中国骨质疏松杂志 2012年4月第18卷第4期 Chin J Osteoporos, April 2012, Vol 18, No.4
Published online www.wanfangdate.com.cn doi:10.3969/j.issn.1006-7108.2012.04.022

·综述·

细胞因子在绝经后骨质疏松症发病机制中的作用

邹世恩 张绍芬

中图分类号：R711 R681 文献标识码：A 文章编号：1006-7108(2012)04-0375-06

摘要： 雌激素、免疫细胞因子及骨代谢三者相互作用，绝经后骨质疏松症主要与雌激素缺乏导致细胞因子激活破骨细胞的活性密切相关。雌激素缺乏导致巨噬细胞和T细胞分泌IL-1和TNFα，抑制调节性T细胞增殖和成熟，促进NFκB、IL-15和IL-17的产生，从而诱导破骨细胞发展；抑制成骨细胞和骨系细胞产生OPG，促进RANK-RANKL相互作用，导致破骨细胞活性增强；抑制成骨细胞和骨细胞的TGFβ，减少破骨细胞凋亡。

关键词： 绝经后骨质疏松症；雌激素；细胞因子

The role of cytokines in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis *ZOU Shien, ZHANG Shaofen. Department of Gynecology, The Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai* 200011, China

Corresponding author: ZHANG Shaofen, Email: zhangshaofen@163.com

Abstract: Estrogen, cytokines, and, bone metabolism are closely related. Postmenopausal osteoporosis is mainly due to estrogen deficiency leading to cytokine-mediated activation of osteoclasts. Lack of estrogen causes the secretion of IL-1 and TNFα of macrophages and T cells, the inhibition of proliferation and maturation of regulatory T cells, promoting the production of NFκB, IL-15, and IL-17, and then resulting in osteoclast development. Lack of estrogen can also inhibit the production of OPG, promote the interaction of RANK and RANKL, leading to increase of osteoclast activity. Lack of estrogen can also inhibit the production of TGFβ to reduce osteoclast apoptosis.

Key words: Postmenopausal osteoporosis; Estrogen; Cytokine

女性拥有健康的骨骼是离不开雌激素的，绝经后骨质疏松症(Postmenopausal osteoporosis, PMOP)是绝经后妇女因体内雌激素缺乏引起的多种病症之一，是以骨量减少、骨组织微结构退变和骨脆性增加为主要病理特征的退行性骨质疏松症。大规模临床研究证实雌激素治疗(Estrogen therapy, ET)可防治PMOP。雌激素和免疫系统可以通过多种途径相互作用，它是一种重要的免疫调节剂[1]；骨骼细胞和免疫系统相互作用也得到证实[2]。人体研究以及动物实验的结果提示，绝经后骨丢失主要与细胞因子激活破骨细胞的活性密切相关。但其中的具体机制还不清楚。

1 雌激素缺乏刺激细胞因子产生

1.1 绝经与细胞因子

绝经前的妇女卵巢切除后可引起外周血单核细胞持续、显著地分泌白介素-1(interleukin-1, IL-1)和肿瘤坏死因子-α(Tumor necrosis factor-α, TNF-α)，随之骨吸收增加；而卵巢切除后接受雌激素治疗的妇女，IL-1和TNF-α的分泌仅短暂增加，并且在雌激素治疗后第4周恢复至手术前水平[3,4]。这提示IL-1和TNF-α分泌增加与雌激素撤退相关。单一使用TNF-α或IL-1β特异性阻滞剂，可分别使绝经后的骨吸收标志细胞因子增量减半[5]。如果两者都阻滞，那么可能完全阻断骨吸收。

血清细胞因子水平与骨密度及骨折的风险之间具有相关性。绝经后IL-1、IL-6、TNF-α和巨噬细胞集落刺激因子(macrophage-colony stimulating factor, M-CSF)表达增加，主要出现在绝经后的第一个10年，与骨丢失密切相关，给予雌激素治疗其水平下降[6-8]。对137位绝经后妇女的研究发现，血清IL-6的水平可高度预测股骨骨折风险[9]。IL-6具有促骨质疏松特性，可溶性IL-6受体作为其激动剂，可结合IL-6，然后发挥与膜结合受体一样的信号转导

作者单位：200011 上海，复旦大学附属妇产科医院妇科
通讯作者：张绍芬，Email：zhangshaofen@163.com

万方数据

途径。绝经后可溶性 IL-6 受体增多,并可被 ET 预防和逆转[10]。

1.2 动物模型与细胞因子

在雌激素撤退引起骨丢失的分子机制中,细胞因子的调节作用也在动物模型中得到研究。大鼠卵巢切除后骨髓细胞分泌 IL-1 和 TNF-α 增加,而骨密度却下降。然而,大鼠卵巢切除后给予 IL-1 拮抗剂和 TNF 结合蛋白,可阻断骨密度减少,这和雌激素替代治疗的结果相似。单独给予两种细胞因子抑制剂中的一种,也可以减轻骨丢失[4]。小鼠卵巢切除后血清 IL-6、IL-7 和 TNF-α 水平增高[10]。

对基因敲除和转基因小鼠的研究发现,缺乏 IL-1的1型受体小鼠卵巢切除后骨量可以维持不变,而野生型小鼠骨量则显著降低。表达可溶性 TNF-α 的1型受体的转基因小鼠不出现明显的骨丢失,与同窝未转基因小鼠不同[4,10]。TNF-α 基因敲除小鼠和缺少 p55TNF 受体小鼠切除卵巢也不会发生骨丢失[11]。这提示这些因子都是骨代谢的关键调节因子。

小鼠卵巢切除后破骨细胞形成增加10倍,但是给予 IL-6 抗体或者雌激素颗粒,可以阻断这个作用。而且,IL-6 缺乏的小鼠在卵巢切除后可以维持骨量,并且骨转换速度不会变化,这与产生 IL-6 的野生型小鼠不同。最近发现一种新的细胞因子,叫做活化 T 细胞的分泌性破骨细胞生成因子(Secreted osteoclastogenic factor of activated T cells,SOFAT),它可诱导成骨细胞生成 IL-6 以及功能性破骨细胞形成,在缺少成骨细胞或 RANKL 时,以 OPG 不敏感的方式,加重雌激素缺乏状态时的骨转换[12]。这些数据提示:雌激素撤退可以增加细胞因子的产生,从而增加破骨细胞活性,导致骨丢失的发生[4]。

2 细胞因子刺激骨吸收,抑制骨生成

细胞因子促发骨丢失主要是由于刺激了破骨细胞的骨吸收。很多炎性因子具有激活破骨细胞骨吸收的能力,包括:IL-1、IL-6、IL-11、IL-15、IL-17 以及 TNF-α 等[4],而 IL-1β、TNF-α 和干扰素 γ (Interferon-γ,IFNγ)也可以抑制成骨细胞生成及其功能[13]。这样就导致了骨吸收和骨生成之间失平衡。破骨细胞是一种多核巨细胞,来源自单核细胞和巨噬细胞系列的造血前体细胞。破骨细胞分化受到成骨细胞系细胞表达的膜结合核因子 κB 受体激活因子配体(Receptor activator of NF-κB ligand, RANKL)和 M-SCF 的调节[8]。

2.1 OPG/RANKL/RANK 系统

人类对破骨细胞活化因子如何相互作用的突破性发现,就是鉴定出破骨细胞分化和激活的最终共同调节因子:核因子 κB 受体激活因子(Receptor activator of nuclear factor-κB,RANK)以及 RANKL 可溶性诱饵受体:护骨素(Osteoprotegerin, OPG)[4]。几乎所有已知的破骨细胞活性调节因子都通过这个系统发挥作用[4,14]。

破骨细胞是造血细胞系细胞,来源于骨髓髓系前体细胞和循环单核细胞[15]。破骨细胞生成的第一步是,生成表达高水平 RANK 的破骨细胞前体细胞,RANK 可以与主要的破骨细胞生成调节因子 RANKL 相互作用,调节破骨细胞分化。RANKL 也叫做 TNF 相关活化诱导细胞因子(TNF-related activation induced cytokine, TRANCE)、OPG 的配体(Osteoprotegerin-ligand, OPGL)等,可结合在细胞膜上,也可为溶解状态,由活化的 T 细胞、B 细胞、成骨细胞、骨系细胞、巨噬细胞、滑膜成纤维细胞、软骨细胞、血管内皮细胞和中性粒细胞产生,它可调节 T 细胞和(树突状细胞、树突状细胞存活、淋巴结形成、哺乳期乳腺形成)之间的交流[10]。通过结合 RANK[16],RANKL 促进破骨细胞分化和活化,刺激成熟的破骨细胞吸收骨质,抑制破骨细胞凋亡,延长其寿命[4]。过量的 RANKL 信号可增强破骨细胞生成和骨吸收。因此,降低 RANKL 或其下游信号的表达可作为治疗病理性骨丢失的策略[17]。有趣的是,RANK 和 RANKL 都敲除的小鼠可出现严重骨质疏松,因为它们没有破骨细胞存在[18,19]。

RANK 是一种膜结合的 TNF 受体,在破骨前体细胞中表达,可通过细胞与细胞之间直接的相互作用与 RANKL 结合,这个结合过程对破骨细胞从其前体细胞分化过来至关重要[4]。OPG 作为一种诱饵受体,结合并中和溶解的或膜结合的 RANKL,阻止其与 RANK 相互作用,从而防止破骨细胞生成及骨吸收,增加破骨细胞凋亡。OPG 缺陷的小鼠可出现早期骨质疏松[10]。

RANKL/OPG 比值可以判断破骨细胞分化和活性程度。在炎症和雌激素缺乏时,T 细胞产生或调节的细胞因子通过增加 RANKL/OPG 比值来增强破骨细胞形成[20]。雌激素缺乏也可通过炎性因子(IL-1β、IL-6、IL-11、TNF-α、M-CSF 和 PGE_2)增加 RANKL/OPG 比值[21]。

2.2 NF-κB

核因子 κB(Nuclear factor κB, NFκB)是包括

万方数据

c-Rel、RelA、RelB、NFκB1 和 NFκB2 五种蛋白的转录因子超家族成员，可调节多种细胞因子和趋化因子，参与组织的免疫反应和正常功能的维持[22,23]。NFκB 与 PMOP 相关[24]。非活化的 NFκB 储存在细胞质，与 κB 抑制因子(Inhibitors of κB, IκBs)相互作用。外来刺激引起 IκB 激酶(IκB kinase, IKK)活化，使 IκB 磷酸化，导致 IκB 聚泛素化和降解，激活 NFκB[23]。NFκB 的二聚体或异二聚体可以进入细胞核，激活转录。

2.2.1 NFκB 对破骨细胞的正面调节

NFκB 对破骨细胞的影响研究较多。成骨细胞、骨髓基质细胞和 T 细胞都表达 RANKL，可与破骨细胞前体细胞上的 RANK 受体结合[16]，激活 TNF 受体相关因子(TNF receptor-associated factors, TRAFs)，导致 NFκB 上调破骨细胞的靶基因表达[25]。

RANKL、TNF 和 IL-1 可激活 NFκB 信号途径，诱导促进破骨细胞分化，延长破骨细胞寿命，增加骨吸收。在破骨细胞上 NFκB 调节的两个主要转录因子是 c-Fos 和 NFATc1[26]，活化的 NFκB 可上调它们转录。同时，IL-1 激活 NFκB，可上调破骨细胞基因 *CD40LG*、*CTSK* 和 *OSCAR* 的表达[27]。

针对 RANKL 和 NFκB 信号途径的治疗是潜在的防治骨丢失策略。应用 NF-κB 抑制剂，可防止小鼠卵巢切除后破骨细胞骨吸收增加，明显预防骨破坏[28]。一种抑制 NFκB 的多肽，可防止 IKKα 和 IKKβ 与 IKKγ 结合，在小鼠身上已经证实可以阻断破骨细胞生成，阻止胶原诱导形成关节炎[29]。RANKL 信号途径可被 OPG 抑制，Denosumab 是一种抗 RANKL 的人单克隆抗体，作用与 OPG 相似，目前正在进行治疗骨质疏松症的后期临床开发[24]。

2.2.2 NFκB 抑制成骨细胞

降低 NFκB 活性可增加成骨细胞的 c-Jun 的 N 端激酶(c-Jun N-terminal kinases, JNK)活性并上调 Fra1，后者可引起模 Gla 蛋白(matrix Gla protein, MGP)以及其他成骨细胞参与骨形成蛋白的转录[22]。NFκB 可上调 BIRC2 和 GADD45B，来抑制凋亡的成纤维细胞[30,31]和破骨细胞[32]的 JNK 信号途径。但是成骨细胞中 NFκB 如何调节 JNK 并不清楚。两者是否可以直接相互作用，或者像在成纤维细胞中一样，NFκB 通过增加基因转录来调节 JNK，还需要进一步的研究。

活化的 JNK 可调激活蛋白-1(Activator protein-1, AP-1)的转录。比如，*Bglap2-IKK* 基因敲除小鼠的成骨细胞 AP-1 家族表达水平以及 Fos 相关抗原 1 (Fos-related antigen 1, Fra1)的表达增加[33]。*Bglap2-IKK* 基因敲除小鼠卵巢切除后，椎骨和股骨骨丢失比野生型小鼠轻，因为它的骨形成速度快，这证实了 NFκB 抑制成骨细胞功能和骨形成[33]。

2.3 TNF-α 和 IL-1β

TNF-α 和 IL-1β 可以通过多种机制刺激骨吸收。虽然它们可以直接刺激破骨细胞，但是它们多数情况下通过基质细胞发挥作用。急性炎性反应时 TNF-α 水平增高，可直接刺激破骨细胞，但是在老年化的炎性过程中 TNF-α 水平低，需要依靠基质细胞[34]。在基质细胞中，TNF-α 刺激 M-CSF 的产生，从而以自分泌方式增强 RANKL 的表达[35,36]。对 TNF-α 转基因小鼠的研究也证实了 IL-1 的作用，IL-1α 和 IL-1β 基因缺失引起骨量减少[37,38]。然而，IL-1 缺失却逆转了小鼠 RANKL 的增加，与细胞试验结果一致[35]。这些结果提示：TNF-α 和 IL-1β 都是刺激骨吸收所必需的。

除了对骨吸收的刺激作用，TNF-α 和 IL-1β 也可抑制成骨细胞分化和骨形成。然而，缺乏 TNF-α 或其受体 p55 的小鼠骨形成增加，骨吸收正常[39]。这意味着，在正常情况下，TNF-α 的基础水平是足够减少骨形成，说明骨形成比骨吸收对 TNF-α 更加的敏感。而且，最近的研究提示，小鼠年龄相关的骨形成障碍可以被 TNF-α 阻滞剂所阻断[40]。

对成骨细胞培养的研究发现，TNF-α 和 IL-1β 抑制胶原(在成骨细胞分化早期表达)的表达和骨钙素(成熟的成骨细胞特异性标记物)的分泌[8,36]。抑制胶原表达可以解释骨形成的抑制，因为胶原是骨中最丰富的蛋白，是磷酸钙晶体沉积的骨架。TNF-α 对成骨细胞中的抑制作用是由于 RUNX2 表达和活性的降低[36,39]，并促进 Smurf1 介导的 RUNX2 降解[41]。给予野生型小鼠的颅骨细胞 TNF-α，可降低 RUNX2 蛋白水平，而 *Smurf1-/-*小鼠则不会降低，TNF-α 转基因小鼠与 *Smurf1-/-*小鼠杂交后，骨质表现型得到部分纠正[42]。有关 IL-1β 对成骨细胞作用的分子机制相对研究较少。在人成骨细胞中，IL-1β 对 RUNX2 活性及胶原和骨钙素表达具有相似的作用[36]。

2.4 IL-15

IL-15 是一种重要的炎性因子，也是 T 细胞生长因子，可直接促进啮齿类动物的破骨细胞前体细胞分化为前破骨细胞[2]，这与许多其他的细胞因子相似。它对破骨细胞发育、活化以及骨重建发挥潜在的作用。生理状态下，IL-15 可调节先天和获得性免疫反应，参与 NK 细胞和 T 细胞的分化和增殖，调节

万方数据

造血干细胞的稳态[2]。

Djaafar等[2]的研究发现IL-15对骨转换的生理调节发挥主要的作用:破骨细胞的IL-15信号途径对RANKL提供共刺激信号,引起破骨细胞生成;IL-15刺激T细胞增殖,并促进它们产生破骨细胞生成因子,包括RANKL、IL-17和IFNγ;*IL-15Rα*$^{-/-}$小鼠的骨重建减少,骨松质和皮质的微结构得到改善,骨量增加。雌激素缺乏引起的IL-15表达增加,刺激破骨细胞生成,与此一致的是,IL-15受体α链缺乏(*IL-15Rα*$^{-/-}$)小鼠切除卵巢后,没有出现脊柱和腰椎骨小梁骨密度的降低。然而,*IL-15Rα*$^{-/-}$小鼠也不会出现石骨症或骨硬化,这提示,当IL-15信号途径缺乏的时候,体内还有很多破骨细胞共刺激信号途径发挥作用。

IL-15Rα$^{-/-}$小鼠高骨量的表现型在T细胞缺陷的小鼠模型中独一无二,没有别的T细胞缺陷小鼠模型的骨量可以自发增加[43,44]。而且,其他炎性细胞因子缺乏的小鼠模型,比如*IL-1β*$^{-/-}$、*TNF-α*$^{-/-}$和*IL-6*$^{-/-}$小鼠,也没有出现骨量增高,尽管这些细胞因子不仅有强劲的骨吸收特性,也可抑制成骨细胞功能[45]。其他一些细胞因子,比如IL-7和IL-17,也可刺激骨吸收,但是,*IL-7*$^{-/-}$和*IL-17*$^{-/-}$小鼠照样不能表现为高骨量[46,47]。

不论是在基线时候或受到刺激的时候,*IL-15Rα*$^{-/-}$的T细胞表达RANKL水平显著低下,这可能有助于增加它们的骨小梁和骨皮质体积[2]。破骨细胞表达IL-15受体高亲和力的α链(即IL-15Rα),尽管激活野生型小鼠的T细胞产生RANKL,但它们并不能促进*IL-15Rα*$^{-/-}$小鼠骨髓培养时破骨细胞生成。因此,当缺乏IL-15/IL-15R介导的信号途径时,RANKL不足以诱导破骨细胞分化[2]。

活化T细胞的核受体c1(Nuclear factor of activated T cells c1, NF-ATc1)是RANKL/RANK[48]和IL-15[49]信号途径的靶基因和关键调节剂。*IL-15Rα*$^{-/-}$小鼠骨髓细胞培养时,RANKL处理后NF-ATc1基因表达显著降低,这提示NF-ATc1可能是IL-15和RANKL信号途径下游点。

2.5 IL-17

许多炎性细胞因子,包括IL-6和TNF-α,参与骨质疏松的发病中。而IL-17(也是IL-17A)是IL-6的上游信号,与TNF-α协同作用,促进RA的炎症和骨转换[50]。IL-17A和相关的IL-17F因子由新发现的一个T辅助细胞亚型产生,称为Th17细胞[51]。这种细胞在转化生长因子-β(Transforming growth factor-β, TGF-β)、IL-1和IL-6的存在下发展,并受IL-23刺激产生增殖扩张和活化。IL-17A和IL-17F也可形成异源二聚体,这三种IL-17异构体可由γσT细胞、CD8+、NK和Lti细胞产生。IL-17A诱导巨噬细胞产生TNF-α和IL-1β,并在许多细胞中与IL-1β和TNF-α协同作用,来增加炎性细胞因子IL-6、IL-8和MMP的合成,因此,IL-17A和相关的炎性细胞因子具有潜在的骨破坏功能[52]。

但是,最近一些研究却有不同的发现。Goswami等研究发现,IL-17A受体(IL-17RA)信号通路对卵巢切除骨丢失具有保护作用。因为*IL-17RA*基因敲除小鼠比起对照组小鼠,卵巢切除后骨丢失更加持续和显著。唯一的涉及到的细胞因子是瘦素,基因敲除小鼠比野生型小鼠水平增高。这些结果提示,IL-17A信号抑制脂肪生成和瘦素表达,这与*IL-17RA*基因敲除小鼠卵巢切除后骨破坏增加相关[52]。一些研究也发现IL-17A可以通过诱导环氧合酶-2(Cyclooxygenase-2, COX-2)抑制人骨髓来源的间质干细胞(Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells, hMSC)脂肪细胞分化和脂联素的表达[53]。IL-17可激活hMSCs的Rac1 GTP酶和NADPH氧化酶1(NADPH oxidase 1, Nox1)产生活性氧(Rreactive oxygen species, ROS),也可通过MEK-ERK信号通路的活化,刺激hMSC增殖,并分化为成骨细胞[54]。不过IL-17可通过诱导hMSCs表达M-CSF和RANKL促进破骨细胞生成[54]。

2.6 TGFβ

以非活性状态储存在骨基质中,它表现为抗骨质疏松、抑制骨吸收和溶解、抑制破骨细胞前体细胞增殖、增加破骨细胞凋亡。它也刺激成骨细胞增殖和分化[10]。调节性T细胞(Regulatory T cells, Treg)可产生TGFβ,在体外试验中被证实可以通过直接的细胞与细胞接触抑制破骨细胞形成和生产[55,56]。

3 总结

PMOP也可认为是一个炎性反应过程,其中大量的炎性细胞因子和其他来源的细胞因子发挥骨破坏为主的作用,导致骨密度降低,甚至发生骨折。

雌激素在骨质疏松发病机制中的作用包括:(1)雌激素抑制巨噬细胞和T细胞分泌IL-1和TNFα;(2)雌激素诱导调节性T细胞增殖和成熟,从而抑制破骨细胞发展;(3)雌激素刺激成骨细胞和骨系细胞产生OPG,抑制RANK-RANKL相互作用,导致破骨细胞活性降低,发展受阻;(4)雌激素增加成骨细胞和骨细胞的TGFβ,增加破骨细胞凋

万方数据

亡(图1)[10]。

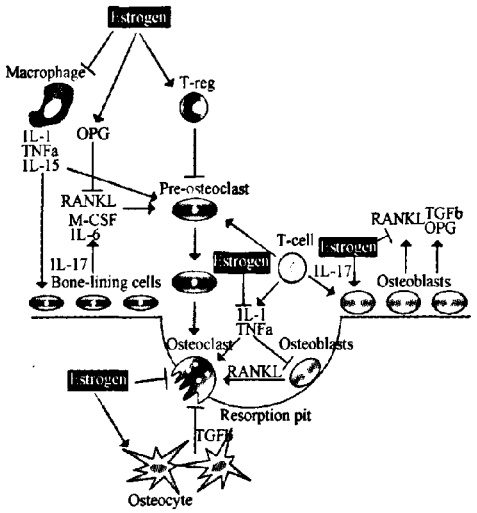

图1 雌激素在骨质疏松中的作用

雌激素受体(Estrogen receptor, ER)ERα和ERβ如何调节细胞因子参与骨代谢,还不是很清楚。GPR30是新发现的G蛋白耦连受体,它与雌激素膜受体信号途径紧密耦合,可能发挥新的生理和病理性的雌激素样作用[57]。对转基因小鼠的研究发现,ERα信号途径可预防卵巢切除引起的骨小梁丢失;相反的是,ERβ或GPR30并不是雌激素骨保护作用所必需的,虽然在骨中,ERα的活性受到ERβ轻微的调节[10]。

将来的研究应该综合雌激素及其受体、细胞因子和免疫细胞(如Treg)等,探讨它们调节骨代谢的信号通路,寻找新的更加有效的PMOP防治策略。

【参考文献】

[1] Walker SE. Estrogen and autoimmune disease. Clin Rev Allergy Immunol, 2011, 40(1):60-65.

[2] Djaafar S, Pierroz DD, Chicheportiche R, et al. Inhibition of T cell-dependent and RANKL-dependent osteoclastogenic processes associated with high levels of bone mass in interleukin-15 receptor-deficient mice. Arthritis Rheum, 2010, 62(11): 3300-3310.

[3] Carlsten H. Immune responses and bone loss: the estrogen connection. Immunol Rev, 2005, 208:194-206.

[4] Mundy GR. Osteoporosis and inflammation. Nutr Rev, 2007, 65 (12 Pt 2):S147-151.

[5] Charatcharoenwitthaya N, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Effect of blockade of TNF-alpha and interleukin-1 action on bone resorption in early postmenopausal women. J Bone Miner Res, 2007, 22(5):724-729.

[6] Rachon D, Mysliwska J, Suchecka-Rachon K, et al. Effects of oestrogen deprivation on interleukin-6 production by peripheral blood mononuclear cells of postmenopausal women. J Endocrinol, 2002, 172(2):387-395.

[7] Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. J Clin Invest, 2006, 116(5):1186-1194.

[8] Lencel P, Magne D. Inflammaging: the driving force in osteoporosis? Med Hypotheses, 2011, 76(3):317-321.

[9] Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G, et al. Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. J Clin Endocrinol Metab. 2001, 86(5):2032-2042.

[10] Islander U, Jochems C, Lagerquist MK, et al. Estrogens in rheumatoid arthritis: the immune system and bone. Mol Cell Endocrinol. 2011, 335(1):14-29.

[11] Roggia C, Gao Y, Cenci S, et al. Up-regulation of TNF-producing T cells in the bone marrow: a key mechanism by which estrogen deficiency induces bone loss *in vivo*. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(24):13960-13965.

[12] Rifas L, Weitzmann MN. A novel T cell cytokine, secreted osteoclastogenic factor of activated T cells, induces osteoclast formation in a RANKL-independent manner., 2009, 60(11): 3324-3335.

[13] Walsh MC, Kim N, Kadono Y, et al. Osteoimmunology: interplay between the immune system and bone metabolism. Annu Rev Immunol, 2006, 24:33-63.

[14] Tanaka S, Nakamura K, Takahasi N, et al. Role of RANKL in physiological and pathological bone resorption and therapeutics targeting the RANKL-RANK signaling system. Immunol Rev, 2005, 208:30-49.

[15] Asagiri M, Takayanagi H. The molecular understanding of osteoclast differentiation. Bone, 2007, 40(2):251-264.

[16] Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature, 2003, 423(6937):337-342.

[17] Lee JW, Iwahashi A, Hasegawa SI, et al. Coptisine inhibits RANKL-induced NF-κB phosphorylation in osteoclast precursors and suppresses function through the regulation of RANKL and OPG gene expression in osteoblastic cells. J Nat Med, 2011 Jun 9. [Epub ahead of print]

[18] Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. Nature, 1999, 397(6717):315-323.

[19] Li J, Sarosi I, Yan XQ, et al. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(4):1566-1571.

[20] Weitzmann MN, Pacifici R. The role of T lymphocytes in bone metabolism. Immunol Rev, 2005, 208:154-168.

[21] Goswami J, Hernández-Santos N, Zuniga LA, et al. A bone-protective role for IL-17 receptor signaling in ovariectomy-induced bone loss. Eur J Immunol, 2009, 39(10):2831-2839.

[22] Krum SA, Chang J, Miranda-Carboni G, et al. Novel functions for NFκB: inhibition of bone formation. Nat Rev Rheumatol, 2010, 6(10):607-611.

[23] Ghosh S, Karin M. Missing pieces in the NF-κB puzzle. Cell, 2002, 109 (Suppl):S81 - S96.

[24] Geusens P. Emerging treatments for postmenopausal osteoporosis-

万方数据

focus on denosumab. Clin Interv Aging, 2009, 4:241-250.

[25] Lee ZH, Kim HH. Signal transduction by receptor activator of nuclear factor kappa B in osteoclasts. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 305(2):211-214.

[26] Yamashita T, Yao Z, Li F, et al. NF-κB p50 and p52 regulate receptor activator of NF-κB ligand (RANKL) and tumor necrosis factor-induced osteoclast precursor differentiation by activating c-Fos and NFATc1. J Biol Chem, 2007, 282(25):18245-18253.

[27] Kim JH, Jim HM, Kim K, et al. The mechanism of osteoclast differentiation induced by IL-1. J Immunol, 2009, 183(3): 1862-1870.

[28] Strait K, Li Y, Dillehay DL, et al. Suppression of NF-kappaB activation blocks osteoclastic bone resorption during estrogen deficiency. Int J Mol Med, 2008, 21(4):521-525.

[29] Jimi E, Aoki K, Saito H, et al. Selective inhibition of NF-κB blocks osteoclastogenesis and prevents inflammatory bone destruction *in vivo*. Nat Med, 2004, 10(6):617 - 624.

[30] De Smaele E, Zazzeroni F, Papa S, et al. Induction of gadd45β by NF-κB downregulates pro-apoptotic JNK signalling. Nature, 2001, 414(6861):308-313.

[31] Tang G, Minemoto Y, Dibling B, et al. Inhibition of JNK activation through NF-κB target genes. Nature, 2001, 414 (6861):313-317.

[32] Vaira S, Alhawagri M, Anwisye I, et al. RelA/p65 promotes osteoclast differentiation by blocking a RANKL-induced apoptotic JNK pathway in mice. J Clin Invest, 2008, 118(6):2088-2097.

[33] Chang J, Wang Z, Tang E, et al. Inhibition of osteoblastic bone formation by nuclear factor-kappaB. Nat Med, 2009, 15(6): 682-689.

[34] Kitaura H, Sands MS, Aya K, et al. Marrow stromal cells and osteoclast precursors differentially contribute to TNF-alphainduced osteoclastogenesis *in vivo*. J Immunol, 2004, 173(8): 4838-4846.

[35] Wei S, Kitaura H, Zhou P, et al. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. J Clin Invest, 2005, 115(2):282-290.

[36] Ding J, Ghali O, Lencel P, et al. TNF-alpha and IL-1beta inhibit RUNX2 and collagen expression but increase alkaline phosphatase activity and mineralization in human mesenchymal stem cells. Life Sci, 2009, 84(15-16):499-504.

[37] Zwerina J, Redlich K, Polzer K, et al. TNF-induced structural joint damage is mediated by IL-1. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(28):11742-11747.

[38] Polzer K, Joosten L, Gasser J, et al. IL-1 is essential for systemic inflammatory bone loss. Ann Rheum Dis, 2010, 69 (1):284-290.

[39] Li Y, Li A, Strait K, et al. Endogenous TNF alpha lowers maximum peak bone mass and inhibits osteoblastic Smad activation through NF-kappa B. J Bone Miner Res, 2007, 22 (5):646-655.

[40] Wahl EC, Aronson J, Liu L, et al. Restoration of regenerative osteoblastogenesis in aged mice: modulation of TNF. J Bone Miner Res, 2010, 25(1):114-123.

[41] Kaneki H, Guo R, Chen D, et al. Tumor necrosis factor promotes Runx2 degradation through up-regulation of Smurf1 and Smurf2 in osteoblasts. J Biol Chem, 2006, 281(7):4326-4333.

[42] Guo R, Yamashita M, Zhang Q, et al. Ubiquitin ligase Smurf1 mediates tumor necrosis factor-induced systemic bone loss by promoting proteasomal degradation of bone morphogenetic signaling proteins. J Biol Chem, 2008, 283(34):23084-23092.

[43] Cenci S, Weitzmann MN, Roggia C, et al. Estrogen deficiency induces bone loss by enhancing T-cell production of TNF-alpha. J Clin Invest, 2000, 106(10): 1229-1237.

[44] Gao Y, Grassi F, Ryan MR, et al. IFN-gamma stimulates osteoclast formation and bone loss *in vivo* via antigen-driven T cell activation. J Clin Invest, 2007, 117(1):122-132.

[45] De Benedetti F, Rucci N, Del Fattore A, et al. Impaired skeletal development in interleukin-6-transgenic mice: a model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system. Arthritis Rheum, 2006, 54(11):3551-3563.

[46] Lee SK, Kalinowski JF, Jacquin C, et al. Interleukin-7 influences osteoclast function *in vivo* but is not a critical factor in ovariectomy-induced bone loss. J Bone Miner Res, 2006, 21 (5):695-702.

[47] Sato K, Suematsu A, Okamoto K, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. J Exp Med, 2006, 203(12):2673-2682.

[48] Takayanagi H. The role of NFAT in osteoclast formation. Ann N Y Acad Sci, 2007, 1116:227-237.

[49] Barlic J, McDermott DH, Merrell MN, et al. Interleukin (IL)-15 and IL-2 reciprocally regulate expression of the chemokine receptor CX3CR1 through selective NFAT1- and NFAT2-dependent mechanisms. J Biol Chem, 2004, 279(47): 48520-48534.

[50] Lubberts E. IL-17/Th17 targeting: on the road to prevent chronic destructive arthritis? Cytokine, 2008, 41(2):84-91.

[51] Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. J Exp Med, 2005, 201(2):233-240.

[52] Goswami J, Hernández-Santos N, Zuniga LA, et al. A bone-protective role for IL-17 receptor signaling in ovariectomy-induced bone loss. Eur J Immunol, 2009, 39(10):2831-2839.

[53] Shin JH, Shin DW, Noh M. Interleukin-17A inhibits adipocyte differentiation in human mesenchymal stem cells and regulates pro-inflammatory responses in adipocytes. Biochem Pharmacol, 2009, 77(12):1835-1844.

[54] Huang H, Kim HJ, Chang EJ, et al. IL-17 stimulates the proliferation and differentiation of human mesenchymal stem cells: implications for bone remodeling. Cell Death Differ, 2009, 16(10):1332-1343.

[55] Zaiss MM, Axmann R, Zwerina J, et al. Treg cells suppress osteoclast formation: a new link between the immune system and bone. Arthritis Rheum, 2007, 56(12):4104-4112.

[56] Kelchtermans H, Geboes L, Mitera T, et al. Activated $CD4^+$ $CD25^+$ regulatory T cells inhibit osteoclastogenesis and collagen-induced arthritis. Ann Rheum Dis, 2009, 68(5):744-750.

[57] Levin, ER. G protein-coupled receptor 30: estrogen receptor or collaborator? Endocrinology, 2009, 150(4):1563-1565.

(收稿日期:2011-08-18)

万方数据