

橄榄苦苷治疗妇科恶性肿瘤术后骨质疏松的机制研究进展

刘慧兰 黄惠娟*
厦门大学附属东方医院, 福州 350025

中图分类号: R711 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 04-0482-04

摘要: 妇科恶性肿瘤发病率逐年上升, 其中卵巢癌死亡率占 5%, 居妇科恶性肿瘤首位。治疗首选切除双侧卵巢, 其术后骨质疏松发生率高, 严重影响中老年女性生活质量。常用激素替代治疗(HRT)和植物雌激素(phyto-oestrogens, PE)治疗绝经后骨质疏松症, 激素替代治疗虽然降低了骨质疏松和骨折的危险性, 但增加了乳腺癌、子宫内膜癌等发病率。而大多数妇科恶性肿瘤是激素依赖型肿瘤, PE 化学结构与 17 β -雌二醇相似, 具有弱雌二醇作用, 应用于妇科恶性肿瘤术后骨质疏松治疗安全性有待考证。橄榄苦苷是从天然橄榄油中提取的主要成分, 不仅可以减少骨量丢失防治骨质疏松, 还具有抗子宫内膜癌、抗乳腺癌等作用, 已经成了较理想的治疗妇科恶性肿瘤术后骨质疏松的候选药。本文对近几年其治疗骨质疏松的可能机制做一综述。

关键词: 橄榄苦苷; 妇科恶性肿瘤术后; 骨质疏松

Progress in research on the mechanism of postoperative osteoporosis after oleuropein treatment of gynecological malignant tumors

LIU Huilan, HUANG Huijuan
Dongfang Hospital Affiliated to Xiamen University, Fuzhou 350025, China
Corresponding author: HUANG Huijuan, Email: 834070309@qq.com

Abstract: The incidence of gynecological malignant tumors is increasing. The mortality of the ovarian cancer accounts for 5%, which ranks first in gynecological malignant tumor. Bilateral ovariectomy is the first choice of the treatment. However, the incidence of postoperative osteoporosis is high, seriously affecting the quality of life in elderly women. Hormone replacement therapy (HRT) and phytoestrogen (phytoestrogen PE) are commonly used in the treatment of postmenopausal osteoporosis. HRT can reduce the risk of osteoporosis and fractures, but increase the incidence of breast cancer and endometrial cancer. Most gynecological malignant tumors are hormone-dependent tumors. The chemical structure of PE is similar to that of 17 β -estradiol. PE has weak estrogen-like effect. Its safety in the treatment of osteoporosis needs to be proven. Oleuropein is the major component extracted from natural olive oil. It can not only reduce the loss of bone mass in prevention and treatment of osteoporosis, but also has treatment effect in endometrial cancer and breast cancer. It has become a candidate drug for postoperative osteoporosis after the treatment of gynecological malignant tumors. This paper reviews the mechanism of osteoporosis based on the recent findings.

Key words: Oleuropein; After operation of the gynecological malignant tumor; Osteoporosis

骨质疏松随着其发病率的增加, 已经成为全球医学界关注的问题, 并给社会和家庭带来了巨大的经济负担。目前骨质疏松分 3 类: 绝经后骨质疏松(PMD)、老年性骨质疏松、继发性骨质疏松, 其中最常见的是 PMD。橄榄苦苷(Oleuropein)是一种无毒

的裂环烯醚萜苷类化合物。裂环烯醚萜(secoiridoids)是环戊烷单萜衍生物中的一类化合物, 是由环烯醚萜类化合物裂环而成, 只占环烯醚萜类的很少一部分^[1]。橄榄苦苷是一种重要的苯酚类裂环烯醚萜苷, 广泛存在于木樨科的木樨榄属、丁香属、女贞属、木樨属和茉莉属植物中, 到目前为止, 已提取分离出橄榄苦苷的木樨科植物至少在 25 种以上。研究表明, 橄榄苦苷不仅可以减少骨量丢失

基金项目: 南京军区医学科技创新课题(11M111)
* 通讯作者: 黄惠娟, Email: 834070309@qq.com

失防治骨质疏松^[2],还具有抗氧化^[3]、抗炎^[4]、抗子宫内腺癌、抗乳腺癌^[5]、保护心血管系统^[6]及降血糖等作用。卵巢癌患者术后易引发骨质疏松。骨质疏松是一种以骨量进行性丢失,骨微结构破坏,导致脆性增加,易发生骨折为特征的全身性骨病^[7]。骨量丢失主要由于破骨细胞增多及其功能相对或绝对增强^[8],造成卵巢癌术后骨质疏松最重要的 2 种病因是 IL-1, -3, -6, -7, -11, -15 等炎症因子^[8]和雌激素缺乏^[9]引起骨的吸收和重建平衡失调。骨代谢平衡取决于成骨细胞(OB)的造骨和破骨细胞(OC)的分解代谢。主要发病机制是雌激素缺乏导致破骨细胞(OC)增殖分化, OC 功能活跃及凋亡减少,使骨吸收速度超过骨形成速度,造成骨质有机物和无机物成比例地减少,从而导致骨质疏松。常用激素替代治疗(HRT)和植物雌激素(phyto-oestrogens, PE)治疗绝经后骨质疏松症,但是激素替代治疗^[10]虽然降低了骨质疏松和骨折的危险性,但增加了乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、心血管疾患、中风的发病率^[3]。而 PE 是一类非甾体类杂环多酚类化合物,化学结构与 17 β -雌二醇相似,具有弱雌二醇作用^[10],因卵巢癌是一种激素依赖型肿瘤,故植物雌激素应用于卵巢癌及卵巢癌术后骨质疏松治疗的安全性有待考证。而橄榄苦苷正好没有以上 2 类药的弊端,故已经成为治疗卵巢癌术后骨质疏松的前景开发药。本文就橄榄苦苷治疗卵巢癌术后骨质疏松机制作一综述。

1 橄榄苦苷通过调节 OPG/RANKL/RANK 信号通路防治妇科恶性肿瘤术后骨质疏松

调节成骨细胞及破骨细胞相互作用的重要蛋白质包括骨保护素(OPG)、核因子 κ B 受体活化因子(RANK)及其配体(RANKL)。骨保护素主要由 3 个部分组成,其氨基末端为富含半胱氨酸的配体结合域,羧基末端磷脂结合位点以及中间的两个死亡域同源区,配体结合域之间通过链内及链间二硫键连接在一起形成二聚体。骨保护素及 RANKL 是肿瘤坏死因子受体超家族成员, RANKL 与 RANK 结合后,将增加破骨细胞的分化及活性、抑制细胞凋亡^[11]。骨保护素可与 RANKL 特异性结合,阻断 RANKL 与 RANK 结合,抑制破骨细胞活化及活性^[12]。研究表明^[13],橄榄苦苷可以提高成骨细胞(OB)表达 OPG。橄榄苦苷通过增加成骨细胞 OPG 的表达来与 RANKL 竞争结合 RANK 受体,从而更

强地阻止 RANKL 与 RANK 之间的结合,抑制 OC 的分化、成熟,从而防止骨的过度吸收,防止骨质疏松的发生。

2 橄榄苦苷通过降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 IL-6 的分泌防治妇科恶性肿瘤术后骨质疏松

在众多炎症因子中,起主要作用的是肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 IL-6^[14]。TNF- α 和 IL-6 都是由 T 淋巴细胞分泌,对于绝经后骨质疏松的骨丢失起着重要的作用^[15]。TNF- α 对破骨细胞起作用是通过 TNF- α 与基质细胞(stromal cells)上的 TNF- α 受体结合,使基质细胞分泌 RANKL 等促进破骨细胞形成并激活细胞因子。TNF- α 和 RANKL 有协同作用,在浓度很低时就能显著增强破骨细胞的形成能力。另外, TNF- α 还能抑制破骨细胞凋亡,延长破骨细胞生存时间^[16]。目前认为, IL-6 通过与 RANKL-RANK-OPG 轴的相互作用,发挥其对破骨细胞及骨吸收的诱导和促进作用。一方面, IL-6 能作用于成骨细胞,提高成骨细胞 RANKL 的表达;另一方面, IL-6 也有可能通过 TNF- α 、IL-1 发挥其对破骨细胞的作用,有研究表明^[17],抗 IL-6 抗体能部分阻止 TNF- α 、IL-1 对破骨细胞的诱导作用。最新研究表明^[18], IL-6 及 TNF- α 也都可以通过刺激成骨细胞分泌 RANKL 来激活 RANKL 信号通路,从而增加破骨细胞(OC)的分化、成熟、生成。研究表明^[19],橄榄苦苷可以降低血清中 IL-6 和 TNF- α 的含量,故橄榄苦苷也许可以通过降低 TNF- α 和 IL-6 来防治骨质疏松症,但该机制有待于进一步研究验证。

3 橄榄苦苷通过调控 MAPK38-COX-2 信号通路防治妇科恶性肿瘤术后骨质疏松

MAPK38-COX-2 是炎症发生过程中一条重要的信号通路。MAPK 信号通路在很多组织中对 COX-2 都具有调控作用^[20]。COX-2 在炎性血管形成过程中起着非常重要的作用,而炎性血管为肿瘤提供生存营养,是肿瘤赖以生存的基础。COX-2 目前成为肿瘤治疗过程中潜在的靶点^[4],在许多组织中调控 COX-2 活性的 MAPK 信号通路已被认为是一种非常有吸引力的肿瘤治疗方式,因为该通路能够调控人类肿瘤细胞的生长。MAPK 酶中包括 P38,而 COX-2 的转录是通过 P38 激活转录因子而调控的^[23]。MAPK 信号通路也可以介导破骨细胞生存^[4]。相关研究表明^[4],橄榄苦苷具有抗炎特

性,同时有研究表明^[21],橄榄苦苷具有下调 COX-2 表达的功能,并减少 IL-6 等骨吸收刺激因子的分泌^[22]。那笔者可以假设橄榄苦苷是否在抗肿瘤的同时也可以通过 MAPK 通路来达到抗骨质疏松的作用,该机制有待进一步证明。

4 橄榄苦苷通过抑制肿瘤的生长来防治妇科恶性肿瘤术后骨质疏松

最新研究表明^[25],肿瘤细胞可以刺激破骨细胞增殖,主要是通过表达 RANKL 或 RANK,或者上调其他免疫细胞 RANKL 的表达,也可以通过下调 OPG 表达,来激活 RANKL-RANK 信号通路^[26],该结果已经在前列腺癌中被证明^[27]。最新研究表明,橄榄苦苷具有抗氧化和抗肿瘤的作用,大量研究证据表明抗氧化作用可以防止 DNA 的损伤,而 DNA 的损伤在肿瘤的形成过程中起着重要的作用^[28]。最新研究表明^[29],橄榄苦苷对 T-47D 乳腺癌细胞、LN-48 角质细胞瘤细胞、黑色素瘤细胞系都具有抑制其生长、运动、侵袭性作用。另外,橄榄苦苷分解产物苷元通过抑制 HER2 原癌基因来抑制乳腺癌的发生^[4],也就说橄榄苦苷可能通过下调 HER2 原癌基因的表达和活性来抑制肿瘤细胞的生成,从而起到治疗骨质疏松的作用。

5 橄榄苦苷通过调控 IL-1-TRAF6-MAPK 信号通路防治妇科恶性肿瘤术后骨质疏松

IL-1-TRAF6-MAPK 信号通路是调控破骨细胞的一条重要途径^[4],IL-1 增加将会增加骨质疏松发病几率。而橄榄苦苷具有降低 IL-1 的作用,虽然有研究表明^[30],橄榄苦苷通过减少 IL-1 炎症因子的分泌降低 OB 分泌 RANKL 来抑制 OC 的分化成熟,但是橄榄苦苷是否通过 IL-1 的减少来降低 TRAF6 的表达,从而抑制 OC 分化成熟,这一机制尚没有报道,有待进一步的研究。

6 雌激素拮抗剂

橄榄苦苷和雌激素都具有一个相同的芳香环结构,这种相同的化学结构导致橄榄苦苷竞争性结合雌激素受体起拮抗作用,而没有雌激素样作用^[24]。卵巢癌是激素依赖型肿瘤,手术后体内的低雌激素也可能会再一次引起肿瘤细胞的生长。而橄榄苦苷对雌激素具有拮抗作用,正好避免了这一点。

7 橄榄苦苷通过改善妇科恶性肿瘤患者的免疫功能防治其术后骨质疏松

研究表明^[25],肿瘤的发生能够破坏骨骼和免疫系统。骨骼系统和免疫系统经由共同的细胞因子及受体、信号分子和转录因子等调节,骨细胞和免疫细胞均处于骨髓腔的共同微环境中。免疫系统异常通过改变成骨细胞和破骨细胞之间的偶联平衡影响骨重建失衡,导致骨质疏松,表明免疫系统和骨重建之间存在相互调节作用^[31-32]。相关研究表明^[33],富含于橄榄叶中的橄榄苦苷可以增强免疫力,改善受损的免疫功能。笔者推测橄榄苦苷可能通过改善恶性肿瘤所致的免疫功能异常来防治骨质疏松,该机制有待于进一步的完善。

综上,橄榄苦苷是一种治疗绝经后骨质疏松前景广阔天然药物,它的作用机制还存在着很大的挖掘空间,有待于临床工作者进一步的完善。

【 参 考 文 献 】

[1] 陈千良,孙文基. 裂环烯醚萜类化合物研究进展. 国外医药-植物药分册,2003,18(2):58.
CHEN Qianliang, SUN Wenji. Progress of cracking iridoid compounds of mushroom. Drugs & Clinic,2003,18(2):58. (in Chinese)

[2] Caroline Puel, Jacinthe Mathey, Apostolis Agalias, et al. Dose-response study of effect of oleuropein, an olive oil polyphenol, in an ovariectomy/inflammation experimental model of bone loss in the rat. Clinical Nutrition,2006, 25(3): 859-868.

[3] 中国健康促进基金会骨质疏松防治中国白皮书编委会. 骨质疏松症中国白皮书. 中华健康管理学杂志,2009,3(3):148-154.
Chinese health promotion foundation for osteoporosis prevention Chinese white editorial board. China white paper of Osteoporosis. Journal of Chinese health management, 2009,3(3):148-154. (in Chinese)

[4] M. P. Carrera-González, M. J. Ramírez-Expósito, M. D. Mayas, et al. Protective role of oleuropein and its metabolite hydroxytyrosol on cancer/Trends in Food. Science & Technology,2013,31(2): 92-99.

[5] Granados-Principal, S., Quiles, J. L., Ramirez-Tortosa, C. L., et al. Hydroxytyrosol: from laboratory investigations to future clinical trials. Nutrition Reviews,2010,68(4):191-206.

[6] Mohagheghi, F., Bigdeli, M. R., Rasoulilian, B., et al. Dietary virgin olive oil reduces blood brain barrier permeability, brain edema, and brain injury in rats subjected to ischemia-reperfusion. Scientific World Journal,2010,10(5):180-191.

[7] Report of a WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. 1994 WHO technical Report Series No. 843, Geneva: WHO,

- 1994;12129.
- [8] Lean JM, Davies, Fuller K, et al. A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss. *J Clin Invest*, 2003, 112(6):915-923.
 - [9] Lozo P, Krpan D, Krvavica A, et al. Bone histology in postmenopausal osteoporosis-variations in cellular activity. *Acta Med Croatica*, 2004, 58(1):5-11.
 - [10] Martin Enserink. The Vanishing Promises of Hormone Replacement. *Science*, 2002, 6(4):297-325.
 - [11] Jabbar S, Drury J, Fordham J N, et al. Osteoprotegerin, RANKL and bone turnover in postmenopausal osteoporosis. *J Clin pathol*, 2011, 64(4):354-357.
 - [12] Liu C, Walter T S, Huang P, et al. Structural and functional insights of RANKL-RANK interaction and signaling. *J Immunol*, 2010, 184(12):6910-6919.
 - [13] Caroline Puel, Jacinthe Mathey, Apostolis Agalias, et al. Dose-response study of effect of oleuropein, an olive oil polyphenol, in an ovariectomy/inflammation experimental model of bone loss in the rat. *Clin Nutr*, 2006, 25(5):859-868.
 - [14] Andrews NC. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest*, 2004, 113(4):1251-1253.
 - [15] 钱兴皋, 刘宇恒, 王琴, 等. 炎症因子对骨质疏松症发病影响的研究进展. *中国康复理论与实践*, 2013, 19(7):645-646.
QIAN Xinggao, LIU Yuheng, WANG Qing, et al. Research progress in the effect of inflammatory factors on osteoporosis. *Chinese Journal of Rehabilitation Theory and Practice*, 2013, 19(7):645-646. (in Chinese)
 - [16] Gillespie MT. Impact of cytokines and T lymphocytes upon osteoclast differentiation and function. *Arthritis Res Ther*, 2007, 9(4):103.
 - [17] Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, et al. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med*, 1998, 128:127-137.
 - [18] Takayanagi H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(4):292-304.
 - [19] 黄惠娟, 郑小花, 李宝恒. 橄榄油对大鼠去势后骨代谢指标及骨密度的影响. *中国妇幼保健*, 2013, 20:3333-3336.
HUANG Huijuan, ZHENG Xiaohua, LI Baoheng. Effects of olive oil on bone metabolism and bone density in ovariectomized rats. *Maternal and Child Health Care of China*, 2013, 20:3333-3336. (in Chinese)
 - [20] Tsatsanis, C., Androulidaki, A., Venihaki, M., et al. Signalling networks regulating cyclooxygenase-2. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2006, 38(3):1654-1661.
 - [21] Scoditti, E., Calabriso, N., Massaro, M., et al. Mediterranean diet polyphenols reduce inflammatory angiogenesis through MMP-9 and COX-2 inhibition in human vascular endothelial cells; a potentially protective mechanism in atherosclerotic vascular disease and cancer. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2012, 527(4):81-89.
 - [22] Sirianni, R., Chimento, A., De Luca, A., et al. Oleuropein and hydroxytyrosol inhibit MCF-7 breast cancer cell proliferation interfering with ERK1/2 activation. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2010, 54(6):833-840.
 - [23] Scoditti, E., Calabriso, N., Massaro, M., et al. Mediterranean diet polyphenols reduce inflammatory angiogenesis through MMP-9 and COX-2 inhibition in human vascular endothelial cells; a potentially protective mechanism in atherosclerotic vascular disease and cancer. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2012, 527(7):81-89.
 - [24] Caroline Puel, Jacinthe Mathey, Apostolis Agalias, et al. Dose-response study of effect of oleuropein, an olive oil polyphenol, in an ovariectomy/inflammation experimental model of bone loss in the rat. *Clin Nutr*, 2006, 25(5):859-868.
 - [25] Evangelos Terpos • Meletios A. Dimopoulos Received: Interaction between the skeletal and immune systems in cancer: mechanisms and clinical implications. *Cancer Immunol Immunother*, 2011, 60(3):305-317.
 - [26] Shao, J., Sheng, H., Inoue, H., et al. Regulation of constitutive cyclooxygenase-2 expression in colon carcinoma cells. *Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275(5):33951-33956.
 - [27] Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev*, 2008, 29(4):155-192.
 - [28] Brown JM, Corey E, Lee ZD, et al. Osteoprotegerin and rank ligand expression in prostate cancer. *Urology*, 2001, 57(3):611-616.
 - [29] Campos MS, López-Aliaga I, Barrionuevo M, et al. Nutritive utilization of calcium in rats: effects of dietary fat components and vitamin D3 on intestinal resected rats. *J Nutr Sci Vitaminol*, 1989, 35(1):511-521.
 - [30] Lean JM, Davies, Fuller K, et al. A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss. *J Clin Invest*, 2003, 112(6):915-923.
 - [31] Takayanagi H. Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone. *Nat Rev Rheumatol*, 2009, 5(12):667-676.
 - [32] Nakashima T, Takayanagi H. Osteoimmunology: crosstalk between the immune and bone systems. *J Clin Immunol*, 2009, 29(5):555-567.
 - [33] Park JH, Jung JH, Yang JY. Olive leaf down-regulates the oxidative stress and immune dysregulation in streptozotocin-induced diabetic mice. *Nutr Res*, 2013, 33(11):942-951.

(收稿日期: 2014-06-29)