



## • 综述 •

## 交感神经系统参与骨质疏松发病的研究进展 \*

张孝谱 陈辉 张欣<sup>△</sup>

(同济大学附属上海市第四人民医院疼痛科, 上海 200081)

**摘要** 骨质疏松是全球范围内的重大骨骼健康问题,且骨的神经调控是当前研究领域的重点关注。交感神经系统对骨代谢具有影响作用这一观点已得到大量研究结果的支持,有望为骨质疏松的治疗带来突破性的进展。交感神经张力增高对骨质量以及骨小梁的微结构和功能有害,这一点也已得到证实。然而,交感神经系统参与骨质疏松发病的详细机制尚不明确,其影响骨代谢的具体作用机制仍有待进一步阐明。本文对交感神经系统在骨质疏松发病机制中扮演的角色作一综述,总结交感神经影响骨质疏松的多种分子机制,并从不同角度去观察交感神经在不同类型骨质疏松中的作用,为骨质疏松的防治提供新思路。

**关键词** 骨质疏松; 交感神经; 分子机制; 研究进展

### Research progress on the involvement of the sympathetic nervous system in the pathogenesis of osteoporosis \*

ZHANG Xiao-pu, CHEN Hui, ZHANG Xin<sup>△</sup>

(Department of Anesthesiology and Perioperative medicine, Shanghai Fourth People's Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200081, China)

**Abstract** Osteoporosis is a major bone health problem in the world, and the neural regulation of bone is the focus of current research. The effect of sympathetic nervous system on bone metabolism has been supported by a large number of research results, which is expected to bring breakthrough progress in the treatment of osteoporosis. It has been established that increased sympathetic nerve tone is harmful to bone quality and the microstructure and function of bone trabeculae. However, the precise mechanisms through which the sympathetic nervous system's contributes to the pathogenesis of osteoporosis remain unclear, and the specific mechanism of its effect on bone metabolism needs to be further clarified. This article reviews the role of the sympathetic nervous system in the pathogenesis of osteoporosis, summarizes the molecular mechanisms of the sympathetic nerve affecting osteoporosis, and investigates the role of the sympathetic nerve in different types of osteoporosis from different angles, thereby providing new insights for the prevention and treatment of osteoporosis.

**Keywords** osteoporosis; sympathetic nerve; molecular mechanisms; research progress

骨质疏松(osteoporosis, OP)是一个全球性的骨骼健康问题,其特征为骨量减少、骨微结构恶化及骨脆性增加,由骨形成和骨吸收失衡导致。全球有超过2亿的骨质疏松症病人,患病率为18.3%,其中女性23.1%,男性11.7%。OP所致的疼痛和脆性骨折等临床问题造成很高的致残率和死亡率,给医疗财政带来极大的压力。有效地防治OP及其并发症具有重要的社会效益<sup>[1]</sup>。然而目前国内OP的防

治现状不容乐观<sup>[2]</sup>,发病率呈逐年上升趋势。长期以来,人们主要关注内分泌激素对骨骼的影响作用,但对于神经系统的骨调控作用认识仍然有限。实际上骨组织中已被确定有神经纤维分布,这表明骨组织在某种程度受到神经系统直接或间接调控。近年来,越来越多的研究结果表明交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)在骨代谢过程中发挥重要的生物学作用。但OP发病机制复杂,在其过

\* 基金项目:上海市第四人民医院学科助推计划(SY-XKZT-2019-2002、SY-XKZT-2022-2011);虹口区卫生健康委员会临床重点扶持专科建设项目(HKZK-2020A06);虹口区公共卫生重点学科建设项目(HKGWAD202401)

△ 通信作者 张欣 zhxord@sina.com



程中 SNS 所扮演的角色及具体机制尚不明确，这成为将 SNS 作为防治 OP 全新靶点新思路的阻碍。因此，本文将对 SNS 在 OP 发病机制作用的研究进展进行综述，为 OP 的 SNS 调控寻找更充分的理论依据。

### 一、交感神经调控骨代谢的解剖基础

骨骼是一种高度矿化的器官，和人体一样经历着持续的新陈代谢。这一过程通过骨基质和骨矿物质的沉积和再吸收实现，是维持骨骼成分的稳定所必需。骨的稳态是一个高度协调的过程，依赖于成骨细胞、破骨细胞和骨细胞之间的动态平衡，这一过程称为骨代谢<sup>[3]</sup>。骨代谢受到多种因素的影响，包括激素水平变化、年龄、体力活动、药物和某些疾病。

既往普遍的观点是骨代谢主要受到自分泌或旁分泌机制调控。1966 年，Cooper 等证实有髓和无髓神经纤维存在于骨的哈佛氏系统中，使骨的神经支配成为了一种可能性 (Cooper 等 . 1966)。1984 年，研究者开始关注自主神经在骨代谢中的作用，其中 SNS 对骨的调控作用逐渐成为研究热点 (Herskovits 等 . 1984)。1988 年，Bjurholm 等对神经纤维进行免疫组化，证明了 SNS 对骨代谢的局部调节具有特定作用，为 SNS 对骨代谢的调控奠定了解剖学基础 (Bjurholm 等 . 1988)。2000 年，Karsenty 等发现瘦素通过中枢调节机制抑制骨形成，开创了骨骼-神经调控领域的新纪元 (Karsenty 等 . 2000)。此后，一些学者开始研究骨代谢与 SNS 以何种方式相互作用，但均未得出明确结论。Elefteriou 等<sup>[4]</sup> 提出假说，骨细胞中神经递质和 SNS 之间的信号转导可能通过非突触传递实现，也可能通过细胞间连接通信；成骨细胞和破骨细胞上都表达  $\beta 2$ -肾上腺素能受体 (adrenergic receptor, AR)，通过细胞间连接交流，这一研究结果支持了这一假说。尽管组织学为 SNS 调控骨代谢奠定了基础，但还有一些问题有待进一步探讨：其一，关于骨组织神经支配的研究仍然不完整，骨骼的神经支配需要得到更好地表征；其二，SNS 对不同部位骨骼作用的差别有待进一步被阐明；其三，在调节骨代谢的过程中，神经与血管的支配权重仍有待进一步揭示。总之，当前研究结果表明，骨骼是高度神经化的组织，骨组织中有感觉和交感神经纤维分布，感觉神经通过降钙素基因相关肽和 P 物质等神经递质来调节骨稳态；交感神经可分布于包括骨外膜、骨小梁、骨髓腔、骨密质的哈佛氏系统等，是骨代谢微环境的重要组成部分，也可能是 OP 的防治靶点所在，具有较高的研究意义。

### 二、交感神经影响骨代谢的分子机制

#### 1. 去甲肾上腺素

去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 和肾上腺素 (epinephrine, E) 由 SNS 分泌，与器官的 AR 结合起作用。骨骼系统中的成骨细胞和破骨细胞上均可表达  $\alpha$ 、 $\beta$ -AR。成骨细胞上的  $\beta$ -AR 被认为是 SNS 在调控骨代谢中的主要转导因子<sup>[5]</sup>。

SNS 张力增高释放 NE，激活成骨细胞上的  $\beta 2$ -AR 来抑制骨形成，并进一步诱导由成骨细胞分泌的核因子- $\kappa$ B 受体活化因子配体 (nuclear factor- $\kappa$ B receptor activating factor ligand, RANKL) 来促进破骨细胞形成<sup>[4]</sup>，从而促进骨吸收（见图 1）。Khosla 等<sup>[6]</sup> 的临床研究表明，人体骨代谢调节主要通过  $\beta 1$ -AR 实现，肾上腺素能信号通路及其神经递质不同程度地参与绝经、抑郁等多种因素导致的 OP 发展过程。

#### 2. 瘦素

瘦素 (leptin, LP) 是由白色脂肪组织分泌的一种小分子多肽类激素。最早观察到大脑调节骨代谢的现象是基于缺乏 LP 的小鼠模型，通过颅腔内注射 LP 后，可观察到小鼠骨量减少的表型 (Takeda 等 . 2002)。此后研究发现，LP 可通过不同途径完成对骨代谢的影响：脑内给予 LP 可观察到 LP 直接作用于下丘脑神经元或与下丘脑受体结合，通过增加交感神经兴奋性激活成骨细胞上的  $\beta$ -ARs，导致成骨细胞增殖分化减少，骨量降低<sup>[7]</sup>；另一条途径 LP 通过 SNS 调节骨钙素 (osteocalcin, OC) 的生成。OC 是反映成骨细胞活性的特异性指标，羧化不全的骨钙素 (under carboxylated osteocalcin, ucOC) 具有生物活性。LP 通过 SNS 使 OC 羧化，减少 ucOC 的含量，使 OC 的生物活性和代谢功能下降，从而导致成骨细胞活性降低，产生骨量减少的作用<sup>[8]</sup>。

#### 3. 大麻素

大麻素 (cannabinoid) 由 G 蛋白偶联的 CB<sub>1</sub> 和 CB<sub>2</sub> 两种受体传导，是骨代谢的关键调节因子。CB<sub>1</sub> 受体信号通路在 SNS 与骨代谢之间发挥着重要的作用。CB<sub>1</sub> 受体在骨细胞上没有表达，但存在于骨骼的交感神经末梢，可在相邻成骨细胞释放的内源性大麻素作用下，通过逆行传导来拮抗突触前交感神经元中的 CB<sub>1</sub> 受体逆行信号通路，减少 NE 的释放，抑制骨吸收<sup>[9]</sup>。

CB<sub>2</sub> 受体主要存在于外周组织成骨细胞和破骨细胞上，CB<sub>2</sub> 受体激活可增强成骨细胞前体的增殖，促进成骨细胞形成并抑制 RANKL 通路，从而抑制骨吸收。CB<sub>2</sub> 基因缺失会刺激骨代谢，但却出现骨量的丢失，导致年龄相关性 OP 样表型。

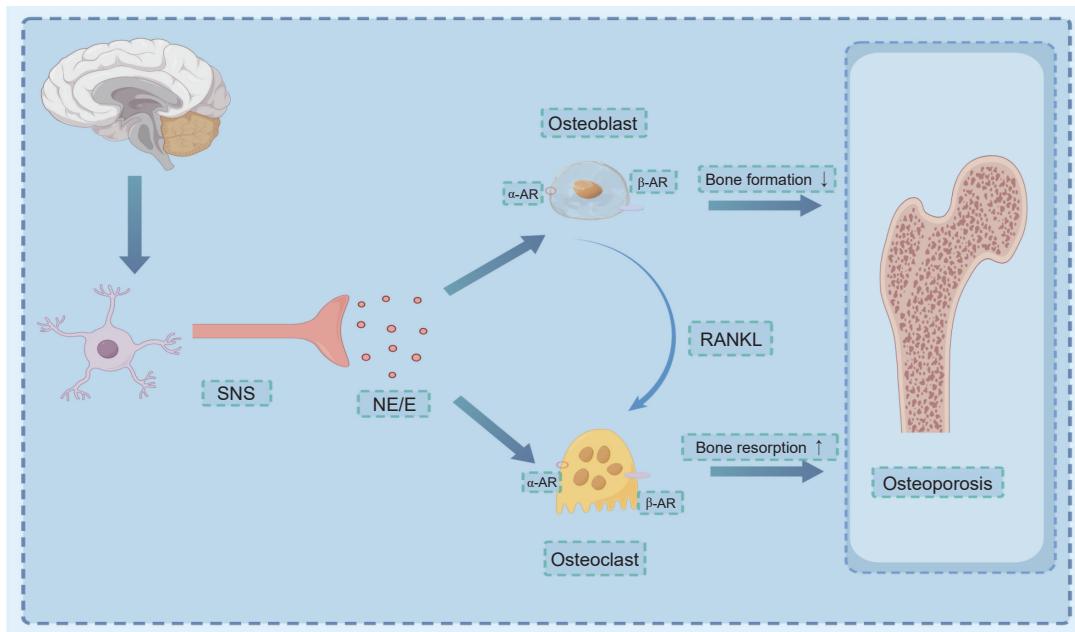
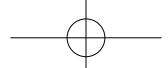


图 1 交感神经系统通过肾上腺素能受体调控骨代谢的机制

交感神经在中枢的调控下接受刺激后，释放 NE/E，作用于成骨细胞和破骨细胞上肾上腺素能受体，其中以成骨细胞上  $\beta$ -AR 为主；导致成骨细胞骨形成减少，同时还能通过成骨细胞刺激 RANKL 途径激活破骨细胞，骨吸收增强，加重骨质疏松。（在 FIGDRAW 网站上绘制）

SNS：交感神经系统；NE/E：去甲肾上腺素/肾上腺素； $\alpha$ -AR： $\alpha$  肾上腺素能受体； $\beta$ -AR： $\beta$  肾上腺素能受体；Osteoblast：成骨细胞；Osteoclast：破骨细胞；RANKL：核因子- $\kappa$ B 受体活化因子配体；Bone formation：骨形成；Bone resorption：骨吸收；Osteoporosis：骨质疏松症

#### 4.5-羟色胺

神经递质 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 又名血清素，存在于中枢及外周环境中。与骨代谢相关的 5-HT 可分为脑起源、肠起源、骨起源等，其中以脑起源介导 SNS 完成对骨代谢调节为主，成骨细胞和破骨细胞表达不同亚型的 G 蛋白偶联 5-HT 受体。

脑起源的 5-HT 由脑干网状核的 B1-B9 神经元群利用色氨酸羟化酶 2 (tryptophan hydroxylase2, TPH2) 合成。5-HT 介导的骨通路通过刺激下丘脑神经元上的 5-HT<sub>2C</sub> 受体，经钙调蛋白 CaM 信号通路活化，激活环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 (cAMP response element-binding protein, CREB)，降低交感神经张力，减少  $\beta$ 2-AR 激活对骨吸收的影响，并可通过促进成骨细胞增殖的同时抑制破骨细胞增殖分化共同作用促进骨形成（见图 2）。此外，中枢神经系统内的 5-HT 骨通路也会受到脂肪细胞产生的 LP 的负调控<sup>[10]</sup>。

#### 5. 前列腺素 E2

研究发现，肾上腺素能刺激前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 及 RANKL、白细胞介素-6 (interleukin 6, IL-6)、白细胞介素-1 (interleukin 1, IL-1)

等细胞因子，对骨代谢产生影响。在前列腺素家族中，PGE2 是一种多功能分子，不仅与疼痛相关，还对骨量有调节作用。在骨密度下降时，成骨细胞分泌的 PGE2 升高，激活感觉神经中的 PGE2 受体 4 (EP4)，通过中枢神经系统抑制交感神经活动，促进成骨细胞增殖和分化，从而影响骨形成<sup>[11]</sup>。此外，感觉神经可通过感知骨密度变化、机械应力和代谢活动来控制骨稳态。在成年小鼠感觉神经元去除模型中，出现交感神经张力增强，可通过增加成骨细胞分泌的 RANKL 来刺激破骨细胞形成，促进骨吸收，而使用  $\beta$ 2-AR 抑制剂普萘洛尔则可以缓解这种骨丢失。目前尚不清楚 PGE2 信号是否通过脊髓背根神经节或下丘脑中枢神经系统、或两者共同来调节骨的交感神经张力<sup>[11]</sup>。

#### 6. 骨形态发生蛋白

骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic proteins, BMPs) 是转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 超家族的成员，是多功能细胞因子，在单核细胞、神经元等细胞中具有生物活性，可促进软骨和骨形态的发生、分化等。研究报道交感神经元中检测到 BMPs 表达，并证实交感神经分泌 BMPs。此外交感神经通过 BMP-2 和 BMP-6 信号通路促进成骨细胞分化和成熟<sup>[12]</sup>。

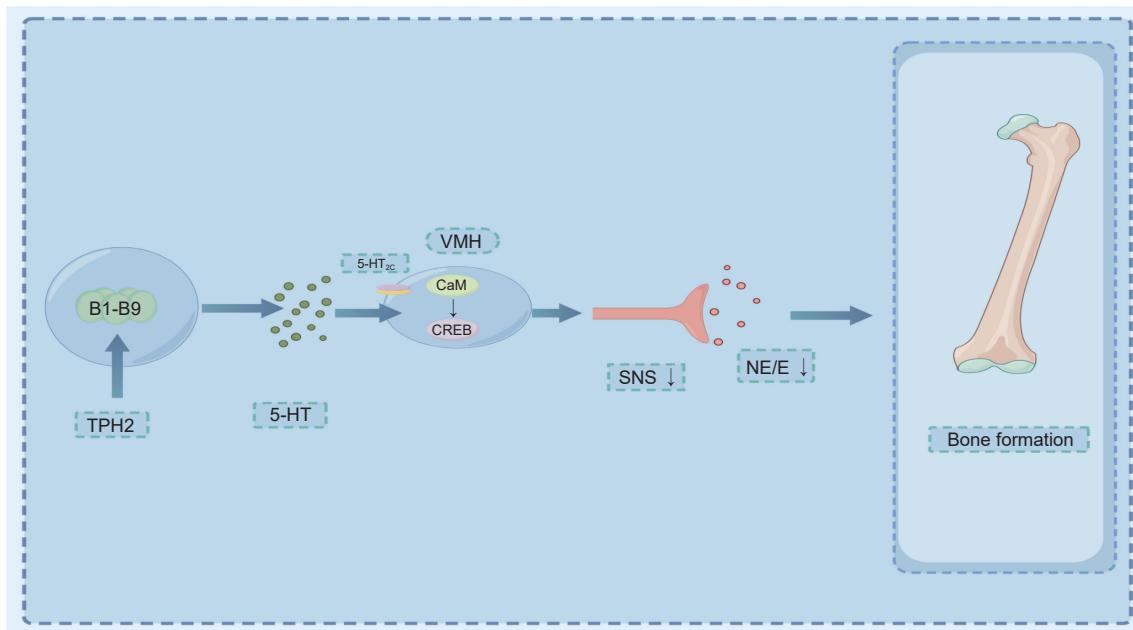
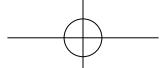


图 2 5-羟色胺通过下丘脑神经元调控骨代谢的机制

中枢中的脑干网状核 B1-B9 神经元群结合色氨酸羟化酶 2 合成 5-HT。在骨通路中，脑起源合成的 5-HT 通过与下丘脑内侧核区域上的 5-HT<sub>2C</sub> 受体结合，进一步激活环磷酸腺苷反应元件结合蛋白降低交感神经的兴奋性，达到促进骨形成作用。（在 FIGDRAW 网站上绘制）

B1-B9：脑干网状核的 B1-B9 神经元群；TPH2：色氨酸羟化酶 2；5-HT：5-羟色胺；VMH：下丘脑腹内侧核；CaM：钙调蛋白；CREB：环磷酸腺苷反应元件结合蛋白；5-HT<sub>2C</sub>：5-羟色胺 2C 受体；SNS：交感神经系统；NE/E：去甲肾上腺素/肾上腺素；Bone formation：骨形成

### 三、交感神经对不同类型骨质疏松的影响

#### 1. 原发性骨质疏松

(1) 绝经后骨质疏松 (postmenopausal osteoporosis, PMPO)：PMPO 是由于卵巢切除或绝经期卵巢功能丧失、雌激素缺乏导致破骨细胞数量增加、骨吸收增强，同时雌激素受体诱导成骨细胞凋亡的一种骨代谢疾病。Rossouw 等研究发现雌激素、细胞因子及交感神经系统变化可影响绝经后骨质流失 (Rossouw 等 . 2002)。一些相关基础研究表明，交感神经系统可能介导雌激素缺乏对骨密度的影响。 $\beta$ -AR 阻滞剂普萘洛尔治疗去卵巢后的野生型小鼠，可使其骨量增长，避免骨质流失所致的严重危害<sup>[13]</sup>。

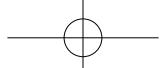
(2) 老年性骨质疏松 (senile osteoporosis, SOP)：SOP 主要影响 75 岁以上人群，其特征为骨吸收减少、骨形成减少及骨转换率低。Nuti 等<sup>[14]</sup>研究表明，衰老是骨量丢失和脆性骨折发生的关键驱动因素，随着年龄的增长发生骨量丢失是各种分子和细胞机制汇合的结果。Vignaux 等<sup>[15]</sup>研究发现，前庭功能障碍在老年人中很普遍，衰老引起的前庭神经元异常在一定程度上存在交感神经反射，激活成骨细胞上  $\beta$ 2-AR，影响骨代谢，导致骨折风险增加。

#### (3) 特发性骨质疏松 (idiopathic osteoporosis, IOP)：

IOP 主要见于儿童和青少年，发病率较低，表现为成骨细胞骨沉积与破骨细胞骨吸收的失衡，其发病机制复杂多样。从交感神经通路分析发现，SNS 的兴奋性可通过释放到循环中 NE 和 E 测得，而维生素 D 的消耗会导致循环中 NE 的水平升高 (Baksi 等 . 1984)；此后，研究发现补充维生素 D 和钙剂影响 SNS 的活性，对骨代谢和骨量产生积极影响<sup>[16]</sup>。

#### 2. 继发性骨质疏松

(1) 脊髓损伤后骨质疏松 (spinal cord injury-induced osteoporosis)：脊髓损伤后几乎所有病人都会出现 OP，曾认为其机制与肢体长期固定、废用引起的机械负荷缺失有关，具体机制包括成骨细胞形成受抑制、破骨细胞活性增加、骨形成减少、骨吸收增加等。近期研究表明，SNS、激素及骨内神经血管失调对其发病机制均有贡献<sup>[17]</sup>。脊髓损伤后，中枢到外周的交感神经环路也部分或完全中断，减弱的交感神经活动导致调控骨代谢的神经递质显著减少，中断的交感神经影响骨骼肌肉血管舒缩功能，导致受损区域毛细血管通畅性受阻、营养性血流减少、气体交换减少，破坏骨组织内皮表面的局部微



环境并增加成纤维细胞形成，促进破骨细胞形成，加重骨吸收<sup>[18]</sup>。

(2) 废用性骨质疏松 (unloading-induced osteoporosis): 指局部骨骼不受力或全身固定而导致的骨量丢失状态，多见于脊髓损伤、神经肌肉障碍、长期卧床者及长时间处于太空微重力环境下的宇航员等。由于长时间缺乏机械刺激，导致骨量流失，其详细机制尚不清楚<sup>[19]</sup>。在机械负荷下，成骨细胞分泌 PGE2 增加，可直接诱导 SNS 输出调节降低；在机械卸载时，骨髓中 PGE2 水平较低，刺激下丘脑中酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 和神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 表达增加，引起交感神经张力升高，诱导破骨细胞介导的骨吸收的发生<sup>[20]</sup>。值得注意的是，在微重力环境下前庭功能也会受到影响，通过交感神经反射，激活成骨细胞上的  $\beta$ 2-AR，增加骨质疏松风险<sup>[15]</sup>。

(3) 抑郁后骨质疏松 (depression-induced osteoporosis): 抑郁是神经系统与内分泌系统相互交织的一种复杂心理状态。最早由 Schweiger 发现抑郁症与骨量丢失有关 (Schweiger 等 . 1994)。关于抑郁与 OP 的前瞻性临床研究表明，长期抑郁心理是骨量丢失的风险因素之一。成骨细胞和破骨细胞上具有 NPY 和 NE 受体，在抑郁的心理状态下，SNS 活性显著增高，NE 释放增多，NPY 过量表达，通过下丘脑 Y1 受体和骨母细胞 Y2 受体介导抑制骨形成，导致骨量丢失<sup>[21]</sup>。神经内分泌机制中下丘脑-垂体-肾上腺轴失调在抑郁后 OP 中发挥着关键作用。儿茶酚胺的合成可使下丘脑-垂体-肾上腺轴敏感化，促进皮质醇的分泌，高皮质醇血症促进破骨细胞活性，抑制成骨细胞分化，加速骨量丢失<sup>[22]</sup>。

(4) 烧伤后骨质疏松 (burn-induced osteoporosis): 烧伤导致的 OP 已被证实普遍存在，烧伤病人出现的 SNS 功能紊乱与骨密度有显著的关联性。在烧伤急性损伤阶段，一方面因 SNS 功能障碍和儿茶酚胺释放增加，骨形成和骨吸收的状态失衡，另一方面儿茶酚胺和糖皮质激素水平升高出现高代谢反应以及钙代谢紊乱和甲状腺功能亢进，导致骨量丢失<sup>[23]</sup>。皮肤交感反应实验 (skin sympathetic response, SSR) 是一种可靠的测试方法，具有良好的敏感性和特异性，可用来评估烧伤病人早期交感神经功能紊乱的情况。

(5) 慢性心衰后骨质疏松 (chronic heart failure-induced osteoporosis): 研究发现心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 增加 OP 病人脆性骨折的风险，低骨密度预示着 CHF 的高发生率，这些研究结果预

示着 CHF 和 OP 之间的联系。长期交感紧张影响心血管功能，促使高血压的发展，导致 CHF 的形成，而长期交感紧张的病人也表现出更多的骨量损失，SNS 已被认为是 OP 和 CHF 之间的共同致病机制。CHF 会导致 OP，但机制尚不清楚，可能与交感神经节后神经元释放儿茶酚胺，通过激活 cAMP 反应元件达到抑制成骨细胞转录因子以及增强 RANKL 相关<sup>[24]</sup>。基于大鼠横行主动脉缩窄诱导模型研究交感神经切除术在骨代谢中的影响，CHF 相关的骨量流失则可能与  $\alpha$ -AR、OC 表达的下调有关，并与  $\beta$ 1、 $\beta$ 2-AR、RANKL 表达上调等多种机制相关。

#### 四、交感神经与骨质疏松的研究前沿进展

##### 1. 细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EV)

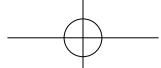
EV 是生物体所有细胞释放的纳米颗粒。根据其生物发生机制，EV 可分为 3 类：小型 EV (也称为外泌体)、中/大型 EV (微囊泡)、凋亡小体。研究发现，EV 可作为疾病中细胞间相互联系的关键调节剂，也可能是诱导 OP 的重要介质<sup>[24]</sup>。成骨细胞分泌的 EV 高表达 miR-503-3p，抑制 RANK/RANKL 信号通路，抑制破骨细胞功能<sup>[25]</sup>；破骨细胞分泌的 EV 表达 miR-214 激活转录因子 4 及表达 miR-23a-5p，通过 Runx2 抑制成骨细胞，导致骨量丢失<sup>[26]</sup>。

##### 2. 神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine neoplasms, NEN)

任何组织器官都有可能具有以胚胎学神经元为起源的内分泌肿瘤。PPGLs 是罕见的产生儿茶酚胺的神经内分泌肿瘤，儿茶酚胺被认为是 SNS 的主要神经递质和  $\beta$ 2-AR 激活剂，而 PPGLs 则被认为是导致继发性 OP 的新原因<sup>[27]</sup>。Ghemigian 等<sup>[28]</sup> 研究发现，儿茶酚胺是骨代谢的重要调节因子，通过  $\beta$ 2-AR 引起骨代谢失衡。儿茶酚胺分泌过多及 SNS 过度刺激影响骨小梁的微结构、增加骨吸收速率、降低骨密度，从而导致特定部位脆性骨折风险增加；同时还发现嗜铬细胞瘤是理想的人类疾病模型，可用于研究 SNS 过度刺激导致 OP 的发病机制。

##### 3. Sirtuin1 因子 (SIRT1)

Sirtuins 是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD) 的一个家族，SIRT1 是一种依赖 NAD<sup>+</sup> 的蛋白脱乙酰酶，可参与内分泌、代谢、氧化应激和衰老等生理过程，近年来受到广泛关注。SIRT1 起到整合细胞内和细胞间信号转导，提高生物代谢率并抗衰老、延长寿命等作用。Braudy 等<sup>[29]</sup> 研究发现，SIRT1 在脑中广泛表达，与 SNS 活性类似。此外，相关研究结果表明，SIRT1 通过增加 Runx2、OC 等表达，以及抑制 NF- $\kappa$ B 活性进而调



节成骨细胞与破骨细胞比例来维持骨形成和吸收之间的平衡<sup>[30]</sup>。

Luo 等<sup>[31]</sup>研究发现, SIRT1 转基因模型鼠中 SIRT1 过表达增加了成骨细胞中的 SNS 信号转导, 通过释放 NE 作用于成骨细胞上  $\beta$ 2-AR, 增加 Per1、Per2、Cry1、RANKL 等因子的表达, 刺激破骨细胞的数量增加, 导致骨量减少; 而在小鼠大脑中注射腺病毒导致 SIRT1 失活可降低 SNS 信号传导, 增加骨量的积累。这些研究结果为 SIRT1 成为 OP 治疗的新靶点提供了一定的理论依据。

#### 4. 棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT)

BAT 又称褐色脂肪组织, 含有大量线粒体, 具有燃烧脂肪和产热功能。研究已经证明 BAT 活性与骨量呈正相关。一项关于 BAT 功能受损模型——Misty 小鼠的研究显示, 小鼠皮质骨和松质骨骨量下降与 SNS 张力升高相关<sup>[32]</sup>, 提示 BAT、SNS 及 OP 三者之间可能存在联系, 但详细机制有待进一步明确。

#### 5. 嘧呤信号分子 (purinergic signalling)

嘌呤能信号转导是由细胞外 ATP 或其水解产物与嘌呤能受体结合引起的。ATP 作为 SNS 的兴奋性递质, 在外周及中枢神经系统的大部分突触联系中起着重要作用, 可通过影响嘌呤受体, 参与细胞增殖、分化及再生过程。研究发现嘌呤能信号转导在 OP 发生过程中的作用与嘌呤能 P2 受体相关, 破骨细胞上存在 P2X 和 P2Y 受体, 而成骨细胞上只存在 P2Y 受体。遗传研究发现 P2 多态性与 OP 风险增加存在相关性<sup>[33]</sup>。

#### 6. 孤束核 (nucleus tractus solitarius, NTS) 及 AGRP 神经元

近期 Yang 等<sup>[34]</sup>研究发现, NTS 中的 SNS 可用于调节应激诱导的骨量丢失。NTS 位于背内侧下丘脑的下游, SF1 神经元是 NTS 的一个子区域, 包含并支配 Vglut2 神经元, 调节 SNS 活性。刺激 Vglut2 神经元导致 SNS 兴奋增强、NE 释放增多, 导致骨量丢失。研究者还观察到终纹状核-下丘脑神经投射区域的激活可通过 SNS 和释放 NE, 诱导骨量丢失; 弓状核中的 AGRP 神经元也可通过 SNS 调节骨量。

#### 五、小结

OP 是一种严重的、慢性的、进行性的全身性疾病, 其发病机制复杂, 病因多样。目前 FDA 批准应用于临床 OP 的治疗策略均存在不同程度的局限性, 面临着一定的瓶颈。尽管新药仍在不断研发, 但随着临床上的应用, 疗效和并发症情况仍不尽如

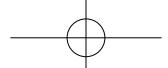
人意。随着神经调节骨代谢的研究不断地深入, 骨的神经调控途径在未来有望为防治 OP 提供崭新的方法, 成为内分泌治疗的重要补充。SNS 与骨代谢之间的关系密切, 有不少学者已经开展了关于  $\beta$ -AR 阻滞剂对 OP 治疗作用的临床研究, 足以体现通过 SNS 调控途径干预 OP 对于临床的应用价值。通过 SNS 干预 OP, 已经成为一种可能性, 在未来可能为 OP 的临床治疗提供更为多样化和个性化的治疗方式。正因如此, SNS 参与 OP 发病的详细机制是一个具有广阔前景且意义重大的研究领域。

对近年来 SNS 参与 OP 发病的相关研究的回顾表明, SNS 调控骨代谢存在确切的解剖基础; SNS 释放的多种神经递质对骨代谢具有直接或间接的调节作用; 对于不同类型的 OP, SNS 在其发病环节中均能扮演一定的作用角色; 在中枢, SNS 能够衔接下丘脑孤束核、AGRP 神经元等区域, 其释放的多种神经递质作用于骨骼系统, 达到对骨量的直接调节作用; 在外周 SNS 受到刺激同样也可不同程度地对骨代谢产生调节作用; 在分子层面, SNS 可通过多种信号通路发挥对骨代谢的调控作用。然而, 目前关于 SNS 参与 OP 发病的直接作用机制的研究结果尚有限或证据力尚不充分, 但这也使该研究领域颇具探索意义。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

#### 参 考 文 献

- [1] Salari N, Ghasemi H, Mohammadi L, et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis[J]. J Orthop Surg Res, 2021, 16(1):609.
- [2] 龙浩, 艾龙, 李志鹏, 等. 药物联合治疗绝经后骨质疏松性腰背痛的临床研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(12):949-951.
- [3] Suzuki A, Minamide M, Iwaya C, et al. Role of metabolism in bone development and homeostasis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(23):8992.
- [4] Elefteriou F, Campbell P, Ma Y. Control of bone remodeling by the peripheral sympathetic nervous system[J]. Calcif Tissue Int, 2014, 94(1):140-151.
- [5] Elefteriou F. Impact of the autonomic nervous system on the skeleton[J]. Physiol Rev, 2018, 98(3):1083-1112.
- [6] Khosla S, Drake MT, Volkman TL, et al. Sympathetic  $\beta$ 1-adrenergic signaling contributes to regulation of human bone metabolism[J]. J Clin Invest, 2018, 128(11):4832-4842.
- [7] Karsenty G. The central regulation of bone mass: genetic evidence and molecular bases[J]. Handb Exp



- Pharmacol, 2020, 262:309-323.
- [8] Karsenty G, Khosla S. The crosstalk between bone remodeling and energy metabolism: a translational perspective[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(6):805-817.
- [9] Deis S, Srivastava RK, Ruiz de Azua I, et al. Age-related regulation of bone formation by the sympathetic cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor[J]. *Bone*, 2018, 108:34-42.
- [10] Oury F, Yadav VK, Wang Y, et al. CREB mediates brain serotonin regulation of bone mass through its expression in ventromedial hypothalamic neurons[J]. *Genes Dev*, 2010, 24(20):2330-2342.
- [11] Chen H, Hu B, Lv X, et al. Prostaglandin E2 mediates sensory nerve regulation of bone homeostasis[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):181.
- [12] He JY, Zheng XF, Jiang SD, et al. Sympathetic neuron can promote osteoblast differentiation through BMP signaling pathway[J]. *Cell Signal*, 2013, 25(6):1372-1378.
- [13] Bonnet N, Benhamou CL, Malaval L, et al. Low dose beta-blocker prevents ovariectomy-induced bone loss in rats without affecting heart functions[J]. *J Cell Physiol*, 2008, 217(3):819-827.
- [14] Nuti R, Brandi ML, Checchia G, et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures[J]. *Intern Emerg Med*, 2019, 14(1):85-102.
- [15] Vignaux G, Ndong JD, Perrien DS, et al. Inner ear vestibular signals regulate bone remodeling via the sympathetic nervous system[J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(6):1103-1111.
- [16] Tønnesen R, Schwarz P, Hovind P, et al. Modulation of the sympathetic nervous system in youngsters by vitamin-D supplementation[J]. *Physiol Rep*, 2018, 6(7):e13635.
- [17] Soleyman-Jahi S, Yousefian A, Maheronnaghsh R, et al. Evidence-based prevention and treatment of osteoporosis after spinal cord injury: a systematic review[J]. *Eur Spine J*, 2018, 27(8):1798-1814.
- [18] Dimitri P, Rosen C. The central nervous system and bone metabolism: an evolving story[J]. *Calcif Tissue Int*, 2017, 100(5):476-485.
- [19] Li X, Han L, Nookaei I, et al. Stimulation of Piezo1 by mechanical signals promotes bone anabolism[J]. *Elife*, 2019, 8:e49631.
- [20] Wang L, You X, Lotinun S, et al. Mechanical sensing protein PIEZO1 regulates bone homeostasis via osteoblast-osteoclast crosstalk[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):282.
- [21] Ng JS, Chin KY. Potential mechanisms linking psychological stress to bone health[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(3):604-614.
- [22] Muschitz GK, Schwabegger E, Kocjan R, et al. Early and sustained changes in bone metabolism after severe burn injury[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(4):1506-1515.
- [23] Guan Z, Yuan W, Jia J, et al. Bone mass loss in chronic heart failure is associated with sympathetic nerve activation[J]. *Bone*, 2023, 166:116596.
- [24] Bellavia D, Raimondi L, Costa V, et al. Engineered exosomes: a new promise for the management of musculoskeletal diseases[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Gen Subj*, 2018, 1862:1893-1901.
- [25] Cui Y, Luan J, Li H, et al. Exosomes derived from mineralizing osteoblasts promote ST2 cell osteogenic differentiation by alteration of microRNA expression[J]. *FEBS Lett*, 2016, 590(1):185-192.
- [26] Yang JX, Xie P, Li YS, et al. Osteoclast-derived miR-23a-5p-containing exosomes inhibit osteogenic differentiation by regulating Runx2[J]. *Cell Signal*, 2020, 70:109504.
- [27] Yokomoto-Umakoshi M, Umakoshi H, Fukumoto T, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an emerging cause of secondary osteoporosis[J]. *Bone*, 2020, 133:115221.
- [28] Ghemigian A, Carsote M, Sandru F, et al. Neuroendocrine neoplasia and bone (Review)[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(5):1219.
- [29] Braidy N, Poljak A, Grant R, et al. Differential expression of sirtuins in the aging rat brain[J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9:167.
- [30] Zhao M, Ko SY, Garrett IR, et al. The polyphenol resveratrol promotes skeletal growth in mice through a sirtuin 1-bone morphogenic protein 2 longevity axis[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(21):4183-4192.
- [31] Luo N, Mosialou I, Capulli M, et al. A neuronal action of sirtuin 1 suppresses bone mass in young and aging mice[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(23):e152868.
- [32] Motyl KJ, Bishop KA, DeMambro VE, et al. Altered thermogenesis and impaired bone remodeling in misty mice[J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(9):1885-1897.
- [33] Burnstock G. Introduction to purinergic signaling[J]. *Methods Mol Biol*, 2020, 2041:1-15.
- [34] Yang F, Liu Y, Chen S, et al. A GABAergic neural circuit in the ventromedial hypothalamus mediates chronic stress-induced bone loss[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(12):6539-6554.