

· 论 著 ·

注射催产素对小鼠骨密度和成骨细胞分化影响的实验研究

刘璇^{1*#} 鲁荐^{1#} 刘一鸣²

1.东南大学医学院,江苏 南京 210009

2.南京市第一医院,江苏 南京 210006

中图分类号: Q57 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 08-1092-08

摘要: **目的** 通过建立雌性小鼠骨质疏松模型并给予催产素(oxytocin, OT)腹腔注射来验证催产素对骨代谢的调控作用。**方法** 选取同批次2月龄雌性C57/B6小鼠15只,随机分成3组,每组5只:①对照组(C),②造模组(OVX),③造模+催产素注射组(OVX+OT)。注射催产素前和注射8周后分别测定各组小鼠左股骨和腰椎L₄₋₆的骨密度,并提取小鼠骨髓细胞定向诱导分化,进行碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和Von Kossa染色以鉴定成骨细胞分化水平,通过qPCR检测分化相关因子表达水平。**结果** OVX组小鼠骨密度较C组显著降低($P<0.001$),OVX+OT组小鼠骨密度较OVX组显著升高($P<0.001$)。ALP染色显示,OVX组成骨细胞分化较C组差,细胞集落最少;OVX+OT组成骨细胞分化情况较OVX组好,染色面积增加了322.5%。Von Kossa染色发现OVX组细胞集落和钙结节较C组少且小,OVX+OT组细胞集落和钙结节较OVX组多,染色面积增加了62.3%。而进一步添加催产素体外培养的成骨细胞其分化水平平均比未加入催产素组有所提高。qPCR结果显示催产素能够促进成骨相关基因OPN、Runx2和Osterix的表达($P<0.001$)。**结论** 催产素促进小鼠体内的骨合成代谢作用,提示其对骨质疏松症治疗具有潜在用途。

关键词: 催产素;骨代谢;骨密度;成骨细胞;骨质疏松

Effects of oxytocin injection on bone mineral density and osteoblast differentiation in miceLIU Xuan^{1*#}, LU Jian^{1#}, LIU Yiming²

1. Medical School of Southeast University, Nanjing 210009

2. The First Nanjing Hospital, Nanjing 210006, China

#: Co-first authors

* Corresponding author; LIU Xuan, E-mail: liuxuan@seu.edu.cn

Abstract: **Objective** To investigate and validate the regulation of oxytocin on bone metabolism by establishment of osteoporosis mouse model and injection of oxytocin in vivo. **Methods** Fifteen two-month-old C57/B6 mice were randomly divided into 3 groups, control group (C), OVX group (OVX), and OVX + oxytocin group (OVX+OT), with 5 mice in each group. After injecting oxytocin (5 μ g/mice/day, s.c.) for 8 weeks, bone mineral density (BMD) of L₄₋₆ and the left femur of mice were measured. Mouse bone marrow cells were extracted and then stained with alkaline phosphatase (ALP) and Von Kossa staining to identify the level of osteoblast differentiation. Moreover, qPCR was used to identify the expression levels of differentiation-related genes. **Results** BMD of mice in OVX group was markedly lower than that of mice in C group ($P<0.0001$). Oxytocin injection observably increased BMD of mice in OVX+OT group compared with mice in OVX group ($P<0.0001$). ALP staining result showed that the osteoblast differentiation in OVX group was worse than that in C group, and the cell colony was the least. The osteoblast differentiation in OVX+OT group was better than that in OVX group, with an increased dying area by 322.5%. Von Kossa staining result showed that the cell colonies and calcium nodules in OVX group were smaller and less than that in C group. OVX+OT group had more cell colonies and calcium nodules compared with OVX group, with an increased dying area by 62.3%.

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81100625);教育部博士点基金(20110092120056)

#: 刘璇、鲁荐对本文的贡献相同,并列为第一作者

* 通信作者: 刘璇, E-mail: liuxuan@seu.edu.cn

Furthermore, the differentiation of osteoblasts with addition of oxytocin in vitro was better than that without oxytocin. qPCR result indicated that oxytocin up-regulated the expression of osteogenesis-related genes such as RUNX2, OSTERIX, and OPN at the mRNA level ($P < 0.0001$). **Conclusion** Oxytocin enhances the anabolic action in regulating bone mass in mice, which suggests the potential use of this hormone for the treatment of osteoporosis.

Key words: oxytocin; bone metabolism; bone mineral density; osteoblast; osteoporosis

随着人口老龄化进程加快,由骨质疏松症诱发的骨折将是社会面临的一大公共健康问题,并在绝经后妇女人群中显得尤为严重。绝经后骨质疏松症是原发性骨质疏松症中最常见的类型,多在绝经后5~10年发病,是困扰女性健康的严重疾病之一。

催产素(oxytocin, OT)是一种垂体后叶激素,其主要生理功能包括促进分娩期子宫收缩^[1]、哺乳期排乳^[2]和影响社会行为^[3]。近年来,研究发现成骨细胞和破骨细胞均表达催产素受体,催产素对骨代谢具有直接调节作用,它能促进成骨细胞分化和骨形成功能、促进破骨细胞分化但抑制骨吸收功能,生理状态下它的整体作用是促进骨形成和骨量累积,并且催产素参与调节妊娠期母体的骨重建,从而揭示了催产素新的生理功能^[4-5]。最近,有研究者报道绝经后妇女骨质疏松的发生与其体内低催产素水平有关,而在低血清雌激素水平的妇女体内高骨密度与高催产素水平有关^[6],该机制可以通过催产素对骨代谢的影响来解释。

然而,以往的一些研究多是基于体外细胞培养实验,本研究采用2月龄雌性C57/B6小鼠,行双侧卵巢切除术建立小鼠骨质疏松模型,并给予催产素腹腔注射,分别从骨密度、细胞分化、分子水平鉴定小鼠骨代谢水平,进一步深入探究催产素对骨代谢的调控作用。

1 材料和方法

1.1 实验分组

所有实验小鼠均由东南大学医学院动物实验中心购置并饲养(SPF级),实验方案已通过实验动物伦理委员会批准,在实验的执行过程中一切按照伦理准则进行。选取同批次健康的2月龄雌性C57/B6小鼠15只[平均体重(25 ± 1)g],随机分成3组(每组5只):①对照组(C),②造模组(OVX),③造模+催产素注射组(OVX+OT)。造模期每天按照对照组摄食量给予其他组定量食物(动物专用普通级饲料,不添加含豆类的原料,其中钙含量10 g/kg),自来水自由摄取。

1.2 动物造模

根据前期研究经验和结果^[4-5],本实验动物造模方法如下:所有小鼠经腹腔注射戊巴比妥麻醉(给药浓度为40 mg/kg),逐层切开皮肤、肌层,进入腹腔,找出双侧卵巢。OVX组、OVX+OT组小鼠行双侧卵巢切除术,结扎输卵管和血管,将卵巢完整切除,逐层缝合;C组小鼠仅切除卵巢周围部分脂肪(其质量略同卵巢组织),不切除卵巢。术后所有小鼠均常规腹腔注射青霉素(5万U/d)预防感染,持续3d。参照前期研究中的注射量^[4],术后1周起OVX+OT组每天腹腔注射催产素5 μ g(以生理盐水0.2 mL溶解),C组和OVX组每天注射0.2 mL生理盐水,共注射8周。

1.3 骨灰度测量

采用东南大学生物医学工程学院的Hiscan骨灰度测量仪检测小鼠左股骨和腰椎L₄₋₆骨灰度。每次开机首先进行Quality Control,调节电压为50 mV和电流50 mA,并进行机器预热30 min后方可开始测量。将麻醉的小鼠取俯卧位四肢展开,固定在仪器配套的粘胶托盘上,再将托盘放置到仪器扫描平台上进行全身扫描。扫描结束后,通过仪器分析软件Image J测量腰椎L₄₋₆、左股骨的骨灰度(骨灰度值越高,则骨密度越低)。

1.4 小鼠骨髓细胞的分离和培养

催产素注射8周后,采取断颈法处死小鼠,立刻提取各组小鼠骨髓细胞,利用含1 mmol/L 2-磷酸抗坏血酸镁(L-ascorbic acid 2-phosphate sesquimagnesium salt hydrate, A2P)的 α -15全培养液(α MEM + 15% FBS + 1% penicillin-streptomycin)诱导其向成骨细胞分化,且进一步设外加催产素组进行细胞培养(参照前期研究中的 10^{-8} mol/L作用浓度^[4-5])。细胞培养分组(共6组):①C组,②OVX组,③OVX+OT组,④C组+OT(10^{-8} mol/L),⑤OVX组+OT(10^{-8} mol/L),⑥OVX+OT组+OT(10^{-8} mol/L)。

1.5 ALP染色

随着骨髓基质细胞向成骨方向分化,逐渐形成成纤维细胞集落形成单位(colony forming unit-

fibroblasts, CFU-f),即成骨细胞前体细胞,具有高碱性磷酸酶活性。实验中,当细胞培养至第12天使用Sigma公司的ALP试剂盒(86R-1KT)进行碱性磷酸酶染色,以鉴定成骨细胞的分化状况。染色后,可见ALP阳性的细胞集落呈紫红色,采用Matlab软件编程计算染色面积,对比分析各组染色结果。

1.6 Von Kossa 染色

随着成骨细胞的分化成熟,形成成骨细胞集落形成单位(colony forming unit-osteoblasts, CFU-ob),大约培养至第21天,肉眼便可见白色的矿化结节。实验中,待细胞培养至28d进行Von Kossa染色,以鉴定成熟成骨细胞的矿化。染色步骤如下:弃去培养板中的培养液,用10%甲醛室温下固定后加入5%硝酸银溶液,置于紫外灯下照射直至钙结节变为黑色,再用5%硫代硫酸钠水溶液处理和0.05%番红O复染,晾干后采用Matlab软件编程计算染色面积,对比分析各组染色结果。

1.7 qPCR 检测

细胞接种30d后,进行qPCR检测成骨细胞分化水平。本实验进行目标基因表达差异分析(管家基因GAPDH作为参照),用罗氏SYBR Green Mix荧光染料定量检测,以鉴定催产素对成骨细胞分化的影响。实验过程如下:收集对数生长期的细胞,按 $10^6 \sim 10^7$ 个细胞:1 mL Trizol的比例向其中加入Trizol(Invitrogen, 15596-026)使细胞充分裂解,经沉淀、洗涤和溶解RNA后再进行反转录。反转录过程为30 μ L反应体系:灭活DEPC水10.25 μ L, $MgCl_2$ (25 mmol/L) 6 μ L, 10 $\times$ RT Buffer 3 μ L, dNTP mix (10 mmol/L) 3 μ L, Oligo dT-Adaptor Primer (2.5 pmol/mL) 1.5 μ L, 样品RNA 4 μ L, RNA酶抑制剂(40 U/ μ L) 0.75 μ L, AMV Reverse Transcriptase (5 U/ μ L) 1.5 μ L。反转录反应条件为:42 $^{\circ}C$ 30 min $\rightarrow$

99 $^{\circ}C$ 5min $\rightarrow$ 5 $^{\circ}C$ 5min(1 Cycle),用以对反应产物cDNA进行扩增。qPCR(StepOne Plus, ABI)体系(共20 μ L):罗氏SYBR Green Mix 10 μ L, 上/下游引物0.6 μ L(见表1), dd H₂O 6.8 μ L, cDNA 2 μ L。扩增反应条件为:94 $^{\circ}C$ 预变性2 min,之后94 $^{\circ}C$ 变性45 s, 58 $^{\circ}C$ 退火45 s, 72 $^{\circ}C$ 延伸45 s, 进行35个循环扩增,再以72 $^{\circ}C$ 延伸7 min。

表1 成骨相关基因qPCR检测的引物序列

Table 1 The primer sequences for qPCR detection of osteogenesis-related genes

基因	引物名称	引物序列
Osteopontin	m-Osteopontin/A	5'-ATG GTC ATC ATC GTC GTC C-3'
	m-Osteopontin/S	5'-ATC TCA GAA CCA GCC TCT CC-3'
Osterix	m-Osterix/A	5'-AAT AGG ATT GGG AAG CAG AAA G-3'
	m-Osterix/S	5'-TAT GCT CCG ACC TCC TCA AC-3'
Runx2	m-Runx2/A	5'-CCG TCA GCG TCA ACA CCA TC-3'
	m-Runx2/S	5'-CGT CAG CAT CCT ATC ACT TC-3'

1.8 统计学处理

所有数据均以平均值 $\pm$ 标准差表示,采用SPSS软件统计单因素方差分析方法进行分析,组间比较采用Dunnett's test检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。统计结果的图形化由Prism绘图软件完成。

2 结果

2.1 催产素能缓解去势小鼠的骨丢失

骨质疏松症是一种骨骼退行性疾病,其特征为低骨密度和骨组织微结构劣化,从而增加骨折易感性。骨密度是骨矿物代谢中量化骨量的重要指标,是评价和判断骨质疏松症的金标准^[7]。本研究分别于小鼠注射催产素前和注射8周后,测量小鼠腰椎L₄₋₆和左股骨两处骨量丢失敏感部位的骨灰度(见图1),骨灰度值越高,骨密度越低。结果显示催

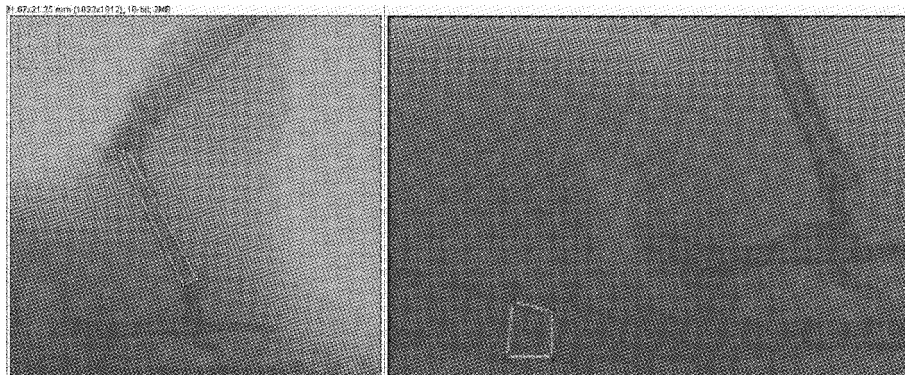


图1 小鼠股骨和腰椎骨灰度测量

Fig.1 Measurement of bone gray values of the femur and lumbar vertebra in mice

产素注射8周后,OVX组小鼠的左股骨骨灰度较C组增加了18.3% ($P<0.001$),腰椎 L_{4-6} 骨灰度较C组增加了15.2% ($P<0.001$),即OVX组小鼠股骨和腰椎的骨密度均显著降低,说明小鼠骨质疏松模型成功建立。与C组相比,OVX+OT组的左股骨骨灰度仅增加了4.0% ($P<0.05$),但其比OVX组则降低

了12.1% ($P<0.001$);同样OVX+OT组的腰椎 L_{4-6} 骨灰度仅比C组增加了4.8% ($P<0.001$),但比OVX组则降低了9.0% ($P<0.001$),即注射催产素明显提高了OVX+OT组小鼠的股骨和腰椎骨密度,有效地弥补了卵巢切除引起的骨量丢失,表明催产素促骨形成作用显著(图2和图3)。

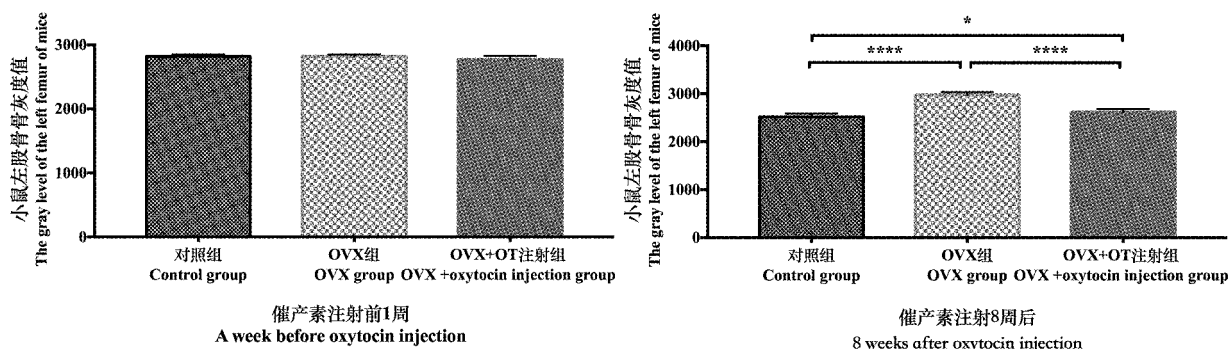


图2 催产素注射前和注射8周后小鼠左股骨骨灰度值比较 (* $P<0.05$, **** $P<0.0001$)

Fig.2 Changes of bone gray values of the left femur of mice before and 8 weeks after oxytocin injection (* $P<0.05$, **** $P<0.0001$)

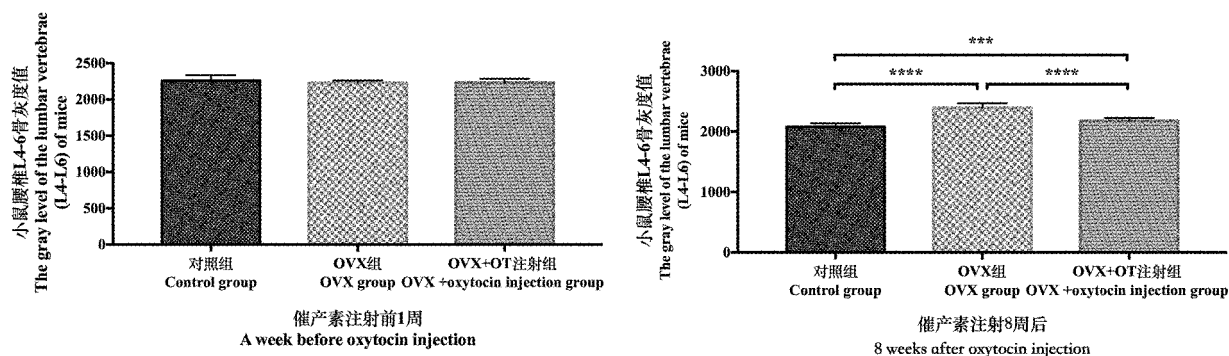


图3 催产素注射前和注射8周后小鼠腰椎 L_{4-6} 骨灰度值比较 (** $P<0.001$, **** $P<0.0001$)

Fig.3 Changes of bone gray values of the lumbar vertebrae L_4-L_6 of mice before and 8 weeks after oxytocin injection (** $P<0.001$, **** $P<0.0001$)

2.2 催产素促进成骨细胞的体外分化及矿化能力

成骨细胞起源于间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC), 它的主要特征包括高碱性磷酸酶活性, 以及能够合成、分泌骨基质。进行ALP染色可反映成骨细胞分化情况, 钙结节染色可以检测成熟成骨细胞的体外矿化能力。如图4所示的ALP染色结果, OVX组细胞集落最少, 成骨细胞分化较C组差, 染色面积降低了86.3%; OVX+OT组成骨细胞分化情况较OVX组好, 染色面积比OVX组增加了322.5%。而加入催产素体外培养的3组细胞其分化趋势与以上未加催产素的3组一致, 其中OVX组外加OT (10^{-8} mol/L) 培养后染色面积比C组外加

OT (10^{-8} mol/L) 培养降低了52.3%, OVX+OT组外加OT (10^{-8} mol/L) 培养后染色面积较OVX组外加OT (10^{-8} mol/L) 培养增加了67.9%。且外加催产素的3组均比其相应未加催产素组分化更好, 如C组外加OT (10^{-8} mol/L) 培养后染色面积增加了43.4%, OVX组外加OT (10^{-8} mol/L) 培养后染色面积增加了398.3%, OVX+OT组外加OT (10^{-8} mol/L) 培养后染色面积增加了98.0%。Von Kossa染色结果显示, OVX组细胞集落和钙结节较C组明显少且小, 染色面积降低了75.3%; OVX+OT组细胞集落和钙结节较OVX组多, 染色面积增加了62.3%。同样, 细胞外加催产素培养后其细胞集落和钙结节

生长均比未加入催产素的几组好,如C组外加OT(10^{-8} mol/L)培养后染色面积增加了12.8%,OVX组外加OT(10^{-8} mol/L)培养后染色面积增加了9.7%,OVX+OT组外加OT(10^{-8} mol/L)培养后染色面积增加了66.5%,且外加催产素3组间的变化趋势与未加催产素组一致,其中OVX组外加OT(10^{-8}

mol/L)培养后染色面积比C组外加OT(10^{-8} mol/L)培养降低了76%,OVX+OT组外加OT(10^{-8} mol/L)培养后染色面积较OVX组外加OT(10^{-8} mol/L)培养增加了146.4%(图5)。以上染色结果均表明,小鼠注射催产素和细胞体外培养外加催产素均能促进成骨细胞的分化和成熟成骨细胞的体外矿化。

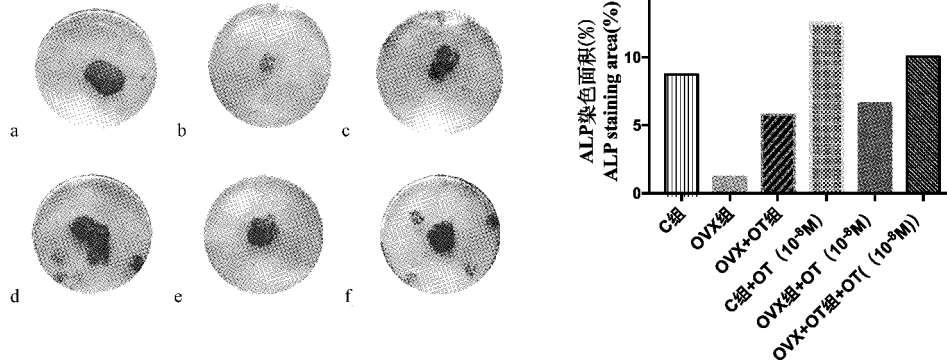


图4 催产素促进成骨细胞的ALP活性

a: C组, b: OVX组, c: OVX+OT组, d: C组+OT(10^{-8} mol/L), e: OVX组+OT(10^{-8} mol/L), f: OVX+OT组+OT(10^{-8} mol/L)

Fig.4 Oxytocin promoted ALP activity of osteoblasts

a: C group, b: OVX group, c: OVX+OT group, d: C group +OT (10^{-8} mol/L), e: OVX group+OT (10^{-8} mol/L), f: OVX+OT group + OT (10^{-8} mol/L)

2.3 催产素促进成骨相关基因的表达

实验采用qPCR检测了催产素注射对成骨细胞分化标志物骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、Runx2(runt-related transcription factor 2)和锌指转录因子Osterix表达的影响。OPN是反映成骨细胞分化成熟的重要标志^[8];Runx2又称矮小相关转录因子2,它能诱导成骨细胞分化和增加未成熟成骨细胞的数

目,从而促进成熟骨形成^[9];Osterix也在促进成骨细胞分化和新骨形成过程中起重要作用^[10]。qPCR结果显示,OVX组成骨相关基因OPN、Runx2和Osterix的mRNA水平明显低于C组($P<0.001$),再次验证了骨质疏松小鼠模型成功建立。OVX+OT组成骨细胞OPN、Runx2和Osterix的mRNA水平明显高于OVX组($P<0.0001$),特别是OPN表达比

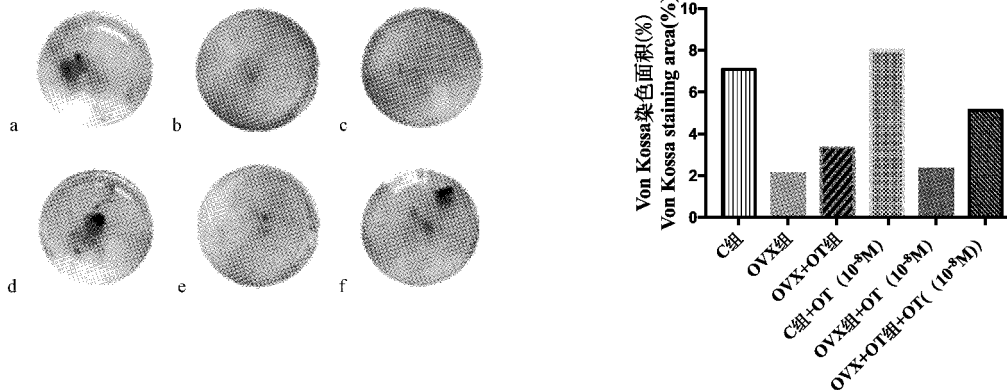


图5 催产素促进成熟成骨细胞的体外矿化

a: C组, b: OVX组, c: OVX+OT组, d: C组+OT(10^{-8} mol/L), e: OVX组+OT(10^{-8} mol/L), f: OVX+OT组+OT(10^{-8} mol/L)

Fig.5 Oxytocin promoted osteoblast mineralization in vitro

a: C group, b: OVX group, c: OVX+OT group, d: C group +OT (10^{-8} mol/L), e: OVX group+OT (10^{-8} mol/L), f: OVX+OT group + OT (10^{-8} mol/L)

OVX 组增加了 3.9 倍, Osterix 表达较 C 组增加了 0.5 倍, 较 OVX 组则增加了 15.5 倍, 说明注射催产素能够使 3 种成骨相关标志物的 mRNA 表达显著

增加, 这也与小鼠骨密度测定、细胞染色结果相一致, 即催产素能够促进小鼠体内骨合成代谢作用 (如图 6)。

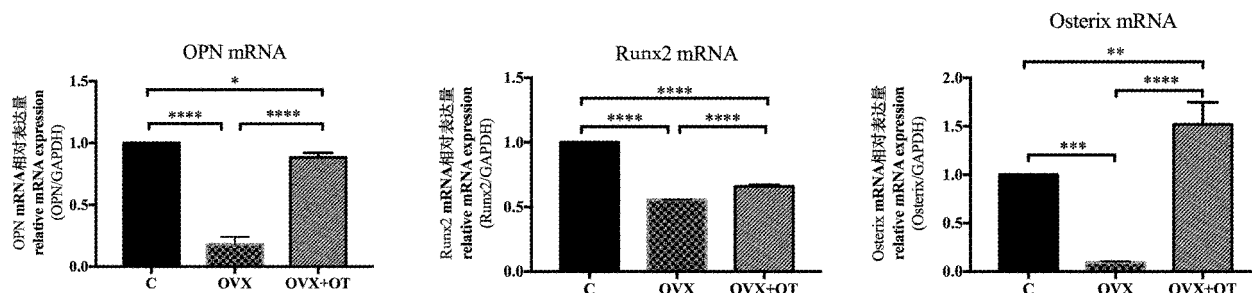


图 6 催产素促进成骨相关基因 OPN, Runx2 和 Osterix 的表达 (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$)

Fig.6 Oxytocin promoted the expression of osteogenesis-related genes OPN, Runx2, and Osterix (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$)

3 讨论

随着近年来研究者们先后揭示了人的成骨细胞和破骨细胞上均存在催产素受体, 以及一些骨质疏松症相关疾病和生理过程中常伴有催产素水平的改变, Dursun 等^[11]提出了催产素可能与骨质疏松症相关的推测。研究者前期通过成骨细胞的体外培养与相关检测鉴定也证明, 催产素通过上调 BMP-2 来调控成骨细胞特异性转录因子 Schnurri-2、Osterix、激活转录因子 (activating transcription factor 4, ATF4) 的表达, 从而促进成骨细胞的分化及其矿化功能^[4]。

然而, 以往的一些研究结果多是基于体外细胞培养实验, 直到 2007 年, Elabd 等^[12]对骨质疏松模型大鼠行肌肉注射催产素, 一组为大剂量短期作用 (40 μ IU/kg, 持续 6 周), 一组为低剂量长期作用 (8 μ IU/kg, 持续 12 周), 其血清生化检测、骨组织形态学检测对比结果均显示催产素能够促进成骨细胞增殖及其骨形成功能, 这也是首次从在体水平上探索了催产素对骨重建的调节作用。本实验通过长期 (8 周) 催产素注射和监测来完善催产素调节骨代谢的认识, 分别从骨密度、细胞分化、分子水平鉴定催产素对骨代谢的调控作用。研究结果表明, 骨质疏松造模小鼠的骨量明显低于假手术对照组小鼠, 而催产素腹腔注射能够提高骨质疏松造模小鼠的骨密度, 通过提高成骨相关基因 OPN、Runx2 和 Osterix 的表达促进成骨细胞的分化和体外矿化, 这进一步提示注射催产素能够促进骨质疏松造模小鼠的骨合成代谢。最近, 有研究者通过组织学检测证明了皮

下注射催产素能促进去势大鼠股骨干骺端移植骨的整合以及缓解骨质疏松造成的骨量丢失^[13]; Cheng 等^[14]研制了一种负载催产素的 SBA-15 多孔颗粒, 通过体外细胞系共培养检测 ALP 及 I 型胶原表达以及体内兔颅骨缺损移植检测钙沉积, 证明了该材料在体内外均具有良好的促骨修复功能, 以上文献报道均与本研究结论一致。

绝经后骨质疏松症是原发性骨质疏松症中最常见的类型, 其主要原因是由于卵巢功能衰退引起的雌激素分泌不足。激素替代治疗为治疗骨质疏松症的首选方案^[15], 雌激素可通过雌激素受体、细胞因子、细胞凋亡和骨保护素等多条途径促进成骨细胞的骨形成, 抑制破骨细胞的骨吸收, 从而达到治疗骨质疏松的目的。雌激素与催产素在很多系统中的相互作用已经被广泛研究报道。如雌激素能够使去势大鼠血浆中的催产素浓度升高^[16], 上调垂体、下丘脑、子宫的催产素受体 mRNA 表达^[17-18], 从而增加这些脏器对催产素的敏感性。研究者前期实验结果也提示, 外源性雌激素可能增加外周催产素生成, 或上调成骨细胞催产素受体的表达, 提高骨骼对催产素的敏感性, 催产素可能又同时调节雌激素受体的表达和活性, 从而两者协同促进骨形成和抑制骨吸收。而当催产素受体敲除后, 雌激素与催产素两者间的相互调节作用减弱, 导致雌激素对骨密度的影响不显著, 从而降低雌激素的骨合成代谢作用^[19]。Colaiaanni 等^[20]最新研究报道了人和鼠的成骨细胞均能分泌催产素, 并且受到雌激素激活 MAPK 的调控, 进一步研究发现 17-雌二醇能够通过促进催产素受体表达和催产素产生起到促进骨代谢的作用,

并且在雌激素作用下,催产素能够成为自身分泌的“受体”来刺激自身分泌产生更多的催产素,以进一步放大雌激素的成骨调节作用,并提出雌激素诱导的催产素反馈径路在成骨代谢中起到重要作用^[21]。另外,最新临床研究也表明,在绝经后妇女人群中,合并骨质疏松者其体内血浆催产素水平明显低于相应正常人群,并且低催产素水平与低骨转换水平有关^[6]。由此可见,催产素在雌激素调节骨代谢过程中的作用不可忽视。结合上述实验动物和临床病例研究结果,可以推测血浆催产素水平可作为血清标志物为绝经后骨质疏松临床诊断提供依据,催产素也有望应用于骨质疏松临床治疗。但绝经后骨质疏松症为多因素性疾病,激素间的相互作用的深入阐明将进一步指导临床激素补充的合理应用。

此外,妊娠后期母体内催产素水平的升高参与调节母体的骨重建以实现母子间的钙转移,胎儿的骨骼发育也具有催产素敏感性^[5],这也揭示了催产素新的生理功能,显示了其在特殊时期对骨代谢调节的重要生理意义。除催产素之外,目前人们已发现雌激素、甲状旁腺素、糖皮质激素等多种激素都参与调节妊娠期和哺乳期母体的骨重建^[22-24]。但是,对于这些激素对骨代谢的相互协同关系还有待进一步研究,仍可能存在其他未知的骨代谢相关激素和调节因子参与调节妊娠期和哺乳期母体的骨重建,这将需要研究者们去发掘。在这些代谢相关疾病如甲亢、糖尿病等引起的骨质疏松症中,常伴有血浆催产素水平的改变^[25-26],近年来也陆续有人开展了催产素与糖尿病、肥胖等疾病相关性的实验研究^[27],对于催产素在其中发挥的骨代谢调节作用,以及血浆中的催产素水平能否辅助作为骨质疏松症评估、预测和监控的标志物,值得进一步深入探索。

4 结语

近年来,随着研究人员深入探究催产素对骨代谢的影响^[28-30],进一步丰富了垂体-骨轴理论^[31-33],让人们对于垂体激素的功能有了全新认识,为骨质疏松症和其他骨代谢疾病的防治提供了新的思路和诊疗方案。已有研究证明催产素能够促进骨合成代谢作用,重组催产素及其类似物有望应用于骨质疏松临床治疗,值得注意的是,关于催产素其作用于人体的安全剂量和有效的给药方案以及患者个体化治疗方案的确立还有待系统临床研究。

【参考文献】

[1] Kernberg A, Caughey AB. Augmentation of labor: A review of

- oxytocin augmentation and active management of labor [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2017, 44(4): 593-600.
- [2] Leslie M, Silva P, Paloyelis Y, et al. A systematic review and quantitative meta-analysis of oxytocin's effects on feeding [J]. *J Neuroendocrinol*, 2018, doi: 10.1111/jne.12584.
- [3] Jones C, Barrera I, Brothers S, et al. Oxytocin and social functioning [J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2017, 19(2): 193-201.
- [4] Tamma R, Colaiaanni G, Zhu LL, et al. Oxytocin is an anabolic bone hormone [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(17): 7149-7154.
- [5] Liu X, Shimono K, Zhu LL, et al. Oxytocin deficiency impairs maternal skeletal remodeling [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2009, 388: 161-166.
- [6] Breuil V, PanaiaFerrari P, Fontas E, et al. Oxytocin, a new determinant of bone mineral density in post-menopausal women: analysis of the OPUS cohort [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(4): 634-641.
- [7] Ryan PJ. Overview of role of BMD measurements in managing osteoporosis [J]. *Semin Nucl Med*, 1997, 27(3): 197-209.
- [8] De Fusco C, Messina A, Monda V, et al. Osteopontin: Relation between adipose tissue and bone homeostasis [J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 4045238.
- [9] Komori T. Roles of Runx2 in skeletal development [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 962: 83-93.
- [10] Sinha KM, Zhou X. Genetic and molecular control of osterix in skeletal formation [J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(5): 975-984.
- [11] Dursun P, Yuce K, Gunalp S, et al. Oxytocin and osteoporosis: is there any relationship? [J]. *Med Hypotheses*, 2005, 64(5): 1060-1061.
- [12] Elabd SK, Sabry I, Hassan WB, et al. Possible neuroendocrine role for oxytocin in bone remodeling [J]. *Endocr Regul*, 2007, 41(4): 131-142.
- [13] Wang M, Lan L, Li T, et al. The effect of oxytocin on osseointegration of titanium implant in ovariectomized rats [J]. *Connect Tissue Res*, 2016, 57(3): 1-6.
- [14] Cheng L, He X, Che Y, et al. Osteogenesis-promoting activity of composites SBA-15 mesoporous particles carrying oxytocin in vitro and in vivo [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2017, 31(1): 157.
- [15] Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women [J]. *Ann Intern Med*, 1992, 117(12): 1016-1037.
- [16] Yamaguchi K, Akaishi T, Negoro H. Effect of estrogen treatment on plasma oxytocin and vasopressin in ovariectomized rats [J]. *Endocrinol Jpn*, 1979, 26(2): 197-205.
- [17] Breton C, Zingg HH. Expression and region-specific regulation of the oxytocin receptor gene in rat brain [J]. *Endocrinology*, 1997, 138(5): 1857-1861.
- [18] Larcher A, Neculcea J, Breton C, et al. Oxytocin receptor gene expression in the rat uterus during pregnancy and in response to

- gonadal steroid treatment [J]. *Endocrinology*, 1995, 136(12): 5350-5356.
- [19] 刘璇, Sun L, Zaidi M, 等. 催产素受体基因敲除对雌激素调节骨代谢作用的影响[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2010, 29(6): 603-607.
- [20] Colaiaanni G, Di Benedetto A, Zhu LL, et al. Regulated production of the pituitary hormone oxytocin from murine and human osteoblasts [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 411(3): 512-515.
- [21] Colaiaanni G, Sun L, Di Benedetto A, et al. Bone marrow oxytocin mediates the anabolic action of estrogen on the skeleton [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(34): 29159-29167.
- [22] VaHouten JN, Wysolmerski JJ. Low estrogen and high parathyroid hormone related peptide levels contribute to accelerated bone resorption and bone loss in lactating mice [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(12): 5521-5529.
- [23] Salles JP. Bone metabolism during pregnancy [J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2016, 77(2): 163-168.
- [24] Busada JT, Cidlowski JA. Mechanisms of glucocorticoid action during development [J]. *Curr Top Dev Biol*, 2017, 125: 147-170.
- [25] Adan RA, Cox JJ, van Kats JP, et al. Thyroid hormone regulates the oxytocin gene [J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(6): 3771-3777.
- [26] Fernstrom JD, Fernstrom MH, Kwok RP. In vivo somatostatin, vasopressin, and oxytocin synthesis in diabetic rat hypothalamus [J]. *Am J Physiol*, 1990, 258(4): 661-666.
- [27] Lawson EA. The effects of oxytocin on eating behaviour and metabolism in humans [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(12): 700-709.
- [28] 刘璇, 陆祖宏. 催产素对骨代谢调节的研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2011, 17(8): 741-744.
- [29] Colaiaanni G, Sun L, Zaidi M, et al. Oxytocin and bone [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2014, 307(8): 970-977.
- [30] Zaidi M, New MI, Blair HC, et al. Actions of pituitary hormones beyond traditional targets [J]. *J Endocrinol*, 2018, 237(3): R83-R98.
- [31] 刘璇, 陆祖宏. 骨代谢调控的垂体-骨轴机制[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(2): 184-188.
- [32] Colaiaanni G, Tamma R, Di BA, et al. The oxytocin-bone axis [J]. *J Neuroendocrinol*, 2014, 26(2): 53-57.
- [33] Zaidi M, Sun L, Liu P, et al. Pituitary-bone connection in skeletal regulation [J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2016, 28(2): 85-94.

(收稿日期: 2018-04-10;修回日期: 2018-05-19)

(上接第 1091 页)

- [2] 彭冉东, 邓强, 李中锋, 等. 仙灵骨葆胶囊联合八段锦治疗绝经后 2 型糖尿病性骨质疏松症临床观察[J]. *河南中医*, 2018, 38(5): 769-773.
- [3] 谭玉惠, 阙丽君, 李丽楠, 等. 中药药膳联合八段锦改善寻常型银屑病骨质疏松症状的临床观察[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(1): 107-111.
- [4] 李军杰, 邓强, 张彦军, 等. 仙灵骨葆胶囊联合易筋经干预绝经后骨质疏松症患者的临床观察[J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(10): 2450-2452.
- [5] 孙威, 王疆娜, 杨春荣, 等. 太极拳和快走练习对老年女性骨密度和骨代谢影响的跟踪研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(8): 1034-1040.
- [6] 李静雅, 程亮. 48 周不同频率太极拳练习对老年女性骨密度的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(10): 1309-1312.
- [7] 成磊, 雷云, 胡燕, 等. 八段锦锻炼对社区围绝经期女性骨密度影响[J]. *中外医学研究*, 2017, 15(1): 135-137.
- [8] 魏玉琴. 易筋经运动对老年人骨密度与性激素的影响[D]. 上海体育学院, 2016.
- [9] 姚鑫, 罗琳, 洪邦辉, 等. 太极拳运动对老年男性骨质疏松患者锻炼情绪及骨密度和生理指标的影响[J]. *贵州师范大学学报(自然科学版)*, 2016, 34(3): 32-36.
- [10] 李庆. 太极拳、快步走与瑜伽对绝经后妇女下肢运动能力的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(10): 2457-2459.
- [11] 彭小苑, 李巧萍, 黎小霞. 站式八段锦锻炼对老年性骨质疏松患者腰背疼痛的影响[J]. *护理学杂志*, 2015, 30(21): 4-6.
- [12] 李天乐. 太极拳练习对男性中老年体成分和睾酮及骨密度影响的研究[D]. 宁波大学, 2015.
- [13] 阙丽君, 李静伟, 潘定权, 等. 改良五禽戏配合穴位敷贴治疗骨质疏松性椎体骨折的临床疗效观察[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(8): 924-926.
- [14] 李静伟, 潘定权, 何康宏, 等. 改良五禽戏防治原发性 I 型骨质疏松症的临床应用体会[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(8): 920-923.
- [15] 沈茂荣, 冯彦江, 韦文武, 等. 华佗五禽戏锻炼对老年性骨质疏松患者骨代谢的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(3): 895-897.
- [16] 朱燕, 陈姝艳, 吴云鹏, 等. 太极拳运动对女性原发性骨质疏松症患者腰背肌力的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(1): 45-48.
- [17] 虞定海, 王会儒, 谢业宙, 等. 太极健骨操练习对绝经期女性骨密度的影响[J]. *上海体育学院学报*, 2014, 38(6): 100-104.
- [18] 王唯一. 太极拳与健身舞对中老年女性体质健康影响的研究[D]. 大连理工大学, 2014.
- [19] 阮彩莲, 陈富强, 刘志勇, 等. 长期有氧运动对女性骨质疏松患者雌激素和骨质成分的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(2): 159-162.
- [20] 孙伟明, 刘爽. 雌激素影响绝经后骨质疏松分子机制研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(2): 499-501.

(收稿日期: 2018-06-08;修回日期: 2018-10-10)