白细胞介素对破骨细胞分化与功能调控研究的进展

李忠武 章明放

破骨细胞来源于造血干细胞,也来源于单核细胞和组织中的巨噬细胞^[1]。通过分泌酸和多种水解酶使骨质溶解,并将摄取的骨基质在细胞内进一步消化,使骨小梁表面的骨组织减少^[2]。许多细胞因子或影响破骨细胞的生成和分化,或调节破骨细胞的活性而发挥对骨代谢的作用。白细胞介素就是其中之一。笔者综合近年相关文献,着重讨论较为明确的几种白细胞介素对破骨细胞分化与活性的调控作用。

一、IL-1

IL-1主要由单核-巨噬细胞产生。IL-1的生物特性较为复杂,有两种分子类型:IL-1 α 和IL-1 β ,其抗原性虽不同,但生物特性相似。IL-1有两种受体:I型受体(简称IL-1R1),II型受体(简称IL-1R2)。IL-1R1参与IL-1 α 和IL-1 β 几乎所有的反应调节,而IL-1R2虽与IL-1R1有相同的细胞外和跨细胞膜传递信号的区域,但与IL-1结合力却很低^[3]。IL-1 α 可能通过增加PGE2的含量而促进破骨细胞的生成^[4]。IL-1 α 注射入正常鼠体内会导致高钙血症,增加骨髓中破骨细胞前体和破骨细胞的数目^[5]。

IL-1 β 可能有利于破骨细胞直接粘附于钙化的骨小梁表面,发挥其骨吸收的作用^[6]。IL-1 β 在极低浓度(0.01 ng/ml)下还可诱导外周血单核细胞穿越内皮细胞,在骨丢失明显的病人中,外周血IL-1水平也足以使单核细胞穿越毛细血管壁,而分化发育为破骨细胞^[7]。IL-1 β 在人类骨髓细胞培养中可诱导破骨细胞样细胞的形成^[8]。

IL-1受体基因缺陷的鼠在去势后并没有明显的骨丢失。IL-1受体拮抗剂可以消除去势大鼠因产生大量的巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)而诱导骨髓基质细胞分化为破骨细胞及骨吸收增强的效应。这些证据表明,IL-1是雌激素缺乏时骨丢失的诱发因子之一。此外,IL-1还可通过因子NF-KB发挥其抗破

骨细胞凋亡的功能,继而延长了破骨细胞存活的时间^[5]。

二、IL-6, IL-11

IL-6来源于巨噬细胞,纤维母细胞,软骨细胞,成骨细胞在IL-1, TNF, PTH和1,25(OH)₂D₃刺激下也可产生IL-6。Edward等^[9]人发现,无论在体内还是体外PTH都可以使成骨细胞产生大量IL-6。IL-6刺激破骨细胞分化和生长。也可以提高破骨细胞活性。在体外实验,IL-6受体抗体可以适度抑制PTH诱导的破骨细胞活性,在体内实验,IL-6抗体则可以彻底阻断PTH诱导的骨吸收。

破骨前体细胞表面有IL-6受体,可以接受成骨细胞对其分化的调节。同时,IL-6反作用于成骨细胞,使之分泌如ODF(破骨细胞分化因子)/OPGL(护骨素配基)等因子来调节破骨细胞的骨吸收活动。

IL-6还可促进骨髓基质细胞形成破骨细胞。而雌激素可抑制此效应^[10]。

IL-11属于IL-6家族,在免疫学上可以促进T细胞依赖性免疫球蛋白B细胞的发育成熟,与IL-3一起参与巨核细胞系的形成。在骨代谢方面,来自成骨细胞的IL-11,以旁分泌的形式参与破骨细胞的形成。Girasole等发现在IL-11存在的情况下,破骨细胞才会有骨吸收的功能。这些证据证明,IL-11是生理或病理状况下,调节骨矿密度的重要因子^[11]。Shaarawy^[12]。通过血清骨涎蛋白测定,发现IL-11是破骨细胞发育过程中的关键的细胞因子之一。它可以通过促进破骨细胞的生成和使成骨细胞介导的类骨质发生退变而增加骨的吸收。但同时,他们发现IL-11对破骨细胞的迁移和活性却并没有作用。另外,Chiaki等^[13]发现IL-11可以作用于骨髓基质细胞和成骨细胞,使这些细胞OPG的表达减少,而使ODF的表达增加。

三、IL-4, IL-13

IL-4和IL-13是由T细胞和巨噬细胞产生的多向性的细胞因子,它们有许多共同的生物学特性,如

抑制 CD₄⁺ 细胞产生 IFN- γ 和通过抑制单核/巨噬细胞表达 TNF- α 和 IL-1 而调节炎症反应。IL-4 和 IL-13 是巨噬细胞抑制剂, 都可以减少鼠的破骨细胞形成。但是, 在体内 IL-4 对于破骨细胞生成的详细作用机制仍不很清楚。

Okada 等曾报道无论在体内或体外实验短时间注射 IL-4 可以降低去势后大鼠尿中脱氧吡啶的含量。用重组 IL-4 (rmIL-4), 还可以消除由 PIH, IL-1 α , IL-1 β 和 PGE₂ 等引发的骨吸收^[14]。

rmIL-4 可以抑制自发及 PTH 诱发的鼠成骨细胞样 MC3T3-E1 的碱性磷酸酶的活性, 因而证明 IL-4 可作用于成骨细胞, 不仅抑制成骨细胞功能, 而且抑制成骨细胞通过旁分泌作用诱导的破骨细胞功能。实验研究还表明: 去势大鼠血清和尿中的 IL-6 水平可以因给予 E₂ 而降低, 但给予 IL-4 后去势大鼠血清和尿中 IL-6 水平却并无降低, 提示 rmIL-4 可能不通过调节 IL-6 产量来发挥其活性。

IL-13 是 TH2 细胞因子, 在细胞外与 IL-4 有部分共同的功能, 它们都抑制单核细胞和巨噬细胞的活性, 减少 B 细胞的生成。IL-13 不能像 IL-4 那样作用于 T 细胞。它们虽然有独自特定的配基结合部位, 但是却有共同的信号接受亚单位。近来研究表明, IL-4 与 IL-13 抑制破骨细胞形成和骨吸收, 是因为降低了成骨细胞中还氧合酶 2- 依赖型前列腺素的合成的结果^[15]。

四、IL-15

近来 McInnes 等报道了在风湿性关节炎液体中有高浓度的 IL-15, 提示 IL-15 在病理性骨损伤中扮演重要角色。IL-15 在破骨细胞形成早期提高了 POC (单核前破骨细胞样细胞) 的生成, 实验证明 IL-15 可以增加带有包括 TRAP (抗酒石酸酸性磷酸酶), CTR (催乳素受体), KATI (新分离的破骨细胞抗原) 特性的 POC 的数目。IL-15 同时也增加了 CTRmRNA 水平。这些结果都证明了 IL-15 可以提高破骨细胞的形成。IL-15Ra (IL-15 受体抗体) mRNA 在巨噬细胞和骨髓基质细胞等多种细胞中都有表达。

Yoshiyasu 等发现在完全没有基质细胞和巨噬细胞的情况下, IL-15 可发挥其促进破骨细胞生成的活性, 证明其作用并非为这些细胞所介导。IL-15 是使 NK 细胞和巨噬细胞释放 TNF- α 的强刺激剂。但通过应用抗 TNF- α 抗体证实, IL-15 的作用并不受细胞培养中 TNF- α 所调控。不像其他的因子通过 PG 来发挥对破骨细胞的刺激作用, IL-15 的活性与 PG 的水平并无关联。IL-15 并不与 M-CSF, IL-3, SCF (基

质细胞因子) 共同诱导 POC 的形成, 以上结果共同证明 IL-15 直接增加了 POC 的数目。

IL-15 可以诱导 NK 细胞从 CD4⁺ 的造血干细胞中分化出来, 这证实了一些造血干细胞对 IL-15 有反应, 进而分化为破骨生成细胞。IL-15 单独并无任何促破骨细胞生成的活性, 而当骨髓细胞用 HtROSCM 处理后, IL-15 将显著提高 POC 的数目。这证明 IL-15 的作用由破骨生成细胞和破骨细胞表达的受体所调控。实验发现 0.1 ng/ml 的 IL-15 即可显著提高 CTRmRNA 的表达水平, 说明 IL-15 受体系统是通过高亲和力的受体调控破骨细胞生成的^[16]。

五、IL-18

IL-18 作为一种细胞因子, 是在细胞培养中当作干扰素 γ 诱导因子被人们第一次所认识。它具有对免疫细胞多向性的作用。巨噬细胞及 KUPFFER 氏细胞是最早被人们发现产生 IL-18 的细胞。近来人们发现成骨细胞也可产生 IL-18。体外实验发现, IL-18 可通过影响 T 细胞的功能来抑制破骨细胞的分化。而 T 细胞是通过释放粒细胞/巨噬细胞系刺激因子 (GM-CSF) 来促进破骨细胞分化的。

这些实验提示, 由基质细胞和成骨细胞产生的 IL-18 以旁分泌的形式抑制破骨细胞的生成。Chiaki 等研究证明, 骨髓基质细胞 ST2, 成骨细胞 MC3T3-E1, 颅骨成骨细胞都表达 IL-18 受体。另外实验研究还发现, 低剂量的 IL-18 (100 ng/ml) 就可以显著增加 OPGmRNA 的表达, 这种增强作用可在 PGE₂ 或 1, 25(OH)₂D₃ 等存在的情况下被遏制。另外, 作为产生 IL-18 的成骨细胞本身也有 IL-18 受体, 以自分泌的形式接受 IL-18 的调节。当缺乏 1, 25(OH)₂D₃, PGE₂ 或骨髓微环境内的破骨生成因素消失的情况下, IL-18 反作用于成骨细胞, 使之分泌 OPG 的水平发生变化, 而维持了骨的密度^[13]。

总之, 破骨细胞的生成与功能发挥, 都与白细胞介素的调控密不可分, 对于它们之间的关系还有待于进一步深入研究。近来关于 IL-1RA, IL-6RA 等在体内体外都有抑制骨吸收功能的报道, 为治疗骨质疏松等疾病的药物筛选提供了新的思路。

参 考 文 献

- 1 Tarlochan SG, Paul GG, Alex CB, et al. Best 5: a novel interferon-inducible gene expressed during bone formation. FASEB J, 2000, 14: 523-531.
- 2 戴庆棠, 齐喜臣, 郭敏茹. 白细胞介素-6(IL-6)与骨质吸收的关系. 中华骨科杂志, 1996, 16: 516-518.

(下转第 52 页)

究按血沉小于或大于 30 mm/h 把病人分为两组,两组病人的年龄、病程、临床表现(关节疼痛数和关节肿胀数)以及免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)、RF 无差异($P > 0.05$),但高血沉组的 CRP 大于低血沉组, $P < 0.05$,因为 CRP 也被认为是疾病活动性的指标,说明按照血沉来分组 RA 疾病活动性是合理的。比较两组的超声测试数据,血沉高的病人组的 BUA 小于血沉低的病人组, $P < 0.05$,说明用 BUA 检测 OP 确实也可以用来评价 RA 病人的疾病活动性,为 RA 的早期诊断提供了又一种手段。

DEXA 是目前公认测量骨矿密度的常用的可靠方法。为了解 BUA 与 DEXA 之间的关系,本工作中有 10 例 RA 病人同时进行了 DEXA 和 BUA 的测定。结果 DEXA 测定 OP 的检出率为 5 例,另外 5 例正常。BUA 测出 OP 4 例,正常 6 例。4 例 BUA 测出为 OP 的病人,DEXA 也同样测出为 OP。还有 1 例 BUA 测出为阴性,而 DEXA 测出为阳性,经 χ^2 处理 $P > 0.05$,两种方法的差别无统计意义。由此可见,用 BUA 检查 RA 病人的 OP 具有一定的临床意义。

据报道 OP 的检出率取决于受检部位^[2]。

DEXA 可选择测量的部位较多,RA 临床上常用的是股骨颈和腰椎。尽管 DEXA 是目前公认测量骨矿密度的最佳方法,可选择测量的部位也较多,但花费昂贵。BUA 跟骨测量方便简单。跟骨是承重骨,一般认为不适合预测股骨和颈骨的骨折,但由于跟骨超声振幅衰减与股骨颈的衰竭负荷具有很高的相关性($r = 0.71$),可以用 BUA 预测骨折^[4]。本结果也说明用跟骨超声可以检出 OP,跟骨是一个有利的测量部位。

参 考 文 献

- 1 陈丽华,倪立青,朱汉民,等. 行经期类风湿关节炎早期病人的骨质疏松. 中国骨质疏松杂志,1998,4:10-12.
- 2 任贤平,廖二元,周智广,等. 双能 X 线和单光子吸收法定量超声诊断骨质疏松症比较. 中国骨质疏松杂志,1997,3(4):11-13.
- 3 郭金明,杨鸿生,圆尾宗司. 用超声波法测量跟骨骨密度探讨日本老年性骨质疏松症的诊断价值. 中国骨质疏松杂志,1998,4(2):21.
- 4 刘忠厚,庞连萍,朴俊红,等. 定量超声技术在骨质疏松诊断中的运用. 第七届全国骨质疏松年会暨第四届全国钙剂年会,2000.9.

(收稿日期:2002-03-18)