

铁过载与骨质疏松关系的研究进展

李光飞 徐又佳 钱忠明

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2010)10-0794-04

摘要: 铁作为机体必需的营养元素,起着重要的生物学功能,但是铁过多也会对细胞和组织产生危害。已经发现铁过载与骨质疏松之间存在某些联系。铁过载可能引起骨质疏松,但是此病理过程及铁的具体作用尚未明确。最近的报道认为:在实验水平上,铁过载可能抑制成骨细胞的功能并增加破骨细胞的活性;在临床水平上,骨质疏松症发生于多种与铁过载相关的疾病患者中。因此本文就体内铁过载和骨质疏松的关系的临床和实验研究作一综述。

关键词: 铁; 铁过载; 骨质疏松

Research progress in the relationship between iron overload and osteoporosis LI Guangfei, XU Youjia, QIAN Zhongming. Department of Orthopaedics, Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, China

Corresponding author: XU Youjia, Email: xuyoujia@medmail.com.cn

Abstract: Although iron is an essential nutrient with crucial biological function in the body, too much iron is harmful to both cells and tissues. Iron overload has already been demonstrated to be associated with osteoporosis. Iron overload may cause osteoporosis. However, the pathogenesis and exact function of iron have not been clarified. The latest reports indicate that: on the experimental level, iron overload may inhibit the function of osteoblasts and increase the activity of osteoclasts. On the clinical level, osteoporosis occurs in the patients with iron overload-associated diseases. In this article the author reviews the clinical and experimental studies on the association of iron overload with osteoporosis.

Key words: Iron; Iron overload; Osteoporosis

铁作为人体必需的微量元素之一,起着重要的生物学功能,红细胞的正常功能、氧化代谢、免疫应答都需要铁的参与,但是“铁过载”也会对细胞和组织产生危害。当血液中的铁超过转铁蛋白结合能力时,就会产生血液中未被转铁蛋白结合的游离铁,游离铁继而沉积于组织中便形成“铁过载”。近几年来许多研究结果认为:“铁过载”与骨质疏松关系密切,本文就体内“铁过载”与骨质疏松关系的实验和临床研究做一综述。

1 实验研究

1.1 动物实验

基金项目: 江苏省医学重点人才项目(RC2007100); 江苏省自然科学基金题(BK2008165)

作者单位: 215004 苏州,苏州大学附属第二医院骨科(李光飞、徐又佳); 香港理工大学生物化学系铁代谢实验室(钱忠明)

通讯作者: 徐又佳, Email: xuyoujia@medmail.com.cn

2004 年 Isomura 等^[1]对绝经大鼠高铁饮食后体重及骨代谢指标变化进行研究。实验首先将大鼠分为两组,年轻雌性大鼠组和绝经大鼠组,均给予正常饮食,两周后将绝经大鼠组再分为两组,分别给予高铁饮食(乳酸铁)和正常饮食,四周后观察各组大鼠体重及骨代谢指标变化。研究结果显示:年轻雌性大鼠的体重增加了约 21.5%,正常饮食的绝经大鼠体重几乎无变化,而高铁饮食后的绝经大鼠体重则明显减轻。该研究最后认为:这可能与高铁饮食后转化生长因子- β (TGF- β)和骨桥蛋白(osteopontin)增加有关。另有研究认为:TGF- β 可以使细胞核因子 KB 受体活化因子配基(RANKL)诱导的破骨细胞形成增加^[2];骨桥蛋白可以通过细胞核因子 KB 受体活化因子/细胞核因子 KB 受体活化因子配基(RANK/RANKL)途径参与破骨细胞介导的骨吸收^[3]。2006 年, Liu 等^[4]去除大鼠卵巢制作骨质疏松模型,然后观察大鼠体内铁的变化,结果显示:去

势大鼠体内游离铁的含量较假手术组显著增加;为了进一步证实该骨质疏松模型的形成与铁有关,Liu 等^[4]又在大鼠去势后第二天开始给予口服铁螯合剂,9 w 后观察其对骨质疏松模型形成的影响,结果显示:口服铁螯合剂之后骨矿物质密度依旧比假手术组低,但是与未口服铁螯合剂相比,骨矿物质密度显著增加。2008 年,Kudo 等^[5]研究了铁过载对雄性大鼠股骨骨矿物质密度的影响。实验将大鼠分为处理组和对照组,给予处理组尾静脉注射胶体铁,给予对照组尾静脉注射生理盐水,研究结果显示:注射胶体铁 4 w 后大鼠的股骨骨矿物质密度显著降低。对此,另有文献报道:铁过载可能通过氧化应激产生的活性氧自由基(ROS)参与骨质疏松的病理过程^[6]。

1.2 模型实验

2008 年 Guggenbuhl 等^[7]用羟磷灰石结晶构成的羧甲基化聚合球制作模型,该模型模拟编织骨的钙化。实验将该模型置于含有不同浓度铁的体液(合成培养基)中进行孵育,观察铁在离体状态下对羟磷灰石结晶生长的影响,结果发现:在含铁的体液中进行孵育后钙、磷含量下降了 3~4 倍,而钙/磷之比却增加了 1.3~1.4 倍,并且随着体液中铁的浓度增加,钙的含量呈逐渐减少趋势。该研究提示:铁在没有细胞间相互作用和酶的作用下可以抑制羟磷灰石结晶的生长,从而表明铁对骨的钙化存在直接抑制作用。

1.3 细胞实验

2009 年 Yamasaki 等^[8]研究了三价铁(枸橼酸铁铵,FAC)对成骨细胞系 MC3T3-E1 和 ROB 细胞增值、分化和矿化的影响。实验分为对照组和处理组,处理组中 FAC 的浓度分别为:0.1 $\mu\text{g/mL}$ 、0.5 $\mu\text{g/mL}$ 和 1.0 $\mu\text{g/mL}$,结果显示:FAC 使 MC3T3-E1 细胞的细胞活性、早期成骨活性标志 I 型胶原 mRNA 和蛋白质的表达、成骨细胞分化标志物碱性磷酸酶的活性均降低,使 ROB 细胞矿化受阻,且 FAC 的效应存在剂量依赖性,例如,浓度为 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 的 FAC 对 MC3T3-E1 细胞活性抑制作用最强,在 74h 内使其下降了约 40%。该研究提示:铁过载通过抑制成骨细胞的增值和分化影响骨质疏松。同年 Zarjou 等^[9]研究了铁抑制人成骨细胞活性的机制。研究发现:在培养基中加入铁和去铁铁蛋白(apoferritin)均可以抑制成骨细胞的矿化,于是 Zarjou 等又做了进一步研究,研究结果显示:有亚铁氧化酶活性和螯合铁能力的 H 铁蛋白,抑制了碱性

磷酸酶的活性、减少了骨钙素的生成、降低了成骨细胞特异性转录因子(CBF- $\alpha 1$)的表达、抑制了成骨细胞的矿化;既无亚铁氧化酶活性亦无螯合铁能力的变异型 H-222 铁蛋白,对成骨细胞的矿化无显著影响;有亚铁氧化酶活性而无螯合铁能力的血浆铜蓝蛋白,与 H 铁蛋白的作用相似。研究结果提示:铁促进铁蛋白的生成,然后通过铁蛋白的亚铁氧化酶活性抑制成骨细胞活性,影响骨质疏松。

乳铁蛋白是一种天然的铁结合蛋白,具有很强的铁螯合剂活性。2002 年 Lorget 等^[10]研究乳铁蛋白对可以定向分化为破骨细胞的 CD-14 细胞的影响,结果显示:乳铁蛋白抑制了 CD-14 细胞上破骨细胞活性标志降钙素受体 mRNA 的表达。该研究提示乳铁蛋白抑制了破骨细胞的活性。2006 年 Cornish 等^[11]研究认为:乳铁蛋白不仅可以抑制破骨细胞的形成,而且可以促进成骨细胞的增值和分化。

2 临床研究

2.1 绝经

妇女绝经后骨质疏松非常普遍,这类骨质疏松除了与雌激素减少有关外,也有研究认为与“铁超载”相关,Kato 和 Zacharski 等^[12,13]报道:正常的月经,人体每年大约有 250 mg 铁被排出,因此在月经停止十几年后,体内铁将增加 1 倍。

2.2 酗酒

Sampson^[14]在 2002 年指出:酗酒,尤其是在年轻的时候酗酒,可以严重破坏骨质并增加骨质疏松的危险性。早在 1992 年,Duane 等^[15]已经报道:酗酒者可以通过增加肠道的通透性使肠道对铁的吸收增加,2004 年 Ioannou 等^[16]也报道:即使少量饮酒和中度饮酒也会使机体内铁的含量增加,后来的研究认为这与酒精下调肝脏铁调素转录和表达有关^[17]。

2.3 吸烟

Fatima^[18]在 2009 年报道:吸烟与骨质疏松或骨量减少有关。之前的研究曾报道:烟草中的铁含量为 440~1150 $\mu\text{g/g}$,因此每天吸一包烟相当于每天摄入超过 1 μg 的铁,吸烟者支气管肺泡液体中的铁含量是非吸烟者的 6 倍,呼吸道可以通过巨噬细胞传播铁到其他各个系统中^[19]。

2.4 血色病

因组织中铁的沉积过多而发生的全身性疾病。许多研究报道血色病患者存在骨质疏松或骨量减

少。早在 1997 年, Sinigaglia 等^[20]对 22 例血色病患者研究后报道: 5 例性激素减少的患者骨量均降低; 17 例性激素水平正常的患者中 5 例发生骨质疏松, 经过放血治疗后其骨形成率有所增加。2005 年 Guggenbuhl^[21]等报道: 38 例男性血色病患者中 30 例骨质疏松或骨量减少, 只有 5 例性激素减少, 所有的患者血清钙、维生素 D 和甲状旁腺激素均处于正常水平, 性激素减少的 5 例患者其骨矿物质密度下降、血清铁蛋白水平升高, 但是无统计学意义, 而肝脏的铁浓度与股骨颈骨矿物质密度却呈显著负相关。2009 年 Valenti 等^[22]报道: 87 例血色病患者中 36 例骨量减少、22 例骨质疏松; 骨质疏松的单因素与多因素分析均证实铁过载与其有关。

2.5 非洲铁沉着症

主要发生在撒哈拉以南的非洲地区, 这一疾病与当地居民饮服传统含铁量较高的发酵饮料有关^[23]。早在 1999 年, Gangaidzo 等^[24]报道: 在 135 名津巴布韦意外死亡者的尸检中, 发现肝脏铁含量显著增高。2005 年 Schnitzler 等^[25]对 50 名非洲股骨颈骨折患者研究后报道: 44 例患者存在铁过载, 其中 18 例为重度铁过载; 重度铁过载使骨矿化延迟时间明显延长; 与白种人股骨颈骨折患者相比, 非洲患者的骨质疏松更加严重, 股骨颈骨折提前了 12 年发生。

2.6 地中海贫血

由于血红蛋白上珠蛋白链的合成受到抑制所引起的一组遗传性溶血性贫血, 目前主要治疗方法是输血, 反复输血容易导致铁过载。2001 年 Voskaridou 等^[26]对 45 例地中海贫血患者进行临床回顾性研究, 该研究将患者分为 A、B、C 3 组, A 组患者两岁以前开始接受输血治疗, B 组患者两岁以后开始接受输血治疗, C 组患者未接受输血治疗, 研究结果显示: 接受输血治疗的 A 组和 B 组患者骨矿物质密度显著降低, 通过检测成骨活性标志和破骨活性标志, 该研究认为输血治疗后患者成骨细胞的骨形成并没有受到影响, 而破骨细胞的骨吸收却明显增加。2007 年, Morabito 等^[27]在《Bone》上报道: 30 例接受输血和 HRT 治疗的重型地中海贫血患者血清铁蛋白浓度明显增加, 腰椎和股骨颈的骨矿物质密度显著降低, 促骨吸收细胞因子如 RANKL 等显著增加。

2.7 镰状细胞贫血

由于红细胞形状发生突变阻碍血液流动, 导致红细胞存活期缩短而引发的贫血。在镰状细胞贫血

患者中, 骨质疏松或骨量减少亦较为常见。2004 年 Shah 等^[28]在美国血液病学会 (ASH) 年会上报道: 17 例成人镰状细胞贫血患者中 8 例发生了骨量减少或骨质疏松, 这些患者均接受输血治疗, 其肝脏内的铁含量与骨矿物质密度显著相关, 而性激素水平无明显异常。2007 年 Sarrai 等^[29]对 106 例镰状细胞贫血患者进行临床回顾性研究后报道: 79.6% 的患者骨矿物质密度降低, 并进一步指出, 骨矿物质密度降低的患者其血清铁蛋白水平是正常骨密度患者的 3 倍, 重度骨密度降低的患者其血清铁蛋白水平甚至增加到 4 倍。

3 小结

在过去几年中各国学者对体内铁过载与骨质疏松关系的实验和临床研究取得了许多进展, 本文综述显示“铁过载”与骨质疏松有密切关系, 这对进一步了解、解释骨质疏松的发生、发展有十分重要的实验和临床价值, 并可能给骨质疏松的治疗提供新的思路; 同时“铁过载”影响骨质疏松机制的研究也越来越多, 但是确切的机制尚未被充分阐明, 尚有待进一步研究和验证。

【参 考 文 献】

- [1] Isomura H, Fujie K, Shibata K, et al. Bone metabolism and oxidative stress in postmenopausal rats with iron overload. *Toxicology*, 2004, 197 (2) : 93-100.
- [2] Fox SW, Haque SJ, Lovibond AC, et al. The possible role of TGF-beta-induced suppressors of cytokine signaling expression in osteoclast/macrophage lineage commitment *in vitro*. *J Immunol*, 2003, 170 (7) : 3679-3687.
- [3] Yamamoto N, Sakai F, Kon S, et al. Essential role of the cryptic epitope SLAYGLR within osteopontin in a murine model of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*, 2003, 112 (2) : 181-188.
- [4] Liu G, Men P, Kenner GH, et al. Age-associated iron accumulation in bone: implications for postmenopausal osteoporosis and a new target for prevention and treatment by chelation. *Biometals*, 2006, 19 (3) : 245-251.
- [5] Kudo H, Suzuki S, Watanabe A, et al. Effects of colloidal iron overload on renal and hepatic siderosis and the femur in male rats. *Toxicology*, 2008, 246 (2-3) : 143-147.
- [6] Liu G, Men P, Kenner GH, et al. Therapeutic effects of an oral chelator targeting skeletal tissue damage in experimental postmenopausal osteoporosis in rats. *Hemoglobin*, 2008, 32 (1-2) : 181-190.
- [7] Guggenbuhl P, Filmon R, Mabilieu G, et al. Iron inhibits hydroxyapatite crystal growth *in vitro*. *Metabolism*, 2008, 57 (7) : 903-910.
- [8] Yamasaki K, Hagiwara H. Excess iron inhibits osteoblast

- metabolism. *Toxicol Lett*, 2009, 191 (2-3) :211-215.
- [9] Zarjou A, Jeney V, Arosio P, et al. Ferritin-Ferroxidase Activity: A Potent Inhibitor of Osteogenesis. *J Bone Miner Res*, 2010, 25 (1) : 164-172.
- [10] Lorget F, Clough J, Oliveira M, et al. Lactoferrin reduces *in vitro* osteoclast differentiation and resorbing activity. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 296 (2) :261-266.
- [11] Cornish J, Palmano K, Callon KE, et al. Lactoferrin and bone; structure-activity relationships. *Biochem Cell Biol*, 2006, 84 (3) : 297-302.
- [12] Kato I, Dnistrian AM, Schwartz M, et al. Risk of iron overload among middle-aged women. *Int J Vitam Nutr Res*, 2000, 70 (3) : 119-125.
- [13] Zacharski LR, Ornstein DL, Woloshin S, et al. Association of age, sex, and race with body iron stores in adults: analysis of NHANES III data. *Am Heart J*, 2000, 140 (1) :98-104.
- [14] Sampson HW. Alcohol and other factors affecting osteoporosis risk in women. *Alcohol Res Health*, 2002, 26 (4) :292-298.
- [15] Duane P, Raja KB, Simpson RJ, et al. Intestinal iron absorption in chronic alcoholics. *Alcohol Alcohol*, 1992, 27 (5) :539-544.
- [16] Ioannou GN, Dominitz JA, Weiss NS, et al. The effect of alcohol consumption on the prevalence of iron overload, iron deficiency, and iron deficiency anemia. *Gastroenterology*, 2004, 126 (5) : 1293-1301.
- [17] Harrison-Findik DD, Schafer D, Klein E, et al. Alcohol metabolism-mediated oxidative stress down-regulates hepcidin transcription and leads to increased duodenal iron transporter expression. *J Biol Chem*, 2006, 281 (32) :22974-22982.
- [18] Fatima M, Nawaz H, Kassir M, et al. Determining the risk factors and prevalence of osteoporosis using quantitative ultrasonography in Pakistani adult women. *Singapore Med J*, 2009, 50 (1) : 20-28.
- [19] Weinberg ED. Tobacco smoke iron: an initiator/promoter of multiple diseases. *Biometals*, 2009, 22 (2) :207-210.
- [20] Sinigaglia L, Fargion S, Fracanzani AL, et al. Bone and joint involvement in genetic hemochromatosis: role of cirrhosis and iron overload. *J Rheumatol*, 1997, 24 (9) : 1809-1813.
- [21] Guggenbuhl P, Deugnier Y, Boisdet JF, et al. Bone mineral density in men with genetic hemochromatosis and HFE gene mutation. *Osteoporos Int*, 2005, 16 (12) :1809-1814.
- [22] Valenti L, Varenna M, Fracanzani AL, et al. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporos Int*, 2009, 20 (4) :549-555.
- [23] Gordeuk VR. African iron overload. *Semin Hematol*, 2002, 39 (4) :263-269.
- [24] Gangaidzo IT, Moyo VM, Saungweme T, et al. Iron overload in urban Africans in the 1990s. *Gut*, 1999, 45 (2) :278-283.
- [25] Schnitzler CM, Schnaid E, MacPhail AP, et al. Ascorbic acid deficiency, iron overload and alcohol abuse underlie the severe osteoporosis in black African patients with hip fractures—a bone histomorphometric study. *Calcif Tissue Int*, 2005, 76 (2) :79-89.
- [26] Voskaridou E, Kyrtsos MC, Terpos E, et al. Bone resorption is increased in young adults with thalassaemia major. *Br J Haematol*, 2001, 112 (1) :36-41.
- [27] Morabito N, Russo GT, Gaudio A, et al. The “lively” cytokines network in beta-Thalassemia Major-related osteoporosis. *Bone*, 2007, 40 (6) :1588-1594.
- [28] Shah FT, Chatterjee R, Owuso-Asante M, et al. Adults with severe sickle cell anaemia and iron overload have a high incidence of osteopenia and osteoporosis. *Blood (ASH Annual Meeting Abstr)*, 2004, 104 :1684.
- [29] Sarrai M, Duroseau H, D’Augustine J, et al. Bone mass density in adults with sickle cell disease. *Br J Haematol*, 2007, 136 (4) : 666-672.