

基质 GLA 蛋白与绝经后骨质疏松症

杨雅 赖晓阳 王平芳 廖二元

中图分类号: R589.9 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2008)11-0839-03

摘要: 基质 GLA 蛋白(matrix gla protein MGP)是体内软骨内骨形成和血管内钙化的重要调节因子,是矿盐沉积的重要抑制物。近年来发现绝经后妇女在发生骨质疏松症的同时还常伴有血管的钙化,认为两者可能存在着密切的联系。MGP 抑制血管钙化同时与骨代谢密切相关。笔者对 MGP 与绝经后骨质疏松症的关系进行了简要的综述。

关键词: 基质 GLA 蛋白; 血管钙化; 绝经后骨质疏松症

Matrix gla protein and postmenopausal osteoporosis YANG Ya, LAI Xiaoyang, WANG Pingfang, et al.
Institute of Endocrinology and Metabolism, the Second Attached Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Abstract: Matrix Gla protein (MGP) is the inhibitor of calcification of arteries and cartilage to be characterized *in vivo*. MGP might inhibit matrix mineralization. Evidences are accumulating that there is a close relationship between bone and vascular calcification and both organs are regulated by common factors in elderly women. Artery calcification inhibiting of MGP is linked to bone resorption. The relationship between MGP and postmenopausal osteoporosis was reviewed briefly in this article.

Key words: Matrix Gla protein; Vascular calcification; Postmenopausal osteoporosis

基质 GLA 蛋白(matrix gla protein 简称 MGP)是二十世纪八十年代发现的一种低分子蛋白,共有 84 个氨基酸,广泛存在于骨骼、牙质、软骨心肺等组织中。它含有 5 个维生素 K 依赖性氨基酸-r-羧基谷氨酸(Gla)残基^[1]。MGP 是软骨内骨形成和血管内钙化的重要调节因子,是矿盐沉积的重要抑制物。MGP 表达异常与软骨和动脉等组织的细胞外基质异常钙化密切相关,缺乏 MGP 的小鼠因为动脉硬化破裂,2 个月内死亡。此外还有软骨,尤其是生长板软骨钙化异常,导致小鼠的身材矮小,骨质稀松及骨折。由此可见 MGP 是调节软组织病理性钙化和骨形成的重要基质蛋白^[2]。在体内,MGP 主要受许多骨代谢相关的蛋白或因子调节,在骨骼中维生素 D 能刺激它的表达上调。MGP 通过对骨形态蛋白(BMP)发挥作用^[3]。钙、磷及其调节物甲状旁腺激

素(PTH)均能影响或调节 MGP 的表达^[4]。骨折不愈合或延迟愈合的断端骨中成熟的成骨细胞内也有 MGP 的表达异常^[5]。近十余年,MGP 是老年妇女血管钙化研究的热点^[6-8]。然而,许多学者在研究过程中发现,绝经后妇女在发生骨质疏松症的同时还常伴有血管的钙化,认为两者可能存在着密切的联系。虽然目前关于绝经后骨质疏松和血管钙化相关性研究的热点是 MGP,但是国内外还没有 MGP 与绝经后骨质疏松症(PMOP)相关的直接证据,有以下几个方面的线索提示 MGP 可能与 PMOP 相关,本文就此作一综述。

1. 骨质疏松的治疗药物如维生素 D、维生素 K、二磷酸盐、PTH 等均能影响并调节血管或成骨细胞内 MGP 的表达。

二十世纪九十年代,研究人 MGP 基因组序列时就发现该基因两个区域的启动子内含有维生素 D 受体的结合位点。活性维生素 D3 能导致骨细胞快速增加 15 倍的 MGP 表达^[9]。Lavienja A. J. L. M. Braam 等观察了 181 位绝经后妇女补充维生素 D、维生素 K 后颈动脉弹性的改变。3 年后,补充维生素 D、维生素 K 组血管弹性指标如血管顺应系数,扩张

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30860112)

作者单位: 330066 南昌大学第二附属医院代谢内分泌科(杨雅、赖晓阳) 中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所(王平芳、廖二元)

通讯作者: 杨雅, Email: y_y6757@yahoo.com.cn

系数等都没有明显改变,而对照组血管顺应系数,扩张系数明显降低^[10]。动物实验研究结果发现,华法令抑制 MGP 形成后引起的大鼠广泛血管钙化。二磷酸盐干预 2~4 周后能显著改善这种由于 MGP 表达异常引起的大鼠血管钙化,而且使用剂量与骨质疏松的治疗剂量相似。PTH 能诱导成骨细胞 MGP 的表达,参与了 PTH 诱导的骨矿化抑制过程。在人成骨细胞株 MC3T3-E1 的体外研究发现,PTH 处理过的细胞出现了矿化抑制(30% 3 h 后被抑制,50% 6 h 后被抑制)。PTH 处理后的成骨细胞 3 h 后开始诱导 MGP 的 mRNA 快速表达,6 h 后 MGP 的 mRNA 的表达增加 6~8 倍。小鼠颅骨注射 PTH 也会使 MGP 的 mRNA 的表达增加 2 倍。华法令是 MGP 羧基的抑制剂,它能逆转 PTH 的这种效应,而维生素 K 是 MGP 羧化酶辅因子,它则能加强 PTH 的这种效应。最新研究还发现 PTH 可能是通过蛋白激酶 A (PKA),细胞外信号调节激酶途径调节成骨细胞内 MGP 的表达^[11]。这些研究结果提示血管钙化和 PMOP 有可能通过 MGP,存在某些共同的发病途径或联系。MGP 是绝经后女性血管钙化发生的重要因子,同时其也可能参与了骨质疏松症的发病过程。

2. 亚洲几个国家,如日本、韩国发现 MGP 基因的多态性与骨密度及女性绝经后骨质疏松相关^[12,13]。

Tsukamoto K 等分析 460 位老年日本女性的基因多肽性时发现人 MGP 基因 CA 重复序列与骨密度密切相关。根据 CA 重复的次数 13~18 次不等分为 6 种基因型(等位基因 A1~A6)。214 例缺乏 A2 等位基因的妇女(212 bp,含 17 个 CA 重复序列)其骨密度显著低于有此等位基因的其他 246 位妇女。Kinoshita H 等发现维生素 K 依赖的 γ -谷氨酸羧化酶(GGCX)基因多肽性与前臂骨密度密切相关。在研究中,筛查 550 位日本老年女性该基因外显子多肽性,并发现了一个非同义单核苷酸多肽性(SNP)。绝经后老年女性中大于 75 岁者有 325-Gln 较有 325-Arg/Gln or 325-Arg 前臂骨密度更高。

3. MGP 是胎球蛋白-MGP-矿化复合物(FMC)的重要组成部分。

2002 年,PAUL A. PRICE 等使用第一代二磷酸盐 etidronate 抑制骨矿化时,在小鼠血清中发现一种高分子量有 MGP 参与的复合物-钙、磷、胎球蛋白、MGP 复合物。其中钙磷矿化物约 18%,胎球蛋白占 80%,MGP 约 2%^[14-16]。提示 MGP 可能是以胎球蛋白-MGP-矿化复合物的形式来影响骨矿化的改变。

另外,抑制骨吸收的药物如降钙素、OPG、及 alendronate 等能完全抑制 FMC 的形成,推测 MGP 有可能通过 FMC 的形式参与了松质骨的骨重构。因为在骨重构单位中,血清中的钙磷含量与破骨细胞和成骨细胞的活动状态所决定,当 etidronate 抑制骨矿化时破骨细胞功能活跃,血清中钙磷急剧增高 MGP 及胎球蛋白与之结合,抑制钙磷在骨骼的沉积。降钙素、OPG、及 alendronate 抑制骨吸收通过抑制 MGP 及胎球蛋白与钙、磷相结合而实现^[17]。另一方面,M. R. ROY 等发现 MGP 可能通过与羟磷灰石(HA)结合来实现抑制矿化的作用,而体内的离子环境能显著地改变 MGP 与 HA 的结合能力。钙离子能显著增加 MGP 与 HA 的结合能力,而磷和镁则能抑制 MGP 与 HA 的结合^[18]。

4. 近几十年来,很多临床研究发现维生素 K 尤其是维生素 K₂ 的缺乏会引起绝经后骨质疏松^[19-22]。

维生素 K 是一种脂溶性维生素,近年来发现维生素 K 人体骨代谢密切相关,维生素 K 尤其是维生素 K₂ 的缺乏与绝经后骨质疏松密切相关,部分骨质疏松性骨折患者血中维生素 K 水平明显低下。维生素 K 摄入量长期低下者,其股骨颈骨折的危险性增高。接受抗凝治疗者,其脊椎骨折的发生率远远超过预测值,治疗时间愈长,其危险性亦愈高。动物实验和人类骨质疏松治疗试验均证实补充维生素 K 可促进骨形成,降低骨分解代谢,有效的增加骨密度,对骨质疏松有积极的预防和治疗作用,维生素 K₂ 能有效的治疗和预防新发的骨折^[23]。此外,有研究表明,髌骨骨折后妇女维生素 K₁ 血浆浓度明显降低,新发股骨颈骨折或压缩性腰椎骨折患者的血清维生素 K₁、MK(menaquinone,维生素 K₂) 浓度亦较前下降^[24],维生素 K 还可能成为评价骨代谢新的有效生化指标^[25,26]。虽然维生素 K 缺乏引起绝经后骨质疏松症已十分明确,但其机理一直不明,维生素 K 是 MGP 中的谷氨酸羧化所必须的,维生素 K 缺乏时,MGP 的谷氨酸羧化异常有可能是导致维生素 K 缺乏后绝经后骨质疏松的发病机制之一。因为 MGP 本身就是一种维生素 K 依赖蛋白,作为维生素 K 依赖羧化酶辅因子,可将一些 MGP 中的谷氨酸残基羧化为 γ -羧化谷氨酸残基。

综上所述,无论是基因背景,动物试验,还是细胞试验,临床研究,各方面的资料都提示 MGP 与绝经后骨质疏松症有着千丝万缕的联系,影响着绝经后女性血管钙化的同时可能影响骨质疏松症的发

生,但是目前国内外这方面的研究不多,因而有必要进行深入的临床和基础研究来探讨 MGP 在绝经后女性骨质疏松发病机制中所起的作用,为绝经后骨质疏松症的防治提供更新更好的方法。

【 参 考 文 献 】

- [1] Price PA, Fraser JD, Metz-Virc A. Molecular cloning of matrix Gla protein: implications for substrate recognition by the vitamin K-dependent gamma-carb oxylase. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1987, 84 (23) :8335-8339.
- [2] Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*, 1997, 386(6620) :78-81.
- [3] Haaijman A, D'Souza RN, Bronckers AL, et al. OP-1 (BMP-7) affects mRNA expression of type I, II, X collagen, and matrix Gla protein in ossifying long bones *in vitro*. *J Bone Miner Res*, 1997, 12 (11) :1815-1823.
- [4] Nakatani S, Mano H, Ryanghyok IM, et al. Excess magnesium inhibits excess calcium-induced matrix-mineralization and production of matrix gla protein (MGP) by ATDC5 cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 348(3) :1157-1162.
- [5] Lawton DM, Andrew JG, Marsh DR, et al. Expression of the gene encoding the matrix gla protein by mature osteoblasts in human fracture non-unions. *Mol Pathol*, 1999, 52(2) :92-96.
- [6] Shanahan CM, Weissberg PL, Metcalfe JC. Isolation of gene markers of differentiated and proliferating vascular smooth muscle cells. *Circ Res*, 1993, 73(1) :193-204.
- [7] Shanahan CM, Cary NR, Metcalfe JC, et al. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*, 1994, 93(6) :2393-2402.
- [8] Braam LA, Dissel P, Gijssbers BL, et al. Assay for human matrix gla protein in serum: potential applications in the cardiovascular field. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(5) :1257-1261.
- [9] Cancela L, Hsieh CL, Francke U, et al. Molecular structure, chromosome assignment, and promoter organization of the human matrix Gla protein gene. *J Biol Chem*, 1990, 265 (25) :15040-15048.
- [10] Lavienja AJLM, Braaml, Arnold P. G. Hoeks, Fred Brouns, et al. Beneficial effects of vitamins D and K on the elastic properties of the vessel wall in postmenopausal women: a follow-up study. *Thromb Haemost*, 2004, 91(2) :373-380.
- [11] Suttamanatwong S, Franceschi RT, Carlson AE, et al. Regulation of matrix Gla protein by parathyroid hormone in MC3T3-E1 osteoblast-like cells involves protein kinase A and extracellular signal-regulated kinase pathways. *J Cell Biochem*, 2007, 102(2) :496-505.
- [12] Tsukamoto K, Orimo H, Hosoi T, et al Association of bone mineral density with polymorphism of the human matrix Gla protein locus in elderly women. *J Bone Miner Metab*, 2000, 18(1) :27-30.
- [13] Kinoshita H, Nakagawa K, Narusawa K. A functional single nucleotide polymorphism in the vitamin-K-dependent gamma-glutamyl carboxylase gene (Arg325Gln) is associated with bone mineral density in elderly Japanese women. *Bone*, 2007, 40(2) :451-456.
- [14] Price PA, Nguyen TM, Williamson MK. Biochemical characterization of the serum fetuin-mineral complex. *J Biol Chem*, 2003, 278 (24) : 22153-22160.
- [15] Price PA, Lim JE. The inhibition of calcium phosphate precipitation by fetuin is accompanied by the formation of a fetuin-mineral complex. *J Biol Chem*, 2003, 278(24) :22144-22152.
- [16] Price PA, Williamson MK, Nguyen TM, et al. Serum levels of the fetuin-mineral complex correlate with artery calcification in the rat. *J Biol Chem*, 2004, 279(3) :1594-1600.
- [17] Price PA, Caputo JM, Williamson MK. Bone origin of the serum complex of calcium, phosphate, fetuin, and matrix Gla protein: biochemical evidence for the cancellous bone-remodeling compartment. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(7) :1171-1179.
- [18] ROY ME, NISHIMOTO SK. Matrix Gla Protein Binding to Hydroxyapatite Is Dependent on the Ionic Environment: Calcium Enhances Binding Affinity but Phosphate and Magnesium Decrease Affinity. *Bone*, 2002, (2) :296-302.
- [19] Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Menatetrenone (vitamin K₂) and bone quality in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Nutr Rev*, 2006, 64(12) :509-517.
- [20] Yasui T, Miyatani Y, Tomita J, et al. Effect of vitamin K₂ treatment on carboxylation of osteocalcin in early postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*, 2006, 22(8) :455-459.
- [21] Adams J, Pepping J. Vitamin K in the treatment and prevention of osteoporosis and arterial calcification. *Am J Health Syst Pharm*, 2005, 62(15) :1574-1581.
- [22] Susanne Bügel. Vitamin K and Bone Health in Adult Humans. *Vitamins & Hormones*, 2008, 78 :393-416.
- [23] Masataka S, Yumiko S, Choju A, et al. Vitamin K₂ (Menatetrenone) Effectively Prevents Fractures and Sustains Lumbar Bone Mineral Density in Osteoporosis. *J. Bone Miner Res*, 2000, 15 :515-521.
- [24] Binkley NC, Suttie JW. Vitamin K. nutrition and osteoporosis. *J Nutr*, 1995, 125 :1812-1821.
- [25] Heiss C, Hoesel LM, Wehr U, et al. Vitamin K combination with other biochemical markers to diagnose osteoporosis. *Biomarkers*, 2004, 9 (6) :479-488.
- [26] Heiss C, Hoesel LM, Wehr U, et al. Diagnosis of Osteoporosis with Vitamin K as a New Biochemical Marker. *Vitamins & Hormones*, 2008, 78 :417-434.

(收稿日期:2008-07-16)