

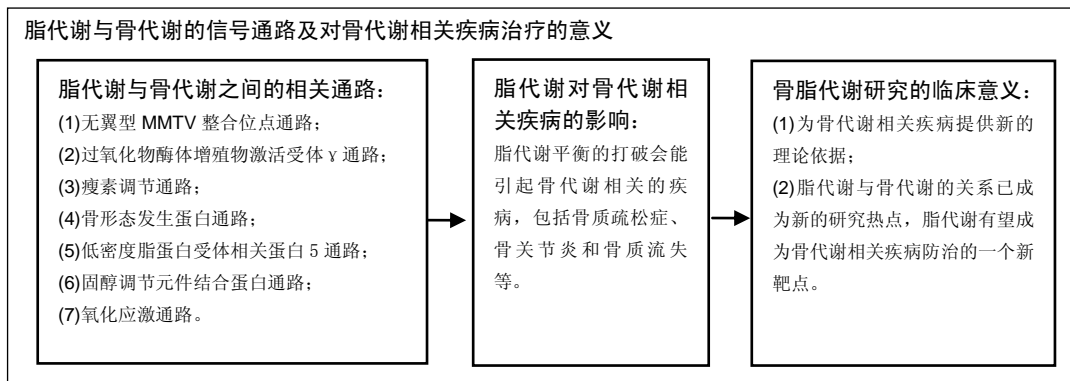
脂代谢与骨代谢信号通路及与骨代谢相关疾病的关系： 理论进展与热点方向

柏茂盛¹, 赵建宁¹, 洪叶² (¹南京大学医学院附属金陵医院(解放军南京总医院)骨科, 江苏省南京市 210000; ²南京大学医学院, 江苏省南京市 210093)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.0231

ORCID: 0000-0003-3452-2547(柏茂盛)

文章快速阅读:



柏茂盛, 男, 1993 年生, 江苏省盐城市人, 汉族, 南京大学医学院在读硕士, 主要从事骨科关节置换后无菌性松动的研究。

通讯作者: 赵建宁, 主任医师, 南京大学医学院附属金陵医院(解放军南京总医院)骨科, 江苏省南京市 210000

中图分类号:R318

文献标识码:A

稿件接受: 2017-12-23



文题释义:

过氧化物酶体增殖剂激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs): 是核激素受体家族中的配体激活受体, 在不同的物种中已经发现了它的 3 种亚型, 控制许多细胞内的代谢过程, 属于配体诱导核受体。其与配体结合激活后, 与视黄醇类 X 受体形成异二聚体, 再与靶基因启动子上游的 PPAR 反应元件结合, 最终调节靶基因的转录。

典型 Wnt/ β -catenin 信号通路: 此通路激活核内靶基因的表达。Wnt 家族分泌蛋白、Frizzled 家族跨膜受体蛋白 Dishevelled、糖原合成酶 3、抗原提呈细胞、Axin、 β -连环蛋白及 TCF/LEF 家族转录调节因子等构成了经典通路。

摘要

背景: 近年来以肥胖、高血脂及高血糖为主要表现的代谢综合征也越来越高发, 同时脂代谢的异常可带来骨代谢的异常, 脂代谢的紊乱会导致骨质疏松、骨质流失和骨关节炎等骨代谢相关疾病的发生。

目的: 总结脂代谢与骨代谢之间的主要通路, 探究脂代谢与骨代谢相关疾病之间的关联, 以期找到脂代谢作用于骨代谢疾病的具体靶点。

方法: 应用计算机检索 PubMed 数据库及 CNKI 数据库的相关文章, 检索时间为 2000 年 1 月至 2017 年 7 月, 以“脂代谢, 骨代谢, 骨髓间充质干细胞, 骨质疏松, 骨关节炎”为中文检索词, 以“bone metabolism, lipid metabolism, bone marrow mesenchymal stem cells, osteoarthritis, osteoporosis”为英文检索词。初步检索 156 篇文献, 阅读标题和摘要, 排除与主题不相关的文献, 最后纳入 58 篇文献进行结果分析。

结果与结论: ①脂代谢和骨代谢主要通过 Wnt/ β -catenin、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 、瘦素、骨形态发生蛋白、固醇调节元件结合蛋白和氧化应激等信号通路协同作用和相互制约; ②脂代谢可以通过这些通路来影响骨代谢相关疾病, 包括骨质疏松、骨关节炎、骨质软化等; ③他汀类药物可以通过激活 Wnt 通路和抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 通路, 起到治疗脂代谢异常带来的骨质疏松和骨质流失的作用; ④未来, 可以进一步着眼于脂代谢影响骨代谢疾病的具体通路机制, 以期能够寻找到脂代谢作用于骨代谢疾病的具体靶点, 达到治疗骨代谢疾病的目的。

关键词:

脂代谢; 骨代谢; 骨髓间充质干细胞; Wnt/ β -catenin; PPAR γ ; 骨质疏松; 骨质流失; 骨关节炎; 瘦素; 固醇调节元件结合蛋白; 氧化应激; 他汀类降脂药物

主题词:

脂代谢障碍; 骨关节炎; 骨质疏松; 西司他汀类; 组织工程

Correlation of the signaling pathways of bone metabolism and lipid metabolism with bone metabolism related diseases: theoretical advance and research direction

Bo Mao-sheng¹, Zhao Jian-ning¹, Hong Ye² (¹Department of Orthopedics, Jinling Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University (Nanjing General Hospital), Nanjing 210000, Jiangsu Province, China; ²Medical School of Nanjing University, Nanjing 210093, Jiangsu Province, China)

Bo Mao-sheng, Master candidate, Department of Orthopedics, Jinling Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University (Nanjing General Hospital), Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Zhao Jian-ning, Chief physician, Department of Orthopedics, Jinling Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University (Nanjing General Hospital), Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

Abstract

BACKGROUND: Recently, the incidence of metabolic syndrome characterized by obesity, hyperlipidemia, and hyperglycemia is on a rise. Lipid metabolism disorder can lead to bone metabolism disorder, further inducing osteoporosis, bone loss, and osteoarthritis.

OBJECTIVE: To summarize the main pathways between bone metabolism and lipid metabolism, explore the relationship between lipid metabolism and bone metabolism related disease, and provide new therapeutic direction for bone metabolism related diseases.

METHODS: A computer-based search for literature in PubMed and CNKI databases published from January 2000 to July 2017 was performed using the keywords of "bone metabolism, lipid metabolism, bone marrow mesenchymal stem cells, osteoarthritis, osteoporosis" in English and Chinese, respectively. A total of 156 articles were retrieved and 58 eligible articles were in accordance with the inclusion and exclusion criteria after reading the title and abstract.

RESULTS AND CONCLUSIONS: Lipid metabolism interacts with bone metabolism mainly by Wnt/ β -catenin, PPAR γ , leptin, bone morphogenetic protein, SREBP and oxidative stress pathways. Lipid metabolism can affect bone metabolism related diseases, including osteoporosis, osteoarthritis, and bone softening. Statins can treat osteoporosis and bone loss induced by lipid metabolism disorders through activation of Wnt pathway and inhibition of PPAR γ pathway. In the future, we devote ourselves to finding the special target at which lipid metabolism is conducive to treatment of bone metabolic diseases.

Subject headings: Lipid Metabolism Disorders; Osteoarthritis; Osteoporosis; Cystatins; Tissue Engineering

0 引言 Introduction

近年来以肥胖、高血脂及高血糖为主要表现的代谢综合征因为脂肪摄入量升高而呈逐年增加的趋势, 国内外对高脂血症的研究也逐年递增^[1-2]。临床研究发现绝经后的女性肥胖患者发生骨质疏松的概率较正常女性高, 同时骨质疏松患者也会出现高脂血症、脂肪肝等脂代谢相关疾病, 其他骨代谢相关疾病包括骨质流失、骨关节炎等也往往伴随着脂代谢异常^[3-5]。骨代谢和脂代谢存在着巨大关联, 骨代谢中的成骨细胞和脂代谢中的脂肪细胞均由骨髓间充质干细胞分化而来, 成骨细胞和脂肪细胞之间是此消彼长的关系, 骨量的减少常常伴随着骨髓腔内脂肪增多^[6]。当脂代谢的平衡被打破时, 会导致骨代谢的紊乱, 继而引起骨代谢相关疾病^[7]。

骨代谢和脂代谢各自由不同信号通路介导调控, 但不同通路之间互有交叉, 如Wnt/ β -catenin通路、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 通路(peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ)通路等同时在脂代谢和骨代谢中发挥着至关重要的作用^[8-10]。因此研究骨代谢与脂代谢之间的关系, 深入了解二者之间的信号通路, 可以为骨代谢相关疾病的防治提供一个新的治疗方向和靶点。文章就脂代谢及骨代谢之间主要的通路及脂代谢对骨代谢相关疾病的影响作一综述, 以期对骨代谢相关疾病的治疗提供新的理论依据。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 应用计算机检索PubMed数据库及CNKI数据库的相关文章, 检索时间为2000年1月至2017年7月, 以“脂代谢, 骨代谢, 骨髓间充质干细胞, 骨质疏松, 骨关节炎”为中文检索词, 以“bone metabolism, lipid metabolism, bone marrow mesenchymal stem cells, osteoarthritis, osteoporosis”为英文检索词。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ①标题及摘要涉及骨髓间充质干细胞和脂代谢通路及骨代谢通路; ②标题及摘要与脂代谢的紊乱引起骨代谢疾病有关; ③除经典文献外的近5年文献。

排除标准: ①结果不可靠、重复性研究的文献; ②文章设计不合理, 论点论据不充分的文献。

1.3 文献质量评估 初步检索156篇文献, 阅读标题和摘要, 排除与主题不相关的文献, 然后阅读全文, 最后纳入58篇文献进行结果分析, 其中3篇中文, 55篇英文(图1)。

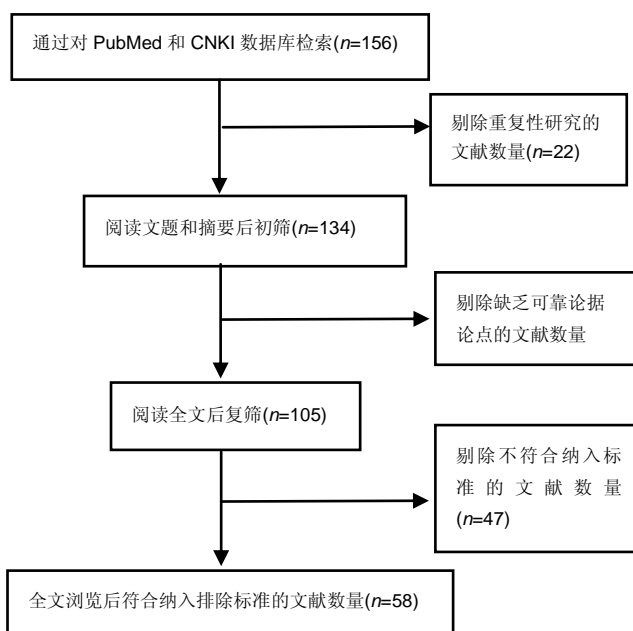


图1 文献检索流程图

2 结果 Results

2.1 脂代谢与骨代谢的主要通路 脂代谢和骨代谢二者息息相关, 由多条通路调控, 包括无翼型MMTV整合位点通路(Wnt/ β -catenin)、PPAR γ 、瘦素调节通路、骨形态发生蛋白通路、低密度脂蛋白受体相关蛋白5通路、固醇调节元件结合蛋白通路、氧化应激通路等^[11-15]。了解这些通路在调节脂代谢和骨代谢平衡的机制, 可以为治疗骨代谢相关疾病提供新的靶点(表1)。

2.1.1 Wnt/ β -catenin信号通路 成骨细胞和脂肪细胞来源于骨髓间充质干细胞, 骨髓间充质干细胞具有向这两种细胞分化的能力, 调控两种细胞之间相互转化的有两条通路, 其中一条通路为Wnt/ β -catenin信号通路^[16]。Wnt/ β -catenin信号通路中存在一条经典途径和一条非经典途径。在经典途径中, Wnt蛋白(主要为Wnt-1, Wnt-3a,

表 1 脂代谢和骨代之间的主要通路

信号通路	具体机制
Wnt/ β -catenin 信号通路	经典 Wnt 通路具有促进成骨作用,能够抑制骨髓间充质细胞向脂肪细胞分化;非经典 Wnt 途径中,通路激活使钙离子在细胞质释放增多,从而引起细胞骨架的变化。
过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 信号通路 瘦素调节通路	成骨细胞和脂肪细胞分化的对立关系,PPAR γ 刺激脂肪生成和抑制成骨细胞分化。 瘦素与受体结合,可直接抑制神经肽 Y 的 mRNA 表达,从而抑制骨化细胞的骨形成过程。瘦素在外周有直接正性骨代谢调节作用。瘦素被脂肪组织合成并释放进入外周循环可直接作用在外周的骨组织。
固醇调节元件结合蛋白通路信号通路 骨形态发生蛋白信号通路	固醇调节元件结合蛋白在调控胆固醇及脂肪酸代谢的同时,也参与了破骨细胞的分化。 促使其向成骨细胞的分化,同时降低了 PPAR γ 和 C/EBP α 等脂肪因子的水平。
氧化应激信号通路	氧化脂质能够促进骨髓间充质干细胞向脂肪细胞分化,同时还能刺激破骨细胞生成和诱发炎症反应导致骨吸收,共同加剧骨的破坏。

Wnt-5b, Wnt-7a, Wnt-10b)与跨膜受体蛋白和低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6结合形成复合体,复合体可以灭活糖原合成酶激3并维持胞质中 β -catenin蛋白的稳定性, β -catenin转移至核中与LEF/TCF家族的成员结合,最终调控成骨细胞基因的合成表达,如Cbfal/Runx2和骨保护素等^[17-19]。对Wnt信号通路上的基因研究发现,人体内的低密度脂蛋白受体相关蛋白5突变会导致常染色体隐性疾病叫做骨质疏松-假性神经胶质瘤综合征,其临床主要症状为骨质疏松及失明^[20]。在小鼠体内对低密度脂蛋白受体相关蛋白5基因的破坏同样可以导致成骨细胞分化缺陷和减少骨量^[21-22]。当Wnt信号缺失或被抑制时,一种由GSK3、轴蛋白和腺瘤息肉病杆菌组成的复合蛋白可诱发 β -catenin泛素化,使得胞质中 β -catenin的含量减少,骨髓间充质干细胞向成骨细胞的分化减少而主要向脂肪细胞分化,最终抑制了成骨作用^[23]。

在另一条非经典途径中(主要为Wnt-4, Wnt-5a及Wnt-11),Wnt信号通路的诱导只与FZD受体相关,而不依赖低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6受体复合体的表达,通路通过激活一种叫Knypek的蛋白多糖和Ror1和2受体,使钙离子在细胞质释放增多,从而引起细胞骨架的变化^[24-25]。

此外,Wnt通路经典途径中Wnt/ β -catenin还可以调节破骨细胞的生成,在 β -catenin缺失的成骨细胞中,核因子kB的表达升高,从而诱导破骨细胞生成。细胞及分子研究显示 β -catenin和LEF/TCF蛋白可以诱导骨保护素和抑制核因子kB的表达,在一定程度上抑制破骨细胞生成,从而调节骨平衡。

总而言之,大量的临床及实验研究已经表明经典及非经典Wnt通路都具有促进成骨作用,能够抑制骨髓间充质细胞向脂肪细胞分化。然而,精确到具体哪种Wnt蛋白配体和信号传递介质来激活每一步的成骨细胞分化还有待进一步研究。

2.1.2 PPAR γ 信号通路 调控脂肪细胞和成骨细胞之间相互转化的另一条通路是PPAR γ 信号通路,PPAR γ 通路的作用主要为促进骨髓间充质干细胞向脂肪细胞分化并抑制向成骨细胞分化^[26]。当PPAR γ 与配体结合激活后,与视黄醇X受体 α 结合形成异源二聚体,在结合位于靶基因启动子上游的中的PPAR反应元件后,调控靶基因的转录。研究发现噻唑烷二酮类(如罗格列酮)是

PPAR γ 的激动剂,给予小鼠罗格列酮导致骨髓脂肪生成增加并降低了骨密度,其通过与PPAR γ 结合并激活其通路,抑制了成骨细胞转录因子Runx2、Osx和同源转录因子Dlx5等的表达,从而刺激骨髓间充质干细胞向脂肪细胞分化,并抑制成骨作用。有临床报道,糖尿病病人服用噻唑烷二酮类药物增加了骨折的发生率^[27]。另有研究发现将PPAR γ 敲减掉的小鼠减少了脂肪细胞的生成同时促进了成骨细胞生成和增加了骨小梁体积,研究也证实了主要成骨细胞转录因子Runx2、Osx的表达升高^[28]。

众多的研究证实,破骨细胞活化也是PPAR γ 通路激活导致骨丢失的一个重要机制。c-fos是破骨细胞生成不可缺少的因子,c-fos是PPAR γ 的靶基因,PPAR γ 激活使c-fos表达上升,最终导致骨髓间充质干细胞向破骨细胞分化,在使用PPAR γ 拮抗剂的大鼠出现了破骨细胞缺陷的骨硬化病,并减少了破骨细胞中c-fos mRNA的表达^[29]。Wnt信号通路中的非经典途径也被证实与PPAR γ 信号通路发生关联交叉,其中Wnt-5a通路可以诱导成骨细胞生成,通过CaMKII-TAK1/TAB2-NLK途径达到抑制PPAR γ 通路诱导的骨髓间充质细胞向脂肪细胞生成的目的^[2]。

大量的研究都证实了成骨细胞和脂肪细胞分化的对立关系,PPAR γ 刺激脂肪生成和抑制成骨细胞分化^[19-20]。然而,PPAR γ 相关配体抑制成骨因子(Runx2、Osx)的分子机制有待深入研究。

2.1.3 瘦素在脂代谢与骨代谢的作用 瘦素是一种由167个氨基酸组成的由白色脂肪组织细胞分泌的肽类蛋白质。瘦素进入血液循环后会参与到脂肪、糖及骨等代谢调节,维持体内能量平衡、减少能量获取和增加能量消耗的作用。其发挥作用的机制主要是通过与存在于大脑、脑干及其他外周器官的瘦素受体结合激活众多细胞内信号通路,包括JAK2/STAT3, SHP2/MAPK/FoxO1/PI3K/Akt/mTOD/AMPK, SSHP2, 等。由于瘦素涉及信号通路的广泛性,机体多种代谢过程都受到瘦素水平的影响和调控^[32]。

瘦素与脂代谢密不可分,研究发现先天性和后天性脂肪代谢障碍的患者基本伴有低瘦素血症,使用瘦素替代治疗明显改善了高胰岛素血症、高脂血症以及神经内分泌功能失常^[33]。此外,瘦素基因的突变与家族性肥胖有很大的关联,Farooqi等^[34]发现在瘦素基因突变的家

族中存在着极度肥胖的状况, 在研究中用瘦素替代疗法对此种肥胖病人进行治疗, 18个月的治疗使3例先天性瘦素缺乏的患者明显的体质量减轻、能量摄入降低、能量消耗增并且纠正了紊乱的下丘脑激素轴。

瘦素具有广泛的生物学效应, 不仅与脂肪代谢相关, 也在骨代谢中也扮演着至关重要的作用。瘦素基因功能突变的ob/ob小鼠和瘦素受体缺乏的db/db小鼠呈现为高骨量表型。在瘦素缺乏的小鼠和野生型小鼠实验研究中发现, 脑室内瘦素灌注可导致骨量减少^[35]。有趣的是, Hamrick等^[36]的研究表明瘦素对身体不同部位骨骼有着不同的影响, 尤其在躯干骨和四肢骨之间有着明显的差别。与野生型小鼠相比, ob/ob小鼠表现出拥有更长的椎骨长度、更高的腰椎骨密度和更好的松质骨量; 相反在四肢骨部位, ob/ob小鼠则抑制骨形成, 表现为更短的股骨、更低的骨密度及皮质骨厚度和松质骨量^[37]。这现象可能由瘦素的作用靶点不同引发。

总体来说, 瘦素对骨代谢的作用不是单一的, 具有组织特异性和双重性。瘦素被脂肪组织合成并释放进入外周循环可直接作用在外周的骨组织。骨髓间充质干细胞可以向成骨细胞和脂肪细胞双向分化, 而瘦素可以促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化, 并抑制向脂肪细胞分化^[38]。Thomas等^[39]报道, 外周的瘦素对兔卵巢切除术诱导形成的骨量减少有保护作用, 实验中发现兔成骨细胞的骨保护素的mRNA表达升高。此外, 在软骨细胞中也检测到了瘦素受体的表达, 说明软骨细胞也可能参与了外周瘦素调节骨代谢^[40]。

2.1.4 骨代谢与脂代谢的其他通路 固醇调节元件结合蛋白是一种脂肪细胞因子, 研究发现固醇调节元件结合蛋白在调控胆固醇及脂肪酸代谢的同时, 也参与了破骨细胞的分化^[41]。由RANKL诱导的小鼠骨质流失模型中, fatostatin(SREBP的抑制剂)通过抑制破骨细胞的分化减少了骨质流失, 减少了破骨基因c-Fos、Nfatc1、Ctsk和Acp5等的表达^[41]。

转化生长因子 β 是一组广泛存在于骨组织及其他组织的多肽生长因子, 其主要作用是促进成骨细胞和软骨分化和抑制破骨细胞的活性^[42]。其信号途径分为Smad依赖型和非Smad依赖型, 前者主要为骨形态发生蛋白通路, 后者包括MAPK通路、JNK通路和ErK通路。转化生长因子 β 与脂代谢相关的主要为骨形态发生蛋白通路, 通过骨形态发生蛋白与细胞膜上的受体结合激活受体激酶, 再磷酸化细胞内的Smad蛋白, 从而驱动骨形态发生蛋白靶基因的转录。在体外实验中, 发现将逆转录素作用在3T3-L1脂肪前体细胞, 成功激活转化生长因子 β 通路促使其向成骨细胞的分化, 同时降低了PPAR γ 和C/EBP α 的水平, 而后两者是调控骨髓间充质干细胞向脂肪细胞分化的关键因子^[43]。

脂代谢影响骨代谢还有可能与高脂导致抗氧化能力受损相关。众所周知, 氧化应激是高脂血症引起动脉粥样硬化的一个病因, 近年来有很多报道发现氧化脂质既能引起心血管疾病, 同时也能造成骨质疏松症^[44]。氧

化脂质能够促进骨髓间充质干细胞向脂肪细胞分化, 同时还能刺激破骨细胞生成和诱发炎症反应导致骨吸收, 共同加剧骨的破坏。例如氧化型低密度脂蛋白可导致成骨细胞的凋亡, 而作为高密度脂蛋白亚型之一的HDL3能够拮抗氧化型低密度脂蛋白的成骨细胞凋亡作用, 低密度脂蛋白血症患者则抗拒氧化型低密度脂蛋白的作用相对减弱, 因此易发生成骨细胞凋亡。Xiao等^[45]发现高脂饮食诱导的骨生成的抑制及骨重吸收的增强与受损的骨抗氧化系统、低水平的胰岛素生长因子I和高水平的肿瘤坏死因子 α 有关。实验发现高脂模型的小鼠总抗氧化能力、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化物歧化酶和谷胱甘肽与氧化型谷胱甘肽的比例显著下降, 而丙二醛和活性氧明显上升。同时活性氧的上升会激活核因子 κ B炎症通路, 上调白细胞介素6、白细胞介素 β 、肿瘤坏死因子 α 及单核细胞趋化蛋白1等细胞炎症因子的表达, 进一步加剧局部的炎症反应, 加剧骨破坏^[46]。

2.2 脂代谢与骨代谢相关疾病 脂代谢的紊乱可以引起脂肪肝、冠心病、肾病综合征等, 近年的国内外研究表明脂代谢平衡的打破还能引起骨质疏松、骨质流失、骨关节炎等骨代谢相关疾病。

2.2.1 脂代谢与骨质疏松症和骨质流失 Corwin等^[47]研究了14 850名美国居民(其中50岁以上者占42%)脂肪摄入量与骨密度的相关性, 研究排除了性别、年龄、身高、体重、种族、能量和钙质摄入量、吸烟、体育锻炼等因素的影响。结果显示, 被调查者的髌骨、股骨颈、大转子的骨密度与饱和脂肪摄入量呈负相关, 尤其在男性更为突出。Fehrendt等^[48]通过对小鼠给予长期的高脂饮食, 结果发现小鼠松质骨量减少、I型胶原蛋白的表达下降、类骨质数量降低以及细胞之间的凝聚力下降。

近年来有研究发现高脂血症与骨质疏松症之间存在很大的关联, 随着年龄的增长, 肥胖和骨质疏松症的发生率都显著升高, 主要是源于骨髓中脂肪细胞和骨细胞的平衡被打破。骨质疏松症的继发原因包括糖尿病、糖皮质激素等等, 这些都与骨髓脂肪细胞过多有关。Park等^[49]通过对1 327名青少年血浆三酰甘油浓度及股骨颈和脊柱中骨矿物质含量检测后发现, 血浆三酰甘油浓度与股骨颈和脊柱中骨矿物质含量呈负相关, 三酰甘油升高而骨矿物质沉积减少导致骨密度降低。陈劲松等^[50]发现中老年男性随着年龄增加, 腰椎和股骨近端的骨密度逐渐下降, 并与低密度脂蛋白呈负相关, 研究通过降脂治疗可有效预防中老年男性的骨质疏松症。王自力^[51]通过对肥胖合并骨质疏松椎体压缩骨折的患者研究发现, 高脂引起的脂代谢紊乱可影响患者术后骨质疏松的恢复, 使用他汀类降脂药物如左卡尼汀可拮抗骨质疏松, 能够明显降低血浆低密度脂蛋白胆固醇、三酰甘油的水平及上调高密度脂蛋白胆固醇水平, 升高肥胖合并骨质疏松性椎体骨折患者的骨密度。

脂代谢异常中瘦素水平的变化与骨质疏松有紧密的联系。Di等^[52]研究患有骨质疏松的绝经后女人的瘦素水平与骨转换率, 并发现瘦素水平与骨重吸收标志物cross-laps呈正相关, 患者经过雌激素治疗后的瘦素水平

明显低于未治疗组。而有研究认为瘦素与骨质疏松没有必然的联系,对5 815名美国成人的大样本研究发现,成年男性、绝经前女性和绝经后女性的瘦素水平升高的同时伴有骨密度升高。然而,考虑体质量指数和其他骨密度相关因子,绝经前和绝经后女性瘦素和骨密度没有必然的联系^[53]。造成上述结论不一致的原因可能与研究对象、研究方法、种族和年龄的差异有关,因此需要更多的临床研究来进一步阐明瘦素与骨质疏松之间的关系。

2.2.2 脂代谢与骨关节炎 Halade等^[55]研究肥胖诱导的炎症微环境刺激小鼠的破骨细胞生成及骨质流失,发现在用玉米油喂食的小鼠中有特殊的脂肪细胞PPAR γ 和骨髓脂肪过多,与此相关的炎症因子白细胞介素1 β 、白细胞介素6、肿瘤坏死因子 α 明显升高,另外破骨细胞相关的组织蛋白酶K及RANKL的表达上调和成骨细胞相关的RUNX2/Cbfa1表达的下调导致了小鼠的骨密度和骨质流失。Loredo-Pérez等^[56]发现在小鼠关节炎模型上高脂饮食会加重小鼠的关节周围骨量的下降尤其是股骨末梢干骺端的骨质流失并且诱导小鼠疼痛样行。

高脂血症和肥胖的患者会释放多种细胞炎症因子,如白细胞介素1、白细胞介素6、肿瘤坏死因子 α 等,以及多种趋化因子包括CCL2、CCL3、CXCL2和CXCL12。这些细胞因子和趋化因子具有促炎及促分解代谢特性,在关节炎的发生发展中发挥了重要的作用,包括促进炎症介质的生成,如前列腺素E₂、一氧化氮等,增加活性氧的产生并诱导氧化损伤,上调基质金属蛋白酶,诱导软骨细胞凋亡^[57]。这些改变最终导致关节周围及滑膜的炎症加重和软骨的损伤破坏,促进关节炎的发生发展。高脂血症的患者通常会分泌大量的脂肪因子如瘦素、脂联素、内脂素等,这些脂肪细胞因子既可作为促炎因子参与骨关节炎炎症反应过程;也可与其它炎症因子协同作用,通过基质金属蛋白酶9和基质金属蛋白酶13等软骨基质降解酶加速骨关节炎后期软骨退变过程^[58]。

3 总结及展望 Conclusion and prospects

骨代谢和脂代谢的通路众多,而且各条通路之间相互影响协调。随着研究的不断深入,发现脂代谢和骨代谢主要通过Wnt/ β -catenin信号通路、PPAR γ 信号通路、瘦素通路、骨形态发生蛋白信号通路、固醇调节元件结合蛋白信号通路和氧化应激通路等通路协同作用和相互制约。脂代谢可以通过这些通路来影响到骨代谢相关疾病。目前骨代谢相关疾病较多,包括骨质疏松、骨关节炎、骨质软化、关节置换术后无菌性松动等,他汀类药物可以通过激活Wnt通路和抑制PPAR γ 通路,起到治疗脂代谢异常带来的骨质疏松和骨质流失的作用。未来,可以进一步探究脂代谢影响骨代谢疾病的具体通路机制,以期能够寻找到脂代谢作用于骨代谢疾病的具体靶点,来达到治疗骨代谢疾病的目的。脂代谢和骨代谢的紧密联系为骨代谢相关疾病的治疗提供了一个新的方向。

作者贡献: 柏茂盛进行文章构思及成文,洪叶查询文献,赵建宁负责审核。

经费支持: 该文章没有接受任何经费支持。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在文章撰写过程,没有因其岗位角色影响文章观点和对数据结果的报道,不存在利益冲突。

伦理问题: 文章的撰写与编辑修改后文章遵守了《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CNKI反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经国内小同行外审专家双盲外审,符合本刊发稿宗旨。

作者声明: 第一作者对研究和撰写的论文中出现的不端行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁,可接受核查。

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3.0”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] Derks TGJ, van Rijn M. Lipids in hepatic glycogen storage diseases: pathophysiology, monitoring of dietary management and future directions. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(3):537-543.
- [2] Cao PQ, Pan HT, Xiao TC, et al. Advances in the study of the antiatherogenic function and novel therapies for HDL. *Int J Mol Sci*. 2015;16(8):17245-17272.
- [3] Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008;19(4): 399-428.
- [4] Yoo TK, Sung KK, Deok WK, et al. Osteoporosis risk prediction for bone mineral density assessment of postmenopausal women using machine learning. *Yonsei Med J*. 2013;54(6):1321-1330.
- [5] Liu HF, He HC, Yang L, et al. Pulsed electromagnetic fields for postmenopausal osteoporosis and concomitant lumbar osteoarthritis in southwest China using proximal femur bone mineral density as the primary endpoint: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16:265.
- [6] 张冰雨,曾瑞翔,雷涛.脂代谢与骨代谢相关机制的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2015,10:1263-1266.
- [7] Nishikawa A, Ishida T, Taketsuna M, et al. Safety and effectiveness of daily teriparatide in a prospective observational study in patients with osteoporosis at high risk of fracture in Japan: final report. *Clin Interv Aging*. 2016;11: 913-925.
- [8] Tian L, Yu XJ. Lipid metabolism disorders and bone dysfunction-interrelated and mutually regulated (Review). *Mol Med Rep*. 2015; 12(1): 783-794.
- [9] Imai Y, Youn MY, Inoue K. Nuclear receptors in bone physiology and diseases. *Physiol Rev*. 2013; 93(2): 481-523.
- [10] Go GW. Low-density lipoprotein receptor-related protein 6 (LRP6) is a novel nutritional therapeutic target for hyperlipidemia, non-alcoholic fatty liver disease, and atherosclerosis. *Nutrients*. 2015; 7(6): 4453-4464.
- [11] Kojetin DJ, Matta-Camacho E, Hughes TS, et al. Structural mechanism for signal transduction in RXR nuclear receptor heterodimers. *Nat Commun*. 2015; 6:8013.
- [12] Liu LF, Shen WJ, Zhang ZH, et al. Adipocytes decrease Runx2 expression in osteoblastic cells: roles of PPAR γ and adiponectin. *J Cell Physiol*. 2010; 225(3):837-845.
- [13] Wu M, Chen G, Li YP. TGF- β and BMP signaling in osteoblast, skeletal development, and bone formation, homeostasis and disease. *Bone Res*. 2016; 4:16009.
- [14] Park JG, Lee DH, Moon YS, et al. Reversine increases the plasticity of lineage-committed preadipocytes to osteogenesis by inhibiting adipogenesis through induction of TGF- β pathway in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014; 446(1):30-36.
- [15] Haasters F, Docheva D, Gassner C, et al. Mesenchymal stem cells from osteoporotic patients reveal reduced migration and invasion upon stimulation with BMP-2 or BMP-7. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;452(1): 118-123.

- [16] Takadal, Kouzmenko AP, Kato S. Molecular switching of osteoblastogenesis versus adipogenesis: implications for targeted therapies. *Expert Opin Ther Targets*. 2009;13(5): 593-603.
- [17] Liu Y, Huang L, Hao B, et al. Use of an osteoblast overload damage model to probe the effect of icariin on the proliferation, differentiation and mineralization of MC3T3-E1 cells through the Wnt/beta-Catenin signaling pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2017; 41(4): 1605-1615.
- [18] Zhao C, Li Y, Wang X, et al. The effect of uniaxial mechanical stretch on Wnt/beta-Catenin Pathway in bone mesenchymal stem cells. *J Craniofac Surg*. 2017;28(1):113-117.
- [19] Zhou R, Yuan Z, Liu J, et al. Calcitonin gene-related peptide promotes the expression of osteoblastic genes and activates the WNT signal transduction pathway in bone marrow stromal stem cells. *Mol Med Rep*. 2016; 13(6): 4689-4696.
- [20] Marques-Pinheiro A, Levasseur R, Cormier C, et al. Novel LRP5 gene mutation in a patient with osteoporosis/pseudoglioma syndrome. *Joint Bone Spine*. 2010;77(2):151-153.
- [21] Gong Y, Slee RB, Fukai N, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell*. 2001; 107(4): 513-523.
- [22] Jiang XY, Chen Y, Xu L, et al. Association of LRP5 polymorphism with bone mass density and cholesterol level in population of Chinese Han. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010; 118(6): 388-391.
- [23] Ross SE, Hemati N, Longo KA, et al. Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. *Science*. 2000; 289(5481): 950-953.
- [24] Maeda K, Kobayashi Y, Udagawa N, et al. Wnt5a-Ror2 signaling between osteoblast-lineage cells and osteoclast precursors enhances osteoclastogenesis. *Nat Med*. 2012;18(3): 405-412.
- [25] Weivoda M, Ruan M, Hachfeld CM, et al. Wnt Signaling inhibits osteoclast differentiation by activating canonical and noncanonical cAMP/PKA pathways. *J Bone Miner Res*. 2016;31(1):65-75.
- [26] Kim J, Lee YJ, Kim JM, et al. PPARgamma agonists induce adipocyte differentiation by modulating the expression of Lipin-1, which acts as a PPARgamma phosphatase. *Int J Biochem Cell Biol*. 2016; 81: 57-66.
- [27] Mori H, Okada Y, Tanaka Y. The effects of pioglitazone on bone formation and resorption markers in type 2 diabetes mellitus. *Intern Med*. 2017;56(11):1301-1306.
- [28] Ahmadian M, Suh JM, Hah N, et al. PPARgamma signaling and metabolism: the good, the bad and the future. *Nat Med*. 2013; 19(5): 557-566.
- [29] Brun J, Berthou F, Trajkovski M, et al. Bone regulates browning and energy metabolism through mature osteoblast/dsteocyte PPARgamma Expression. *Diabetes*. 2017.
- [30] Blair HC, Kalyvoti E, Papachristou NI, et al. Apolipoprotein A-1 regulates osteoblast and lipoblast precursor cells in mice. *Lab Invest*. 2016;96(7):763-772.
- [31] Zhang S, Feng P, Mo G, et al. Icarin influences adipogenic differentiation of stem cells affected by osteoblast-osteoclast co-culture and clinical research adipogenic. *Biomed Pharmacother*. 2017; 88: 436-442.
- [32] Farr OM, Gavrieli A, Mantzoros CS. Leptin applications in 2015: What have we learned about leptin and obesity? *Metabolism*. 2015; 22(5): 353-359.
- [33] Farooqi IS, Keogh JM, Kamath S, et al. Partial leptin deficiency and human adiposity. *Nature*. 2001;414(6859): 34-35.
- [34] Philbrick KA, Turner RT, Branscum AJ, et al. Paradoxical effects of partial leptin deficiency on bone in growing female mice. *Anat Rec (Hoboken)*. 2015; 298(12): 2018-2029.
- [35] Foo JP, Polyzos SA, Anastasilakis AD, et al. The effect of leptin replacement on parathyroid hormone, RANKL-osteoprotegerin axis, and Wnt inhibitors in young women with hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(11):e2252-2258.
- [36] Hamrick MW, Pennington C, Newton D, et al. Leptin deficiency produces contrasting phenotypes in bones of the limb and spine. *Bone*. 2004 ;34(3):376-383.
- [37] Upadhyay J, Farr OM, Mantzoros CS. The role of leptin in regulating bone metabolism. *Metabolism*. 2015; 64(1): 105-113.
- [38] Xu JC, Wu GH, Zhou LL, et al. Leptin improves osteoblast differentiation of human bone marrow stroma stem cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20(16): 3507-3513.
- [39] Thomas T, Burguera B, Melton LJ, et al. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone*. 2001; 29(2): 114-120.
- [40] Chen XX, Yang T. Roles of leptin in bone metabolism and bone diseases. *J Bone Miner Metab*. 2015;33(5): 474-485.
- [41] Inoue K, Imai Y. Fatostatin, an SREBP inhibitor, prevented RANKL-induced bone loss by suppression of osteoclast differentiation. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1852(11): 2432-2441.
- [42] Wu M, Chen G, Li YP. TGF-beta and BMP signaling in osteoblast, skeletal development, and bone formation, homeostasis and disease. *Bone Res*. 2016;4:16009.
- [43] Park JG, Lee DH, Moon YS, et al. Reversine increases the plasticity of lineage-committed preadipocytes to osteogenesis by inhibiting adipogenesis through induction of TGF-beta pathway in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;446(1): 30-36.
- [44] Wu Q, Zhong ZM, Pan Y, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in postmenopausal osteoporosis. *Med Sci Monit*. 2015; 21: 2428-2432.
- [45] Xiao Y, Cui J, Li YX, et al. Dyslipidemic high-fat diet affects adversely bone metabolism in mice associated with impaired antioxidant capacity. *2011;27(2): 214-220.*
- [46] Hyeon S, Lee H, Yang Y, et al. Nr1f2 deficiency induces oxidative stress and promotes RANKL-induced osteoclast differentiation. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:789-799.
- [47] Corwin RL, Hartman TJ, Maczuga SA, et al. Dietary saturated fat intake is inversely associated with bone density in humans: analysis of NHANES III. *J Nutr*. 2006;136(1):159-165.
- [48] Fehrendt H, Linn T, Hartmann S, et al. Negative influence of a long-term high-fat diet on murine bone architecture. *Int J Endocrinol*. 2014; 2014:1-9.
- [49] Park SW, Nam GE, Jung DW, et al. Association of lipid parameters and insulin resistance with bone health in South Korean adolescents. *Osteoporos Int*. 2016;27(2): 635-642.
- [50] 陈劲松, 栾晓军, 许雪娟, 等. 中老年男性骨密度与脂代谢关系研究[J]. 中国现代医学杂志, 2012,23: 95-98.
- [51] 王自力. 左卡尼汀对肥胖骨质疏松椎体压缩骨折患者术后恢复及脂代谢影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014,5:542-546.
- [52] Di CC, Tommaselli GA, Gargano V, et al. Effects of estrogen-progestin therapy on serum levels of RANKL, osteoprotegerin, osteocalcin, leptin, and ghrelin in postmenopausal women. *Menopause*. 2007. 14(1): p. 38-44.
- [53] Tanna N, Patel K, Moore AE, et al. The relationship between circulating adiponectin, leptin and vaspin with bone mineral density (BMD), arterial calcification and stiffness: a cross-sectional study in post-menopausal women. *J Endocrinol Invest*. 2017.
- [54] Ajeganova S, Andersson ML, Hafstrom I. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: a long-term followup from disease onset. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(1): 78-87.
- [55] Halade GV, Jamali AEI, Williams PJ, et al. Obesity-mediated inflammatory microenvironment stimulates osteoclastogenesis and bone loss in mice. *Exp Gerontol*. 2011;46(1): 43-52.
- [56] Loredó-Pérez AA, Montalvo-Blanco CE, Hernández-González LI, et al. High-fat diet exacerbates pain-like behaviors and periarticular bone loss in mice with CFA-induced knee arthritis. *Obesity*. 2016; 24(5): 1106-1115.
- [57] Hu Y, Lin H, Dib B, et al. Cholesterol crystals induce inflammatory cytokines expression in a human retinal pigment epithelium cell line by activating the NF-kappaB pathway. *Discov Med*. 2014;18(97): 7-14.
- [58] Monika P, Geetha A. The modulating effect of Persea americana fruit extract on the level of expression of fatty acid synthase complex, lipoprotein lipase, fibroblast growth factor-21 and leptin--A biochemical study in rats subjected to experimental hyperlipidemia and obesity. *Phytomedicine*. 2015. 22(10):939-945.