

正五聚蛋白 3 在骨质疏松和骨折愈合中的研究进展

鲁佳君¹, 孙岩¹, 张焯¹, 王乔齐², 项周益³, 凌奕清², 童培建², 徐涛涛²

(1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江中医药大学附属第一医院, 浙江 杭州 310006; 3. 杭州市上城区清波街道社区卫生服务中心, 浙江 杭州 310002)

【摘要】 正五聚蛋白 3 (pentraxin 3, PTX3) 作为一种多功能糖蛋白, 在调节炎症反应、促进组织损伤部位修复、诱导乳腺等骨外部位的异位钙化及维持骨内稳态等生理病理过程中发挥重要作用。其在骨密度中的影响可能受到多种因素的作用, 在 PTX3 基因敲除小鼠及骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 患者中, PTX3 的缺失会导致骨密度的下降, 而在韩国社区 “Dong-gu 研究” 中则发现血浆 PTX3 水平与男性老年患者的股骨颈骨密度呈负相关。在骨相关细胞方面, 对于成骨细胞 (osteoblast, OB) 来说, PTX3 在维持 OP 状态下 OB 的表型与功能具有重要作用; 对于破骨细胞 (osteoclast, OC) 来说, 炎症状态下的 PTX3 可通过刺激核因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 生成及与 TNF 刺激基因 6 (TNF-stimulated gene 6, TSG-6) 结合提高破骨细胞活性以促进骨吸收; 对于间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 来说, PTX3 可通过 PI3K/Akt 信号通路促进 MSCs 的成骨分化。近年来, PTX3 作为一种新的骨代谢调节因子, 在 OP 和骨折愈合过程中的作用逐渐受到学者们的关注。在 OP 患者中, PTX3 主要通过促进骨再生调节骨量; 在骨折愈合过程中 PTX3 通过协调骨再生和骨吸收维持骨稳态以促进骨折愈合。鉴于 PTX3 以上生物学特性, 其有望成为诊断和治疗 OP 等年龄相关骨疾病以及骨折愈合的新靶点。

【关键词】 正五聚蛋白 3; 骨质疏松; 骨折; 成骨细胞; 破骨细胞

中图分类号: R681

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.2023.04.018

开放科学 (资源服务) 标识码 (OSID):



Advances on pentraxin 3 in osteoporosis and fracture healing

LU Jia-jun¹, SUN Yan¹, ZHANG Xuan¹, WANG Qiao-qi², XIANG Zhou-yi³, LING Yi-qing², TONG Pei-jian², XU Tao-tao² (1. The First Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang, China; 2. The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang, China; 3. Qingbo Street Community Health Service Center, Shangcheng District, Hangzhou, Hangzhou 310002, Zhejiang, China)

ABSTRACT Pentraxin 3 (PTX3), as a multifunctional glycoprotein, plays an important role in regulating inflammatory response, promoting tissue repair, inducing ectopic calcification and maintaining bone homeostasis. The effect of PTX3 on bone mineral density (BMD) may be affected by many factors. In PTX3 knockout mice and osteoporosis (OP) patients, the deletion of PTX3 will lead to decrease of BMD. In Korean community "Dong-gu study", it was found that plasma PTX3 was negatively correlated with BMD of femoral neck in male elderly patients. In terms of bone related cells, PTX3 plays an important role in maintaining the phenotype and function of osteoblasts (OB) in OP state; for osteoclast (OC), PTX3 in inflammatory state could stimulate nuclear factor κ receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) production and its combination with TNF-stimulated gene 6 (TSG-6) could improve activity of osteoclasts and promote bone resorption; for mesenchymal stem cells (MSCs), PTX3 could promote osteogenic differentiation of MSCs through PI3K/Akt signaling pathway. In recent years, the role of PTX3 as a new bone metabolism regulator in OP and fracture healing has been gradually concerned by scholars. In OP patients, PTX3 regulates bone mass mainly by promoting bone regeneration. In the process of fracture healing, PTX3 promotes fracture healing by coordinating bone regeneration and bone resorption to maintain bone homeostasis. In view of the above biological characteristics, PTX3 is expected to become a new target for the diagnosis and treatment of OP and other age-related

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (编号: 81904223); 浙江省医药卫生科技计划项目 (面上项目) (编号: 2020KY659); 白求恩公益基金会 (编号: G-X-2020-1107-17); 浙江省科协 “育才工程” 项目 (编号: CTZB-2020080127); 浙江中医药大学中青年科研创新基金 (编号: KC201933); 浙江中医药大学校级科研基金 (编号: 2019ZR01)

Fund program: National Natural Science Foundation of China Youth Science Foundation (No. 81904223)

通讯作者: 徐涛涛 E-mail: xut@zcmu.edu.cn

Corresponding author: XU Tao-tao E-mail: xut@zcmu.edu.cn

bone diseases and fracture healing.

KEYWORDS Pentraxin 3; Osteoporosis; Fracture; Osteoblast; Osteoclast

随着人口老龄化水平的加剧,骨质疏松症(osteoporosis, OP)患者在世界范围内逐渐增加,骨质疏松性骨折(osteoporosis fracture, OPF)的发生率也随之上升^[1]。OP 作为一种最为常见的年龄相关性骨代谢异常疾病,其患病率及发病率随着年龄的增加而增长。在女性患者中,绝经期前后雌激素水平下降导致的骨量下降是 OP 发生的主要原因^[2]。在 OP 状态下,骨密度下降,参与调节骨代谢的因子如正五聚蛋白 3(pentraxin 3, PTX3)等活性及数量均降低,提示 PTX3 与骨密度存在一定的相关性^[3]。近年来,研究发现 PTX3 具有促进 OP 患者中成骨细胞(osteoblast, OB)增殖分化,调节破骨细胞(osteoclast, OC)活性及促进间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)成骨向分化等功能,提示 PTX3 缺失会导致 OP 表型的发生。此外,胫骨中段骨折模型中发现 PTX3 基因敲除雌性小鼠在骨折愈合过程中骨痂形成明显减小,说明 PTX3 可在一定程度上影响骨折延迟愈合^[4]。因此,PTX3 作为一种新的骨代谢因子,有望成为 OP 及骨折等相关疾病的新诊疗靶点。本文将主要对 PTX3 在 OP 和骨折愈合中的作用及机制进行综述。

1 PTX3 的生物学特性

PTX3 以原型长正五聚蛋白于 20 世纪 90 年代初被首次发现^[5],最早被鉴定为内皮细胞和成纤维细胞中的细胞因子诱导基因,是一种可溶性模式识别分子(pattern recognition molecules, PRM),包含靶向信号肽、端间区和 C 端五聚体结构域以及独特的长 N-末端结构域^[6-7]。其 N-末端结构域包含卷曲螺旋和内在无序区域,被认为有利于蛋白质结构和功能的多样性^[8]。PTX3 可通过其 N-末端结合成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factors, FGFs)如成纤维细胞生长因子 2(fibroblast growth factor 2, FGF2)并抑制其生物学作用^[6]。C-末端结构域具有单一的 N-糖基化位点,该位点可被具有组织和刺激依赖性成分的复合型低聚糖所占据,能够调节蛋白质在炎症和先天免疫中的生物学功能^[9-10]。

国内外研究表明 PTX3 参与了炎症反应、组织损伤反应、异位钙化形成及骨内稳态等生理病理学过程^[7]。作为先天体液免疫的重要组成部分,PTX3 可由多种细胞表达和释放,如血管内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞、脂肪细胞、软骨细胞等,对原发性炎症刺激做出反应,并参与对抗病原体和炎症调节^[6]。PTX3 作为先天性抗尿路致病性大肠杆菌的重要组成部分,以 TLR4/MyD88 依赖性的方式由尿上

皮细胞和浸润性单核细胞产生,通过结合大肠杆菌发挥其吞噬作用促进微生物清除,同时调节局部炎症反应和组织损伤^[11]。此外, DONI 等^[9]研究发现,在无菌组织损伤(皮肤创伤、肝和肺化学损伤、动脉血栓形成)的多种小鼠模型中,PTX3 基因敲除导致异常血栓反应、纤维蛋白凝块形成增加和持续时间延长,以及胶原沉积增强^[9,12-13]。另有研究表明^[14],巨噬细胞和 MSCs 可通过 Toll 样受体(toll-like receptors, TLRs)和白细胞介素-1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)刺激诱导 PTX3 的表达和释放,从而促进纤维蛋白重塑和组织愈合。由此可见,PTX3 在炎症反应及组织损伤反应中发挥重要的调节及保护作用。

在异位钙化形成方面,有研究发现在以 PTX3 高表达和乳腺成骨样细胞(breast osteoblast like cells, BOLCs)存在为特征的乳腺癌肿瘤中发现数个羟磷灰石(hydroxyapatite, HA)微钙化物质,通过钙盐的逐渐积累能够诱导钙化结节的形成,且表现出类似骨的组织学特征^[15],从而表明 PTX3 参与了乳腺癌异位钙化的形成且能在乳腺等骨外部位诱导成骨细胞的分化。在骨稳态调节方面,PTX3 能够调控体内外 OB、OC 的生物学功能。生理状态下前体 OB(precursor osteoblast, pOB)分化过程中表达核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL),分泌的 RANKL 能够与前体破骨细胞(precursor osteoclast, pOC)上的核因子 κ B 受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)结合,激活 OC 活性并诱导其分化,促进骨吸收。一旦 OB 成熟,则产生骨保护素(osteoprotegerin, OPG),OPG 通过与 RANK 结合,阻断 RANK-RANKL 信号,从而抑制 OC 活性,在一定程度上维持骨吸收和骨形成的平衡^[16]。在炎症条件下,PTX3 表达升高,诱导 pOB 过表达 RANKL 以调节 OC 的数量及活性,此外,PTX3 通过与 TNF 刺激基因 6(TNF-stimulated gene 6, TSG-6)结合破坏其功能,提高 OC 活性,促进骨丢失^[16]。PTX3 也可通过其 N 端结合 FGF2 抑制其生物学功能提高 OB 活性^[4]。因此,在炎症条件下 PTX3 能够通过诱导 pOB 产生 RANKL 及与 TSG-6 相结合调节 OC 活性,也能够通过其 N 端结合 FGF2 提高 OB 活性,在维持骨稳态中发挥协调作用。

综上,PTX3 能够在多种炎症因子的介导下参与炎症反应对抗病原体,促进损伤部位的组织修复,诱导乳腺等骨外部位 OB 的分化及钙化结节的形成,在生理病理过程中协调骨吸收与骨形成,从而发挥

维持骨稳态的重要作用。

2 PTX3 对骨密度的作用

目前关于 PTX3 与骨密度的相关性研究较少,且部分结论存在相互矛盾。GRCEVIC 等^[4]在 PTX3 基因敲除小鼠 (PTX3^{-/-}小鼠) 中发现,PTX3^{-/-}小鼠的长骨和轴向骨骼的骨小梁骨量低于野生型同窝小鼠,且 PTX3^{-/-}小鼠中 OC 活性没有改变,OB 功能缺陷导致了雌性和雄性小鼠骨小梁形成率降低,表明 PTX3 的表达水平与小鼠骨密度密切相关且在维护 OB 功能中发挥重要作用。此外,SCIMECA 等^[3]发现,OP 患者股骨头组织中 OB 的 PTX3 表达下降且骨小梁体积减小,进一步说明 PTX3 缺失可能通过影响 OB 功能使骨密度下降。

然而,LEE 等^[17]从韩国社区“Dong-gu 研究”参与者中选择了 1 440 例受试者(757 例男性和 683 例女性),测量血浆 PTX3 水平及股骨颈和腰椎的骨密度,数据显示血浆 PTX3 水平与骨密度之间存在相关性,血浆 PTX3 水平与男性老人的腰椎和股骨颈的骨密度呈负相关,而经过多次统计调整后,血浆 PTX3 水平与男性腰椎骨密度不具有统计学意义($P > 0.05$),与女性骨密度则无相关性,提示血浆 PTX3 水平与骨密度呈负相关且表现为性别依赖性。笔者认为由于女性的绝经状态可掩盖血浆 PTX3 水平对骨密度产生的影响,男性则不会受到绝经期对 PTX3 的影响;其次,炎症对骨形成的影响可能受到骨骼负载以及体内雌激素水平的干扰。而老年受试者的严重溶骨性改变或骨赘体压缩导致腰椎骨密度测量误差更大且骨赘形成的骨关节炎可能会掩盖腰椎的骨丢失,因此股骨颈的骨密度较腰椎更有效^[18-19]。由于此项研究的受试者年龄分布向老年人倾斜且绝大部分女性为绝经后妇女,缺少对绝经前妇女的研究,在选择受试者时未剔除 OP 或服用 OP 相关药物等人群,因此具有一定的局限性。针对血浆 PTX3 水平与男性老年患者的股骨颈骨密度呈负相关这一现象,可能是由于老年受试者本身存在骨相关性炎症,血浆 PTX3 水平在炎症刺激下不断累积升高,进而提高 OC 的活性及数量,导致骨量的下降。另一方面作为机体的一种全身性代偿反应,骨密度下降使得血浆中 PTX3 水平升高从而在一定程度上提高 OB 功能,与 GRCEVIC 等^[4]的研究结果相一致。因此,针对 PTX3 在维持骨密度中的影响有待于验证,特别是在种族、性别、年龄等多种因素影响下 PTX3 是否存在不同的作用有待于进一步研究确定。

3 PTX3 对骨相关细胞的作用

3.1 PTX3 对 OB 的作用

PTX3 在小鼠和人类 OB 系中的表达结果基本

一致,在分化早期阶段大量表达,但有关 PTX3 在 OB 分化中作用不甚一致^[6]。LEE 等^[16]为了评估外源性 PTX3 对小鼠颅骨 pOB 与成熟成骨细胞(mature osteoblast, mOB)的影响,用不同浓度 PTX3 处理 pOB 和 mOB,结果显示外源性 PTX3 能够显著增加 pOB 中 Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, RUNX2) 的 mRNA 表达,而 mOB 中则无此现象。RUNX2 是 pOB 中 RANKL 表达的关键转录因子。此外,利用小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 抑制 pOB 中 PTX3 后发现 OB 的成骨分化能力并未受到影响^[16]。由此可见,外源性 PTX3 对 pOB 和 mOB 增殖分化无直接影响,但可调节 pOB 中 RANKL 的表达,而抑制 PTX3 基因表达后不会影响 OB 的成骨分化能力。

然而 SCIMECA 等^[3]用重组人 PTX3 处理来自 OP 患者的 OB 的原代培养物后发现 OB 数量和 HA 晶体的产生增加,表明在 OP 状态下外源性 PTX3 能促进 OP 患者来源的 OB 增殖及 HA 晶体的形成。此外,有研究表明^[10],年轻患者的原代 OB 经 PTX3 抑制剂处理后,失去 mOB 的典型形态和分子特征,呈现出成纤维细胞样,且 RANKL 和 RUNX2 的表达下降,提示在体外培养中 PTX3 的存在对维持 OB 的表型与功能具有重要作用。此外,PTX3 还可能通过其 N 端结合 FGF2 并消除 FGF2 降低 OB 活性的负面影响,进而提高 OB 的活性^[4]。

综上,外源性 PTX3 在 OP 患者原代 OB 培养物中通过促进 OB 增殖以及结合 FGF2 提高 OB 的活性从而维持 OB 表型和功能,而在正常小鼠颅骨 pOB 和 mOB 培养中对 OB 增殖分化无明显影响且 PTX3 基因抑制不会影响 OB 的成骨潜能。PTX3 的这一特性在一定程度上为成骨能力减弱/缺陷的 OP 患者提供新的治疗思路。

3.2 PTX3 对 OC 的作用

牙周病通常存在牙周组织和血液循环中的炎症标志物升高,KELES 等^[20]在大鼠牙周炎模型中发现其牙龈组织和血清中存在高水平的 PTX3 蛋白,这与牙槽骨吸收有关,提示炎症情况下,PTX3 可影响骨吸收。临床研究进一步证实了这一点,牙周炎患者的龈沟液和血浆中 PTX3 水平升高,且与其临床评分密切相关^[21-22]。在内毒素(lipopolysaccharide, LPS)诱导小鼠的炎症模型中,小鼠股骨骨髓腔中 OC 数量和活性增加的区域中 PTX3 表达升高^[16],说明 PTX3 水平与 OC 活性存在相关性。炎症条件下 PTX3 高度表达,通过刺激 OB 表达 RANKL 以及与 TSG-6 结合提高 OC 活性,发挥骨吸收作用^[16]。然而在体外培养中,PTX3 基因敲除小鼠中骨髓细胞和脾

细胞诱导形成 OC 的分化能力较对照组小鼠无明显差异,且外源性 PTX3 处理正常小鼠骨髓细胞并不影响 OC 数量及活性。因此,笔者认为 PTX3 对于 OC 的作用可能是间接的,通过与其他骨基质调节蛋白的交互作用来实现。

3.3 PTX3 对 MSCs 的作用

MSCs 是 OB 常见的前体细胞,其作为一种具有多向分化潜能的干细胞,能够更新分化成多种细胞^[23]。RUNX2 是其中一种特异性介导 MSCs 成骨分化的转录因子^[24-25]。为研究 PTX3 在 MC3T3-E1 细胞的成骨分化调控中的作用,LIU 等^[26]将小鼠 OB 前体细胞系 MC3T3-E1 过表达 PTX3 后进行成骨诱导,发现碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性和矿化结节茜素红 S(alizarin red S, ARS)明显增强,其中 ALP 是在 OB 分化成熟过程中分泌的骨基质蛋白,能够在骨基质中积累磷酸钙促进骨矿化,且 RUNX2、ALP、骨钙素(osteocalcin, OCN)和成骨细胞特异性转录因子(osterix, OSX)的 mRNA 表达明显升高^[26]。此外,PTX3 的表达随着 MC3T3-E1 细胞的成骨分化时间的延长而增加,PTX3 的过表达能够通过 PI3K/Akt 信号通路促进其成骨分化,而在加入抑制剂之后,成骨分化减弱^[26]。然而,尽管 PTX3 基因敲除小鼠的骨形成以及骨修复都减弱,但从 PTX3 基因敲除小鼠中分离的骨髓和骨邻近(骨内和骨膜)细胞向 OB 分化的能力并未受到明显影响^[4]。以上差异结果表明 PTX3 对 MSCs 的成骨分化作用需要原位微环境。针对这一点,笔者建议可利用干细胞动态示踪技术跟踪定位 MSCs,以进一步明确 PTX3 对体内 MSCs 生物学特征的调控作用。

4 PTX3 在骨质疏松中的作用

SCIMECA 等^[15]将 OP 患者、骨关节炎(osteoarthritis, OA)患者与未受骨病影响的年轻受试者(骨折后接受髋关节置换术的患者,作为对照组)体内的 PTX3 表达进行比较,结果表明,PTX3 阳性 OB 在 OP 患者中的数量明显低于 OA 与对照组患者。在 PTX3 缺失的情况下,OB 和脂肪细胞分化之间的平衡逐渐向脂肪细胞系转移,这在一定程度上解释了在 OP 患者中,骨髓被脂肪组织替代^[27]。体外研究显示,对照组和 OA 组患者中的 OB 存在大量 HA 晶体,而来自 OP 患者的骨细胞中 HA 晶体的形成较少^[3]。综上可见,在 OP 患者中 PTX3 阳性 OB 数量下降且 HA 表达水平降低,说明 PTX3 水平与 OB 数量、HA 晶体的形成关系密切。此外,GRCEVIC 等^[4]研究了 PTX3 表达与骨量之间的关系,证明 PTX3 基因敲除小鼠的骨量明显下降,导致 OB 的功能缺陷,但与 OC 分化无关,表明 PTX3 参与骨形成而非骨吸

收。由此可见,PTX3 在促进 OB 增殖、HA 晶体形成与骨质沉积中发挥重要作用。

针对 PTX3 的体外功能,SCIMECA 等^[15]向培养 4 周的年轻受试者 OB 培养基中加入相同浓度的 PTX3 抑制剂,发现加入了 PTX3 抑制剂的培养基较对照组相比,OB 细胞增殖受到了显著抑制,其中 RUNX2 和 RANKL 的表达水平下降、HA 晶体沉积减少且 OB 失去了成熟 OB 的典型形态和分子特征,呈现出成纤维细胞样。此外,研究者用重组人 PTX3 干预 OP 患者的 OB 原代培养物 72 h,结果表明外源性 PTX3 能够诱导 OB 的显著增加及 HA 晶体的形成,在此培养物中可以观察到钙化结节的形成^[25]。由此可见,PTX3 表达缺失会抑制 OB 增殖分化并导致其功能障碍,外源性 PTX3 可促进 OP 患者 OB 的增殖及 HA 晶体的形成,说明 PTX3 在促进 OP 状态下 OB 增殖、HA 形成以及骨沉积中发挥促进作用,PTX3 可能通过其 N 端结构域与 FGF2 结合并抑制其生物学功能,提高 OB 活性^[3]。因此,PTX3 在骨骼形成中起十分重要的促进作用,能够防止在炎症条件下的骨质流失,从而维持人体中的骨量稳定。

5 PTX3 在骨折及骨折愈合中的作用

骨折愈合是一个连续的高度协调的过程,包括及时的骨吸收和骨再生,并且受到多种因素的影响,骨折愈合由炎症、诱导血管生成、MSCs 募集、软骨和骨形成、细胞外基质合成和骨痂重塑等步骤组成,在骨折愈合早期会出现局部急性炎症反应,以促进生理性骨重建^[28]。在骨折发生部位,炎症细胞大量集聚且产生多种炎症介质,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)和前列腺素 E2 等,为骨重建提供炎症环境。有体内研究表明,小鼠缺乏促炎细胞因子,如 IL-6 或 TNF- α ,或用非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)治疗,如环氧合酶-2 抑制剂,会影响骨形成甚至延迟骨折愈合^[29-31],此外,来自骨折不愈合患者的 OB 存在与炎症反应相关基因的异常表达,表明炎症介质在骨愈合过程中发挥重要作用^[32]。MSCs 被募集到骨折部位,分化生成软骨,而后被钙化骨所取代,而在骨折间隙附近的骨膜 MSCs 直接通过膜内骨化分化为 OB^[4]。由此,骨再生与骨吸收相结合构成了高度协调的骨重建过程。研究发现,在骨折愈合的早期炎症阶段产生的 PTX3 主要来源于骨祖细胞^[4]。骨折后的炎症反应促使巨噬细胞和 MSCs 通过 TLRs 和 IL-1 β 刺激诱导 PTX3 的表达和释放,从而促进纤维蛋白重塑和组织愈合以完成骨重塑的作用^[6,14]。

在胫骨中段骨折模型中,骨折愈合初期骨折部

位的骨膜细胞,尤其是 CD51⁺和 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)⁺的骨祖细胞亚群高度表达 PTX3,且在骨痂组织中存在 PTX3 和 FGF2 共表达,提示 PTX3 可能通过抑制 FGF2 对骨形成的负面影响来促进骨折愈合^[4]。体外研究进一步证实,PTX3 在 OB 分化过程中表达且能够逆转 FGF2 对 OB 分化的抑制作用^[4]。GRCEVIC 等^[4]发现 PTX3 基因敲除的雌性小鼠在骨折后合成代谢期形成的骨痂减小,表明在骨愈合过程中 PTX3 缺乏会减少 OB 的基质矿化进而导致骨形成受损。

综上所述,在骨折愈合的炎症环境下,PTX3 可由骨祖细胞、巨噬细胞等表达释放,通过提高 OC 的活性发挥骨吸收作用,同时 PTX3 可能通过其 N 端结合 FGF2 提高 OB 活性,促进 OB 增殖与募集,发挥诱导骨折愈合促进骨再生的作用。

6 总结与展望

本研究系统地讨论了 PTX3 在骨生理和病理过程中的作用,特别是在 OP 和骨折愈合中的作用。PTX3 通过调控 OB 的功能维持骨密度,血浆 PTX3 水平与男性老年患者的股骨颈骨密度呈负相关,可能是由于炎症刺激血浆 PTX3 水平升高,进而提高 OC 的活性及数量,导致骨量的下降。另一方面作为一种全身性代偿反应,男性老年患者骨密度下降使血浆中 PTX3 水平升高从而在一定程度上提高 OB 功能。对于 OB 来说,PTX3 在维持 OP 状态下 OB 的表型与功能具有重要作用,而在正常小鼠颅骨细胞中对 pOB 及 mOB 增殖分化无明显影响且 PTX3 基因抑制不会对 OB 的成骨潜能产生影响;对于 OC,PTX3 对其增殖和分化的调控需要在炎症条件中进行,PTX3 通过刺激 OB 表达 RANKL 以及与 TSG-6 结合提高 OC 活性,发挥骨吸收作用;对于 MSCs,PTX3 可通过 PI3K/Akt 信号促进其成骨分化,但这种作用也受到体内外环境的影响,是否在体内也有类似的作用有待于进一步研究。在 OP 的发病过程中,PTX3 主要通过调节骨形成来影响骨量,而不是骨吸收。而在骨折愈合过程中,PTX3 通过骨形成与骨吸收的协同机制来促进骨折愈合。总而言之,PTX3 通过协调 OB 和 OC 的生物学功能平衡骨形成和骨吸收,进而维持体内骨稳态。

作为一种新的骨代谢调节因子,PTX3 有望成为治疗 OP 等年龄相关骨疾病的一个潜在的新型诊断标志物和治疗靶点,为诊断 OP 提供一条新的途径,如使用血浆 PTX3 水平作为骨质量生物标志物,并根据患 OP 的风险对人群进行分层^[7],精确的靶向诊断和治疗有望显著降低 OP 的相关费用及减轻患者痛苦。针对 OP 和骨折目前尚无局部及全身性的靶

向治疗研究,是否能够通过局部注射或全身给药抗 OP 和加速骨折愈合过程有待于进一步研究。

参考文献

- [1] JOHNSTON C B,DAGAR M. Osteoporosis in older adults[J]. Med Clin North Am,2020,104(5):873-884.
- [2] ASPRAY T J,HILL T R. Osteoporosis and the ageing skeleton[J]. Subcell Biochem,2019,91:453-476.
- [3] SCIMECA M,SALUSTRI A,BONANNO E,et al. Impairment of PTX3 expression in osteoblasts;a key element for osteoporosis[J]. Cell Death Dis,2017,8(10):e3125.
- [4] GRCEVIC D,SIRONI M,VALENTINO S,et al. The long pentraxin 3 plays a role in bone turnover and repair[J]. Front Immunol,2018,9:417.
- [5] BOTTAZZI B,INFORZATO A,MESSA M,et al. The pentraxins PTX3 and SAP in innate immunity,regulation of inflammation and tissue remodelling[J]. J Hepatol,2016,64(6):1416-1427.
- [6] PARENTE R,SOBACCHI C,BOTTAZZI B,et al. The long pentraxin PTX3 in bone homeostasis and pathology[J]. Front Immunol,2019,10:2628.
- [7] TARANTINO U,GREGGI C,CARIATI I,et al. The role of PTX3 in mineralization processes and aging-related bone diseases[J]. Front Immunol,2020,11:622772.
- [8] INFORZATO A,BALDOCK C,JOWITT T A,et al. The angiogenic inhibitor long pentraxin PTX3 forms an asymmetric octamer with two binding sites for FGF2[J]. J Biol Chem,2010,285(23):17681-17692.
- [9] DONI A,MUSSO T,MORONE D,et al. An acidic microenvironment sets the humoral pattern recognition molecule PTX3 in a tissue repair mode[J]. J Exp Med,2015,212(6):905-925.
- [10] INFORZATO A,READING P C,BARBATI E,et al. The "sweet" side of a long pentraxin;how glycosylation affects PTX3 functions in innate immunity and inflammation[J]. Front Immunol,2013,3:407.
- [11] JAILLON S,MOALLI F,RAGNARSDOTTIR B,et al. The humoral pattern recognition molecule PTX3 is a key component of innate immunity against urinary tract infection[J]. Immunity,2014,40(4):621-632.
- [12] BONACINA F,BARBIERI S S,CUTULI L,et al. Vascular pentraxin 3 controls arterial thrombosis by targeting collagen and fibrinogen induced platelets aggregation[J]. Biochim Biophys Acta,2016,1862(6):1182-1190.
- [13] CAPPUZZELLO C,DONI A,DANDER E,et al. Mesenchymal stromal cell-derived PTX3 promotes wound healing via fibrin remodeling[J]. J Invest Dermatol,2016,136(1):293-300.
- [14] DONI A,STRAVALACI M,INFORZATO A,et al. The long pentraxin PTX3 as a link between innate immunity,tissue remodeling,and cancer[J]. Front Immunol,2019,10:712.
- [15] SCIMECA M,BONFIGLIO R,MENICHINI E,et al. Microcalcifications drive breast cancer occurrence and development by macrophage-mediated epithelial to mesenchymal transition[J]. Int J Mol Sci,2019,20(22):5633.
- [16] LEE E J,SONG D H,KIM Y J,et al. PTX3 stimulates osteoclastogenesis by increasing osteoblast RANKL production[J]. J Cell Physiol,2014,229(11):1744-1752.
- [17] LEE R,AHN H R,SHIN M H,et al. Association between plasma

pentraxin 3 levels and bone mineral density in elderly koreans: the Dong-gu study[J]. *J Korean Med Sci*, 2018, 33(23): e165.

[18] ORWOLL E S, OVIATT S K, MANN T. The impact of osteophytic and vascular calcifications on vertebral mineral density measurements in men[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 70(4): 1202-1207.

[19] LIU G, PEACOCK M, EILAM O, et al. Effect of osteoarthritis in the lumbar spine and hip on bone mineral density and diagnosis of osteoporosis in elderly men and women[J]. *Osteoporos Int*, 1997, 7(6): 564-569.

[20] KELES G C, BALLI U, CETINKAYA B O, et al. Biochemical analysis of pentraxin 3 and fibrinogen levels in experimental periodontitis model[J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012: 809801.

[21] PRADEEP A R, KATHARIYA R, RAGHAVENDRA N M, et al. Levels of pentraxin-3 in gingival crevicular fluid and plasma in periodontal health and disease[J]. *J Periodontol*, 2011, 82(5): 734-741.

[22] FUJITA Y, ITO H, SEKINO S, et al. Correlations between pentraxin 3 or cytokine levels in gingival crevicular fluid and clinical parameters of chronic periodontitis[J]. *Odontology*, 2012, 100(2): 215-221.

[23] 李汪洋, 熊辉. 间充质干细胞归巢及其在骨科疾病中的研究[J]. *中国骨伤*, 2020, 33(7): 689-692.

LI W Y, XIONG H. Study on MSCs homing and its research on osteodiseases[J]. *China J Orthop Traumatol*, 2020, 33(7): 689-692. Chinese.

[24] XU G, DING Z, SHI H F. The mechanism of miR-889 regulates osteogenesis in human bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1): 366.

[25] GOMATHI K, AKSHAYA N, SRINAATH N, et al. Regulation of Runx2 by post-translational modifications in osteoblast differentiation[J]. *Life Sci*, 2020, 245: 117389.

[26] LIU Y, WANG H, ZHOU X Z, et al. Pentraxin 3 promotes the osteoblastic differentiation of MC3T3-E1 cells through the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(6): BSR20201165.

[27] TARANTINO U, FEOLA M, CELI M, et al. PTX3: a new mediator of bone metabolism and osteoporosis[J]. *Muscles Ligaments Tendons J*, 2017, 7(1): 200-201.

[28] 张坤, 牛良晨, 袁福杰, 等. 中药促进骨折愈合在细胞分子水平的研究进展[J]. *中国骨伤*, 2017, 30(8): 777-782.

ZHANG K, NIU L C, YUAN F J, et al. Research on promotory effect of traditional Chinese medicine on fracture healing in cell and molecular level[J]. *China J Orthop Traumatol*, 2017, 30(8): 777-782. Chinese.

[29] LOI F, CORDOVA L A, PAJARINEN J, et al. Inflammation, fracture and bone repair[J]. *Bone*, 2016, 86: 119-130.

[30] CLAES L, RECKNAGEL S, IGNATIUS A. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(3): 133-143.

[31] MOUNTZIARIS P M, SPICER P P, KASPER F K, et al. Harnessing and modulating inflammation in strategies for bone regeneration[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2011, 17(6): 393-402.

[32] HOFMANN A, RITZ U, HESSMANN M H, et al. Cell viability, osteoblast differentiation, and gene expression are altered in human osteoblasts from hypertrophic fracture non-unions[J]. *Bone*, 2008, 42(5): 894-906.

(收稿日期:2021-07-19 本文编辑:李宜)