

破骨细胞脂质代谢重编程在类风湿性关节炎 骨侵蚀中的作用及靶向干预策略

温金凤,雷桥林,陈 辰,周 娟
(赣南医科大学基础医学院,江西 赣州 341000)

摘要:类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是一种以慢性炎症、滑膜增生和进行性骨侵蚀为核心特征的自身免疫性疾病,其高致残率严重影响患者生活质量,其中破骨细胞异常活化是介导骨侵蚀的关键环节。以往研究多聚焦于细胞因子与信号通路对破骨-成骨平衡的调控,近年来代谢组学与转录组学研究证实,破骨细胞在RA炎症微环境中会发生脂质代谢重编程,从静息状态下依赖葡萄糖的单一代谢模式,转变为葡萄糖代谢、脂肪酸氧化与胆固醇合成协同参与的复合代谢模式,为其持续活化和高耗能骨吸收提供能量与物质支撑。本文梳理了破骨细胞脂质代谢重编程的核心调控机制,包括脂肪酸摄取与转运增强、脂肪酸 β -氧化加速、胆固醇代谢异常加强及PRMT6、Dnmt3a介导的表观遗传修饰调控,明确各环节间的协同作用及与RA炎症信号通路(NF- κ B、MAPK等)的交互关联;同时总结了靶向脂质代谢重编程关键节点的干预策略,涵盖靶向脂肪酸代谢、胆固醇代谢、表观遗传修饰及上游核心驱动通路(RANKL-RANK、TNF- α)的药物,其中他汀类药物、地诺单抗、抗TNF- α 单克隆抗体等已在临床应用中显示出良好潜力。本文通过整合破骨细胞脂质代谢重编程的分子调控网络与靶向干预研究进展,为RA骨侵蚀的精准防治提供理论支撑与新思路。

关键词:类风湿性关节炎;破骨细胞;脂质代谢重编程;骨侵蚀;信号通路;靶向治疗

中图分类号:R593.22 **文献标志码:**A **文章编号:**2097-7174(2026)08-0719-08

DOI:10.3969/j.issn.2097-7174.2026.08.005

Role of osteoclast lipid metabolism reprogramming in bone erosion of rheumatoid arthritis and targeted intervention strategies

WEN Jinfeng, LEI Qiaolin, CHEN Chen, ZHOU Juan
(School of Basic Medicine, Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000)

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease characterized by chronic inflammation, synovial hyperplasia, and progressive bone erosion as its core features. Its high disability rate severely impacts patients' quality of life, among which aberrant activation of osteoclasts represents a critical link mediating bone erosion. Traditional research has primarily focused on the regulation of the osteoclast-osteoblast balance by cytokines and signaling pathways. However, recent metabolomics and transcriptomics studies have confirmed that osteoclasts undergo significant lipid metabolic reprogramming within the inflammatory microenvironment of RA, shifting from a single glucose-dependent metabolic pattern under resting conditions to a composite metabolic pattern involving the synergistic participation of glucose metabolism, fatty acid oxidation, and cholesterol synthesis, thereby providing energy and material support for their sustained activation and energy-consuming bone resorption. This review systematically summarizes the core regulatory mechanisms underlying lipid metabolic reprogramming in osteoclasts, including enhanced fatty acid uptake and transport, accelerated fatty acid β -oxidation, aberrantly upregulated cholesterol metabolism, and epigenetic modifications mediated by PRMT6 and Dnmt3a. It further elucidates the synergistic interactions among these processes and their cross-talk with RA inflammatory signaling pathways (such as NF- κ B and MAPK). Additionally, this review summarizes intervention strategies targeting key nodes of lipid metabolic reprogramming, encompassing drugs that target fatty acid metabolism, cholesterol metabolism, epigenetic

modifications, and upstream core driving pathways (such as RANKL-RANK and TNF- α). Among these, statins, denosumab, and anti-TNF- α monoclonal antibodies have demonstrated promising potential in clinical applications. By integrating the molecular regulatory network of osteoclast lipid metabolic reprogramming with recent advances in targeted interventions, this review provides theoretical support and novel insights for the precise prevention and treatment of bone erosion in RA.

Key words: Rheumatoid arthritis; Osteoclast; Lipid metabolism reprogramming; Bone erosion; Signaling pathway; Targeted therapy

类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是一种以对称性多关节炎为主要表现的慢性系统性自身免疫性疾病,全球患病率为0.5%~1%,高致残率严重影响患者的生活质量与社会功能^[1]。其核心病理特征为滑膜组织的异常增生、慢性炎性细胞浸润以及血管翳形成,这种侵袭性肉芽组织可突破软骨-骨界面,直接附着于骨表面,引发局灶性或弥漫性骨侵蚀。影像学研究显示,骨小梁结构破坏和关节边缘骨缺损可在疾病早期即被检测到^[2],提示病理性骨吸收启动早、进展迅速,是RA结构损伤的关键环节。

破骨细胞是唯一可降解矿化骨基质的功能性终末细胞,起源于单核/巨噬细胞系前体,在巨噬细胞集落刺激因子(Macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)和核因子 κ B受体活化因子配体(Receptor activator of nuclear factor κ B ligand, RANKL)的协同作用下分化成熟^[3]。在RA滑膜微环境中,活化的免疫细胞与成纤维样滑膜细胞(Fibroblast-like synoviocytes, FLS)大量分泌TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子及RANKL,导致RANKL/骨保护素(Osteoprotegerin, OPG)比值升高,打破骨重塑平衡,从而驱动破骨前体细胞异常分化并持续活化。成熟破骨细胞通过极化形成密封带与皱褶缘,经质子泵酸化微环境溶解羟基磷灰石,并释放组织蛋白酶K等水解酶降解骨基质有机成分,完成骨吸收。

破骨细胞成熟是破骨细胞获得骨吸收功能的发育过程,而极化则是成熟破骨细胞从静息状态转向功能性骨吸收状态时发生的核心形态与亚细胞结构重塑事件,这一过程依赖大量能量供给。传统观点认为糖酵解是其主要供能方式,但近年来代谢组学与转录组学研究发现,活化后的破骨细胞发生代谢重编程,由静息状态下依赖葡萄糖的单一代谢模式,转变为葡萄糖代谢、脂肪酸氧化与胆固醇合成协同参与的复合代谢模式^[4]。脂质既为线粒体 β -氧化供能、参与细胞膜脂筏构建与信号调控,又能通过代谢产物激活炎症通路;炎症驱动破骨细胞

代谢模式发生改变,增强骨吸收功能,以正反馈形式进一步加剧了炎症。

RA骨侵蚀以往研究多围绕细胞因子与信号通路调控破骨-成骨平衡展开,而破骨细胞脂质代谢重编程的发现为机制研究提供新视角。现有研究证实,细胞膜长链脂肪酸关键转运蛋白脂肪酸转运蛋白4(Fatty acid transport protein 4, FATP4)、胆固醇代谢核心调控转录因子固醇调节元件结合蛋白2(Sterol regulatory element-binding protein 2, SREBP2)等分子在破骨细胞脂质代谢中发挥关键调控作用。但对其多层次调控网络的系统整合仍有不足,尤其缺乏从机制解析到靶向干预的逻辑闭环。本文聚焦破骨细胞脂质代谢重编程核心路径,梳理脂肪酸摄取与氧化、胆固醇代谢及两者与经典信号通路的交互机制,构建信号代谢功能整合网络,探讨靶向关键节点的干预策略,为RA骨侵蚀的精准防治提供理论支撑与新思路。

1 类风湿性关节炎(RA)骨侵蚀的病理特征

1.1 类风湿性关节炎(RA)骨侵蚀与破骨细胞的异常活化

破骨细胞作为组织特异性的多核巨噬细胞,其祖细胞在TNF- α 等促炎细胞因子作用下可分化为活化型细胞,启动骨吸收过程。在病理状态下,骨吸收调控失衡可导致破骨细胞功能过度激活,进而介导RA骨侵蚀的发生^[5]。破骨前体细胞(Osteoclast precursor cells, OCPs)是骨髓来源的单核/巨噬细胞系前体细胞,在RANKL、促炎因子等信号诱导下,可分化为成熟、具有骨吸收功能的破骨细胞^[6],M-CSF通过结合受体CSF1R诱导单核细胞表面受体RANK表达^[7]。RANK与RANKL结合后募集TNF受体相关因子6(Tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6),激活PI3K/Akt、NF- κ B及p38 MAPK等下游通路,诱导破骨细胞相关基因表达,驱动其分化与活化^[8]。

传统RANKL/NF- κ B通路仅能解释破骨细胞“分化启动”,无法阐明其“持续高耗能骨吸收的能量

来源与持续活化动力”。RA 炎症微环境诱导破骨细胞脂质代谢重编程,是支撑其过度活化、维持高耗能骨吸收状态的关键代谢基础,也是 RA 骨侵蚀进展的核心驱动因素。

1.2 破骨细胞脂质代谢 破骨细胞从祖细胞分化为成熟功能细胞过程中,脂质代谢模式会适应性重塑:一方面,分化过程中 CD36、FATP1 等转运蛋白表达上调,提升脂肪酸摄取效率,胞内脂肪酸经 CPT1A 介导的 β -氧化生成 ATP 供能^[9],此机制已获体外实验验证;另一方面,维 A 酸、PGE2 等脂质代谢产物可通过受体结合、转录调控等调控破骨细胞分化与骨吸收功能。围绕破骨细胞脂代谢重塑的研究既丰富了对骨侵蚀机制的认知,也为开发新型治疗策略提供潜在靶点。

2 破骨细胞脂质代谢重编程分子机制

破骨细胞脂质代谢重编程是由脂肪酸摄取与转运增强、脂肪酸 β -氧化加速、胆固醇代谢调控及表观遗传修饰等多个环节协同介导的。该过程通过重塑细胞代谢模式,既为破骨细胞的骨吸收功能提供充足的能量与物质支撑,又进一步放大局部炎症信号,最终推动 RA 骨侵蚀的发生与进展。

2.1 脂肪酸摄取与转运增强 在 RA 炎症微环境中,巨噬细胞、FLS 分泌的 TNF- α 、IL-1 等促炎因子,通过结合破骨细胞表面 TNFR1、IL-1R 等受体激活 NF- κ B、MAPK 等经典信号通路^[10-11]。这些通路的激活不仅驱动破骨细胞分化,还通过下游效应分子反向调控脂质代谢基因转录,为高耗能骨吸收奠定物质基础。具体而言,NF- κ B/MAPK 通路通过磷酸化修饰 NFATc1、c-Fos 等关键转录因子驱动破骨细胞成熟^[12]。同时,成熟破骨细胞发挥骨吸收过程(质子泵泌酸、组织蛋白酶 K 分泌)需要大量 ATP 与脂质前体,这种代谢需求通过 AP-1、NF- κ B 等调控脂肪酸代谢相关基因表达,如上调 FATP1/4、FABP5 等分子表达水平^[13]。FATP1/FATP4 是定位于细胞膜的主动转运蛋白,可特异性识别并结合血浆白蛋白运输的长链脂肪酸,通过自身 AMP 结合结构域转运至细胞内,同时与 CD36 协同提升转运效率^[14-16]。FABP5 可高亲和力结合胞内游离脂肪酸,避免其引发氧化应激,同时将脂肪酸精准分配至线粒体、内质网等功能位点^[17-18]。FATP 表达受 NF- κ B 调控,FABP5 受 AP-1

诱导,两者协同显著提升破骨细胞对游离脂肪酸的捕获与利用效率,使其代谢模式从单纯依赖葡萄糖供能,转变为葡萄糖与脂肪酸共同供能的模式,且脂肪酸供能的占比显著提升^[19-22]。

2.2 脂肪酸 β -氧化 (FAO) 加速 在 RA 骨侵蚀微环境中,破骨细胞脂肪酸 β -氧化通路显著激活,转运蛋白 OCTN2 与关键酶 CPT1A 的协同作用是核心启动机制。OCTN2 作为肉碱-脂酰肉碱转运体,活性上调可提高细胞内肉碱转运效率,为脂酰辅酶 A 与肉碱的结合提供充足底物^[23]。CPT1A 作为脂肪酸 β -氧化限速酶,在炎症因子调控下发生磷酸化修饰,酶活性显著提升,可高效催化脂酰辅酶 A 与肉碱生成脂酰肉碱复合物,构建脂肪酸进入线粒体的转运通道,为 β -氧化强化奠定基础^[24-25]。

脂酰肉碱进入线粒体基质后,主要依靠 ACOX1 等功能酶启动并推进脂肪酸 β -氧化分解。定位于线粒体外膜上的 ACC2 是调控该通路稳态的关键抑制因子,该酶活性降低可促进乙酰辅酶 A 向丙二酰辅酶 A 转化,而丙二酰辅酶 A 既是脂肪酸合成前体,又可通过调控 CPT1A 活性放大 β -氧化效率^[26]。脂肪酸 β -氧化每轮循环可生成 14~17 个 ATP,为破骨细胞的极化、肌动蛋白环形成及溶酶体酶分泌等关键过程提供充足能量^[27]。 β -氧化生成的乙酰辅酶 A 进入线粒体参与三羧酸循环,在生成 ATP 供能的同时,其代谢中间产物可调控线粒体呼吸链效率,使细胞内活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 水平上升。ROS 水平的上升可激活 NF- κ B、MAPK 通路是促进破骨细胞分化的关键转录因子,并通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助激活因子 1 β (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 β , PGC-1 β) 增强线粒体生物发生与氧化磷酸化能力。此外,乙酰辅酶 A 还可通过促进脂质合成放大炎症效应,持续驱动破骨细胞分化与骨吸收功能。

2.3 胆固醇代谢加强 胆固醇是细胞的重要功能性脂质,胆固醇的代谢在细胞内和体内得到精密控制,以保持胆固醇浓度的平衡并防止其毒性作用。胆固醇代谢受到关键蛋白、酶和转录因子网络的精密调控。HMGCR 是胆固醇合成的关键限速酶,其活性受固醇(如 25-羟基胆固醇)诱导的泛素化降解和 AMPK 介导的磷酸化失活等多种方式调节。胆固醇代谢核心的转录调控网络包括固醇调节元件结合蛋白 2 (Sterol regulatory element-binding protein 2,

SREBP2) 和肝 X 受体 (Liver X receptor, LXR)。SREBP2 在固醇匮乏时被激活, 促进胆固醇合成和摄取相关基因表达。相反, 当细胞内胆固醇水平升高时, 胆固醇作为配体激活 LXR, 活化后的 LXR 一方面诱导 ABCA1 等胆固醇流出转运蛋白的表达, 以促进胆固醇外排; 另一方面上调诱导性 LDLR 降解物 (Inducible degrader of the LDL receptor, IDOL) 的表达, 通过促进 LDLR 降解, 减少细胞对胆固醇的摄取。两者协同作用, 共同维持细胞内胆固醇稳态。

破骨细胞的极化是破骨细胞在 RANKL、炎症因子等信号分子的调控下, 发生细胞形态、膜结构与功能区域化重塑的关键过程, 也是其获得骨吸收功能的核心前提。SREBP2 通过调控胆固醇合成在破骨细胞的极化中发挥重要作用。破骨前体细胞受 RANKL 诱导后, 内质网胆固醇感知系统激活, 促使胆固醇合成通路核心调控蛋白 SREBP2 发生构象变化, 后者经高尔基体加工为活性片段 nSREBP2^[28]。nSREBP2 入核后结合 HMGCR、LDLR 等胆固醇合成相关基因的固醇调节元件 (Sterol regulatory element, SRE), 上调关键酶表达以加速胆固醇合成, 为破骨细胞极化所需的细胞膜脂质筏组装、密封环结构构建提供物质基础^[29]。同时, nSREBP2 可通过增强 NF- κ B p65 亚基的核转位效率, 放大 RANKL 介导的炎症分化信号, 促使脂质代谢模式从基础维持状态向功能激活状态转变, 这是破骨细胞获得骨吸收功能的重要代谢基础^[30-31]。研究显示, *SREBP2* 基因缺失小鼠骨密度降低、破骨细胞数量增多, 证实其对破骨细胞生成的负向调控作用^[28]。当该信号轴调控紊乱时, 骨组织稳态失衡: SREBP2 持续高表达会导致胆固醇合成过度, 细胞内脂质产物积累, 改变细胞膜的流动性与通透性, 影响膜功能活性; 同时引发内质网应激, 长期过度激活未折叠蛋白反应 (Unfolded protein response, UPR) 会启动凋亡信号通路^[32]。此外, 过量脂质代谢产物可促使 IKK 磷酸化 I κ B, 释放 NF- κ B 入核诱导 TNF- α 、IL-6 等炎症因子表达, 进一步促进破骨细胞分化与活化, 打破骨吸收和骨形成之间的平衡^[33]。

2.4 表观遗传修饰介导的调控机制 破骨细胞代谢重塑受到多层次分子网络的严格调控, 其中表观遗传修饰在脂质代谢重编程中发挥重要作用。

首先, 激活 RANKL-RANK 信号通路后, 可通过 HIF-1 α 上调糖酵解酶表达, 同时介导脂质代谢的表观遗传调控^[34-35]。该通路触发的信号级联反应可诱导蛋白质精氨酸甲基转移酶 6 (Protein arginine methyltransferase 6, PRMT6) 表达上调, PRMT6 通过催化组蛋白 H3 精氨酸 2 (Histone H3 arginine 2, H3R2) 位点的非对称二甲基化修饰, 改变染色质结构并阻碍转录因子与靶基因的结合, 从而抑制脂肪酸 β -氧化关键基因 (*Ppard*、*Acox3*、*Cpt1a*) 的转录活性, 阻碍脂肪酸 β 氧化进程^[36]。上述机制是生理状态下破骨细胞早期分化的核心代谢调控模式, 而在 RA 病理状态下, 该模式会发生逆向调节, 即在 TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子的协同作用下, RANKL-RANK 信号通路被过度激活, PRMT6 的表达水平或酶活性被显著抑制, 导致组蛋白 H3R2 位点非对称二甲基化修饰水平下降, 解除了对脂肪酸 β -氧化关键基因 (*Ppard*、*Acox3*、*Cpt1a*) 的转录抑制, 使脂肪酸 β -氧化进程异常增强, 为破骨细胞的异常分化、融合及骨侵蚀提供了充足能量, 最终加剧关节骨破坏。

除组蛋白修饰外, DNA 甲基化也参与破骨细胞脂质代谢重编程调控。DNA 甲基转移酶 3a (DNA methyltransferase 3a, Dnmt3a) 在 RANKL 诱导破骨细胞前体细胞分化过程中表达上调、活性增强, 可识别并结合到脂质代谢相关基因的 CpG 岛区域, 催化胞嘧啶发生甲基化修饰^[37-38]。该修饰通过差异化调控实现脂质代谢网络重塑, 其中 *Irf8*、*FoxO3* 等脂质代谢调节基因的启动子区因高甲基化修饰导致基因表达沉默, *CD36*、*FATP1/2* 等脂质摄取基因及 *FASN*、*SREBP-1c* 等脂质储存相关基因也可被高甲基化修饰表达抑制; 而 *Cpt1a*、*Ppard*、*Acox3* 等脂肪酸 β -氧化关键基因, 以及破骨细胞脂质代谢调控核心基因 *PPAR γ* , 则因去甲基化修饰使染色质结构开放, 促进转录因子结合并激活基因表达, 改变细胞内脂质代谢物的分布与代谢流向, 适配破骨细胞功能活化的代谢需求^[37, 39]。

PRMT6 催化的组蛋白 H3R2 非对称二甲基化修饰会改变局部染色质的构象, 进而影响 Dnmt3a 等甲基化调控酶在邻近区域的募集效率与催化活性, 协同调控脂质代谢基因表达^[40]。这种表观遗传调控为破骨细胞异常活化提供了稳定的代谢表型支撑, 也为靶向干预提供了新方向。

3 靶向脂质代谢的类风湿性关节炎(RA)治疗策略

破骨细胞脂质代谢重编程是RA炎症微环境下破骨细胞异常活化、介导持续性骨侵蚀的核心代谢基础,其脂肪酸摄取转运、 β -氧化、胆固醇代谢及表观遗传调控等关键环节形成多节点协同调控网络。靶向该网络中调控明确、功能特异的核心分子与通路,阻断脂质代谢重编程、恢复细胞代谢稳态,可从能量供给与物质合成双维度抑制破骨细胞异常分化及骨吸收,为RA骨侵蚀的临床治疗与新药研发提供重要靶点方向,既有已应用于临床的成熟药物,也有极具潜力的候选靶点值得深入探索。

3.1 靶向脂肪酸代谢关键环节 脂肪酸高效摄取与 β -氧化加速是破骨细胞骨吸收的能量来源,针对该环节的核心功能分子与限速酶的靶向干预,可从能量代谢层面直接阻断破骨细胞骨吸收功能的核心能量供给。脂肪酸 β -氧化限速酶CPT1A抑制剂依托莫司已应用于代谢性疾病临床治疗^[41]。研究证实,RA患者体内循环的破骨细胞前体细胞(Osteoclast precursors, OCPs)会上调CPT1A介导的FAO代谢通路,上调的FAO不仅影响破骨细胞生成,还促进破骨细胞成熟过程中的细胞间融合,而CPT1A基因敲低和CPT1A活性抑制剂均可阻断OCP融合和破骨细胞生成^[9]。脂肪酸转运蛋白CD36可通过调控脂肪酸代谢,经AMPK及PI3K/AKT/mTOR通路介导RA成纤维样滑膜细胞(Rheumatoid arthritis-fibroblast-like synoviocytes, RA-FLS)活化;敲低或抑制CD36可显著抑制RA-FLS的恶性表型、减少促炎因子分泌,动物实验亦证实该干预方式能有效改善关节炎症、减轻骨侵蚀与骨破坏^[42]。这一机制为靶向CD36治疗RA、缓解关节炎症与组织损伤提供了重要的证据支撑。

3.2 靶向胆固醇代谢核心调控轴 SREBP2-HMGCR-LDLR信号轴介导的胆固醇代谢异常是破骨细胞极化的关键物质基础,该环节是临床成熟药物的重要作用靶点。他汀类药物(如阿托伐他汀、瑞舒伐他汀)作为HMGCR特异性抑制剂,是临床一线降脂药物。研究表明,他汀类药物可通过抑制破骨细胞内胆固醇内源性合成,减少细胞膜脂质筏与骨吸收密封环的构建,同时下调SREBP2表达,阻断

其对NF- κ B炎症通路的放大效应,双重抑制破骨细胞活化,显著减轻RA患者关节骨侵蚀,是目前临床兼具降脂与骨保护的优选药物^[43]。此外,SREBP2的特异性抑制剂PF-429242、LDLR拮抗剂等,在RA动物模型中已展现出良好的骨保护效果^[28,44]。而通过GW3965(一种选择性LXR激动剂)激活LXRs,可抑制破骨细胞前体的丰度和破骨细胞生成潜力,从而抑制骨流失,这使得LXR成为潜在的联合干预靶点^[45]。

3.3 靶向表观遗传调控 PRMT6、Dnmt3a介导的表观遗传修饰为破骨细胞脂质代谢重编程提供了稳定的分子表型,是靶向干预的新型潜在靶点。PRMT6的甲基转移酶抑制剂EPZ015666可通过抑制组蛋白H3R2非对称二甲基化修饰,解除对脂肪酸 β -氧化关键基因的抑制,恢复脂质代谢正常调控模式,在RA模型中可显著逆转破骨细胞代谢重编程^[36]。FoxO3是与细胞氧化应激相关的转录因子。敲低Dnmt3a可上调FoxO3表达,从而抑制破骨细胞生成并减轻骨质疏松症。这一调控机制为RA中破骨细胞脂质代谢的表观遗传干预提供了关键思路,并为靶向Dnmt3a-FoxO3轴纠正RA破骨细胞脂质代谢紊乱、改善关节骨侵蚀奠定了重要的分子基础。

4 小结与展望

本文总结了破骨细胞脂质代谢重编程在RA骨侵蚀中的作用及靶向干预策略,明确了RA炎症微环境可诱导破骨细胞发生脂质代谢重编程,具体表现为脂肪酸摄取与转运(FATP1/4、CD36介导)、 β -氧化(CPT1A、OCTN2调控)及胆固醇代谢(SREBP2-HMGCR-LDLR轴介导)异常增强,PRMT6、Dnmt3a介导的表观遗传修饰协同调控该过程,形成“炎症—代谢重塑—破骨细胞过度活化—骨侵蚀加剧”的正反馈循环;同时梳理了他汀类药物、地诺单抗等临床药物及CPT1A、PRMT6等潜在靶点的干预价值,构建了完整调控逻辑链,为RA骨侵蚀防治提供理论支撑(图1)。

结合本文总结及领域研究局限,未来需要聚焦以下核心方向,推动研究深化与临床转化:(1)深化代谢协同调控网络解析。目前脂肪酸代谢、胆固醇代谢与表观遗传修饰的交叉对话机制尚不明确,脂质代谢产物调控炎症与骨吸收的精准路径尚未完全

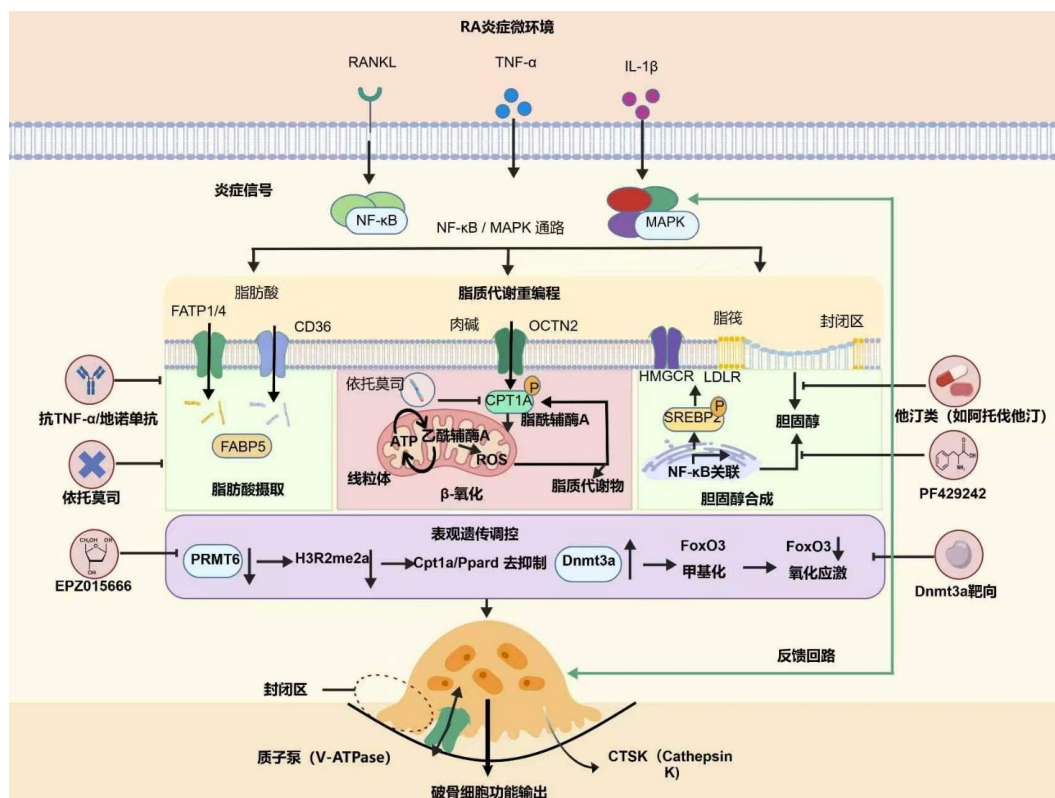


图1 类风湿性关节炎(RA)炎症微环境下破骨细胞脂质代谢重编程与靶向干预机制图

阐明,未来需要借助代谢组学等技术,明确各环节相互作用及调控靶点,完善整合调控网络;(2)突破临床转化瓶颈。现有药物对脂质代谢重编程的靶向特异性不足,潜在靶点药物仍处于基础研究阶段,未来需要研发高特异性靶向制剂,开展临床转化研究,优化联合用药方案,实现协同增效;(3)开展精准分层研究。RA患者个体异质性显著,不同亚型脂质代谢重编程模式存在差异,未来需要结合大样本与代谢组学数据,明确特征性分子标记物,建立分层标准,支撑个体化治疗;(4)拓展研究视角。当前研究聚焦骨侵蚀单一病理环节,未来需要探索脂质代谢重编程与RA-FLS活化、软骨损伤的关联,同时探索生活方式调控的影响,构建多维度防治体系。

综上,破骨细胞脂质代谢重编程是RA骨侵蚀的核心调控环节,相关研究已取得阶段性进展,但仍有诸多科学问题亟待解决。未来通过深化机制研究、推动临床转化及精准分层研究,有望深化对发病机制的认识,开发更高效、特异的治疗策略,改善患者预后。

所有作者均声明不存在利益冲突关系。

参考文献:

- [1] Almutairi K B, Nossent J C, Preen D B, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis: a systematic review of population-based studies [J]. J Rheumatol, 2021, 48 (5) : 669-676.
- [2] Gravalles E M, Firestein G S. Rheumatoid arthritis-common origins, divergent mechanisms [J]. N Engl J Med, 2023, 388(6):529-542.
- [3] Okamoto K, Nakashima T, Shinohara M, et al. Osteoimmunology: the conceptual framework unifying the immune and skeletal systems [J]. Physiol Rev, 2017, 97 (4) : 1295-1349.
- [4] Bertels J C, He G, Long F. Metabolic reprogramming in skeletal cell differentiation [J]. Bone Res, 2024, 12(1):57.
- [5] Yao Y, Cai X, Ren F, et al. The macrophage-osteoclast axis in osteoimmunity and osteo-related diseases [J]. Front Immunol, 2021, 12:664871.
- [6] Lei Q, Yang J, Li L, et al. Lipid metabolism and rheumatoid arthritis[J]. Front Immunol, 2023, 14:1190607.
- [7] Hansen M S, Madsen K, Price M, et al. Transcriptional reprogramming during human osteoclast differentiation identifies regulators of osteoclast activity [J]. Bone Res,

- 2024,12(1):5.
- [8] Park J H, Lee N K, Lee S Y. Current understanding of RANK signaling in osteoclast differentiation and maturation[J]. *Mol Cells*, 2017, 40(10):706–713.
- [9] Huang Z, Luo R, Yang L, et al. CPT1A-mediated fatty acid oxidation promotes precursor osteoclast fusion in rheumatoid arthritis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 838664.
- [10] Kanwar M, Dey R, Maiti S, et al. Synovial macrophages of rheumatoid arthritic mice protectively responded by altered M1/M2 differentiation after antibody blocking of TNFR1 and IL-1R [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 115:109654.
- [11] Otsuka Y, Hattori N, Aoki H, et al. TNF α stimulates osteoclastogenesis and expression of CX3CL1 in non-adherent bone marrow cells [J]. *Biochem Biophys Res*, 2025, 43:102155.
- [12] Kim J H, Kim N. Regulation of NFATc1 in osteoclast differentiation [J]. *J Bone Metab*, 2014, 21(4): 233–241.
- [13] 秦安. 靶向抑制液泡 ATP 酶治疗骨溶解及其机制研究[D]. 上海:上海交通大学, 2011.
- [14] Huang J, Zhu R, Shi D. The role of FATP1 in lipid accumulation; a review [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(4):1897–1903.
- [15] Johnson A R, Qin Y, Cozzo A J, et al. Metabolic reprogramming through fatty acid transport protein 1 (FATP1) regulates macrophage inflammatory potential and adipose inflammation [J]. *Mol Metab*, 2016, 5(7): 506–526.
- [16] Nickerson J G, Alkhateeb H, Benton C R, et al. Greater transport efficiencies of the membrane fatty acid transporters FAT/CD36 and FATP4 compared with FABPpm and FATP1 and differential effects on fatty acid esterification and oxidation in rat skeletal muscle [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(24):16522–16530.
- [17] Bando Y, Sakashita H, Taira F, et al. Origin and development of septoclasts in endochondral ossification of mice [J]. *Histochem Cell Biol*, 2018, 149(6):645–654.
- [18] Carbonetti G, Wilpshaar T, Kroonen J, et al. FABP5 coordinates lipid signaling that promotes prostate cancer metastasis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):18944.
- [19] Bando Y, Sakashita H, Nagasaka A, et al. Septoclasts expressing epidermal fatty acid-binding protein (E-FABP, FABP5) in endochondral ossification [J]. *J Oral Biosci*, 2022, 64(1):18–25.
- [20] Hui X, Li H, Zhou Z, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein modulates inflammatory responses in macrophages through a positive feedback loop involving c-Jun NH₂-terminal kinases and activator protein-1 [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(14):10273–10280.
- [21] Kong X, Tao S, Ji Z, et al. FATP2 regulates osteoclastogenesis by increasing lipid metabolism and ROS production [J]. *J Bone Miner Res*, 2024, 39(6):737–752.
- [22] Li W, Yang X, Zheng T, et al. TNF- α stimulates endothelial palmitic acid transcytosis and promotes insulin resistance [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:44659.
- [23] Zhang L, Gui T, Console L, et al. Cholesterol stimulates the cellular uptake of L-carnitine by the carnitine/organic cation transporter novel 2 (OCTN2) [J]. *J Biol Chem*, 2021, 296:100204.
- [24] Wang M, Wu D, Liao X, et al. CPT1A-IL-10-mediated macrophage metabolic and phenotypic alterations ameliorate acute lung injury [J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(8):e1785.
- [25] Zhao Q Y, Liu W J, Wang J G, et al. Increasing cisplatin exposure promotes small-cell lung cancer transformation after a shift from glucose metabolism to fatty acid metabolism [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2025, 151(3):126.
- [26] Wang Y, Yu W, Li S, et al. Acetyl-CoA carboxylases and diseases [J]. *Front Oncol*, 2022, 12:836058.
- [27] Kushwaha P, Alekos N S, Kim S P, et al. Mitochondrial fatty acid β -oxidation is important for normal osteoclast formation in growing female mice [J]. *Front Physiol*, 2022, 13:997358.
- [28] Kim H, Choi I A, Umemoto A, et al. SREBP2 restricts osteoclast differentiation and activity by regulating IRF7 and limits inflammatory bone erosion [J]. *Bone Res*, 2024, 12(1):48.
- [29] Ozkan-Nikitaras T, Grzesik D J, Romano L E L, et al. N-SREBP2 provides a mechanism for dynamic control of cellular cholesterol homeostasis [J]. *Cells*, 2024, 13(15):1255.
- [30] Fowler J W M, Zhang R, Tao B, et al. Inflammatory stress signaling *via* NF- κ B alters accessible cholesterol to upregulate SREBP2 transcriptional activity in endothelial cells [J]. *Elife*, 2022, 11:e79529.
- [31] Fowler J W M, Boutagy N E, Zhang R, et al. SREBP2 regulates the endothelial response to cytokines *via* direct transcriptional activation of KLF6 [J]. *J Lipid Res*, 2023, 64(8):100411.
- [32] Huang W, Gong Y, Yan L. ER stress, the unfolded

- protein response and osteoclastogenesis: a review [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(7):1050.
- [33] Sun Q, Sammut B, Wang F M, et al. TBK1 mediates critical effects of measles virus nucleocapsid protein (MVNP) on pagetic osteoclast formation [J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(1):90–102.
- [34] 张宗瑞, 尹恒, 张强, 等. 骨质疏松进程中破骨细胞能量代谢重编程研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(11):1664–1669.
- [35] Torres H M, Yeo D, Westendorf J J. Pulling rank with RNA *RANKL* promotes the association of *PGC-1 β* /RNA complexes with *NCoR/HDAC3* to activate gene expression in osteoclasts [J]. *Mol Cell*, 2023, 83(19):3397–3399.
- [36] Chu W, Peng W, Lu Y, et al. PRMT6 epigenetically drives metabolic switch from fatty acid oxidation toward glycolysis and promotes osteoclast differentiation during osteoporosis [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(40):e2403177.
- [37] Nishikawa K, Iwamoto Y, Kobayashi Y, et al. DNA methyltransferase 3a regulates osteoclast differentiation by coupling to an S-adenosylmethionine-producing metabolic pathway [J]. *Nat Med*, 2015, 21(3):281–287.
- [38] Emperle M, Bangalore D M, Adam S, et al. Structural and biochemical insight into the mechanism of dual CpG site binding and methylation by the DNMT3A DNA methyltransferase [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(14):8294–8308.
- [39] Zhang W, Li W, Du J, et al. Dnmt3a-mediated hypermethylation of FoxO3 promotes redox imbalance during osteoclastogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2025, 122(12):e2418023122.
- [40] Cheng Y, Gao Z, Zhang T, et al. Decoding m⁶A RNA methylome identifies PRMT6-regulated lipid transport promoting AML stem cell maintenance [J]. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(1):69–85. e7.
- [41] Ratheiser K, Schneeweiss B, Waldhäusl W, et al. Inhibition by etomoxir of carnitine palmitoyltransferase I reduces hepatic glucose production and plasma lipids in non-insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *Metabolism*, 1991, 40(11):1185–1190.
- [42] Hao J, Zheng J, Liu C, et al. CD36-mediated fatty acid metabolic reprogramming activates synovial fibroblasts and promotes rheumatoid arthritis progression [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 167:115594.
- [43] Fisher J E, Rogers M J, Halasy J M, et al. Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(1):133–138.
- [44] Nakayachi M, Ito J, Hayashida C, et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 abrogation causes resistance to inflammatory bone destruction in mice, despite promoting osteoclastogenesis in the steady state [J]. *Bone*, 2015, 75:170–182.
- [45] Zhao Y, Yang K, Ferreira T A, et al. Activation of liver X receptors suppresses the abundance and osteoclastogenic potential of osteoclast precursors and periodontal bone loss [J]. *Mol Oral Microbiol*, 2024, 39(3):125–135.
- (收稿:2025-06-03)(修回:2026-02-13)
(责任编辑:睦荣燕)