

• 骨代谢疾病专栏 •

白细胞介素-17 与骨质疏松

蒋真斌 孙嘉

【摘要】 白细胞介素-17(IL-17)是一种致炎细胞因子,参与了骨质疏松的发生及发展。IL-17 可通过核因子- κ B 受体活化因子(RANK)配体-RANK 途径影响成骨细胞或破骨细胞的数量和活性;可降低骨保护素水平、诱导受体衔接蛋白合成,继而引起绝经后骨质疏松;干预胶原的合成与降解、与白细胞介素-32 相互作用,进而诱导类风湿关节炎继发的骨质疏松;高血糖和瘦素可影响 IL-17 的水平进而影响糖尿病性骨质疏松的发展。因此,针对 IL-17 的治疗可为多种骨质疏松治疗提供新思路。

【关键词】 白细胞介素-17;骨质疏松;细胞因子

Interleukin-17 and osteoporosis Jiang Zhenbin*, Sun Jia.*Second Medical School of Southern Medical University, Guangzhou 510282, China

Corresponding author: Sun Jia, Email: nfmsj@126.com

【Abstract】 Interleukin-17 (IL-17) is a proinflammatory cytokine, which takes part in the occurrence and development of osteoporosis. IL-17 can not only influence the number and functions of osteoblasts or osteoclasts through ligand of receptor activator for nuclear factor κ B (RANK)-RANK pathway, but also induce the postmenopausal osteoporosis through reducing the level of osteoprotegerin and increasing the synthesis of receptor interacting protein. IL-17 can also induce osteoporosis secondary to rheumatoid arthritis through affecting the synthesis and degradation of collagen or through its interaction with interleukin-32. Hyperglycemia and leptin can influence the level of IL-17 and then exert impact on the progression of diabetic osteoporosis. So any treatment aiming at IL-17 will provide new therapies to various kinds of osteoporosis.

【Key words】 Interleukin-17; Osteoporosis; Cytokines

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 103-105)

骨质疏松是以骨量减少、骨的微观结构退化为特征,致使骨脆性增加及易发生骨折的一种全身性骨骼疾病。可分为原发性骨质疏松、继发性骨质疏松和特发性骨质疏松。近年来研究发现,细胞因子在骨质疏松的发病中具有重要作用。白细胞介素(IL)-17 除具有致炎作用外,还参与原发性和继发性骨质疏松的发生与发展,包括常见的绝经后骨质疏松、类风湿性关节炎(RA)继发的骨质疏松和糖尿病性骨质疏松。现就其相关机制综述如下。

1 IL-17 及其受体概述

IL-17 是一种同源二聚体蛋白,其家族现有 IL-17A~IL-17F 共 6 个成员,定位染色体于 6p12,主要由辅助性 T 细胞(Th)17 分泌,也可来源于 $\gamma\delta$ T 细胞、自然杀伤细胞、中性粒细胞等众多先天免疫细胞^[1]。IL-17 主要参与自身免疫性疾病、炎症反应、肿瘤的

发生与发展,可放大 Th2 的免疫反应,并在宿主抵抗细菌及真菌的感染中具有重要作用;IL-17 也参与宿主的黏膜免疫^[2]。IL-17 受体广泛存在于人体各种组织与细胞中,包括软骨细胞、骨细胞、成骨细胞、破骨细胞等。它们均为单次跨膜糖蛋白,包括胞外纤连蛋白 III 样结构域和胞内 SEF/IL-17 受体结构域^[3]。IL-17 与其受体结合后可通过受体衔接蛋白 Act1、丝裂原活化蛋白激酶、核因子- κ B 等多种信号转导途径促进抗菌肽、致炎趋化因子和细胞因子、基质金属蛋白酶的基因表达,诱发上述生物效应^[4]。

2 IL-17 与骨质疏松

近年来不断有研究提示 IL-17 水平在各种不同的骨质疏松中均有明显变化。Horiuchi 等^[5]研究发现,与对照组相比,肿瘤坏死因子- α 转化酶缺失小鼠长骨发育落后且存在明显的骨质流失,同时其体内 IL-17 水平明显升高。

绝经后骨质疏松是由于雌激素缺乏导致骨量减少及骨组织结构变化,使骨脆性增加而易于骨折。DeSelm 等^[6]证实雌激素缺乏可以上调 IL-17,促进核因子- κ B 受体活化因子配体(RANKL)的表达和骨的再吸收,且特异性拮抗 IL-17 或者 IL-17 受体缺

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.02.009

基金项目:广东省大学生创新实验计划项目(1212112014);广东省自然科学基金资助面上项目(S2012040006903)

作者单位:510282 广州,南方医科大学第二临床医学院(蒋真斌);510282 广州,南方医科大学珠江医院内分泌科(孙嘉)

通信作者:孙嘉, Email: nfmsj@126.com

失的小鼠卵巢切除后不会发生骨质疏松。Tyagi 等^[7]也发现,卵巢切除小鼠的血 IL-17 水平升高,行 IL-17 特异性拮抗剂治疗可减轻其骨小梁缺失。

RA 继发的骨质疏松主要表现为关节周围的骨质在关节炎的基础上发生骨质流失。对 RA 患者和正常人关节滑膜进行病理学和免疫学检查发现,患者滑膜中 IL-17 表达明显高于正常人,且 IL-17 浓度与病情呈正相关^[8]。Gümüş 等^[9]将 RA 患者、骨质疏松患者和正常人进行对比,发现 RA 患者和骨质疏松患者血清 IL-17A 水平均明显高于正常人 ($P<0.05$),且 RA 患者血清可溶性 RANKL、可溶性 RANKL/骨保护素比值和 IL-17A/IL-17E 比值明显高于骨质疏松患者和正常人,骨保护素水平则明显低于骨质疏松患者和正常人 ($P<0.05$),表明 IL-17 在 RA 患者体内的作用效果更显著。

糖尿病性骨质疏松是由于糖代谢紊乱造成体内钙、磷、镁等元素的含量异常而导致的骨质疏松。Fabbrini 等^[10]发现 IL-17 受体在人肝细胞和骨骼肌细胞上均有表达,且 IL-17 可抑制骨骼肌细胞对葡萄糖的摄取、降低肝细胞对胰岛素的敏感性,干扰肝脏和肌肉的糖代谢功能,进而引起高血糖。Won 等^[11]发现高血糖和高瘦素水平可促进小鼠体内 IL-17 的分泌,引起明显的骨质流失。

3 IL-17 参与骨质疏松发生的机制

3.1 IL-17 影响骨代谢的共同通路 RANKL 主要在成骨细胞和骨髓基质细胞表面表达,其受体是位于破骨细胞前体和破骨细胞上的核因子- κ B 受体活化因子(RANK)。RANKL 与 RANK 结合后可促进破骨细胞增殖和分化,并抑制破骨细胞凋亡,此即为影响破骨细胞数量及功能的 RANKL-RANK 途径。RANKL-RANK 途径是许多骨质疏松发病机制的共同通路^[12]。

有研究表明,IL-17 对破骨细胞生成具有刺激作用,特异性地拮抗 IL-17 可有效减少骨破坏^[13]。Adamopoulos 等^[14]发现,IL-17 可上调体外培养的人破骨细胞前体的 RANK 表达,使其对 RANKL 更敏感。同时,IL-17 可促进 CD4⁺ T 细胞和成骨细胞表达 RANKL,进而促进破骨细胞分化,加速骨质流失^[15-16]。

3.2 IL-17 在绝经后骨质疏松中的作用

3.2.1 IL-17 降低骨保护素水平 骨保护素亦称为破骨细胞抑制因子,广泛存在于骨骼等多种组织中,其可与 RANK 竞争性结合 RANKL 进而抑制破骨细胞生成。雌激素缺乏可导致 IL-17 升高,继而降低骨骼中骨保护素的水平,最终引起破骨细胞增殖、分化和骨质流失。Tyagi 等^[17]研究发现,卵巢切除小鼠的长骨中骨保护素水平随循环 IL-17 水平的升高而进

行性下降;行 IL-17 特异性拮抗剂治疗可使长骨中骨保护素水平回升,减少骨质流失。可见,IL-17 是引起骨保护素水平下降的原因,而低骨保护素水平极易引起绝经后骨质疏松。

3.2.2 IL-17 受体衔接蛋白对绝经后骨质疏松的影响 IL-17 受体衔接蛋白 Act1 即核因子- κ B 激活剂 1,其通过结合 SEFIR 结构域将 IL-17 受体获得的信号放大,激活下游的信号转导通路。DeSelm 等^[16]研究发现,雌激素缺乏时成骨细胞内 IL-17 受体 mRNA 的表达并未增加,而受体衔接蛋白 Act1 的表达增加。Act1 基因敲除小鼠其成骨细胞中 Act1 缺失,RANKL 的表达减少,破骨细胞生成受到抑制。故雌激素缺乏可诱导 IL-17 受体衔接蛋白 Act1 的表达,从而放大 IL-17 的生物效应,而 IL-17 受体或其衔接蛋白 Act1 缺失小鼠在雌激素缺乏时不易发生骨质疏松。

3.3 IL-17 在 RA 继发的骨质疏松中的作用

3.3.1 IL-17 抑制胶原合成并促进胶原降解 IL-17 可通过抑制胶原合成并促进胶原降解的方式破坏关节软骨和关节周围骨质。Chabaud 等^[17]将 RA 患者的软骨和骨组织进行体外培养,通过检测其合成胶原时释放的产物 I 型胶原羧基前肽和降解胶原时释放的产物 I 型胶原羧基分解肽(CTX)的释放量来研究 IL-17 对胶原合成和降解的作用。与正常模型比较发现,RA 患者的软骨与骨组织 PICP 释放比例下降(42 ± 10)%,而 CTX 释放比例增加 110%。因此检测 I 型胶原羧基前肽或 CTX 可以评估 RA 患者的骨质流失情况。

胶原诱导型关节炎小鼠是一种 RA 动物模型,Ju 等^[15]发现与未诱导耐受的胶原诱导型关节炎小鼠和野生型小鼠相比,口服胶原诱导耐受的胶原诱导型关节炎小鼠体内的 IL-17 功能减弱,继而使得破骨细胞生成的能力下降。

3.3.2 IL-17 与 IL-32 相互作用促进破骨细胞生成 IL-17 和 IL-32 均可使破骨细胞相关基因如蛋白激酶 K、抗酒石酸酸性磷酸酶和基质金属蛋白酶等表达量增加,促使 RA 患者滑膜内的破骨细胞增殖及分化,并且 IL-17 可与 IL-32 相互作用,放大其效果。Moon 等^[18]以 RA 患者和 RA 动物模型为研究对象,发现 IL-17 通过核因子- κ B 和磷脂酰肌醇 3 激酶信号通路激活滑膜细胞,促进后者分泌 IL-32;同时 IL-32 可以刺激 CD4⁺ T 细胞,使之分化为 Th17 并分泌 IL-17。IL-17 和 IL-32 通过直接接触和分泌细胞因子等途径相互作用并刺激破骨细胞分化,并未通过提高 RANKL 的水平促进分化。

3.4 IL-17 在糖尿病性骨质疏松中的作用

3.4.1 高血糖促进 IL-17 分泌并影响骨代谢 Tally-

Ho/JngJ(TH)小鼠是一种 2 型糖尿病的动物模型,以高瘦素血症、高胰岛素血症、高脂血症为特征,且高糖血症为雄性小鼠所特有。Won 等^[11]在研究 TH 小鼠时发现,雄性 TH 小鼠具有骨质疏松的特征即骨密度下降、血液和骨髓中的破骨细胞生成因子如 RANKL 表达增加。

Won 等^[11]发现 TH 小鼠活动减少并伴有肥胖,但骨质流失仅发生在雄性 TH 小鼠,而雄性 TH 小鼠特有的高血糖是促进 IL-17 分泌并引起骨质流失的主要原因。与野生型小鼠相比,雄性 TH 小鼠 CD4⁺T 细胞的 RANKL 表达量更高,使其更易激活并产生较多的 IL-17,加重 RANKL 介导的骨质破坏。

3.4.2 瘦素对 IL-17 水平的影响 2 型糖尿病患者常合并肥胖,Zhang 等^[19]研究发现,瘦素的高表达与肥胖和 2 型糖尿病有高度相关性。Won 等^[11]研究发现,瘦素缺乏或瘦素受体缺乏的糖尿病小鼠可表现出骨密度降低,骨代谢功能失调的现象。在 TH 小鼠体内,瘦素的主要作用是与其 IL-6 结合并直接刺激 CD4⁺T 细胞表达 RANKL 并分泌 IL-17。瘦素用于治疗糖尿病及其继发的骨质疏松有较广阔的前景,但仍存在争议,其具体作用机制还有待进一步研究^[20]。

4 IL-17 相关的临床应用前景

针对 IL-17 及其受体的治疗可为多种骨质疏松的治疗提供新思路。已有研究发现小分子药物常山酮(halofuginone)可以有效降低小鼠体内 IL-17 水平,可在不影响骨生成的情况下治疗绝经后骨质疏松^[21]。1,25-(OH)₂D₃可降低 IL-17 水平而治疗早期 RA 并防止关节周围的骨质流失^[22]。英夫利昔(infliximab)和他克莫司(tacrolimus)可通过干扰 IL-17 的生理活性,治疗 RA 及其并发症^[23-24]。

IL-17 及其受体与骨质疏松的发生和发展密切相关,现有的研究并未完全阐明 IL-17 在其中的作用。随着分子生物学及其研究手段进一步发展,骨质疏松相关疾病的骨代谢机制将不断被发掘,为探索各种代谢性骨病的发生机制及有效的药物治疗提供有力的循证医学证据。

参 考 文 献

- [1] Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(7): 479-489.
- [2] Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, et al. Functional specialization of interleukin-17 family members [J]. *Immunity*, 2011, 34(2): 149-162.
- [3] Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family [J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(8): 556-567.
- [4] Song X, Qian Y. The activation and regulation of IL-17 receptor mediated signaling [J]. *Cytokine*, 2013, 62(2): 175-182.
- [5] Horiuchi K, Kimura T, Miyamoto T, et al. Conditional inactivation of TACE by a Sox9 promoter leads to osteoporosis and increased granulopoiesis via dysregulation of IL-17 and G-CSF [J]. *J Immunol*, 2009, 182(4): 2093-2101.
- [6] DeSelm CJ, Takahata Y, Warren J, et al. IL-17 mediates estrogen-deficient osteoporosis in an Act1-dependent manner [J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(9): 2895-2902.
- [7] Tyagi AM, Srivastava K, Mansoori MN, et al. Estrogen deficiency induces the differentiation of IL-17 secreting Th17 cells: a new candidate in the pathogenesis of osteoporosis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44552.
- [8] Li N, Wang JC, Liang TH, et al. Pathologic finding of increased expression of interleukin-17 in the synovial tissue of rheumatoid arthritis patients [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(7): 1375-1379.
- [9] Güntürs P, Buduneli E, Biyikoğlu B, et al. Gingival crevicular fluid, serum levels of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand, osteoprotegerin, and interleukin-17 in patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis and with periodontal disease [J]. *J Periodontol*, 2013, 84(11): 1627-1637.
- [10] Fabbri E, Cella M, McCartney SA, et al. Association between specific adipose tissue CD4⁺ T-cell populations and insulin resistance in obese individuals [J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(2): 366-374.e1-e3.
- [11] Won HY, Lee JA, Park ZS, et al. Prominent bone loss mediated by RANKL and IL-17 produced by CD4⁺ T-cells in TallyHo/JngJ mice [J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e18168.
- [12] Bai YD, Yang FS, Xuan K, et al. Inhibition of RANK/RANKL signal transduction pathway: a promising approach for osteoporosis treatment [J]. *Med Hypotheses*, 2008, 71(2): 256-258.
- [13] Yuan FL, Li X, Lu WG, et al. Type 17 T-helper cells might be a promising therapeutic target for osteoporosis [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(1): 771-774.
- [14] Adamopoulos IE, Chao CC, Geissler R, et al. Interleukin-17A upregulates receptor activator of NF-kappaB on osteoclast precursors [J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(1): R29.
- [15] Ju JH, Cho ML, Jhun JY, et al. Oral administration of type-II collagen suppresses IL-17-associated RANKL expression of CD4⁺ T-cells in collagen-induced arthritis [J]. *Immunol Lett*, 2008, 117(1): 16-25.
- [16] Li X, Yuan FL, Lu WG, et al. The role of interleukin-17 in mediating joint destruction in rheumatoid arthritis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 397(2): 131-135.
- [17] Chabaud M, Lubberts E, Joosten L, et al. IL-17 derived from joint-articular bone and synovium contributes to joint degradation in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res*, 2001, 3(3): 168-177.
- [18] Moon YM, Yoon BY, Her YM, et al. IL-32 and IL-17 interact and have the potential to aggravate osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(6): R246.
- [19] Zhang S, Zhang Q, Zhang L, et al. Expression of ghrelin and leptin during the development of type 2 diabetes mellitus in a rat model [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 7(1): 223-228.
- [20] Coppari R, Bjorbaek C. Leptin revisited: its mechanism of action and potential for treating diabetes [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(9): 692-708.
- [21] Deselm CJ, Zou W, Teitelbaum SL. Halofuginone prevents estrogen-deficient osteoporosis in mice [J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(10): 3086-3092.
- [22] Colin EM, Asmawidjaja PS, van Hamburg JP, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulates Th17 polarization and interleukin-22 expression by memory T cells from patients with early rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(1): 132-142.
- [23] Karczowska I, Lacki JK, Hrycaj P. Influence of infliximab on cytokines network and markers of bone remodeling in rheumatoid arthritis patients [J]. *Yonsei Med J*, 2013, 54(1): 183-188.
- [24] Yago T, Nanke Y, Kawamoto M, et al. Tacrolimus potently inhibits human osteoclastogenesis induced by IL-17 from human monocytes alone and suppresses human Th17 differentiation [J]. *Cytokine*, 2012, 59(2): 252-257.

(收稿日期: 2013-08-15)