

· 综述 ·

微重力引起的骨质丢失研究进展

张世明 尹文哲 陶天遵 陶树清* 夏玉城 朱立宇

哈尔滨医科大学附属第二医院,黑龙江 哈尔滨 150001

中图分类号: R-1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 08-1231-04

摘要: 人类对太空的探索日益频繁,然而太空微重力会引起航天员骨质丢失,对航天员的健康造成损害。因此,有研究者通过航天实验及模拟微重力实验研究微重力下骨质丢失的发生机制及解决措施。微重力会引起成骨细胞和破骨细胞代谢活动改变,并引起机体对钙离子新陈代谢的改变。航天微重力导致的骨质丢失是微重力和太空射线共同作用的结果。本文将对微重力所致骨质丢失的发生机制和治疗对策加以概述。

关键词: 微重力;骨质丢失;成骨细胞;破骨细胞;对策

Research progress of bone loss induced by simulated microgravity

ZHANG Shiming, YIN Wenzhe, TAO Tianzun, TAO Shuqing*, XIA Yucheng, ZHU Liyu

The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

* Corresponding author: TAO Shuqing, Email: 1872493345@qq.com

Abstract: Human exploration of space is becoming more and more frequent. However, space microgravity will cause bone loss in astronauts, which will causes damage to the astronauts' health. Therefore, some researchers have studied the mechanism and solution of bone loss under microgravity through the aerospace experiments and the simulated microgravity experiments. Metabolisms of bone loss induced by simulated microgravity, osteoclasts and calcium ions are changed by microgravity. The bone loss caused by aerospace microgravity is the result of the combined action of microgravity and space rays. In this review, the mechanism and treatment of bone loss induced by simulated microgravity are summarized.

Key words: microgravity; bone loss; osteoblasts; osteoclasts; countermeasure

随着科技的发展,人类探索的脚步逐渐迈向太空。对于现阶段而言,太空是神秘的甚至是致命的。航天医学为人类飞向太空提供了生命与健康的支持,是航天员在空间站中健康生存的基本保障^[1]。从1961年第一位航天员进入太空开始,科学家就对航天员的各项生命体征进行监控^[2]。研究表明,航天员普遍存在骨质及肌肉质量降低、免疫功能下降等问题。如今,研究者致力于探索人体在航天飞行中发生的生理学变化,并制定相应的应对方案。长期的航天飞行会极大地影响航天员的身体健康。失重状态使承重骨缺少机械应力,导致承重骨骨质流失。失重状态也可以导致体液的异常分布,增加头部的血液供应,导致面部肿胀^[3]。

本文将综述微重力下骨量丢失相关的骨细胞及

钙盐代谢情况,并对微重力引起的骨质丢失的应对策略加以概述。

1 微重力条件下的骨代谢

在长期航天飞行和短期航天飞行中,航天员都会发生骨质丢失,这个现象可以在地面用人和动物及细胞层面的试验进行重现。因为航天实验成本昂贵而且实验机会稀少,所以现阶段很多微重力引起的骨质丢失研究都是基于地面的模拟微重力实验^[4]进行的。动物模拟微重力实验的结果不可以用于替代人体变化的实际情况,但对于人体变化的研究有参考价值。航天员骨质丢失主要发生于承重骨,例如骨盆、股骨、脊柱的骨量丢失最严重。一些经历过六个月航天任务的航天员其骨盆、股骨和脊柱的骨量丢失甚至超过10%^[5]。研究者通过卧床试验模拟微重力研究女性的骨密度(bone mineral density, BMD)和骨矿物质含量(bone mineral

* 通信作者: 陶树清, Email: 1872493345@qq.com

content, BMC)的变化。外周骨定量 CT 和骨密度仪结果显示胫骨远端和股骨近端骨质流失最严重^[6]。Gadomski 等^[7]以绵羊作为模拟微重力试验对象,消除绵羊后肢负重 8 周,试验结果显示绵羊后肢的骨密度、弹性模量、骨小梁数目均显著降低和减少。有实验表明在航天飞行微重力环境下,压力诱导体内糖皮质激素分泌增加。当体内糖皮质激素浓度较高时,骨质会受到损害。因此,糖皮质激素在微重力骨质丢失中也起到了一定的作用^[8]。

人体正常的骨组织不断进行改建活动,包括骨吸收和骨形成两个方面,且这两方面彼此平衡。在平衡过程中发挥作用最大的两种细胞分别为成骨细胞和破骨细胞。然而,微重力会影响成骨细胞的功能,并且诱导激动蛋白微丝破坏和骨质丢失^[9]。成骨细胞增殖受损在微重力诱导中起着重要作用,并且微重力会引起成骨细胞细胞周期不平衡,进而导致成骨细胞异常增殖。Sun 等^[10]的试验发现模拟微重力条件下会激活 miR-181c-5p/cyclin B1 通路,并诱导原代小鼠成骨细胞 g2 期细胞周期阻滞。在正常重力和微重力环境下,小鼠长非编码 RNA 存在差异性表达^[11],这表明微重力下的骨质丢失与分子水平相关。microRNAs 在调节成骨细胞功能方面发挥着重要作用。模拟微重力条件下会激活 miR-103 通路进而抑制 Cav1.2 表达而抑制成骨细胞增殖^[12]。当骨细胞短时间暴露于微重力条件下,会发生细胞外因子和与骨形态相关的蛋白质的改变。甲状旁腺素相关蛋白(PTHrP)在骨小梁分布的成骨细胞与颅骨的成骨细胞中表达存在差异。并且实验^[13]发现甲状旁腺素相关蛋白对微重力条件下的骨细胞也存在调控作用。骨保护蛋白(OPG)/核因子- κ B 受体活化因子(RANK)/核因子- κ B 受体活化因子配体(RANKL)信号通路在破骨细胞分化过程中至关重要,在微重力环境下该通路进一步活化,使破骨细胞分化得到促进,并且肿瘤坏死因子相关的细胞凋亡诱导配体会增加破骨细胞生成^[14]。微重力通过激活 CDKN1a / p21 信号通路改变破骨细胞活性,并且抑制成骨细胞细胞周期^[15]。

2 微重力条件下的钙离子代谢

微重力环境下,人体各器官对钙离子的代谢发生变化。肠吸收的钙离子降低,而通过肾脏排泄的钙离子增高也使得肾结石发生的风险变大,此实验结果在男女之间无显著性差异。虽然骨质丢失与骨矿物质含量存在性别差异,但在微重力条件下男女

之间的生理反应无明显差异^[16-17]。有研究针对 42 名在国际空间站进行长周期工作的航天员(33 名男性,9 名女性),根据运动强度分为不同的组。研究^[17]发现,微重力对骨密度的影响是相同的。并且无论男女,其骨密度变化与肾结石形成的风险也是相同的。航天员在航天过程微重力环境中执行任务返回地球后 3.5~4.5 个月,其肾脏及肠道对钙离子的排泄量依然高于正常水平。增高的骨吸收导致航天飞行中骨量负增长^[18]。在微重力模拟器中进行的小鼠实验^[19]发现,维生素 D 和钙的补充使小鼠股骨部位骨质丢失得到缓解,骨微结构改善,骨密度降低情况有所缓解。所以,在航天飞行中,航天员摄取充足的钙和维生素 D 是有必要的,但航天飞行相比于陆地是不同的,单纯通过摄取钙和维生素 D 无法完全对抗微重力导致的骨质丢失^[20]。

3 太空辐射和微重力对骨的综合作用

在航天飞行中,太空中的电离辐射会损伤骨骼。因此,研究微重力下辐射对骨骼的影响是有必要的。航天员执行航天任务时发生的骨质丢失主要由微重力引起,太空辐射起着次要作用,同时昼夜节律起的作用微乎其微^[21]。辐射剂量低于 2 Gy 时,骨髓间充质干细胞生成破骨细胞增强,而成骨细胞形成受到抑制。当辐射剂量大于 10 Gy 时,成骨能力将明显降低,同时骨质遭到破坏^[22]。随着科技的发展,人类可以在地球表面使用设备模拟微重力环境和电离辐射,并且对于放射生物学的研究也将使航天医学得到发展和进步^[23]。在航天飞行后、模拟微重力和电离辐射下,研究者都检测到了骨组织炎症细胞因子 IL-6 表达增高。IL-6 抑癌蛋白 M(OSM)是骨重塑的一个重要检测指标^[24]。有研究^[25]将大鼠分为四组,一组为单辐射组,一组为单悬吊组,一组为悬吊加辐射组,一组为空白对照组。研究发现悬吊加辐射组的骨质丢失发生率显著高于其它组。

4 微重力引起骨质丢失的对策

白天,人类在地球上的生存方式多数为站着或者坐着,骨骼肌肉系统支撑着这些姿势并驱动人体运动。重力作用于人体产生沿人体纵轴的压力,使骨骼肌肉存在机械力的作用。然而在航天飞行和模拟微重力条件下,人体纵向的压力变得很小甚至消失。因此,骨骼的骨质流失,肌肉变得萎缩。应用抗阻力锻炼设备和双膦酸盐有助于对抗微重力下的骨质丢失^[26]。震动合并抗阻力锻炼设备的疗效强于

单纯抗阻力锻炼设备。在大鼠模拟微重力试验中,硫化氢水溶制剂被证明可以保护骨结构,并促进成骨细胞分化^[27]。骨保护素-Fc是一种细胞核内因子激活剂,可以起到抑制骨吸收的作用。在动物试验^[28]中,骨保护素-Fc成功预防了微重力条件下鼠的骨损伤。在模拟微重力动物试验中,3-羟基丁酸酯表现出了抗骨质丢失作用,且在100 mg/kg用量时3-羟基丁酸酯对抗鼠的骨质丢失起到了最好的作用^[29]。狄诺塞麦(Denosumab)是一种人工合成、完全人源化、可与RANKL结合的单克隆抗体(IgG2抗体),对人源RANKL具有很高的亲和力和特异性,具有较好的骨吸收抑制作用^[30],以破骨细胞RANKL/RANK信号调控通路为靶点的骨质疏松靶向治疗药物,评估狄诺塞麦在微重力环境对抗骨质丢失的作用是很好的研究思路。抗氧化剂、二氢硫酸锌、布洛芬、李子干对骨吸收相关基因有钝化作用,从而可以对抗辐射造成的骨质丢失。有研究者^[31]通过实验,将这几种物质的疗效加一比对,结果发现李子干对于减少骨吸收相关基因的表达最有效。因此,饮食补充李子干可能预防航天飞行中电离辐射引起的骨质疏松。在模拟微重力试验^[32]中,一些中药也表现出了有效的抗骨质丢失作用。大量研究^[33]表明,中医药可以提高骨质疏松症患者的骨密度,改善其疼痛症状,在防治骨质疏松症方面具有独特的优势。探究抗骨质疏松中药在微重力下对抗骨质丢失的作用也是很好的研究方向。冯秀等^[34]以尾吊大鼠模型探究蛇床子对模拟微重力骨质丢失的作用,尾吊给药组相比于对照组骨密度显著提高,OPG/RANKL比值也显著升高,说明蛇床子对模拟微重力骨质丢失有防治作用。骨碎补总黄酮、姜黄素等中药也在模拟微重力试验中证实了其具有防治骨质丢失的作用^[35-36]。

5 总结与展望

人类对太空的探索从未止步。伴随着多学科的发展,人们对于航天微重力引起的骨质丢失的研究也越来越全面。研究者们从细胞水平乃至分子水平探究微重力骨质疏松的发生机制,为揭示微重力骨质疏松的本质并寻找微重力引起的骨质丢失的对策奠定了理论基础。寻找微重力骨质丢失的解决对策主要有两大思路,一是根据微重力骨质丢失发生机制切断其发病途径,二是评估已知药物在微重力环境下抗骨质丢失效果。随着人类在航天领域取得的进步,航天医学也将更加热门。相信在不久的将来,

人们将探寻到更多解决微重力引起骨质丢失的方法。

【参考文献】

- [1] Hodgkinson PD, Anderton RA, Posselt BN, et al. An overview of space medicine[J]. British Journal of Anaesthesia, 2017, 119 (suppl-1):i143-i153.
- [2] Parin VV, Gazonko OG. Soviet experiments aimed at investigating the influence of space flight factors on the physiology of animals and man[J]. Life sciences and space research, 1963, 1:113-127.
- [3] Williams D, Kuipers A, Mukai C, et al. Acclimation during space flight: effects on human physiology[J]. Canadian Medical Association Journal, 2009, 180(13):1317-1323.
- [4] Nagaraja MP, Risin D. The current state of bone loss research: Data from spaceflight and microgravity simulators[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2013, 114(5):1001-1008.
- [5] Orwoll ES, Adler RA, Amin S, et al. Skeletal health in long-duration astronauts: Nature, assessment, and management recommendations from the NASA bone summit[J]. Journal of Bone and Mineral Research, 2013, 28(6):1243-1255.
- [6] Beller G, Belavy DL, Sun L, et al. WISE-2005: Bed-rest induced changes in bone mineral density in women during 60 days simulated microgravity[J]. Bone, 2011, 49(4):858-866.
- [7] Gadowski BC, McGilvray KC, Easley JT, et al. An in vivo ovine model of bone tissue alterations in simulated microgravity conditions[J]. Journal of Biomechanical Engineering, 2014, 136 (2):021020.
- [8] Henneicke H, Li J, Kim S, et al. Chronic mild stress causes bone loss via an osteoblast-specific glucocorticoid-dependent mechanism[J]. Endocrinology, 2017, 158(6):1939-1950.
- [9] Xu H, Wu F, Zhang H, et al. Actin cytoskeleton mediates BMP2-Smad signaling via calponin 1 in preosteoblast under simulated microgravity[J]. Biochimie, Biochimie, 2017, 138: 184-193.
- [10] Sun Z, Li Y, Wang H, et al. miR-181c-5p mediates simulated microgravity-induced impaired osteoblast proliferation by promoting cell cycle arrested in the G2 phase[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(5):3302-3316.
- [11] Feng M, Dang N, Bai Y, et al. Differential expression profiles of long noncoding RNAs during the mouse pronuclear stage under normal gravity and simulated microgravity[J]. Molecular Medicine Reports, 2019, 19(1):155-164.
- [12] Sun Z, Cao X, Hu Z, et al. MiR-103 inhibits osteoblast proliferation mainly through suppressing Cav1.2 expression in simulated microgravity[J]. Bone, 2015, 76:121-128.
- [13] Anne C, David G, Ajay G, et al. The role of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in osteoblast response to microgravity: mechanistic implications for osteoporosis development[J]. PLoS ONE, 2016, 11(7):e0160034.
- [14] Sambandam Y, Baird KL, Stroebel M, et al. Microgravity

- induction of TRAIL expression in preosteoclast cells enhances osteoclast differentiation [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6(1):25143.
- [15] Blaber EA, Dvorochkin N, Lee C, et al. Microgravity induces pelvic bone loss through osteoclastic activity, osteocytic osteolysis, and osteoblastic cell cycle inhibition by CDKN1a/p21 [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(4):e61372.
- [16] Zittermann A, Heer M, Caillot-Augusseau C, et al. Microgravity inhibits intestinal calcium absorption as shown by stable strontium test [J]. *European Journal of Clinical Investigation*, 2000, 30(2000):1036-1043.
- [17] Smith SM, Zwart SR, Heer M, et al. Men and women in space: bone loss and kidney stone risk after long-duration spaceflight [J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2014, 29(7):1639-1645.
- [18] Grigor'ev AI, Larina IM, Morukov BV. Calcium metabolism characteristics in microgravity [J]. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*, 1999, 85(6):835-846.
- [19] Khoshvaghti A, Kouhnavard M, Nasli Esfahani E, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on micro-architectural and densitometric changes of rat femur in a microgravity simulator model [J]. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 2014, 16(6):e18026.
- [20] Heer M, Kamps N, Biener C, et al. Calcium metabolism in microgravity [J]. *European Journal of Medical Research*, 1999, 4(9):357-360.
- 窗体底端
- [21] Zhang YN, Shi WG, Li H, et al. Bone Loss Induced by Simulated Microgravity, Ionizing Radiation and/or Ultradian Rhythms in the Hindlimbs of Rats [J]. *Biomed Environ Sci*, 2018, 31(2):126-135.
- [22] Zhang J, Qiu X, Xi K, et al. Therapeutic ionizing radiation induced bone loss: A review of in vivo and in vitro findings [J]. *Connect Tissue Res*, 2018, 59(6):509-522.
- [23] Grimm D, Wehland M, Pietsch J, et al. Growing tissues in real and simulated microgravity: new methods for tissue engineering [J]. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 2014, 20(6):555-566.
- [24] Goyden J, Tawara K, Hedeon D, et al. The effect of OSM on MC3T3-E1 osteoblastic cells in simulated microgravity with radiation [J]. *PLoS ONE*, 2015, 10(6):e0127230.
- [25] Xu D, Zhao X, Li Y, et al. The combined effects of X-ray radiation and hindlimb suspension on bone loss [J]. *Journal of Radiation Research*, 2014, 55(4):720-725.
- [26] Tanaka K, Nishimura N, Kawai Y. Adaptation to microgravity, deconditioning, and countermeasures [J]. *The Journal of Physiological Sciences*, 2017, 67(2):271-281.
- [27] Karwi QG, Whiteman M, Wood ME, et al. Pharmacological postconditioning against myocardial infarction with a slow-releasing hydrogen sulfide donor, GYY4137 [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 111:442-451.
- [28] Lloyd SA, Morony SE, Ferguson VL, et al. Osteoprotegerin is an effective countermeasure for spaceflight-induced bone loss in mice [J]. *Bone*, 2015, 81:562-572.
- [29] Cao Q, Zhang J, Liu H, et al. The mechanism of anti-osteoporosis effects of 3-hydroxybutyrate and derivatives under simulated microgravity [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(28):8273-8283.
- [30] 张萌萌. Denosumab 与破骨细胞 RANKL/RANK 通路 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(3):385-387, 415.
- [31] Schreurs AS, Shirazi-Fard Y, Shahnazari M, et al. Dried plum diet protects from bone loss caused by ionizing radiation [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6(1):21343.
- [32] Zhu B, Guo H, Hao X J, et al. Mechanism of weightlessness osteoporosis and preventive and therapeutic effect of traditional Chinese medicine [J]. *China Journal of Orthopaedics and Traumatology*, 2012, 25(7):611-616.
- [33] 李祥雨, 姜劲挺, 李建国, 等. 骨质疏松症中药防治研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(2):270-275.
- [34] 冯秀, 何进鹏, 华君瑞, 等. 蛇床子素对模拟微重力引起的骨质流失的防治作用 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(8):99-104.
- [35] Shuanghong S, Ziyang G, Xujun L, et al. Total flavonoids of *drynariae rhizoma* prevent bone loss induced by hindlimb unloading in rats [J]. *Molecules*, 2017, 22(7):1033.
- [36] 辛茂源. 姜黄素减缓模拟微重力诱导的骨质丢失机制的实验研究 [D]. 山东大学, 2016.

(收稿日期: 2019-07-05; 修回日期: 2019-08-09)