

· 综述 ·

催产素对骨代谢调节的研究进展

刘璇 综述 陆祖宏 审校

中图分类号: Q575 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)08-0741-04

摘要: 催产素是一种垂体后叶激素,它的两大经典生理功能包括促进分娩期的子宫收缩与哺乳期的排乳。新近,一些研究发现了催产素对骨代谢的直接调节作用,并证明了催产素参与调节妊娠期母体的骨重建,从而充分揭示了催产素新的生理功能,同时进一步证实了学术界提出的骨代谢调控的垂体-骨轴新机制,从而为催产素及催产素类似物在骨质疏松症防治方面的应用与新药开发提供了理论根据。

关键词: 催产素; 骨代谢; 成骨细胞; 破骨细胞; 骨质疏松症

Research progress of the effect of oxytocin on bone metabolism LIU Xuan¹, LU Zuhong². ¹Medical School of Southeast University, Nanjing 210009; ²State Key Laboratory of Bioelectronics, Southeast University, Nanjing 210096, China

Corresponding author: LIU Xuan, Email: monicalx2002@ yahoo. com. cn

Abstract: Oxytocin (OT) is a posterior pituitary hormone best known for its classical physiological functions including uterus contraction during parturition and milk ejection during lactation. Some recent studies demonstrate that OT has direct action on the skeleton and mediates maternal bone remodeling during pregnancy. These results reveal a new physiological function of OT and extend a description of newly identified pituitary-bone axis, and provide theoretical evidence of for osteoporosis therapy using OT and OT analogues.

Key words: Oxytocin; Bone metabolism; Osteoblast; Osteoclast; Osteoporosis

催产素(oxytocin, OT)是一种垂体后叶激素,其两大经典生理功能包括促进分娩期的子宫收缩与哺乳期的排乳。近年来,催产素的其他功能也逐渐被研究发掘,尤其是催产素对骨代谢的调节作用倍受人们关注,现就该方面的研究进展综述如下。

1 催产素简介

催产素是由 9 个氨基酸组成的神经肽,主要在下丘脑的室旁核(paraventricular nucleus, PVN)和视上核(supraoptic nucleus, SON)合成后运送到垂体后叶贮存,在适宜刺激的作用下释放入血液循环。此外,一些外周组织器官也可合成和分泌催产素,如子宫、卵巢、羊膜、绒毛、胎盘、蜕膜、睾丸、肾上腺、胸腺、胰腺、心脏等^[1-2]。

催产素的各种功能是通过催产素受体介导的。

催产素受体是由一条多肽链构成的七次跨膜受体,属于 G-蛋白偶联受体(G-protein coupled receptor, GPCR)超家族。催产素受体广泛分布于大脑各个部位,如海马结构、杏仁核、孤束核、下丘脑等处。另外,催产素受体还表达于子宫、乳腺、肾脏、心脏等组织中^[1-3]。在催产素与催产素受体接触后,可激活细胞内如 PLC-IP3-PKC 和 Ras-MAPK 等信号转导途径,并同时激活内源性钙库,使胞内钙离子浓度升高,以产生一系列生物学效应^[1, 4-6]。

催产素在女性妊娠、分娩、排乳等时期释放增加,其受体表达量也显著增多,从而发挥独特的生理功能^[1-3]。催产素分泌的调节过程一般是神经反射性的,在临产时由于子宫颈和阴道受压迫或牵引力刺激,以及哺乳时婴儿吮乳的刺激反射性地传至下丘脑进而引起垂体后叶释放催产素。妊娠后期,子宫肌内催产素受体合成增加,分娩早期达到高峰,比非妊娠情况下可高 200 倍之多,使子宫平滑肌对催产素的敏感性大为增高。分娩时,蜕膜层的催产素

作者单位: 210009 南京,东南大学医学院(刘璇),东南大学生物电子学国家重点实验室(陆祖宏)

通讯作者: 刘璇, Email: monicalx2002@ yahoo. com. cn

受体也增加,催产素与受体结合刺激蜕膜层释放 $\text{PGF}_{2\alpha}$, $\text{PGF}_{2\alpha}$ 除使子宫平滑肌收缩外,还促进黄体解体,抑制胎盘产生孕酮,雌激素与孕酮的浓度比值升高,又使子宫催产素受体合成剧增,血中催产素水平也大大升高,进一步促使 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 的合成增加。于是,在催产素和 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 的协同作用下,导致子宫收缩^[1-3]。在哺乳期,乳腺内的催产素受体浓度明显增加,妇女在受到吮乳、挤乳甚至听到婴儿哭声等刺激下促使催产素释放进入血液循环,作用于乳腺的肌上皮细胞,引起的收缩对腺泡产生压力,使乳汁流入乳腺的管道系统而发生排乳。另外,催产素还可以促进腺垂体释放催乳素,从而维持乳腺的泌乳功能^[1-3]。然而,研究确证,催产素对分娩只起辅助和易化作用,在没有催产素的条件下,孕妇仍可正常分娩,而催产素对排乳起决定性作用^[7]。此外,催产素还可以通过中枢作用机制调节哺乳动物的社会交往、母爱行为、性行为、学习与记忆、摄食、痛觉调制、体温调节等生理活动^[1-3]。

2 催产素与骨代谢相关的研究进展

早在十多年前,人们就发现了成骨细胞和破骨细胞表面存在催产素受体,并推测催产素可能与骨代谢相关。最近,研究者们对催产素调节骨代谢的研究方才取得了突破性进展,相继发现了催产素对骨代谢的直接调节作用,证明了催产素对成骨细胞和破骨细胞形成与活性的具体调控机制,并初步探讨了催产素在妊娠这一特殊生理时期对母体骨重建的影响。

2.1 成骨细胞和破骨细胞均表达催产素受体

1999 年, Copland^[8] 最早发现人骨肉瘤细胞系 SaOs-2 和人成骨细胞都有催产素受体的 mRNA 和蛋白质的表达,这些催产素受体具有功能活性,利用催产素 (10 nM) 作用于成骨细胞和骨肉瘤细胞系能够使细胞内的钙离子浓度迅速增加,而加入催产素拮抗剂则抑制钙离子的增加,这也表明了催产素作用的特异性。研究还发现,催产素能够促进成骨细胞合成 PGE_2 。

Petersson^[9] 又报道了催产素 (100 ~ 1000 pmol/L) 能够促进人成骨细胞样细胞的增殖。同样,催产素 (100 pmol/L) 也促进人骨肉瘤细胞系 SaOs-2 的增殖,而加入催产素拮抗剂则抑制其增殖。并且,催产素 (100 pmol/L) 使人成骨细胞样细胞生成 IL-6 的水平降低。

2002 年, Colucci^[10] 通过免疫荧光标记和

Western Blot 检测方法,证明了人的破骨细胞及其前体细胞上也均存在功能性的催产素受体,并且研究发现,破骨细胞前体细胞的催产素受体表达量较成熟破骨细胞低。同作用于成骨细胞的结果类似,催产素使破骨细胞内的钙离子浓度迅速增加,还能够促进破骨细胞前体细胞的增殖。

2.2 催产素与骨质疏松症相关

据文献报道,在甲状腺功能亢进、糖尿病、绝经等与骨质疏松症相关的病理或生理过程中,常伴有催产素水平的改变。如甲状腺激素能够激活大鼠和人的催产素基因的启动子,增加下丘脑催产素 mRNA 的表达,提高垂体和血中催产素的水平^[11];患有糖尿病的大鼠下丘脑合成催产素也增加^[12];妇女绝经后骨丢失增加,则伴有血浆催产素水平的降低^[13]。另外,酗酒和吸烟者都伴有催产素受体 mRNA 表达的增加和血浆催产素水平的升高^[14-15]。

随着近年来研究者们先后揭示了人的成骨细胞和破骨细胞上均存在催产素受体,以及一些与骨质疏松症相关的病理或生理过程中常伴有催产素水平的改变, Dursun 提出了催产素可能与骨质疏松症相关的推测^[16]。

2.3 注射催产素对骨代谢的影响

以往的一些研究结果大多是基于体外细胞培养实验,直到 2007 年, Elabd^[17] 利用大鼠模型,从在体水平上首次探索了催产素对骨重建的神经内分泌调节作用。实验中,对大鼠行肌肉注射催产素,一组为大剂量短期作用 (40 $\mu\text{IU/kg}$, 持续 6 周), 一组为低剂量长期作用 (8 $\mu\text{IU/kg}$, 持续 12 周)。血清生化检测结果显示,两组注射催产素的大鼠血清中钙离子浓度、sRANKL 水平都显著减少,而 OPG 明显增加, sRANKL/OPG 比值降低,并且大剂量短期作用比小剂量长期作用的效果明显。此外,股骨的组织形态学检测结果显示,催产素能够促进成骨细胞的增殖以及其骨形成功能。

2008 年,又有研究报道,催产素在控制间充质干细胞向脂肪细胞/成骨细胞分化的平衡方面起重要调节作用^[18]。人的脂肪来源的多能干细胞和骨髓间充质细胞培养结果证明,催产素能够促进成骨细胞的分化,而抑制脂肪形成。利用动物模型实验发现,切除卵巢的小鼠和大鼠在发生骨质疏松症的同时,脂肪细胞和成骨细胞的平衡遭到破坏,并且血浆中的催产素水平显著降低,而皮下注射催产素后能够恢复骨量和减少骨髓中的脂肪生成。此外,临床统计结果也显示,发生骨质疏松症的绝经妇女血

浆催产素水平较骨量正常的绝经妇女显著降低。

2.4 催产素通过外周作用直接调节骨代谢

Tamma^[19]利用催产素或催产素受体敲除的小鼠模型展开实验研究,于 2009 年首次证明了催产素对骨代谢的直接调节作用。骨组织形态学结果显示,催产素或催产素受体敲除的小鼠出现严重的骨质疏松症,催产素或催产素受体杂合型小鼠均出现明显的骨丢失,但其排乳功能未受影响,说明骨骼对催产素的调节作用非常敏感。间隔 12h 给予野生型小鼠腹腔注射催产素 2 次(4 $\mu\text{g}/\text{次}$),可使得 TRAP 阳性破骨细胞的体外形成明显增多,然而侧脑室注射(25 ng/天,注射 5 天)则对成骨细胞和破骨细胞的血清标志物水平以及体外分化不产生影响,表明催产素是通过外周作用而非中枢作用对骨代谢进行调节。免疫荧光标记结果证实,人和小鼠成骨细胞和破骨细胞表面均存在催产素受体。进一步通过成骨细胞和破骨细胞的体外培养与相关检测鉴定证明,催产素可以通过上调骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein, BMP-2)来调控成骨细胞特异性转录因子 Schnurri-2、Osterix、激活转录因子(activating transcription factor 4, ATF4)的表达,从而促进成骨细胞的分化及其矿化功能;而催产素对破骨细胞具有双重作用,催产素即能通过激活 NF- κB 、MAPK 和 Akt 信号通路的直接作用和刺激成骨细胞生成 RANK-L 的间接作用促进破骨细胞的形成,又能通过增加一氧化氮的生成来抑制成熟破骨细胞的骨吸收功能。除了目前已阐明的催产素对成骨细胞和破骨细胞的调节机制外,也许还存在其他一些作用机制,这将是今后需要进一步研究的问题。

2.5 催产素调节母子间的钙转移

最近,进一步研究证明,妊娠后期孕妇体内催产素水平的升高参与调节母体的骨重建^[20]。实验选取妊娠 18 天的鼠,通过检测骨髓成骨细胞和破骨细胞的血浆标志物水平以及体外分化状况,指出催产素主要是通过促进破骨细胞的形成,从而动员母体骨钙供给胎儿的骨骼发育。另外,胎儿的骨发育也具有催产素敏感性,在子宫中生长 20 天的纯合型 OT^{-/-}鼠出现骨小梁矿化不足。

在哺乳期,母体内的催产素水平也升高^[21],并且该期母体的骨吸收显著增加^[22],基于妊娠后期的研究结果,可以推测催产素同样也应该参与调节哺乳期母子间的钙转移。除催产素之外,目前人们已发现多种激素都参与调节妊娠期和哺乳期母体的骨重建^[22]。但是,对于这些激素的相互协同关系还有

待进一步研究。并且,仍可能存在其他未知的骨代谢相关激素和调节因子参与调节妊娠期和哺乳期母体的骨重建,这将需要研究者们去发掘。

3 总结与展望

近年来,文献分别报道了垂体激素促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)^[23-24]、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)^[25-26]对骨代谢的直接调节作用,这些突破性研究进展打破了垂体激素是通过作用于靶内分泌腺从而间接对骨代谢进行调节的传统观念,学术界由此提出了骨代谢调控的垂体-骨轴(pituitary-bone axis)新机制^[27-28]。一些研究发现了垂体后叶激素催产素对骨代谢的直接调节作用^[19],并证明催产素参与调节妊娠期母子间的钙转移^[20],从而揭示了催产素新的生理功能,也进一步证实了垂体-骨轴新机制。值得注意的是,TSR、FSH、OT 或 OTR 杂合型的小鼠骨量均发生改变,而其靶内分泌腺功能未受影响^[19, 23, 25],这说明新确认的垂体-骨轴比传统的垂体-靶腺轴的生理敏感性高^[19]。

Copland 发现催产素促进成骨细胞合成 PGE₂,而 PGE₂ 被认为能够促进骨的形成^[8]。Petersson 发现催产素使成骨细胞生成 IL-6 的水平降低,而 IL-6 的主要作用是促进破骨细胞的骨吸收^[9]。研究还证明,注射催产素能够改变大鼠血清中骨代谢标志物水平,以及防止因卵巢切除引起的骨丢失^[17-18]。Tamma 的实验结果则又显示,催产素或催产素受体基因敲除的小鼠出现严重的骨质疏松,而腹腔注射催产素后小鼠的骨密度明显增加;纯合型 OT^{-/-}小鼠的颅骨矿化沉积率显著降低,而外加重组催产素能促进成骨细胞的矿化;纯合型 OT^{-/-}鼠出现骨小梁矿化不足^[19]。众所周知,骨质疏松症已成为世界性公共卫生问题。以上结果均显示了催产素有利于骨形成的潜能,为催产素及催产素类似物在骨质疏松症防治方面的应用与新药开发提供了科学思路和理论根据,关于其作用于人体的安全剂量和有效的给药方案还有待系统研究。

此外,在绝经、甲亢、糖尿病等与骨质疏松症相关的生理和病理变化中,常伴有血浆催产素水平的改变^[11-15],对于催产素在其中发挥的骨代谢调节作用,以及血浆中的催产素水平能否作为骨质疏松症评估、预测和监控的标志物,值得进一步深入探索。

【参考文献】

- [1] Gimpl G, Fatrenholz F. The oxytocin receptor system: structure,

- function, and regulation. *Physiol Rev*, 2001, 81(2): 629-683.
- [2] Lee HJ, Macbeth AH, Pagani JH, et al. Oxytocin: The great facilitator of life. *Prog Neurobiol*, 2009, 88(2): 127-151.
 - [3] Zingg HH, Laporte SA. The oxytocin receptor. *Trends Endocrin Met*, 2003, 14(5): 222-227.
 - [4] Berrada K, Plesnicher CL, Luo X, et al. Dynamic interaction of human vasopressin/oxytocin receptor subtypes with G protein-coupled receptor kinases and protein kinase C after agonist stimulation. *J Biol Chem*, 2000, 275(35): 27229-27237.
 - [5] Postina R, Kojro E, Fahrenholz F. Identification of neurohypophysial hormone receptor domains involved in ligand binding and G protein coupling. *Adv Exp Med Biol*, 1998, 449: 371-385.
 - [6] Ohmichi M, Koike K, Nohara A, et al. Oxytocin stimulates mitogen-activated protein kinase activity in cultured human puerperal uterine myometrial cells. *Endocrinology*, 1995, 136: 2082-2087.
 - [7] Nishimori K, Young LJ, Guo Q, et al. Oxytocin is required for nursing but is not essential for parturition or reproductive behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(21): 11699-11704.
 - [8] Copland JA, Ives KL, Simmons DJ, et al. Functional oxytocin receptors discovered in human osteoblasts. *Endocrinology*, 1999, 140(9): 4371-4374.
 - [9] Petersson M, Lagumdzija A, Stark A, et al. Oxytocin stimulates proliferation of human osteoblast-like cells. *Peptides*, 2002, 23(6): 1121-1126.
 - [10] Colucci S, Colaanni G, Mori G, et al. Human osteoclasts express oxytocin receptor. *Biochem Biophys Res Com*, 2002, 297(3): 442-445.
 - [11] Adan RA, Cox JJ, van Kats JP, et al. Thyroid hormone regulates the oxytocin gene. *J Biol Chem*, 1992, 267(6): 3771-3777.
 - [12] Fernstrom JD, Fernstrom MH, Kwok RP. In vivo somatostatin, vasopressin, and oxytocin synthesis in diabetic rat hypothalamus. *Am J Physiol*, 1990, 258(4): 661-666.
 - [13] Schumacher M, Coirini H, Johnson AE, et al. The oxytocin receptor: a target for steroid hormones. *Regul Pept*, 1993, 45(1-2): 115-119.
 - [14] Marchesi C, Chiodera P, Brusamonti E, et al. Abnormal plasma oxytocin and beta-endorphin levels in alcoholics after short and long term abstinence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1997, 21(5): 797-807.
 - [15] Egawa M, Yasuda K, Nakajima T, et al. Smoking enhances oxytocin-induced rhythmic myometrial contraction. *Biol Reprod*, 2003, 68(6): 2274-2280.
 - [16] Dursun P, Yuce K, Gunalp S, et al. Oxytocin and osteoporosis: is there any relationship?. *Med Hypotheses*, 2005, 64(5): 1060-1061.
 - [17] Elabd SK, Sabry I, Hassan WB, et al. Possible neuroendocrine role for oxytocin in bone remodeling. *Endocrine Regulations*, 2007, 41(4): 131 - 142.
 - [18] Elabd C, Basillais A, Beaupied H, et al. Oxytocin controls differentiation of human mesenchymal stem cells and reverses osteoporosis. *Stem Cells*, 2008, 26(9): 2399-2407.
 - [19] Tamma R, Colaanni G, Zhu LL, et al. Oxytocin is An Anabolic Bone Hormone. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(17): 7149-7154.
 - [20] Liu X, Shimono K, Zhu LL, et al. Oxytocin deficiency impairs maternal skeletal remodeling. *Biochem Biophys Res Co*, 2009, 388: 161-166.
 - [21] Dawood MY, Khan-Dawood FS, Wahi RS, et al. Oxytocin release and plasma anterior pituitary and gonadal hormones in women during lactation. *J Clin Endocrinol Metab*, 1981, 52(4): 678-683.
 - [22] Kovacs CS, Fulehan GH. Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2006, 35(1): 21-51.
 - [23] Abe E, Mariani RC, Yu WQ, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell*, 2003, 115(2): 151-162.
 - [24] Sun L, Vukicevic S, Baliram R, et al. Intermittent recombinant TSH injections prevent ovariectomy-induced bone loss. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(11): 4289-4294.
 - [25] Sun L, Peng YZ, Sharrow AC, et al. FSH directly regulates bone mass. *Cell*, 2006, 125(2): 247-260.
 - [26] Sun L, Zhang ZY, Zhu LL, et al. Further evidence for direct pro-resorptive actions of FSH. *Biochem Biophys Res Co*, 2010, 394(1): 6-11.
 - [27] Ruttimann J. The pituitary - bone axis. *Endocrine News*, 2009, 34(7): 19-20.
 - [28] Imama A, Iqbala J, Blair HC, et al. Role of the pituitary-bone axis in skeletal pathophysiology. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2009, 16(6): 423-429.

(收稿日期:2011-01-17)

催产素对骨代谢调节的研究进展

作者: [刘璇, LIU Xuan](#)
作者单位: [东南大学医学院, 南京, 210009](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS](#)
年, 卷(期): 2011, 17 (8)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201108022.aspx