

热点评析

增龄相关的骨量和肌肉的变化及其 信号通路研究进展

章振林

(上海交通大学附属第六人民医院骨质疏松和骨病专科, 骨代谢病和遗传研究所, 上海 200233)

随着全球老龄化的进程, 罹患于绝经后妇女和老年男性的原发性骨质疏松症, 已经和肥胖、糖尿病一样, 成为严重影响老年人健康的重大疾病之一^[1]。其最大危害是发生骨质疏松性骨折, 指轻微外伤导致髌部、椎体和桡骨远端骨折, 其中髌部骨折是老年人致残和致死的重要原因之一, 一年内死亡率可高达20%^[2]。骨质疏松症是以骨密度下降、骨骼微细结构破坏, 致骨骼脆性增加, 容易发生骨折为特征, 是遗传因素和环境因素共同参与的复杂疾病。骨质疏松症的诊断是以双能X线吸收仪(DXA)骨密度检查提示: 低于峰值骨密度的-2.5 SD, 作为诊断标准; 同时脆性骨折是独立于骨密度的另一诊断标准。无论男性还是女性, 骨质疏松症的发生与青年时期获得的峰值骨密度(peak bone mineral density)高低、老年时期骨量丢失的速度密切相关。骨质疏松作为遗传和环境因素共同作用的复杂疾病, 遗传因素在该病发生、发展上起主要作用, 现已明确峰值骨密度遗传力为60%~80%^[3-5], 利用DXA, 骨密度是可精确测量的骨质疏松表型, 是预测骨质疏松性骨折风险最重要的指标, 因此WHO将骨密度作为骨质疏松诊断的金标准, 一直应用至今。

近年来的研究表明: 肌肉和骨骼是一个整体, 在发育、生长、衰老中互为作用, 骨质疏松性骨折的风险被认为是肌肉对骨骼的负重与骨骼对负重的忍受能力之间的抗衡, 而且老年人患骨质疏松常伴有肌肉减少症(Sarcopenia, 即随年龄的增加出现肌肉力量的减退和肌肉量的减少), 肌肉量和肌力的下降是导致老年人骨丢失的重要原因^[6]。作为与骨骼构成同一整体的肌肉(lean mass)和脂肪(fat mass), 与骨量之间的相互关系近年来备受关注。通过DXA检测, 可以将体成分分为骨矿、肌肉和脂肪三种组分。众所周知, 体重是骨质疏松的保护因子, 体重的两个

重要组成成分: 肌肉和脂肪量对骨密度的影响作用是当今研究的热点。先前对男性的研究提示: 体重指数(BMI)作为预防骨折的保护作用指标, 是通过肌肉量的增加并非脂肪量的多少。在老年人群中, 肌肉量的维持可以降低骨折倾向, 对于保持骨强度至关重要^[7]。最近芬兰孪生子的研究提示: 肌肉组织比脂肪组织对骨密度影响更大, 骨密度和肌肉受更多的相同基因调控^[8]。增龄不仅导致骨量丢失, 而且身体各部位肌肉量也明显下降^[9], 脂肪量增加, 而肌肉力量的维持对于代谢性疾病(如糖尿病)和消耗性疾病(如肌肉减少症和骨质疏松症)起着重要的预防和治疗作用^[10]。同时肌肉力量下降又影响了骨强度^[11-12], 而骨强度是骨质疏松性骨折发生的直接决定因素, 研究表明: 骨密度可以解释50%~70%的骨强度^[13]。因此, 骨质疏松发生不仅是骨密度和骨质量下降, 而且是肌肉量和肌肉力量的下降, 综合导致骨强度下降, 容易出现骨折^[14]。尽管骨量和肌肉、脂肪之间的确切关系目前尚未完全被阐明, 但男、女性骨量或者骨强度与全身肌肉量呈正相关是明确的^[12, 14-15]。我们对上海20~45岁汉族男性峰值骨密度与身体成份的分析也证实了该发现^[16], 同时上肢和下肢肌肉量分别与腰椎、髌部各部位骨密度呈显著正相关。至于骨量与肌肉的相互作用机制, 非常复杂, 有多种可能的机制:

1 机械刺激机制: 多的肌肉量对骨的机械刺激越大, 人体日常活动或运动, 肌肉收缩使骨骼处于紧张状态, 从而通过骨细胞机械受体, 促进骨重建, 使骨量和骨骼几何参数均增加, 骨强度随之增加^[17-18]。

2 除了机械因素外, 尚有很多机制参与, 如绝经后雌激素水平的下降、运动和饮食等。并且骨量与肌肉的相互关系受很多关键基因的调节^[19], 已证实以下几条信号通路对此起关键作用:

(1) PPAR- γ 通路: 近年来, 很多学者试图阐明骨密度与肌肉、脂肪的关系, 最大进展应该是发现过氧化酶增殖体激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ)的作用, 现已明确: 当PPAR- γ 表达上调时, 骨髓基质细胞向脂肪细胞转化, 而向成骨细胞转化就显著减少, 从而骨形成降低^[18,20-21]。并证实PPAR- γ 通路与增龄有关的脂肪重新分布和骨量丢失有关^[22]。同时, 在临床对2型糖尿病患者使用PPAR- γ 激动剂(如Thiazolidinedione)的治疗也显示骨量丢失加快和骨折发生的风险增加^[23]。尽管PPAR- γ 对肌肉的作用尚不清楚, 但是PPAR- γ 在脂肪生成和分布、骨形成以及骨质疏松发生中显然是扮演了重要的角色。

(2) Wnt信号通路: 基础和临床研究均证实Wnt信号通路在抑制脂肪生成和促进骨形成上具有重要作用^[24], 骨骼和肌肉系统均受Wnt信号通路调节^[6]。Koller等^[25]在1998年通过核心家系连锁分析, 将骨密度的数量性状位点(quantitative trait locus, QTL)锁定在染色体11q12-13; Gong等^[26]对骨质疏松—假性神经瘤(Osteoporosis-pseudoglioma, OPPG)的一个家系研究发现, 该病是因低密度脂蛋白相关蛋白5 (low-density lipoprotein receptor related protein 5, LRP5)基因G171V突变所致(功能丧失); 随后2个独立研究组对高骨量综合征(high bone mass, HBM)家族的分析, 显示该病也是因LRP5基因G171V突变所致(功能增加)^[27-28], 而LRP5基因正是位于Koller等锁定的染色体11q12-13区域, 此后证实LRP5正是通过Wnt信号途径对骨细胞起调控作用。Wnt信号通路具有抑制脂肪生成的作用, 部分是受 β -Catenin的介导, 选择性对靶基因PPAR- γ 表达的抑制^[29]; Wnt介导信号通过其共同受体——LRP5, 影响骨形成。此外, 现已阐明Wnt信号通路中尚有很多因子参与调控骨形成和脂肪生成, 如最近发现的CTNNB1与 β -Catenin的作用类似^[30]; 花生四烯酸12脂氧合酶(arachidonate 12-lipoxygenase)和花生四烯酸15脂氧合酶(arachidonate 15-lipoxygenase)等, 除影响脂肪生成外, 均对骨形成起负调节作用^[31]。体外实验证实: 硬骨素(Sclerostin)通过结合LRP5和LRP6, 抑制Wnt- β -Catenin信号通路, SOST基因敲除小鼠可以对抗无负重情况下导致的骨丢失^[32], 提示: SOST很可能是肌肉和骨骼系统的共同调节基因^[7]。

(3) TGF- β 信号通路: 转化生长因子- β (transforming

growth factor- β , TGF- β)信号通路对骨髓基质细胞分化的调节作用尤为复杂, 与PPAR- γ 和Wnt信号通路相互联系而作用。TGF- β 在骨骼中高水平, 抑制脂肪细胞分化, 而对成骨细胞的增殖和分化具促进作用^[33]。TGF- β 抑制PPAR- γ 在骨髓基质细胞的表达, 同时下调一些PPAR- γ 的表达^[34]; 此外, TGF- β 也影响Wnt信号通路, 上调Wnt和LRP5的表达和 β -Catenin的稳定。TGF- β 这些作用, 刺激软骨细胞分化和抑制骨髓基质细胞向脂肪细胞的分化^[35]。Myostatin也称为生长分化因子-8 (GDF-8), 是TGF- β 家族中的一员, 最新研究表明: Myostatin是间充质干细胞增殖和分化的关键调节因子, 直接影响造骨原始细胞的增殖和分化, Myostatin基因敲除小鼠表现出体脂量下降而骨密度和肌肉力量增加的现象。对人类和动物模型的研究均证实: Myostatin对肌肉量和骨密度双变量起着重要的调节作用^[36]。

此外, 其他一些脂肪因子, 如瘦素、脂联素等对肌肉、脂肪具调节作用, 但对成骨细胞增殖、分化等的作用迄今仍然不明确^[18]。

如上所述, 骨量、肌肉或脂肪之间存在复杂的联系, 上述重要三条通路介绍的主要是基于骨髓基质干细胞向脂肪细胞或成骨细胞的分化, 以及脂肪生成和骨形成的调控, 同样, 这些通路也影响多能干细胞向软骨细胞、肌管细胞(myotubules)、神经细胞等分化。显然, 成骨细胞与脂肪细胞之间存在确切关系, 而成骨细胞与肌细胞的关系一直不清楚, 然而2008年8月21日出版的Nature杂志, 同一期刊登2篇关于PRDM16基因对棕色脂肪(brown fat)和骨骼肌细胞分化起关键作用的论文^[37-38], 来源于不同研究组的2篇论著有极相似的发现: PRDM16 (PR domain-containing protein 16)调控骨骼肌细胞和棕色脂肪细胞的双向分化, PRDM16功能下降, 导致棕色脂肪前体的棕色脂肪特征丧失, 而促进向肌肉分化, 同样当肌细胞PRDM16异位表达, 引起肌细胞向棕色细胞分化, 而PRDM16正是通过与PPAR- γ 结合, 并活化其转录功能得以刺激棕色脂肪生成; 骨形态发生蛋白7 (简称骨形成蛋白, bone morphogenetic protein 7, BMP7)又是促进棕色细胞分化的关键因子, 而BMP7促进棕色细胞PRDM16和过氧化酶增殖体激活受体- γ 共激活1 α/β (peroxisome proliferator-activated receptor- γ co-activator 1, PGC-1 α/β)基因的表达。至此, 长期困惑学术界的问题: 组成脂肪组

组织的白色脂肪细胞和棕色脂肪细胞究竟具有什么功能? 是什么因素决定两种细胞最后的分化? 以及脂肪细胞与肌细胞互相关系, 都得到更清晰的认识, 正是PRDM16、BMP7和PGC-1 α/β 等控制着脂肪细胞、肌细胞各自的功能, 乃至最后的归宿(即分化到何种细胞)。对于这些令人兴奋的发现, 难怪美国著名生物化学家Farmer教授^[39]最近在*Cell*杂志发表诙谐的评论: 棕色细胞与骨骼肌: 一对不像的表兄弟?

也正是由于成骨细胞和肌细胞构成内在复杂的联系, 很多研究集中在与衰老有关的成骨细胞和肌细胞的变化, 显然, 老年时期上述细胞增殖、分化等能力下降, 而破骨细胞功能显著增强, 最终表现为骨质疏松和肌肉减少症, 对其内在基因调控及其成骨细胞、破骨细胞、肌细胞和脂肪细胞的变化正是研究热点, 而且由此开发了一些治疗骨质疏松的重要药物, 我们期待有一些同时能干干预骨质疏松和肌肉减少症的药物上市。

参考文献 (References)

- Cole ZA, Dennison EM, Cooper C. Osteoporosis epidemiology update. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10(2): 92-6.
- Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009; 301(5): 513-21.
- Nguyen TV, Blangero J, Eisman JA. Genetic epidemiological approaches to the search for osteoporosis genes. *J Bone Miner Res* 2000; 15(3): 392-401.
- Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S. Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. *J Clin Invest* 1987; 80(3): 706-10.
- Chen Y, Shen H, Yang F, Liu PY, Tang N, Recker RR, *et al.* Choice of study phenotype in osteoporosis genetic research. *J Bone Miner Metab* 2009; 27(2): 121-6.
- Karasik D, Kiel DP. Evidence for pleiotropic factors in genetics of the musculoskeletal system. *Bone* 2010; 46(5): 1226-37.
- Travison TG, Araujo AB, Esche GR, Beck TJ, McKinlay JB. Lean mass and not fat mass is associated with male proximal femur strength. *J Bone Miner Res* 2008; 23(2): 189-98.
- Bogl LH, Latvala A, Kaprio J, Sovijärvi O, Rissanen A, Pietiläinen KH. An investigation into the relationship between soft tissue body composition and bone mineral density in a young adult twin sample. *J Bone Miner Res* 2011; 26(1): 79-87.
- Perrini S, Laviola L, Carreira MC, Cignarelli A, Natalicchio A, Giorgino F. The GH/IGF1 axis and signaling pathways in the muscle and bone: Mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and osteoporosis. *J Endocrinol* 2010; 205(3): 201-10.
- Kostek M, MS, Hubal MJ, Pescatello LS. The role of genetic variation in muscle strength. *Am J Lifestyle Med* 2010; doi: 10.1177/1559827610387251.
- Wilsgaard T, Emaus N, Ahmed LA, Grimnes G, Joakimsen RM, Omsland TK, *et al.* Lifestyle impact on lifetime bone loss in women and men: The tromso study. *Am J Epidemiol* 2009; 169(7): 877-86.
- Rector RS, Rogers R, Ruebel M, Widzer MO, Hinton PS. Lean body mass and weight-bearing activity in the prediction of bone mineral density in physically active men. *J Strength Cond Res* 2009; 23(2): 427-35.
- Stone KL, Seeley DG, Lui LY, Cauley JA, Ensrud K, Browner WS, *et al.* BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: Long-term results from the study of Osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2003; 18(11): 1947-54.
- Travison TG, Araujo AB, Esche GR, Beck TJ, McKinlay JB. Lean mass and not mass is associated with male proximal femur strength. *J Bone Mineral Res* 2008; 23(2): 189-98.
- Travison TG, Araujo AB, Beck TJ, Williams RE, Clark RV, Leder BZ, McKinlay JB. Relation between serum testosterone, serum estradiol, sex hormone-binding globulin, and geometric measures of adult male proximal femur strength. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(3): 853-60.
- Xiao WJ, He JW, Zhang H, Hu WW, Gu JM, Yue H, *et al.* ALOX12 polymorphisms are associated with fat mass but not peak bone mineral density in Chinese nuclear families. *Int J Obesity* 2011; 35, 378-86.
- 李建伟, 刘石平, 廖二元. 瘦组织和脂肪的影响因素及其对骨密度和骨强度的影响. *中国骨质疏松杂志* 2009; 15(1): 75-9.
- Reid IR. Relation between fat and bone. *Osteoporos Int* 2008; 19(5): 595-606.
- Yue H, He JW, Zhang H, Hu WW, Hu YQ, Li M, *et al.* No association between polymorphisms of peroxisome proliferators-activated receptor-gamma gene and peak bone mineral density variation in Chinese nuclear families. *Osteoporos Int* 2010; 21(5): 873-82.
- Akune T, Ohba S, Kamekura S, Yamaguchi M, Chung UI, Kubota N, *et al.* PPARgamma insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. *J Clin Invest* 2004; 113(6): 846-55.
- Pei L, Tontonoz P. Fat's loss is bone' gain. *J Clin Invest* 2004; 113(6): 805-6.
- Kirkland JL, Tchkonja T, Pirtskhalava T, Han J, Karagiannides I. Adipogenesis and ageing: Does ageing make fat go MAD? *Exp Gerontol* 2002; 37(6): 757-67.
- Grey A. Skeletal consequences of thiazolidinedione therapy. *Osteoporos Int* 2008; 19(2): 129-37.
- Kirton JP, Crofts NJ, George SJ, Brennan K, Canfield AE. Wnt/beta-catenin signaling stimulates chondrogenic and inhibits adipogenic differentiation of pericytes: Potential relevance to vascular disease? *Circ Res* 2007; 101(6): 581-9.

- 25 Koller DL, Rodriguez LA, Christian JC, Slemenda CW, Econs MJ, Hui SL, *et al.* Linkage of a QTL contribution to normal variation in bone mineral density to chromosome 11q12-13. *J Bone Mineral Res* 1998; 13(12): 1903-8.
- 26 Gong Y, Slee RB, Fukai N, Rawadi G, Roman-Roman S, Reginato AM, *et al.* LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 2001; 107(4): 513-23.
- 27 Little RD, Carulli JP, Del Mastro RG, Dupuis J, Osborne M, Folz C, *et al.* A mutation in the LDL receptor related protein 5 gene results in the autosomal dominant high-bone-mass trait. *Am J Hum Genet* 2002; 70(1): 11-9.
- 28 Boyden LM, Mao J, Belsky J, Mitzner L, Farhi A, Mitnick MA, *et al.* High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med* 2002; 346(20): 1513-21.
- 29 Ross SE, Hemati N, Longo KA, Bennett CN, Lucas PC, Erickson RL, *et al.* Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. *Science* 2000; 289(5481): 950-3.
- 30 Liu YJ, Liu XG, Wang L, Dina C, Yan H, Liu JF, *et al.* Genome-wide association scans identified CTNBL1 as a novel gene for obesity. *Hum Mol Genet* 2008; 17(12): 1803-13.
- 31 Ichikawa S, Koller DL, Johnson ML, Lai D, Xuei X, Edenberg HJ, *et al.* Human ALOX12, but not ALOX15, is associated with BMD in white men and women. *J Bone Mineral Res* 2006; 21(4): 556-64.
- 32 Lin C, Jiang X, Dai Z, Guo X, Weng T, Wang J, *et al.* Sclerostin mediates bone response to mechanical unloading through antagonizing Wnt/beta-catenin signaling. *J Bone Miner Res* 2009; 24(10): 1651-61.
- 33 Zhou S, Eid K, Glowacki J. Cooperation between TGF-beta and Wnt pathways during chondrocyte and adipocyte differentiation of human marrow stromal cells. *J Bone Miner Res* 2004; 19(3): 463-70.
- 34 Zhou S, Lechpammer S, Greenberger JS, Glowacki J. Hypoxia inhibition of adipocytogenesis in human bone marrow stromal cells requires transforming growth factor-beta/Smad3 signaling. *J Biol Chem* 2005; 280(24): 22688-96.
- 35 Wrighton KH, Lin X, Yu PB, Feng XH. Transforming growth factor {beta} can stimulate smad1 phosphorylation independently of bone morphogenic protein receptors. *J Biol Chem* 2009; 284(15): 9755-63.
- 36 Elkasrawy MN, Hamrick MW. Myostatin (GDF-8) as a key factor linking muscle mass and bone structure. *J Musculoskeletal Neuronal Interact* 2010; 10(1): 56-63.
- 37 Tseng YH, Kokkotou E, Schulz TJ, Huang TL, Winnay JN, Taniguchi CM, *et al.* New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. *Nature* 2008; 454(7207): 1000-4.
- 38 Seale P, Bjork B, Yang W, Kajimura S, Chin S, Kuang S, *et al.* PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature* 2008; 454(7207): 961-7.
- 39 Farmer SR. Brown fat and skeletal muscle: Unlikely cousins? *Cell* 2008; 134(5): 726-7.