

抑瘤素 M 调控骨稳态的研究进展

冯丽华^{1,2} 夏海斌^{1*}

1. 武汉大学口腔医学院种植科 湖北 武汉 430079; 2. 口腔基础医学省部共建国家重点实验室
培育基地和口腔生物医学教育部重点实验室 湖北 武汉 430079

[摘要] 骨组织终生处于骨吸收和骨生成的动态平衡状态,即骨稳态。机体内多种细胞和细胞因子可通过复杂的信号网络对骨稳态进行调控。抑瘤素 M(Oncostatin M, OSM)作为白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6) 家族成员,是一种具有多种生物学活性的细胞因子。近期研究表明,成骨细胞、骨细胞和巨噬细胞等能通过分泌 OSM 调节骨形成和骨吸收,OSM 在骨稳态的维持中发挥重要的双向调节作用。本文拟对 OSM 调控骨稳态的研究进展作一综述。

[关键字] 抑瘤素 骨稳态 成骨细胞 破骨细胞

[文献标识码] A **[文章编号]** 1671—7651(2019)11—1026—04

[doi] 10.13701/j.cnki.kqxyj.2019.11.005

Research Progress on the Regulation of Bone Homeostasis by Oncostatin M. FENG Lihua^{1,2}, XIA Haibin^{1*}. 1. Department of Implantology, School of Stomatology, Wuhan University, Wuhan 430079, China; 2. The State Key Laboratory Breeding Base of Basic Science of Stomatology (Hubei-MOST) & Key Laboratory of Oral Biomedicine Ministry of Education, Wuhan University, Wuhan 430079, China.

[Abstract] Bone tissue is in the dynamic equilibrium state of bone resorption and bone formation throughout life, namely bone homeostasis. In the body, a complex network of cells and cytokines regulates bone homeostasis. Oncostatin M (OSM), as a member of the IL-6 family, is a cytokine with multiple biological activities. Recent studies have shown that osteoblasts, osteocytes, and macrophages can regulate bone formation and bone resorption by secreting OSM, which plays an important role in bidirectional regulation of bone homeostasis. This paper reviews the research progress of OSM on bone homeostasis.

[Key words] oncostatin M bone homeostasis osteoblast osteoclast

生理条件下,骨组织可通过成骨细胞主导的骨生成和破骨细胞主导的骨吸收处于相对稳定状态,促使骨的各项生理指标及功能在正常范围内保持平衡,即骨稳态。骨稳态的维持有赖于骨细胞、成骨细胞、破骨细胞及骨免疫细胞之间的有序信息通讯^[1]。抑瘤素 M(Oncostatin M, OSM)作为新近发现的骨重建调控蛋白之一,主要由骨细胞、成骨细胞和巨噬细胞分泌,在骨细胞及其前体细胞中均可检测到其受体的表达^[2,3]。近期研究表明,OSM 可通过调控成骨细胞和破骨细胞的增殖分化及矿化能力,在骨重建中发挥双向调控作用^[4,5]。多种骨代谢疾病如骨质疏松、骨硬化症、类风湿性关节炎及牙周炎的进展均与 OSM 的异常表达密切相关^[6]。现将 OSM 调控骨稳态的研究进展综述如下。

1 OSM 及其配体

基金项目 国家自然科学基金(编号:31570982)

作者简介 冯丽华(1992~),女,湖北恩施人,硕士在读,主要从事口腔基础及临床的研究工作。

* 通信作者 夏海斌, E-mail: xhaibin@whu.edu.cn

OSM 属于白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6) 家族成员,其基因定位于 22 号染色体 q12 区,由 3 个外显子和 2 个内含子编码翻译的前体蛋白经水解、修饰后形成为分子量为 28000 的分泌型糖蛋白。它最早由 Zarling 等^[7] 纯化获得,因其具有显著抑制黑色素瘤细胞增殖的作用而被命名为抑瘤素。OSM 在体内主要由活化的单核巨噬细胞、T 淋巴细胞和树突状细胞等产生,具有调节基因活性、抑制肿瘤增殖、刺激造血、促进细胞增殖分化等多种生物学活性^[6]。

骨组织中,OSM 主要由骨细胞、成骨细胞和巨噬细胞以旁分泌形式产生,OSM 及其受体存在于成骨细胞各分化阶段,包括成骨细胞、骨衬细胞、骨细胞等多种细胞表面^[3,8]。其受体分为 I 型受体,即 gp130/LIFR (leukemia inhibitory factor receptor, LIFR) 受体;以及 II 型受体,即 gp130/OSMR(OSM receptor, OSMR)受体。II 型受体特异性结合 OSM,而 I 型受体还能结合其他同族蛋白。OSM 与相应受体结合后可使受体发生二聚化,构象改变,进而启动下游的酪氨酸激酶/信号转导与转录激活因子(the Janus kinase/signal transducer and activator of trans-ions, JAK/STAT),丝裂

原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等信号通路发挥相应生物学效应^[8]。

2 OSM 参与骨稳态调控

OSM 对骨组织的修复重建发挥着重要调控作用。研究发现,小鼠关节内过表达 OSM 后可引起骨膜下异位骨沉积及关节炎^[9];在颅颌骨缺损处注射 OSM,可在骨膜下形成膜内钙化,并促进松质骨填充骨缺损^[10];OSM 受体敲除的小鼠,其骨形成和骨吸收均受到抑制,总体骨改建受到影响,其依赖于信号传导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路^[11];Guihard 等^[12]通过小鼠颌骨缺损模型发现,在骨损伤后的急性炎症期巨噬细胞大量表达 OSM,敲除小鼠 OSM 或其受体后,成骨细胞数量减少,新生编织骨量降低,骨愈合延迟;此外,OSM 还可维持骨髓造血微环境中的成骨与成脂分化^[13]。

gp130 是所有 IL-6 家族成员如 IL-6、OSM、白细胞介素-11(interleukin-11, IL-11)、心肌营养素 1 (cardiotrophin-1, CT-1) 等共用的受体亚基,因此 IL-6 家族也称为 gp130 家族^[14]。多项研究发现,gp130 家族因子包括 OSM 等能通过复杂的信号通路网络对骨重塑发挥重要的调节作用^[15,16]。目前研究结果显示,在所有 IL-6 家族因子中,OSM 有着最为广泛的信号通路网络。OSM 能激活 JAK/STAT、胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinases1/2, ERK1/2)、p38/酪氨酸激酶 (p38/the Janus kinase, p38/JNK)、磷脂酰肌醇 3-激酶/Akt (phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K/Akt)、蛋白激酶 C δ (protein kinase, PKC δ) 等信号通路,其中某些通路可能只在特定的细胞类型中被激活并明显地依赖于 OSM 浓度。OSM 与其他 IL-6 家族因子,由于共用 gp130 和 LIFR 亚基,其信号通路存在部分重叠^[8,17]。

3 OSM 对间充质干细胞成骨分化的调控

OSM 可直接调节间充质干细胞的成骨与成脂分化。研究表明 OSM 能强烈抑制前成脂细胞系 3T3-L1 及小鼠胚胎原代成纤维细胞 MEFs 的成脂分化^[18]。用 OSM 刺激小鼠或人的脂肪来源间充质干细胞后,其胞内脂滴明显减少,同时成骨分化增强,其中 JAK2/JAK3、MAPK 激酶-ERK/PKC δ 等信号通路发挥重要作用^[19,20];OSM 还可促进胚胎来源间充质干细胞 C3H10T1/2 的增殖、基质钙沉积以及矿化结节形成,诱导其成骨分化和终末期矿化^[21]。

另外,许多细胞如单核巨噬细胞等也能通过分泌 OSM,间接促进间充质干细胞的成骨分化^[22-24]。例如在体外将人脐血来源造血干细胞诱导分化为巨噬细胞和破骨细胞后,收集其上清液与人脂肪来源间充质干细胞进行共培养,发现两种上清液均显著促进后者的成骨分化,且上清中均能检测到 OSM,添加 OSM 中和性抗体后,此种促成骨效应消失,提示 OSM 是介导成骨分化的关键性因子^[25]。碳纳米角 (carbon nanohorns, CNHs) 是目前具有生物应用前景的纳米材料,吞噬 CNHs 的巨噬细胞也能通过释放 OSM,促进间充质干细胞的成骨分化^[26]。OSM 敲除小鼠显示全血细胞减少及随年龄增长的骨髓脂肪化加快^[13]。

4 OSM 对成骨细胞的作用

众所周知,骨改建依赖于成骨细胞、破骨细胞以及骨细胞之间复杂的相互作用。OSM 可直接作用于成骨细胞,促进其增殖和成骨分化。OSM 对成骨细胞的调节主要通过结合 II 型受体 OSMR。OSM 在骨关节炎中呈过度表达,在体外 OSM 能促进成骨细胞系 MC3T3-E1 的分化和增殖,其主要通过 Notch 通路发挥负向调节作用^[27,28]。OSM 能刺激小鼠颅骨原代成骨细胞的增殖、胶原合成以及 IL-6 分泌,抑制骨吸收^[29]。敲除 OSM 后,小鼠的成骨细胞数量减少,骨小梁表面骨形成量降低^[11],这些研究均证实了 OSM 对成骨细胞成骨分化的促进作用。

5 OSM 对破骨细胞的作用

破骨细胞主导的破骨作用同样受到 OSM 的调控。许多研究结果表明 OSM 不直接作用于破骨细胞,而是通过结合 OSMR 后,上调成骨细胞表面的核因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor κ B ligand, RANKL) 表达,间接促进破骨生成^[30]。如 OSM 作为小鼠关节炎中的促炎因子之一,能增加破骨细胞数量及 RANKL 表达^[30]。

甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 是临床上治疗骨质疏松的一线药物,对骨代谢具有重要的合成调节作用,能促进骨形成^[31]。研究发现 OSM 与 PTH 具有相似的靶基因位点和作用机制,PTH 对骨稳态的调节功能依赖于 OSM。事实上,OSM 能通过调节破骨细胞功能,间接影响 PTH 的成骨作用^[16,32]。动物实验结果显示,给予小鼠 PTH 间隔刺激 3 周后,野生型小鼠的松质骨量及骨密度均增加,但 OSMR^{-/-}小鼠的松质骨量及骨密度反而下降;研究发现后者的 RANKL 表达发生持续性上调且破骨细胞数量明显增加,但成骨细胞数量却无显著变化,这提示 OSM 可能通过影响成骨细胞的 RANKL 表达,负向调节破骨细胞功能,因此敲除小鼠的 OSMR 后,PTH 刺激反而导致 RANKL 表达上调及破骨细胞数量增加,产生破骨效应^[32]。显然,OSM 及其受体对 PTH 的促成骨效应十分重要,缺乏 OSM 及其受体则导致 PTH 产生破骨作用^[32]。

众所周知,成骨细胞、破骨细胞及骨细胞之间存在复杂的相互联系。骨硬化蛋白是一种骨形成的负调控因子,其主要由骨细胞分泌,作为 Wnt 通路拮抗剂能抑制成骨细胞的增殖分化,从而发挥强有力的抑制骨形成作用,但骨硬化蛋白并不影响破骨细胞的生成过程^[5]。有趣的是,OSM 能通过结合骨细胞表面的 LIFR,强烈抑制骨硬化蛋白的表达,从而刺激新骨形成且不影响破骨功能,从而解除了成骨与破骨间的耦联作用。OSM 与成骨细胞表面的 OSMR 结合后,一方面直接促进成骨细胞的增殖分化,另一方面通过调节成骨细胞的 RANKL 表达,间接促进破骨细胞生成。因此敲除小鼠的 OSMR 后,成骨及破骨功能均受到抑制,然而 OSM 还能通过结合骨细胞的 LIFR 抑制骨硬化蛋白的产生,产生促成骨作用,因此总体来说 OSMR^{-/-}小鼠的成骨作用仍占据主导,表现为骨硬化^[11,33]。OSM 抑制骨硬化蛋白表达这一信

号机制为成骨/破骨解耦联提供了新的思路,值得深入研究。

6 总结与展望

综上所述,OSM作为IL-6家族成员,是一种可调节骨组织代谢平衡的多效性分子,对骨稳态具有重要调控作用,既能促进成骨分化,抑制成脂分化,同时也对破骨细胞和造血功能有重要影响。随着对OSM及其受体、OSM和其他骨组织内分泌因子如PTH、IL-6等之间的相互作用机制的深入研究,OSM有望成为治疗骨缺损、骨质疏松、类风湿性关节炎及牙周炎等骨稳态失衡疾病的新靶点,同时也为研究治疗骨组织疾病的相关药物提供新的思路。

致谢,感谢黄开耀教授、王敏医师、邹海啸医师对本文撰写给予的指导与帮助。

参考文献

- [1] Ginaldi L, De Martinis M. Osteoimmunology and beyond [J]. *Curr Med Chem*, 2016, 23(33): 3754-3774.
- [2] Tonna S, Sims NA. Talking among ourselves: paracrine control of bone formation within the osteoblast lineage [J]. *Calcif Tissue Int*, 2014, 94(1): 35-45.
- [3] Sims NA. Cell-specific paracrine actions of IL-6 family cytokines from bone, marrow and muscle that control bone formation and resorption [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 79:14-23.
- [4] Ryan RE, Martin B, Mellor L, et al. Oncostatin M binds to extracellular matrix in a bioactive conformation: Implications for inflammation and metastasis [J]. *Cytokine*, 2015, 72(1): 71-85.
- [5] Sims NA, Quinn JM. Osteoimmunology: oncostatin M as a pleiotropic regulator of bone formation and resorption in health and disease [J]. *Bonekey Rep*, 2014, 3: 527.
- [6] Richards CD. The enigmatic cytokine oncostatin M and roles in disease [J]. *ISRN Inflamm*, 2013, 2013: 512103.
- [7] Zarling JM, Shoyab M, Marquardt H, et al. Oncostatin M: a growth regulator produced by differentiated histiocytic lymphoma cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1986, 83(24):9739-9743.
- [8] Hermanns HM. Oncostatin M and interleukin-31: Cytokines, receptors, signal transduction and physiology [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2015, 26(5): 545-558.
- [9] de Hooge AS, van de Loo FA, Bennink MB, et al. Adenoviral transfer of murine oncostatin M elicits periosteal bone apposition in knee joints of mice despite synovial inflammation and up-regulated expression of interleukin-6 and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand [J]. *Am J Pathol*, 2002, 160(5):1733-1743.
- [10] Moxham JP. Oncostatin-M enhances osteoinduction in a rabbit critical calvarial defect model [J]. *Laryngoscope*, 2007, 117(10):1790-1797.
- [11] Walker EC, Johnson RW, Hu Y, et al. Murine oncostatin M acts via leukemia inhibitory factor receptor to phosphorylate signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) but not STAT1, an effect that protects bone mass [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(41): 21703-21716.
- [12] Guihard P, Boutet M, Brounais-Le Royer B, et al. Oncostatin M, an inflammatory cytokine produced by macrophages, supports intramembranous bone healing in a mouse model of tibia injury [J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(3): 765-775.
- [13] Sato F, Miyaoka Y, Miyajima A, et al. Oncostatin M maintains the hematopoietic microenvironment in the bone marrow by modulating adipogenesis and osteogenesis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e116209.
- [14] Sims NA, Walsh NC. GP130 cytokines and bone remodelling in health and disease [J]. *BMB Rep*, 2010, 43(8):513-523.
- [15] Johnson RW, Brennan HJ, Vrahnas C, et al. The primary function of gp130 signaling in osteoblasts is to maintain bone formation and strength, rather than promote osteoclast formation [J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(6):1492-1505.
- [16] Standal T, Johnson RW, Mcgregor NE, et al. gp130 in late osteoblasts and osteocytes is required for PTH-induced osteoblast differentiation [J]. *J Endocrinol*, 2014, 223(2): 181-190.
- [17] Dey G, Radhakrishnan A, Syed N, et al. Signaling network of Oncostatin M pathway [J]. *J Cell Commun Signal*, 2013, 7(2):103-108.
- [18] Miyaoka Y, Tanaka M, Naiki T, et al. Oncostatin M inhibits adipogenesis through the RAS/ERK and STAT5 signaling pathways [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(49): 37913-37920.
- [19] Song HY, Jeon ES, Kim JI, et al. Oncostatin M promotes osteogenesis and suppresses adipogenic differentiation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells [J]. *J Cell Biochem*, 2007, 101(5): 1238-1251.
- [20] Smyth DC, Takenaka S, Yeung C, et al. Oncostatin M regulates osteogenic differentiation of murine adipose-derived mesenchymal progenitor cells through a PKCdelta-dependent mechanism [J]. *Cell Tissue Res*, 2015, 360(2): 309-319.
- [21] Zou F, Xu JC, Wu GH, et al. Effects of oncostatin M on cell proliferation and osteogenic differentiation in C3H10T1/2 [J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2016, 16(4):377-385.
- [22] Zhang Y, Böse T, Unger RE, et al. Macrophage type modulates osteogenic differentiation of adipose tissue MSCs [J]. *Cell Tissue Res*, 2017, 369(2):273-286.
- [23] Guihard P, Danger Y, Brounais B, et al. Induction of osteogenesis in mesenchymal stem cells by activated monocytes/macrophages depends on oncostatin M signaling [J]. *Stem Cells*, 2012, 30(4):762-772.
- [24] Nicolaidou V, Wong MM, Redpath AN, et al. Monocytes induce STAT3 activation in human mesenchymal stem cells to promote osteoblast formation [J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e39871.
- [25] Fernandes TJ, Hodge JM, Singh PP, et al. Cord blood-derived macrophage-lineage cells rapidly stimulate osteoblastic maturation in mesenchymal stem cells in a glycoprotein-130

- dependent manner [J]. PLoS One, 2013, 8(9): e73266.
- [26] Hirata E, Miyako E, Hanagata N, et al. Carbon nanohorns allow acceleration of osteoblast differentiation via macrophage activation [J]. Nanoscale, 2016, 8(30): 14514-14522.
- [27] Ni J, Yuan XM, Yao Q, et al. OSM is overexpressed in knee osteoarthritis and Notch signaling is involved in the effects of OSM on MC3T3-E1 cell proliferation and differentiation [J]. Int J Mol Med, 2015, 35(6): 1755-1760.
- [28] Zheng W, Guan J. Oncostatin M promotes the osteogenic differentiation of mouse MC3T3-E1 osteoblasts through the regulation of monocyte chemoattractant protein-1 [J]. Mol Med Rep, 2018, 18(3): 2523-2530.
- [29] Jay PR, Centrella M, Lorenzo J, et al. Oncostatin-M: a new bone active cytokine that activates osteoblasts and inhibits bone resorption [J]. Endocrinology, 1996, 137(4): 1151-1158.
- [30] Hui W, Cawston TE, Richards CD, et al. A model of inflammatory arthritis highlights a role for oncostatin M in pro-inflammatory cytokine-induced bone destruction via RANK/RANKL [J]. Arthritis Res Ther, 2005, 7(1): R57-R64.
- [31] Bellido T, Ali AA, Gubrij I, et al. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis [J]. Endocrinology, 2005, 146(11): 4577-4583.
- [32] Walker EC, Poulton IJ, Mcgregor NE, et al. Sustained RANKL response to parathyroid hormone in oncostatin M receptor-deficient osteoblasts converts anabolic treatment to a catabolic effect *in vivo* [J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(4): 902-912.
- [33] Walker EC, Johnson RW, Hu Y, et al. Murine oncostatin M acts via leukemia inhibitory factor receptor to phosphorylate signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) but not STAT1, an effect that protects bone mass [J]. J Biol Chem, 2016, 291(41): 21703-21716.
- [收稿日期:2018-12-12] (本文编辑 关隽)

中华口腔医学会口腔美学专业委员会第五届学术年会 2019. 12. 6—8 中国·深圳

为了推动我国口腔美学事业的迅速发展,为了能给广大热衷于口腔美学事业进步的专家学者和青年医师搭建一个展示和交流的专业平台,以融合汇聚并引领口腔多学科的共同繁荣和创新;由中华口腔医学会口腔美学专业委员会主办,深圳北大医院、深圳龙岗区耳鼻咽喉医院、深圳市口腔医学会、深圳民营口腔医学会、广东省口腔医学会口腔修复专委会承办的“2019 年中华口腔医学会口腔美学专业委员会第五次学术年会暨第五届 CSED 口腔美学优秀临床病例交流”将于 2019 年 12 月 6—8 日在美丽的深圳盛大举行。

大会以“多学科融合治疗口腔美学缺陷性疾病”为主体内容,突出“软组织美学”和“美学中的医技配合”两大专题;将采用“名家讲坛”、“专家对话”、“团队展示”“病例集锦”、“实操培训”等形式来呈现学术内容;还将首次尝试“大湾区口腔美学联合论坛”和“治疗技术现场直播”两类新的年会形式,以期更好地传播和普及口腔美学的新理念和新技术。

大会期间我们将继续进行口腔美学青年讲师的遴选,将召开常委会、委员会等工作会议;还将一如既往地让精心设计的人文美学主题内容给大家带来惊喜和享受。美学大会、名家云集、精英荟萃、学者如流、群雄至志;在美学精神“团结、创新、融合”的引领下,大会必将为全国广大的口腔同仁奉献繁花似锦、魅力无限的学术盛宴;热切期待大家的到来!

此次会议授予国家级继续医学教育 I 类学分 6 分[项目编号:2019-08-04-070(国)]。