

绝经后骨质疏松症的免疫学研究进展

欧国峰¹, 刘鑫¹, 董博², 李小群², 袁普卫², 刘继华¹, 康武林²

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046;

2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000)

摘要 绝经后骨质疏松症是一种全身代谢性骨病, 其发生发展是一个多因素相互作用的复杂过程。中医学认为肾虚是绝经后骨质疏松症发生的根本原因, 肾虚可表现为机体免疫功能下降, 免疫失调可导致骨代谢异常。近年来, 骨免疫学的提出显著提高了人们对绝经后骨质疏松症的认识, 绝经后骨质疏松症的免疫学研究取得一定进展。本文从雌激素对免疫系统的影响、免疫细胞及其细胞因子的作用及免疫相关基因等方面对绝经后骨质疏松症的免疫学研究进展作一综述。

关键词 骨质疏松; 绝经后; 变态反应和免疫学; 综述

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 是由雌激素缺乏导致骨量减少、骨质量及骨强度降低、骨脆性增加的一种全身性骨骼疾病, 属中医学“骨枯”“骨痹”“骨痿”“骨极”等范畴。中医学认为肾虚是 PMOP 发生的根本原因^[1]。肾为先天之本, “肾虚易感”出现机体免疫力下降的表现。Arron 等^[2]2000 年首次提出“骨免疫学”的概念, 描述了骨骼系统与免疫系统细胞间的相互作用, 免疫失调可导致骨代谢异常。笔者从雌激素对免疫系统的影响、免疫细胞及其细胞因子的作用及免疫相关基因等方面对近年来 PMOP 的免疫学研究进展作一综述。

1 雌激素对免疫系统的影响

雌激素可直接影响骨代谢, 对维持骨量起着重要作用, PMOP 肾阳虚证患者雌激素下降较明显, 可引起早期快速骨丢失, 导致骨质疏松^[3]。李冠慧等^[4]从骨形成-骨吸收与骨量的关系、雌激素调控骨形成-骨吸收耦联的机制及雌二醇调控骨代谢的作用机制 3 个方面对 PMOP 的病理机制进行了阐述, 认为雌激素水平下降可通过直接调节机制、旁分泌机制及相应的免疫功能促进 T 细胞激活和增殖, 导致骨吸收-骨形成耦联失衡, 从而引发骨重建失衡, 最终形成 PMOP。Onal 等^[5]的研究表明雌激素缺乏的女性 T 细胞和 B 细胞产生的核因子- κ B 受体活化因子配体会促进骨的丢失。

2 免疫细胞及其细胞因子的作用

2.1 免疫细胞 研究表明免疫细胞产生的分子可直接或间接影响骨细胞的活性^[6]。徐玉善等^[7]利用流式细胞仪检测和分析 PMOP 患者外周血 T 细胞亚群的变化, 发现 PMOP 患者外周血抑制性 T 细胞比率降低, 辅助性 T 细胞/抑制性 T 细胞的比值升高, 自然杀伤细胞、B 淋巴细胞增多, 说明外周血 T 淋巴细胞亚群的变化可能促进了 PMOP 的发生发展。陈燕清等^[8]发现肾气丸可对肾阳虚证大鼠模型 T 细胞亚群的变化产生影响。体液免疫是以 B 细胞产生抗体来达到保护目的的免疫机制。陈江华等^[9]通过测定、分析 PMOP 患者的骨密度、白细胞主要类型及体液免疫的相关指标, 发现 PMOP 患者的特异性免疫功能受到抑制, 炎症反应激活, 认为通过调节体液免疫可预防 PMOP 发病。

2.2 细胞因子 免疫系统和骨骼系统有共同的细胞因子、转录因子和受体, 细胞因子对生理和病理情况下骨的重塑发挥着重要作用^[10]。白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-7 (interleukin-7, IL-7)、核因子- κ B、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α) 等可直接作用于破骨细胞, 引起相应的生物学效应; 而胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)、生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等则作用于成骨细胞, 间接产生相应的生物学效应。杨明园等^[11]研究发现在 PMOP 的发病机制中的不仅涉及到骨保护素、IL-1、IL-6、IL-7、TNF- α 等细胞因子, 还涉及到 NO、miRNA、内

基金项目: 陕西省重点科技创新团队项目 (2013KCT-26), 陕西省咸阳市科学技术研究计划项目 (2015K04-02), 全国名老中医药专家刘德玉传承工作室建设项目

通讯作者: 董博 E-mail: 297065203@qq.com

皮素及活性氧等。易伟莲等^[12]对绝经后骨质疏松症患者、绝经后健康女性及月经正常的健康女性的腰椎骨密度进行了对比,并采用放射免疫法、化学发光法及酶联免疫吸附试验对所有受试者血清雌二醇、IL-6、IGF-1、骨碱性磷酸酶及氨基端中段骨钙素的水平进行测定,分析后发现 PMOP 患者 IL-6、骨碱性磷酸酶、氨基端中段骨钙素、雌二醇及 IGF-1 水平可作为临床诊治绝经后骨质疏松症的辅助检测指标。随着对运动和骨代谢的深入研究,脂联素、瘦素成为近年来对 PMOP 研究的热点^[13]。长时间的运动可能使脂联素、瘦素通过作用于骨保护素/核因子 κ B 受体活化因子/核因子- κ B 受体活化因子配体系统,影响成骨和破骨细胞的表达和分化,并间接影响内分泌通路影响骨代谢^[13-14]。柯贤柱等^[15]对 80 例 PMOP 患者和 80 例绝经后健康妇女的血清脂联素、瘦素、TNF- α 、IL-6 和骨密度等指标进行测定,结果发现 PMOP 是脂联素、瘦素和炎症反应等多因素综合作用的结果。Ginaldi 等^[16]发现绝经后妇女在骨密度降低的同时出现血清白细胞介素-31(interleukin-31, IL-31)水平增高,认为 IL-31 与 PMOP 的发生有一定联系。

3 免疫相关基因

Xie 等^[17]运用基因芯片技术筛选出 PMOP 肾阴虚证的差异表达基 ASB1、CLCF1 和 PROK2。该团队还发现 CLCF1 基因是 PMOP 肾阴虚证的关联基因^[18]。陈娟等^[19]利用芯片技术筛选 PMOP 肾阴虚证相关长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA),并构建了差异 lncRNAs 基因调控网络,认为 lncRNAs 可能通过调控 Jak/STAT、丝裂原活化蛋白激酶、胰岛素信号通路和钙离子代谢等参与 PMOP 肾阴虚证的发生发展过程。许惠娟等^[20]通过对照分析 PMOP 肾阳虚证的关联基因 LTBP1 和 PCSK6 的 mRNA 表达水平变化,发现 LTBP1 基因表达与骨质疏松症的发生存在一定的相关性。Jin 等^[21]研究发现 SQRDL 基因可作为 PMOP 的一个显著易感性变体,且参与成骨细胞的分化。

4 小 结

PMOP 是一种全身代谢性骨病,其发生发展是一个多因素相互作用的复杂过程。近年来关于 PMOP 的免疫学研究成果显著提高了人们对 PMOP 的认识,雌激素、免疫细胞及细胞因子、免疫相关基因等因素相互作用,通过免疫信号通路的反馈调节,调控着成

骨细胞与破骨细胞的增殖与分化,对 PMOP 的发生发展产生影响。对骨代谢系统与免疫系统的关系和相互作用机制进行研究,能更好地揭示 PMOP 的发病机制,为该病的防治提供新思路。

5 参考文献

- [1] 张颖,张博,张治国,等.从肝脾肾三脏探讨绝经后骨质疏松症的发病机理[J].中国中医基础医学杂志,2012,18(1):36.
- [2] Arron JR,Choi Y. Bone versus immune system[J]. Nature, 2000,408(6812):535-536.
- [3] 胥少汀,葛宝丰,徐印坎.实用骨科学[M].4版.北京:人民军医出版社,2012:1517.
- [4] 李冠慧,李灿东,李西海,等.雌激素调控绝经后骨质疏松症骨吸收-骨形成耦联失衡的机制[J].中医正骨,2016,28(2):36-40.
- [5] Onal M,Xiong JH,Chen XR,et al. Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand(RANKL)protein expression by B lymphocytes contributes to ovariectomy-induced bone loss[J]. Journal of Biological Chemistry,2012,287(35):29851-29860.
- [6] Mori G,D'Amelio P,Faccio R,et al. Bone-Immune Cell Crosstalk: Bone Diseases[J]. J Immunol Res, 2015:108451.
- [7] 徐玉善,江艳,李少游,等.绝经后骨质疏松症的 T 细胞亚群的变化及意义[J].昆明医科大学学报,2015,36(4):34-36.
- [8] 陈燕清,张俊龙,郭蕾,等.肾气丸对肾阳虚证大鼠模型 T 细胞亚群影响的实验研究[J].中国中医急症,2014,23(3):380-381.
- [9] 陈江华,顾向明.骨质疏松患者体液免疫相关指标的变化[J].国际检验医学杂志,2012,33(17):2077-2078.
- [10] 张立智,蒋垚.骨免疫学研究进展[J].国际骨科学杂志,2009,30(4):218-220.
- [11] 杨明园,李超,李明.细胞因子与绝经后骨质疏松症关系的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(6):698-705.
- [12] 易伟莲,廖德权,林柏云,等.绝经后骨质疏松症患者性激素、细胞因子及骨代谢指标的变化及关系[J].检验医学,2012,27(4):296-298.
- [13] 王峰,郑陆.脂联素、瘦素与运动及骨代谢的关系[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(2):221-227.
- [14] 陈志强,邹云雯,闫军.绝经女性骨组织中瘦素对骨代谢指标的影响及相关机制研究[J].中华骨科杂志,2015,35(10):997-1003.
- [15] 柯贤柱,葛鹏,石芳.绝经后骨质疏松患者血清脂联素与瘦素和炎症细胞因子的相关性研究[J].中华关节外科杂志:电子版,2012,6(3):47-49.
- [16] Ginaldi L,De Martinis M,Ciccarelli F,et al. Increased lev-

- els of interleukin 31 (IL-31) in osteoporosis [J]. BMC Immunol, 2015, 16: 60.
- [17] Xie LH, Zhao YP, Chen K, et al. Bioinformatics analysis of genes expression profiles of postmenopausal osteoporosis with Kidney Yin deficiency [J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2011, 15(15): 2833-2837.
- [18] 谢丽华, 陈娟, 许惠娟, 等. 绝经后骨质疏松症肾阴虚证差异表达基因 CLCF1 蛋白表达研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(12): 1425-1428.
- [19] 陈娟, 谢丽华, 李生强, 等. lncRNA 在绝经后骨质疏松症肾阴虚证中的表达特征及调控网络分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(5): 553-559.
- [20] 许惠娟, 谢丽华, 李生强, 等. 绝经后骨质疏松症肾阴虚证的关联基因 LTBPI mRNA 的表达研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(5): 476-480.
- [21] Jin HS, Kim J, Park S, et al. Association of the I264T variant in the sulfide quinone reductase-like (SQRDL) gene with osteoporosis in Korean postmenopausal women [J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0135285.
- (2016-05-14 收稿 2016-06-09 修回)

• 简 讯 •

2015 年度“康缘杯”中华中医药学会科学技术奖获奖项目名单(骨伤科部分)

一等奖:

无

二等奖:

无

三等奖:

项目名称: 益气活血法减少全髋关节置换术后深静脉血栓形成的基础与临床研究

完成单位: 河南省洛阳正骨医院 河南省骨科医院 中国中医科学院望京医院 河南省中医院

完成人员: 刘又文 沈素红 陈献韬 王庆丰 陈卫衡 王上增 贾宇东 张颖

项目名称: 调曲整脊法治疗腰椎管狭窄症

完成单位: 北京昌平区光明骨伤医院 广西壮族自治区民族医院 广东省潮州市中心医院 湘潭市岳塘区中西医结合医院 广西平南县同安骨伤医院

完成人员: 王秀光 韦以宗 潘东华 韦春德 谭树生 林廷章 戴国文 吴宁

(原载于 <http://www.caem.org.cn/eWebEditor/UploadFile//20151216032359468.doc>)

说明: 中华中医药学会科学技术奖和李时珍医药创新奖由中华中医药学会分别于 2002 年和 2005 年经国家科技部、国家科学技术奖励工作办公室批准设立, 每年评选一次, 是国家对科研成果奖励制度实施重大改革后, 在国家中医药管理局的大力支持下批准设立的我国惟一代表中医药行业行使奖励权力的奖项, 其奖励项目代表了行业的最高水平, 对中医药科技进步和科技创新起到了重要促进作用。2008 年度中华中医药学会科学技术奖获奖项目名单(部分)见《中医正骨》2009 年第 8 期封二。2009 年度中华中医药学会科学技术奖获奖项目名单(部分)见《中医正骨》2010 年第 7 期前插页(对目录)。2010 年度中华中医药学会科学技术奖获奖项目名单(部分)见《中医正骨》2011 年第 6/9 期第 19/42 页。2011 年度中华中医药学会科学技术奖获奖项目名单(部分)见《中医正骨》2012 年第 4 期第 43 页。2012 年度中华中医药学会科学技术奖获奖项目名单(骨伤科部分)见《中医正骨》2013 年第 11 期第 78 页。2013 年度中华中医药学会科学技术奖获奖项目名单(骨伤科部分)见《中医正骨》2013 年第 12 期第 23 页。

• 作者须知 •

论文中“平均年龄”要用“中位数”表示

中位数是指将数据按大小顺序排列起来, 形成一个数列, 居于数列中间位置的那个数据(或最中间两个数据的平均数)。中位数是样本数据所占频率的等分线, 它不受少数几个极端值的影响, 用它代表全体数据的一般水平更合适。因此, 论文中使用中位数表示年龄的平均水平比使用算术平均数更为合适, 计算起来也更为简便。