

· 综述 ·

细胞因子在骨质疏松症发病机制中的作用

郭华章 刘 建 胡蕴玉(审校)

骨质疏松已经成为影响民众健康的主要疾病之一,它是绝经期后妇女和老年人骨折的主要原因。骨改建过程紊乱与骨质疏松关系密切,人的一生中骨组织处于经常的新陈代谢之中,这包括一系列相互联系而又隔离的细胞活动过程。骨改建是成人骨新陈代谢的主要形式^[1,2]。破骨细胞在骨表面形成一个吸收腔,然后从骨表面消失,几天后成骨细胞被吸引到吸收腔形成新骨这一过程称为偶联^[1]。偶联过程牵涉到一系列破骨细胞与成骨细胞的信息交换,细胞因子在其中起着很重要的作用。在雌激素缺乏及年龄增长等因素的影响下激素平衡及免疫平衡发生紊乱,从而影响到骨微环境中细胞因子网络的内在平衡,偶联过程出现障碍,成骨细胞产生的新骨不足以补充破骨细胞所吸收的骨时,就会出现骨质疏松^[1]。以往对骨质疏松发病的研究主要集中在营养因素及激素等方面。随着分子生物学的发展,对骨质疏松发病的研究深入到了分子水平。细胞因子的研究愈来愈受到重视,研究较多的与破骨代谢关系较密切的细胞因子主要有白细胞介素-1、6、11(interleukin-1、6、11)。现将其简要综述如下。

1 白细胞介素-1(IL-1),是一种单核因子。1972年Gere等人发现人白细胞培养的上清中含有一种可溶性物质,这种物质可促进小鼠胸腺细胞对植物血凝素(PHA)的有丝分裂反应。起初命名为淋巴细胞激活因子(LAF),1979年国际统一命名为Interleukin-1。在进行IL-1的基因克隆研究时发现IL-1可分为IL-1 α 和IL-1 β 。IL-1受体有两种:IL-1R I和IL-1R II,均

为免疫球蛋白超家族成员。IL-1抑制剂有脂蛋白, α -2巨球蛋白以及IL-1受体拮抗剂(IL-1ra)。其中,IL-1ra为分子量23~25kD的蛋白质,可拮抗IL-1与其受体结合,阻断其生物学效应。

雌激素缺乏所致骨质吸收的两个主要途径是(1)破骨细胞产生过多。(2)静息状态的破骨细胞活化。体外研究表明IL-1可以作用于这两个途径来促进雌激素缺乏所致的骨质吸收^[2]。Kimble^[3]等在卵巢切除的大鼠皮下注射IL-1受体拮抗剂(IL-1ra)有效地阻止了因雌激素缺乏所致的骨量减少,说明IL-1或其诱发的中介物质在卵巢切除诱发的骨质疏松发病中起着极其重要的作用。Loverro^[4]观察了外科手术切除卵巢病人外周血中IL-1 α 术前、术后的变化,发现卵巢切除病人血中IL-1 α 明显高于正常人或卵巢切除后用雌激素替代治疗的病人。Radner^[5]等用逆转录PCR方法研究了因不同原因骨折病人术中所取骨组织,发现IL-1 α 、 β mRNA在骨质疏松妇女中的表达明显升高。关于IL-1对骨改建的作用机制的研究发现,IL-1抑制成骨细胞的胶原合成,增强胶原酶及stromelysin的基因表达,刺激破骨细胞的骨吸收^[6]。

2 白细胞介素-6(IL-6),1980年发现成纤维细胞经Poly I:C刺激后能产生一种抑制病毒复制的细胞因子,称为 β 2干扰素(IFN- β 2)。以后的研究结果未能证实这种因子的直接抗病毒作用,但发现它有其他多方面的生物学功能,根据实验系统和功能的不同,被命名为杂交瘤/浆细胞瘤生长因子(hybridoma/plasmacytoma growth factor, HPGF),B细胞分化因子(B

cell differentiation factor, BCDF) 等, 1986 年统一命名为白细胞介素 6 (IL-6)。IL-6 为含 212 个氨基酸残基的蛋白质, IL-6 受体为 α 、 β 两条链组成的异源双体。

正常情况下人血中 IL-6 的表达极少, 随着年龄增加或绝经期的出现, 血中出现了可检测出的 IL-6, 其原因可能是多方面的, 老年人的 T 细胞免疫调节功能异常以及雌激素的缺乏可影响 IL-6 基因表达的调控, 使其在正常情况下的严格控制松弛下来^[7]。对骨质疏松病人外周血研究发现 IL-6 在老年人及绝经期妇女中明显升高, Radner^[5] 用逆转录 PCR 方法发现 IL-6 mRNA 在骨质疏松妇女骨组织中表达明显高于无骨质疏松的妇女及用雌激素替代治疗的患者。目前认为破骨细胞的起源是由粒-巨细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 作用于骨髓造血前体细胞后, 造血前体细胞逐渐分化为破骨细胞; 而 CSF 的生成及破骨细胞的发育是受一些细胞因子的控制。在这些细胞因子中, IL-6 在破骨细胞形成中起着重要作用。Giraspe 等人发现雌激素可抑制骨髓间质和成骨细胞产生 IL-6, 雌激素以及 IL-6 的中和抗体可以抑制鼠骨组织中破骨细胞的发育。

3 白细胞介素-11 (IL-11)。最初由 Paul 等在灵长类动物骨髓基质细胞株 Pu-34 的培养上清中发现。由 199 个氨基酸残基组成, IL-11 的生物学功能与 IL-6 有很多重叠之处。

研究发现成骨细胞分泌的一些可溶性因子可以调节破骨细胞的形成和活化。IL-1, 肿瘤坏死因子 (TNF), 甲状旁腺激素 (PTH) 及转化生长因子- β (TGF- β) 对破骨细胞功能的影响至少部分是通过成骨细胞产生的可溶性因子起作用的^[8,9]。Jack^[11] 培养了人骨肉瘤 SaOS-2 细胞及正常人的成骨细胞, 检测其在不同细胞因子刺激下 IL-11 mRNA 及蛋白的表达情况, 发现在经 IL-1, TGF- β , PTH 刺激后 SaOS-2 细胞及成骨细胞产生 IL-11 的量增加, 说明 IL-11 可由成骨细胞分泌, 并随成骨细胞对不同因素所起反应而调节分泌量。成骨和破骨过程的解偶联

在骨质疏松的发病中起着重要作用, 其中过量 IL-1, TNF, 和 PTH 的产生是一个重要因素^[8~10]。IL-11 为这个过程的中心环节^[11]。

骨质疏松的传统药物防治侧重于雌激素替代, 活性维生素 D₃ 及钙剂的补充等。近年来对细胞因子在骨质疏松发病中作用认识的深入, 为骨质疏松的防治开拓了新的探索方向。

参 考 文 献

- 1 John AK. The restoration of skeletal mass; A theoretic overview. *JAMA*, 1991, 91 (SUPPL 5B): 293.
- 2 Kimble RB, Kitazawa R, Vannice JL. Persistent bone-sparing effect of Interleukin-1 receptor antagonist; a hypothesis on the role of IL-1 in ovariectomy-induced bone loss. *Calcif Tissue Int*, 1994, 55: 260-265.
- 3 Kimble RB, Vannice JL, Bloedow DC. Interleukin-1 receptor antagonist decreases bone loss and bone resorption in ovariectomized rats. *J Clin Invest*, 1994, 93: 1959.
- 4 Loverro G, Cantatore FP, Sasanelli B. [role of interleukin-1 alpha and growth factors in postmenopausal osteoporosis]. *Minerva Ginecol*, 1994, 46: 15-20.
- 5 Ralston SH. Analysis of gene expression in human bone biopsies by polymerase chain reaction; evidence for enhanced cytokine expression in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 1994, 9: 883.
- 6 Shioz Osteoporosis in rheumatoid arthritis; a molecular biological aspect of connective tissue gene activation. *Tohoku J Exp Med*, 1994, 173: 189.
- 7 Ershler WB. Interleukin-6: a cytokine for gerontologists. *J Am Geriatr Soc*, 1993, 41: 176-181.
- 8 Lorenzo JA. The role of cytokines in the regulation of local bone resorption. *Crit Rev Immunol*, 1991, 11: 195-213.
- 9 Roodman GD. Role of cytokines in the regulation of bone resorption. *Calcif Tissue Int*, 1993, 53: S94-S98.
- 10 Burtis WJ. Parathyroid hormone-related protein; structure, function, and measurement. *Clin Chem*, 1992, 38: 2171-2183.
- 11 Jack AE, Tang WL, Mark C H. Cytokine and hormonal stimulation of human osteosarcoma interleukin-11 production. *Endocrinology*, 136: 489-498.
- 12 Parfitt AM. The physiologic and clinical significance of bone histomorphometric data. In: Recker R, ed. *Bone histomorphometry. Techniques and interpretation*. Boca Raton: CRC Press, 1982; 143-243.
- 13 Kanis JA. Osteoporosis. In: Butler WT, ed. *The chemistry and biology of mineralised tissues*. Birmingham, AL: Elsevier Media Inc 1984; 398-407.