文章编号:1000-5404(2005)02-0175-03

综述

免疫系统与骨代谢的关系

Relationship between immune system and bone metabolism

代 飞[1] 综述,吴 军[2] 审校 (第三军医大学西南医院:[1] 骨科,[2] 全军烧伤研究所,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室,重庆 400038)

骨对于免疫系统的重要性是众所周知的:免疫细胞(T、B、DC、NK 细胞)来源于骨髓;但免疫系统对骨代谢的影响还不是很清楚。临床上有许多疾病既涉及免疫系统又影响骨代谢。如:绝经后骨质疏松症、Paget 病、某些慢性炎症(肝炎、HIV)、白血病、自身免疫性疾病、过敏性疾病、类风湿性关节炎等。这些疾病显示了免疫系统与骨代谢之间有着密切的联系,认识这种联系对这些疾病的治疗有非常重要的意义。现对近年来有关免疫系统与骨代谢关系的研究进行综述。

1 几种重要的蛋白质分子

1.1 骨保护素

1997 年,Tsuda 等[1] 和 Simonet 等[2] 几乎同时报道了一种可以抑制破骨细胞生成的细胞因子,分别命名为破骨细胞抑制因子(osteoclast inhibitory factor, OCIF)和骨保护素(osteoprotegerin, OPG)。研究表明,它们实际上是一种蛋白质。OPG 是一种糖蛋白,由 401 个氨基酸残基组成,有单聚体和由二硫键连接的同源二聚体两种形式,分子质量分别为 60×10^3 和 120×10^3 是肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)超家族成员。人的 OPG 基因是单拷贝序列,全长 29 kb。OPG 在人体中除外周血淋巴细胞外的所有组织中都有表达。

1.2 RANKL、RANK

核因子 κB 受体活化子配体(nuclear factor κB receptor activator ligand, RANKL)又名肿瘤坏死因子相关活化诱导细胞因子[3](TRANCE)、骨保护素配体[4](osteoprotegerin ligand, OPGL)、破骨细胞分化因子(osteoclast differentiation factor, ODF),是核因子 κB 受体活化子(nuclear factor κB receptor activator, RANK)和 OPG 的共同配体,在破骨细胞发育过程中起关键性作用。人的 RANKL 由 317 个氨基酸组成,为Ⅱ型跨膜蛋白,胞外 C 端能从细胞表面脱落,以可溶性分子形式发挥生物学活性。人类 RANKL 基因定位于 13q14。其为 TNF 超家族成员,正常表达于成骨细胞、活化的 T 细胞表面。RANK 是 RANKL 的信号传递受体,是 RANKL 发挥促破骨细胞分化作用的惟一靶信号受体。它是一种Ⅰ型跨膜蛋白,含 4 个富半胱氨酸假重复序列和两个糖基化位点。人 RANK 蛋白由 616 个氨基酸组成,是 TNF 超家族成员。人的 RANK 基因定位于 18q22.1。RANK[5] 蛋白表达于树突状细胞(dendritic cell, DC)、软骨细胞、破骨细胞及其祖细胞等。

2 T 细胞免疫与破骨细胞的关系

2.1 活化 T 细胞激活破骨细胞的分化成熟和活化

骨代谢包括分泌和吸收骨基质两个动态过程。这两个对立的活动是由两种细胞——成骨细胞和破骨细胞分别完成的。成骨细胞来源于骨髓基质干细胞,而破骨细胞来源于骨髓造血干细胞——单核-巨噬细胞系前体。Kong 等[6] 实验证实:RANKL 表达在活化的 T 细胞表面,也被分泌到胞外,两种形式的 RANKL 有相同的生物学活性;其 mRNA 表达可显著地被环胞菌素(Cyclosporin A, CsA)等抑制。在体外实验中,将活化的 T 细胞(经多聚甲醛固定)或其培养上清与新生的 $opgl^{-/-}$ 小鼠(这种小鼠 opgl 基因被敲除)脾细胞共同培养,均能诱导破骨细胞形成($TRAP^+$:酒石酸盐稳定性酸性磷酸酶,是破骨细胞特异性的表面标志)。在体内实验中,将 $ctla4^{-/-}$(这种小鼠 ctla4 基因被敲除,因此其 T 细胞自动活化)和 $ctla4^{+/-}$ 小鼠骨髓细胞移植入 $ragl^{-/-}$ 小鼠(这种小鼠 ragl 基因被敲除,缺乏 T 细胞,但有正常数量的破骨细胞和骨结构)体内;8 周后发现 $ctla4^{-/-}$ $ragl^{-/-}$ 小鼠有明显的骨吸收和破骨细胞数量增多,而 $ctla4^{+/-}$ $ragl^{-/-}$ 小鼠则没有。这说明活化的 T 细胞通过表达 RANKL 在体内和体外都可以影响骨代谢,其促进破骨细胞生成和骨吸收。他们对 $opgl^{-/-}$ 小鼠骨骼系统的研究发现 $opgl^{-/-}$ 小鼠出现全身严重的骨硬化、萌牙障碍和缺乏破骨细胞;这种小鼠具有正常的破骨细胞前体,但其成骨细胞因不表达 RANKL 而不能促使这些破骨细胞前体分化为成熟破骨细胞和行使骨吸收功能[7]。这表明活化的 T 细胞可以表达 RANKL,并通过 RANKL 与破骨前体细胞表面的 RANK 结合诱导破骨细胞的分化成熟和活化。

在正常免疫状态下,破骨细胞的分化和活化主要依赖于成骨细胞。成骨细胞表达 RANKL 并与破骨前体细胞表面的 RANK 接合;被激活的 RANK 通过连接蛋白将信号传入细胞内,这些连接蛋白中最重要的是 $TRAF_6$[8];再通过 $TRAF_6$ 激活转录因子 NF-KB、蛋白酶 JNK 和 C-Src 等信号旁路。这些信号旁路导致破骨细胞的成熟和活化[9]。成骨细胞和破骨细胞的这种相互关系维持了正常的骨代谢。在免疫系统被激活的状态下,活化的 T 细胞也表达 RANKL 并通过相同的途径导致破骨细胞的成熟和活化,从而影响骨代谢[10,11]。活化 T 细胞产生的 IL-13 上调成骨细胞表达血管细胞粘附分子-1(vascular cell adhesive molecul-1, VCAM-1),促进破骨细胞前体与成骨细胞结合而被激

作者简介:代 飞(1971-),男,重庆市人,博士,主治医师,主要从事骨愈合与免疫方面的研究。电话:(023)68752688,E-mail:daifei0780@hotmail.com

收稿日期:2004-07-21;修回日期:2004-09-20

活[12]。活化T细胞还分泌IL-7上调RANKL的表达并增加RANKL-RANK的结合率，从而激活破骨细胞[13]。

2.2 活化T细胞对破骨细胞成熟和活化的抑制作用

虽然活化的T细胞可以导致破骨细胞的成熟和活化而引起骨吸收，但是临床上许多炎症条件下并没有骨量的丢失，如：过敏、感染、损伤等。这是为什么呢？

Takayanagi等[14]发现了一个重要的相反的调节机制，这种机制使活化的T细胞可能阻止RANKL介导的破骨细胞的成熟和活化。虽然T细胞在包括炎症条件下可以表达RANKL；但也可以分泌另外一种蛋白质——INF-γ。Takayanaji等发现在内毒素诱导的骨吸收和胶原诱导的T细胞介导的自身免疫性关节炎在IFN-γR$^{-/-}$小鼠模型中比野生型小鼠模型有更严重的骨和软骨破坏；因此推测活化T细胞表达的INF-γ对破骨细胞性骨吸收有抑制作用。进一步的研究中他们发现已用RANKL和巨噬性克隆刺激因子(macro-clonal stimulated factor, M-CSF)刺激的骨髓来源的单核-巨噬细胞前体(bone marrow derived mononuclear phagocytey, BMMs)与活化的T细胞共同培养，BMMs分化为破骨细胞完全被抑制，而分化为成熟的巨噬细胞。当活化的T细胞与IFN-γR$^{-/-}$小鼠的BMMs共同培养时，BMMs又分化为破骨细胞。这提示活化的T细胞通过RANKL-RANK通路促进破骨细胞分化成熟和活化可以被它分泌的IFN-γ所抑制。Takayanaji假设IFN-γ激活遍在蛋白-蛋白酶体旁路而导致蛋白降解，在破骨细胞内导致$TRAF_6$降解；从而抑制NF-kB和JNK等信号通路，阻止破骨细胞分化成熟和活化。他们的理由是：①破骨细胞在IFN-γ出现的情况下的成熟抑制可以被$TRAF_6$在破骨细胞前体中的过表达所解救；②在缺乏蛋白酶体成分时，IFN-γ对破骨细胞形成的抑制作用会显著降低。研究还表明IFN-γ对$TRAF_6$降解的影响依赖于RANKL信号。

Takayanagi等[15]还发现了另外一个负反馈调节机制。他们在研究IFNAR1$^{-/-}$小鼠(这种小鼠缺乏IFN-α/β受体成分IFNAR1)骨骼系统时发现，这种小鼠与野生型小鼠比较骨小梁数量、骨密度明显减少，破骨细胞数量显著增加。这提示IFN-α/β对破骨性骨吸收有负调作用。在后续的研究中发现：①RANKL刺激BMMs表达IFN-βmRNA升高，而对IFN-αmRNA表达没有影响；②在IFN-β$^{-/-}$小鼠中有严重的骨吸收；③小鼠的重组的IFN-β在体外可以显著抑制被M-CSF和OPGL刺激的BMMs分化为成熟破骨细胞和活化。这些结果提示：RANKL诱导产生的IFN-β可以反馈抑制由RANKL-RANK通路激活的破骨细胞分化成熟和活化。那么IFN-β是怎样对RANKL-RANK通路起抑制作用的呢？

在对此机制的研究中，Takayanagi等[15]在培养的已用RANKL、M-CSF刺激的BMMs中加入外源IFN-β，免疫印迹检测显示：与RANKL信号通路有关的重要分子中只有转录因子c-Fos被显著下调。这提示IFN-β可能是通过下调c-Fos表达而抑制RANKL-RANK通路激活的破骨细胞分化成熟和活化。进一步的研究发现：RANKL诱导表达的c-Fos可以激活Fra-1、Fra-2通路促进破骨细胞分化成熟和活化；c-Fos对RANKL诱导的IFN-β表达是必须的。因此Takayanaji假设：RANKL-RANK通路不仅通过$TRAF_6$将信号传入胞内，引起破骨细胞分化和活化；而且可以诱导表达c-Fos，通过Fra-1、Fra-2通路促进破骨细胞分化成熟和活化。同时c-Fos诱导破骨细胞前体表达IFN-β；而表达的IFN-β分泌到胞外后又与破骨细胞前体表面的IFNAR结合，其信号传入胞内反馈抑制c-Fos的表达。从而发挥IFN-β抑制RANKL-RANK通路激活的破骨细胞分化成熟和活化的功能。

3 巨噬细胞源性细胞因子的作用

巨噬细胞可以通过分泌多种致炎因子影响骨代谢。IL-18通过降低粒-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)生成而抑制破骨细胞生成；同时其与IL-12协同抑制活化T细胞产生IFN-γ而影响骨代谢[16]。IL-7通过促进T细胞表达OPGL和TNF-α而增强骨吸收；TNF-α、IF-1α可以直接诱导破骨前体细胞分化为破骨细胞，而不依赖于RANKL-RANK信号通路[17]。

综上所述，免疫系统与骨代谢的关系非常复杂，其突出表现在活化T细胞与破骨细胞之间的相互作用。这种相互作用既有正性调节，也有负性调节，在正常生理状况下保持着一种动态平衡。当这种平衡被破坏，就会出现病理状态如临床上常见的类风湿性关节炎、绝经后骨质疏松症等。认识免疫系统与骨代谢的关系必将有助于对这些疾病的治疗。

关键词：骨代谢；免疫系统；破骨细胞

中图法分类号：R392.1 **文献标识码**：A

参考文献：

[1] Tsuda E, Goto M, Mochizuki S, *et al*. Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1997, 234(1):137-142.

[2] Simonet W S, Lacey D L, Dunstan C R, *et al*. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density[J]. Cell, 1997, 89(2):309-319.

[3] Wong B R, Josien R, Lee S Y, *et al*. TRANCE (tumor necrosis factor [TNF]-related activation-induced cytokine), a new TNF family member predominantly expressed in T cells, is a dendritic cell-specific survival factor[J]. J Exp Med, 1997, 186(12):2075-2080.

[4] Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, *et al*. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998, 95(7):3597-3602.

[5] Lacey D L, Timms E, Tan H L, *et al*. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation[J]. Cell, 1998, 93(2):165-176.

[6] Kong Y Y, Feige U, Sarosi I, *et al*. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand [J]. Nature, 1999, 402(6759):304-309.

[7] Kong, Y Y, Yoshida H, Sarosi I, *et al*. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis[J]. Nature, 1999, 397(6717):315-323.

[8] Lomaga M A, Yeh W C, Sarosi I, *et al*. TRAF6 deficiency results in osteopetrosis and defective interleukin-1, CD40, and LPS signaling[J]. Genes Dev, 1999, 13(8):1015-1024.

[9] Naito A, Azuma S, Tanaka S, *et al*. Severe osteopetrosis, defective inter-

leukin-1 signalling and lymph node organogenesis in TRAF6-deficient mice [J]. Genes Cells, 1999, 4(6):353 – 362.

[10] Hsu H, Lacey D L, Dunstan C R, *et al*. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, 96(7):3540 – 3545.

[11] Wong B R, Josien R, Lee S Y, *et al*. The TRAF family of signal transducers mediates NF-kappa B activation by the TRANCE receptor[J]. J Biol Chem, 1998, 273(3), 28355 – 28359.

[12] Rifas L, Cheng S L. IL-13 regulates vascular cell adhesion molecule-1 expression in human osteoblasts[J]. J Cell Biochem, 2003, 89(2):213 – 219.

[13] Lubberts E, van den Bersselaar L, Oppers-Walgreen B, *et al*. IL-17 promotes bone erosion in murine collagen-induced arthritis through loss of the receptor activator of NF-kappa B ligand/osteoprotegerin balance[J]. J Immunol, 2003, 170(5):2655 – 2662.

[14] Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S, *et al*. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN-gamma [J]. Nature, 2000, 408(6812):600 – 605.

[15] 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 – 749.

[16] Cornish J, Gillespie M T, Callon K E, *et al*. Interleukin-18 is a novel mitogen of osteogenic and chondrogenic cells[J]. Endocrinology, 2003, 144(4):1194 – 1201.

[17] Toraldo G, Roggia C, Qian W P, *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.

(编辑 张 宁)

文章编号:1000-5404(2005)02-0177-02

综述

后天性硬膜动静脉瘘的发病因素和治疗进展

Etiological factors and treatment of acquired dural arteriovenous fistulae

朱 刚 综述,王忠荣 审校 (第三军医大学西南医院神经外科,重庆 400038)

硬膜动静脉瘘(dural arteriovenous fistulae, DAVF)是一类较少见的颅内血管疾病,其主要病理特征是硬脑膜内动静脉的直接沟通,引起脑缺血、颅内出血、神经功能障碍及颅内杂音等一系列临床表现。DAVF 的发病原因仍不完全清楚,多数学者认为与先天发育异常有关,其中以胚胎发育过程中,硬膜血管发育不良最多见。近年,有学者认为 DAVF 的发病还与一些后天因素有关,临床上已有一些相关报道。现重点综述后天性 DAVF 的发病因素和治疗进展。

1 DAVF 的病理特点

DAVF 是较少见的脑血管疾病,主要累及海绵窦、横窦及乙状窦,而前颅底 DAVF 少见,其病理特征为硬脑膜内动静脉间直接沟通,病灶内常伴有动静脉瘘[1]。DAVF 患者可出现头痛、癫痫、脑内出血或蛛网膜下腔出血、神经功能障碍及颅内压增高等。临床上 DAVF 的处理较为困难,往往需要多次和多种方法治疗,且复发率较高。

2 后天性 DAVF 的发病原因

后天性 DAVF 的发病原因尚不完全清楚。近年有文献报道 DAVF 发病存在一些后天因素,其中静脉窦炎、静脉窦内血栓形成引起的静脉窦压力增加和颅内压增高等在后天性 DAVF 发生发展中起重要作用[2]。研究认为,硬脑膜内存在"正常的动静脉交通",当脑膜静脉窦或脑膜静脉因某种原因阻塞时,静脉回流受阻,压力升高,迫使硬脑膜内"正常的动静脉交通"开放,逐渐出现病理性扩张、增生进而逐渐发展成为 DAVF。颅脑外伤也是后天性 DAVF 发病的重要原因。临床报道遭受颅脑外伤、神经外科开颅手术的患者术后并发 DAVF,提示颅脑外伤与后天性 DAVF 发生发展有关[3-5]。作者也发现 1 例前额部刀砍伤前额骨粉碎性骨折伴上矢状窦及左额叶挫伤患者术后 1 个月继发 DAVF,其发病原因可能与粉碎性前额骨骨折引起的上矢状窦损伤、上矢状窦内炎症反应,以及与手术中局部压迫止血引起的静脉窦汇流障碍有关[6]。

3 DAVF 的治疗

DAVF 是累及硬脑膜血管的疾病,常常伴有动静脉瘘的存在。因此直接外科手术出血凶险、危险性较大,往往因休克被迫停止手术[7]。目前,临床上 DAVF 的治疗以血管内栓塞为首选,通过神经介入的方法栓塞 DAVF 病灶,治疗的关键是闭塞 DAVF 的瘘口和供血动脉。首先应根据脑血管造影准确测定 DAVF 病灶内血流速度,如病灶内血流速度低于 1 s,则直接用 NBCA 胶栓塞容易导致粘管和漏胶,引起正常静脉,甚至肺栓塞。此时应采用微弹簧圈、球囊、真丝线段等固体材料闭塞瘘口,从而降低 DAVF 病灶内的血流速度;通过微导管超选造影,计算动静脉间的血流时间和合适浓度的 NBCA 胶闭塞整个

作者简介:朱 刚(1960 –),男,四川省荣昌市人,主任医师,教授,主要从事脑血管疾病的介入治疗和显微外科治疗方面的研究,发表论文 22 篇。电话:(023)68765252

收稿日期:2004-05-29;修回日期:2004-12-15