免疫与骨质疏松的研究进展

常志芳¹ 冯成龙² 史晓霞³ 王永福^{1*}

1. 包头医学院第一附属医院风湿免疫科, 内蒙古 包头 014010

2. 包头医学院第一附属医院物理诊断科, 内蒙古 包头 014010

3. 包头医学院医学技术系, 内蒙古 包头 014010

中图分类号: R589 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 04-0508-06

摘要: 随着我国老年人口的增加, 骨质疏松症发病率也在不断增加, 由于骨质疏松研究的深入进展, 近年来越来越重视其发病机制, 传统观念认为: 骨质疏松症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, 认为在骨质疏松症的发生发展过程中, 免疫系统和免疫因素起了重要的调节作用。骨免疫学是专门研究免疫系统、造血系统及骨骼之间相互作用的领域, 免疫系统中调节骨细胞及造血功能的细胞是 T 淋巴细胞, 这些 T 淋巴细胞分泌炎症因子和 Wnt 配体, 促进骨的形成和吸收。另外, T 淋巴细胞通过 CD40 配体及其共刺激分子调节骨间质细胞及成骨细胞之间代谢的动态平衡。本文将阐述免疫学因素在骨质疏松发病中的作用。

关键词: 免疫; 骨质疏松; 骨免疫学

Research progress in immunology and osteoporosis

CHANG Zhifang¹, FENG Chenglong², SHI Xiaoxia³, WANG Yongfu¹

1. Department of Rheumatology and immunology, The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou 014010

2. Department of Physical Diagnosis, The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou 014010

3. Department of Medical Technology, Baotou Medical College, Baotou 014010, China

Corresponding author: WANG Yongfu, Email: wyf5168@hotmail.com

Abstract: As the aging population increases in China, the incidence of osteoporosis increases as well. Because of the progress in osteoporosis study, the pathogenesis of osteoporosis has increasingly drawn attention in the recent years. In the traditional concept, the cause of osteoporosis includes endocrine disturbance, metabolic disturbance, and mechanical factor. However, the concept of osteoimmunology has been suggested recently. It is considered that immune system and immune factor play an important role in the development of osteoporosis. Osteoimmunology is a field of research dedicating to the study of the interactions between the immune system, the hemopoietic system, and the bone. The cells in the immune system that regulate bone cells and the hemopoietic function are T lymphocytes. These cells secrete inflammatory cytokines and Wnt ligands that promote bone resorption and stimulate bone formation. In addition, T cells regulate bone homeostasis by cross talking with BM stromal cells and osteoblastic cells via CD40 ligand (CD40L) and other costimulatory molecules. This article describes the effect of immune factor on the development of osteoporosis.

Key words: Immunology; Osteoporosis; Osteoimmunology

骨质疏松症 (Osteoporosis) 是以骨量减少、骨的微观结构退化为特征, 导致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。骨质疏松症目前已成为世界性问题, 是继肿瘤、心血管疾病之后又一严重危害人类健康的疾

病。随着我国老年人口的增加, 骨质疏松症发病率也在不断增加, 但目前医学上还未有安全有效的方法帮助已疏松的骨骼恢复原状。传统的观念认为: 骨质疏松症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, 认为在骨质疏松症的发生发展过程中, 免疫系统和免疫因素起了重要的调节作用。自身免疫性疾病是累及骨骼、肌肉及其附件和软组织的一

*通讯作者: 王永福, Email: wyf5168@hotmail.com

类疾病,它包括各种原因引起的关节、肌肉、肌腱、骨骼、血管的炎症、疼痛和功能障碍等,可同时伴有多器官的受累。由于自身免疫性疾病本身的特点和它所造成的关节、骨骼等功能的受损,患者易合并骨质疏松及骨折。炎症及自身免疫性疾病与骨质疏松症的关系早已认识,骨免疫学是专门研究免疫系统、造血系统及骨骼之间相互作用的领域,免疫系统中调节骨细胞及造血功能的细胞是T淋巴细胞,这些T淋巴细胞分泌炎症因子和Wnt配体,促进骨的形成和吸收。另外,T淋巴细胞通过CD40配体及共刺激分子调节骨间质细胞及成骨细胞之间代谢的动态平衡。

总之,免疫系统和骨骼系统存在一些交联点,T淋巴细胞、B淋巴细胞、细胞因子、趋化因子和共刺激分子等均能与成骨细胞和破骨细胞相互作用,共同调节骨形成和骨吸收,进而改变骨重塑的方向。

1 骨质疏松的免疫学因素

骨质疏松患者通常表现为骨转化增加,导致骨吸收和骨形成的失衡。目前有关免疫系统细胞调节骨形成及骨吸收的假说认为,连接免疫系统及骨之间的分子基于RANKL及其配体RANK的发现,这些分子最初被认为分别由T淋巴细胞、树突状细胞(DCs)分泌的细胞因子,RANKL及RANK增加DCs的作用,从而刺激初始T细胞增殖及提高DCs存活率。之后又认为RANKL及其配体RANK是骨吸收的关键分子。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^[1]。免疫因素包括共刺激分子、淋巴细胞衍生的细胞因子,例如IL-17、TNF、IFN- γ 、T淋巴细胞、B淋巴细胞等在调节骨细胞发育、骨转化、骨病的发病机制中起着重要的作用。

1.1 骨质疏松与T淋巴细胞(Osteoporosis and T lymphocyte cells)

T细胞对成骨细胞和破骨细胞的刺激和抑制作用与T细胞亚群、细胞因子和局部因素密切相关。T细胞还可通过产生正负调节因子而影响骨代谢,活化的T细胞还能产生RANKL和OPG。另外,活化的T细胞还可通过酶切RANKL的158残基来分泌可溶性RANK。在自身免疫性疾病如类风湿关节炎^[2],以及牙周炎^[3]患者中,活化的T淋巴细胞促进骨量流失。另外,活化的T淋巴细胞在骨转移^[4]及绝经后骨质疏松^[5]中也起着非常重要的作用。

相反,体内试验表明非活化状态的T细胞可能延缓骨吸收^[6],活化的T细胞通过直接作用于骨髓间质细胞及成骨细胞而调节骨的动态平衡。T细胞中主要分泌破骨因子的细胞为Th17细胞^[7],这些细胞分泌高水平IL-17、RANKL及TNF和低水平IFN- γ ^[7-8]、TGF- β 、IL-1、IL-6促使Th17升高。Th17细胞分泌IL-17、IL-23。细胞因子使Th17细胞活化,在各种炎性关节病中促使骨的病理变化。在胶原诱导关节炎(CIA)中,阻断IL-17A、IL-23可减轻疾病,IL-17缺陷的小鼠不发生关节炎。另外IL-17可以减少巨噬细胞分泌TNF及IL-1 β ,在许多细胞背景下,调节IL-1 β 及TNF可以增加促炎因子合成。在RA及其它骨破坏性疾病中,IL-17及相关促炎因子有促进骨破坏的作用。

目前研究已经很清楚,在健康及疾病人群中,Tregs调节骨转化^[9-11]。值得注意的是,Treg细胞产生的细胞因子抑制效应性T细胞,也具有极强的抗破骨细胞活性。活体显微镜研究已揭示Treg细胞不是随机分布于骨髓,而是分布于近骨表面内膜及破骨细胞^[12],破骨细胞选择性地滋养及活化CD8⁺T细胞^[13-14]。

1.2 骨质疏松与B淋巴细胞(Osteoporosis and B lymphocyte cells)

目前,除了T细胞,其他免疫细胞对骨代谢的研究相对较少,但有研究认为B细胞直接参与骨吸收的调节,因为B细胞是骨保护素(OPG)的主要来源。OPG是RANKL的可溶性受体,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。最初认为OPG主要来源为成骨细胞及其间质前体细胞,然而,后来的一项B细胞敲除小鼠关于骨表型的研究表明,骨微环境体内B细胞及浆细胞是OPG的主要来源^[15]。在B细胞系中,骨髓浆细胞是分泌OPG浓度最高的细胞,浆细胞分泌OPG浓度是成熟B细胞分泌的5~6倍。然而,浆细胞比成熟B细胞及B细胞前体的数量少很多,据估计,浆细胞分泌的OPG是B细胞系分泌总量的20%^[15]。B细胞在T细胞的刺激下,可通过依赖于CD40L的机制而提高OPG的产生,这使B细胞对骨破坏有保护作用。也有研究显示,B细胞可表达RANKL,RANKL反过来促进B细胞的增殖。

1.3 骨质疏松症与细胞因子(Osteoporosis and cytokines)

1.3.1 骨质疏松症与IL-17(Osteoporosis and IL-17)

17): IL-17 是通过刺与破骨相关的间质细胞如滑膜成纤维细胞或成骨细胞,表达 RANKL 而发挥其骨吸收的作用,同时激活局部炎症,导致炎症因子的释放,如 IL-1、IL-6 和 TNF 等。这些细胞因子又促进与破骨相关的间质细胞表达 RANKL,并增强破骨细胞前体的 RANKL 信号转导,协同促进炎症性滑膜组织骨吸收的发生^[16]。另外,IL-7 具有很强的促淋巴细胞形成作用,有研究表明:IL-7 基因敲除的大鼠,淋巴细胞严重减少,骨体积和骨密度增加;相反,IL-17 转基因小鼠骨髓腔扩大,皮质骨局部溶解以及骨表面溶解^[17]。此外,去卵巢后(OVX)的大鼠体内 IL-17 的水平显著提高,用抗体拮抗 IL-17 可以有效防止因雌激素减少引起的骨破坏,表明 IL-17 参与骨吸收的过程^[18]。IL-17 还可诱导基质降解酶合成和基质金属蛋白酶降解^[19]。

1.3.2 骨质疏松症与 IL-6 (Osteoporosis and IL-6): 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。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^[20]。

1.3.3 骨质疏松症与肿瘤坏死因子 α (Osteoporosis and TNF- α): 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。雌激素缺乏时,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(C II TA)基因的表达,其转录产物为 MHC 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。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。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。

1.3.4 骨质疏松症与 IL-10 (Osteoporosis and IL-10): 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。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^[21]。对骨质疏松症患者的研究发现,IL-10 基因位点多态性使 IL-10 的表达异常可能是导致 BMD 下降的遗传因素之一。其机制可能是由于绝经后雌激素水平急剧下降,使骨转换亢进,血清中 IL-1、IL-6 和 TNF- α 等增加,刺激破骨细胞前体细胞的生成和分化,并使破骨细胞活性增强而促进骨吸收,IL-10 的不同基因型因表达水平不同,拮抗上述炎症因子的能力不同而影响到绝经后骨丢失的速率和骨质疏松发生的易感性。

1.3.5 骨质疏松症与转化生长因子 (Osteoporosis and TGF- β 1): 转化生长因子 β 1 (Transforming growth factor- β 1, 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^[22],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^[23],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^[24]。

此外,TGF- β 1 还可以通过 T 细胞影响破骨细胞的活性。TGF- β 1 可抑制 T 细胞活化,减少 IFN- γ 和 TNF- α 的生成影响破骨细胞的生成及其活性^[25]。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,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(IFN- 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。

1.4 维生素 D 在骨质疏松症中的免疫调节作用 (Immunoregulation of Vitamin D in The Osteoporosis)

维生素 D 是调节骨代谢的重要激素,可以促进肠钙吸收与尿钙的重吸收,促进钙盐在骨基质内沉积,同时它还能够调节神经肌肉组织的协调性,有一定的预防跌倒、减少骨折发生的作用。风湿病患者由于疾病及自身的原因,常存在维生素 D 缺乏现象,这在 SLE、RA 及 AS 等疾病中均较普遍,也可能是造成风湿病患者易患骨质疏松症的原因之一。维生素 D 摄入不足可增加 RA 发病的风险,维生素 D

水平低下和 RA 的疾病活动性成反比。同样, SLE 患者也常存在维生素 D 不足, 维生素 D 水平与 SLE 疾病活动指数 (SLEDAI) 成反比。近年的研究发现, 维生素 D 除了调节钙磷代谢, 还有免疫调节作用。在多种免疫细胞, 如抗原递呈细胞、树突状细胞及活化的 T/B 细胞上均可表达维生素 D 受体, 大量研究认为维生素 D 的不足和多种自身免疫性疾病的发生有关。现认为维生素 D 对一些免疫细胞具有抗增殖、促进分化、免疫调节及抗炎等作用, 补充维生素 D 或人工合成的维生素 D 受体激动剂可望能协助治疗一些自身免疫性疾病如 RA、SLE、多发性硬化、I 型糖尿病及炎性肠病等。

2 骨质疏松症与自身免疫性疾病 (The relationship between Osteoporosis and autoimmune disease)

免疫反应与骨质疏松症的发生发展密切相关, 临床工作中, 全身性骨质疏松症与局限性骨质疏松症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几率明显升高。特别是以关节症状为主的类风湿关节炎 (RA) 及强直性脊柱炎 (AS), 有研究报道, AS 患者的腰椎及髋部的骨密度 (BMD) 均低于正常对照组^[26], 21% 的 AS 患者可发生与骨质疏松相关的椎体压缩性骨折, 是对照人群的 5 倍以上^[27]。Kim 等^[28]的一项大样本研究发现, 无论从年龄、性别及骨折部位不同角度分析, RA 患者的骨质疏松性骨折的发生率均高于普通人群。

2.1 骨质疏松症与 RA (Osteoporosis and Rheumatoid Arthritis)

所有涉及骨质丢失的疾病有共同的过程, 破骨细胞是导致骨质吸收的专有细胞, 当破骨细胞活性超过成骨细胞活性时, 则引起骨质疏松症^[29]。无论在男性还是女性, RA 均为骨质疏松性骨折显著性的、独立的危险因素^[30]。RA 易合并骨质疏松症的原因主要有: (1) RA 常见于中老年女性, 雌激素水平的下降导致她们患骨质疏松症的风险增加; (2) RA 常累及多关节, 导致关节的功能受损, 患者运动及户外活动减少; (3) RA 疾病本身导致机体炎症因子生成过多; (4) 维生素 D 的缺乏; (5) 低体重指数; (6) 合并糖皮质激素 (GC) 的治疗。

由于抗风湿病药物的发展, RA 相关的疼痛、炎症已经越来越容易控制了, 然而, 目前还没有很好的办法控制由 RA 引起的骨破坏以及最终导致的结构

性损伤, 部分原因是由于目前几乎所有的抗风湿药是基于它们对免疫反应的作用, 而不是基于骨骼的。因此, 了解 RA 骨破坏的发生机制, 从而通过特异性靶器官途径发现新的治疗方法很重要。

目前大量研究认为骨骼微环境中炎症因子对破骨细胞产生和活化的调节是骨质疏松症发生的重要机制。骨免疫学可很好地解释此机制, 骨免疫学认为骨骼与免疫系统之间有复杂的关联^[31], RA 的关节破坏就是骨免疫学的最好演绎, RA 受累关节的炎症滑膜 T 细胞产生大量的 IL-17, IL-17 刺激滑膜巨噬细胞, 进一步产生大量其他炎症因子 (如 TNF- α 、IL-1、IL-6 等), 这些炎症因子作用于破骨细胞前体, 使其分化为破骨细胞, 增加骨吸收, 最终发生关节部位的骨侵蚀。故目前认为 RA 的骨质疏松症与关节破坏基于共同的发病机制。在胶原诱导的关节炎 (CIA) 的研究中发现, 加入唑来膦酸盐能明显减少 CIA 动物的关节破坏^[32]。Zang 等^[33]的研究认为 RA 全身性的 BMD 下降是患者发生关节破坏的预测因子, 大量基础和临床的研究发现多种抗骨质疏松药物具有保护 RA 患者关节免于破坏的功效, 均支持 RA 患者的关节破坏和骨质疏松症之间存在共同的发病机制。RANKL/OPG 体系是调节破骨和成骨平衡的重要因素, 在 RA 患者受累关节中存在大量的 RANKL, RANKL 对破骨细胞分化的促进作用可加快关节的破坏。对 RA 关节破坏机制的新认识开阔了对 RA 新药的研制。Deodhar 等^[34]在针对 RA 患者的 2 期临床试验中发现, 新型抗骨质疏松症药物抗 RANKL 单克隆抗体在有效增加 RA 患者的全身 BMD 同时也可减少患者的关节骨破坏。故未来有可能联合应用抗骨质疏松症药物和抗风湿药物治疗进展迅速的 RA 患者。

2.2 骨质疏松症与 AS (Osteoporosis and Ankylosing Spondylitis)

AS 是另一种常见的合并骨质疏松症的风湿病, 不同于 RA 患者, AS 常见于年轻的男性, 但他们的骨质疏松症发生率明显高于正常对照人群, 而且 AS 合并骨质疏松症可以出现在疾病的早期, 且 BMD 的下降常和疾病的活动指标呈负相关。AS 发生骨质疏松症主要因素有: (1) 炎症因素: 强直性脊柱炎是典型的炎症相关性关节炎, 肌腱端和滑膜炎常由促炎细胞因子升高导致, 从而影响骨代谢。有研究结果提示^[35], 血沉快的 AS 患者其 C 反应蛋白水平也相应较高, 且腰椎正位骨密度低于血沉慢的患者。AS 病情越严重, 骨质疏松症也越显著。促炎症因子可能在骨

骨质疏松症的起始阶段发挥了很大作用。与非炎症性腰部疼痛相比,强直性脊柱炎患者血中 TNF- α 水平升高,其与疾病活动度和骨新陈代谢标记物相关,说明强直性脊柱炎患者的炎症活动导致骨吸收增加和骨密度下降。(2)骨代谢失衡:Mitra 等^[36]研究发现炎症使成骨细胞活性受到抑制,造成血清骨钙素水平降低而出现骨生成减慢,使骨生成和骨吸收之间的紧密平衡失调,从而改变骨生成和骨吸收速率,导致骨质疏松形成。AS 患者的骨形成指标是正常的,而骨吸收指标是升高的,骨吸收指标可以反映疾病活动度和骨质疏松症的进展。骨转换指标的升高在 AS 导致的骨质疏松症中起了非常重要的作用。(3)机械因素:体育锻炼可以增加骨量,而制动可以减少骨量。当骨的正常负荷减弱或消失时,与外力负荷相对应的骨重建随之发生,导致机械强度下降而出现废用性骨质疏松症^[35]。在强直性脊柱炎患者病程早期,疼痛、晨僵和脊柱强直是其出现骨质疏松症的原因,但许多患者未出现功能障碍前已发现有骨质疏松症^[37]。此外,许多脊柱活动度和运动能力均正常的早期强直性脊柱炎患者在出现影像学表现前就已出现椎骨的骨量减少^[38],说明强直性脊柱炎患者的骨丢失除与活动减少有关以外,炎症因素可能在其发生中起了重要的作用。另一值得注意的是,AS 患者常合并严重的椎体骨赘形成、椎体韧带的钙化和椎体小关节的融合,可导致腰椎的 BMD 异常增高,故对于晚期的 AS 患者,不能单纯用前后位腰椎 BMD 来衡量骨质疏松的程度,可参考股骨颈或侧位的腰椎 BMD,也可做以上部位的定量 CT 检查,可更准确地反映 AS 患者 BMD 的情况。

2.3 骨质疏松症与系统性红斑狼疮 (Osteoporosis and Systemic Lupus Erythematosus)

系统性红斑狼疮 (Systemic Lupus Erythematosus, SLE) 是一种累及多系统的慢性全身性自身免疫病。随着对该病诊断水平的提高和治疗手段的增多,患者的生存率有了明显提高。预防和减少骨质疏松症的发生正在受到人们越来越多的重视,SLE 发生骨质疏松症的主要因素有:(1)种族和遗传因素对骨质疏松症可能存在有影响,对不同种族的 SLE 患者研究得出的骨质疏松症发生率差异较大。Li 等^[39]研究了 52 例绝经前的华裔 SLE 患者发现骨质疏松症发生率仅为 4%,明显低于高加索族的 SLE 患者。(2)闭经是影响骨密度的一个重要因素^[40]。(3)肾脏受损会影响到体内维生素 D 的代谢,容易发生骨质疏松症。(4)关节、肌肉症状使患

者活动减少,而活动减少也被认为是骨质疏松症的危险因素。(5)颜面红斑和光过敏是 SLE 的常见表现,患者常常因此避免阳光照射(即使没有这些症状的患者也被认为应避免阳光照射),致使维生素 D 合成过少,间接导致 SLE 患者的 BMD 下降。

2.4 风湿病与 GC 诱导的骨质疏松症 (Autoimmune disease and GIOP)

GC 是风湿病领域使用最多的药物,GC 治疗的引入使很多风湿病的预后有了重大的改观,但随着风湿病患者生存期的延长,GC 导致的骨质疏松症 (GIOP) 使风湿科医师面临严峻的挑战。GC 引发 OP 的病理生理是多层面的:(1)通过抑制成骨细胞分化成熟的信号传导而导致成骨细胞分化增殖受阻,同时促进成骨细胞凋亡;(2)促进破骨细胞的聚集和分化,减少破骨细胞凋亡,增强其骨吸收活性;(3)GC 通过抑制钙在胃肠道吸收、减少肾小管钙的重吸收,间接对 OP 产生影响;(4)促使血清甲状旁腺激素升高,尿钙排泄增加,导致骨量丢失;(5)导致 OPG 下降,RANKL 活性增加;(6)降低垂体促性腺激素水平,抑制肾上腺雄激素的合成;(7)抑制胰岛素样生长因子生成,影响成熟成骨细胞功能^[41]。

3 骨质疏松症的免疫治疗

目前骨质疏松症的治疗主要指激素和代谢调节,包括雌激素替代、磷酸盐类治疗、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症的发生发展,应用 TNF 拮抗剂,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,可减轻性关节炎的临床表现和局部骨吸收。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。尽管骨质疏松症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,应用调节免疫功能的药物对骨质疏松症也有一定的疗效。

【 参 考 文 献 】

- [1] Takayanagi H, Sato K, Takaoka A, et al. Interplay between interferon and other cytokine systems in bone metabolism. *Immunol Rev*, 2005, 208: 181-193.
- [2] Kong YY, Feige U, Sarosi I, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature*, 1999, 402: 304-309.
- [3] Teng YT, Nguyen H, Gao X, et al. Functional human T-cell immunity and osteoprotegerin ligand control alveolar bone

- destruction in periodontal infection. *J Clin Invest*, 2000, 106: 59-67.
- [4] Zhang K, Kim S, Cremasco V, et al. CD8⁺ T cells regulate bone tumor burden independent of osteoclast resorption. *Cancer Res*, 2011, 71: 4799-4808.
- [5] Pacifici R. Role of T cells in ovariectomy induced bone loss revisited. *J Bone Miner Res*, 2012, 27: 231-239.
- [6] Li Y, Toraldo G, Li A, et al. B cells and T cells are critical for the preservation of bone homeostasis and attainment of peak bone mass in vivo. *Blood*, 2007, 109: 3839-3848.
- [7] 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: 2673-2682.
- [8] Polanczyk MJ, Carson BD, Subramanian S, et al. Cutting edge: Estrogen drives expansion of the CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cell compartment. *J Immunol*, 2004, 173: 2227-2230.
- [9] 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: 4104-4112.
- [10] Zaiss MM, Frey B, Hess A, et al. Regulatory T cells protect from local and systemic bone destruction in arthritis. *J Immunol*, 2010, 184: 7238-7246.
- [11] Zaiss MM, Sarter K, Hess A, et al. Increased bone density and resistance to ovariectomy-induced bone loss in FoxP3⁻ transgenic mice based on impaired osteoclast differentiation. *Arthritis Rheum*, 2010, 62: 2328-2338.
- [12] Fujisaki J, Wu J, Carlson AL, et al. In vivo imaging of Treg cells providing immune privilege to the haematopoietic stem-cell niche. *Nature*, 2011, 474: 216-219.
- [13] Kiesel J, Miller C, Abu-Amer Y, et al. Systems level analysis of osteoclastogenesis reveals intrinsic and extrinsic regulatory interactions. *Dev Dyn*, 2007, 236: 2181-2197.
- [14] Li H, Hong S, Qian J, et al. Cross talk between the bone and immune systems: Osteoclasts function as antigen presenting cells and activate CD4⁺ and CD8⁺ T cells. *Blood*, 2010, 116: 210-217.
- [15] Li Y, Toraldo G, Li A, et al. B cells and T cells are critical for the preservation of bone homeostasis and attainment of peak bone mass in vivo. *Blood*, 2007, 109: 3839-3848.
- [16] Gendron S, Boisvert M, Chetoui N, et al. alpha_vbeta₃ 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.
- [17] 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.
- [18] Bandyopadhyay S, Lion JM, Mentaverri R, et al. Attenuation of osteoclastogenesis and osteoclast function by apigenin. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72(2): 184-197.
- [19] David JP. Osteoimmunology: a view from the bone. *Adv Immunol*, 2007, 95: 149-165.
- [20] Strand M, Saderstrom 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.
- [21] Gendron S, Boisvert M, Chetoui N, et al. alpha_vbeta₃ 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.
- [22] 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.
- [23] Related Articles, Weitzmann MN, Pacifici R. The role of T lymphocytes in bone metabolism. *Immunol Rev*, 2005, 208: 154-168.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Mermerci Baskan B, Pekin Dogan Y, Sivas F, et al. The relation between osteoporosis and vitamin D levels and disease activity in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*, 2010, 30: 375-381.
- [27] El Maghraoui A. Osteoporosis and ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*, 2004, 71: 291-295.
- [28] Kim SY, Schneeweiss S, Liu J, et al. Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12: R154.
- [29] Teitelbaum SL. Osteoclasts: what do they do and how do they do it?. *Am J Pathol*, 2007, 170(2): 427-435.
- [30] Hippisley Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of Q Fracture Scores. *BMJ*, 2009, 339: b4229.
- [31] Takayanagi H. Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone. *Nat Rev Rheumatol*, 2009, 5(12): 667-676.
- [32] Romas E. Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and therapeutic approaches with bisphosphonates. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2005, 19: 1065-1079.
- [33] Zhang J, Redden DT, McGwin G Jr, et al. Generalized bone loss as a predictor of three-year radiographic damage in African American patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2010, 62: 2219-2226.
- [34] Deodhar A, Dore RK, Mandel D, et al. Denosumab-mediated increase in hand bone mineral density associated with decreased progression of bone erosion in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010, 62: 569-574.
- [35] CHEN Lihua. Osteoporosis in patients with early ankylosing spondylitis. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2001, 11: 326-331.
- [36] Mithra D, Eivins DM, Collins AJ. Biochemical markers of bone metabolism in distal spondylitis and their relationship with bone mineral density and vertebral fractures. *Rheumatology*, 1999, 26: 2201-2204.
- [37] ZHU Jian, HUANG Feng. Pay attention to the osteoporosis in the field of rheumatic disease. *Journal of Chinese PLA Postgraduate Medical School*, 2009(2): 1-2.
- [38] SUN Haibiao, LIU Qiang. The research progress in the pathogenesis of disuse osteoporosis. *Foreign Medical Sciences Section of Department of orthopedics*, 2005, 26(5): 14.
- [39] Li EK, Tam Ls, Young RE, et al. Loss of bone mineral density in Chinese pre-menopausal women with systemic lupus erythematosus treated with corticosteroids. *Br J Rheumatology*, 1998, 37: 405-410.
- [40] Sambrook PN. Steroid-induced osteoporosis. *Ann Acad Med Singapore*, 2002, 31: 48-53.
- [41] LIAO Eryuan. Prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. *Drug Evaluation*, 2012(9): 28-35.