

·综述·

胰岛素样生长因子结合球蛋白(IGFBP)与骨质疏松症相互关系的探究

尹航¹ 施振宇² 史晓林^{1*}

1. 浙江中医药大学附属第二医院, 浙江 杭州 310005

2. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053

中图分类号: R36 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 10-1333-04

摘要: 骨质疏松症的高发病率及其继发的脆性骨折给老年骨质疏松患者健康造成了巨大威胁, 近年来, 得益于骨质疏松的生理病理学机制探究, 临床上涌现出多种的治疗方案, 并取得了一定的治疗效果, 然而, 当前治疗骨质疏松的药物主要以两种途径, 一是抑制破骨细胞的骨吸收, 可以达到短期内防止骨量快速丢失, 缺点是长期应用会使骨折老化, 陈旧, 脆性增加, 增大了脆性骨折的发生率; 另一类是以促进骨形成为主, 如 PTH 片段, 但是长期应用副作用大, 甚至会诱发肿瘤。因而寻找新的骨质疏松药物靶点, 设计新的药物, 成为迫切需要解决的问题。随着蛋白质组学技术的发展, 越来越多的骨质疏松作用相关蛋白被发现, 为新药的研制提供了新的契机, 而胰岛素样生长因子结合球蛋白(IGFBP) 是目前被认为与骨质疏松症高度相关的一个靶蛋白, 但机制及当前情况却鲜被提及, 本文就胰岛素样生长因子结合球蛋白(IGFBP) 与骨质疏松的相关研究进展进行综述。

关键词: 胰岛素样生长因子结合球蛋白; 骨质疏松症; 成骨细胞

The relationship between insulin-like growth factor binding globulin (IGFBP) and osteoporosis

YIN Hang¹, SHI Zhenyu², SHI Xiaolin¹

1. The Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310005

2. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053

Corresponding author: SHI Xiaolin, Email: xlshi-2002@163.com

Abstract: High prevalence of osteoporosis and the consequent fragility fracture have become a huge threat to elderly osteoporotic patients. With the pathophysiological mechanisms of osteoporosis are better understood, many clinical treatments have emerged and achieved certain therapeutic effects in recent years. There are mainly two types of medications for osteoporosis. One inhibits bone absorption by osteoclasts, which can prevent bone loss rapidly in a short time. But it would increase the fragility of bone in a long term application, and consequently increase the risk of fragility fractures. Another type of medication can promote bone formation (e.g. PTH fragment), but long-term usage of it can cause serious side effects, such as tumor. To find a new drug target for osteoporosis has become an urgent task. With the development of proteomics, more and more osteoporosis-related proteins have been found, which provides opportunities for the development of new drugs. Insulin-like growth factor binding globulin (IGFBP) is regarded as a highly osteoporosis-related protein, but the mechanism of its effect is still rarely mentioned. This review summarizes the research progress on the relationship between IGFBP and osteoporosis.

Key words: Insulin-like growth factor binding globulin; Osteoporosis; Osteoblast

对于骨质疏松症, 世界健康卫生组织给出的定义为: 骨质量降低、骨组织微结构降低的骨骼系统疾病, 同时伴有骨骼脆性增加及骨折的高风险性^[1]。随着社会老龄人口的不断增加, 骨质疏松症的发病率逐年升高, 导致社会整体的医疗费用随之增加, 伴

随而来的还有一系列的社会问题^[2]。

骨质疏松症最为严重的并发症是骨质疏松性骨折, 根据世界卫生组织的报告, 50 岁以上的女性中, 约有 50% 人发生骨质疏松性骨折^[3]。

目前用于骨质疏松症以及骨质疏松性骨折的医疗费用, 已经远高于心肌梗死, 慢性阻塞性肺疾病, 乳腺癌等传统慢性疾病的费用, 因此对骨质疏松症

*通讯作者: 史晓林, Email: xlshi-2002@163.com

的深入研究迫在眉睫^[4]。

伴随着基因认识的深入发展,为人类认识疾病提供了新的角度。基因包含的信息经过转录产生 mRNA,而 mRNA 经过翻译最终产生蛋白质。基因表达方式极其复杂,同样的基因在不同的条件下,因表达方式不同,可以起到不同的作用。因此,基因不同功能作用的实现一定程度上依赖于所生成的蛋白质,从蛋白质组学的角度探索疾病发生发展的机理具有前瞻意义。

胰岛素样生长因子结合球蛋白(IGFBP),包括 IGFBP-1~6,其可以与胰岛素样生长因子(IGF,包括 IGF-1,IGF-2)结合,IGFBP 是 IGF 的储存及运载蛋白,并且可以调节 IGF 的活性^[5]。

经过文献查阅,将 IGFBP 与骨质疏松症之间的关系归纳为以下三个方面。

1 IGFBP 与相关激素的联系

在卵泡中,IGF 调节卵泡发育和卵泡闭锁。IGFBP-4 作为 IGF 的结合蛋白对 IGF 的活性的调节起着十分重要的作用。IGFBP-4 抑制人卵巢类固醇的生成,并通过抑制卵巢中 IGF 活性抑制卵泡发育,相反 IGFBP-4 降低则增强 IGFs 的生物利用度,促进卵泡发育。研究发现,滤泡发育至排卵前期快结束期间,卵巢中 PAPP-A(血浆蛋白 A)可降解 IGFBP-4,增加 IGF 的生物利用度,从而刺激卵巢粒层细胞增殖和类固醇生成。另有研究^[6]发现,雄性激素占优势的小卵泡中和雄性激素占优势但生长处于停滞或闭锁的卵泡的卵泡液中,IGFBP-4 浓度较高。

IGFBP-1 的血清浓度受胰岛素水平的影响,胰岛素通过抑制肝脏中 IGFBP-1 mRNA 转录,促进 IGFBP-1 透过血管内向血管外转移,降低血中 IGFBP-1 水平,在卵巢颗粒细胞的 IGFBP-1 也被胰岛素抑制,因此 IGFBP-1 可以作为判断绝经后女性胰岛素敏感性的指标^[7]。

绝经后或在雌激素水平降低时,IGF-1 及 IGFBP-3 水平也降低^[8],IGF-1 对有促进骨形成的作用,同时 IGF-1 还可以抑制胶原酶的表达,从而抑制骨胶原的降解速度。IGFBP-3 是与 IGF-1 结合,可以阻止 IGF-1 向血管外流失,延长 IGF-1 的半衰期并且调节 IGF-1 与受体之间的相互作用,起到减少骨丢失的作用^[9]。

2 IGFBP 与脂肪含量的关联

肥胖是由于脂肪摄入过多或机体代谢的改变导

致体内脂肪积聚过多的一种慢性代谢性疾病^[10]。

肥胖和骨质疏松症关系密切,两者存在多种重要分子和细胞信号通路。以往认为,肥胖与骨密度(BMD)呈正相关,可以降低骨质疏松症发生的风险。但是新的研究发现,脂肪组织过度不但不能预防骨质疏松症,反而增加了骨质疏松症发生的风险。

在体质量固定的情况下,脂肪含量与骨密度(BMD)呈负相关;脂肪含量高的个体表现 BMD 下降、骨质疏松症的概率上升^[11]。

棕色脂肪含量与总骨密度及腰椎骨密度呈显著正相关,提示棕色脂肪可能参与骨密度的调节^[12]。其原理为骨髓组织中脂肪与骨骼的细胞及其间质之间血管并存,在棕色脂肪组织形成的过程会出现一个缺氧的梯度,这为软骨细胞骨化和骨形成提供了有利条件^[13]。因此棕色脂肪活性越高,骨髓微环境越有助于骨细胞形成,进而产生越高的骨密度^[14]。

另外肥胖者大多存在胰岛素抵抗及高胰岛素血症,可刺激 IGF 的产生及抑制 IGFBP 的产生,研究发现 IGFBP-2 是棕色脂肪的负向调节因子,在循环中与 IGF-1 结合,从而抑制 IGF-1 生理作用,降低骨细胞转换的发生^[15]。

3 IGFBP 的细胞蛋白水平探究

成骨细胞是骨骼生长、发育和修复的主要执行细胞。IGF 是存储于骨中最丰富的生长因子,成骨细胞中 IGF-1 含量最为丰富,IGF-1 是一类结构上与胰岛素部分同源并具有胰岛素样活性的多肽。

IGF-1 对骨代谢的影响具有双重作用:第一方面通过作用于成骨细胞及骨髓基质干细胞,促进成骨细胞生成、分化和成熟;第二方面抑制骨保护素相关 mRNA 的表达,促进 RANKL 相关基因的表达,降低 OPG/IGF 的比值,削弱对破骨细胞的抑制作用,从而加速骨的重吸收过程^[16]。

在人体中 IGF 与 IGFBP 结合,以复合物的形式存在。IGFBP 这是一组进化保守并且氨基酸顺序高度同源的蛋白质。IGFBP 与 IGF 之间有着高度特异的亲和性,可以通过与 IGF 受体竞争结合调节 IGF 的功能。IGFBP3、5 激活性蛋白,IGFBP1、2、4 为抑制性蛋白^[17]。

IGFBP-4 是由骨细胞产生的最主要的 IGFBP 之一,IGFBP-4 能抑制 MC3T3-E1 小鼠的成骨细胞的增殖和正常人的未分化的骨细胞的增殖;单纯应用 IGF-1 诱导抑制 IGFBP-4,可增加骨的形成;血清 IGFBP-4 浓度随着年龄增长而增加,进而抑制骨的

形成^[6]。

Devlin 研究发现,转基因鼠 IGFBP-5 在骨微环境的过表达,可以使成骨细胞功能降低,骨小梁容量减少,导致骨量减少^[18]。

4 讨论

骨质疏松症的研究需要依靠蛋白组学的手段,生长因子 IGF 在促进骨形成、减少骨量丢失方面作用明显,然而 IGF 需要与 IGFBP 结合才能发挥其作用^[19]。绝经后雌激素水平降低,由于血清中 IGF-1 受雌激素水平的调控,IGF-1 随之降低^[20],此时如果提高 IGFBP-3 的表达,可以阻止 IGF-1 丢失,并且延长 IGF-1 的半衰期,起到减少骨量丢失的作用。IGFBP-2 是棕色脂肪的负向调节因子,可以抑制 IGF-1 生理作用,可能是肥胖者,骨细胞转换降低的原因之一。

IGFBP 及其成员对成骨细胞存在双向调节作用,其机制的深入研究将为今后的药物研制提供坚实的基础。IGFBP 及其成员对于骨质疏松症的潜在作用将在今后的探究中不断系统化和精准化,并使最终之成为提高骨密度和降低骨折发生率的新生力量。

【 参 考 文 献 】

- [1] Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, et al. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest*, 1999, 104: 439-446.
- [2] William DL, Suzanne NM. Osteoporosis epidemiology 2013: implications for diagnosis, risk assessment, and treatment. *Metabolic bone dis*, 2014, 26: 440-446.
- [3] 陈红, 欧阳钢. 补充和替代医学防治骨质疏松症的研究现状与展望. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(11): 1371-1374.
Chen H, Ouyang G. The present research and prospect of complementary and alternative medicine for prevention and treatment of osteoporosis [J]. *Chin J Osteopor*, 2014, 20(11): 1371-1374.
- [4] 方秀统, 于方. 骨质疏松症的药物治疗进展. *中华医学杂志*, 2014, 94(37): 2956-2959.
Fang XT, Yu F. Advances in drug therapy for osteoporosis [J]. *Natl Med J China*, 2014, 94(37): 2956-2959.
- [5] 邝建, 杨华章, 董晖. 胰岛素样生长因子及其结合蛋白与 2 型糖尿病肾脏病变相关性研究 [J]. *中国实用内科杂志*, 2006, 26(6): 433-436.
Kuang J, Yang HZ, Dong H, et al. IGF and IGFBP and their relationship with nephropathy in type-2 diabetes mellitus [J]. *Chin J Prac Intern Med*, 2006, 26(6): 433-436.
- [6] 梅徽, 谢海龙. IGFBP-4 基因结构及功能研究进展. *湘南学院学报(医学版)*, 2008, 10(3): 68-70.

学报(医学版), 2008, 10(3): 68-70.

Mei H, Xie HL. Studies on the structure and function of gene IGFBP-4 [J]. *Journal of Xiangnan University (Medical Sciences)*, 2008, 10(3): 68-70.

- [7] 付正菊, 袁鹰, 阎胜利. 绝经后肥胖女性胰岛素抵抗与 IGFBP-1 及 SHBG 的相关性研究. *山东医药*, 2005, 45(1): 45-46.
Fu ZJ, Yuan Y, Yan SL, et al. Obese postmenopausal women with insulin resistance and IGFBP 1 and SHBG correlation studies [J]. *Shandong Medical Journal*, 2005, 45(1): 45-46.
- [8] 赵红燕, 刘建民, 宁光, 等. 血清胰岛素样生长因子-1 与健康妇女护骨素、RANKL 以及骨量的关系. *中华内分泌代谢杂志*, 2006, 22(2): 157-161.
Zhao HY, Liu JM, Ning G, et al. Relationships between insulin-like factor-1 and osteoprotegerin, RANKL, and bone mineral density in healthy women [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2006, 22(2): 157-161.
- [9] 吴文, 智喜梅, 李东风. 绝经后妇女骨质疏松患者血清 IGF-1、IGFBP-3 与骨密度及骨代谢指标的关系. *中国病理生理杂志*, 2007, 23(2): 376-378.
Wu W, Zhi XM, Li DF, et al. The relationship serum IGF-1, IGFBP-3 levels, bone mineral density and bone metabolic makers in postmenopausal patients with osteoporosis [J]. *Chin J Pathophys*, 2007, 23(2): 376-378.
- [10] 李方方, 东阳, 赵红. 肥胖对骨质疏松症分子水平影响的研究进展. *山东医药*, 2014, 54(29): 106-108.
Li FF, Dong Y, Zhao H. Review in the impact of obesity on osteoporosis molecular level [J]. *Shandong Medical Journal*, 2014, 54(29): 106-108.
- [11] Hsu YH, Venners S, Terwedow, et al. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83(1): 146-154.
- [12] Lee P, Brychta RJ, Collins MT, et al. Cold-activated brown adipose tissue is an independent predictor of higher bone mineral density in women. *Osteoporos Int*, 2013, 24: 1513-1518.
- [13] Olmsted-Davis E, Gannon FH, Ozen M, et al. Hypoxic adipocytes pattern early heterotopic bone formation. *Am J Pathol*, 2007, 170: 620-632.
- [14] 彭永德. 骨质疏松症研究年度报告(2012 年 8 至 2013 年 8). *中华内分泌代谢杂志*, 2014; 30(8): 639-642.
Peng YD. Osteoporosis research annual report (2012-8 to 2013-8) [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2014; 30(8): 639-642.
- [15] Bredella MA, Fazeli PK, Lecka-Czemik B, et al. IGFBP-2 is a negative predictor of cold-induced brown fat and bone mineral density in young non-obese women. *Bone*, 2013, 53: 336-339.
- [16] Zhao HY, Liu JM, Ning G, et al. Relationships between insulinlike growth factor-1 (IGF-1) and OPG, RANKL, bone mineral density in healthy Chinese women. *Osteoporosis Int*, 2008, 19(2): 211-226.

(下转第 1349 页)

- [22] Akiyama K, Chen C, Wang D, et al. Mesenchymal-stem-cell-induced immunoregulation involves FAS-ligand-/FAS-mediated T cell apoptosis. *Cell Stem Cell*, 2012,10(5):544-555.
- [23] Del Papa B, Sportoletti P, Cecchini D, et al. Notch1 modulates mesenchymal stem cells mediated regulatory T-cell induction. *European Journal of Immunology*, 2013,43(1):182-187.
- [24] Luz-Crawford P, Kurte M, Bravo-Alegria J, et al. Mesenchymal stem cells generate a CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cell population during the differentiation process of Th1 and Th17 cells. *Stem Cell Research & Therapy*, 2013,4(3):65.
- [25] Melief SM, Schrama E, Brugman MH, et al. Multipotent stromal cells induce human regulatory T cells through a novel pathway involving skewing of monocytes toward anti-inflammatory macrophages. *Stem Cells*, 2013,31(9):1980-1991.
- [26] Ren G, Zhang L, Zhao X, et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. *Cell Stem Cell*, 2008,2(2):141-150.
- [27] Munn DH, Mellor AL. Indoleamine 2,3 dioxygenase and metabolic control of immune responses. *Trends in Immunology*, 2013,34(3):137-143.
- [28] Cho DI, Kim MR, Jeong H, et al. Mesenchymal stem cells reciprocally regulate the M1/M2 balance in mouse bone marrow-derived macrophages. *Experimental & Molecular Medicine*, 2014,46(1):e70.
- [29] Asami T, Ishii M, Fujii H, et al. Modulation of murine macrophage TLR7/8-mediated cytokine expression by mesenchymal stem cell-conditioned medium. *Mediators of Inflammation*, 2013,2013:13.
- [30] Spaggiari GM, Abdelrazik H, Becchetti F, et al. MSCs inhibit monocyte-derived DC maturation and function by selectively interfering with the generation of immature DCs: central role of MSC-derived prostaglandin E2. *Blood*, 2009,113(26):6576-6583.
- [31] Chen HW, Chen HY, Wang LT, et al. Mesenchymal stem cells tune the development of monocyte-derived dendritic cells toward a myeloid-derived suppressive phenotype through growth-regulated oncogene chemokines. *Journal of Immunology*, 2013,190(10):5065-5077.
- [32] Hoffmann J, Akira S. Innate immunity. *Curr Opin Immunol*, 2013,25(1):1-3.
- [33] Maria Spaggiari G, Moretta L. Cellular and molecular interactions of mesenchymal stem cells in innate immunity. *Immunology and Cell Biology*, 2013,91(1):27-31.
- [34] Rosado MM, Bernardo ME, Scarsella M, et al. Inhibition of B-Cell Proliferation and Antibody Production by Mesenchymal Stromal Cells Is Mediated by T Cells. *Stem Cells and Development*, 2015,24(1):93-103.
- [35] Castro-Manrique ME, Montesinos JJ. Immunoregulation by mesenchymal stem cells: biological aspects and clinical applications. *Journal of Immunology Research*, 2015, 2015:394917.
- [36] Li C, Liu S, Zhou HB. The effect of immune activation of bone marrow mesenchymal stem cells on the function of osteoblasts [J]. *Journal of Immunology*, 2014,30(11):937-941,947. (in Chinese)

(收稿日期:2016-03-20,修回日期:2016-04-08)

(上接第 1335 页)

- [17] Devlin RD, Du Z, Buccilli V. Transgenic mice overexpressing insulinlike growth factor binding protein-5 display transiently decreased osteoblastic function and osteopenia. *Endocrinology*, 2002,143(10):3955-62.
- [18] 马艳芬,彭绵. IGF-1 和胰岛素对成骨细胞功能影响的研究进展. *现代临床医学生物工程杂志*, 2003,9(6):528-531. Ma YF, Peng M. Research advances in the effect of IGF-1 and insulin on osteoblast function [J]. *Journal of Modern Clinical Medical Bioengineering*, 2003,9(6):528-531.
- [19] 杨明园,李超,李明. 细胞因子与绝经后骨质疏松症关系的研究进展. *中国骨质疏松杂志*, 2014,20(6):698-705.

Yang MY, Li C, Li M. Research progress of the relationship between cytokines and postmenopausal osteoporosis [J]. *Chin J Osteoporos*, 2014,20(6):698-705.

- [20] 高雷,高华增,任艳. 绝经后骨质疏松症相关骨代谢指标、细胞因子 IGF-1 的临床观察. *中国实验诊断学*, 2014,18(6):919-921. Gao L, Gao HZ, Ren Y. The clinical observation of bone metabolic index and cytokine IGF-1 in postmenopausal osteoporosis patients [J]. *Chin J Lab Diagn*, 2014,18(6):919-921.

(收稿日期:2016-01-10,修回日期:2016-02-03)