

降钙素基因多肽对骨代谢的影响

樊孝俊

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)12-1154-03

摘要: 根据骨质疏松的发病机制不同,可分为原发性骨质疏松和继发性骨质疏松,原发性骨质疏松又可分为绝经性骨质疏松和老年性骨质疏松。骨质疏松是由多种发病因素共同作用的结果,在各型骨质疏松中,降钙素均发挥重要的调节作用。近年研究发现某些神经、血管活性肽,如降钙素基因多肽(Calcitonin gene-related peptide, CGRP),在结构和功能上与降钙素具有一定的相似性。本文将降钙素基因多肽对骨代谢影响的相关研究进展作以下综述。

关键词: 骨质疏松;降钙素;骨代谢

Effect of calcitonin gene-related peptide on bone metabolism FAN Xiaojun. Department of Health Rehabilitation, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, China

Corresponding author: FAN Xiaojun, Email: fanxj1980@tom.com

Abstract: According to different pathogenesis, osteoporosis is classified as primary osteoporosis and secondary osteoporosis. Primary osteoporosis can be classified as postmenopausal osteoporosis and senile osteoporosis. Osteoporosis is a co-working result of multiple pathogenic factors. Calcitonin plays an important regulatory role in all types of osteoporosis. In recent years, researches show that some nerve and vascular active peptides, such as calcitonin gene-related peptide (CGRP), have similarity with calcitonin in structure and function to some extent. This paper reviews the related research progress in the effect of CGRP on bone metabolism.

Key words: Osteoporosis; Calcitonin; Bone metabolism

骨质疏松是因骨代谢紊乱,骨代谢水平活跃或下降,骨吸收超过骨形成所造成以骨量减少、骨的微观结构退化为特征的,使骨脆性增加,以致易于发生骨折的一种全身性骨代谢疾病。根据发病机制不同,可分为原发性骨质疏松与继发性骨质疏松,原发性骨质疏松有可分为绝经后骨质疏松和老年性骨质疏松。骨质疏松是多种发病因素共同作用的结果,在各型骨质疏松中,降钙素均发挥重要的调节作用。近年研究发现某些神经、血管活性肽,如降钙素基因多肽(Calcitonin gene-related peptide, CGRP),在结构和功能上与降钙素具有一定的相似性。本文将降钙素基因多肽对骨代谢影响的相关研究进展作以下综述。

1 CGRP 的结构、分布及生理意义

1983 年 Rosenfold 等^[1]应用基因重组和分子生

物学技术分离得到 CGRP,证实了在人和动物体内均存在分子结构及生物活性相似的两种异构肽,即 α -CGRP 和 β -CGRP。CGRP 和降钙素(CT)来自同一个基因,均属于降钙素基因相关肽家族的成员。CGRP 由 37 个氨基酸组成,分子量为 3786.91,其基因包括 2800 个碱基对,其中有 5 个内含子和 6 个外显子,经转录多聚腺苷酸化及选择性 RNA 拼接等加工过程,在神经组织形成 CGRP mRNA 进一步转译为 CGRP 而发挥生物学效应。

人和鼠的许多组织器官都有 CGRP 表达,但其主要分布在神经系统和心血管系统^[2]。CGRP 主要来源于感觉神经纤维,由脊髓后根神经节神经元细胞产生,通过轴浆运输到达神经末梢,以分泌颗粒的形式储存在胞浆中,随神经末梢广泛分布于周围器官^[3]。CGRP 主要分布于成骨活性较高的区域,如干骺端、骨膜和髓腔,且骨骺的分布较骨干多,成骨细胞自身也可自分泌或旁分泌 CGRP^[4]。试验^[5]观察发现,在骨折愈合过程中,CGRP 大量出现于骨

作者单位: 361003 厦门,厦门大学附属第一医院康复医学科

通讯作者: 樊孝俊, Email: fanxj1980@tom.com

膜、纤维肉芽组织及新生骨组织中,并且增生程度随着骨形成和改建过程有序的增减。骨折愈合过程中感觉神经末梢在骨痂中所分泌的 CGRP 等神经肽类物质促进了骨折的修复重建^[6]。在骨折后人体血浆中的 CGRP 也有相应的改变^[7]。最新研究^[8]发现 CGRP 基因敲除的小鼠具有骨代谢异常的情况,说明了 CGRP 在骨组织中具有重要的生理意义。

2 CGRP 调节成骨细胞活性

已发现 CGRP 直接或通过调控成骨细胞内 Ca^{2+} 浓度、核苷酸等信号分子以及其他细胞因子等途径调节成骨细胞的活性。

2.1 CGRP 直接调节成骨细胞活性

CGRP 在骨组织中主要存在于一些 CGRP 免疫阳性的感觉神经末梢中,这些神经纤维的分布与局部的骨形成密切相关。Ekelund 等^[9]在脱钙骨基质诱导形成的异位骨组织中亦发现 CGRP 免疫阳性神经纤维的分布,而且该肽神经纤维的数目与局部骨形成量呈正相关,此研究提示,这些增生的感觉神经纤维能于局部释放出远高于血清水平的 CGRP,从而参与正常骨愈合和异位骨的形成。

利用不同浓度 CGRP 培养液培养 SD 大鼠头盖骨来源的成骨细胞,结果证实外源性 CGRP 可以直接促进成骨细胞增殖,并呈剂量依赖性^[10]。Imai 等^[11]用基因重组方法培育出成骨细胞能够大量分泌 CGRP 的转基因小鼠,结果发现成骨细胞活性大为增强。Ballicas 等^[12]将人类 CGRP 基因移植于鼠成骨细胞后发现,转基因鼠的骨小梁密度及骨量明显增加。在卵巢切除的小鼠中,可见含 CGRP 基因鼠虽出现骨量丢失,但丢失程度较对照组轻。

CGRP 对成骨细胞增殖和分化作用,由于成骨细胞的来源不同,结果尚不完全一致。在不同种属骨源性成骨细胞培养中发现, CGRP 可以明显刺激细胞内环磷酸腺苷 (cAMP) 的产生^[13],而 cAMP 水平的高低则与成骨细胞的分泌活性有关。进一步的研究证实, CGRP 受体是介导 CGRP 对成骨细胞的功能作用的途径。Bernard 等^[14]在大鼠骨髓干细胞体外成骨培养中发现, CGRP 既能增加骨集落的形成数目,又可增加骨集落的大小,而且这种促进作用与 CGRP 浓度呈正相关。

由此可见, CGRP 具有刺激成骨细胞成骨的作用。因而有研究^[15]认为这种作用可能是通过刺激骨髓间充质干细胞 (MSCs) 有丝分裂、促进骨髓间充质干细胞分化及增强成骨细胞活性而实现的,但缺

乏明确的试验证实。目前 CGRP 对成骨的影响还局限于对成骨细胞及其受体的研究^[16],对成骨细胞的前体细胞——MSCs 的研究还相对欠缺。

2.2 CGRP 通过调节成骨细胞的 Ca^{2+} 浓度,从而调节成骨细胞活性

Ca^{2+} 在细胞生物活性的调节中有着非常重要的作用,正常细胞胞浆内 Ca^{2+} 浓度非常低细胞接受到外源信号或自身代谢发生异常时,细胞器内的 Ca^{2+} 库和细胞外的 Ca^{2+} 会迅速的进入细胞浆,并和 Ca^{2+} 结合蛋白结合形成第二信使,从而发挥一系列生物化学反应 Ca^{2+} 和钙调蛋白复合物还能够激活 cAMP 和 cGMP 等其它第二信使,增强细胞的合成代谢。

CGRP 能够调节成骨细胞的 Ca^{2+} 浓度,进而改变成骨细胞的活性,但这一作用随着细胞外环境的变化而变化,有时甚至可能完全相反。H. Drissi^[17]发现 CGRP 可诱导快速的、暂时的和剂量依赖性的 OHS - 成骨细胞的细胞液 Ca^{2+} 浓度的增高。细胞内 Ca^{2+} 水平受到多种细胞因子和其他离子浓度的影响,其过程非常复杂。

2.3 CGRP 通过影响多种细胞因子的合成和作用,进而影响成骨细胞的代谢活性

有意义的是, Vignery 等^[18]在实验中已证实 CGRP 可以刺激大鼠成骨细胞分泌 IGF-1 多肽,从而产生促进成骨的作用。CGRP 能够使体外培养胎鼠颅盖骨来源的成骨细胞胰岛素样生长因子 (IGF-1) 增多。IGF-1 能够增强细胞的增殖和合成代谢。CGRP 可能通过这一途径发挥其增强成骨细胞合成代谢的作用^[19]。Isabelle Millet 等^[20]发现 CGRP 能够影响成骨细胞 TNF 和 IL-6 等炎症因子的生成。脂多糖 (LPS) 和 IL-1 可以刺激胎鼠成骨细胞 TNF 的生成,这一效应被 CGRP 阻断。CGRP 刺激成骨细胞生成 IL-6,但这一作用与对 TNF 的作用相比微弱。

3 CGRP 调节破骨细胞活性

降钙素受体在骨骼中主要分布在破骨细胞及其前体细胞上,调节体内骨代谢和维持钙平衡;在肾中主要分布于皮质表层及髓质外层,参与调节钙代谢;在大脑内分布较广,如导管周围灰质内的降钙素受体主要介导降钙素的中枢镇痛功能,下丘脑内的降钙素受体与降钙素有较高的亲和力,可以抑制一些激素的分泌。

降钙素 (CT) 是一种强有力的骨吸收抑制剂,而 CGRP 作为 CT 家族的成员之一,与 CT 在特异性

受体结合上可有部分交叉作用,因此 CGRP 有可能直接作用于破骨细胞的 CT 受体,通过 cAMP 信号途径来抑制破骨细胞的活化和骨吸收功能,从而发挥出一定程度的 CT 样作用^[21-23]。Valentijn 等^[24]给去势大鼠 CGRP 后发现骨量丢失受抑制,这是由于破骨细胞有丰富的 CT 受体, CGRP 与 CT 受体有较高的亲和力,可与该受体结合,从而直接抑制破骨细胞活性,抑制骨吸收。Cornish 等^[25]通过体外培养破骨细胞,也进一步证明 CGRP 可直接与破骨细胞 CT 受体结合,抑制破骨细胞骨吸收活性。孙应明等^[26]采用 1,25-(OH)₂D₃体外诱导培养大鼠破骨细胞,在培养液中分别加入不同浓度(10⁻⁹ mmol/L、10⁻⁸ mmol/L、10⁻⁷ mmol/L) CGRP 后发现,不同浓度 CGRP 均减少了破骨细胞前体细胞的数量,成熟的破骨细胞数量也相应减少,并具有浓度依赖性。此外, CGRP 亦可能通过调控成骨细胞相关细胞因子的表达而间接影响破骨细胞的活性及其骨吸收功能。IL-1β 和脂多糖可以刺激培养的成骨细胞产生肿瘤坏死因子 α(TNF-α),但加入 CGRP 则能明显抑制这种刺激作用^[27]。康凯等^[28]通过对骨吸收陷窝数目和面积的定量观察,证实 CGRP 可以拮抗 IL-1β 刺激的骨吸收作用,而且这种抑制效应呈剂量相关性。

CGRP 可能通过两种方式来抑制破骨细胞骨吸收,一方面直接作用于破骨细胞的 CT 受体并抑制其活化,另一方面调节成骨细胞相关因子的释放而间接影响破骨前体细胞的分化和成熟。

4 结语

CGRP 对骨代谢的影响和神经系统调节骨代谢密切相关。目前 CGRP 调节成骨及破骨细胞活性的作用机理还有很多未知的环节,需要广大学者做更深入的研究工作,相信不断深化对 CGRP 等神经递质在微观环境下对骨组织作用的了解,将会有利于提高临床骨伤、骨病的诊治水平。

【参考文献】

[1] Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG, et al. Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. *Nature*, 1982, 304(5922):129-135.

[2] Ling QD, Chien CC, Wen YR, et al. The pattern and distribution of calcitonin gene-related peptide terminals in the rat dorsal following neonatal peripheral inflammation. *Neuroreport*, 2003, 14(15): 1919-1921.

[3] 郑林, 万力数据, 许愿忠. 降钙素在系统损伤中的作用. *创伤*

外科杂志, 2006, 8(6):571-573.

[4] Imai S, Matsusue Y. Neuronal regulation of bone metabolism and anabolism: calcitonin gene-related peptide, substance P, and tyrosinehydroxylase-containing nerves and the bone. *Microsc Res Tech*, 2002, 58(2):61-69.

[5] Zaidi M. Neural surveillance of skeletal homeostasis. *Cell Metab*, 2005, 1(4):219-221.

[6] 徐琳, 谭颖徽, 何海涛. 降钙素基因相关肽对兔成骨细胞 PG/RANK L mRNA 表达的影响. *实用口腔医学杂志*, 2005, 21(3):396-399.

[7] Onuoha GN. Circulating sensory peptide levels with in 24hof human bone fracture. *Peptides*, 2001, 22(7): 1107-1110.

[8] Lerner UH. Deletions of genes encoding calcitonin/alpha-CGRP, amylin and calcitonin recept or have given new and unexpected insights into the function of calcitonin receptors and calcitonin receptor-like receptors in bone. *J Musculo skelet Neuronal Ineract*, 2006, 6(1):87-95.

[9] Ekelund A, Abmed M, Bjurholm A, et al. Neuropeptides in betero-topic bone in duced by bone matrix in immunosupressed rats. *Clin Orthop*, 1997, 345:229-238.

[10] 廉凯, 杜靖远. 降钙素基因相关肽对大鼠成骨细胞增殖和分化的影响. *中国骨伤*, 2002, 15(1):20-22.

[11] Imai S, Matsusue Y. Neuronal regulation of bone metabolism and a-nabolism: calcitonin gene-related peptide, substance P, and tyrosine hydroxy lase containing nerves and the bone. *Micros ResTech*, 2002, 58(2):61-69.

[12] Ballicas R, Valentijn K, Khachatryan A, et al. Targeted expression of calcitonin gene-related peptide to osteoblasts in transgenic mice increases bone density. *Bone Miner Res*, 1997, 12(1):117.

[13] Deng W, St Hilaire RC, Chattergoon NN, et al. Inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation in vitro by genetically engineered marrow stromal cells secreting calcitonin gene-related peptide. *Life Sci*, 2006, 78(16):1830-1838.

[14] Bernard GW, Shih C. The osteogenic stimulating effect of neuroactive calcitonin gene-related peptide. *Peptides*, 1990, 11: 625-632.

[15] Kawasea T, Okudab K, Burns DM. Immature human osteoblas MG63 cells p redominantly express a subtype 1-like CGRP receptor that inactivates extracellular signal response kinase by a c AMP-dependent mechanis m. *Eur J Pharmacol*, 2003, 470(3): 125-137.

[16] Villa I, Mark E, Rubin A, et al. CGRP inhibits osteoprote genin production in human osteoblast - l like cells via c AMP/PKA-dependent pathway. *Am J Physical Cell Physical*, 2006, 291(3): 529-537.

[17] H. Drissi M, Lieberherr M, Hurt M, et al. CGRP increa ses intracellular free Ca2 + concentrations but not cyclic AMP fonna tinn in CGRP receptor-positive osteosarcoma cells (OHS - 4). *Cyt okine*, 1999, 11(3):200-207.

calcitonin. J Bone Miner Metab, 2002,20(1):39-43.

[50] Mir E, Hossein-Nezhad A, Bahrami A, et al. Serum zinc concentration could predict bone mineral density and protect osteoporosis in healthy men. Iranian Journal of Public Health, 2007,36(1):30-36.

[51] Rude RK, Gruber HE. Magnesium deficiency and osteoporosis: animal and human observations. J Nutr Biochem, 2004, 15 (12):710-716.

[52] Odabasi E, Turan M, Aydin A, et al. Magnesium, zinc, copper, manganese, and selenium levels in postmenopausal women with osteoporosis. Can magnesium play a key role in osteoporosis? Annals of the Academy of Medicine Singapore,2008, 37(7): 564-567.

[53] 何丽,张坚,付萍. 补充钙、维生素 D 及镁、锌、铜对大鼠骨密度和骨强度的影响. 中国临床营养杂志,2005,13(3):186-189.

[54] Mutlu M, Argun M, Kilic E,et al. Magnesium, zinc and copper status in osteoporotic, osteopenic and normal post-menopausal women. J Int Med Res. , 2007,35(5): 692 - 695.

[55] Ghaniema EM, Ahmed SF, Amin IR, et al. Evaluation of osteoporosis in hemophilic arthropathy patients: correlation with disease severity and serum trace minerals. J Osteoporos, 2011, 2011:106380.

[56] Wallach S. Relation of magnesium to osteoporosis an d calcium urolithiasis. Magnes Trace Elem,1991-92, 10(2-4):281-286.

[57] 田玉慧,史明珠,李万里,等. 膳食矿物质与骨密度关系调查. 中国公共卫生, 2002,18(7):836-837.

[58] 廖文胜,戴克戎,汤亭亭,等. 老年髋部骨折患者髋骨松质骨中微量元素分析. 中国骨质疏松杂志,2001,7(2):113-115.

[59] 吴小涛,戴克戎,裘世静,等. 老年与青年骨内无机及微量元素分布比较. 江苏医药,2000,26(2):105-107.

[60] 秦俊法. 骨质疏松与微量元素. 广东微量元素科学,1998,5 (8):1-12.

[61] 毛宪,杨建群,郑颖,等. 微量元素锌、铜含量对儿童骨量影响的初步探讨. 中国骨质疏松杂志, 1997,3(1):46-47.

[62] Saltman PD, Strause LG. The role of trace minerals in osteoporosis. J Am Coll Nutr, 1993,2(4):384-389.

[63] Strause L, Saltman P, Smith KT, et al. Spinal bone loss in postmenopausal women supplemented with calcium and trace minerals. J Nutr, 1994,124(7):1060-1064.

[64] Benevolenskaia LI, Toroptsova NV, Nikitinskaia OA, et al. Vitrum osteomag in prevention of osteoporosis in postmenopausal women: results of the comparative open multicenter trial. Ter Arkh, 2004,76(11):88-93.

[65] 马蓓蕾,蔡美琴,高培君,等,联合补充不同剂量钙、镁、铜、锌和维生素 D 对中老年妇女骨质疏松症的防治效果. 中国临床营养杂志,2006,14(6):394-402.

[66] 马蓓蕾,蔡美琴,高培君,等,联合补充钙、镁、铜、锌和维生素 D 对中老年妇女骨质疏松防治效果的研究. 中国骨质疏松杂志,2006,12(6):649-657.

(收稿日期:2012-05-25)

(上接第 1156 页)

[18] Vignery A. Mccarthy TL. The neuropeptide CGRP stimulates IGF-I producti on by primary fetal rat osteoblasts. Bone,1996,18(4): 331-335.

[19] 廉凯,杜靖远. 降钙素基因相关肽对鼠成骨细胞 IGF - 1 及 IGF - 1Fm-RN 表达的影响. 中国矫形外科杂志,2001,8(11): 1084-1087.

[20] Isabelle M, Agues V. The neuropeptide Calcitonin Gene-Related Peptide inhibits TNF but pooly induces IL - 6 production by fetal rat osteoblasts. Cytokine,1997,9(12):999-1007.

[21] Pondel M. Calcitonin and calcitonin receptors: Bone and beyond. Int J Exp Pathol,2000,81(6):405-422.

[22] Akopian A, Demulder A, Ouriaghli F, et al. Effects of CGRP on human osteoclast-like cell for-Mation: A possible connection with the bone loss in neurological disorders? Peptides, 2000,21(4): 559-564.

[23] Shang LJ, Zang YM, Wang CM, et al. Effects of CGRP on intracellular calcium concentration in cardiomyocytes under ischemia and hypoxia conditions. Di-si Jun yi Daxue Xuebao (J Fourth Mil Med Univ),2000,21(4):408-410.

[24] Valentijn K, Gutow AP, Troiano N, et al. Effects of calcitonin gene-related peptide in bone turnover in ovariectomized rats. Bone, 1997,21:269-274.

[25] Cornish KE, Callon U, Bava SA, et al. Effects of calcitonin, amylin, and calcitonin gene-related peptide on osteoclast development. Bone,2001,29(2):162-168.

[26] 孙应明,罗颂椒,赵昱辉,等. 降钙素基因相关肽对体外大鼠破骨细胞形成的影响. 中国口腔医学杂志,2005,1(1):3-5.

[27] Zhang BF, Lin YX, Qi HW, Li ZC, Xue J, Jia B, Zhao SH. Effects of calcitonin gene-related peptide on TNF- α , IL-8 and EF-1 concentration in blood and bronchio-alveolar lavage fluid of rabbits with acute lung injury by oleic acid. Di-si Jun yi Daxue Xuebao (J Fourth Mil Med Univ), 2001,22 (18):1664-1666.

[28] 廉凯,杜靖远. 降钙素基因相关肽抑制 IL-1 β 介导骨的吸收作用. 第四军医大学学报,2002,23(9):776-779.

(收稿日期: 2012-06-07)

降钙素基因多肽对骨代谢的影响

作者: [樊孝俊](#), [FAN Xiaojun](#)
作者单位:
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS](#)
年, 卷(期): 2012, 18(12)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201212021.aspx