

神经多肽 SP 在骨组织代谢过程中的研究进展

苏红化, 张晓蓉

(昆明医科大学附属口腔医院正畸科, 云南 昆明 650031)

[摘要] 神经多肽 SP (substance P, SP) 是一种重要的神经调质, 在骨组织代谢中起着重要的调节作用. 其中 SP 主要通过影响骨源性细胞或影响骨发生过程中重要细胞因子的生物活性来影响骨组织代谢过程. 目前 SP 对成骨效应及破骨效应的作用尚存在争议. 就神经多肽 SP 在骨代谢过程中的作用作一综述.

[关键词] SP; 软骨细胞; 成骨细胞; 破骨细胞

[中图分类号] R783.9 [文献标识码] A [文章编号] 1003-4706 (2013) 05-0170-03

Research Progress of Substance P on Bone Metabolism

SU Hong-hua, ZHANG Xiao-rong

(Dept. of Orthodontics, The Affiliated Stomatology Hospital of Kunming Medical University,
Kunming Yunnan 650031, China)

[Abstract] Substance P (SP) is an important member of the tachykinin family of neuropeptides, which work as a neuromodulator during bone metabolism. SP takes part in bone metabolism by affecting the activities of osteogenic stem cells and correlative cell factors. However, the effect of SP on bone formation and bone resorption remains controversy. This article reviews the effect of SP on bone metabolism.

[Key words] Substance P; Chondrocyte; Osteoblast; Osteoclast

与身体其他组织一样, 骨组织在代谢 (包括骨生成及骨改建) 过程中, 受到多种神经调质、细胞因子及激素的调节. 其中神经多肽 (substance P, SP) 是一种重要的神经调质. SP 是由 von Euler and Gaddum 在 1931 年发现的, 当时提取出的这种物质能够促使血压下降, 肠的平滑肌细胞收缩, 由于这个生物活性物质具有较强大的效能, 所以将其命名为 Substance P (有 Power 的意思)^[1]. SP 是速激肽家族成员之一, 其他的速激肽家族成员包括神经激肽 A (NKA)、神经激肽 B (NKB)、神经肽 K 和神经肽 α , 这些速激肽家族的分子有一个共同的 C 末端. 它有 3 种不同的受体: 神经激肽 -1 受体 (NK1-R), 神经激肽 -2 受体 (NK2-R), 神经激肽 -3 受体 (NK3-R), 其中 SP 对 NK1-R 的亲合力极高, SP 的许多生物活性都是通过 NK1-R 这种受体完成的^[2]. SP 多肽主要集中在无髓鞘的 C 神

经感觉纤维上, 大多数位于神经节的后根中由 B 型神经元细胞合成, 通过中枢神经系统及外周神经系统运输到身体的其他部位, 参与相应的生理活动. 研究表明 SP 通过其受体参与血管的舒张、分泌物的外渗、平滑肌的收缩、疼痛的传递、血管再生及骨代谢的过程. 含有 SP 的感觉神经纤维在中枢神经系统及外周神经系统都有广泛的分布^[1]. 应用免疫组织化学的检测方法, 在骨细胞的周围发现含有 SP 神经纤维, 尤其在骨生成的活跃部位含量较多, 如骨骺板、骨膜下及骨髓. 这表明了 SP 参与骨代谢过程^[3]. 而 SP 相应受体 NK1-R 也在骨组织中相应的细胞上有表达, 比如软骨细胞、骨细胞、成骨细胞及破骨细胞. 综上所述, 含 SP 神经调质的神经纤维及其相应的受体 NK1-R 在骨组织中都有大量的分布, 这也从一定程度上表明了 SP/NK1-R 通路参与骨组织代谢活动.

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81060089)

[作者简介] 苏红化 (1986~), 女, 云南大理市人, 在读硕士研究生, 主要从事错颌畸形的病因及矫正治疗的研究工作.

[通讯作者] 张晓蓉. E-mail: xiaorongzhang36@hotmail.com

1 在骨生成方面

软骨内成骨是一种较为常见骨生成的方式, 与永久性软骨不同, 暂时性软骨最终将被骨组织取代, 骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 是一类具有多向分化潜能的细胞, 在特定条件下可分化为成骨细胞及软骨细胞等. 有研究发现, 骨髓间充质干细胞表面存在多种神经多肽的受体, 包括降钙素基因相关肽、SP 物质和血管活性肠肽受体^[4]. SP 物质通过与间充质干细胞表面的 NK1-R 受体结合来调控间充质干细胞的分化. 骨组织的生成过程就是由造血系统将骨髓间充质干细胞运输到骨生成的部位, 分化形成暂时性的软骨细胞, 软骨细胞增殖、分化, 在软骨形成后期, 相继的血管向内生长, 引起软骨骨化, 最终通过软骨内成骨的方式形成骨组织. 一些学者已经注意到神经多肽 SP 影响软骨内成骨的过程, 在骨松质中血管壁上发现有大量含有 SP 细小的感觉神经纤维^[5]. 柳达等人发现在间充质干细胞 (MSCs) 上有 SP 的受体 NK1-R 表达, SP 通过 NK1 受体对间充质干细胞的增殖及分化产生影响^[6]. 最近的研究表明: 交感神经分泌的神经调质 SP 调节软骨细胞的代谢活动, 促进软骨细胞的增殖, 其可能是通过调节局部血流量来影响软骨内成骨作用, 以上研究表明 SP 在骨生成方面有一定的影响, 这在软骨细胞再生的医学中有可能将是一个突破点^[7]. 此外透明软骨里由于没有血管也没有神经, 这个可能是其保持高度软骨分化的必须条件. 但是 SP 对正常的关节软骨没有任何的刺激效应, 其中 Im 等通过报道了 SP 对成人正常关节软骨细胞没有增殖效应^[8]. 这些研究揭示了 SP 多肽促进中胚层的细胞增殖参与骨生成活动, 在骨生长中刺激前体细胞的增殖. 但是在成年人中, 组织及器官一旦形成, 那么 SP 的增殖效应就停止^[9]. 但是在病理条件下, SP 物质会刺激软骨降解酶如 MMP-13 的产生, 增加基质的降解, 抑制蛋白聚糖沉淀, 打破软骨的动态平衡^[8]. 这也说明了在正常情况下, SP 对软骨内成骨有刺激效应, 促进骨生成, 对骨发生有重要作用, 但对于永久性软骨 (关节软骨) 就没有刺激效应, SP 在维持正常软骨关节面起着一定的作用. 最近的研究学者发现了机械力会影响软骨细胞及间充质干细胞表达 SP 受体的过程^[10], 这也从侧面解释了机械负荷会影响骨发生, 但是具体的机制尚不明确, 有待进一步研究.

2 在骨改建方面

当骨组织受到外界机械刺激 (比如外伤撞击力、正畸矫形力等), 骨组织会发生生理性或病理性的改建, 这里主要是指骨组织生理性改建: 骨更新和骨转化.

目前 SP 在局部骨更新代谢中的作用效应是矛盾的, 其成骨效应和破骨效应仍存在争议, 在之前研究中已经证实了, SP 的受体 NK1-R 在成骨细胞及破骨细胞上都有表达, 但是最近 Goto 等研究发现老鼠颅盖的成骨细胞在分化的早期不能表达 NK1-R, 但当成骨细胞沿着成骨细胞系进一步分化, 在晚期分化的细胞上, 会发现 NK1-R 的 mRNA 及蛋白质表达^[11]. 这在一定程度上说明了 SP 对成骨细胞及破骨细胞都有相应的作用, 其具体的正调节或负调节的机制目前尚不清楚. 有学者报道了在骨组织再生过程中, 神经多肽 SP 的增加刺激骨的生成, 而在骨组织重建过程中, 神经多肽 SP 的增加却促进骨的吸收^[12]. 一些学者通过体外研究证实了 SP 促进破骨细胞分化、成熟, 增强其骨吸收活性^[9]. 而另一些学者则在实验中发现 SP 多肽对成骨细胞有刺激效应, SP 通过 NK1-R 受体直接作用于成骨细胞, 刺激成骨细胞增殖, 增加成骨细胞的形成^[11], SP 也能促进成骨细胞产生 cAMP^[13], 促进成骨效应. SP 物质可调控前成骨细胞分化过程中转录因子 Osterix 基因表达, 促进前成骨细胞向成骨细胞分化. SP 物质对 Osterix 基因表达的调控依赖于 SP 物质的 NK1 受体^[14]. 也有学者发现 SP 对成骨细胞及破骨细胞都有正调节的作用^[15]. 还有学者在体外研究中发现 SP 在某种环境下会促进骨吸收, 刺激破骨细胞的形成, 抑制成骨细胞的分化^[16]. 最近研究发现体外研究 SP 多肽能促进成骨细胞及破骨细胞的分化及功能, 在体内的研究中 SP 多肽能调节局部骨更新^[9]. 不过一些学者已经指出了笔者将过多的注意力放在研究 SP 是如何刺激骨诱裂及骨吸收上, 而较少注意到 SP 在体外也有成骨效应, 但有研究表明神经多肽 SP 的成骨效应与 SP 的浓度息息相关^[17]. 从先前这些学者的研究中, 我们可以推测 SP 对骨更新相关细胞 (破骨细胞及成骨细胞) 都有效应, 其作用的效应在不同的条件下有不同的结果.

神经多肽 SP 不仅通过影响骨代谢相关细胞的生物活性, 而且还会影响骨发生过程中重要细胞因子的生物活性来影响骨组织代谢过程. SP 物质可通过影响不同细胞因子及生长因子的合成间接

地影响骨组织的代谢^[18]。RANKL/RANK/OPG 通路是骨代谢中重要的通路, SP 对此通路信号的转导也有一定的影响, 有学者在自溶性骨吸收研究中发现: SP 抑制 RANKL mRNA 的表达, 对 OPG 的基因转录有正调节作用^[19]。虽然 SP 在骨诱裂过程中是怎么调节的, 以及对成骨细胞及破骨细胞的具体作用, 至今尚不清晰, 但是大多数学者已经证实 SP 能增强破骨细胞系的前体细胞对 RANKL 的反应, 研究中发现破骨细胞前体细胞在 SP 的刺激下不管是在细胞质还是在细胞核上, NF- κ B 的亚基 p65 易位增加了^[20]。有学者对 SP 对 RANKL 的影响条件作了研究, 通过实验证实了 SP 促进 NF- κ B 的活性需要细胞内的钙离子浓度瞬间升高, 因此在巨噬细胞及破骨细胞细胞内钙离子活化及年度的改变是 SP 激活 NF- κ B 的必须条件^[21]。这也从一个侧面说明了神经多肽 SP 可间接的通过 RANKL/RANK/OPG 通路影响骨组织的代谢活动。

综上所述, SP 主要通过影响间充质干细胞、软骨细胞等骨源性细胞的生物活性来影响骨生成过程; SP 也通过影响成骨细胞、破骨细胞等骨代谢细胞来影响骨组织代谢过程; SP 也可以间接通过影响骨代谢过程中重要细胞因子的生物活性来影响骨组织代谢。但是 SP 在成骨效应及破骨效应方面未达成共识, 这是将来研究的重点之一。

[参考文献]

- [1] VON EULER U S, GADDUM J H. An unidentified depressor substance in certain tissue extracts [J]. *J Physiol*, 1931, 72(1):74 - 89.
- [2] TAKEDA Y, CHOU K B, TAKEDA J, et al. Molecular cloning, structural characterization and functional expression of the human substance P receptor [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991, 179(3):1 232 - 1 240.
- [3] HONG H S, LEE J, LEE E, et al. A new role of substance P as an injury-inducible messenger for mobilization of CD29(+)stromal-like cells[J]. *Nat Med*, 2009, 15:425 - 435.
- [4] SHOJI T, II M, MIFUNE Y, et al. Local transplantation of human multipotent adipose derived stem cells accelerates fracture healing via enhanced osteogenesis and angiogenesis[J]. *Lab Invest*, 2010, 90(4):637 - 649.
- [5] IMAI S, MATSUSUE Y. Neuronal regulation of bone metabolism and anabolism: calcitonin gene-related peptide, substance P, and tyrosine hydroxylase-containing nerves and the bone[J]. *Microsc Res Tech*, 2002, 58(2):61 - 69.
- [6] 柳达, 王广斌, 刘忠厚, 等. P物质对脊髓损伤大鼠骨髓间充质干细胞源性成骨细胞增殖的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2010, 3(5):313 - 317.
- [7] ALFRED OPOLKA, RAINER H, STRAUB, et al. Substance P and norepinephrine modulate murine chondrocyte proliferation and apoptosis [J]. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*, 2012, 64(3): 729 - 739.
- [8] IM HJ, LI X, MUDDASANI P, et al. Basic fibroblast growth factor accelerates matrix degradation via a neuro-endocrine pathway in human adult articular chondrocytes [J]. *J Cell Physiol*, 2008, 215(2):452 - 463.
- [9] WANG L, ZHAO R, SHI X, et al. Substance P stimulates bone marrow stromal cell osteogenic activity, osteoclast differentiation, and resorption activity in vitro [J]. *Bone*, 2009, 45(2):309 - 320.
- [10] BRING D K, RENO C, RENSTROM P, et al. Joint immobilization reduces the expression of sensory neuropeptide receptors and impairs healing after tendon rupture in a rat model [J]. *J Orthop Res*, 2009, 27(2): 274 - 280.
- [11] GOTO T, NAKAO K, GUNJIGAKE K K, et al. Tance P stimulates late-stage rat osteoblastic bone formation through neurokinin-1 receptors [J]. *Neuropeptides*, 2007, 41(1):25 - 31.
- [12] JIAN L I, MAHMOOD AHMED, JONAS BERGSTROM, et al. Occurrence of substance P in bone repair under different Load comparison of straight and angulated fracture in rat tibia[J]. *J Orthop Res*, 2010, 28(12):1 643 - 1 650.
- [13] JONES K B, MOLLANO A V, MORCUENDE J A, et al. Bone and brain: a review of neural, hormonal and musculoskeletal connections [J]. *The Iowa Orthopedic Journal*, 2008, 24:123 - 132.
- [14] 孙海鹰, 刘强, 郭敏锋, 等. 神经递质P物质通过调控转录因子Osterix的表达促进成骨细胞分化[J]. *西安交通大学学报*, 2009, 30(6):716 - 719.
- [15] LERNER U H, PERSSON E. Osteotropic effects by the neuropeptides calcitonin gene-related peptide, substance P and vasoactive intestinal peptide [J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2008, 8(2):154 - 165.
- [16] 柳达, 黄瑛, 刘忠厚, 等. 经肽P物质调控脊髓损伤大鼠骨髓间充质干细胞源性成骨细胞RANKL/OPG的表达[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2010, 6(6):415 - 419.
- [17] OFFLEY S C, GUO T Z, WEI T, et al. Inge capsaicin sensitive sensory neurons contribute to the maintenance of trabecular bone integrity [J]. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(2):257 - 267.
- [18] EL K I, LINDEN G J, IRWIN C R, et al. Neuropeptides regulate expression of angiogenic growth factors in human dental pulp fibroblasts [J]. *J Endod*, 2009, 35(5):829 - 833.
- [19] MAX DANIEL KAUTHER, JIE XU, JULIA HARTL, et al. Effects of substance p on RANKL and OPG mRNA expression in MG-63 osteoblast-like cells exposed to polyethylene particles [J]. *Advanced Studies in Biology*, 2012, 4(7):317 - 331.
- [20] SOHN S J. SUBSTANCE P. upregulates osteoclastogenesis by activating nuclear factor kappa B in osteoclast precursors [J]. *Acta Otolaryngol*, 2005, 125(2):130 - 133.
- [21] QUINLAN K L, NAIK S M, CANNON G, et al. Substance P activates coincident NF-AT- and NF-kappa B-dependent adhesion molecule gene expression in microvascular endothelial cells through intracellular calcium mobilization [J]. *J Immunol*, 1999, 163:5 656 - 5 665.