

· 综 述 ·

慢性间歇性缺氧导致骨质疏松症的研究进展

易开君, 王帆, 王莲朋, 丁慧勇, 段蔚楠, 李国华

新疆医科大学第二附属医院骨科, 新疆 乌鲁木齐 830000

关键词: 骨质疏松症; 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; 慢性间歇性缺氧; 骨代谢**中图分类号:** R 58 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2017)07-0995-04

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量低下、骨微结构损坏导致骨的脆性增加,从而易发生骨折为特征的全身性代谢性骨病,临床主要表现为骨密度降低,骨皮质变薄,髓腔增宽,骨小梁变少,易于折断^[1]。随着我国人口平均寿命不断延长、老龄化加剧,各种原因引起的骨代谢紊乱越来越普遍,其中针对 OP 的病因研究日益受到医学界重视^[2]。近年研究认为,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)在睡眠中的慢性间歇性缺氧(chronic intermittent hypoxia, CIH)是导致骨代谢平衡紊乱的重要原因。OSAS 是指以上气道解剖及功能异常致患者在夜间睡眠中反复出现 CIH,引起机体反复出现低氧血症、高碳酸血症等的综合征^[3]。近年 OSAS 合并 OP 患者越来越多,但具体导致 OP 的机制尚不明确。目前已知,CIH 可能通过氧化应激、交感神经活性增强和炎症反应,缺氧诱导因子 1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)、生长分化因子 15(growth differentiation factor 15, GDF 15)、脂肪细胞因子 Chemerin 和促使低氧血症反复出现等这些因素破坏成骨细胞(osteoblast)和破骨细胞(osteoclast)之间的动态平衡,导致骨量低下,骨微结构损坏,导致骨的脆性增加,继发 OP。本文就近年来 CIH 导致 OP 的相关研究综述如下。

1 CIH 和 OP 的关系

临床研究发现,OSAS 组患者的骨矿物质含量以及骨密度均较非 OSAS 对照组明显降低,且 OSAS 所致的 CIH 是导致 OP 的主要发病因素^[4]。一项 CIH 实验小鼠模型研究表明,在 CIH 环境中的小鼠生长缓慢,股骨破坏明显多于正常对照组,且股骨骨密度明显低于对照组^[5],可推断 CIH 或通过影响骨代谢的作用继发 OP。目前 CIH 继发 OP 的主要机制见图 1。

2 氧化应激与骨代谢

2.1 活性氧(reactive oxygen species, ROS)与骨代谢

CIH 状态下,机体反复发生低氧/复氧损伤,如缺血-再灌注损伤一样,进一步加重骨组织破坏,使机体长期处于氧化应激状态,氧化与抗氧化体系失调,ROS 及其代谢产物过量集聚^[6]。

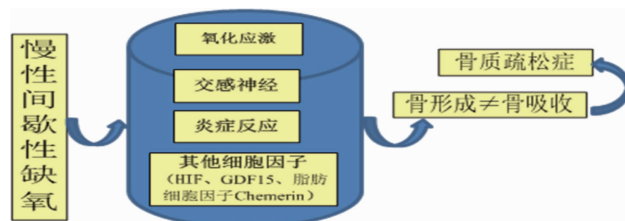


图 1 慢性间歇性缺氧与骨质疏松症的关系

ROS 是生物体内有氧代谢产生的含氧自由基,主要包括超氧阴离子、羟基和过氧化氢。研究发现,ROS 在细胞水平上可引起一系列氧化应激损伤,抑制大部分细胞的分化、生长和增殖,也可激活核转录因子受体活化蛋白配体/NF- κ B 受体活化蛋白/护骨蛋白信号通路(RANKL/RANK/OPG 信号通路),活化 NF- κ B 诱导细胞凋亡^[7]。机体长期处于 CIH 时,ROS 水平增高,引起 RANKL 表达水平上调,OPG 表达水平下降, RANKL/OPG 比值上调,使得 RANKL-RANK 增多,OPG-RANK 减少,促进破骨细胞的形成、分化、成熟,增加骨吸收,最终导致骨组织损伤^[8]。同时,ROS 调节破骨细胞的作用也可通过促进破骨细胞的分化和骨吸收促使骨代谢平衡破坏^[9];在骨吸收过程中,ROS 可降解骨基质,活化破骨细胞及促进破骨细胞分化^[10]。具体机制:破骨细胞内含有胞转小泡,该小泡的功能是将骨基质的降解产物从吸收腔隙转运到基底膜的功能性分泌域,小泡内含抗酒石酸酸性磷酸酶,产生 ROS 破坏骨基质的有机部分;抗氧化蛋白硫氧还蛋白在破骨细胞内有较高的表达,增加部分转录因子对 DNA 的结合,促进破骨细胞的形成;ROS 还可刺激 RANKL 的表达, RANKL 表达于成骨细胞和人骨髓基质细胞(hBMSC),通过与 RANK 结合来调节破骨细胞的分化、活化和存活^[11-12]。

2.2 抗氧化酶与骨代谢

谷胱甘肽和抗氧化酶是机体重要的抗氧化剂。当受到氧化应激攻击时,机体释放大量的抗氧化酶,如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶等,最终引起机体抗氧化能力下降,表现为这些抗氧化酶合成异常,进一步损伤机体^[5,13]。研究发现,低浓度过氧化氢可抑制成骨细胞分化标志物表达及细胞的分化,而高剂量的过氧化氢能诱导成骨细胞的凋亡^[14-15]。过氧化氢可明显升高细胞内的 ROS 水平,激活 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和 NF- κ B 通路而导致 hBMSC 的凋亡^[16-17],而细胞外信号调节激酶抑制剂,可显著逆转过氧化氢导致成骨细胞代谢标志物的下降趋势^[18]。

3 交感神经与骨代谢

研究发现,人类成骨细胞和破骨细胞上存在肾上腺素能受体,与交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)分泌的递质结合对骨代谢动态平衡调节起着重要作用^[19]。当机体长期处于 CIH 时,产生的低氧血症使 SNS 兴奋,刺激肾上腺髓质分泌肾上腺素和去甲肾上腺素(NE),其中交感神经节后纤维大部分释放的递质以去甲肾上腺素为主,与成骨细胞和破骨细胞效应器上的 α 型肾上腺素受体(α -adrenergic receptors, α -ARs)或 β 型肾上腺素受体(β -adrenergic receptors, β -ARs)结合,产生兴奋或抑制作用,影响骨形成和骨吸收^[20]。

SNS 也通过内源性大麻素信号系统(endogenous cannabinoid system, ECS)影响骨代谢作用,机体内存在两种大麻素受体,分别为大麻素受体 1(cannabinoid 1 receptors, CB1Rs)和大麻素受体 2(cannabinoid 2 receptors, CB2Rs),CB1Rs 主要存在于中枢神经系统,CB2Rs 存在于外周神经系统^[21]。CIH 可刺激 ECS,激活交感肾上腺髓质系统,导致 SNS 亢进^[22],交感神经细胞分泌的 NE 可与成骨细胞上的 α -ARs 或 β -ARs 结合,从而减少成骨细胞的数量和功能,成骨细胞的数量及成骨活性对维持骨的代谢平衡非常重要^[4]。另外,ECS 活性物质也可通过激活 CB1Rs 和 CB2Rs,促进 SNS 抑制 NE 的释放和增加 CB2Rs 在破骨细胞上的表达,从而影响骨代谢平衡^[23]。因此,SNS 通过中枢和外周 ECS 途径对骨代谢具有共同的调节作用。

4 炎症反应与骨代谢

CIH 引起低氧/复氧损伤,不仅引起局部炎症反应,还可形成系统性炎症反应^[24]。炎症反应导致免疫细胞分泌炎症因子,进入循环系统,扩散至全身;在这些炎症因子中,肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6 在 OP 的进展中起重要作用^[25-26]。TNF- α 可激活 hBMSC,诱导 RANK、巨噬细胞集落刺激因子及 IL-1 的产生,间接促进破骨细胞的增殖和抑制破骨细胞的凋亡;也可通过 TNF- α 局部聚集直接刺激局部破骨细胞的形成,骨吸收明显大于骨形成,骨胶原成熟、转换和骨矿化受到影响,导致骨量减少^[27]。研究发现,循环系统内的 IL-6 与骨密度水平存在一定相关性,IL-6 也可刺激破骨细胞的形成,并认为在骨重建过程中是刺激骨吸收的关键因素^[25]。因此,由单核-巨噬细胞和 T 细胞产生的 TNF- α 和 IL-6 与破骨细胞活性成正比,它们在调节骨代谢中具有关键性的作用,也是强有力的骨形成和骨吸收因子^[28]。在大鼠的实验中,TNF- α 、IL-6 可上调 RANKL 的表达,RANKL 和 RANK 不仅表达破骨细胞和成骨细胞,还可在单核-巨噬细胞和 T 细胞等免疫细胞中表达,得出结论:骨形成和骨吸收二者之间的平衡也可受免疫系统直接影响^[29]。由此推断 CIH 产生的炎症反应可能通过激活 NF- κ B、TNF- α 和 IL-6 等细胞因子来破坏骨的形成与吸收之间的平衡。

5 细胞因子与骨代谢

5.1 HIF-1 与骨代谢 HIF 是一种特殊的转录因子,在间断

缺氧条件下,对机体低氧的适应性具有一定介导作用,也是一种重要的细胞因子,对成骨细胞/破骨细胞的低氧反应有十分重要的调节作用^[30]。HIF 分为三型,HIF-1 α 型的研究最为广泛,它在机体缺氧条件时维持正常的生理功能方面具有非常重要的意义。研究发现,在 HIF-1 α 高水平表达的情况下,成骨细胞上调可增加血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的高表达,从而促进骨形成^[31]。VEGF 是一种双向调节因子,可以同时作用于成骨细胞和破骨细胞,并保持二者长期处于动态平衡状态^[32]。同时,VEGF 也可自分泌或者旁分泌因子刺激成骨细胞的分化^[33]。在骨代谢动态平衡中,低氧可促进破骨作用和局部血管生成,增加成骨细胞核向 HIF-1 α 基因的核移位,促使 VEGF mRNA 的表达和上调^[34]。已有研究证实,敲除 HIF-1 α 基因的小鼠,表现出急剧增加的骨体积,而 HIF-1 α 过表达小鼠骨骼的直径相对减少^[35]。因此,在成骨细胞的增生和凋亡作用中,HIF-1 α 通路分子可能起关键性作用。

5.2 GDF15 与骨代谢 GDF15 是转化因子- β (transforming growth factor β , TGF- β)超家族之一,以往又称为胎盘骨形态发生蛋白。TGF- β 蛋白家族具有调节成骨和破骨微环境的作用,GDF15 在此过程中起关键性作用,GDF15 作为 TGF- β 蛋白超家族的一员,在成软骨细胞、成骨细胞和破骨细胞中,它含有分化前刺激因子及抗分化刺激因子的作用。当细胞受到缺氧或 CIH 等刺激,它通过激活 P53/P21 后,导致 P53 大量激活,GDF15 表达水平显著提高^[36-37]。P53 蛋白是 HIF-1 α 介导 VEGF 生成的关键调节因子,在 GDF15 高表达时对骨代谢也发挥一定调节作用,它在缺氧状态下可抑制细胞表达 HIF-1 α ^[38]。其中,VEGF 可促进成骨细胞趋化、增殖及分化而直接促使骨形成或通过上调 RunX2 的转录水平来促进骨形成^[39-40]。骨细胞在缺氧时,GDF15 经过旁分泌途径促进破骨细胞的分化或者通过磷酸化 P65 促进破骨细胞的分化及成熟,但抗 GDF15 蛋白可抑制此过程,对成骨和破骨作用进行调节^[41]。因此,GDF15 对破骨细胞的作用与成骨/破骨微环境密切相关。

5.3 脂肪细胞因子 Chemerin 与骨代谢 Chemerin 是一种细胞因子,在白色脂肪组织中具有较多的表达,有学者通过临床研究得出,它主要在脾脏、胸腺、淋巴结以及骨髓脂肪细胞中有较高的表达,骨髓脂肪细胞可作为一个潜在调控系统对成骨细胞/破骨细胞在骨重建过程进行调节^[42]。在 CIH 时,机体为适应缺氧环境,致骨髓脂肪细胞分泌 Chemerin 水平升高^[43]。骨髓脂肪细胞在骨重建时的主要作用是能够分泌 Chemerin,促进骨髓间充质干细胞脂肪细胞分化,通过抑制细胞内的成骨信号(如 RunX2、Osterix、 β -catenin 等)的表达,影响骨形成和骨吸收作用^[44]。因此,Chemerin 在长期缺氧条件下,与 RANKL 的功能类似,都可介导成骨细胞和破骨细胞之间的相互作用,促进骨形成和骨吸收二者之间的平衡。

6 展望

长期处于 CIH 的患者发生 OP 的几率会增大。交感神经活性增强、氧化应激和炎症反应,增加 HIF、GDF15、脂肪细胞

因子 Chemerin 和促使低氧血症反复出现,这些因素可能是 CIH 导致 OP 的主要机制。CIH 是 OSAS 的一系列病理生理改变的重要因素,目前临床上 OSAS 合并 OP 患者还没有得到有效的预防和治疗。我国正处于经济飞速发展和人口老龄化阶段,OSAS 的患病率不断增高且逐渐年轻化,引起的严重后果是 OP 的发病率上升和发生 OP 的年龄提前。OSAS 是重要的睡眠呼吸疾病。睡眠障碍和呼吸疾病的双重作用加快了 OP 发生,而对于合并 OP 的患者还没有公认的有效治疗方案,目前治疗核心是长期间断吸氧解决缺氧问题和早期诊断并治疗 OP。OSAS 在睡眠中的 CIH 是导致骨代谢平衡紊乱的重要原因,通过进一步研究明确 CIH 导致 OP 的发生机制,为更好指导 OSAS 合并 OP 患者的临床诊断、预防及治疗提供重要的参考。

参考文献

- [1] Michael JW, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee[J]. Dtsch Arztebl Int, 2010, 107(9): 152–162.
- [2] Ciric Z, Stankovic I, Pejic T, et al. Osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Med Arch, 2012, 66(6): 385–387.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(1): 9–12.
- [4] Uzkeser H, Yildirim K, Aktan B, et al. Bone mineral density in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Schlaf & Atmung, 2013, 17(1): 339–342.
- [5] Conti MI, Bozzini C, Facorro GB, et al. Lead bone toxicity in growing rats exposed to chronic intermittent hypoxia[J]. Bull Environ Contam Toxicol, 2012, 89(4): 693–698.
- [6] Yamauchi M, Kimura H. Oxidative stress in obstructive sleep apnea: putative pathways to the cardiovascular complications[J]. Antioxid Redox Signal, 2008, 10(4): 755–768.
- [7] Ardawi MS, Qari MH, Rouzi AA, et al. Vitamin D status in relation to obesity, bone mineral density, bone turnover markers and vitamin D receptor genotypes in healthy Saudi pre-and postmenopausal women[J]. Osteoporos Int, 2011, 22(2): 463–475.
- [8] Abdollahi M, Larijani B, Rahimi R, et al. Role of oxidative stress in osteoporosis[J]. Therapy, 2005, 2(5): 787–796.
- [9] Bai XC, Lu D, Bai J, et al. Oxidative stress inhibits osteoblastic differentiation of bone cells by ERK and NF-kappaB[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 314(1): 197–207.
- [10] Selmeçi L. Advanced oxidation protein products (AOPP): novel uremic toxins, or components of the non-enzymatic antioxidant system of the plasma proteome[J]. Free Radic Res, 2011, 45(10): 1115–1123.
- [11] Halleen JM, Räisänen SR, Alatalo SL, et al. Potential function for the ROS-generating activity of TRACP[J]. J Bone Miner Res, 2003, 18(10): 1908–1911.
- [12] Mody N, Parhami F, Sarafian TA, et al. Oxidative stress modulates osteoblastic differentiation of vascular and bone cells[J]. Free Radic Biol Med, 2001, 31(4): 509–519.
- [13] Swanson CM, Shea SA, Stone KL, et al. Obstructive sleep apnea and metabolic bone disease: insights into the relationship between bone and sleep[J]. J Bone Miner Res, 2015, 30(2): 199–211.
- [14] Kumar GK, Rai V, Sharma SD, et al. Chronic intermittent hypoxia induces hypoxia-evoked catecholamine efflux in adult rat adrenal medulla via oxidative stress[J]. J Physiol (Lond), 2006, 575(Pt 1): 229–239.
- [15] Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis[J]. Endocr Rev, 2010, 31(3): 266–300.
- [16] Kaufman JJ, Luo G, Siffert RS. Ultrasound simulation in bone[J]. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 2008, 55(6): 1205–1218.
- [17] Kolár F, Jezková J, Balková P, et al. Role of oxidative stress in PKC-delta upregulation and cardioprotection induced by chronic intermittent hypoxia[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292(1): H224–H230.
- [18] Zhang HS, Wang SQ. Notoinsenoside R1 inhibits TNF-alpha-induced fibronectin production in smooth muscle cells via the ROS/ERK pathway[J]. Free Radic Biol Med, 2006, 40(9): 1664–1674.
- [19] Zaidi M. Neural surveillance of skeletal homeostasis[J]. Cell Metab, 2005, 1(4): 219–221.
- [20] 王杨雨凡, 陈一心. 交感神经系统对骨量调控作用的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(9): 854–860.
- [21] Howlett AC, Barth F, Bonner TI, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors[J]. Pharmacol Rev, 2002, 54(2): 161–202.
- [22] 武月青, 王蓓, 宋璐, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者内源性大麻素系统合成及降解酶水平[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(5): 359–361.
- [23] Tam J, Trembovler V, Di Marzo V, et al. The cannabinoid CB1 receptor regulates bone formation by modulating adrenergic signaling[J]. FASEB J, 2008, 22(1): 285–294.
- [24] Svensson M, Venge P, Janson C, et al. Relationship between sleep-disordered breathing and markers of systemic inflammation in women from the general population[J]. J Sleep Res, 2012, 21(2): 147–154.
- [25] Bon JM, Zhang Y, Duncan SR, et al. Plasma inflammatory mediators associated with bone metabolism in COPD[J]. COPD, 2010, 7(3): 186–191.
- [26] Liang B, Feng Y. The association of low bone mineral density with systemic inflammation in clinically stable COPD[J]. Endocrine, 2012, 42(1): 190–195.
- [27] Teitelbaum SL. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? [J]. Am J Pathol, 2007, 170(2): 427–435.
- [28] Xiong J, O'Brien CA. Osteocyte RANKL: new insights into the control of bone remodeling[J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(3): 499–505.
- [29] García-Pérez MA, Noguera I, Hermenegildo C, et al. Alterations in the phenotype and function of immune cells in ovariectomy-induced osteopenic mice[J]. Hum Reprod, 2006, 21(4): 880–887.
- [30] Lin SK, Shun CT, Kok SH, et al. Hypoxia-stimulated vascular endothelial growth factor production in human nasal polyp fibroblasts: effect of epigallocatechin-3-gallate on hypoxia-inducible factor-1 al-

pha synthesis[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg,2008,134(5):522-527.

[31] Wang Q, Li LH, Gao GD, et al. HIF-1 α up-regulates NDRG1 expression through binding to NDRG1 promoter, leading to proliferation of lung cancer A549 cells [J]. Mol Biol Rep, 2013, 40(5):3723-3729.

[32] Clarkin CE, Gerstenfeld LC. VEGF and bone cell signalling: an essential vessel for communication[J]. Cell Biochem Funct, 2013, 31(1):1-11.

[33] Saran U, Gemini Piperni S, Chatterjee S. Role of angiogenesis in bone repair[J]. Arch Biochem Biophys, 2014, 561(2):109-117.

[34] Gu Q, Gu Y, Shi Q, et al. Hypoxia promotes osteogenesis of human placental-derived mesenchymal stem cells[J]. Tohoku J Exp Med, 2016, 239(4):287-296.

[35] Johnson RW, Schipani E, Giaccia AJ. HIF targets in bone remodeling and metastatic disease[J]. Pharmacol Ther, 2015, 150:169-177.

[36] Sánchez-Duffhues G, Hiepen C, Knaus P, et al. Bone morphogenetic protein signaling in bone homeostasis[J]. Bone, 2015, 80:43-59.

[37] Wu M, Chen G, Li YP. TGF- β and BMP signaling in osteoblast, skeletal development, and bone formation, homeostasis and disease[J]. Bone Res, 2016, 4:16009.

[38] Tsui KH, Hsu SY, Chung LC, et al. Growth differentiation factor-15: a p53-and demethylation-upregulating gene represses cell proliferation,

invasion, and tumorigenesis in bladder carcinoma cells[J]. Sci Rep, 2015, 5:12870.

[39] Liu Y, Berendsen AD, Jia S, et al. Intracellular VEGF regulates the balance between osteoblast and adipocyte differentiation[J]. J Clin Invest, 2012, 122(9):3101-3113.

[40] Zhang W, Zhu C, Wu Y, et al. VEGF and BMP-2 promote bone regeneration by facilitating bone marrow stem cell homing and differentiation[J]. Eur Cell Mater, 2014, 27:1-11.

[41] Hinoi E, Ochi H, Takarada T, et al. Positive regulation of osteoclastic differentiation by growth differentiation factor 15 upregulated in osteocytic cells under hypoxia[J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(4):938-949.

[42] Muruganandan S, Roman AA, Sinal CJ. Adipocyte differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells: Cross talk with the osteoblastogenic program [J]. Cell Mol Life Sci, 2008, 66(2):236-253.

[43] 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]. 中国老年学杂志, 2016, 36(20):5106-5107.

[44] Muruganandan S, Roman AA, Sinal CJ. Role of chemerin/CMKLR1 signaling in adipogenesis and osteoblastogenesis of bone marrow stem cells[J]. J Bone Miner Res, 2010, 25(2):222-234.

收稿日期:2017-03-17 修回日期:2017-04-01 编辑:周永彬

(上接第 994 页)

[10] Steadman RH, Coates WC, Huang YM, et al. Simulation-based training is superior to problem-based learning for the acquisition of critical assessment and management skills[J]. Crit Care Med, 2006, 34(1):151-157.

[11] 常实, 梁莉, 张霓妮, 等. 中美模拟医学教育差异之浅析[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(25):4962-4964.

[12] 金花, 于德华. 美国模拟医学教育现况及思考[J]. 中国高等医学教育, 2016(3):119-120.

[13] Dillon GF, Boulet JR, Hawkins RE, et al. Simulations in the United

States Medical Licensing Examination (USMLE) [J]. Qual Saf Health Care, 2004, 13 Suppl 1:i41-i45.

[14] Hatala R, Kassen BO, Nishikawa J, et al. Incorporating simulation technology in a canadian internal medicine specialty examination: a descriptive report[J]. Acad Med, 2005, 80(6):554-556.

[15] 缪建春, 潘慧, 沈敏, 等. 标准化病人应用于中国临床执业医师技能考试的相关因素探讨[J]. 基础医学与临床, 2015, 35(1):141-144.

收稿日期:2017-02-05 修回日期:2017-03-06 编辑:王国品