

从 GH/IGF-1 轴与 PI3K/Akt 通路探讨老年骨质疏松症的发病机制

陈小香^{1,2} 邓伟民^{1*} 魏秋实¹ 谭新¹ 黄思敏¹ 苏海容¹ 袁人飞¹

1. 广州军区广州总医院内六科, 广州 510010

2. 广州中医药大学, 广州 510010

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 11-1412-04

摘要: GH/IGF-1 轴与 PI3K/Akt 通路对成骨细胞(OB)的分化增殖都有重大影响,但 PI3K/Akt 通路与 OB 的作用机制尚不明确。随着年龄的增长,生长激素逐渐缺乏,成骨细胞数量大量减少,引起骨重建过程中的骨吸收速度超过骨形成速度,从而导致了老年性骨质疏松症。GH/IGF-1 轴在老年性骨质疏松症中有重要的代谢功能,是调节 OB 功能的关键因子。GH 直接或间接通过 IGF-1 调节骨量,促进 OB 的分化和增殖。同时,IGF-1 增加 OB 数目和活性以增加骨形成,影响长骨生长、骨骼发育和骨量增加;抑制破骨细胞(OC)分化以减少骨吸收;成年阶段维持骨量。PI3K/Akt 通路与骨代谢关系密切,调节着 OB 的分化增殖,对于具体作用靶点有待于进一步研究,本文将通过对 GH/IGF-1 轴与 OB 的关系、GH/IGF-1 轴与 PI3K/Akt 通路的关系以及 PI3K/Akt 通路与 OB 的关系的阐述,从 GH/IGF-1 轴与 PI3K/Akt 通路探讨老年骨质疏松症的发病机制。PI3K/Akt 通路通过 GH 和 IGF-1 等生长因子与其受体结合而激活,三者都与 OB 密切相关,但 GH/IGF-1 轴是否通过 PI3K/Akt 通路作用于 OB 并对 OP 的发生发展产生重大影响有待于深入研究。

关键词: GH/IGF1 轴;PI3K/Akt 通路;成骨细胞;老年骨质疏松

Investigation of the pathogenesis of senile osteoporosis from GH/IGF-1 axis and PI3K/Akt pathway

CHEN Xiaoxiang^{1,2}, DENG Weimin¹, WEI Qiushi¹, TAN Xin¹, Huang Simin¹, SU Hairong¹, YUAN Renfei¹

1. Department of Rehabilitation, General Hospital of Guangzhou Military Command of Chinese PLA, Guangzhou 510010, China

2. Traditional Chinese Medicine University of Guangzhou, Guangzhou 510010, China

Corresponding author: DENG Weimin, Email: dengweimin1959@21cn.com

Abstract: The GH/IGF-1 axis and the PI3K/Akt pathway have important influence in osteoblast proliferation and differentiation, but the mechanism of the PI3K/Akt pathway in osteoblasts is unclear. With aging, the gradual growth hormone deficiency and a significant reduction in the number of osteoblasts cause the rate of bone resorption faster than that of bone formation in the process of bone rebuilding, resulting in senile osteoporosis. GH/IGF-1 axis, a key factor in regulating the function of osteoblasts, has important metabolic function in senile osteoporosis. Through IGF-1, GH directly or indirectly regulates the bone mass and promotes the differentiation and proliferation of osteoblasts. At the same time, IGF-1 increases the number and activity of osteoblasts to increase bone formation and bone growth, while inhibits osteoclast differentiation to reduce bone resorption. PI3K/Akt pathway has a close relationship with bone metabolism and regulates the differentiation and proliferation of osteoblasts, but the specific target remains to study further. This paper explores the pathogenesis of senile osteoporosis through discussing the relationship between GH/IGF-1 axis and osteoblasts, between GH/IGF-1 axis and PI3K/Akt pathway, and between PI3K/Akt pathway and osteoblasts. The PI3K/Akt pathway is activated by binding of GH and IGF-1 with their receptors. They are all closely related with the osteoblasts. Whether the GH/IGF-1 axis has a role in osteoblasts through PI3K/Akt pathway and its influence to osteoporosis remains to be studied deeply.

Key words: GH/IGF-1 axis; PI3K/Akt signaling pathway; Osteoblast; Senile osteoporosis

*通讯作者: 邓伟民, Email: dengweimin1959@21cn.com

随着全球老龄人口日益增多,老年骨质疏松症
和由此产生的骨折已成为全球医疗服务资源的巨大

经济负担和重大公共健康问题,它不仅降低了老年人的生活满意度而且改变了老年人的生活方式。随着年龄的增长,生长激素逐渐缺乏,骨重建过程中骨吸收和骨形成失衡引起骨总量丢失,骨吸收速度超过骨形成速度,最终导致以成骨细胞数量(osteoblast, OB)减少与破骨细胞(osteoclast, OC)生成、骨强度下降、骨折风险性增加为特征的老年性骨质疏松症(senile osteoporosis, OP),与 OB 分化密切相关^[1]。而正常的骨骼生长、更新和修复过程包括 OB 主导的骨形成过程以及 OC 调节的骨吸收过程,且 OB 和 OC 活性之间的通信在维持骨骼系统的稳态平衡中起着非常重要的作用^[2]。导致骨质疏松症和骨质疏松性骨折的原因有很多,生长激素的缺乏是其中之一。随着年龄的增长,成人体的生长激素(growth hormone, GH)/胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)逐渐缺乏,显著影响 OB 的生成分化增殖甚至凋亡,最终导致骨形成减少^[1],诱发 OP 甚至骨质疏松性骨折。GH 和 IGF-1 维持着人体骨代谢平衡,同时 GH 可直接促进 OB 的增殖和分化,但大部分是通过 IGF-1 介导的间接方式起作用。研究证明,激活 GH/IGF-1 的途径主要有 PI3K/Akt 通路和 Ras/Raf/MAPK 通路^[3],本文主要从 GH/IGF-1 轴与 PI3K/Akt 通路探讨老年 OP 的发病机制。

1 GH/IGF-1 轴与 OB

1.1 GH

GH 是由脑垂体前叶嗜酸粒细胞分泌的单链多肽,具有 191 个氨基酸和高度的种属特异性,能够促进 OB 发育、生长、分化、增殖,是体内调节免疫的重要激素^[4]。GH 刺激肝脏产生和分泌 IGF-1,许多外周组织包括骨和骨骼肌也会分泌 IGF-1。GH 可以直接促进 OB 的增殖和分化,也可间接的通过 IGF-1 促进 OB 的生成和分化。GH 作用于骨组织上的 GHR,IGF-1 与其受体结合,激活酪氨酸蛋白酶,促进生长激素受体底物磷酸化,通过使 OB 分化达到刺激生长板软骨细胞增殖的效果。同样发现 IGF-1 可增加 OB 活性和增殖^[5]。

1.2 IGF-1

IGF-1 是一种促生长肽内激素,通过自分泌和旁分泌的方式促进 OB 增殖、分化和细胞外基质产生,达到骨代谢平衡,从而促进骨形成。IGF-1 决定长骨生长、骨骼发育和骨量增加,在青春期时期,IGF-1 增加 OB 数目和活性以增加骨形成,抑制 OC

分化以减少骨吸收;成年阶段维持骨量^[6]。又有数据表明,IGF-1 通过促进 OB 的生长可增强骨骼的生长和骨矿化^[7],显著改变骨密度和预防并改善骨质疏松症。当 IGF-1 减少时,OB 的数量减少,骨形成减少,导致 OP。研究实验证明,缺乏 IGF-1 及其受体的小鼠表现出胚胎骨骼的软骨细胞生长缓慢和骨矿化、骨骼发育迟缓^[8]。在老年 OP 患者中,IGF-1 的循环水平与骨密度及骨折的发病率有很大关系,而增加体内 IGF-1 的循环水平可以加速不同动物模型骨折的愈合^[9]。

1.3 GH/IGF-1 轴

GH/IGF-1 轴在成人生活中具有重要的代谢功能,对各种靶组织如肝脏,肌肉,脂肪细胞和骨细胞产生不同的作用,是 OB 功能、骨稳态和骨质量的关键调节因子,维持着人体骨代谢平衡^[10]。在青春期,GH 和 IGF-1 可以促进骨骼的纵向生长、骨骼成熟和骨量获得,同时维持成年人骨量。大量动物实验和临床研究证明,随着年龄的增长,成人 GH 逐渐缺乏会引起骨密度的重要改变,最终诱发老年 OP 甚至是骨质疏松性骨折^[11]。

OB 是骨形成的主要功能细胞,负责骨基质的合成、分泌和矿化。骨不断地进行着重建,骨重建过程包括 OC 贴附在旧骨区域,分泌酸性物质溶解矿物质,分泌蛋白酶消化骨基质,形成骨吸收陷窝;其后,OB 移行至被吸收部位,分泌骨基质,骨基质矿化而形成新骨。成骨与破骨的平衡是维持正常骨量的关键。OB 起源于多能的骨髓基质的间质细胞,在细胞增殖晚期,与细胞周期、细胞增殖相关的基因表达下降,而编码细胞外基质成熟的蛋白基因开始表达,在分化早期主要是碱性磷酸酶表达,因此碱性磷酸酶被认为是细胞外基质成熟的标志。

2 PI3K/Akt 通路与 GH/IGF-1 轴

2.1 PI3K/Akt 通路

磷脂酰肌醇 3-激酶(the phosphoinositide 3-kinase, PI3K)是一种位于胞质的脂质激酶,含有一个相对分子质量为 110×10^3 的催化亚基 p110 和一个相对分子质量为 85×10^3 的调节亚基 p85,在生物学组织、细胞、癌症和衰老方面都起着重要的调节作用,特别是在细胞膜上大范围的信号转导、膜转运和代谢过程中^[12],包括细胞生长、发展、代谢、增殖、分化、存活和血管生成^[13]。Akt 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,亦名蛋白激酶(protein kinase, PKB),含有 480 个氨基酸残基。活化的 PI3K 使下游信号蛋白 Akt

发生磷酸化,进而介导细胞的增殖、迁移、分化和存活,Akt 表达水平增高并通过保护细胞而免受凋亡。激活 PI3K/Akt 信号通路可以促进多个细胞系的生长和增殖,在不同的细胞培养系统中,PI3K/Akt 信号通路是骨骼组成细胞(OB、软骨细胞、成肌细胞、脂肪细胞)分化增殖的重要通路^[14]。

2.2 PI3K/Akt 通路与 GH

在老年 OP 中,PI3K/Akt 信号通路和 Ras/MARK 信号通路是作用于 OB 的两条重要通路,在控制 OB 生长、发展、增殖和分化方面扮演着重要的角色^[15]。GH 通过 JAK2 介导的胰岛素受体底物酪氨酸磷酸化(IRS-1 对 IRS-3)刺激磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)通路与抗凋亡的丝氨酸蛋白激酶 B(JAK)或 Akt 相联系^[16]。研究证明,GH 等生长因子可以激活 PI3K/Akt 信号通路,促进细胞生长和增殖,为肿瘤和癌症的预防、治疗和预后提供新的方向^[17]。GHR 是细胞因子受体超家族成员,具有介导 GH 的作用,而启动 GH 信号关键的一步是激活受体相关 Janus 激酶(JAK2)^[18]。Akt 的激活是依赖对 GHR 结合区 JAK2 的存在,并通过抑制促凋亡蛋白 caspase 3 的作用促进细胞存活^[3]。

2.3 PI3K/Akt 通路与 IGF-1

大量体外研究证明,IGF-1 和 PI3K/Akt 信号通路都具有促进 OB 分化的能力^[19]。激活 PI3K 通路由早期 OB 基因表达是必须的,同时 IGF-1 可以刺激 OB 增殖分化。而 IGF-1 激活 PI3K/Akt 信号通路可以正向调节 BMP-2 诱导成人 ALP。最近研究表明,IGF-1 的促有丝分裂需要 PI3K/Akt 信号通路和 Ras/MARK 信号通路,但分化增殖则依赖于 PI3K/Akt 信号通路转导^[20],因此 OB 中的 PI3K/Akt 信号通路维持着正常骨骼发育和动态平衡。在针对 OP 患者的研究中发现,OP 患者的 OB 响应 IGF-1 的 PI3K/Akt 的信号通路较健康者弱^[21]。IGF-1 可激活 PI3K/Akt 信号通路,下游效应蛋白 mTORC1/S6K1 能促进成骨细胞分化^[22],并抑制其凋亡^[23],在体外破骨细胞上清液也可通过该通路调节成骨细胞增殖和分化^[24]。

3 PI3K/Akt 通路与 OB

PI3K/Akt 信号通路和 Ras/MARK 信号通路都具有控制 OB 分化增殖的功能,但 PI3K/Akt 是调整 OB 分化和正常骨代谢的信号转导通路和网络中心。Akt 基因可作为治疗骨骼疾病的靶基因,是 PI3K/Akt 信号转导的核心。AKT 家族包括三个不同的基

因(AKT1-3)编码为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。Akt1 和 Akt2 对骨代谢有重要的作用,且 Akt2 基因被证明是 OB 分化所必需的^[25]。最近,有研究证明,PI3K 信号及其下游的丝氨酸/苏氨酸激酶(Akt)在 OB 的祖细胞分化为成熟的 OB 过程中发挥着重要作用^[26]。

PI3K/Akt 信号转导通路是真核细胞内存在的经典抗凋亡通路,与骨代谢关系密切。在骨代谢和 OB 中,许多分子信号通过选择性的激活 OB 中的 PI3K/Akt 信号通路影响其发挥骨特异性的作用。同时,PI3K/Akt 信号通路在调节 OB 分化增殖中响应表面粗糙度及表面反应度具有重要作用。在 OB 微调表型的过程中,PI3K/Akt 信号通路与其他信号通路和转录网络联合控制 OB 的发展,而且 PI3K/Akt 信号通路激活可增加 OB 分化^[27]。越来越多证据表明,许多信号分子通过选择性激活 OB 中的 PI3K/Akt 通路发挥其骨特异性效应。此外,PI3K/Akt 可与其他信号通路和基因调控网络共同调控 OB,也有证据表明某些骨骼病变可能与 PI3K/Akt 信号通路失控相关。激活 PI3K/Akt 通路促进 OB 增殖,而高糖诱导的氧化应激激活 PI3K/Akt 通路抑制成骨分化。OB 通过 PI3K/Akt 信号通路分泌骨吸收介质促进 OB 前体细胞分化和钙化。同 GH/IGF-1 轴一样,PI3K/Akt 通路在骨形成方面发挥重要作用,参与 OB 增殖、分化、矿化。在小鼠试验中,阻断小鼠的 PI3K/Akt 信号通路可以抑制 Run2 诱导增强 ALP 活性和骨矿化^[28]。活化 PI3K/Akt 信号通路与成骨前体细胞的分化过程是密切相关的,应用 Rapamycin 阻断 PI3K/Akt 通道,成骨细胞的分化受到明显抑制^[29]。前成骨细胞,能定向分化成成骨细胞,具有合成和增殖能力。

4 小结

OP 是以 OB 减少与 OC 生成作为特征的代谢性骨病,与 OB 分化密切相关。GH/IGF-1 轴调节是 OB 功能、骨稳态和骨质量的关键因子,维持人体骨代谢平衡。PI3K/Akt 通路作用于 OB 的分化增殖对 OP 具有影响。PI3K/Akt 通路通过 GH 和 IGF-1 等生长因子与其受体结合而激活,三者都与 OB 密切相关,探究三者与 OB 的关系有助于进一步防治 OP,如何应用 PI3K/Akt 通路预防治疗 OP 已成为研究的热点之一,但对于具体作用靶点有待于进一步研究。GH/IGF-1 轴是否通过 PI3K/Akt 通路作用于 OB 并对 OP 的发生发展产生重大影响有待于深入研究。

【 参 考 文 献 】

- [1] Li X, Ominsky MS, Warmington KS, et al. Sclerostin Antibody Treatment Increases Bone Formation, Bone Mass and Bone Strength in a Rat Model of Postmenopausal Osteoporosis [J]. J Bone Miner Res. 2009, 24(4):578-88.
- [2] Chirgwin JM, Mohammad KS, Guise TA. Tumor-bone cellular interactions in skeletal metastases [J]. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2004, 4(3):308-18.
- [3] Perrini S, Laviola L, Carreira MC, et al. The GH/IGF1 axis and signaling pathways in the muscle and bone: mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and osteoporosis [J]. J Endocrinol. 2010, 205(3):201-10.
- [4] Ding HG, Shan J, Zhang B, et al. Combined human growth hormone and lactulose for prevention and treatment of multiple organ dysfunction in patients with severe chronic hepatitis B [J]. World J Gastroenterol. 2005, 11(19):2981-3.
- [5] Zhang W, Shen X, Wan C, et al. Effects of insulin and insulin-like growth factor 1 on osteoblast proliferation and differentiation: differential signalling via Akt and ERK [J]. Cell Biochem Funct. 2012, 30(4):297-302.
- [6] SUN Hai-biao, CHEN Jun-chang. Prevention of bone loss by injection of insulin-like growth factor-I after sciatic neurectomy in rats [J]. Chinese Journal of Traumatology. 2013, 16(3):158-162.
- [7] Zhao G, Monier-Faugere MC, Langub MC, et al. Targeted overexpression of insulin-like growth factor I to osteoblasts of transgenic mice: Increased trabecular bone volume without increased osteoblast proliferation [J]. Endocrinology. 2000, 141(7):2674-82.
- [8] Wang Y, Nishida S, Sakata T, et al. Insulin-like growth factor-I is essential for embryonic bone development [J]. Endocrinology. 2006, 147(10):4753-61.
- [9] Fowlkes JL, Thrailkill KM, Liu L, et al. Effects of systemic and local administration of recombinant human IGF-I (rhIGF-I) on de novo bone formation in an aged mouse model [J]. J Bone Miner Res. 2006, 21:1359-1366.
- [10] Yamamoto M, Sugimoto T. Effects of growth hormone replacement therapy on bone metabolism [J]. Clin Calcium. 2014, 24(6):903-9.
- [11] Groban L, Lin M, Kassik KA, et al. Early-onset growth hormone deficiency results in diastolic dysfunction in adult-life and is prevented by growth hormone supplementation [J]. Growth Horm IGF Res. 2011, 21(2):81-8.
- [12] Steve Jean, Amy A. Classes of phosphoinositide 3-kinases at a glance [J]. Journal of Cell Science. 2014, 127(Pt5):923-8.
- [13] Zhang YC, Cheng T, Yuan WP. Recent studies on PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in hematopoietic stem cells [J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2013, 21(1):245-9.
- [14] Hidaka K, Kanematsu H, Takeuchi M, et al. Involvement of the phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B signaling pathway in insulin/IGF-I-induced chondrogenesis of the mouse embryonal carcinoma-derived cell line ATDC5 [J]. Int J Biochem Cell Biol. 2001, 33(11):1094-103.
- [15] Peng-Fei Shan, Ying Lu, Rong-Rong Cui, et al. Apelin Attenuates the Osteoblastic Differentiation of Vascular Smooth Muscle Cells [J]. PLoS One. 2011, 6(3):e17938.
- [16] Zhu T, Coh EL, Graichen R, et al. Signal transduction via the growth hormone receptor [J]. Cell Signal. 2001, 13(9):599-616.
- [17] Xunxian Liu. Overstimulation can create healthy problems due to increase in PI3K/Akt/GSK3 insensitivity and GSK3 activity [J]. Springerplus. 2014, 3:356.
- [18] Perrini S, Carreira MC, Conserva A, Laviola L, et al. Metabolic implications of growth hormone therapy [J]. Journal of Endocrinological Investigation, 2008, 31(9 Suppl):79-84.
- [19] Mukherjee A, Rotwein P. Akt promotes BMP2-mediated osteoblast differentiation and bone development [J]. J Cell Sci. 2009, 122(Pt5):716-26.
- [20] Raucci A, Bellosta P, Grassi R, et al. Osteoblast proliferation or differentiation is regulated by relative strengths of opposing signaling pathways [J]. J Cell Physiol. 2008, 215(2):442-51.
- [21] Perrini S, Natalicchio A, Laviola L, et al. Abnormalities of insulin-like growth factor-I signaling and impaired cell proliferation in osteoblasts from subjects with osteoporosis [J]. Endocrinology, 2008, 149(3):1302-13.
- [22] Gu YX, Du J, Si MS, et al. The roles of PI3K/Akt signaling pathway in regulating MC3T3-E1 preosteoblast proliferation and differentiation on SLA and SLA active titanium surfaces [J]. J Biomed Mater Res A. 2013, 101:748-754.
- [23] WANG Xue-peng, LI Mao-qiang, BIAN Zhen-yu, et al. Roles of PI3K/Akt signaling pathway in regulating bone mesenchymal stem cells proliferation and differentiation [J]. CHINA J OSTEOPOROSIS & BONE MINER RES. 2014, 7(3):250-257.
- [24] Chen Y, Huang M, Tan JY, et al. PI3K/Akt pathway involvement in the osteogenic effects of osteoclast culture supernatants on preosteoblast cells [J]. J Tissue Eng Part A. 2013, 19:2226-2232.
- [25] Mukherjee A, Wilson EM, Rotwein P. Selective signaling by Akt2 promotes bone morphogenetic protein2-mediated osteoblast differentiation [J]. Mol Cell Biol. 2010, 30(4):1018-27.
- [26] Ghosh-Choudhury N, Abboud SL, Nishimura R, et al. Requirement of BMP-2-induced phosphatidylinositol 3-kinase and Akt serine/threonine kinase in osteoblast differentiation and Smad-dependent BMP-2 gene transcription [J]. J Biol Chem. 2002, 277(36):33361-8.
- [27] Gu YX, Du J, Si MS, Mo JJ, et al. The roles of PI3K/Akt signaling pathway in regulating MC3T3-E1 preosteoblast proliferation and differentiation on SLA and SLA active titanium surfaces [J]. Biomed Mater Res A. 2013, 101(3):748-54.
- [28] Fujita T, Azuma Y, Fukuyama R, et al. Runx2 induces osteoblast and chondrocyte differentiation and enhances their migration by coupling with PI3K-Akt signaling [J]. J Cell Biol. 2004, 166(1):85-95.
- [29] Isomoto S, Hattori K, Ohgushi H, et al. Rapamycin as an inhibitor of osteogenic differentiation in bone marrow derived mesenchymal stem cells [J]. J Orthop Sci. 2007, 12(1):83-88.

(收稿日期: 2015-05-18)