

微量元素与骨质疏松的相关性研究进展

雷鹏蛟¹ 王亮² 马远征^{2*} 杨国花² 李大伟² 胡江伟² 付雪梅²

1. 山西医科大学, 山西 太原 030001

2. 解放军第309医院骨科, 北京 100091

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 03-0343-04

摘要: 骨质疏松症(Osteoporosis OP)是一种以骨量低下,骨微结构破坏,导致骨脆性增加,易发生骨折为特征的全身性骨病。微量元素是人和动物骨骼生长及发育所必需的,在骨骼的新陈代谢和骨转换中有重要的地位。骨的代谢受许多全身和局部调节因子的调节,矿物质和微量元素通过直接或间接的方式作用于骨细胞并影响骨代谢。例如氟集中在新骨构成的部位并促进网状结构增加骨量;铝通过阻止成骨细胞的功能而导致骨基质的破坏;镁通过刺激破骨细胞的功能促进骨转换;锌通过甲状腺来调节钙分泌并影响骨转换,也可促进成骨细胞样细胞的生长、分化,有助于骨的钙化;铜通过抑制成骨细胞和破骨细胞的功能而导致低骨转换;碘参与甲状腺激素的构成而加强骨转换。另外,微量元素在人体新陈代谢中的也有其特殊作用,如铜、锰、锌等参与一些酶的组成及功能活动,他们通过对这些酶的调节来影响骨的代谢;硒则可以通过硒蛋白的抗氧化作用来维持正常的骨代谢;锰参与活化硫酸软骨素的合成酶系统,能促进成骨细胞分化。本文主要对锌、硒、锰、锶与骨质疏松症关系的研究进行综述,为微量元素应用于骨质疏松的防治提供理论依据。

关键词: 微量元素;骨质疏松症

Research progress of Trace elements and Osteoporosis

LEI Pengjiao¹, WANG Liang², MA Yuanzheng², YANG Guohua², LI Dawei², HU Jiangwei², FU Xuemei²

1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

2. Department of Orthopedics, PLA 309 Hospital, Beijing 100091, China

Corresponding author: Ma Yuanzheng, Email: myzzxq@sina.com

Abstract: Osteoporosis (OP) is a systemic bone disease featured with low bone mass density, bone fragility due to bone micro-structural damage and prone to fracture. Trace elements in human and animal bones is necessary for growth and development, and play an important role in bone metabolism and turnover. Bone metabolism is regulated by many factors through systemic or local way, and is effected by minerals and elements acting on bone cells directly or indirectly. For example, fluorine concentrate at the site of new formed bone prmoting mesh structure and increaing bone mass; aluminum broken bone matrix by destroying the function of osteoblasts; magnesium promote bone turnover by stimulating osteoclast function; zinc act on the thyroid to regulate the secretion of calcium, affect bone turnover; ,and promote the growth and differentiaion of osteogenesis conductine to bone calcification; copper inhibit osteoblasts and osteoclasts function leading to low bone turnover; iodine involved in the composition of thyroid hormone leading to low bone turnover. In addition, there are trace elements playing special role in human metabolism, such as copper, manganese, zinc and other activities involved in the composition and function of some enzymes, they regulate these enzymes to effect bone metabolism; selenium can maintain normal bone metabolism by selenoproteins antioxidative; Manganese is involved in activation of chondroitin sulfate synthetase system, and can stimulate the differentiation of osteoblasts. This paper riviews the research of zinc, selenium, manganese and strontium in osteoporosis, and provides theoretic evidence for the prevention and treatment of osteoporosis using trace elements.

Key words: Trace elements; Osteoporosis

骨质疏松症的发生是受多种因素作用影响的,包括遗传、内分泌功能、锻炼和营养等。其中微量元素在人体的吸收和利用也是与骨质疏松症密切相关的一个因素。骨质疏松症的发病机制尚不明确,已

基金项目: 全军十二五课题(CWS11J169)

* 通讯作者: 马远征, Email: myzzxq@sina.com

有的研究表明,骨吸收和骨形成的平衡遭到破坏,导致单位体积内骨基质和骨矿物质等比例减少,骨密度减低,骨强度减弱,易发生脆性骨折^[1]。引起骨质疏松最主要的原因之一就是骨矿物质含量的减少,当其含量少于30%时极易发生骨折,严重影响人们的日常生活能力,降低了生活质量。众所周知,钙剂和活性维生素D能有效防治骨质疏松。近年来,随着精密仪器的出现与医学事业发展的需要,微量元素与骨质疏松相关性的研究已逐渐深入并成为新的热点,这有可能为骨质疏松的防治提供新的思路。本文就微量元素锌、硒、锰及锶对骨质疏松的影响作一综述。

微量元素(trace elements)是指每日的需要量小于100 mg,但在人体生命活动和新陈代谢过程中发挥巨大作用的一类元素,分三类:一类是发挥生理作用,人体不可缺少的必须微量元素:如铁、锌、铜、硒、锰、碘、钴、钼、氟、钒、铬、镍、锡、硅,共14种;一类是非必须微量元素,无毒性、无特殊功能,亦非人体所必需;另一类是毒性元素,超过一定量就会引起毒性反应。

1 锌

锌在骨组织中必不可少,主要参与骨的代谢:在骨组织中与氟组成锌氟复合体,参与骨盐的形成,促进羟基磷灰石形成;调节血钙(降钙素和活性维生素D)水平;参与碱性磷酸酶、胶原酶及硫酸酯酶等骨代谢酶的合成和分解。研究证实:锌在细胞中直接激活蛋白质合成过程中翻译的限速酶氨基酰-tRNA合成酶,促进细胞蛋白的合成;促进转录因子Runx2的基因表达,促进成骨细胞的分化;促进成骨细胞的成骨及矿化作用,从而提高骨密度。此外,锌拮抗核因子NF- κ B的活性,抑制骨髓细胞向破骨细胞分化,促进成熟破骨细胞的凋亡,进而抑制破骨细胞的骨吸收作用。促进成骨细胞与破骨细胞中锌转运蛋白的合成^[2],表明锌在骨代谢过程中发挥着重要的作用,可预防骨质疏松的发生。

缺锌常导致骨生长延迟,而老年、骨失负荷及绝经期患者骨组织中锌含量降低,表明其在骨质疏松中发挥作用。研究发现锌缺乏可延迟基因Runx2表达,降低I型胶原和碱性磷酸酶等成骨细胞外基质蛋白的合成与活性,减少钙沉积,从而抑制成骨细胞外基质合成与矿化,增加发生骨质疏松的风险^[3-4]。Okay等^[5]对728名绝经后女性追踪调查发现血锌浓度越低,骨密度越低,越易诱发骨质疏

松;低血锌浓度与骨质疏松患者椎体骨密度呈正相关;骨质疏松的女性患者血清锌浓度低于正常人,表明低血锌浓度是绝经后骨质疏松的危险因素之一。

补锌对预防骨质疏松有一定作用,且将来有望用于治疗骨质疏松,可能的原因是锌可促进成骨细胞合成胶原和硫酸软骨素,进而促进成骨。Yamaguchi^[6]和林威^[7]等的研究发现,予去卵巢骨质疏松大鼠喂服锌与金雀异黄酮,可有效防止骨量流失,同样予成人补充锌和金雀异黄酮亦可防止骨量流失;锌离子在去势大鼠骨植入体中具有促进骨生成和改善植入体稳定性的作用,这表明只要提高机体血锌浓度均会对骨质疏松有预防作用。杨茂伟等^[8]将不同浓度的硫酸锌分别加入4组小鼠的成骨细胞系MC3T3-E1中,观察骨保护素表达水平及成骨细胞增殖率,结果10 μ mol/L的锌对成骨细胞骨保护素基因表达和细胞增殖的影响不大,50 μ mol/L的锌促进成骨细胞骨保护素基因表达和细胞增殖,200 μ mol/L的锌则抑制成骨细胞骨保护素基因表达和细胞增殖,说明一定浓度的锌促进成骨细胞的分化增殖,浓度过小或过大均不利于成骨。Liang等^[9]的研究证实锌可以激活PI3K/Akt/mTOR和MAPK/ERK信号通路及抑制MAPK/P38和MAPK/JNK途径,降低AIF、Bax等促细胞凋亡因子活性,抑制线粒体细胞色素c的释放,从而保护MC3T3-E1成骨细胞免受氧化应激反应引起的损害或凋亡,促进成骨细胞的合成,有可能应用于骨质疏松的治疗。

2 硒

硒主要以含硒酶和含硒蛋白两种形式存在于体内,谷胱甘肽过氧化物酶(GSHpx)是含硒酶的一种,谷胱甘肽过氧化物酶1-4和6(GPx)和硫氧还蛋白还原酶1-3(TrxR)蛋白家族属于硒蛋白。它们都是体内预防性的抗氧化剂,可阻断自由基的形成、清除自由基及过氧化物,从而保护骨细胞免受氧化应激造成的损害,维护正常骨代谢,GPxs、SeP、TrxR1和TrxR2在人类成骨样细胞中均存在并可被识别,其活性取决于硒的供应^[10]。缺硒是导致骨质疏松的潜在危险因素,Liu等^[11]在所调查的骨质疏松患者血浆中发现谷胱甘肽过氧化物酶及其他抗氧化物质的活性降低,可能的原因是血液中硒浓度的降低使得破骨细胞在骨吸收的过程中产生大量未被有效的中和或清除的活性氧,严重损害骨组织周围微环境中的细胞内外各基质的成分,使成骨细胞功能发生紊乱,进而导致骨质疏松。Ocaña-Peinado等^[12]对

280 名女性不同年龄段骨密度与膳食中抗氧化剂观察后发现,骨密度与饮食中摄取的维生素 C、硒及锌等抗氧化剂的量呈正相关,并与摄入抗氧化剂质量分数相关,摄入高剂量的一种抗氧化剂有益于骨健康。

硒可以通过改善钙磷代谢增加血钙含量和骨钙沉积、减少骨盐分解,降低机体对铝的吸收,对高铝引发的骨质疏松有一定的保护作用,因而降低骨质疏松的发生和发展。Vekariya 等^[15]研究发现,经纳米硒(SeNPs)处理的大鼠与对照组相比,股骨有明显骨化与矿化,可拮抗阿那曲唑对骨的毒性,对骨组织有保护作用;同时 1 mg/kg/day 的纳米硒对切除卵巢的大鼠模型有保护骨组织的作用,可预防骨质疏松。

补硒可使机体的抗氧化能力得到优化,从而降低发生动脉粥样硬化、癌症和骨质疏松的可能性。Liu 等^[13]研究表明硒通过抑制氧化氢(H₂O₂)等自由基诱导的氧化应激反应及细胞外信号调节激酶(ERK)的活化来保护成骨细胞分化,从而很好地预防骨质疏松。常小霞等^[14]发现硒能使骨的微细结构尽早恢复正常,硒酸钠联合维生素治疗肝素致骨质疏松症动物模型效果好于单纯维生素治疗。

3 锰

锰是许多酶的组分或活化中心。在骨代谢中,锰通过影响整合素与配体间的亲和性,影响细胞与细胞外基质蛋白的黏附作用;参与活化硫酸软骨素的合成酶系统,激活葡糖基转移酶,而硫酸软骨素是骨与软骨发育中重要的粘多糖,间接影响骨骼的生长发育。

人体缺 Mn 时,硫酸软骨素合成减少,骨化出现异常,破骨细胞破坏与成骨细胞合成的动态平衡破坏,易发生骨质疏松。动物实验发现骨质疏松大鼠模型中血清锰含量低于正常水平,锰离子的浓度与成骨细胞的分化扩增呈正相关,并有较强的浓度依赖性,表明缺锰是骨质疏松的高危因素之一^[16]。MaI-ic 等^[17]研究发现,骨质疏松症患者血浆锰浓度比健康者低,发中锰含量比对照组显著降低。钟才云等^[18]对 60 名离休老人调查发现,血锰和骨密度呈正相关趋势。廖文胜等^[19]对 8 例老年髌部骨折的髌骨松质进行骨活检,并与 8 例成年暴力性骨折骨活检结果对照显示,老年髌部骨折患者髌骨骨活检标本的锰含量均明显低于对照组。Bae 等^[20]的研究证实,补充锰可使去卵巢大鼠血清中骨钙素水

平升高并增加骨密度,提示其有促进骨形成作用。

4 锶

锶在人体中几乎全部沉积于骨中,特别是新骨中,通过与骨组织中的羟基磷灰石结合而沉积在结晶体的表面发挥作用:可增加胶原蛋白与非胶原蛋白的合成,提高细胞碱性磷酸酶、I 型骨胶原水平,通过增强前成骨细胞的增殖而促进成骨细胞的成骨作用;抑制前破骨细胞的分化,抑制破骨细胞的骨吸收作用。

早在上世纪四十年代,锶就被用于治疗前列腺转移癌的骨痛。近年来,雷奈酸锶因其特异性的抑制骨吸收和促进骨形成作用,已作为抗骨质疏松的一线药物应用于临床,取得良好的疗效,显著减轻了骨质疏松性腰背痛,提高骨密度、降低椎体骨折风险,且未发现任何明显的毒副作用。Peng 等^[21]、Meunier 等^[22]、聂玮等^[23]及其他大量的研究均证实雷奈酸锶通过调节 Raf/Ras/MAPK、Wnt 等信号通路增加骨小梁体积、数量及厚度,增加皮质骨的厚度,减小骨小梁的间隙,从而改善骨的微细结构,增加骨的强度,减少骨折发生的风险,是安全有效的抗骨质疏松药物。

总之,虽然微量元素在体内含量甚少,但随着现代医疗技术的发展,其与骨代谢的研究已经取得了一定的进展,并已在骨质疏松的防治中有了临床应用,如雷奈酸锶可安全有效提高骨质疏松骨密度,降低骨折风险,已成为治疗骨质疏松的一线药物。尽管有些微量元素与骨质疏松间关系的具体机制尚待进一步研究,但从上述国内外相关的研究中,我们可以看到微量元素防治骨质疏松的可行性,这将为骨质疏松的防治提供新的思路。

【参 考 文 献】

- [1] Lu Baomin, Guo Qingsheng, Lu Shengman. Change of the contents of trace-elements in osseous tissue of rats with disease of osteoporosis. Chinese Journal of Osteoporosis, 2007, 13 (5): 313-314.
- [2] Yamaguchi M. Role of nutritional zinc in the prevention of osteoporosis. Molecular and cellular biochemistry, 2010, 338(1-2): 241-254.
- [3] Alcantara E H, Lomeda R A R, Feldmann J, et al. Zinc deprivation inhibits extracellular matrix calcification through decreased synthesis of matrix proteins in osteoblasts. Molecular nutrition & food research, 2011, 55(10): 1552-1560.
- [4] Kwun I S, Cho Y E, Lomeda R A R, et al. Zinc deficiency suppresses matrix mineralization and retards osteogenesis

- transiently with catch-up possibly through Runx 2 modulation. *Bone*, 2010, 46(3): 732-741.
- [5] Okyay E, Ertugrul C, Acar B, et al. Comparative evaluation of serum levels of main minerals and postmenopausal osteoporosis. *Maturitas*, 2013.
- [6] Yamaguchi M. Nutritional factors and bone homeostasis: synergistic effect with zinc and genistein in osteogenesis. *Molecular and cellular biochemistry*, 2012, 366(1-2): 201-221.
- [7] Lin Wei, Li Xudong, Tang Kuangyun, et al. Zinc ions improve the stability of titanium implants under the condition of osteoporosis. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research ISTIC*, 2013(29).
- [8] Yang Maowei, Liang Dan, Guo Baolei, The effect of different concentration of zinc sulfate on the gene expression of osteoprotegerin and cell proliferation of MC3T3-E1 osteoblasts *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2011, 17(12): 1037-1040.
- [9] Liang D, Yang M, Guo B, et al. Zinc inhibits H₂O₂-induced MC3T3-E1 cells apoptosis via MAPK and PI3K/AKT pathways. *Biological trace element research*, 2012, 148(3): 420-429.
- [10] Zhu lei. The role of the microelements in prevention and treatment of osteoporosis. *Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal*, 2012, 8: 029.
- [11] Liu Jiayuan, Cao Junling. Selenium deficiency is a potential risk factor for osteoporosis *Foreign Medical Sciences (Section of Medgeography)*, 2008: 105-106.
- [12] Ocaña-Peinado F M, Olea-Serrano F. Association between dietary antioxidant quality score (DAQs) and bone mineral density in Spanish women. *Nutr Hosp*, 2012, 27(6): 1886-1893.
- [13] Liu H, Bian W, Liu S, et al. Selenium protects bone marrow stromal cells against hydrogen peroxide-induced inhibition of osteoblastic differentiation by suppressing oxidative stress and ERK signaling pathway. *Biological trace element research*, 2012, 150(1-3): 441-450.
- [14] Chang Xiaoxia, Wu Jie, Ren Mulan. Trace elements and postmenopausal osteoporosis *Chinese Journal of osteoporosis*, 2006, 12(6): 635-638.
- [15] Vekariya K K, Kaur J, Tikoo K. Alleviating anastrozole induced bone toxicity by selenium nanoparticles in SD rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 2013.
- [16] Lüthen F, Bulnheim U, Müller P D, et al. Influence of manganese ions on cellular behavior of human osteoblasts in vitro. *Biomolecular engineering*, 2007, 24(5): 531-536.
- [17] Marie PJ, Anann P, Boivin G, et al. Mechanisms of action and therapeutic Potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001, 69(3): 121-9.
- [18] Zhong Caiyun, Ma Fenglou, Xie Huiwen, et al. Analysis of nutrition and bone density of Some elderly people in Nanjing. *Journal of Nanjing Medical University*, 1996, 16(2): 153-155
- [19] Liao Wensheng, Dai Kerong, Ma Tingting, et al. Analysis of trace elements in iliac cancellous bone of old patients with hip fracture. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2001, 7(2): 113-115
- [20] Bae Y J, Kim M H. Manganese supplementation improves mineral density of the spine and femur and serum osteocalcin in rats. *Biological trace element research*, 2008, 124(1): 28-34.
- [21] Peng S, Liu X S, Zhou G, et al. Osteoprotegerin deficiency attenuates strontium-mediated inhibition of osteoclastogenesis and bone resorption. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2011, 26(6): 1272-1282.
- [22] Meunier P J, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 2004, 350(5): 459-468.
- [23] Nie Wei, Li Xiaolin, Jiang Lianghua, et al. The evaluation of efficacy of strontium ranelate on osteoporotic bone pain and bone mineral density *Chinese Journal of osteoporosis*, 2011, 17(05): 419-423.

(收稿日期: 2013-11-19)

(上接第342页)

- [36] Fan Longkun, Hua Zequan, Jin Yan, et al. Regulative Function of miR-26a in Enhancing the Differentiation Capacity of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells into Osteoblasts. *Journal of China Medical University*, 2012, 41(7): 591-606.
- [37] Wang T, Xu Z. miR-27 promotes osteoblast differentiation by modulating Wnt signaling. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 402(2): 186-189.
- [38] Hassan MQ, Maeda Y, Taipaleenmaki H, et al. miR-218 directs a Wnt signaling circuit to promote differentiation of osteoblasts and osteomimicry of metastatic cancer cells. *J Biol Chem*, 2012, 287(50): 42084-42092.
- [39] Case N, Ma M, Sen B, et al. Beta-catenin levels in uence rapid mechanical responses in osteoblasts. *Biol Chem*, 2008, 283(43): 29196-29205.
- [40] Kapinas K, Kessler CB, Delany AM. miR-29 suppression of osteonectin in osteoblasts: regulation during differentiation and by canonical Wnt signaling. *Cell Biol chem*, 2009, 108: 216-224.
- [41] Zhang J, Tu Q, Bonewald LF, et al. Effects of miR-335-5p in modulating osteogenic differentiation by specifically down regulating Wnt antagonist DKK1. *Bone Miner Res*, 2011, 26(8): 1953-1963.

(收稿日期: 2013-8-21)

微量元素与骨质疏松的相关性研究进展

作者: [雷鹏蛟](#), [王亮](#), [马远征](#), [杨国花](#), [李大伟](#), [胡江伟](#), [付雪梅](#), [LEI Pengjiao](#),
[WANG Liang](#), [MA Yuanzheng](#), [YANG Guohua](#), [LI Dawei](#), [HU Jiangwei](#), [FU Xuemei](#)
作者单位: [雷鹏蛟, LEI Pengjiao\(山西医科大学, 山西太原, 030001\)](#), [王亮, 马远征, 杨国花, 李大伟, 胡江伟, 付雪梅, WANG Liang, MA Yuanzheng, YANG Guohua, LI Dawei, HU Jiangwei, FU Xuemei\(解放军第309医院骨科, 北京, 100091\)](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#)

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

年, 卷(期): 2014(3)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201403027.aspx