

痛风致骨破坏机制的研究与进展

林泽玉¹, 徐林²<https://doi.org/10.12307/2024.207>

投稿日期: 2023-02-10

采用日期: 2023-03-18

修回日期: 2023-04-03

在线日期: 2023-04-18

中图分类号:

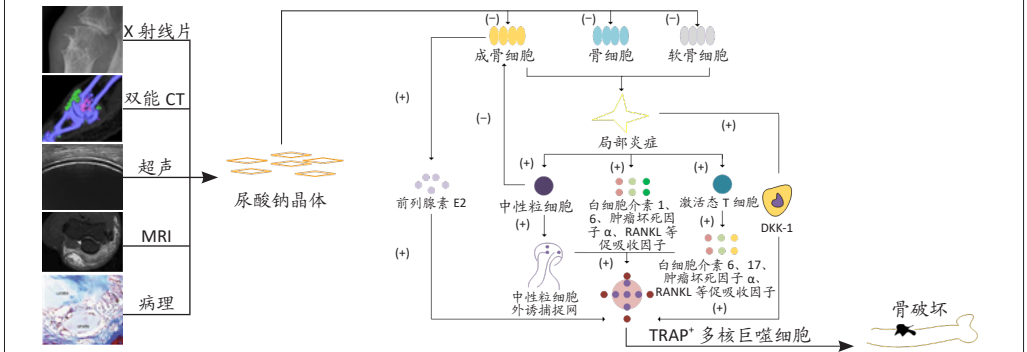
R459.9; R318; R589.7

文章编号:

2095-4344(2024)08-01295-06

文献标识码: A

文章快速阅读: 痛风导致骨破坏现象的研究与机制



文题释义:

痛风: 是嘌呤类食物过量摄入或尿酸代谢障碍导致尿酸在体内积蓄的代谢性疾病, 血液中尿酸浓度高于溶解度, 呈结晶态沉积于滑膜和软组织周围导致疼痛性关节炎。

核因子κB受体活化因子配体(RANKL): 又称破骨细胞分化因子, 是破骨细胞分化过程中重要的信号传导因子, 在淋巴组织和骨组织中广泛表达, 与破骨细胞表面的核因子κB受体活化因子(RANK)结合, 激活下游信号分子TRAF-6和蛋白激酶JNK, 诱导破骨细胞增殖、分化、成熟。

骨重塑: 由骨细胞、破骨细胞、成骨细胞和骨内衬细胞共同介导的、持续更新人体骨骼的过程, 破骨细胞是负责分解骨组织的大型多核细胞, 通过充当质子泵产生酸室消化骨矿物质, 并释放耐酒石酸的酸性磷酸酶降解无机物和骨成分。

摘要

背景: 慢性痛风患者体内尿酸钠盐沉积在骨关节、滑膜周围, 侵蚀、破坏骨质, 导致痛风性关节炎和畸形等严重并发症。研究尿酸钠晶体侵蚀和破坏骨质的机制, 有助于临床早期干预痛风性疾病, 预防和延缓骨破坏引起的并发症。

目的: 通过临床影像学研究和实验性基础研究探讨痛风晶体对骨质的破坏作用, 综述目前痛风导致骨破坏现象和机制研究进展和和前景, 指导临床早期干预痛风性骨破坏, 为研究骨破坏作用指引方向。

方法: 通过计算机检索万方、PubMed等数据库, 中文检索词为“痛风, 骨破坏, 骨侵蚀”; 英文检索词为“tophi, gout, RANKL, bone destruction, bone erosion”, 通过纳入与排除标准, 最终选择64篇文献进行归纳总结。

结果与结论: 临床研究(影像、组织病理学)的特定性表现一定程度上阐述了痛风的溶骨过程, 在基础研究中, 痛风致骨破坏机制可分以下5方面: ①尿酸钠晶体对骨破坏有重要作用, 直接影响骨细胞、软骨细胞、成骨细胞和促骨吸收因子促进骨破坏; ②核因子κB受体活化因子配体(RANKL)等促吸收因子参与骨破坏; ③T细胞介导的细胞免疫在骨破坏中起桥梁作用, 激活的T细胞诱导破骨细胞分化; ④单核/巨噬细胞不但是破骨样细胞的前体, 而且可以诱导核因子κB受体活化因子配体等促吸收因子表达; ⑤中性粒细胞影响骨细胞排列形态, 中性粒细胞外诱捕网通过促进破骨细胞分化促进溶骨。

关键词: 痛风; 痛风性关节炎; 骨破坏; 骨侵蚀; 基础研究; 临床研究; 病理学; 综述

Research progress in gout-induced bone destruction mechanism

Lin Zeyu¹, Xu Lin²

¹The Second Clinical College of Binzhou Medical University, Yantai 264000, Shandong Province, China; ²Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Yantai 264000, Shandong Province, China

Lin Zeyu, Master candidate, The Second Clinical College of Binzhou Medical University, Yantai 264000, Shandong Province, China

Corresponding author: Xu Lin, MD, Chief physician, Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Yantai 264000, Shandong Province, China

Abstract

BACKGROUND: In chronic gout patients, sodium urate is deposited in bone joints and around synovial membranes, eroding and destroying bone, leading to serious complications such as gouty arthritis and deformity. Research on the mechanisms by which sodium urate crystals erode and destroy bone can help early clinical intervention in gouty diseases and prevent and delay the complications caused by bone destruction.

OBJECTIVE: To explore the destructive effects of gout crystals on bone through clinical imaging studies and experimental basic research, review the current progress and development prospects of research on the phenomenon and mechanism of bone destruction caused by gout, guide the clinical early intervention of gouty bone destruction, and guide the direction of research on the role of bone destruction.

METHODS: The Chinese search terms were “gout, bone destruction, bone erosion” and the English search terms were “tophi, gout, RANKL, bone destruction, bone erosion,” which were used in the computer search of WanFang and PubMed databases. Finally, 64 articles were selected for review according to the inclusion and exclusion criteria.

RESULTS AND CONCLUSION: The specific manifestations of clinical studies (imaging, histopathology) to some extent elaborate the osteolytic process of gout,

¹滨州医学院第二临床学院, 山东省烟台市 264000; ²滨州医学院烟台附属医院, 山东省烟台市 264000

第一作者: 林泽玉, 男, 1997年生, 山东省烟台市人, 滨州医学院在读硕士, 主要从事痛风性骨破坏机制研究。

通讯作者: 徐林, 博士, 主任医师, 滨州医学院烟台附属医院, 山东省烟台市 264000

<https://orcid.org/0009-0000-5236-5819>(林泽玉)

基金资助: 山东省自然科学基金(ZR2018LH003), 项目负责人: 徐林

引用本文: 林泽玉, 徐林. 痛风致骨破坏机制的研究与进展[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(8):1295-1300.



and in basic studies, the mechanism of gout-causing bone destruction can be divided into the five aspects: (1) Sodium acid crystals have an important role in bone destruction, directly affecting osteocytes, chondrocytes, osteoblasts and proresorptive factors that promote bone destruction; (2) Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and other proresorptive factors are involved in bone destruction; (3) T cell-mediated cellular immunity functions as a bridge in bone destruction, and activated T cells induce osteoclast differentiation; (4) Monocytes/macrophages are not only precursors of osteoclast-like cells, but also induce the expression of proresorptive factors such as Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand; (5) Neutrophils affect the morphology of osteoclast arrangement, and neutrophil extracellular trap networks promote osteolysis by promoting osteoclast differentiation.

Key words: gout; gouty arthritis; bone destruction; bone erosion; basic research; clinical research; pathology; review

Funding: the Natural Science Foundation of Shandong Province, No. ZR2018LH003 (to XL)

How to cite this article: LIN ZY, XU L. Research progress in gout-induced bone destruction mechanism. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2024;28(8):1295-1300.

0 引言 Introduction

痛风是一种体内尿酸代谢紊乱的内分泌代谢疾病，是因血液中尿酸含量异常升高并沉积在关节和组织中造成。饮酒、肉类摄入、海鲜摄入、含糖饮料摄入均增加痛风发病风险，高血压、糖尿病、高胆固醇血症、肾功能不全等慢性疾病是痛风发作的高风险因素^[1]。流行病学调查显示，痛风影响全球 4 100 万成年人，中国人群患病率为 0.86%–2.20%^[2-3]。慢性痛风患者缺乏有效临床干预，血清游离尿酸盐会沉积于四肢骨关节，造成不可逆性关节软骨、滑膜损伤，引起痛风性关节炎；侵犯骨皮质引起痛风性骨折、畸形，造成沉重生活负担和社会经济负担。此外，痛风引起焦虑、抑郁等心理问题发生风险更高，显著降低患者健康相关生活质量 (HRQoL)^[4]。

目前临床指南和专家共识针推荐痛风的阶段性治疗策略：①高尿酸血症期接受长期降尿酸治疗 (ULT)(推荐别嘌醇为一线用药，非布司他为二线用药)；②痛风急性发作期接受控制炎症治疗 (推荐非类固醇类抗炎药和秋水仙碱为一线用药)；③痛风石合并机械性刺激、感染、神经压迫等并发症接受手术治疗 (传统手术、关节镜手术、关节置换术等)^[5-6]。

基础实验发现，尿酸钠晶体不但直接抑制骨细胞活力，而且诱导巨噬细胞释放因子促进骨细胞表达骨相关因子和炎症递质，使其功能向促炎和促吸收状态转变^[7]；此外，尿酸钠晶体通过改变成骨细胞表型激活成骨细胞，激活态的成骨细胞释放高产量的促吸收介质，例如前列腺素 E2(PGE2)，增强成骨细胞介导骨吸收作用^[8]。有证据表明，表达核因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 的 T 细胞与破骨细胞激活密切相关^[9]，因此细胞免疫在痛风性骨重塑和骨吸收中起重要作用。针对尿酸盐破坏骨质的机制基础研究能够为亚临床预防和临床早期干预痛风提供理论基础和指导意义。该文搜集国内外对痛风石侵蚀骨质的基础研究、临床研究、综述、个案报道等文献展开论述。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人 由第一作者进行检索。

1.1.2 检索文献时限 1908 年 12 月至 2022 年 12 月。

1.1.3 检索数据库 万方数据库、PubMed 数据库。

1.1.4 检索词 英文检索词为“tophi, gout, RANKL, bone destruction, bone erosion”；中文检索关键词为“痛风，骨破坏，骨侵蚀”。

1.1.5 检索文献类型 期刊论文、学位论文和个案报道。

1.1.6 检索策略 检索词的逻辑组配：“痛风”和“骨破坏”“痛风”和“骨侵蚀”；“gout”and“tophi”and“bone destruction”“gout”and“tophi”and“bone erosion”“tophi”and“RANKL”and“bone destruction”“gout”and“RANKL”and“bone erosion”。

1.1.7 检索文献量 初步检索到文献 319 篇。

1.2 资料筛选标准

1.2.1 纳入标准 ① RANKL、炎症因子、中性粒细胞、单核/巨噬细胞参与痛风所致骨破坏相关性研究；②从组织病理学、影像学探讨痛风性骨破坏相关研究；③纳入的文献类型为期刊论文、学位论文和个案报道；④优先选择近期发表或者发表于权威杂志的文章。

1.2.2 排除标准 ①重复的文献；②研究方向与该文内容相关性差、参考价值低的文献；③研究方法与统计学方法不科学的文章。

1.3 数据筛选 共检索到 319 篇文献，其中中文文献 28 篇、英文文献 291 篇，排除相关性差、内容陈旧的文献，最终纳入 64 篇符合标准的文献进行综述。文献检索流程图图 1。

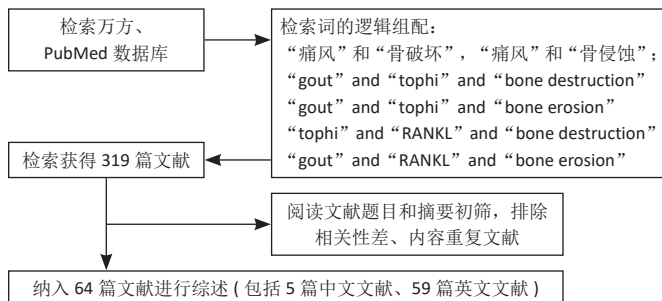


图 1 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

临床研究 (影像、组织病理) 通过特征性表现阐释了痛风性骨侵蚀的特点，各类前瞻性、回顾性对照研究揭示了尿酸钠晶体与骨侵蚀的强相关性，为临床痛风的诊断和治疗提供指导。基础研究发现，痛风性骨破坏是尿酸钠晶体在促吸收因子和 RANKL 协助下诱导破骨样细胞分化的结果，骨保护素 (OPG)、硬化蛋白参与修复性骨重塑的过程。在痛风性破坏的发病机制中，尿酸钠晶体对骨细胞、软骨细胞、成骨细胞的直接刺激作用占据主要地位，各类炎症因子的爆发性聚集、释放 RANKL/RANK 通路，引起单核/巨噬细胞朝向多核破骨样细胞分化，引起骨吸收效应。在此通路中，T 细胞是 RANKL 的主要载体，白细胞介素 1 等炎症因子、RANKL/RANK、尿酸钠晶体相互通过协同刺激作用促进骨破坏和重塑。此外，中性粒细胞和其吞噬体中性粒细胞外诱捕网 (neutrophil extracellular trap networks, NETS) 也参与破骨活动。

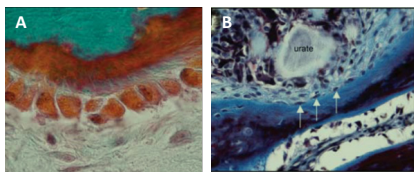
2.1 从组织学和影像学阐述痛风石骨质破坏 痛风患者放射学检查主要表现为尿酸盐沉积样改变和多发性骨侵蚀。RESNICK 等^[10]早期的回顾性研究发现，慢性痛风患者的 X 射线片提示存在高密度钙化灶，经病理观察后发现这种钙化灶是尿酸钠晶体的骨内沉积。早期痛风 X 射线平片检测骨侵蚀敏感性低，通常表现正常骨质影像学特点，慢性痛风患者 (通常 7–10 年) X 射线平片提示边缘穿孔、关节和关节旁侵蚀，晚期痛风可发现关节间隙增宽，关节周围巨大溶骨性改变^[11]。

CARTER 等^[12]利用核磁共振 (magnetic resonance imaging, MRI) 和超声访视了 27 例痛风患者的指数关节 (痛风急性发作时疼痛最严重的关节)，MRI 发现 15 例 (56%) 患者存在指数关节骨侵蚀 ($P < 0.000 1$)，超声仅发现 1 例 (4%) 患者存在骨侵蚀 ($P = NS$)，这些痛风患者的指数关节在 X 射线平片上表现正常，表明大部分 X 射线平片表现正常的痛风患者存在隐性性关节破坏，MRI 检测 X 射线阴性的亚临床骨侵蚀有较高的敏感性。计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 和 MRI 可直接显示痛风结节沉积和骨质侵蚀，YANG 等^[13]回顾性分析了 14 例肩关节、肘关节痛风患者的 MRI 和 CT 影像学特点，其中 7 例患者接受 CT 扫描，发现主要表现为病灶区高密度结节、关节间隙狭窄、关节面下骨侵蚀；7 例患者接受 MRI 检查，主要表现为病灶结节呈 T1 等信号/低信号，T2 高信号，较大的痛风结节表现 T1、T2 混合信号、关节间隙狭窄、关节面骨侵蚀，MRI 和 CT 在显示关节间隙狭窄、关节内骨侵蚀、周围软组织肿胀无差异 ($P < 0.05$)，MRI 对显示关节积液有更高的敏感性 ($P < 0.05$)。TOWIWAT 等^[14]利用双能 CT 对 144 例痛风患者的 1 433 块跖骨头评分，发现 681 个关节存在尿酸晶体沉积，其中 370 个 (54.3%) 存在尿酸盐与骨骼接触的情况，这些接触的情况中，有 227 个关节面存在侵蚀 (61.4%)，未发现真正存在的骨内部沉积 ($P < 0.000 1$)，这项研究表明尿酸盐沉积在关节内、骨表面和骨内部，支持尿酸盐通过“外–内”机制促进骨侵蚀的概念。MCQUEEN 等^[15]报道了 798 个痛风性手关节和腕关节的 CT

和 X 射线扫描情况, 98 个关节 X 射线扫描发现大型骨质侵蚀, 其中 96 个关节 CT 发现存在痛风结节 (98%); CT 显示 56 个关节存在较大骨质侵蚀 (直径 > 7.5 mm), 其中所有关节均发现痛风结节 (100%), 表明痛风结节与骨侵蚀有强相关性 (研究中未给出 r 值); MCQUEEN 等还发现 CT 显示的骨质侵蚀的直径与骨内痛风有强相关性 ($r=0.93$)。

超声是一种无创、无电离辐射、方便且廉价的方法, 现已用于鉴定尿酸盐沉积和诊断痛风, 发现透明软骨表面的不规则增强, 即“双轮廓征”, 是痛风晶体沉积并侵犯关节的证据^[16-18]。CAO 等^[19]利用超声检测了 202 例痛风患者的 1 082 个关节, 结果表明超声下双轮廓征和痛风石是骨侵蚀的危险因素; 检测了 43 例高尿酸血症患者的 256 个关节, 结果表明超声下高回声聚集 (HAG) 是尿酸钠晶体沉积的早期表现。

在组织病理学研究中, 痛风结节的主要特征是侵蚀性尿酸钠晶体的散在性沉积 (包括骨骼结构在内的各种组织内, 呈白色粉末或白色结节状); 经过苏木精-伊红染色后, 偏振光镜下观察到骨髓腔内和骨皮质旁存在透明色、无定形晶体; 经四色染色后, 偏振光镜下观察到灰蓝色尿酸盐晶体被炎性组织包裹, 周围存在类骨样增生, 不规则地被板层骨包围; 成骨细胞广泛回缩, 失去栅栏样规则排列的形式, 骨吸收区发现破骨细胞 (图 2)^[20]。迪夫染色后, 偏振光镜观察到大量针状、明亮黄色尿酸晶在细胞内外广泛分布, 呈双折射效应^[21]。以上病理学研究表明, 痛风病变中尿酸盐结晶以及周围组织, 痛风晶体破坏骨质可深达骨髓, 无规律性沉积、广泛分布, 周围发现收缩的成骨细胞、活化的破骨细胞。



图注: 图 A 为 Masson-Goldener 染色, 可见正常成骨细胞大小匀称, 呈栅栏样规则排列; 图 B 为改良四色染色, 白色箭头所示痛风结节周围成骨细胞丧失栅栏样规则排列结构, 呈收缩样改变

图 2 | 痛风结节组织病理学变化^[20]($\times 40$)

临床研究 (影像、组织病理) 显示痛风性骨侵蚀的特点, 见表 1。

表 1 | 临床研究痛风性骨侵蚀的特点

作者	检查方法	检查结果	研究结论
RESICK 等 ^[10]	X 射线片	软组织肿胀; 偏心性或中心性骨侵蚀; 骨内高密度钙化灶	严重痛风可产生溶骨性影像学表现; 慢性痛风尿酸盐浸润到骨髓, 产生沉积性骨内钙化的特征性影像学表现
YANG 等 ^[13]	CT	高密度结节; 关节间隙狭窄; 关节面下骨侵蚀	CT 在检测痛风石和骨关节吸收方面优于 X 射线片, 可用于诊断早期痛风性关节炎
YANG 等 ^[13]	MRI	痛风结节 T1WI 等/低信号, T2WI 低信号, 较大者 T1WI、T2WI 混合信号; 关节间隙狭窄、骨侵蚀	MRI 在检测关节滑膜和周围软组织病变方面优于 X 射线片, 可用于诊断早期痛风性关节炎
TOWIWAT 等 ^[14]	双能 CT	681 个关节存在尿酸沉积的关节中, 227(61.4%) 个关节出现关节表面侵蚀, 骨皮质完整扫描平面中, 未观察到尿酸盐骨内沉积	尿酸盐晶体沉积在骨表面, 通过外-内机制促进骨侵蚀
CAO 等 ^[19]	超声	双轮廓征与骨侵蚀相关, 高回声聚集体与滑膜损伤相关; 随痛风病程延长, 两种超声表现的检出率增加	双轮廓征是骨侵蚀的危险因素, 高回声聚集尿酸钠晶体沉积在关节的早期表现
ALLAEYS 等 ^[20]	病理	皮质骨和骨小梁中骨形成减少, 类骨质增加增加, 骨吸收增加	尿酸盐的沉积影响骨转换平衡

2.2 尿酸钠晶体对骨破坏的影响 痛风患者的骨侵蚀与痛风数量、痛风持续时间密切相关, 与痛风石大小无关。一项涉及 980 例痛风患者的多变量逻辑回归分析表明, 痛风结石是骨侵蚀最强的相关因素 ($OR=4.218$, 95% 置信区间 3.092-5.731), 骨侵蚀风险随痛风石数量增加而提高 ($P < 0.001$)^[14]。CHHANA 等^[22]研究发现, 痛风石数量与 CT 侵蚀评分呈正相关; 对骨侵蚀影响因素路径分析表明, 痛风结石数量不但可以直接影响 CT 骨侵蚀评分 ($P < 0.000 1$), 还可以通过骨保护素 ($P=0.035$)、

RANKL ($P=0.0021$) 和硬化蛋白 ($P=0.044$) 等介质影响 CT 骨侵蚀评分, 上述关联性研究表明, 痛风石数量对骨侵蚀直接相关, 也可以通过 RANKL 间接促进骨侵蚀; 骨保护素、硬化蛋白等调节因子促进代偿修复机制。

2.2.1 尿酸钠晶体对骨细胞的影响 CHHANA 等^[7]利用小鼠原代骨细胞和 MLO-Y4 细胞 (替代人体骨细胞) 行体外实验, 将尿酸钠晶体与上述细胞混合培养, 发现高浓度 (0.3-0.5 mL/L) 的尿酸钠结晶随时间依赖性降低 MLO-Y4 细胞的活性, 这种抑制作用在 48 h 达到顶峰; 此外, 通过 RCR 技术测定相关基因的表达情况, 表明尿酸钠晶体不影响骨细胞骨相关基因 (骨保护素) 和炎症基因 (肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 6、白细胞介素 11) 的表达。表明尿酸钠晶体直接抑制骨细胞活性, 诱导骨细胞死亡, 并且无法从基因层面影响骨细胞功能。

CHHANA 等^[23]利用人原代软骨细胞与尿酸钠晶体混合培养, 发现尿酸钠晶体以剂量依赖性、时间依赖性降低软骨细胞活力 ($P < 0.001$), 诱导软骨细胞死亡; 在显微镜下观察到痛风周围软骨丧失正常结构, 表面不连续且出现空隙, 仅发现少量生存的软骨细胞, 这为尿酸钠晶诱导下软骨细胞的死亡作用提供了强有力的证据; 此外, 尿酸钠晶体沉积能够促进软骨降解酶基因表达, 抑制基质蛋白基因表达, 导致软骨细胞合成基质蛋白和胶原蛋白减少, 造成软骨修复能力下降。尿酸钠晶体通过抑制软骨细胞活力和诱导代谢功能紊乱导致慢性痛风患者软骨损伤, 但溶解的尿酸盐不能损伤软骨细胞。这种现象解释了痛风患者更容易产生四肢小关节功能紊乱和畸形的原因: 四肢温度较体核温度低, 尿酸结晶物理溶解度随温度下降而降低, 更容易析出沉积在关节软骨, 造成四肢小关节破坏。

ALLAEYS 等^[24]将成骨细胞与尿酸钠晶体混合培养, 发现尿酸钠晶体对成骨细胞生存能力无影响。BOUNCHARD 等^[8]通过电镜观察到尿酸钠晶体黏附在激活状态的人成骨细胞周围, 并且被部分吞噬; 动力学实验发现, 尿酸钠晶体以剂量依赖性诱导成骨细胞表达环氧合酶 2 (COX-2), 刺激成骨细胞释放前列腺素 E2, 最高较对照组增高 35 倍 ($P=0.006$); 白细胞介素 1 对增产效应产生显著的协同作用, 最高较对照组增产 141 倍 ($P=0.04$)。前列腺素 E2 是由环氧合酶催化花生四烯酸产生的重要脂质介质, 通过与 4 种前列腺素视紫红质样 G 蛋白偶联受体 (EP1-4) 结合调节血压、炎症、生育功能和骨稳态^[25-30]。前列腺素受体 2 (EP2) 和前列腺素受体 4 (EP4) 在破骨细胞中高度表达, 前列腺素 E2 通过前列腺素受体 2 和前列腺素受体 4 介导巨噬细胞源性破骨细胞的迁移和分化。JIANG 等^[31]建立了敲除前列腺素受体 2 基因和前列腺素受体 4 基因的骨关节炎小鼠模型, 发现小鼠破骨细胞的迁移和分化显著降低。BOUNCHARD 等^[8]的体外实验发现, 与对照组相比, 尿酸钠晶体组中成骨细胞释放骨钙素量下降 42% ($P=0.03$), 碱性磷酸酶释放量下降 38% ($P=0.02$), 上述两种物质对维持骨合成代谢有重要作用。综上所述, 尿酸钠晶体通过改变成骨细胞表型, 促进成骨细胞释放超量前列腺素 E2、抑制成骨细胞释放骨钙素和碱性磷酸酶, 促进成骨细胞向抑制骨形成和促进骨吸收方向发展。见表 2。

表 2 | 尿酸钠晶体 (MSU) 对骨细胞的影响

作者	实验目的	实验材料	实验结果	实验结论
CHHANA 等 ^[7]	对骨细胞影响	MSU+MLO-Y 细胞 MSU+ 小鼠原代骨细胞	细胞生存活性较对照组降低	抑制生存力, 促进骨细胞死亡
CHHANA 等 ^[23]	对软骨细胞影响	MSU+ 人原代软骨细胞	死亡软骨细胞百分比增多	抑制生存力, 促进软骨细胞死亡
BOUNCHARD 等 ^[8]	对成骨细胞影响	MSU+ 人成骨细胞	呈激活样改变, 释放前列腺素 E2 增加	改变成骨细胞表型, 释放前列腺素 E2 促进骨吸收
ALLAEYS 等 ^[24]	对成骨细胞影响	MSU+ 人成骨细胞	细胞生存活性较对照组未发生改变	对成骨细胞生存能力无影响

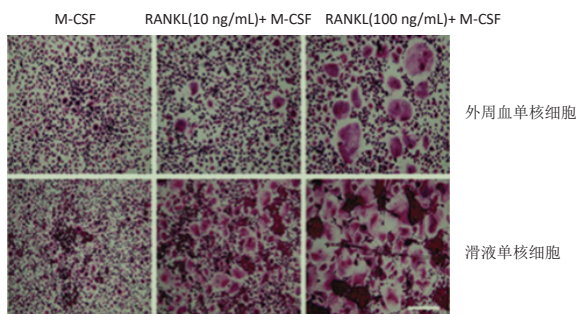
2.2.2 尿酸钠晶体对骨吸收因子的影响 LEE 等^[9]用尿酸晶体刺激健康受试者的外周血单核细胞, 利用 PCR 技术测定吸收因子表达情况, 发现尿酸钠晶体呈时间依赖性、剂量依赖性增强白细胞介素 1 α 、白细胞介素 1 β 、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 和 RANKL 等骨吸收因子表达; 随后通过 PCR 技术发现, 白细胞介素 1 α 、白细胞介素 1 β 全部来自单核细胞, 白细胞介素 6 由单核细胞和 T 细胞共同产生。上述实验表明尿酸钠晶体具有直接诱导促吸收因子释放的能力, 揭示了各类骨吸收

因子的来源。CHOE等^[32]通过动物实验发现,尿酸钠晶体和RANKL均可促进RAW264.7细胞表达RANK/RANKL,并且尿酸钠晶体和RANKL与RAW264.7细胞共同培养时,促进RANKL/RANK表达作用显著增强,表明尿酸钠晶体和RANKL协同增强单核细胞表达RANKL/RANK这类重要的促吸收因子。而且RANKL促进自身和其受体(RANK)表达的作用,是一种正反馈机制。CHHANA等^[7]通过PCR技术发现,尿酸钠晶体刺激的小鼠单核/巨噬细胞细胞(RAW264.7)培养基显著增强MLO-Y4细胞表达骨相关因子(包括E11、RANKL、连接蛋白43)和炎症递质(包括白细胞介素1、白细胞介素6 β 、白细胞介素11、肿瘤坏死因子 α 、环氧合酶22),表明尿酸钠晶体通过与巨噬细胞相互作用,间接促进骨细胞分泌骨吸收因子。

综上所述,尿酸钠晶体既可以直接促进单核细胞、T细胞分泌骨吸收因子,又可以通过RANKL等相关因子激活巨噬细胞,通过巨噬细胞间接促进骨细胞分泌骨吸收因子。

2.3 骨吸收因子对骨破坏的影响 在临床上,RANKL是一种经典骨破坏标志物,田晓玲等^[33]测定了63例痛风性关节炎患者的血清骨吸收因子水平,发现较对照组相比,RANKL、白细胞介素6、肿瘤坏死因子 α 等骨吸收因子均显著升高($P < 0.05$)。ZOU等^[34]的回顾性研究发现,合并存在痛风石和骨侵蚀的痛风患者体内RANKL水平最高,表明痛风患者体内RANKL水平与骨破坏严重程度密切相关。一项涉及100例痛风患者的前瞻性随机对照试验发现,体内循环RANKL($r=0.44$ $P=0.001$)与侵蚀评分呈正相关;多元回归分析表明,RANKL是痛风性骨侵蚀独立相关因素^[35]。以上研究均表明,RANKL与痛风性骨破坏存在显著相关。

HARRE等^[36]的研究发现,RANKL具有诱导单核/巨噬细胞朝破骨细胞分化的潜能。LEE等^[9]将不同质量浓度的RANKL与痛风性关节炎患者的外周血单核细胞、滑液单核细胞分别混合培养,发现两种现象:①相同培养环境下,滑液单核细胞培养基中白细胞介素1、白细胞介素6、肿瘤坏死因子 α 等促吸收因子的表达远高于外周血单核细胞,滑液单核细胞培养基比外周血单核细胞培养基产生更多数量的TRAP⁺多核巨噬细胞,表明促吸收因子促进破骨样细胞分化、成熟,产生破骨效应;②缺乏RANKL的培养基中破骨样细胞分化微弱,TRAP⁺多核巨噬细胞的分化数量随RANKL质量浓度升高而增加,表明RANKL具有诱导破骨细胞的分化、成熟的能力,见图3。



图注:用含不同质量浓度RANKL和30 ng/mL M-CSF的培养基分别培养外周血单核细胞和滑液单核细胞10 d,与外周血单核细胞培养基比,滑液单核细胞培养基促进破骨细胞增殖、分化能力更强;破骨细胞分化程度与RANKL质量浓度呈正相关。RANKL:核因子 κ B受体活化因子配体
图3 | RANKL诱导外周血单核细胞和滑液单核细胞朝破骨细胞分化^[9](抗酒石酸盐酸性磷酸酶染色,比例尺=50 μ m)

DALBETHD等^[37]研究发现,与对照组相比,X射线侵蚀得分 ≥ 60 分的痛风患者,血清RANKL浓度和TRAP⁺多核巨噬细胞分化数量均显著增高($P < 0.05$),表明血清RANKL浓度可以反映痛风性骨侵蚀严重程度;此外,尿酸钠晶体通过抑制基质细胞骨保护素基因和蛋白表达,改变RANKL-骨保护素轴平衡,RANKL-骨保护素平衡破坏可能促进破骨样细胞产生;RANKL和M-CSF共同培养时,痛风患者的外周血单核细胞具有产生破骨样细胞的能力。CHOE等^[38]体外实验发现,与对照组相比,利用RANKL单独诱导、RANKL与尿酸结晶共同诱导RAW264.7细胞,产生更多TRAP⁺多核巨噬细胞和acting ring⁺细胞(RANKL单独诱导 $P < 0.05$,RANKL与尿酸晶体共同诱导 $P < 0.01$),表明RANKL具有促进单核/巨噬细胞分化为破骨样细胞的能力;凹坑形成测定实验发现,TRAP⁺多核巨

细胞和破骨细胞具有相似的形态和功能学特征,产生骨吸收效应。此外,化学分子传递信号参与RANKL诱导破骨细胞分化,CHOE等^[38]研究发现,在尿酸钠晶体刺激下,RANKL与RANK结合后,激活TRAF-6和蛋白激酶JNK,诱导单核/巨噬细胞朝TRAP⁺多核巨噬细胞方向分化;因此,RANKL/RANK通路中,TRAF-6和JNK是RANKL/RANK通路中产生破骨效应的重要化学分子。RANKL对痛风性骨侵蚀的影响,见表3。

表3 | 核因子 κ B受体活化因子配体(RANKL)对痛风性骨侵蚀的影响

作者	研究目的	研究方法	研究结果	研究结论
CHHANA等 ^[35]	RANKL与痛风性骨侵蚀关系	前瞻性随机对照试验、多元回归模型分析	CT扫描骨侵蚀分数与循环RANKL呈正相关	RANKL是痛风性骨侵蚀的介导因子
LEE等 ^[9]	RANKL与痛风性骨侵蚀关系	实验性研究	随培养基加入RANKL浓度的增加,TRAP ⁺ 多核巨噬细胞数量增多	RANKL促进破骨样细胞分化
CHOE等 ^[38]	RANKL对破骨细胞影响	实验性研究	添加RANKL培养基产生更多TRAP ⁺ 多核巨噬细胞和actin ring ⁺ 细胞	RANKL促进破骨样细胞分化
DALBETHD等 ^[37]	RANKL与骨侵蚀关系	前瞻性随机对照试验、实验性研究	与对照组相比,X射线侵蚀评分 ≥ 60 的患者血清内RANKL浓度更高,体外实验产生更多TRAP ⁺ 多核巨噬细胞	RANKL促进骨侵蚀

白细胞介素1是一种典型的炎症因子,能强烈促进骨和软骨破坏^[39],CHOE等^[38]研究发现,敲除白细胞介素1 β 基因后,TRAF-6、c-jun、NFATc1等参与破骨细胞活化的重要化学分子表达明显降低;TRAP染色实验表明破骨样细胞分化数量也明显降低。白细胞介素1的表达在RANKL/RANK通路中受到尿酸钠晶体和RANKL调节,并且参与RANKL/RANK通路化学信号传递。此外,尿酸钠晶体与脂多糖可以协同促进白细胞介素1 β 释放^[40],激活NLRP3(NOD样受体家族,含有3个pyrin结构域)炎症小体,产生活性白细胞介素1 β 和白细胞介素18^[41],白细胞介素1受体(IL-1R)信号对尿酸钠诱导的痛风性关节炎至关重要^[42]。综上所述,尿酸钠晶体和RANKL可以募集并激活白细胞介素1,白细胞介素1通过激活NLRP3炎症小体放大炎症反应,参与RANKL/RANK分子通路介导的破骨效应。白细胞介素1抑制剂是临床痛风治疗的重要靶点,阿纳白滞素、白细胞介素1受体重组抗体、抗白细胞介素1 β 单克隆抗体可以通过阻断白细胞介素1信号传递,减轻畸形关节炎发作^[43-45]。一项涉及64例男性痛风患者和50名男性健康人群的前瞻性随机对照研究发现,痛风患者的血清白细胞介素1 β 、白细胞介素6、可溶性白细胞介素6(sIL-6)、骨保护素、RANKL存在显著差异,多变量调整回归性分析表明,炎症细胞因子可溶性白细胞介素6和骨保护素与痛风患者放射损伤指数呈负相关^[46]。

有学者提出痛风性关节炎骨破坏模型:痛风晶体通过浸润单核/巨噬细胞诱导产生骨吸收因子(如白细胞介素1、白细胞介素6、T肿瘤坏死因子 α),并通过激活T细胞诱导RANKL表达,一系列级联炎症反应诱导多核巨噬细胞分化破骨细胞,产生骨吸收效应^[47]。

Dickkopf-1(DKK-1)是一种经典 β -catenin/Wnt信号通路的分泌蛋白类抑制剂,抑制间充质干细胞向成骨细胞分化,在调节骨形成、骨吸收和骨转移中起重要作用^[48-49]。赵卫等^[50]检测了150例痛风性关节炎患者血清DKK-1和TRAP5b水平,发现较对照组相比,痛风性关节炎患者血清DKK-1水平显著增高($P < 0.01$);表明DKK-1作为抑制因子参与了痛风性骨破坏;痛风性关节炎患者血清DKK-1水平与TRAP5b水平呈正相关($P < 0.0001$)。TRAP5b是反映破骨细胞活性的重要指标,表明血清DKK-1水平可以反映破骨细胞活性,是临床监测痛风活动情况重要指标。GAVRIATOPOULOU等^[51]通过构建小鼠骨髓瘤模型的实验发现,DK利用中和性抗DKK-1抗体增加成骨细胞数量,减少破骨细胞数量,增加骨体积,为临床治疗痛风骨破坏提供了新靶点。

2.4 T细胞对骨破坏的影响 为研究T细胞促进RANK/RANKL通路对骨破坏的影响,LEE等^[9]体外建立实验组T细胞缺失的滑液单核细胞培养基、对照组含T细胞滑液单核细胞培养基,加入RANKL和M-CSF混合培养,利用TRAP染色计数TRAP⁺多核巨噬细胞,发现与对照组相比,T细胞缺失的滑液单核细胞培养基中TRAP⁺多核巨噬细胞数量减少约60%($P=0.028$),表明T细胞在破骨细胞的分化中起重要作用(图4)。

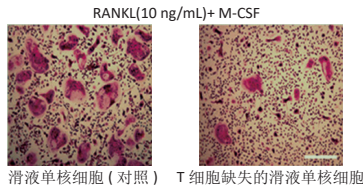


图4 | RANKL+M-CSF 诱导 T 细胞缺失的滑液单核细胞和滑液单核细胞朝破骨细胞分化^[9] (抗酒石酸酸性磷酸酶染色, 比例尺=50 μm)

KOTAKE 等^[47] 体外实验发现表达 RANKL 的激活态 T 细胞诱导自体单核细胞分化成破骨细胞, 而且这种 T 细胞过度产生 RANKL 会增加关节滑液游离 RANKL(sRANKL) 水平, 表明激活态 T 细胞是表达 RANKL 的主要载体, 在破骨细胞生成中起到桥梁作用。CHO 等^[52] 研究发现, 痛风晶体能增强 MALT 细胞中 CD69 的表达, 这被认为是 MALT 细胞激活的标志, 表明痛风晶体能促进 MALT 细胞激活; 此外, 还发现血清激活的 MAIT 细胞(黏膜相关稳定 T 细胞, T 细胞的一种亚型) 存在向关节滑液中迁移现象; 随后的实验发现, 激活态 MALT 细胞培养基中炎症因子(肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 17、白细胞介素 6) 蛋白表达、TAAP⁺ 多核巨噬细胞数量、吸收抗数量明显高于对照组, 表明尿酸钠晶体可以激活 T 细胞, 激活态 T 细胞表达炎症因子(肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 17、白细胞介素 6), 促进破骨样细胞分化, 产生骨破坏效应; 在此通路中存在 2 个关键环节: T 细胞的激活; 激活态 T 细胞向痛风组织、关节滑液的迁移效应。

2.5 中性粒细胞对骨破坏的影响 ALLAEYS 等^[20] 发现在显微镜下中性粒细胞可以将成骨细胞排列规则的长方体形态改变为具有多边形、纺锤形特点的星状形态, 这种改变依赖中性粒细胞与成骨细胞直接接触; 动力学实验表明, 这种形态学影响与中性粒细胞浓度和培养时间成正相关, 而且在接触短时间内(48 h), 分离两种细胞后, 这种效应可以被逆转。随后的实验发现, 中性粒细胞的存在促进成骨细胞收缩, 这种收缩不会改变成骨细胞基质矿化的数量, 可能与骨吸收密切相关; 经特殊染色的病理切片发现, 中性粒细胞存在痛风骨破坏病变附近, 周围成骨细胞丧失栅栏样排列形式而广泛收缩, 骨破坏区存在破骨细胞活动; 痛风晶体周围增生类骨组织上也发现成骨细胞。有动物实验表明, 中性粒细胞能激活破骨细胞、抑制成骨细胞^[53]。中性粒细胞改变成骨细胞形态, 抑制成骨细胞功能, 而收缩的成骨细胞导致内部基质更容易受破骨细胞影响, 而产生骨质缺损; 骨基质产生不规则钙化, 产生类骨组织, 主要是因为成骨细胞的在类骨组织中产生成骨作用, 中性粒细胞在骨破坏和骨重塑中起重要作用。

NETs 是一种中性粒细胞杀灭病原菌的防御机制, 这种白细胞引起的自身免疫反应可以抑制体内炎症急性发作。NETs 由多形核中性粒细胞颗粒蛋白和细胞外 DNA 网络构成, NE 是 NETs 的主要活性集群, 可以水解各种组织蛋白, 痛风引发的 NETs 可导致局部软骨损伤、周围组织损伤和骨重塑^[54-56]。JIA 等^[57] 体外实验研究了 NETs 导致骨破坏的详细机制, 利用 NETs 上清液处理人成骨细胞, 发现成骨细胞活性减弱, 碱性磷酸酶和骨保护素相关 mRNA 表达升高, RANKL 相关 mRNA 表达降低; 为了研究 NETs 对破骨细胞的影响, JIA 等将 NETs 与破骨细胞共同培养, 发现破骨细胞活性未发生改变, 将 NETs 与成骨细胞混合培养获得上清液, 利用上清液处理破骨细胞, 发现破骨细胞分化的标志物(TRAP、RANK、Ctsk) 显著增加。以上实验表明 NETs 不仅可以直接抑制成骨细胞活力, 还可以通过 RANKL/RANK、骨保护素失衡间接刺激破骨细胞分化。

2.6 基因突变与骨破坏的相关性 D HAYSHI 等^[58] 报告了一例肥胖合并全身多发痛风石的 27 岁男性患者, X 射线平片和 MRI 检查发现多处骨破坏病灶, 并且发现该患者存在 AGCB2 基因和 SLC16A9/MCT9 基因变异。MATSUO 等^[59] 通过全基因组关联研究发现, ABCG2/CBRP 是痛风易感基因; 报告还指出, 78.6% 的痛风患者存在 ABCG2 基因突变, 这种基因功能失调会显著增加痛风的发病风险($OR=22.2$)。NAKAYAMA 等^[60] 调查了 545 例痛风患者和 1 115 名健康受试者 MCT9 基因突变与痛风之间的关系, 发现 MCT9 基因突变与肾过慢性痛风相关, 与痛风易感性相关性, SLC16A9/MCT9 基因变异能轻度增加痛风发病风险。目前基因方向的研究主要集中在基因突变对痛风易感性影响, 暂无文献指出与骨破坏的关系, 该研究方向存在空缺。

图注: 培养 10 d 后, 与对照组相比, 缺乏 T 细胞的滑液单核细胞培养基破骨细胞分化程度弱。RANKL: 核因子 κB 受体活化因子配体

3 总结与展望 Summary and prospects

随着人类社会发展和生活质量的提高, 痛风的发病率逐年增高, 痛风性关节炎发展为最常见的炎症性关节炎^[61]。此外, 痛风已经发展为影响国人生活质量的第二大代谢性疾病, 痛风是慢性肾脏疾病发生和发展的重要危险因素^[62]。

2020 年美国风湿病协会(ACR) 指南提出的 42 项针对痛风的治疗建议中, 强烈建议慢性痛风、痛风石、痛风性骨损伤、急性痛风频繁发作的患者进行长期降尿酸治疗(ULT)^[63]。一项针对中国慢性痛风患者的前瞻性队列研究发现, 经 2 年的长期降尿酸治疗, 2 年药物拥有率(MPR) > 80% 的患者具有更好的血清尿酸达标率(从 23.3% 到 71.0%, $P < 0.001$), 长期降尿酸治疗明显降低急性痛风发作频率, 可触及的痛风石明显减少, 具有显著的临床疗效。但仅有 44.7% 患者 MRP > 80%, 降尿酸治疗的依从性较差是影响痛风治疗效果的主要原因^[64]。目前外科手术主要包括传统手术、关节镜下清理、关节置换等, 术后仍存在有创面不愈合、医源性功能损伤等并发症, 因此利用特殊溶解材料彻底清理尿酸晶体情况下避免伤正常组织、利用组织相容性材料处理、填充缺损骨质, 研发局部缓释材料预防尿酸晶体的再聚集都是组织工程学角度治疗骨质缺损的发展方向。降尿酸治疗方案治疗时间长、依从性差, 针对痛风性骨破坏的骨吸收通路的骨相关因子调节剂是基础研究的重要方向。综上所述, 不论是降尿酸治疗, 还是手术治疗均存在局限性, 探索短期、高效的临床诊疗治疗策略迫在眉睫。

各类基础性研究阐述了痛风破坏骨质的复杂炎症通路: 游离尿酸盐以固态晶体形式沉积在骨关节和软组织周围, 刺激骨组织(骨细胞、软骨细胞、成骨细胞) 引起 T 细胞源性和巨噬细胞源性骨吸收因子的聚集、释放, 骨吸收因子激活 RANKL/RANK 通路, 诱导 TRAF-6 和 JNK 化学分子释放, 激活单核/巨噬细胞, 产生破骨细胞样变。在破骨细胞分化、骨细胞、软骨细胞、成骨细胞形态、功能发生改变的过程中, 骨吸收因子介质又起到重要的调节和协同作用。NETs 学说从另一角度阐述了中性粒细胞吞噬尿酸钠晶体引发的级联炎症反应, 终末通路同样是 RANKL/RANK, 表明 RANKL/RANK 通路以及下游诱导破骨细胞分化的详细机制可能是痛风性骨破坏的重要研究靶点。目前有学者研究指出, AGCB2 基因和 SLC16A9/MCT9 基因变异与痛风易感性存在弱相关, 但缺乏基因变异与痛风性骨破坏的发作风险、严重程度的研究, 作者认为研究相关基因与痛风性骨破坏活动的相关性可以指导临床预防痛风性骨破坏。

致谢: 感谢滨州医学院烟台附属医院手足骨科的各位老师对资料收集整理和总结、文章写作思路提供的宝贵意见和支持。

作者贡献: 林泽玉负责综述构思设计和写作, 林泽玉参与文献收集、分析总结, 徐林负责文章校对, 徐林负责项目指导。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 文章撰写遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 声明)。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊投稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] SINGH JA, REDDY SG, KUNDUKULAM J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(2):192-202.
- [2] 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2017,56(3):235-248.
- [3] DANVE A, SEHRA ST, NEOGI T. Role of diet in hyperuricemia and gout. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35(4):101723.
- [4] FU T, CAO H, YIN R, et al. Associated factors with functional disability and health-related quality of life in Chinese patients with gout: a case-control study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):429.
- [5] 朱坤智, 卢涛, 罗张风, 等. 四肢痛风石外科治疗时机和适应证 [J]. *中国组织工程研究*, 2021,25(30):4883-4890.

- [6] LI Q, LI X, WANG J, et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMJ Open*. 2019;9(8):e026677.
- [7] CHHANA A, POOL B, CALLON KE, et al. Monosodium urate crystals reduce osteocyte viability and indirectly promote a shift in osteocyte function towards a proinflammatory and proresorptive state. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):208.
- [8] BOUCHARD L, DE MÉDICIS R, LUSSIER A, et al. Inflammatory microcrystals alter the functional phenotype of human osteoblast-like cells in vitro: synergism with IL-1 to overexpress cyclooxygenase-2. *J Immunol*. 2002;168(10):5310-5317.
- [9] LEE SJ, NAM KI, JIN HM, et al. Bone destruction by receptor activator of nuclear factor κ B ligand-expressing T cells in chronic gouty arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R164.
- [10] RESNICK D, BRODERICK TW. Intraosseous calcifications in tophaceous gout. *AJR Am J Roentgenol*. 1981;137(6):1157-1161.
- [11] BARTHELEMY CR, NAKAYAMA DA, CARRERA GF, et al. Gouty arthritis: a prospective radiographic evaluation of sixty patients. *Skeletal Radiol*. 1984;11(1):1-8.
- [12] CARTER JD, KEDAR RP, ANDERSON SR, et al. An analysis of MRI and ultrasound imaging in patients with gout who have normal plain radiographs. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(11):1442-1446.
- [13] YANG Y, GUO Y, YU S, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging findings in gouty arthritis involving large joints of the upper extremities. *BMC Med Imaging*. 2022;22(1):167.
- [14] TOWIWAT P, DOYLE AJ, GAMBLE GD, et al. Urate crystal deposition and bone erosion in gout: 'inside-out' or 'outside-in'? A dual-energy computed tomography study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):208.
- [15] MCQUEEN FM, DOYLE A, DALBETH N. Imaging in gout--what can we learn from MRI, CT, DECT and US?. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6):246.
- [16] SLOT O, TERSLEV L. Ultrasonographic signs of gout in symmetric polyarthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(11):3487.
- [17] NAREDO E, USON J, JIMÉNEZ-PALOP M, et al. Ultrasound-detected musculoskeletal urate crystal deposition: which joints and what findings should be assessed for diagnosing gout? *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1522-1528.
- [18] NEOGI T, JANSEN TL, DALBETH N, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1789-1798.
- [19] CAO L, ZHAO T, XIE C, et al. Performance of Ultrasound in the Clinical Evaluation of Gout and Hyperuricemia. *J Immunol Res*. 2021;2021:5550626.
- [20] ALLAEYS I, RUSU D, PICARD S, et al. Osteoblast retraction induced by adherent neutrophils promotes osteoclast bone resorption: implication for altered bone remodeling in chronic gout. *Lab Invest*. 2011;91(6):905-920.
- [21] KOTAKE S, UDAGAWA N, HAKODA M, et al. Activated human T cells directly induce osteoclastogenesis from human monocytes: possible role of T cells in bone destruction in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2001;44(5):1003-1012.
- [22] CHHANA A, AATI O, GAMBLE GD, et al. Path Analysis Identifies Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand, Osteoprotegerin, and Sclerostin as Potential Mediators of the Tophus-bone Erosion Relationship in Gout. *J Rheumatol*. 2016;43(2):445-449.
- [23] CHHANA A, CALLON KE, POOL B, et al. The effects of monosodium urate monohydrate crystals on chondrocyte viability and function: implications for development of cartilage damage in gout. *J Rheumatol*. 2013;40(12):2067-2074.
- [24] ALLAEYS I, RUSU D, PICARD S, et al. Osteoblast retraction induced by adherent neutrophils promotes osteoclast bone resorption: implication for altered bone remodeling in chronic gout. *Lab Invest*. 2011;91(6):905-920.
- [25] ZHANG Y, DAAKA Y. PGE2 promotes angiogenesis through EP4 and PKA $\text{C}\gamma$ pathway. *Blood*. 2011;118(19):5355-5364.
- [26] LU W, YU W, HE J, et al. Reprogramming immunosuppressive myeloid cells facilitates immunotherapy for colorectal cancer. *EMBO Mol Med*. 2021;13(1):e12798.
- [27] NI S, LING Z, WANG X, et al. Sensory innervation in porous endplates by Netrin-1 from osteoclasts mediates PGE2-induced spinal hypersensitivity in mice. *Nat Commun*. 2019;10(1):5643.
- [28] NAKANISHI M, ROSENBERG DW. Multifaceted roles of PGE2 in inflammation and cancer. *Semin Immunopathol*. 2013;35(2):123-137.
- [29] JIN J, TANG Q, LI Z, et al. Prostaglandin E2 regulates renal function in C57/BL6 mouse with 5/6 nephrectomy. *Life Sci*. 2017;174:68-76.
- [30] TU M, YANG M, YU N, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 activity in subchondral bone modifies a subtype of osteoarthritis. *Bone Res*. 2019;7:29.
- [31] JIANG W, JIN Y, ZHANG S, et al. PGE2 activates EP4 in subchondral bone osteoclasts to regulate osteoarthritis. *Bone Res*. 2022;10(1):27.
- [32] CHOE JY, PARK KY, KIM SK. Monosodium Urate in the Presence of RANKL Promotes Osteoclast Formation through Activation of c-Jun N-Terminal Kinase. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:597512.
- [33] 田晓玲, 陈莉, 刘满华, 等. 痛风性关节炎患者 NETs 表达水平与骨破坏、炎症因子的相关性分析 [J]. 广州医科大学学报, 2021,49(4):67-70.
- [34] ZOU Y, FEI Y, GAO H, et al. Association between musculoskeletal ultrasonography and bone remodelling markers and its role in disease monitoring of gout and hyperuricaemia. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(5):896-902.
- [35] CHHANA A, AATI O, GAMBLE GD, et al. Path Analysis Identifies Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand, Osteoprotegerin, and Sclerostin as Potential Mediators of the Tophus-bone Erosion Relationship in Gout. *J Rheumatol*. 2016;43(2):445-449.
- [36] HARRE U, DERER A, SCHORN C, et al. T cells as key players for bone destruction in gouty arthritis?. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6):135.
- [37] DALBETH N, SMITH T, NICOLSON B, et al. Enhanced osteoclastogenesis in patients with tophaceous gout: urate crystals promote osteoclast development through interactions with stromal cells. *Arthritis Rheum*. 2008;58(6):1854-1865.
- [38] CHOE JY, PARK KY, KIM SK. Monosodium Urate in the Presence of RANKL Promotes Osteoclast Formation through Activation of c-Jun N-Terminal Kinase. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:597512.
- [39] MURAKAMI T, NAKAMINAMI Y, TAKAHATA Y, et al. Activation and Function of NLRP3 Inflammasome in Bone and Joint-Related Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10):5365.
- [40] GIAMARELLOS-BOURBOULIS EJ, MOUKTAROU DI, BODAR E, et al. Crystalsof monosodium urate monohydrate enhance lipopolysaccharide-induced release of interleukin 1 beta by mononuclear cellsthrough a caspase 1-mediated process. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(2):273-278.
- [41] MARTINON F, PÉTRILLI V, MAYOR A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237-241.
- [42] CHEN CJ, SHI Y, HEARN A, et al. MyD88-dependent IL-1 receptorsignaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2262-2271.
- [43] SO A, DE SMEDT T, REVAZ S, et al. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(2):R28.
- [44] SCHLESINGER N, ALTEN RE, BARDIN T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: Results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1839-1848.
- [45] DALBETH N, GOSLING AL, GAFFO A, et al. Gout. *Lancet*. 2021;397(10287):1843-1855.
- [46] NAREDO E, USON J, JIMÉNEZ-PALOP M, et al. Ultrasound-detected musculoskeletal urate crystal deposition: which joints and what findings should be assessed for diagnosing gout? *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1522-1528.
- [47] KOTAKE S, UDAGAWA N, HAKODA M, et al. Activated human T cells directly induce osteoclastogenesis from human monocytes: possible role of T cells in bone destruction in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2001;44(5):1003-1012.
- [48] TAO SS, CAO F, SAM NB, et al. Dickkopf-1 as a promising therapeutic target for autoimmune diseases. *Clin Immunol*. 2022;245:109156.
- [49] HUANG Y, LIU L, LIU A. Dickkopf-1: Current knowledge and related diseases. *Life Sci*. 2018;209:249-254.
- [50] 赵卫, 高辉, 朱佳鑫, 等. 血清 Dickkopf-1 与原发性痛风性关节炎骨破坏的相关性 [J]. 北京大学学报 (医学版), 2012,44(2):254-258.
- [51] GAVRIATOPOULOU M, DIMOPOULOS MA, CHRISTOULAS D, et al. Dickkopf-1: a suitable target for the management of myeloma bone disease. *Expert Opin Ther Targets*. 2009;13(7):839-848.
- [52] CHO YN, JEONG HS, PARK KJ, et al. Altered distribution and enhanced osteoclastogenesis of mucosal-associated invariant T cells in gouty arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(8):2124-2134.
- [53] CHUNG R, COOL JC, SCHERER MA, et al. Roles of neutrophil-mediated inflammatory response in the bony repair of injured growth plate cartilage in young rats. *J Leukoc Biol*. 2006;80(6):1272-1280.
- [54] GUERRA M, HALLS VS, SCHATTERNY J, et al. Protease FRET Reporters Targeting Neutrophil Extracellular Traps. *J Am Chem Soc*. 2020;142(48):20299-20305.
- [55] DANIEL C, LEPPKES M, MUÑOZ LE, et al. Extracellular DNA traps in inflammation, injury and healing. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(9):559-575.
- [56] DAI XJ, TAO JH, FANG X, et al. Changes of Treg/Th17 Ratio in Spleen of Acute Gouty Arthri-tis Rat Induced by MSU Crystals. *Inflammation*. 2018;41(5):1955-1964.
- [57] JIA E, LI Z, GENG H, et al. Neutrophil extracellular traps induce the bone erosion of gout. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022;23(1):1128.
- [58] D HAYASHI R, YAMAOKA M, NISHIZAWA H, et al. Multiple Gouty Tophi with Bone Erosion and Destruction: A Report of an Early-onset Case in an Obese Patient. *Intern Med*. 2017;56(9):1071-1077.
- [59] MATSUO H, TAKADA T, ICHIDA K, et al. Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: a function-based genetic analysis in a Japanese population. *Sci Transl Med*. 2009;1(5):5ra11.
- [60] NAKAYAMA A, MATSUO H, SHIMIZU T, et al. Common missense variant of monocarboxylate transporter 9 (MCT9/SLC16A9) gene is associated with renal overload gout, but not with all gout susceptibility. *Hum Cell*. 2013;26(4):133-136.
- [61] HAINER BL, MATHESON E, WILKES RT. Diagnosis, treatment, and prevention of gout. *Am Fam Physician*. 2014;90(12):831-836.
- [62] 王旭, 罗冬平, 茹彦海, 等. 从慢性肾脏病角度看高尿酸血症与痛风的指南更新要点 [J]. 中国全科医学, 2021,24(33):4191-4195.
- [63] FITZGERALD JD, DALBETH N, MIKULS T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(6):879-895.
- [64] HU S, TERKELTAUB R, SUN M, et al. Palpable tophi and more comorbidities associated with adherence to urate-lowering medical therapy in a Chinese gout cohort. *Joint Bone Spine*. 2022;89(6):105435.

(责任编辑: ZN, WL, LCH)