

瘦素对骨代谢的影响

贾悦 潘芹芹 综述 崔毓桂 王兴海 审校

瘦素(Leptin)是一种主要由白色脂肪组织产生的16kDa蛋白质(胎盘、胃和骨骼肌也有少量产生),由三个外显子的ob基因编码。Leptin在血浆中的浓度与机体脂肪储备量正相关,通过下丘脑神经元来调节摄食行为、能量代谢和生殖内分泌功能。近来的研究发现瘦素不仅与物质能量代谢有关,而且对骨代谢也有影响。虽然已知体脂含量是骨量的重要因素之一,但两者之间的确切联系机制尚不清楚,瘦素可能在其中起重要作用。

一、瘦素对骨代谢的直接影响

1. 瘦素水平与骨量的人群观察

Yamauchi等测定139名绝经后健康女性的骨密度(BMD)和血清瘦素水平,发现两者呈显著正相关。经过体脂含量和年龄校正后的多重回归分析显示,瘦素与股骨颈及全身BMD呈正相关且存在显著性。发生过脊柱椎体骨折的女性血清瘦素明显低于未发生骨折的女性^[1]。澳大利亚214名健康非肥胖女性参加的研究也显示脊椎、股骨、股骨颈及全身BMD与瘦素水平明显正相关^[2]。这提示血清瘦素在骨量的维持和改善中具有重要作用。虽然瘦素与骨代谢的血清学指标之间的关系较为复杂,但初步结果显示瘦素可以抑制过多的骨吸收,使骨吸收与骨形成保持相对的平衡,可能在绝经后女性防止骨量丢失有意义^[3]。瘦素水平与骨特异碱性磷酸酶正相关,与骨钙素(OC)和尿1型胶原羧基末端肽(PICP)呈负相关;用体脂含量及尿肌酐校正后,瘦素仍然与尿PICP显著相关。因而,瘦素是一项反映绝经后女性全身及股骨颈BMD的独立指标^[3]。

BMD随体脂含量的增加而提高,减肥有可能导致BMD下降并带来骨质疏松的危险^[4]。绝经后肥胖女性经过6个月的饮食控制,与对照组相比,饮食控制组的体重下降(10.0 ± 5.5)%,体脂含量降低(18.7 ± 11.3)%,但全身BMD也降低(1.2 ± 1.2)%,

差异均有显著性。减重组的瘦素水平逐渐下降,骨质吸收与形成的比率要高于对照组^[4]。而芭蕾舞演员的骨量减少与营养不良状态及月经稀少有关,营养不良导致瘦素水平低下和BMD降低^[5]。所以,肥胖对骨质疏松的发生有一定拮抗作用,而消瘦是骨质疏松的风险因素。

神经性厌食症的患者常见有骨质减少或骨质疏松,经过心理治疗和饮食调整后,患者的BMI显著增加,同时血清瘦素与IGF-1水平也明显增高,骨形成指标PICP及骨碱性磷酸酶显著增高,而骨吸收明显降低^[6]。说明营养状况的改善通过血清瘦素与IGF-1水平升高增加骨量^[6]。

此外,在一项137名绝经前女性、165名绝经后女性和343名男性参加的研究中表明:女性无论绝经与否其瘦素水平与BMD显著相关,而男性则无此相关性。说明瘦素在女性中介导体脂对骨量的影响,而在男性中无此作用^[7]。

2. 瘦素对骨细胞和骨代谢的实验研究

123名健康的绝经后女性研究发现,IGF-1水平与年龄和绝经期长短有关,且与BMI呈负相关;瘦素水平与BMD、血清碱性磷酸酶(TAP)和尿羟脯氨酸/肌酐比值(HP/Cr)密切相关。如果用BMI校正,则上述相关性消失,说明瘦素对BMD和骨的作用与BMI有关^[8]。慢性肝脏疾病的患者血清瘦素水平与BMD呈负相关。具体机制尚不明了,推测可能与肝脏病患者对生长激素的反应较差,IGF-1的生成受到某种影响有关^[9]。瘦素刺激成骨细胞合成IGF-1,并抑制破骨细胞,从而促进骨形成。

原代培养的正常人成骨细胞(hOBs)合成并分泌瘦素。瘦素的合成发生在骨细胞矿化和/或过渡时期,而在成熟后即消失。向进入矿化期的hOBs细胞和骨肉瘤细胞培养液中加入重组瘦素,可以显著增加骨细胞的矿化结节^[10]。若分别以瘦素、 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 及甲状旁腺素(PTH)培养成骨细胞,无论是否存在PTH,瘦素都可以刺激细胞增殖和胶原合成。在培养第2和第5周时瘦素显著增加TGF β 、

作者单位:210029 南京,南京医科大学第一附属医院内分泌科(贾悦、潘芹芹);中心实验室(崔毓桂);江苏省计划生育研究所(王兴海)

IGF-1、胶原-I α 、碱性磷酸酶、骨钙素和骨蛋白素 OPG 等的 mRNA 水平^[11]。

瘦素促进人骨髓基质细胞促进成骨细胞分化而抑制向脂肪细胞分化。在进入瘦素高水平表达;而远离毛细血管的增殖期软骨细胞中没有瘦素表达。瘦素可以促进人内皮细胞的增殖,迁移,小管形成和基质金属酶-2(MMP2)的活性,这提示瘦素可能通过调节血管新生而影响软骨的骨化^[12]。

瘦素直接调节骨细胞的生长,刺激从大鼠分离的成骨细胞增殖。给大鼠注射瘦素可以降低骨的脆性^[13]。切除卵巢的大鼠将发生明显的骨质丢失,与对照组相比,在补充雌激素的同时补充瘦素可以减少小梁骨丢失,改善小梁骨的结构,促进皮质骨形成。瘦素降低 RANK 配体 mRNA 水平。说明瘦素对卵巢去势大鼠的骨质丢失有保护作用,而且可能是通过骨蛋白素/RANK 途径介导的^[14]。

二、下丘脑在瘦素与骨代谢中的作用

瘦素在外周对骨形成有直接的促进作用,但瘦素经中枢下丘脑对骨代谢的影响却完全不同,实验显示瘦素可以通过下丘脑途径抑制成骨细胞的骨形成过程,缺乏瘦素的性腺功能低下动物模型骨量保持在较高的水平^[15]。瘦素的中枢性作用是通过下丘脑瘦素受体发挥对骨形成的抑制作用。

1. 下丘脑瘦素对骨代谢的抑制效应

Ob/ob 小鼠接受脑室内瘦素注射,其原本较高的骨量发生下降^[16]。瘦素缺乏的 ob/ob 雄性小鼠和瘦素拮抗的 db/db 雄性小鼠血清骨钙素都升高;而且腹腔内注射瘦素可以使 ob/ob 小鼠的骨钙素水平增加,这些作用可能与下丘脑-垂体-睾丸轴或-生长激素轴有关,或直接作用于成骨细胞上。这些结果提示饥饿及体重减轻时瘦素水平降低,同时成骨细胞活性也降低,说明瘦素影响骨质转化^[17]。

下丘脑神经肽 Y(NPY)神经原同时表达 NPY-Y2 受体和瘦素受体,NPY 是介导瘦素在下丘脑中作用的下游因子之一。向脑室中注射 NPY 或瘦素均可以引起骨质丢失。与正常对照组相比,NPY-Y2 受体缺失的小鼠小梁骨量增加 2 倍,骨小梁数量和厚度也有增加。选择性 NPY-Y2 基因敲除小鼠在 5 周内小梁骨量就有明显增加。这种下丘脑特异性 NPY-Y2 受体的缺失刺激成骨细胞活性,增加骨的矿化和骨的形成。血清总钙、瘦素和下丘脑-垂体-肾上腺轴、-甲状腺轴、-生殖腺轴及-生长激素轴却没有明显变化。这提示 NPY-Y2 受体对骨代谢的调节与体液机制无关^[18]。

2. 下丘脑瘦素对骨代谢抑制作用的解释

从上文中可以发现,瘦素对外周骨代谢具有促进作用,但中枢下丘脑则表现为抑制效应,推测这种不一致的现象与瘦素的信号效应有关。瘦素不仅仅是一种抗肥胖激素,而是一种传递能量缺乏的信号,在中枢系统具有神经内分泌因子的功能。食物匮乏可以使瘦素水平下降,啮齿动物只要限制碳水化合物摄入数小时就可以出现瘦素水平降低;因此,瘦素可能在外界食物匮乏时向中枢传递某种“饥饿”信号,中枢在对信号整合后系统地调节机体神经内分泌。这种整体的调节激活下丘脑-垂体-肾上腺轴,引起皮质醇水平上升(这样可以使机体提高觅食和生存的机会);却抑制下丘脑-垂体-甲状腺轴和下丘脑-垂体-性腺轴,在啮齿动物还可以抑制生长激素和 IGF-1 的产生(降低机体代谢率,避免在不利的环境中因妊娠、分娩及生长等而耗费额外的能量)。这种主要由瘦素水平降低触发的整体调节对维持个体在不良环境中的生存和主要脏器正常功能具有重要意义,这可能是生物在漫长的进化中产生的一种防御机制。

然而,这种防御机制对全身的骨骼及骨代谢极为不利。过高的皮质醇和降低的性激素、甲状腺素以及 IGF-1 水平对骨代谢产生综合的抑制作用。为拮抗这种不利的影响,低于正常水平的瘦素失去对骨代谢的抑制,从而产生促进骨代谢的效应。虽然具体的机制尚不明了,但这也许是机体在不良环境中维持骨量的一种神经内分泌调节手段。但这种整体调节机制是有限的,在神经性厌食症患者,过低的瘦素已经无法通过下丘脑发挥对骨质的调节作用,导致骨量严重下降。而在外界环境改善之后,机体瘦素水平迅速升高,但机体为防止周围环境再次恶化而保持食欲,此时血循环中的瘦素向脑脊液中的转运显著降低,而且中枢对瘦素的作用产生拮抗。因此,升高的瘦素在中枢下丘脑就失去对骨代谢的促进作用。这时,瘦素在外周对骨代谢的促进作用就表现为主要地位。所以,瘦素对骨代谢的影响决定于其在中枢和在外周作用的综合效应。

三、小结

综上所述,瘦素对骨代谢的调节通过两条途径。在外周,瘦素是一种骨合成代谢因子,可以直接刺激成骨细胞分化、增殖并促进合成 IGF-1,同时抑制破骨细胞从而促进骨的生长。在中枢下丘脑,过高的瘦素通过刺激目前尚不明了的下丘脑成骨细胞抑制

(下转第 161 页)

- tion: impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *J Cell Biochem*, 2002, 85: 825-836.
- 5 Qu Q, Pera-Heape M, Kapanen A, et al. Estrogen enhances differentiation of osteoblasts in mouse bone marrow culture. *Bone*, 1998, 22:201-209.
 - 6 Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. 1994 Position cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372: 425-432.
 - 7 Couce ME, Burguera B, Parisi JE, et al. Localization of the leptin receptor in the human brain. *Neuroendocrinology*, 1997, 66:145-150.
 - 8 Eleftheriou F, Takeda S, Ebihara K, et al. Serum leptin level is a regulator of bone mass. *Proc Natl Acad Sci*, 2004, 101 :3258-3263.

- 9 Reseland JE, Syversen U, Bakke I, et al. Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *J Bone Miner Res*, 2001, 16: 1426-1433.
- 10 Steppan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, et al. Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regul Pept*, 2000, 92 (1-3): 73-78.
- 11 Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, et al. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82: 3239-3245.

(收稿日期:2004-03-18)

(上接第 250 页)

因子,限制骨代谢。瘦素对机体骨骼的影响是这两种效应的综合,在正常机体,瘦素的外周作用与中枢效应维持较好的平衡。尽管目前对瘦素在骨代谢中的作用已经有一定了解,但还处于表面的观察阶段,尤其对瘦素在骨骼的直接作用和如何通过中枢影响骨代谢,还有许多关键问题尚不明了,需要进一步的研究。

参 考 文 献

- 1 Yamauchi M, Sugimoto T, Yamaguchi T, et al. Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001, 55 (3):341-347.
- 2 Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA, et al. Serum leptin levels are associated with bone mass in nonobese women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86:1884-1887.
- 3 Blain H, Vuillemin A, Guillemin F, et al. Serum leptin level is a predictor of bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(3): 1030-1035.
- 4 Ricci TA, Heymsfield SB, Pierson RN Jr, et al. Moderate energy restriction increases bone resorption in obese postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73(2):347-352.
- 5 Kaufman BA, Warren MP, Dominguez JE, et al. Bone density and amenorrhea in ballet dancers are related to a decreased resting metabolic rate and lower leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(6): 2777-2783.
- 6 Martina H, Claudia M, Ina G, et al. Changes in bone turnover in patients with anorexia nervosa during eleven weeks of inpatient dietary treatment. *Clinical Chemistry*, 2002, 48(5): 754-760.
- 7 Thomas T, Burguera B, Melton LJ, et al. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat

- mass and bone mineral density in men versus women. *Bone*, 2001, 29 (2):114-120.
- 8 Martini G, Valenti R, Giovani S, et al. Influence of insulin-like growth factor-1 and leptin on bone mass in healthy postmenopausal women. *Bone*, 2001, 28(1):113-117.
 - 9 Ormarsdottir S, Ljunggren O, Mallmin H, et al. Inverse relationship between circulating levels of leptin and bone mineral density in chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 16(2):1409-1414.
 - 10 Reseland JE, Syversen U, Bakke I, et al. Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *J Bone Miner Res*, 2001, 16(8):1426-1433.
 - 11 Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, et al. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, denovo collagen synthesis, and mineralization: Impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *J Cell Biochem*, 2002, 85(4):825-836.
 - 12 Kume K, Satomura K, Nishisho S, et al. Potential role of leptin in endochondral ossification. *J Histochem Cytochem*, 2002, 50: 159-169.
 - 13 Cornish J, Callon KE, Bava U, et al. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *J Endocrinology*, 2002, 175:405-415.
 - 14 Burguera B, Hofbauer LC, Thomas T, et al. Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinology*, 2001, 142(8): 3546-3553.
 - 15 Takeda S, Karsenty G. Central control of bone formation. *J Bone Miner Metab*, 2001, 19(3):195-198.
 - 16 Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell*, 2000, 100:197-207.
 - 17 Goldstone AP, Howard JK, Lord GM, et al. Leptin prevents the fall in plasma osteocalcin during starvation in male mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 295(2):475-481.
 - 18 Baldock PA, Sainsbury A, Couzens M, et al. Hypothalamic Y2 receptors regulate bone formation. *J Clin Invest*, 2002, 109(7):915-921.

(收稿日期:2003-04-10)