

·综述·

胰岛素样生长因子与骨质疏松

程志安 萧劲夫

近20余年来,关于骨质疏松(Osteoporosis, OP)发病机理及其治疗的研究成果表明:骨质疏松性骨折的发生主要与青少年时期骨量的获得和60岁以后骨量的丢失相关联。骨量的获得或丢失受遗传和环境因素调节,胰岛素样生长因子 I (Insulin-like growth factor- I, IGF- I)在这两个过程中起着关键性的作用。在过去的10余年中,关于 IGF- I 在细胞生长及其生命过程中的作用的研究已取得了巨大的进步,研究者们目前已确定组织特异性 IGF 调节系统的结构和特性。该系统是由配体(IGF- I, II)、IGF 结合蛋白(IGF-specific binding proteins, IGFSPs; 1-6)、IGFSP 蛋白酶以及两个 IGF 受体构成。同时研究者们还从不同的侧面研究阐述了 IGF- I 及其两个受体、IGFSPs 的作用机制和功能特性。本文以 CJ Rosen 和 LR Donahue^[1]的综述为蓝本,主要介绍了近年来关于 IGF- I 在骨组织中的基本生物学特性,及将可能和 OP 的诊断治疗途径密切相关的最新研究进展。

一、IGF- I 和 BMD:两种表型间基因型的相互作用

自从 Hui SL 等揭示低骨量和骨折危险成反比的关系以来,骨密度(bone mineral density, BMD)就成了反映 OP 最好的指标,而60%以上的 BMD 变异可归因于遗传因素^[2]。由此引起了对可预测 OP 的“骨密度基因”(bone density genes)的广泛研究。尽管人们热切期望,通过 BMD 和特异性基因定位之间联系的研究,可以很快发现一种或几种 OP 基因,但研究结果表明,由多种遗传因素所决定的 BMD 具有复杂多基因的特性^[2]。

由于 IGF- I 在骨组织中的丰富储量,及其能促进成骨细胞的增殖与分化、有助于维持成骨细胞显型、抑制胶原蛋白活性的特性,它在骨吸收和形成偶联过程中起着重要作用。因此,作为一种候选基因,人们已对 IGF- I 做了详细的研究。最近的研究结果表明,血清 IGF- I 水平同样由遗传因素控制^[3,4]。Comuzzie^[3]等注意到26个血统的526个墨西哥裔美国人血清 IGF- I 水平具有强烈的遗传性,同时 Kurland^[4]等也做了同样的报道。

另有几个方面的证据表明,血清 IGF- I 水平和骨密度密切相关。其一,几个代表性的研究已表明血清 IGF- I 水平和不同位置骨骼的骨密度之间的相关性;其二,骨峰值的获得发生于快速生长的青少年时期,而正是这一时期血清 IGF- I 达到了最高水平。由于在人的一生中骨密度的峰值占任何时期骨密度变异的50%以上,而且70%以上的骨峰值具有可

遗传性,IGF- I 在最终确实 OP 的危险性方面可能起着关键性的作用。从同一角度出发,IGF 系统的其他成分,IGFSPs 和 IGFSP 蛋白酶同样也是合理的遗传调节基因的候选者,因此 BMD 具有复杂多基因调节的特性,基因之间的联系也必然是多样的;其三,最近关于 IGF 的人和鼠的研究报道更进一步证实了 IGF- I 调节 BMD 的重要性。

由于人类的遗传基因研究费用高,耗时长,而且会因环境变化而复杂化,因此研究者转向借助动物模型研究 BMD 的可遗传性。由于具有以下特性,健康的同种近亲小鼠是目前通用的寻找 OP 基因的动物:①不同血缘的小鼠股骨密度(Femoral bone density, F-BMD)显示出较大的差异性^[5];②骨峰值的获得发生在12~16周龄,相当于人类骨峰值获得的年龄阶段^[5];③环境因素的相互影响可以控制到最小程度,这样对决定骨密度显型可遗传因素的评价就更加清晰明了;④有限的生命时间及其基因型和表型容易检测,使得小鼠成为基因分析的合理的模型。在过去的3年里,研究者们运用杂交和同种属配对的方法确定了几种和 F-BMD 显型相关的基因的定量定位特性(quantitative trait loci, QTLs)^[5],研究过程中发现,两个近亲繁殖的 F-BMD 最高和最低的品系其血清 IGF- I 水平也走向两个极端^[6]。将几个品系健康小鼠 BMD 峰值排序,发现其血清 IGF- I 水平具有同样的特征,同时 BMD 两个极端的品系之间,其血清和骨骼 IGF- I 水平具有30%的变异性^[6]。实际上, BMD 高低两个极端的品系祖代小鼠杂交后,再杂交它们的第一代 F1,所得第二代小鼠 F2,其血清 IGF- I 同 F-BMD 分离占 F-BMD 显型变异的35%。而且,两个 BMD 极端的品系祖代小鼠骨髓细胞培养研究也显示出 IGF- I 产物变异量的一致性^[6]。这些发现已增强了 IGF- I 和 BMD 相关的假说。但是这些资料并不证明 IGF- I 和骨密度之间的直接因果关系。

同样,对这两种显型间相互联系假设的更进一步支持也在人类表现出来。例如,严重 OP 骨折和低 BMD 的患者,血清 IGF- I 浓度相应降低,并和骨形成减少的组织形态学证据直接相关联。而且在几群男女中,一个微型卫星内的一个纯合子的多态性、胞嘧啶-腺嘌呤 CA(n)在 IGF- I 基因内(转录起始点1kb以上)的重复与 IGF- I 低血清水平有着紧密的联系^[7]。在最近的相关研究中, Rosen 等发现,男性无症状低骨密度患者这种纯合子的多态性频率是有症状的自发性 OP 患者的两倍^[7]。由此看来,对与骨密度可能相关的 IGF- I 显型来讲,似乎有可遗传的成分存在。这些潜在性和可遗传性决定因素能强烈的影响骨峰值的获得。未来的家族和血统研

作者单位:510120 广州,中山医科大学孙逸仙纪念医院(程志安);深圳市中医药研究所(萧劲夫)

究,将肯定集中在作为 BMD 潜在的重要遗传性决定因素的 IGF- I 和 IGF- I 轴的其他成分上。

二、IGF- I 与年龄相关性 OP

年龄相关性骨量丢失是老年人骨质疏松骨折的主要原因,但是其发病机制仍不明了。目前可以确定的是骨吸收随着年龄的增长而增加(可能是由于继发性甲状腺功能亢进和低血钙作用的结果)。血清和尿中的骨转换标志物的增加,反映出与骨量丢失相关联的骨吸收的增加。同样,快速骨量丢失的老年女性,由于骨的形成难于抗衡其快速的骨量丢失,所以存在骨重建偶联失衡。最近的研究证据表明,老年成骨细胞对 IGF- I 具有抵抗性。这一抵抗性伴随成骨细胞前体补充的减少表明,成骨细胞形成的不足加重了年龄相关性骨量丢失。由于骨骼和循环 IGF- I 调节系统对于维持已分化成骨细胞功能的重要性,人们将更多的注意力集中于 IGF- I 失调是年龄相关性 OP 原因之一。有几项研究表明,循环 IGF- I 呈年龄相关性下降,而其部分原因是由于生长激素(Growth hormone, GH)分泌减少。Boonen 等最近报道,从 23 岁至 92 岁,人股颈皮质和基质 IGF- I 浓度下降 1/3 以上^[8]。这些资料 and Nicholls 等^[9]的早期研究进一步证实老年人骨髓中 IGF- I 水平显著下降,而且这一下降和血清 IGF- I 年龄相关性下降是相类似的^[8,9]。

除已被描述清楚的老年人血清和骨髓 IGF- I 水平下降的观察结果外,可能还有 IGF- I 调节系统紊乱对骨形成的损害,尤其是可能存在抑制性和兴奋性 IGFbPs 的产生多少的变化。不同的成骨细胞系培养的研究结果已揭示了 IGFbPs 及其相关蛋白酶的几项作用。这些作用包括阻断 IGFs 与其受体的结合,以抑制其生物活性,延长 IGFs 的半衰期,以及通过引导 IGFs 至特殊类型的细胞或固定 IGFs 于相邻的区域以增强靶组织的生物反应。尤其有趣的是,IGFBPs 之一的 IGFBP-5 增强 IGF 的作用,对 IGF- I 和 IGF- II 具有特异性,但在二者缺乏时,它能和成骨细胞的表面直接结合以刺激其有丝分裂^[10]。IGFBP-5 存在于细胞外的基质中,通过与 IGFs 结合成复合物,然后结合到羟磷灰石上增加 IGFs 的贮存(见图 1)^[11]。这样,一旦酸诱导的蛋白水解作用释放出 IGFs,骨重建过程就可以利用^[10]。

抑制性和兴奋性 IGFbPs 平衡的调节可能是骨重建过程中的重要机理^[12]。和 IGFBP-5 的兴奋性相反,IGFBP-6 是抑制 IGF 活性的结合蛋白,其作用是隔离 IGFs 和受体,阻断 IGFs 与受体结合。随着年龄的增长,IGFBP-5 的水平下降,而 IGFBP-6 的水平却升高,这些变化可能导致成骨细胞活性的下降。同样,IGFBP-4,另一种抑制性 IGFbP,老年人血清水平也显著升高,并且正承受髌部骨折的患者血清浓度达到最高水平。而且,IGFBP-4 和甲状旁腺激素(Parathyroid hormone, PTH)密切相关,两者均随着年龄的增长而升高。IGFBP-3,一种主要的循环结合蛋白,也是由成骨细胞产生并受 GH 调节,血清 IGFBP-3 随年龄增长而下降可能和老年人骨转换的改变有关^[10,12]。

这样,由此可以构建一个方案,随着老年人血清和骨髓

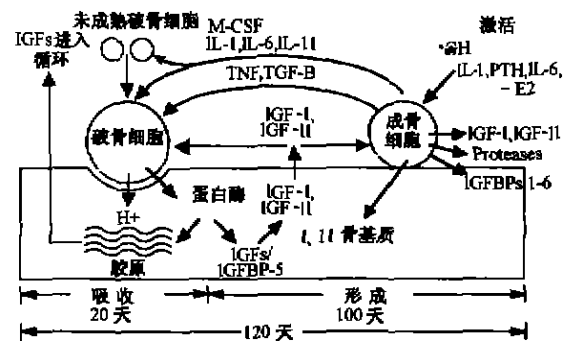


图 1 IGFs 与骨重建偶联

骨重建单位包括骨形成和吸收偶联。成骨细胞激活的结果是释放包括 IL-1, IL-6, IL-11, M-CSF, TGF-β 以及 TNF 在内的几种细胞因子,这些因子将破骨细胞充实到骨髓的表面从而开始骨的吸收。这一过程导致骨基质结合蛋白包括 IGFs 和 IGFBPs 的释放。这些分子有助于将成骨细胞充实到吸收的陷窝,从而促进偶联。分化的成骨细胞合成 IGFs 和 IGFBPs 沉积到骨基质中促进胶原的合成。成骨细胞和破骨细胞均产生 I 型 IGF 受体。IGFBPs 由骨细胞产生,而且有些酶的产生需要破骨细胞产生的质子的激活。

IGF- I, IGFBP-3 和 IGFBP-5 浓度的减少,甲状腺功能继发性亢进,并由此而导致骨吸收的增加和 IGFBP-4 产量的增长,而正是 IGFBP-4 具有抑制 IGF- I 对骨形成的刺激作用。当骨量急骤下降,骨重建单位偶联失衡可显著增加 OP 骨折的危险性。而且,如果 IGF- I 和 IGFBPs 在年龄相关性骨量丢失中起着关键性的作用,那么着眼于 IGF 调节系统的治疗选择可能具有巨大的潜能。

三、IGF- I ——骨质疏松的一项治疗选择

低骨密度作为慢性 GH 缺乏的结果,在成人期可导致 OP 性骨折。最近,美国 FDA 支持运用重组人 GH (Recombinant human growth hormone, rhGH) 治疗成人 GH 缺乏,这一部分是基于两年来美国和欧洲 rhGH 治疗 GH 缺乏可提高数个部位骨骼的骨量等令人信服的数据。但是,没有研究表明 rhGH 可使老年人骨量增加。即使其骨髓和血清 IGF- I 水平均显著下降^[13],对 rhGH 反应不同的原因仍未完全明了。最初, Rudman 等报道,血清 IGF- I 低的老年女性, rhGH 治疗 6 个月后,腰椎 BMD 增加 1.6%^[14]。这个小组接下来的研究却不能表明 rhGH 对脊柱、股骨或人体总 BMD 具有一致的作用^[15]。其他短期研究也同样不能显示 rhGH 对骨密度具有正面作用,即使是骨转换标志物增高的患者^[16]。同样, Holloway 等证实,单独用 rhGH 并不比单独用降钙素的效果好^[17]。而且, Maclean 等最近报道,体力指数 (Indices of physical performance) 为虚弱的老年男女,低剂量 rhGH 治疗 1 年后,人体总 BMD 降低^[18]。更值得注意的是尽管这些治疗的结果均是否定的,但是血清 IGF- I 水平均显著提高到年轻人的正常范围。综上所述,这些资料提示 IGF- I 缺乏不是年龄相关性 OP 的致病因素,或者说,其他因素,包括 IGFBPs,限制了 IGF- I 在老年人骨髓中的生物活性。

GH不能促进老年人骨的合成代谢作用,并没有阻止人们以IGF-I和IGF-I/IGFBP-3作为抗OP的治疗方案的研究。Ebeling等研究了几种不同剂量rhIGF-I对绝经后女性的治疗作用,发现其可促进骨转换,而且低剂量IGF-I促进骨形成的作用比促进骨吸收的作用强。rhIGF-I的剂量为30~60 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 时,副作用很少^[9]。最近Chiron等给老年女性注射低剂量(15 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, b.i.d.)IGF-I后发现,骨形成选择性增加,骨吸收却无变化^[10]。这些资料提示低剂量IGF-I可能对骨转换具有一定的作用,对BMD具有一定的潜在性作用。

由于OP患者IGFBP-3血清水平下降,以及对老年人长期应用IGF-I治疗安全性的关注,一种新的替代IGF-I治疗年龄相关性OP的疗法已经问世^[10]。IGF-I合并IGFBP-3作为一种可溶性混合物,每日皮下注射,结果表明年轻人和老年人血清IGF-I水平均显著增高而无明显副作用。早期动物实验研究的基础表明,IGF-I/IGFBP-3混合物可显著增加骨形成和骨量^[20]。研究中,IGF-I/IGFBP-3混合物的剂量范围为0.30~60 mg/kg,表明这种治疗方案安全且有很好的耐受性(D. Rosen的个人通信)^[11]。同样,在第一阶段连续7d的试验中,IGF-I/IGFBP-3按0.5~2.0 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 经微型泵连续皮下注射,也未产生任何严重副作用。而且,在7d的治疗期间,前胶原肽(骨形成的标志物)增加50%,治疗后7d仍继续升高(D. Rosen的个人通信)^[11]。尽管注射期间伴有脱氧吡啶啉(deoxypyridinoline)升高,但并不象前胶原肽一样停药后继续升高,因此在未来OP患者治疗的研究中,IGF-I的这种治疗方式是可以利用的^[11]。

将来另外一个治疗OP的方法可能以IGFBP蛋白酶为中心。在这些IGFBP蛋白酶中,有几种对特定的IGFBPs具有特异性,并有作用环境的特异性(例如,一种IGFBP-4蛋白酶仅工作于pH值很低的骨吸收的场所)。培养骨细胞和人体骨细胞均产生水解IGFBPs的酶,这些酶包括非特异性基质金属蛋白酶、纤维蛋白溶酶和IGFBP特异性蛋白酶^[10,12]。因为IGFBP-5片段具有促进IGFs在骨细胞中的作用,所以IGFBP-5蛋白酶对IGF/IGFBPs调节骨分化可能很重要。在某些生理条件下,IGFBP-5蛋白酶也会降解IGFBP-2和-4,IGFBP-5蛋白水解已表明是对PTH和前列腺素 E_2 作用的反应。IGFBP-4也有一种特异性蛋白酶可被PTH和雌激素诱导,这种酶在成骨细胞培养基中可有效限制IGFBP-4的抑制力。因此诱导特异性蛋白酶的释放,或通过IGFBPs阻断IGFs和其受体的结合,可治疗性的应用于调控IGFs的生物利用度。

四、GH/IGF-I对与OP相关的分解代谢状况的短期治疗

髌部骨折由于其高死亡率(20%以上)和高发病率是骨质疏松症最可怕的并发症。虽然髌部骨折并不直接导致人死亡,但患者本身的营养状况、损伤的本身、修复骨折所需的外科手术,以及与骨折相关的虚弱倾向等往往导致预后极差。不久前,两个独立的研究小组注意到老年人髌部骨折后血清IGF-I水平急骤下降^[21]。骨折后8周,IGF-I下降伴有股骨BMD的显著降低和身体的消瘦^[21]。即使有部分患者骨

折前已营养不良或患有慢性病,损伤和外科手术的结果极大的限制了IGF-I的产生。而且IGF-I的减少可能和全身分解代谢增强有直接的联系。最近,Bonjour等确定的髌部骨折手术后IGF-I的基线,是手术固定后长期住院的一个替代性标志物^[21]。由于髌部骨折患者的大部分花费是用于骨折后的住院期和康复期,所以利用GH/IGF-I轴或其成分治疗具有重大的医疗价值和经济意义。

为了减少住院时间,降低髌部骨折后的发病率,最近已启动了几种治疗策略。Bonjour等令人信服的证明,髌部骨折的老年患者,予以补充蛋白6个月后,IGF-I血清水平升高75%,骨量丢失下降50%,肌肉力量增强,康复期缩短^[21]。GH也被尝试性地应用于髌部骨折的老年患者的治疗,但是目前这些尝试尚无结论,其安全性也未确定。

另一种治疗方法是利用生长激素释放激素(GHRH)或和生长激素释放肽类似物诱导血清IGF-I水平适度升高,减少蛋白的破坏。利用这些因子有几个优势:①对老年患者副作用少;②GH/IGF-I轴不受损害;③用药(口服或皮下)方便;④这些因子诱导血清IGF-I升高的水平远较GH或rhIGF-I治疗低。最初的研究显示老年患者口服或皮下给予这些促分泌激素后血清IGF-I仅较基线升高40%~60%^[22]。有关这些因子治疗的功能性反应尚未见报道。另外,采用安慰对照、随机分组方法进行的一项为期3个月的IGF-I/IGFBP-3混合物的II期临床试验,目前24名髌部骨折的老年男女患者的治疗已进行了2个月,人们正怀着极大的兴趣等待这一结果^[11]。

五、结论

最近5年,已产生了令人激动的创新性的认识IGF-I和骨量关系的方法。IGF-I调节系统是复杂的、多方面的。它受最终决定骨基质沉着和骨量的许多激素和旁分泌因子调节。最新的证据表明,遗传性决定因素也会影响IGF-I的血清浓度和骨骼总量。年龄增长的结果是IGF-I的急剧下降可导致骨量丢失的加速和OP。多种IGFBP在骨中作用的功能使得这些多肽在确定骨对IGFs反应时尤其重要。作为一种影响骨峰值的候选基因,IGF-I的潜在作用可能会最大限度的决定在21世纪临床工作者将如何利用这一系统提高骨密度和减低骨折的危险性。

参考文献

- 1 Rosen CJ, Donahue LR. Insulin-like growth factors and bone: the osteoporosis connection revisited. *Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine*, 1998, 219:1-7.
- 2 Peacock M. Vitamin D receptor gene alleles and osteoporosis: a contrasting view. *J Bone Miner Res*, 1995, 10:1294-1298.
- 3 Commuzie AG, Blangero J, Mahaney MC, et al. Genetic and environment correlations among hormone levels and measures of body fat accumulation and topography. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81:597-600.
- 4 Kurland E, Radkoff PJ, Adler RA, et al. Heritability of serum IGF-I and its relationship to bone density. *Endocrine Society 80th annual meeting*, 1998, 99.

(下转第11页)