

• 综述 •

免疫因素与骨质疏松

黄鑫 孟国林 刘建

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2010)03-0225-04

摘要: 骨质疏松症(osteoporosis)是一种系统性骨病,其特征是骨量下降和骨的微细结构破坏,表现为骨的脆性增加,因而骨折的危险性大为增加,即使是轻微的创伤或无外伤的情况下也容易发生骨折。最近研究表明,在骨质疏松发生发展过程中,免疫系统发挥着重要作用。本文在介绍了免疫反应和骨质疏松的关系的基础上,重点介绍了一些免疫炎症因子,如 TNF- α 、TGF- β 1 以及 ILs 在骨质疏松发生发展中的作用,并对免疫调节在骨质疏松治疗中的应用进行了展望。

关键词: 骨质疏松; 免疫调节; 炎症因子

The role of immune factors in the development of osteoporosis HUANG Xin, MENG Guolin, LIU Jian.

Institute of Orthopaedics, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Abstract: Osteoporosis was a degenerative bone disease characterized by decreased bone mass, decreased bone mineral density, bone microstructure destruction and increased bone brittleness. Recent studies showed immune system played an important regulative role in the development of osteoporosis. In the present review, on the basis of illustrating the relationship between the immune response and osteoporosis, we focus on summarization of several immune inflammatory factors, such as TNF- α , TGF- β and ILs in the development of osteoporosis, and further summarize the possible role of immune regulation in the treatment of osteoporosis.

Key words: Osteoporosis; Immunological regulation; Inflammatory factors

骨质疏松是以骨量减少、骨的微观结构退化为特征的,致使骨的脆性增加以及易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病。骨质疏松在任何年龄均可发病,但常见于老年人,尤其是绝经后的老年女性。传统的观念认为:骨质疏松的病因主要包括内分泌紊乱、代谢紊乱以及机械性因素。然而,最近研究提出了“骨免疫学”的观点,认为在骨质疏松发生发展过程中,免疫系统和免疫因素起了重要的调节作用。本文将对免疫因素在骨质疏松发生发展中的作用进行综述。

1 免疫反应与骨质疏松:临床现象

免疫反应与骨质疏松的发生发展密切相关。临床工作中,全身性骨质疏松与局限性骨质疏松常伴发全身或局部的炎症反应。绝经后老年妇女,炎症

反应和骨质疏松伴发的机率明显增高。研究表明:在各种炎症疾病,如免疫功能障碍、HIV 感染、高 Ig-E 综合征、炎症性肠病、类风湿性关节炎等情况下,骨质疏松发生的危险性显著增加^[1]。类风湿性关节炎、关节银屑病以及强直性脊柱炎是常见的关节炎疾病,发病过程中,关节局部炎症因子(肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 和白细胞介素-6)表达水平明显增加,这些因子能够调节骨吸收,从而引起骨显微结构以及骨密度的变化,促进局部骨质疏松的发生和发展^[2]。

外周血淋巴细胞亚型分析结果进一步证实了免疫系统参与骨重建的病理过程。研究表明,骨质疏松患者外周血 CD20⁺ B 淋巴细胞以及 CD45⁺ 幼稚淋巴细胞比例明显下降。而 CD3⁺ T 淋巴细胞、CD8⁺ CD56⁺ 淋巴细胞、CD4⁺ /CD8⁺ 淋巴细胞比率以及 CD45RO⁺ 记忆性淋巴细胞明显增高,这些杀伤/功能性淋巴细胞可以产生大量炎症因子,如肿瘤坏死因子- α 等,促进骨吸收,引起骨质和骨量的变化,参与骨质疏松的发生发展^[3]。

作者单位: 710032 西安,第四军医大学西京医院全军骨科研究所

通讯作者: 刘建, Email: ljreny@fmmu.edu.cn

2 骨转换的免疫调节

骨质疏松患者通常表现为骨转化增加,即骨吸收增加,引起骨吸收和骨生成的失衡。最近研究发现,骨转化(bone turnover)受免疫系统影响,其中T淋巴细胞起重要的调节作用。骨吸收过程中,RANKL激活破骨细胞和单核巨噬细胞(破骨细胞前体细胞)膜表面的RANK受体,引起破骨细胞的形成和活化^[4]。研究表明,除成骨细胞和梭形细胞大量表达RANKL外,激活状态的T细胞,B细胞以及树突状细胞均可表达RANKL,因此,激活状态的T淋巴细胞可以直接通过表达RANKL调节骨吸收^[5]。此外,活化的T淋巴细胞可以分泌大量的细胞因子,包括TNF- α , IL-1, IL-6等进一步增加成骨细胞RANKL和ICAM-1的表达量,RANKL可以刺激破骨细胞的形成和活化,ICAM-1促进破骨细胞功能的成熟,促进骨吸收的进展,导致骨形成和骨吸收之间的动态平衡失调,最终导致骨质疏松^[6]。

3 炎症因子与骨质疏松

3.1 肿瘤坏死因子与骨质疏松

肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)是一种强有力的骨吸收诱导剂,可诱导破骨细胞形成,增强破骨细胞活性。女性绝经后雌激素减少,可激活T细胞,刺激T细胞产生大量TNF- α ,该因子可增加骨髓单核/巨噬细胞系前体细胞对RANKL的反应性,促进破骨细胞的形成和活化,导致骨吸收增加,骨量减少,形成骨质疏松。Ozmen B等研究表明^[7],去除TNF- α 基因敲除小鼠的卵巢后,小鼠的骨量较未敲除小鼠增加。雌激素缺乏时,首先在抗原的刺激下,抗原递呈细胞将外来抗原递呈给T细胞,促使T细胞活化,导致T细胞分化增殖,生存期延长。此外,雌激素缺乏可以刺激II类转录活化因子(CIITA)基因的表达,其转录产物为MH-C II的转录活化因子,上调MHC II的表达,APC活性明显增加,促进T细胞增殖、分化,TNF- α 分泌增多^[8,9]。OVX可以通过抑制活化诱导的细胞死亡(AICD)延长T细胞的生存期,减少T细胞凋亡,增加活化T细胞的数量,从而使TNF- α 分泌增多,破骨细胞数量增加,骨量减少^[10]。

3.2 转化生长因子与骨质疏松

转化生长因子- β 1(Transforming growth factor- β , TGF- β 1)是大量分布于骨基质中的细胞因子,可刺激成骨细胞分泌M-CSF和RANKL,促进破骨细胞

形成,增加破骨细胞活性。对于TGF- β 1对破骨细胞直接作用的研究很多,但结论不一。动物实验表明^[10],TGF- β 1可直接作用于破骨细胞,促进破骨细胞形成,增强破骨细胞的活性。但最近的研究表明^[11],在诱导人外周血分离的单核细胞向破骨细胞分化的过程中,全程加入TGF- β 1(10 ng/ml)可抑制破骨细胞形成,使破骨细胞产生组织蛋白酶K和基质金属蛋白酶-9的能力下降,从而抑制了破骨细胞骨吸收的能力。因此,TGF- β 1对破骨细胞的影响及其内在的分子机制还有待于进一步研究^[12]。

此外,TGF- β 1还可以通过T细胞影响破骨细胞的活性。TGF- β 可抑制T细胞活化,减少INF- γ 和TNF- α 的生成影响破骨细胞的生成及其活性^[13]。研究表明,体内雌激素可以直接与成骨细胞及破骨细胞表面的雌激素受体结合,通过激活细胞内信号增强TGF- β 1的启动子的活性,促进TGF- β 1合成。女性绝经后,人体内雌激素减少,TGF- β 1生成量减少,对T细胞的抑制作用减弱,T细胞活性增加,产生大量的细胞因子(INF- γ 和TNF- α 等)调节破骨细胞的活性,从而影响骨质疏松的发生^[14]。

3.3 IL-10与骨质疏松

IL-10是一种重要的抗炎因子,IL-10下调使炎症因子的表达增加,从而抑制促炎症因子介导的破骨细胞激活。在骨代谢过程中,促炎症因子IL-1、IL-6以及TNF- α 等是强有力的骨吸收刺激因子。IL-1可以诱导基质细胞表达NF- κ B受体活化因子配体(RANKL),并且可以直接通过p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路刺激破骨细胞前体向破骨细胞分化;IL-10和IL-4在炎症刺激引起骨吸收增加5倍多,且局部IL-1生成水平升高10倍以上,炎症组织中IL-6的水平也明显升高,证实IL-10对炎症引起的IL-1的释放具有强大的抑制作用,且呈剂量依赖方式^[15,16]。同时IL-10对老年男性骨质疏松的血清生化指标的研究也发现,骨量减少和骨质疏松患者血清炎症因子TNF- α 、IL-1、IL-6水平升高,IL-10水平下降,提示促炎症因子和抗炎因子之间的平衡失调可能是骨代谢失衡和发生骨质疏松的重要原因。IL-10可通过上调骨保护素(OPG)的分泌,并下调RANKL和集落刺激因子CSF-1的表达,抑制破骨细胞的分化成熟^[23]。OPG是一种可溶性蛋白,是RANKL的诱受体,竞争性与RANKL结合,从而阻断RANKL与RANK的结合,消除RANKL对破骨细胞的作用。RANKL/NF- κ B受体活化因子(RANK)/OPG和巨噬细胞(M)-CSF/c-

fms 是调节破骨细胞发生的两条基本信号通路: RANKL 由基质细胞成骨细胞合成并在细胞表面表达,通过细胞接触作用与破骨细胞前体细胞膜上的受体 RANK 结合, M-CSF 与其受体 c-fms 结合,进一步激活下游的信号分子,启动破骨细胞的活化过程^[17-19]。

3.4 IL-6 与骨质疏松

IL-6 是破骨细胞生成的重要细胞因子,在骨吸收过程中起重要作用。绝经后雌激素水平降低,引起 IL-6 水平增加,参与骨质疏松的发病过程。位于 IL-6 基因启动子区域的 -572 和 -174 G→C 多态性分布与绝经后女性血 CRP、骨吸收指标 I 型胶原羧基末端肽 (CTX) 水平显著相关,保护性等位基因 -572G 和 -174C 减少伴有血 CRP 和 CTX 水平的明显升高^[20]。此外,雌激素和雄激素通过经典的性激素受体途径抑制 IL-6 的产生和 gp80 和 gp130 的表达。此外,拮抗 IL-6 或者敲除 IL-6 基因,可阻止骨髓中性粒细胞和巨噬细胞增殖,阻止骨小梁破骨细胞增加^[21]。

3.5 IL-7 与骨质疏松

IL-7 是另一个与破骨细胞形成相关的细胞因子,具有很强的促淋巴细胞形成作用。实验表明:基因敲出 IL-7 的大鼠,淋巴细胞严重减少,骨体积和骨密度增加,相反,IL-7 转基因小鼠骨髓腔扩大,皮质骨局部溶解以及骨表面溶解^[22]。此外,去卵巢后 (OVX) 的大鼠体内 IL-7 的水平显著提高,用抗体拮抗 IL-7 可以有效的防止因雌激素减少引起的骨破坏,表明 IL-7 参与骨吸收的过程^[24]。进一步研究表明:IL-7 诱导骨量丢失主要是 B 细胞克隆扩增以及调节性 T 淋巴细胞,增加早期破骨细胞前体的聚集,促进 RANKL 的过度表达^[23]。

4 骨质疏松的免疫治疗

目前骨质疏松的治疗主要指激素和代谢调节,包括雌激素替代,钙剂以及维生素 D 的吸收,适宜的体力活动,破骨细胞和成骨细胞的调节等。前文详细综述了免疫因素参与骨质疏松的发生发展,应用重组 p75TNF- α ,嵌合体鼠-人抗 TNF- α 抗体,人化的抗 TNF- α 抗体阻断 TNF- α ,类风湿性关节炎的临床症状均有不同程度缓解,局部骨破坏相对较轻。应用 IL-1 的拮抗剂 IL-1Ra,可减轻炎性关节炎的临床表现和局部骨吸收^[24]。此外,应用其他调节免疫系统的方法对于类风湿性关节炎均起到了很好的治疗效果^[25]。尽管骨质疏松和类风湿性关节炎是两

种不同的疾病,但二者具有骨吸收这一相同的病理特征,因此,我们有理由相信,应用调节免疫功能的药物对骨质疏松也会有一定的疗效。

【参 考 文 献】

- [1] McLean RR. Proinflammatory cytokines and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*, 2009, 7 (4) :134-139.
- [2] De Martinis M, Di Benedetto MC, Mengoli LP, et al. Senile osteoporosis: is it an immune-mediated disease? *Inflamm Res*, 2006, 55 (10) : 399-404.
- [3] Effros RB. Replicative senescence of CD8 T cells: effect on human ageing. *Exp Gerontol*, 2004, 39: 517-524.
- [4] Takayanagi H, Sato K, Takaoka A, et al. Interplay between interferon and other cytokine systems in bone metabolism. *Immunol Rev*, 2005, 208: 181-193.
- [5] Vandooren B, Cantaert T, Noordenbos T, et al. The abundant synovial expression of the RANK/RANKL/Osteoprotegerin system in peripheral spondylarthritis is partially disconnected from inflammation. *Arthritis Rheum*, 2008, 58 (3) :718-729.
- [6] Romas E, Gillespie MT, Martin TJ. Involvement of receptor activator of NFkappaB ligand and tumor necrosis factor-alpha in bone destruction in rheumatoid arthritis, 2002, 30 (2) : 340-346.
- [7] Ozmen B, Kirmaz C, Aydin K, et al. Influence of the selective estrogen receptor modulator (raloxifene hydrochloride) on IL-6, TNF-alpha, TGF-beta1 and bone turnover markers in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Eur Cytokine Netw*, 2007, 18 (3) :148-153.
- [8] Nomura K, Kuroda S, Yoshikawa H, et al. Tomita T. Inflammatory osteoclastogenesis can be induced by GM-CSF and activated under TNF immunity. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 367 (4) :881-887.
- [8] Weitzmann MN, Pacifici R. T cells: unexpected players in the bone loss induced by estrogen deficiency and in basal bone homeostasis. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1116: 360-375.
- [9] Sato S, Futakuchi M, Ogawa K, et al. Transforming growth factor beta derived from bone matrix promotes cell proliferation of prostate cancer and osteoclast activation-associated osteolysis in the bone microenvironment. *Cancer Sci*, 2008, 99 (2) :316-323.
- [10] Fuller K, Lawrence KM, Ross JL, et al. Cathepsin K inhibitors prevent matrix-derived growth factor degradation by human osteoclasts. *Bone*, 2008, 42 (1) :200-211.
- [11] Related Articles, Weitzmann MN, Pacifici R. The role of T lymphocytes in bone metabolism. *Immunol Rev*, 2005, 208: 154-68.
- [12] Weitzmann MN, Pacifici R. T cells: unexpected players in the bone loss induced by estrogen deficiency and in basal bone homeostasis. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1116:360-375.
- [13] Fournier PG, Chirgwin JM, Guise TA. New insights into the role of T cells in the vicious cycle of bone metastases. *Curr Opin Rheumatol*, 2006, 18 (4) : 396-404.

- [14] Weitzmann MN, Pacifici R. T cells: unexpected players in the bone loss induced by estrogen deficiency and in basal bone homeostasis. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1116:360-375.
- [15] Yao Z, Xing L, Qin C, et al. Osteoclast precursor interaction with bone matrix induces osteoclast formation directly by an interleukin-1-mediated autocrine mechanism. *J Biol Chem*, 2008, 283(15):9917-9924.
- [16] Evans KE, Fox SW. Interleukin-10 inhibits osteoclastogenesis by reducing NFATc1 expression and preventing its translocation to the nucleus. *BMC Cell Biol*, 2007, 19:4-8.
- [17] Liu D, Yao S, Wise GE. Effect of interleukin-10 on gene expression of osteoclastogenic regulatory molecules in the rat dental follicle. *Eur J Oral Sci*, 2006, 114:42-49.
- [18] Hofbauer LC, Kühne CA, Viereck V. The OPG/RANKL/RANK system in metabolic bone diseases. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2004, 4(3):268-275.
- [19] Related Articles, Mundy GR. Osteoporosis and inflammation. *Nutr Rev*, 2007, 65(12 Pt 2):S147-S151.
- [20] Lu HK, Yeh KC, Wu MF, et al. An acute injection of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide modulates the OPG/RANKL system and interleukin-6 in an ovariectomized mouse model. *Oral Microbiol Immunol*, 2008, 23(3):220-225.
- [21] Strand M, Soderstrom I, Wiklund PG, et al. Polymorphisms at the osteoprotegerin and interleukin-6 genes in relation to first-ever stroke. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 24(5):18-25.
- [22] Sato T, Watanabe K, Masuhara M, et al. Production of IL-7 is increased in ovariectomized mice, but not RANKL mRNA expression by osteoblasts/stromal cells in bone, and IL-7 enhances generation of osteoclast precursors *in vitro*. *J Bone Miner Metab*, 2007, 25(1):19-27.
- [23] Gendron S, Boisvert M, Chetoui N, et al. α 1 β 3 integrin and interleukin-7 receptor up-regulate the expression of RANKL in human T cells and enhance their osteoclastogenic function. *Immunology*, 2008, 13:16-20.
- [24] Bandyopadhyay S, Lion JM, Mentaverri R, et al. Attenuation of osteoclastogenesis and osteoclast function by apigenin. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72(2):184-197.
- [25] Epstein S. Update of current therapeutic options for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Clin Ther*, 2006, 28(2):151-173.