

甲状旁腺激素延缓椎间盘退行性变机制的研究进展

曹东亮,徐浩伟,王善金*,陈蔚静,赵利,赵卫东,吴德升

同济大学附属东方医院脊柱外科,上海 200120

【关键词】 甲状旁腺激素;椎间盘退行性变;骨质疏松;综述文献

【中图分类号】 R 347.3 【文献标志码】 A 【文章编号】 1672-2957(2019)01-0060-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-2957.2019.01.013

Research progress in mechanism of parathyroid hormone delaying intervertebral disc degeneration

CAO Dong-liang, XU Hao-wei, WANG Shan-jin*, CHEN Wei-jing, ZHAO Li, ZHAO Wei-dong, WU De-sheng

Department of Spinal Surgery, East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China

【Key Words】 Parathyroid hormone; Intervertebral disc degeneration; Osteoporosis; Review literature

J Spinal Surg, 2019, 17(1): 60-63

甲状旁腺激素(PTH)在骨代谢过程中发挥着双重调节作用,已广泛应用于骨质疏松症及预防骨质疏松性骨折的治疗^[1-2]。既往认为PTH为骨形成促进剂,在骨合成及分解代谢过程中起着关键作用;低剂量间断给药能提高绝经后骨质疏松妇女骨密度及改善骨质量,降低其骨折发生率^[3]。椎间盘退行性变(IDD)引起的疾病严重影响患者生活质量,其中椎间盘源性下腰痛占慢性腰背部疼痛的65%^[4]。约80%的成年人经历过不同程度的下腰痛^[5]。有研究发现,PTH不仅可以治疗骨质疏松,而且在延缓IDD方面起着一定作用^[6]。本文拟从PTH在改善骨质疏松、椎间盘营养通路、椎间盘细胞外基质(ECM)及维持髓核脊索细胞数量等方面,对近年相关研究进行分析,综述如下。

1 PTH结构与功能

PTH是由甲状旁腺主细胞合成分泌的由84个氨基酸组成的直链肽,相对分子量为9 500,其生物活性主要由位于N'端1~34位氨基酸残基决定。健康人群PTH呈清晨高午后低的昼夜波动规律,血浆浓度为10~50 ng/L。其表达和分泌受到Ca²⁺浓度、

钙敏感受体、维生素D、成纤维细胞生长因子及雌激素等因素影响^[7]。PTH能促进远球小管对钙重吸收,使尿钙降低、血钙升高,并抑制近球小管对磷重吸收,增加尿磷排出、降低血磷。PTH可激活肾内1 α -羟化酶基因的转录,1 α -羟化酶使25-OH-VitD₃在肾内转化为高度活性的1,25-(OH)₂-VitD₃,后者进入小肠黏膜后增加Ca²⁺吸收^[8]。PTH造成的骨质变化是一个复杂过程,它既能刺激成骨细胞促进骨形成,也能刺激破骨细胞加快骨吸收,间歇性PTH注射已被广泛证实可刺激骨形成^[9]。

2 PTH与IDD关系

2.1 PTH改善骨质疏松

骨质疏松症是一种以骨量降低,骨组织微结构损坏导致骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身性骨病,已成为我国重要的公共健康问题。骨质疏松性骨折危害巨大,是老年患者致残和致死的主要原因之一,其中最常见的是椎体骨折^[10]。PTH是治疗骨质疏松的代表药物,相关基础实验及临床研究已证实其疗效。徐进等^[11]对4个月龄雌性大鼠去卵巢6周后,分别间断注射不同剂量PTH相关蛋白片段(PTHrP1-34)3个月,中剂量(40 μ g/kg)和高剂量(80 μ g/kg)组腰椎骨密度均明显升高,低剂量(20 μ g/kg)组则与对照组无明显差异。2002年,人工合成的特立帕肽[PTH(1-34)]被美国食品药品监督管理局批准用于骨质疏松症的治疗,这也是唯一

基金项目:国家自然科学基金(81572181);

上海市卫生计生系统优秀青年医学人才培养计划
(2017YQ070)

作者简介:曹东亮(1991—),硕士,医师;609345093@qq.com

*通信作者:王善金 kingspine@163.com

被批准用于促进骨形成的药物^[12]。Sato等^[1]对绝经后骨质疏松妇女给予PTH(1-34)皮下注射治疗18个月,发现腰椎及股骨颈骨密度明显增加,且高剂量(40 μg/kg)组比低剂量(20 μg/kg)组增加更明显;而桡骨远端骨密度无明显变化。PTH(1-34)也作为治疗骨质疏松推荐药物写入我国临床治疗指南^[10, 13]。骨质疏松与IDD存在显著的相关关系^[14-15],而PTH可通过改善骨质疏松来延缓IDD。Howe等^[16]采用低浓度(1 μg/kg)PTH(1-34)作用于慢性酒精成瘾大鼠IDD模型,结果显示椎体骨形成增加,IDD进程延缓。蔡金生等^[6]报道对雌性大鼠去卵巢8周后,皮下注射PTH(1-34)20 μg/kg 12周,结果示大鼠IDD显著减轻,椎体骨密度增加。Sehmisch等^[17]也报道了应用PTH(1-34)可以改善骨质疏松,可通过增加椎间盘稳定性和改善终板营养来延缓IDD。刘恒江等^[18]对3月龄自发性豚鼠IDD模型皮下注射PTH(15 μg/kg)6个月,发现豚鼠IDD无明显减轻,笔者结合文献分析认为,该结果可能与PTH剂量过低或应用时间不够有关。骨质疏松改善可能通过以下途径来延缓IDD。①椎体骨量增加可减少椎体滑脱、侧凸及椎体不稳的发生,可使异常应力负荷减少,使椎体承受压力负荷能力增加,终板承担负荷减少,进而减轻终板损伤和钙化,最终延缓IDD进展^[19-20]。②髓核、纤维环和椎体骨之间存在液体相互交换,骨质疏松促使显微骨折形成,而这些显微骨折导致的异常力学改变使液体流动类型发生变化,影响软骨终板与骨的通透性,使髓核营养供给通路受到影响,即使这些显微骨折愈合后,其通透性仍有不同程度下降。骨质疏松减轻可改善椎间盘营养通路,从而延缓IDD进展。③骨质疏松产生大量炎症因子,如白细胞介素(IL)-1、IL-6和肿瘤坏死因子(TNF)等^[21],而在IDD过程中炎症因子是重要促进因素^[22]。IL-1、IL-6等炎症因子含量在发生退行性变的椎间盘中明显升高,而IL-1还能引起蛋白多糖的降解^[23-24],促进IDD进展^[25]。夏铎等^[26]报道TNF与腰椎IDD之间也存在时效和量效关系。炎症因子过度表达能打破椎间盘分解-合成代谢平衡,使降解酶增加、基质蛋白减少;使椎间盘细胞诱导型一氧化氮合酶表达增加,刺激一氧化氮产生^[27];促使椎间盘细胞凋亡,抑制蛋白多糖生成^[28]。因此,骨质疏松的改善可使椎体骨强度增加,改变椎体生物力学,延缓终板的损伤和钙化,同时还可通过改善椎间盘营养通路和减少炎症因子的释放间接延缓IDD进程。

2.2 PTH改善椎间盘营养通路

椎体内血管营养物质经血管网到达软骨终板,通过弥散进入椎间盘,为髓核和内层纤维环供给营养。软骨终板是椎间盘营养获得的主要途径,如此过程出现障碍,势必影响椎间盘营养供应,从而导致IDD发生^[29]。PTH不仅可通过改善骨质疏松增加椎体软骨终板通透性,还能减少软骨终板的钙化。椎体软骨终板钙化和骨化导致椎间盘营养发生障碍可能是IDD启动的关键因素^[30],软骨终板的磨损程度与IDD严重性之间有明显相关性^[31]。Madiraju等^[32]研究指出,PTH抑制终板钙化,抑制作用在髓核细胞中比在纤维环细胞中更明显;PTH能促进髓核细胞内高浓度Ca²⁺释放到胞外,降低细胞内Ca²⁺浓度,防止髓核细胞钙化。碱性磷酸酶(ALP)与骨钙化密切相关,成骨细胞中ALP产生磷酸,磷酸与Ca²⁺生成磷酸钙沉积于骨中^[33],PTH可通过降低ALP活性抑制椎间盘钙化,改善营养通路。因此,PTH不仅可通过改善骨质疏松间接延缓终板钙化,还可降低ALP活性直接抑制钙化作用,共同改善椎间盘营养通路。

2.3 PTH改善椎间盘ECM

椎间盘由细胞和ECM组成,当ECM成分发生改变时,椎间盘细胞生存的内环境被破坏,导致IDD发生^[34]。ECM包括胶原蛋白、糖蛋白、蛋白多糖、弹性蛋白、蛋白酶及一些细胞因子。蛋白多糖与Ⅱ型胶原蛋白能维持髓核组织水含量及静水压,在分散负荷、维持椎间盘张力方面有重要作用^[35]。Jia等^[25]研究发现,PTH(1-34)能够提高去卵巢大鼠椎间盘内蛋白多糖和Ⅱ型胶原含量,改善IDD程度。Madiraju等^[32]证明PTH可通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路使髓核细胞和纤维环细胞中Ⅱ型胶原表达增加、X型胶原表达降低,进而延缓IDD进展。Kemper等^[36]发现小鼠体内Ⅳ型胶原的缺乏通过扰乱印度豪猪蛋白(Ihh)-人甲状旁腺激素相关蛋白(PThrP)反馈通路加速软骨细胞肥大分化,使椎体骨密度降低,加速IDD进展。因此,PTH可调节蛋白多糖及胶原蛋白的含量,改善ECM成分,维持椎间盘细胞的功能。

2.4 PTH维持髓核脊索细胞数量

脊索细胞组成脊椎动物椎间盘髓核组织,既往有研究认为,人类IDD与成年后脊索细胞消失有密切关系^[37],脊索细胞能减轻纤维环中的炎症反应^[38],同时延缓髓核细胞的凋亡^[39]。但有报道称,在成人状态脊索细胞功能依然存在^[40]。Jia等^[25]通

过给去卵巢大鼠皮下注射 PTH(1-34)发现髓核中脊索细胞数量无明显下降,而类软骨细胞却明显减少,同时 Wnt/ β -catenin 通路表达明显增强。脊索细胞增加 ECM 产生,在诱导间充质细胞向类髓核细胞定向分化方面起着非常重要的作用,同时自身也可作为“种子细胞”向髓核细胞分化^[41]。因此,推测 PTH 可通过某种机制来维持脊索细胞数量以延缓 IDD 进展,但关于 PTH 与脊索细胞间关系的研究报道较少,有待进一步研究证实。

3 结语与展望

综上,PTH 可通过改善骨质疏松、椎间盘营养通路、椎间盘 ECM 成分及维持髓核中脊索细胞数量等方面直接或间接延缓 IDD 进展。但是目前 PTH 对 IDD 的作用仍处于基础研究及动物实验阶段,分子及细胞机制尚未明确,且无足够的临床试验来验证其作用。如进行临床试验,PTH 剂量、应用时间及联合用药方案,是否区别于对骨质疏松的研究,仍需进一步讨论。PTH 具有潜在延缓及治疗 IDD 的作用已得到初步证实,且值得深入探索,充分理解 PTH 在 IDD 中的分子生物学机制,进而利用研究成果为 IDD 治疗开辟新途径。

参考文献

- [1] Sato M, Westmore M, Ma YL, et al. Teriparatide [PTH (1-34)] strengthens the proximal femur of ovariectomized nonhuman primates despite increasing porosity[J]. J Bone Miner Res, 2004, 19(4): 623-629.
- [2] Osagie-Clouard L, Sanghani A, Coathup M, et al. Parathyroid hormone 1-34 and skeletal anabolic action: the use of parathyroid hormone in bone formation[J]. Bone Joint Res, 2017, 6(1): 14-21.
- [3] 卓苏铵.重组人甲状旁腺激素治疗绝经后骨质疏松妇女 234 例临床研究[J].中国妇幼保健, 2012, 27(8): 1178-1180.
- [4] Cohen SP, Larkin T, Fant GV, et al. Does needle insertion site affect diskography results? A retrospective analysis[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2002, 27(20): 2279-2283.
- [5] Ivanova JI, Birnbaum HG, Schiller M, et al. Real-world practice patterns, health-care utilization, and costs in patients with low back pain: the long road to guideline-concordant care[J]. Spine J, 2011, 11(7): 622-632.
- [6] 蔡金生,张柳,王文雅,等.甲状旁腺素(1-34)对卵巢切除大鼠腰椎间盘退行性变的影响[J].解剖学杂志, 2011, 34(6): 739-742.
- [7] 张婷婷,庞田田,李游山,等.甲状旁腺激素的基因表达调控[J].生理科学进展, 2016, 47(3): 231-234.
- [8] 刘立,王银河.甲状旁腺激素和甲状旁腺激素相关肽对骨形成作用的研究进展[J].成都医学院学报, 2016, 11(3): 387-390.
- [9] 刘长永.甲状旁腺激素和阿仑膦酸钠对男性骨质疏松患者骨密度的影响[J].中国老年学杂志, 2015, 35(7): 1972-1973.
- [10] 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J].临床医学研究与实践, 2017, 2(31): 201.
- [11] 徐进,荣海钦,王东,等.人甲状旁腺激素相关蛋白片段对骨质疏松大鼠股骨和腰椎骨密度的影响[J].中国老年学杂志, 2006(1): 51-54.
- [12] Kaback LA, Soung do Y, Naik A, et al. Teriparatide (1-34 human PTH) regulation of osterix during fracture repair[J]. J Cell Biochem, 2008, 105(1): 219-226.
- [13] 中华医学会骨科学分会骨质疏松学组.骨质疏松性骨折诊疗指南[J].中华骨科杂志, 2017, 37(1): 1-10.
- [14] 贾永建,宋洁富,荆志振.腰椎间盘退变和骨密度的相关性分析[J].中国骨质疏松杂志, 2016, 22(4): 471-474.
- [15] Yang Z, Griffith JF, Leung PC, et al. Effect of osteoporosis on morphology and mobility of the lumbar spine[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2009, 34(3): E115-E121.
- [16] Howe KS, Iwaniec UT, Turner RT. The effects of low dose parathyroid hormone on lumbar vertebrae in a rat model for chronic alcohol abuse[J]. Osteoporos Int, 2011, 22(4): 1175-1181.
- [17] Sehmisch S, Erren M, Rack T, et al. Short-term effects of parathyroid hormone on rat lumbar vertebrae[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2009, 34(19): 2014-2021.
- [18] 刘恒江.PTH(1-34)对豚鼠自发性腰椎间盘退变的影响[D].唐山:河北联合大学, 2014.
- [19] O'Connell GD, Vresilovic EJ, Elliott DM. Human intervertebral disc internal strain in compression: the effect of disc region, loading position, and degeneration[J]. J Orthop Res, 2011, 29(4): 547-555.
- [20] Gregory DE, Callaghan JP. A comparison of uniaxial and biaxial mechanical properties of the annulus fibrosus: a porcine model[J]. J Biomech Eng, 2011, 133(2): 024503.
- [21] 肖扬,王万春.细胞因子与骨质疏松症[J].中国临床康复, 2006(32): 126-129.
- [22] 尚琦松,黄擘,盛文辉,等.炎性因子 TNF- α 及 IL-18 与椎间盘退变的相关性研究[J].中国矫形外科杂志, 2009, 17(5): 385-387.

- [23] Lugo L, Villalvilla A, Gómez R, et al. Effects of PTH [1-34] on synoviothy in an experimental model of osteoarthritis preceded by osteoporosis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2012, 20(12): 1619-1630.
- [24] Studer RK, Vo N, Sowa G, et al. Human nucleus pulposus cells react to IL-6: independent actions and amplification of response to IL-1 and TNF- α [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2011, 36(8): 593-599.
- [25] Jia H, Ma J, Lv J, et al. Oestrogen and parathyroid hormone alleviate lumbar intervertebral disc degeneration in ovariectomized rats and enhance Wnt/ β -catenin pathway activity[J]. Sci Rep, 2016, 6: 27521.
- [26] 夏铎. 腰痹舒对兔椎间盘退变髓核组织 TNF- α 、MMP-1 及 TIMP-1 表达的影响[D]. 衡阳: 南华大学, 2013.
- [27] Kohyama K, Saura R, Doita M, et al. Intervertebral disc cell apoptosis by nitric oxide: biological understanding of intervertebral disc degeneration[J]. Kobe J Med Sci, 2000, 46(6): 283-295.
- [28] Rannou F, Richette P, Benallaoua M, et al. Cyclic tensile stretch modulates proteoglycan production by intervertebral disc annulus fibrosus cells through production of nitrite oxide[J]. J Cell Biochem, 2003, 90(1): 148-157.
- [29] Weiler C, Nerlich AG, Schaaf R, et al. Immunohistochemical identification of notochordal markers in cells in the aging human lumbar intervertebral disc[J]. Eur Spine J, 2010, 19(10): 1761-1770.
- [30] 彭宝淦, 施杞, 沈培芝, 等. 软骨终板钙化与椎间盘退变关系的实验研究[J]. 中华外科杂志, 1999, 37(10): 613-616.
- [31] 丁寅. 骨质疏松与椎间盘退变对椎体软骨终板损伤影响的大鼠实验研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [32] Madiraju P, Gawri R, Wang H, et al. Mechanism of parathyroid hormone-mediated suppression of calcification markers in human intervertebral disc cells[J]. Eur Cell Mater, 2013, 25: 268-283.
- [33] 田野, 徐莹, 付勤. 甲状旁腺素促进小鼠软骨细胞成软骨和抑制其终末期分化的实验研究[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2013, 22(5): 421-425.
- [34] Sakai D. Future perspectives of cell-based therapy for intervertebral disc disease[J]. Eur Spine J, 2008, 17(Suppl 4): 452-458.
- [35] Pereira CL, Teixeira GQ, Ribeiro-Machado C, et al. Mesenchymal stem/stromal cells seeded on cartilaginous endplates promote intervertebral disc regeneration through extracellular matrix remodeling[J]. Sci Rep, 2016, 6: 33836.
- [36] Kamper M, Paulsson M, Zaucke F. Absence of collagen IX accelerates hypertrophic differentiation in the embryonic mouse spine through a disturbance of the Ihh-PTHrP feedback loop[J]. Cell Tissue Res, 2017, 367(2): 359-367.
- [37] Hwang PY, Jing L, Michael KW, et al. N-cadherin-mediated signaling regulates cell phenotype for nucleus pulposus cells of the intervertebral disc[J]. Cell Mol Bioeng, 2015, 8(1): 51-62.
- [38] Moon HJ, Joe H, Kwon TH, et al. Notochordal cells influence gene expression of inflammatory mediators of annulus fibrosus cells in proinflammatory cytokines stimulation[J]. J Korean Neurosurg Soc, 2010, 48(1): 1-7.
- [39] Erwin WM, Islam D, Inman RD, et al. Notochordal cells protect nucleus pulposus cells from degradation and apoptosis: implications for the mechanisms of intervertebral disc degeneration[J]. Arthritis Res Ther, 2011, 13(6): R215.
- [40] Risbud MV, Shapiro IM. Notochordal cells in the adult intervertebral disc: new perspective on an old question[J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2011, 21(1): 29-41.
- [41] Park EY, Park JB. High glucose-induced oxidative stress promotes autophagy through mitochondrial damage in rat notochordal cells[J]. Int Orthop, 2013, 37(12): 2507-2514.

(收稿日期: 2017-11-20)

(本文编辑: 张建芬)