

雌激素与骨性关节炎

任海龙, 邢国胜, 白人骁

(天津医院骨科研究所, 天津 300211)

摘要 雌激素低于正常水平的绝经后妇女更易患骨性关节炎表明雌激素是骨性关节炎重要调节因子。已经证实正常和骨性关节炎关节软骨均存在雌激素受体(α 受体和 β 受体), 说明关节软骨是雌激素的靶组织。雌激素可以通过细胞因子和细胞生长因子等多种途径调节软骨细胞的功能, 对雌激素影响软骨细胞代谢的可能机制也进行了动物实验研究。本文就雌激素在软骨细胞代谢中的作用和雌激素替代治疗进行综述。

关键词 雌激素类; 骨关节炎; 综述文献

Estrogen and Osteoarthritis REN Hai-long, XING Guosheng, BAI Renxiao. The Institute of Orthopaedics of Tianjing Hospital, Tianjing 300211, China

Abstract In menopausal women whose estrogens level are lower than normal, the incidence rate of osteoarthritis (OA) is higher, suggesting that estrogens may be important regulator of OA. It is identified that estrogens receptors (receptor α and receptor β) exists in articular cartilage of normal persons as well as OA patients, indicating that articular cartilage is the targeted tissue of estrogens. Estrogens can regulate chondrocyte function with the help of cytokine and cellular growth factors. The possible mechanism of estrogens in the influence on metabolism of chondrocyte has been studied in animal experiments. This article reviewed the effects of estrogens on metabolism of chondrocyte and application of estrogens replacement therapy.

Key words Estrogens; Osteoarthritis; Review literature

骨性关节炎(OA)以关节软骨退变为主, 最终导致软骨变薄或蚀损并伴随着滑膜的增生及炎症和关节边缘的骨质增生。近年研究证实人关节软骨细胞上存在两种雌激素受体(ER) α 和 β ^[1], 说明关节软骨是雌激素的靶组织之一。流行病学调查也证实女性绝经后髌、膝和指骨性关节炎的发病率和患病率明显高于男性。因此可以推测, 雌激素和骨性关节炎之间可能存在某种联系。本文就雌激素对关节软骨代谢的影响以及雌激素替代治疗进行综述。

1 雌激素水平和骨性关节炎

国内曾报道有女性在初潮前有膝部骨性关节炎症状, 测其雌激素水平很低, 在初潮后雌激素水平升至正常, 其关节炎症状则很快消失^[2]。流行病学调查也证实雌激素减退有增加患骨性关节炎危险的可能性^[3]。对女性患者的血清雌二醇水平进行测定, 发现骨关节炎与雌二醇水平的降低有密切的关系^[2], 绝经后妇女比同龄男性更易出现髌、膝骨性关节炎的症状^[4], 并且女性髌、膝骨性关节炎进展的更快。Hoeglr Andersen等^[5]用去势大鼠成功建立绝经后骨性关节炎模型也说明雌激素水平的下降和骨性关节炎的形成存在密切的关系。

2 雌激素受体和关节软骨

目前已经证实包括人在内的许多动物的关节软骨细胞和

生长板软骨细胞上都存在雌激素受体(α 、 β)^[1,6], 这充分说明关节软骨是雌激素的靶组织。对于雌激素受体的作用机制目前主要有3种学说: ①两步模式学说。雌激素进入细胞后先与胞浆中的雌激素受体结合, 形成受体蛋白-雌激素复合物后便具有了新的分子构型, 然后才能进入核内并与核内物质发生反应, 主要是结合到染色质上影响DNA的转录, 从而影响新蛋白质的合成。②一步模式学说(胞核模式学说)。该学说将雌激素受体定位于细胞核内, 雌激素直接进入核内与受体结合, 形成的复合物对细胞核的某些组分具有较高亲和力, 通过影响基因的转录而产生生物学效应。③平衡模式学说。认为未与雌激素结合的受体根据细胞内各组分中游离水的含量在胞浆和胞核中平衡分布。当雌激素进入细胞以后, 可以和胞浆及胞核中的受体相结合, 受体活化以后, 核内的可溶性雌激素受体复合物析出“沉积”在染色质上并与之结合, 为了维持先前的受体平衡状态, 胞浆中的受体则进入胞核。该学说的特点就是: 受体同时存在于胞浆及胞核中。

ER α 或ER β 基因敲除后的小鼠表型证实两种受体对生殖的成熟有不同的作用, 说明雌激素不同受体可能具有不同的功能, 所以阐释雌激素对软骨代谢的作用可能要从不同的受体机制出发。有学者认为ER α 基因多态性与膝关节放射学骨关节炎有关, 尤其是与骨赘关系密切^[7]; 也有学者持不同观点, 认为正常和骨性关节炎关节软骨组织中两种受体的基因表达水平没有显著差异, 但是发现第八外显子G/A BtgI多态性

的等位基因频率(第 594 位密码子)有显著差异^[8],考虑 ER α 基因变异可能与骨性关节炎有关。相关的 ER α 基因多态性研究结果也显示遗传因素可能影响软骨对雌激素的敏感性, PpXx 表型和全身性骨性关节炎密切相关。ER α 和 ER β 是否具有不同功能还需要进一步的深入研究。

3 雌激素对关节软骨代谢的影响

软骨(包括软骨细胞及其基质)及软骨下骨的破坏是 OA 主要病理表现。雌激素可以直接或间接地作用于滑膜关节及其邻近的多种细胞成分,例如软骨细胞、滑膜细胞、软骨下成骨细胞及破骨细胞等,促使这些细胞分泌各种因子。其中各种因子又通过自分泌、旁分泌或内分泌的方式调节这些细胞的代谢和功能,雌激素正是通过与这些系统的相互作用而对关节软骨起到保护作用。雌激素对关节软骨代谢的影响十分复杂,目前尚有许多机制未阐明。

3.1 雌激素与细胞因子 目前的研究认为,细胞因子是 OA 的重要致病因素,与软骨代谢关系密切。雌激素对某一种或多种细胞因子具有直接或间接抑制效应,从而对关节软骨起到保护作用。软骨细胞可以分泌白细胞介素 β (interleukin β , IL- β)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 等细胞因子^[9],其中研究最多的是 IL-1,它在软骨破坏中起重要作用^[10]。IL-1 可以刺激软骨细胞和滑膜细胞分泌前列腺素 E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)和胶原酶,促进软骨细胞合成各种基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)^[11],加速软骨基质中蛋白多糖和 II 型胶原的降解,并抑制其合成。雌激素可以减轻 IL- β 对软骨基质中蛋白多糖降解作用,减少软骨细胞 MMP-1, 3, 13 的 mRNA 表达^[12],改善软骨细胞分泌 MMPs 和基质金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)的不平衡状态,从而达到保护软骨细胞的作用^[13]。在 OA 关节中另一种细胞因子 TNF- α 水平也升高^[14],它可诱导软骨细胞表达前列腺素 E 合酶,将花生四烯酸转化成前列腺素 E₂(PGE₂)^[15],促进软骨细胞合成 PGE₂ 和多种胶原酶,使基质降解加速。另外 TNF- α 还可抑制 II 型胶原和连接蛋白的基因表达,从而扰乱软骨基质的合成^[16]。破骨细胞是导致 OA 病理变化的重要细胞,IL-1、TNF- α 等细胞因子也可促进破骨细胞的形成。雌激素可以通过受体机制直接抑制成熟破骨细胞的活化,而且还可作用于成骨细胞抑制其凋亡,促使其释放旁分泌产物,间接影响破骨细胞的形成,进而影响软骨代谢。内源性糖皮质激素通过复杂的调节机制对包括 IL-1、TNF- α 在内的多种炎症细胞因子产生抑制作用。雌激素可以通过下丘脑-垂体-肾上腺轴的作用促进肾上腺皮质分泌糖皮质激素,从而间接抑制炎症细胞因子的生成,对关节软骨起到保护作用。由此可见,雌激素通过对细胞因子的调节而在软骨代谢中起着重要作用。

3.2 雌激素与生长因子 与细胞因子不同,大多数生长因子都对软骨具有保护作用。其中与之密切相关的有转化生长因子(TGF)、胰岛素样生长因子家族(IGFs)等,它们的作用机制十分复杂。在 TGF 家族中,TGF- β 对软骨细胞的代谢具有重要调节作用。TGF- β 可以刺激软骨细胞的增殖与分化,促进软骨细胞合成氨基葡聚糖^[17]和 II 型胶原^[18],是强有力的软骨形成诱导剂,促进软骨细胞外基质的合成^[19]并与骨赘形成有关^[20]。除此之外,它还具有拮抗各种炎症细胞因子的作用,如可减少 IL-1 和 IL-6 的生成,对 IL- β 受体水平有下调

作用,并可抑制 IL- β 所诱导的蛋白酶的合成过程,同时可抑制某些胶原酶,如 MMPs-1 的合成与释放,而且还可刺激组织金属蛋白酶抑制物的合成,对关节软骨起到保护作用。雌激素可以促进成骨细胞和破骨细胞合成 TGF- β ,而 TGF- β 又可诱导破骨细胞凋亡,间接保护软骨。软骨细胞自身可以分泌 IGF-1 和胰岛素样生长因子结合蛋白(insulin like growth factor binding proteins, IGFBPs),这对于维持软骨基质的合成与降解平衡有重要的意义。胰岛素样生长因子包括 IGF-1 和 IGF-2 两种,IGF-1 相对分子质量为 7.6×10^3 ,是由 70 个氨基酸组成的多肽,它可以增强软骨细胞功能,促进蛋白多糖^[17]及 II 型胶原的合成,抑制软骨基质的降解,是强大的软骨细胞有丝分裂刺激剂^[21]。IGF-1 对 IL-1 和 TNF 所诱导的关节软骨降解也有抑制作用。IGFBPs 的功能现在还不十分明了,但是它参与软骨中 IGF 的转运^[22],在人关节软骨中较为常见的是 IGFBP-2, 3^[23]。IGFBP-3 是 IGF-1 重要的调节因子,它可以和游离的 IGF-1 结合抑制或者增强 IGF-1 的活性^[24],进而 IGF-1 又可以调节 IGFBP-2 的水平^[1]。骨性关节炎的特点就是软骨基质合成与降解的失衡,而雌激素可以通过调节胰岛素样生长因子水平增加蛋白多糖和胶原的合成,减少细胞因子介导的软骨基质的降解^[1]。雌激素通过雌激素受体复合物与 IGF-1 基因启动子相互作用对 IGF-1 水平进行调控,同时雌激素还可促进关节软骨细胞合成 IGFBP-3, IGFBP-3 通过调节 IGF-1 的活性,进而调节关节软骨内 IGFBP-2 水平,最终使关节软骨细胞合成的软骨基质增加,保护关节软骨^[1]。

4 雌激素替代治疗和骨性关节炎

雌激素替代治疗(estrogen replacement therapy, ERT)广泛用于治疗绝经相关性疾病,但用于绝经后妇女骨关节炎的治疗目前仍存在争议。

对雌猴行双侧卵巢切除术建立绝经后骨关节炎模型,并给予 ERT 进行研究发现雌激素替代治疗组动物关节软骨损伤较轻,软骨下骨的厚度较厚,骨赘较少。由于关节软骨厚度和面积随年龄增加而降低,随体重增加而增加,在校正这些混杂因素后,ERT 仍然可以减轻骨性关节炎软骨的损伤程度^[25]。同时有学者使用 MRI 对关节软骨进行测量以衡量雌激素对软骨的保护作用^[26],研究发现接受 ERT 5 年以上的女性具有较高的胫骨平台关节软骨容积(+7.7%),这进一步说明雌激素有阻止软骨丢失的作用。虽然如此,但是仍有作者持不同观点,认为 ERT 对关节软骨没有保护作用^[27]。调查发现接受雌激素替代治疗骨性关节炎的患病率无明显下降^[28],而且雌激素对髌软骨无明显的保护作用^[29],这些结果均不支持雌激素替代治疗是骨关节炎保护因素的观点。

最近有研究发现雌激素替代治疗增加了女性患乳腺癌、中风、肺栓塞等的危险性^[30],目前雌激素替代药物如植物类雌激素、雌激素选择性受体调节剂的研究已成为关注热点之一。

5 小结

以上流行病学及基础研究结果均显示雌激素对 OA 具有保护和治疗作用,但是也有学者提出质疑,认为雌激素与 OA 之间无明显相关性。由于雌激素对于关节软骨代谢的影响十分复杂,所以雌激素与女性骨关节炎的关系仍需进一步深入研究。

参考文献

- 1 Richmond RS, Carlson CS, Register TC, et al. Functional estrogen receptors in adult articular cartilage: estrogen replacement therapy increases chondrocyte synthesis of proteoglycans and insulin-like growth factor binding protein 2. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(9): 2081-2090.
- 2 张康乐, 吴兴, 马慎谨. 退行性骨关节炎患者血清雌二醇测定及其意义. *中国运动医学杂志*, 2001, 20(1): 37-38.
- 3 Parazzini F. Menopausal status, hormone replacement therapy use and risk of self-reported physician-diagnosed osteoarthritis in women attending menopause clinics in Italy. *Maturitas*, 2003, 46(3): 207-212.
- 4 Wluka AE, Cicuttini FM, Spector TM. Menopause, oestrogens and arthritis. *Maturitas*, 2000, 35: 183-199.
- 5 Hoegh Andersen P, Tanko LB, Andersen TL, et al. Ovariectomized rats as a model of postmenopausal osteoarthritis: validation and application. *Arthritis Res Ther*, 2004, 6(2): R169-180.
- 6 Claassen H, Hassenpflug J, Schunke M, et al. Immunohistochemical detection of estrogen receptor alpha in articular chondrocytes from cows, pigs and humans: in situ and in vitro results. *Ann Anat*, 2001, 183: 223-227.
- 7 Bergink AP, van Meurs JB, Loughlin J, et al. Estrogen receptor gene haplotype is associated with radiographic osteoarthritis of the knee in elderly men and women. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(7): 1913-1922.
- 8 Jin SY, Hong SJ, Yang HI, et al. Estrogen receptor alpha gene haplotype is associated with primary knee osteoarthritis in Korean population. *Arthritis Res Ther*, 2004, 6(5): R415-421.
- 9 Fukui N, Zhu Y, Maloney WJ, et al. Stimulation of BMP-2 expression by pro-inflammatory cytokines IL-1 and TNF-alpha in normal and osteoarthritic chondrocytes. *J Bone Joint Surg (Am)*, 2003, 85-A(Suppl 3): 59-66.
- 10 Shi J, Schmitt-Talbot E, DiMattia DA, et al. The differential effects of IL-1 and TNF-alpha on proinflammatory cytokine and matrix metalloproteinase expression in human chondrosarcoma cells. *Inflamm Res*, 2004, 53(8): 377-389.
- 11 Mengshol JA, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases as therapeutic targets in arthritic diseases: Bullseye or missing the mark? *Arthritis Rheum*, 2002, 46: 13-20.
- 12 Richette P, Dumontier MF, François M, et al. Dual effects of 17 β -oestradiol on interleukin 1 β -induced proteoglycan degradation in chondrocytes. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63: 191-199.
- 13 Lee YJ, Lee EB, Kwon YE, et al. Effect of estrogen on the expression of matrix metalloproteinase MMP-1, MMP-3, and MMP-13 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in osteoarthritis chondrocytes. *Rheumatol Int*, 2003, 23: 282-288.
- 14 Cameron Donaldson M, Holland C, Hungerford DS, et al. Cartilage debris increases the expression of chondrodestructive tumor necrosis factor alpha by articular chondrocytes. *Arthroscopy*, 2004, 20(10): 1040-1043.
- 15 Kojima F, Naraba H, Miyamoto S, et al. Membrane-associated prostaglandin synthase 1 is upregulated by proinflammatory cytokines in chondrocytes from patients with osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*, 2004, 6(4): R355-365.
- 16 Seguin CA, Bernier SM. TNF alpha suppresses link protein and type II collagen expression in chondrocytes: role of MEK1/2 and NF-kappaB signaling pathways. *J Cell Physiol*, 2003, 197(3): 356-369.
- 17 Phillips T, Ferraz I, Bell S, et al. Differential regulation of the GLUT1 and GLUT3 glucose transporters by growth factors and pro-inflammatory cytokines in equine articular chondrocytes. *Vet J*, 2005, 169(2): 216-222.
- 18 Goldberg AJ, Lee DA, Bader DL, et al. Autologous chondrocyte implantation. Culture in a TGF-beta containing medium enhances the re-expression of a chondrocytic phenotype in passaged human chondrocytes in pellet culture. *J Bone Joint Surg (Br)*, 2005, 87(1): 128-134.
- 19 Qureshi HY, Sylvester J, Mabrouk ME, et al. TGF-beta induced expression of tissue inhibitor of metalloproteinases-3 gene in chondrocytes is mediated by extracellular signal-regulated kinase pathway and Sp1 transcription factor. *J Cell Physiol*, 2005, 203(2): 345-352.
- 20 Verdier MP, Seite S, Guntzer K, et al. Immunohistochemical analysis of transforming growth factor beta isoforms and their receptors in human cartilage from normal and osteoarthritic femoral heads. *Rheumatol Int*, 2005, 25(2): 118-124.
- 21 Matsumura T, Whelan MC, Li XO, et al. Regulation by IGF-1 and TGF-beta of swine rat chondrosarcoma chondrocytes. *J Orthop Res*, 2000, 18(3): 351-355.
- 22 Bhakta NR, Garcia AM, Frank EH, et al. The insulin-like growth factors (IGFs) I and II bind to articular cartilage via the IGF binding proteins. *J Biol Chem*, 2000, 275(8): 5860-5866.
- 23 Teresa IM. The insulin-like growth factor binding proteins in uncultured human cartilage: increases in insulin-like growth factor binding protein 3 during osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(9): 2358-2367.
- 24 Baxter RC. Insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins: interactions with IGFs and intrinsic bioactivities. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2000, 278: E967-976.
- 25 Kimberley DH, Richard FL, Bruce RL, et al. Effects of long-term estrogen replacement therapy on osteoarthritis severity in cynomolgus monkeys. *Arthritis Rheum*, 2002, 46: 1956-1964.
- 26 Wluka AE, Davis SR, Bailey M, et al. Users of oestrogen replacement therapy have more knee cartilage than non-users. *Ann Rheum Dis*, 2001, 60(4): 332-336.
- 27 Maheu E, Dreiser RL, Guillou GB, et al. Hand osteoarthritis patients characteristics according to the existence of a hormone replacement therapy. *Osteoarthritis Cartilage*, 2000, 8(Suppl A): S33-37.
- 28 Erb A, Brenner H, Günther K, et al. Hormone replacement therapy and patterns of osteoarthritis: baseline data from the ulm osteoarthritis study. *Ann Rheum Dis*, 2000, 59: 105-109.
- 29 Cicuttini FM, Wluka AE, Wang Y, et al. Effect of estrogen replacement therapy on patella cartilage in healthy women. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2003, 21: 79-82.
- 30 Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2002, 288: 321-333.

(收稿日期: 2005-07-01 本文编辑: 李为农)