

· 综述 ·

骨质疏松症相关细胞因子研究进展

李淼 史晓 施丹* 张腾 李黎 鲍晓敏

上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 12-1647-05

摘要: 骨质疏松症是一类多发于老年人的全身性骨病, 是老年患者致残、致死的主要原因。骨质疏松症的发生、发展不仅与骨量减低、骨髓中脂肪含量增多有关, 还与全身骨骼肌含量、强度等关系密切。鉴于骨骼、肌肉及脂肪组织的相关细胞因子在此过程中发挥的重要作用, 本文针对近年来颇受关注的骨形态发生蛋白、转化生长因子 beta、成纤维细胞生长因子等细胞因子作以下综述, 以期对骨质疏松症的早期诊断、疗效观察及并发症治疗等提供新的视角。

关键词: 骨质疏松症; 细胞因子; 骨代谢; 骨折

Progress in research on cytokines associated with osteoporosis

LI Miao, SHI Xiao, SHI Dan*, ZHANG Teng, LI Li, BAO Xiaomin

Yueyang Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China

* Corresponding author: SHI Dan, Email: denny16215@ gmail.com

Abstract: Osteoporosis is a kind of systemic bone disease, highly prevalent in the elderly, and is the main cause of disability and death in elderly patients. The occurrence and development of osteoporosis is not only related to the decrease of bone mass and the increase of fat content in the bone marrow, but also closely related to the volume and strength of skeletal muscle. In view of the important role of cytokines in bone, muscle and adipose tissue in this process, we focused the following review on cytokines that receive great attention recently, including bone morphogenetic protein, transformation growth factor beta, fibroblast growth factor, etc. in order to provide a new perspective for the early diagnosis, curative effect observation and complication treatment of osteoporosis.

Key words: osteoporosis; cytokines; bone metabolism; fracture

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一类多发于老年人的全身性骨骼疾病, 以骨量减少, 骨组织微结构破坏, 脆性增加, 易发生骨折为主要特征。脆性骨折, 又称骨质疏松性骨折, 是骨质疏松症的严重并发症, 指受到轻微创伤或日常活动中即发生的骨折。据国内流行病学调查结果显示, 近年来脆性骨折发生率显著上升, 危害巨大, 是老年患者致残和致死的主要原因之一, 给家庭及社会更是造成了沉重负担。2017 年原发性骨质疏松症诊疗指南^[1]强调 OP 是可防可治的, 临床工作者应不断加强对高危人群的早期筛查与识别。

骨、肌肉组织同属于内分泌器官^[2], 脂肪组织

亦具有调节内分泌的功能, 肌肉分泌的相关因子参与骨骼生长、发育过程的调控, 骨因子同样可影响肌力、肌量, 而脂肪组织分泌的多种脂肪因子在参与体内炎症及免疫反应的同时, 还起到维持骨代谢平衡的重要作用。骨密度下降是肌肉-骨骼系统调节失衡的结果, 研究表明^[3], OP 的发生、发展不仅与骨量减少、骨髓中脂肪含量增多有关, 还与全身肌肉含量、强度下降等因素有关。由此可以看出 OP 在发病过程中受到多个骨、骨骼肌及脂肪组织等相关因子的调控, 而研究这些相关细胞因子在骨代谢中的表达可能对 OP 的早期诊断及防治具有重要意义, 其中骨形态发生蛋白、转化生长因子 beta、成纤维细胞生长因子、肌肉生长抑制素、脂肪因子等是近年来的研究热点。以下对它们的相关研究进展做一综述。

基金项目: 上海市卫计委中医处项目 (2016LQ019)

* 通信作者: 施丹, Email: denny16215@ gmail.com

1 骨形态发生蛋白

1965 年 Urist 首次在骨基质内发现一种活性蛋白质,因其能诱导异位成骨而称之为骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)。BMPs 在人体内多由肝脏合成并分泌,迄今已有 20 多种 BMPs 被成功分离和克隆,除 BMP-1 外均属于转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β) 超家族成员^[4]。值得一提的是,并非所有 BMPs 家族成员均为骨形成的诱导因子,例如 BMP-3 可通过抑制成骨性 BMPs 信号传导来负性调节骨形成,另外, BMP-13 也具有不容忽视的骨形成抑制作用^[5]。

人体内骨重建过程离不开成骨细胞和破骨细胞的共同作用。BMPs 在 OP 成骨细胞分化中具有关键作用,通过增加碱性磷酸酶和骨钙蛋白等基因的表达促进新骨形成,还可通过作用于特定的未分化、有活性的间充质细胞,诱导其不可逆的分化为软骨和骨细胞,从而参与骨骼的生长、发育^[6]; BMPs 对破骨细胞也有正向作用,可直接或间接参与破骨细胞的合成、代谢过程^[7]。

BMPs 是临床上用来加强骨折修复、维持骨量的骨诱导物,可作为骨伤组织愈合的补充途径,促进骨折愈合^[5]。目前研究较多的有 BMP-2、4、7、9,它们均在成骨方面发挥重要作用,其中 BMP-9 成骨活性及骨诱导潜力最强,它以腺病毒为载体在具有免疫能力的活体内也能起到显著的诱导骨形成作用, Kobayashi 等^[8]认为 BMP-9 有望成为家族成员中诱导骨再生、修复骨缺损最有效的临床治疗靶标;多项研究表明 BMP-2、4、7 在整个骨折愈合过程中持续表达且均有上调现象, Li W 等^[9]通过将 BMP-2 转移至新西兰白兔的骨折部位周围组织发现,与对照组相比,基因注射组呈现出较为明显的稳定愈合放射迹象,骨痂形成速度加快,骨缺损愈合时间缩短;黄松等^[10]研究发现骨碎补总黄酮对骨质疏松症模型大鼠疗效更为显著,经 ELISA 检测发现骨碎补黄酮组大鼠股骨中 BMP-2 蛋白以及血清骨钙素水平均高于模型组,推断其作用机制可能与上调股骨组织中 BMP-2、血清骨钙素水平有关。BMPs 是诱导骨形成能力最强的细胞因子,在骨形成和重建过程中起主导作用,因此在探究骨形成和重建相关机制时,通过检测不同时期的 BMPs 细胞因子水平来了解 BMPs 的表达和分布情况至关重要。

2 转化生长因子 β

转化生长因子 β (transforming growth factor

β) 是一种具有调节细胞增殖、分化与凋亡、胞外基质合成与贮存、胚胎发育和组织修复等多种生物学活性的蛋白多肽,由骨细胞产生,在骨折愈合初期即开始表达,它广泛存在于动物正常组织细胞及转化细胞中,其中以骨组织中含量最高^[11]。

TGF- β 是维持骨稳态的重要因子。长期以来 TGF- β 一直被当做是骨母细胞的化学吸引剂,通过破骨细胞性骨吸收作用分解前体相关蛋白,从而释放活跃的 TGF- β 1 诱导骨质缺损部位骨母细胞聚集;同时 TGF- β 也可通过调节破骨细胞的增殖与分化过程影响骨吸收,低剂量 TGF- β 促进破骨细胞分化,高剂量 TGF- β 对破骨细胞的抑制作用则由成骨细胞介导,并形成一个负反馈环来限制骨吸收^[12-13]。因此, TGF- β 是骨形成与骨吸收偶联的重要因子。间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSCs) 是一类存在于大多数成熟结缔组织(如骨髓、脂肪组织和脐带血等)中的基质细胞,在不同生理病理刺激下可定向分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞等。目前认为 BMSCs 在炎症性骨病和骨缺损修复方面大有可为, TGF- β 可调控 BMSCs 来源的细胞增殖及定向分化。Liu 等^[14]研究发现在 TGF- β 1 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 协同作用下可增强 BMSCs 的增殖和分化,提高细胞外基质的表达水平,从而促进椎间盘退变的修复和再生。

临床报道^[15]绝经后骨量减少和骨质疏松症妇女血清 TGF- β 水平显著降低、骨折风险增加,血清 TGF- β 水平与患者自身骨密度呈正相关 ($P < 0.05$),提示 TGF- β 水平下降可能是骨质疏松症的发病因素之一。张萌萌等^[16]研究亦表明骨质疏松组血清 TGF- β 水平低于正常对照组, TGF- β 测定值与股骨颈骨密度呈正相关,张铎安^[17]通过对临床上骨折延迟愈合患者(观察组)和骨折正常愈合患者(对照组)的血清 TGF- β 1 的对照研究发现,观察组水平均明显低于对照组,且差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),从而可得出血清 TGF- β 1 水平可反映机体骨代谢水平,亦是影响骨折愈合速度的因素之一。因此认为未来血清 TGF- β 可作为原发性骨质疏松症发生风险评估、骨质疏松性骨折愈合速度判断的客观辅助性指标,同时在炎症性骨病及骨缺损修复方面也具有重要应用价值。

3 成纤维细胞生长因子

成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factors,

FGFs)是一种由多类型器官合成,可明显促进成纤维细胞增殖分化的细胞因子,研究发现^[18] FGFs 能刺激间充质细胞、骨髓基质干细胞、软骨细胞和成骨细胞分裂。根据等电点酸碱性不同可分为酸性成纤维细胞生长因子(acid fibroblast growth factor, aFGF)和碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF),二者在多种组织和细胞中均有表达,其中人体中的 FGFs 主要为 bFGF,其成骨能力强于 aFGF^[19]。

目前已发现的 FGFs 家族成员有 23 个,相互之间有 20% ~ 50% 的氨基酸序列是相同的,除 FGF-21 之外,大多数 FGFs 对骨细胞、软骨细胞增殖分化,骨折后骨愈合等骨形成进程起到积极作用;FGF-2 促进骨桥蛋白和骨连蛋白的合成,在参与调节骨形成过程中对破骨细胞起到正向调控作用,既能促进成骨细胞分泌核因子- κ B 受体活化因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)间接调控破骨细胞,又能激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)信号通路直接促进破骨细胞分化^[20];FGF-23 属于 FGF-19 亚家族成员之一,是一种重要的骨源性调磷细胞因子,多数由骨细胞产生并在其中表达,通过减少肾小管重吸收和肠磷吸收来降低血磷水平^[21],另一方面,FGF-23 在 FGF 受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)、Klotho 的协同作用下还可以参与体内维生素 D 的合成与分解过程。

FGFs 家族与骨代谢相关疾病的发生发展过程息息相关。Hurley 等^[22]研究发现 FGF-2 基因敲除小鼠随着月龄增加其骨量减低更为严重,从而提出随着年龄增长人类间充质衍生性祖细胞内在增殖能力降低与体内 FGF-2 减少有关的假设并加以验证,实验结果表明 FGF-2 可用于刺激老龄化间充质衍生性祖细胞的治疗;FGF-23 的缺失或者过表达均会造成体内钙磷失衡,同时体外实验结果显示 FGF-23 过表达不仅抑制成骨细胞分化还抑制骨基质矿化,提示 FGF-23 不仅参与钙磷代谢,还与骨质疏松症的发生发展有关。Fukumoto 等^[23]调查结果显示抑制 FGF-23 活性在某种程度上可以改善低磷血症和骨软化,且 FGFR/Klotho 复合物作为 FGF-23 主要受体,FGF23-FGFR/Klotho 通路更是有望成为治疗磷和骨代谢障碍药物的新靶标。因此 FGFs 不仅能促进骨组织的生长,同时对软骨组织也有着良好的诱导作用,在骨与软骨的生长和重塑过程中扮演重要角色。

4 肌肉生长抑制素

肌肉生长抑制素(myostatin, MSTN),顾名思义即为具有抑制肌肉生长发育作用的细胞因子,是 1997 年 McPherron 发现的一段具有 TGF- β 家族典型结构特征的编码基因蛋白,因而被命名为生长分化因子 8(TGF-8)。研究发现在小鼠、肉牛等哺乳动物中,MSTN 基因缺失会导致其肌纤维增多,肌细胞肥大,瘦体重增加,出现“双肌表型”。反之该结论并不完全成立,覃丽英等^[24]通过比较骨质疏松组和对照组妇女的各项指标发现,即使当两组妇女瘦体重差别显著时,血清 MSTN 值也不具有明显差异,据此推论血清 MSTN 水平与瘦体重和骨量无明显相关性。

除了调控骨骼肌的生长之外,MSTN 还能够调控脂肪形成和代谢平衡,研究结果^[25]显示抗 MSTN 抗体(ATA842)可增强小鼠的肌肉力量并提高老龄化小鼠的胰岛素敏感性,而运动和体重减轻均能有效抑制肥胖患者骨骼肌中 MSTN mRNA 的表达水平并改善他们的胰岛素敏感性^[26]。Elkasrawy 等^[27]还指出 MSTN 是间充质干细胞增殖和分化的重要调节因子,研究结果显示 MSTN 基因敲除小鼠普遍表现出体脂减少、骨密度和骨强度增加,同样的在骨折愈合早期 MSTN 功能缺失时,骨折部位骨愈合速度加快、骨强度增加较为明显。Le W 等^[28]尝试使用 MSTN 基因诱导间质干细胞产生的子细胞治疗肌腱损伤,结果显示与对照组相比,损伤组织细胞活性增加,因而推断 MSTN 在骨折愈合、损伤修复方面具有较大的潜力。

5 其他

除上述提到的细胞因子之外,越来越多的研究表明,脂肪组织在骨形成和造血中也发挥着重要作用,它所分泌的瘦素(leptin)、趋化素(chemerin)、脂联素(adiponectin)、抵抗素(resistin)等多种细胞因子又被称为脂肪因子,这些脂肪因子不仅参与体内的能量代谢和各种炎症、免疫反应,还通过直接或间接影响骨重建过程起到维持骨代谢平衡的重要作用。其中瘦素、脂联素、内脂素等脂肪因子对骨形成有促进作用,趋化素、抵抗素等可负向调节骨代谢进程。

瘦素作为脂肪因子中的主要成员,其在调节体内能量平衡方面的作用早已为大众所知晓,近几年又发现,瘦素在骨重建、骨代谢相关疾病发生发展过

程中仍扮演重要角色,人们在成骨细胞和软骨细胞中发现了瘦素受体,表明瘦素对骨代谢可能有着直接影响;另有研究表明^[29]瘦素还可能通过激活 FGF-23、骨钙素等因子来调节骨代谢。

Chemerin 是新发现的一种主要表达于人体白色脂肪组织、肝脏和肺的脂肪因子。郝焜等^[30]研究发现高海拔老年藏族男性血清 Chemerin 升高与长期缺氧环境有关,血清 Chemerin 升高也可能是高海拔区老年藏族男性骨形成标志物水平降低、骨转换能力异常的重要原因之一。前期研究显示 Chemerin 及其受体 CMKRL1 还可调节 BMSCs 成脂、成骨分化过程,促进破骨细胞分化,影响骨形成,从而提示 chemerin/CMKRL1 信号通路有望为治疗骨质疏松提供新方向^[31]。

6 小结

目前临床上诊断原发性骨质疏松症的方法主要有骨密度测定、影像学检查和骨转化标志物(bone turnover markers, BTMs)测定等,但其不能及时反映体内骨代谢水平,在骨质疏松症的观察和治疗方面的滞后性较为明显。研究发现通过一系列骨、骨骼肌及脂肪代谢相关的细胞因子可在治疗早期(3~6个月)灵敏地监测出人体骨代谢水平变化,从而更好的起到指导临床和科研的作用。因而深入研究各种相关细胞因子与骨质疏松症的关系,可以进一步了解骨质疏松症发生机制,为治疗及预防骨质疏松症提供新的方向。

【参 考 文 献】

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5):413-443.
- [2] 黄宏兴, 吴青, 李跃华, 等. 肌肉、骨骼与骨质疏松专家共识[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(10):1221-1236.
- [3] Roy B, Curtis ME, Fears LS, et al. Molecular mechanisms of obesity-induced osteoporosis and muscle atrophy[J]. Front Physiol, 2016, 7:439.
- [4] Termaat MF, Den Boer FC, Bakker FC, et al. Bone morphogenetic and clinical efficacy in the treatment of fractures and bone defects[J]. J Bone Joint Surg Am, 2005, 87(6):1367-1378.
- [5] Shahi M, Peymani A, Sahmani M. Regulation of bone metabolism[J]. Rep Biochem Mol Biol, 2017, 5(2):73-82.
- [6] 严广斌. 骨形态发生蛋白[J]. 中华关节外科杂志:电子版, 2016, 10(5):587.
- [7] 杨洁, 李玉坤. 骨形态发生蛋白与骨代谢[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2013, 6(1):89-94.
- [8] Fujioka-Kobayashi M, Abd El Raouf M, Saulacic N, et al. Superior bone-inducing potential of rhBMP9 compared to rhBMP2[J]. J Biomed Mater Res A, 2018, 106(6):1561-1574.
- [9] Li W, Wei H, Xia C, et al. Gene gun transferring-bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) gene enhanced bone fracture healing in rabbits[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 8(11):19982-19993.
- [10] 黄松, 陈敬有, 高皓. 骨碎补总黄酮对骨质疏松症大鼠 BMP-2 蛋白表达及血清骨钙素水平的影响[J]. 中国当代医药, 2017, 24(4):12-15.
- [11] kasz A, Poniatowski, Wojdasiewicz P, Gasik R, et al. Transforming growth factor Beta family: insight into the role of growth factors in regulation of fracture healing biology and potential clinical applications[J]. Mediators of Inflammation, 2015, 2015:137823.
- [12] Wu M, Chen G, Li YP. TGF- β and BMP signaling in osteoblast, skeletal development, and bone formation, homeostasis and disease[J]. Bone Research, 2016, 4(1):16009.
- [13] Tang SY, Alliston T. Regulation of postnatal bone homeostasis by TGF β [J]. Bonekey Rep, 2013, 2(2):255.
- [14] Liu R, Yue Z, Peng X, et al. Synergistic effect of VEGF and TGF- β 1 in osteogenic differentiation of rabbit bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. Journal of Third Military Medical University, 2016-15.
- [15] 李凝旭, 黄莺, 涂艳, 等. 绝经后女性骨密度与雌激素水平、免疫细胞因子和骨代谢指标的相关性研究[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(8):1201-1204.
- [16] 张萌萌, 毛未贤, 高远, 等. ON、PINP、OPG、IGF-1、TGF- β 与股骨颈 BMD 相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(8):880-884.
- [17] 张钦安. 骨折延迟愈合患者血清 TGF- β 1、BMP-2、ALP 及血液流变学指标研究[J]. 实验与检验医学, 2017, 35(5):658-660.
- [18] Nunes QM, Li Y, Sun G, et al. Fibroblast growth factors as tissue repair and regeneration therapeutics[J]. Peer J, 2016, 4:e1535.
- [19] Xiao L, Adams D, Wang L, et al. Effects of global knockout or over-expression of fibroblast growth factor-2 in osteoblasts on fracture healing in transgenic mice[J]. Bone, 2008, 42(3):65-66.
- [20] Wei Z, Izawa T, Zhu T, et al. Talin1 and Rap1 are critical for osteoclast function[J]. Molecular & Cellular Biology, 2013, 33(4):830-844.
- [21] Inaba M. Musculoskeletal disease associated with diabetes mellitus[J]. Springer Japan, 2016:113-121.
- [22] Hurley MM, Gronowicz G, Zhu L, et al. Age-related changes in FGF-2, fibroblast growth factor receptors and β -Catenin expression in human mesenchyme-derived progenitor cells[J]. J Cell Biochem, 2016, 117(3):721-729.
- [23] Fukumoto S. FGF23-FGF receptor/klotho pathway as a new drug target for disorders of bone and mineral metabolism[J]. Calcif Tissue Int, 2016, 98(4):334-340.
- [24] 覃丽英, 曾丹丹, 马育林, 等. 绝经后妇女肌肉生长抑制素与骨密度的关系[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(8):

- 1041-1044.
- [25] Camporez JG, Petersen MC, Abudukadier A, et al. Anti-myostatin antibody increases muscle mass and strength and improves insulin sensitivity in old mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(8):2212-2217.
- [26] Ryan AS, Li G, Blumenthal JB, et al. Aerobic exercise + weight loss decreases skeletal muscle myostatin expression and improves insulin sensitivity in older adults[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2013, 21(7):1350-1356.
- [27] Elkasrawy MN, Hamrick MW. Myostatin (GDF-8) as a key factor linking muscle mass and bone structure[J]. *J Musculoskeletal Neuronal Interact*, 2010, 10(1):56-63.
- [28] Le W, Yao J. The effect of myostatin (GDF-8) on proliferation and tenocyte differentiation of rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *J Hand Surg Asian Pac Vol*, 2017, 22(2):200-207.
- [29] Chen XX, Yang T. Roles of leptin in bone metabolism and bone diseases[J]. *J Bone Miner Metab*, 2015, 33(5):474-485.
- [30] 郝焜, 陈亮, 阿祥人, 等. 老年藏族男性血清脂肪细胞因子 Chemerin 与骨代谢生化指标及不同海拔的关系[J]. *中国老年学*, 2016, 36(20):5106-5107.
- [31] Muruganandan S, Govindarajan R, McMullen NM, et al. Chemokine-like receptor 1 (CMKLR1) is a novel wnt target gene that regulates mesenchymal stem cell differentiation[J]. *Stem Cells*, 2017, 35(3):711-724.
- (收稿日期: 2018-03-12; 修回日期: 2018-06-25)

(上接第 1646 页)

- [23] 闵文, 黄桂成, 华永庆, 等. 补肾通络方治疗去势大鼠骨质疏松的研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(17):189-192.
- [24] Xue L, Wang Y, Liu L, et al. A HNMR-based metabonomics study of postmenopausal osteoporosis and intervention effects of Er-Xian decoction in ovariectomized rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12(11):7635-7651.
- [25] Zhao X L, Feng Y X, Peng Y. Prevention and treatment of osteoporosis with Chinese herbal medicines[J]. *Chinese Herbal Medicines*, 2012, 4(4):265-270.
- (收稿日期: 2018-04-22; 修回日期: 2018-05-21)