

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240165

• 综述 •

强直性脊柱炎异位骨化发生机制的研究进展

陈悦宁, 余晴, 刘宏潇*

中国中医科学院广安门医院风湿病科, 北京 100053

[摘要] 强直性脊柱炎为难治性自身免疫性疾病, 异位骨化是其最主要的病理特征之一。强直性脊柱炎异位骨化的发生机制涉及多个方面, 包括骨化相关基因、骨化相关因子、骨化相关细胞、骨化信号通路和机械应力等。本文从多途径、多通路、多靶点、多因子的不同方面阐述了强直性脊柱炎异位骨化的发生机制, 以期为拓展临床及基础研究、深入认识强直性脊柱炎提供参考。

[关键词] 强直性脊柱炎; 异位骨化; 成骨信号通路; 成骨细胞

[引用本文] 陈悦宁, 余晴, 刘宏潇. 强直性脊柱炎异位骨化发生机制的研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(12): 1553-1560. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240165.

Mechanism of heterotopic ossification in ankylosing spondylitis: research progress

CHEN Yuening, YU Qing, LIU Hongxiao*

Department of Rheumatology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

[Abstract] Ankylosing spondylitis is a refractory autoimmune disease, and heterotopic ossification is one of the most important pathological features. The mechanism of heterotopic ossification in ankylosing spondylitis involves many aspects, including ossification-related genes, ossification-related factors, ossification-related cells, ossification signaling pathways, and mechanical stress. This article elaborates the pathogenesis of heterotopic ossification in ankylosing spondylitis from different aspects of multiple channels, pathways, targets, and factors, hoping to provide reference for expanding clinical and basic research and in-depth understanding of ankylosing spondylitis.

[Key words] ankylosing spondylitis; ectopic ossification; ossification signaling pathway; osteoblasts

[Citation] CHEN Y, YU Q, LIU H. Mechanism of heterotopic ossification in ankylosing spondylitis: research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(12): 1553-1560. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240165.

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种慢性进行性炎症性疾病, 主要破坏脊柱、骶髂关节, 还可累及外周关节、关节外器官。附着点炎、骨破坏和异位骨化是AS的三大特征性病理改变, 由此引起的慢性腰背痛、晨僵乃至胸廓活动受限、脊柱和关节强直是AS的典型临床表现^[1]。我国AS患病率约为0.3%, 以脑和体力处于最佳状态的30岁左右的青年男性为主要患病人群, 致残率高, 严重影响患者生活质量^[2]。在AS患者中,

炎症介导的异位骨化是骨结构损伤的关键因素, 导致高达40%的患者出现严重的脊柱强直和关节畸形^[3], 影响患者的脊柱、关节活动度, 引起活动范围受限, 造成工作、劳动能力下降; 因脊柱融合表现为僵硬性脊柱后凸畸形, 患者的平视、平卧功能受损, 甚至出现内脏受压而影响心、肺及胃肠道功能, 给患者及家庭带来了沉重的经济、精神负担^[3]。AS异位骨化的发生机制涉及骨化相关基因、骨化相关因子、骨化相关细胞、骨化信号通路、机械应

[收稿日期] 2024-03-13 [接受日期] 2024-08-27

[基金项目] 北京市中医药科技发展资金重点项目(BJZYD-2023-02), 中国中医科学院科技创新工程重点协同攻关项目(CI2023C072YLL), 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(CI2021A01506), 中央高水平中医医院临床研究和成果转化能力提升项目(HLCMHPP2023049), 中国中医科学院拔尖创新博士研究生支持计划。Supported by Key Project of Beijing Traditional Chinese Medicine Science and Technology Development Fund (BJZYD-2023-02), Key Collaborative Research Project of Science and Technology Innovation Engineering of China Academy of Chinese Medical Sciences (CI2023C072YLL), Major Research Project of Science and Technology Innovation Engineering of China Academy of Chinese Medical Sciences (CI2021A01506), Clinical Research and Achievement Transformation Ability Improvement Project of Central High-Level Traditional Chinese Medicine Hospitals (HLCMHPP2023049), and The Supportive Plan for Top Innovative PhD Students at China Academy of Chinese Medical Sciences.

[作者简介] 陈悦宁, 博士生. E-mail: 444035756@qq.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 010-88001173, E-mail: liuhongxiao_123@163.com

力和骨化治疗等多个方面,是多途径、多通路、多靶点、多因子的复杂过程,本文对其进行系统全面的总结,为深入认识 AS 提供参考。

1 AS 异位骨化概述

异位骨化是指在正常骨骼系统之外的软组织中出现成骨/软骨细胞并形成骨组织的病理性过程。AS 异位骨化以脊柱韧带、肌腱等软组织中出现成骨/软骨细胞和新生骨质为主要特征。骨组织的形成主要有骨膜内骨化和软骨内骨化 2 种方式。骨膜内骨化由成骨细胞直接诱导,成骨细胞产生 I 型胶原蛋白和碱性磷酸酶,在局部矿化形成碳酸钙;软骨内骨化先由软骨细胞诱导,后被成骨细胞替代形成骨组织,介导 AS 异位骨化的进展。AS 异位骨化在中轴关节中表现为骶髂关节的强直或椎体关节的桥接韧带骨赘,在外周关节则表现为附着点和外周关节新生骨刺。

在大多数情况下,AS 患者以侵蚀、硬化或强直形式的骨结构损伤为主,60%~70%的 AS 患者在影像学上会出现脊柱韧带骨赘^[4]。根据 1984 年修订的纽约标准,无论患者有或没有脊柱受累,只要骶髂关节存在影像学改变,就可以诊断为 AS^[5]。晚期脊柱强直是 AS 最严重的结局,脊柱中韧带骨赘增生和新骨形成程度与功能障碍相关^[6]。在疾病早期,功能障碍程度主要由炎症水平决定;但在晚期病例中,脊柱强直成为功能受损和关节活动受限的关键病理特征^[7]。

目前常采用 Bath 强直性脊柱炎放射性指数、放射学 AS 脊柱评分及改良 Stoke 强直性脊柱炎脊柱评分(modified Stoke ankylosing spondylitis spinal score, mSASSS)评价 AS 骨化程度。其中 mSASSS 以其更可靠、更灵敏的优势,且与 AS 患者的胸廓活动度,枕墙距,颈椎前屈、后伸、侧屈、旋转活动度,以及腰椎前屈、侧屈活动度等活动功能相关,被公认为是评价 AS 骨化的首选方法^[8]。国际脊柱关节炎评估协会和风湿病疗效评估组织支持在临床试验中使用 mSASSS,这也有助于其广泛使用。mSASSS 得分范围为 0~72 分,包括颈椎(C₂ 椎体下缘至 T₁ 椎体上缘)和腰椎(T₁₂ 椎体下缘至 S₁ 椎体上缘)评分。根据临床数据和专家意见,建议 X 线片复查至少间隔 2 年,以检测所有可能出现的变化。此外,目前没有明确界定 AS 进展的

mSASSS 临界值。根据纵向队列研究,2 年内 2 个 mSASSS 单位的变化(发生率≥1 个单位/年)或出现新的韧带联合赘生物被视为 AS 进展^[9]。

目前欧洲抗风湿病联盟指南仍建议将 X 线片作为中轴型脊柱关节炎(axial spondyloarthritis, axSpA)的一线检查,当怀疑轴向脊柱关节炎时再进行 MRI 检查,并在最近引入了低剂量 CT 来检测结构病变,CT 检测新骨形成的准确率大约是 X 线片的 5 倍^[10]。来自 SIAS 队列的结果显示,与传统 X 线片检查相比,低剂量 CT 可在 AS 患者中检测到更多新骨形成,同时可发现大多数新骨形成见于胸椎,并与脊柱小关节强直密切相关^[11]。对于 axSpA 的小关节强直,当 MRI 不可用时,CT 是一种高度特异性的检查^[12]。CT 能够可靠地评估 AS 患者脊柱中的新骨形成,骶髂关节 CT 评估结果显示,脂肪回填是 axSpA 患者新骨形成的更早期阶段^[13]。

2 AS 异位骨化的发生机制

2.1 AS 异位骨化相关基因 人白细胞抗原 B27 (human leukocyte antigen B27, HLA-B27) 是 AS 的标志性基因,其发生错误折叠可介导肌醇依赖性激酶 1 α 剪接的 X-盒结合蛋白 1 通路激活,从而上调 AS 间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)中视黄酸受体 β /组织非特异性碱性磷酸酶的活化程度。该途径对于脊柱强直和韧带联合赘生物形成必不可少^[14]。

研究表明,一些 miRNA 能够调节 AS 髋关节囊中的成纤维细胞分化为成骨细胞,如 miRNA-214-3 通过骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)/TGF- β 轴和 BMP2 抑制 AS 成纤维细胞的成骨分化^[15]; miRNA-148a-3p 通过抑制下游靶基因 Dkkopf 同系物 1 (Dickkopf 1, DKK1) 的表达和激活 Wnt 途径诱导成纤维细胞的成骨分化,导致钙化结节和矿化增加^[15]; miRNA-96 在蛋白多糖诱导的 AS 小鼠中过表达,且通过与硬化素结合激活 Wnt 通路刺激成骨细胞分化和新骨形成^[16]。

通过基因组关联分析确定前列腺素 E 受体 4 (prostaglandin E receptor 4, PTGER4) 是与 AS 发病相关的非主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)基因^[17]。PTGER4 编码前列腺素受体 EP4, EP4 是前列腺素

E2的4種受體之一,已知EP4與輔助性T細胞17密切相關,並與Bath強直性脊柱炎疾病活動性指數(Bath ankylosing spondylitis disease activity index, BASDAI)呈正相關。相對於正常人,AS患者滑膜和骨髓組織中EP4呈高表達,PTGER4的表達在單核細胞、CD4⁺T細胞、CD8⁺T細胞和自然殺傷細胞中明顯升高,並與影像學進展呈正相關。將AS單核細胞與MSC共培養並加入EP4激動劑後鹼性磷酸酶活性增強,說明前列腺素E2軸參與骨重建,並可能加速AS的影像學進展^[17]。

綜上所述,AS異位骨化的發生受多種基因調控,現已發現的眾多易感性基因與MSC、成纖維細胞等成骨細胞關係密切。

2.2 AS異位骨化相關因子

2.2.1 DKK1 DKK1作為AS異位骨化過程中的抑制性因子,能夠阻斷Wnt信號通路介導的成骨作用,並促進AS骨侵蝕病理過程。不僅如此,DKK1還能夠抑制骨保護素,促進骨破壞。在關節炎動物模型中,DKK1水平升高導致骨吸收,而抑制DKK1能夠將骨破壞逆轉為骨形成^[18]。還有研究發現,阻斷DKK1對骶髂關節炎的炎症症狀沒有影響,但顯著減少了骨侵蝕和破骨細胞,並促進了X型膠原蛋白的表達、肥大軟骨細胞的形成和骶髂關節強直^[19]。這提示DKK1通過阻斷Wnt信號通路在軸性關節疾病的骨結構變化中起着重要作用。

2.2.2 BMP2 BMP是異位誘導軟骨內骨形成的蛋白質,在維持骨骼和關節形態發生方面起關鍵作用。BMP2是BMP/Smad通路中一種關鍵信號蛋白,在關節組織中主要由附着點的間充質細胞表達。AS患者的BMP2表達水平較健康人群高,且與BASDAI評估的疾病活動度相關^[20]。此外,內胚增殖反應層和肥厚軟骨細胞中不存在頭蛋白(一種BMP2拮抗劑),提示軟骨內骨形成過程中BMP2信號轉導活躍^[21]。在一項使用DBA/1小鼠(一種自發性AS小鼠模型)的研究中,頭蛋白過表達在AS預防和治療中均有效,為選擇性靶向治療AS脊柱強直提供了證據^[22]。

2.2.3 TNF- α TNF- α 是參與AS異位骨化的關鍵炎症因子,與非活動性AS患者相比,活動性AS患者骶髂關節組織中TNF- α 表達水平更高^[23]。低濃度TNF- α 促進成骨分化,高濃度TNF- α 觸發MSC定向遷移增強,這加速了AS的異位骨化過

程。TNF- α 通過刺激滑膜細胞和軟骨細胞合成前列腺素G2和膠原酶引起骨、軟骨破壞吸收,也能誘導成纖維細胞聚集增殖,而這種異常的增殖很可能是AS新骨形成的一個重要因素。另外值得注意的是,一項長達8年的縱向隨訪研究表明,使用TNF- α 抑制劑進行早期干預後脊柱疾病進展有了一定的延緩^[24]。動物體內研究為TNF- α 在異位骨化中的作用提供了進一步證據,過表達TNF- α 的動物模型出現了類似AS的臨床表現,包括外周多關節炎、骶髂關節炎、附着點炎等,並且這些動物的軟骨組織內還繼發了骨形成,導致脊柱關節強直^[25]。

2.2.4 IL-17 IL-17是一種關鍵的促炎細胞因子,也是IL-23/IL-17軸中重要的下游信號分子,不僅在自身免疫性關節炎的發病階段發揮重要作用,而且對骨破壞也至關重要。研究發現,高濃度IL-17A通過調節Wnt10b/RUNX2通路促進MSC2極化,與AS新骨形成密切相關^[26]。在AS患者中, $\gamma\delta$ T細胞數量增加,這種特殊的細胞亞型能夠產生IL-17,促進新骨形成^[27]。臨床試驗表明,IL-17A單克隆抗體司庫奇尤單抗(secukinumab)能夠顯著改善AS患者的症狀和體征^[28],目前司庫奇尤單抗已被批准用於治療axSpA。

2.2.5 基质金屬蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)3 MMP3被認為是AS骨結構損傷進展的預測因子,其水平可以反映脊柱關節炎患者的疾病活動、結構損傷和對TNF抑制劑的治療反應^[29]。MMP3可能是AS的潛在診斷生物標志物,在診斷高疾病活動性AS患者方面比紅細胞沉降率和CRP更準確^[30]。此外,還有研究發現AS患者的血清MMP降解的波形蛋白片段水平與健康對照組相比顯著升高,說明其可能對韌帶骨贅進展具有預後價值^[31]。

2.2.6 瘦素 瘦素是一種生物活性物質,由脂肪組織合成和釋放,在炎症和成骨方面也具有重要作用。研究發現瘦素是骨代謝的重要調節因素,與AS患者脊柱結構損傷進展呈負相關^[32]。目前關於瘦素在骨代謝中作用的数据表明,瘦素可能不僅是標志物,而且是影響AS新骨形成的確切病理生理因素。臨床試驗結果顯示,女性瘦素水平通常高於男性,導致女性AS患者的結構損傷較輕,這可能是女性AS患者脊柱新骨形成概率通常較低的原因之一^[32]。

2.2.7 MYC AS患者韧带中的成纤维细胞可以在长期炎症刺激后通过关键转录因子分化为成骨细胞,然后参与异位骨化。MYC是成骨细胞分化的一种关键调节因子。研究显示,多西环素诱导的MYC表达可以将小鼠成纤维细胞转化为成骨细胞,MYC的过表达强烈促进成骨细胞分化^[33]。Jin等^[34]通过对比AS和骨关节炎患者韧带成纤维细胞中的MYC表达水平,发现AS患者韧带的MYC水平明显高于骨关节炎患者;当MYC被敲低时,采用成骨分化培养基培养的成纤维细胞中碱性磷酸酶和BMP2的表达水平均下降,矿化水平降低,表明MYC能够通过调节碱性磷酸酶和BMP2参与AS异位骨化。此外,MYC也在破骨细胞分化中起重要作用,据报道MYC在RANKL诱导的破骨细胞中强烈上调^[35]。MYC作为一种关键的干细胞转录因子,在AS炎症和异位骨化之间建立了桥梁,使成纤维细胞直接转化为成骨细胞,促进了AS新骨形成^[34]。

2.3 AS异位骨化相关细胞 越来越多的证据表明先天性免疫细胞和适应性免疫细胞均参与AS,并与异位骨化密切相关。中性粒细胞通过表达IL-1 β 激活细胞捕获网分泌IL-17A,驱动MSC向成骨表型分化,导致新骨形成^[36]。来自HLA-B27⁺ axSpA患者的树突状细胞表现出功能改变和基因表达失调,其下调基因Cbp/p300相互作用反式激活因子1与Wnt成骨通路密切相关^[37]。CD8⁺ C-C基序趋化因子受体4⁺ T细胞可以直接表达成骨标志基因RUNX2,表明CD8⁺ T细胞可能直接影响AS新骨形成,并与趋化因子系统密切相关^[38]。

骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cell, BMSC)是成骨前体细胞,AS-BMSC的成骨潜能高于正常人可能是由于DKK1表达下降所致。DKK1缺失显著抑制了脊髓韧带组织中的Wnt蛋白, β -联蛋白和蛋白激酶C- δ 的激活增强了NF- κ B和JNK/激活蛋白1的促转录活性,从而促进成骨细胞分化和骨基质分泌,加速病理性骨形成^[39]。有趣的是,C-X-C基序趋化因子受体4高表达促进了AS-BMSC的迁移,降低了 β -联蛋白磷酸化水平,并增强了Wnt通路活性^[40]。研究发现,AS-BMSC的归巢面积百分比始终高于健康人BMSC,并且AS-BMSC的归巢指数、速度和方向性均高于健康人BMSC^[41]。成纤维细胞同样是成骨前体细

胞,可以通过分泌生腱蛋白C抑制细胞外基质的黏附力,导致下游Hippo/yes相关蛋白信号激活,进而促使软骨基因表达,导致AS软骨内成骨^[42]。

2.4 AS异位骨化相关通路

2.4.1 Wnt信号通路 Wnt信号通路的某些Wnt蛋白能够促进成骨细胞发育并增强骨形成,从而介导异位骨化进程。DKK1、硬化素和分泌型卷曲相关蛋白均对该通路有抑制作用。研究发现,人TNF转基因小鼠模型可导致广泛关节破坏和典型的骨侵蚀,但阻断DKK1能够促进Wnt信号通路转导和附着点骨赘形成^[18-19]。Appel等^[43]报道,AS患者血清硬化素水平低于健康个体,说明其可能与新的韧带骨赘形成相关。Klingberg等^[44]发现,与健康对照组相比,AS患者血清Wnt-3a水平较高,表明Wnt-3a可能与AS患者骨结构改变有关。

2.4.2 BMP/Smad信号通路 BMP/Smad通路与AS患者异位骨化和软组织骨赘生成有关。BMP2在关节组织中主要由附着点的间充质细胞表达,而BMP6和BMP7主要在软骨细胞分化晚期(包括肥厚期)表达^[22]。Chen等^[45]研究证实,与脊柱关节尚未融合的AS患者相比,脊柱融合AS患者的BMP2、BMP4和BMP7等BMP/Smad通路蛋白水平更高。此外,Smad系列蛋白为BMP信号转导途径的下游报告者,研究发现附着点炎小鼠和患者关节组织中的磷酸化Smad1、5和8表达均增加。上述研究证明在AS患者新骨形成过程中,BMP血清水平增加,使Smad系列蛋白磷酸化,从而激活BMP/Smad信号通路,促进AS骨赘形成及脊柱关节融合。

2.4.3 Janus激酶(Janus kinase, JAK)/信号转导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号通路 研究发现,AS骨代谢高度依赖于JAK2/STAT3通路介导的成骨细胞调节^[46]。IL-23是主要的STAT3激活剂,能够触发JAK和STAT信号分子的级联反应,促进IL-22、IL-17F和IL-17A分泌^[47],导致成骨相关蛋白表达上调,最终在促炎环境中引起AS脊柱关节融合,而STAT3信号抑制剂则抑制BMSC的增殖和成骨分化^[48]。

2.4.4 刺猬因子(hedgehog, HH)和Notch信号通路 HH是软骨内骨形成过程中的关键调节因子^[49]。在哺乳动物的3种HH中,印度刺猬因子

(Indian hedgehog, IHH) 是诱导软骨内骨化的主要 HH。临床数据显示, HLA-B27 阳性个体的血清 IHH 水平明显高于 HLA-B27 阴性个体^[50]。在附着点组织中, HH 信号通路能够激活表达胶质瘤相关癌基因同源物 1 的特定细胞群, 这对于纤维软骨的钙化至关重要^[51]。先前的一项研究表明, 平滑同系物 (HH 通路的关键组成部分) 的特异性抑制剂能够在 AS 炎症后期预防新骨形成^[52], 因此 HH 可能是 AS 的潜在治疗靶点。Notch 蛋白是骨重塑的关键调节因子, 在 AS 异位骨化过程中与 HH 相互拮抗, 因此抑制 Notch 通路能够激活 HH 信号转导, 从而促进关节炎动物模型的骨赘形成^[53]。

2.4.5 蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) / 环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 (cyclic adenosine monophosphate response element binding protein, CREB) 信号通路 PKA/CREB 通路具有加速正常软骨细胞生长和促进成骨分化的双重作用, 分别由甲状旁腺激素相关蛋白 (parathyroid hormone related protein, PTHrP) 和嘌呤代谢物激活, 而软骨细胞的过度生长和成骨对 AS 的异位骨化进展有很大影响。一项研究通过代谢组学分析证实, AS 患者 SHP2 缺陷软骨细胞中的嘌呤代谢物增加, 并且与 CD4 条件性基因敲除小鼠血清中嘌呤代谢物的上调相似; 从机制上来说, 嘌呤代谢物及源自 SHP2 缺陷软骨细胞的 PTHrP 能够通过 PKA/CREB 信号通路加速软骨细胞的生长和新骨形成; 此外, 用嘌呤能受体拮抗剂 suramin 治疗可以减轻 CD4 条件性基因敲除小鼠的病理性新骨形成^[54]。

2.5 机械应力与异位骨化的关系 机械应力是指物体由于外因 (外力、湿度变化等) 而变形时, 在物体内部各部分之间产生相互作用的内力会抵抗这种外因的作用, 并力图使物体从变形后的位置回复到变形前的位置。研究表明, 运动员和士兵的骶髂关节等受力部位更容易出现骨髓水肿^[55]。一项前瞻性横断面研究提示, 工作中高体力需求的 AS 患者较低体力需求患者在身体功能方面存在更严重的障碍, 从临床研究层面证实了机械应力对 AS 的影响^[56]。在动物实验研究方面, Jacques 等^[57]发现, 不负重的 TNF^{44RE} 小鼠跟腱炎症与负重对照比较更轻且骨赘明显减少, 间接支持炎症与新骨形成之间的关系, 作者由此提出机械应力是 AS 附着点炎和新骨形成的根本原因。在体外细胞实验中, 发现牵

拉 AS 患者成骨细胞后, 成骨标志蛋白 BMP2 表达明显增加^[58]。另有研究表明, 压电型机械敏感离子通道组件 1 在 AS 患者和动物模型的附着点组织中异常上调, 并通过激活力学传导信号钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 促进病理性新骨形成^[59]。因此, 外部因素同样会对 AS 骨化产生影响。

2.6 炎症与异位骨化的关系 AS 韧带骨赘更易发生在既往有炎症但没有持续性炎症的部位, 表明炎症是 AS 新骨形成的危险因素之一。IL-17A 与 AS 新骨形成密切相关, 在低水平时促进 Toll 样受体 4⁺ MSC1 极化并通过 JAK2/STAT3 途径抑制成骨分化, 而高水平的 IL-17A 促进 Toll 样受体 3⁺ MSC2 极化并通过 Wnt10b/RUNX2 途径增强成骨分化^[26]。然而, 有研究表明, 在培养骨祖细胞时使用来自单核细胞的条件培养基且持续给予低剂量 TNF 刺激可诱导 Wnt 蛋白表达并促进新骨形成, 而使用来自单核细胞的条件培养基且用高剂量 TNF 刺激则诱导 DKK1 表达并抑制骨形成^[60]。

TNF 抑制剂能够显著改善患者的炎症反应, 一项为期 4 年的随访研究显示, 使用 TNF 抑制剂较不使用 TNF 抑制剂的患者骨化进程有所减缓^[61]。但是在较短时间的随访研究中, 使用 TNF 抑制剂的患者骨化进程并没有得到延缓, 甚至出现加重的情况^[3]。此外, AS 的新骨形成不仅仅是由炎症诱导的, 尽管目前大多数学者认为炎症和异位骨化相关, 但仍需要更多研究证实。

3 小结

本文从 AS 异位骨化发生的相关基因、细胞因子、骨化细胞、成骨通路、机械应力、炎症反应等方面, 系统全面地总结了 AS 异位骨化的研究进展, 从多途径、多通路、多靶点、多因子的不同方面阐述了 AS 异位骨化的机制, 旨在为深入认识 AS 的发生机制提供参考。AS 异位骨化可能是由多条成骨信号通路介导的, 这可能是单一靶向生物制剂在延缓骨化进展方面效果不佳的原因, 开发 AS 的靶向治疗方法仍然任重道远。

[参考文献]

- [1] SIEPER J, PODDUBNY D. Axial spondyloarthritis[J]. Lancet, 2017, 390(10089): 73-84. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4.
- [2] NIKIPHOROU E, BOONEN A, FAUTREL B, et al.

- How do clinical and socioeconomic factors impact on work disability in early axial spondyloarthritis? Five-year data from the DESIR cohort[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(5): 2034-2042. DOI: 10.1093/rheumatology/keab607.
- [3] RAMIRO S, STOLWIJK C, VAN TUBERGEN A, et al. Evolution of radiographic damage in ankylosing spondylitis: a 12 year prospective follow-up of the OASIS study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(1): 52-59. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204055.
- [4] SIEPER J, VAN DER HEIJDE D. Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease?[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(3): 543-551. DOI: 10.1002/art.37803.
- [5] VAN DER LINDEN S, VALKENBURG H A, CATS A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria[J]. *Arthritis Rheum*, 1984, 27(4): 361-368. DOI: 10.1002/art.1780270401.
- [6] MOLNAR C, SCHERER A, BARALIAKOS X, et al. TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(1): 63-69. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211544.
- [7] MACHADO P, LANDEWÉ R, BRAUN J, et al. Both structural damage and inflammation of the spine contribute to impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(8): 1465-1470. DOI: 10.1136/ard.2009.124206.
- [8] VAN DER HEIJDE D, BRAUN J, DEODHAR A, et al. Modified stoke ankylosing spondylitis spinal score as an outcome measure to assess the impact of treatment on structural progression in ankylosing spondylitis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(3): 388-400. DOI: 10.1093/rheumatology/key128.
- [9] RAMIRO S, VAN DER HEIJDE D, SEPRIANO A, et al. Spinal radiographic progression in early axial spondyloarthritis: five-year results from the DESIR cohort[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2019, 71(12): 1678-1684. DOI: 10.1002/acr.23796.
- [10] KONING A D, BRUIN F D, VAN DEN BERG R, et al. Low-dose CT detects more progression of bone formation in comparison to conventional radiography in patients with ankylosing spondylitis: results from the SIAS cohort[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(2): 293-299. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211989.
- [11] DE BRUIN F, DE KONING A, VAN DEN BERG R, et al. Development of the CT syndesmophyte score (CTSS) in patients with ankylosing spondylitis: data from the SIAS cohort[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(3): 371-377. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212553.
- [12] DIEKHOFF T, ESHED I, RADNY F, et al. Choose wisely: imaging for diagnosis of axial spondyloarthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(2): 237-242. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220136.
- [13] DIEKHOFF T, PODDUBNY D, PROFT F, et al. New bone formation at the sacroiliac joint in axial spondyloarthritis: characterization of backfill in MRI and CT[J]. *Rheumatology*, 2023, 62(12): 3893-3898. DOI: 10.1093/rheumatology/kead142.
- [14] LIU C H, RAJ S, CHEN C H, et al. HLA-B27-mediated activation of TNAP phosphatase promotes pathogenic syndesmophyte formation in ankylosing spondylitis[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(12): 5357-5373. DOI: 10.1172/JCI125212.
- [15] SHENG W, JIANG H, YUAN H, et al. MiR-148a-3p facilitates osteogenic differentiation of fibroblasts in ankylosing spondylitis by activating the Wnt pathway and targeting DKK1[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(5): 365. DOI: 10.3892/etm.2022.11292.
- [16] MA S, WANG D D, MA C Y, et al. MicroRNA-96 promotes osteoblast differentiation and bone formation in ankylosing spondylitis mice through activating the Wnt signaling pathway by binding to SOST[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9): 15429-15442. DOI: 10.1002/jcb.28810.
- [17] MAURO D, SRINATH A, GUGGINO G, et al. Prostaglandin E2/EP4 axis is upregulated in spondyloarthritis and contributes to radiographic progression[J]. *Clin Immunol*, 2023, 251: 109332. DOI: 10.1016/j.clim.2023.109332.
- [18] DIARRA D, STOLINA M, POLZER K, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling[J]. *Nat Med*, 2007, 13(2): 156-163. DOI: 10.1038/nm1538.
- [19] UDERHARDT S, DIARRA D, KATZENBEISSER J, et al. Blockade of Dickkopf (DKK)-1 induces fusion of sacroiliac joints[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(3): 592-597. DOI: 10.1136/ard.2008.102046.
- [20] PARK M C, PARK Y B, LEE S K. Relationship of bone morphogenetic proteins to disease activity and radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Scand J Rheumatol*, 2008, 37(3): 200-204. DOI: 10.1080/03009740701774941.
- [21] LORIES R J U, DAANS M, DERESE I, et al. Noggin haploinsufficiency differentially affects tissue responses in destructive and remodeling arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(6): 1736-1746. DOI: 10.1002/art.21897.
- [22] LORIES R J U, DERESE I, LUYTEN F P. Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(6): 1571-1579. DOI: 10.1172/JCI23738.

- [23] BRAUN J, BOLLO M, NEURE L, et al. Use of immunohistologic and *in situ* hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis[J]. *Arthritis Rheum*, 1995, 38(4): 499-505. DOI: 10.1002/art.1780380407.
- [24] MAAS F, ARENDS S, BROUWER E, et al. Reduction in spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis patients receiving prolonged treatment with tumor necrosis factor inhibitors[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017, 69(7): 1011-1019. DOI: 10.1002/acr.23097.
- [25] ARMAKA M, APOSTOLAKI M, JACQUES P, et al. Mesenchymal cell targeting by TNF as a common pathogenic principle in chronic inflammatory joint and intestinal diseases[J]. *J Exp Med*, 2008, 205(2): 331-337. DOI: 10.1084/jem.20070906.
- [26] HE T, HUANG Y, ZHANG C, et al. Interleukin-17A-promoted MSC2 polarization related with new bone formation of ankylosing spondylitis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(57): 96993-97008. DOI: 10.18632/oncotarget.20823.
- [27] ONO T, OKAMOTO K, NAKASHIMA T, et al. IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells enhance bone regeneration[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10928. DOI: 10.1038/ncomms10928.
- [28] BAETEN D, SIEPER J, BRAUN J, et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(26): 2534-2548. DOI: 10.1056/NEJMoa1505066.
- [29] SLOUMA M, BOUZID S, DHAHRI R, et al. Matrix metalloproteinases; a biomarker of disease activity and prognosis in spondyloarthritis: a narrative review[J]. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol*, 2023, 18(1): 31-38. DOI: 10.2174/2772432817666220113112809.
- [30] CHEN C H, LIN K C, YU D T Y, et al. Serum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in ankylosing spondylitis: MMP-3 is a reproducibly sensitive and specific biomarker of disease activity[J]. *Rheumatology*, 2006, 45(4): 414-420. DOI: 10.1093/rheumatology/kei208.
- [31] BAY-JENSEN A C, KARSDAL M A, VASSILIADIS E, et al. Circulating citrullinated vimentin fragments reflect disease burden in ankylosing spondylitis and have prognostic capacity for radiographic progression[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(4): 972-980. DOI: 10.1002/art.37843.
- [32] HARTL A, SIEPER J, SYRBE U, et al. Serum levels of leptin and high molecular weight adiponectin are inversely associated with radiographic spinal progression in patients with ankylosing spondylitis: results from the ENRADAS trial[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 140. DOI: 10.1186/s13075-017-1350-9.
- [33] WANG Y, WU M H, CHEUNG M P L, et al. Reprogramming of dermal fibroblasts into osteochondrogenic cells with elevated osteogenic potency by defined transcription factors[J]. *Stem Cell Reports*, 2017, 8(6): 1587-1599. DOI: 10.1016/j.stemcr.2017.04.018.
- [34] JIN Q, LIU Y, ZHANG Z, et al. MYC promotes fibroblast osteogenesis by regulating ALP and BMP2 to participate in ectopic ossification of ankylosing spondylitis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2023, 25(1): 28. DOI: 10.1186/s13075-023-03011-z.
- [35] INDO Y, TAKESHITA S, ISHII K A, et al. Metabolic regulation of osteoclast differentiation and function[J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(11): 2392-2399. DOI: 10.1002/jbmr.1976.
- [36] PAPAGORAS C, CHRYSANTHOPOULOU A, MITSIOS A, et al. IL-17A expressed on neutrophil extracellular traps promotes mesenchymal stem cell differentiation toward bone-forming cells in ankylosing spondylitis[J]. *Eur J Immunol*, 2021, 51(4): 930-942. DOI: 10.1002/eji.202048878.
- [37] TALPIN A, COSTANTINO F, BONILLA N, et al. Monocyte-derived dendritic cells from HLA-B27⁺ axial spondyloarthritis (SpA) patients display altered functional capacity and deregulated gene expression[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(4): 417. DOI: 10.1186/s13075-014-0417-0.
- [38] MARTINI V, SILVESTRI Y, CIUREA A, et al. Patients with ankylosing spondylitis present a distinct CD8 T cell subset with osteogenic and cytotoxic potential[J]. *RMD Open*, 2024, 10(1): e003926. DOI: 10.1136/rmdopen-2023-003926.
- [39] BLEIL J, MAIER R, HEMPFING A, et al. Granulation tissue eroding the subchondral bone also promotes new bone formation in ankylosing spondylitis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(10): 2456-2465. DOI: 10.1002/art.39715.
- [40] CUI H, LI Z, CHEN S, et al. CXCL12/CXCR4-Rac1-mediated migration of osteogenic precursor cells contributes to pathological new bone formation in ankylosing spondylitis[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(14): eabl8054. DOI: 10.1126/sciadv.abl8054.
- [41] XIE Z, YU W, ZHENG G, et al. TNF- α -mediated m⁶A modification of ELMO1 triggers directional migration of mesenchymal stem cell in ankylosing spondylitis[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5373. DOI: 10.1038/s41467-021-25710-4.
- [42] LI Z, CHEN S, CUI H, et al. Tenascin-C-mediated suppression of extracellular matrix adhesion force promotes enthesal new bone formation through activation

- of Hippo signalling in ankylosing spondylitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(7): 891-902. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220002.
- [43] APPEL H, RUIZ-HEILAND G, LISTING J, et al. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(11): 3257-3262. DOI: 10.1002/art.24888.
- [44] KLINGBERG E, NURKKALA M, CARLSTEN H, et al. Biomarkers of bone metabolism in ankylosing spondylitis in relation to osteoproliferation and osteoporosis[J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(7): 1349-1356. DOI: 10.3899/jrheum.131199.
- [45] CHEN H A, CHEN C H, LIN Y J, et al. Association of bone morphogenetic proteins with spinal fusion in ankylosing spondylitis[J]. *J Rheumatol*, 2010, 37(10): 2126-2132. DOI: 10.3899/jrheum.100200.
- [46] ZHANG Y, WANG D, XU J, et al. Stat3 activation is critical for pluripotency maintenance[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(2): 1044-1051. DOI: 10.1002/jcp.27241.
- [47] PARHAM C, CHIRICA M, TIMANS J, et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12R β 1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R[J]. *J Immunol*, 2002, 168(11): 5699-5708. DOI: 10.4049/jimmunol.168.11.5699.
- [48] YU X, WAN Q, CHENG G, et al. CoCl₂, a mimic of hypoxia, enhances bone marrow mesenchymal stem cells migration and osteogenic differentiation via STAT3 signaling pathway[J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(10): 1321-1329. DOI: 10.1002/cbin.11017.
- [49] ST-JACQUES B, HAMMERSCHMIDT M, MCMAHON A P. Indian hedgehog signaling regulates proliferation and differentiation of chondrocytes and is essential for bone formation[J]. *Genes Dev*, 1999, 13(16): 2072-2086. DOI: 10.1101/gad.13.16.2072.
- [50] ASCHERMANN S, ENGBRECHT M, BERGUA A, et al. Presence of HLA-B27 is associated with changes of serum levels of mediators of the Wnt and hedgehog pathway[J]. *Joint Bone Spine*, 2016, 83(1): 43-46. DOI: 10.1016/j.jbspin.2015.03.019.
- [51] SCHWARTZ A G, GALATZ L M, THOMOPOULOS S. Enthesis regeneration: a role for Gli1⁺ progenitor cells[J]. *Development*, 2017, 144(7): 1159-1164. DOI: 10.1242/dev.139303.
- [52] RUIZ-HEILAND G, HORN A, ZERR P, et al. Blockade of the hedgehog pathway inhibits osteophyte formation in arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(3): 400-407. DOI: 10.1136/ard.2010.148262.
- [53] NAKAMURA A, TALUKDAR A, NAKAMURA S, et al. Bone formation in axial spondyloarthritis: is disease modification possible?[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2019, 33(6): 101491. DOI: 10.1016/j.berh.2020.101491.
- [54] ZHANG S, FAN Z, OUYANG Z, et al. Purine metabolites promote ectopic new bone formation in ankylosing spondylitis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 116: 109810. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.109810.
- [55] WATAD A, BRIDGEWOOD C, RUSSELL T, et al. The early phases of ankylosing spondylitis: emerging insights from clinical and basic science[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2668. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02668.
- [56] WARD M M, REVEILLE J D, LEARCH T J, et al. Occupational physical activities and long-term functional and radiographic outcomes in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 59(6): 822-832. DOI: 10.1002/art.23704.
- [57] JACQUES P, LAMBRECHT S, VERHEUGEN E, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(2): 437-445. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203643.
- [58] BRIOLAY A, EL JAMAL A, ARNOLFO P, et al. Enhanced BMP-2/BMP-4 ratio in patients with peripheral spondyloarthritis and in cytokine- and stretch-stimulated mouse chondrocytes[J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1): 234. DOI: 10.1186/s13075-020-02330-9.
- [59] CHEN S, LI Z, CHEN D, et al. Piezo1-mediated mechanotransduction promotes enthesal pathological new bone formation in ankylosing spondylitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(4): 533-545. DOI: 10.1136/ard-2022-223428.
- [60] COLLISON J. Spondyloarthritis: low-level inflammation promotes bone growth[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14(5): 249. DOI: 10.1038/nrrheum.2018.52.
- [61] HAROON N, INMAN R D, LEARCH T J, et al. The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(10): 2645-2654. DOI: 10.1002/art.38070.

[本文编辑] 孙岩