

膳食多不饱和脂肪酸对骨细胞功能的调节

宋琳亮

(暨南大学医学院 广东 广州 510632)

摘要:骨骼是体内唯一可以同时提供支持、运动及矿物质平衡的组织。有三种细胞参与软骨及骨骼的形成,即:软骨细胞、成骨细胞和破骨细胞。这些细胞在多种功能因子的调节下,使骨骼保持最佳的质量状态。体内内平衡机制的紊乱,尤其在老年时期,常会导致骨质的丢失或软骨损伤。为此,常采用药物方法来防止和减轻这些症状,然而,有一点常被忽略但却非常重要,那就是膳食调节的作用。本文主要讨论的是膳食多不饱和脂肪酸对骨细胞功能的调节作用。

关键词: 多不饱和脂肪酸; 骨细胞; 功能

Regulation of PUFA in the Diet to Bone Cell Function

Song Lin-liang

Medical College, Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong, China

ABSTRACT: Bone is a unique tissue providing support, movement and mineral balance for the body. Three types of cells are responsible for the formation of cartilage and bone: the chondrocyte, osteoblast and osteoclast. These cells regulated by multiple factors maintain the optimal bone mass. The disorder of internal equilibrium mechanism, especially in the elderly, often results in a loss of bone mass or cartilage damage. Many pharmacological agents have been used for preventing or alleviating these pathologies; however, there is one point which is often overlooked but quite important; that is, the regulation of the diet. This article mainly reviews the regulation effects of Polyunsaturated Fatty Acids in the diet on the bone cell function.

Key words: Polyunsaturated fatty acid(PUFA); Bone cell; Function

在当今社会,骨质疏松已成为一种在世界范围内严重威胁人类健康的疾病,日趋得到社会各界的重视。目前,全世界大约有2亿人患骨质疏松症,其发病率已经跃居世界各种常见病的第7位。据统计,在美国、欧洲和日本约有7500万骨质疏松症病人,其中大多数是中、老年人。美国每年由骨质疏松症引起骨折的病人约有120万人,其治疗费高达70-120亿美元。日本统计65岁以上老年人中,约有1/3的人患有骨质疏松症。骨质疏松在我国同样是一个严峻的问题。我国是世界上老年人口最多的国家,预计65岁以上的老年人将从1991年的66,000,000增加到2050年的349,000,000,而目前我国约有骨质疏松症患者6-8千万^[1]。据上海调查资料表明:老年人骨质疏松的发病率,男性为60.72%,女性为90.47%,老年人骨折的总发病患率,市区为16.5%(男12.4%,女19.6%),农村6.9%(男3.4%,女8.8%)。骨质疏松最严重的并发症为骨折。欧洲有研究表明,超过1/4的70岁以上的妇女会发生一次或一次以上的骨质疏松性骨折。与骨质疏松相同,骨关节炎及关节炎炎症疾病同样困扰着全球成百万的人。炎症细胞因子(如IL-1)可抑制软骨细胞的增殖及诱导软骨降解,其中部分是受PGE2的调节^[2]。PGE2过度的生成与关节病有关,并可以加重炎症反应、导致关节软骨中蛋白多糖的净损失^[3]。

骨骼是由矿物质基质组成的具有多种功能的器官,它能提供机械支持和保护,还可以作为矿质元素的贮存库,主要是钙库和磷库,这对于维持机体细胞、神经及血管的正常活动是

必需的。成骨细胞与破骨细胞间的协同作用完成了骨结构的形成。基因、环境及营养等因素影响骨骼的生长及代谢。这些因素的相互作用,保证骨骼在保持形态结构与维持钙磷平衡这两者间的协调。使成年人饱受折磨的骨骼疾病(如:骨质疏松和类风湿性关节炎)都是由于骨骼不正常的重建、代谢或发炎引起的。最新研究结果表明:如果在生命早期骨骼塑建处于最佳状态,或膳食补充那些可以减少由不良因素造成的骨骼健康受损程度的营养素,就可以推迟或减少这些病理症状^[4]。

本综述将讨论:(1)影响骨代谢的调节因子;(2)讨论多不饱和脂肪酸在骨代谢中的作用。

1 影响骨代谢的调节因子

骨的形成及重吸收受到内源激素和骨生长调节因子的调节^[5,6]。促进骨形成的内源激素有胰岛素、生长激素、雌激素;促进骨重吸收的激素有1,25-(OH)₂-维生素D₃、甲状腺激素及糖皮质激素家族中的成员^[7]。

参与骨塑建和骨重建的细胞因子有表皮生长因子(EGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、干扰素- γ (IFN- γ)、白介素(IL-1, IL-6)、血小板源生长因子(PDGF)、转化生长因子(TGF- β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和胰岛素样生长因子(IGF-I, IGF-II)^[4]。其中,IL-1、IL-2、TNF、EGF、FGF和PDGF,可促进骨的重吸收,IGF-I、IGF-II、TGF- β 等可促进骨的形成,而FGF、PDGF、TGF- β 可促进软骨细胞的增殖和分化^[8]。

胰岛素样生长因子(IGFs)是最重要的骨源生长因子,PGs可以影响它的合成与作用^[5]。IGFs一旦在骨基质中分泌并积累,它在破骨细胞进行骨的重吸收时即可被释放,并以旁分泌

作者简介:宋琳亮,女,(1979-),讲师,博士

主要研究方向:生物大分子结构与功能

E-mail: lirlingsong@163.com; 联系电话:020-85225841

(收稿日期:2006-03-28 接受日期:2006-04-21)

或自分泌的形式来刺激新骨细胞的形成及基质生成,因此,IGFs与其它骨生长因子一起,在骨生成及骨重吸收偶联的效率上起关键性作用。PGs和IGFs间的关系对于保持老年人的骨骼质量非常重要,同时对骨骼在生长及发育关键时期获得最佳骨骼质量至关重要。尽管一般认为膳食钙可以减少骨中矿质的丢失,但钙并不是影响骨质疏松的唯一物质^[7]。有两种较为公认的理论用于解释骨质疏松的病理:一种是累积于骨基质中的骨生长因子数量的下降;另一种则认为骨的形成为骨重吸收之间偶联的损伤。这两种情况都可以造成骨生成的减少及增加骨质疏松的危险。因此,PGE₂生成的失控、IGF-1累积及作用的降低和骨中的其它生长因子都可能是骨质疏松的病因^[7]。

除了细胞因子可作为骨代谢的调节因子外,某些二十烷酸(如PGs、白三烯)也可对骨的形成和重吸收起促进作用。1970年,Klein和Raisz研究表明:PGE₁、PGE₂、PGA₁和PGF₁(可以提高培养的大鼠幼鼠骨细胞Ca²⁺向基质的释放。从那以后,大量的研究表明PGs不但可促进骨的重吸收还可促进骨的形成。如:PGE₂可促进培养的大鼠颅盖和成骨细胞中胶原蛋白的合成和成骨细胞的增殖^[7,9]。Raisz和Fall^[10]报道注入高剂量的PGE₂可抑制大鼠幼鼠颅盖骨的生成。因此,PGE₂对骨生成的作用与剂量有关,低浓度促进、高浓度抑制,并常与炎症的发生相关联^[7,11]。这种剂量相关的作用被认为是由于成骨细胞中含有PGE₂的多重受体所致。PGE₂还可以调节1,25-(OH)₂-维生素D₃、TNF-α、IL-3、TGF-β、PDGF、bFGF在诱导骨重吸收中的作用^[7]。

与PGs相同,LTs在骨代谢中也起着重要作用。Ren和Dziak^[7]证实LTB₄可以抑制培养的成骨细胞中的细胞增殖,并且这种抑制与剂量有关,但LTB₄还可以和PGs相互作用以调节成骨细胞活性。Gallwitz等发现^[12,13]脂氧化酶产物(LTB₄、5-HETE,肽白三烯(peptido-leucotrienes),LTC₄,LTD₄,LTE₄)可提高骨的重吸收及体内和体外的破骨细胞数量。

生物体内二十碳多不饱和脂肪酸(20:3n-6;20:4n-6;20:5n-3)在环氧化酶的作用下生成PGs,而在脂氧化酶的作用下生成白三烯。目前对于前列腺素的形成和非固醇类消炎药物的作用机理的了解都集中在环氧化酶基因(COX)的调节及表达上。这种酶有两个异构体,COX-1和COX-2。COX-1是一种结构酶,主要作用是合成具有生理作用的PGs,而COX-2为诱导酶,在炎症状态下(如关节炎),被细胞因子、生长因子、肿瘤促进因子所诱导^[14]。

2 膳食多不饱和脂肪酸对骨代谢的影响

骨的生成和骨的重吸收受到PGE₂的作用,并且PGE₂对骨的作用是和剂量相关的。Raisz和Koolemans-Beynen(1974)在对骨器官进行培养时发现高浓度的PGE₂可以抑制骨基质的生成。而在低浓度下,PGE₂可以促进体内及体外的骨的生成。

膳食脂肪通过作用于PGs的生物合成途径来影响骨代谢,骨细胞中的二十碳多不饱和脂肪酸(20:4n-6和20:5n-3)生成前列腺素,从而调节骨形成及骨重吸收^[13]。实验动物的研究表明,膳食脂肪随种类(n-3及n-6PUFA,CLA)和数量

不同可以直接(通过PGs的生物合成)或间接(经由IGFs)的调节生长中的鸡和大鼠的骨塑建,改变骨组织中IGF-1的浓度,引起骨生成速率的上升或下降^[15]。

饲喂添加长链n-3脂肪酸饲料的鸡和大鼠显示出骨合成的上升趋势,表明n-3脂肪酸对成骨细胞活性的促进作用。当对卵巢切除大鼠膳食补充EPA后,观察到骨中矿质丢失的减弱,表明n-3脂肪酸对生长中大鼠骨塑建具有有益作用^[7];另外,还有可能是由于EPA减少骨的重吸收作用。对奶酪中的脂肪(富含CLA和饱和脂肪酸)进行研究,发现与含n-6脂肪酸高的食品相比,奶酪与玉米油的混合物可以降低离体骨中的PGE₂,升高骨中IGF-1的浓度,甚至可以将鸡骨的生成速率提高60%。这些结果表明用CLA、饱和脂肪酸来调和n-6脂肪酸(亚油酸),可以通过影响IGF-1的作用来促进骨塑建。Watkins等有类似报道,发现与富含n-6脂肪酸的食品相比,饲喂奶酪的鸡具有更高的骨生成速率,并且骨生成速率的增加伴随着AA水平及体外培养骨中PGE₂合成的降低,而血清中氨基己糖(骨基质蛋白的成份)及骨中IGF-1增多。

用CLA、LA、AA和EPA对鸡软骨细胞进行原代培养,研究它们对脂肪酸代谢、胶原蛋白合成及PGE₂生成的影响。结果LA和AA可以降低胶原蛋白的合成,CLA和EPA可以促进合成。与对照组相比,CLA和EPA处理组PGE₂的合成降低,而LA和AA处理组PGE₂合成增加。这些实验结果表明CLA和EPA可以正面影响软骨功能并减少炎症中PGE₂的合成。与AA和IL-1(一种与骨重吸收及PGE₂生成有关的细胞因子)组相比,CLA和EPA可以使培养的MC3T3-E1成骨细胞样细胞系PGE₂合成下降,同时ALP活性及骨钙素水平增加。培养基中添加CLA的细胞要比对照组细胞骨钙素的含量高,表明这种非胶原蛋白的基础生成的增加。结果表明成骨细胞合成的PGE₂可作为自体有效物质抑制成骨细胞活性,从而降低骨质量,还有现象表明当PGE₂的生成减弱时,人类及成熟的成骨细胞系中骨生成标志物的增加^[7]。

在对大鼠的研究中,发现不同器官、组织对CLA的富集程度不同:脑中的含量最低,而骨组织中含量最高。CLA对PGE₂的减少作用可能是由于它与PUFA的竞争性抑制导致COX与底物结合的减弱。尽管骨组织中AA浓度有下降的趋势,但由于底物的缺乏,很难理解体外培养的骨器官中PGE₂的显著下降。骨中PGE₂的生物合成受到高度调节。调节PGE₂生成的最主要步骤就是COX的水平。试验证明脂肪酸可以调节这种关键性酶的表达和活性。Nanji(1997)发现饱和脂肪酸可以降低大鼠肝中COX-2水平。Badawi等(1998)将饲喂高n-3PUFA膳食(鲱油)的大鼠与高n-6PUFA(红花油)组相比,发现前者可降低COX-2的表达;而COX-1表达不受影响。最近,Curtis等(2000)发现将软骨细胞培养在含n-3PUFA的培养基中,COX-2 mRNA水平下降。CLA可能是通过COX酶系统,很有可能是COX-2,对PGE₂的合成产生影响,从而达到对骨生理的作用。CLA对COX-2活动/表达的改变可以影响PTH和生长因子,它们可以作用于前列腺素依赖性破骨细胞进行的骨的重吸收及骨细胞的前列腺素受体调节活动、细胞因子诱导的成骨细胞向细胞间释放PGE₂。

用CLA处理过的MC3T3-E1成骨细胞样细胞系的细胞

培养基中, PGE₂ 浓度比用 EPA 处理的低。因为 CLA 处理中 AA 含量比 EPA 处理高, 因此与底物的结合能力就不是一个影响因素。另一方面, EPA 是一种可以与 AA 对 COX 活性位点进行竞争的前列腺素类物质, 它可能是造成 EPA 处理的细胞中 PGE₂ 水平降低的原因。相对的, CLA 不大可能是 COX 的底物, 因此, CLA 或 CLA 代谢物对酶的抑制可能导致 PGE₂ 水平的降低。Sebedio 等(1997)报道称 CLA 可继续被去饱和及碳链延长, 生成 20:4 异构体, 它们可阻断 AA 与 COX 的接触。CLA 产生 20:4 异构体并不常见, 但也许可以影响 COX 酶的活性。还需要进一步的研究来确定 CLA 的各种异构体对此酶活性及表达的影响。CLA 作用的另一机制可能是降低 LA 的去饱和及碳链延长作用。我们已经发现在对鼠肝细胞进行原代培养时, CLA 可减少 LA 向 AA 的转化。

膳食中的 CLA 调节骨代谢的方法可能是作为骨重吸收因子生成的调节剂, 包括 IL-1、IL-6、TNF 及 LTB₄。IL-1 和 IL-6 一直作为判断某些骨疾病的病理症状如类风湿性关节炎和绝经后妇女的骨质疏松的指标。最近发现 CLA 可以引起腹膜巨噬细胞中基础 IL-6、脂多糖(LPS)刺激的 IL-6 以及基础 TNF 生成的减少。并且, CLA 可以减少腹膜细胞渗出液中 LTB₄ 的含量。由于 CLA 和骨中细胞因子的相似作用, 以及 CLA 可以减少骨组织中 PGE₂ 的生成, 我们可以假设如果膳食中 CLA 的含量合适, 它就可以发挥抗炎作用, 从而对治疗骨疾病中的炎症有好处。膳食 PUFA 和骨代谢的关系探讨可以作为今后从生物化学及分子角度上控制骨细胞增殖、变异和功能的局部因子的研究内容之一^[7]。

3 结论

工业化发展导致饮食中 n-6PUFA 偏高, 目前, 典型的西方膳食中 n-6/n-3PUFA 比例是 20-30:1, 而在工业化社会之前, 这个比例是 1-2:1。结果导致能引起炎症的 AA 源二十烷酸的增加, 造成冠心病、癌症、退行性骨疾病及其它慢性病的发病率增加。

大量实验证明 PGE₂ 作为调节骨代谢的一种重要的前列腺素, 通过环境及浓度上的变化来影响骨的生成和重吸收, 因此成为改善和维持骨的完整性的治疗目标。尽管从药理学角度来进行研究是必要的, 但通过膳食调节或与药物相结合, 将是减轻退行性骨疾病和炎症骨病的有效方法。

单一营养素并不具有治疗某种疾病的神奇作用, 脂肪酸之所以能够具有治疗某些疾病的作用, 是因为它们是膳食营养素中唯一可以作为合成一族信号分子(二十烷酸)的前体物质和具有直接调节基因转录作用的物质。因此, 它们具有绝无仅有的优势, 可以解释膳食是如何直接影响生理过程的。大量证据表明, 无论在体内试验还是体外试验 n-3PUFA 和 CLA(少量)都显示出对骨生成速率的增加作用。n-3PUFA 和 CLA 产生的有益作用很可能是通过影响对 COX-2 的作用来调节 PGE₂ 的生成。EPA 可以作为 AA 和 COX 酶作用的竞争

性抑制剂, 而 CLA 及其代谢产物可以作为酶的直接抑制剂。增加含有 n-3PUFA 和 CLA 的膳食的摄入可以平衡二十烷酸的生物合成, 降低细胞膜上 AA 的浓度, 帮助防止或减轻由 n-6PUFA 源二十烷酸生成引起的疾病。

参考文献

- [1] 郭世绂, 罗先正, 邱贵兴. 骨质疏松基础与临床[M]. 天津科学技术出版社, 2001
- [2] Arend WP, Dayer JM. Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 1991, 33: 305-315
- [3] Kremer JM. Effects of modulation of inflammatory and immune parameters in patients with rheumatic and inflammatory disease receiving dietary supplementation of n-3 and n-6 fatty acids[J]. *Lipids*, 1996, 31: S243-S247
- [4] Baron R, Favus MJ. Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism[M]. New York: Raven Press, 1993, p2-9
- [5] Baylink DJ, Finkelstein RD, Mohan S. Growth factors to stimulate bone formation[J]. *J Bone Miner Res*. 1993, 8: s565-s572
- [6] Watrous DA, Andrews BS. The metabolism and immunology of bone[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1989, 19: 45-65
- [7] Watkins BA, Lippman HE, Bouteiller LL, et al. Bioactive fatty acids: role in bone biology and bone cell function[J]. *Process in Lipid Research*, 2001, 40: 125-148
- [8] Canalis E, McCarthy TL, Centrella M. Effects of platelet-derived growth factors on bone formation in vitro[J]. *J Cell Physiol*, 1989, 140: 530-537
- [9] Hakeda Y, Nakatani Y, Kurihara N, et al. Prostaglandin E2 stimulates collagen and non-collagen protein synthesis and prolyl hydroxylase activity in osteoblastic clone MC3T3-E1 cells[J]. *Biochem. Biophys Res. Commun*, 1985, 126: 340-345
- [10] Raisz LG. Bone cell biology: New approaches and unanswered questions[J]. *J Bone Miner. Res*, 1993, 8: S457-S465
- [11] Watkins BA, Shen CL, Mc Murtry JP et al. Dietary lipids modulate bone prostaglandin E2 production, insulin-like growth factor-I concentration and formation rate in chicks[J]. *J Nutr*, 1987, 117: 1084-1091
- [12] Galwiz WE, Mundy GR, Lee CH et al. 5-Lipoxygenase metabolites of arachidonic acid stimulate isolated osteoclasts to resorb calcified matrices[J]. *J Biol Chem*, 1993, 268: 10087-10094
- [13] Garcia C, Boyce BF, Gilles J et al. Leukotriene B4 stimulates osteoclastic bone resorption both in vitro and in vivo[J]. *J Bone Miner Res*, 1996, 11: 1619-1627
- [14] Subbaramaiah K, Zakim D, Wexler BB. et al. Inhibition of cyclooxygenase: A novel approach to cancer prevention[J]. *Proc Soc EXP Biol Med*, 1997, 216: 201-210
- [15] Li Y, Seifert MF, Ney DM, et al. Dietary conjugated linoleic acids alter serum IGF-I and IGF binding protein concentrations and reduce bone formation in rats fed (n-6) or (n-3) fatty acids[J]. *J Bone Miner Res*, 1999, 14: 1153-1162