

· 综述 ·

雌激素与特发性脊柱侧弯相关性的研究进展



全文二维码

王培鑫¹ 赵军² 王兴盛² 徐世红² 姜朝阳² 王小强² 杨红娟¹¹ 甘肃中医药大学中医临床学院, 兰州 730000; ² 甘肃省中医院创伤中心, 兰州 730050

通信作者: 赵军, Email: 673078008@qq.com

【摘要】 特发性脊柱侧弯 (idiopathic scoliosis, IS) 作为儿童青少年常见的脊柱疾病之一, 影响因素复杂, 给儿童青少年的生活质量和身心健康带来严重影响。雌激素作为影响特发性脊柱侧弯发生、发展的一个重要因素, 可通过异常调节骨代谢、经受体作用于椎旁肌肉等直接或间接影响脊柱侧弯的发生、发展。研究雌激素对脊柱侧弯进展的影响, 可为脊柱侧弯病因研究和治疗提供新的策略。本文就雌激素与特发性脊柱侧弯相关性的研究进展进行综述。

【关键词】 雌激素; 脊柱疾病; 外科手术; 儿童

基金项目: 省级重点人才项目 (甘组通字 [2022] 77 号); 联合科研基金重大项目 (23JRRA1529); 临床医学研究中心建设项目 (21JR7RA681)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202208053-019

Research advances of correlation between estrogen and idiopathic scoliosis

Wang Peixin¹, Zhao Jun², Wang Xingsheng², Xu Shihong², Jiang Zhaoyang², Wang Xiaoqiang², Yang Hongjuan¹¹ Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; ² Trauma Centre, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China.

Corresponding author: Zhao Jun, Email: 673078008@qq.com

【Abstract】 As one of common spinal diseases in children and adolescents, idiopathic scoliosis (IS) has so many complex influencing factors as to seriously affect the quality of life and physical and mental health. Estrogen may directly or indirectly modulate the occurrence and development of IS through abnormal regulations of bone metabolism and its effect on paravertebral muscles via receptors. Elucidating the underlying mechanism offers a novel therapeutic strategy. This review summarized the latest researches on correlation between estrogen and IS.

【Key words】 Estrogens; Spinal Diseases; Surgical Procedures, Operative; Child

Fund program: Provincial key Talent Project (Gan Zutong Zi [2022] No. 77); Joint Scientific Research Fund Major Programme (23JRRA1529); Clinical Medical Research Centre Construction Project (21JR7RA681)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202208053-019

特发性脊柱侧弯 (idiopathic scoliosis, IS) 是儿童青少年常见的脊柱疾病之一, 是早发性脊柱侧弯的常见类型^[1]。虽然病因尚不明确, 但 IS 有很强的遗传背景。雌激素通过各种途径调节骨代谢、影响骨骼生长, 控制松质骨的结构变化, 并和其他调节骨骼生长重塑和影响骨骼结构的因素相互作用, 最终影响脊柱侧弯进展。本文主要从雌激素影响脊柱易损期、调节骨代谢、影响椎旁肌肉三个方面对雌激素与 IS 相关性的研究进行综述。

一、雌激素缺乏导致脊柱易损期延长

初潮年龄推迟导致脊柱易损期延长是 IS 发展的重要原因之一。长期的低雌激素水平可导致月经初潮年龄延迟, 骨骼成熟延缓, 脊柱生长易损期延长, 增加脊柱致畸概率, 引起

脊柱生长发育畸形, 从而诱导 IS 的发生、发展。Liang 等^[2]针对女性芭蕾舞演员的研究发现, 女性雌激素水平低和月经初潮延迟会导致骨矿化和强度下降, 增加骨骼畸形的发生风险。Mao 等^[3]研究发现 IS 患者月经初潮晚于 14 岁的人数比例高于正常群体。此外, 在 Cobb 角大于 60° 的患者中, 初潮延迟的情况更为显著。Mao 等^[3]进一步研究发现, 雌激素受体 α 基因的 XbaI 多态性被证实与 IS 的易患性、IS 患者 Cobb 角大小以及月经初潮延迟有关。

二、雌激素对骨代谢的整体调节

雌激素受体在人的骨生长板中广泛表达, 雌激素水平异常可直接影响骨代谢和骨重塑, 导致椎体软骨生长板软骨内的骨化程度降低。雌激素主要通过雌激素受体 (estrogen re-

ceptor, ESR) 1 途径介导的下游信号通路和骨代谢相关的细胞因子影响骨骼发育, 促进成骨细胞分化, 抑制破骨细胞增殖, 促进破骨细胞凋亡^[4]。雌激素缺乏导致骨代谢异常、骨形成-骨吸收不平衡、骨密度下降和骨骼生长发育畸形, 诱导 IS 进展。骨密度下降也是 IS 患者的重要表现。

(一) 雌激素对成骨细胞的直接作用

雌激素诱导成骨细胞的生物学效应显示, 雌激素能与雌激素受体直接结合降低成骨细胞的凋亡率, 延长成骨细胞的存活时间。雌激素可以直接作用于成骨细胞, 与成骨细胞上的雌激素受体结合形成受体-配体复合物, 激活雌激素受体相关信号转导途径, 直接促进成骨细胞增殖分化并影响骨组织中胶原蛋白、糖蛋白数量的平衡。Fan 等^[4]通过将骨质疏松患者的骨髓基质干细胞暴露在含有 17β -雌二醇的成骨诱导培养基中, 并检测成骨细胞标记 Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, Runx-2) 以及碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 的表达, 发现 17β -雌二醇上调了骨髓间充质干细胞中成骨基因 mRNA 的表达, 增强了成骨细胞的分化。且 ESR α 在骨细胞中的缺失会导致成骨细胞标志物 mRNA 表达降低, 进而抑制成骨细胞的分化。Tian 等^[5]通过研究雌激素与骨密度的关系表明, 血清雌激素水平与 Cobb 角呈显著负相关, 与腰椎骨密度呈显著正相关, 进一步表明雌激素及其受体水平的降低影响了 IS 患者的骨代谢, 导致其骨代谢异常, 成骨细胞增殖分化降低, 骨密度下降, IS 患者 Cobb 角进行性增大。

(二) 雌激素对成骨细胞的间接作用

雌激素对成骨细胞的间接作用主要是通过对胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)、Wnt/ β -catenin 信号通路、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、降钙素等多种复杂因素的作用而影响骨代谢异常, 进一步导致 IS 的发生。

1. 雌激素对 IGF-1 的影响 IS 患者存在骨形成-骨吸收不平衡和骨密度下降。就骨形成不足而言, IGF-1 发挥了重要作用。雌激素对生长激素和 IGF-1 轴的增强是青春早期、中期线性生长加速和骨骼大小增加的主要中介。IGF-1 由肝脏产生, 通过与成骨细胞上 IGF-1 受体结合, 激活第二信使系统, 导致成骨细胞分化, 在骨组织生长过程中是维持骨骼纵向生长和钙磷代谢的关键因子, 也被称为促生长因子。研究表明, IGF-1 是雌激素介导的下游信号分子, 雌激素可导致 IGF-1 分泌增加。在胰岛素生长因子结合蛋白中胰岛素样生长因子结合蛋白 4 (insulinlike growth factor binding protein 4, IGFBP4)、胰岛素样生长因子结合蛋白 5 (insulinlike growth factor binding protein 5, IGFBP5) 受雌激素影响最大, 雌激素一方面能够上调促生长因子 IGF-1 和 IGFBP5 的表达, 促进成骨细胞分化; 另一方面可以下调 IGFBP4 的表达, 抑制 IGFBP4 对 IGF-1 及 IGF-1 受体的拮抗作用, 加强钙磷代谢。Ma 等^[6]指出 IGF-1 可促进骨基质合成, 抑制骨分解代谢, 防止骨钙流失, 维持骨量平衡。此外, 钙和磷酸盐储

存与缓冲的主要场所是骨骼, 可以提高骨骼强度, Bahamonde 等^[7]指出 IGF-1 可以增加 $1-\alpha$ 羟化酶活性, 导致肠道吸收钙和磷增加, 也增加了肾小管对磷的吸收。

2. 雌激素对 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响 Wnt/ β -catenin 信号通路对 IS 患者骨代谢异常的调节发挥着重要作用, Wnt/ β -catenin 信号通路的激活通过调控 β -catenin 的表达及其亚细胞定位促进成骨。雌激素主要通过调节成骨细胞的正调控蛋白 Wnt/ β -catenin 信号途径有效降低机体氧化应激反应程度, 从而增加成骨细胞的增殖。此外, 还有研究发现雌激素受体与 Wnt/ β -catenin 途径的协同效应, 其通过促进骨髓间充质干细胞的成骨分化, 从而调控骨骼的生长。低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 和 6 (low-density lipoprotein receptor-related proteins 5&6, LRP5/6) 是 Wnt/ β -catenin 信号通路的重要受体, 雌激素可以抑制与 LRP5/6 结合的硬化蛋白产生, 拮抗硬化蛋白对 Wnt 信号的抑制作用, 从而增加骨形成。Liedert 等^[8]研究表明, Wnt/ β -catenin 信号在成骨细胞分化和成骨过程中起关键作用, 而雌激素受体信号是骨量维持的强调节剂。实验研究发现骨骼对机械信号的反应依赖于功能性雌激素受体和 Wnt/ β -catenin 信号, 但机械转导的最终效应依赖于脊椎动物的雌激素状态。Cheng 等^[9]证实成骨细胞祖细胞中 ER 复合物激活 Wnt/ β -catenin 信号, 从而增加成骨, 且雌激素还能上调 BMP 信号, 促进间充质干细胞从前成骨细胞向成骨细胞分化。由此可见, 雌激素可促进成骨细胞分化, 其主要机制是通过改变 IGF-1 的活力和对 Wnt/ β -catenin 信号途径的刺激, 以此增强钙磷吸收, 防止骨密度降低, 预防 IS 进展。

(三) 雌激素对破骨细胞的间接作用

雌激素通过对骨保护素/核因子- κ B 受体活化因子配体/核因子- κ B 受体活化因子 (osteoprotegerin/receptor activator of NF- κ B ligand/receptor activator of nuclear factor- κ B, OPG/RANKL/RANK) 信号通路的调节成为影响破骨细胞活性、预防发生以骨丢失为特征的脊柱侧弯的重要途径。当雌激素与破骨细胞前体受体结合时, 可异常调节破骨细胞的分化^[10]。雌激素可通过与雌激素受体结合, 上调 OPG 的表达。一方面 OPG 通过与骨保护素配体 (osteoprotegerin ligand, OPGL) 结合间接抑制破骨细胞的形成和活化; 另一方面 OPG 能通过 Ca-p38-MAPK 信号通路和 Fas/FasL 途径阻断核因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor κ B ligand, RANKL) 与 RANK 的结合, 从而抑制破骨细胞活性。Yoshida 等^[11]指出, 17β -雌二醇可以增加骨保护素 mRNA 的表达, 还提出雌激素可以通过改变 OPG/RANKL 的比例, 从而减少破骨细胞形成。也有研究表明, 雌激素水平降低可以促进白介素-1 (interleukin-1, IL-1)、白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 的分泌来刺激成骨细胞表达 RANKL, 刺激破骨细胞前体分化, 增加破骨细胞活性。雌激素通过对 OPG/RANK/RNKL 信号通路的调节纠正了异常的骨代谢, 调节了破骨细胞的异常分化, 降低了 IS 患者发生因骨丢失、骨密度不足而导致侧

弯进展的风险。

三、雌激素受体在椎旁肌肉中的表达

ESR1 和 ESR2 已被证实存在于 IS 患者椎旁骨骼肌中, 雌激素与骨骼肌雌激素受体结合后导致骨骼肌细胞分化。而雌激素受体表达的不对称性被认为与脊柱侧凸畸形的严重程度以及进展有关。Kudo 等^[12]研究发现, IS 患者椎旁肌肉中凸侧雌激素受体 mRNA 的表达水平明显高于凹侧, 说明 IS 患者雌激素受体 mRNA 的不对称表达可能通过椎旁肌功能影响其 Cobb 角的大小。也有研究表明, 雌激素受体调控区域的甲基化水平与 IS 密切相关^[13]。实验研究表明, Cobb 角 <70° 的 IS 患者相比于 Cobb 角 ≥70° 的 IS 患者, 脊柱侧弯凹侧的椎旁深部肌肉组织的组织特异性和差异甲基化区域 2 (tissue dependent and differential methylation region-2, T-DMR2) 甲基化水平显著降低, 提示曲度凹侧椎旁深部肌肉组织 ESR1 T-DMR2 甲基化的差异可能与 IS 的严重程度有关^[13]。Janusz 等^[14]也提出 ESR1 的组织特异性表达可能受到基因 TDMRs 区域甲基化的调控, 且 ESR1 调控区域的甲基化水平与肌肉组织定位有关, T-DMR2 CpGs 甲基化水平的差异可能与 IS 的严重程度有关。而 Chmielewska 等^[15]发现 IS 患者椎旁骨骼肌中凹侧 ESR2 的甲基化和表达水平显著高于凸侧, 而 Cobb 角 ≤70° 组和 Cobb 角 >70° 组的曲度凹凸侧 ESR2 甲基化水平无差异, 提示椎旁深部肌肉组织 ESR2 甲基化可能与特发性脊柱侧凸的发生有关, 但与脊柱侧凸的严重程度无关。目前可以确认的是, IS 患者椎旁骨骼肌中雌激素受体表达的不对称性及其调控区域的甲基化水平与 IS 发生、发展有关, 但具体作用机制需要进一步研究。

四、总结与展望

IS 作为脊柱外科领域的多发疾病, 其发生、发展受多种体内外机制及因素的共同影响, 但是 IS 确切的、系统的发病机制目前仍不清楚。虽然每年有大量实验研究结果和理论依据被提出, 但是单纯从某一个细胞因子或信号通路解释雌激素对 IS 的进展影响仍具有一定的局限性。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 毛晓艳, 刘云, 梁舒涵, 等. 三步五法正脊术对于青少年特发性脊柱侧凸患者 Cobb 角的影响[J]. 中医药导报, 2016, 22(8): 64-66. DOI: 10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2016.08.021.
- [2] Mao XY, Liu Y, Liang SH, et al. Effects of three-step five-method spinesetting on the Cobb angle of adolescent idiopathic scoliosis[J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2016, 22(8): 64-66. DOI: 10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2016.08.021.
- [3] Liang ZT, Guo CF, Li J, et al. The role of endocrine hormones in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis[J]. FASEB J, 2021, 35(9): e21839. DOI: 10.1096/fj.202100759R.
- [4] Mao SH, Jiang J, Sun X, et al. Timing of menarche in Chinese girls with and without adolescent idiopathic scoliosis: current results and review of the literature[J]. Eur Spine J, 2011, 20(2): 260-265. DOI: 10.1007/s00586-010-1649-6.
- [5] Fan JZ, Yang L, Meng GL, et al. Estrogen improves the prolifera-

tion and differentiation of hBMSCs derived from postmenopausal osteoporosis through notch signaling pathway[J]. Mol Cell Biochem, 2014, 392(1/2): 85-93. DOI: 10.1007/s11010-014-2021-7.

- [5] Tian LJ, Guo YS, Guo ZM. Association between serum β -oestradiol and health-related quality of life in postmenopausal women with degenerative lumbar scoliosis[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2023, 98(1): 91-97. DOI: 10.1111/cen.14786.
- [6] Ma YG, Chai Z, Ren LL, et al. Bazedoxifene effects on osteoprotegerin, insulin-like growth factor, tumor necrosis factor and bone mineral density[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2020, 66(3): 109-112.
- [7] Bahamonde M, Misra M. Potential applications for rhIGF-I: bone disease and IGF-I[J]. Growth Horm IGF Res, 2020, 52: 101317. DOI: 10.1016/j.ghir.2020.101317.
- [8] Liedert A, Nemitz C, Haffner-Luntzer M, et al. Effects of estrogen receptor and Wnt signaling activation on mechanically induced bone formation in a mouse model of postmenopausal bone loss[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 8301. DOI: 10.3390/ijms21218301.
- [9] Cheng CH, Chen LR, Chen KH. Osteoporosis due to hormone imbalance: an overview of the effects of estrogen deficiency and glucocorticoid overuse on bone turnover[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1376. DOI: 10.3390/ijms23031376.
- [10] McNamara LM. Osteocytes and estrogen deficiency[J]. Curr Osteoporosis Rep, 2021, 19(6): 592-603. DOI: 10.1007/s11914-021-00702-x.
- [11] Yoshida T, Wang J, Stern PH. Gonadal hormones and bone[J]. Handb Exp Pharmacol, 2020, 262: 65-91. DOI: 10.1007/164_2019_327.
- [12] Kudo D, Miyakoshi N, Hongo M, et al. Nerve growth factor and estrogen receptor mRNA expression in paravertebral muscles of patients with adolescent idiopathic scoliosis: a preliminary study[J]. Spine Deform, 2015, 3(2): 122-127. DOI: 10.1016/j.jspd.2014.07.006.
- [13] Janusz P, Chmielewska M, Andrusiewicz M, et al. Methylation of estrogen receptor 1 gene in the paraspinal muscles of girls with idiopathic scoliosis and its association with disease severity[J]. Genes (Basel), 2021, 12(6): 790. DOI: 10.3390/genes12060790.
- [14] Janusz P, Chmielewska M, Andrusiewicz M, et al. Methylation level of the regulatory regions of the estrogen receptor type 1 gene in paravertebral muscles of girls with idiopathic scoliosis[J]. Stud Health Technol Inform, 2021, 280: 254. DOI: 10.3233/SHTI210484.
- [15] Chmielewska M, Janusz P, Andrusiewicz M, et al. Methylation of estrogen receptor 2 (ESR2) in deep paravertebral muscles and its association with idiopathic scoliosis[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 22331. DOI: 10.1038/s41598-020-78454-4.

(收稿日期: 2022-08-28)

本文引用格式: 王培鑫, 赵军, 王兴盛, 等. 雌激素与特发性脊柱侧弯相关性的研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2024, 23(5): 493-495. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202208053-019.

Citing this article as: Wang PX, Zhao J, Wang XS, et al. Research advances of correlation between estrogen and idiopathic scoliosis[J]. J Clin Ped Sur, 2024, 23(5): 493-495. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202208053-019.