

锶对骨生成的影响及其应用的研究进展

刘欢欢 综述, 张旭 审校

(天津医科大学口腔医院口腔内科教研室, 天津 300070)

摘要 锶作为生物体内必需的微量元素之一,在骨生成中发挥着重要作用。由于锶具有促进成骨和抑制破骨的双重效应,促进血管生成,改善骨质强度等作用,临床上应用于骨质疏松、骨肿瘤及骨转移瘤的治疗,多种掺锶复合材料在骨组织改建及诱导中的应用研究也逐渐增多。因此,锶在骨组织工程领域越来越受到关注。本文就锶对骨生成的影响及其应用研究进展做一综述。

关键词 锶;促进成骨;抑制破骨;掺锶复合材料;骨组织工程

中图分类号 R318;R608

文献标志码 A

锶(Strontium, Sr)是人体的一种必需微量元素,是骨骼及牙齿的正常组成成分。体内外研究均表明锶具有促进成骨细胞生成,刺激骨骼发育生长,抑制骨吸收过程,维持人体正常生理功能等作用^[1]。临床上不仅将锶应用于骨质疏松或其它骨代谢疾病的药物治疗,还将锶掺杂于组织工程领域的骨修复材料以修复骨肿瘤或外伤造成的骨缺损^[2-3]。针对锶的成骨机制与效应这一问题,研究学者们做出了大量的深入研究。本文现就锶对骨生成的影响及其应用的研究进展作如下综述。

1 锶的性质及其体内代谢

1.1 锶的性质 锶是一种银白色软金属,属于碱土金属族元素,在元素周期表中与钙同族,锶与钙的元素性质相似。锶是人体不可缺少的微量元素之一,生理功能主要是与骨骼形成密切相关,体内99%的锶存在于骨骼中,骨化旺盛部位,锶的聚集多,促进骨骼的发育生长。由于缺钙引起抽搐症时,血内锶的量也减少,这说明锶与钙相似,影响神经肌肉的兴奋过程^[4]。此外,锶与血管的结构及功能也相关,可能是锶与钠在肠内存在竞争性吸收,减少钠的吸收,增加钠的排泄,故可预防体内高钠引起的心血管类疾病,改善心血管功能^[5]。锶的一些同位素(⁸⁹Sr)具有放射性,因而锶在疼痛治疗中也发挥着重要作用^[6]。

1.2 锶的体内代谢 正常人全血锶的含量为39 μg/L,成年人每天摄入锶2 mg就可满足生理需要。人体主要通过食物及饮水摄取锶,在胃肠道通过主动运输和被动扩散两种方式进入血液循环,还可通过皮肤及呼吸道进入体内。骨锶与血锶进行交换,保持动

态平衡。锶主要随尿液排出体外,肾小管对钙的重吸收快于对锶的重吸收,肾排泄锶的速率相对于钙较大。由于幼儿的肾小管吸收功能尚未发育健全,故对锶的排泄能力较于成年人弱。

2 锶对骨生成的影响及其机制

2.1 锶对骨髓间充质干细胞的作用 骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)来源于中胚层的未分化的间充质细胞,存在于全身结缔组织和器官间质中,骨髓中含量最为丰富。具有自我复制和横向分化潜能,特定的诱导条件下可分化为骨、软骨、神经、脂肪、肌肉等多种功能细胞,对软骨、骨、脂肪、肌腱和骨髓基质等间质组织再生有重要作用。Li等^[7]采用雷尼酸锶培养鼠BMSCs,发现锶能明显抑制成骨细胞增殖,促进其分化,并具剂量依赖性。提高重要成骨蛋白碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)的表达,诱导BMSCs表达成骨分化的启动基因核结合因子(Cbfa1)基因和调节BMSCs向成骨细胞分化及成熟的关键转录因子Runx2基因,提高骨涎蛋白和骨钙素的表达水平。Cbfa1基因编码成骨细胞特异性转录因子,调节成骨细胞发育和分化。骨涎蛋白主要分布在矿化的胶原基质中,特异性地位于骨组织,调节骨组织的功能。骨钙素是由成骨细胞合成并分泌的一种非胶原蛋白,骨钙素的高低反映了成骨细胞的活性,反映骨形成与骨转化的情况^[8]。

2.2 锶对成骨细胞的作用 在细胞水平上的机制: Almeida等^[9]已通过体外培养前成骨细胞(MC3TE-E1)的实验证明,锶在浓度1~10 mmol范围能有效增强前成骨细胞增殖能力和生存活性,加速成骨细胞表型的获得。雷尼酸锶与其它骨质疏松药物比较,它能够调节成骨细胞和破骨细胞活性以促进骨形成和预防骨吸收^[10]。

基金项目 国家自然科学基金资助项目(31870947)

作者简介 刘欢欢(1993-),女,硕士在读,研究方向:口腔生物材料;
通信作者:张旭, E-mail:zhxden@126.com。

在分子水平上的机制:实验研究同时证明了锶像钙一样激活成骨细胞和骨细胞中的钙敏感受体,从而通过1,4,5-三磷酸肌醇释放细胞内钙,激活MAPK(Erk1/2)和钙调神经磷酸酶,促进成骨细胞的增殖和分化。锶通过激活钙信号受体而激活了PI3K/Akt信号通路,使Wnt/ β -连环蛋白信号级联放大,加强了对RANKL/RANK骨吸收信号通路的调节作用。同时,锶通过下调Wnt抑制剂硬骨素的作用,进一步增强了骨中 β -连环蛋白信号传导^[11-12]。细胞内促成骨分子表达增多,促进成骨细胞成熟、分化,增加骨的形成。

2.3 锶对破骨细胞的作用 在细胞水平上的机制: Bakker等^[13]在研究雷尼酸锶对MLO-Y4骨细胞的信号传导过程的实验中,已证明了锶通过双重机制发挥其对骨的作用,它能减少破骨细胞的骨吸收,刺激成骨细胞的骨形成。成骨细胞相关因子调控破骨细胞的功能、活化、成熟,因此锶也能调控该过程。锶增加成骨细胞向祖细胞的分化,刺激骨矿化基质的合成,直接作用于骨细胞,还通过减少破骨细胞分化从而直接影响未成熟的破骨祖细胞,增加成熟的破骨细胞的凋亡。

在分子水平上的机制:核转录因子 κ B受体活化因子配体(RANKL)-核转录因子 κ B受体活化因子-骨保护素(OPG)信号通路可调节骨吸收。RANKL与OPG结合,向破骨细胞前体内传导信号,促进破骨细胞的分化、成熟^[14]。Caudrillier等^[15]研究表明锶能降低RANKL表达,促进骨保护素产生,通过调控破骨细胞功能的信号途径来减少破骨细胞的形成和骨吸收。

2.4 锶促进血管化的机制 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子,可在体内促进血管内皮细胞的有丝分裂诱导血管新生。基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase, MMP-2)能影响内皮细胞和血管壁细胞的迁移,在促进毛细血管新生方面起着重要作用。Wang等^[16]实验证明掺锶聚磷酸钙相对于不掺锶组的VEGF、MMP-2蛋白表达量更高,掺锶聚磷酸钙组支架相对于单一的聚磷酸钙支架细胞增殖速率更高。锶可通过环氧化酶-2促进前列腺素和内皮素-2的合成,而前列腺素和内皮素-2可上调VEGF的表达,因此锶具有促血管化作用。Zhao等^[17]将锶掺杂微纳米生物活性玻璃材料(SrBGM)支架植入大鼠颅骨骨增加模型,研究体内早期促进成血管效果。研究结果表明,SrBGM具有调控巨噬细胞极化状态从而促进血管化形成的作用,释

放的Si、Ca、P、Sr元素可以显著增加巨噬细胞从M1型向M2型极化的趋势,并促进抑炎相关细胞因子的表达,增强血管相关因子表达,促进巨噬细胞分泌PDGF-BB,进而有利于血管的形成和成熟^[18]。

3 锶的应用及其研究进展

3.1 抗骨质疏松治疗 骨质疏松是多种原因引起的以骨组织显微结构退化,骨矿化成分和骨基质等比例不断减少,骨量减少为特征的代谢性骨病变。骨质疏松药物治疗是目前主要的治疗方案,治疗目标主要是:增加骨量,缓解骨痛,预防骨折发生。雷尼酸锶主要用于治疗和预防绝经后妇女的骨质疏松^[19]。目前的药理研究表明,锶在骨细胞中激活多种信号传导途径来实现其药理作用。锶在破骨细胞或成骨细胞中激活钙敏感受体导致磷脂酶C β , 1,4,5-三磷酸肌醇,细胞内Ca²⁺释放和MAPK(Erk1/2)和Wnt/NFATc信号通路活化。锶介导的这些途径的激活,促进成骨细胞增殖、分化^[11,20]。

3.2 在骨组织工程中的应用

3.2.1 掺锶羟基磷灰石 Sr²⁺在羟基磷灰石(Hydroxyapatite, HA)晶格中主要占据Ca(I)位点,由于Sr²⁺(1.13Å)的离子半径大于Ca²⁺(0.99Å),因此锶取代羟基磷灰石与HA相比,在晶体结构和理化性质上发生了一定的改变,其中晶格常数,晶胞体积和密度线性增加。减少了晶体的缺陷,机械性能增强,材料的结晶性和溶解度发生改变,最终使得生物学性能增强^[21]。掺锶羟基磷灰石较单纯羟基磷灰石有更好的生物相容性、生物降解性及骨诱导能力^[22]。

3.2.2 掺锶生物活性玻璃 临床硬组织修复常用的磷酸钙骨水泥具有良好的生物相容性,固化过程无放热,但力学性能较低,生物降解率低。生物活性玻璃在生物体内的降解速率快,并以其作为载体掺锶,有效提高了抗压强度和孔隙率^[23]。Newman等^[24]结合锶和生物活性玻璃的骨形成效应,评估其作为新的生物活性玻璃涂层的可能性,以增强植入物周围的骨形成。锶与生物活性玻璃的组合是将锶的有益效果与生物活性玻璃溶解产物的骨刺激潜力相结合的方法。Naruphontjirakul等^[25]研究掺锶生物玻璃对成骨细胞影响的体外实验表示,锶改性生物活性玻璃具有良好的细胞相容性和细胞活性,可促进成骨细胞增殖,提高其安全性及可用性。

3.2.3 掺锶聚磷酸钙 骨组织工程应用的理想的骨组织支架材料需要具备良好的生物活性,适当的降解速率,可诱导骨内新血管的生成等条件。Xie等^[26]模拟体内情况,评估了掺锶聚磷酸钙支架的体内生物降解性,生物相容性和成骨性,使用兔大腿骨缺

损模型来证明其作为骨替代物的潜在应用。与Wang等^[27]关于掺锶聚磷酸钙促进血管内皮细胞生长因子 mRNA 表达的体外实验研究结果一致,证实了掺锶聚磷酸钙不仅具有良好的生物相容性、可降解性,促进骨生成,还能明显上调成骨细胞血管化因子 VEGF、MMP2 mRNA 的表达,具有诱导新生血管生成作用。对为组织工程植入材料的血管化难题提供了解决途径。

3.2.4 掺锶硫酸钙 硫酸钙材料具有良好的生物相容性,但在生物体内的降解速率相对较快,不建议单独使用。Yang等^[28]建立大鼠颅骨临界缺损模型,使用掺锶硫酸钙水泥进行修复,通过 Micro-CT 和组织学分析证实了掺锶硫酸钙水泥具有优越的骨诱导活性,能显著促进成骨细胞的增殖,刺激新骨生成,并抑制破骨细胞活性,减少骨吸收。不仅可提高生物活性和生物相容性,还能刺激临界尺寸缺损的骨再生和血管生成,有望成为骨组织缺损修复材料之一。

3.2.5 纳米锶磷灰石复合纤维多孔钛微球 掺锶羟基磷灰石相对于纯羟基磷灰石具有更好的生物相容性和成骨性,应用纳米技术构建纳米锶磷灰石复合纤维多孔钛微球,具有更优异的结构和功能特性。Lin等^[29]通过水热法合成了锶磷灰石多孔钛微球,诸多微孔有利于血管形成和骨骼生长,纳米大小微球性能稳定,可降解,组织相容性优异。多孔微球的离子提取物促进成骨分化和血管生成因子的表达,3.22 mol% Sr 替代的微球在一个再生领域中具有最佳的潜在治疗应用价值。此外,锶磷灰石多孔钛微球的新型 3D 结构抑制了较高的载药量和持续的药物释放性能,适合用作骨再生和药物递送应用中的新生物活性材料。

3.2.6 掺锶冻干骨 同种异体冻干骨在临床上广泛用于骨缺损的充填修复和骨重建等,冻干的同种异体骨具有合理的三维结构,并富含生物活性成分^[30]。掺入具有成骨效应的锶元素形成一种新型的掺锶冻干骨材料,可有效改善骨缺损的修复效果。Zhao等^[31]使用体外离子交换方法将锶掺入冷冻干燥的骨支架中制备了高度生物活性的支架材料,实验结果说明锶掺入改善了 HA 的机械性能和溶解性,具备有益的生物活性和细胞相容性,有效提高了骨形成率,掺锶冻干骨材料是治疗骨缺损的安全且更有效的材料。

4 小结

组织工程是近年生物医学研究的热点,锶优异的理化和生物性能使其能够在骨组织工程领域发

挥重要作用,解决了骨组织工程支架材料存在的一系列难题。掺锶生物材料提高了力学及生物学性能,促进血管化生成。虽然锶对骨生成的促进作用已得到证实,目前也有许多国内外学者对锶在细胞及分子水平的作用机制提出了各种见解,但其具体机制和临床应用的远期疗效仍需进一步研究。随着骨组织工程材料的进一步发展,以及锶对骨生成影响的深入研究,掺锶复合材料将是骨组织工程领域值得关注和亟待开发的研究热点。

参考文献:

- [1] Lourenço A H, Neves N, Ribeirimachado C, et al. Injectable hybrid system for strontium local delivery promotes bone regeneration in a rat critical-sized defect model[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):5098
- [2] Kaufman J M, Audran M, Bianchi G, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(2):592
- [3] Wang X, Wang Y, Li L, et al. Stimulations of strontium-doped calcium polyphosphate for bone tissue engineering to protein secretion and mRNA expression of the angiogenic growth factors from endothelial cells in vitro[J]. *Ceram Int*, 2014, 40(5):6999
- [4] 任艳丽, 王建林. 锶的生物学效应研究进展[J]. *北京联合大学学报*, 2018(1):44
- [5] Reginster J Y. Cardiac concerns associated with strontium ranelate[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2014, 13(9):1209
- [6] Kuroda I. Strontium-89 for prostate cancer with bone metastases: the potential of cancer control and improvement of overall survival[J]. *Ann Nucl Med*, 2014, 28(1):11
- [7] Li Y, Li J, Zhu S, et al. Effects of strontium on proliferation and differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 418(4):725
- [8] Zhu L L, Zaidi S, Peng Y, et al. Induction of a program gene expression during osteoblast differentiation with strontium ranelate [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 355(2):307
- [9] Almeida M M, Nani E P, Teixeira L N, et al. Strontium ranelate increases osteoblast activity[J]. *Tissue Cell*, 2016, 48(3):183
- [10] Reginster J Y, Brandi M L, Cannata-Andía J, et al. The position of strontium ranelate in today's management of osteoporosis [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(6):1667
- [11] Saidak Z, Marie P J. Strontium signaling: Molecular mechanisms and therapeutic implications in osteoporosis[J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 136(2):216
- [12] Stuss M, Rieske P, Liberski P P, et al. Assessment of OPG/RANK/RANKL gene expression levels in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) after treatment with strontium ranelate and ibandronate in patients with postmenopausal osteoporosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(5):E1007
- [13] Bakker A D, Zandiehoulabi B, Kleinnulend J. Strontium ranelate affects signaling from mechanically-stimulated osteocytes towards osteoclasts and osteoblasts[J]. *Bone*, 2013, 53(1):112
- [14] Dougall W C. Molecular pathways: osteoclast-dependent and osteoclast-independent roles of the RANKL/RANK/OPG pathway in

- tumorigenesis and metastasis[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(2):326
- [15] Caudrillier A, Hurtel-Lemaire A S, Wattel A, et al. Strontium ranelate decreases RANKL-induced osteoclastic differentiation in vitro: involvement of the calcium sensing receptor[J]. Mol Pharmacol, 2010, 10(1):226
- [16] Wang X, Wang Y, Li L, et al. Stimulation of strontium-doped calcium polyphosphate for bone tissue engineering to protein secretion and mRNA expression of the angiogenic growth factors from endothelial cells in vitro[J]. Ceram Int, 2014, 40(5):6999
- [17] Zhao F, Lei B, Li X, et al. Promoting in vivo early angiogenesis with sub-micrometer strontium-contained bioactive microspheres through modulating macrophage phenotypes[J]. Biomaterials, 2018, 178:36
- [18] Huang C, Yu X, Gu Z, et al. The inhibitory effect of strontium-doped calcium polyphosphate particles on cytokines from macrophages and osteoblasts leading to aseptic loosening in vitro[J]. Biomed Mater, 2014, 9(2):025010
- [19] Jr I N, Oliveira R Z, Achcar J, et al. Effect of Strontium Ranelate on Bone Metabolism of Elderly Men[J]. J Am Geriatr Soc, 2015, 63(12):2634
- [20] Sugiyama T, Kim Y T, Oda H. Strontium Ranelate in the Treatment of Osteoporosis: A Possible Mechanism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(5):L64
- [21] Geng Z, Wang R, Zhuo X, et al. Incorporation of silver and strontium in hydroxyapatite coating on titanium surface for enhanced antibacterial and biological properties[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2017, 71:852
- [22] Ravi N D, Balu R, Kumar T S S. Strontium-Substituted Calcium Deficient Hydroxyapatite Nanoparticles: Synthesis, Characterization, and Antibacterial Properties[J]. J Am Ceram Soc, 2012, 95(9):2700
- [23] Zhang J, Zhao S, Zhu Y, et al. Three-dimensional printing of strontium-containing mesoporous bioactive glass scaffolds for bone regeneration[J]. Acta Biomater, 2014, 10(5):2269
- [24] Newman S D, Lotfibakhshaiesh N, O'Donnell M, et al. Enhanced osseous implant fixation with strontium-substituted bioactive glass coating[J]. Tissue Eng Part A, 2014, 20(13/14):1850
- [25] Naruphontjirakul P, Porter A E, Jones J R. In vitro osteogenesis by intracellular uptake of strontium containing bioactive glass nanoparticles[J]. Acta Biomater, 2017, 66
- [26] Xie H, Wang J, Li C, et al. Application of strontium doped calcium polyphosphate bioceramic as scaffolds for bone tissue engineering[J]. Ceram Int, 2013, 39(8):8945
- [27] Wang X, Wang Y, Li L, et al. Stimulation of strontium-doped calcium polyphosphate for bone tissue engineering to protein secretion and mRNA expression of the angiogenic growth factors from endothelial cells in vitro[J]. Ceram Int, 2014, 40(5):6999
- [28] Yang S, Wang L, Feng S, et al. Enhanced bone formation by strontium modified calcium sulfate hemihydrate in ovariectomized rat critical-size calvarial defects[J]. Biomed Mater, 2017, 12(3):035004
- [29] Lin K, Liu P, Wei L, et al. Strontium substituted hydroxyapatite porous microspheres: Surfactant-free hydrothermal synthesis, enhanced biological response and sustained drug release[J]. Chem Eng J, 2013, 222(15):49
- [30] Chhaya B, Vipin B. Evaluation of efficacy of autologous platelet-rich fibrin with demineralized-freeze dried bone allograft in the treatment of periodontal intrabony defects[J]. J Indian Soc Periodontol, 2013, 17(3):361
- [31] Zhao Y, Guo D, Hou S, et al. Porous allograft bone scaffolds: doping with strontium[J]. PloS One, 2013, 8(7):e69339

(2018-09-28 收稿)