

原发性骨质疏松症的骨骼免疫机制研究进展

刘连勇¹ 郑胜喜² 甄燕² 赵东宝³ 胡晓辉^{4*}

1. 上海市浦东新区浦南医院内分泌科, 上海 200125

江苏省苏州大学医学院研究生院, 苏州 215123

2. 上海市兰卫临床检验有限公司医学中心, 上海 200335

3. 上海市长海医院风湿免疫科, 上海 200433

4. 上海市浦东新区浦南医院脊柱外科, 上海 200125

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 07-0912-06

摘要: 原发性骨质疏松症是以骨质减少, 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骨骼疾病。其发病机制与多种因素相关, 除了传统的内分泌机制之外, 一种新的骨骼免疫机制已逐渐被深入研究: 通过免疫细胞 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞、树突状细胞等, 分泌多种细胞因子, 并与多种细胞因子相互作用, 通过信号通路的正负反馈调控, 精细调节成骨细胞和破骨细胞的分化与增殖平衡, 从而影响原发性骨质疏松症的发生。与破骨形成相关的 T 细胞, Th17 细胞通过双重机制调控骨质吸收, Th1 和 Th2 细胞亚群分别分泌 IFN- γ 和 IL-4, 通过抑制破骨细胞前体细胞发育成成熟的破骨细胞, 从而抑制骨质吸收。Treg 细胞通过表达 CTLA-4, 促进破骨细胞前体细胞的凋亡, 抑制骨质吸收。B 淋巴细胞通过调控 RANKL 和 OPG 的比例参与骨质代谢。树突状细胞既可以与 CD4⁺ T 细胞结合, 启动经典的 RANKL/RANK 破骨细胞形成的信号通路, 参与骨质疏松的形成; 也可以作为破骨细胞前体细胞的方式, 在 M-CSF 等炎症因子的刺激下, 直接分化为破骨细胞。现就这种免疫细胞与细胞因子精细调节骨质生成与骨质吸收平衡作用机制的最新研究进展进行阐述。

关键词: 原发性骨质疏松; 骨骼免疫; T 淋巴细胞; B 淋巴细胞; 细胞因子; 成骨细胞; 破骨细胞

Progress of the mechanism of bone immunology in primary osteoporosis

LIU Lianyong¹, ZHENG Shengxi², ZHEN Yan², ZHAO Dongbao³, HU Xiaohui⁴

1. Department of Endocrinology, Punan Hospital of Pudong New District, Shanghai 200125, Medical College of Soochow University, Suzhou 215123, China

2. Shanghai Labway Clinic Laboratory Co. Ltd, Shanghai 200335, China

3. Department of Rheumatology, Shanghai Changhai Hospital, Shanghai 200433, China

4. Department of Spine, Punan Hospital of Pudong New District, Shanghai 200125, China

Corresponding author: HU Xiaohui, Email: weisskopf@hotmail.com

Abstract: Primary osteoporosis is a bone disease characterized by systemic impairment of bone mass and the microarchitecture that results in fragility fractures. The pathogenic mechanism of osteoporosis is associated with many factors. In addition to the traditional endocrine mechanism, a new mechanism of bone-immune system interaction has been further studied: A variety of cytokines are secreted by T lymphocytes, B lymphocytes, and dendritic cells, which interact with each other, and affect the differentiation and proliferation of osteoblast and osteoclast through positive and negative feedback regulation of some signal pathways, leading to the occurrence of primary osteoporosis. T cells and Th17 cells, which are involved in osteoclast formation, regulate bone resorption by double mechanism. Th1 and Th2 subgroups inhibit bone resorption by inhibition of differentiation of osteoclast precursor cells through secretion of IFN- γ and IL-4, respectively. Treg cells inhibit bone resorption by the expression of CTLA-4 to stimulate the apoptosis of osteoclast precursor cells. B lymphocytes are involved in bone metabolism by regulation of the ration of RANKL and OPG. Dendritic cells are not only involved in the development of osteoporosis by binding to CD4⁺ T cells to initiate the classic RANKL/RANK signal pathway in osteoclasts, but also directly differentiated into osteoclasts under the stimulation of M-CSF and

*通讯作者: 胡晓辉, Email: weisskopf@hotmail.com

other cytokines. The latest research progress about the mechanism of the regulation of bone formation and bone resorption by the interaction of the immune cells and cytokines is described.

Key words: Primary osteoporosis; Osteoimmunology; T lymphocyte; B lymphocyte; Cytokines; Osteoblast; Osteoclast

原发性骨质疏松症是一种异质性疾病,由骨骼强度包括骨密度、骨质微观结构、骨矿物盐以及骨基质决定。传统观点认为,原发性骨质疏松症的发生与内分泌因素相关,尤其是雌激素缺乏相关。但是原发性骨质疏松症也被认为是一种与慢性炎症(比如:类风湿、病毒感染)相关的骨质疾病。近年来,有关原发性骨质疏松症发病机理的研究已经延伸到骨骼系统与免疫系统相互作用的方面。2000 年 Arron 和 Choi 两位学者提出骨骼免疫学(Osteoimmunology)的概念,并将这个概念的研究范畴定为免疫系统与骨骼系统之间的相互作用^[1,2]。这一交叉领域研究的兴起推动了各种细胞因子和信号通路参与免疫细胞和骨细胞之间相互作用的分子机制的深入探究。

图 1、图 2 简要的描述了目前有关免疫细胞与骨质之间的相互作用机制,免疫细胞如何参与成骨细胞与破骨细胞形成,从而最终诱发骨质疏松。

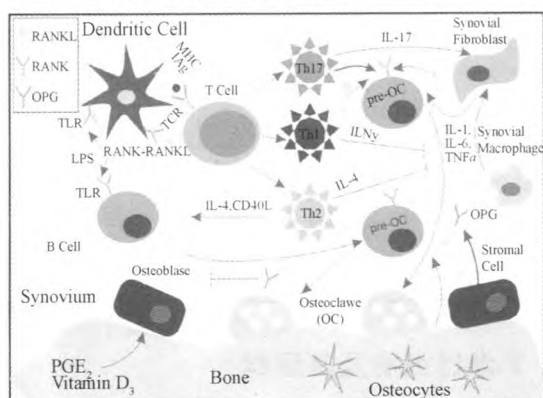


图 1 免疫细胞与骨细胞之间相互作用

Fig. 1 The interaction between immuno-cells and bone cells

1 成骨细胞和破骨细胞形成的主要调节因子

原发性骨质疏松症是老年人常见的一种骨质丢失,骨微结构退化,导致骨质脆性增加的退行性疾病。从细胞水平的病理机制方面看,原发性骨质疏松症的发生是由于成骨细胞形成与破骨细胞形成之间的平衡被打破,破骨细胞的形成占优,导致大量的骨质丢失。许多细胞因子参与破骨细胞导致的骨质吸收和成骨细胞诱导的骨质形成之间的平衡调

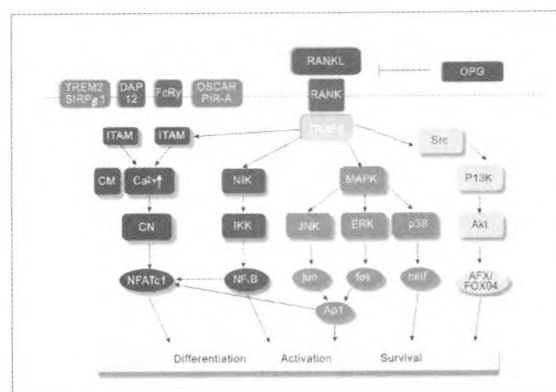


图 2 细胞内信号转导

Fig. 2 Signal transduction within the cells

控^[3,4]。

成骨细胞起源于骨髓间充质干细胞,促进成骨细胞形成和发挥功能的分子有骨形态蛋白、转化生长因子-β、Wnt 分子、胰岛素、神经递质、成纤维生长因子和甲状腺激素等,这些因子通过细胞之间相互信号通路的作用激活不同转录因子,从而发挥维护成骨细胞功能的作用^[5,6]。成骨细胞分化增殖的关键因子是 Runt 相关的转录因子 2、骨基质蛋白以及其它分子。而且,成骨细胞产生破骨细胞生成的正向和负向调节因子,分别是 NF-κB 配体的受体激活因子 RANKL 和骨保护素 OPG^[7]。成骨细胞的负调控因子包括 Dickkopf 相关蛋白 1 和骨硬化蛋白,这些蛋白主要由骨细胞分泌,干扰 Wnt 信号通路。而且细胞因子,比如 IL-6 或者肿瘤坏死因子 TNF-δ,抑制成骨细胞功能^[8]。

破骨细胞起源于造血干细胞。成骨细胞分泌的巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)与受体分子 c-Fms 结合能诱导破骨细胞前体细胞增殖。TNF 家族因子 RANKL 与 NF-κB 受体活化因子(RANK)结合,诱导破骨细胞的分化。RANKL 主要是由破骨细胞表达,骨细胞、成纤维细胞、免疫细胞(包括抗原活化的 T 细胞和成熟的树突状细胞)也表达 RANKL。RANKL-RANK 相互作用,能激活参与诱导破骨细胞形成的主要转录因子、活化 T 细胞的核因子(NFATc1),NFATc1 与其他转录因子相互作用,诱导破骨细胞特异性基因的表达,比如抗酒石酸酸性磷酸酶、降钙素受体和组织蛋白酶 k^[9]。

破骨细胞形成的负调控因子,RANKL 诱饵受

体,骨保护素 OPG,不仅可以由成骨细胞表达,B 淋巴细胞和树突状细胞也可以表达^[10],一些细胞因子,诸如 γ -干扰素、IL-3、IL-4、IL-10 和 IL-12。尽管 RANKL 和 M-CSF 是破骨细胞形成的重要因子,但是破骨细胞形成需要更多的共刺激因子参与,这些共刺激因子的一个重要特征就是,它们的蛋白结构中包含免疫受体酪氨酸活化结构域 immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM) 或者免疫受体酪氨酸抑制结构域 immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif (ITIM)。

首先,包含 ITAM 结构域的配体分子,DNAX 活化蛋白 12(DAP12)和免疫球蛋白受体 γ 链是破骨细胞形成的必需因子,DNAX 活化蛋白 12 和免疫球蛋白受体 γ 分别与骨髓细胞膜表面的破骨细胞特异性活化受体或者触发受体结合,启动破骨细胞形成。目前这些受体的配体尚未清楚,然而体外细胞研究结果显示,与免疫球蛋白受体 γ 链相关的受体被成骨细胞表达的受体激活,而与 DAP12 蛋白相关的受体被破骨祖细胞表达的配体活化,也有可能是成骨细胞表达的。一旦 ITAM 通过磷酸化活化,细胞内钙调磷酸酶信号被启动,钙调磷酸酶信号与 RANKL 信号通路相互作用,这对 NFATc1 的表达和破骨细胞形成是决定性的^[11,12]。

其次,ITAM 和 ITIM 对免疫球蛋白受体 γ 链信号通路是非常重要的。在人类所有的免疫球蛋白 γ 链受体中,除 Fc γ RIIB 外,都包含有跨膜区域和胞质片段,当受体通过结合到免疫复合物上交联后,跨膜区域和胞质片段能将信号传递到细胞内。人的 Fc γ RIIA、Fc γ RIIC 胞质区都包含 ITAM 结构域^[13]。2012 年的研究表明,所有的免疫球蛋白 γ 链受体都在人的破骨细胞上表达,活化的免疫球蛋白 γ 链受体相互交联刺激破骨细胞的形成^[14]。

2 IgG 免疫复合物与骨质疏松

2015 年在 Nature Communications 杂志上刊登了两篇关于获得性免疫体系与骨代谢之间关系的独立研究的文章。作者 Negishi-koga 和 Harre 分别阐述了在生理和自免性疾病情况下,IgG 复合物调控骨质疏松形成的机制。众所周知的是 IgG 通过结合到活化或者异质性 Fc γ 受体上来调节免疫反应,但是 IgG-Fc γ 体系如何调控骨质代谢平衡是知之甚少的。以前的研究只是了解到 Fc γ R 参与破骨细胞的形成,但具体的机制不清楚。研究者发现在小鼠破骨细胞前体细胞表面大量表达 Fc γ RIII 活化受体

(由 *Fcgr3* 基因编码)和 Fc γ RIIB 抑制性受体(由 *Fcgr2b* 基因编码),而 *Fcgr3* 基因敲除的小鼠明显表现出骨质疏松的表型。Negishi-Koga 认为,在生理条件下,Fc γ RIII 限制了 FcR γ 与相关的 IgG 样的受体结合,从而通过共刺激信号扮演促进破骨细胞形成的负调控作用。在 IgG 存在的情况下,Fc γ RIII 如何调控破骨细胞的形成? Fc γ RIIB 与 IgG1 亲和力比 Fc γ RIII 与 IgG1 亲和力高,通过与 IgG1 结合,拮抗免疫细胞里的 Fc γ RIII 信号传递。*Fcgr2b* 基因敲除的小鼠也表现出骨质疏松的表型,这仅仅与高丙种球蛋白血症或者系统的输入 IgG 复合物相关。因此,研究者就推断,当 Fc γ RIIB 表达下调时,IgG1 复合物通过 Fc γ RIII 刺激破骨细胞形成,而 IgG2 免疫复合物通过与活化的受体 Fc γ RI 和 Fc γ RIV 结合,刺激破骨细胞的形成^[15,16]。

表 1 骨代谢平衡的调节因子

Table 1 Factors that regulate the balance of bone metabolism

	成骨细胞	破骨细胞
刺激因子	BMPs	IL-1
	FGFs	IL-6
	Insulin	IL-17
	PTH	M-CSF
	TGF- β	RANKL
	Wnt	TNF- α
抑制因子	DKK1	IFN- γ
	IL-1	IL-3
	IL-6	IL-4
	SOST	IL-10
	TNF- α	IL-12
		OIP-1
		OPG

3 T 淋巴细胞及其亚群

T 淋巴细胞发生于骨髓的造血干细胞,然后迁移到胸腺,在胸腺里 T 淋巴祖细胞分化为静息 T 细胞,成熟的静息 T 细胞一方面从胸腺里释放到血液循环体系中,一方面归巢到次级淋巴器官,包括骨髓里。T 淋巴细胞在细胞表面表达 $\alpha\beta$ 或者 $\gamma\delta$ T 细胞受体(TCR),这些 T 细胞受体可以识别各种抗原。绝大部分 T 淋巴细胞是 $\alpha\beta$ T 细胞,这类细胞表达 CD4 或者 CD8 表面抗原,即 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞。相反,绝大多数 $\gamma\delta$ T 细胞则不表达 CD4 或者 CD8 表面抗原,这类 T 细胞的功能目前不是很清楚^[17]。另外很小一部分 T 细胞是自然杀伤细胞(NK 细胞)样 T 细胞,这类 T 细胞既表达 NK 细胞的表面抗原 NK1.1,也表达 $\alpha\beta$ T 细胞表面抗原。尽管 NK 样 T 细胞数量很少,但它表达大量的细胞因

子,参与各种免疫反应^[18]。

4 不同 CD4⁺T 淋巴细胞亚群与骨质疏松

CD4⁺T 细胞按照分泌细胞因子不同,分为 Th1 细胞(分泌 IFN- γ)、Th2 细胞(分泌 IL-4)和 Th17 细胞(分泌 IL-17)。Th17 细胞被认为是破骨形成相关的 T 细胞,它通过双重机制调控骨质吸收:首先 Th17 细胞表面表达高水平的 RANKL, RANK 与破骨细胞前体细胞表面的 RANK 结合,促进破骨细胞前体细胞发育成破骨细胞,加速骨质吸收;另一方面, Th17 细胞分泌 IL-17, IL-17 既能够直接诱导成骨细胞和骨髓基质细胞表达 RANKL^[19], 同样通过破骨细胞前体细胞表面的 RANK 结合,促进破骨细胞成熟和骨质吸收,除此之外, IL-17 诱导巨噬细胞产生 TNF- α 、IL-6 等炎性细胞因子成骨细胞和骨髓基质细胞表达 RANKL,促进 RANKL 与破骨细胞前体细胞表面的 RANK 结合,促进破骨细胞形成和骨质吸收。

CD4⁺T 细胞的 Th1 和 Th2 细胞亚群则分别分泌 IFN- γ 和 IL-4,它们通过抑制破骨细胞前体细胞发育成成熟的破骨细胞,从而抑制骨质吸收。Th1 细胞分泌 IFN- γ ,与破骨细胞前体细胞表面 IFN- γ 受体结合,诱导细胞内的 TRAF6 降解, TRAF6 是 TRANCE/TRANCE-R 信号通路中关键信号传递因子,从而干扰破骨细胞前体细胞中 TRANCE/TRANCE-R 信号通路传递,阻止破骨细胞前体细胞的分化与成熟,抑制破骨细胞形成和骨质吸收^[20]。

Th2 细胞分泌的 IL-4 是抗破骨细胞形成的重要免疫调节蛋白。以前的研究显示 IL-4 通过选择性的阻断 RANKL 诱导的 NF- κ B 和 MAPK 信号通路,从而阻断破骨细胞前体细胞的分化。进一步研究发现, IL-4 这种抗破骨细胞形成的作用需要持续的 IL-4 处理,而且如果预先对破骨细胞前体细胞加入 RANKL 处理, IL-4 则不能发挥抗破骨细胞形成的作用。即使是同时加入 IL-4 和 RANKL,也不能阻断 RANKL 诱导的 NF- κ B 或者 MAPK 信号通路,即不能干扰破骨细胞的形成^[21]。自 NFATc1 蛋白被发现后,关于 IL-4 抑制破骨细胞前体细胞分化的分子机制有了突破性的进展: NFATc1 是一种重要的破骨细胞形成信号通路中的钙依赖的调控蛋白^[22], Cheng J 等发现通过 STAT6 在基因转录水平抑制 RANKL 诱导的 NFATc1 的表达,从而抑制破骨细胞前体细胞向破骨细胞分化^[23]。 IL-4 结合到破骨细胞前体细胞表面的受体上,激活 JAK 蛋白酪氨酸激

酶,从而激活转录因子 STAT6 的磷酸化、二聚体化和转入核内,在核内, STAT-6 结合到 MMP9, Car2, Ctsk, 和 TRAP 等参与破骨细胞形成和骨质吸收的靶基因启动子区域,干扰 NFATc1 转录因子结合到这些靶基因诱导它们的表达^[24],从而抑制破骨细胞形成和骨质吸收。

另外一类 CD4⁺T 细胞是表达 CD25 表面抗原和转录因子 FoxP3 的细胞,被称为调节性 T 细胞(Tregs),它在防止自免性疾病发生中扮演关键角色。 Treg 细胞通过表达 CTLA-4,与破骨细胞前体细胞表面的 CD80/CD86 结合^[25],诱导破骨细胞前体细胞内的吡啶胺 2,3-双加氧酶的活化,活化的吡啶胺 2,3-双加氧酶降解色氨酸,促进破骨细胞前体细胞的凋亡,从而抑制骨质吸收^[26]。

5 B 淋巴细胞与骨质丢失

B 淋巴细胞包含多种亚群(CD19⁺CD5⁻B 淋巴细胞、CD19⁺CD5⁺B 淋巴细胞),广泛分布于骨髓、血液、淋巴结、脾脏等。B 淋巴细胞不仅仅通过分泌抗体参与获得性免疫,而且还通过分泌细胞因子和趋化因子促进或者抑制细胞增殖和炎症^[27]。尤其是 B 淋巴细胞还参与 RANK/RANKL/OPG 信号通路的调控^[28], RANK/RANKL/OPG 是调节骨代谢平衡,破骨细胞形成和骨质吸收的关键信号通路。

B 淋巴细胞大量的存在于骨髓中,骨髓是骨形成的基础,考虑到 B 淋巴细胞与骨髓之间的空间紧密相临性,我们有理由推测 B 淋巴细胞与骨髓之间存在相互作用,事实上,存在于骨髓中的前 B 细胞,经过抗原刺激后,逐渐分化成浆细胞并归巢到骨髓微环境(bone marrow niche),在骨髓微环境下, B 淋巴细胞一方面通过分泌多种细胞调节因子来维持骨质平衡,另一方面,通过和其它细胞因子和趋化因子及其受体共同作用,启动下游的信号分子来调节骨质吸收和骨质形成。相互的,骨髓基质细胞和成骨细胞分泌生长因子、CXC12、M-CSF 刺激前 B 细胞前体在骨髓中的发育。一个很经典的研究结果表明 B 淋巴细胞的发育与骨代谢平衡存在着紧密联系: Valenzona HO 等学者建立 IL-7 转基因小鼠^[29],持续表达 IL-7,发现前 B 细胞过度增殖,导致骨髓腔明显扩大,骨皮质发生局部骨溶解。早在 1998 年, Yun 等学者体外研究发现, B 淋巴细胞通过分泌抗破骨细胞形成蛋白 OPG 直接参与了骨质吸收的调控, CD40 结合到 B 淋巴细胞,刺激 OPG 蛋白的表达, OPG 与破骨细胞前体细胞表面的 RANK 结合,阻断

了 RANK 与 RANKL 的结合,从而干扰了破骨细胞前体细胞向破骨细胞分化,这就体现了 OPG 骨保护素在骨代谢平衡的免疫调节中的重要作用^[30]。Li 等学者的体内研究也证实了这一观点:在生理条件下,B 淋巴细胞是体内骨微环境中 OPG 的主要生产者^[31]。这些结论来源于以下研究:B 淋巴细胞敲除的小鼠,表现出骨质疏松的基本特征,随着 B 淋巴细胞敲除的小鼠成长,破骨细胞型的骨质吸收更加明显^[32]。在炎症环境下,B 淋巴细胞表达大量的 RANKL,同时值得注意的是,在抗体和 CD40 的共刺激下,B 淋巴细胞表达的 OPG 也显著上升^[33]。以上的研究表明,B 淋巴细胞是 RANKL 和 OPG 的主要表达和调控的细胞,在生理条件或者病理条件,B 淋巴细胞通过调控 RANKL 和 OPG 的比例,通过免疫反应与骨骼体系相互作用,在骨质代谢中扮演重要角色。

在研究绝经后女性骨质疏松患者的免疫功能变化过程中发现:相对于健康妇女来说,绝经后骨质疏松女性患者的记忆性 B 淋巴细胞的数量显著下降,^[34]而且绝经后骨质疏松女性患者的 B 淋巴细胞分泌的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF 也水平上升,并且与骨密度呈负相关,作者由此推测,在骨微环境改变下,B 淋巴细胞的功能发生紊乱,向记忆性 B 淋巴细胞或者浆细胞分化过程被干扰,转而发展为促进骨质疏松形成的重要因素。

在 Pineda 最近的关于雌性小鼠绝经后骨质疏松的研究中,建立去卵巢小鼠模型,运用基因组学研究小鼠骨髓的基因表达,发现相对于正常小鼠而言,去卵巢小鼠中参与 B 淋巴细胞分化发育、基础的免疫缺陷、PI3K、FcγRIIB 信号通路的基因表达都表现差异化^[35],根据这些研究数据,Pineda 等在招募的 706 名女性绝经后骨质疏松患者的进一步研究中,选择 CD79a 基因进行分析,发现 CD79A (rs3810153 和 rs1428922) 的单核苷酸多态性与骨密度的相关。

骨质吸收和关节破坏是类风湿性关节炎患者面临的主要问题,Engelmann 等在类风湿性关节炎患者的研究中,发现 CD5⁺ B 淋巴细胞的百分比与患者血清中的 β-CTX (骨质吸收的标志物之一) 浓度正相关^[36],但其中的作用机制需要进一步研究。

6 树突状细胞(DC 细胞)与骨质疏松

树突状细胞(DCs)是最重要的抗原递呈细胞,负责活化静息 T 细胞以及介导免疫反应,这预示树突状细胞在骨骼系统与免疫系统相互作用中扮演间

接和直接的角色⁽³⁷⁾。在树突状细胞间接参与炎症诱导的破骨细胞形成和骨质丢失的过程中,树突状细胞作为抗原递呈细胞,激活 T 淋巴细胞表达 RANKL,与单核细胞/巨噬细胞系的破骨细胞前体细胞表面的 RANK 结合,启动经典的破骨细胞形成的 RANKL-RANK 信号通路,促进单核细胞/巨噬细胞系的破骨细胞前体细胞分化为破骨细胞^[38]。Alnaeeli 等研究者发现,小鼠的 CD11⁺ 细胞在体外与 CD4⁺ T 细胞发生免疫相互作用时,以一种 RANKL/RANK 信号通路依赖的方式,分化成 TRACP⁺/CT-R⁺/cathepsin K⁺ 的破骨细胞,RANKL/RANK 信号通路的活化,需要 M-CSF 的刺激^[39]。这些研究就揭示了未成熟 CD11c⁺ 树突状细胞具有分化为破骨细胞 (Dendritic cell-driven osteoclast DDOC) 的潜力,在一定的炎症环境下,M-CSF 能刺激未成熟 CD11c⁺ 树突状细胞进一步分化为破骨细胞,参与骨质疏松形成过程^[40]。Da Costa 等人进一步研究发现,组织细胞增多症患者的朗格罕氏细胞病变处的破骨细胞样多核巨大细胞表达 CD11c 和 HLA-DR^[41],这就在体内印证了,在 M-CSF 和 RANKL 的刺激下,未成熟 CD11c⁺ 树突状细胞可分化为破骨细胞。上述研究表明,树突状细胞既可以通过间接的方式,与 CD4⁺ T 细胞结合,启动经典的 RANKL/RANK 破骨细胞形成的信号通路,参与骨质疏松的形成;也可以作为破骨细胞前体细胞 (DDOC) 的方式,在 M-CSF 等炎症因子的刺激下,直接分化为破骨细胞,参与骨质疏松的形成。

尽管骨骼免疫学是 21 世纪初才提出的新的研究领域,但是 10 多年的研究成果显著提升了人们对骨骼与免疫系统之间相互作用的认识与理解。通过免疫细胞 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞、树突状细胞等,分泌多种细胞因子,并与多种细胞因子相互作用,通过信号通路的正负反馈调控,精细调节成骨细胞和破骨细胞的分化与增殖平衡,从而影响原发性骨质疏松症的发生。

【参考文献】

- [1] Arron JR, Choi Y. Bone versus immune system. *Nature*, 2000, 408:535-535.
- [2] Rauner M, Sipos W, Thiele S, et al. Advances in osteoimmunology: pathophysiologic concepts and treatment opportunities. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 160:114-125.
- [3] Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet*, 2011, 377:1276-1287.
- [4] Pietschmann P, Rauner M, Sipos W, et al. Osteoporosis: an age-related and gender-specific disease 2009, 55:3-12.

- [5] Rauner M, Sipos W, Thiele S, et al. Advances in osteoimmunology: pathophysiologic concepts and treatment opportunities. *Int Arch Allergy Immunol*, 2013, 160: 114-125.
- [6] Hoepfner LH, Sreter FJ, Westendorf JJ. Wnt signaling as a therapeutic target for bone diseases. *Expert Opin Ther Targets*, 2009, 13:485-496.
- [7] Rauner M, Sipos W, Pietschmann P. Osteoimmunology. *Int Arch Allergy Immunol*, 2007, 143:31-48.
- [8] Roy B. Biomolecular basis of the role of diabetes mellitus in osteoporosis and bone fractures. *World J Diabetes*, 2013, 4: 101-113.
- [9] Kim JH, Kim N. Regulation of NFATc1 in osteoclast differentiation. *J Bone Metab*, 2014, 21:233-241.
- [10] Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG system in immunity, bone, and beyond. *Front Immunol*, 2014, 5: 511.
- [11] Takayanagi H. Mechanistic insight into osteoclast differentiation in osteoimmunology. *J Mol Med (Berl)*, 2005, 83:170-179.
- [12] Bruhns P. Properties of mouse and human IgG receptors and their contribution to disease models. *Blood* 2012; 119:5640-5649.
- [13] Seeling M, Hillenbroff U, David JP, et al. Inflammatory monocytes and Fcγ receptor IV on osteoclasts are critical for bone destruction during inflammatory arthritis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110:10729-10734.
- [14] Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology. Fourth. W. B Saunders Company. St Louis; 2000.
- [15] Negishi-Koga, T. Immune complexes regulate bone metabolism through Fcγ signaling. *Nat. Commun.*
- [16] Harre, U. et al. Glycosylation of immunoglobulin G determines osteoclast differentiation and bone loss. *Nat. Commun.*
- [17] Godfrey DI, MacDonald HR, Kronenberg M, et al. NKT cells: what's in a name? *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(3):231-7.
- [18] 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):2673-82.
- [19] Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 1999;103(9):1345-52
- [20] Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S, et al. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signaling cross-talk between RANKL and IFN-γ. *Nature*, 2000, 408, 600-605.
- [21] Wei S, Wang MW, Teitelbaum SL, et al. Interleukin-4 reversibly inhibits osteoclastogenesis via inhibition of NF-κB and mitogen-activated protein kinase signaling. *J Biol Chem*, 2002, 277:6622-6630.
- [22] Negishi-Koga T, Takayanagi H. Ca²⁺-NFATc1 signaling is an essential axis of osteoclast differentiation. *Immunol Rev*, 2009, 231:241-256
- [23] Cheng J, Liu J, Shi Z, et al. Interleukin-4 inhibits RANKL-induced NFATc1 expression via STAT6: a novel mechanism mediating its blockade of osteoclastogenesis. *J Cell Biochem*, 2011.
- [24] Takeda K, Tanaka T, Shi W, et al. Essential role of Stat6 in IL-4 signaling. *Nature*, 1996, 380:627-30.
- [25] 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):4104-12
- [26] Bozec A, Zaiss MM, Kagwira R, et al. T cell costimulation molecules CD80/86 inhibit osteoclast differentiation by inducing the IDO/tryptophan pathway. *Sci Transl Med*, 2014, 7:6(235)
- [27] Yeo L, Toellner KM, Salmon M, et al. Cytokine mRNA profiling identifies B cells as a major source of RANKL in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70: 2022-2028.
- [28] Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG system in immunity, bone, and beyond. *Front Immunol*, 2014, 5: 511.
- [29] Valenzona HO, Pointer R, Ceredig R, et al. Prelymphomatous B cell hyperplasia in the bone marrow of interleukin-7 transgenic mice: precursor B cell dynamics, microenvironmental organization and osteolysis. *Exp Hematol*, 1996, 24: 1521-1529.
- [30] 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(9):3839-48
- [31] Li Y, Li A, Yang X, et al. Ovariectomy-induced bone loss occurs independently of B cells. *J Cell Biochem*, 2007, 100(6):1370-5.
- [32] Weitzmann MN. The role of inflammatory cytokines, the RANKL/OPG axis, and the immunoskeletal interface in physiological bone turnover and osteoporosis. *Scientifica*, 2013, 2013: 125705.
- [33] Yun TJ, Chaudhary PM, Shu GL, et al. OPG/FcγR-1, a TNF receptor family member, is expressed in lymphoid cells and is up-regulated by ligating CD40. *J Immunol*, 1998, 161: 6113-6121.
- [34] Breuil V, Ticchioni M, Testa J, et al. Immune changes in postmenopausal osteoporosis: the Immunosstudy. *Osteoporos Int*, 2010, 21: 805-814.
- [35] Pineda B, Serna E, Laguna-Fernandez A, et al. Gene expression profile induced by ovariectomy in bone marrow of mice: a functional approach to identify new candidate genes associated to osteoporosis risk in women. *Bone*, 2014, 65: 33-41.
- [36] Engelmann R, Wang N, Kneitz C, et al. Bone resorption correlates with the frequency of CD5 + B cells in the blood of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54: 545-553.
- [37] Alnaeeli M, Teng AY-T. A. Dendritic Cells: A New Player in Osteoimmunology. *Current Molecular Medicine*, 2009, 9: 893-910.
- [38] Page G, Miossec P. RANK and RANKL expression as markers of dendritic cell-T cell interactions in paired samples of rheumatoid synovium and lymph nodes. *Arthritis Rheum*, 2005, 52, 2307-2312.
- [39] Alnaeeli M, Penninger JM, Teng AY-T. Immune interactions with CD4⁺ T cells promote the development of functional osteoclasts from murine CD11c + dendritic cells. *J Immunol*, 2006, 177: 3314-3326.
- [40] Rivollier A, Mazzorana M, Tebib J. Immature dendritic cell transdifferentiation into osteoclasts: a novel pathway sustained by the rheumatoid arthritis microenvironment. *Blood*, 2004, 104(3):4029-4037.
- [41] Da Costa C, Annels NE, Faaji CMJM, et al. Eger RM Presence of osteoclast-like multinucleated giant cells in the bone and nonostotic lesions of Langerhans' cell histiocytosis. *J Exp Med*, 2005, 201:687-693.

(收稿日期: 2015-12-08)