

雌激素及雌激素受体与骨关节炎的相关性研究进展

牟利民 张文豪 陈万吉 韩明展 冉建

【摘要】 骨关节炎是年老人群中引起膝关节疼痛较为常见的疾病。在我国,随着人口老龄化的加剧,骨关节炎的发病率越来越高,尤其以绝经后女性较为多见;如何早期预防骨关节炎的发生,雌激素缺乏是否会引起关节病变,成为了新的认知问题。本文对雌激素及其受体与关节软骨、软骨下骨及骨代谢之间的相关性研究进展作一综述。

【关键词】 雌激素 雌激素受体 骨性关节炎 骨代谢

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是以关节软骨慢性退行性病变为特征,由多种因素导致局部慢性无菌性炎症,伴有关节软骨结构破坏的骨关节疾病^[1]。髌、膝、手关节和脊柱是 OA 最常见的累及部位^[2]。OA 的发病及进展主要受患者性别、年龄、肥胖及体内雌激素水平的影响^[3]。50 岁以上的 OA 患者中,女性的发病率和患病率均高于男性,这表明围绝经期女性雌激素水平在 OA 的发病中起了重要作用^[4]。1999 年, Ushiyama 等^[5]研究发现雌激素受体(estrogen receptor Alpha, ER)- α 和 ER- β 存在于人体关节软骨细胞中,这表明关节软骨是雌激素靶细胞作用位点之一。近年来,有研究发现部分 OA 的发生与患者雌激素缺乏和 ER- α 不稳定有关^[6],这为 OA 的靶点治疗提供了新的诊疗思路。本文就雌激素及 ER 与 OA 的相关性研究进展作一综述。

1 雌激素及 ER

雌激素是一种较为重要的类固醇激素,主要由卵巢、睾丸及肾上腺皮质细胞分泌,包括雌三醇(E_3)、雌二醇(E_2)及雌酮(E_1),其中 E_2 生理活性最强且在体内含量最高。雌激素不仅在调节女性正常生理功能上起着重要作用,而且在维持骨细胞代谢平衡中扮演着重要的角色^[7]。雌激素通过胞膜进行扩散,到达相应的骨骼细胞后被活化或分解代谢^[8]。女性 E_2 主要在卵巢卵泡颗粒及膜细胞中产生,男性约有 15% 的 E_2 是直接

睾丸分泌的,其余约 85% 的 E_2 通过睾丸周围软组织中雄激素前体的芳香化作用生成^[9]。

在哺乳动物中,ER 根据分布的位置不同,可分为雌激素膜受体(membrane estrogen receptor, mER)、雌激素核受体(nuclear estrogen receptor, nER)。mER 主要在内质网和细胞膜上,包括 G 蛋白偶联雌激素受体(G-protein-coupled estrogen receptor, GPER)及 GPER 家族中的 Gaq-ER、ER-X 及 GPER1(GPR30),大多分布于乳腺、心脏、卵巢及神经淋巴组织中^[10]。雌激素结合 mER 后,相应的离子通道状态及酶的活性发生改变,如激活 Ca^{2+} 通道,使磷脂酰肌醇 3-激酶及丝裂原活化蛋白激酶的活性增强,这种激活方式独特,不需要依赖基因的调控,在数秒至数分钟内即可完成,故被称作“快速非基因组效应通道”^[11]。Niwa 等^[12]研究表明, mER 被 E_2 激活后可对机体产生相应的调控作用。mER 被活化后, Ca^{2+} 信号通路、环磷酸腺苷、蛋白激酶级联反应等各种信号通路也被迅速激活,并最终影响下游转录因子^[13]。转录因子中核受体超家族成员 nER, 是由卵巢合成分泌的甾体激素类受体,包括 ER- α 和 ER- β 两种亚型,主要在细胞核中起作用。所有核受体家族成员共享一个多结构域,每个结构域指导激素相互作用,并发挥其功能^[14]。ER- α 基因染色体位于 6q25.1-2 位点上,包含 7 个内含子和 8 个外显子,染色体大小约 140 000 左右^[15]; ER- β 基因核型位于染色体 14q23.2-3 上,包含 8 个外显子,染色体大小约为 40 000 左右^[16]。这两种核受体对雌激素都具有较强的亲和力,与雌激素识别结合后能更好地调控靶细胞;但和 mER 相比, nER 发挥作用所需的时间相对较长,通常需要数小时以上,故被称作“慢速基因组效应通道”^[17]。

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2021.43.24.2021-1936

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2019D01C244)

作者单位:830002 乌鲁木齐,新疆医科大学第六附属医院创伤骨科

通信作者:冉建, E-mail: ranjianxj@126.com

2 雌激素与 OA 相关结构的作用机制

2.1 雌激素与关节滑膜的相关作用机制 人体正常关节结构主要由关节面(关节软骨)、关节腔(关节液)和关节囊(纤维层和滑膜)组成。外层纤维和内层滑膜共同组成关节囊,维持关节腔的稳定性;内层滑膜主要由 A 型、B 型滑膜细胞构成,参与滑膜的分泌和代谢^[18]。A 型滑膜细胞来源于巨噬细胞系;B 型滑膜细胞来源于间充质细胞,被称为成纤维样滑膜细胞(hyperplasia of synovial cells, FLS)。这两个细胞群形成正常的滑膜衬里,其厚度约为两层细胞大小,没有真正的基底膜,并位于结缔组织基质上方,该基质内含部分血管网络,少量肥大细胞和淋巴细胞^[19]。FLS 是产生关节液成分的主要细胞,具有一定的干细胞作用,参与关节组织细胞的更新和修复,其产生的关节液可为关节软骨提供营养,同时关节液内的巨噬细胞可消除关节内由于各种物理创伤、细菌和病毒感染等引起的局部炎症反应^[20-21]。Lugo 等^[22]研究表明雌激素通过抑制滑膜细胞增殖,延缓滑膜病变,从而防止 OA 的发生。Xue 等^[23]发现雌性大鼠滑膜细胞对炎症刺激较为敏感,但 E₂ 可降低机体对炎症的敏感性。Dietrich 等^[24]研究发现 E₂ 与滑膜 ER- β 结合后可使滑膜的通透性发生改变,减少炎症因子释放而发挥抗炎效果。Blom 等^[25]发现滑膜衬里巨噬细胞(synovial lining macrophages, SLM)是滑膜增生的关键细胞,其产生的生长因子可诱导滑膜增生,在 OA 骨赘形成中起关键作用;SLM 也能分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP),使软骨中的基质退化,促进 OA 的发生;该研究还发现雌激素通过抑制 SLM 活性和减少 SLM 数量来降低关节内纤维化,预防骨赘的形成。金鹏等^[26]研究也证实了膝关节中 MMP-13 含量与 OA 分级呈正相关。因此,当雌激素缺乏时关节滑膜细胞分泌稳态失衡,对关节的保护作用就会明显减弱。

2.2 雌激素与关节软骨的相关作用机制 关节面主要由关节软骨构成。关节软骨内无神经、血管和淋巴分布,主要由覆盖于骨细胞表面的光滑结缔组织构成。关节软骨为关节提供了光滑湿润的表面,不仅减少了摩擦,还有利于软骨间电荷的传递^[27]。关节液是关节软骨主要的营养物质来源,其主要成分包括透明质酸、表层蛋白、磷脂和其他相关调节因子等,关节液的成分可作为反映关节健康状况的生物指标^[28]。关节液中的雌激素含量和体内血液中的雌激素含量呈正相关,因此当体内雌激素水平降低时,关节液中的雌激

素水平也会随之减少,从而影响整个关节的生理及病理改变^[29]。Schicht 等^[30]在干预雌激素合成代谢途径后,发现软骨细胞中主要表达 ER- α 和 ER- β ,雌激素不仅影响芳香化酶中蛋白和 mRNA 的合成,导致软骨细胞的代谢发生改变,而且还促进关节内软骨细胞产生雌激素,参与关节内细胞代谢。Ye 等^[31]研究雌激素通过缺氧诱导因子-2 α (hypoxia inducible factor-2 α , HIF-2 α)对下颌突软骨的影响时发现,高浓度的 E₂ 能够诱导下颌软骨细胞 HIF-2 α 、血管内皮生长因子、MMP-13 及 X 型胶原蛋白(type X collagen, Col X)的表达,并维持软骨细胞外基质的稳定性。体外雌激素对下颌软骨细胞的影响研究表明,超生理剂量的 E₂ 可以显著抑制软骨细胞中 DNA 和蛋白聚糖的合成,降低细胞外基质中软骨厚度,并上调 Col X、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 的表达^[32]。故过量的雌激素会干扰下颌突软骨细胞中的代谢。Wang 等^[33]研究 E₂ 在缓解家兔 OA 症状中的作用发现, E₂ 可以将关节软骨基质中的糖胺聚糖含量维持在一定水平,从而减轻关节疼痛症状。女性体内 E₂ 及孕激素水平与关节液、滑膜炎及关节软骨的退变有关,而男性体内 E₂ 及雄激素水平与关节的病变无关^[34]。故体内雌激素水平降低会引起软骨细胞代谢发生改变,此外,关节软骨退变与性别有关。

2.3 雌激素与关节软骨下骨的相关作用机制 软骨下骨主要由骨小梁、小梁间隙、血管及软骨下皮质等构成,具有缓冲震荡、减轻生物应力及维持关节正常形态结构的功能。正常代谢情况下,软骨下骨主要由破骨细胞和成骨细胞共同参与维持骨钙平衡,破骨细胞主要参与骨的溶解吸收,而成骨细胞则承担骨基质的合成^[35]。Zhu 等^[36]研究发现更年期女性体内促卵泡激素含量明显升高,而 E₂ 水平却明显降低;当血清 E₂ 水平降低时,抑制破骨细胞的溶酶体功能减退,成骨细胞的作用相应减弱,骨代谢失去平衡,促使骨量丢失、骨密度明显下降导致骨质疏松。此外 Wu 等^[37]在切除 8 周龄雌性小鼠卵巢后发现小鼠膝关节内 ER- α 上调、细胞外调节蛋白激酶途径激活,引起软骨下骨破骨细胞活性增强、细胞凋亡加快、骨量明显减少,导致 OA 的进一步发展。魏双双等^[38]研究去卵巢后大鼠骨组织发现,雌激素通过上调 Wnt/ β -链蛋白信号途径表达来预防骨质疏松。Xu 等^[39]用雌激素替代疗法治疗大鼠后发现,OA 软骨下骨结构发生变化是在雌激素水平降低后发生的,雌激素水平降低可使软骨下骨代谢紊乱并发生骨质疏松,而雌激素补充又可延缓骨质疏松的发生;实验后大鼠关节经三维微型计算机断层扫描

成像重建后发现,雌激素替代疗法保留了软骨下骨的基本结构。以上研究表明,雌激素可调节成骨细胞和破骨细胞活性来调节骨-软骨面,从而延缓 OA 的进展。

3 ER 与 OA 的相关性

ER 在维持内分泌系统平衡、调节骨细胞间信号传导中起着重要的媒介作用;雌激素通过识别软骨、软骨下骨及骨膜上的 ER 蛋白,实现骨细胞代谢的调控。ER 蛋白在人骨骼细胞和关节软骨细胞中均具有表达。早在 10 多年前,Oshima 等^[40]在研究 ER 分布的定位实验中,将培育的大鼠根据性别和月龄进行分组,分别对 ER- α 和 ER- β 进行了免疫荧光染色,结果发现,雌性及雄性成年大鼠关节软骨和软骨下骨中均表达了 ER- α 和 ER- β ;同时还发现 ER 在未成年大鼠关节软骨中高度表达,而在老年雌性大鼠及去卵巢后大鼠中表达却明显降低。此后 Engdahl 等^[41]在研究转基因小鼠中发现,ER- α 的表达对小鼠 OA 的治疗有着明显的效果。Xu 等^[39]的大鼠实验发现,ER 的选择性表达及雌激素的缺乏会对关节软骨和软骨下骨的重塑产生重要的影响,雌激素减少将导致软骨损害增加,出现异常软骨下骨重塑,从而导致 OA 的发生。Hughbanks 等^[42]研究也发现,ER- α 的表达与 OA 的发生呈负相关。

4 小结

综上所述,目前有关 OA 的动物实验及雌激素替代疗法研究均表明,雌激素在维持关节内环境稳态中起着重要的调节作用。女性体内维持一定的雌激素水平,会对关节滑膜、软骨及软骨下骨的代谢起重要的保护作用。然而体内雌激素水平应保持多少为宜,这仍然未知。此外雌激素水平降低会导致关节内滑膜、软骨及软骨下骨发生病变,3 者间病变顺序如何,它们之间又有怎样的关系,这值得继续探讨,这些研究可为预防早期 OA 的发生提供新的诊疗思路。

5 参考文献

- [1] 许蓓,林进.骨关节炎发病机制及治疗进展[J].浙江医学,2017,39(21):1833-1835.
- [2] O'Neill TW, McCabe PS, McBeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2018, 32(2):312-326. DOI:10.1016/j.berh.2018.10.007.
- [3] Berenbaum F, Wallace IJ, Lieberman DE, et al. Modern-day environmental factors in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Nat Rev

- Rheumatol, 2018, 14(11):674-681. DOI:10.1038/s41584-018-0073-x.
- [4] Hussain SM, Wang Y, Giles GG, et al. Female reproductive and hormonal factors and incidence of primary total knee arthroplasty due to osteoarthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2018, 70(7):1022-1029. DOI:10.1002/art.40483.
- [5] Ushiyama T, Ueyama H, Inoue K, et al. Expression of genes for estrogen receptors and in human articular chondrocytes[J]. Osteoarthritis Cartilage, 1999, 7(6):560-566. DOI:10.1053/joca.1999.0260.
- [6] Guo Y, Tian L, Du X, et al. MiR-203 regulates estrogen receptor α and cartilage degradation in IL-1 β -stimulated chondrocytes[J]. J Bone Miner Metab, 2020, 38(3):346-356. DOI:10.1007/s00774-019-01062-4.
- [7] Caiazza F, Ryan EJ, Doherty G, et al. Estrogen receptors and their implications in colorectal carcinogenesis[J]. Front Oncol, 2015, 5:19. DOI:10.3389/fonc.2015.00019.
- [8] Vanderschueren D, Laurent MR, Claessens F, et al. Sex steroid actions in male bone[J]. Endocr Rev, 2014, 35(6):906-960. DOI:10.1210/er.2014-1024.
- [9] Gennari L, Nuti R, Bilezikian JP. Aromatase activity and bone homeostasis in men[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(12):5898-5907. DOI:10.1210/jc.2004-1717.
- [10] Wu Q, Chambliss K, Umetani M, et al. Non-nuclear estrogen receptor signaling in the endothelium[J]. J Biol Chem, 2011, 286(17):14737-14743. DOI:10.1074/jbc.R110.191791.
- [11] Xing FZ, Zhao YG, Zhang YY, et al. Nuclear and membrane estrogen receptor antagonists induce similar mTORC2 activation-reversible changes in synaptic protein expression and actin polymerization in the mouse hippocampus[J]. CNS Neurosci Ther, 2018, 24(6):495-507. DOI:10.1111/cns.12806.
- [12] Niwa T, Takanobu J, Suzuki K, et al. Characterization of a membrane-associated estrogen receptor in breast cancer cells and its contribution to hormone therapy resistance using a novel selective ligand[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2020, 201:105671. DOI:10.1016/j.jsbmb.2020.105671.
- [13] Zhang D, Trudeau VL. Integration of membrane and nuclear estrogen receptor signaling[J]. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol, 2006, 144(3):306-315. DOI:10.1016/j.cbpa.2006.01.025.
- [14] Hewitt SC, Korach KS. Estrogen receptors: new directions in the new millennium[J]. Endocr Rev, 2018, 39(5):664-675. DOI:10.1210/er.2018-00087.
- [15] Sharma D, Liu Y, Uht RM. Estradiol (E2)- and tamoxifen (tmx)-bound ER- α (ER α) interact differentially with histone deacetylases 1 and 3 (HDACs 1 and 3) [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2017, 174:128-132. DOI:10.1016/j.jsbmb.2017.08.007.
- [16] Zeng K, Zhang HQ, Chen Y, et al. Estradiol via estrogen receptor beta inhibits chondrogenesis of mouse vertebral growth plate in vitro[J]. Childs Nerv Syst, 2016, 32(3):461-465. DOI:10.1007/s00381-015-2973-2.

- [17] Kim KH, Young BD, Bender JR. Endothelial estrogen receptor isoforms and cardiovascular disease[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 389(1-2):65-70. DOI:10.1016/j.mce.2014.02.001.
- [18] Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis[J]. *Bone*, 2012, 51(2):249-257. DOI:10.1016/j.bone.2012.02.012.
- [19] Asif AM, Fox DA, Ruth JH. Synovial cellular and molecular markers in rheumatoid arthritis[J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(4):385-393. DOI:10.1007/s00281-017-0631-3.
- [20] De Bari C. Are mesenchymal stem cells in rheumatoid arthritis the good or bad guys? [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1):113. DOI:10.1186/s13075-015-0634-1.
- [21] Bhattaram P, Chandrasekharan U. The joint synovium: a critical determinant of articular cartilage fate in inflammatory joint diseases[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2017, 62:86-93. DOI:10.1016/j.semcdb.2016.05.009.
- [22] Lugo L, Villalvilla A, Largo R, et al. Selective estrogen receptor modulators(SERMs): new alternatives for osteoarthritis?[J]. *Maturitas*, 2014, 77(4):380-384. DOI:10.1016/j.maturitas.2014.01.016.
- [23] Xue XT, Zhang T, Cui SJ, et al. Sexual dimorphism of estrogen-sensitized synoviocytes contributes to gender difference in temporomandibular joint osteoarthritis[J]. *Oral Dis*, 2018, 24(8):1503-1513. DOI:10.1111/odi.12905.
- [24] Dietrich W, Haitel A, Holzer G, et al. Estrogen receptor- β is the predominant estrogen receptor subtype in normal human synovia[J]. *J Soc Gynecol Investig*, 2006, 13(7):512-517. DOI:10.1016/j.jsgi.2006.07.002.
- [25] Blom AB, van Lent PL, Holthuysen AE, et al. Synovial lining macrophages mediate osteophyte formation during experimental osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2004, 12(8):627-635. DOI:10.1016/j.joca.2004.03.003.
- [26] 金鹏, 陈俊杰, 庄汝杰. 膝关节骨关节炎 13 项血清炎症因子与关节液 MMP-13 指标的相关性分析[J]. *浙江临床医学*, 2016, 18(4):659-660.
- [27] Armiento AR, Stoddart MJ, Alini M, et al. Biomaterials for articular cartilage tissue engineering: learning from biology[J]. *Acta Biomater*, 2018, 65:1-20. DOI:10.1016/j.actbio.2017.11.021.
- [28] Carballo CB, Nakagawa Y, Sekiya I, et al. Basic science of articular cartilage[J]. *Clin Sports Med*, 2017, 36(3):413-425. DOI:10.1016/j.csm.2017.02.001.
- [29] Prossnitz ER, Arterburn JB. International union of basic and clinical pharmacology. XC VII. G Protein-coupled estrogen receptor and its pharmacologic modulators[J]. *Pharmacol Rev*, 2015, 67(3):505-540. DOI:10.1124/pr.114.009712.
- [30] Schicht M, Ernst J, Nielitz A, et al. Articular cartilage chondrocytes express aromatase and use enzymes involved in estrogen metabolism[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(2):R93. DOI:10.1186/ar4539.
- [31] Ye T, He F, Lu L, et al. The effect of oestrogen on mandibular condylar cartilage via hypoxia-inducible factor-2 α during osteoarthritis development[J]. *Bone*, 2020, 130:115123. DOI:10.1016/j.bone.2019.115123.
- [32] Yun KI, Chae CH, Lee CW. Effect of estrogen on the expression of cytokines of the temporomandibular joint cartilage cells of the mouse[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2008, 66(5):882-887. DOI:10.1016/j.joms.2008.01.034.
- [33] Wang W, Wang L, Xu Z, et al. Effects of estradiol on reduction of osteoarthritis in rabbits through effect on matrix metalloproteinase proteins[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2016, 19(8):310-315.
- [34] Jin X, Wang BH, Wang X, et al. Associations between endogenous sex hormones and MRI structural changes in patients with symptomatic knee osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25(7):1100-1106. DOI:10.1016/j.joca.2017.01.015.
- [35] Clowes JA, Eghbali-Fatourehchi GZ, McCready L, et al. Estrogen action on bone marrow osteoclast lineage cells of postmenopausal women in vivo[J]. *Osteoporos Int*, 2009, 20(5):761-769. DOI:10.1007/s00198-008-0731-y.
- [36] Zhu D, Li X, Macrae VE, et al. Extragonadal effects of follicle-stimulating hormone on osteoporosis and cardiovascular disease in women during menopausal transition[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(8):571-580. DOI:10.1016/j.tem.2018.06.001.
- [37] Wu Y, Kadota-Watanabe C, Ogawa T, et al. Combination of estrogen deficiency and excessive mechanical stress aggravates temporomandibular joint osteoarthritis in vivo[J]. *Arch Oral Biol*, 2019, 102:39-46. DOI:10.1016/j.archoralbio.2019.03.012.
- [38] 魏双双, 张治芬, 黄哲人, 等. 雌激素对去卵巢大鼠骨组织 Wnt16、 β -catenin、OPG、RANKL 表达的影响[J]. *浙江医学*, 2017, 39(4):245-249.
- [39] Xu X, Li X, Liang Y, et al. Estrogen modulates cartilage and subchondral bone remodeling in an ovariectomized rat model of postmenopausal osteoarthritis[J]. *Med sci monit*, 2019, 25:3146-3153. DOI:10.12659/MSM.916254.
- [40] Oshima Y, Matsuda KI, Yoshida A, et al. Localization of estrogen receptors α and β in the articular surface of the rat femur[J]. *Acta Histochem Cytochem*, 2007, 40(1):27-34. DOI:10.1267/ahc.06015.
- [41] Engdahl C, Börjesson AE, Forsman HF, et al. The role of total and cartilage-specific estrogen receptor alpha expression for the ameliorating effect of estrogen treatment on arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(4):R150. DOI:10.1186/ar4612.
- [42] Hughbanks ML, Rodriguez-Fontan F, Kleck CJ, et al. Estrogen receptor alpha in human knee articular cartilage of healthy and osteoarthritic females[J]. *J Orthop*, 2021, 27:1-8. DOI:10.1016/j.jor.2021.08.005.

(收稿日期:2021-06-18)

(本文编辑:陈丽)