

基于骨细胞调节机制谈铁代谢与骨质疏松

李如旭 郭海瑞 卢飞龙

(成都中医药大学临床医学院 四川 成都 610041)

【摘要】研究发现铁代谢通过影响成骨细胞与破骨细胞与骨质疏松紧密联系,因此深入探索两者的细胞调节机制有助于骨质疏松的治疗和预防。文章通过总结近年来有关铁代谢对骨稳态的影响,讨论了铁代谢在骨质疏松中的作用,提出铁相关制剂治疗骨质疏松的前景,指出骨质疏松临床研究的潜在方向。

【关键词】铁代谢;骨质疏松;细胞调节;骨代谢

铁代谢是人体代谢的重要过程,对骨骼肌肉系统的代谢过程有影响。研究发现细胞的生存对铁有依赖性,但过量的铁或铁量未达到细胞生存所需量均会导致骨质疏松,铁超量也会使细胞发生铁死亡^[1]。研究表明铁代谢可引起骨质疏松,但对其具体机制研究相对较少^[2]。目前已有研究探索铁代谢如何影响破骨细胞和成骨细胞,但具体如何影响骨相关细胞的机制尚未明确^[3]。因此,文章通过总结铁代谢诱发骨质疏松疾病发生发展的细胞调节机制,并分别就铁超载及铁缺乏在与骨质疏松的关系及研究进展进行综述。

1 铁代谢

1.1 循环铁代谢

正常生理情况下,循环中铁离子在铁蛋白的调节转化下防止过度积累或丢失,使其保持于稳态状态^[4]。循环铁代谢过程主要与铁蛋白的内化和降解、铁调素等密切相关。铁调素可通过诱导铁蛋白抑制肝肠细胞和巨噬细胞中的铁向循环系统输出而控制循环系统的铁量^[5]。当循环铁代谢异常,如铁超载的状态下,铁调素可通过加速铁蛋白降解使循环铁量减少从而控制铁量;相反当循环铁量下降时,铁调素的表达会迅速减少进而促进循环铁的吸收减少来保持循环铁量的稳定^[6]。

1.2 细胞内铁代谢

细胞内铁代谢与铁调素、铁调节蛋白及脂褐素等密切相关^[7];首先,细胞内铁主要通过介导羟化酶活性调节铁调素对铁量产生影响,研究证实促红细胞生成素通过改变铁含量来介导血细胞中铁调素的含量^[8]。铁调节蛋白在细胞铁代谢过程中,监测细胞内铁含量的水平,当细胞内铁升高时,调节铁蛋白与线粒体相关酶结合,减少与铁质反应元素的结合,达到降低细胞内铁量的目的;当细胞内铁含量下降时,调节铁蛋白则会与铁质反应元素结合^[9]。学者提出先天性

铁粒幼细胞性贫血病会导致线粒体的缺乏进而影响铁代谢,而成熟红细胞中线粒体铁超载的存在则说明铁调节蛋白是一种双功能调节因子^[10]。研究指出老年人的细胞铁积累会导致各种疾病包括骨质疏松,这种细胞铁沉积与铁蛋白、脂褐素密切相关,脂褐素积累也是细胞铁催化的结果^[11]。

2 铁代谢影响成骨细胞与破骨细胞

2.1 铁代谢影响成骨细胞

铁代谢对成骨细胞的影响表现在铁离子可显著抑制碱性磷酸酶的表达和成骨细胞矿化,同时也可抑制成肌细胞及成骨分化标记物^[12];研究表明在成骨诱导过程中,铁细胞对成骨细胞分化标记物表达的抑制作用,主要表现在成骨前体细胞中^[13]。同时铁超量可同时导致成骨细胞表型标记的下调和骨矿化形成的降低。因此过量的铁可对成骨细胞的分化、成骨细胞的活性和矿化产生负面影响^[14],使骨形成减少而加重骨质疏松。

2.2 铁代谢影响破骨细胞

线粒体是细胞进行有氧呼吸的场所,依赖铁代谢产生的氧含量;线粒体也是破骨细胞能量的主要来源^[15]。在破骨细胞的分化过程中,血红素和转铁蛋白依赖性铁的摄入基因上调,证实破骨细胞分化与转铁蛋白1活化和铁吸收增强密切相关,说明破骨细胞可能通过转铁蛋白受体介导的铁摄入途径获得铁质^[16]。成熟破骨细胞中转铁蛋白的缺失导致细胞内总铁含量降低,转铁蛋白1的耗竭会减弱成熟破骨细胞的骨组织和线粒体代谢而减少骨吸收^[17]。观察核因子配体与骨保护素比率发现,当铁水平过高时两者比率增加,印证了铁吸收可促进破骨细胞的分化和骨吸收;同时发现乳铁蛋白可通过抑制核因子配体与骨保护素比值降低骨吸收^[18]。

3 铁代谢异常与骨质疏松

3.1 铁超载与骨质疏松

探索铁超载与小鼠骨质疏松症,发现铁超载状态下小鼠骨小梁数量降低、厚度减少和间距增加,对骨质疏松大鼠的研究也得到了同样的结果^[19]。学者建立斑马鱼骨质疏松模型研究铁与骨质疏松的关系时,结果显示铁超载可显著抑制骨形成以及使成骨细胞特异性基因表达下降^[20]。另外,铁超载引起体内产生严重的炎症反应并发生骨质疏松症。铁超载通过破坏细胞氧化还原状态的动态平衡,进而抑制骨重建、影响骨量和骨微结构最终导致骨量减少,被证明是骨质疏松症的一个关键原因^[21]。提示铁超载通过抑制成骨细胞增生、增加破骨细胞生成等造成骨质疏松。

3.2 铁缺乏与骨质疏松

骨形成与骨矿化相关,骨胶原作为骨矿化的核心因素主要由赖氨酸和脯氨酸羟化形成;铁元素作为赖氨酸羟化的辅助因子,其缺乏可通过影响骨胶原形成进一步影响骨形成^[23];同时铁与成骨细胞内酶活性密切相关,铁缺乏可降低酶活性导致骨的矿化能力下降并抑制成骨细胞分化^[22]。有学者在低铁环境下培养成骨细胞,发现成骨细胞的增殖能力与活性均降低,骨矿化减少和骨凋亡指标升高^[20]。在成骨细胞早期分化过程中,铁离子的作用主要表现为抑制成骨细胞活化^[23]。缺铁饮食对骨代谢的意义的研究发现,在保证钙摄入量充足条件下,骨密度与铁摄入量成正比;通过激素替代治疗观察铁摄入对骨密度的影响,发现摄入的铁量越高骨密度T值越高^[24],证实了铁缺乏可影响骨质疏松。

4 讨论

通过建立缺铁模型大鼠研究铁代谢与骨代谢的联系,发现铁代谢对骨形成及骨吸收均有影响并与骨质疏松密切相关;不同铁环境中成骨细胞的活性不同,低铁环境下成骨细胞活性的增加,而当铁量过低则会抑制成骨细胞活性^[25]。相反铁超载即铁死亡作为一种细胞死亡模式,已被证明是影响骨质疏松的一个关键因素,为骨质疏松的治疗提供了新的研究方向^[26]。然而人体铁代谢调控机制复杂,涉及多个系统及器官协同,虽然目前铁代谢对成骨细胞及破骨细胞的影响已经得到了证实;但其对骨代谢的确切机制及其潜在分子机制需要进一步的研究来明确铁代谢在骨质疏松的研究与治中的可能性。

目前已经有铁螯合剂用于临床,通过比较铁螯合

疗法的疗效,发现其可通过促进成骨细胞和抑制破骨细胞的分化^[27],同时通过使用铁制剂作用于小鼠原始成骨细胞,发现成骨细胞被抑制、骨代谢及骨矿化下降,说明铁制剂可通过促进成骨细胞增殖、减少破骨细胞分化并影响骨代谢等影响骨质疏松^[28],表明铁制剂相关可能是骨质疏松治疗的潜在方向。

5 结论

随着对铁代谢的不断研究已确定铁代谢可影响骨质疏松的发生发展及治疗,证实了其在骨代谢中的地位。然而对于铁代谢对骨质疏松的影响的研究主要集中在对破骨细胞和成骨细胞的研究,对于其他细胞如骨细胞、间充质干细胞的研究较少;伴随着对铁代谢与骨质疏松的研究,使后期应用铁相关制剂治疗骨质疏松已经成为趋势,因此对影响骨代谢相关的骨细胞研究是有必要的。但遗憾的是,目前仍未评估出对骨健康有益的最佳铁量区间,需要更多的研究来优化治疗方案,探索在不同铁量情况下的可替代治疗策略,以指导骨质疏松症治疗中铁代谢的研究;同时对骨细胞机制的研究或将提供治疗骨质疏松的新方向。

参考文献:

- [1] 黎森,何琪,曾嘉旭,等.骨科相关疾病发生发展中的铁超载[J].中国组织工程研究,2023,27(17):2723-2728.
- [2] LI J, CAO F, YIN HL, et al. Ferroptosis: past, present and future[J].Cell Death Dis.2020;11(2):88.
- [3] Billesbolle C B,A. Dasgupta, P. S. Rosenberg, et al. Structure of hepcidin-bound ferroportin reveals iron homeostatic mechanisms[J]. Nature 586,807 - 811(2020).
- [4] Pasricha S R,Tye-Din J, Muckenthaler M U,et al. Iron deficiency[J].Lancet 397, 233 - 248 (2021).
- [5] 张伟,李光飞,徐又佳,等.铁稳态与骨质疏松[J].中国骨质疏松杂志,2013,19(12):1291-1295.
- [6] Hirota K,Collins F,Rios-Arce N,An intimate crosstalk between iron homeostasis and oxygen metabolism regulated by the hypoxia-inducible factors (HIFs)[J]. Free Radic. Biol. Med.133, 118 - 129 (2019).
- [7] 魏成,刘宁,章轶立,等.骨质疏松症的共病研究与早期筛查[J].中国全科医学,2022,25(35):4369-4374.
- [8] 万超超,曹林忠,王多贤,等.成骨细胞铁代谢异常的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2023,

29(5):691–695 (700) .

[9] Robach P,Whittow C, Aartun J,et al. Alterations of systemic and muscle iron metabolism in human subjects treated with low-dose recombinant erythropoietin[J]. *Blood* 113,6707 – 6715(2009).

[10] Kautz L,Engdahl C, Henning P,et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism[J].*Nat. Genet.*46,678 – 684(2014).

[11] Coffey R,Coudert AE, Callebert J, et al. Erythroid overproduction of erythroferrone causes iron overload and developmental abnormalities in mice[J].*Blood* 139,439 – 451(2022).

[12] Mayeur C,Coudert E, Callebert J, et al. The type I BMP receptor Alk3 is required for the induction of hepatic hepcidin gene expression by interleukin-6[J].*Blood* 123,2261 – 2268(2014).

[13] Hentze MW,Muckenthale MU, Galy B , et al. Two to tango:regulation of Mammalian iron metabolism[J]. *Cell* 142,24 – 38 (2010).

[14] den Elzen WP,Camaschella C, et al. Plasma hepcidin levels and anemia in old age. The Leiden 85-Plus Study[J]. *Haematologica* 98, 448 – 454 (2013).

[15] Cui J,Liu Q,Sin L,et al. Osteocytes in bone aging: advances, challenges, and future perspectives[J]. *Ageing Res.Rev.*77,101608 (2022).

[16] Nakashima, T.Coutte F, Fr é mont M,et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression[J].*Nat.Med.*17,1231 – 1234 (2011).

[17] Zhang, F. Zhu Q,Xin K,et al. Metalloreductase Steap3 coordinates the regulation of iron homeostasis and inflammatory responses[J].*Haematologica* 97,1826 – 1835(2012).

[18] Dong D,Lu W,Tian S,et al.16 T high static magnetic field inhibits receptor activator of nuclear factor kappa-Beta ligand-induced osteoclast differentiation by

regulating iron metabolism in Raw264.7 cells[J].*Tissue Eng.Regen.Med* 13,2181 – 2190(2019).

[19] Xu Z,Zhu L,Jing H,et al.The regulation of iron metabolism by hepcidin contributes to unloading-induced bone loss[J].*Bone* 94,152 – 161(2017).

[20] TSAY J, YANG Z, ROSS FP , et al. Bone loss caused by iron overload in a murine model: importance of oxidative stress[J]. *Blood*. 2010;116(14):2582–2589.

[21] LI G F , PAN YZ, SIROIS P , et al. Iron homeostasis in osteoporosis and its clinical implications. *Osteoporos Int*[J].2012;23(10):2403–2408.

[22] CHEN B, YAN YL, LIU C, et al. Therapeutic effect of deferoxamine on iron overload-induced inhibition of osteogenesis in a zebrafish model[J]. *Calcif Tissue Int.*2014;94(3):353–360.

[23] JOMOVA K, VALKO M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease[J].*Toxicology*. 2011;283(2–3):65–87.

[24] JENEY V.Clinical Impact and Cellular Mechanisms of Iron Overload-Associated Bone Loss[J]. *Front Pharmacol.*2017;8:77.

[25] Harris MM, Houtkooper LB, Stanford VA, et al. Dietary iron is associated with bone mineral density in healthy postmenopausal women[J].*Nutr*, 2003, 133(11):3598–3602.

[26] Maurer J, Harris MM, Stanford VA, et al. Dietary iron positively influences bone mineral density in postmenopausal women on hormone replacement therapy[J].*Nutr*, 2005, 135(4):863–869.

[27] Messer JG, Cooney PT, Kipp DE, et al.Iron chelator deferoxamine alters iron-regulatory genes and proteins and suppresses osteoblast phenotype in fetal rat calvaria cells[J]. *Bone*, 2010, 46 (5):1408–1415.

[28] Zhou Y,Liu Q,Yang W, et al.Irf2 knockout causes osteoporosis by inhibition of bone remodeling[J]. *Calcif.Tissue Int.*104,70 – 78 (2019).