

瘦素对骨质疏松症效应的研究进展

吴岩 许应星 肖鲁伟 童培建 吴承亮

中图分类号: R589.9 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2010)05-0377-04

摘要: 瘦素作为一种内分泌激素,通过中枢和外周两种途径调节骨代谢。瘦素的中枢效应可能是通过下丘脑、交感神经系统以及 β 受体而最终引起骨量减少,瘦素的外周效应可能是通过骨髓基质细胞,骨化细胞和破骨细胞 3 个方面起作用并最终引起骨量增加。瘦素对骨代谢的整体作用可能取决于血清瘦素的水平及血脑屏障的通透性。

关键词: 瘦素; 骨代谢; 中枢效应; 外周效应

The development of leptin's effects on the osteoporosis research WU Yan, XU Yingxing, XIAO Luwei, et al. Zhejiang Chinese Medical University First Clinical Medical College, Hangzhou 310053, China

Corresponding author: XIAO Luwei, Email: wuyanlinjing@163.com

Abstract: As an endocrine hormone, leptin regulates bone metabolism through the central way and peripheral way. The central effect of leptin causes bone loss possibly through the hypothalamus, the sympathetic nervous system and β -adrenergic receptor. The peripheral effects of leptin can increase bone mass possibly by bone marrow stromal cells, ossification cells and osteoclasts. The overall role of leptin on the bone metabolism may be depended on the level of serum leptin and the permeability of blood-cerebral barrier.

Key words: Leptin; Bone metabolism; Central effect; Peripheral effect

以往认为骨量的调控取决于激素的调控、营养状态、物理因素、免疫功能和遗传基因等,而且研究的重点也只着重于骨量的局部调控,即研究影响骨量的自分泌、旁分泌、内分泌和系统因子这些体液调节因素。然而,瘦素(leptin)^[1]在骨代谢中的地位和作用逐渐被认识并得到重视,并且认为其中可能存在很多不为人知却极为关键的重要机制。现将瘦素与骨代谢的相关性研究综述如下:

1 瘦素简介

1994 年美国 Howard Hughes 医学研究所首次通过 ob/ob 小鼠基因定位克隆发现了 ob 基因表达产物瘦素^[2],研究证实,瘦素为一种内分泌激素,其缺乏将导致 ob/ob 小鼠的病理性肥胖,因此将其命名为希腊语“Leptin”(苗条的,瘦的)。瘦素是 ob 基因编码的分子质量约为 16 ku 的含有 164 个氨基酸的多肽类激素。人类瘦素基因定位于染色体 7q 31.3

区,为单拷贝基因,该基因主要在白色脂肪中表达,白色脂肪分泌瘦素与体脂含量成正比。此外瘦素分泌受多种因素调节,女性瘦素分泌为男性的 2~3 倍,胰岛素、糖皮质激素可促进瘦素分泌,而禁食、生长激素、甲状腺素和儿茶酚胺类物质则抑制瘦素分泌^[3]。瘦素受体共有 6 种异构体,但仅有瘦素长型受体具有信号传递功能,其主要在下丘脑表达,此外肝脏、肺脏、肾脏、胰岛、脂肪细胞和骨髓中均有表达。瘦素的受体后作用主要是通双向激活 Janus (JAK) 或信号转录激活蛋白途径来促进细胞内基因转录来发挥生物学效应^[4,5]。肾脏是瘦素的主要清除器官,瘦素主要以原形从肾小球滤过,继而肾小管摄取原尿中的瘦素并降解后随尿排出^[6]。

2 瘦素影响骨代谢的中枢效应

现在越来越多的研究者开始关注中枢神经系统在骨代谢中的地位和作用,其研究的焦点集中在下丘脑瘦素表达、交感神经系统以及 β 受体拮抗剂等方面。

2.1 下丘脑瘦素与骨代谢

作者单位: 310053 杭州,浙江中医药大学第一临床医学院

通讯作者: 肖鲁伟, Email: wuyanlinjing@163.com

瘦素的中枢作用可能是通过其对下丘脑神经肽通路的影响而实现,在下丘脑瘦素与受体结合,直接抑制神经肽 Y (NPY) mRNA 的表达^[7],使 NPY 的产生减少,瘦素通过与下丘脑受体结合而阻止骨形成。瘦素信号系统异常可导致性功能低下及皮质功能减退,两者均可导致骨量减低,然而 Ducy 等^[8-9]发现瘦素基因缺陷小鼠(ob/ob)和瘦素受体基因缺陷小鼠(db/db)均有野生鼠 2~3 倍的总骨量。一般来说,性腺功能低下可引起低骨密度表型,而这两种突变鼠均有骨形成增加并导致骨密度增加。为了阐明 ob/ob 鼠的骨密度升高是继发于肥胖还是瘦素通路异常,研究者用低脂饮食推迟 ob/ob 鼠肥胖的发生,结果发现骨密度的增高早于肥胖的发生,而 ob/+ 杂合鼠不表现肥胖也有较高骨密度,提示骨密度的增高是继发于瘦素通路异常。Ebihara 等^[10]也证明了这一发现,并且进一步强调是由于瘦素信号缺失导致了骨形成增加。其证据是先天缺乏脂肪 A-ZIP/F1 转基因小鼠由于没有脂肪而瘦素水平极低,尽管体重减轻,但也表现出高骨量。另外,黑皮素受体缺乏的小鼠重度肥胖但并无骨量的异常。骨形态计量法发现,瘦素是通过影响成骨细胞来抑制骨形成,瘦素对破骨细胞的分化和功能无影响,但是成骨细胞表面无瘦素受体,说明瘦素不是直接作用于成骨细胞。Ducy 等^[9]研究发现给 ob/ob 鼠脑室内注射瘦素,同时切出卵巢已消除性功能矫正后对骨量的影响,瘦素治疗后 ob/ob 鼠骨密度迅速减少,骨组织学恢复正常,野生鼠脑室内注射瘦素后也表现为骨密度的明显下降,由于脑室内注射不影响瘦素的血浆浓度,该项研究可证实瘦素通过中枢神经系统抑制骨形成。研究还发现,瘦素可增加下丘脑促性腺激素释放激素的释放,进而控制卵巢周期与雌激素的产生,并由此间接调节骨生长^[11]。营养不良和低体重可通过雌激素依赖或非雌激素依赖途径增加 OP 的风险^[12]。综合既往的研究,Whitfield^[13]认为瘦素是一种抗骨生成因子,可能通过刺激一种脑源性抗骨生成因子的释放,发挥抑制骨生成作用。由此推论如 OP 等代谢性骨病也存在瘦素介导的中枢性调控。

2.2 瘦素交感神经系统与骨代谢

Takeda 等^[14]否定了垂体在中枢与骨形成之间的中继作用。因为如果垂体是瘦素信号通路的中继站,那么当垂体功能丧失时必然继发高骨量,而临床观察则显示低骨量并伴随多种促进骨丢失的内分泌异常。进一步的研究表明,ob/ob 鼠的交感神经活

性是降低的,且瘦素能通过下丘脑腹内侧素增强交感神经的活性^[15-16]。另外,多巴胺转运缺陷的大鼠存在低骨量的表型。因此,研究者猜想瘦素抑制骨形成是通过交感神经系统发挥作用的。进一步发现,缺乏多巴胺 β 羟化酶(去甲肾上腺素及肾上腺素合成的关键酶)的小鼠表现出高骨量而且即使对其脑室内注入瘦素仍是如此,尽管其体重是下降的。此外, β 受体激动剂异丙肾上腺素能使骨形成和骨量降低,而 β 受体拮抗剂(普萘洛尔)作用则相反,而且无论是 β 受体激动剂或是抑制剂在影响骨量的同时对体重均无影响,这就从另一方面证明了瘦素调控体重和骨量的作用是通过不同途径的。此外,免疫定位和电镜观察显示在成骨细胞和骨小梁附近有交感神经纤维存在。Takeda 等^[14]也证明了瘦素通过交感神经作用在骨组织中的效应器是成骨细胞,且作用受体是 β_2 受体而非其他突触后膜上的 α 或 β 受体。当成骨细胞上的 β_2 受体被激活后,会引起 RANKL、IL-6、IL-11、PGE₂ 等的表达^[17-18],刺激骨髓细胞中破骨细胞的生成和分化,从而导致骨量的下降。综合以上发现,研究者推论交感神经系统是瘦素中枢调控骨形成的下游媒介,且不参与瘦素对体重的调节^[14]。

2.3 β 受体拮抗剂与骨代谢

Takeda 等^[14]给予野生型及去卵巢大鼠普萘洛尔,发现其能增加骨形成和成骨细胞的数量,这提示 β 受体拮抗剂对于治疗绝经后妇女骨质疏松症可能有着潜在的效果。Sseur 等^[19]则证明普萘洛尔对大鼠悬尾导致的废用性骨丢失具有治疗效果。近来 Pasco 等^[20]的 Geelong 骨质疏松病例对照研究显示,使用普萘洛尔的 50 岁以上妇女比未使用者骨折率 30%,且骨密度明显高于后者,这证明 β 受体拮抗剂对于人类骨骼是有作用的。Schlienger 等^[21]的病例对照研究也证实 β 受体拮抗剂单用或与噻嗪类利尿药合用均可降低人群中(包括男性和女性)的骨折危险度。Kyunghwa 等^[22]对大鼠悬尾导致的废用性骨丢失中发现 β 受体拮抗剂^[17-18]可能是通过直接效应和间接效应两中途径影响骨代谢的,直接效应是通过成骨细胞上的受体 β 受体拮抗剂起作用的,间接效应是通过调节脂肪细胞分泌瘦素起作用, β 受体拮抗剂的整体效应是引起骨量增加,但具体机制还不是很清楚。

3 瘦素影响骨代谢的外周效应

瘦素的外周效应可能是通过骨髓基质细胞,骨

化细胞和破骨细胞三个方面起作用并最终引起骨量增加。

3.1 瘦素对骨髓基质细胞分化的影响

人骨髓基质细胞具有向骨化细胞或脂肪细胞分化的潜能,OP 患者中不仅骨祖细胞减少,骨髓基质细胞本身的骨化能力也降低。Thomas 等^[23]研究表明骨髓基质细胞可能是瘦素作用的靶细胞。此研究还发现,瘦素不影响核心结合因子(cbfa1)及过氧化物酶体增殖活化受体(PPAR γ_2)的表达,也不影响骨髓基质细胞的增殖,但却呈剂量、时间依赖性地提高了碱性磷酸酶(ALP)、I 型胶原及骨钙素(OC)的 mRNA 与蛋白质水平并使长期培养的骨髓基质细胞矿化基质增加了 59%。同时,瘦素可使脂肪细胞成熟水平下降,而认为瘦素可直接作用于人的骨髓基质细胞,促使其向骨化细胞分化,抑制其向脂肪细胞分化,且主要作用于骨化细胞和脂肪细胞分化成熟的晚期阶段。

3.2 瘦素对成骨细胞的影响

Reseland 等^[24]首次证实了瘦素及受体在原代培养的正常人类成骨细胞的表达,另外还发现瘦素仅仅在成骨细胞的矿化和(或)骨细胞转换期检测到。Steppan 等^[25]对缺乏瘦素的、肥胖的瘦素基缺陷小鼠(ob/ob 小鼠)研究表明,瘦素能显著增加小鼠的股骨长度、总骨面积、骨矿含量和骨密度。Gordeladze 等^[26]直接在体外培养的人髂嵴骨化细胞加入瘦素(100 ng/ml),结果发现瘦素瘦素能促进胶原合成,可刺激骨化细胞的增殖、分化与矿化,保护分化成熟的骨化细胞,使之凋亡减少,并促使骨化细胞转化为骨细胞并发现内源性瘦素主要表达于基质细胞和骨化细胞成熟晚期,提示瘦素作用存在时序性。最近, Lee 等^[27]证实骨化细胞可表达功能性 OB-R,通过 JAK-STAT 途径激活信号转导通路。

3.3 瘦素对破骨细胞的影响

人骨髓基质细胞不仅能表达功能性瘦素受体,还能表达两种重要的破骨细胞因子即受体活化因子配体(RANKL)和护骨素(OPG)。目前认为在骨髓微环境中 OPG 作为一种 RANKL 的受体,竞争性阻断了 RANKL 与 RANK 结合,从而抑制了破骨细胞的分化、成熟,并诱导其凋亡。Burguera 等^[28]建立了去卵巢大鼠骨丢失的模型。发现瘦素可减少大鼠小梁骨丢失率,防止其小梁骨结构改变及骨膜骨形成。Holloway 等^[29]研究发现:在人巨噬细胞集落刺激因子(hM-CSF)及 sRANKL 存在的条件下,瘦素能抑制破骨细胞,且该抑制作用是间接的或是通过

CD14-PBMC 介导的:同时瘦素能增加 CD14-PBMC 上 OPG 的 mRNA 及其蛋白质的水平,而不增加 CD14 上的 OPG 的表达,由此进一步支持了瘦素通过 OPG/RANK 系统抑制破骨细胞功能,局部调控骨量的假说。Cornish 等^[30]研究表明瘦素可减少破骨细胞形成,并且瘦素不作用于成熟的破骨细胞。

4 瘦素与骨质疏松症

Chubak 等^[31]通过研究绝经后妇女,发现瘦素与骨密度呈显著负相关,推测瘦素可能是导致绝经后妇女骨量丢失的原因。Scariano 等^[32]通过调查 100 例绝经后妇女和 37 名男性,发现瘦素与骨密度相关,校正骨密度后瘦素与碱性磷酸酶活性呈正相关,提示瘦素可影响老年男性及女性的成骨细胞活性,从而对骨密度产生作用。张华等^[33]使用颌骨口服液治疗绝经后骨质疏松患者 30 例,发现该药是通过调节血清瘦素水平来治疗绝经后骨质疏松症,间接的证实了调节血清瘦素水平可以治疗绝经后骨质疏松症。罗南萍等^[34]通过研究 65 例老年骨质疏松症患者,结果显示血清瘦素水平影响老年人成骨细胞活性,因此可以通过调节血清瘦素水平治疗老年骨质疏松症。

5 小结

综上所述,瘦素通过中枢和外周两种途径调节骨代谢。中枢机制可能是通过下丘脑-交感神经- β 受体途径导致骨量减少,外周效应可能是通过影响骨髓基质细胞,骨化细胞和破骨细胞 3 个方面而最终起到改善骨质疏松的作用。瘦素对骨代谢的整体作用可能是其中枢负性作用及外周正性作用两方面综合调节的结果,其效应可能取决于血浆瘦素的水平^[35-36]及血脑屏障的通透性^[37]。随着对瘦素研究的逐渐深入,有望在骨质疏松的治疗方面取得新的进展。

【参考文献】

- [1] 邓红文,刘耀中. 骨质疏松学前沿. 北京:高等教育出版社, 2005:1-7.
- [2] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature, 1994, 372 (6505): 425, 432.
- [3] Trayhurn Hoggard N, Mercer JG, et al. Leptin: fundamental aspects. Int J Obese Relat, Metab Disord, 1999, 23 Suppl 1: 22-28.
- [4] Lin J, Barb CR, Matteri RL, et al. Long form leptin receptor mRNA expression in the brain, pituitary, and other tissues in the

- pig. *Domest Anim Endocrinol*, 2000, 19 (1) :53,61.
- [5] Hamrick MW, Della Fera MA, Hoi YH, et al. Injections of leptin into rat ventromedial hypothalamus increase adipocyte apoptosis in peripheral fat and in bone marrow. *Cell Tissue Res*, 2007, 327: 133-141.
 - [6] Meyer C, Robson D, Rackovsky N, et al. Role of the kidney in human Leptin metabolism. *Am-J Physiol*, 1997, 273:903-907.
 - [7] Nan Sy, Kratzsch J, Kin KW, et al. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of leptin, NPY, and α -MSH in obese women and their relationship to negative energy balance. *J Clin Endo Meta*, 2001, 80 (10) :4849-4853.
 - [8] Ducy P, Schinke T, Karsenty G. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science*, 2000, 289 (5484) : 1501-1504.
 - [9] Ducy P, Amblin M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell*, 2000, 100 (2) :197-207.
 - [10] Ebihara K, Ogawa Y, Masuzaki H, et al. Transgenic overexpression of leptin rescues insulin resistance and diabetes in a mouse model of lipotrophic diabetes. *Diabetes*, 2001, 50: 1440-1448.
 - [11] Reseland JE, Girdeladze JO. Role of leptin in bone growth: central player or peripheral supporter? *FEBS Lett*, 2002, 528 (1-3) :40-42.
 - [12] Munoz MT, Argente J. Anorexia nervosa female adolescents: endocrine and bone mineral density disturbances. *Eur J Endocrinol*, 2002, 147 (3) :275-286.
 - [13] Whitfield JF. Leptin: brains and bones. *Expert Opin Investig Drugs*, 2001, 10 (9) :1617-1622.
 - [14] Takeda S, Eleftheriou F, Levasseur R, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell*, 2002, 111: 305-317.
 - [15] Tanida M, Nagai K, Kaneko H. Activation of the renal sympathetic nerve by leptin micro-injection into the ventromedial hypothalamus in rats *In Vivo*, 2003, 17:213-217.
 - [16] Seals DR, Bell C. Chronic sympathetic activation: consequence and cause of age-associated obesity? *Diabetes*, 2004, 53: 276-284.
 - [17] Takeuchi T, Tsuboi T, Arai M, et al. Adrenergic stimulation of osteoclastogenesis mediated by expression of osteoclast differentiation factor in MC3T3-E1 osteoblast-like cells. *Biochem Pharmacol*, 2001, 61:579-586.
 - [18] Kondo A, Mogi M, Koshihara Y, et al. Signal transduction system for interleukin-6 and interleukin-11 synthesis stimulated by epinephrine in human osteoblasts and human osteogenic sarcoma cells. *Biochem Pharmacol*, 2001, 61:319-326.
 - [19] Sseur R, Sabatier J P, Potrel Burgot C, et al. Sympathetic nervous system as transmitter of mechanical loading in bone. *Joint Bone Spine*, 2003, 70:515-519.
 - [20] Pasco JA, Henry MJ, Sanders KM, et al. Beta-adrenergic blockers reduce the risk of fracture partly by increasing bone mineral density: Geelong Osteoporosis Study. *Bone Miner Res*, 2004, 19: 19-24.
 - [21] Schlienger RG, Kraenzlin ME, Jick SS, et al. Use of beta-blockers and risk of fractures. *JAMA*, 2004, 292:1326-1332.
 - [22] Kyughwa B, Susan A. b-Adrenergic blockade and leptin replacement effectively mitigate disuse bone loss. *JBMR*, 2009; 24:792-799.
 - [23] Homas T, Gori F, Khosla S, et al. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology*, 1999, 140: 1630-1638.
 - [24] Reseland JE, Syversen U, Bakke I, et al. Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *Bone Miner Res*, 2001, 16: 1426-1433.
 - [25] Stepan 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.
 - [26] Girdeladze JO, Drevon CA, Syversen U, et al. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: Impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *J Cell Biochem*, 2002, 85 (4) : 825-836.
 - [27] Lee YJ, Park JH, Ju SK, et al. Leptin receptor isoform expression in rat osteoblasts and their functional analysis III. *FEBS Lett*, 2002, 528:43-47.
 - [28] Burguera B, Hofbauer LC, Thomas T, et al. Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinology*, 2001, 142 (8) :3546-3553.
 - [29] Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *Bone Miner Res*, 2002, 17 (2) :200-209.
 - [30] Cornish J, Callon KE, Bava U, et al. Leptin directly regulates bone cell function *in vitro* and reduces bone fragility *in vivo*. *J Endocrinol*, 2002, 175:405-415.
 - [31] Chubak J, Ulrich CM, Tworoger SS, et al. Effect of exercise on bone mineral density and lean mass in postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc*, 2006, 38 (7) : 1236-1244.
 - [32] Scariano JK, Garry PJ, Montoya GD, et al. Serum leptin levels, bone mineral density and osteoblast alkaline phosphatase activity in elderly men and women. *Mech Ageing Dev*, 2003, 124 (3) : 281-286.
 - [33] 张华, 陈敢峰, 吴俊哲, 等. 驳骨灵口服液对绝经后骨质疏松症患者血清瘦素、一氧化氮及白介素-6的影响. *中医正骨*, 2008, 20 (7) :6-7.
 - [34] 罗南萍, 牛爱军, 齐法莲, 等. 血清 Leptin、IGF-I、IL-2 检测在老年骨质疏松症患者的应用探讨. *放射免疫学杂志*, 2006, 19 (5) :389-391.
 - [35] Aline M, Raphaël de V, Valentin D, et al. Leptin modulates both resorption and formation while preventing disuse-induced bone loss in tail-suspended female rats. *Endocrinology*, 2005, 146 (8) :3652-3659.
 - [36] Burguera B, Couce ME, Curran GL, et al. Obesity is associated with a decreased leptin transport across the blood-brain barrier in rats. *Diabetes*, 2000, 49 (7) :1219-1223.
 - [37] Confavreux CB, Levine RL, Karsenty G. A paradigm of integrative physiology, the crosstalk between bone and energy metabolisms. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2009, 310 (1-2) : 21-29.

(收稿日期:2009-12-22)