

· 综述 ·

应力负荷与骨骼结构及骨重建的关系

冬梅 金淑霞 韩杏梅

【摘要】 应力负荷是骨质量和骨骼几何形状的主要调节因子。骨细胞信号网络通过感知骨骼力学负荷而发挥作用,是应力负荷的主要传感器。骨细胞死亡后发生骨重建,骨骼力学负荷减小或丧失。骨折后所致长期卧床、局部制动导致骨细胞凋亡和骨吸收,引起严重的骨质疏松。通过分析骨骼适应应力负荷的机制,骨细胞感受机械刺激和骨骼的力学负荷,力学负荷对骨骼的作用和应力负荷与骨重塑过程的分子调控等,可以探讨应力负荷与骨骼结构及与骨重建的关系。

【关键词】 骨重建;应力负荷;骨细胞

基金项目:内蒙古自治区高等学校科学研究项目(NJSY16102);内蒙古医科大学第二附属医院基金项目(2015YJJS016);内蒙古自治区留学人员科技活动项目择优资助项目(2015025)

Effects of mechanical loading on bone structure and bone remodeling Dong Mei, Jin Shuxia, Han Xingmei. Department of Orthopedic Medicine, The Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010030, China

Corresponding author: Dong Mei, Email: namiraa@gmail.com

【Abstract】 Mechanical loading is a major regulator of bone mass and bone geometry. The osteocytes signal network plays an important role through the mechanical load, which is considered the main sensor of loads. Bone remodeling occurs after osteocyte dies, thereby the skeletal mechanical load reduces or loses. Long-term bed rest and inactive mode caused by fracture, lead to osteocyte apoptosis and bone resorption, therefore leading to severe osteoporosis. By analyzing the mechanism of mechanical adaptation of bone, the mechanical stimulation of osteocyte and the mechanical load of bone, the relationship of mechanical load and bone structure, bone remodeling process can be investigated.

【Key words】 Bone remodeling; Mechanical loading; Osteocyte

Fund program: Key Project of Scientific Research in Institutions of High Education in Inner Mongolia Autonomous Region(NJSY16102); Fund Project of Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University(2015YJJS016); Fund Project of Science and Technology Activities for Overseas Students in Inner Mongolia Autonomous Region(2015025)

骨质疏松是一种全身代谢性骨病,它以骨量低下,骨微结构破坏为特征,表现为骨脆性增加,进行性骨代谢异常,导致全身性骨折危险性增加^[1]。引起骨质疏松的因素较多,包括高龄、性激素缺乏、种族、体型、生活习惯,继发性因素如激素、长期卧床、内分泌代谢性疾病等。随着我国人口老龄化日益严重,老年髋部骨折、脊柱骨折及桡骨远端骨折等日益增多,而且随着社会的发展,交通事故、运动损伤、意外事故等增多,其中骨折是常见的外伤之一。骨折后长期卧床导致骨骼机械负荷减少,抑制成骨细胞骨

形成,加速破骨细胞骨吸收,从而导致废用性骨质疏松^[2]。废用性骨质疏松是指骨骼机械负荷减少,导致局部或全身性骨丢失所致骨质疏松^[3]。其发病机制至今尚未完全阐明。通常,骨质是通过不断重复的骨重建和骨破坏来维持平衡,它主要是通过破骨细胞及成骨细胞来完成,从而维持适当的骨量^[4]。骨骼系统是一个特殊的系统,它最重要的作用是构成人体构架、保持姿势,并与肌肉系统共同作用保持运动机能。另外,通过重力的作用,在行走和站立时将重力下传至下肢和脊柱,从而接受应力负荷。生理水平的应力负荷可维持或增加骨量,减少或丧失应力负荷则导致骨丢失。太空飞行、中枢神经系统或外周神经系统损伤及骨折后所致长期卧床、局部制动,是导致此类继发性骨质疏松的主要原因^[5]。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2017.05.008

作者单位:010030 呼和浩特,内蒙古医科大学第二附属医院骨内科

通信作者:冬梅, Email:namiraa@gmail.com

1 骨骼适应应力负荷的机制

骨骼系统的功能和维持是在多细胞的协调作用下,通过破骨细胞骨吸收和成骨细胞骨形成不断地进行骨重塑。这种连续重塑可能用于预防和消除疲劳相关的微损伤并允许骨质量和结构的适应。骨吸收和骨形成之间的平衡决定骨重塑的过程,导致骨量的净增加或损失。破骨细胞和成骨细胞的数量和活性由多种因素决定,如激素和细胞因子,以及机械刺激引起局部产生的信号分子^[6]。成骨细胞与破骨细胞在不同应力负荷状态下,可感受不同力学信号并将其转化为生物信号,使骨量重新分配以及骨结构的重建。力学负荷加载强度与成骨细胞和破骨细胞的调控功能密切相关。长期制动后承重骨诱导增强骨吸收,降低骨形成,导致成骨与破骨功能的不平衡。骨折后长期制动,肌肉会伴随骨丢失出现自然萎缩现象,主要出现在抗引力肌肉系统。尽管肌肉量和骨骼之间的关系尚未完全阐明,但根据肌肉活动影响骨量的结果,可确定长期制动导致的肌萎缩和骨萎缩有一定关联。骨骼在持续的外力作用下产生适应性,它自身产生一个平衡应力来承受外力,外力增加可导致平衡应力相应增加,增加后的应力刺激骨骼重建周期。

2 骨细胞感受机械刺激和骨骼的力学负荷

骨组织可通过外界负荷和内部应力调节机体骨量以及骨量的分布与构造。力学负荷对保持骨稳态非常重要,其主要感受细胞为骨细胞。骨细胞是骨组织中数量最多、寿命最长的细胞。研究表明,人的皮质骨中骨细胞为13 900 ~ 19 400 个/m,海绵骨中骨细胞为13 000 个/m^[7]。它单独存在于由矿化的骨基质包围的骨小腔内,相比于成骨细胞及破骨细胞,其生理功能尚不十分明确,其主要功能为感知骨骼力学负荷。随着骨细胞死亡,发生骨重建,骨骼力学负荷下降,导致骨的脆性增加。根据 Wolff 定律,当骨骼承受力量的时候,为了顺应外来环境的力学刺激,骨骼会随时间增加而开始增生,当骨骼不承受力量时,骨骼会逐渐萎缩^[8]。

近年来学者们研究发现,骨骼是一种内分泌器官,它能够产生特殊激素如骨钙素来调节能量代谢,而促进与抑制骨代谢的激素中雌激素与糖皮质激素具有重要作用。雌激素减少及长期糖皮质激素治疗是导致骨质疏松的两大重要因素。对于雌激素及糖皮质激素如何抑制骨细胞死亡尚不知,可能与雌激素对骨细胞的抗氧化作用及糖皮质激素导致局部骨坏死与骨折边缘骨细胞坏死相关^[9]。近期多项研究表明,绝经后妇女的活动量对骨质具有正面影响,

然而机体活动或缺乏机械负荷对骨细胞的确切作用尚不知^[10-11]。动物实验表明,在特定的成骨细胞 bcl-2 转基因小鼠研究中,bcl-2 在成骨细胞的过度表达抑制了成骨细胞的分化,最终导致骨细胞凋亡^[12]。因此该研究证实了骨细胞是力学信号转导的主要细胞,对于骨代谢有重要作用,尤其是承担着对于力学负荷的反应性。

人体的任何活动都会对骨骼系统产生复杂的力学作用,力学信号可启动骨重建过程,并受成骨细胞和破骨细胞分化与功能的调控。激素、神经和应力负荷都是骨骼肌肉系统的调控因素^[2,13-15]。生理条件下骨骼一直承受重力带来的应力负荷,应力负荷的大小调节骨塑建和骨重建,使相应的骨骼具有能对外界的应力负荷水平作出适应性反应的特性。通过力学信号转导,骨组织可感知生物力学信号,加工整合这一信号,并将之转化为相应的骨骼结构变化。目前认为,生理水平的应力负荷可保持或增加骨量,而作用于骨骼上的应力负荷减少或丧失,即去应力负荷可使骨形成下降,骨吸收不变或上升,当骨吸收大于骨形成时引起骨量下降,骨微结构退化,引起废用性骨质疏松。

3 应力负荷与骨重塑过程的分子机制

骨组织在外力作用下产生的应力,可以通过多种信号途径使其在骨细胞中进行机械转导。为了平衡破骨细胞的形成及骨吸收,骨细胞、成骨细胞和 T 细胞产生的促破骨细胞生成蛋白即核因子 κ B 配体 (RANKL) 与成骨细胞和骨细胞产生骨保护素干扰 RANKL 信号转导^[15]。肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-1 β 可抑制一氧化氮产生和细胞内钙的增加,Klein-Nulend 等^[16] 给培养的骨细胞施加液体形式的机械刺激后观察到组织应变以及液体流动而适应机械应力。Cavalier 等^[17] 对 76 例血液透析患者的调查研究显示,卧床休息 4 个月后骨量丢失 2% ~ 10%,缺乏负重性运动和引起肌肉收缩的负荷刺激,骨将变脆和疏松。RANKL、骨保护素是使成骨细胞和破骨细胞相互耦联,在破骨细胞分化、活化中发挥生物活性的主要细胞因子。适当的应力负荷能够促进骨形成,抑制骨吸收,但目前应力负荷对骨保护素/RANKL 系统的相关研究不多,其病理生理学意义与分子机制的阐明值得期待。

综上所述,骨是人的重要器官,具有重要生理功能,如运动、负重和保护内脏等均与骨的力学性能密切相关,骨组织可改变其结构以适应力学负荷。骨骼机械负荷减少,导致局部或全身性骨丢失致废用性骨质疏松。骨骼系统通过重力的作用,在行走

和站立时将重力下传至下肢和脊柱,从而接受应力负荷,生理水平的应力负荷可维持或增加骨量,减少或丧失应力负荷则导致骨丢失。中枢神经系统或外周神经系统损伤、太空飞行及骨折后所致长期卧床、局部制动导致正常负荷减弱或消失时,抑制骨形成,加速骨吸收,从而导致骨骼机械强度下降,可引起废用性骨质疏松。对于骨组织对力学刺激、细胞因子介导的信号转导途径以及骨细胞的调节通路等还有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy[J]. NIH Consens Statement, 2000, 17(1): 1-45.
- [2] Alexandre C, Vico L. Pathophysiology of bone loss in disuse osteoporosis[J]. Joint Bone Spine, 2011, 78(6): 572-576. DOI: 10.1016/j.jbspin.2011.04.007.
- [3] Takata S, Yasui N. Disuse osteoporosis[J]. J Med Invest, 2001, 48(3-4): 147-156.
- [4] Lieben L, Callewaert F, Bouillon R. Bone and metabolism: a complex crosstalk[J]. Horm Res, 2009, 71(Suppl 1): 134-138. DOI: 10.1159/000178056.
- [5] Edwards WB, Schnitzer TJ, Troy KL. Reduction in proximal femoral strength in patients with acute spinal cord injury[J]. J Bone Miner Res, 2014, 29(9): 2074-2079. DOI: 10.1002/jbmr.2227.
- [6] Gibon E, Lu L, Goodman SB. Aging, inflammation, stem cells, and bone healing[J]. Stem Cell Res Ther, 2016, 7: 44. DOI: 10.1186/s13287-016-0300-9.
- [7] Nakashima T. Frontiers in live bone imaging researches. Amazing function of osteocyte[J]. Clin Calcium, 2015, 25(6): 899-905. DOI: 10.1007/s10068-015-0090-5.
- [8] Bikle DD, Halloran BP, Morey-Holton E. Spaceflight and the skeleton: lessons for the earthbound[J]. Gravit Space Biol Bull, 1997, 10(2): 119-135.
- [9] Mutijima E, De Maertelaer V, Deprez M, et al. The apoptosis of osteoblasts and osteocytes in femoral head osteonecrosis: its specificity and its distribution[J]. Clin Rheumatol, 2014, 33(12): 1791-1795. DOI: 10.1007/s10067-014-2607-1.
- [10] Howe TE, Shea B, Dawson LJ, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, (7): CD000333. DOI: 10.1002/14651858.CD000333.pub2.
- [11] Amigues I, Schott AM, Amine M, et al. Low skeletal muscle mass and risk of functional decline in elderly community-dwelling women: the prospective EPIDOS study[J]. J Am Med Dir Assoc, 2013, 14(5): 352-357. DOI: 10.1016/j.jamda.2012.12.002.
- [12] Moriishi T, Fukuyama R, Ito M, et al. Osteocyte network; a negative regulatory system for bone mass augmented by the induction of Rankl in osteoblasts and Sost in osteocytes at unloading[J]. PLoS One, 2012, 7(6): e40143. DOI: 10.1371/journal.pone.0040143.
- [13] Boyce BF, Rosenberg E, de Papp AE, et al. The osteoclast, bone remodelling and treatment of metabolic bone disease[J]. Eur J Clin Invest, 2012, 42(12): 1332-1341. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2012.02717.x.
- [14] Gaudio A, Pennisi P, Bratengeier C, et al. Increased sclerostin serum levels associated with bone formation and resorption markers in patients with immobilization-induced bone loss[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(5): 2248-2253. DOI: 10.1210/jc.2010-0067.
- [15] Tsushima H, Okazaki K, Ishihara K, et al. CCAAT/enhancer-binding protein β promotes receptor activator of nuclear factor-kappa-B ligand (RANKL) expression and osteoclast formation in the synovium in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17: 31. DOI: 10.1186/s13075-015-0532-6.
- [16] Klein-Nulend J, van der Plas A, Semeins CM, et al. Sensitivity of osteocytes to biomechanical stress *in vitro*[J]. FASEB J, 1995, 9(5): 441-445.
- [17] Cavaliver E, Souberbielle JC, Gadiisseur R, et al. Inter-method variability in bone alkaline phosphatase measurement: clinical impact on the management of dialysis patients[J]. Clin Biochem, 2014, 47(13-14): 1227-1230. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.04.007.

(收稿日期: 2016-12-12)

• 消息 •

2017 年第 6 期部分文题介绍

1. 自拟脉痹方对糖尿病大鼠后肢动脉 LOX-1 表达的影响 2. 富硒酵母对高脂血症大鼠脂质代谢的影响 3. 糖尿病肾病与慢性低度炎症的相关性分析: 一项大样本病例-对照研究 4. 糖尿病酮症酸中毒患者甲状腺功能状态分析 5. 内分泌学十年研究进展与未来发展方向 6. 角膜共焦显微镜检测在糖尿病神经病变的早期诊断及评估中的作用 7. SUDOSCAN 在糖尿病微血管并发症早期诊断及治疗评估中的作用 8. 母系遗传性糖尿病伴耳聋发病机制及诊治进展 9. IGF-1 在代谢性疾病中的研究进展 10. 骨钙素对青春发育启动及维持的作用 11. 骨钙素与糖尿病及其危险因素的研究进展

本刊编辑部