

免疫系统在绝经后骨质疏松症中的作用

张晓红^{1*} 高艳丽¹ 袁征² 刘钺彤³

1. 郑州卫生健康职业学院基础医学系, 河南 郑州 450000

2. 郑州卫生健康职业学院基护教学部, 河南 郑州 450000

3. 郑州市人民医院健康管理中心, 河南 郑州 450000

中图分类号: R58 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020)10-1538-05

摘要: 随着我国老龄人口的不断增加, 绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 的发病率在不断增加。雌激素的减少导致的骨量丢失是引起 PMOP 的主要原因。雌激素引起骨量丢失的机制十分复杂, 而且与免疫系统密切联系。本文将对免疫系统在 PMOP 的作用进行简要综述, 以期为本病的治疗提供一种新的思路。

关键词: 绝经后骨质疏松症; 免疫细胞; 细胞因子; 雌激素

The role of the immune system in postmenopausal osteoporosis

ZHANG Xiaohong^{1*}, GAO Yanli¹, YUAN Zheng², LIU Yitong³

1. Department of Basic Medicine, Zhengzhou Health Vocational College, Zhengzhou 450000, China

2. Department of Basic Nursing, Zhengzhou Health Vocational College, Zhengzhou 450000, China

3. Zhengzhou People's Hospital Health Management Center, Zhengzhou 450000, China

* Corresponding author: ZHANG Xiaohong, Email: zhangxiaohong546@163.com

Abstract: With the continuous increasing number of elderly people in China, the incidence of postmenopausal osteoporosis (PMOP) is also increasing. The loss of bone mass caused by the reduction of estrogen is the main cause of PMOP. The mechanism of estrogen causing bone loss is very complicated and closely linked with the immune system. This article will briefly review the role of the immune system in PMOP, in order to provide a new idea for the treatment of this disease.

Key words: Postmenopausal osteoporosis; Immune cells; Cytokines; Estrogen

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 是指妇女绝经后因卵巢功能减退, 雌激素减少而导致骨吸收多于骨形成, 出现全身骨量减少, 骨的微观结构改变, 导致骨的脆性增加和易于发生骨折的代谢性疾病^[1]。随着人口老龄化的到来, PMOP 的发病率会明显升高, 患者数量也将会越来越多。统计学资料显示, 在发达国家, PMOP 的发生率为 38%^[2]。PMOP 是一种沉默型的疾病, 在发生骨折前, 可以没有任何症状。由于这种疾病的诊断和治疗欠缺, 目前 PMOP 已被列为一种重要的公共卫生疾病^[3]。女性 50 岁时终生患骨折的风险为 50%, 骨质疏松症导致的各种骨折将会严重影响老年人的生活质量^[4]。内源性的雌激素水平下降

是绝经后骨量流失的主要原因^[5]。2000 年国外学者提出骨免疫学 (osteimmunology) 的概念, 认为免疫系统与骨骼系统之间存在着密切联系^[6]。近年来, 研究发现免疫系统在 PMOP 的发生、发展过程中起到了十分重要的调节作用。大量的研究者对免疫细胞和细胞因子与骨代谢之间的关系进行了深入的探索。本文从以下几个方面对上述研究进行了简要综述。

1 雌激素对骨代谢的影响

1.1 正常水平的雌激素参与维持正常骨代谢

雌激素是男性和女性骨代谢的主要调节者, 一方面, 雌激素可以通过直接作用于破骨细胞来抑制骨吸收^[7]。Streicher 等^[8]在研究雌激素对破骨细胞分化的作用时发现, 雌激素通过降低破骨细胞前体 (osteoclast precursor cells, OCPs) 对破骨细胞形成因

* 通信作者: 张晓红, Email: zhangxiaohong546@163.com

子 (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 的反应性来减少破骨细胞的形成。另外, 雌激素可以诱导雌激素 α 受体 (ER- α) 与支架蛋白 (breast cancer anti-estrogen resistance 1, BCAR1) 结合, 此复合物可以下调肿瘤坏死因子受体相关因子 (tumor necrosis factor receptor associated factors 6, TRAF6) 的表达, 导致核转录因子- κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 的活性下降和 RANKL 诱导的破骨细胞形成减少^[9]。另一方面, 雌激素还可以作用于成骨细胞和免疫细胞来间接抑制破骨细胞的形成和活性^[7]。此外, 雌激素既可以抑制成骨细胞的凋亡, 也可以增加成骨细胞的生存时间^[10]。成骨细胞和 T、B 淋巴细胞所生成的 RANKL 都可以被雌激素所抑制^[11]。雌激素也可以调节许多与骨吸收相关的细胞因子, 如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素 1 (Interleukin-1, IL-1)、白介素 6 (interleukin-6, IL-6)、巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage-colony stimulating factor, M-CSF) 和前列腺素^[7]。大量研究表明, 雌激素可以通过直接或间接的作用来影响骨重建, 所以正常水平的雌激素对于维护正常的骨代谢至关重要。

1.2 雌激素缺乏加剧骨量流失

妇女绝经后, 雌激素水平会迅速下降, 导致雌激素的缺乏。雌激素的减少可以促进破骨细胞的生成, 破骨细胞的大量增殖和活性的增加会扩大骨小梁的骨吸收面积^[12]; 此外, 雌激素的缺乏能延长破骨细胞的寿命, Martin-Millan 等^[13]均采用了 Cre 重组酶插入的方法, 抑制破骨细胞上的雌激素受体的表达, 结果发现破骨细胞凋亡减少, 存活时间延长, 骨小梁骨量降低。骨量丢失的同时, 机体会出现代偿反应, 间充质细胞会向早期成骨细胞前体增殖和分化。然而, 这种代偿机制十分有限, 因为雌激素的缺乏将会促进成骨细胞的凋亡。Bradford 等^[14]使用人成骨细胞研究发现, 雌激素减少可以促进成骨细胞凋亡, 而补充雌激素后能减少成骨细胞的凋亡。因此, 从整体看, 在缺乏雌激素的情况下, 骨量丢失的速度会快于骨形成的速度^[7]。雌激素也参与免疫细胞的调节作用。Eghbali-Fatourehchi 等^[11]对绝经前女性、绝经后女性和雌激素治疗的女性进行研究, 与绝经前女性和进行雌激素治疗的女性相比, 绝经后女性骨髓中的间充质干细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞表达的 RANKL 量是前面两者的 2~3 倍。雌激素的缺乏会促进免疫细胞分泌 RANKL, 从而促进破骨细胞的生成, 增加骨吸收。

2 免疫系统与绝经后骨质疏松症

2.1 T 淋巴细胞与雌激素相关的骨量丢失

T 细胞在雌激素缺乏引起的骨量丢失中扮演着重要角色, 对 T 细胞缺乏的裸鼠和 T 细胞敲除的野生型小鼠进行去势手术后, 它们不会出现骨量丢失和骨微结构改变的现象, 但是当对裸鼠重新构建 T 细胞后再行去势手术, 裸鼠会出现骨量减少的表现^[15]。另外, 雌激素可以抑制胸腺中 T 细胞的释放。研究发现, 雌激素缺乏会促进胸腺释放 T 细胞进入外周血中, 从而扩大骨髓中的 T 细胞池, T 细胞的激活会加剧骨量的丢失^[16]。Th17 细胞是辅助性 T 细胞的一种类型, 它能分泌 IL-17, 其可以诱导破骨细胞表达 RANKL, 从而刺激破骨细胞生成。因此, 如果使用 IL-17 的拮抗剂, 骨吸收的作用将可能被抑制^[17]。因此, 在雌激素缺乏的状态下, T 细胞主要发挥着促进骨吸收的作用。

2.2 B 淋巴细胞与雌激素相关的骨量丢失

B 细胞是另外一种免疫细胞, 主要在骨髓中发育成熟, 因此 B 细胞也称之为骨髓依赖性细胞^[18]。越来越多的研究发现, B 细胞也参与了骨代谢的调节。雌激素水平的变化会影响 B 淋巴细胞来源的破骨细胞。Katavić 等^[19]的研究发现, 卵巢切除小鼠骨髓细胞培养液中的 CD45R⁺ (B220⁺) 的骨髓细胞中的破骨样细胞增加。Breuil 等^[20]采集了 26 例 PMOP 患者和 24 例正常人的血液样本, 研究发现, PMOP 患者血液中 B 细胞减少, 尤其是 B 淋巴细胞 (CD19⁺) 和记忆 B 淋巴细胞 (CD19⁺/CD27⁺), B 细胞的减少可能导致了骨量的丢失。由于 B 细胞是骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 的主要来源, 而 OPG 可与 RANK 竞争性地结合 RANKL, B 细胞减少, RANKL 的表达量增加, 将会刺激破骨细胞的增殖和分化, 引起骨量丢失^[21]。另一方面, B 细胞可以通过分泌 TGF- β 诱导破骨细胞凋亡, 促进 OPG 的生成来抑制破骨细胞的生成^[22]。因此, 在雌激素缺乏的状态下, B 细胞主要发挥着抑制骨吸收的作用。

2.3 细胞因子与绝经后骨质疏松

2.3.1 TNF- α 与雌激素相关的骨量丢失

T 细胞可以通过分泌多种细胞因子影响骨平衡, TNF- α 就是其中的一种。TNF- α 在调节骨代谢过程中发挥着重要作用, 其可以刺激骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSC) 分泌 RANKL 和 M-CSF 以促进破骨细胞形成, 体外实

验发现将 TNF- α 敲除的小鼠摘除卵巢后将不会出现骨量丢失的表现^[13,23]。雌激素减少引起 T 细胞产生 TNF- α 的机制十分复杂。Cenci 等^[24]发现 C57BL6 小鼠卵巢切除后(雌激素缺乏)会刺激 II 类反式激活蛋白(CIITA)基因的表达,其转录产物能促进 MHCII 的分泌,导致骨髓中 T 细胞的增殖, TNF- α 分泌增多。因此,雌激素减少可以引起 T 细胞增多,进而引起骨代谢紊乱。

2.3.2 IL-6 与雌激素相关的骨量丢失

IL-6 是一种多功能的细胞因子,在体内可由成骨细胞、B 细胞等多种细胞分泌^[25]。Chen 等^[26]的研究结果显示,PMOP 患者血清中 IL-6 的水平高于正常女性,说明 IL-6 可能参与了骨代谢的调节过程。雌激素可以抑制 IL-6 的过度表达,且过度表达 IL-6 会促进破骨细胞分化,同时也会抑制成骨细胞分化,导致骨量丢失^[27]。拮抗 IL-6 或者敲除 IL-6 基因,可以抑制巨噬细胞增殖,阻止骨小梁破骨细胞的增加^[28]。IL-6 还能作用于其他细胞因子,例如,IL-6 的过度表达会刺激 IL-1 和 TNF- α 的表达^[29]。因此,IL-6 也参与了骨代谢的调节过程。

2.3.3 IL-7 与雌激素相关的骨量丢失

IL-7 主要由骨髓基质细胞产生,是调控淋巴细胞发育的关键性细胞因子^[30]。Weitzmann 等^[31]报道卵巢切除后,IL-7 基因的表达量较假手术增加了 3 倍,而蛋白表达量增加了 35%,这说明雌激素的缺乏可能促进了 IL-7 的表达。体外研究发现,雌激素减少后,骨髓中的 IL-7 水平增加,升高的 IL-7 可以刺激 RANKL 和 TNF- α 的表达,导致破骨细胞生成增多,骨吸收作用增强^[32]。另外,T 细胞对于 IL-7 发挥作用也至关重要,研究发现 IL-7 不能导致去势裸鼠出现骨量丢失的症状。当将 T 细胞注入裸鼠体内,去势小鼠便会出现骨量丢失^[33]。因此,在雌激素缺乏时,IL-7 促进破骨细胞生成增多,对骨形成的调控起着重要作用。

2.3.4 IL-10 与雌激素相关的骨量丢失

IL-10 是一种重要的免疫调节因子,具有较强的抗炎作用,由辅助 T 细胞亚群 Th2 产生^[34]。赵莹等^[35]对骨质疏松小鼠牙槽骨的研究发现,IL-10 对破骨细胞的重聚和活化有抑制作用,并且对骨吸收有保护作用。它可以抑制具有促进骨吸收作用的细胞因子 IL-6、TNF- α 的分泌,当 IL-10 的分泌减少,则促进骨吸收的细胞因子增加,骨吸收增强^[36]。IL-10 还可以通过刺激 OPG 的分泌,同时抑制 RANKL 和 CSF-1 的表达,抑制破骨细胞的分化成

熟^[37]。总体来说,不同于前面所提到的 IL-7、IL-6、TNF- α ,IL-10 是一种保护骨组织的细胞因子^[38]。见图 1。

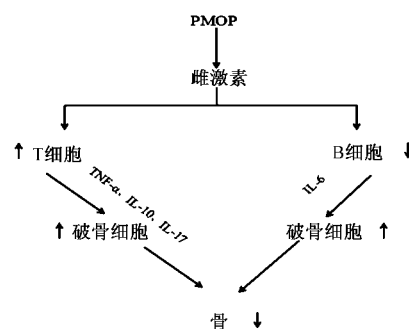


图 1 免疫与 PMOP

Fig.1 Immunity and PMOP

3 总结与展望

免疫细胞与骨细胞都在一个共同的骨髓腔微环境中,免疫细胞通过细胞因子来调节破骨细胞和成骨细胞。从整体来看,T 细胞参与了雌激素缺失导致的骨量丢失的过程,而 B 细胞则对骨破坏具有保护作用。多种细胞因子参与了骨代谢的过程,除了上述的 TNF- α 、IL-6、IL-7、IL-10,还有其他多种细胞因子也参与了骨代谢的过程,比如 IL-17、IL-12。不同的细胞因子对于骨代谢的作用是不一样的,TNF- α 、IL-6、IL-7 能刺激破骨的分化成熟,促进骨吸收,IL-10 能抑制骨吸收。因此,免疫系统影响骨代谢的机制十分复杂。目前,PMOP 的治疗方法有雌激素替代、钙和维生素 D、双膦酸盐等等。虽然目前对于免疫系统如何调节骨代谢的具体机制仍未完全清楚,但是随着对这一领域的深入探索,通过免疫调节这一方法治疗 PMOP 或许是一个新的治疗手段。

【参 考 文 献】

- [1] Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2016, 374(3):254-262.
- [2] Lupsa BC, Insogna K. Bone health and osteoporosis[J]. Endocrin Metab Clin North Am, 2015, 44(3):517-530.
- [3] Jackson RD, Mysiw WJ. Insights into the epidemiology of postmenopausal osteoporosis: the Women's Health Initiative[J]. Semin Reprod Med, 2014, 32(6):454-462.
- [4] Maeda SS, Lazaretti-Castro M. An overview on the treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2014, 58(2):162-171.
- [5] 李微,张博,张雨薇,等.雌激素调节骨代谢作用的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(2):262-266.

- [6] Arron JR, Choi Y. Bone versus immune system [J]. Nature, 2000, 408(6812) : 535-536.
- [7] Qi X, Peifu T, Yanpan G, et al. Proteomic analysis of estrogen-mediated signal transduction in osteoclasts formation [J]. Bio Med Res Int, 2015, 2015 : 596789.
- [8] Streicher C, Heyny A, Andrukova O, et al. Estrogen regulates bone turnover by targeting RANKL expression in bone lining cells [J]. Sci Rep, 2017, 7(1) : 6460.
- [9] Robinson LJ, Yaroslavskiy BB, Griswold RD, et al. Estrogen inhibits RANKL-stimulated osteoclastic differentiation of human monocytes through estrogen and RANKL-regulated interaction of estrogen receptor-alpha with BCAR1 and Traf6 [J]. Exp Cell Res, 2009, 315(7) : 1287-1301.
- [10] 王俊玲, 黄思敏, 梁启瑶, 等. 雌激素的来源及其在骨代谢中的作用 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(6) : 729-732.
- [11] Eghbali-Fatourechi G, Khosla S, Sanyal A, et al. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women [J]. J Clin Invest, 2003, 111(3) : 1221-1230.
- [12] Figeac F, Andersen DC, Nipper Nielsen CA, et al. Antibody-based inhibition of circulating DLK1 protects from estrogen deficiency-induced bone loss in mice [J]. Bone, 2018, 110 : 312-320.
- [13] Martin-Millan M, Almeida M, Ambrogini E, et al. The estrogen receptor-alpha in osteoclasts mediates the protective effects of estrogens on cancellous but not cortical bone [J]. Mol Endocrinol, 2010, 24(2) : 323-334.
- [14] Bradford PG, Gerace KV, Renée L, et al. Estrogen regulation of apoptosis in osteoblasts [J]. Physiol Behav, 2010, 99(2) : 181-185.
- [15] 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 [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(24) : 13960-13965.
- [16] D'Amelio P. The immune system and postmenopausal osteoporosis [J]. Immunol Invest, 2013, 42(7) : 544-554.
- [17] 周恬, 吴凯, 黎敏, 等. 白细胞介素 17 和牙周膜成纤维细胞在体外诱导破骨样细胞生成中的作用 [J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(11) : 1680-1686.
- [18] Rawlings DJ, Metzler G, Wray-Dutra M, et al. Altered B cell signalling in autoimmunity [J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(7) : 421-436.
- [19] Katavić V, Groević D, Lee SK, et al. The surface antigen CD45R identifies a population of estrogen-regulated murine marrow cells that contain osteoclast precursors [J]. Bone, 2003, 32(6) : 581-590.
- [20] Breuil V, Ticchioni M, Testa J, et al. Immune changes in postmenopausal osteoporosis: the Immunos study [J]. Osteoporos Int, 2010, 21(5) : 805-814.
- [21] Pietschmann P, Mechtcheriakova D, Meshcheryakova A, et al. Immunology of osteoporosis: a mini-review [J]. Gerontology, 2016, 62(2) : 128-137.
- [22] Perpétuo IP, Raposeiro R, Caetano-Lopes J, et al. Effect of tumor necrosis factor inhibitor therapy on osteoclasts precursors in ankylosing spondylitis [J]. PLoS One, 2015, 10(12) : e0144655.
- [23] Pacifici R. T cells: critical bone regulators in health and disease [J]. Bone, 2010, 47(3) : 461-471.
- [24] Cenci S, Toraldo G, Weitzmann MN, et al. Estrogen deficiency induces bone loss by increasing T cell proliferation and lifespan through IFN-gamma-induced class II transactivator [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(18) : 10405-10410.
- [25] Moura KF, Haidar M, Bonduki C, et al. Frequencies of interleukin-6, GST and progesterone receptor gene polymorphisms in postmenopausal women with low bone mineral density [J]. Sao Paulo Med J, 2014, 132(1) : 36-40.
- [26] Chen YD, Huang CY, Liu HY, et al. Serum CX3CL1/fractalkine concentrations are positively associated with disease severity in postmenopausal osteoporotic patients [J]. Br J Biomed Sci, 2016, 73(3) : 121-128.
- [27] 于超平, 姚建吟, 高原, 等. 白细胞介素-6 与骨质疏松相关研究进展 [J]. 新乡医学院学报, 2017, 34(11) : 1040-1042, 封 3.
- [28] Strand M, Soderstrom I, Wiklund PG, et al. Polymorphisms at the osteoprotegerin and interleukin-6 genes in relation to first-ever stroke [J]. Cerebrovasc Dis, 2007, 24(5) : 418-425.
- [29] Alomar SY, Gentili A, Zaibi MS, et al. IL-1 β (interleukin-1 β) stimulates the production and release of multiple cytokines and chemokines by human preadipocytes [J]. Arch Physiol Biochem, 2016, 122(3) : 117-122.
- [30] Ceredig R, Rolink AG. The key role of IL-7 in lymphopoiesis [J]. Semin Immunol, 2012, 24(3) : 159-164.
- [31] Weitzmann MN, Roggia C, Toraldo G, et al. Increased production of IL-7 uncouples bone formation from bone resorption during estrogen deficiency [J]. J Clin Invest, 2002, 110(11) : 1643-1650.
- [32] Zhao R. Immune regulation of osteoclast function in postmenopausal osteoporosis: a critical interdisciplinary perspective [J]. Int J Med Sci, 2012, 9(9) : 825-832.
- [33] Toraldo G, Roggia C, Qian WP, et al. IL-7 induces bone loss in vivo by induction of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and tumor necrosis factor alpha from T cells [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(1) : 125-130.
- [34] Mumm JB, Emmerich JJ, Zhang XX, et al. IL-10 elicits IFN-dependent tumour immune surveillance [J]. Cancer Cell, 2011, 20(3) : 781-796.
- [35] 赵莹, 庞宇轩, 敦欣卉, 等. 白细胞介素-10 对骨质疏松小鼠牙槽骨吸收的保护作用 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(11) : 2580-2582.
- [36] Liedert A, Wagner L, Seefried L, et al. Estrogen receptor and Wnt signaling interact to regulate early gene expression in response to mechanical strain in osteoblastic cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 394(3) : 755-759.
- [37] Gendron S, Boisvert M, Chetoui N, et al. Alpha1beta1 integrin and interleukin-7 receptor up-regulate the expression of RANKL in human T cells and enhance their osteoclastogenic function. [J]. Immunology, 2008, 125(3) : 359-369.
- [38] 严正杰, 戴有金, 侯道荣. 白介素-10 对去卵巢小鼠骨质疏松的作用 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(10) : 39-42, 63.