

骨代谢相关因子研究进展

周建 陈克明 王嘉琪 程国政

中图分类号: R244 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)02-0175-04

摘要: 骨质疏松症是老年人的一种常见病和多发病,在发病过程受到多个骨代谢相关因子的调控。对骨代谢相关因子进行研究可为骨质疏松症研究预防和治疗提供理论依据。其中骨保护素(Osteoprotegerin, OPG)、骨形态发生蛋白(Bone morphogenetic proteins, BMP)、成纤维细胞生长因子(Fibroblast growth factors, FGF)是近年来研究热点。本文对它们的分子结构以及生物学功能做一综述。

关键词: OPG; BMP; FGF

Research progress on bone metabolism-related factors ZHOU Jian, CHEN Keming, WANG Jiaqi, et al. Institute of Orthopedics, Lanzhou General Hospital, Lanzhou 730050, China

Corresponding author: CHEN Keming, Email: chkeming@yahoo.com.cn

Abstract: Osteoporosis is a common disease in elderly-aged population. The process of osteoporosis is regulated by many bone metabolism-related factors. The research on these factors can provide a theoretic basis for the prevention and treatment of osteoporosis. Osteoprotegerin (OPG), bone morphogenetic proteins (BMP), and fibroblast growth factors (FGF) are recent research focuses. This paper reviews their molecular structures and biology functions.

Key words: OPG; BMP; FGF

随着世界人口日趋老龄化,骨质疏松的发病率愈来愈高,对中老年人的身体健康构成严重的威胁。研究表示一些骨代谢相关因子与骨质疏松的发生存在密切的关系。本文就有关骨保护素、骨形态发生蛋白和成纤维生长因子的研究进展做一综述。

1 骨保护素

1.1 OPG 结构

骨保护素(Osteoprotegerin, OPG)是肿瘤坏死因子受体家族成员之一,也称破骨细胞抑制因子(Osteoclast inhibitory factor, OCIF)。1977 年 Simonet 发现一个基因,其编码蛋白与 TNF 受体类似,且与骨量丢失密切相关,因此被命名为 OPG,中文译名目前有骨保护素、护骨素或骨保护蛋白 3 种译法^[1]。人 OPG 基因定位在染色体 8q23-24。Southern 印迹显示 OPG 只有 1 个基因,长 27 kb,包括长度为 270、

367、192、225 和 1765 bp 的 5 个外显子^[2]。一个主要转录位点和两个次要转录位点分别位于转录起始密码子上游第 200、237 和 182 核苷酸处。翻译终止密码子位于下游 173 核苷酸处,具有典型 polyA。人的主要转录产物为 2.4 kb,鼠的转录长度 3.0 kb^[3,4]。OPG 基因编码一段含有 401 个氨基酸多肽, N 末端 21 个氨基酸裂解后成为成熟 OPG。OPG 蛋白结构主要分为 3 部分: N 端高度保守半胱氨酸富集区(Cysteine rich domain, CRD)、C 端肝磷脂结合位点以及中间 2 个死亡域同源区(Death domain homologous, DDH)。三维结构显示 CRD 之间通过链内及链间二硫键连接在一起,形成特殊配体结合域。CRD 是 OPG 与配体结合主要作用域^[5,6]。

1.2 OPG 生物学功能

OPG 在骨髓基质细胞、成骨细胞、成纤维细胞等细胞中均有表达。其表达受到体内多种激素和细胞因子调控。OPG 主要作用是影响骨代谢,可抑制破骨细胞(osteoclast, OC)发生,并促进成熟破骨细胞的凋亡^[7]。OPG 转基因鼠模型全身骨密度增高,不因为切除卵巢而发生骨量丢失^[8]。OPG 通过与

基金项目:甘肃省科技重大专项资助项目(09ZKNDA025)

作者单位:730050 兰州,兰州军区兰州总医院骨科研究所

通讯作者:陈克明, Email: chkeming@yahoo.com.cn

表达于成骨细胞表面的 RANKL (RANKL, 又名 ODF/TRANCE/OPGL (Osteoclast differentiation factor/TNF-related activation-induced cytokine/Osteoprotegerin ligand)) 结合, 竞争性抑制 RANKL 与位于破骨细胞表面的 RANK 的受体相结合, 从而阻断 RANKL 诱导破骨细胞生成作用, 因而是 RANKL 的诱骗受体^[9,10]。OPG 可抵消 1, 25 (OH)₂ D₃、PGE₂、PTH、IL-1 和 IL-11 等细胞因子诱导破骨细胞形成的作用^[11]。

2 骨形态发生蛋白

2.1 BMP 结构

1965 年 Urist 首次在骨基质内发现了一种可以诱导成骨的蛋白质。1971 年 Urist 将其命名为骨形态发生蛋白 (Bone morphogenetic proteins BMP)。研究发现除 BMP-1 外其余均属于转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 超家族^[12]。BMP 是低分子量非胶原糖蛋白, 成熟 BMP 是由两条多肽链以二硫键形成的多肽二聚体分子, 40% ~ 50% 重要结构与转化生长因子- β 高度同源。BMP 为种属非特异多肽成分, 不同种属 BMP 之间具有高度同源性, 免疫源性低, 一般不引起免疫排斥反应^[13]。BMP 前体是一个大蛋白质结构, 包括信号肽部分、前结构域和羧基末端区 3 部分, 蛋白水解酶将羧基末端从前体蛋白切割下来后即形成二聚体, 既可以是同源二聚体也可以是异源二聚体起作用^[14]。

2.2 BMP 生物学功能

Urist 于 1965 年首次利用脱钙骨基质在肌肉内诱发成骨, 并发现 BMP 是骨形成的关键因子, 从而创建了骨诱导理论, 开创了骨缺损生物治疗的先河, 从此 BMP 治疗骨缺损、骨不连及促进软骨修复方面研究备受关注^[15]。

迄今发现约 20 多种 BMP 成员中, BMP-2、BMP-4、BMP-6、BMP-7 和 BMP-9 的成骨作用方面尤为重要。实验研究^[16]发现 BMP-2、BMP-4 和 BMP-7 的表达在骨折愈合中均有上调现象, 并在整个骨折愈合过程中持续表达。BMP 作用靶细胞是未分化间充质细胞, 诱导其不可逆地分化为软骨和成骨细胞^[17,18]。薛元锁等^[19]通过建立家兔激素性股骨头坏死模型, 发现在激素性股骨头坏死病程中, 坏死骨小梁和骨髓组织中 BMP-2 表达水平明显减少, 他将病变区成骨细胞与 BMP-2 共培养, 发现 12 h 后发现碱性磷酸酶和骨钙素水平明显回升。刘军等^[20]比较了人坏死股骨头不同区域病理变化和 BMP-2

表达差异, 发现坏死区域 BMP-2 表达量低于正常组织, 将外源 BMP 植入股骨头坏死区域可改善坏死股骨头功能和力学性能。

Cheng^[21]、Kang 等^[22]研究人员对比了 14 种 BMP 诱导干细胞成骨性分化诱导作用强弱, 发现 BMP-9 成骨作用最强, BMP-2、BMP-7 次之。研究发现, BMP-2 可上调 66 种基因表达, 其中包括 Smad6、Smad7、Msx2 等 13 种相关转录因子^[23]。

BMP 受体属于 TGF- β 受体超家族成员, 受体分子由细胞外区、跨膜区和细胞内区组成, 具有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶结构, 由 I 型和 II 型两个亚型组成。BMPR-I A (ALK-3)、BMPR-I B (ALK-6) ACTR-I A (ALK-2) 属于 I 型 BMP 受体。BMPR-II A、BMPR-II B 属于 II 型 BMP 受体。BMP 的信号传递是由 I 型和 II 型 BMP 受体共同介导^[24,25]。当 BMP 配体与其异源四聚复合体受体结合后, II 型受体转磷酸作用于 I 型受体, 使 I 型受体丝氨酸甘氨酸 (GS) 区磷酸化, 继而 I 型受体丝氨酸激酶使 Smad1/5/8 C 末端具有特征性的丝氨酸基磷酸化, 信号由此传入胞内, 随后两个或一个 R-Smad 与一个 Smad4 以异源三聚体或异源二聚体形式进入核内, 作用于目的基因^[26]。

3 成纤维生长因子

3.1 FGF 结构

FGF 家族至少包括 23 个编码相关结构蛋白的基因^[27]。在 FGF 家族中, 酸性成纤维细胞生长因子 (acid fibroblast growth factor, bFGF) 和碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 是最先被发现且功能最为重要的两个成员^[28]。bFGF 是从垂体和脑组织中发现的一种能够促进成纤维细胞生长的物质^[29], 到 1974 年该物质被分离纯化, 因其等电点呈碱性 (pH = 9.6) 而被命名为碱性成纤维细胞生长因子。FGFs 基因有 2 个大的内含子序列, 2 个内含子将功能区分分为 3 个外显子区域, 这也是 FGF 家族因子的特征之一^[30]。FGF 鉴定分析表明, 不同动物之间 FGFs 序列具有很高的同源性。FGFs 是由 150 ~ 200 个氨基酸组成的多肽, 相互之间有 20% ~ 50% 序列是相同的, 其中心区域有大约 120 个氨基酸序列存在高度同源性^[31]。多数 FGFs 的 (FGF3 ~ 8、10、15、17 ~ 19、21 ~ 23) N 末端具有典型信号肽序列分泌蛋白。但 FGF19、FGF16 和 FGF20 虽然没有明确的信号肽序列, 仍能高效地分泌到细胞外^[32]。有一些 FGFs 基

因在基因组上形成群落,如 FGF3、FGF4 和 FGF19 位于染色体 11q13, FGF6、FGF23 位于染色体 13p13,而 FGF17、FGF20 则位于染色体 8p21-p22^[33]。

3.2 FGF 生物学功能

FGF 由多种类型器官合成,是一种强有力的促分裂素,具有多种生物活性。aFGF 和 bFGF 可以促进来源于中胚层和神经外胚层的细胞发生有丝分裂、分化和增殖。并且大量研究表明,FGF 可以刺激骨髓基质干细胞(bone marrow stromal cell, BMSC)的分裂^[34]。

aFGF 在多种组织和细胞中均有表达。aFGF 在成骨细胞和间充质细胞都可分泌,并沉积在骨基质中,发挥骨生长因子局部调节作用,促进骨形成和骨折愈合^[35]。屠重棋等^[36]研究了重组人酸性成纤维细胞生长因子对人成骨细胞影响,发现 aFGF 具有促进人成骨细胞增殖的作用,并且其有效浓度为 10~100 ng/mL。

bFGF 被认为是软骨细胞作用最强的有丝分裂原,可刺激蛋白聚糖及胶原合成。bFGF 受体 III 突变与软骨发育不良有关,也可促使软骨细胞合成和释放硫酸软骨素及 II 型胶原,使细胞外基质增多,同时还可以使增殖的细胞稳定地向成熟软骨细胞分化^[37]。研究发现 bFGF 与 BMP-2 能促进兔骨髓间充质干细胞增殖和分化^[38-40]。bFGF 对 BMSC 促增殖作用与剂量之间并不是完全的线性关系,在 0~100 μg/L 呈正性相关,即随 bFGF 浓度加大,其促进增殖作用越强,在 100 μg/L 达到最大,而在其后,随着浓度加大增殖作用减小^[41]。

FGFs 与细胞表面的受体结合,将信号传递到细胞内。已经提出了几条 FGF 致基因激活的信号转导通路,包括 a:诱导腺苷酸或鸟苷酸循环酶;b:激发磷脂酶降解磷脂酰肌醇产生第二信使二酰基甘油和 IP₃,然后激活蛋白激酶 C 并引起钙内流;c:FGF 受体与酪氨酸激酶有关^[42,43]。

4 展望

综上所述,OPG、BMP 和 FGF 在骨代谢过程具有极其重要生物学功能,阐明它们在骨代谢过程中的作用和功能,有望为骨质疏松预防和治疗提供新思路。

OPG 表达水平与骨量水平有关,OPG 是诱导破骨细胞凋亡的主要作用因子,破骨细胞是骨吸收的最终作用靶位点,因此,深入研究 OPG 有助于了解

破骨细胞分化过程中信号传导途径,可望阐明骨质疏松发病机理。BMP 治疗骨质疏松尚处在实验阶段,在应用临床之前还有许多问题尚待解决,可以说希望与挑战并存。FGF 还有许多方面尚待解决,随着对其研究深入,相信临床前景更广阔。

【参考文献】

- [1] 朱明明,梁玮,王薇.骨保护素与糖尿病性骨质疏松的研究进展.中国骨质疏松杂志,2008,14(11):814-816.
- [2] 肖海龙.破骨细胞形成抑制因子(OPG)的表达纯化及功能研究.杭州:浙江大学博士论文,2005.
- [3] 田虹,樊瑜波. OPG、RANK、RANKL 的结构、作用机制和在骨疾病中的作用.现代生物医学进展,2010,20:67-68.
- [4] 姚静,侯加法. OPG/RANKL/RAN 系统的研究进展.动物医学进展,2006,2:87-92.
- [5] Fan X, Roy E, Zhu L, et al. Nitric oxide regulates receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and osteoprotegerin expression in bone marrow stromal cells. Endocrinology, 2004, 145(2):751-759.
- [6] Bergh JJ, Yi huan Xu, Mary C, et al. Osteoprotegerin expression and secretion is regulated by calcium influx through the L-type voltagesensitive calcium channel. Endocrinology, 2004, 145(1):426-436.
- [7] Silva I, Branco JC. Rank/Rankl/opg: literature review. Acta Reumatol Port, 2011, 36(3):209-218.
- [8] Belibasakis GN, Bostanci N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. J Clin Periodontol, 2011, 24. doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01810.x.
- [9] Lee SJ, Nam KI, Jin HM, et al. Bone destruction by receptor activator of nuclear factor κB ligand-expressing T cells in chronic gouty arthritis. Arthritis Res Ther, 2011, 13(5):R164.
- [10] Ciaci C, Puschita M. RANKL/RANK/OPG molecular complex-control factors in bone remodeling in psoriatic arthritis. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, 2011, 115(2):354-60.
- [11] Tsukiji K, Shima N, Mochizuki S, et al. Osteoclast differentiation factor mediates an essential signal for bone resorption induced by 1α, 25-dihydroxyvitamin D₃, prostaglandin E₂, or parathyroid hormone in the microenvironment of bone. Biochem Biophys Res Commun, 1998, 246(2):337-341.
- [12] Termaat MF, Den Boer FC, Bakker FC, et al. Bone morphogenetic proteins: development and clinical efficacy in the treatment of fractures and bone defects. J Bone Joint Surg Am, 2005, 87A(6):1367-1378.
- [13] Bessho RK, Tagawa T, Murata M. Comparison of bone matrix-derived bone morphogenetic proteins from various animals. J Oral Maxillofac Surg, 1992, 50(2):496-501.
- [14] Groeneveld EH, Burger EH. Bone morphogenetic proteins in human bone regeneration. Eur J Endocrinol, 2000, 142(1):9-21.
- [15] 林佳声,赵承斌. BMP/bFGF 对关节软骨损伤修复的作用.中国伤残医学,2009,17(2):131-133.

- [16] Onishi T, Ishidou Y, Nagamine T, et al. Distinct and overlapping patterns of localization of bone morphogenetic protein (BMP) family members and a BMP type II receptor during fracture healing in rats. *Bone*, 1998, 22(6): 605-612.
- [17] Bian Q, Jia K, Liu SF, et al. Inhibitory effect of YQHYRJ recipe on osteoblast differentiation induced by BMP-2 in fibroblasts from posterior longitudinal ligament of mice. *Pharmazie*, 2011, 66(10): 784-790.
- [17] Clokie CM, Bell RC. Recombinant human transforming growth factor beta-1 and its effects on osseointegration. *Clin Orthop*, 2003, 14 (3): 268-277.
- [19] 薛元锁, 时述山, 李亚非, 等. 激素性股骨头坏死病程中骨形态发生蛋白-2 的改变及其意义. *中华实验外科杂志*, 2000, 17 (5): 455-456.
- [20] 刘军, 刘红. 人坏死股骨头不同区域病理变化和 VEGF/BMP-2 表达差异的研究. *河南中医*, 2008, 28 (11): 44-45.
- [21] Cheng H, Jiang W, Phillips FM, et al. Osteogenetic activity of the fourteen types of human bone morphogenetic proteins (BMPs). *Bone Surg Am*, 2003, 85(8): 1544-1552.
- [22] Kang Q, Sun MH, Cheng H, et al. Characterization of the distinct orthotopic bone-forming activity of 14 BMPs using recombinant adenovirus-mediated gene delivery. *Gene Ther*, 2004, 11 (17): 1312-1320.
- [23] 王霖霞, 李玉冲. BMP-2 信号通路与成骨细胞分化. *国际骨科学杂志*, 2009, 30(2): 132-136.
- [24] Liu T, Gao Y, Sakamoto K, et al. BMP-2 promotes differentiation of osteoblasts and chondroblasts in Runx2-deficient cell lines. *J Cell Physiol*, 2007, 211(3): 728-735.
- [25] 周义义, 彭春政. 磁力环境对成骨的作用机制. *沈阳体育学院学报*, 2004, 23(4): 512-514.
- [26] Olsen SH, Carbi M, Zampier N, et al. Fibroblast growth factor (FGF) homologous factors share structural but not functional homology with FGFs. *J Biol Chem*, 2003, 278: 34226-34236.
- [27] 郭浩, 朱肖奇. 成纤维细胞生长因子促进骨再生的研究进展. *中国现代医药杂志*, 2008, 10(8): 136-138.
- [28] Gospodarowicz D. Purification of a fibroblast growth factor from bovine pituitary. *J Biol Chem*, 1975, 250: 2515-2520.
- [29] Shiota M, Hikita Y, Kawamoto Y, et al. Pravastatin-induced proangiogenic effects depend upon extracellular FGF-2. *J Cell Mol Med*, 2011 Nov 28. doi: 10.1111/j. 1582-4934.2011.01494. x.
- [30] Roode M, Blair K, Snell P, et al. Human hypoblast formation is not dependent on FGF signalling. *Dev Biol*, 2011 Oct 31. [Epub ahead of print]
- [31] Clemente D, Ortega MC, Arenzana FJ, et al. FGF-2 and Anosmin-1 are selectively expressed in different types of multiple sclerosis lesions. *J Neurosci*, 2011, 31(42): 14899-909.
- [32] Gospodarowicz ZD, Neufeld G, Schweigere RL. Fibroblast growth factor: structural and biological properties. *J Cell Physiol Suppl*, 1987, 5: 15-26.
- [33] Tsutsumi S, Shimazu A, Miyazaki K, et al. *J Cell Physiol Suppl, Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 228 (2): 413-419.
- [34] Moustakas A, Souchelnytskyi S, Heldin CH. Smad regulation in TGF- β signaling transduction. *J Cell Sci*, 2001, 114 (24): 4359-4369.
- [35] Cuevas P, de Paz Z, Cuevas B, et al. Osteopromotion for cranioplasty: an experimental study in rats using acidic fibroblast growth factor. *Surg Neurol*, 1997, 47: 242-246.
- [36] 屠重棋, 袁淑芬, 王艳萍. 重组人酸性成纤维细胞生长因子对人成骨细胞生长及增殖的影响. *中华骨科杂志*, 2001, 21 (8): 489-492.
- [37] Fujimoto E, Ochi M, Kato Y, et al. Beneficial effect of basic fibroblast growth factor on the repair of full thickness defects in rabbit articular cartilage. *Arch Orthop Trauma Surg*, 1999, 119: 139-145.
- [38] Locklin RM, Oreffo RO, Triffitt JJ, et al. Effects of TGF and b-FGF on the differentiation of bone marrow stromal fibroblasts. *Cell Biol Int*, 1999, 23 (3): 185-194.
- [39] Koter ES, Pitaru S, Prichien S, et al. Establishment of a rat long-term culture expressing the osteogenic phenotype: dependence on dexamethasone and FGF-2. *Connect Tissue Res*, 2002, 43 (4): 606-612.
- [40] Bhindi R, Brieger D, Ishii H, et al. Retention of multilineage differentiation potential of mesenchymal cells during proliferation in response to FGF. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 228 (2): 413-419.
- [41] Tanaka H, Wakisaka A, Ogasa H, et al. Osteopromotion for cranioplasty: an experimental study in rats using acidic fibroblast growth factor. *Bone Miner Metab*, 2003, 21(2): 74-79.
- [42] Galzie Z, Kinsella A R, Smith J A. Fibroblast growth factors and their receptors. *Biochem Cell Biol*, 1997, 75(6): 669-685.
- [43] Hau O, Goldf A. Expression of the fibroblast growth factor gene in the mouse embryo. *Development*, 1991, 112: 397-406.

(收稿日期: 2011-06-30)

作者: 周建, 陈克明, 王嘉琪, 程国政
作者单位: 兰州军区兰州总医院骨科研究所, 兰州, 730050
刊名: 中国骨质疏松杂志 
英文刊名: Chinese Journal of Osteoporosis
年, 卷(期): 2012, 18(2)

本文读者也读过(10条)

1. 蒋兰兰, 朱剑, 吴锦丹, 马建华 绝经后2型糖尿病患者不同部位骨密度的变化情况及其影响因素[期刊论文]-中国骨质疏松杂志 2012, 18(3)
2. 汪冉, 赵志芳, 杨永宏, 张冬生 阿仑膦酸钠肠溶片对绝经后骨质疏松症的疗效观察[期刊论文]-中国骨质疏松杂志 2012, 18(3)
3. 郑鲤榕, 黄惠娟, ZHENG Lirong, HUANG Huijuan 左归丸治疗绝经后骨质疏松症研究概况[期刊论文]-中国骨质疏松杂志 2012, 18(6)
4. 杨芳, 姚燕, 郭蔚莹, 李波, 林承赫 定量超声检测技术对骨质疏松症诊断价值的Meta分析[期刊论文]-中国骨质疏松杂志 2012, 18(3)
5. 刘敏燕, 李春霖, 肖彧君, 裴育, 张颖, 成晓玲, 李楠, 龚燕平, 肖海英 糖代谢异常的代谢综合征老年男性骨密度及血脂含量特点分析[期刊论文]-中国骨质疏松杂志 2012, 18(5)
6. 田庆显, 陆铁, 骆辉, 沈月新, 李虹, 周君琳 RANK在大鼠股骨干骺端组织上的表达及其意义[期刊论文]-中国骨质疏松杂志 2011, 17(10)
7. 邱明琪, QIU Mingqi 新诊断男性2型糖尿病患者骨密度临床分析[期刊论文]-中国骨质疏松杂志 2012, 18(3)
8. 柴瑛, 乔建民, 周成福, 邢冰 老年男性骨质疏松患者血清胰淀素与骨密度及骨转换生化指标的关系[期刊论文]-中国骨质疏松杂志 2012, 18(2)
9. 何伟涛, 周金贤, 丁晓虹, 王海丰, 梁冰 骨碎补总黄酮防治绝经后骨质疏松症的实验研究[期刊论文]-中国骨质疏松杂志 2012, 18(5)
10. 马文兰, 文灵芝 金乌骨胶囊联合雷尼酸锶治疗绝经后妇女骨质疏松症的临床观察[期刊论文]-中国骨质疏松杂志 2012, 18(5)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201202020.aspx