

· 论 著 ·

绝经后女性 MMP-10 和 TIMP-1 水平与骨密度及骨代谢指标的关系

戴焱* 罗锐

武汉市中医医院骨伤科,武汉 430014

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 01-0017-06

摘要: **目的** 测定绝经后妇女血清基质金属蛋白酶-10 (MMP-10) 和金属蛋白酶抑制物-1 (TIMP-1) 水平,并探讨其与骨密度数值和骨代谢指标的关系。**方法** 选取武汉地区 120 名 48 岁至 65 岁绝经后女性,用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定血清 MMP-10、TIMP-1 以及整合素 (Integrin) $\alpha 2\beta 1$ 、雌二醇 (E₂)、骨保护蛋白 (OPG)、骨保护蛋白配体 (OPGL) 的水平,计算 MMP-10/TIMP-1 比值,用双能 X 线吸收法 (DEXA) 测定腰椎正位,股骨颈,华氏区和大粗隆的骨密度 (BMD)。同时,按照 WHO 标准将入选女性分为骨密度正常组、低骨量组和骨质疏松组。**结果** ①骨质疏松组中血清 MMP-10 检测结果 (644.25 ± 19.21) $\mu\text{g/ml}$ 高于正常组 (347.08 ± 21.41) $\mu\text{g/ml}$ ($P < 0.05$),而 TIMP-1 检测结果 (134 ± 116) $\mu\text{g/L}$ 低于正常组 (146 ± 130) $\mu\text{g/L}$ 。②骨质疏松组中血清 MMP-10 与骨密度、血清 E₂、OPGL 和 Integrin $\alpha 2\beta 1$ 测定结果存在明显负相关性 ($P < 0.05$),和 OPG 和 CTX 存在明显正相关性 ($P < 0.05$)。**结论** 血清 MMP-10 和 MMP-10/TIMP-1 比值与绝经后骨质疏松症妇女骨密度和骨代谢指标具有关联性。两者可能通过整合素途径参与绝经后骨质疏松症骨代谢高转换过程。

关键词: 基质金属蛋白酶-10;金属蛋白酶抑制物-1;骨密度;骨质疏松;绝经后

Relationship between serum levels of matrix metalloproteinase-10 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and bone mineral density and bone metabolic biomarkers in postmenopausal women

DAI Yi, LUO Kun

Department of Orthopedics and Trauma, Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, 430014, China

Corresponding author: DAI Yi, Email: daiyifreeman@yahoo.com.cn

Abstract: Objective To determine the serum levels of matrix metalloproteinase-10 (MMP-10) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) in postmenopausal women, and to explore the correlation of the serum levels of MMP-10 and TIMP-1 with the bone mineral density (BMD) and bone metabolic markers. **Methods** One hundred and twenty postmenopausal women in Wuhan area, aging from 48 to 65 years old, were selected. The serum levels of MMP-10, TIMP-1, integrin $\alpha 2\beta 1$, E₂, OPG, and OPGL of all the subjects were detected using ELISA. And the ratio of MMP-10/TIMP-1 was calculated. BMD of the lumbar vertebrae, the femoral neck, the Ward's area, and the greater trochanter was detected using dual energy X-ray absorptiometry (DEXA). Then, all the selected subjects were divided into 3 groups according to the WHO criteria: the normal control group, the low bone mass group, and the osteoporosis group. **Results** The serum concentration of MMP-10 in osteoporosis group (644.25 ± 19.21 $\mu\text{g/ml}$) was significantly higher than that in normal control group (347.08 ± 21.41 $\mu\text{g/ml}$, $P < 0.05$), while the serum concentration of TIMP-1 was lower in osteoporosis group (134 ± 116 $\mu\text{g/L}$) than that in normal control group (146 ± 130 $\mu\text{g/L}$). In osteoporosis group, the notable negative correlations between MMP-10, and BMD, serum E₂, OPGL, and integrin $\alpha 2\beta 1$ were observed ($P < 0.05$). Positive relations were observed between MMP-10, OPG, and CTX ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum level of MMP-10 and the ratio of MMP-10/TIMP-1 are significantly correlated with BMD and bone metabolic markers in postmenopausal osteoporosis women. They may participate in the high-speed turnover of bone metabolism in postmenopausal

基金项目: 湖北省卫生厅青年科技人才项目 (QJX2010-48);武汉市青年科技晨光计划项目 (200950431215);武汉市卫生局临床医学项目 (WZ10C02)

* 通讯作者: 戴焱, Email: daiyifreeman@yahoo.com.cn

osteoporosis women through integrin signal pathway.

Key words: Matrix metalloproteinase 10; Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1; Bone mineral density; Osteoporosis; Postmenopausal

绝经后骨质疏松症 (Postmenopausal Osteoporosis, PMOP) 是一种由于卵巢功能下降, 雌激素分泌水平降低, 以骨量减少和骨组织微结构破坏为特征, 导致骨骼脆性增加和易发生骨折的全身性骨病^[1-2]。据不完全统计, 女性一生发生骨质疏松性骨折的危险性大于乳腺癌、子宫内膜癌和卵巢癌的总和。研究表明, 骨胶原代谢与骨代谢密切相关, 骨胶原过度降解或者合成减少都会引起骨弹性和骨韧性降低、骨盐丢失依附, 最终导致骨质疏松的发生。基质金属蛋白酶-10 (matrix metalloproteinase-10, MMP-10) 属于基质金属蛋白酶家族中基质水解酶成员, 参与胞外骨基质的降解代谢^[3]。组织金属蛋白酶抑制因子 1 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, TIMP-1) 特异地抑制 MMP-10 的功能, 两者的平衡状况调控骨基质降解的速度和数量^[4]。但是目前绝经后妇女血清 MMP-10 与 TIMP-1 是否与参与骨质疏松症的骨胶原代谢还不清楚, 因此, 我们通过研究其与雌二醇 (E2)、骨保护蛋白 (OPG)、骨保护蛋白配体 (OPGL), I 型原胶原 N 端前肽 (PINP) 和整合素 (Integrin) $\alpha 2 \beta 1$ 的水平以及骨密度的关系, 探讨血清 MMP-10 和 TIMP-1 的表达水平作为绝经后骨质疏松症患者检测指标的可能性。

1 资料和方法

1.1 资料

对来自武汉地区 120 名 48 ~ 65 岁女性志愿者入组, 停经 12 个月以上判断为绝经, 采用双能 X 线骨密度仪测量骨密度, 按照 WHO 诊断标准 (骨密度 $\leq -2.5s$ 为骨质疏松, $-1.0s < \text{骨密度} < -2.5s$ 为低骨量, 骨密度 $> -1.0s$ 为正常) 分为正常组、低骨量组和骨质疏松组。采集现病史, 既往史, 婚育史, 月经史, 家族史等, 检查身高, 体重, 血压, 脉搏等体检。排除影响骨代谢的内分泌疾病, 慢性肝肾疾病, 骨关节病, 近期骨折史及服用影响骨代谢药物者, 排除影响血清 MMP-10 和 TIMP-1 的类风湿性关节炎, 肿瘤, 肺纤维化疾病, 肝纤维化疾病, 心肌梗死患者。

1.2 方法

1.2.1 血清 MMP-10 和 TIMP-1 及骨代谢指标的检测方法: 留取空腹静脉血, 分离血清标本后置于 -70°C 冰箱保存, 用酶联免疫吸附试验方法检测 (美

国 Sunrise 酶标仪)。MMP-10、E2、PINP 和 Integrin $\alpha 2 \beta 1$ 采用武汉博士德公司的 ELISA 盒 [批内变异系数 (CV) 分别为 6.8%, 6.2%, 5.7% 和 5.4%, 批间 CV 分别为 8.0%, 7.2%, 7.9% 和 6.4%], TIMP-1 采用英国 Amersham Pharmacia Biotech 公司的 ELISA 盒 [批内 CV 5.8%, 批间 CV 7.6%], OPG 采用美国 Metra Biotech 公司的 ELISA 盒 [批内 CV 5.6%, 批间 CV 6.7%], OPGL 采用 Osteometer Biotech 公司的 ELISA 盒 [批内 CV 为 6.8%, 批间 CV 为 6.2%], 计算 TIMP-1/MMP-10 比值。

1.2.2 骨密度测定: 采用美国 Lunar-prodigy 型双能 X 线骨密度仪检测志愿者腰椎正位及左侧股骨颈, 华氏区, 大粗隆骨密度。以 WHO 骨密度的诊断标准, 骨密度 $\leq -2.5s$ 为骨质疏松, $-1.0s < \text{骨密度} < -2.5s$ 为低骨量, 骨密度 $> -1.0s$ 为正常。

1.3 统计学处理

所有资料用 SPSS12.0 软件包进行统计分析, 结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示。以 $P < 0.05$ 为具有显著性。

2 结果

2.1 骨质疏松组与正常组和低骨量组各项指标的比较

3 组年龄、身高、体重、体重指数与绝经年龄相比差异无显著性; 骨质疏松组与正常组骨代谢指标 E2、PINP、Integrin $\alpha 2 \beta 1$ 、OPG、OPGL、MMP-10 和 MMP-10/TIMP-1 比值相比均有显著性差异; 血清 MMP-10 水平骨质疏松组明显高于正常组, 差异有统计学意义, 而血清 TIMP-1 水平骨质疏松组低于正常组。见表 1、2。

2.2 在校正年龄和体重指数后, 统计分析绝经后妇女各组血清 MMP-10、TIMP-1 和 MMP-10/TIMP-1 比值与骨密度和骨代谢指标关系。

正常组 3 项指标与骨密度和骨代谢指标均未见明显相关性; 骨质疏松组中 MMP-10 和 MMP-10/TIMP-1 比值与股骨颈和华氏区骨密度, 与血清 OPG/OPGL、CTX、Integrin $\alpha 2 \beta 1$ 和 E2 数值存在明显相关性, MMP-10/TIMP-1 比值还与股骨颈骨密度存在明显相关性。而低骨量组中 MMP-10 和 MMP-10/TIMP-1 比值与股骨颈和华氏区骨密度, 以及血清 OPG/OPGL、CTX、Integrin $\alpha 2 \beta 1$ 和 E2 数值存在明显

相关性。见表 3 和 4。

表 1 3 组各项指标的比较($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of each index among 3 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 Case (number)	年龄 (岁) Age (year)	体重指数 BMI (kg/m ²)	绝经 时间(年) Years after menopause(year)	基质金属 蛋白酶 10 MMP-10 (pg/ml)	基质金属 蛋白酶抑制 因子 1 TIMP-1 (μg/L)	M-10/T-1
正常组 Normal	28	52. 26 ± 2. 76	23. 16 ± 2. 58	3. 87 ± 1. 36	347. 08 ± 21. 41	146 ± 130	5. 03 ± 0. 46
低骨量组 Low bone mass	37	52. 48 ± 3. 14	22. 26 ± 3. 04	3. 89 ± 1. 53	545. 64 ± 22. 62	145 ± 107	3. 22 ± 0. 53
骨质疏松组 Osteoporosis	55	53. 13 ± 2. 17	22. 88 ± 2. 76	3. 93 ± 1. 43	644. 25 ± 19. 21 * ▲	134 ± 116	3. 03 ± 0. 63 * ▲

注:与正常组比较, * $P < 0. 05$,与低骨量组比较, ▲ $P < 0. 05$
* Compare to normal group $P < 0. 05$; ▲ Compare to lower bone mass group $P < 0. 05$

表 2 3 组各项指标的比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of each index among 3 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	骨保护 蛋白 OPG(U/L)	骨保护 蛋白配体 OPGL (μg/L)	I 型原 胶原 N 端前肽 PINP (μg/L)	I 型胶原 C 端肽 CTX (μg/L)	整合素 α2β1 Integrin α2β1 (μg/L)	雌二醇 E2 (pmol/L)
正常组 Normal	72. 31 ± 2. 35	6. 41 ± 0. 61	24. 67 ± 10. 19	0. 26 ± 0. 13	18. 26 ± 5. 13	42. 87 ± 11. 36
低骨量组 Low bone mass	117. 31 ± 12. 42 *	4. 73 ± 0. 42 *	29. 42 ± 4. 26	0. 54 ± 0. 11 *	14. 24 ± 5. 11 *	26. 84 ± 13. 59 *
骨质疏松组 Osteoporosis	127. 61 ± 6. 25 *	3. 72 ± 0. 21 *	42. 59 ± 11. 36 *▲	0. 59 ± 0. 16 *	13. 59 ± 5. 16 *	25. 93 ± 12. 63 *

注:与正常组比较, * $P < 0. 05$,与低骨量组比较, ▲ $P < 0. 05$
* Compare to normal group $P < 0. 05$; ▲ Compare to lower bone mass group $P < 0. 05$

表 3 低骨量组与 OP 组的血清 MMP 及其 TIMP 与骨密度相关系数
Table 3 Correlation coefficient of MMP and TIMP to BMD in low bone mass group and osteoporosis group

组别		骨密度 BMD			
		腰椎正位 Lumber spine	股骨颈 Femoral neck	大粗隆 Trochanter	Ward's 区 Ward's
低骨量组 Low bone mass	MMP-10	-0. 174	-0. 195 *	-0. 168	-0. 176
	TIMP-1	0. 159	0. 133	0. 057	0. 135
	M-10/T-1	-0. 181	-0. 216 *	-0. 172	-0. 199 *
骨质疏松组 Osteoporosis	MMP-10	-0. 175	-0. 238 *	-0. 155	-0. 207 *
	TIMP-1	0. 178	0. 165	0. 108	0. 178
	M - 10/T-1	-0. 179	-0. 241 *	-0. 159	-0. 216 *

注:已校正年龄和 BMI 因素 * $P < 0. 05$
Adjusted by age and BMI, * $P < 0. 05$

表 4 低骨量组与 OP 组的血清 MMP 及其 TIMP 与骨代谢指标相关系数

Table 4 Correlation coefficient of MMP and TIMP to the bone metabolic markers in low bone mass group and osteoporosis group

组别		骨保护 蛋白 OPG	骨保护 蛋白配体 OPGL	I 型胶原 N 端前肽 PINP	I 型胶原 C 端肽 CTX	整合素 α2β1 Integrin α2β1	雌二醇 E2
低骨量组 Low bone mass	MMP-10	0.201 *	-0.192 *	0.119	0.189 *	-0.205 *	-0.195 *
	TIMP-1	-0.155	0.115	0.134	0.151	0.148	-0.112
	M-10/T-1	0.191 *	-0.238 *	0.136	0.216 *	-0.219 *	-0.201 *
骨质疏松组 Osteoporosis	MMP-10	0.208 *	-0.193 *	0.115	0.212 *	-0.275 *	-0.208 *
	TIMP-1	-0.165	0.137	0.113	0.121	0.124	-0.111
	M-10/T-1	0.213 *	-0.252 *	0.102	0.211 *	-0.288 *	-0.221 *

注:已校正年龄和 BMI 因素, * $P < 0.05$
Adjusted by age and BMI, * $P < 0.05$

3 讨论

绝经后骨质疏松症是一种多由于绝经后妇女卵巢功能衰退,雌激素明显减少,导致骨吸收大于骨形成而产生,以骨量减少和骨组织微结构破坏为特征,导致骨骼脆性增加和易发生骨折的全身性疾病。据统计,2009 年我国 50 岁以上人群骨质疏松症女性患病率为 30.8%,患病人数为 5410 万^[5],对老年人的生活质量与健康危害极大,同时也造成严重的经济和社会负担。

MMP-10 又称为基质水解酶 2,最近研究发现 MMP-10 在 proMMPs 的活化过程中起着相当重要的作用,是激活其他 proMMPs 的重要的激活因子,可以完全激活 proMMP-1 及 proMMP-8^[6]。同时,MMP-10 可以降解蛋白质,如胶原蛋白Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ,白明胶、巢蛋白、层连蛋白-1、蛋白多糖和弹性蛋白等^[7]。MMP-10 还可以去除 I、II、III 型胶原 N、C 末端肽,起到原胶原肽酶的作用^[8]。因此 MMP-10 与周围胶原代谢存在密切关联。在骨组织代谢中,MMP-10 可由成骨细胞分泌,较多用于生殖系统肿瘤骨转移的研究。但是,骨吸收与肿瘤细胞的侵袭和转移有着相似的模式:细胞粘附于细胞外基质;细胞外基质被蛋白酶降解;细胞穿过降解的基质破坏其他正常组织^[9]。当雌激素缺乏时,成骨细胞受到破骨细胞因子的刺激,在骨细胞及其陷窝周围基质中表达增加^[10],降解骨基质,促进破骨细胞与暴露出的整合素结合而活化,导致骨吸收。尤其在绝经后骨代谢中,MMP-10 作为基质水解酶的另一成员,参与骨基质的代谢,其表达水平升高。本研究中血清 MMP-10 骨质疏松组高于正常组,也从一定程度上佐证了这一观点。

目前认为骨质疏松症发病与骨免疫学密切相关,尤其是 OPG 和 OPGL 传导相关。正常情况下,OPGL 及 OPG 的表达是平衡的,影响破骨细胞分化及其功能、调节骨再建的细胞调控网络,介导破骨细胞和骨吸收的最终和共有通路,使骨形成和骨吸收维持平衡状态。本文中骨质疏松组 OPG 和 OPGL 水平显著不同于正常组,表明绝经后骨质疏松骨代谢加快。

I型胶原原 N 端前肽(PINP)和I型胶原 C 端末肽(CTX)是国际骨质疏松委员会(IOF)推荐的测定骨质疏松症敏感性较好的骨代谢指标。众所周知,正常骨组织中 90% 的胶原都是 I 型胶原,它由 I 型胶原原解链产生,一条原胶原蛋白链产生一条胶原纤维蛋白,I 型胶原原 N 端前肽是解链后的氨基端残端,它的数量可以代表骨胶原形成的数量,同时,I 型胶原多由成骨细胞分泌形成,它也可以代表骨形成的活跃程度。本研究中骨质疏松组 PINP 和 CTX 水平显著高于正常组,表明骨代谢尤其是骨胶原代谢过程活跃,符合绝经后骨质疏松症骨代谢的特点。

MMP-10 与整合素家族在成骨和破骨细胞分化增殖以及功能调控存在关联。本研究发现成骨细胞、破骨细胞表面均有整合素表达,其对骨形成及骨吸收有调控作用,与很多骨代谢疾病的病理机制有关,有利于骨质疏松症治疗的研究^[11]。整合素是一类细胞表面跨膜蛋白,属黏附分子的一种,介导细胞与细胞、细胞与细胞外基质间黏附作用,参与细胞的信号传递和功能调控。整合素主要通过识别配体的精氨酸-甘氨酸-天门冬氨酸的三肽序列(RGD)介导黏附。除 RGD 序列外,I 型骨胶原上的甘氨酸-苯丙氨酸-羟脯氨酸-甘氨酸-谷氨酸-精氨酸(GFOGER)序列亦被确定为识别序列^[12]。成骨细胞整合素的表达可以影响

成骨细胞的功能,而成骨细胞功能降低正是骨质疏松发病的一个重要环节。成骨细胞通过与多种骨基质蛋白结合,分化成为骨细胞,而在骨形成中发挥重要的作用^[13]。前成骨细胞分化、增殖、移行到骨形成部位,在骨吸收陷窝底部形成一层单核细胞开始骨形成。而成骨细胞与骨基质蛋白的结合能力与其表面整合素的表达水平有关^[14]。

近来研究表明^[15],骨质疏松症发病与 Integrin α 2 β 1 密切相关。Integrin α 2 β 1 是一类细胞表面跨膜蛋白,属于粘附分子的一种,介导细胞与胞外基质间粘附作用,参与细胞的信号传递和功能调控。目前的研究表明^[16,17],它能促进破骨细胞和骨基质表面皱褶缘的形成和粘附过程,加速破骨行为,同样调节成骨细胞和骨基质蛋白的粘附作用,在骨质疏松骨代谢过程中起到重要作用。与本研究 Integrin α 2 β 1 在骨质疏松组中表达明显升高,与正常组有显著性的差异,骨代谢处于高转换状态。整合素 α 2 β 1 与 I 型骨胶原的结合在促进成骨细胞分化及骨基质矿化过程中起关键作用。最新的研究发现,整合素 α 2 β 1 识别并结合 I 型骨胶原末端的 GFOGER 序列后可激活 FAK 活性,促进成骨细胞分化、成熟^[18]。在骨代谢中,MMP-10 可以通过参与整合素 α 2 β 1 结合 I 型胶原上甘氨酸-苯丙氨酸-羟脯氨酸-甘氨酸-谷氨酸-精氨酸(GFOGER)序列,形成整合素 α 2 β 1-MMP-10 分子伴侣介导蛋白,有助于骨基质尤其是骨胶原的降解,同时激活整合素信号通路,加速破骨细胞和成骨细胞的迁移粘附和增殖,从而参与骨质疏松骨代谢^[19]。我们也发现 MMP-10 与整合素 α 2 β 1 的相关性很高,与 OPG 和 OPGL 的指标显著相关,说明上述途径的激活和参与 OPG 系统介导的骨免疫代谢过程。同时, α 2 β 1 整合素与 FN、骨胶原等骨基质蛋白结合后,可促进成骨细胞成熟,还可以促进成骨细胞分泌细胞间黏附因子-1(ICAM-1)和核因子 KB 配体的受体活化因子(RANKL),促进破骨细胞分化、成熟,从而影响破骨细胞的功能^[20],并且实验发现 α 2 β 1 整合素促 ICAM-1 和 RANKL 分泌的作用可被酪氨酸激酶抑制剂阻断,说明酪氨酸激酶通路在整合素信号转导中起作用^[21]。

TIMP-1 是体内细胞分泌的一类蛋白酶抑制剂,已证实 TIMP-1 在骨细胞中表达,能够平衡活性的 MMP,调控骨基质降解的速度和数量。本研究结果 TIMP-1 与骨质疏松症骨密度和骨代谢指标无相关性,却发现 TIMP-1/MMP-10 比值与骨密度值和骨代

谢指标的明显相关,更加有效的提示高转换的骨代谢。可能是绝经后骨质疏松症妇女骨代谢高转换过程中,MMP-10 与 TIMP-1 除了直接作用,还存在破骨细胞与成骨细胞之间其他信号调节的可能。Schiltz 等人切除成骨细胞过表达 TIMP-1 的转基因小鼠和野生型小鼠后代的卵巢,1 个月后,检测骨密度和骨显微结构。同时用野生型和转基因小鼠的原代细胞确定 TIMP-1 如何影响成骨和破骨细胞,结果发现,卵巢切除导致正常小鼠 BMD 下降但不引起转基因小鼠 BMD 下降,转基因小鼠破骨细胞表面积和 D-尿吡啶并不增加^[22]。体外细胞培养实验证明,转基因小鼠骨髓破骨细胞的分化不受去卵巢和激素处理的影响。过表达 TIMP-1 减少和延迟转基因小鼠成骨细胞增生和分化,减少成骨细胞表面活性 TGF- β 的产生。提示体内抑制 MMPs 能阻止 E2 诱导的骨丢失且显著降低骨吸收。这些效应一方面可能是由于 TIMP-1 能直接抑制破骨吸收活性,另一方面可能与细胞外信号分子,如 TGF β 1 和 OPG/RANKL 比值局部激活的改变有关。pro-MMP-10 被激活形成大量活性的 MMP-10,TIMP-1 可特异性与 MMP-10 及 pro-MMP-10 结合,抑制其活性和表达。

总之,本研究认为血清 MMP-10 和 MMP-10/TIMP-1 比值与绝经后骨质疏松症妇女骨代谢指标和骨密度具有相关性,血清 MMP-10 水平升高和 TIMP-1/MMP-10 比值降低可能通过整合素途径参与绝经后骨质疏松症骨代谢尤其是胶原代谢转换过程。但尚需对不同的人群进行检测,进一步验证,为绝经后骨质疏松症妇女的监测和诊断提供更加有效的手段。

【参 考 文 献】

- [1] Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev*, 2000, 21(8):115-137.
- [2] Gali JC. Osteoporose. *Acta Ortop Bras*, 2001, 9(6):53-62.
- [3] Birkedal-Hansen EL. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontol*, 1993, 64(10):474-484.
- [4] Altman RD. Criteria for classification of clinical osteoarthritis. *J Rheumatol*, 1991, 18(9):10-12.
- [5] Xuling. Osteoporosis. Shanghai:Shanghai scientific and Technical Publishers, 2011:63.
- [6] Kurihara N, Chenu C, Miller M, et al. Identification of committed mononuclear precursors for osteoclast-like cells formed in long term human marrow culture. *Endocrinology*, 2000, 12(6): 2733.

组、BMSCs 组、PRP + BMSCs 组损伤脊髓的神经细胞都有一定程度的恢复。治疗组的后肢运动功能评分明显高于对照组。与对照组相比,各治疗组脊髓的 NGF、BDNF 的蛋白表达水平平均上调。提示脊髓神经元细胞受损后,PRP 与 BMSCs 通过提高脊髓内 NGF、BDNF 的蛋白水平,增加脊髓内神经营养因子的含量,促进神经元样细胞分化,保护损伤区域的神经元细胞,使损伤的脊髓得到修复。

【 参 考 文 献 】

[1] Li Shenghua, Guo Pingde, Wang Wenjing. Current situation and progression in the treatment of spinal cord injury. China J Orthop & Trauma, 2010, 23(1) : 70-73.

[2] Prockop DJ, Azizi SA, Colter D, et al. Potential use of stem cells from bone marrow to repair the extracellular matrix and the central nervous system. Biochem Soc Trans, 2000, 28(4) : 341-345.

[3] Kopen GC, Prockop DJ, Phinney DG. Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(19) : 10711-10716.

[4] Nystrom B, Berglund JE, Bergquist E. Methodological analysis of

an experimental spinal cord compression model in the rat. Acta Neurol Scand, 1988, 78(5) : 460-466.

[5] Shi Jian, Zhao Qinxin, Hou Tiesheng. Bone marrow stromal cell transplantation and spinal cord injury. Orthopedic J China, 2006, 14(12) : 926-928.

[6] Wu Yongchao, Zheng Qixin, Xie Zhongping, et al. Expression of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in bone marrow mesenchymal stem cells and therapeutic effect in spinal cord injury. Chin J Exp Surg, 2005, 22(2) : 139-141.

[7] Nandoe Tewarie RD, Hurtado A, Levi AD, et al. Bone marrow stromal cells for repair of the spinal cord: towards clinical application. Cell Transplant, 2006, 15(7) : 563-577.

[8] Tuszynski MH, Gabriel K, Gage FH, et al. Nerve growth factor delivery by gene transfer induces differential outgrowth of sensory, motor, and noradrenergic neuritis after adult spinal cord injury. Exp Neurol, 1996, 137(1) : 157-173.

[9] Goto A, Furukawa S. Experimental changes in BDNF and NT-3-like immunoreactivities in the spinal cord following its transfection. Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi, 1995, 69(6) : 506-511.

[10] Koda M, Murakami M, Ino H, et al. Brain-derived neurotrophic factor suppresses delayed apoptosis of oligodendrocytes after spinal cord injury in rats. J Neurotrauma, 2002, 19(6) : 777-785.

(收稿日期: 2013-06-18)

(上接第 21 页)

[7] Takahara M, Naruse T, Takagi M, et al. Matrix metalloproteinase-9 expression, tartrate-resistant acid phosphatase activity, and DNA fragmentation in vascular and cellular invasion into cartilage preceding primary endochondral ossification in long bones. J Orthop Res, 2004, 22(5) : 1050-1057.

[8] Funayama H, Ishikawa SE, Kubo N, et al. Increases in interleukin-6 and matrix metalloproteinase-9 in the infarct-related coronary artery of acute myocardial infarction. Circ J, 2004, 68(5) : 451-454.

[9] Hulkkonen J, Pertovaara M, Anttonen J, et al. Matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) gene polymorphism and MMP-9 plasma levels in primary Sjogren's syndrome. Rheumatology (Oxford), 2004, 17(2) : 335-338.

[10] Hill PA, Murphy G, Docherty AJ, et al. The effects of selective inhibitors of matrix metalloproteinases (MMPs) on bone resorption and the identification of MMPs and TIMP-1 in isolated osteoclasts. J Cell Sci, 2011, 11(3) : 3055-3064.

[11] Mousa SA. Anti integrin as novel drug-discovery targets: potential therapeutic and diagnostic implications. Curr Opin Chem Biol, 2002, 6: 534-541.

[12] Reyes CD, Garcia AJ. Alpha2beta1 integrin-specific collagen-mimetic surfaces support osteoblastic differentiation. J Biomed Mater Res, 2004, 69A: 591-600.

[13] Duong LT, Nakamura I, Lakkakorpi PT, et al. Inhibition of osteoclast function by adenovirus expressing antisense protein-tyrosine kinase 2. J Biol Chem, 2001, 276: 7484-7492.

[14] Kim M, Carman CV, Springer TA. Bidirectional transmembrane signaling by cytoplasmic domain separation in integrins. Science, 2003, 301: 1720-1725.

[15] Barczyk M, Carracedo S, Gullberg D. Integrins. Cell Tissue Res, 2010, 339: 269-280.

[16] Lu X, Ito Y, Atsawasuwan P, et al. Ameloblastin modulates osteoclastogenesis through the integrin/ERK pathway. Bone, 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2013.01.041>.

[17] Popov C, Radic T, Haasters F, et al. Integrins $\alpha 2 \beta 1$ and $\alpha 1 \beta 1$ regulate the survival of mesenchymal stem cells on collagen I. Cell death & disease, 2011, 2(7) : e186.

[18] Vinogradova O, Vaynberg J, Kong X, et al. Membrane-mediated structural transitions at the cytoplasmic face during integrin activation. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101: 4094-4099.

[19] Nakayama S, Okada Y, Saito K, et al. Beta1 integrin/focal adhesion kinase-mediated signaling induces intercellular adhesion molecule 1 and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand on osteoblasts and osteoclast maturation. J Biol Chem, 2003, 278: 45368-45374.

[20] McCarthy AD, Uemura T, Etcheberry SB, et al. Advanced glycation endproducts interfere with integrin-mediated osteoblastic attachment to a type-1 collagen matrix. Int J Biochem Cell Biol, 2004, 36: 840-848.

[21] Faccio R, Grano M, Colucci S, et al. Localization and possible role of two different $\alpha \text{v} \beta 3$ integrin conformations in resting and resorbing osteoclasts. J Cell Sci, 2002, 115: 2919-2929.

[22] Schiltz C, Marty C, de Vernejoul MC, et al. Inhibition of osteoblastic metalloproteinases in mice prevents bone loss induced by estrogen deficiency. J Cell Biochem, 2008, 104(5) : 1803-1817.

(收稿日期: 2013-05-23)

绝经后女性 MMP-10和 TIMP-1水平与骨密度及骨代谢指标的关系

作者: [戴颢](#), [罗锐](#), [DAI Yi](#), [LUO Kun](#)
作者单位: [武汉市中医医院骨伤科, 武汉, 430014](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2014(1)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201401004.aspx