

PCBs 对骨代谢影响的相关机制研究进展

王慧 郭晓英*

中国医科大学公共卫生学院, 辽宁 沈阳 110122

中图分类号: R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 06-0924-04

摘要: 多氯联苯 (polychlorinated biphenyls, PCBs) 是一种已知的持久性有机污染物, 具有亲脂性、迁移性和高毒性的特性, 可在机体的脂肪组织中蓄积。PCBs 因其对人体健康的危害备受关注, 研究发现 PCBs 可引起内分泌紊乱, 具有致癌性、发育毒性和骨骼毒性等。PCBs 的暴露增加了骨骼疾病的发生率和严重程度, 可以增加骨质疏松的风险。PCBs 可通过 ER 依赖的信号通路和 RANK-RANKL 通路发挥模拟雌激素效应、抗雌激素效应和抗雄激素效应, 也能通过调节相关标记基因的表达和细胞凋亡抑制成骨细胞分化和干扰破骨细胞活化等干扰骨代谢, 还可通过影响 microRNAs 的表达调控骨吸收造成骨内稳态失衡, 从而引起骨密度等性质的改变。国内外关于 PCBs 造成骨组织性质改变的内在机制尚未彻底阐明, 笔者就 PCBs 暴露对骨代谢的影响以及相关作用机制进行综述。

关键词: 多氯联苯; 骨密度; 骨质疏松; 骨代谢

Progress of the mechanism of effect of PCBs on bone metabolism

WANG Hui, GUO Xiaoying*

School of Public Health, China Medical University, Shenyang 110122, China

* Corresponding author: GUO Xiaoying, Email: guoxy@cmu.edu.cn

Abstract: Polychlorinated biphenyls (PCBs) are known as persistent organic pollutants (POPs) with lipophilic, migratory, and highly toxic properties. PCBs has attracted much attention because of its harm to human health. Studies have found that PCBs can cause endocrine disorders and have carcinogenicity, developmental toxicity, and skeletal toxicity. Exposure to PCBs increases the incidence and severity of bone disease and increases the risk of osteoporosis. PCBs play an estrogen-like effect, anti-estrogen effect, or anti-androgen effect via ER dependent signaling pathway and the RANK-RANKL pathway. They also inhibit osteoblast differentiation and interfere osteoclast activation through regulation of related marker gene expression and cell apoptosis. In addition, PCBs cause bone homeostasis unbalance by interfering the expression of microRNAs to regulate bone resorption, resulting in the change in bone mineral density. The internal mechanism of bone tissue property changes induced by PCBs has not been fully elucidated. This article reviews the effect of PCBs exposure on bone metabolism and its mechanism.

Key words: polychlorinated biphenyls; bone mineral density; osteoporosis; bone metabolism

骨是一种内分泌器官^[1], 由钙化的细胞外基质和多种细胞组成。间充质干细胞可分化为成骨细胞和脂肪细胞等细胞, 其中成骨细胞分泌多种蛋白质构成骨基质并矿化参与骨形成。破骨细胞由多个单核细胞融合而成, 将骨分解成矿物质和胶原成分进行骨吸收^[2]。骨内稳态是通过成骨细胞和破骨细胞对骨重塑和骨吸收的动态平衡来维持的^[3]。

多氯联苯 (polychlorinated biphenyls, PCBs) 是普

遍存在的持久性有机污染物^[4]。PCBs 具有很高的亲脂性和稳定性, 很容易在食物链中积累, 并集中在脂肪组织中^[5]。20 世纪 80 年代大部分国家禁止了 PCBs 的生产和使用, 但由于其疏水特性和非常稳定的化学结构特征, PCBs 在土壤和沉积物中仍然存在, 依然对环境健康构成威胁^[6]。目前仍在使用的含有 PCBs 的产品和设备有油漆、粘合剂、阻燃剂、液压系统和变压器等^[7]。PCBs 可引起各种不良影响包括内分泌紊乱、致癌性以及免疫、神经、发育和生殖毒性^[8]。暴露于 PCBs 还可导致骨骼损害, 影响成骨细胞和破骨细胞活性, 降低血清标志物水平和骨钙水平。本文就 PCBs 暴露对骨代谢的影响以

基金项目: 中国医科大学大学生创新创业训练计划资助项目 (201810159113)

* 通信作者: 郭晓英, Email: guoxy@cmu.edu.cn

及相关机制作以综述。

1 PCBs 暴露与骨质疏松

骨质疏松症是一种全身骨骼疾病,其特征是骨量低、骨组织微结构恶化,导致骨脆性增加,易患骨折^[8]。众多实验和队列研究表明 PCBs 暴露可导致骨骼不同程度的改变,尤其在骨密度(bone mineral density, BMD)上更为明显,且骨密度的改变与暴露浓度的变化有一定的相关性。Holliday 等^[7]发现经 PCBs 暴露的海龟股骨与未暴露组相比骨密度和体积较小,空隙面积更大。Daugaard- Petersen 等^[9]调查发现,东格陵兰岛北极熊的阴茎骨骨密度低于加拿大北极熊,这可能是由于东格陵兰岛北极熊体内 PCBs 含量较高所致。骨密度与 PCBs 的回归分析结果表明,在 8 个北极熊亚群体中,阴茎骨的 BMD 随 PCBs 浓度的增加而显著降低^[10]。而 1999-2014 年东格陵兰岛北极熊骨密度与持久性有机污染物的统计模型显示,骨密度与 Σ PCB、 Σ HCH、 Σ HCb 和 Σ PBDE 呈显著正相关^[9,11]。在队列研究中也发现 PCBs 暴露与骨密度呈相关性但结论并不一致。在瑞典 115 名男性普通队列中,血清 PCB 167 浓度与骨密度呈正相关,而基于单因素分析一组瑞典渔民及其妻子的队列可见其血清 PCB 153 浓度与 BMD 呈负相关,但经年龄和体重指数调整后,两者之间的相关性不显著^[12]。上述研究结果均可作为 PCBs 暴露对骨密度影响的佐证,骨密度可能随 PCBs 的浓度增加而增加,也可能随 PCBs 浓度的增加而减少,其结果的差异也许与物种、年龄、性别、地理位置、暴露时间及同系物的种类不同有关。

PCBs 可通过内分泌干扰造成骨质疏松^[9]。以西部哈德逊北极熊为参照组计算东格陵兰岛北极熊亚群骨质疏松症的 T 评分指数为 -1.44,提示存在骨质减少的风险^[9]。暴露于内分泌干扰物的北极熊的风险商数估计和 T 评分表明 PCBs 可能在一个导致骨密度降低和骨折风险增加的进展的范围^[10]。Daugaard-Petersen 等^[11]在计算 T 分时发现东格陵兰岛北极熊雄性在持久性有机污染物污染期间有发生骨量减少的危险($-2.5 < T < -1$),此外还发现接触特定的 PCBs 同系物会导致北极熊骨密度增加,从而降低骨弯曲强度和损害骨质量。加拿大詹姆斯湾东部克里妇女的二噁英样化合物与骨质量的一项横断面研究显示二噁英样 PCBs(DL-PCBs)105 和 118 血浆浓度增加 1 $\mu\text{g/L}$,刚度指数(衡量骨骼质量/强度的指标)下降 -0.22% 和 -0.04%,二噁英样 PCB 105

和 118 与刚度指数呈负相关^[8]。

从上述骨密度和 T 评分分析可知,PCBs 暴露可影响骨密度和骨弯曲强度,引起骨量减少,增加骨质疏松的风险。以上结果也提示 PCBs 能够通过影响骨骼的骨密度等物理特性造成骨骼结构和完整性的破坏,引起骨骼生长异常,因此 PCBs 暴露对骨的危害值得深入探讨。目前关于 PCBs 暴露影响骨密度等物理特性及与骨质疏松关系的内在机制的研究较少,需要更多的研究来进一步解释两者之间的关系。

2 PCBs 暴露影响骨代谢的作用机制

2.1 PCBs 与成骨细胞和破骨细胞活性

2.1.1 PCBs 与相关标记基因的表达: Aroclor 1254 是一种多氯联苯合剂,包含二噁英样和非二噁英样同系物,已经有实验结果证实 Aroclor 1254 对成骨细胞分化的抑制作用主要是由类似二噁英的同系物驱动。Herlin 等^[13]研究发现 Aroclor 1254 降低了标记基因碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和骨钙蛋白(osteocalcin, OCN)的表达,在最高浓度时 PCB 52 增加 ALP 的表达,也增加 OCN 的表达且 OCN 表达程度与 PCB 52 浓度相关。此外,PCB 19 也增加了 OCN 的表达,但其表达程度低于 PCB 52。已有体内实验发现高浓度 PCB 118 可提高成骨细胞的活性^[14]。PCBs 通过降低或增加 ALP 和 OCN 等标记基因的表达来提高或降低成骨细胞和破骨细胞活性,且二噁英类和非二噁英类同系物对成骨细胞分化的作用可能相反。目前 PCBs 影响破骨细胞和成骨细胞活性的研究较少,同时介导其干扰成骨细胞和破骨细胞活性的机制仍有待进一步探索。

2.1.2 PCBs 与 microRNAs: MicroRNAs (miRNAs) 是由 19~24 个核苷酸组成的进化保守的单链非编码 RNA 分子,它们主要通过与靶 mRNAs 的 3'-非翻译区(UTR)结合,在转录后水平上来抑制靶基因的表达,从而抑制翻译^[15]。研究发现 miR-338-3p、miR-185 和 miR-217 等 microRNAs 参与了骨重塑与骨吸收的动态平衡。Sun 等^[16]采用 M-CSF 和 RANKL 诱导小鼠 RAW264.7 细胞,发现过量表达 miR-338-3p 可促进破骨细胞形成。Cui 等^[17]的研究结果表明阻断 miR-185 的表达可增加骨质疏松症患者的骨形成。Yang 等^[18]报告 miR-217 可降解 Runt 相关转录因子 2(Runx2)从而抑制成骨分化。Ju 等^[5]将斑马鱼胚胎暴露于 PCB 1254,结果显示 miR-21 表达上调,敲除 miR-21 可减轻 PCB 1254 对骨成型蛋白受体 II (BMPRII) 的抑制作用。miRNA

可抑制破骨细胞的骨吸收和成骨细胞的骨形成,而PCBs暴露可上调相关miRNA的表达,从而干扰破骨细胞和成骨细胞的分化,导致骨吸收及重建过程受损,造成骨内稳态失衡进而引起骨骼发育异常。PCBs通过microRNAs抑制骨发育相关蛋白和成骨及破骨细胞表达的研究还不够深入,关于其影响骨生长发育和重塑的内在机制有待进一步阐明。

2.1.3 PCBs与细胞凋亡:细胞凋亡是为维持内环境稳态,在基因调控下进行的细胞自主性死亡过程。细胞凋亡的途径主要有3条:线粒体途径、死亡受体途径和内质网途径。成骨细胞和破骨细胞的异常凋亡是引起骨质疏松的重要致病机制。成骨细胞可通过磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3k)/Akt、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)及 Ca^{2+} /CaM等信号通路经线粒体途径凋亡^[19]。由于细胞系统和PCB同系物的不同,PCBs可促进或减少细胞凋亡^[20]。李敏超等^[21]通过研究发现PCB 118可诱导胰腺 β 肿瘤细胞(INS-1细胞)凋亡,同时PCB 118处理后凋亡相关蛋白Cleaved Caspase-3表达上调。路赵硕等^[22]报告PCB 118、PCB 138、PCB 153及PCB 180均可抑制细胞活性,且随着剂量的增加,细胞存活率降低,凋亡率增加。目前尚没有PCBs诱导或抑制成骨和破骨细胞凋亡的相关实验的报道,但上述研究提示PCBs可能通过PI3k/Akt、MAPK及 Ca^{2+} /CaM等信号通路经线粒体途径促进或减少成骨细胞凋亡,从而影响骨重塑和骨骼发育,甚至引起骨质疏松,但PCBs是否影响成骨和破骨细胞凋亡及相关机制仍需要深入研究。

2.2 PCBs与模拟雌激素效应以及抗雌激素和抗雄激素效应

雌激素、孕酮和雄激素等性激素是骨代谢的关键调节因子,雌激素主要通过雌激素受体(ER)结合影响破骨细胞的骨吸收和成骨细胞的骨形成^[3,23]。雄激素属类固醇激素,通过雄激素受体在骨骼的生长发育中也发挥重要作用,雄激素缺乏可引起骨质疏松^[24]。

2.2.1 PCBs模拟雌激素效应与RANK-RANKL通路:雌激素可通过ER依赖的信号通路发挥雌激素效应^[25],经典的雌激素受体包括雌激素 α 和雌激素 β 受体,两种受体都存在于成骨细胞和破骨细胞中,雌激素受体对骨的主要作用是通过间接调节破骨细胞功能来减少骨吸收^[3,23]。研究表明PCB 153和PCB 126均有雌激素活性,PCB 126通过诱导雌激

素受体 α (ER α)的表达且进一步促进ER α 中心的转录表现出强烈的雌激素样作用,PCB 153也被证明具有类似但较弱的激活ER信号的能力^[25]。大量研究证实了PCBs可以发挥模拟雌激素效应但研究结果并不一致,这些差异可能是由不同的暴露浓度、实验策略和不同研究中使用的细胞类型^[25]和同系物平面结构造成的,确切的原因还需要继续探索。OPG/RANK/RANKL是调控骨代谢的经典通路,成骨细胞产生RANKL激活信号转接器分子,如肿瘤坏死因子受体相关因子- κ B配体6(TNF receptor-associated factor- κ B ligand 6, TRAF6)。TRAF6与RANK结合从而使下游信号通路NF- κ B和激活蛋白1(activator protein 1, AP-1)活化并诱导破骨细胞关键调节因子NFAT-c1的表达,干扰这些信号通路会导致过多的破骨细胞过度形成和病理性骨丢失^[3]。RANKL是破骨细胞形成的关键驱动因素之一,性激素减少引起的骨吸收增加与RANKL的表达有关。雌激素可以通过抑制RANKL诱导的破骨细胞的表达和形成来干扰骨代谢。Yachiguchi等^[14]用PCB 118处理金鱼,结果显示其可促进金鱼成骨细胞RANKL mRNA的表达,由此认为PCB 118可能通过RANK-RANKL通路促进破骨细胞的发生。PCBs通过ER依赖的信号通路和RANKL通路模拟雌激素效应来抑制骨相关蛋白的表达和促进破骨细胞的过度形成使骨吸收增加,从而破坏骨内稳态引起骨重塑和骨的发育异常,但其模拟雌激素效应的具体机制和信号通路有待进一步研究。

2.2.2 PCBs抗雌激素和抗雄激素效应:目前关于PCBs的抗雌激素效应和抗雄激素效应研究较少,PCB 180体外毒性数据显示其具有弱抗雌激素的能力和温和抗雄激素效力。闫月明等^[26]将食蚊鱼暴露于0.4 $\mu\text{g/L}$ PCBs,结果显示食蚊鱼第15椎体脉棘的长度显著降低且出现骨骼形态雄性化,表明一定浓度的PCBs暴露会诱发抗雌激素效应。目前尚无研究阐述PCBs引起抗雌和抗雄激素效应的内在机制,PCBs是否通过ER依赖的信号通路或者RANK-RANKL通路或者其他途径发挥抗雌激素和抗雄激素效应从而干扰骨骼发育仍有待深入探索。

3 小结

PCBs作为持久性有机污染物,由于其蓄积性、高毒性和生物半减期长,对人类健康的威胁不容忽视。迄今为止,已有调查和研究表明PCBs暴露影响骨密度和骨强度,但其与骨密度及骨质疏松症的

关系和机制需要进一步的探讨。此外,PCBs暴露影响成骨细胞分化和破骨细胞活性,通过诱导细胞凋亡、模拟雌激素等效应和RANK-RANKL信号通路以及调控miRNA的表达来影响骨骼发育的生物学机制仍不确定。Brankovič等^[6]将Wistar大鼠的仔鼠暴露于平面PCB 169,结果显示哺乳期暴露于PCB 169导致仔鼠股骨变短变薄,骨内膜和骨膜周长减少,总横截面积和髓质面积更小,骨钙水平降低,提示PCBs暴露对围生期仔鼠的骨骼发育有一定的损害,但目前关于围生期PCBs暴露对幼骨影响的研究较少,PCBs暴露是否影响围生期胎儿骨骼发育以及是否会引起成年期骨质疏松的问题也有待解决。因此,为了解PCBs暴露对人类骨骼发育的危害,探寻其可能引起骨质疏松的机制,有必要进行PCBs对骨发育和骨重塑的深入研究。

【参 考 文 献】

- [1] Lejonklou MH, Christiansen S, Öberg J, et al. Low-dose developmental exposure to bisphenol a alters the femoral bone geometry in wistar rats[J]. *Chemosphere*, 2016, 164: 339-346.
- [2] Atkinson EG, Delgado-Calle J. The emerging role of osteocytes in cancer in bone[J]. *JBMR Plus*, 2019, 3(3): e10186.
- [3] Thent ZC, Froemming GRA, Muid S. Bisphenol a exposure disturbs the bone metabolism: An evolving interest towards an old culprit[J]. *Life Sci*, 2018, 198:1-7.
- [4] Cai JL, Liu LL, Hu Y, et al. Polychlorinated biphenyls impair endometrial receptivity in vitro via regulating mir-30d expression and epithelial mesenchymal transition[J]. *Toxicology*, 2016, 365: 25-34.
- [5] Ju L, Zhou Z, Jiang B, et al. miR-21 is involved in skeletal deficiencies of zebrafish embryos exposed to polychlorinated biphenyls[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2017, 24(1): 886-891.
- [6] Brankovič J, Jovanovski S, Jevnikar P, et al. Alterations in geometry, biomechanics, and mineral composition of juvenile rat femur induced by nonplanar PCB-155 and/or planar PCB-169[J]. *Environ Toxicol*, 2017, 32(4): 1135-1146.
- [7] Ming-Ch'eng Adams CI, Baker JE, Kjellerup BV. Toxicological effects of polychlorinated biphenyls (PCBs) on freshwater turtles in the United States[J]. *Chemosphere*, 2016, 154: 148-154.
- [8] Paunescu AC, Dewailly E, Dodin S, et al. Dioxin-like compounds and bone quality in cree women of eastern james bay (Canada): a cross-sectional study[J]. *Environ Health*, 2013, 12(1): 54.
- [9] Daugaard-Petersen T, Langebak R, Rigét FF, et al. Persistent organic pollutants and penile bone mineral density in east greenland and canadian polar bears (*Ursus maritimus*) during 1996-2015[J]. *Environ Int*, 2018, 114: 212-218.
- [10] Sonne C, Dyck M, Rigét FF, et al. Penile density and globally used chemicals in Canadian and Greenland polar bears[J]. *Environmental Research*, 2015, 137: 287-291.
- [11] Daugaard-Petersen T, Langebak R, Rigét FF, et al. Persistent organic pollutants, skull size and bone density of polar bears (*Ursus maritimus*) from East Greenland 1892-2015 and Svalbard 1964-2004[J]. *Environmental Research*, 2018, 162: 74-80.
- [12] Fukushi J, Tokunaga S, Nakashima Y, et al. Effects of dioxin-related compounds on bone mineral density in patients affected by the Yusho incident[J]. *Chemosphere*, 2016, 145:25-33.
- [13] Herlin M, Öberg M, Ringblom J, et al. Inhibitory effects on osteoblast differentiation in vitro by the polychlorinated biphenyl mixture Aroclor 1254 are mainly associated with the dioxin-like constituents[J]. *Toxicology in Vitro*, 2015, 29(5): 876-883.
- [14] Yachiguchi K, Matsumoto N, Haga Y, et al. Polychlorinated biphenyl (118) activates osteoclasts and induces bone resorption in goldfish[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2014, 21(10): 6365-6372.
- [15] Waugh CA, Arukwe A, Jaspers VLB. Deregulation of microRNA-155 and its transcription factor NF- κ B by polychlorinated biphenyls during viral infections[J]. *APMIS*, 2018, 126(3): 234-240.
- [16] Sun Q, Zhang B, Zhu W, et al. A potential therapeutic target for regulating osteoporosis via suppression of osteoclast differentiation[J]. *J Dent*, 2019, 82: 91-97.
- [17] Cui Q, Xing J, Yu M, et al. Mmu-miR-185 depletion promotes osteogenic differentiation and suppresses bone loss in osteoporosis through the Bgn-mediated BMP/Smad pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 172.
- [18] Yang L, Zeng Z, Kang N, et al. Circ-VANGL1 promotes the progression of osteoporosis by absorbing miRNA-217 to regulate RUNX2 expression[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(3): 949-957.
- [19] 翁文玉, 郝烨华, 张瑜生, 等. 线粒体途径相关信号通路对成骨细胞凋亡的作用[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(12): 1665-1670.
- [20] Raggi F, Russo D, Urbani C, et al. Divergent effects of dioxin- or non-dioxin-like polychlorinated biphenyls on the apoptosis of primary cell culture from the mouse pituitary gland[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146729.
- [21] 李敏超, 吴敏, 顾刘宝, 等. 威灵仙水提物对多氯联苯诱导胰岛细胞凋亡的保护作用研究[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(10): 4616-4619.
- [22] 路赵硕, 朱敬丽, 王鑫鑫, 等. 多氯联苯诱导小胶质细胞凋亡及钙离子紊乱[J]. *卫生研究*, 2018, 47(1):108-112.
- [23] 李微, 张博, 张雨薇, 等. 雌激素调节骨代谢作用的研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(2): 262-266.
- [24] 杨政兴, 陈忠铭, 刘美宝, 等. 雄激素受体抑制剂对大鼠成骨细胞的作用分析[J]. *临床合理用药杂志*, 2017, 10(34): 80-81.
- [25] Qian Y, Zhang S, Guo W, et al. Polychlorinated biphenyls (PCBs) inhibit hepcidin expression through an estrogen-like effect associated with disordered systemic Iron homeostasis[J]. *Chem Res Toxicol*, 2015, 28(4): 629-640.
- [26] 闫月明, 方展强. 多氯联苯暴露对食蚊鱼 CYP19 α 和 VTG α 基因的表达及骨骼形态雄性化的影响[J]. *生态毒理学*, 2016, 11(2): 257-265.

(收稿日期: 2019-04-10;修回日期: 2019-05-10)