

骨改建过程中大麻素受体的表达及作用

<https://doi.org/10.12307/2022.046>

投稿日期: 2020-11-12

送审日期: 2020-11-14

采用日期: 2020-12-25

在线日期: 2021-05-06

中图分类号:

R459.9; R318; R781.4+2

文章编号:

2095-4344(2022)02-00283-06

文献标识码: A

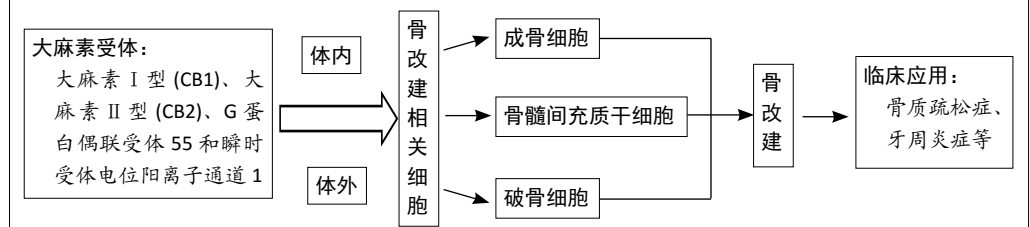
范丹阳¹, 付润泽¹, 米佳静¹, 刘春艳²

文章快速阅读:

文章描述—

△骨组织工程将分离的自体高浓度成骨细胞、骨髓基质干细胞等经体外培养扩增后种植于细胞支架上。大麻素受体作为大麻素系统中不可或缺的一部分, 通过与其激动剂或拮抗剂特异性结合, 影响骨相关细胞的增殖和分化, 继而调节作用部位的骨量, 从而为骨相关疾病治疗提供新的治疗方向。

△文章综述了不同条件下大麻素受体对骨量的影响以及其在骨骼疾病中的临床应用, 着重探讨骨组织和骨相关细胞中大麻素受体的具体表达及作用特点。



文题释义:

大麻素受体: 是内源性大麻素系统的重要组成部分, 包括CB1、CB2、G蛋白偶联受体55和瞬时受体电位阳离子通道1等受体, 表达于交感神经末梢和成骨细胞、破骨细胞等细胞表面, 可作为靶点与大麻素配体结合, 参与成骨细胞、破骨细胞活性和形成的调控过程。

骨改建: 通过成骨细胞形成骨和破骨细胞吸收骨及骨细胞的作用, 骨组织结构发生变化的过程, 病理状态下可表现为骨量和骨转换率的增加或减低, 是牙周炎、骨质疏松症的生物学基础。

摘要

背景: 大麻素受体如何调节成骨细胞和破骨细胞, 维持正常的骨改建过程, 在骨骼正常发育、骨量维持以及骨质疏松和牙周炎的治疗等方面具有重要意义。

目的: 综述大麻素受体与骨改建的关系及相关影响因素, 为骨质疏松、牙周炎治疗以及其在临床其他领域的应用提供思路。

方法: 检索 PubMed、FMRIS、万方数据库、CNKI中国期刊全文数据库2001年7月至2020年7月收录的相关文献。英文检索词为“endocannabinoid systems, the endocannabinoid receptors, osteoblasts, osteoclasts, bone mass, bone remodeling, oral health, osteoporosis, periodontitis”, 中文检索词为“内源性大麻素系统, 大麻素受体, 成骨细胞, 破骨细胞, 骨量, 骨改建, 口腔健康, 骨质疏松症, 牙周炎”, 最终纳入77篇文献进行归纳总结。

结果与结论: ①骨改建依赖于成骨细胞和破骨细胞的相互作用, 骨吸收与骨形成之间的失衡会影响骨改建过程, 导致骨质疏松、牙周炎等骨骼炎症性疾病; ②内源性大麻素系统包含多种受体, 均属于G蛋白偶联超家族成员; 两种主要的受体(大麻素 I 型和大麻素 II 型)在成骨细胞、破骨细胞以及骨髓间充质干细胞等骨相关细胞中均存在表达; ③在天然配体或人工合成激动剂的作用下, 大麻素受体可通过不同的代谢通路在体内外产生特定的生理效应, 从而调节骨细胞的生成和分化, 最终影响骨量和骨代谢; ④进一步研究其对骨形成和骨丢失的机制, 为骨相关疾病的临床工作提供新的治疗思路成为目前研究的重点。

关键词: 大麻素受体; 成骨细胞; 破骨细胞; 骨髓间充质干细胞; 骨量; 骨改建; 骨质疏松症; 牙周炎

缩略语: G蛋白偶联受体55: the orphan G protein-coupled receptors 55, GPR55

Expression and role of cannabinoid receptors during bone remodeling

Fan Danyang¹, Fu Runze¹, Mi Jiajing¹, Liu Chunyan²

¹Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China; ²Department of Orthodontics, School of Stomatology, Hebei Medical University, Hebei Key Laboratory of Stomatology, Hebei Provincial Oral Disease Research Center, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China

Fan Danyang, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China

Corresponding author: Liu Chunyan, MD, Associate chief physician, Associate professor, Department of Orthodontics, School of Stomatology, Hebei Medical University, Hebei Key Laboratory of Stomatology, Hebei Provincial Oral Disease Research Center, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China

¹河北医科大学, 河北省石家庄市 050017; ²河北医科大学口腔医学(学)院正畸科, 河北省口腔医学重点实验室, 河北省口腔疾病临床医学研究中心, 河北省石家庄市 050017

第一作者: 范丹阳, 女, 1998年生, 河北省沧州市人, 汉族, 河北医科大学本科在读, 主要从事口腔医学方面的研究。

通讯作者: 刘春艳, 博士, 副主任医师, 副教授, 河北医科大学口腔医学(学)院正畸科, 河北省石家庄市 050017; 河北省口腔医学重点实验室, 河北省石家庄市; 河北省口腔疾病临床医学研究中心, 河北省石家庄市 050017

<https://orcid.org/0000-0002-0181-0289> (范丹阳)

基金资助: 河北省人力资源和社会保障厅人才支持计划(A201901036), 项目负责人: 刘春艳; 河北省财政厅老年病防治科研项目(361029), 项目负责人: 刘春艳

引用本文: 范丹阳, 付润泽, 米佳静, 刘春艳. 骨改建过程中大麻素受体的表达及作用[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(2): 283-288.



Abstract

BACKGROUND: How cannabinoid receptors regulate the role of osteoblasts and osteoclasts and maintain the normal process of bone remodeling is of great significance for the normal development of bone, the maintenance of bone mass and the treatment of osteoporosis and periodontitis.

OBJECTIVE: To review the relationship between cannabinoid receptor and bone remodeling and its related factors, so as to provide ideas for the treatment of osteoporosis, periodontitis and other clinical applications.

METHODS: We searched relevant articles published from July 2001 to July 2020 in PubMed, FMRS, CNKI, WanFang databases with the keywords of "endocannabinoid systems, the endocannabinoid receptors, osteoblasts, osteoclasts, bone mass, bone remodeling, oral health, osteoporosis, periodontitis" in Chinese and English, respectively. Finally, 77 articles met the criteria for review.

RESULTS AND CONCLUSION: Bone remodeling depends on the interaction between osteoblasts and osteoclasts. The imbalance between bone resorption and bone formation will affect the process of bone remodeling and lead to bone inflammatory diseases such as osteoporosis and periodontitis. The endogenous cannabinoid system contains a variety of receptors, all of which belong to the G protein coupling superfamily. The two main receptors (cannabinoid type I and cannabinoid type II) are expressed in osteoblasts, osteoclasts and bone marrow mesenchymal stem cells and other bone-related cells. Under the action of natural ligands or synthetic agonists, cannabinoid receptors can produce specific physiological effects *in vivo* and *in vitro* through different metabolic pathways, thus regulating the generation and differentiation of osteocytes, and eventually affecting bone mass and bone metabolism. Further research on the mechanism of bone formation and bone loss has been a focus of current research, to provide new treatment ideas for the clinical work of bone-related diseases.

Key words: cannabinoid receptor; osteoblast; osteoclast; bone marrow mesenchymal stem cells; bone mass; bone remodeling; osteoporosis; periodontitis

Funding: Talent Support Plan of Hebei Provincial Department of Human Resources and Social Security, No. A201901036 (to LCY); Geriatrics Prevention and Control Research Project of Hebei Provincial Department of Finance, No. 361029 (to LCY)

How to cite this article: FAN DY, FU RZ, MI JJ, LIU CY. Expression and role of cannabinoid receptors during bone remodeling. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2022;26(2):283-288.

0 引言 Introduction

大麻素类物质主要包括3大类,分别为植物中提取的大麻素(cannabinoid, CB)、内源性大麻素和人工合成的大麻素。天然植物中提取的大麻素可被用来治疗疼痛、痉挛、哮喘、睡眠障碍、抑郁和食欲不振^[1],但其主要活性成分四氢大麻酚被证明有细胞毒性,可诱导多种细胞类型的细胞死亡^[2-4]。随着对大麻素的不断深入研究,内源性大麻素系统的概念逐步确立。内源性大麻素系统由大麻素受体、内源性大麻素以及与合成降解相关的酶构成,大麻素受体包括大麻素I型(CB1)、大麻素II型(CB2)、G蛋白偶联受体55(the orphan G protein-coupled receptors 55, GPR55)和瞬时受体电位阳离子通道1共4种受体。内源性CB配体主要有两种,两者均与四氢大麻酚具有极为相似的三维结构。花生四烯乙醇胺首先由DEVANE等^[5]从猪脑中分离,另一种2-花生四烯酸甘油则见于1995年KUNOS等^[6]的报道中。对于大麻素受体作用机制的研究最早是在1968年,PERTWEE^[7]发现体内存在可由大麻类物质诱导产生生理效应的受体,并于20世纪90年代将该受体定义为大麻素受体。1990年MATSUDA等^[8]从大鼠大脑中枢神经系统的脑组织中克隆出中枢型大麻素受体(CB1),随后MUNRO等^[9]于1993年在免疫细胞表面克隆出了外周型大麻素受体(CB2)。内源性大麻素系统可参与控制多种生理过程,如机体抗炎作用、免疫应答、食欲、疼痛知觉以及运动功能的调节^[10-12]。近年来很多研究报道,大麻素受体通过调节骨量和骨细胞活性在骨代谢中发挥着重要作用^[13-14]。骨骼中相关细胞活性的破坏可以影响骨改建中骨形成与骨吸收的平衡关系,直接影响机体的骨质和骨量。若机体中骨丢失的速率大于骨形成,容易诱发骨质疏松症和牙周炎等骨骼炎症性疾病。此文就大麻素受体在骨组织中的表达、对成骨、破骨细胞及其前体细胞的作用、对骨量的影响以及骨骼疾病临床应用等方面进行综述。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 第一作者于2020年7月应用计算机在PubMed数据库、万方中华医学会数字化期刊、FMRS外文医学信息资源检索平台及CNKI中国期刊全文数据库检索2001年7月至2020年7月发表的相关文献,以“endocannabinoid systems, the endocannabinoid receptors, osteoblasts, osteoclasts, bone mass, bone remodeling, oral health, osteoporosis, periodontitis”为英文检索词;以“内源性大麻素系统,大麻素受体,成骨细胞,破骨细胞,骨量,骨改建,口腔健康,骨质疏松症,

牙周炎”为中文检索词。检索文献类型:综述性论文、研究性论文及著作等。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:根据文章题目及摘要进行初步筛选,通过文献精读和泛读后设计提炼出与文章相关的研究原著、综述及论著。

排除标准:探究目的及内容与此研究无关的文献;重复性研究。

1.3 数据的提取 共检索到文献728篇,排除不同数据库以及平台中与研究目的相关性差及内容陈旧、质量不高、重复的文献651篇,纳入77篇符合标准的文献进行综述,其中英文文献74篇,中文文献3篇,见图1。分别探讨CB1受体、CB2受体等在骨改建中的作用,以及大麻素受体在疾病中的意义。

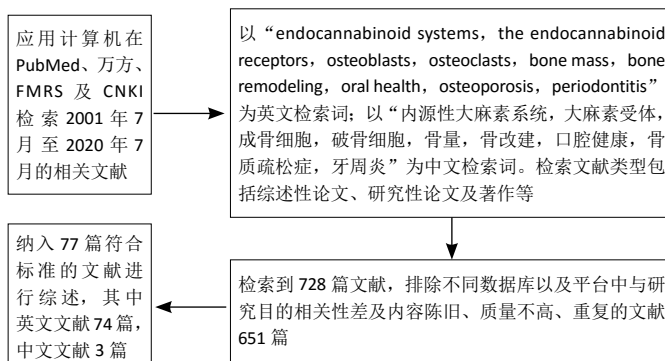


图1 | 文献检索流程图

2 结果 Results

2.1 大麻素受体与骨改建的关系

2.1.1 CB1受体与骨改建的关系 交感神经纤维在骨组织,特别是在骨小梁上密集分布,这些神经纤维与成骨细胞形成突触样结构^[15-18]。TAM等^[18-19]研究发现,CB1受体在交感神经纤维上存在免疫反应性,在CB1缺失的小鼠中则无此效应,这提示CB1受体存在于支配骨小梁的交感神经纤维中。在交感神经末梢,当突触前膜分泌的去甲肾上腺素激活成骨细胞上的 β -2肾上腺素能受体时,成骨细胞的数量和活性就会受到抑制,导致骨形成减少^[20]。CB1受体可以与内源性大麻素2-花生四烯酸甘油结合,抑制去甲肾上腺素的释放,这提示骨交感神经末梢的CB1受体可能通过抑制去甲肾上腺素的释放来刺激成骨细胞活性,从而减轻去甲肾上腺素对骨形成的抑制作用^[21]。同一研究发现,

在创伤性脑损伤模型中, CB1 信号能促进外周成骨和骨折愈合, 强烈刺激股骨远端部位的骨形成, 这主要是由于合成 2-花生四烯酸甘油必需的二酰甘油脂肪酶在股骨远端部位表达增强, 使 2-花生四烯酸甘油水平升高, 激活并结合 CB1 受体, 抑制骨交感神经末梢去甲肾上腺素释放和去甲肾上腺素与 β_2 -肾上腺素能受体的结合, 从而促进骨形成过程。

另一项研究发现, 在 C57BL/6J 小鼠中, CB1 受体的整体缺失会导致骨小梁数量减少^[18], 表现为低骨量表型, 但上述研究结果的获得基于小鼠 CB1 受体的整体缺失, 故其低骨量表型除与骨交感神经末梢 CB1 受体的单独缺失有关外, 还可能与成骨细胞、破骨细胞以及中枢神经元等处的 CB1 受体缺失相关。在最近的一项研究中, BUSQUETS-GARCIA 等^[21]利用一种在肾上腺素能/去甲肾上腺素能细胞中缺乏 CB1 受体的小鼠 (DBH-CB1-KO 小鼠), 研究骨中交感神经末梢 CB1 受体单独缺失对骨的影响, 结果显示这种 CB1 受体的条件性缺失上调了老年小鼠的骨形成和骨量, 表明交感神经 CB1 受体结构的特异性缺失扰乱了骨组织中的 2-花生四烯酸甘油-去甲肾上腺素负反馈回路, 并可能通过一种与骨微环境中交感神经纤维去甲肾上腺素释放无关的机制来调节小鼠衰老过程中的骨重建过程。

CB1 受体也可通过中枢神经系统调节骨改建过程。CB1 受体表达于下丘脑腹内侧核, 中枢脂联素可通过下调 CB1 的表达, 增加小鼠骨小梁的数量, 脑室注射 CB1 受体激动剂和拮抗剂能分别减弱和增强中枢脂联素对骨形成的诱导。同时, 球状脂联素能增强各种组蛋白去乙酰化酶, 尤其是组蛋白去乙酰化酶 5 的表达水平, 从而增强组蛋白去乙酰化酶 5 与 CB1 启动子的转录起始位点的结合, 这表明可能存在一种中枢 APN-HDAC5-CB1 信号机制, 它可通过对下丘脑 CB1 表达的表现遗传调控来促进周围骨的形成^[22]。

除上述两种途径外, CB1 受体还可表达在骨细胞中。在成骨前体细胞, 如骨髓间充质干细胞中检测到了 CB1 mRNA 的表达, 同时特异性 CB1 受体激动剂 ACEA 对骨髓间充质干细胞表现出显著的归巢反应, 而 CB2 受体选择性激动剂 JWH133 对骨髓间充质干细胞的归巢则无影响^[23]。在人单核细胞、成熟破骨细胞能检测到 CB1 受体的表达, 并且 CB1 mRNA 的表达在破骨细胞分化过程中保持不变^[24]。小鼠成骨细胞和破骨细胞均可表达 CB1 受体^[25-26], 但目前的技术并未在人类成骨细胞当中检测到 CB1 受体的表达^[13, 27-29]。CB1 受体在小鼠中可同时调节成骨细胞和破骨细胞的活性^[25, 30-31]。具体而言, CB1 受体可以通过调节破骨细胞和骨髓间充质干细胞向成骨细胞和脂肪细胞的分化对骨改建产生影响。表达在破骨细胞上的 CB1 受体在骨改建中发挥着重要的作用。IDRIS 等^[29]研究发现, 人工合成的 CB1 受体拮抗剂 AM251 在体外可抑制破骨细胞的形成, AM251 在体内可通过抑制破骨细胞性骨吸收来保护卵巢切除所致的骨丢失。与之相反, 内源性大麻素激动剂 anandamide 在体外促进破骨细胞形成, 逆转了 AM251 对于破骨细胞形成的抑制作用。同时, 与野生型小鼠相比, CB1 基因敲除小鼠产生的破骨细胞能够耐受 AM251 的抑制作用。SAMIR 等^[32]展示了抑制 CB1 受体后幼鼠 RANKL 基因表达减少和骨保护素表达增加。IDRIS 等^[29]的研究提示, CB1 基因缺陷小鼠破骨细胞分化缺陷是由于 RANKL 表达降低, 从而削弱了成骨细胞支持破骨细胞分化的能力。以上研究证明 CB1 受体的激活可以促进破骨细胞形成和骨吸收。

大量研究发现, CB1 受体缺失小鼠的骨骼表型不尽相同, 这可能与小鼠品系、性别和年龄等因素有关。TAM 等^[18]研究发现, 与野生型小鼠相比, 雄性和雌性 C57CB1^{-/-}小鼠均表现为低骨量表型; 而 CD1CB1^{-/-}小鼠骨骼表型则表现出明显的性别差异: 雄性

CD1CB1^{-/-}小鼠具有明显的高骨量表型, 并伴有骨小梁厚度增加; 雌性 CD1CB1^{-/-}小鼠则表现为骨干轻度异常, 皮质骨扩张以及骨干和髓腔直径的增加。IDRIS 等^[29]研究发现, CD1CB1^{-/-}雌性幼鼠表现出高骨量表型, 并可防止卵巢切除引起的骨丢失; 同一研究小组发现, CD1CB1^{-/-}小鼠出现了年龄相关性骨丢失增加^[32]。这表明 CB1 受体的激活在小鼠体内会引起幼年动物的骨质丢失, 但可以预防晚年与年龄相关的骨质疏松症^[26], 而年轻的 C57BL/6JCB1^{-/-}小鼠中出现了低骨量表型^[18], 提示在 C57 遗传背景下的 CB1 受体似乎发挥着与年龄无关的骨调节作用。SAMIR 等^[32]通过研究发现, CB1 受体拮抗剂 Rimonabant 能减轻青年大鼠糖皮质激素应用后的骨质疏松症, 但却会加重老年大鼠的骨质疏松程度, 这些数据表明 CB1 与骨改建的关系可能与年龄有关^[25-26, 32]。

CB1 受体对机体不同部位的骨改建调节也存在差异。有研究表明, 轻微创伤性脑损伤对股骨产生的成骨效应持续时间短暂^[19], 而对颅骨则相对较长^[33]。WASSERMAN 等^[34]报道了 CB1 受体在骨骼生长中的作用, CB1 受体表达于促进脊椎动物骨骼生长的骨髓生长软骨的肥大软骨细胞中, 研究发现, Δ^9 -四氢大麻酚对野生型小鼠和 CB2^{-/-}小鼠的股骨和腰椎体骨骼生长有抑制作用, 但对 CB1^{-/-}小鼠则无明显影响, 这说明四氢大麻酚对软骨内骨骼生长的抑制是由 CB1 受体介导的。

综上所述, CB1 受体对骨改建的调节可能受多种机制和途径的影响, 其具体作用机制仍有待进一步研究。

2.1.2 CB2 受体与骨改建的关系 MUNRO 等^[9]在 1993 年首次克隆出 CB2 受体, 该受体主要分布在外周的免疫细胞表面。随后有研究在中枢神经系统的不同区域如脊髓、背根神经节和小胶质细胞中检测到了 CB2 受体的表达^[7, 35]。与 CB1 受体相比, CB2 受体在成骨细胞、破骨细胞、骨细胞中表达较高。OFEK 等^[28]的研究报道了 CB2 mRNA 在小鼠骨髓基质细胞、MC3T3-E1 成骨细胞、骨髓来源的破骨细胞及其前体细胞、RAW264.7 来源破骨细胞样细胞中的表达, 以及 CB2 受体在野生型小鼠成骨细胞、破骨细胞、骨细胞中的显著表达。此外, CB2 受体在人破骨细胞中的表达水平要明显低于单核细胞, 并且在破骨细胞分化过程中显著降低^[24]。钱红等^[36-37]研究发现, 人牙周膜细胞也表达 CB2 受体, 且其激活能够促进人牙周膜细胞的成骨分化。

CB2 受体主要通过影响成骨细胞分化和活性来影响骨形成。SOPHOCLEOUS 等^[38]的研究表明, CB2 选择性激动剂 HU-308 可促进野生型小鼠成骨细胞的骨结节形成, 但对 CB2^{-/-}小鼠的成骨细胞无效。进一步研究表明, 在 MC3T3-E1 成骨样细胞中, HU-308 促进细胞迁移并激活 ERK 磷酸化, 而这些作用可被 CB2 选择性反向激动剂 AM630 阻断。在野生型小鼠体内, HU-308 可通过刺激骨形成减少卵巢切除引起的骨丢失。与之不同的是, OFEK 等^[28]的研究显示, 这种作用主要归因于骨吸收被抑制。成骨细胞是来源于骨髓间充质干细胞并由 RUNX2 诱导而来的单核细胞, ZHANG 等^[39-40]通过研究缺氧条件下 CB2 受体在骨髓间充质干细胞成骨分化中的作用发现, CoCl₂ 诱导的缺氧使骨钙素、RUNX2 等表达水平明显增加, 而 CB2 拮抗剂 AM630 可部分抑制缺氧诱导的 p38 和 ERK 通路, 降低 RUNX2 转录水平, 这提示在缺氧条件下, CB2 受体参与大鼠骨髓间充质干细胞的成骨分化过程, 胡旭治等^[41]的研究也得出了相似的结论; CB2 受体在恢复骨质疏松症患者骨髓间充质干细胞成骨分化和矿化中也起着重要作用。慢病毒可以诱导 CB2 受体在骨质疏松患者骨髓间充质干细胞中过表达, CB2 过表达能提高碱性磷酸酶的活性, 促进成骨基因表达和细胞外基质的矿化沉积, 也能增加 p38 丝裂原活化蛋白激酶的磷酸化, 促进骨髓间充质干细胞的成骨分化^[42]。有研究发现, CB2 的活化能抑制钛粒诱导下 MC3T3-E1 成骨细胞 RANKL 的表达, 使骨保护

素/RANKL 比值上升,促进碱性磷酸酶和骨钙素的表达,提高成骨细胞活性,从而促进骨形成^[43]。此外,大麻素可能通过 CB2 介导辅助细胞,间接地刺激骨髓间充质干细胞从骨髓中募集^[44]。近来在基因水平的研究发现,miR-187-3p 可以通过靶向 CB2 受体基因的 3' 非翻译区 (UTR) 来抑制 CB2 受体基因的表达,而上调 CB2 受体基因表达可逆转 miR-187-3p 对 hFOB1.19 成骨分化的抑制作用^[45]。综上所述,激活 CB2 受体可以提高成骨细胞活性、促进分化以及相关酶和细胞因子的表达,调节骨形成过程。

CB2 受体可以通过调节破骨细胞活性影响骨吸收,但到目前为止,该领域的研究仍存在着争议。OFEK 等^[28]的研究表明,由于骨转换增加, CB2^{-/-}小鼠会随着年龄的增长而出现骨质疏松的症状, CB2 选择性激动剂 HU-308 既可以抑制骨髓中 RANKL 诱导的破骨细胞的产生,也可抑制体外 RAW264.7 培养中 RANKL 诱导的破骨细胞的形成。另外, ZHU 等^[46]研究发现, CB2 受体激动剂 JWH133 可以预防类风湿性关节炎局部和全身炎症性骨破坏; ROSSI 等^[47]利用 17-雌二醇对人破骨细胞作用的体外实验发现雌激素可以增加大麻素 CB2 受体的表达抑制破骨细胞活性。与上述结果相反, TAM 等^[25]发现,在 1-1 000 nmol/L 的浓度范围内,花生四烯乙醇胺、2-花生四烯酸甘油、HU-308 以及 JWH133 可促进巨噬细胞集落刺激因子和 RANKL 诱导的破骨细胞形成, CB2 反向激动剂 AM630 则对破骨细胞的形成具有抑制作用^[25, 48]。进一步研究表明,与野生型小鼠相比,从 CB2 缺陷小鼠中分离的骨髓细胞对 RANKL 的反应较弱,产生的破骨细胞较少,可减少卵巢切除引起的骨丢失的影响。SCHUEHL 等^[49]发现一种新的具有高度选择性的 CB2 配体,在体外培养过程中,这种配体可以强烈抑制 RANKL 诱导的小鼠和人类破骨细胞生成,同时证明内源性大麻素可以刺激破骨细胞的形成。在体内, CB2 受体拮抗剂可以抑制成年小鼠破骨细胞的形成,减少骨丢失。IDRIS 等^[48]还发现, AM630 可以预防卵巢切除引起的骨丢失,并且这一反应依赖于给药剂量。此外, LUNN 等^[50]报告称新型 CB2 选择性拮抗剂 Sch.036 可以预防关节炎小鼠的骨损伤。

ROSS^[51]报道了 CB2 选择性拮抗剂 AM630 在高浓度 (10 μmol/L) 时刺激人破骨细胞形成,这与 IDRIS 等^[48]报道的 AM630 对小鼠培养的破骨细胞形成的抑制作用完全相反。其原因尚不清楚,可能与 AM630 作用的物种差异性、所使用的高浓度 AM630 的非靶点效应、以及不同的血清选择等因素有关^[52]。

除此之外, CB2 受体缺陷小鼠的骨骼表型不尽相同,这可能与小鼠品系、年龄和性别等因素有关。SOPHOCLEOUS 等^[53]将 Cnr2^{-/-}CD1 小鼠与 Cnr2^{-/-}C57BL/6 小鼠进行了比较,研究发现, Cnr2^{-/-}C57BL/6 小鼠的骨小梁量与野生型相似,而年轻雌性 Cnr2^{-/-}CD1 小鼠较野生型小鼠具有较低的骨转换率和较高的骨小梁量。在雄性小鼠中, Cnr2^{-/-}和野生型的骨骼表型没有显著差异,但两种性别的 Cnr2^{-/-}和野生型小鼠的皮质骨表型相似。随着年龄的增长, C57BL/6Cnr2^{-/-}小鼠和 Cnr2^{-/-}CD1 小鼠较野生型小鼠骨量减少,而在 12 个月时, Cnr2^{-/-}CD1 小鼠和野生型小鼠之间的松质骨体积却没有差异。

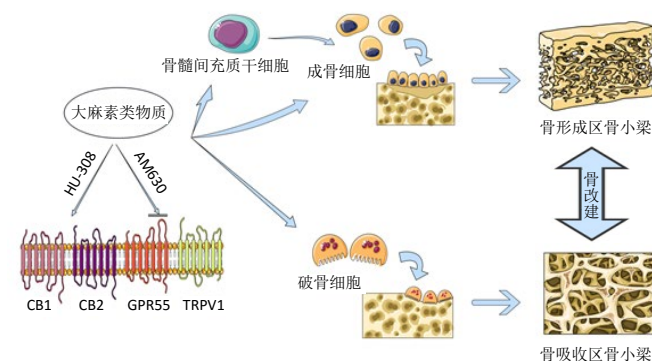
2.1.3 GPR55 受体与骨改建的关系 许多实验发现 CB1 和 CB2 基因敲除动物中仍然保留着大麻素类效应,这提示体内存在着除上述两种受体以外的大麻素受体。目前已经确定的其他大麻素受体包括 GPR55 和瞬时受体电位阳离子通道 1^[54-55]。

GPR55 受体基因定位于人类 2q37 号染色体上,其首次发现于中枢神经系统^[56],随着研究的不断深入, GPR55 也被证明在骨代谢中发挥相关作用^[57]。WHYTE 等^[57]发现在依赖巨噬细胞集落刺激因子单核细胞来源的人破骨细胞、人和小鼠多核破骨细胞和原代成骨细胞以及人 TE85 成骨样细胞中均能检测到

GPR55 mRNA 的表达, GPR55 mRNA 在人破骨细胞中的表达高于人破骨前体细胞。进一步研究发现, GPR55 受体激动剂 O-1602 对体外培养小鼠破骨细胞的形成有抑制作用,而对人破骨细胞的形成无影响; GPR55 受体拮抗剂 CBD 却能显著促进人破骨细胞的形成^[57]。OSSOLA 等^[58]研究证实 CBD 能以时间和浓度依赖的方式促进脂肪来源间充质干细胞的募集,而 GPR55 受体激动剂 O-1602 可抑制 CBD 诱导的募集,阻碍间充质干细胞的成骨分化,这提示 GPR55 受体可能在成骨细胞分化和破骨细胞形成过程中发挥着不同的作用。

2.1.4 瞬时受体电位阳离子通道 1 受体与骨改建的关系 研究发现瞬时受体电位阳离子通道 1 在来源于人外周血单核细胞的破骨细胞中表达,并且通过提高花生四烯乙醇胺水平,可以引起瞬时受体电位阳离子通道 1 介导的对破骨细胞形成的刺激作用^[59]。此外,瞬时受体电位阳离子通道 1 也存在于人骨髓间充质干细胞上,与 CB2 受体在体外对人成骨细胞活性的促进作用相反,瞬时受体电位阳离子通道 1 受体激活后会抑制成骨细胞活性,阻碍骨形成。

CB1、CB2、GPR55 以及瞬时受体电位阳离子通道 1 受体均属于 7 次跨膜蛋白,在体内外可以与不同配体结合参与骨改建过程。大麻素受体与其配体的亲和力与其种类密切相关,不同配受体间的结合以及受体间的联合作用可对成骨细胞、破骨细胞和骨髓间充质干细胞的分化和活性产生不同的生物学效应,见图 2。成骨、破骨细胞将这种复杂的效应转换成对骨形成和骨吸收过程的精密调节,使大麻素系统在骨改建的动态平衡中起到了重要的调控作用,为临床骨相关疾病的治疗和研究提供了新的思路。



图注: GPR55 为 G 蛋白偶联受体 55, TRPV1 为瞬时受体电位阳离子通道 1
图 2 | 大麻素受体调控骨改建动态平衡的模型

2.2 大麻素受体与骨质疏松 骨质疏松症是一种因骨骼强度丧失导致脆性骨折的疾病,其主要特征为骨形成缺陷和骨吸收过多,使得骨量丢失和骨骼结构破坏。骨质疏松症的常见病因为缺乏雌激素和应用糖皮质激素治疗,这两者都与骨吸收增强和骨形成减少有关^[60]。

雌激素缺乏会使妇女绝经后立即进入加速的骨丢失阶段,从而导致骨吸收和骨形成的失衡^[61]。近些年大麻素受体被认为对雌激素缺乏性骨质疏松症有调节作用。研究发现 CB1 选择性拮抗剂 AM251 和 CB2 选择性拮抗剂 AM630 能减少体内破骨细胞的生成,从而减轻成年小鼠卵巢切除引起的骨丢失^[25-26, 48]。此外, CB1^{-/-}小鼠能免受卵巢切除引起的骨丢失的影响, CB2 受体缺陷小鼠的骨丢失仅比野生型小鼠略有减少^[41, 48]。最近研究证实 CB2 受体基因的多态性与绝经后妇女骨质疏松症具有相关性^[62],这表明 CB2 受体基因在未来可能成为治疗骨质疏松症的靶点。

糖皮质激素诱导的骨质疏松症是最常见的继发性骨质疏松症。临床研究发现,慢性糖皮质激素治疗与低骨密度和高骨折易感性密切相关^[63-67]。应用糖皮质激素会使大鼠患上骨质疏松

症,而应用 CB1 拮抗剂 AM251 后,骨质疏松大鼠成骨细胞凋亡减少、活性增强,减轻了糖皮质激素对骨形成的负面影响^[68-69]。但有研究发现,CB1 受体拮抗剂利莫那班(Rimonabant)虽然能减轻年轻大鼠糖皮质激素应用后的骨质疏松症,但会加重老年大鼠的骨质疏松程度,这提示临床应用的拮抗剂药物可能具有年龄相关性。BELLINI 等^[70]发现激活 CB2 受体可以抑制甲基强的松龙引起的破骨细胞过度活化,这提示 CB2 受体在防治糖皮质激素诱导的骨量丢失方面有一定的应用价值。

2.3 大麻素受体与牙周炎 牙周炎是一种由细菌等多种因素引起的慢性炎症破坏性疾病,与炎症免疫和骨代谢密切相关^[63-64, 71]。牙周炎病变过程中局部组织产生多种炎症递质以及细菌及其毒素进入血液,可能会增加很多系统性疾病的风险^[72]。最近有研究证实大麻素受体在牙周组织骨代谢和炎症愈合等方面发挥着重要作用。YAN 等^[73]发现炎症环境下 CB1 受体激活能通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶和 JNK 信号通路增强牙周膜干细胞的成骨/牙本质分化能力,从而为成骨分化营造良好的微环境。同时有研究发现,CB2 受体的激活可以调节脂多糖诱导的人牙周韧带细胞促炎因子的产生和破骨细胞基因的表达^[36]。激活 CB2 受体对脂多糖刺激的人牙周膜细胞具有抗炎和抗吸收作用,这提示大麻素受体活化可能是治疗牙周炎症、减缓牙槽骨吸收的有效策略。

3 讨论与结论 Discussion and conclusion

大麻素受体是内源性大麻素系统的一部分,参与骨形成和骨吸收过程。它们在骨细胞中的表达,以及它们的激动剂和拮抗剂对骨代谢的影响,都表明大麻素受体对于骨改建发挥着重要的调节作用。CB2 受体的激活一方面可以通过上调成骨基因的表达和细胞外基质的矿化沉积,促进小鼠 MC3T3-E1 细胞迁移、骨髓间充质干细胞和成骨细胞的分化与活性,也可通过提高不同实验条件如缺氧、慢病毒诱导下骨钙素、RUNX2、碱性磷酸酶等的表达水平,增强骨形成;另一方面,CB2 受体可以通过降低破骨细胞活性抑制骨吸收,但目前该领域的研究结果仍有矛盾,其具体原因仍待进一步探究。除与研究小鼠品系、年龄等实验因素外,推测可能因为某些大麻素配体缺乏特异性,可以对多种大麻素受体产生不同的骨调节作用。与 CB2 受体主要作用于骨细胞相比,中枢型受体 CB1 则主要通过 2-花生四烯酸甘油结合,拮抗骨交感神经作用,抑制去甲肾上腺素的结合效应,从而促进骨的形成;而 CB1 对于小鼠成、破骨细胞的研究由于受到小鼠性别、年龄、品系、作用部位的影响较大,该结果也存在很大的争议。尽管 GPR55 受体以及瞬时受体电位阳离子通道 1 受体单独作用可通过对成骨细胞、破骨细胞产生抑制作用,影响骨量,但近来越来越多的研究着力于探讨它们与 CB2 受体及 CB1 受体在骨改建中的联合作用^[58, 74-77],这也为探究大麻素受体之间存在的内部联系提供了更多的研究思路。

基于大麻素受体对骨吸收和骨形成的不同作用特点,口腔疾病常见的牙周炎以及不同因素诱导的骨质疏松症在未来的基础研究、临床治疗、药物研制等方面有望取得更多积极的成果。但目前对大麻素受体和骨改建关系的研究依然有许多问题仍有待进一步探索,例如:①在大麻素受体调控成骨细胞和破骨细胞的增殖与活性过程中,是否存在其他的细胞分子和信号转导通路,这些分子参与调控大麻素受体生物学效应的具体机制;②动物模型上得出的结论能否最终在人类细胞和机体上得以证实;③如何在保证生物安全性的前提下将大麻素类化合物应用于临床骨相关疾病药物的研制和使用中;④人工合成的大麻素类药物在人体中是否可以发挥和天然配体相同且稳定的药理效应。如果能够合成具有抑制破骨细胞生成和促进成骨细胞分化

双重功能的、可口服而无大麻素类精神不良反应的药物,将对许多骨科疾病预防和治疗产生重大意义,甚至对于口腔疾病中的牙周炎症以及正畸过程中的骨改建发挥积极作用。

作者贡献: 范丹阳是综述的主要撰写人,完成相关文献资料的收集、分析及论文初稿的写作和后期综述的修改;付润泽参与文献资料的收集、初稿的写作以及后期论文的修改;米佳静参与资料的收集和初稿的写作;刘春艳是项目的负责人,指导论文写作与审核。全体作者都阅读并同意最终的文本。

经费支持: 该文章接受了“河北省人力资源和社会保障厅人才支持计划(A201901036)及河北省财政厅老年病防治科研项目(361029)”的基金资助。所有作者声明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程,不存在利益冲突。

写作指南: 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。
文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。
文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发

稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。
开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] SALAZAR M, CARRACEDO A, SALANUEVA IJ, et al. Cannabinoid action induces autophagy-mediated cell death through stimulation of ER stress in human glioma cells. *J Clin Invest*. 2009;119(5):1359-1372.
- [2] CAFFARELLI MM, SARRIÓ D, PALACIOS J, et al. Delta9-tetrahydrocannabinol inhibits cell cycle progression in human breast cancer cells through Cdc2 regulation. *Cancer Res*. 2006;66(13):6615-6621.
- [3] GOWRAN A, CAMPBELL VA. A role for p53 in the regulation of lysosomal permeability by delta 9-tetrahydrocannabinol in rat cortical neurones: implications for neurodegeneration. *J Neurochem*. 2008;105(4):1513-1524.
- [4] GREENHOUGH A, PATSOS HA, WILLIAMS AC, et al. The cannabinoid delta(9)-tetrahydrocannabinol inhibits RAS-MAPK and PI3K-AKT survival signalling and induces BAD-mediated apoptosis in colorectal cancer cells. *Int J Cancer*. 2007;121(10):2172-2180.
- [5] DEVANE WA, HANUS L, BREUER A, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science (New York, NY)*. 1992;258(5090):1946-1949.
- [6] KUNOS G, BÁTÁI S, OFFERTÁLER L, et al. The quest for a vascular endothelial cannabinoid receptor. *Chem Phys Lipids*. 2002;121(1-2):45-56.
- [7] PERTWEE RG. Cannabinoid receptors and pain. *Prog Neurobiol*. 2001; 63(5):569-611.
- [8] MATSUDA LA, LOLAIT SJ, BROWNSTEIN MJ, et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 1990;346(6284):561-564.
- [9] MUNRO S, THOMAS KL, ABU-SHAAR M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993;365(6441):61-65.
- [10] NAGARKATTI P, PANDEY R, RIEDER SA, et al. Cannabinoids as novel anti-inflammatory drugs. *Future Med Chem*. 2009;1(7):1333-1349.
- [11] KUPCZYK P, REICH A, SZEPIETOWSKI JC. Cannabinoid system in the skin- a possible target for future therapies in dermatology. *Exp Dermatol*. 2009;18(8):669-679.
- [12] YATES ML, BARKER EL. Inactivation and biotransformation of the endogenous cannabinoid anandamide and 2-arachidonoylglycerol. *Mol Pharmacol*. 2009;76(1):11-17.
- [13] BAB I, OFEK O, TAM J, et al. Endocannabinoids and the regulation of bone metabolism. *J Neuroendocrinol*. 2008;20 Suppl 1:69-74.
- [14] BAB I. Themed issue on cannabinoids in biology and medicine. *Br J Pharmacol*. 2011;163(7):1327-1328.
- [15] MACH DB, ROGERS SD, SABINO MC, et al. Origins of skeletal pain: sensory and sympathetic innervation of the mouse femur. *Neuroscience*. 2002;113(1):155-166.
- [16] IDRIS AI, SOPHOCLEOUS A, LANDAO-BASSONGA E, et al. Cannabinoid receptor type 1 protects against age-related osteoporosis by regulating osteoblast and adipocyte differentiation in marrow stromal cells. *Cell Metab*. 2009;10(2):139-147.
- [17] TAKEDA S, ELEFTERIOU F, LEVASSEUR R, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell*. 2002;111(3):305-317.
- [18] TAM J, OFEK O, FRIDE E, et al. Involvement of neuronal cannabinoid receptor CB1 in regulation of bone mass and bone remodeling. *Mol Pharmacol*. 2006;70(3):786-792.
- [19] IDRIS AI, VAN'T HOF RJ, GREIG IR, et al. Regulation of bone mass, bone loss and osteoclast activity by cannabinoid receptors. *Nature Med*. 2005;11(7):774-779.
- [20] ELEFTERIOU F, AHN JD, TAKEDA S, et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature*. 2005; 434(7032):514-520.
- [21] BUSQUETS-GARCIA A, GOMIS-GONZÁLEZ M, SRIVASTAVA RK, et al. Peripheral and central CB1 cannabinoid receptors control stress-induced impairment of memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(35):9904-9909.

- [22] JIANG H, WU Y, VALVERDE P, et al. Central adiponectin induces trabecular bone mass partly through epigenetic downregulation of cannabinoid receptor CB1. *J Cell Physiol.* 2019;234(5):7062-7069.
- [23] WANG L, YANG L, TIAN L, et al. Cannabinoid Receptor 1 Mediates Homing of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Triggered by Chronic Liver Injury. *J Cell Physiol.* 2017;232(1):110-121.
- [24] WHYTE LS, FORD L, RIDGE SA, et al. Cannabinoids and bone: endocannabinoids modulate human osteoclast function in vitro. *Br J Pharmacol.* 2012;165(8):2584-2597.
- [25] TAM J, TREMBOVLER V, DI MARZO V, et al. The cannabinoid CB1 receptor regulates bone formation by modulating adrenergic signaling. *FASEB J.* 2008;22(1):285-294.
- [26] SERRE CM, FARLAY D, DELMAS PD, et al. Evidence for a dense and intimate innervation of the bone tissue, including glutamate-containing fibers. *Bone.* 1999;25(6):623-629.
- [27] SMITH M, WILSON R, O'BRIEN S, et al. The Effects of the Endocannabinoids Anandamide and 2-Arachidonoylglycerol on Human Osteoblast Proliferation and Differentiation. *PLoS One.* 2015;10(9):e0136546.
- [28] OFEK O, KARSAM M, LECLERC N, et al. Peripheral cannabinoid receptor, CB2, regulates bone mass. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(3):696-701.
- [29] IDRIS AI, LANDAO-BASSONGA E, RALSTON SH. The TRPV1 ion channel antagonist capsazepine inhibits osteoclast and osteoblast differentiation in vitro and ovariectomy induced bone loss in vivo. *Bone.* 2010;46(4):1089-1099.
- [30] BAB I, ZIMMER A. Cannabinoid receptors and the regulation of bone mass. *Br J Pharmacol.* 2008;153(2):182-188.
- [31] BAB IA. Regulation of skeletal remodeling by the endocannabinoid system. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1116:414-422.
- [32] SAMIR SM, MALEK HA. Effect of cannabinoid receptors 1 modulation on osteoporosis in a rat model of different ages. *J Physiol Pharmacol.* 2014;65(5):687-694.
- [33] EGER M, BADER M, BREE D, et al. Bone Anabolic Response in the Calvaria Following Mild Traumatic Brain Injury is Mediated by the Cannabinoid-1 Receptor. *Sci Rep.* 2019;9(1):16196.
- [34] WASSERMAN E, TAM J, MECOULAM R, et al. CB1 cannabinoid receptors mediate endochondral skeletal growth attenuation by Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1335:110-119.
- [35] ASHTON JC, FRIBERG D, DARLINGTON CL, et al. Expression of the cannabinoid CB2 receptor in the rat cerebellum: an immunohistochemical study. *Neurosci Lett.* 2006;396(2):113-116.
- [36] 钱红, 赵亚, 胡静, 等. 大麻素受体 CB2 在机械牵张力介导的人牙周膜细胞成骨分化中的作用 [J]. *中国美容医学*, 2012,21(13):1765-1767.
- [37] QIAN H, ZHAO Y, PENG Y, et al. Activation of cannabinoid receptor CB2 regulates osteogenic and osteoclastogenic gene expression in human periodontal ligament cells. *J Periodontol Res.* 2010;45(4):504-511.
- [38] SOPHOCLEOUS A, LANDAO-BASSONGA E, VAN'T HOF RJ, et al. The type 2 cannabinoid receptor regulates bone mass and ovariectomy-induced bone loss by affecting osteoblast differentiation and bone formation. *Endocrinology.* 2011;152(6):2141-2149.
- [39] ZHANG M, SHI X, WU J, et al. CoCl₂ induced hypoxia enhances osteogenesis of rat bone marrow mesenchymal stem cells through cannabinoid receptor 2. *Arch Oral Biol.* 2019;108:104525.
- [40] ZHENG W, LIU C, LEI M, et al. Evaluation of common variants in the CNR2 gene and its interaction with abdominal obesity for osteoporosis susceptibility in Chinese post-menopausal females. *Bone Joint Res.* 2019;8(11):544-549.
- [41] 胡旭治, 史新连, 邓辉. 大麻素 II 型受体参与调控低氧微环境下大鼠骨髓间充质干细胞的骨向分化 [J]. *温州医科大学学报*, 2019, 49(8):563-567.
- [42] WANG B, LIAN K, LI J, et al. Restoration of osteogenic differentiation by overexpression of cannabinoid receptor 2 in bone marrow mesenchymal stem cells isolated from osteoporotic patients. *Exp Ther Med.* 2018;15(1):357-364.
- [43] QIU S, ZHAO F, TANG X, et al. Type-2 cannabinoid receptor regulates proliferation, apoptosis, differentiation, and OPG/RANKL ratio of MC3T3-E1 cells exposed to Titanium particles. *Mol Cell Biochem.* 2015;399(1-2):131-141.
- [44] SCUTT A, WILLIAMSON EM. Cannabinoids stimulate fibroblastic colony formation by bone marrow cells indirectly via CB2 receptors. *Calcif Tissue Int.* 2007;80(1):50-59.
- [45] XU A, YANG Y, SHAO Y, et al. Inhibiting effect of microRNA-187-3p on osteogenic differentiation of osteoblast precursor cells by suppressing cannabinoid receptor type 2. *Differentiation.* 2019;109:9-15.
- [46] ZHU M, YU B, BAI J, et al. Cannabinoid Receptor 2 Agonist Prevents Local and Systemic Inflammatory Bone Destruction in Rheumatoid Arthritis. *J Bone Miner Res.* 2019;34(4):739-751.
- [47] ROSSI F, BELLINI G, LUONGO L, et al. The 17- β -oestradiol inhibits osteoclast activity by increasing the cannabinoid CB2 receptor expression. *Pharmacol Res.* 2013;68(1):7-15.
- [48] IDRIS AI, SOPHOCLEOUS A, LANDAO-BASSONGA E, et al. Regulation of bone mass, osteoclast function, and ovariectomy-induced bone loss by the type 2 cannabinoid receptor. *Endocrinology.* 2008;149(11):5619-5626.
- [49] SCHUEHLI W, PAREDES JM, KLEYER J, et al. Mechanisms of osteoclastogenesis inhibition by a novel class of biphenyl-type cannabinoid CB(2) receptor inverse agonists. *Chem Biol.* 2011;18(8):1053-1064.
- [50] LUNN CA, FINE J, ROJAS-TRIANA A, et al. Cannabinoid CB(2)-selective inverse agonist protects against antigen-induced bone loss. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2007;29(3-4):387-401.
- [51] ROSS RA. The enigmatic pharmacology of GPR55. *Trends Pharmacol Sci.* 2009;30(3):156-163.
- [52] MARAZZI J, KLEYER J, PAREDES JM, et al. Endocannabinoid content in fetal bovine sera-unexpected effects on mononuclear cells and osteoclastogenesis. *J Immunol Methods.* 2011;373(1-2):219-228.
- [53] SOPHOCLEOUS A, IDRIS AI, RALSTON SH. Genetic background modifies the effects of type 2 cannabinoid receptor deficiency on bone mass and bone turnover. *Calcif Tissue Int.* 2014;94(3):259-268.
- [54] BAKER D, PRYCE G, DAVIES WL, et al. In silico patent searching reveals a new cannabinoid receptor. *Trends Pharmacol Sci.* 2006;27(1):1-4.
- [55] SMART D, GUNTHORPE MJ, JERMAN JC, et al. The endogenous lipid anandamide is a full agonist at the human vanilloid receptor (hVR1). *Br J Pharmacol.* 2000;129(2):227-230.
- [56] SAWZDARGO M, NGUYEN T, LEE DK, et al. Identification and cloning of three novel human G protein-coupled receptor genes GPR52, GPR53 and GPR55: GPR55 is extensively expressed in human brain. *Brain Res Mol Brain Res.* 1999;64(2):193-198.
- [57] WHYTE LS, RYBERG E, SIMS NA, et al. The putative cannabinoid receptor GPR55 affects osteoclast function in vitro and bone mass in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(38):16511-16516.
- [58] OSSOLA CA, BALCARCEL NB, ASTRASUKAS JL, et al. A new target to ameliorate the damage of periodontal disease: The role of transient receptor potential vanilloid type-1 in contrast to that of specific cannabinoid receptors in rats. *J Periodontol.* 2019;90(11):1325-1335.
- [59] GROTEHERMEN F, MÜLLER-VAHL K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Deutsch Arztebl Int.* 2012;109(29-30):495-501.
- [60] RAISZ LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005;115(12):3318-3325.
- [61] RIGGS BL, WAHNER HW, SEEMAN E, et al. Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. Differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. *J Clin Invest.* 1982;70(4):716-723.
- [62] WOO JH, KIM H, KIM JH, et al. Cannabinoid receptor gene polymorphisms and bone mineral density in Korean postmenopausal women. *Menopause (New York, NY).* 2015;22(5):512-519.
- [63] GÜLER-YÜKSEL M, HOES JN, BULTINK IEM, et al. Glucocorticoids, Inflammation and Bone. *Calcif Tissue Int.* 2018;102(5):592-606.
- [64] WHITTIER X, SAAG KG. Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(1):177-189, x.
- [65] NATSUI K, TANAKA K, SUDA M, et al. High-dose glucocorticoid treatment induces rapid loss of trabecular bone mineral density and lean body mass. *Osteoporos Int.* 2006;17(1):105-108.
- [66] SOSA M, JÓDAR E, SAAVEDRA P, et al. Postmenopausal Canarian women receiving oral glucocorticoids have an increased prevalence of vertebral fractures and low values of bone mineral density measured by quantitative computer tomography and dual X-ray absorptiometry, without significant changes in parathyroid hormone. *Eur J Int Med.* 2008;19(1):51-56.
- [67] MIGLIACCIO S, BRAMA M, FORNARI R, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an osteoblastic disease. *Aging Clin Exp Res.* 2007;19(3 Suppl):5-10.
- [68] KO JY, WU RW, KUO SJ, et al. Cannabinoid receptor 1 mediates glucocorticoid-induced bone loss in rats by perturbing bone mineral acquisition and marrow adipogenesis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4): 1204-1214.
- [69] WU RW, LIN TP, KO JY, et al. Cannabinoid receptor 1 regulates ERK and GSK-3 β -dependent glucocorticoid inhibition of osteoblast differentiation in murine MC3T3-E1 cells. *Bone.* 2011;49(6):1255-1263.
- [70] BELLINI G, TORELLA M, MANZO I, et al. PKC β -mediated cross-talk of TRPV1/CB2 modulates the glucocorticoid-induced osteoclast overactivity. *Pharmacol Res.* 2017;115:267-274.
- [71] PIHLSTROM BL, MICHALOWICZ BS, JOHNSON NW. Periodontal diseases. *Lancet (London, England).* 2005;366(9499):1809-1820.
- [72] 张力木, 林晓萍. C 反应蛋白介导的牙周炎与全身系统性疾病相关机制研究进展 [J]. *口腔疾病防治*, 2020,28(3):184-188.
- [73] YAN W, CAO Y, YANG H, et al. CB1 enhanced the osteo/dentinogenic differentiation ability of periodontal ligament stem cells via p38 MAPK and JNK in an inflammatory environment. *Cell Prolif.* 2019;52(6):e12691.
- [74] SCHMUHL E, RAMER R, SALAMON A, et al. Increase of mesenchymal stem cell migration by cannabidiol via activation of p42/44 MAPK. *Biochem Pharmacol.* 2014;87(3):489-501.
- [75] SOPHOCLEOUS A, MARINO S, KABIR D, et al. Combined deficiency of the Cnr1 and Cnr2 receptors protects against age-related bone loss by osteoclast inhibition. *Aging Cell.* 2017;16(5):1051-1061.
- [76] ROSSI F, BELLINI G, TORTORA C, et al. CB(2) and TRPV(1) receptors oppositely modulate in vitro human osteoblast activity. *Pharmacol Res.* 2015;99:194-201.
- [77] ROSSI F, BELLINI G, LUONGO L, et al. The endovanilloid/endocannabinoid system: a new potential target for osteoporosis therapy. *Bone.* 2011;48(5):997-1007.

(责任编辑: GD, ZN, SX)