCS3)以及GAS6参与的信号转导来抑制炎症^[29]。IL-6抑制剂可诱导B细胞扩增,减少促炎细胞因子,使趋化因子基因下调,此外还可增加骨保护素,可能与阻断RANKL信号传导和抑制骨吸收有关^[30]。除细胞因子单一抑制剂外,参与RA发病机制的多细胞因子联合阻断或可成为治疗RA的新方法。(2)靶向免疫细胞:如靶向T细胞,阿巴西普(选择性T细胞共刺激调节剂),可干扰T细胞的免疫激活,下调IL-6、TNF- α 、IL-1 β 。如靶向B细胞,利妥昔单抗可消耗B细胞从而减少微环境中TNF和IL-6的产生,并可能间接作用于滑膜巨噬细胞成分。再如基于Th17细胞可转化为毒性更强的Th1细胞,而靶向Th17细胞,进而减少IL-17、IL-23的生成,以及诱导炎性巨噬细胞快速凋亡等,都可以成为RA治疗的潜在靶点。(3)靶向信号通路:如JAK/STAT通路,该靶向通路不仅可以直接抑制通路相关细胞因子表达,亦可以间接抑制TNF- α 等非通路因子,从而减轻RA患者的疼痛^[21],代表药物托法替尼可抑制STAT-1及下游炎症靶基因的激活,改善滑膜炎的同时下调MMP、IL-6、IFN- γ 、TNF等炎症细胞因子。如MAPK通路,3,3'-二吡啶甲烷(DIM)^[31]、白藜芦醇^[32]可以作用于该通路降低滑膜中TNF- α 诱导的促炎因子表达,预防炎症、保护膝关节,或可成为潜在RA的治疗靶点。此外,经典的NF- κ B信号通路因可调节炎症细胞因子的表达,并能被炎症细胞因子刺激持续激活的特性,也被认为是RA的治疗靶点^[15]。

细胞因子靶向药物的迅猛发展,也使得可规避昂贵、无效治疗的伴随诊断愈发重要。伴随诊断作为一种体外诊断,在肿瘤应用(如筛选靶向治疗获益人群、监测治疗反应等)领域已基本完备阐述,但与肿瘤不同,RA仍缺乏完备的伴随诊断来准确预测哪些常见抗风湿药、生物制剂或其他药物对于哪类特定患者最有效,致使RA患者可能会接受十几种不同的抗风湿药治疗,来尝试实现低疾病活动度。因此,在确定最佳药物之前,这些频繁且昂贵的药物更换(平均每种药物试药周期3个月)将使RA患者面临药物毒性和(或)不可逆关节损伤的风险增加,并且疾病表型也可能随着时间而改变。研究表明,RA患者疾病活动控制不佳的时间越长,对治疗药物的抵抗力越强,达到缓解的可能性就会越小。细胞因子相关检测技术,

如质谱流式细胞技术的发展,或许可以一定程度上填补 RA 伴随诊断上的部分空白,从而相对减轻 RA 治疗压力。

5 结 语

RA 是一种可以导致进行性关节炎性损伤、功能失调等并发症的慢性炎症性自身免疫性疾病,基于现有治疗,全球仍有约 25% 患者饱受全身炎症、持续性滑膜炎、滑膜细胞扩张(血管翳)等的困扰,在晚期出现关节畸形乃至残疾,所以更好地了解导致 RA 发生、发展的分子机制及完善细胞因子监测,无论是对 RA 的早期诊断、活动性判断、用药指导、确定新的治疗靶点,还是制订个性化治疗都具有重要的临床意义。目前针对 RA 发病机制的探索仍在不断进行中,其他相关细胞因子也将陆续揭开面纱,新生物靶点的出现将为 RA 乃至整个自身免疫性疾病相关系统的诊疗增加新的检测手段,为其诊疗开辟出一片崭新的前景。

参考文献

[1] LIU C, CHU D, KALANTAR-ZADEH K, et al. Cytokines: from clinical significance to quantification[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(15): e2004433.

[2] KANY S, VOLLRATH J T, RELJA B. Cytokines in inflammatory disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23): 6008.

[3] WU X Y, LI K T, YANG H X, et al. Complement C1q synergizes with PTX3 in promoting NLRP3 inflammasome over-activation and pyroptosis in rheumatoid arthritis[J]. *J Autoimmun*, 2020, 106: 102336.

[4] WEHR P, PURVIS H, LAW S C, et al. Dendritic cells, T cells and their interaction in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2019, 196(1): 12-27.

[5] KLIMEK E, MIKOŁAJCZYK T, SULICKA J, et al. Blood monocyte subsets and selected cardiovascular risk markers in rheumatoid arthritis of short duration in relation to disease activity[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 736853.

[6] RANA A K, LI Y, DANG Q, et al. Monocytes in rheumatoid arthritis: Circulating precursors of macrophages and osteoclasts and, their heterogeneity and plasticity role in RA pathogenesis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 65: 348-359.

[7] CULEMANN S, GRÜNEBOOM A, KRÖNKE G. Origin and function of synovial macrophage subsets during inflammatory joint disease[J]. *Adv Immunol*, 2019, 143: 75-98.

[8] LIN Y J, ANZAGHE M, SCHÜLKE S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 880.

[9] KIM K W, KIM B M, WON J Y, et al. Regulation of osteoclastogenesis by mast cell in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1): 124.

[10] CHEMIN K, GERSTNER C, MALMSTRÖM V. Effector functions of CD4⁺ T cells at the site of local autoimmune inflammation—lessons from rheumatoid arthritis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 353.

[11] VAN HAMBURG J P, TAS S W. Molecular mechanisms underpinning T helper 17 cell heterogeneity and functions in rheumatoid arthritis[J]. *J Autoimmun*, 2018, 87: 69-81.

[12] YANG P, QIAN F Y, ZHANG M F, et al. Th17 cell pathogenicity and plasticity in rheumatoid arthritis[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106(6): 1233-1240.

[13] ZHANG Y, GU X, DI LI, et al. METTL3 regulates osteoblast differentiation and inflammatory response via smad signaling and MAPK signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): 199.

[14] OKAMOTO K, TAKAYANAGI H. Osteoimmunology [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2019, 9(1): a031245.

[15] JIMI E, FEI H, NAKATOMI C. NF- κ B signaling regulates physiological and pathological chondrogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6275.

[16] KRUGLOV A, DRUTSKAYA M, SCHLIENZ D, et al. Contrasting contributions of TNF from distinct cellular sources in arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(11): 1453-1459.

[17] SALOMON B L. Insights into the biology and therapeutic implications of TNF and regulatory T cells[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(8): 487-504.

[18] MARAHLEH A, KITAURA H, OHORI F, et al. TNF- α directly enhances osteocyte RANKL expression and promotes osteoclast formation[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2925.

[19] NARAZAKI M, TANAKA T, KISHIMOTO T. The role and therapeutic targeting of IL-6 in rheumatoid arthritis [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13(6): 535-551.

[20] NERVIANI A, PITZALIS C. Role of chemokines in ectopic lymphoid structures formation in autoimmunity and cancer[J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 104(2): 333-341.

[21] SIMON L S, TAYLOR P C, CHOY E H, et al. The Jak/STAT pathway: a focus on pain in rheumatoid arthritis [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2021, 51(1): 278-284.

[22] LANGER A L, GINZBURG Y Z. Role of hepcidin-ferroportin axis in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of anemia of chronic inflammation[J]. *Hemodial Int*, 2017, 21 (Suppl 1): S37-S46.

[23] BATUN-GARRIDO J A, SALAS-MAGAÑA M, JUÁREZ-ROJOP I E. Association between leptin and IL-6 concentrations with cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(3): 631-637.

[24] NOACK M, MIOSEC P. Selected cytokine pathways in rheumatoid arthritis[J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39

(4):365-383.

- [25] ISHIKAWA S, SHIMIZU M, INOUE N, et al. Interleukin-33 as a marker of disease activity in rheumatoid factor positive polyarticular juvenile idiopathic arthritis[J]. Mod Rheumatol, 2017, 27(4):609-613.
- [26] BOUTET M A, NERVIANI A, LLISO-RIBERA G, et al. Interleukin-36 family dysregulation drives joint inflammation and therapy response in psoriatic arthritis [J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(4):828-838.
- [27] WANG X, YI P, LIANG Y. The role of IL-36 in infectious diseases: potential target for COVID-19? [J]. Front Immunol, 2021, 12:662266.
- [28] MA H, XU M, SONG Y, et al. Interferon- γ facilitated adjuvant-induced arthritis at early stage[J]. Scand J Immunol, 2019, 89(5):e12757.
- [29] CHENG L, WANG Y, WU R, et al. New insights from single-cell sequencing data: synovial fibroblasts and synovial macrophages in rheumatoid arthritis[J]. Front Im-

munol, 2021, 12:709178.

- [30] PANDOLFI F, FRANZA L, CARUSI V, et al. Interleukin-6 in rheumatoid arthritis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15):5238.
- [31] DU H, ZHANG X, ZENG Y, et al. A novel phytochemical, DIM, inhibits proliferation, migration, invasion and TNF- α induced inflammatory cytokine production of synovial fibroblasts from rheumatoid arthritis patients by targeting MAPK and AKT/mTOR signal pathway[J]. Front Immunol, 2019, 10:1620.
- [32] YANG G, CHANG C C, YANG Y, et al. Resveratrol alleviates rheumatoid arthritis via reducing ROS and inflammation, inhibiting MAPK signaling pathways, and suppressing angiogenesis[J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(49):12953-12960.

(收稿日期:2022-05-31 修回日期:2023-01-06)

• 综述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.06.029

液相色谱串联质谱法分析激素代谢谱在肾上腺疾病诊断中的应用进展*

陈璐璐^{1,2} 综述, 刘传鑫¹, 段佳佳², 江涛², 姜宏卫^{1△} 审校

1. 河南科技大学第一附属医院内分泌代谢中心内分泌代谢科/河南省遗传罕见病医学重点实验室/国家代谢性疾病临床医学研究中心洛阳分中心, 河南洛阳 471000; 2. 河南科技大学第一附属医院检验科, 河南洛阳 471000

关键词: 液相色谱串联质谱; 类固醇激素; 儿茶酚胺; 库欣综合征; 原发性醛固酮增多症; 嗜铬细胞瘤

中图分类号: R586; R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)06-0834-05

大气压离子化技术在 20 世纪 80 年代被科学家首次发明, 它的出现进一步推动了液相色谱和质谱联用技术的迅速发展^[1]。近年来随着液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)技术的不断进步, 其被应用于食品、医药、化工、环境等各行各业, 特别是在临床检验诊断方面, 其发展的速度尤为迅猛^[2], 已逐渐由科研应用转变为用于临床检测和辅助诊断, 为精准医疗服务。

自 2010 年以来, 在内分泌领域涉及 LC-MS/MS 技术的临床研究文献每年增加超过 100 篇, 研究内容主要涵盖了新生儿遗传代谢病、罕见病、激素代谢紊乱疾病等领域^[3]。据报道, 目前 LC-MS/MS 技术可同时筛查有机酸、氨基酸代谢及脂质代谢紊乱等多种代谢性指标^[4], 在内分泌检验领域的应用有了飞速进展, 为库欣综合征(CS)、原发性醛固酮增多症(PA)等

疑难病例的诊断及鉴别提供了更准确的检测技术和新的特异性诊断标志物^[5]。目前临床实验室采用传统免疫学方法测定激素也暴露出诸多缺点: 对激素代谢物的结构类似性不能进行特异性鉴别检测; 抗体交叉反应干扰; 动态线性范围狭窄, 不能满足检测波动较大的激素水平的需求; 对水平过低的激素检测灵敏度较低等等。这些缺点一定程度上导致传统免疫学方法已经不能满足内分泌疾病领域全面精准诊断疾病的需求, 而 LC-MS/MS 技术作为内分泌疾病诊疗领域新兴的检验技术, 因其灵敏度高、特异度高、一个标本多种检测等优点, 可为疾病诊断提供更精准、全面的诊疗信息^[6]。本文通过对 LC-MS/MS 技术检测类固醇代谢谱在肾上腺疾病诊疗领域中的应用进行深入阐述, 以期能够进一步提升其在内分泌疾病筛查诊断中的应用价值。

* 基金项目: 2020 年洛阳市医疗卫生科研专项(2001027A)。

△ 通信作者, E-mail: jianghw@haust.edu.cn。

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.r.20230203.1128.001.html>(2023-02-03)