

骨代谢与铁代谢指标相关性的研究进展

赵理平 综述 徐又佳 审校

中图分类号: R363 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)03-0272-03

摘要: 研究骨代谢是研究骨代谢疾病的关键。近年来,在关于骨代谢影响因素的研究中,涉及铁代谢指标的研究报道越来越多,很多研究结论提示骨代谢与铁代谢有相关性。高铁环境中成骨细胞生物活性指标(细胞增殖、碱性磷酸酶活性、钙结节)均受到抑制,成骨细胞凋亡增加;而低铁环境使成骨细胞碱性磷酸酶活性增加,上调成骨细胞 I 型胶原、骨钙素及骨保护蛋白 mRAN 的表达。铁调素作为一种调节体内铁稳态的肽类激素,也对成骨细胞的生物活性有着显著影响。因此本文就骨代谢与铁代谢的相关研究进展综述如下。

关键词: 铁代谢; 骨代谢; 铁调素

Study progress between bone metabolism and iron metabolism of correlated index ZHAO Liping, XU Youjia. Department of Orthopedics, Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, China
Corresponding author: XU Youjia, Email: xuyoujia@medmail.com.cn

Abstract: Research on bone metabolism is a key of bone metabolism disease. Recent years, in many studies about bone metabolism of influential factor, reports involved in index of iron metabolism are more and more, and many research conclusions revealed that bone metabolism is correlated with iron metabolism. The biologic activity index of osteoblast including cell proliferation, alkaline phosphatase activity, calcium nodules were all inhibited and cell apoptosis increased in excess iron environment; and alkaline phosphatase activity was heightened and upregulated the expression of osteoblastic type I collagen, osteoprotegerin and osteocalcines mRNA. Hepcidin is a peptide hormone which regulates iron homeostasis in vivo, having significant influence on biologic activity.

Key words: Hepcidin; Bone Metabolism; Iron; Metabolism

近几年,许多研究报道铁代谢与骨代谢有着密切的联系,2008 年 Weinberg 等^[1,2]报道铁超载与骨质疏松有密切相关性;2009 年 Yamasaki 等^[3]报道铁离子增加可抑制成骨细胞活性;2009 年 Billy 等^[4]报道铁调素与 BMP 功能有实验相关性。铁超载、铁离子、铁调素属于铁代谢范畴,而骨质疏松、成骨细胞、BMP 功能属于骨代谢范畴,为此本文就二者关系的相关文献综述如下。

1 关于铁超载与骨代谢

铁超载与骨代谢相关研究报道越来越引起关注。2008 年 Weinberg 等^[1]研究报道,血色病、吸烟、

过量饮酒、HIV 感染及停经等都可引起不同程度的骨量减少,甚至骨质疏松,而它们共同的特点是体内铁增多甚至铁超载。另有研究表明,体内铁贮存与骨质矿化密度有着密切的联系:铁超载可致骨质疏松^[5],铁不足又使骨密度降低^[6]。2006 年 Liu 等^[7]研究了骨组织中年龄相关性铁沉积与绝经后骨质疏松的相关性,研究通过切除大鼠卵巢来建立骨质疏松症模型,给模型大鼠口服铁螯合剂,阻止铁沉积于骨组织,检测铁离子水平变化与骨量丢失之间相关关系。结果显示,铁螯合剂治疗缓解了骨量丢失和骨微结构破坏,研究认为铁螯合剂减少,骨量丢失和骨微结构破坏的机制可能是减少骨的再吸收。2008 年 Kudo 等^[8]研究了铁超载对雄性大鼠股骨骨矿物质密度的影响:实验组给予大鼠尾静脉注射胶体铁,造成铁超载模型;而对照组给予尾静脉注射生理盐水,结果显示:与对照组相比,实验组 4w 后大鼠的股骨骨矿物质密度显著降低。

基金项目:江苏省自然科学基金(BK2008165),教育部博士点基金(20103201110020)

作者单位:215004 苏州,苏州大学附属第二医院骨科

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

此外,许多临床报道也提示铁超载可能是骨质疏松的病因之一。2008 年 Kidson-Gerber 等^[9]报道:在 42 例接受输血治疗但没有接受常规铁螯合剂处理的地中海贫血患者中,33 例骨量减少或骨质疏松。2009 年 Valenti 等^[10]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与铁过载有相关性。

2 关于铁离子与骨代谢

成骨细胞是骨代谢中的重要功能细胞,它与破骨细胞维持着骨代谢平衡。在细胞水平许多研究表明,铁离子对成骨细胞有着重要的影响。2009 年 Messe 等^[11]研究表明用 FeSO_4 ($0 \sim 10 \mu\text{mol/L}$) 干预胎鼠颅盖骨成骨细胞后,成骨细胞表型标志基因的表达持续下调,骨矿化结节减少,同时成骨细胞的分化和功能受抑制,凋亡增加。同年, Yamasaki 等^[3]报道:用枸橼酸铁铵 (Fe^{3+} 供体) 干预两种不同的成骨细胞系 MC3T3-E1 和 ROB 后,两种成骨细胞的 I 型胶原分泌和钙结节形成均减少,碱性磷酸酶的活性明显降低,该研究表明,体内铁过载可能导致成骨细胞增殖和分化受到抑制,表明铁过载对成骨细胞功能活性有抑制性影响。2006 年 Paralman 等^[5]报道“铁离子螯合剂 (DFO)”对成骨细胞 (hFOB 1.19) 钙结节分泌有显著影响。2010 年 Abolfazl Zarjou 等^[12]研究报道分别用铁离子和去铁胺 (DFO) 干预成骨细胞后发现,铁离子能明显减少钙盐沉积和钙结节形成,抑制碱性磷酸酶的活性和骨钙素的表达;而 DFO 能增加钙盐沉积和钙结节形成,提升碱性磷酸酶的活性和促进骨钙素的表达。2008 年张鹏等^[13]在研究铁调素、铁离子对人成骨细胞 (hFOB 1.19) 内钙离子转运影响时发现,成骨细胞外铁离子浓度的减少可以增加细胞内的钙离子,而胞外铁离子浓度增加则减少细胞内的钙离子。以上研究表明铁离子与骨代谢有着密切关系。

3 关于铁调素与骨代谢

铁调素是 Park^[14]2001 年发现的一种调节铁代谢的抗菌多肽,其重要功能是下调体内“铁超载”。2004 年 Nemeth 等^[15]在《Science》上报道铁调素调节机理:“铁调素”与“膜转铁蛋白 (ferroportin, FP)”结合后,可使其进入细胞后降解,从而阻止胞内铁离子释放,使胞外铁离子水平下降。2006 年 Babitt 等^[16]研究发现在体外肝细胞中, BMP 信号通路能够正性调节铁调素的表达。2009 年 Billy 等^[17]在

《Nature》上发表文章指出 BMP-6 是调节铁调素表达和铁代谢的关键因子,他们发现敲除 BMP-6 基因老鼠的临床表现都出现血清铁调素含量下降和各组织器官铁沉积。同年, Meynard 等^[18]敲除老鼠 BMP-6 基因后发现,老鼠的肝脏、心脏、胰脏的腺泡细胞和肾小管上均出现了严重的铁沉积现象,但敲除 BMP-6 基因的老鼠体内的铁调素水平却极为低下。2010 年 Arndt 等^[19]研究报道, $\text{BMP6}^{-/-}$ 老鼠肝脏内铁严重积聚,而铁调素表达明显增多,而给予 $\text{BMP6}^{+/+}$ 老鼠饮食铁或安泰乐后,能明显上调 BMP6 的表达,他们还进一步发现,给予 $\text{BMP6}^{-/-}$ 老鼠饮食铁后,其小肠的 BMP2、BMP4、BMP9 表达增多,研究认为小肠细胞可能是铁过载时 BMP-6 合成的主要来源。2009 年 Sarah 等^[20]研究报道 BMP-2 能增加铁调素的表达和降低血清铁的水平。由于 BMP 是骨代谢过程中重要的骨形态发生蛋白^[21-23],因此铁调素与 BMP 的关系可能在骨代谢中也有着重要作用。在动物水平研究中,2007 年徐又佳等^[24]研究报道在维甲酸诱导的大鼠骨质疏松模型中肝脏铁调素的表达有着明显的变化。在细胞水平的研究上,2008 年张鹏等^[25]研究报道使用铁调素干预成骨细胞 (Hfob1.19) 后发现:铁调素可增加成骨细胞内钙离子浓度,且具有剂量依赖性。2010 年刘虎等^[26]研究发现铁调素干预小鼠 MC3T3-E1 成骨细胞细胞株后,骨保护蛋白及骨钙素的表达量明显增多。这些研究报道均表明铁调素对骨代谢有正性调节作用。

4 小结

近年来许多研究报道表明铁超载与骨质疏松相关,而“铁调素”作为一种“类激素”其主要作用是下调体内铁超载。因此铁调素作为一种调节铁代谢与骨代谢的关键信号物质,其与骨质疏松之间可能存在着直接或间接关系。随着对骨代谢与铁代谢研究的进一步深入,以及铁调素对铁代谢调节作用研究的深入,铁调素与骨代谢的关系也会更加明确,这为进一步研究骨代谢及骨质疏松的治疗提供了新的方法。

【参考文献】

- [1] Weinberg ED. Role of iron in osteoporosis. *Pediatr Endocrinol*, 2008, Suppl 1: 81-85.
- [2] Weinberg ED. Iron loading: a risk factor for osteoporosis. *Biometals*, 2006, 19(6): 633-635.
- [3] Yamasaki K, Hagiwara H. Excess iron inhibits osteoblast

- metabolism. *Toxicol Lett*, 2009 Sep 6. [Epub] ahead of print.
- [4] Billy Andriopoulos Jr, Elena Corradini, Yin Xia, et al. BMP6 is a key endogenous regulator of hepcidin expression and iron metabolism, 2009, 41(4): 482-487.
 - [5] Paralman M, Stoecker B, Baker A, et al. Iron restriction negatively affects bone in female rats and mineralization of hFOB osteoblast cells. *Exp Biol Med*, 2006, 231: 378-386.
 - [6] Maurer J, Harris MM, Stanford VA, et al. Dietary iron positively influences bone mineral density in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *J Nutr*, 2005, 135(4): 863-869.
 - [7] Gang Liu, Ping Men, Geny H, et al. Age-associated iron accumulation in bone: Implications for postmenopausal Osteoporosis and a new target for prevention and treatment by chelation. *Biomaterials*, 2006, 19(3): 245-251.
 - [8] 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: 143-147.
 - [9] Kidson-Gerber GL, Francis S, Lindeman R. Management and clinical outcomes of transfusion-dependent thalassaemia major in an Australian tertiary referral clinic. *Med J*, 2008, 188: 72-75.
 - [10] Valenti L, Varenna M, Fracanzani AL, et al. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporos Int*, 2009, 20: 549-555.
 - [11] Messer JG, Kilbarger AK, Erikson KM, et al. Iron overload alters iron-regulatory genes and proteins, down-regulates osteoblastic phenotype, and is associated with apoptosis in fetal rat calvaria cultures. *Bone*, 2009, 45(5): 972-979.
 - [12] Abolfazl Zarjou, Viktoria Jeney, Paolo Arosio, et al. Ferritin Ferroxidase Activity: A Potent Inhibitor of Osteogenesis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2010, 25(1): 164-172.
 - [13] 张鹏, 徐又佳, 赵东阳, 等. 铁调素对人成骨细胞(hFOB 1.19)内钙离子转运影响的初步研究. *苏州大学学报(医学版)*, 2008, 28(1): 13-14.
 - [14] Park CH, Valore EV, Waring AJ, et al. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem*, 2001, 276: 7806-7810.
 - [15] Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*, 2004, 306(5704): 2090-2093.
 - [16] Babitt JL, Huang FW, Wrighting DM, et al. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. *Nat Genet*, 2006, 38: 531-539.
 - [17] Billy Andriopoulos Jr, Elena Corradini, Jodie L. Babitt, et al. BMP-6 is a key endogenous regulator of hepcidin expression and iron metabolism. *Nat Genet*, 2009, 41(4): 482-487.
 - [18] Meynard D, Kautz L, Darnaud V, et al. Lack of the bone morphogenetic protein BMP6 induces massive iron overload. *Nature Genetics*, 2009, published online 1 March 2009.
 - [19] Atndt S, Maegdefrau U, Dorn C, et al. Iron-induced expression of bone morphogenetic protein 6 in intestinal cells is the main regulator of hepatic hepcidin expression *in vivo*. *Gastroenterology*, 2010, 138: 372-382.
 - [20] Sarah A, Browne, Donal Reddan. Potential role of bone morphogenetic protein (BMP) signaling as a potential therapeutic target for modification of iron balance. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24: 28-30.
 - [21] Kuo PL, Huang YT, Cheng H, et al. Bone morphogenetic protein-2 and -4 (bmp-2 and -4) mediates fraxetin-induced maturation and differentiation in human osteoblast-like cell lines. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29: 119-124.
 - [22] Grasser WA, Orlic IF, Borovecki K, et al. BMP-6 exerts its osteoinductive effect through activation of IGF-1 and EGF pathways. *International Orthopaedics*, 2007, 31: 759-765.
 - [23] Petra S, Jasminka BC, Lva O, et al. Systemically administered bone morphogenetic protein-6 restores bone in aged ovariectomized rats by increasing bone formation and suppressing bone resorption. *The Journal of Biological Chemistry*, 2006, 281: 25509-25521.
 - [24] 徐又佳, 马勇, 钱忠明, 等. 骨质疏松模型体内铁调素基因表达的相关研究. *中国骨质疏松杂志*, 2007, 13: 686-691.
 - [25] 张鹏, 徐又佳, 赵东阳, 等. 铁调素对人成骨细胞(hFOB 1.19)内钙离子转运影响的初步研究. *苏州大学学报(医学版)*, 2008, 28(1): 13-14.
 - [26] 刘虎, 徐又佳, 张吉森, 等. 铁调素对 MC3T3-E1 小鼠成骨细胞骨保护素和骨钙素基因表达的影响. *中国骨质疏松杂志*, 2010, 16(1): 1-4.

(收稿日期: 2010-06-30)