

# 尼古丁对骨骼系统影响及机制研究进展

任晓东<sup>1</sup> 杨爱晓<sup>2</sup> 杨改清<sup>1\*</sup> 牛亚利<sup>1</sup>

1.天津医科大学总医院,天津 300052

2.北京按摩医院,北京 100035

中图分类号: R96 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 09-1323-04

**摘要:** 尼古丁(C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>)是从烟草植物中衍生的植物生物碱,是烟草的主要成分。吸烟时尼古丁通过黏膜进入血液系统,以游离形式分布到机体其他组织,通过促进神经递质的释放、减少抗体产生、影响外周免疫功能及钙磷代谢造成机体多系统产生损害。本文就尼古丁对骨骼系统的影响及机制研究进展进行总结,为今后研究尼古丁对骨质疏松、骨折、口腔种植体、人工关节的影响及尼古丁的戒断反应提供线索。

**关键词:** 尼古丁;骨质疏松;骨折;口腔种植体;人工关节

## Effects of nicotine on the skeletal system and the research progress

REN Xiaodong<sup>1</sup>, YANG Aixiao<sup>2</sup>, YANG Gaiqing<sup>1\*</sup>, NIU Yali<sup>1</sup>

1.General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300000, China

2.Beijing Massage Hospital, Beijing 100000, China

\* Corresponding author; YANG Gaiqing, Email: 1157008147@qq.com

**Abstract:** Nicotine (C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>) is a plant alkaloid derived from tobacco plants and is the main component of tobacco. When smoking, nicotine enters the blood system through the mucous membranes and is distributed in free form to other body tissues. It causes damage to multiple systems of the body by promoting the release of neurotransmitters, reducing antibody production, affecting peripheral immune functions and calcium and phosphorus metabolism. This article summarizes the research progress in the effect of nicotine on the skeletal system and the mechanism, and provides clues for the future study of the effect of nicotine on osteoporosis, fractures, oral implants, artificial joints, and withdrawal reaction of nicotine.

**Key words:** nicotine; osteoporosis; fracture; oral implants; artificial joints

自发现吸烟对影响人体健康产生不利影响已50余年,但吸烟仍是困扰全国乃至全世界的难题<sup>[1]</sup>,主要原因是吸烟者戒烟时常出现烦躁不安、头昏头痛、失眠忧虑等一系列不适感,从而造成戒烟困难。尼古丁是香烟中发现的4700余种焦油之一,其与中枢神经损害及烟草成瘾性相关<sup>[2]</sup>。因尼古丁替代疗法可缓解戒烟不适症状,目前已被广泛运用于戒烟治疗中;尼古丁对机体造成的影响已成为研究焦点;大量动物实验研究显示尼古丁可抑制骨骼的新陈代谢<sup>[3]</sup>;骨代谢可直接或间接影响骨质变化、骨折的愈合、移植骨及人工关节术后情况。

## 1 骨质疏松

骨质疏松是以骨质量和骨密度的减少及骨骼内孔隙的增大为特征的一种进行性的骨骼疾病,其会增加骨折风险,影响生活质量。骨骼中包含成骨细胞及破骨细胞,成骨细胞的功能是促进骨形成,相反的,破骨细胞则促进骨吸收及骨更新。当成骨细胞功能减弱或者破骨细胞功能增强,均会导致骨质疏松症的发生。刘文和等<sup>[4]</sup>认为吸烟可诱导骨组织c-fos基因表达增加,从而导致骨质疏松发生。尼古丁对骨质影响也展开了研究。

Hapidin等<sup>[5]</sup>对成熟雄性小鼠进行注射7 mg/kg烟碱酒石酸氢盐(尼古丁)两周实验,发现骨形成指标(血清骨钙素)下降,而骨吸收指标(吡啶啉)升高。此外,杨阳等<sup>[6]</sup>通过胃灌注高剂量、低剂量尼古丁方式观察大鼠骨的变化,分析L1椎体骨密度

\* 通信作者: 杨改清, Email: 1157008147@qq.com

(BMD)、骨体积分数(BVF)、骨小梁厚度(TT)、骨小梁数日(TN)及骨小梁间隙(TS),发现高剂量组除TS增大外,余各项指标较对照组均降低,而低剂量组仅BVF、TN、TS降低( $P < 0.01$ )。此外,刘颖凤等<sup>[7]</sup>通过显微CT研究尼古丁对大鼠槽牙骨的影响,发现尼古丁可造成大鼠牙齿骨质疏松,且与浓度成正比。赵海霞等<sup>[8]</sup>研究尼古丁对大鼠牙槽骨及颌骨的钙磷代谢影响,研究显示尼古丁0.73 mg/kg腹腔注射3个月,可明显减少大鼠牙槽骨和颌骨内钙磷的含量,而骨槽牙与颌骨钙磷减少量无显著性差异。另一方面,胡航等<sup>[9]</sup>对在孕期暴露于尼古丁的胎鼠进行研究,观察胎鼠股骨长度、初始骨化中心长度及破骨分化基因RANK表达,研究显示较对照组两者长度均缩短,而破骨分化基因RANK表达下降,并表现良好的剂量依赖性。

针对尼古丁对骨平衡影响展开了研究,Kalpana等<sup>[10]</sup>认为骨转化失衡与尼古丁造成体内外氧化应激有关。类似的,Hapidin等<sup>[5]</sup>的研究提示尼古丁可增加氧化应激、活化NF- $\kappa$ B通路,从而造成细胞凋亡及细胞应激(NF- $\kappa$ B通路参与骨平衡,尤其在成骨细胞分化过程中发挥着重要作用)。此外,Ozokutan等<sup>[11]</sup>对怀孕大鼠进行尼古丁干预,研究幼鼠体内超氧化物歧化酶及氧化氢酶活性、丙二醛水平,结果表明胎鼠时期通过母体接触尼古丁幼鼠体内可诱发氧化应激反应。Hapidin等<sup>[5]</sup>推测尼古丁可通过与nAChR结合,影响成骨细胞调控基因的转录,通过降低碱性磷酸酶、I型胶原蛋白、骨钙素,从而抑制成骨细胞活性。而Nakayama等<sup>[12]</sup>则认为尼古丁主要通过抑制在骨矿化中发挥重要作用的骨唾液酸蛋白(BSP)基因的表达,从而影响骨矿化过程。机制仍在进一步的研究中。

## 2 骨折愈合

骨折是以骨结构的连续性遭到破坏为特征。多种原因可造成骨折,如创伤性、压缩性、病理性等。骨折愈合是有成骨细胞、破骨细胞及其他多种细胞和细胞因子参与的复杂过程。缩短骨折愈合过程有利于骨折患者尽快回归社会生活。

研究发现烟草对长骨骨折(肱骨、胫骨、股骨的骨折)产生不利影响,调查显示骨折不愈合患者吸烟比例达55.3%,而愈合组仅25%,尤其对开放性骨折愈合影响更为显著<sup>[13-14]</sup>。Scolaro等<sup>[15]</sup>对发表文献分析发现吸烟患者骨折不愈合机率是非吸烟患者的2.32倍、平均骨折愈合时间延长6周左右且术

后感染程度更严重(尽管伤口感染机率无明显区别)。吸烟影响骨折愈合已成为共识。而尼古丁作为烟草的主要组成部分,是否为烟草影响骨折愈合的主要原因?戴冠东等<sup>[16]</sup>认为低剂量的尼古丁可促进小鼠骨折愈合,而高剂量则为抑制作用。无独有偶,Gullihorn等<sup>[17]</sup>认为尼古丁可直接促进成骨细胞代谢活动,而含有等剂量尼古丁的香烟,却对成骨细胞的代谢有抑制作用。

研究<sup>[18]</sup>表明血管内皮生长因子(VEGF)促进新血管的生成,从而为骨折端及周围软组织提供足够的营养支持,进而加速骨折愈合过程。少量尼古丁可促进VEGF生成,尤其集中在血管内皮细胞、成纤维细胞、骨膜间充质细胞、成骨细胞和破骨细胞及炎症细胞的VEGF升高明显,而大量尼古丁则会对VEGF生成产生抑制作用<sup>[19]</sup>。尼古丁可同时刺激血管收缩及微血管增生,血管收缩引起局部缺血,而微血管形成可改善血液供应,但研究显示微血管形成改善血液效应不能弥补血管收缩的副作用,从而造成肢体血液循环减少29%<sup>[20]</sup>。同时,尼古丁可引起血小板凝聚,从而导致血管淤血<sup>[21]</sup>。骨形态发生蛋白(BMP)<sup>[22]</sup>可促进骨髓基质干细胞向成骨细胞分化,促进钙盐沉积,加速新骨形成,缩短骨折愈合过程。尼古丁抑制骨形成及BMP-2生成<sup>[17]</sup>,同时可破坏成骨细胞、纤维母细胞、巨噬细胞<sup>[23]</sup>,同时尼古丁可对骨折大鼠骨痂厚度和成熟度产生不利影响<sup>[13]</sup>,从而造成骨折愈合延迟。

## 3 口腔种植体与人工关节

口腔种植技术始于20世纪60年代,种植体可替代失去的天然牙,有效恢复功能及美观。已逐渐取代传统补牙术,成为治疗牙齿缺损、牙齿丢失的主要方法,目前已广泛应用于临床。人工关节置换出现已有百年历史,尤其适用于中晚期的关节疾病,因其能有效解决关节病痛,改善关节功能,现已成最普遍的外科手术之一。针对吸烟及尼古丁对于口腔植入体及人工关节的影响展开了研究。

Bain等<sup>[24]</sup>认为吸烟影响植入物的存活率,吸烟者种植体失败率高达11.28%,而非吸烟者仅4.76%。另一方面,Garg<sup>[25]</sup>认为尼古丁可减少巨噬细胞的扩散,从而抑制了特异性及非特异性免疫反应,从而增加了种植体感染风险。Shibli等<sup>[26]</sup>则认为尼古丁可降低了成骨细胞的活性及胶原蛋白的形成,及诱导微血管病变从而导致组织缺血,同时可抑制血细胞增殖及种植体愈合区域的血管反应。但

Royhman 等<sup>[27]</sup>通过测试 Ti-6Al-4 V 种植体的在不同尼古丁浓度中的腐蚀度发现,尼古丁浓度为 5 mg/mL 时腐蚀度最低,而后随着尼古丁浓度增加腐蚀度亦增加,其认为此结果可能与尼古丁可抑制种植体腐蚀,但同时可减少氧化保护膜的形成有关。

Kapadia 等<sup>[28]</sup>研究烟草对全髌人工关节置换术患者的术后并发症及手术成功率的影响,认为烟草可降低术后的成功率(吸烟 92%,非吸烟 99%),增加并发症的发生率(吸烟 3.6%,非吸烟 0%),同时可造成手术创口血流下降,对骨矿化产生不利影响,从而造成植入体的易松动及不稳定。无独有偶,Duchman 等<sup>[29]</sup>回顾性研究认为吸烟可增加人工关节置换(膝关节或髌关节)术后短期内并发症(术后 30 d 内)的发生率;较非吸烟患者,吸烟患者有较高的伤口并发症风险(1.8%),尤其以深部伤口感染多见,既往有吸烟史患者的术后并发症亦较高(6.9%)。Hawn 等<sup>[30]</sup>认为吸烟时间长于 20 年患者术后并发症较高。目前尚无专门针对尼古丁对关节置换术患者的影响的研究。

目前吸烟对骨骼系统的不利影响已众人周知,戒烟以后不利影响是否消除成为大家关注的重点。Riebel 等<sup>[31]</sup>发现尼古丁戒断 2 周内骨吸收持续存在。Hapidin 等<sup>[5]</sup>认为戒烟两个月不能扭转吸烟带来的不利影响,但考虑研究结果可能和给药途径、剂量、年龄、测量指标等有关。在另研究<sup>[32]</sup>显示戒烟可以降低男性 5 年后髌部骨折的风险,而女性戒烟 10 年后效益才会展现出来<sup>[33]</sup>。戒烟有显著效益毋庸置疑,但可能需要数十年的恢复才能消除其不良反应。

### 【 参 考 文 献 】

[ 1 ] Agaku IT, King BA, Dube SR. Current cigarette smoking among adults - United States, 2005-2012 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2014, 63(2): 29-34.

[ 2 ] Domino EF. Tobacco smoking and nicotine neuropsychopharmacology: some future research directions [J]. Neuropsychopharmacology, 1998, 18(6): 456-468.

[ 3 ] Broulik PD, Rosenkrancova J, Ruzicka P, et al. The effect of chronic nicotine administration on bone mineral content and bone strength in normal and castrated male rats [J]. Horm Metab Res, 2007, 39(1): 20-24.

[ 4 ] 刘文和,刘忠厚,陈鹏,等. 吸烟对原癌基因 c-fos 在骨组织表达的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2010, 16(11): 819-823.

[ 5 ] Hapidin H, Othman F, Soelaiman IN, et al. Effects of nicotine administration and nicotine cessation on bone histomorphometry and bone biomarkers in Sprague-Dawley male rats [J]. Calcif

Tissue Int, 2011, 88(1): 41-47.

- [ 6 ] 杨阳,王亚薇,马信龙,等. 长期尼古丁摄入对大鼠骨内微结构及机体氧化应激状态影响的实验研究 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2016, 30(12): 1493-1497.
- [ 7 ] 刘颖凤,王小竞,王庆昱,等. 尼古丁对实验性牙周炎大鼠牙槽骨影响的显微 CT 观察 [J]. 中华口腔医学杂志, 2009, 44(6): 355-359.
- [ 8 ] 赵海霞,马肃,陈力,等. 尼古丁对大鼠不同部位骨钙磷含量和碱性磷酸酶活性的差异影响 [J]. 华西口腔医学杂志, 2013, 31(3): 225-227, 231.
- [ 9 ] 胡航,上官杨帆,张先荣,等. 孕期尼古丁暴露所致子代胎鼠长骨宫内发育迟缓 [J]. 武汉大学学报(医学版), 2015, 36(5): 681-684.
- [ 10 ] Kalpana C, Menon VP. Modulatory effects of curcumin on lipid peroxidation and antioxidant status during nicotine-induced toxicity [J]. Pol J Pharmacol, 2004, 56(5): 581-586.
- [ 11 ] Ozokutan BH, Ozkan KU, Sari I, et al. Effects of maternal nicotine exposure during lactation on breast-fed rat pups [J]. Biol Neonate, 2005, 88(2): 113-117.
- [ 12 ] Nakayama Y, Mezawa M, Araki S, et al. Nicotine suppresses bone sialoprotein gene expression [J]. J Periodontal Res, 2009, 44(5): 657-663.
- [ 13 ] Hernigou J, Schuind F. Smoking as a predictor of negative outcome in diaphyseal fracture healing [J]. Int Orthop, 2013, 37(5): 883-887.
- [ 14 ] Salvi AE, Chelnokov AN, Roda S. Smoking effects in a distal tibia fracture treated with external fixation [J]. Orthop Nurs, 2016, 35(6): 426-428.
- [ 15 ] Scolaro JA, Schenker MI, Yannascoli S, et al. Cigarette smoking increases complications following fracture: a systematic review [J]. J Bone Joint Surg Am, 2014, 96(8): 674-681.
- [ 16 ] 戴冠东,刘国辉,刘东云,等. 尼古丁对大鼠骨折愈合及血管内皮生长因子表达影响的实验研究 [J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(8): 3431-3434.
- [ 17 ] Gullihorn L, Karpman R, Lippiello L. Differential effects of nicotine and smoke condensate on bone cell metabolic activity [J]. J Orthop Trauma, 2005, 19(1): 17-22.
- [ 18 ] Grgurevic L, Macek B, Mercep M, et al. Bone morphogenetic protein (BMP) 1-3 enhances bone repair [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 408(1): 25-31.
- [ 19 ] Zheng LW, Ma L, Cheung LK. Changes in blood perfusion and bone healing induced by nicotine during distraction osteogenesis [J]. Bone, 2008, 43(2): 355-361.
- [ 20 ] Bornmyr S, Svensson H. Thermography and laser-Doppler flowmetry for monitoring changes in finger skin blood flow upon cigarette smoking [J]. Clin Physiol, 1991, 11(2): 135-141.
- [ 21 ] Mosely LH, Finseth F. Cigarette smoking: impairment of digital blood flow and wound healing in the hand [J]. Hand, 1977, 9(2): 97-101.
- [ 22 ] Wozney JM. Using purified protein to clone its gene [J]. Methods Enzymol, 1990, 182: 738-751.
- [ 23 ] Fang MA, Hahn TJ. Effects of interleukin-6 on cellular function

- in UMR-106-01 osteoblastlike cells [J]. *J Bone Miner Res*, 1991, 6(2): 133-139.
- [24] Bain CA, Moy PK. The association between the failure of dental implants and cigarette smoking [J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1993, 8(6): 609-615.
- [25] Garg A. Pathophysiology of tobacco use and wound healing [J]. *Dent Implantol Update*, 2010, 21(1): 1-4.
- [26] Shibli JA, Piattelli A, Iezzi G, et al. Effect of smoking on early bone healing around oxidized surfaces: a prospective, controlled study in human jaws [J]. *J Periodontol*, 2010, 81(4): 575-583.
- [27] Royhman D, Dominguez-Benetton X, Yuan JC, et al. The Role of Nicotine in the corrosive behavior of a Ti-6Al-4V dental implant [J]. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2015, 17(Suppl 2): e352-e363.
- [28] Kapadia BH, Issa K, Pivec R, et al. Tobacco use may be associated with increased revision and complication rates following total hip arthroplasty [J]. *J Arthroplasty*, 2014, 29(4): 777-780.
- [29] Duchman KR, Gao Y, Pugely AJ, et al. The effect of smoking on short-term complications following total hip and knee arthroplasty [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2015, 97(13): 1049-1058.
- [30] Hawn MT, Houston TK, Campagna EJ, et al. The attributable risk of smoking on surgical complications [J]. *Ann Surg*, 2011, 254(6): 914-920.
- [31] Riebel GD, Boden SD, Whitesides TE, et al. The effect of nicotine on incorporation of cancellous bone graft in an animal model [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1995, 20(20): 2198-2202.
- [32] Hoidrup S, Prescott E, Sorensen TI, et al. Tobacco smoking and risk of hip fracture in men and women [J]. *Int J Epidemiol*, 2000, 29(2): 253-259.
- [33] Cornuz J, Feskanich D, Willett WC, et al. Smoking, smoking cessation, and risk of hip fracture in women [J]. *Am J Med*, 1999, 106(3): 311-314.

(收稿日期: 2018-06-25; 修回日期: 2018-10-18)

#### (上接第 1316 页)

- [4] 侯玉芬, 刘政. 下肢深静脉血栓形成诊断及疗效标准 (2015 年修订稿) [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2016, 22(5): 520-521.
- [5] Burgers PT, Hoogendoorn M, Van Woensel EA, et al. Total medical costs of treating femoral neck fracture patients with hemi- or total hip arthroplasty: a cost analysis of a multicenter prospective study [J]. *Osteoporosis Int*, 2016, 27(6): 1999-2008.
- [6] 白志刚, 宋强, 程锁利, 等. 四种手术方式治疗高龄骨质疏松性股骨转子间骨折的回顾性分析 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(6): 790-794.
- [7] 李嘉, 戴海峰, 陈永良, 等. 全髋关节置换术治疗老年严重骨质疏松性股骨转子间骨折疗效观察 [J]. *山东医药*, 2015, 55(39): 37-39.
- [8] Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. [J]. *New Engl J Med*, 2017, 377(14): 1319-1330.
- [9] 陈俊南, PRANESH Kumar Yadav, 唐赢, 等. 利伐沙班和依诺肝素预防人工膝关节置换术后下肢深静脉血栓的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(2): 108-110.
- [10] 陆惠平, 刘彦儒, 高培培, 等. 低分子肝素与利伐沙班预防老年患者骨折置换术后双下肢深静脉血栓的有效性和安全性比较 [J]. *中国药房*, 2017, 28(18): 2480-2482.
- [11] 付亚辉, 王鹏飞, 王宝辉, 等. 老年髋部骨折患者围手术期深静脉血栓形成的发生规律及血浆 D-二聚体的变化特点 [J]. *中华创伤骨科杂志*, 2016, 18(8): 668-672.
- [12] Wang M, Zhang H, Dong R, et al. Compatible stability study of panax notoginseng saponin (PNS) injection (Xueshuantong ©) in combination with 47 different injectables [J]. *Biomed Chromatogr*, 2016, 30(10): 1599-1610.
- [13] 陈松芳, 邹明, 何志勇, 等. 奥扎格雷钠注射液联合亚低温治疗颅脑外伤急性脑梗死的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(3): 206-208.
- [14] 李建鹏, 王崢. 血栓通联合前列地尔治疗下肢动脉硬化闭塞症的有效性及其血液流变学的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(6): 159-162.
- [15] 王亮, 马远征, 张妍, 等. 北京海淀区中老年妇女骨质疏松性骨折情况调查研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(5): 580-582.
- [16] 叶向阳, 汤立新, 程省, 等. 骨密度对骨质疏松性椎体压缩性骨折 PKP 术后骨折再发风险的评估价值 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(2): 154-158.
- [17] 阳春华, 胡余明, 李梓民. 三七杜仲颗粒对去势雌性大鼠骨密度的影响 [J]. *实用预防医学*, 2014, 21(7): 874-876.
- [18] 展磊, 魏秋实. 补肾活血药对绝经后骨质疏松妇女血清骨代谢因子的调控作用 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(9): 1128-1132.
- [19] 陈叶飞, 付笑影. 基于血管生成探讨活血化瘀法对骨质疏松的防治作用 [J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(4): 735-737.
- [20] 陈其宽, 江勇, 陆永刚. 骨折术后采用中医活血化瘀类药物治疗的近期及远期疗效分析 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(4): 936-938.

(收稿日期: 2018-07-18; 修回日期: 2018-10-26)