

· 综 述 ·

泛素-蛋白酶体系统在类风湿关节炎研究中的应用进展

李朝辉, 孙忠义, 张峻玮, 聂伟志

(山东省文登整骨医院, 山东 威海 264400)

摘 要 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以反复发作的关节滑膜炎为特征的慢性系统性疾病,该病可能与蛋白酶对蛋白的作用失衡等有关。泛素-蛋白酶体系统是细胞内蛋白质降解的主要途径,其主要通过降解错误折叠的蛋白质来维持细胞稳态,其功能异常会导致细胞稳态失调,从而引发包括 RA 在内的多种疾病。本文对泛素-蛋白酶体系统进行了概述,并对泛素-蛋白酶体系统在 RA 发生发展中的作用、泛素-蛋白酶体系统与 RA 相关的信号通路、泛素-蛋白酶体抑制剂在 RA 治疗中的应用进行了综述。

关键词 关节炎, 类风湿; 泛素蛋白连接酶复合物; 蛋白酶体抑制剂; 综述

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种由自身免疫介导的慢性关节炎性疾病,随着病情进展可出现关节软骨和软骨下骨质破坏,病情严重可导致患者残疾甚至死亡^[1]。RA 的发生可能与环境、生活方式和遗传等因素有关,但其具体发生机制目前尚未完全明确^[2]。机体自身免疫调节失衡可引起炎症细胞浸润,造成局部炎症细胞密度增加,最终可在滑膜成纤维细胞、巨噬细胞、内皮细胞和淋巴细胞的相互作用下导致炎症发生^[3-4]。表观遗传修饰(包括 DNA、蛋白质等的修饰)进程异常,也与 RA 的发生发展有关^[5]。如 Fas 蛋白质家族泛素化修饰后,可诱导与 RA 有关的滑膜成纤维细胞凋亡^[6]。泛素-蛋白酶体系统是细胞内蛋白质降解的主要途径,其涉及多种细胞周期进程,与免疫调节失衡、炎症细胞浸润等密切相关,对 RA 的发生发展有重要影响^[7]。探索 RA 的潜在致病因素对全面认识和治疗 RA 至关重要。本文对泛素-蛋白酶体系统在 RA 研究中的应用进展进行了综述,以期对 RA 的治疗提供参考。

1 泛素-蛋白酶体系统概述

泛素是一种由 76 个氨基酸组成的多肽,广泛存在于真核细胞中,主要功能是修饰蛋白酶体降解过程中的靶蛋白^[8]。泛素-蛋白酶体系统主要通过降解蛋白质、激活核因子(nuclear factor, NF)及相关酶等发挥维持细胞内环境稳定等作用。泛素-蛋白酶体系统包含的 26S 蛋白酶体由 19S 调节复合物和 20S 核心复合物组成,后者主要包括 3 个 β 亚基(负责催

化亚基活性),即 $\beta 5$ (又称蛋白酶体亚基 $\beta - 5$,具有糜蛋白酶样活性)、 $\beta 1$ (又称蛋白酶体亚基 $\beta - 6$,具有半胱天冬酶样活性)和 $\beta 2$ (又称蛋白酶体亚基 $\beta - 7$,具有胰蛋白酶样活性)。泛素可通过其 C 末端甘氨酸与蛋白质内赖氨酸残基的 α -氨基形成 1 个肽键,进而募集其他酶类相结合形成酶复合物,这种酶复合物主要包括泛素激活酶类、泛素缀合酶类和泛素蛋白连接酶类^[9]。泛素通常由第 48 位赖氨酸残基形成的多聚泛素链介导完成泛素化修饰,之后被 26S 蛋白酶体复合物识别并降解,这种通过蛋白酶体复合物降解蛋白质的途径即泛素-蛋白酶体途径^[10-11]。

2 泛素-蛋白酶体系统在 RA 发生发展中的作用

虽然目前有多数研究发现泛素-蛋白酶体系统与多种疾病有关,但有关泛素-蛋白酶体系统在 RA 疾病进程中作用的研究却较为少见。Yamasaki 等^[12]研究发现,小鼠的滑膜蛋白过度表达可导致未折叠蛋白经泛素-蛋白酶体途径降解,从而使滑膜细胞过度生长,最终导致 RA 病情加重。Wang 等^[13]研究发现,肥大细胞上的多巴胺受体 3 可通过 mTOR/AKT/AMPK-LC3-泛素-TLR4 信号通路缓解 RA 小鼠的炎症症状,认为泛素-蛋白酶体系统在该通路中具有重要作用。Guo 等^[14]研究发现,肿瘤坏死因子受体相关因子(tumor necrosis factor receptor associated factor, TRAF)-6 可降低胶原诱导的 RA 大鼠滑膜组织中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)水平,认为 TRAF-6 可作为 E3 泛素连接酶,通过泛素-蛋白酶体系统介导靶蛋白的降解并抑制下游信号通路

的激活。

3 泛素-蛋白酶体系统与 RA 相关的信号通路

目前尚无大量直接证据证明泛素-蛋白酶体系统在 RA 的疾病进程中发挥作用,但可通过泛素-蛋白酶体系统与 RA 相关的信号通路推测泛素-蛋白酶体系统在 RA 疾病进程中的作用。泛素-蛋白酶体系统介导的与 RA 相关的信号通路主要包括氧化应激(oxidative stress, OS) 信号通路、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 信号通路、主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC) 信号通路和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路。

3.1 OS 信号通路 由于 OS 可破坏碳水化合物、脂质、DNA 和蛋白质等的结构,机体存在多种自我防御机制抵抗 OS 造成的损伤^[15]。氧化剂和活性氧(reactive oxygen species, ROS) 是 OS 的关键介质,其中 ROS 可以通过影响酶表达、中性粒细胞脱颗粒等损坏骨和软骨组织^[16-17]。正常情况下,泛素-蛋白酶体系统具有抗氧化作用;但在某些条件下,ROS 的介质如脂质过氧化代谢产物会损伤蛋白酶体,导致 OS 加重^[18]。此外,泛素化底物的增加也可能导致 OS 加重^[19]。Balogh 等^[20-21] 研究发现,OS 信号通路在 RA 发展中的作用主要涉及血管生成、滑膜增生和炎症浸润 3 个方面。Zhao 等^[22] 研究发现,与 OS 有关的嗜中性粒细胞胞质因子 1 编码区的多态性与 RA 的遗传易感性有关。Lin 等^[23] 研究发现,ROS 可以通过调节 Th1/Th2 和 Th17/Treg 的平衡影响烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2 缺陷 RA 小鼠的病情进展。ROS 引起的免疫细胞代谢紊乱、分化异常及炎症介质释放也是引发 RA 的重要因素^[24]。Wang 等^[25] 研究发现,泛素连接酶 cullin3 可通过泛素-蛋白酶体系统促进 NF- κ B 相关因子 2 降解,从而引起 ROS 增加,使大鼠成纤维细胞样滑膜细胞增殖,最终加剧 RA 病情。

3.2 TNF- α 信号通路 RA 的发生机制与炎症细胞因子水平等有关,如白细胞介素(interleukin, IL)-1 和 TNF- α 等炎症细胞因子在 RA 患者的滑液、滑膜和血清中均有异常高表达。IL-1 和 TNF- α 引起的软骨破坏主要由活化的成纤维细胞介导^[26]。TNF- α 负责调节免疫应答、细胞生长、炎症反应、细胞分化和凋亡等,这些主要由肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)-1 和 TNFR-2

介导,而 TNF- α 则通过启动炎症细胞因子级联反应造成软骨破坏^[27]。Behl 等^[28] 研究发现,在 RA 患者中, TNF- α 主要由 CD68⁺ 巨噬细胞产生,生成的 TNF- α 反过来激活巨噬细胞和内皮细胞,最终导致细胞粘附分子、IL-1、IL-6、IL-10、IL-8、前列腺素 E2、胶原酶、II 型和 III 型胶原,以及粒细胞巨噬细胞集落刺激因子的生成增加。TNF- α 和受体相互作用蛋白激酶 1 可以激活 NF- κ B, NF- κ B 及其受体活化因子属于 TNFR 家族,存在于破骨细胞中,而破骨细胞主要通过 NF- κ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 和破骨细胞分化因子实现活化和分化,其中破骨细胞分化因子是影响 RA 患者骨损伤程度的重要因素^[29]。NF- κ B 的异常表达会导致关节炎症的发生^[30]。TRAF 相互作用蛋白可通过抑制 NF- κ B 信号通路的激活减少炎症细胞因子和 MMP 的产生,并且还能与转化生长因子 β 激活激酶(transforming growth factor beta activated kinase, TAK)-1 相互作用,促进 TAK-1 泛素化降解,从而抑制 RA 成纤维样滑膜细胞(fibroblast-like synoviocytes, FLS) 增殖,延缓病情进展^[14]。泛素特异性蛋白酶(ubiquitin-specific protease, USP)-5 可与 TRAF-6 相互作用,防止 TRAF-6 被泛素-蛋白酶体系统降解,从而激活 NF- κ B 信号通路,加速 RA 疾病进程^[31]。E3 泛素连接酶锌指蛋白 3 可通过泛素-蛋白酶体系统调控 Wnt 和 NF- κ B 信号通路,加重 RA 病情^[32]。

3.3 MHC 信号通路 真核细胞中多数蛋白质通过泛素-蛋白酶体系统降解,泛素-蛋白酶体系统功能异常可导致自身免疫性疾病和神经退行性疾病。泛素-蛋白酶体系统可参与 MHC-I 类抗原呈递,并通过抗原呈递细胞发挥作用。Trentini 等^[33] 研究发现, MHC-I 分子上的多肽可通过泛素-蛋白酶体系统产生,认为泛素-蛋白酶体系统对多肽的产生及 MHC-I 类分子的呈递有一定作用。Wei 等^[34] 研究发现,低分子量多肽(low molecular weight protein, LMP)-2 和 LMP-7 是在 MHC 复合体中的蛋白酶体亚基,这些亚基的诱导剂是干扰素- γ ,而干扰素- γ 可通过增高机体 ROS 水平造成 DNA 和细胞损伤。Scherer 等^[35] 研究发现,泛素-蛋白酶体系统可通过调节 MHC 抗原呈递影响免疫细胞功能,可能会加速 RA 疾病进程。

3.4 MAPK 信号通路 MAPK 信号通路由 c-Jun 氨基末端激酶/应激活化蛋白激酶、p38 MAPK、细胞外信号调节激酶组成,可调控多种细胞功能,对 RA 的发生发展有重要影响^[36-37]。Li 等^[38]研究发现,MAPK 可导致 RA 患者 IL-1、IL-6 和 TNF- α 浓度升高,同时促使滑膜血管生成。Zhu 等^[39]研究发现,泛素化修饰对 MAPK 信号传导,尤其是 c-Jun 氨基末端激酶信号传导有重要作用。TAK-1 可通过 NF- κ B、c-Jun 氨基末端激酶通路起到促进骨和软骨破坏的作用,还可通过激活 c-Jun 氨基末端激酶通路导致滑膜成纤维细胞样细胞形成。Tarantino 等^[40]研究发现,泛素化修饰可通过抑制 TAK-1 磷酸化延缓关节炎进程。虽然有关泛素-蛋白酶体系统在 RA 疾病进程中作用的研究较为少见,但是从泛素-蛋白酶体系统和 RA 共同涉及的信号通路中可以推测出泛素-蛋白酶体系统可能会通过相关信号通路影响 RA 的疾病进程,这为 RA 的药物治疗提供了新的方向。

4 泛素-蛋白酶体抑制剂在 RA 治疗中的应用

泛素-蛋白酶体系统可通过多条与 RA 相互关联的信号通路影响 RA 的疾病进程,并且在不同信号通路中所发挥的作用也不同。蛋白酶体抑制剂是一种抑制蛋白酶体功能或蛋白水解反应的化合物,其主要通过与蛋白酶体的活性部位相结合发挥抑制蛋白酶体活性的作用^[41]。此外,蛋白酶体抑制剂还可以维持抗凋亡蛋白和促凋亡蛋白之间的平衡^[42]。Swarnkar 等^[43]研究发现,蛋白酶体抑制剂可通过抑制 TAK-1、TRAF-6 信号通路增强恶性肿瘤细胞对化疗的敏感性。蛋白酶体抑制剂还可以抑制炎症细胞因子、细胞粘附分子和酶的表达,因此被认为是一种抗炎药物^[44]。

目前已经发现多种天然存在以及人工合成的泛素-蛋白酶体抑制剂,这些抑制剂可以通过靶向蛋白酶的水解位点发挥作用^[45]。目前临床常用的泛素-蛋白酶体抑制剂为硼替佐米,该药主要通过调控泛素-蛋白酶体系统来抑制蛋白质的降解,多用于治疗复发性多发性骨髓瘤和小细胞淋巴瘤^[46]。Morin 等^[47]研究发现,硼替佐米可以通过调控 26S 蛋白酶体抑制细胞增殖,可用于治疗恶性肿瘤和关节炎。Udalova 等^[48]研究发现,泛素-蛋白酶体系统可通过调节巨噬细胞功能下调一氧化氮水平,进而抑制炎症

因子释放。Ahmed 等^[49]研究发现,蛋白酶体抑制剂 MG132 可减轻佐剂性关节炎大鼠的关节炎症状。Miagkov 等^[50]研究发现,蛋白酶体抑制剂 MG132 可降低链球菌细胞壁诱导的关节炎大鼠的滑膜细胞凋亡比例。Roodman 等^[51]研究发现,蛋白酶体抑制剂可促进小鼠的成骨细胞分化和骨形成。在慢性炎症性疾病的发展过程中,破骨细胞可通过过度激活 NF- κ B 加速骨丢失^[52]。NF- κ B 信号通路是 RA 的主要炎症通路之一,而蛋白酶体抑制剂 MG132 可通过抑制 NF- κ B 信号通路发挥对 RA 的治疗作用^[53]。

除了上述泛素-蛋白酶体抑制剂外,一些靶向泛素连接酶的抑制剂也对 RA 有治疗作用。Yagishita 等^[54]研究发现,滑膜蛋白自身泛素化活性抑制剂可通过 E3 泛素连接酶抑制 RA 小鼠的滑膜细胞增殖,从而减轻 RA 症状。Yang 等^[55]研究发现,桑色素作为 USP-7 抑制剂可限制 FLS 迁移,从而减轻关节炎症状。Wang 等^[56]研究发现,沙鲁布林可通过调控泛素-蛋白酶体系统促进 P65 蛋白降解,进而抑制 RANKL 诱导的破骨细胞生成,最终减轻胶原诱导关节炎小鼠的关节炎症状。

5 小结

泛素-蛋白酶体系统是细胞内蛋白质降解的主要途径,该系统可通过 TNF- α 、MAPK 等信号通路影响 RA 的疾病进程。泛素-蛋白酶体系统功能异常可导致 OS 增强、炎症反应加剧,从而导致 RA 等疾病的发生发展。目前治疗 RA 的常用药物包括非甾体消炎药、糖皮质激素及改善病情的抗风湿药,而蛋白酶体抑制剂则可能是 RA 的潜在治疗药物。泛素-蛋白酶体抑制剂可以通过抑制 OS 和炎症反应缓解 RA 病情。未来需要进行高质量的基础和临床研究来进一步观察泛素-蛋白酶体抑制剂对 RA 的治疗作用,从而为 RA 的靶向治疗提供参考。

参考文献

- [1] SZUMILAS K, SZUMILAS P, SŁUCZANOWSKA - GŁĄBOWSKA S, et al. Role of adiponectin in the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 8265.
- [2] GREENBLATT H K, KIM H A, BETTNER L F, et al. Pre-clinical rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis prevention[J]. Curr Opin Rheumatol, 2020, 32(3): 289-296.
- [3] WEYAND C M, GORONZY J J. The immunology of rheumatoid arthritis[J]. Nat Immunol, 2021, 22(1): 10-18.
- [4] BUCH M H, EYRE S, MCGONAGLE D. Persistent inflam-

- matory and non – inflammatory mechanisms in refractory rheumatoid arthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(1): 17 – 33.
- [5] GUO S, XU L, CHANG C, et al. Epigenetic regulation mediated by methylation in the pathogenesis and precision medicine of rheumatoid arthritis[J/OL]. *Front Genet*, 2020, 11 [2021 – 12 – 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32849810/>.
- [6] HUTAMI I R, TANAKA E, IZAWA T. Crosstalk between Fas and S1P1 signaling via NF – kB in osteoclasts controls bone destruction in the TMJ due to rheumatoid arthritis[J]. *Jpn Dent Sci Rev*, 2019, 55(1): 12 – 19.
- [7] GACZYNSKA M, OSMULSKI P A. Targeting protein – protein interactions in the ubiquitin – proteasome pathway[J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2018, 110: 123 – 165.
- [8] YIN Z, POPELKA H, LEI Y, et al. The roles of ubiquitin in mediating autophagy[J]. *Cells*, 2020, 9(9): 2025.
- [9] ÇETIN G, KLAFAK S, STUDENCKA – TURSKI M, et al. The ubiquitin – proteasome system in immune cells[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(1): 60.
- [10] GRICE G L, NATHAN J A. The recognition of ubiquitinated proteins by the proteasome[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(18): 3497 – 3506.
- [11] SONG R, PENG W, ZHANG Y, et al. Central role of E3 ubiquitin ligase MG53 in insulin resistance and metabolic disorders[J]. *Nature*, 2013, 494(7437): 375 – 379.
- [12] YAMASAKI S, YAGISHITA N, TSUCHIMOTO K, et al. Rheumatoid arthritis as a hyper-endoplasmic-reticulum-associated degradation disease[J]. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7(5): 181 – 186.
- [13] WANG B, LI X, LI M, et al. Dopamine D3 receptor signaling alleviates mouse rheumatoid arthritis by promoting Toll – like receptor 4 degradation in mast cells[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3): 240.
- [14] GUO J, CAO X, MA X, et al. Tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 (TRAF6) inhibition modulates bone loss and matrix metalloproteinase expression levels in collagen – induced rheumatoid arthritis rat [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(6): 4017 – 4028.
- [15] BJØRKLUND G, MEGUID N A, EL – BANA M A, et al. Oxidative stress in autism spectrum disorder[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(5): 2314 – 2332.
- [16] YANG S, LIAN G. ROS and diseases: role in metabolism and energy supply[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 467(1/2): 1 – 12.
- [17] SMALLWOOD M J, NISSIM A, KNIGHT A R, et al. Oxidative stress in autoimmune rheumatic diseases[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 125: 3 – 14.
- [18] ALVA N, PANISELLO – ROSELLÓ A, FLORES M, et al. Ubiquitin – proteasome system and oxidative stress in liver transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(31): 3521 – 3530.
- [19] DA FONSECA L J S, NUNES – SOUZA V, GOULART M O F, et al. Oxidative stress in rheumatoid arthritis: what the future might hold regarding novel biomarkers and add – on therapies[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019 [2021 – 12 – 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31934269/>.
- [20] BALOGH E, VEALE D J, MCGARRY T, et al. Oxidative stress impairs energy metabolism in primary cells and synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 95.
- [21] MATEEN S, MOIN S, ZAFAR A, et al. Redox signaling in rheumatoid arthritis and the preventive role of polyphenols[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 463: 4 – 10.
- [22] ZHAO J, MA J, DENG Y, et al. A missense variant in NCF1 is associated with susceptibility to multiple autoimmune diseases[J]. *Nat Genet*, 2017, 49(3): 433 – 437.
- [23] LIN W, SHEN P, SONG Y, et al. Reactive oxygen species in autoimmune cells: function, differentiation, and metabolism [J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12 [2021 – 12 – 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33717180/>.
- [24] SHEN Y, WEN Z, LI Y, et al. Metabolic control of the scaffold protein TKS5 in tissue – invasive, proinflammatory T cells[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(9): 1025 – 1034.
- [25] WANG G, XIE X, YUAN L, et al. Resveratrol ameliorates rheumatoid arthritis via activation of SIRT1 – Nr2f2 signaling pathway[J]. *Biofactors*, 2020, 46(3): 441 – 453.
- [26] ALIVERNINI S, MACDONALD L, ELMESMARI A, et al. Distinct synovial tissue macrophage subsets regulate inflammation and remission in rheumatoid arthritis[J]. *Nat Med*, 2020, 26(8): 1295 – 1306.
- [27] GUO X, WANG S, GODWOOD A, et al. Pharmacodynamic biomarkers and differential effects of TNF- and GM – CSF-targeting biologics in rheumatoid arthritis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(4): 646 – 653.
- [28] BEHL T, CHADHA S, SACHDEVA M, et al. Ubiquitination in rheumatoid arthritis[J/OL]. *Life Sci*, 2020, 261 [2021 – 12 – 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32961230/>.
- [29] PALA O, DIAZ A, BLOMBERG B B, et al. B lymphocytes in rheumatoid arthritis and the effects of anti – TNF – α agents

- on B lymphocytes; a review of the literature [J]. *Clin Ther*, 2018, 40(6): 1034 – 1045.
- [30] MITCHELL J P, CARMODY R J. NF – κ B and the transcriptional control of inflammation [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2018, 335: 41 – 84.
- [31] LUO X B, XI J C, LIU Z, et al. Proinflammatory effects of ubiquitin – specific protease 5 (USP5) in rheumatoid arthritis fibroblast – like synoviocytes [J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2020 [2021 – 12 – 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32214906/>.
- [32] LIANG J J, LI H R, CHEN Y, et al. ZNRF3 regulates collagen-induced arthritis through NF – κ B and wnt pathways [J]. *Inflammation*, 2020, 43(3): 1077 – 1087.
- [33] TRENTINI D B, PECORARO M, TIWARY S, et al. Role for ribosome – associated quality control in sampling proteins for MHC class I – mediated antigen presentation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(8): 4099 – 4108.
- [34] WEI J, ZANKER D, DI CARLUCCIO A R, et al. Varied role of ubiquitylation in generating MHC class I peptide ligands [J]. *J Immunol*, 2017, 198(10): 3835 – 3845.
- [35] SCHERER H U, HÄUPL T, BURMESTER G R. The etiology of rheumatoid arthritis [J/OL]. *J Autoimmun*, 2020, 110 [2021 – 12 – 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31980337/>.
- [36] 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.
- [37] HE Y, MENG X. MAPK signaling: emerging roles in lateral root formation [J]. *Trends Plant Sci*, 2020, 25(2): 126 – 129.
- [38] LI Z Z, TAN J P, WANG L L, et al. Andrographolide benefits rheumatoid arthritis via inhibiting MAPK pathways [J]. *Inflammation*, 2017, 40(5): 1599 – 1605.
- [39] ZHU S, YE Y, SHI Y, et al. Sonic hedgehog regulates proliferation, migration and invasion of synoviocytes in rheumatoid arthritis via JNK signaling [J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11 [2021 – 12 – 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32670287/>.
- [40] TARANTINO N, TINEVEZ J Y, CROWELL E F, et al. TNF and IL – 1 exhibit distinct ubiquitin requirements for inducing NEMO – IKK supramolecular structures [J]. *J Cell Biol*, 2014, 204(2): 231 – 245.
- [41] KWON Y T, CIECHANOVER A. The ubiquitin code in the ubiquitin – proteasome system and autophagy [J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(11): 873 – 886.
- [42] WILLIS S D, HANLEY S E, BEISHKE T, et al. Ubiquitin – proteasome – mediated cyclin C degradation promotes cell survival following nitrogen starvation [J]. *Mol Biol Cell*, 2020, 31(10): 1015 – 1031.
- [43] SWARNKAR G, CHEN T H, ARRA M, et al. NUMBL interacts with TAK1, TRAF6 and NEMO to negatively regulate NF – κ B signaling during osteoclastogenesis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 12600.
- [44] FRICKER L D. Proteasome inhibitor drugs [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2020, 60: 457 – 476.
- [45] WANG X, MEUL T, MEINERS S. Exploring the proteasome system: a novel concept of proteasome inhibition and regulation [J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2020, 211 [2021 – 12 – 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32173559/>.
- [46] WILLIAMSON M J, BLANK J L, BRUZZESE F J, et al. Comparison of biochemical and biological effects of ML858 (salinosporamide A) and bortezomib [J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(12): 3052 – 3061.
- [47] MORIN A, SOANE C, PIERCE A, et al. Proteasome inhibition as a therapeutic approach in atypical teratoid/rhabdoid tumors [J/OL]. *Neurooncol Adv*, 2020, 2(1) [2021 – 12 – 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32642704/>.
- [48] UDALOVA I A, MANTOVANI A, FELDMANN M. Macrophage heterogeneity in the context of rheumatoid arthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(8): 472 – 485.
- [49] AHMED A S, LI J, AHMED M, et al. Attenuation of pain and inflammation in adjuvant – induced arthritis by the proteasome inhibitor MG132 [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(7): 2160 – 2169.
- [50] MIAGKOV A V, KOVALENKO D V, BROWN C E, et al. NF – κ B activation provides the potential link between inflammation and hyperplasia in the arthritic joint [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(23): 13859 – 13864.
- [51] ROODMAN G D. Bone building with bortezomib [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(2): 462 – 464.
- [52] ZHANG W, XU W, CHEN W, et al. Interplay of autophagy inducer rapamycin and proteasome inhibitor MG132 in reduction of foam cell formation and inflammatory cytokine expression [J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(8): 1235 – 1248.
- [53] ILCHOVSKA D D, BARROW D M. An overview of the NF – κ B mechanism of pathophysiology in rheumatoid arthritis, investigation of the NF – κ B ligand RANKL and related nutritional interventions [J/OL]. *Autoimmun Rev*,

2021, 20 (2) [2021 - 12 - 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33340772/>.

- [54] YAGISHITA N, ARATANI S, LEACH C, et al. RING - finger type E3 ubiquitin ligase inhibitors as novel candidates for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Int J Mol Med, 2012, 30(6): 1281 - 1286.

- [55] YANG L, CAO N, MIAO Y, et al. Morin acts as a USP7 inhibitor to hold back the migration of rheumatoid arthritis fi-

broblast - like synoviocytes in a "Prickle1 - mTORC2" dependent manner[J/OL]. Mol Nutr Food Res, 2021, 65(19) [2021 - 12 - 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34331380/>.

- [56] WANG Z, LI Z, WANG G, et al. Salubrinal alleviates collagen - induced arthritis through promoting P65 degradation in osteoclastogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(7): 3501.

(收稿日期: 2021-12-29 本文编辑: 郭毅曼)

(上接第 47 页)

学特征诊断代谢性骨病时, 出现假阴性 8 例, 其中 2 例为继发性甲状旁腺功能亢进患者, 但表现为恶性肿瘤骨转移超级骨显像影像学特征, CT 检查结果显示患者全身多处骨骼有“棕色瘤”形成且部分骨骼骨折。

本研究结果表明, 超级骨显像影像学特征诊断恶性肿瘤骨转移和代谢性骨病具有一定的应用价值。临床医生应充分认识不同类型疾病的超级骨显像影像学特征, 以便于辅助相关疾病的诊断。

参考文献

- [1] 程艳, 罗丽萍, 胡珊, 等. 骨显像剂异常浓聚程度及前列腺癌骨转移预测模型的单中心研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(10): 876 - 881.
- [2] PETERSEN L J, MORTENSEN J C, BERTELSEN H, et al. Computer - assisted interpretation of planar whole - body bone scintigraphy in patients with newly diagnosed prostate cancer[J]. Nucl Med Commun, 2015, 36(7): 679 - 685.
- [3] BIELICKAITE J, ZADEIKAITE R, JURKIENE N, et al. Comparison of serum prostate specific antigen levels and bone scintigraphy in patients with prostate carcinoma[J]. Medicina (Kaunas), 2003, 39(9): 867 - 871.
- [4] BORO H, GOYAL A, NAIK S S, et al. Primary Sjögren's syndrome manifesting as sclerotic metabolic bone disease[J/OL]. BMJ Case Rep, 2021, 14(1) [2021 - 02 - 24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33431459/>.
- [5] KRISHNAPPA B, JADHAV S R, LILA A R, et al. Tumour-induced osteomalacia due to an intra - abdominal mesenchymal tumour [J/OL]. BMJ Case Rep, 2019, 12(12) [2021 - 02 - 24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6904179/>.
- [6] 曾令鹏, 罗侃莹, 张庆, 等. 58 例超级骨显像分析[J]. 中国临床医学影像杂志, 2020, 31(6): 446 - 449.

- [7] 曾令鹏, 张庆, 关晏星, 等. POEMS 综合征骨显像表现为超级骨显像 1 例[J]. 中国临床医学影像杂志, 2020, 31(1): 74 - 75.
- [8] 任静芸, 李燕, 罗亚平. 超级骨显像的鉴别诊断一例[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(1): 39 - 40.
- [9] KULKARNI M, SONI A, SHETKAR S, et al. Coexistent superscan and Lincoln sign on bone scintigraphy[J]. Clin Nucl Med, 2017, 42(8): 630 - 632.
- [10] 安锐, 黄钢. 核医学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 241 - 247.
- [11] 黄建敏, 潘莉萍, 刘晓梅, 等. 骨扫描中的超级骨显像[J]. 中国临床医学影像杂志, 2009, 20(9): 711 - 713.
- [12] BUCKLEY O, O'KEEFE S, GEOGHEGAN T, et al. 99mTc bone scintigraphy superscans: a review[J]. Nucl Med Commun, 2007, 28(7): 521 - 527.
- [13] HARSHMAN L K, LATIFI H R, GRIFFETH L K. Visualization of discrete sacral foramina as an ancillary sign of superscan[J]. Clin Nucl Med, 2011, 36(1): 21 - 24.
- [14] PACCOU J, PFLIMLIN A, GLOWACKI F, et al. A challenging case of tumor - induced osteomalacia[J]. Am J Med, 2021, 134(1): e60 - e61.
- [15] LIN C Y, CHEN Y W, CHANG C C, et al. Bone metastasis versus bone marrow metastasis? Integration of diagnosis by (18) F - fluorodeoxyglucose positron emission/computed tomography in advanced malignancy with super bone scan: two case reports and literature review[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2013, 29(4): 229 - 233.
- [16] 王立兴, 朱吉高, 刘娟. 肾性骨病的影像诊断分析[J]. 广西中医学院学报, 2010, 13(1): 34 - 35.
- [17] LACOMBE J M, ROPER R J. Skeletal dynamics of down syndrome: a developing perspective [J/OL]. Bone, 2020, 133 [2021 - 02 - 24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7044033/>.

(收稿日期: 2021-03-12 本文编辑: 吕宁)