

• 综述 •

免疫细胞及细胞因子在类风湿性关节炎中的致病机制研究进展

王 云¹ 王礼文²

在类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)中有多种免疫细胞参与并介导了自身免疫性炎症,其中包括 T、B 淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等。值得关注的是 CD4⁺T 细胞中各种亚群在 RA 的致病中扮演不同的角色。CD4⁺CD25⁺(Tr)细胞具有免疫耐受,抑制自体 CD4⁺T 细胞的增殖能力^[1],然在类风湿性关节炎中 Tr 细胞的功能却受到严重削弱。Th1 细胞 Th2 细胞的比例失衡及细胞因子 IL-1、IL-2、IFN- γ 、TNF- α 等产生的免疫损害,是导致 RA 慢性炎症的关键因素。此外,金属蛋白酶、核因子- κ B (nuclear factor of kappa B, NF- κ B)、骨桥蛋白等与 RA 致病及关节损害等也密切相关。现将近年来免疫细胞及细胞因子对类风湿性关节炎的致病机理研究情况综述如下:

1 免疫细胞

1.1 T 细胞

成熟的 T 细胞按其 CD 分子表型的不同,可分为 CD3⁺CD4⁺CD8⁻T 细胞和 CD3⁺CD4⁺CD8⁺T 细胞。根据 T 细胞免疫效应功能,又可分为 CD4⁺辅助性 T 细胞(CD4⁺Th 细胞),CD8⁺杀伤性 T 细胞(CD8⁺CTL 细胞)和 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞(Tr)。T 细胞主要是通过细胞相互作用和其分泌的细胞因子在类风湿性关节炎致病中扮演不同的角色。

1.1.1 CD4⁺辅助性 T 细胞^[1-2]:CD4⁺T 细胞的基本价值在于引起、控制和驱动免疫应答。CD4⁺T 细胞一旦被激活就分化成为各种专一效应细胞,根据特殊的细胞因子分泌模式以及伴随产生的效应功能,初始 CD4⁺T 细胞可分化为 Th1 (help T cell 1, Th1, 辅助性 T 细胞),Th2 和 Th3 三类效应 Th 细胞, Th0 细胞分化方向受细胞因子、抗原性质等调控。

RA 患者的血清及滑膜液中 Th1/Th2 细胞分泌的细胞因子水平存在着明显失衡,Th1/Th2 细胞失衡与 RA 发生和转归有直接关系,RA 关节液中 T 细胞主要为 Th1。Th1 细胞主要功能是参与细胞免疫。在胞内细菌感染中,受到刺激后 Th1 细胞分泌炎症细胞因子白介素 2(interleukin-2, IL-2)、干扰素 γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、IL-12、粒-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)等,增强炎症反应,RA 的致病有可能优先地 Th1 细胞驱动,而没有受到抑制炎症的 Th2 细胞调节。Th1 细胞分泌的 IFN- γ 有促进巨噬细胞活化,提高 MHC II 类分子的抗原提呈的能力,其产生的活性氧中间代谢物(reactive oxygen intermediates, ROIs)和氧化亚氮(nitric oxide),可增强其杀伤能力和吞噬功能。Th2 细胞主要产生 IL-4、5、6、10;其作用主要是通过 IL-4、10 的抗炎作用来实现的。血中 Th1 细胞有使 RA 患者病情慢性化的作用,而 Th2 细胞则主要起保护性作用,检测 Th1/Th2 细胞的比值对评价 RA 患者的预后具有一定的意义,恢复关节内 Th1/Th2 细胞的平衡可能是控制 RA 慢性炎症的一条新途径。

1.1.2 CD8⁺T 细胞^[1,2]:类风湿关节炎的产生和最初产生的

TNF- α 有关。活化的 CD8⁺T 细胞会产生高水平的 TNF 等,这些细胞因子在自身免疫疾病中会加剧病理性免疫应答的反应,直接或间接造成靶细胞的破坏,引起持续性炎症。几乎所有的有核细胞都表达主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) I 类分子, MHC-I/肽段复合物形成后,被 CD8⁺T 细胞的 T 细胞受体(T cell antigen receptor, TCR)所识别,并在 CD8 分子的协助下发生 T 细胞与 APC 的相互作用,启动 T 细胞活化信号转导途径。因而 CD8⁺T 细胞很有可能会破坏正常组织。RA 患者滑液中富含对巨细胞病毒、EB 病毒、流感病毒等有特殊记忆的 CD8⁺T 细胞,这种对外来抗原的特殊记忆,反映了外来抗原在类风湿性关节炎致病中的复杂性。但有报道^[2], CD4 缺陷的小鼠能抵抗胶原诱导的关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)的发展,而 CD8 缺陷的小鼠患 CIA 的概率则更高。这些资料又显示 CD8⁺T 细胞不但没有引起 CIA 的能力,相反可能对自身免疫炎症有保护作用。CD8⁺T 细胞对类风湿关节炎的确切作用还有待澄清。

1.1.3 Tr 细胞^[1,3]:Tr 细胞作用方式是以细胞与细胞接触而发挥其免疫抑制作用,具有免疫无能性和免疫抑制性。Tr 细胞除表达 CD25 外,还表达 T 淋巴细胞毒性相关抗原 4(cytolytic T lymphocyte-associated antigen, CTLA4)、肿瘤坏死因子受体(glucocorticoid-induced tumour necrosis factor receptor, GITR)及叉头翼状螺旋转录因子(Foxp3);其活化以后能够抑制 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞的活化和增殖。活动期 RA 患者的 Tr 细胞,虽然具有抑制 T 细胞增殖的功能,但在控制促炎症反应细胞因子的产生方面能力明显降低;其原因可能是活动期 RA 患者 CD4⁺CD25⁺T 细胞缺乏向效应性 T 细胞传递抑制信号的能力,因而不能抑制效应性 T 细胞(CD4⁺CD25⁺)产生炎症细胞因子。在 RA 患者体内,由于调节性 T 细胞的功能受到严重削弱,而发生由 Th1 细胞驱动的有害的自身免疫应答,最终导致慢性炎症。现已证实 TNF 能够抑制 Tr 细胞并能阻止其体外调节功能;用抗 TNF 治疗症状改善的 RA 患者,治疗后外周血 CD4⁺CD25⁺T 细胞百分比增加,抑制自体效应性 T 细胞释放 IFN- γ 和 TNF- α 的功能得到恢复,而无效者则没有变化。

1.2 B 细胞^[4]

B 淋巴细胞参与 RA 的发病机制早在发现类风湿因子(rheumatoid factor, RF)与类风湿相关时就被提出来了。RF 主要是 IgM 同型抗体,对免疫球蛋白 Fc 段有特异性,它能激活补体,导致炎症细胞被活化,吞噬免疫复合物,释放蛋白水解酶,引起组织破坏。有人推测 RA 可能是由于自身反应性 B

1 南京中医药大学, 210029

2 通讯作者:王礼文(江苏省中医院检验科,南京市汉中路 155 号, 210029)

作者简介:王云,女,硕士研究生

收稿日期:2006-09-15

细胞引起的自身免疫疾病, 后来发现许多正常个体和其他慢性炎症疾病也能产生 RF, 并发现 B 细胞活化、分化及存活不仅是由抗原和 T 细胞相互作用所决定, 而且也由细胞因子, 尤其是 TNF 配体超家族成员所决定。RA 的发病涉及诸多因素, 单纯 B 淋巴细胞参与及自身抗体阳性可能不足以引起 RA。

1.3 巨噬细胞

巨噬细胞是专职抗原递呈细胞, 可通过其共刺激分子如 CD80/86, CD40 等活化 T 细胞。巨噬细胞在许多炎症反应中起重要作用, 其数量与 RA 疾病症状和关节损害有很强关联^[4]。巨噬细胞大量存在于炎症关节的滑膜和软骨血管翳中, RA 中巨噬细胞数量增加可能是由于缺乏凋亡。其机制可能是 RA 滑液中巨噬细胞高度表达 FADD 样 IL-1 β 转化酶抑制蛋白 (FADD-like IL-1 β -converting enzyme-inhibitory protein, FLIP), 阻止了肿瘤坏死因子受体 Fas 介导的巨噬细胞凋亡。另外, 巨噬细胞活化, 如 MHC II 分子过度表达, 产生促炎细胞因子、趋化因子、巨噬细胞炎症蛋白-1 (macrophage inflammatory protein 1, MIP-1) 和单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1), 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 和新蝶呤等, 可加剧炎症反应^[5]。

1.4 中性粒细胞^[4]

活动期 RA 患者关节液中大量存在免疫复合物和促炎细胞因子, 也促使了中性粒细胞在此聚集, 它们通过吞噬、产生活性氧中间代谢物、分泌抗菌物质 (包括弹性蛋白酶) 来清除病原体。处于激活状态的中性粒细胞是部分细胞因子的潜在起源, 包括 IL-1 β 和 TNF- α 。细胞因子 GM-CSF, IL-1 β , TNF, IFN- β 能有效的延缓中性粒细胞的凋亡。此外中性粒细胞释放的活性氧中间代谢物及颗粒酶能够把长链透明质酸酶 (透明质烷, 即与关节液润滑作用有关的黏多糖) 解聚成小分子, 间接引起关节损害。另外滑液中性粒细胞转录和表达 MHC II 分子, 在吞噬等过程中, 也可引起非特异性组织损害。

2 细胞因子

大量研究已证实细胞因子与 RA 疾病有直接关联, 如白介素 (interleukin, IL) 类 IL-1, IL-6, IL-15, IL-18 及 IFN- γ 、TNF- α 和 GM-CSF、MMP 等。

2.1 具有诊断价值的因子

MMP 是能分解细胞外基质组分的锌蛋白酶, RA 患者关节液中 MMP-1、MMP-2、MMP-3 的增高能够破坏关节结构, 对细胞外基质的病理损害起着重要作用。抑制 RA 患者 MMP 的表达, 可以有效保护 RA 患者的骨关节免受破坏。关节液中 MMP-3 浓度增高可以作为 RA 的早期诊断指标之一, 尤其对 RF 阴性的患者则更有价值; RA 患者 IL-6、TNF- α 表达水平与 MMP-1、MMP-3、MMP-9 之间正相关, 说明这些因子与 MMP 在致病机制上密切相关。

滑液素 (synoviolin/Hrd1) 是一种有环状 H2 基序 (RING-H2 motif) 和六个跨膜区的泛素连接酶。滑液素过表达的小鼠易患自发性关节炎。相反, 缺少滑液素的小鼠可以抵抗关节炎发展。在 RA 中, 关节滑膜液中滑液素表达增加。滑液素具

有抗凋亡作用, 可引起细胞增殖和凋亡平衡的破坏。滑液素可能是关节炎最好的一种治疗靶向, 阻断滑液素活性及表达的药物有可能是一种潜在的治愈 RA 的方法^[15]。

骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 是一种具有多种性质的细胞外基质蛋白, 可选择性的诱导促炎症细胞因子和趋化因子的表达。在单核细胞中, OPN 还能激活 NF- κ B, 滑液中 T 细胞 OPN 的过度表达与局部炎症环境相关^[17]。

2.2 与 RA 相关的因子

2.2.1 IL-1^[4,7]:①IL-1 是 RA 中重要的促炎症细胞因子。在 RA 关节液中, 活化的滑膜细胞产生 IL-1 β , IL-1 β 上调可促进 MMP-1 和 MMP-3 mRNA 的表达及滑膜细胞中的 IL-6 及其他细胞因子的产生。IL-1 通过结合靶细胞膜表面受体而发挥它的作用。这些作用能被 IL-1 受体拮抗物 IL-1Ra 自发调节, IL-1Ra 浓度越高, 能与受体结合 IL-1 分子就越少。相反, IL-1Ra 浓度越低, 能与受体结合的 IL-1 分子就越多, IL-1Ra 缺陷小鼠能发生破坏性的关节炎。在 RA 患者中, IL-1 水平远远超过 IL-1Ra, 造成 IL-1 和 IL-1Ra 的平衡紊乱, 从而引起破坏性的各种反应。②IL-2 主要由 Th1 亚群产生, 在 RA 中 IL-2 升高。IL-2 可能通过上调杀伤细胞抑制受体 (killer cell inhibitory receptors, KIRs) 表达来加强 NK 细胞杀伤靶细胞的能力, 并能诱导细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL)、自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 和淋巴因子激活杀伤细胞 (lymphokine-activated killer cells, LAK) 等多种杀伤细胞的分化及产生 IFN- γ 、TNF- α 等细胞因子的效应功能^[8]。③IL-6 RA 患者血清和滑液中 IL-6 水平升高, IL-6 作为 B 细胞分化因子, 诱导高 γ 球蛋白和自身抗体产生, 包括类风湿因子。在骨新陈代谢中, IL-6 能诱导破骨细胞前体分化成真正的破骨细胞, 因此, IL-6 可能与 RA 患者相关的骨和软骨破坏及骨质疏松有关。IL-6R 可介导 IL-6 发挥多效性信号转导作用, IL-6/IL-6R 复合物诱导信号转导链 gp130 (glycoprotein 130), 将 IL-6 信号传入细胞发挥生物效应。现用人源化抗 IL-6R 抗体即是阻断 IL-6 与 IL-6R 结合, 影响 IL-6 的作用, 干预 IL-6 活性也是一种 RA 治疗途径^[9]。④IL-4 对人的 NK 细胞表现为负调节作用, 能抑制 NK 细胞 CD69 表达和 IFN- γ 的分泌, 并抑制 NK 细胞和内皮细胞的黏附。单独 IL-4 能维持 Th2 的增殖, 拮抗 IFN- γ 的前炎症效应并抑制 Th1 细胞的增生^[1]。⑤IL-10 被公认有抗炎潜力, 多项研究结果表明 IL-10 是在 RA 过程中起保护作用的重要细胞因子。通常认为 IL-10 是 Th2 细胞因子。IL-10 能够上调单核细胞趋化因子受体 CCR5 的表达^[10]。

2.2.2 TNF- α ^[13]:动物实验证实, TNF- α 过表达可致小鼠发生严重关节炎, 抑制 TNF- α 可以阻止其发生, 用阻断 TNF- α 活性的药物可以改善 RA 临床症状。在 RA 患者受累关节中, TNF- α 能促进滑膜细胞中 IL-6 的产生, 并协同诱导血管内皮生长因子。TNF- α 在 MHC 内编码, MHC 的多肽现象和 TNF- α 基因有关, 其多肽性可能与抗 TNF- α 治疗效果有关。

2.2.3 趋化因子及受体^[14,18]:趋化因子是一类可诱导的促炎细胞因子, 它分为四个亚族: ①CXCL 亚族; ②CC 亚族; ③C 亚族; ④CX3C 亚族。趋化因子及趋化因子受体对白细胞迁移到炎症组织中起关键作用。趋化因子 CCL5 和 CCL15 属于 CC

亚族, RA 中 CCL5 和 CCL15 特异性增高, 可能与 Th1 细胞在病变关节的浸润和聚集有关。趋化因子 CXC 亚族的 CXCL16 在滑膜中表达增加, 对 T 细胞聚集和滑膜炎形成有重要作用, CXCL16 有可能成为 RA 治疗新的靶向。风湿性滑膜炎血清中 IL-8、正常 T 细胞表达和分泌的调节活化趋化因子 (RANTES regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted factor)、MCP-1 与其他滑膜炎相比明显增高, 其中 IL-8 和 RANTES 血清水平与风湿性滑膜炎不同的组织分型有关^[11]。

趋化因子受体 (CCR 及 CXCR 亚族) 实验显示各种炎症关节中 CCR1 和 CCR5 大量表达, 而外周血单核细胞 CCR1 和 CCR5 表达明显降低。另一项实验研究表明 RA 外周血 B 细胞 CXCR3 高表达, 而 CXCR5 低表达, 认为 CXCR5 的下调可能与 CXCR3 上调相关^[18]。炎症关节中 CCR1⁺、CCR5⁺ 细胞及 CXCR6⁺ 细胞向滑液室迁移, 大量表达 CCR1、CCR5、CXCR6, 从而促进了关节炎症, 造成关节损伤^[14]。

2.2.4 干扰素 (interferon, IFN): IFN- γ 有广泛的免疫调节作用, 能活化 NK 细胞, 提高其杀伤能力; 诱导巨噬细胞、T 细胞、B 细胞等细胞 MHCII 类分子表达, 从而提高抗原呈递能力。一些结果表明 RA 患者血清中 IFN- γ 的水平明显高于健康对照^[21]。

2.2.5 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF): VEGF 是 RA 患者滑膜组织血管增生的潜在诱导物, 活动期 RA 血清中可溶性血管细胞黏附分子 (soluble vascular cell adhesion molecule, sVCAM-1) 和 VEGF 表达水平增加, 治疗后明显降低^[12]。

2.3 尚待深入研究的因子

NF- κ B 是一种分布和作用十分广泛的真核细胞转录因子, 位于炎症反应调节基因区, 在 RA 关节炎中表达增强, 具有潜在治疗价值。阻断 NF- κ B 的激活可能会减轻 RA 患者的关节炎症。抑制蛋白 I- κ B (inhibitor κ B) 可与 NF- κ B 结合, 在 IL-1 β 或 TNF- α 刺激下, I- κ B 与 NF- κ B 的结合可解离, 使胞核 NF- κ B 的表达水平增加^[4]。

CUL1 (Cullin 1) 是泛素连接酶 E3 的一个组成部分, 它能影响淋巴细胞群启动子活化的转录效率, 与 RA 明显相关。CUL1 表达的调节可能通过改变淋巴细胞信号转导通路来影响 RA 的敏感性^[19]。

丝裂原活化的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、该酶能调节细胞增殖、凋亡、细胞因子表达及 MMP 的产生, MAP 激酶家族三个主要成员是 Jun N 端激酶 (Jun N-terminal kinase, JNK), 细胞外信号调节激酶和 p38MAPK。MAPK 能被上游 MAPK 激酶 (MAPK kinase, MKKs) 所调节。RA 患者 MKK4 和 MKK7 表达增加, MKK4 和 MKK7 都能通过酪氨酸和苏氨酸磷酸化而活化 JNK。现证实 JNK、p38MAPK 抑制剂能够减少小鼠关节炎模型的骨破坏, 对治疗关节炎有一定的潜力^[4]。

可溶性糖化终末产物受体 (soluble receptor for advanced glycation end products, sRAGE), RA 患者 sRAGE 水平明显下降。sRAGE 水平降低能增加向炎症发展的倾向^[20]。

钙调蛋白 (calprotectin) 是两个钙结合蛋白的异源二聚

体, 主要与炎症活化功能相关。已发现 RA 滑膜液和血清中的钙结合蛋白 S100 蛋白家族 S100A4、S100A8、S100A9、S100A12 升高。而 S100A10 表达下降^[6,16]。

外周血中相关基因表达情况: N Olsen 等^[6]通过基因芯片检测 RA 外周血发现: 早期 RA (ERA, RA < 2 年) 有 9 个基因表达比长期 RA (平均 10 年) 上升 3 倍以上, 其中免疫生长类的有: 卵裂刺激因子 (cleavage stimulation factor, CSTF), 集落刺激因子 3 (CSF3) 受体 (CSF3 receptor), TGF β 受体 II (TGF β receptor II), 代谢类的有: 细胞色素 P450 亚族 IIIA (Cytochrome P450 subfamily III A, CYP3A4), 11- β 羟化类固醇脱氢酶 2 (11- β hydroxysteroid dehydrogenase 2), 神经肌肉类的有: 同似调理素 α (Syntrophin α , SNTA1), 肌钙蛋白 I (TNNI2, Troponin I), 肌钙蛋白 T2 (Troponin T2, TNNT2), 转录因子类有: 锌指蛋白 74 (Zinc finger protein 74, ZNF74)。下调三倍以上基因有 34 个: 其中有 MHC I 类分子 β 2-微球蛋白 (β 2M), II 类分子 DP a1 (HLA-DP1A) 和 Dra, 干扰素 γ 诱导蛋白 (IFN γ inducible protein 30), 细胞色素 P450 亚族 24 (CYP24, Cytochrome P450 subfamily 24) S100A10 (S100 calcium binding protein), TGF β 结合蛋白 1 (Latent TGF β binding protein 1, LTBP1) 等。Bovin LF 等^[22]检测 RA 外周血, 发现上调基因有: CD14, 防御素 α -1 和 α -3 (defensin alpha-1 and alpha-3, DEFA), 脂酸辅酶 A 连接酶长链 2 (FACL fatty-acid-Coenzyme A ligase, long-chain 2), 核糖核酸酶 2 (RNASE2, ribonuclease 2), 钙结合蛋白 S100 A8 和 A12 (S100A8 和 S100A12), 下调基因有: MHC II 分子 DQ- β 1 (HLA-DQB1) 等。用基因芯片检测技术发现的 RA 诸多的上调和下调基因为进一步研究 RA 的致病机制提供了可借鉴的资料。

RA 的致病涉及多种因素, 随着对 RA 的致病机理研究的深入, 目前已有一些因素比较明确, 其中包括 T、B 淋巴细胞, 巨噬细胞、中性粒细胞及多种细胞因子作用等。然由于机体免疫机制的复杂性, 要弄清其关键因素, 还需要进一步深入研究。

参考文献

- [1] Skapenko A, Leipe J, Lipsky PE, et al. The role of the T cell in autoimmune inflammation [J]. Arthritis Res Ther, 2005, 7: 4-14.
- [2] Taneja V, Taneja N, Paisansinsup T, et al. CD4 and CD8 T cells in susceptibility/protection to collagen-induced arthritis in HLA-DQ8-transgenic mice: implications for rheumatoid arthritis. [J]. J Immunol, 2002, 168: 5867-5875.
- [3] Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, et al. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF α therapy [J]. J Exp Med, 2004, 200: 277-285.
- [4] Wong S H, Lord JM. Factors underlying chronic inflammation in rheumatoid arthritis [J]. Arch Immunol Ther Exp, 2004, 52: 379-388.
- [5] Kinne RW, Brauer R, Stuhlmüller B, et al. Macrophages in rheumatoid arthritis. [J]. Arthritis Res, 2000, 2: 189-202.
- [6] Olsen N, Sokka T, Seehorn CL, et al. A gene expression signature for recent onset rheumatoid arthritis in peripheral blood mononuclear cells. [J]. Ann of the Rheum Dis, 2004, 63: 1387-1392.
- [7] Sasaki A, Sasaki K, Kontinen Y, et al. Hyaluronate inhibits the interleukin-1 β -induced expression of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 in human synovial cells [J]. To-

- hoku J. Exp Med, 2004, 204:99—107.
- [8] Avramescu C, Vere CC, Margaritescu C, et al. Cytokine panel in rheumatoid arthritis and correlation with histological patterns of synovitis—active type of disease [J]. Rom J Morphol Embryol, 2005, 46(2):87—92.
- [9] Norihiro Nishimoto. Cytokine signal regulation and autoimmune disorders [J]. Autoimmunity, 2005, 38(5):359—367.
- [10] Sozzani S, Ghezzi S, Lannolo G, et al. Interleukin 10 increase CCR5 expression and HIV infection in human monocyte [J]. J Exp Med, 1998, 187:439—444.
- [11] Klimiuk PA, Sierakowski S, Latosiewicz R, et al. Histological patterns of synovitis and serum chemokines in patients with rheumatoid arthritis. [J]. J Rheumatol, 2005, 32(9):1666—1672.
- [12] Macias I, Garcia PS, Ruiz-T. M, et al. Modification of pro- and antiinflammatory cytokines and vascular-related molecules by tumor necrosis factor- α blockade in patients with rheumatoid arthritis [J]. Rheumatol, 2005, 32(11):2102—2108.
- [13] Lianos MC, Soto SL, Sabugo SF, et al. The influence of -238 and -308 TNF α polymorphisms on the pathogenesis and response to treatment in rheumatoid arthritis [J]. Rev Med Chil, 2005, 133(9):1089—1095.
- [14] Haringman JJ, Smeets TJ, Reinders-Blankert P, et al. Chemokine and chemokine receptor expression in paired peripheral blood mononuclear cells and synovial tissue of rheumatoid arthritis, osteoarthritis and reactive arthritis patients. [J]. Ann Rheum Dis, 2006, 65(3):294—300.
- [15] Amano T, Yamasaki S, Yagishita N, et al. Synoviolin/Hrd1, an E3 ubiquitin ligase, as a novel pathogenic factor for arthropathy [J]. Genes Dev, 2003, 17:2436—2449.
- [16] Senolt L, Grigorian M, Lukanidin E, et al. S100A4 (Mts1): Is there any relation to the pathogenesis of rheumatoid arthritis? [J]. Autoimmun Rev, 2006, 5(2):129—131.
- [17] Xu G, Nie H, Li N, et al. Role of osteopontin in amplification and perpetuation of rheumatoid synovitis [J]. J Clin Invest, 2005, 115:1060—1067.
- [18] Henneken M, Dörner T. Differential expression of chemokine receptors on peripheral blood B cells from patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Res Ther, 2005, 7:R1001—R1013.
- [19] Kawaida R, Yamada R, Kobayashi K, et al. CUL1, a component of E3 ubiquitin ligase, alters lymphocyte signal transduction with possible effect on rheumatoid arthritis. [J]. Genes Immun, 2005, 6(3):194—202.
- [20] Pullerits R, Bokarewa M, Dahlberg L, et al. Decreased level of soluble receptor for advanced glycation endproducts in with rheumatoid arthritis indicating deficient inflammatory control [J]. Arthritis Res Ther, 2005, 7:R817—R824.
- [21] Canele JD, Martinez SE, Farres J, et al. Differential Th1/Th2 cytokine patterns in chronic arthritis: interferon gamma is highly expressed in synovium of rheumatoid arthritis with seronegative spondyloarthropathies [J]. Ann Rheum Dis, 2000, 59:263—268.
- [22] Bovin LF, Rieneck K, Workman C, et al. Blood cell gene expression profiling in rheumatoid arthritis. Discriminative genes and effect of rheumatoid factor [J]. Immunol Lett, 2004, 93(2—3):217—226.

· 综述 ·

脑卒中 Pusher 综合征的临床研究进展

袁雯静¹ 刘世文¹

脑卒中是导致长期残疾的主要原因之一, 研究显示, 在卒中后的运动感觉后遗症中, 对患者 ADL 独立能力和步态影响最大的就是体位控制障碍^[1], 此外在众多生物学、力学和功能学特点中, 体位的控制也是获得生活自理的最佳预测因素^[2], 并且与康复治疗后的身体感知残疾显示很高的相关性^[3]。Pusher 综合征是一种脑卒中后较为严重的体位控制障碍, 由 Davies 首先描述并提出^[4], 在国内被译为“倾斜综合征”、“中线偏移征”或者“身体不成直线”。Pusher 综合征患者在任何体位都强烈地向瘫痪侧倾斜, 并抵抗使体重向身体中线或过中线向非瘫痪侧移的被动校正。Pusher 综合征在临床上发生率较高, 据统计, 脑卒中患者其发生率是 25%^[5], 1996 年哥本哈根卒中研究报道其发生率是 5%—10%^[6], 国内统计脑血管病患者其发生率是 23%^[7], 以上数据均非普查性质, 属于局域性调查。Pusher 综合征的改善, 对于患者的生活自理、社会参与和全面健康都是非常必要的。然而迄今为止, 尚缺少常规物理疗法是对类似 Pusher 综合征的平衡障碍的最好的治疗方法的证据^[8], 没有描述 Pusher 综合征发病机制的确定性结论, 可利用的影像学资料少, 功能影像学方面更是空白。目前关于 Pusher 综合征的很多方面仍然是未知的, 因此必需对 Pusher 综合征的发病机制、自然康复机制、康复介入时功能改善速度和程度的代偿机制有深刻的理解。现就目前了解的 Pusher 综合征的病因学、发病机制及病变定位、典型征象、自然发展过程、可能相关的神经心理学因素、检查方法及针对的康复治疗及研究进展综述如下。

1 病因学

一般认为, Pusher 综合征主要发生在脑卒中患者的群体中。但国外有研究者在三级急救医院进行急性颅脑损伤的调查, 亦提出了非卒中患者的倾斜行为。1 年期间, 研究者采用“衡量对侧倾倒的标准化规则”、神经病学检查、神经心理学评估、日常生活活动能力和神经影像学等评估了 530 例患者。最终得到 8 个有严重 Pusher 综合征的患者(1.5%), 其中女性 3 例、男性 5 例, 症状出现的年龄从 48 到 80 岁不等。其中 4 例的病因为脑卒中, 另外的 4 例患者无卒中病因学。该研究中 Pusher 综合征发生率(1.5%)明显低于前述结果, 其原因主要为前述数据属于局域性调查而非普查性质, 其数据包含非卒中患者在内的急性颅脑损伤的 Pusher 综合征。该结果论证了 Pusher 症状可以出现在无卒中神经病学病变的患者中^[9], 提示 Pusher 综合征的发生与年龄、性别无直接的关系^[7]。

2 发病机制及病变定位

Davies 认为 Pusher 综合征与顶叶受损后严重的半侧空间忽略有关, 并预示 Pusher 综合征趋向于右侧大脑病变者, 且该病症严重度可以变化^[4]。有研究发现, 从患者能独立站立开始, 左右大脑半球病变的复原特性没有差异^[10]。与 Davies

1 吉林大学第一临床医院康复科, 长春市新民大街 1 号, 130023

作者简介: 袁雯静, 女, 硕士研究生

收稿日期: 2006-06-19