

痛风性关节炎炎症机制及干细胞治疗研究进展

张利苏娟 (通讯作者)

青海大学附属医院 青海 西宁 810001

【摘要】：痛风是一种由单钠尿酸盐（MSU）晶体沉积引起的炎症性关节炎，其发病机制复杂，涉及 NLRP3 炎症小体激活、IL-1 β 释放及免疫细胞浸润。缺氧诱导因子-1 α （HIF-1 α ）在炎症反应中具有双向调控作用。近年来，间充质干细胞（MSCs）因其免疫调节和组织修复能力，成为痛风治疗的新方向。本文综述了痛风炎症机制的研究进展，并探讨 MSCs 在抗炎治疗中的潜力及未来发展方向。

【关键词】：痛风性关节炎；作用机制；NLRP3；炎症因子；MSC；肠道菌群；HIF-1 α

DOI:10.12417/2811-051X.26.03.020

1 尿酸与痛风性关节炎的关系

尿酸长期维持高水平可使脂质过氧化和低密度脂蛋白（LDL）氧化，参与炎症反应，从而引发痛风性关节炎的急性发作^[1]。痛风是一种炎症性关节炎，由尿酸单钠晶体在关节和周围组织周围沉积引发。MSU 晶体激活含有 pyrin 结构域 3（NLRP3）炎性的核苷酸结合寡聚结构域样受体，以释放白细胞介素-1 β （IL-1 β ）^[2]。

2 NLRP3 炎症小体的激活机制

1.启动信号：在痛风中，由 MSU 晶体触发的成熟且功能性的 IL-1 β 产生需要两个先决条件步骤，即启动和激活。引发（信号 1）由 NF- κ B 激活途径介导，其中 Toll 样受体（TLR）家族的一个成员与 MSU 晶体的识别和激活有关。这种信号级联反应诱导 NLRP3 炎性小体和 IL-1 β 前体（pro-IL-1 β ）的表达。2.激活信号：MSU 晶体提供信号 2 并启动炎性小体蛋白复合物的组装。组装的 NLRP3 炎性小体导致 caspase-1 激活，caspase-1 将 pro-caspase-1 自裂解成活性 caspase-1，并最终裂解 pro-IL-1 β 以产生成熟的 IL-1 β 。先前的研究表明，缺乏炎症小体各种成分（如 caspase-1、ASC 和 NALP3）的小鼠的巨噬细胞在 MSU 晶体诱导的 IL-1 β 激活中存在缺陷，支持炎性小体在痛风炎症中的关键作用。特别是，MSU 晶体通过激活巨噬细胞和单核细胞中的 NLRP3 炎性小体来触发 caspase-1 依赖性 IL-1 β 裂解，从而导致活性 IL-1 β 的释放^{[3][4][5]}。促炎趋化因子和细胞因子的分泌导致中性粒细胞的募集，增加炎症细胞浸润并促进自食性坏死过程^[6]。

3 HIF-1 α 在炎症中的作用

3.1 HIF-1 α 的作用：缺氧诱导因子-1 α 在低氧环境下的生物学功能及其与炎症反应的关系

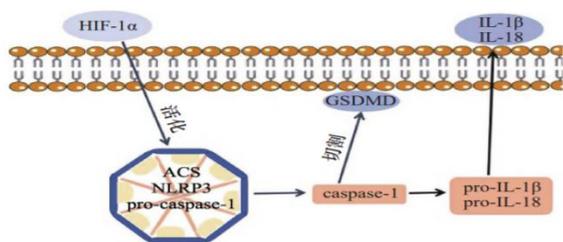
大量研究发现，HIF-1 α 在高原缺氧性疾病的调控中具有双向作用，通常在急性高原缺氧过程中 HIF-1 α 具有改善缺氧的正向作用；而慢性高原缺氧过程中 HIF-1 α 具有促进疾病发展的负向作用^[7]。在炎症模型中，敲除表达 HIF-1 的基因可以抑制参与炎症形成的白细胞（称作巨噬细胞）和嗜中性粒细胞

在低氧环境下发挥作用的能力，从而防止炎症反应的出现，炎症渗出基本消失^[8]。在缺氧条件下可能存在“炎症-炎症介质-HIF-1 α -炎症介质-炎症”的正反馈环，HIF-1 α 至少起着炎症放大作用^[9]。还有实验^[10]表明 HIF-1 α 的缺乏可抑制细胞毒 T 细胞的功能及阻止 B 细胞的发育，进一步说明 HIF-1 α 与炎症的密切联系^[11]。

3.2 NLRP3 炎症小体在痛风性关节炎中的病理作用

炎性小体作为先天免疫的关键调节因子，由先天免疫受体蛋白在识别病原体或危险相关分子模式（PAMPs/DAMPs）后组装而成，在炎症反应^[12]中起关键作用。核苷酸结合的寡聚化结构域样受体家族 pyrin 结构域-3（NLRP3）是研究得最充分的炎性小体，可裂解气凝胶蛋白 D（GSDMD）诱导焦死亡，并介导白细胞介素（IL）-1 β 和 IL-18^[13]的释放。NLRP3 炎性小体的过度激活与多种骨关节疾病有关，如痛风性关节炎（GA）、骨关节炎（OA）、类风湿性关节炎（RA）^[14]骨质疏松症^[15]。在 NLRP3 激活中，很少观察到病原体或危险相关分子模式刺激与 NLRP3 的直接结合，NLRP3 更有可能对上游细胞事件^[16]做出反应。已经提出了 NLRP3 激活的几个上游分子事件，包括钾离子-（K⁺）或氯离子-，钙离子-（Ca²⁺）的内流，溶酶体破裂，线粒体功能障碍和活性氧^[17]这些都是由各种刺激触发的，如单尿酸钠晶体（MSU）、细菌^[18]此外，nima 相关激酶 7 被认为是 NLRP3 激活的关键，通过与 NLRP3 的 LRR 结构域结合介导 NLRP3 寡聚化^[19]在激活步骤中，同型 NACHT 结构域相互作用诱导 NLRP3 在检测到细胞应激^[20]时自寡聚化，寡聚化的 NLRP3 通过亲同型 PYD 相互作用募集 ASC，导致形成类似朊病毒的 ASC 丝^[21]集群 ASC 通过 CARD-CARD 相互作用吸引前 caspase-1，并导致形成朊病毒样 caspase-1 丝，引发前 caspase-1 自裂，并导致 caspase-1^[22]的自蛋白水解激活。活化的 caspase-1 将前 IL-1 β 和前 IL-18 分别切割成成熟的 IL-1 β 和 IL-18。此外，caspase-1 裂解释放 n 端气真皮蛋白 D，其可以插入质膜并产生孔，促进 IL-1 β 和 IL-18 的释放，并诱导炎症细胞死亡，称为焦亡^[23]。其中 MSU 晶体可以作为免疫损伤信号激活 NLRP3 炎症小体。研究表明，IL-1 β 炎症因子是导

致痛风炎症发生发展的核心，其可促进血管扩张导致单核细胞的招募和中性粒细胞进入 MSU 晶体沉积的部位并诱发关节炎^[24]且持续分泌的 IL-1 β 可导致基质降解酶的产生，从而破坏软骨和骨骼^[25]为了避免严重的组织损伤，必须要严格调控 NLRP3 炎症小体的组装和激活。



4 痛风治疗困境与干细胞新希望：从“对症”走向“对因”

痛风会对患者的生活质量产生重大影响，目前可用的药物无法满足所有临床需求。因此，寻求具有理想疗效和可接受安全性的替代药物仍然是一个重要的重点。有充分的证据表明，MSU 晶体刺激 IL-1 β 的合成和释放，并且 IL-1 β 在痛风炎症中起关键作用。尽管秋水仙碱是治疗痛风的广泛使用和推荐的一线疗法，但也有不良不良反应的报道，包括严重的腹泻、呕吐和恶心。此外，长期使用秋水仙碱还可能导致严重的不良反应，例如肾功能损害、横纹肌溶解症。干细胞已成为一种前景广阔的新细胞疗法，在治疗各种疾病方面显示出潜力。^[26]干细胞具有自我复制能力、高增殖率和分化成多种细胞类型的能力。^[27]在过去十年间，间充质干细胞作为一种细胞治疗手段，已经崭露头角，成为了最有希望且被广泛深入研究的治疗方法之一。即它们具有显著的免疫调节特性和再生特性。免疫调节特性意味着它们能够调节免疫系统的反应，例如抑制过度的免疫反应，减少炎症等，这在治疗一些自身免疫性疾病或炎症相关疾病时具有潜在的应用价值。再生特性则指的是它们能够分化为多种细胞类型，从而有助于组织的修复和再生，比如在受损的组织器官中替换死亡或损伤的细胞，促进组织功能的恢复，这为治疗各种组织损伤和退行性疾病提供了新的可能性^{[28][29]}。现有药物（如秋水仙碱）虽能缓解急性症状，却伴随明显毒副作用，且无法阻断 MSU-IL-1 β 驱动的炎症核心环节，临床需求远未被满足。间充质干细胞凭借“免疫调节+组织再生”双重优势，可靶向抑制 IL-1 β 过度释放，兼顾安全与修复，为痛风患者提供了从“控制发作”到“延缓破坏”的全新替代策略，值得加速临床转化研究。

5 HUCMSCs 的抗炎作用：阐述 HUCMSCs 在炎症性疾病中的抗炎机制，特别是其对炎症因子的调控作用

MSCs 具有广阔的临床应用前景，尤其是对炎症性疾病的治疗。具有免疫调节特性的 MSCs 作为免疫抑制剂的理想替代物，可有效治疗炎症性疾病。在促炎因子的刺激下，MSCs 分泌免疫调

节介质，抑制 T 细胞的活性和增殖。转化生长因子 β （transforming growth factor- β ，TGF- β ）、白细胞介素 6（interleukin-6，IL-6）、前列腺素 E2（prostaglandin E2，PGE2）、Th17、M1 型巨噬细胞、自然杀伤细胞和 B 细胞等促炎免疫细胞的增殖和功能，促进 M2 型巨噬细胞等抗炎免疫细胞增加^[30]。抗炎免疫细胞又可进一步抑制促炎免疫细胞的活性和功能，进而促进损伤组织的修复。另外，MSCs 分泌的趋化因子可将 T 细胞招募至 MSCs 周围，进而 MSCs 产生 iNOS 和 IDO，抑制 T 细胞的活性和增殖，影响炎症的发生发展过程。另外，MSCs 表达的 IDO 通过诱导单核细胞分化为 M2 型巨噬细胞来调节先天免疫活性，从而减轻炎症^[31]。

6 研究的创新性与局限性：讨论该研究的创新点及其在临床应用中的局限性

尽管 MSCs 治疗肝硬化等疾病的安全性和有效性已被证实，但痛风性关节炎的临床案例有限，且治疗效果的一致性不足，需更多系统性研究^[32]。当前研究热点包括探索痛风深层病理机制及开发新疗法（如 MSCs），同时肠道菌群的作用也受到关注^[33]。基于现有研究证据，间充质干细胞（MSCs）治疗痛风性关节炎（GA）具有潜在应用前景，但仍处于早期探索阶段。以下从创新性、局限性和未来发展三个维度进行系统分析：创新性 1.多靶点治疗机制：与传统仅控制症状的抗炎药不同，MSCs 通过以下多途径发挥作用：调控 NLRP3 炎症小体：NIH 动物实验显示，脂肪来源 MSCs 可显著抑制 NLRP3 和 caspase-1 蛋白表达，阻断 IL-1 β 等关键炎症因子释放；促进 M2 型巨噬细胞极化；MSCs 增加抗炎标志物 CD163 和 Arg-1 表达，同时提升 IL-10 和 TGF- β 水平，主动促进炎症消退而非单纯抑制。2.组织修复能力：MSCs 具有分化为软骨、骨和肌腱细胞的潜能，可针对性修复长期痛风反复发作导致的关节结构损伤。动物实验证实其能促进受损组织再生，改善关节功能。3.适用特殊人群：对于伴有肾功能不全、多种并发症或对常规药物不耐受的难治性患者，MSCs 提供了一种替代性治疗选择。二、局限性 1.临床证据严重不足，研究阶段极早期：目前仅少数小规模临床试验探索安全性和初步疗效，长期效果和最佳给药方案尚未验证；缺乏随机对照试验（RCT）：尚无高质量 RCT 证实其优于标准治疗，动物模型局限性：现有研究多为急性 GA 模型，而人类多为慢性反复发作，病理机制存在差异。2.关键科学问题未解决。MSCs 是否降低血尿酸水平或仅改善炎症尚不清楚。尽管依据上述课题完成了部分间充质干细胞治疗高原低氧大鼠痛风性关节炎的实验，但是从实验结果看来，间充质干细胞抗炎作用并没有显著优势，在降尿酸方面有一定疗效，因样本量较少，这些实验结果的准确性还有待后续的实验进一步证实。作用机制不完全清晰：虽然发现 PGE2 早期升高现象，但长期效应和分子网络有待阐明。细胞归巢效率低：系统给药后，能到达关节部位的 MSCs 比例有限。3.标准化与

监管挑战：制备差异大，不同来源（骨髓、脂肪、脐带）的MSCs在活性、免疫表型上存在异质性。剂量与途径不确定：静脉、动脉或关节腔注射的最佳方案无共识。MSCs治疗痛风性关节炎的创新性在于其从“控制炎症”转向“主动促进炎症消退+组织修复”的双重机制，这为传统治疗无效的难治性患者带来希望。然而，当前证据等级低、机制不明、标准化缺失是其主要局限。未来的发展需从基础机制研究→临床转化验证→产业化规范三个层面协同推进，避免商业炒作超前于科学证据。

现有研究支持其作为研究性疗法，但不应作为常规临床选择。

7 总结

痛风性关节炎的炎症机制复杂，NLRP3炎症小体和HIF-1 α 在其中发挥关键作用。MSCs作为一种新兴治疗手段，展现出良好的抗炎与修复潜力，但仍需更多临床研究验证其安全性与有效性。未来应加强机制研究与转化医学结合，推动痛风精准治疗的发展。

参考文献：

- [1] Chen J H,Chuang S Y,Chen H J,et al.Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause cardiovascular,and ischemic stroke mortality:a Chinese cohort study[J].Arthritis Rheum,2009,61(2):225-232.
- [2] Charoenwutthikun, S., Chanjitwiriya, K., Roytrakul, S., & Kunthalert, D. (2023). A wild rice-derived peptide R14 ameliorates monosodium urate crystals-induced IL-1 β secretion through inhibition of NF- κ B signaling and NLRP3 inflammasome activation. *PeerJ*, 11, e15295.
- [3] Terkeltaub, R. *Gout & Other Crystal Arthropathies* (Elsevier Health Sciences, New York, 2011).
- [4] Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440:237 - 241.
- [5] Malawista SE, de Boisfleury AC, Naccache PH. Inflammatory gout: observations over a half-century. *FASEB J*. 2011;25:4073 - 4078.
- [6] Xu H, et al. Type II collagen facilitates gouty arthritis by regulating MSU crystallisation and inflammatory cell recruitment. *Ann. Rheumatol. Dis.* 2023;82:416 - 427.
- [7] 孙平安,马晓峰,吴穹,等.HIF-1 α 在高原缺氧疾病中的分子调控机制研究进展[J].现代医药卫生,2022,38(10):1703-1706.
- [8] Cramer T Yamanishi Y Clausen BE et al·HIF-1 α is essential for myeloid cell mediated inflammation[J].Cell 2003112(5):645-657.
- [9] Jeong HJ Chung HS Lee BR et al·Expression of proinflammatory cytokines via HIF-1 α and NF- κ B activation on desferrioxamine-stimulated HMC-1cells[J].Biochem Biophys Res Commun 2003306(4):805-811.
- [10] Kojima H Sitkovsky MV Cascalho M·HIF-1 α deficiency per turbs T and B cell functions[J].Curr Pharm Des 20039(23):1827-1832.
- [11] 韦富贵,徐志文.环氧化酶-2、缺氧诱导因子-1在炎症中的作用[J].医学文选,2005,(06):162-165.。
- [12] Noonin C, Thongboonkerd V. Exosome-inflammasome cross-talk and their roles in inflammatory responses. *Theranostics*. 2021;11(9):4436 - 51.
- [13] Fu J, Wu H. Structural mechanisms of nlrp3 inflammasome assembly and activation. *Annu Rev Immunol*. 2023;41:301 - 16.的释放。
- [14] Zhang R, Han L, Lin W, et al. Mechanisms of NLRP3 inflammasome in rheumatoid arthritis and osteoarthritis and the effects of traditional Chinese medicine. *J Ethnopharmacol*. 2024;321:117432.
- [15] Jiang N, An J, Yang K, et al. NLRP3 inflammasome: A new target for prevention and control of osteoporosis? *Front Endo-crinol (Lausanne)*. 2021;12:752546.
- [16] Xiao Y, Zhang L. Mechanistic and therapeutic insights into the function of NLRP3 inflammasome in sterile arthritis. *Front Immunol*. 2023;14:1273174.
- [17] Xiao Y, Zhang L. Mechanistic and therapeutic insights into the function of NLRP3 inflammasome in sterile arthritis. *Front Immunol*. 2023;14:1273174.
- [18] Biasizzo M, Kopitar-Jerala N. Interplay between NLRP3 inflammasome and autophagy. *Front Immunol*. 2020;11: 591803.

- [19] Schmid-Burgk JL, Chauhan D, Schmidt T, et al. A genome-wide CRISPR (clustered regularly interspaced short pal-indromic repeats) screen identifies NEK7 as an essential component of NLRP3 inflammasome activation. *J Biol Chem.* 2016;291(1):103 – 9.
- [20] Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome:molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(8):477 – 89.
- [21] Lu A, Magupalli VG, Ruan J, et al. Unified polymerization mech-anism for the assembly of ASC-dependent inflammasomes. *Cell.*2014;156(6):1193 – 206.
- [22] Xiao Y, Zhang L. Mechanistic and therapeutic insights into the function of NLRP3 inflammasome in sterile arthritis. *Front Immunol.* 2023;14:1273174.
- [23] Sharma M, de Alba E. Structure, activation and regulation of NLRP3 and aim2 inflammasomes. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):872.
- [24] DALBETH N, GOSLING A L, GAFFO A, et al.Gout[J].*Lancet*, 2021, 397 (10287) : 1843-1855.
- [25] SCHLESINGER N, THIELE R G.The pathogenesis of bone erosions in gouty arthritis[J].*Ann Rheum Dis*, 2010, 69(11) : 1907-1912.
- [26] Zhou T, Yuan Z, Weng J, Pei D, Du X, He C, et al. Challenges and advances in clinical applications of mesenchymal stromal cells. *J Hematol Oncol.* (2021) 14:24.
- [27] Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther.* (2019) 10:68.
- [28] Bernardo M.E., Locatelli F., Fibbe W.E. Mesenchymal stromal cells. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1176:101 – 117.
- [29] Krueger T.E.G., Thorek D.L.J., Denmeade S.R., Isaacs J.T., Brennen W.N. Concise review: mesenchymal stem cell-based drug delivery: the good, the bad, the ugly, and the promise. *Stem Cells Transl Med.* 2018;7:651 – 663.
- [30] Shi YF,Yu W, Qing L,et al.Immunoregulatory mechanisms of mesenchymal stem and stromal cells in inflammatory diseases[J].*Nat Rev Nephrol*,2018,14(8):493-507.
- [31] Francois M,Romieu-Mourez R,Li M,et al.Human MSCS suppression correlates with cytokine induction of indoleamine 2,3-dioxygenase and bystander M2 macrophage differentiation[J].*Mol Ther*,2012,20(1):187-195.
- [32] Lu, W., Qu, J., Yan, L., Tang, X., Wang, X., Ye, A., Zou, Z., Li, L., Ye, J., & Zhou, L. (2023). Efficacy and safety of mesenchymal stem cell therapy in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Stem cell research & therapy*, 14(1), 301.
- [33] Lu, C., Guo, Y., Luo, Z., Hu, X., Xiong, H., Xiang, Y., Shu, Y., & Jian, G. (2024). Research hotspots and trends related to pain in gouty arthritis from 2014 to 2024: A bibliometric analysis. *Medicine*, 103(46), e40525.