

掌腱膜挛缩症发病机制研究进展

张睿 徐佳 王晓昱 康庆林

摘要 掌腱膜挛缩症(DD)是以掌、指筋膜纤维组织异常增生为特征,逐步导致掌指关节和指间关节出现不可逆性屈曲畸形的疾病,可严重影响手功能。然而,DD发病机制尚不明确。许多研究已证实,Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号转导通路和蛋白激酶B(Akt)信号转导通路效应分子的异常激活以及局部炎症和免疫异常均与DD发生和发展有关。尽管目前这些发现尚不能以“一元论”完美地揭示DD的发病机制,但未来或许可以围绕新的基因组学改变、重要信号分子和动物模型建立等方面开展研究,从而寻找DD发病机制中重要的信号节点,以实现针对基因或信号分子的精准靶向治疗。该文拟对DD病理生理学、遗传学、细胞信号转导通路和细胞外环境等方面的研究进展进行综述,为治疗DD探索新思路与新方法。

关键词 掌腱膜挛缩症;发病机制;遗传学;信号转导通路;细胞外环境

DOI: 10.3969/j.issn.1673-7083.2021.03.006

掌腱膜挛缩症(DD)是以掌、指筋膜纤维组织异常增生为特征,逐步导致掌指关节和指间关节出现不可逆性屈曲畸形的疾病,可严重影响手功能^[1]。国外的研究资料显示,DD发病率随年龄增长而增加,可达4%~6%,并具有明显的人种差异^[2]。我国至今尚缺少较完整的流行病学研究资料。多年来,由于学者们对DD发病机制认识不足,靶向治疗方案很难得到开发,故DD治疗局限于支具、纤维蛋白酶注射和外科干预等方法,复发率较高^[3]。

1 病理生理学

肌成纤维细胞由成纤维细胞分化而来,可合成大量胶原,且其细胞质内含有肌纤维束。在DD病变组织中,收缩的肌成纤维细胞可以通过形成挛缩结节产生纵向回缩力,而沉积的胶原则与结缔组织整合并产生条索,最终造成不可逆的挛缩畸形。

Malsagova等^[4]发现,掌指关节周围有一种新的微结构即掌指螺旋片。该结构近端起自腱前带,远端与Cleland韧带和Grayson韧带相延续,螺旋攀附于指掌侧固有神经血管束周围,能够增强神经血管束的稳定性。该结构的发现可以解释骨间肌和蚓状肌参与的DD掌指关节挛缩病例中螺旋条索的来源^[5]。

2 遗传学

2.1 遗传特性

DD有一定的遗传倾向。Dibenedetti等^[6]对

DD开展流行病学调查,发现该病具有多种常染色体遗传特性。Larsen等^[7]的研究证实,患病亲代的同卵双生子发病率较高,提示遗传因素在DD发病中的重要性。DD常与糖尿病、癫痫等疾病发生于同一个体,这些疾病可由线粒体基因突变引起^[8]。Bayat等^[9]认为,DD也具有母系遗传特征。然而,目前尚缺乏针对DD的遗传学检测方法。

2.2 基因组学

目前尚未发现DD的单一致病基因,但某些基因突变或表达异常可能与DD发生和发展有关。

编码基因内部的单核苷酸多态性(SNP)可直接影响蛋白结构或其表达水平。多个全基因组关联研究(GWAS)正逐步揭示DD发病的基因组学基础。Dolmans等^[10]通过GWAS首次报道,多个Wnt信号转导通路相关基因的SNP位点与DD有关,其中WNT2、WNT4、WNT7B和R-脊椎蛋白(RSPO)2等基因已通过牵连位点间的基因关系分析得到证实。过度激活的Wnt信号转导通路与器官纤维化有关,上述基因的表达产物均可直接或间接参与Wnt信号转导通路,并通过Wnt信号转导通路的依赖或非依赖途径引起组织过度纤维化^[11]。Becker等^[12]通过全基因组荟萃分析发现,近年来发现的Wnt信号转导通路异常均可导致DD发病。在Dolmans等^[10]的GWAS基础上,Ng等^[13]将可能的致病基因位点数量扩充至26个并开展更大样本的GWAS,发现这些致病基因位点主要位于Wnt信号转导通路相关基因座内或其附近,再次证实Wnt信

号转导通路在 DD 发病中的重要性。Major 等^[14]通过表达组学相关研究(TWAS)发现,位于 6、11、16 和 17 号染色体的基因区段与 DD 发病相关,可证实相关基因在 DD 发病和进展中发挥作用。Jung 等^[15]通过加权基因共表达网络分析(WGCNA)发现,内质网应激和未折叠蛋白反应相关基因表达在 DD 病变组织中均有显著改变,并通过多表型回归分析证实锌指蛋白 57 相关基因在 DD 发生和发展中与异常蛋白合成、堆积有关。Riester 等^[16]发现,DD 病变组织中与胶原合成相关的微 RNA(miRNA)转录显著减少,提示非编码 RNA 可能调控 DD 发生,尤其在调控细胞外基质蛋白合成等方面。

尽管学者们对 DD 的基因组学研究尚不完善,但过度激活或缺乏抑制的 Wnt 信号转导通路很可能是 DD 发病的重要环节。针对该信号转导通路相关基因的研究或许有助于开发 DD 的基因学检测方法和靶向药物。此外,不同学者的研究发现了不同的 DD 遗传特性。通过检测突变基因的核内(染色体)或核外(线粒体等)位置可对 DD 进行分型,将有助于 DD 诊断并予以更有针对性的治疗。

3 细胞信号转导通路

3.1 Wnt/ β -catenin 信号转导通路

多种 Wnt 蛋白均可激活相关膜受体,从而抑制糖原合酶激酶-3 β 对 β -连环蛋白(β -catenin)的磷酸化并减少 β -catenin 降解,使 β -catenin 能够在核内富集并与 T 细胞因子或淋巴样增强子结合蛋白结合,从而调控靶基因表达,促进细胞增殖与存活^[17]。虽然 β -catenin 降解还会受到整合素信号转导通路、p53 和转化生长因子(TGF)- β 等调控,但目前仅报道 TGF- β 与 DD 相关^[18-20]。

过度激活的 Wnt 信号转导通路可促进成纤维细胞增殖,导致器官纤维化^[11]。DD 患者成纤维细胞可大量增殖,多个 GWAS 亦发现 WNT 基因的 SNP 变异。虽然学者们尚未证实能够过度激活 Wnt 信号转导通路的 WNT 基因稳定突变,但已发现 β -catenin 在 DD 病变组织中表达水平升高^[21]。鉴于 Wnt 信号转导通路异常与 DD 发生和发展有关,能够促进 β -catenin 降解或抑制其激活靶基因的相关药物或将成为靶向治疗 DD 和降低 DD 复发率的新选择。

3.2 Akt 信号转导通路

蛋白组学研究已证实,蛋白激酶 B(Akt)信号转导通路在 DD 发病中具有重要作用。胰岛素样生长

因子 1 受体(IGF-1R)和 erb-b2 受体酪氨酸激酶-2 是在 Akt 信号转导通路中被激活的下游信号分子,可通过结合靶基因促进细胞增殖、分化,抑制细胞凋亡。帕金森关联去糖化酶(PARK)7 可抑制 Akt 信号转导通路的抑制物,从而间接激活 Akt 信号转导通路。Casalini 等^[22]通过蛋白组学研究证实,具有直接或间接激活 Akt 信号转导通路作用的 IGF-1R、erb-b2 受体酪氨酸激酶 2 和 PARK7 等均可在 DD 患者的成纤维细胞中高表达,提示由 Akt 信号转导通路激活引起的成纤维细胞增殖、肌向分化和细胞骨架重构是导致 DD 发生发展的重要原因。

不但成纤维细胞的 Akt 信号转导通路会被异常激活,该通路的上游或下游信号分子也会在 DD 病变组织内的小血管内皮细胞和汗腺滤泡细胞中过表达^[23],并可通过引起局部炎症导致成纤维细胞增殖和分化^[24]。

Akt 信号转导通路涉及的调控因子较多,细胞功能较广,仅通过抑制 Akt 活化治疗 DD 弊大于利,而该通路中引发 DD 的关键蛋白也尚未确定。因此,对 DD 患者成纤维细胞、肌成纤维细胞及细胞外环境中转录谱和表达谱的改变进行高通量鉴定可用于寻找 Akt 信号转导通路的靶向治疗方案。

3.3 Hippo 信号转导通路

Yes 相关蛋白(YAP)1 和带 PDZ 结构域结合模体的转录共激活子(TAZ)是受 Hippo 信号转导通路抑制的下游信号分子。当 Hippo 信号转导通路被抑制时,YAP1/TAZ 可被转运至核内与靶基因结合,促进细胞增殖与组织再生。YAP1 在 DD 病变组织中过表达,可促进成纤维细胞分化为肌成纤维细胞,并可通过沉默 DD 患者肌成纤维细胞的 YAP1 基因抑制细胞增殖^[25]。TAZ 可促进成纤维细胞增殖和收缩,并通过促进分泌促纤维化因子导致组织硬化^[17]。然而有研究证实,机械应力下的 YAP1/TAZ 过表达不完全依赖 Hippo 信号转导通路的抑制状态,提示 YAP1/TAZ 可能作为多条信号转导通路的交叉点调控 DD 发生和发展^[26]。因此,寻找 YAP1/TAZ 的特异性抑制物可以作为研究 YAP1/TAZ 高表达突变 DD 患者治疗方案的新思路。

4 细胞外环境

4.1 生长因子

4.1.1 TGF- β

目前认为,TGF- β 是 DD 发病过程中最主要的生长因子。TGF- β 可促进成纤维细胞或肌成纤维

细胞合成 I 型和 III 型胶原并抑制成纤维细胞凋亡^[18],最终导致 DD 病变组织内胶原大量堆积。因此,抑制 TGF- β 及其下游通路可以改善 DD 病变组织内的异常细胞增殖和胶原堆积情况。研究表明,吡非尼酮能够抑制 DD 病变组织内由 TGF- β 1 诱导的 Akt、p38、细胞外调节蛋白激酶(ERK)和肌动蛋白轻链的磷酸化^[20],这些蛋白的磷酸化与成纤维细胞存活、增殖和生长密切相关,提示吡非尼酮可作为 TGF- β 1 的靶向抑制剂阻断 DD 病变组织异常纤维化。地塞米松也可通过抑制纤维瘤干细胞(FSC)表达 TGF- β 1 减弱下游 Smad 通路的激活,从而抑制 DD 病变组织中 FSC 向肌成纤维细胞分化,故对早期 DD 有一定的缓解作用^[27]。骨化三醇是维生素 D 的代谢物,有显著抑制胶原合成的作用,而维生素 D 缺乏与血清 TGF- β 升高密切相关^[28]。维生素 D 缺乏可通过增加局部 TGF- β 含量促进 DD 患者肌成纤维细胞合成胶原,从而导致挛缩^[19]。

4.1.2 血小板源性生长因子

血小板源性生长因子(PDGF)可作为成纤维细胞的丝裂原,促进成纤维细胞增殖和 III 型胶原合成。DD 病变组织中成纤维细胞 PDGF 可过表达,其原因尚不清楚^[8]。PDGF 过表达可受其他生长因子调控或因相关基因被重复拷贝而产生放大效果,其上游原癌基因沉默同样值得关注。

4.1.3 成纤维细胞生长因子

尽管 DD 病变组织中存在由血管内皮细胞介导的成纤维细胞生长因子(FGF)负反馈调控,但 FGF 及其受体过表达仍能引起成纤维细胞的异常增殖,进而导致纤维化和结节形成。此外,FGF 也能促进血管内皮细胞增殖,引起局部血流减少,造成缺氧环境,导致氧自由基堆积,引发局部炎症^[29]。这与 DD 病变组织中炎症因子显著增多的事实相吻合^[30-31]。

4.2 肿瘤坏死因子

肿瘤坏死因子(TNF)不仅可以通过促进 TGF- β 表达激活经典 Wnt 信号转导通路,而且可以通过抑制糖原合成酶激酶(GSK)-3 β 对 β -catenin 的磷酸化强化经典 Wnt 信号转导通路下游靶基因的作用,促进成纤维细胞增殖并向肌成纤维细胞分化^[32]。

DD 病变组织肌成纤维细胞的收缩力随重组人 TNF 水平升高而增强,与收缩力峰值对应的重组人 TNF 水平与病变组织 TNF 水平近似,而正常掌腱膜组织内肌成纤维细胞的收缩作用在同样重组人 TNF 水平下反而受到抑制^[30]。该结果提示,病变

组织肌成纤维细胞对 TNF 的敏感性明显增强,故阻断 TNF 即有可能阻断下游异常信号转导通路。Izadi 等^[24]发现,DD 发病早期掌腱膜组织 TNF 主要由 M2 型巨噬细胞表达,外源性 TNF 可通过特异性结合挛缩结节内基质细胞的 TNF 受体(TNFR)2 促进白细胞介素(IL)-33 表达,IL-33 反过来又可促进病变组织免疫细胞表达 TNF,从而形成正反馈环路。同时,抑制 IL-33 不仅可以抑制巨噬细胞表达 TNF,也可以抑制病变组织中肌成纤维细胞增殖的相关基因,提示抑制 IL-33 和阻断 TNFR2 可在 TNF 异常表达诱导的 DD 发病中发挥抑制作用。

4.3 基质金属肽酶

基质金属肽酶(MMP)14 是 DD 的另一个高危因素,可激活细胞外基质中的 MMP2 并使其发挥 IV 型胶原酶等作用^[13]。敲低 MMP14 基因可缓解成纤维细胞收缩并减少 MMP2 激活^[33]。MMP14 在 DD 结节中过表达,应用广谱 MMP 抑制剂的肿瘤患者中亦有出现 DD 样症状的案例,提示多种 MMP 参与 DD 发生和发展。

4.4 整合素

整合素(ITG) α -11 在 DD 病变组织中存在显著的 SNP 变异^[27]。ITG α -11 可黏附细胞外基质中的结构蛋白和细胞骨架,从而实现细胞与细胞之间力的传导并调控组织收缩。虽然目前尚无 DD 病变组织 ITGA11 表达情况的相关报道,但该基因在特发性肺纤维化组织中过表达可提示其与多种组织纤维化进展有关^[34]。

4.5 免疫反应与炎症

DD 与免疫反应和局部炎症有关。DD 病变组织内有多种免疫细胞,它们能分泌 TNF、IL-6 和 IL-8 等炎症因子并介导局部炎症反应。近期研究已证实,轻微的慢性局部炎症可通过 TNF 正反馈通路促进肌成纤维细胞增殖和胶原合成^[24]。

另有学者认为,DD 是一类自身免疫病。活化的 T 细胞主要位于结节内小血管周围,并可表达一系列限制性 T 细胞受体,如人类白细胞抗原相关受体等^[35]。尽管该研究存在一定局限性,但仍可提示一种或多种自身免疫性抗原极有可能作为 DD 发病早期的始动因素,而自身免疫性抗原暴露常与局部微血管受损有关^[31]。尽管如此,相关的自身免疫性抗原尚未得到证实,结节内微血管改变情况也尚不明确。

5 结语

近年来,学者们对 DD 发生、发展的认知虽然取

得了一定的进展,但已知的遗传学改变、细胞内信号转导通路异常以及局部免疫反应和炎症反应均不能以“一元论”完美地揭示 DD 的发病机制。DD 的遗传特性也提示,该疾病可能存在多种分型,故其诊治策略应在明确分型的基础上进一步完善。未来针对 DD 发病机制的研究可以围绕新的遗传学改变、重要信号分子和动物模型建立等方面展开,以明确 DD 发病机制中的重要节点,从而实现针对基因或信号分子的精准治疗。

参 考 文 献

- [1] Karkampouna S, Kreulen M, Obdeijn MC, et al. Connective tissue degeneration: mechanisms of palmar fascia degeneration (Dupuytren's disease)[J]. *Curr Mol Biol Rep*, 2016, 2(3): 133-140.
- [2] Lanting R, Broekstra DC, Werker PMN, et al. A systematic review and meta-analysis on the prevalence of Dupuytren disease in the general population of western countries[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2014, 133(3): 593-603.
- [3] Kan HJ, Verrijp FW, Hovius SER, et al. Recurrence of Dupuytren's contracture: a consensus-based definition[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0164849.
- [4] Malsagova AT, Zwanenburg RL, Werker PMN. New insights into the anatomy at the palmodigital junction in Dupuytren's disease: the palmodigital spiralling sheet[J]. *J Hand Surg Eur Vol*, 2019, 44(9): 972-978.
- [5] Thoma A, Karpinski M. Involvement of the interosseous and lumbrical muscle-tendon units in the lateral and spiral cords in Dupuytren's disease of the middle fingers[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2017, 140(1): 116-124.
- [6] Dibenedetti DB, Nguyen D, Zografos L, et al. Prevalence, incidence, and treatments of Dupuytren's disease in the United States: results from a population-based study[J]. *Hand (N Y)*, 2011, 6(2): 149-158.
- [7] Larsen S, Krogsgaard DG, Aagaard Larsen L, et al. Genetic and environmental influences in Dupuytren's disease: a study of 30,330 Danish twin pairs[J]. *J Hand Surg Eur Vol*, 2015, 40(2): 171-176.
- [8] Bogdanov I, Rowland Payne C. Dupuytren contracture as a sign of systemic disease[J]. *Clin Dermatol*, 2019, 37(6): 675-678.
- [9] Bayat A, Walter J, Lambe H, et al. Identification of a novel mitochondrial mutation in Dupuytren's disease using multiplex DHPLC[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2005, 115(1): 134-141.
- [10] Dolmans GH, Werker PM, Hennies HC, et al. Wnt signaling and Dupuytren's disease[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(4): 307-317.
- [11] van Beuge MM, Ten Dam EJ, Werker PM, et al. Wnt pathway in Dupuytren disease: connecting profibrotic signals[J]. *Transl Res*, 2015, 166(6): 762-771.
- [12] Becker K, Siegert S, Toliat MR, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies and network analysis-based integration with gene expression data identify new suggestive loci and unravel a Wnt-centric network associated with Dupuytren's disease[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0158101.
- [13] Ng M, Thakkar D, Southam L, et al. A genome-wide association study of Dupuytren disease reveals 17 additional variants implicated in fibrosis[J]. *Am J Hum Genet*, 2017, 101(3): 417-427.
- [14] Major M, Freund MK, Burch KS, et al. Integrative analysis of Dupuytren's disease identifies novel risk locus and reveals a shared genetic etiology with BMI[J]. *Genet Epidemiol*, 2019, 43(6): 629-645.
- [15] Jung J, Kim GW, Lee B, et al. Integrative genomic and transcriptomic analysis of genetic markers in Dupuytren's disease[J]. *BMC Med Genomics*, 2019, 12(Suppl 5): S98.
- [16] Riestter SM, Arsoy D, Camilleri ET, et al. RNA sequencing reveals a depletion of collagen targeting microRNAs in Dupuytren's disease[J]. *BMC Med Genomics*, 2015, 8: 59.
- [17] Jorgenson AJ, Choi KM, Sicard D, et al. TAZ activation drives fibroblast spheroid growth, expression of profibrotic paracrine signals, and context-dependent ECM gene expression[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2017, 312(3): C277-C285.
- [18] Al-Qattan MM. Factors in the pathogenesis of Dupuytren's contracture[J]. *J Hand Surg Am*, 2006, 31(9): 1527-1534.
- [19] Seyhan H, Stromps JP, Demir E, et al. Vitamin D deficiency may stimulate fibroblasts in Dupuytren's disease via mitochondrial increased reactive oxygen species through upregulating transforming growth factor-beta 1[J]. *Medical Hypotheses*, 2018, 116: 40-41.
- [20] Zhou C, Zeldin Y, Baratz ME, et al. Investigating the effects of Pirfenidone on TGF-beta1 stimulated non-SMAD signaling pathways in Dupuytren's disease-derived fibroblasts[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2019, 20(1): 135.
- [21] Bowley E, O'Gorman DB, Gan BS. Beta-catenin signaling in fibroproliferative disease[J]. *J Surg Res*, 2007, 138(1): 141-150.
- [22] Casalini P, Iorio MV, Galmozzi E, et al. Role of HER receptors family in development and differentiation[J]. *J Cell Physiol*, 2004, 200(3): 343-350.
- [23] Viil J, Maasalu K, Mäemets-Allas K, et al. Laminin-rich blood vessels display activated growth factor signaling and act as the proliferation centers in Dupuytren's contracture[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1): 144.
- [24] Izadi D, Layton TB, Williams L, et al. Identification of TNFR2 and IL-33 as therapeutic targets in localized fibrosis[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(12): eaay0370.

- [25] Piersma B, de Rond S, Werker PM, et al. YAP1 is a driver of myofibroblast differentiation in normal and diseased fibroblasts[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(12): 3326-3337.
- [26] Mohri Z, Del Rio Hernandez A, Krams R. The emerging role of YAP/TAZ in mechanotransduction[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(5): E507-E509.
- [27] Wang JP, Yu HM, Chiang ER, et al. Corticosteroid inhibits differentiation of palmar fibromatosis-derived stem cells (FSCs) through downregulation of transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1)[J]. *PLoS One*, 2018, 13(6): e0198326.
- [28] Irani M, Seifer DB, Grazi RV, et al. Vitamin D supplementation decreases TGF-beta1 bioavailability in pcos; a randomized placebo-controlled trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(11): 4307-4314.
- [29] Sayadi LR, Alhunayan D, Sarantopoulos N, et al. The molecular pathogenesis of Dupuytren disease: review of the literature and suggested new approaches to treatment[J]. *Ann Plast Surg*, 2019, 83(5): 594-600.
- [30] Verjee LS, Verhoekx JS, Chan JK, et al. Unraveling the signaling pathways promoting fibrosis in Dupuytren's disease reveals TNF as a therapeutic target[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(10): E928-E937.
- [31] Mayerl C, Del Frari B, Parson W, et al. Characterisation of the inflammatory response in Dupuytren's disease[J]. *J Plast Surg Hand Surg*, 2016, 50(3): 171-179.
- [32] Moon RT, Kohn AD, De Ferrari GV, et al. WNT and beta-catenin signalling: diseases and therapies [J]. *Nat Rev Genet*, 2004, 5(9): 691-701.
- [33] Wilkinson JM, Davidson RK, Swingler TE, et al. MMP-14 and MMP-2 are key metalloproteases in Dupuytren's disease fibroblast-mediated contraction[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(6): 897-905.
- [34] DePianto DJ, Chandriani S, Abbas AR, et al. Heterogeneous gene expression signatures correspond to distinct lung pathologies and biomarkers of disease severity in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Thorax*, 2015, 70(1): 48-56.
- [35] McCarty S, Syed F, Bayat A. Role of the HLA system in the pathogenesis of Dupuytren's disease[J]. *Hand (N Y)*, 2010, 5(3): 241-250.

(收稿日期:2020-11-27)

(本文编辑:富饶)