

·综述·

干扰素与骨质疏松关系的研究进展

周隆 付勤*

中国医科大学附属盛京医院 脊柱关节骨科, 沈阳 110004

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 11-1397-05

摘要: 近些年来骨骼系统与免疫系统的相互作用关系引起了人们的兴趣。作为免疫调节因子中的重要成员, 干扰素同样对骨形成和骨吸收有着重大影响。目前发现与骨质疏松相关的干扰素主要包括 IFN- α 、IFN- β 以及 IFN- γ , 本文对干扰素在骨质疏松形成过程中发挥的作用做了详细阐述, 以期骨质疏松症的防治提供新的思路。目前干扰素与骨质疏松关系的相关研究取得了较大的进步, 在临床试验中, 干扰素对部分继发骨质疏松症患者的治疗效果令人满意, 想要把研究结果转化为临床仍是一条较漫长的道路。干扰素的应用仍存在很多问题, 这些问题如果得到妥善解决, 将有助于将干扰素顺利应用于临床, 也必将促使骨质疏松的防治水平进一步提高。

关键词: 干扰素; 骨质疏松; 骨免疫学

Research progress in the relationship between interferons and osteoporosis

ZHOU Long, FU Qin

Department of Orthopedics, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China

Corresponding author: FU Qin, Email: fuq@sj-hospital.org

Abstract: The interaction between the immune and skeletal systems has drawn much attention in recent years. As important regulators of the immune family, interferons (IFNs) also interfere with bone formation and/or bone resorption. It has been found that osteoporosis-related IFNs include IFN- α , IFN- β , and IFN- γ . This article reviews the important role of IFNs in the development of osteoporosis, aiming at providing a new strategy in the prevention and treatment of osteoporosis. Currently large progress has been made in the research of the relationship between IFNs and osteoporosis. In clinical trials, the efficacy of IFNs is satisfied in part of secondary osteoporosis patients. It is still a long way to make transformation from research to clinic. Lot of problems exist in the application of IFNs. Solving the problems may help the clinical use of IFNs and improve the level of osteoporosis prevention and treatment.

Key words: Interferons; Osteoporosis; Osteoimmunology

干扰素(interferon, IFN)是由灭活或活的病毒作用于易感细胞后, 由易感细胞基因组编码而产生的一组抗病毒物质。干扰素最早于 1957 年被 Isaacs 和 Lindenmann 发现, 其在人体固有免疫系统中发挥重要作用, 经过几十年的研究与探索, 干扰素已被应用于病毒性肝炎、多发性硬化症、恶性肿瘤等多种疾病的治疗。骨质疏松是中老年人群中的一种常见病, 男性的发病率为 13% ~ 22%, 女性发病率更是高达 40% ~ 50%^[1], 给家庭和社会带来了巨大的负担。骨骼系统的完整性需要依靠骨吸收和骨形成的平衡来维持^[2], 免疫系统在维持该平衡过程中发挥了重要作用^[3,4], 而骨质疏松的病因可能与该平衡的破坏相关。

作为影响骨平衡的免疫细胞因子中的重要成员, 干扰素在骨质疏松发病和治疗中所起到的作用逐渐被人们所重视, 这有可能为骨质疏松的防治提供新的思路。目前发现与骨质疏松相关的干扰素主要包括 IFN- α 、IFN- β 以及 IFN- γ , 以下对 IFN- α 、IFN- β 以及 IFN- γ 对骨质疏松的影响作一综述。

1 干扰素的分类及形成

IFN 基于基因位点和受体特异性分为 3 类^[5], 分别为 I 型、II 型和 III 型。I 型干扰素包括 IFN- α 、 β 、 ω 、 ϵ 、 κ 、 δ 、 τ 、 ζ 等, 其中 IFN- α 、 β 、 ω 、 ϵ 、 κ 均在人类体内发现, 但是只有最早发现的 IFN- α 、 β 研究得相对清楚, 并且较为广泛地被应用, 而 IFN- ϵ 、IFN- κ 、IFN- ω 等干扰素其作用机制目前仍然不是特别清

*通讯作者: 付勤, Email: fuq@sj-hospital.org

楚。Ⅱ型干扰素,由单基因家族 IFN- γ 构成,最早于 1965 年被发现。Ⅲ型干扰素,IFN- λ 家族,直到 2003 年才被发现,其与 I 型干扰素的同源性只有 20%,反而与白介素 10 (IL-10) 更加相似(所以,IFN λ 1、 λ 2、 λ 3 又分别被命名为 IL-29、IL-28A、IL-28B),它之所以最终被归于干扰素家族中是因为其与其他干扰素拥有共同的细胞内信号转导通路。干扰素是在病原体相关分子模式(PAMP)和模式识别受体(PRR)结合的过程中产生的。PRR 中最有代表性的就是 toll 样受体(TLR),它可以识别内源或外源性的 PAMPs,并激活髓样分化因子(MyD88)或信号分子 TRIF 介导的信号通路。随后这些通路激活包括核因子 κ B (NF- κ B) 和干扰素调节因子 3 (IRF3)在内的一系列转录因子,并促使很多炎性因子如 TNF- α 、IL-6、IFN- γ and IFN- β 的表达。IFN- β 作用于 I 型干扰素受体,并激活干扰素调节因子 1 (IRF1)和其他转录因子来表达 IFN- α 。这启动了一个扩大 I 型干扰素反应的正反馈,并导致干扰素刺激基因(ISGs)的大量形成^[6]。IFN- γ 作用于其受体诱导细胞免疫反应,激活 NK 细胞和巨噬细胞,上调 MHC 的表达,并促使白细胞迁移。另一种模式识别受体是视黄酸诱导基因-I 样受体(RLR),其包含三个成员即:视黄酸诱导基因-I(retinoic acid induced gene I, RIG-I),黑色素瘤分化相关基因 5(melanoma differentiation-associated gene 5, MDA5)和 LGP2(laboratory of genetics and physiology-2)。RIG-1 和 Mda5 包含 1 个 DExD/H 解旋酶区域和 2 个半胱氨酸招募结构域(CARD)样区域,这使得它们可以识别病毒 RNA,经病毒刺激后,它们可以诱导下游的信号级联放大并最终促成 I 型干扰素的转录。更为重要的是,浆细胞样树突状细胞被 TLR 激活在 RLR 信号通路无法顺利传导的情况下可以用同样的方式产生大量的 I 型干扰素^[7]。RLR 在上调常规树突状细胞和成纤维细胞中的 I 型干扰素过程中发挥重要作用,但是产生干扰素的绝对数量还取决于 TLRs 的调节^[8]。

2 IFN- α

IFN- α 是两种较早被确认的 I 型干扰素之一,主要由浆细胞样树突状细胞分泌。目前发现共有 14 个基因构成了 IFN- α 家族并编码不同的 12 种 IFN- α 蛋白。IFN- α 是临床上应用最为广泛的干扰素,目前已被用于慢性乙型肝炎、尖锐湿疣、疱疹病毒、血病、骨髓瘤、肾细胞癌、黑色素瘤等疾病的治疗。在治疗这

些疾病的同时,不少研究者们同时监测骨质疏松的相关指标,得到了一些很有价值的结果。Gur 等^[9]的研究对象为患有慢性乙型肝炎的儿童,使用干扰素治疗肝炎半年后,发现这些儿童的股骨骨密度(BMD)较治疗前明显升高。Hofmann 等^[10]的研究也取得了与 Gur 相似的结果,通过对 30 例慢性丙肝患者进行为期 48 周聚乙二醇 IFN- α 的治疗,发现治疗后的患者腰椎和髌骨密度明显上升。除了可以改善慢性肝炎相关性骨质疏松,已有文章证明 IFN- α 配合氨羟二磷酸二钠可以改善肥大细胞增多症引起的骨质疏松^[11-12]。肥大细胞增多症是一种罕见病,以骨髓、肝脏、脾脏、淋巴结、胃肠道和皮肤内肥大细胞异常增多为特征。超过 75% 的肥大细胞增多症患者都会并发骨质疏松,而骨质疏松也可能是很多肥大细胞增多症患者唯一的并发症。最近的 IFN- α 改善肥大细胞增多症引起的骨质疏松的研究是由 Laroche 等^[12]完成的,研究对象是 8 名伴有骨质疏松的肥大细胞增多症患者,经过 2 年使用 IFN- α 配合氨羟二磷酸二钠的治疗后,患者脊柱的平均骨密度增加了 $12.6\% \pm 5.6\%$,髌骨的骨密度增加了 $1.9\% \pm 3\%$ 。IFN- α 增加骨密度改善继发性骨质疏松的机制尚不完全明确,仍需要更加深入的研究。

3 IFN- β

IFN- β 是另一种重要的 I 型干扰素,主要是由成纤维细胞、上皮细胞、巨噬细胞等在病毒核酸、多聚肌苷酸多聚胞苷酸(Poly IC)等干扰素诱生物质刺激下所分泌的一种糖蛋白。 β 干扰素目前在临床上主要是用于多发性硬化症的治疗,自从 Takayanagi 等^[13]发现 IFN- β 在骨转换过程中发挥重要作用以后,越来越多的人开始研究 IFN- β 在骨平衡中的作用机制。目前认为,IFN- β 通过三种途径来影响骨的动态平衡。

3.1 c-fos 介导的通路

激活角朊细胞基因表达的转录因子(AP1)通常以 jun(c-jun、junB、junD)与 Fos(Fra-1、Fra-2、c-fos、fosB)家族成员组成的同源或异源二聚体表达其活性,而 c-fos 是 Fos 家族中的重要成员。成熟以及未成熟的破骨细胞表达高水平的核因子 κ B 受体活化因子(RANK)。RANK 被核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)激活后通过一系列磷酸化反应促进 c-fos 的产生,而 c-fos 在破骨细胞分化作用中起到关键的调控作用。有试验证明缺乏 c-fos 的小鼠出现骨质疏松的表现,而且 c-fos 在破骨细胞分化中所起

到的作用无法被 AP1 家族的其他成员所代替^[14]。在破骨细胞形成的过程中, c-fos 通过诱导活化 T 细胞核因子(NFATc1)并与其协同作用来激活多个靶基因,从而触发一系列产生破骨细胞的转录调节过程^[15]。Takayanagi 等发现 IFN- β 在骨平衡过程中发挥作用也有赖于 c-fos 的激活^[13], c-fos 基因的激活可以上调 IFN- β 在破骨细胞中的表达,而 IFN- β 增多后反过来抑制 c-fos 的活性,导致破骨细胞产生受抑制。相关试验可以证明 IFN- β 在破骨细胞调控中所起到的重要作用^[16],在 1 型干扰素受体基因敲除小鼠,可以看到明显的骨小梁稀疏以及骨量减少的表现,同时还伴有多核破骨细胞数增加的表现。同样地,IFN- β 缺陷小鼠也表现出明显的骨质疏松表型。IFN- β 在这个过程中通过包括磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)通路在内的多条通路起作用,当然,其中最主要的通路仍然是 Jak-Stat 通路^[16]。破骨细胞产生的抑制作用主要通过干扰素刺激基因因子 3 (ISGF3)复合体调节,该复合体包括信号转导和转录激活因子 1 (STAT1)、STAT2 以及干扰素调节因子 9 (IRF9)。小鼠的骨髓巨噬细胞无论缺乏 STAT1 还是 IRF9,都表现出缺乏对破骨细胞分化的抑制,这表明 IFN- β 对于破骨细胞的抑制是由 ISGF3 介导的。趋化因子 CXCL11 也是一种可以抑制破骨细胞分化的细胞因子,其可能是 IFN- β 抑制破骨细胞的重要下游分子,因为在 IFN- β 存在情况下的体外试验中,其分化出现了上调^[17]。IFN- β 诱导趋化因子 CXCL11 的过程是由 ISGF3 和核因子 κ B(NF- κ B)转录因子调节的,而 CXCL11 可能 IFN- β 抑制 c-fos 的最重要的中间产物,这一点还有待于进一步的试验证明。

3.2 一氧化氮(NO)诱导的 RANKL 途径

RANKL 对于 IFN- β 的作用可能与诱导型一氧化氮合酶(iNOS)相关^[18]。破骨细胞可以表达一氧化氮合酶并释放 NO,而 NO 反过来抑制破骨细胞形成和骨吸收^[19]。在小鼠单核细胞系 RAW264.7 和小鼠初级骨髓细胞中,RANKL 以剂量依赖的方式上调 iNOS mRNA 的表达,iNOS 蛋白的表达以及 NO。相反,在 iNOS 表达缺陷的骨髓细胞中,RANKL 诱导 NO 的过程受到抑制,导致分化成熟的破骨细胞大量增加。使用 NF- κ B 抑制剂可以减少 iNOS 的诱导,而 IFN- β 在 RANKL 无法表达的情况下可以刺激 iNOS 的表达,这表明 IFN- β 可能在 RANKL 刺激 iNOS 产生 NO 促使破骨细胞分化的过程中,起到一个关键的中间介导作用。

3.3 4-1BB 配体(4-1BBL)介导的调控

4-1BB 受体(4-1BB)与 4-1BB 配体的相互结合可能另一诱导 IFN- β 参与骨平衡的途径。与 RANKL 相同,4-1BB 受体也是 TNF 家族中的一员,表达于 T 细胞、自然杀伤细胞和骨髓细胞;而抗原提呈细胞,如树突细胞、B 细胞以及巨噬细胞可以表达 4-1BBL。4-1BB 激活的信号通路由肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (TRAF2)所触发。固定化重组 4-1BB (4-1BB-Fc)可以使抗酒石酸酸性磷酸酶 (TRAP)阳性的多核细胞表达明显降低,而该酶是破骨细胞表达的良好标记物,这证明 4-1BB-Fc 可以抑制破骨细胞分化,而这种逆转效果可以被 4-1BBL 抗体所逆转。另外,4-1BB-Fc 可以使 IFN- β mRNA 的水平明显上升,而且 RANKL 和 4-1BB-Fc 都存在的情况下比单独 RANKL 存在情况下所诱导的 IFN- β 的水平要高^[20]。4-1BB 调控 IFN- β 的机制可能是激活干扰素调节因子 3 (IRF-3),后者抑制 IFN- β 的抑制因子从而诱导 IFN- β 的表达,关于这条通路有待于进一步的试验证实。

通过以上描述,我们可以发现 IFN- β 主要通过影响破骨细胞的分化形成从而来影响骨平衡,很多研究人员着眼于此,做了很多相关的试验来研究 IFN- β 对骨质疏松过程的影响。Sakai 等^[21]通过人体组织实验,发现 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可以明显抑制破骨细胞的分化,而这种抑制作用可以被 IFN- β 抗体所拮抗,从而证明 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 是通过上调 IFN- β 的表达来抑制 NFATc1 从而抑制破骨细胞的生成。Hayashida 等^[22]构建了一个模仿骨细胞存在环境的三维系统,发现骨细胞通过产生 IFN- β 来抑制破骨细胞的生成。而 Seeliger 等^[23]也同样进行了人体组织实验,对于从骨质疏松患者组织分离并培养出的破骨细胞使用 100mg/ml 的 IFN- β 后,其抗酒石酸酸性磷酸酶活性明显降低,证明 IFN- β 可以抑制破骨细胞生成,除此之外他们还发现 IFN- β 对于成骨细胞的生存能力、碱性磷酸酶活性以及成骨细胞中的 RNA 表达均无影响。IFN- β 可用于多发性硬化(MS)的治疗,其对于继发于 MS 的骨质疏松是否有效,目前仍有争议。Shuhaibar 等^[24]对 37 名 MS 患者使用包括 IFN- β 在内的免疫调节剂治疗超过 3 年后,发现脊柱与股骨的骨密度 z 值明显大于 0,表明 IFN- β 可以提高 MS 患者骨密度。与之相反 Perez 等^[25]研究发现接受 IFN- β 治疗的 18 名 MS 男性患者 BMD 出现下降,而最近 Varoglu 等^[26]的研究结果与之前的结果都不相同,通过对 32 名 MS 患者进行临床对照研究,发现 IFN- β 1b

治疗组的患者与对照组的患者相比, BMD 没有明显差异。关于 IFN- β 对 MS 患者骨质疏松的作用还有待于更深入的研究。

4 IFN- γ

IFN- γ 属于 II 型干扰素, 主要由活化的 T 细胞和 NK 细胞分泌。IFN- γ 与骨质疏松的关系非常复杂, 其既有骨破坏的作用, 同时也具有骨保护作用, 其既与破骨细胞分化相关, 又参与成骨细胞的形成。在体外试验中, IFN- γ 可以明显抑制 RANKL 激活的骨髓单核细胞前体的破骨细胞形成过程^[27], 从而产生抗骨质疏松作用。很多人对于 IFN- γ 抑制破骨细胞的机制进行了研究。Takayanagi 等人^[28]认为 IFN- γ 在 RANKL 的诱导下, 参与破骨细胞的分化。一般情况下 RANKL 可以激活肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6), 后者进一步激活 NF- κ B 和 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 通路, 同时促使 C-Fos 表达, 而 TRAF6 和 C-Fos 是破骨细胞形成所必需的。而 IFN- γ 存在使得 TRAF6 蛋白水平受到抑制, 需要注意的是, IFN- γ 本身并不抑制 TRAF6, 而是诱导原本起到激活作用的 RANKL, 使得其增加 TRAF6 蛋白的分解, 最终致破骨细胞形成减少。还有研究表明, IFN- γ 通过拮抗 RANKL 通路中的组织蛋白酶 K 从而下调 RANKL 通路并最终抑制破骨细胞功能^[29]。Yang 等^[30]发现 IFN- γ 还可以诱导破骨细胞中过氧化物的表达, 导致破骨细胞前体的凋亡, 从而抑制破骨细胞活性。而在体内试验中, IFN- γ 对于破骨细胞则呈现双向调节作用, 其一方面可以与体外试验表现的一样, 抑制破骨细胞, 减少骨丢失^[31]; 另一方面又可以增加破骨细胞生成, 造成骨吸收, 其增加破骨细胞生成的机制可能是 IFN- γ 可以诱导 (主要组织相容性复合体) MHC-II 类分子的表达, 从而激活 T 细胞, 并使得 T 细胞分泌促进破骨细胞生成的 RANKL 和 TNF- α ^[32]。Gao^[32]等通过小鼠实验发现, 在 T 细胞缺陷小鼠身上使用 IFN- γ 并没有造成骨代谢的任何异常, 而正常小鼠和重新给予 T 细胞的裸鼠身上使用 IFN- γ 后, 其骨量明显降低。所以 IFN- γ 的骨吸收作用必须有 T 细胞存在才能体现。该试验构建了三种不同的模型, 即卵巢切除诱导雌激素缺乏模型, LPS 注射诱导感染模型, 沉默 T 细胞中的 TGF- β 信号通路模拟炎症模型, 三种模型可能通过不同途径激活 T 细胞从而导致了骨吸收增加。Ferrari 等^[33]认为在体内, IFN- γ 同时具有直接抗破骨细胞生成作用, 并通过 T 细胞产生间接促破骨细

胞生成作用, 正常生理条件下 IFN- γ 会抑制破骨细胞生成, 而当雌激素缺乏、炎症、感染情况下 T 细胞增加 IFN- γ 产量, 其总体的效果是激活破骨细胞增加骨丢失。Apalset 等^[34]对于 5312 名受试者的血清样本和骨密度进行研究, 发现作为 IFN- γ 介导的炎症标记物, 新喋呤和犬尿氨酸/色氨酸含量比 (KTR) 与骨密度呈负相关, 侧面反应了炎症状态下 IFN- γ 在体内的主要作用为骨吸收作用。IFN- γ 不仅仅对破骨细胞有作用, 其与成骨细胞也有一定的关系。Duque 等^[35]使用 IFN- γ R1 受体缺陷的小鼠作为动物模型, 与对照组相比, IFN- γ R1 受体缺陷的小鼠骨量减少 45%, 骨小梁厚度以及皮质厚度也明显下降, 干骺端的皮质数量也明显下降, 而代表成骨细胞分化早期与晚期的标志 Runx2 和 ALP 也较对照组明显下降, 证明 IFN- γ 对于成骨细胞的形成起到正向调节作用。干扰素促进骨形成的机制可能与其促进骨中 NO 生成相关, 而 NO 则具有诱导成骨的作用^[19]。值得注意的是 IFN- γ 对于骨质疏松的影响可能与剂量相关, Duque 等^[35]的实验使用卵巢切除小鼠构建了骨质疏松模型, 对该小鼠使用小剂量的 IFN- γ , 1×10^5 IU/kg 和 5×10^5 IU/kg 后, 小鼠体内 ALP 及骨密度明显上升, 与之相反, Mann 等^[36]的动物实验证明大剂量的使用 IFN- γ (1×10^6 IU/kg), 会造成骨密度的明显下降。

5 结语

目前, 干扰素与骨质疏松关系的研究取得了较大的进步, 在临床试验中, 干扰素对部分继发骨质疏松症患者的治疗效果令人满意。然而, 尽管研究结果令人鼓舞, 但研究成果想要转化到临床中仍需要很长的路去走, 相比于双膦酸盐这种成熟的抗骨质疏松药物, 干扰素的应用仍存在很多问题, 包括: 如何控制干扰素诱导自身免疫反应的严重副作用? 如何将干扰素的有效成分传递到骨组织的微环境中去? 如何控制某些干扰素对骨质疏松的双向调节作用? 如何把握干扰素的恰当使用剂量? 这些问题如果得到妥善解决, 将有助于将干扰素顺利应用于临床, 也必将促使骨质疏松的防治水平进一步提高。

【参考文献】

- [1] Mundy GR. Osteoporosis and inflammation [J]. Nutr Rev. 2007, 65(12Pt2): S147-51.
- [2] Ruscitti P, Cipriani P, Carubbi F, et al. The Role of IL-1 β in the bone loss during rheumatic diseases [J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015:782382.

- [3] Nakashima T, Takayanagi H. Osteoimmunology: crosstalk between the immune and bone systems [J]. J Clin Immunol, 2009, 29(5):555-67.
- [4] Danks L, Takayanagi H. Immunology and bone [J]. J Biochem, 2013, 154(1):29-39.
- [5] Li M, Liu X, Zhou Y, et al. Interferon-lambdas: the modulators of antiviral, antitumor, and immune responses [J]. J Leukoc Biol, 2009, 86(1):23-32.
- [6] Hertzog P, Forster S, Samarajiwa S. Systems biology of interferon responses [J]. J Interferon Cytokine Res. 2011, 31(1):5-11.
- [7] Kato H, Sato S, Yoneyama M, et al. Cell type-specific involvement of RIG-I in antiviral response [J]. Immunity, 2005, 23(1):19-28.
- [8] Takeuchi O, Akira S. MDA5/RIG-I and virus recognition [J]. Curr Opin Immunol, 2008, 20(1):17-22.
- [9] Gur A, Dikici B, Nas K, et al. Bone mineral density and cytokine levels during interferon therapy in children with chronic hepatitis B: does interferon therapy prevent from osteoporosis [J]? BMC Gastroenterol. 2005, 5:30.
- [10] Hofmann WP, Kronenberger B, Bojunga J, et al. Prospective study of bone mineral density and metabolism in patients with chronic hepatitis C during pegylated interferon alpha and ribavirin therapy [J]. J Viral Hepat, 2008, 15(11):790-6.
- [11] Laroche M, Bret J, Brouchet A, et al. Clinical and densitometric efficacy of the association of interferon alpha and pamidronate in the treatment of osteoporosis in patients with systemic mastocytosis [J]. Clin Rheumatol, 2007, 26(2):242-3.
- [12] Laroche M, Livideanu C, Paul C, et al. Interferon alpha and pamidronate in osteoporosis with fracture secondary to mastocytosis [J]. Am J Med, 2011, 124(8):776-8.
- [13] Takayanagi H, Kim S, Matsuo K, et al. RANKL maintains bone homeostasis through c-Fos-dependent induction of interferon- β [J]. Nature, 2002, 416(6882):744-9.
- [14] Grigoriadis AE, Wang ZQ, Cecchini MG, et al. c-Fos: a key regulator of osteoclast-macrophage lineage determination and bone remodeling [J]. Science, 1994, 266(5184):443-8.
- [15] Asagiri M, Sato K, Usami T, et al. Autoamplification of NFATc1 expression determines its essential role in bone homeostasis [J]. J Exp Med, 2005, 202(9):1261-9.
- [16] Honda K, Yanai H, Takaoka A, et al. Regulation of the type I IFN induction: a current view [J]. Int Immunol, 2005, 17(11):1367-78.
- [17] Coelho LF, Magno de Freitas Almeida G, Mennechet FJ, et al. Interferon-alpha and beta differentially regulate osteoclastogenesis: role of differential induction of chemokine CXCL11 expression [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(33):11917-22.
- [18] Zheng H, Yu X, Collin-Osdoby P, et al. RANKL stimulates inducible nitric-oxide synthase expression and nitric oxide production in developing osteoclasts. An autocrine negative feedback mechanism triggered by RANKL-induced interferon- β via NF- κ B that restrains osteoclastogenesis and bone resorption [J]. J Biol Chem, 2006, 281(23):15809-20.
- [19] Wimalawansa SJ. Nitric oxide and bone [J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1192:391-403.
- [20] Shin HH, Lee EA, Kim SJ, et al. A signal through 4-1BB ligand inhibits receptor for activation of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)-induced osteoclastogenesis by increasing interferon (IFN)- β production [J]. FEBS Lett, 2006, 580(6):1601-6.
- [21] Sakai S, Takaishi H, Matsuzaki K, et al. 1- α , 25-dihydroxy vitamin D₃ inhibits osteoclastogenesis through IFN- β -dependent NFATc1 suppression [J]. J Bone Miner Metab, 2009, 27(6):643-52.
- [22] Hayashida C, Ito J, Nakayachi M, et al. Osteocytes produce interferon- β as a negative regulator of osteoclastogenesis [J]. J Biol Chem, 2014, 289(16):11545-55.
- [23] Seeliger C, Schyschka L, Kronbach Z, et al. Signaling pathway STAT1 is strongly activated by IFN- α in the pathogenesis of osteoporosis [J]. Eur J Med Res, 2015, 20(1):1.
- [24] Shuhaibar M, McKenna MJ, Au-Yeong M, et al. Favorable effect of immunomodulator therapy on bone mineral density in multiple sclerosis [J]. Ir J Med Sci, 2009, 178(1):43-5.
- [25] Perez Castrillon JL, Cano-del Pozo M, Sanz-Izquierdo S, et al. Bone mineral density in patients with multiple sclerosis: the effects of interferon [J]. Rev Neurol, 2003, 36(10):901-3.
- [26] Varoglu AO, Varoglu E, Bayraktar R, et al. The effect of interferon β 1B on bone mineral density in multiple sclerosis patients [J]. J Back Musculoskelet Rehabil, 2010, 23(1):25-9.
- [27] Ji JD, Park-Min KH, Shen Z, et al. Inhibition of RANK expression and osteoclastogenesis by TLRs and IFN- γ in human osteoclast precursors [J]. J Immunol, 2009, 183(11):7223-33.
- [28] Takayanagi H, Sato K, Takaoka A, et al. Interplay between interferon and other cytokine systems in bone metabolism [J]. Immunol Rev, 2005, 208:181-93.
- [29] Pang M, Martinez AF, Jacobs J, et al. RANK ligand and interferon gamma differentially regulate cathepsin gene expression in pre-osteoclastic cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 328(3):756-63.
- [30] Yang S, Madyastha P, Ries W, et al. Characterization of interferon gamma receptors on osteoclasts: effect of interferon gamma on osteoclastic superoxide generation [J]. J Cell Biochem, 2002, 84(3):645-54.
- [31] Xu Z, Hurchla MA, Deng H, et al. Interferon-gamma targets cancer cells and osteoclasts to prevent tumor-associated bone loss and bone metastases [J]. J Biol Chem, 2009, 284(7):4658-66.
- [32] Gao Y, Grassi F, Ryan MR, et al. IFN- γ stimulates osteoclast formation and bone loss in vivo via antigen-driven T cell activation [J]. J Clin Invest, 2007, 117(1):122-32.
- [33] Ferrari-Lacraz S, Ferrari S. Is IFN- γ Involved in Bone Loss or Protection? Nothing Is Simple With Cytokines [J]. BoneKey-OsteoVision, 2007, 4(2):83-7.
- [34] Apalset EM, Gjesdal CG, Ueland PM, et al. Interferon (IFN)- γ -mediated inflammation and the kynurenine pathway in relation to bone mineral density: the Hordaland Health Study [J]. Clin Exp Immunol, 2014, 176(3):452-60.
- [35] Duque G, Huang DC, Dion N, et al. Interferon-gamma plays a role in bone formation in vivo and rescues osteoporosis in ovariectomized mice [J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(7):1472-83.
- [36] Mann GN, Jacobs TW, Buchinsky FJ, et al. Interferon-gamma causes loss of bone volume in vivo and fails to ameliorate cyclosporin A-induced osteopenia [J]. Endocrinology, 1994, 135(3):1077-83.

(收稿日期: 2015-03-17)