

机械应力、骨细胞凋亡和骨重建

朱婧颖 韩颖颖*

上海理工大学医疗器械与食品学院,系统生物医学研究中心,上海 200093

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 01-0091-04

摘要: 骨细胞是骨中数量最丰富的细胞,有诸多重要作用。其作为骨组织的机械应力感受细胞,将机械载荷转化为体内生化反应过程,如细胞凋亡,同时产生一些调节成骨细胞和破骨细胞活性的因子和激素,共同参与骨组织的重建。骨细胞凋亡是一些骨代谢疾病的发病机制,可导致骨组织缺失或障碍性。本文简述了外界机械应力通过对成骨细胞和破骨细胞活性的调节,并刺激机体产生激素调节骨细胞凋亡,从而影响骨塑型和骨重建。通过机械应力对骨细胞凋亡调节的研究,为预防、治疗、诊断骨代谢疾病提供新的理论依据。

关键词: 骨细胞;细胞凋亡;机械应力

Mechanical stress, osteocyte apoptosis, and bone remodeling

ZHU Jingying, HAN Yingying

Center of System Biomedical Sciences, College of Medical Appliance and Food Sciences, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

Corresponding author: HAN Yingying, Email: yyhan2007@163.com

Abstract: Osteocytes are the most abundant cells in bone, which have various important functions. As the mechanical stress receptors in bone tissue, osteocytes can translate the mechanical load into intrinsic biochemical reaction process such as apoptosis, and meanwhile produce some kinds of cytokines and hormones regulating osteoblasts and osteoclasts, participating in the remodeling of bone tissues. Osteocyte apoptosis is the pathogenesis of some bone metabolic diseases, leading to bone loss or obstacle of bone tissues. This paper briefly introduces that the external mechanical stress stimulates the organism to generate hormonal regulation on osteocyte apoptosis by regulating the activity of osteoblasts and osteoclasts, thus influencing bone modeling and bone remodeling. The research on the regulation of mechanical stress to osteocyte apoptosis can provide a new theoretical basis for the prevention, treatment, and diagnosis of bone metabolic diseases.

Key words: Osteocyte; Apoptosis; Mechanical stress

骨细胞是由成骨细胞在骨髓间充质干细胞分化产生的主要骨成分,占细胞总数的 95% 左右。过去骨细胞被认为是静止的细胞,近些年随着对骨细胞功能的深入研究,发现骨细胞有诸多重要作用。骨细胞作为一个机械应力感受器,以内分泌细胞的形式同时调控成骨细胞和破骨细胞的活动和功能^[1]。正是利用骨细胞的这种特点,机械负荷刺激骨细胞生成生物化学信号从而影响骨塑型和骨重塑^[2]。细胞凋亡(又称程序性细胞死亡)是机体一种正常细胞的更新和异常细胞清除,藉此可以维持器官的

正常形态,除去体内不需要的构建,控制细胞的数量^[3,4]。细胞凋亡是极度复杂的一个过程,整个通路包括半胱天冬酶-3 的裂解,DNA 片段断裂,细胞骨架和核蛋白降解,蛋白交叉耦合,凋亡小体的产生,噬菌细胞受体的配体的表达,最终噬菌细胞的吞噬这一系列的过程^[5]。目前认为细胞凋亡在胚胎发育、肿瘤、免疫等方面研究较为深入,而细胞凋亡在骨代谢紊乱疾病等方面研究则是最新热点。

随着细胞生物学、遗传学、分子生物学的发展和近年的研究表明,骨细胞凋亡在骨代谢调控和骨代谢疾病的发生、发展中具有重大意义。本文围绕机械应力和骨细胞凋亡对骨重建的影响,以及机械应力对骨细胞凋亡的调节来阐述骨重建的调控机制,希望为骨代谢、骨重建研究提供一些帮助。

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目(30900782);
上海市重点学科建设项目(S30501)

* 通讯作者: 韩颖颖,Email:yyhan2007@163.com

1 机械应力对骨细胞凋亡的影响

骨细胞凋亡与相关的骨组织病理情况如骨质疏松和骨关节炎具有密切的关系。骨细胞微损伤的感应能力丢失、信号修复水平丢失都会引起骨骼肌脆弱。许多学者曾推测骨细胞是机械应力感受细胞,并且这种假设已经在体外研究中证实。Tatsumi^[6]通过转基因方法诱导融合从而靶向消除骨细胞,结果发现“骨细胞缺失”鼠不会发生失负荷诱导的骨丢失,首次在体内证实了骨细胞是机械应力感受细胞,并调控骨细胞凋亡,在骨组织中起到了不可或缺的重要作用。Noble^[7]等人在兔子中发现,骨骼失负荷与骨小梁和皮质骨中的骨细胞凋亡增加,两骨间隔区的骨丢失有密切关系^[8]。另外,实验表明通过像氧化应激^[9,10],流体运动的流通和改变骨细胞的机械、化学环境^[11]等物理损害同样会破坏骨细胞的完整性^[12]。Kikuyama^[10]等人假设活性氧(ROS)在骨细胞凋亡过程中有重要作用,并证实了缺失 ROS 会同时诱导骨细胞凋亡和诱导调节破骨细胞从骨基质前体中的分化^[13]。骨细胞感受力学刺激的机理目前尚无统一认识,但是理论推测是细胞膜与基质相连,基质应变牵拉细胞膜并激发细胞产生反应,即骨细胞直接感受应变^[14]。在过去的十年间里,大量的理论和实验证据支持细胞应力、流体运动产生的流动电位或者液体静压力为最可能的骨细胞机械应力感受机制^[15]。

2 骨细胞凋亡对骨重建的影响

骨组织作为一种不断重建的组织,其数量取决于构成该组织的活性细胞数量,尤其骨细胞的数量及活性对于骨量的维持起着重要作用^[16]。作为骨机械感应的主要传感器,骨细胞产生可溶性因子调节骨形成和骨吸收,将机械应力转化为生物学反应^[17]。Tatsumi^[6]发现机械信号通过微管网传到骨表面,调节成骨细胞形成和破骨细胞吸收从而触发骨重建(bone remodeling)。

2.1 骨细胞对成骨细胞活性的调节

骨细胞是成骨细胞自身产生并镶嵌在基质中的一种细胞,形态学证据显示骨细胞通过间隙连接蛋白 43(connexin 43 protein)形成^[18]间隙连接(gap junction)与成骨细胞和基质中的其他细胞连接。Taylor^[19]等研究显示骨细胞与成骨细胞之间形成间隙连接,在骨细胞感受机械应力之后,通过胞间缝隙连接细胞通讯和胞外信号,从而丝裂原活化蛋白激

酶通路调节成骨细胞活性,例如增加成骨细胞碱性磷酸盐活性。同时,为响应机械信号,骨细胞延伸树枝状突起^[20]释放大量可溶性因子,例如 PEG2, ATP, NO, 调节成骨细胞^[21-23]。Vezieridis^[24]等利用节律性液体流证实可溶性因子激活骨细胞的某些通路抑制成骨细胞增殖而刺激成骨细胞分化。Tatsumi^[3]在转基因诱导融合从而靶向消除骨细胞的老鼠体内,证实由骨细胞分泌的骨钙蛋白通过抗 BMP 和 WNT 信号负调节成骨细胞的骨形成。随后在骨细胞销蚀模型中,除了产生包括骨钙蛋白在内的负调节因子,骨细胞同时产生正调节因子维持成骨细胞的矿化作用。

2.2 骨细胞凋亡对骨重塑的作用机制

骨细胞对机械应力产生反应,作为骨基质中的应力受力传感器,感应加在骨组织上的载荷大小和方向变化,通过信号传导引起骨结构的变化。近期的研究显示骨细胞不管是由失重^[8]还是疲劳负载^[12]诱导引起的凋亡都会触发破骨细胞前体的聚集和骨再吞的开始,与骨转换有明显关系。Al-Dujaili^[25]等人证实凋亡的骨细胞直接(细胞因子释放凋亡骨细胞直接作用于破骨细胞前体,例如可溶性因子 RANKL)或者间接(通过产生信号释放到相邻健全骨细胞,例如 M-CSF, VEGF)响应 mRNA 和蛋白分子水平促进破骨细胞前体表达聚集和分化。骨细胞凋亡增加了可溶性因子的释放从而增加了破骨细胞前体的迁移和前体分化成破骨细胞的数量。Bronckers^[26]等对新生鼠利用末端转移酶介导、原位末端标记分析膜内和软骨内 DNA 片段,通过产生凋亡小体在 RANKL 通路中表达^[27],也论证骨细胞凋亡成为破骨细胞聚集的信号,并随后被骨再吸收位点的破骨细胞退化吞噬^[28]。所以骨细胞凋亡与骨重建和骨改建有直接的关系。

2.3 激素在骨细胞凋亡调节中的作用机制

Tomkinson^[29]等通过去除大鼠卵巢,并进行雌激素替代治疗研究发现雌激素可显著降低骨细胞凋亡指数,抑制骨细胞凋亡和保持骨细胞的活性,从而降低骨组织对机械应力的反应性,造成骨质疏松性增加。另外体内肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和白介素 1 (IL-1) 的增加也会导致雌激素缺乏并诱导骨细胞凋亡。流体运动剪切应力作用于模拟骨的实验证实糖皮质激素通过调节前列腺素释放激活 Wnt/ β -catenin 诱导骨细胞凋亡从而引起的数量发生变化^[30,31]。Jilka^[32]等研究表明间断性注射甲状旁腺激素(PTH)可以增加骨质稀少的骨量,其原因是抑制骨

细胞和成骨细胞的凋亡。另外,骨细胞凋亡的抑制剂还包括二磷酸盐,降钙素,CD40 配体,钙结合蛋白-D28K 和单核细胞趋化蛋白 1 和 3 (MCP1 and MCP3)^[1]等。

3 机械应力、骨细胞凋亡与骨代谢疾病

骨代谢疾病一般包括骨质疏松、骨质软化症(维生素 D 缺乏症)、Paget's 病及肾性骨营养障碍等,其中骨质疏松是最常见的代谢性疾病。

Tatsumi^[11]通过转基因的方法靶向消除骨细胞,发现在机械应力感应下取出骨细胞的小鼠表现出脆性骨的特征,如成骨细胞功能障碍,皮质空隙增加,骨小梁缺失。另外 Mullender^[33]等人将实验对象分成四组:男性骨质疏松患者(15 名患者,平均年龄 60 岁),女性骨质疏松患者(40 名绝经后女性,平均年龄 69.6 岁),男性健康对照组(21 名,平均年龄 67.3 岁),女性健康对照组(13 名绝经后女性,平均年龄 64.4 岁),对其进行髂骨骨组织活检。结果发现骨质疏松患者的骨细胞密度低于正常对照组的密度,证实骨细胞缺失通过微损伤或者减少微管流对骨脆性度起到了重要作用。糖皮质激素过量应用常能引起继发性骨质疏松症,这种骨质疏松症具有弥漫性骨丢失、小块骨坏死、骨形成减少等特征。在糖皮质激素使用过量导致的骨质疏松患者中,约 5% 骨细胞和 30% 成骨细胞出现细胞凋亡,而在对照组中无此现象。由此可见,骨细胞的正常生存周期对于骨量的维持和骨质疏松症的防治有重要意义。

从以往的研究来看,骨细胞的凋亡与骨质疏松症的发生确有因果关系;诱导或抑制骨细胞凋亡的因素有很多,骨细胞作为机械应力感受细胞,在骨代谢和凋亡调节中起到了重要作用。在感受到机械负荷之后,对体内产生了一系列的生物应激反应,这是骨科生物力学研究者和骨生物学研究者共同关注的热点。

骨细胞的存活力显然在维护骨骼内稳态和完整性中发挥重要作用。阻断骨细胞凋亡可以改善例如由于老化或者糖皮质激素诱导的骨质疏松等骨疾病,并对骨组织修复和骨转换起到重要作用。从机械应力的角度,运动对骨质疏松症的预防毋庸置疑。骨细胞凋亡对骨质疏松症的影响逐渐受到重视,引起骨细胞凋亡的基因及调控机制也有待更深入研究,通过这些研究将为骨质疏松等骨代谢疾病的防治开辟新的途径。

【参 考 文 献】

- [1] Lynda F Bonewald. The Amazing Osteocyte. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2011, 26(2): 229-238.
- [2] Sun ZF, Zhang KQ. Osteocyte and Bone Metabolism. *Int J Endocrinol Metab*, 2009, 29(2): 126-128.
- [3] Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue. *Br. J. Cancer*, 1972, 26(4): 239-257.
- [4] Wyllie AH, Kerr JF, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. *International Review of Cytology*, 1980, 68: 251-306.
- [5] Susan Elmore. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic Pathology*, 2007, 35(4): 495-516.
- [6] Tatsumi S, Ishii K, Amizuka N, et al. Targeted Ablation of Osteocytes Induces Osteoporosis with Defective Mechanotransduction. *Cell Metab*, 2007, 5(6): 464-475.
- [7] Noble BS, Peet N, Stevens HY, et al. Mechanical loading: biphasic osteocyte survival and targeting of osteoclasts for bone destruction in rat cortical bone. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2003, 284(4): C934-C943.
- [8] Aguirre JI, Plotkin LI, Stewart SA, et al. Osteocyte apoptosis is induced by weightlessness in mice and precedes osteoclast recruitment and bone loss. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2006, 21(4): 605-615.
- [9] Kikuyama A, Fukuda K, Mori S, et al. Hydrogen peroxide induces apoptosis of osteocytes: Involvement of calciumion and caspase activity. *Calcif Tissue Int*, 2002, 71(3): 243-248.
- [10] Kogianni G, Mann V, Ebetino F, et al. Fas/CD95 is associated with glucocorticoid-induced osteocyte apoptosis. *Life Sci*, 2004, 75(24): 2879-2895.
- [11] Tami AE, Nasser P, Verborgt O, et al. The role of interstitial fluid flow in the remodeling response to fatigue loading. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(11): 2030-2037.
- [12] Taylor D, Hazenberg JG, Lee TC. The cellular transducer in damagestimulated bone remodelling: A theoretical investigation using fracture mechanics. *J Theor Biol*, 2003, 225(1): 65-75.
- [13] Dodd JS, Raleigh JA, Gross TS. Osteocyte hypoxia: a novel mechanotransduction pathway. *The American Physiological Society*, 1999, 277(3): C598-C602.
- [14] Zhang XL. Osteocyte and Its Function of Metabolism. *International Journal of Orthopaedics*. 1997, 3: 159-161.
- [15] Jenneke Klein-Nulend, Astrid D. Bakker, Rommel G. Bacabac, et al. Mechanosensation and transduction in osteocytes. *Bone*, 2013, 54: 182-190.
- [16] Li J, Wang QP. Research Development on the Relationship between Apoptosis and Osteoporosis. *Chin J Orthop*, 2001, 21(5): 305-307.
- [17] Rochefort GY, Pallu S, Benhamou CL. Osteocyte: the unrecognized side of bone tissue. *Osteoporos Int*, 2010, 21(9): 1457-1469.
- [18] Yellowley CE, Li Z, Zhou Z, et al. Functional Gap Junctions Between Osteocytic and Osteoblastic Cells. *Journal of Bone and*

Mineral Research. J,2000,15(2):209-217.

[19] Taylor AF, Saunders MM, Shingle DL, et al. Mechanically stimulated osteocytes regulate osteoblastic activity via gap junctions. Am J Physiol Cell Physiol, 2007,292: C545-C552,

[20] Zhang K, Barragan-Adjemian C, Ye L, et al. E11/gp38 elective expression in osteocytes: regulation by mechanical strain and ole in dendrite elongation. Mol Cell Biol, 2006,26(12): 4539-4552.

[21] Cheng B, Kato Y, Zhao S, et al. PGE(2) is essential for gap junction-mediated intercellular communication between osteocyte-like MLO-Y4 cells in response to mechanical strain. Endocrinology, 2001,142(8):3464-3473.

[22] Cherian PP, Siller-Jackson AJ, Gu S, et al. Mechanical strain opens connexin 43 hemichannels in osteocytes: a novel mechanism for the release of prostaglandin. Mol Biol Cell, 2005, 16(7): 3100-3106.

[23] Kephart CJ, Genetos DC, Doanhue HJ. Fluid flow activation of gap junction hemichannels and ATP release in MLO-Y4 osteocytes requires PKC activation. 51st Ann Meet ORS Trans, 2005,30.

[24] Peter S. Vezieridis, Cornelis M. Semeins, Qian Chen, et al. Osteocytes subjected to pulsating fluid flow regulate osteoblast proliferation and differentiation. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2006,348(3):1082-1088.

[25] Saja A. Al-Dujaili, Esther Lau, Hashem Al-Dujaili, et al. Apoptotic osteocytes regulate osteoclast precursor recruitment and differentiation in vitro. Journal of Cellular Biochemistry, 2011, 112(9):2412-2423.

[26] Bronckers AL. Goei JJ. DNA fragmentation during bone formation in neonatal rodents assessed by transferase-mediated end labeling. Journal of Bone and Mineral Research, 1996,11(9): 1281-1291.

[27] Kogianni G, Mann V, Noble BS. Apoptotic bodies convey activity capable of initiating osteoclastogenesis and localized bone destruction. Journal of Bone and Mineral Research, 2008, 23(6):915-927.

[28] Elisabeth H. Burger. Jenneke Klein-Nulend. Mechanotransduction in bone—role of the lacunocanalicular network. FASEB J,1999,13: S101-S112.

[29] Tomkinson A, Reeve J, Shaw RW. The death of osteocytes via apoptosis accompanies estrogen withdrawal in human bone. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1997,82(9), 3128-3135.

[30] Kitase Y, Barragan L, Jiang JX, et al. Mechanical induction of PGE2 in osteocytes blocks glucocorticoid-induced apoptosis through both the b-catenin and PKA pathways. J Bone Miner Res, 2010,25(12):2657-2668.

[31] Robert S. Weinstein, Robert L. Jilka, A. Michael Parfitt, et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. The Journal of Clinical Investigation, 1998,102(2):274-282.

[32] Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, et al. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. Journal of Clinical Investigation, 1999,104(4):439-446.

[33] Mullender MG, Tan SD, Vico L, et al. Differences in osteocyte density and bone histomorphometry between men and women and between healthy and osteoporotic subjects. Calcif Tissue Int. 2005. 77:291-296.

(收稿日期: 2013-07-05)

欢迎订阅中国骨质疏松杂志

邮发代号 82-198 全年 300 元

机械应力、骨细胞凋亡和骨重建

作者: [朱婧颖, 韩颖颖, ZHU Jingying, HAN Yingying](#)
作者单位: [上海理工大学医疗器械与食品学院, 系统生物医学研究中心, 上海 200093](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#)

ISTIC

英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)

年, 卷(期): 2014(1)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201401020.aspx