

GH、IGF-1 对骨代谢调节的研究进展

周振雷 张建峰 姚静 侯加法

骨最主要的功能是构成机体的支架,起保护、支持、运动以及维持动物基本形态等作用。体内绝大部分的钙是以骨盐形式沉积在骨组织内,故骨组织是动物体最大的“钙库”。骨是一种活器官,不断进行着生长和再生,最充分地完成其支持和保护功能,维护骨代谢平衡和机体内环境的稳定。骨代谢的调节是个复杂严密的过程,受多种因素制约和调节。人体内调节血钙和钙离子水平的三大器官是肠、骨和肾。许多调节骨代谢的调节激素也是通过这三大器官发挥作用。激素对骨代谢的调节作用十分重要。其中生长激素(GH)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)作用十分关键。

生长激素的分泌受下丘脑激素的调控。在哺乳动物,生长激素释放因子(GRF)刺激 GH 释放,生长抑素(SS)抑制 GH 释放。GRF 与 SS 协同作用使 GH 呈现脉冲式分泌^[1]。GH 对骨代谢的调节主要通过其介导的肝脏 IGF-1 合成及刺激成骨细胞自分泌 IGF-1 来实现。GH 的功能与分泌调节形成 GRF-SS/GH-IGF-1 轴^[2]。

一、生长激素对骨代谢的调节

1. GH 对骨代谢的直接作用

GH 是胶原生成的一种主要调节剂。GH 不仅影响骨的生长和成熟,而且对骨代谢的整个过程都有重要的调节作用。Ohlsson 等^[3]证实 GH 可直接或间接作用于成骨细胞,生长激素能刺激骨骺生长板各期成骨细胞的分化、增殖和成熟以及 I 型胶原的生成。GH 通过 IGF-1 等细胞因子,抑制破骨细胞的形成,影响破骨细胞的成熟,诱导破骨细胞的凋亡。Kelly 等^[4]报道 GH 与细胞膜受体结合后,配体诱导受体形成二聚体,导致酪氨酸激酶和 Janus 激酶(Jak2)活化,伴随酪氨酸激酶活化, Jak2 产生转磷酸化作用,将信号传递并催化转录蛋白,激活有丝分裂原活性蛋白激酶和磷脂酰肌醇-3 激酶,发挥 GH 的作用。

Banu 等^[5]报道 13 月龄大鼠采用 GH(2.5 mg/kg, 5 d/w)处理 18 w 后,定量 QCT 测定骨矿含量。结果表明 GH 可显著增加第四腰椎、近端胫骨骨骺、远端股骨骨骺和股骨颈网质骨骨矿含量、皮质骨面积及皮质骨含量。Gevers 等^[6]证实 GH 缺陷大鼠网质骨面积和成骨细胞数量显著低于正常大鼠,去卵巢大鼠胫骨网质骨面积和成骨细胞碱性磷酸酶(AKP)活性低于正常大鼠。GH 治疗可显著增加成骨细胞数量,但不影响单个细胞的 AKP 活性。生长激素可以促进骨髓脂肪细胞增殖,促进骨的生长和矿化。

Svensson 等^[7]发现 GH 不仅与儿童的体重增加线性相关而且决定着成年人的骨量。GH 促进剂可影响骨转换生化指标,增加啮齿类动物骨矿含量,促进 GH 缺乏儿童的生长。Sugimoto 等^[8]对 8 个日本老年骨质疏松妇女使用 GH 持续治疗(0.00595 mg·kg⁻¹·d⁻¹)48 w,采用双能 X 线测定骨密度。结果显示, GH 治疗后患者的骨形成标志物水平提高,骨吸收标志物在治疗 24 w 后恢复基础值,同时血清 IGF-1, IGF 结合蛋白-5(IGFBP-5)水平增加,腰椎骨密度(BMD)在治疗 48 w 后显著增加。Baroncelli 等^[9]研究了 46 例生长激素缺乏(GHD)患者(29 例男孩, 17 例女孩)腰椎 BMD 变化,并与标准数据进行比较。结果表明, GHD 患者腰椎骨密度显著减少[男孩, (-0.4±0.8) Z score; 女孩, (-0.5±0.7) Z score], 采用 GH 治疗后腰椎 BMD 恢复正常值,部分腰椎骨密度减少(Z score < 1)GHD 患者骨折易感性增加。

2. GH 对骨代谢的间接作用

绝经后妇女雌激素缺乏可导致骨质疏松。GH 和性激素对骨量和骨大小具有不同的作用。GH 可能主要决定骨骼的纵向生长也即骨的长度,而性激素可能控制中轴骨骨量的形成和骨的大小特别是骨的横向生长^[10]。Fitts 等^[11]报道雄性大鼠采用雌激素,它莫西芬(tamoxifen, TM)处理 6 w 后,其血浆中 GH 水平、胫骨长度和胫骨骨密度增加。Bravenboer 等^[12]报道了运动对血液 GH 水平的影响。3 月龄

Wistar 大鼠, 连续运动 [15 min/d, 平均速度 (16.6 ± 4.4) m/min, 5 d/w] 6 w 后, 其血液 GH 浓度显著提高, 可阻止骨丢失, 增加骨密度, 促进骨骼的重建。

GH 水平与身体肌力、肌量及体脂成分之间存在因果关系。老年人 GH 水平下降, 肌力明显减少。这些变化降低了老年人的活动能力、灵活性及姿势的稳定性, 因而老年人容易发生骨折。而坚持锻炼可以通过提高机体的 GH 水平, 减少骨量的丢失, 间接降低骨折发生的危险性。Genazzani 等^[13] 研究结果显示绝经后妇女服用脱氢表雄酮 (Dehydroepiandrosterone) 后, GH、IGF-1 水平显著升高, 同时雌激素水平, 睾丸激素水平显著升高, 表明脱氢表雄酮作用与雌激素类似, 而且对 GHRH-GH-IGF-1 轴也产生重要影响。GH 与雌激素协同作用可改善绝经后妇女骨质疏松症。

二、IGF-1 对骨代谢的调节

1. IGF-1 对骨代谢的直接作用

胰岛素样生长因子系统由配体 (IGF-1、IGF-2)、IGF 受体、IGF 调节蛋白构成。该系统促进细胞的增殖和分化, 在哺乳动物蛋白质、碳水化合物、骨代谢以及生长发育过程中起关键作用^[14]。

Rubin 等^[15] 研究证实 IGF-1 既促进骨形成也促进骨吸收, IGF-1 通过调节骨保护素 (OPG) 来调节骨吸收。Northern 杂交分析 ST₂ 细胞, 发现 IGF-1 在抑制 OPG 的 mRNA 表达方面存在时间和剂量依赖性。100 μ g/L IGF-1 可使 OPG 的表达显著减少 37%。人类重组 IGF-1 运用于老年妇女, 血液中 IGF-1 浓度显著增加, OPG 水平减少 20%。IGF-1 对骨吸收的作用可能通过骨骼中的 OPG/RANKL 系统发挥作用。

Yakar^[16] 报道肝脏 IGF-1 缺乏鼠 (IGF-1-deficient, LID) 的 IGF-1 水平下降 65% ~ 75%, 骨密度减少 10% 时的骨骼, 其皮质骨厚度减少 35%。IGF-1 治疗 4 w 后, 近端胫骨生长板高度恢复到正常值, 提示 IGF-1 在骨质疏松病理发生过程中起突出作用。Stabnov^[17] 采用 IGF-1 MIDI 青年期小鼠模型 (其 IGF-1 水平减少 60% 以上) 注射 IGF-1 ($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), 可有效抑制青年期小鼠骨转换, 增加皮质骨厚度及骨密度。

Garnero 等^[18] 调查了 435 名绝经后的老年妇女, 发现骨质疏松老年妇女的椎骨骨密度较低。其血液中 IGF-1、IGFBP-3 水平随年龄增加显著减少, IGF-1 在维持骨骼强度方面发挥重要作用, IGF-1 水平降低增加了骨质疏松妇女骨折的危险性。Hilal 等^[19] 证实 IGF-1 信号传导可抑制甲状旁腺激素 (PTH) 对成

骨细胞的作用, 降低 PTH 依赖性 cAMP 水平, 有助于骨关节炎 (OA) 患者异常骨的重建。

2. IGF-1 对骨代谢的间接作用

IGF-1 的调节与 IGF 结合蛋白、GH、雌激素、遗传因素等密切相关。Kassem 等^[20] 研究发现在成骨细胞上存在高水平的雌激素受体, IGF-1 基因是雌激素作用的靶基因, 它介导雌激素对骨骼的作用。Koedam 等^[21] 指出软骨是 IGFs 作用的主要靶组织。IGF-1 提高 IGFBP-5 mRNA 水平。地塞米松抑制 IGFBP-5 的生成, 表明糖皮质激素 (GC) 也能调节体内的 IGF-1 的自分泌和旁分泌, 并通过影响软骨细胞及外周组织细胞表面 GH、IGF 受体的表达, 从而在多个环节抑制骨形成。

产生骨质疏松的根本原因是骨吸收与骨形成作用失衡, 大量的骨吸收使骨量减少、质量下降。骨量减少的原因在于青年期骨量积累不足, 成年期骨量丢失加速。尽管后天因素如环境、营养、运动等对骨量的影响不容忽视。

骨形成过程受自身体内全身性和局部性两方面因素的调节, 以维护骨形成和骨吸收的平衡: ①全身性因素的调节即激素的调节, 除上述 GH、IGF-1 外, 雌激素、甲状旁腺激素 (PTH)、降钙素 (CT)、VD、雄激素、皮质类固醇激素、甲状腺激素也发挥重要的作用。②局部细胞因子参与破骨细胞和成骨细胞的功能激活和细胞量的补充。这些细胞因子包括白介素、干扰素、肿瘤坏死因子等, 它们通过信号传输方式发挥生物效应^[22]。神经系统、内分泌系统、免疫系统统一为一个整体调节着机体骨代谢的平衡。

参 考 文 献

- 1 Buonomo FC, Baile CA. The neurophysiological regulation of growth hormone secretion. *Domest Anim Endocrinol*, 1990, 7:435-450.
- 2 Hemann GD. Growth hormone stimulatory effects on osteoclastic resorption are partly mediated by insulin-like growth factor-1: an in vitro study. *Bone*, 1998, 22:25-31.
- 3 Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OGP, et al. Growth hormone and bone. *Endocr Rev*, 1998, 19:55-79.
- 4 Kelly PA, Finidori J, Moulin S, et al. Growth hormone receptor signaling and actions in bone growth. *Horm Res (Basel)*. 2001, 55(Suppl 2): 14-17.
- 5 Banu J, Orhii PB, Okafor MC, et al. Analysis of the effects of growth hormone, exercise and food restriction on cancellous bone in different bone sites in middle-aged female rats. *Mech Ageing Dev*, 2001, 122: 849-864.
- 6 Gevers EF, Loveridge N, Robinson Iain CAF. Bone marrow adipocytes: A neglected target tissue for growth hormone. *Endocrinology*, 2002, 143:

- 4065-4073.
- 7 Svensson J, Lall S, Dickson SL, et al. Effects of growth hormone and its secretagogues on bone. *Endocrinology*, 2001, 14:63-66.
 - 8 Sugimoto T, Kaji H, Nakaoka D. Effect of low-dose of recombinant human growth hormone on bone metabolism in elderly women with osteoporosis. *Eur J Endocrinol*, 2002, 147:339-348.
 - 9 Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, et al. Lumbar bone mineral density at final height and prevalence of fractures in treated children with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87:3624-3631.
 - 10 Semman E. Reduced bone density in women with fracture: contribution of low peak bone density and rapid bone loss. *Osteoporos Int*, 1994, 1 (Suppl 1): 5-25.
 - 11 Fitts JM, Klein RM, Powers C. Estrogen and tamoxifen interplay with T3 in male rats: Pharmacologically distinct classes of estrogen responses affecting growth, bone, and lipid metabolism, and their relation to serum GH and IGF-1. *Endocrinology*, 2001, 142: 4223-4235.
 - 12 Bravenboer N, Engelbregt MJT, Visser NA, et al. The effect of exercise on systemic and bone concentrations of growth factors in rats. *J Orthop Res*, 2001, 19:945-949.
 - 13 Genazzani AD, Stomati M, Strucchi C, et al. Oral dehydroepiandrosterone supplementation modulates spontaneous and growth hormone-releasing hormone-induced growth hormone and insulin-like growth factor-1 secretion in early and late postmenopausal women. *Fertility & Sterility*, 2001, 76:241-248.
 - 14 Camacho-Hubner C, Savage M. Insulin-like growth factor-1 deficiency. *Hormone Research (Basel)*, 2001, 55(Suppl 1): 17-20.
 - 15 Rubin J, Ackert-Bicknell CL, Zhu LRJ, et al. IGF-I regulates osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand in vitro and OPG in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87:4273-4279.
 - 16 Yakar S, Rosen CJ, Beamer Wesley C, et al. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. *J Clin Invest*, 2002, 110: 771-781.
 - 17 Stabrov L, Kasukawa Y, Guo R, et al. Effect of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) plus alendronate on bone density during puberty in IGF-1-deficient MIDI mice. *Bone*, 2002, 30:909-916.
 - 18 Garnero P, Elisabeth SR, Delmas PD. Low serum IGF-1 and occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Lancet (North American Edition)*, 2000, 355:898-899.
 - 19 Hilal G, Massicotte F, Martel-Pelletier J, et al. Endogenous prostaglandin E₂ and insulin-like growth factor 1 can modulate the levels of parathyroid hormone receptor in human osteoarthritic osteoblasts. *J Bone Miner Res*, 2001, 16: 713-721.
 - 20 Kassem M, Okazaki R, Harris SA, et al. Estrogen effects in insulin-like growth factor gene expression in a human osteoblastic cell line with high levels of estrogen receptor. *Journal Calcif Issue Int*, 1998, 62:60-66.
 - 21 Koedam JA, Hoogerbrugge CM, Van SC. Differential regulation of IGF binding proteins in rabbit costal chondrocytes by IGF-1 and dexamethasone. *J Endocrinol*, 2000, 165:557-567.
 - 22 廖二元. 骨质疏松研究的现状与展望. *中华内分泌代谢杂志*, 2002, 18(2):87-89.

(收稿日期:2004-05-25)

(上接第 497 页)

的胎盘素已证实属于胰岛素及胰岛素样生长因子家族,其基因重组产物用 Furin 水解后含 4kD 和 13kD 2 条多肽,有促进细胞增殖和分化的作用^[7]。本研究所用羊胎素为羊胎盘蛋白酶水解提取物,为胎盘水解片段,可能也属于胰岛素样生长因子家族,可刺激成骨细胞的某一信息通路发挥其生物活性。因羊胎素 2.5% 的浓度时促进成骨细胞增殖作用最佳,增加浓度并不能增强刺激作用,因此,其作用可能是通过受体作用机制,羊胎素对骨细胞的这种作用机理有待进一步研究。

本实验采用体外细胞培养的方法,初步证实了羊胎素具有促进成骨细胞增殖、分化和基质矿化的作用,但其作用有待体内实验进一步证实。羊胎素用于人体美容、保健已有数 10 年,尚未见有毒副作用的报道,相信随着今后研究工作的深入,羊胎素将

为骨质疏松症的防治提供新的选择。

参 考 文 献

- 1 杨秀芳,许牡丹,吴明鑫. 活化羊胎素的提取与应用开发. *宝鸡文理学院学报(自然科学版)*, 1999, 19:40-41.
- 2 Weinreb M, Suponitzky I, Keila S. Systemic administration of anabolic dose of PGE₂ in young rats increases the osteogenic capacity of bone marrow. *Bone*, 1997, 20:521-526.
- 3 刘少娟,陈冠敏,何聆. 羊胎素延缓衰老作用的研究. *环境与职业医学*, 2002, 19:196-197.
- 4 岸本进. 从免疫观点看衰老. *最新医学*, 1989, 44:954-958.
- 5 王洪复,主编. *骨细胞图谱与骨细胞体外培养技术*. 上海:上海科学技术出版社, 2001. 60-63.
- 6 Lorenzo J. A new hypothesis for how sex steroid hormones regulate bone mass. *J Clin Invest*, 2003, 111:1641-1643.
- 7 Koman A, Cazaubon S, Couraud PO, et al. Molecular characterization and *in vitro* biological activity of placentin, a new member of the insulin gene family. *J Biol Chem*, 1996, 271:20238-20241.

(收稿日期:2004-06-28)