

白细胞介素6与骨质疏松

陈德才 综述 魏松全 审校

摘要 白细胞介素6(IL-6)是一种多功能细胞因子,在许多病理生理过程中都具有重要的作用,骨质疏松的发生过程也有它的参与。目前已证实,造骨微环境中,IL-6主要由骨髓干细胞、成骨细胞和破骨细胞产生。破骨细胞及其前体细胞表面均分布有IL-6受体(IL-6R),IL-6通过与其受体特异结合而促进细胞的增殖及其功能表达。很多因素(包括性激素、PTH、IL-1、INF等)均可影响造骨微环境中IL-6的产生,并达到对破骨细胞的调节。通过对IL-6及其相关影响因素的研究,既可为彻底了解原发性骨质疏松症的发病机理,又可为骨质疏松的预防和治疗提供全新的选择。

关键词 白细胞介素6 破骨细胞 骨质疏松 发病机理 白细胞介素6受体

白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)是由 Hirano 等在1985年发现的一种由白细胞产生的能诱导B细胞分化并产生免疫球蛋白的细胞因子,并于次年明确了其DNA结构。随后,人们发现它是一个多功能细胞因子,在免疫调节、造血反应、炎症反应等许多病理生理过程中均有重要作用。近年来,随着骨细胞分离培养等技术方法的日益成熟,其在骨质疏松过程中对骨细胞的影响也得到进一步的研究。本文就IL-6与骨质疏松的关系及其作用机制进行综述。

1 IL-6的来源

血浆测到的IL-6不是来源于某一个特定的器官或组织。目前已有资料显示:人体许多组织器官内IL-6水平远高于血浆,并在局部发挥其生理作用。血管内皮细胞、表皮细胞、B细胞、T细胞、成纤维细胞、单核巨噬细胞、肿瘤细胞等均可分泌IL-6,其分泌方式为自分泌或旁分泌,以旁分泌为主^[1]。

骨重建过程中,IL-6主要由骨髓干细胞、单核巨噬细胞和成骨细胞分泌,破骨细胞也可分泌少量的IL-6。溶骨性疾病如多发性骨髓瘤、骨巨细胞瘤和Paget's骨病等,它们所发生的溶骨效应都与IL-6有关,其IL-6不仅由骨

髓干细胞产生,而且肿瘤细胞也可产生,但均以前者为主。因此,造骨微环境中,骨髓干细胞可能是IL-6的主要来源^[2-5]。

2 IL-6在骨质疏松发病过程中的作用

(1)IL-6与破骨细胞

骨质疏松的产生,主要是由于破骨细胞数目增多或功能增强,伴或不伴成骨细胞增多或功能增强,但后者的作用不如前者,因此发生骨丢失。IL-6在骨质疏松中的作用主要表现为对破骨细胞及其前体(如粒-巨系祖细胞即CFU-GM)的影响,它不仅能影响其产生数量,尚可影响其功能^[6]。

Lowik等于1989年报告了PTH与PTHrP(甲状旁腺激素相关蛋白)可刺激小鼠骨髓干细胞产生IL-6,并有破骨细胞样细胞的产生,第一次比较明确地提出了IL-6与破骨细胞产生有关^[7]。他们的结论在其后得到了众多实验的支持。次年,Ishimi等报告了IL-6能增强骨吸收活性。他们用⁴⁵Ca标记胚胎小鼠颅骨细胞并进行体外培养,用不同浓度的IL-6进行处理,发现IL-6水平越高,破骨细胞数目越多,⁴⁵Ca释放率越高,骨吸收活性也越高^[2]。几乎同时,Kurihara发现IL-6可使人骨髓培养细胞产生更多的具有破骨细胞特征的多核巨细胞^[8]。

Black 等将带有 IL-6 基因的中华地鼠(CHO) 卵巢细胞植入裸鼠(实验组),未带此基因的为对照组。结果,实验组血浆 IL-6 水平逐日增高,与血钙增高水平明显相关,而对照组血浆 IL-6 不能测出,血钙基本稳定。他们推测血钙增高是 IL-6 诱导的骨吸收增加所致^[9]。随后, Jilka 等发现:卵巢切除组(OVX)小鼠骨髓培养基内 IL-6 水平、CFU-GM 及破骨细胞数量均高于假切组(sham),当加入 IL-6 Mab(IL-6 单克隆抗体)时,两组破骨细胞、CFU-GM 数量均有下降,但 OVX 组较 sham 组下降更为显著^[10]。提示当 IL-6 被其抗体中和后,CFU-GM 及破骨细胞的产生减少。Girasole 等观察了人(肋骨, 脊椎)骨髓细胞、小鼠干细胞系(+/+ LDA11)和大鼠颅骨成骨细胞在加入刺激 IL-6 产生的物质(IL-1、TNF 或 IL-1+TNF)后,再分为加用 E₂ 和不加 E₂ 两组,发现它们均可刺激三类细胞产生 IL-6 及破骨细胞的增多。但 E₂ 组较未用 E₂ 组产生 IL-6 均明显减少, P < 0.01^[3]。

Ohsaki 等认为 IL-6 不但与破骨细胞的产生有关,而且与破骨细胞的骨吸收功能有关。他们用小鼠颅骨进行体外培养,发现 IL-6 能刺激破骨细胞的产生,当加入 IL-6 Mab 后这种作用明显减弱,单个细胞的吸收面积减少,破骨细胞的吸收面积与所加入的 IL-6 Mab 的量呈反比^[11]。

但是,也存在与上述结论不相符的实验结果。Al-Humidan 等发现新生小鼠颅骨细胞培养基内,IL-6 水平不影响⁴⁵Ca 的释放,可能不影响骨吸收^[12]。Kitazawa 等报告在小鼠卵巢切出的早期,其骨吸收增加并不依赖于 IL-6,IL-6 Mab 也不能抑制其骨吸收^[13]。Kania 等也报告正常人循环血浆的 IL-6 水平与骨密度不具有相关性,但其作者认为还不能排除血浆与造骨微环境的 IL-6 水平差异造成这种结果的可能性^[14]。

虽然有不支持 IL-6 对破骨细胞有直接作用的实验存在,但多数学者仍认为 IL-6 与破骨

细胞之间有肯定的联系,而且是破骨细胞主要的生长因子之一^[11,15]。

(2) IL-6 在骨重建过程中的其它作用

据报道^[2],IL-6 可轻度抑制 AKP 活性以及胶原的合成,提示成骨细胞功能受到一定影响,此不利于骨形成。但这方面资料尚少,需进行进一步研究。

3 造骨微环境中影响 IL-6 分泌的因素

(1) 性激素

原发性骨质疏松症的发生与年龄增加和绝经有关,临床上据此把它分为两型。Kania 等发现,正常人(25-74 岁)血浆 IL-6 水平随着年龄的增加而增加,女性绝经后较绝经前也明显增加(两者 P 值均小于 0.0001),提示年龄和绝经是影响 IL-6 产生的两大主要因素^[14]。这一结果符合性激素可调节 IL-6 水平的观点。

雌激素:雌二醇(E₂)抑制 IL-6 的产生已有较多的证据。首先,Jilka 和 Girasole 等几乎同时提出了 E₂ 与 IL-6 有关。E₂ 能抑制造骨微环境中 IL-6 的产生,从而抑制破骨细胞增殖。(见上)^[3,10]。接着,Futamura 证实,E₂ 可明显抑制 Wistar 大鼠骨髓成骨细胞产生 IL-6,其抑制作用在 52 周龄大鼠较 18 周龄大鼠更明显,而安宫黄体酮与 E₂ 作用恰恰相反^[16]。Stein 等证实雌激素与其在骨细胞上的受体结合后,通过转录因子 NF- κ B 和 G/EBP β 抑制了人的成骨细胞的 IL-6 基因启动子,IL-6 基因表达受到限制^[17]。同时,也有人认为 E₂ 还可通过造骨微环境局部的 IL-1、TNF 等细胞因子影响 IL-6 的产生(见下述)。

雄激素(睾酮)也可影响 IL-6 的产生。Bellido 等证实人骨髓干细胞上有雄激素受体,雄激素通过其受体可抑制 IL-6 基因启动子的转录,从而抑制 IL-6 的分泌,这种作用与 E₂ 类似^[18]。但 Girasole 等证实雄激素的作用不如 E₂ 明显,若要达到与 E₂ 相同的效果,则需要高出 E₂ 两个数量级的浓度^[3]。这些实验结果为老年男性骨质疏松的发生提供了较为清晰的解释,

而且可能是不同性别的老年人原发性骨质疏松症发生情况不同的原因之一。

(2) 全身其它激素

与骨代谢有关的全身激素除性激素外,还有许多其它激素,如 PTH、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 、CT、糖皮质激素、甲状腺激素等。但它们的作用是否与 IL-6 有关尚没有完全确定。目前已有资料表明: PTH、PTHrP 可以刺激 IL-6 或 IL-6mRNA 产生,而 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 不能诱导成骨细胞克隆产生 IL-6^[7,9]。其它激素尚未见报道。

(3) 细胞因子

有人认为,局部细胞因子对 IL-6 的作用可能胜过全身激素的作用^[4]。但目前仅有 IL-1、TNF 等少数细胞因子促进骨髓造血前体细胞、成骨细胞或破骨细胞 IL-6 的旁分泌或自分泌的资料。Rifas、Girasole 和 Ishimi 等都证实 IL-1、TNF 对骨髓干细胞和成骨细胞产生 IL-6 有促进作用,并呈现出剂量效应关系^[2,3,20]。有报告认为 E_2 不能影响或仅部分降低 IL-1、TNF 刺激成骨细胞和骨髓干细胞产生的 IL-6,揭示在 IL-6 的产生过程中,IL-1、TNF 较 E_2 作用更直接或途径不完全一致^[10,20]。

4 造骨微环境中 IL-6 的作用机制

IL-6 是通过其特殊的受体(IL-6R)起作用的。IL-6R 是一种糖蛋白,它有两种存在形式,即细胞膜受体和可溶性受体(sIL-6R)。前者有 α 亚基(gp80)和 β 亚基(gp130)两部分, α 亚基为受体的配体,它在膜受体与 IL-6 的结合中起一定作用。后者仅有相当于 gp130 的部分。gp130 可特异结合 IL-6 并传递结合信号,故两者均可实现其受体功能。Bellido 等证实骨髓干细胞和破骨细胞上有 IL-6R 存在,而 IL-6 正是与 gp130 结合而发挥作用的^[11,21,22]。

IL-6 与 IL-6R 结合后,IL-6R 空间结构发生改变,gp130 聚合而表现出酪氨酸激酶(TPK)或 Jak-Tyk 激酶活性,引起一系列胞内的酶链反应,并导致细胞功能的改变(IL-6R 上升调节,细胞分化与增殖等),进而引起病理学

上的变化。

5 IL-6 与骨质疏松的治疗

由于 IL-6 在骨质疏松发生过程中对破骨细胞有重要作用,因此,是否可以通过打断 IL-6 的产生及作用过程而达到预防和治疗骨质疏松症的目的呢?其实临床实践已经回答了这一问题,目前在全球已广泛应用雌激素防治妇女绝经后骨质疏松,效果肯定。有人认为其作用机制就在于抑制了 IL-6 产生^[21]。因此,有人提出利用直接抑制 IL-6 的启动基因的药物既可为临床预防和治疗骨质疏松症提供新的途径,同时又可避免长期应用雌激素的副作用,但仅为一种构想^[15]。另外,利用 IL-6Mab 和 IL-6R 拮抗剂治疗多发性骨髓瘤和浆细胞白血病已有报道,患者临床症状(包括溶骨性改变)及生化指标改善令人满意,且没有明显的副作用,虽然尚处于摸索阶段,但为临床治疗提供了新的选择^[23,24]。所以,从 IL-6 角度着手来预防和治疗骨质疏松症可能还大有可为。

总之,作为一个多功能细胞因子,IL-6 在骨质疏松的发生过程中具有重要的作用,主要表现为刺激破骨细胞的增殖和功能表达,同时可能抑制成骨细胞功能,从而促进骨质疏松的发生。通过对造骨微环境中 IL-6 的产生、作用、作用机制及影响因素的进一步研究,将为我们深入了解原发性骨质疏松症的发病机制及其预防和治疗开创一条崭新的途径。

参 考 文 献

- 1 Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood*, 1989, 74:1.
- 2 Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, et al. IL-6 is produced by osteoclasts and induces bone resorption. *J Immunol*, 1990, 145:3297.
- 3 Girasole G, Jilka RL, Passeri G, et al. 17β -Estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoclasts in vivo: a potent mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. *J Clin Invest*, 1992, 89: 883.
- 4 Gilles J, Qiao M, Mundy GR, et al. Preferential stimulation of interleukin-6 production in bone by cytokines compared

- with systemic factors. *J Bone Miner Res*, 1994, 9; Suppl. 1.
- 5 Roodman GD, Kurihara N, Ohsaki Y, et al. Interleukin-6, a potent autocrine/paracrine factor in Paget's disease of bone. *J Clin Invest*, 1992, 89; 46.
 - 6 Kurihara N, Chenu C, Miller M, et al. Identification of committed mononuclear precursors for osteoclast-like cells formed in long term human marrow culture. *Endocrinology*, 1990, 126; 2733.
 - 7 Lowik CWGM, Vanderpluijm G, Bloys H, et al. Parathyroid hormone (PTH) and PTH-like protein (PLP) stimulate interleukin-6 production by osteogenic cells, a possible role of interleukin-6 in osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989, 162; 1546.
 - 8 Kurihara N, Bertolini D, Suda T, et al. Interleukin-6 stimulates osteoclast-like multinucleated cell formation in long term human marrow cultured by inducing IL-1 release. *J Immunol*, 1990, 144; 426.
 - 9 Black K, Garret R, Mundy GR. Chinese hamster ovarian cells transfected with the murine interleukin-6 gene cause hypercalcemia as well as cachexia, leukocytosis and thrombocytosis in tumor-bearing nude mice. *Endocrinology*, 1991, 128; 2657.
 - 10 Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, et al. Increased osteoclast development after estrogen loss; mediation by interleukin-6. *Science*, 1992, 257; 88.
 - 11 Ohsaki Y, Takahashi S, Scarcez T, et al. Evidence for an autocrine/paracrine role for interleukin-6 in bone resorption by giant cells from giant cell tumors of bone. *Endocrinology*, 1992, 131; 2229.
 - 12 Al-Humidan A, Ralston SH, Hughes DE, et al. Interleukin-6 does not stimulate bone resorption in neonatal mouse calvariae. *J Bone Miner Res*, 1991, 6; 3.
 - 13 Kitazawa R, Kimble RB, Vannice JL, et al. Interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor binding protein decrease osteoclast formation and bone resorption in ovariectomized mice. *J Clin Invest*, 1994, 94; 2397.
 - 14 Kanja DM, Binkley N, Checovich M, et al. Elevated plasma level of interleukin-6 in postmenopausal women do not correlate with bone density. *J Am Geriatr Soc*, 1995, 43; 236.
 - 15 Mundy GR, Boyce BF, Yoneda T, et al. Cytokines and bone remodeling. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). *Osteoporosis*. California: Academic Press, 1996, 301 ~ 313.
 - 16 Futamura Y. Effects of medroxyprogesterone acetate and beta-estradiol on interleukin-6 production from osteoclasts and bonemacrophages of Wistar rats of different ages. *J Toxicol Sci*, 1995, 20; 155.
 - 17 Stein B, Yang MX. Repression of the interleukin-6 promoter by estrogen receptor is mediated by NF-Kappa B and C/EBP beta. *Mol Cell Biol*, 1995, 15; 4971.
 - 18 Bellido T, Girasole G, Jilka RL, et al. Demonstration of androgen receptors in bone marrow stromal cells and their role in the regulation of transcription from the human interleukin-6 (IL-6) gene promoter. *J Bone Miner Res*, 1993, 8; suppl. 1.
 - 19 Feyen J, Elford P, Dipadova FE, et al. Interleukin-6 is produced by bone and modulated by parathyroid hormone. *J Bone Miner Res*, 1989, 4; 633.
 - 20 Rifas L, Kenny JS, Marcelli M, et al. Production of interleukin-6 in human osteoclasts and human bone marrow stromal cells; evidence that induction by interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha is not regulated by ovarian steroids. *Endocrinology*, 1995, 136; 4056.
 - 21 Manolagas SC, Bellido T, Jilka RL. New insights into the cellular, biochemical, and molecular basis of postmenopausal and senile osteoporosis; roles of IL-6 and gp130. *Int J Immunopharmacol*, 1995, 17; 109.
 - 22 Bellido T, Stah1 N, Farruggella TJ, et al. Detection of receptors for interleukin-6, interleukin-11, leukemia inhibitory factor, oncostatin M and ciliary neurotrophic factor in bone marrow stromal/osteoclastic cells. *J Clin Invest*, 1996, 97; 431.
 - 23 Klein b, Wijdenes J, Zhang XG, et al. Murine anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for a patient with plasma cell leukemia. *Blood*, 1991, 78; 1198.
 - 24 Sporeno E, Savino R, Ciapponi L, et al. Human interleukin-6 receptor superantagonists with high potency and wide spectrum on multiple myeloma cells. *Blood*, 1996, 87; 4510.