

干细胞与骨质疏松症研究进展

安晋宇 王亮 马远征

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)05-0464-03

摘要: 干细胞是一类具有自我复制能力的多潜能细胞,在一定条件下可分化成多种功能细胞或组织器官,并且不表达组织相容性复合体(MHC),无免疫排斥反应,对许多疾病的治疗具有重要意义。本文对干细胞在骨质疏松症方面的基础研究进行综述,并对干细胞应用于重度骨质疏松症治疗提供理论依据。

关键词: 干细胞; 骨质疏松症

Research progress of stem cells and osteoporosis AN Jinyu, WANG Liang, MA Yuanzheng. Department of Orthopedic Surgery, the 309 Hospital, Beijing 100091, China

Corresponding author: MA Yuanzheng, Email: myzzxq@sina.com

Abstract: Stem cells are multipotential cells with self-replicating ability. Stem cells can differentiate into a variety of functional cells, tissues or organs under certain condition. They do not express cell histocompatibility complex (MHC), and do not have immune rejection, either. Stem cells are of significance in the treatment of many diseases. This paper reviews the basic research of stem cells in osteoporosis, and provides theoretic evidence for the treatment of severe osteoporosis using stem cells.

Key words: Stem cells; Osteoporosis

随着人口老龄化,骨质疏松症发病率逐年增高,根据 2006 年全国调查结果显示^[1],50 岁以上人群约有 6944 万患有骨质疏松,约 21390 万存在低骨量。骨质疏松带来的最大危害是骨折,60 岁以上城区骨折患病率为 20.10%,农村为 8.83%。目前骨质疏松症的治疗药物包括钙剂、活性维生素 D、降钙素、二磷酸盐、雌激素以及氟化物等,机理为抑制骨吸收,促进骨形成、纠正异常的骨转换从而改善骨质量,降低骨折的发生率。但上述常规治疗对于重度骨质疏松伴严重骨折疗效有限,外科手术治疗繁琐、并发症多、费用较高,近年来随着再生医学的迅速发展和干细胞移植技术的普遍应用,为重度骨质疏松提供可能治疗手段。

1 干细胞的定义、分类及其优势

干细胞(Stem Cell, SC)是一类具有自我更新能力的多潜能细胞,在一定条件下可以分化成多种功能细胞或组织器官,医学界称其为“万能细胞”。根

据干细胞的发育潜能分为三类:全能干细胞(Totipotent Stem Cell, TSC)、多能干细胞(Pluripotent Stem Cell, PSC)和单能干细胞(Unipotent Stem Cell, USC)。根据干细胞所处的发育阶段可分为胚胎干细胞(Embryonic Stem Cell, ESC)和成体干细胞(Adult Stem Cell, ASC)。

胚胎干细胞(ESC)是一种高度未分化细胞,它具有发育的全能性,能分化出成体动物的所有组织和器官,包括生殖细胞,研究和利用 ESC 是当前生物工程领域的核心问题之一。已确证存在的成体干细胞主要有间充质干细胞(Mesenchymal stem cells, MSCs)、造血干细胞(Hemopoietic Stem Cell, HSCs)、神经干细胞(Neural Stem Cells, NSCs)等。干细胞技术最显著的作用就是能再造一种全新的、正常的甚至更年轻的细胞、组织或器官。由此人们可以用自身或他人的干细胞和干细胞衍生组织、器官替代病变或衰老的组织、器官,并可广泛用于传统医学方法难以医治的多种顽症。

2 间充质干细胞与骨质疏松的基础研究

间充质干细胞(Mesenchymal stem cells, MSCs)

作者单位: 100091 北京,解放军第 309 医院骨科

通讯作者: 马远征, Email: myzzxq@sina.com

是干细胞家族的重要成员,来源于发育早期的中胚层和外胚层。间充质干细胞最初在骨髓中发现,因其具有多向分化潜能、造血支持和促进干细胞植入、免疫调控和自我复制等特点而日益受到人们的关注。如同间充质干细胞在体内或体外特定的诱导条件下,可分化为脂肪、骨、软骨、肌肉、肌腱、韧带、神经、肝、心肌、内皮等多种组织细胞,连续传代培养和冷冻保存后仍具有多向分化潜能,可作为理想的种子细胞用于衰老和病变引起的组织器官损伤修复。

研究表明,骨质疏松大鼠体内骨髓间充质干细胞增值能力下降。Bergman RJ 等^[2]实验证实,动物的年龄增长可导致骨髓间充质细胞中骨祖细胞数量减少,成骨能力下降,成脂能力增强,这是老年骨质疏松症的重要原因之一。杨丽等^[3]通过双侧卵巢切除法复制骨质疏松大鼠模型并与正常大鼠作比较,发现去卵巢导致大鼠 MSCs 形态变得宽大、扁平,体外增值能力下降。李冬菊等^[4]在骨质疏松大鼠模型的研究过程中,发现大鼠骨髓间充质干细胞的增值指数和成骨分化指标碱性磷酸酶及骨钙素的表达量低于正常大鼠,提示去卵巢骨质疏松大鼠的 MSCs 增值和成骨分化能力都降低。龚理等^[5]对骨质疏松大鼠骨髓间充质干细胞进行分离和体外培养,发现骨质疏松大鼠的骨髓间充质干细胞增值能力明显下降,与对照大鼠相比存在许多结构特征的差异,结果表明骨质疏松大鼠间充质干细胞的体外增值能力下降可能是骨质疏松的细胞病理学机制。

Rodan G 等^[6-7]早已证实,骨髓间充质干细胞 (Bone Mesenchymal Stem Cells, BMSCs) 有多向分化潜能,特定的转录因子诱因可使其向不同的方向分化发育为成骨细胞和脂肪细胞,这两类细胞的平衡在维持正常骨内稳态中起重要作用,绝经后妇女骨质疏松是因为雌激素缺乏使骨髓脂肪细胞增多所致。在进一步的动物实验中,李良等^[8]通过研究发现去卵巢骨质疏松大鼠骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化能力下降,向脂肪细胞分化能力增强。若将 MSCs 诱导分化的脂肪细胞和成骨细胞在直接接触的情况下进行共培养,成骨细胞将会表达出脂肪细胞的产物(脂蛋白、瘦素),提示 MSCs 产生的成骨细胞向脂肪细胞转变会增加骨髓中的脂肪含量,而此过程可能是从脂肪细胞起始以骨形成细胞减少为代价进行的^[9]。为了进一步找寻这一过程的因素,在体外建立 MSCs 模型并检测不同雌激素水平组的 MSCs 分化水平,Zao JW 等^[10]发现雌激素可促进 MSCs 分化为成骨细胞,并抑制其向脂肪细胞分化,

此研究为雌激素缺乏所致的骨质疏松提供了新的理论。

随着分子生物技术的快速发展,实验者进一步从蛋白、核酸等方面对干细胞与骨质疏松进行了进一步研究。裴红霞等^[11]通过研究发现转录因子 Cbfa1、PPAR γ 蛋白可影响骨髓间质干细胞向成骨细胞和脂肪细胞的分化,两者表达水平的失衡导致成骨细胞生成减少,脂肪细胞生成增多,骨吸收增强,骨量丢失增加,这可能是骨质疏松症发病的重要机制;此外,表达在间质干细胞表面的 CD18 在骨形成过程中起了重要的作用,Miura. Y 等^[12]通过双能 X 线和 3D 断层摄影术等影像学检查发现缺少 CD18 的小鼠有明显骨密度下降及骨质疏松的特点。

3 干细胞治疗骨质疏松的前景与展望

为了研究干细胞对骨质疏松症治疗效果,Ocarino Nde M 等^[13]将正常大鼠的骨髓间充质干细胞(BMSCs)移植入双侧卵巢切除术所致的骨质疏松大鼠股骨内,并通过组织形态计量学分析发现治疗组较未移植组有明显的骨质改变,同时,实验者对骨质疏松大鼠体内的 BMSCs 成骨分化的活性指标(碱性磷酸酶、胶原蛋白、矿化结节)进行了检测,其较健康大鼠的 BMSCs 活性有明显的降低,这些都表明 BMSCs 在骨质疏松治疗中具有重要作用,并且通过干细胞移植可能达到治愈效果,这些都为我们展示了骨质疏松症新的治疗前景。

目前,我们能够从骨髓、脂肪、滑膜、骨骼、肌肉、肺、肝、胰腺等组织以及羊水、脐带血中分离和制备间充质干细胞,脂肪来源的基质细胞是可以稳定、容易且大量获得的间充质干细胞,它们在体内和体外都有很强的成骨活性,是可以作为骨组织工程最有前景的候选研究目标^[14]。

胞外信号调节激酶 (Extracellular signal Regulatory Kinase, ERK) 对骨髓间充质干细胞 (BMSCs) 向成骨细胞和脂肪细胞分化有影响,持续大量的 ERK 活动可能是影响 BMSCs 向不同方向分化的关键因素^[15],为我们进行定向的分化诱导提供了依据;脂肪组织所表达的瘦素 (Leptin, LEP) 和脂联素 (Adiponectin, APN) 在控制能量平衡的同时,对骨骼也有复杂的作用,骨细胞的活动不仅促进了骨重建,还同时调节脂肪细胞的敏感性和胰岛素的分泌,Paula FJ 等^[16]讨论了这种骨重构和脂肪代谢之间联系,也同时为糖尿病骨质疏松治疗提供了新的研究前景。

Fas/APO-1,即 CD95,是已知的一种细胞表面死亡受体,属于肿瘤坏死因子受体超家族成员,Fas与其配体结合或与抗体交联可导致细胞凋亡或细胞增殖。Yamaza. T等^[17]通过研究发现T细胞以Fas途径诱导骨髓间叶干细胞(Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell, BMMSC),凋亡在去卵巢后引起的骨质疏松中起到重要作用,而且,应用阿司匹林药物调节BMMSC包括促进成骨活性、抑制破过作用对治疗骨质疏松可能是一条新的治疗方法。

低频、低强度的脉冲磁场具有人类所期望的生物学效应以及镇痛作用,这种治疗方法已经为人类服务了一定时间。Tsai等^[18]通过研究脉冲电磁场对人骨髓间充质干细胞的影响,发现在脉冲电磁场的作用下成骨活性的早期标志物碱性磷酸酶生成增多,表明BMSCs的成骨活性与脉冲电磁场的特定作用有关,这为骨再生的研究提供了新的发展前景。

近年来,随着干细胞研究的发展,人们发现了诱导多能干细胞(Induced Pluripotent Stem Cell, iPSC),它是由一些多能遗传基因导入皮肤等细胞中制造而成,是使其重编程而得到的类似胚胎干细胞的一种细胞类型,Illich DJ等^[19]表示在骨退行性病变(骨质疏松、骨关节炎等)、骨折、骨肿瘤手术切除等需要大量健康骨组织的疾病中,iPSC可能成为诸多干细胞研究中最有前景的一类,它们可直接在体内对器官进行修复,为组织重建提供广阔前景。

4 总结

随着再生医学的发展,干细胞基础研究已取得了一定的进展,某些方面已有了初步临床应用,在骨质疏松等骨退行性病变及其引起的骨质破坏、骨折等疾病中,干细胞移植可有效促进组织修复和器官重建,从上述的国内外的各项基础研究及动物实验中,我们看到了干细胞移植治疗骨质疏松的可行性,为重度骨质疏松伴临床治疗提供了潜在的治疗手段。

【参 考 文 献】

- [1] 朱汉民,方积乾,罗先正,等. Bone mass epidemiology: bone mass change and mean peak bone mass for mainland China. 国际骨质疏松大会暨中国骨与关节十年,2007.
- [2] Bergman RJ, Gazit D, Kahn AJ, et al. Age-related changes in osteogenic stem cells in mice. J Bone Miner Res, 1996,11(5): 568-577.
- [3] 杨丽,张荣华,蔡宇,等. 去卵巢对SD大鼠MSCs生物学特性的影响. 中国病理生理杂志,2010,26(4):1249-1254.
- [4] 李冬菊,葛冬霞,吴文超,等. 去卵巢骨质疏松大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化能力研究. 四川大学学报,2005,36(3): 318-321.
- [5] 龚理,索有军. 骨质疏松大鼠骨髓间充质干细胞的生物学特性. 中国组织工程研究与临床康复,2010,14(19):3458-3460.
- [6] Rodan G, Harada S. The missing bone. Cell,1997,89:677-680.
- [7] Komti T, Kishimoto T. Cbfa1 in bone development. Curr Opin Genet Dev, 1998,8:494-499.
- [8] 李良,李冬菊,吴江,等. 骨髓间充质干细胞在去卵巢大鼠骨质疏松发病机理中潜在的作用. 生物医学工程杂志, 2006,23(1):129-135.
- [9] Clabaut A, Delplace S, Chauvesu C, et al. Human osteoblasts derived from mesenchymal stem cells express adipogenic markers upon coculture with bone marrow adipocytes. Differentiation, 2010,80(1):40-45.
- [10] Zhao JW, Gao ZL, Mei H, et al. Differentiation of human mesenchymal stem cells: the potential mechanism for estrogen-induced preferential osteoblast versus adipocyte differentiation. Am J Med Sci, 2011.
- [11] 裴红霞,魏启幼,蒋谊. Cbfa1/PPAR γ 在骨髓间质干细胞定向分化中的作用及对骨质疏松症的影响的研究. 实用预防医学,2006,13(2):244-248.
- [12] Miura Y, Miura M, Gronthos S, et al. Defective osteogenesis of the stromal stem cells predisposes CD18-null mice to osteoporosis. Proc Natl Acad Sci USA, 2005,102(39):14022-14027.
- [13] Ocarino Nde M, Boeloni JN, Jorgetti V, et al. Intra-bone marrow injection of mesenchymal stem cells improves the femur bone mass of osteoporotic female rats. Connect Tissue Res, 2010, 51(6):426-433.
- [14] Levi B, Longaker MT. Adipose derived stromal cells for skeletal regenerative medicine. Stem Cells,2011,doi:10.1002.
- [15] Jung HS, Kim YH, Lee JW. Duration and magnitude of extracellular signal-regulated protein kinase phosphorylation determine adipogenesis or osteogenesis in human bone marrow-derived stem cells. Yonsei Med J, 2011,52(1):165-172.
- [16] Paula FJ, Horowitz MC, Rosen CJ. Novel insights into the relationship between diabetes and osteoporosis. Diabetes Metab Res Rev, 2010, 26(8):622-630.
- [17] Yamaza T, Miura Y, Bi Y, et al. Pharmacologic stem cell based intervention as a new approach to osteoporosis treatment in rodents. PLoS ONE, 2008,3(7):e2615.
- [18] Tsai M, Li W, Tuan R, et al. Modulation of osteogenesis in human mesenchymal stem cells by specific pulsed electromagnetic field stimulation. J Orthop Res, 2009,27(9): 1169-1174.
- [19] Illich DJ, Demir N, Stojkovic M, et al. Induced pluripotent stem (IPS) cells and lineage reprogramming: prospects for bone regeneration. Stem Cells,2011,doi:10.1002.

(收稿日期:2011-01-20)

作者: [安晋宇](#), [王亮](#), [马远征](#), [AN Jinyu](#), [WANG Liang](#), [MA Yuanzheng](#)
作者单位: [解放军第309医院骨科, 北京, 100091](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) **ISTIC**
英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS](#)
年, 卷(期): 2011, 17 (5)

参考文献(19条)

1. Illich DJ;Demir N;Stojkovic M [Induced pluripotent stem \(IPS\) cells and lineage reprogramming:prospects for bone regeneration](#) 2011
2. Tsai M;Li W;Tuan R [Modulation of osteogenesis in human mesenchymal stem cells by specific pulsed electromagnetic field stimulation](#)[外文期刊] 2009(09)
3. Yamaza T;Miura Y;Bi Y [Pharmacologic stem cell based intervention as a new approach to osteoporosis treatment in rodents](#)[外文期刊] 2008(07)
4. Paula FJ;Horowitz MC;Rosen CJ [Novel insights into the relationship between diabetes and osteoporosis](#) 2010(08)
5. Jung HS;Kim YH;Lee JW [Duration and magnitude of extracellular sinai-regulated protein kinase phosphorylation determine adipogenesis or osteogenesis in human bone marrowderived stem cells](#)[外文期刊] 2011(01)
6. Levi B;Longaker MT [Adipose derived stromal cells for skeletal regenerative medicine](#) 2011
7. Ocarino Nde M;Boeloni JN;Jorgetti V [Intra-bone marrow injection of mesenchymal stem cells improves the femur bone mass of osteoporotic female rats](#)[外文期刊] 2010(06)
8. Miura Y;Miura M;Gronthos S [Defective osteogenesis of the stromal stem cells predisposes CD18-null mice to osteoporosis](#)[外文期刊] 2005(39)
9. 裴红霞;魏启幼;蒋谊 [Cbfal、PPAR \$\gamma\$ 在骨髓间质干细胞定向分化中的作用及对骨质疏松症的影响的研究](#) 2006(02)
10. Zhao JW;Gao ZL;Mei H [Differentiation of human mesenchymal stem cells:the potential mechanism for estrogeninduced preferential osteoblast versus adipocyte differentiation](#) 2011
11. Clabaut A;Delplace S;Chauvesu C [Human osteoblasts derived from mesenchymal stem cells express adipogenic markers upon coculture with bone marrow adipocytes](#) 2010(01)
12. 李良;李冬菊;吴江 [骨髓间充质干细胞在去卵巢大鼠骨质疏松发病机理中潜在的作用](#) 2006(01)
13. Komti T;Kishimoto T [Cbfal in bone development](#) 1998
14. Rodan G;Harada S [The missing bone](#)[外文期刊] 1997
15. 龚理;索有军 [骨质疏松大鼠骨髓间充质干细胞的生物学特性](#) 2010(19)
16. 李冬菊;葛冬霞;吴文超 [去卵巢骨质疏松大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化能力研究](#) 2005(03)
17. 杨丽;张荣华;蔡宇 [去卵巢对SD大鼠MSCs生物学特性的影响](#) 2010(04)
18. Bergman RJ;Gazit D;Kahn AJ [Age-related changes in osteogenic stem cells in mice](#) 1996(05)
19. 朱汉民;方积乾;罗先正 [Bone mass epidemiology:bone mass change and mean peak bone mass for mainland China](#) 2007

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201105022.aspx