

PM_{2.5} 对绝经后骨质疏松症的影响研究进展

曾小娟, 杨帆综述, 黄惠娟审校

【摘要】 绝经后骨质疏松症 (PMOP) 是中老年女性常见的疾病之一。主要发生在绝经后妇女, 因雌激素缺乏导致骨量减少及骨组织结构变化, 使骨脆性增加而易于骨折, 以及由骨折引起的骨骼变形、疼痛、出现合并症, 乃至死亡等问题, 是骨质疏松中最常见的一种类型。大气中 PM_{2.5} 可通过对骨代谢的影响, 引发或加剧绝经后骨质疏松, 但其具体影响机制尚未明确。文章就 PM_{2.5} 与 PMOP 的相关性及作用机制进行综述。

【关键词】 PM_{2.5}; 绝经后骨质疏松症; 炎症机制; 脂肪代谢机制

【中图分类号】 R711 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2018)05-0523-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.05.017

0 引 言

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 是一种与衰老有关的常见病, 主要发生在绝经后妇女, 因雌激素缺乏导致骨量减少及相应骨组织结构变化, 使骨脆性增加而易于骨折, 以及由骨折引起的骨骼变形、疼痛、出现并发症, 乃至死亡等问题, 是骨质疏松中最常见的一种类型^[1]。PMOP 的发病率与年龄的增加呈正相关, 严重影响中老年妇女的健康及生活质量^[2]。目前我国正快速进入老龄化, 随着老龄化人口所占的比例上升, PMOP 的患者正逐年增多^[3]。PM_{2.5} (particulate matter 2.5) 是指悬浮在空气中直径 $\leq 2.5 \mu\text{m}$ 的微小颗粒物^[4], 其中含有硝酸盐、PAHs、多氯化联苯同源物、硫酸盐、有机碳、有机氯农药等多种对人体健康有害的物质, 可引起局灶或全身性的癌变^[5]。目前国内外关于 PM_{2.5} 与人类健康关系的研究主要集中在呼吸、心血管、生殖等系统^[6-8], 但关于骨骼系统, 尤其是对女性绝经后骨质疏松研究更少, 而我国严峻的大气污染突显了对 PM_{2.5} 与女性绝经后骨质疏松相关性研究的必要性。本文就 PM_{2.5} 对 PMOP 的影响及其机制作一综述。

1 PM_{2.5} 与 PMOP 的相关性

美国有研究显示, 暴露于空气中的 PM_{2.5} 数值 $>40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (远高于美国环保署的限定标准 $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$) 一段时间内就会对人体造成影响, 不利于人体健康^[9]。国内学者对北京空气中的 PM_{2.5} 浓度进行检测发现, 其浓度最高达 $82.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ^[10]; 与此同时, 检测北京当地居民的骨密度发现 50~59 岁骨质疏松发病率为 18.94%, 60~69 岁为 52.21%, 70~79 岁为 77.59%, 80 岁以上为 95.24%, 均高于同期 PM_{2.5} 浓度较低的城市^[11]。Calderon-Garciduenas 等^[12] 针对墨西哥城长期空气污染暴露的儿童进行观察, 同样发现年均浓度仅 $(17.96 \pm 8.34) \mu\text{g}/\text{m}^3$ 的 PM_{2.5} 暴露就可引起骨量减少, 且同时伴有血液中炎症相关因子白介素-6 (IL-6)、单核细胞等的升高。Liu 等^[13] 在骨代谢水平方面研究了空气污染对骨密度的影响, 结果显示, PM_{2.5} 的暴露每增加 $6.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 的四分位差, 骨钙素则相应升高 3.0 ng/mL , I 型胶原 C 端肽 (C-terminal telopeptides of type I collagen, CTX) 将升高 32.3 ng/L , 促使骨密度降低, 提示 PM_{2.5} 可升高骨钙素与 CTX 从而对骨密度产生影响, 继而引发骨质疏松。李雪雪等^[14] 指出, PM_{2.5} 暴露剂量增加, 可对卵巢组织结构造成损害, 进而可能破坏卵巢功能, 影响人体内雌激素的分泌。而既往研究显示, 对于绝经后女性, 雌激素呈现大幅下降的过程, 其骨吸收远高于骨形成, 对骨质疏松的发生发展意义重大。相对于无 PM_{2.5} 暴露的绝经后女性, 有一定浓度的 PM_{2.5} 暴露的绝经后女性雌激素的下降程度

基金项目: 国家自然科学基金 (8177061355)

作者单位: 350025 福州, 南京军区福州总医院妇产科 (曾小娟、杨帆、黄惠娟)

通信作者: 黄惠娟, E-mail: hhj352@163.com

更明显,更易加重或引发 PMOP。所以,推测 PM_{2.5} 可加速卵巢损害,导致女性雌激素水平下降更快,从而使女性提前进入绝经期而产生 PMOP 有一定相关性。

2 PM_{2.5} 引发或加剧 PMOP 的机制

2.1 炎症机制 国外有报道显示,PM_{2.5} 的暴露可使大鼠肺组织炎症因子 IL-1、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6 等表达明显增高,同时抑制其抗氧化能力、增强脂质的过氧化反应^[15]。PM_{2.5} 可引起 Th1 型免疫反应,辅助 Th1 细胞分泌 IL-1、TNF- α 、IL-6 等诱导破骨细胞 (osteoclast, OC) 增殖,参与骨吸收,引发 PMOP^[16]。

2.1.1 IL-1 的作用机理 IL-1 不同程度地参与骨吸收过程^[17],其机理为:①不仅抑制碱性磷酸酶的活性,也抑制成骨细胞 (osteoblast, OB) 合成骨钙素,还抑制 OB 形成钙化骨基质;②刺激 OB 合成分泌 TNF- α 、IL-6 等因子,在骨代谢途径上来促进骨吸收;③激活胶原酶,促进骨基质的降解,并刺激 OB 合成纤维蛋白溶解酶原激活剂,促进纤维蛋白的溶解和纤维蛋白酶原活化;④刺激 OB 合成巨噬细胞集落刺激因子,促进合成 OC 前体,增强骨吸收过程;⑤刺激成纤维细胞和巨噬细胞产生胶原酶,降解骨基质;⑥刺激骨髓细胞转化为 OC,并介导 IL-6 诱导 OC 形成;⑦IL-1 作用于 OB 而产生一种小范围扩散介质刺激 OC 引起骨吸收。

2.1.2 TNF- α 的作用机理 TNF- α 是一种强有力 OC 诱导剂,可使 OC 活性增强,也可刺激类 OC 的前体细胞增生并分化为 OC^[18]。该作用机制为:TNF- α 可由骨原细胞产生,又可由 IL-6、GM-CSF (粒细胞/单核细胞集落刺激因子) 诱导产生,在骨髓中, TNF- α 通过旁分泌和自分泌作用,刺激 OB 产生 GM-CSF 和 IL-6 等因子,来诱使 OC 前体分化为 OC^[19]。此外,上述过程中均有 IL-1 的参与,IL-1 与 TNF- α 不仅通过 OB 来间接激活成熟的 OC,还抑制了 OC 的凋亡,也通过直接刺激前 OC 增殖,使基质细胞中前 OC 源性细胞的活性增强来促进 OC 的形成,进而促进 PMOP 发生。

2.1.3 IL-6 的作用机理 绝经后 T 细胞免疫功能减退及雌激素缺乏可引起血清 IL-6 等细胞因子水平上升^[20]。IL-6 可增加骨胶原酶分泌,促进骨基质降解而影响 OC 活性,进而影响骨形成作用,也可

通过直接作用于 OC,促进骨吸收^[21]。在骨中 IL-6 能刺激前 OC 的募集、增殖、分化以及新的 OC 的形成,另外还能激活已成熟的 OC,从而使骨转换增加^[22]。存在相关理论指出 IL-6 通过与核因子 κ B 受体活化因子配体 (nuclear factor kappa B ligand-induced, RANKL)-核因子 κ B 受体活化因子受体-骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 轴的互相之间作用,诱导和促进 OC 及骨吸收的进行。IL-6 能作用于 OB,提高成骨细胞 RANKL 的表达,也通过 TNF- α 、IL-1 发挥其对 OC 的作用。Papanicolaou 等^[23]指出,抗 IL-6 抗体能部分阻止 TNF- α 、IL-1 对 OC 的诱导作用,阻止或延缓 PMOP 的进程,进一步验证了 IL-6 对 PMOP 发生的关键作用。

2.2 脂肪代谢机制 Kim 等^[24]指出 PM_{2.5} 的成分可能影响脂蛋白的功能和结构,在 O₂ 和 CO₂ 在毛细血管中交换时,PM_{2.5} 的成分可溶解并直接输送到血液中,通过修饰高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 和低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 后产生聚集的 HDL 和氧化 LDL 和载脂蛋白-B,导致动脉粥样硬化和糖尿病等疾病出现。相关研究亦表明,PMOP 与脂肪代谢存在相关性^[25]。血脂代谢异常的绝经后女性其腰椎及股骨骨矿物质密度水平较血脂代谢正常的女性低^[26]。Liu 等^[27]通过实验也发现,小鼠吸入 PM_{2.5} 后,脂联素水平降低和瘦素水平升高,可引起脂肪组织功能紊乱,继而打破骨量与骨髓脂肪量之间的平衡,引发或加剧 PMOP。

2.2.1 氧化机制 骨髓中成骨与成脂是动态平衡的过程。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR- γ) 存在于脂肪组织中,是调目标基因表达的核内受体转录因子超家族成员,也是一种成脂转录因子,对骨骼骨量变化和骨髓脂肪细胞的生成有着重要的作用^[28]。具体作用机制为:PPAR- γ 通路激活后促进脂肪细胞形成而抑制 OB 生成,也可促进骨髓间充质干细胞向不同细胞系分化,并刺激 OC 前体细胞向 OC 转化^[29]。另外,正常情况下,骨髓基质细胞 (bone marrow stromal cell, MSCs) 向成骨方向和成脂方向分化之间的平衡,对于维持骨量和骨髓脂肪量的平衡具有重大意义。MSCs 的分化受 PPAR- γ 调节,在 PMOP 患者骨髓中,其 MSCs 内 PPAR- γ 表达量增高,分化的脂肪细胞增加,继而打破成骨、成脂分化

过程的平衡^[30-31]。齐珊等^[32]也提出, MSCs 在分化为成骨细胞和脂肪细胞的过程中受 PPAR- γ 的调节, 表明 PPAR- γ 激活等对脂类代谢和 PMOP 发生存在相关性。

2.2.2 瘦素与骨钙素机制 瘦素可调节血液中骨钙素的水平, 且骨钙素相互拮抗^[33]。骨钙素作为 OB 来源的一种蛋白质, 是骨细胞外基质的组成成分, 是评估骨形成及骨转换率的特异性标志物^[34]。骨钙素由 OB 直接产生和释放的, 占非胶原蛋白的 10%~20%, 主要分布在骨组织的间质细胞外及牙骨质中。血清中可检测出少量骨钙素的表达, 因血清中骨钙素含量与骨质中骨钙素的含量呈正相关性, 所以通过检测血清中相关的骨钙素含量来间接检测出骨质中骨钙素的含量^[35]。瘦素是脂肪细胞分泌的细胞因子样激素^[36]。Kocyigit 等^[37]通过试验发现 PMOP 患者中, 其水平与骨吸收指标 I 型 CTX 呈负相关, 与骨形成指标骨钙素呈正相关。瘦素信号不仅使交感神经活动增强, 导致其末梢释放儿茶酚胺类神经递质增加, 还可通过调节活化转录因子 4 的活性促进 RANKL 的表达作用于 OB $\beta 2$ 肾上腺素受体致骨吸收增加^[38], 通过增强骨代谢而引发或加剧 PMOP。

2.2.3 脂联素机制 血清脂联素 (adiponectin, ADP) 是由脂肪细胞分泌的一种特异性蛋白。成骨细胞是 ADP 的作用靶细胞。ADP 可直接作用于骨, 诱导 OB 增殖分化和直接刺激细胞核 RANKL 而抑制 OPG 生成, 表明 ADP 与骨代谢密切相关^[39]。柯贤柱等^[40]通过试验发现 PMOP 患者 ADP 水平较健康组高, 且与骨密度呈负相关, 但与瘦素、TNF- α 、IL-6 水平呈正相关。其具体的机制是: ①ADP 可通过影响胰岛素信号通路, 增加脂肪酸氧化和葡萄糖摄取, 从而改善骨细胞的能量代谢^[26]; ②ADP 通过 MAPK 信号途径使造血干细胞的增殖增加并影响其功能, 调节间充质细胞分化成熟, 也通过抑制骨髓前脂肪细胞向脂肪细胞的分化, 保持成骨与成脂之间过程的动态平衡^[41]; ③ADP 通过 AdipoR1/ p38MAPK 径路诱导人类成骨细胞 RANKL, 抑制 OPG 的表达, 从而诱导 OC 分化; ④ADP 可增加 MC3T3-E1 OB 碱性磷酸酶 mRNA 的表达水平和骨基质的矿化^[39]。ADP 通过以上机制对 PMOP 产生作用。

3 结 语

综上所述, PM_{2.5} 可通过影响绝经女性骨代谢的相关炎症机制与脂肪代谢机制, 进而影响骨形成和骨吸收之间的动态平衡, 直接或间接引发 PMOP。PMOP 作为中老年女性常见的高发疾病, 具有高致残性、高致死、高消耗的特点, 对我国经济已造成沉重的负担。而我国又是一个大气污染最为严重的国家之一, 如何控制环境中 PM_{2.5} 的浓度而防治 PMOP 的发生与进展将是未来的一大研究热点。

[参考文献]

- [1] 郭郡浩, 姚茹冰, 赵智明, 等. 利塞膦酸钠胶囊治疗绝经后骨质疏松症[J]. 医学研究生学报, 2009, 22(2): 154-157.
- [2] 王柄棋, 孙雨晴, 陈翔, 等. 绝经后骨质疏松症药物治疗的现状与思考[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(6): 818-823.
- [3] 游利. 骨质疏松症现状、筛查和预防[J]. 中国全科医学, 2016, 19(14): 1616-1619.
- [4] 朱文瑜. PM_{2.5} 事件与中国绿色公共领域的形成[J]. 科普研究, 2015, 10(3): 40-49.
- [5] 郑小花, 黄惠娟, 王榕娟. PM_{2.5} 对骨质疏松症的影响研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(1): 111-114.
- [6] Ogliari KS, Lichtenfels AJ, de Marchi MR, et al. Intrauterine exposure to diesel exhaust diminishes adult ovarian reserve[J]. Fertil Steril, 2013, 99(6): 1681-1688.
- [7] Li R, Navab K, Hough G, et al. Effect of exposure to atmospheric ultrafine particles on production of free fatty acids and lipid metabolites in the mouse small intestine[J]. Environ Health Perspect, 2015, 123(1): 34-41.
- [8] Alvaer K, Meyer HE, Falch JA, et al. Outdoor air pollution and bone mineral density in elderly men-the Oslo Health Study[J]. Osteoporos Int, 2007, 18(10): 1669-1674.
- [9] Brunekreef B, Beelen R, Hoek G, et al. Effects of long-term exposure to traffic-related air pollution on respiratory and cardiovascular mortality in the Netherlands: the NLCS-AIR study[J]. Res Rep Health Eff Inst, 2009, (139): 5-71, 73-89.
- [10] 赵好希, 陈义珍, 杨欣, 等. 北京市中心城区 PM_{2.5} 长期变化趋势和特征[J]. 生态环境学报, 2016, 25(9): 1493-1498.
- [11] 王亮, 马远征, 张妍, 等. 北京地区 9103 例体检人群骨密度流行病学调查研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(8): 952-955.
- [12] Calderon-Garciduenas L, Mora-Tiscareno A, Francolira M, et al. Exposure to urban air pollution and bone health in clinically healthy six-year-old children[J]. Arch Hig Rada Toksikol, 2013, 64(1): 23-34.
- [13] Liu C, Fuertes E, Flexeder Cm, et al. Associations between ambient air pollution and bone turnover markers in 10-year old chil-

- dren; results from the GINIplus and LISApplus studies[J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2015, 218(1): 58-65.
- [14] 李雪雪, 张红霞, 郑昕蕊, 等. PM_{2.5} 暴露对小鼠卵巢雌、孕激素受体表达的影响[J]. *现代妇产科进展*, 2017, 26(5): 369-372.
- [15] Tian L, Zhang W, Lin ZQ, *et al*. Impact of traffic emissions on local air quality and the potential toxicity of traffic-related particulates in Beijing, China[J]. *Biomed Environ Sc*, 2012, 25(6): 663.
- [16] 赵 臻, 廖纪萍, 王广发. 免疫调节在颗粒物诱导气道炎症反应中的作用[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2014, 6(2): 29-33.
- [17] Cyphert JM, Nyska A, Mahoney RK, *et al*. Sumas Mountain chrysotile induces greater lung fibrosis in Fischer344 rats than Libby amphibole, El Dorado tremolite, and Ontario ferroactinolite[J]. *Toxicol Sci*, 2012, 130(2): 405-415.
- [18] 郑小花, 黄惠娟. 左归丸联合橄榄油对大鼠去势后骨组织和骨密度的影响[J]. *东南国防医药*, 2014, 16(1): 10-13.
- [19] 赵 熠, 蔡 育, 王贻宁. 破骨细胞前体细胞的研究进展[J]. *国际口腔医学杂志*, 2011, 38(6): 670-673.
- [20] Islander U, Jochems C, Lagerquist MK, *et al*. Estrogens in rheumatoid arthritis; the immune system and bone[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 335(1): 14-29.
- [21] 邹世恩, 张绍芬. 细胞因子在绝经后骨质疏松症发病机制中的作用[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2012, 18(4): 375-380.
- [22] 王 娜, 黄智胜, 白艳甫. 中药膏方联合火针治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效及对血清白细胞介素-6、骨保护素水平的影响[J]. *河北中医*, 2016, 38(6): 817-821.
- [23] Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, *et al*. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease[J]. *Ann Intern Med*, 1998, 128: 127-137.
- [24] Kim JY, Lee EY, Choi I, *et al*. Effects of the Particulate Matter_{2.5} (PM_{2.5}) on Lipoprotein Metabolism, Uptake and Degradation, and Embryo Toxicity[J]. *Mol Cells*, 2015, 38(12): 1096-1104.
- [25] 徐定波, 涂 萍, 段 鹏. 绝经后女性骨密度与脂代谢相关性研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(11): 1347-1350.
- [26] 王 景, 李小梅, 洪 苑. 脂代谢及血清脂联素水平与绝经后骨质疏松症的相关性研究[J]. *实用妇产科杂志*, 2014, 30(11): 828-830.
- [27] Liu C, Bai Y, Xu X, *et al*. Exaggerated effects of particulate matter airpollution in genetic type II diabetes mellitus[J]. *Part Fibre Toxicol*, 2014, 11(1): 27.
- [28] 蔡晓燕, 董光富. 脂代谢及血清骨钙素水平与骨质疏松症的相关性分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(6): 711-712, 730.
- [29] 王想福, 孙凤歧, 叶丙霖, 等. 破骨细胞与骨质疏松症的关系研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(11): 1420-1424.
- [30] 冯志尉, 李 伟. PPAR γ 与激素性股骨头坏死的研究进展[J]. *西部医学*, 2017, 29(7): 1032-1036.
- [31] 宋明宇, 王 蓉, 杨 勇, 等. 地塞米松对骨髓间充质细胞增殖及成骨、成脂分化的效应[J]. *骨科*, 2017, 8(4): 302-308.
- [32] 齐 姗, 徐胜前, 肖 会. 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 在骨质疏松及类风湿关节炎中的研究进展[J]. *中国医药*, 2015, (8): 1245-1248.
- [33] 徐 帅, 李世昌, 方 幸, 赵常红. 运动对 T2DM 中骨钙素介导的能量代谢调控机制[J]. *中国体育科技*, 2018, 54(01): 129-135.
- [34] Reinehr T, Roth C. A new link between skeleton, obesity and insulin resistance: relationships between osteocalcin, leptin and insulin resistance in obese children before and after weight loss[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2010, 34(5): 852-858.
- [35] 李 振. 老年女性骨质疏松患者血清中白细胞介素-6、-8、骨钙素和雌二醇的表达及意义[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(13): 3273-3275.
- [36] 于一云, 付思思, 刘 磊, 等. 瘦素通过 NLRP3 炎症体对小鼠骨髓树突状细胞的作用及机制[J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(7): 971-975.
- [37] Kocyigit H, Bal S, Atay A, *et al*. Plasma leptin values in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2013, 13(3): 192-196.
- [38] 刘冬梅, 刘建民. 骨钙素对糖代谢的调控作用[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2015, 2: 97-102.
- [39] 王 景, 蒋欣峰, 李小梅, 等. 绝经后老年骨质疏松患者血清脂联素与骨代谢生化指标的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(2): 360-361.
- [40] 柯贤柱, 葛 鹏, 石 芳. 绝经后骨质疏松患者血清脂联素与瘦素和炎症细胞因子的相关性研究[J]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2012, 6(3): 47-49.
- [41] Di Mascio L, Voermans C, Ugoezwa M, *et al*. Identification of adiponectin as a novel hemopoietic stem cell growth factor[J]. *J Immunol*, 2007, 178(6): 3511-3520.

(收稿日期: 2018-01-31; 修回日期: 2018-03-23)

(责任编辑: 刘玉巧)