·综述·

炎性衰老与骨质疏松的研究进展

刘继荣，张一娜*
（哈尔滨医科大学附属第二医院老年病科，哈尔滨 150000）

【摘 要】 炎性衰老是机体在衰老过程中所显现出的慢性促炎症反应状态，并随着衰老而进行性加剧。骨质疏松是一种以骨矿物质含量低下、骨微结构损坏、骨强度降低、骨脆性增加、易发生骨折为主要特征的全身性骨代谢障碍性疾病。目前，国外一些前瞻性研究结果表明炎性衰老与骨质疏松关系密切。本文对炎性衰老的概念、机制以及炎性衰老与骨质疏松相关研究进展进行了综述。

【关键词】 骨质疏松；细胞因子；自噬；炎性衰老
【中图分类号】 R714.257 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.11.203

Research progress of inflamm-aging and osteoporosis

LIU Ji-Rong, ZHANG Yi-Na*
(Department of Geriatrics, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

【Abstract】 Inflamma-aging refers to the chronic proinflammatory state of the body that appears in the process of aging and progressively with aging. Osteoporosis is a systemic disorder of bone metabolism, which is characterized by low bone mineral content, bone microstructure damage, reduced bone strength, increased bone fragility, and easy fracture. At present, some prospective studies abroad have found that inflamm-aging is closely related to osteoporosis. In this paper, we reviewed the research progress on the concept and mechanism of inflamm-aging, and on the relationship between inflamm-aging and osteoporosis.

【Key words】 osteoporosis; cytokines; autophagy; inflamm-aging

Corresponding author: ZHANG Yi-Na, E-mail: yinazhlu@163.com

Franceschi 等[1]在 2000 年首次将机体衰老过程中所显现出的慢性过度促炎反应命名为炎性衰老（inflamm-aging）。夏世金等[2]首先将“inflamm-aging”翻译成中文名词炎性衰老。Mishto 等[3]把随增龄出现的慢性炎症进程称为炎性衰老。不管学者们如何定义炎性衰老，炎性衰老的主要特征就是机体随着年龄增长促炎症反应水平增高。炎性衰老在人体衰老过程中起决定作用，其发生发展与很多疾病关系密切，如阿尔茨海默病[4]、帕金森病、多发性硬化症、动脉粥样硬化、2 型糖尿病[5]、骨质疏松和胰岛素抵抗等[6]。本文综述了炎性衰老和骨质疏松的相关研究进展。

1 炎性衰老的炎症特征

炎症是宿主系统对病原体感染或各种类型组织损伤的反应，其在炎性衰老过程中不可控[2]。老年人体内促炎因子与抗炎因子此消彼长，最终表现为炎症稳态失衡，促炎反应过度，导致炎性衰老[7]。健康老年人试验研究结果表明，衰老与促炎症反应水平增高相关，是促炎症介质包括白细胞介素 -1（interleukin-1，IL-1）、IL-6、肿瘤坏死因子 -α（tumor necrosis factor α，TNF-α）和前列腺素 E2（prostaglandin E2，PGE2）水平升高所致[8]。Adams 等[9]以老年马为研究对象的研究结果表明，老年马外周血中 IL-1β、IL-15、IL-18 和 TNF-α 基因表达水平升高。

2 炎性衰老与骨质疏松

在炎性衰老过程中，过度的炎症可加速骨质流失，影响骨代谢，进而增加患者骨创伤术后的死亡率。炎性衰老目前的机制学说主要有细胞因子学说、自噬学说、应激学说、氧化 - 炎症学说及 DAN 损伤学说等[2]，一些前瞻性的国外研究结果表明细胞

收稿日期：2017 - 04 - 19；修回日期：2017 - 09 - 10
通信作者：张一娜，E-mail：yinazhlu@163.com

因子学说、自噬学说与骨质疏松关系密切。

2.1 细胞因子学说与骨质疏松

Salvioli 等[10]研究发现，在机体衰老过程中炎症细胞因子发挥重要的作用。TNF-α、IL-1、IL-6 和 IL-17等细胞因子的表达水平随年龄增长而升高，它们可作为炎性衰老的血清学标志物。同时，TNF-α、IL-1、IL-6 和 IL-17 水平增高可导致大量破骨细胞产生并抑制成骨细胞活性[11]。

2.1.1 TNF-α 与骨质疏松 TNF-α 可直接或间接促进巨噬细胞集落刺激因子（macrophage-colony stimulating factor，M-CSF）产生。M-CSF 是破骨细胞前体细胞分化为成熟破骨细胞过程中一种重要的细胞因子，M-CSF 对破骨细胞的存活和增殖起重要作用[12]。在任何炎症过程中，免疫细胞如 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、巨噬细胞或树突状细胞，都会被激活并产生炎症细胞因子，特别是活化的 T 淋巴细胞，它主要通过增加骨吸收 TNF-α 而诱导破骨细胞生成[13]。D' Amelio 等[14]也发现绝经后骨质疏松患者 T 淋巴细胞和单核细胞产生 TNF-α。TNF-α 还可抑制成骨细胞生成，同时降低骨基质钙化，最终诱导骨形成和骨吸收失衡。

2.1.2 IL-1 与骨质疏松 IL-1 是骨微环境中重要的细胞因子，可影响骨代谢和骨重建活动[15]。IL-1 对骨吸收具有较强刺激作用，可直接或间接影响破骨细胞生成，增强骨吸收能力。Eghbali-fatourechi 等[16]也证明绝经后骨质疏松患者因雌激素缺乏可导致单核细胞产生的 IL-1 水平升高。

2.1.3 IL-6 与骨质疏松 研究表明，痛风性关节炎、类风湿性关节炎、银屑病性关节炎患者炎性细胞因子 IL-6 水平升高[17]。类风湿性关节炎患者的骨质疏松和炎症存在明显关系，即炎症细胞因子可造成骨质流失和骨转换标志物水平升高[18]。IL-6 水平升高也可能导致 TNF-α 和 IL-1 水平升高，这些细胞因子可增强破骨细胞活化、分化与存活，增强核因子 - κB 受体活化因子配体（receptor activator for nuclear factor-κB ligand，RANKL）表达和抑制成骨细胞存活，从而促进骨吸收[19]。

2.1.4 IL-17 与骨质疏松 IL-17 是 $CD4^+$ T 淋巴细胞亚群 Th17 分泌的细胞因子。IL-17 可加速骨质流失，有利于破骨细胞产生和抑制成骨细胞分化[20]。IL-17 可致 RANKL 表达上调，进而促进骨吸收增加。IL-17 对于类风湿性关节炎患者的骨破坏也至关重要[21]。IL-17 还可刺激滑膜巨噬细胞，进一步产生大量炎症因子如 TNF-α、IL-1 和 IL-6 等，这些炎症因子可作用于破骨细胞前体，使其分化为破骨细胞，增加骨吸收，最终导致骨质疏松发生[22]。

无论是炎症因子还是炎症细胞对骨代谢的影响主要是通过核因子 - κB 受体活化因子（receptor activator for nuclear factor-κB，RANK）/RANKL/护骨素（osteoprotegerin，OPG）途径发挥作用[23]。

2.2 自噬学说与骨质疏松

自噬（autophagy）是利用自身细胞器来源的膜结构进行组装而吞噬胞质内的底物，如错误折叠或衰老蛋白以及受损的细胞器、再与溶酶体结合将吞噬物降解并循环再利用的过程[24]。自噬是细胞的自我保护机制，对细胞稳态的维持、细胞分化和增殖以及应激发挥重要的作用[25]。Chen 等[26]的研究表明，随着人体衰老，骨细胞的自噬水平逐渐下降，使 IL-1β 等促炎因子分泌增加，加速骨丢失和影响骨代谢，进而导致骨质疏松[27]。Almeida 等[28]证明在骨细胞中，自噬可防止骨质流失，并减少随着年龄增长骨细胞发生的凋亡。

2.2.1 自噬基因与骨质疏松 有研究表明，敲除果蝇的自噬基因 *Atg7* 后，细胞内有毒蛋白和细胞器聚集，最终引起细胞衰老和凋亡[2]。缺乏自噬基因 *Atg7* 的小鼠骨量低，易发生骨折，与破骨细胞和成骨细胞数量减少相关。自噬在维持细胞功能和稳态过程中，也需要使细胞形态发生改变，这种改变包括长的细胞突起以及内质网和线粒体减少，抑制自噬可减少骨细胞突起的数量，导致骨细胞中线粒体和内质网滞留。成骨细胞自噬也有助于骨骼平衡以及骨形成相关的形态学变化[29]。自噬基因 *BECN-1* 沉默可致成骨细胞增殖和分化受抑制，细胞更易受氧化应激损害，增加细胞凋亡，而过量表达则增强成骨细胞抗氧化能力，减少细胞凋亡[30]。

2.2.2 自噬相关性氧化应激与骨质疏松 随着年龄增长，自噬被抑制，使得线粒体受损，进而增加活性氧（reactive oxygen species，ROS）产生，进一步导致氧化应激[31]，反过来，氧化应激又减少细胞自噬，这可能是骨质疏松发生过程中骨质流失的另一种解释[32]。同时，衰老过程中细胞通过自噬而完成清除的能力逐渐下降，线粒体因功能失调致蛋白质积聚，导致氧化应激反应和 ROS 增多，进而引发炎症反应，刺激 IL-1β 和 IL-18 分泌，结果导致炎症反应增强和衰老加快[33]。

2.2.3 自噬相关药物与骨质疏松 雷帕霉素是一种自噬激活剂，可通过诱导细胞自噬保持细胞活力[34]，也可抑制破骨细胞的骨吸收活性[35]，从而调节骨重塑。雷帕霉素也拮抗二甲双胍，可激活腺苷酸活化的蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，

AMPK),AMPK是真核细胞能量调节器。肝激酶B_1(liver kinase B_1,LKB1)又名丝氨酸-苏氨酸激酶(serine threonine kinase 1,STK1),是一种功能性肿瘤抑制因子,LKB1可作用于AMPK的上游,抑癌基因*TSC2*、*p53*及*p27*作为LKB1-AMPK能量感应通路的下游底物来调控自噬,还可通过直接磷酸化自噬相关基因(autophagy-related gene 1, Atg1)在哺乳动物细胞中的同源蛋白UNC-51样激酶(UNC-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1)引发自噬[36],促进成骨细胞矿化并抑制破骨细胞分化和成熟[37]。

川芎嗪是一种被认可的中药提取物,具有抗凋亡特性。研究结果表明,它通过促进AMPK和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路激活而引发自噬,防止骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells,BMMSCs)凋亡[38]。BMMSCs是位于骨髓腔内的具有多向分化和自我更新能力的一类中胚层来源的成体干细胞,在成人骨骼中主要分化为成骨细胞和脂肪细胞。随着年龄增长,ROS水平升高,BMMSCs也表现一系列变化,如增殖能力下降、细胞凋亡水平升高、成骨能力下降[39]。激活自噬能降低BMMSCs的ROS水平,衰老BMMSCs的自噬水平较年轻细胞明显降低,调节自噬可影响细胞周期和细胞凋亡[24]。

3 小结

综上所述,在衰老过程中,自噬水平下降、ROS增多等多种机制介导促炎因子产生,进而使骨质疏松发生率升高。目前通过对RANKL/RANK/OPG途径的研究,靶向RANKL的单克隆抗体狄诺塞麦已被开发,它是被批准用于骨质疏松症患者的第一个单克隆抗体。狄诺塞麦可抑制破骨细胞生成,减少骨吸收和增加骨密度,同时显著降低脊椎、非脊椎和髋部骨折风险。TNF-α抗体也已被证明能抑制过度的骨吸收[11]。自噬调节骨代谢是骨质疏松研究的另一个里程碑,自噬抑制剂如氯喹(CQ)已在临床被使用[40]。*BECN-1*可能是骨质疏松抗氧化治疗的有效靶点。但炎性衰老与骨质疏松的相关机制研究目前仍较少,相信以后会有更多研究探索骨平衡的分子机制,对骨质疏松提出新的治疗方法。

【参考文献】

[1] Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, *et al*. Inflammaging: an evolutionary perspective on immunosenescence[J]. Ann N Y Acad Sci, 2000, 908(1): 244-254.

[2] 夏世金. 前言——重视炎性衰老的研究[J]. 实用老年医学, 2014, 28(2): 91-92. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2014.02.011.
Xia SJ. Preface — attention to the study of inflamm-aging[J]. Pract Geriatr, 2014, 28(2): 91-92. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2014.02.011.

[3] Mishto M, Santoro A, Bellavista E, *et al*. Immunoproteasomes and immunosenescence[J]. Ageing Res Rev, 2003, 2(4): 419-432.

[4] Giunta B, Fernandez F, Nikolic WV, *et al*. Inflammaging as a prodrome to Alzheimer's disease[J]. J Neuroinflammation, 2008, 5(1): 51. DOI: 10.1186/1742-2094-5-51.

[5] Franceschi C, Valensin S, Lescai F, *et al*. Neuroinflammation and the genetics of Alzheimer's disease: the search for a pro-inflammatory phenotype[J]. Aging (Milano), 2001, 13(3): 163-170.

[6] Lencel P, Magne D. Inflammaging: the driving force in osteoporosis?[J]. Med Hypotheses, 2011, 76(3): 317-321. DOI: 10.1016/j.mehy.2010.09.023.

[7] Lio D, Scola L, Crivello A, *et al*. Inflammation, genetics, and longevity: further studies on the protective effects in men of IL-10-1082 promoter SNP and its interaction with TNF-alpha-308 promoter SNP[J]. J Med Genet, 2003, 40(4): 296-299.

[8] Cesari M, Penninx BW, Pahor M, *et al*. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2004, 59(3): 242-248.

[9] Adams AA, Breathnach CC, Katepalli MP, *et al*. Advanced age in horses affects divisional history of T cells and inflammatory cytokine production[J]. Mech Ageing Dev, 2008, 129(11): 656-664. DOI: 10.1016/j.mad.2008.09.004.

[10] Salvioli S, Capri M, Valensin S, *et al*. Inflammaging, cytokines and aging: state of the art, new hypotheses on the role of mitochondria and new perspectives from systems biology[J]. Curr Pharm Des, 2006, 12(24): 3161-3171.

[11] Pietschmann P, Mechtcheriakova D, Meshcheryakova A, *et al*. Immunology of osteoporosis: a mini-review[J]. Gerontology, 2016, 62(2): 128-137. DOI: 10.1159/000431091.

[12] 徐亦文, 曹阳, 安蒂, 等. 自噬在破骨细胞分化过程中的调控作用[J]. 现代免疫学, 2016, 36(5): 400-404.
Xu YW, Cao Y, An D, *et al*. Autophagy regulates the differentiation of osteoclasts[J]. Curr Immunol, 2016, 36(5): 400-404.

[13] Rauner M, Sipos W, Pietschmann P. Osteoimmunology[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2007, 143(1): 31-48. DOI: 10.1159/000098223.

[14] D'Amelio P, Grimaldi A, Bella S, *et al*. Estrogen deficiency increases osteoclastogenesis up-regulating T cells activity: a key mechanism in osteoporosis[J]. Bone, 2008, 43(1): 92-100. DOI: 10.1016/j.bone.2008.02.017.

[15] 冯歆, 李生强, 赖玉琏, 等. 绝经后妇女膝关节骨性关节炎与骨质疏松症的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(4): 357-359.
Feng X, Li SQ, Lai YL, *et al*. Correlational study between knee osteoarthritis and osteoporosis in postmenopausal women[J]. Chin J Osteoporos, 2014, 20(4): 357-359.

[16] 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(8): 1221-1230.

[17] Zhuang L, Jung JY, Wang EW, *et al*. Pseudomonas aeruginosa lipopolysaccharide induces osteoclastogenesis through a toll-like

receptor 4 mediated pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. Laryngoscope, 2007, 117(5): 841 - 847.

[18] Ganesan K, Teklehaimanot S, Tran TH, *et al*. Relationship of C-reactive protein and bone mineral density in community-dwelling elderly females[J]. J Natl Med Assoc, 2005, 97(3): 329 - 333.

[19] Aldaghri NM, Aziz I, Yakout S, *et al*. Inflammation as a contributing factor among postmenopausal Saudi women with osteoporosis[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(4): e5780. DOI: 10.1097/MD.0000000000005780.

[20] 李文艳. 免疫调节在骨质疏松症中的研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(2): 213 - 216. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2015.02.008.
Li WY. The research progress of immunomodulatory in osteoporosis[J]. Med Recapitulate, 2015, 21(2): 213 - 216. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2015.02.008.

[21] Kojiro S, Ayako S, Kazuo O, *et al*. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction[J]. J Exp Med, 2006, 203(12): 2673 - 2682.

[22] 常志芳, 冯成龙, 史晓霞, 等. 免疫与骨质疏松的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(4): 508 - 513. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2015.04.026.
Chang ZF, Feng CL, Shi XX, *et al*. Research progress in immunology and osteoporosis[J]. Chin J Osteoporos, 2015, 21(4): 508 - 513. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2015.04.026.

[23] 陈玉凤, 郭献山, 赵建林, 等. 老年 2 型糖尿病中性粒细胞/淋巴细胞比率与骨质疏松症的关系[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(7): 824 - 826. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2015.07.014.
Cheng YF, Guo XS, Zhao JL, *et al*. The relationship between the blood neutrophil lymphocyte ratio and osteoporosis in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Chin J Osteoporos, 2015, 21(7): 824 - 826. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2015.07.014.

[24] 戚朦. 自噬在雌激素缺乏骨质疏松小鼠骨髓间充质干细胞分化平衡中的作用研究[D]. 第四军医大学, 2015.
Qi M. Effects of autophagy on differentiation abilities of bone marrow mesenchymal stem cells in estrogen deficiency-induced osteoporosis mice[D]. Fourth Mil Med Univer, 2015.

[25] Choi AM, Ryter SW, Levine B. Autophagy in human health and disease[J]. N Engl J Med, 2013, 368(19): 1845 - 1846. DOI: 10.1056/NEJMc1303158.

[26] Chen K, Yang YH, Jiang SD, *et al*. Decreased activity of osteocyte autophagy with aging may contribute to the bone loss in senile population[J]. Histochem Cell Biol, 2014, 142(3): 285 - 295. DOI: 10.1007/s00418-014-1194-1.

[27] Pierrefite-Carle V, Santucci-Darmanin S, Breuil V, *et al*. Autophagy in bone: self-eating to stay in balance[J]. Ageing Res Rev, 2015, 24(Pt B): 206 - 217. DOI: 10.1016/j.arr.2015.08.004.

[28] Almeida M, Han L, Martin-millan M, *et al*. Skeletal involution by age-associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids[J]. J Biol Chem, 2007, 282(37): 27285 - 27297. DOI: 10.1074/jbc.M702810200.

[29] Piemontese M, Onal M, Xiong J, *et al*. Low bone mass and changes in the osteocyte network in mice lacking autophagy in the osteoblast lineage[J]. Sci Rep, 2016, 6: 24262. DOI: 10.1038/srep24262.

[30] 杨越华. 自噬在成骨细胞氧化应激中的作用及其与骨质疏松的关系研究[D]. 上海交通大学, 2015.
Yang YH. The role of autophagy in oxidative damage to osteoblasts and its contribution to osteoporosis[D]. Shanghai Jiao Tong Univ, 2015.

[31] Mortensen M, Ferguson DJ, Edelmann M, *et al*. Loss of autophagy in erythroid cells leads to defective removal of mitochondria and severe anemia *in vivo*[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(2): 832 - 837. DOI: 10.1073/pnas.0913170107.

[32] Ke C, Yang YH, Jiang SD, *et al*. Decreased activity of osteocyte autophagy with aging may contribute to the bone loss in senile population[J]. Histochem Cell Biol, 2014, 142(3): 285 - 295. DOI: 10.1007/s00418-014-1194-1.

[33] Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes[J]. Aging (Albany NY), 2012, 4(3): 166 - 175. DOI: 10.18632/aging.100444.

[34] Luo D, Ren H, Li T, *et al*. Rapamycin reduces severity of senile osteoporosis by activating osteocyte autophagy[J]. Osteoporos Int, 2016, 27(3): 1093 - 1101. DOI: 10.100 7/s001 98-015-3325-5.

[35] Kneissel M, Luong-nguyen NH, Baptist M, *et al*. Everolimus suppresses cancellous bone loss, bone resorption, and cathepsin K expression by osteoclasts[J]. Bone, 2004, 35(5): 1144 - 1156. DOI: 10.1016/j.bone.2004.07.013.

[36] 齐观云, 李文林, 石小玉. 磷酸腺苷依赖的蛋白激酶在自噬通路中作用的研究进展[J]. 南昌大学学报(医学版), 2014(2): 78 - 82. DOI: CNKI: SUN: JXYB.0.2014-02-023.
Qi GY, Li WL, Shi XY. Research progress in role of AMPK pathway in autophagy[J]. J Nanchang Univ (Med Sci), 2014(2): 78 - 82.

[37] Mai QG, Zhang ZM, Xu S, *et al*. Metformin stimulates osteoprotegerin and reduces RANKL expression in osteoblasts and ovariectomized rats[J]. J Cell Biochem, 2011, 112(10): 2902 - 2909. DOI: 10.1002/jcb.23206.

[38] Wang L, Zhang HY, Gao B, *et al*. Tetramethylpyrazine protects against glucocorticoid-induced apoptosis by promoting autophagy in mesenchymal stem cells and improves bone mass in glucocorticoid-induced osteoporosis rats[J]. Stem Cells Dev, 2017, 26(6): 419 - 430. DOI: 10.1089/scd.2016.0233.

[39] 罗展鹏, 马远征. 骨质疏松与间充质干细胞[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2011, 10(5): 388 - 392.
Luo ZP, Ma YZ. Osteoporosis and mesenchymal stem cell[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2011, 10(5): 388 - 392.

[40] Lin NY, Chen CW, Kagwiria R, *et al*. Inactivation of autophagy ameliorates glucocorticoid-induced and ovariectomy-induced bone loss[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(6): 1203 - 1210. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207240.

(编辑: 王彩霞)