

- soral technique[J]. *Surgery*, 2011, 150(1):108-115.
- [17] Kamani D, Darr EA, Randolph GW. Electrophysiologic monitoring characteristics of the recurrent laryngeal nerve preoperatively paralyzed or invaded with malignancy[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 149(5):682-688.
- [18] Kang SW, Lee SC, Lee SH, et al. Robotic thyroid surgery using a gasless, transaxillary approach and the da Vinci S system; the operative outcomes of 338 consecutive patients[J]. *Surgery*, 2009, 146(6):1048-1055.
- [19] Depietro J, Devaiah A. Endoscopic removal of esophageal foreign body and drainage of thyroid abscess[J]. *Am J Otolaryngol*, 2013, 34(2):151-153.
- [20] Jonas J. Total-endoscopic Thyroid Resection in ABBA-Technique; Comments on the Integration of Intraoperative Neuromonitoring [J]. *Zentralbl Chir*, 2013, 27(3):135-141.
- [21] Darr EA, Tufano RP, Ozdemir S, et al. Superior laryngeal nerve quantitative intraoperative monitoring is possible in all thyroid surgeries [J]. *Laryngoscope*, 2014, 124(4):1035-1041.
- [22] Barczyński M, Konturek A, Pragacz K, et al. Intraoperative nerve monitoring can reduce prevalence of recurrent laryngeal nerve injury in thyroid reoperations; results of a retrospective cohort study [J]. *World J Surg*, 2014, 38(3):599-606.
- [23] Shan Y, Zhang G, Yu Z, et al. Transareola single-site endoscopic thyroidectomy; clinical study of 28 cases with thyroid nodules [J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2013, 23(7):584-587.
- [24] Zachariah SK. Gas-less Video-assisted Thyroidectomy for a Solitary Thyroid Nodule; Technical Report of the First Case Performed at a Rural Teaching Hospital in India and Review of Literature [J]. *J Surg Tech Case Rep*, 2012, 4(1):27-31.
- [25] Al KB, Siemer S, Schick B. First experience in the thyroid and parathyroid surgery using the da Vinci (R) system [J]. *Laryngorhinootologie*, 2014, 93(1):25-29.

(收稿日期:2015-02-21 修回日期:2015-07-24)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.23.047

慢性阻塞性肺疾病急性加重中血清降钙素原的临床应用进展

胡忠综述, 杨媚[△]审校

(重庆市北部新区第一人民医院呼吸内科 401121)

[关键词] 降钙素; 肺疾病; 慢性阻塞性; 细菌感染; 抗生素

[中图分类号] R563.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)23-3291-04

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是临床上的常见慢性呼吸系统疾病,保守估计全球约有 9.8% 的男性及 5.6% 的女性罹患,造成了沉重的卫生经济负担^[1]。COPD 的重要临床特征是在整个慢性病程中可不止一次出现急性发作,影响患者健康及生命质量,严重时甚至导致需要入住 ICU,增高了临床病死率。超过 80% 的 COPD 急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)是由各种原因的感染引起,而其中超过 50% 为细菌性感染所致。对引起 AECOPD 感染病原体的及时诊断及针对性治疗一直是其临床诊断及治疗的关键^[2]。目前对 AECOPD 的感染病原类型及抗生素使用方式仍存在争议,且临床上亟需灵敏的无创性检测指标来辅助诊断及指导治疗。血清降钙素原(procalcitonin, PCT)是降钙素的前肽,也是细菌所致感染性炎症的重要血清标志物之一,已被证实可在多种疾病中有效鉴别细菌及非细菌感染^[3]。通过动态监测 AECOPD 患者血清 PCT 水平,可有效鉴别感染种类及优化抗生素的使用,改善治疗效果。PCT 在 AECOPD 中的应用价值也日趋得到学者的重视,已有多项临床研究完成。因此本文对这方面的相关临床研究情况进行简要的综述,以供临床参考。

1 AECOPD 与细菌感染

AECOPD 以急性恶化的症状(通常为急剧咳嗽及呼吸急

促)为特点,严重时可出现呼吸衰竭,患者需要立即药物和(或)住院治疗^[4]。目前, AECOPD 的诊断仍完全依赖于临床表现,尚无有效的客观生物标志物可用于 AECOPD 的准确诊断及评估^[5]。AECOPD 按 Koutsokera 等^[6]的标准可分为 I~III 型,有呼吸困难、痰量增多及脓痰者为 I 型,具有脓痰及另两个症状之一者为 II 型,仅有呼吸困难或痰量增多为 III 型。临床上, I/II 型一般需要使用抗生素治疗,而 III 型一般不需抗生素治疗。

目前认为大部分的 AECOPD 是由细菌、病毒或真菌等病原体的急性感染导致发病。其中约 40%~60% 的 AECOPD 由细菌感染引起^[7]。迄今为止只有很少的研究深入评估了细菌感染在 AECOPD 中的作用。部分研究显示, COPD 稳定状态下定植在呼吸道菌群的改变并不参与 AECOPD 的发生,因此 AECOPD 更可能是由于外来感染细菌(或其他病原体)所致^[8]。近来,研究者对 COPD 稳定状态(非 AECOPD)下定植于下呼吸道及肺部的细菌进行了研究。Fodor 等^[9]研究发现, AECOPD 期间肺部的菌群在种类组成上与稳定状态时并无显著改变; Tunney 等^[8]纳入 40 例 AECOPD 患者的研究也得到了相似的结论,同时发现在抗生素治疗后期较初期可以分离出更多的厌氧菌。因此,导致 AECOPD 的致病菌并非都来自外界细菌的急性感染,而是一些定植的“致病菌”在某些条件生长

超过一定的阈值即可导致 AECOPD^[10]。无论是基于原有定植细菌谱的改变还是新侵入的致病菌,临床经验都显示,在 AECOPD 期间即使未明确病原体,经验性抗生素治疗 7~10 d 也可显著降低治疗失败率及住院病死率^[11]。Albert 等^[12]关于阿奇霉素的随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)显示,针对 COPD 患者使用阿奇霉素预防性治疗(长达 12 个月),相较于对照组(无阿奇霉素的一般治疗)可降低 AECOPD 发病率达到 25%,这也间接证明,AECOPD 中的大部分患者都是由细菌感染引起。

2 PCT 与细菌性感染

PCT 由 116 个氨基酸组成,为无激素活性的糖蛋白(相对分子质量 13.0×10^3),其在外周血中的半衰期约为 24~30 h。学者最早于 1993 年首次发现细菌性脓毒血症患者血清 PCT 出现显著升高,提示其可能是细菌性感染的一种特异性血清生物学指标。随后的深入研究不断对其结构功能与临床价值进行了丰富。PCT 属于类似细胞因子的激素(hormokines),可像激素样表达,但在炎症状态下更多地表现细胞因子功能。在无细菌感染的患者,体内的 PCT 主要经由甲状腺滤泡旁 C 细胞及肺神经内分泌细胞(K 细胞)参与的神经内分泌途径合成,降钙素 I 基因(calcitonin- I, CALC- I)是其主要调控基因。经由这种方式产生的 PCT 很少,而且基本不会释放入血液。因此,人血清 PCT 水平正常状态下低于 0.05 ng/mL。但在一些特殊的非感染情况下也可出现 PCT 生理性升高,如出生后 2 d 内的新生儿外周 PCT 可出现生理性增高,可达 21.00 ng/mL;而长期血液透析患者在无感染的情况下外周血中 PCT 可达到 1.50 ng/mL,在这些状态下使用 PCT 来判断感染并不准确^[13]。除了这些特殊情况外,机体在被致病细菌感染时产生的内源性炎症介质可刺激甲状腺外的组织合成并释放 PCT,血清 PCT 水平 2~3 h 即可升高,12~48 h 可达到峰值,2~3 d 后才恢复正常。这一过程主要包含两个时相:(1)主要由细菌本身或内毒素刺激所致 PCT 释放的早期相(约为感染后 2~3 h 内);(2)主要由促炎症细胞因子[如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1、IL-6 及 IL-12 等]诱导甲状腺滤泡外的多种组织释放大量的 PCT 的延迟释放相(约为感染后 12~48 h 内)^[14]。此外,对外科手术后、大面积创伤、烧伤等处于全身应激状态的患者,PCT 可在 48~72 h 内出现明显上升,但如果没有合并细菌感染,72 h 后 PCT 水平会急剧下降,因此单次 PCT 的检测还需考虑这些因素,全程动态的监测 PCT 更受临床青睐。大量的研究表明,特别是在细菌感染下,血清 PCT 升高水平与感染的范围及严重程度正相关^[15]。

内毒素或针对细菌释放的炎症细胞因子(如 IL-1 β , TNF- α , IL-6、IL-12 等)可促进 PCT 的产生。但是,病毒感染可引起多类免疫细胞合成的干扰素(IFN)- α 及 IFN- γ 表达升高,同时抑制 TNF- α 的合成,而且 IFN- γ 可直接抑制 PCT 合成,从而引起 PCT 的表达降低,因此在大多数病毒感染的情况下,PCT 并不出现表达升高^[13]。基于上述原因,PCT 作为细菌感染的标志物似乎更具有特异性,可用于区分细菌或病毒的感染。如 Wacker 等^[16]完成的荟萃分析显示($n=3\ 244$),PCT 用于诊断细菌性感染的敏感度为 0.77(95%CI:0.72~0.81),特异性为 0.79(95%CI:0.74~0.84),受试者工作曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.85(95%CI:0.81~0.88)。这些结果也提示 PCT 用于细菌感染有着良好的早期诊断价值。

3 PCT 用于 AECOPD 的临床价值

作者认为,PCT 在 AECOPD 中临床应用价值主要体现在早期诊断、疾病严重程度评估及预后、指导治疗这 3 个方面。目前确定 AECOPD 是否由细菌感染所致及明确细菌种类十分困难。首先,25%~50%的稳定状态 COPD 患者在深部痰液(或肺部冲洗液)的分离培养中都可发现细菌,由此导致感染病原菌的分离培养特异性较低。其次,对感染微生物的检测方法仍相对不足,作为诊断金标准的细菌培养周期较长,难以及时用于指导抗生素的使用。因此,研究者一直在探索更为准确敏感的指标来确定 AECOPD 中的细菌感染及指导抗生素使用。

PCT 和其他炎症相关急性时相蛋白(如 C 反应蛋白)在感染后升高存在一定的时间重叠,但 PCT 在区别细菌与病毒感染上显示出更为特异性的优势,因此用于 AECOPD 的早期诊断有着十分重要的临床价值。目前,有多种 PCT 检测方法可供临床选择,包括 KRYPTOR,VIDAS 系统(Biomerieux),BRAHMS PCT (DiaSorin)和 Elecsys BRAHMS PCT (罗氏)^[17-18]。不同的检测方法在灵敏度上存在一定差异,但都较好的用于临床诊断检测。PCT 对于区分 AECOPD 患者不同感染细菌种类有一定的参考价值。如 Lacoma 等^[19]的研究显示,76 例 AECOPD 患者的痰培养阳性者 PCT 的均值依次为:金黄色葡萄球菌(0.44 ng/mL)、肺炎链球菌及流感嗜血杆菌混合感染(0.34 ng/mL)、肠杆菌(0.20 ng/mL)、烟曲霉菌(0.15 ng/mL)、肺炎链球菌(0.14 ng/mL)、铜绿假单胞菌(0.11 ng/mL)、流感嗜血杆菌(0.09 ng/mL)、卡他莫拉菌(0.07 ng/mL)。Mueller 等^[20]在一项前瞻性队列研究($n=925$)中发现,PCT 用于血液的细菌性感染有着较高的诊断价值,cutoff 水平为 0.10 ng/mL 时,诊断细菌感染的灵敏度可达到 99%,使用 0.25 ng/mL 及 0.50 ng/mL 作为诊断 cutoff 值时可分别降低血液培养率 37%及 52%。刘远新等^[21]的研究通过 PCT 与痰培养在 AECOPD 患者细菌感染中的诊断价值的对比研究发现,PCT 可快速准确地提示 AECOPD 是否由细菌感染引起(2 h 内)。Falsey 等^[22]的研究也显示,使用 PCT 可以特异性的诊断 COPD 基础上的侵入性细菌感染,使用 PCT ≥ 0.25 ng/mL 作为临界值时,诊断的特异性可达 96%,但是灵敏度却只有 31%。这些研究反映了 PCT 在用于细菌感染中的特异性诊断价值。

此外,PCT 的另一个重要临床价值是用于指导针对 AECOPD 患者的抗生素治疗。PCT 用于指导呼吸道感染抗生素治疗时,对于 cutoff 值范围的选定十分重要,目前参考的范围多按照 <0.10 ng/mL、 0.10 ng/mL~ 0.25 ng/mL、 >0.25 ng/mL~ 0.50 ng/mL、 >0.50 ng/mL 4 个范围界定抗生素的应用^[23]。如果血清 PCT 水平升高,且已开始抗生素治疗,推荐根据疾病严重程度每 1~2 天复查 PCT 值,如果 PCT 达到停药标准(<0.25 ng/mL)或者较初始高水平(>5.00 ng/mL)显著下降 80%~90%^[24]。值得注意的是,为确保安全,对于入住 ICU 的患者应使用更为特殊的诊断标准,并考虑并发症及呼吸衰竭情况^[2]。已有大量的研究数据来支持 PCT 用于指导抗生素使用的临床价值。此外,常用于治疗 AECOPD 的糖皮质激素并不会影响 PCT 表达,因此非抗生素类药物对 PCT 的干扰较低,使 PCT 更能准确地反映细菌感染的状态^[25]。如康彬等^[25]研究显示,不同类型 AECOPD(包含抗生素治疗与非治疗组)外周白细胞计数并不能反映细菌感染的状态,而血清

PCT 可作为 AECOPD 的细菌感染标志物并指导抗生素使用。Christ-Crain 等^[26]对疑诊为社区获得性肺炎 (CAP) 患者 ($n=243$) 的 RCT 研究是对 PCT 指导抗生素使用的第 1 项重要研究, 研究中使用的 cutoff 值范围为: PCT <0.10 ng/mL 时显著减少治疗, <0.25 ng/mL 时减少治疗, >0.25 ng/mL 时加强治疗, >0.50 ng/mL 时显著加强治疗。结果显示在临床转归 (病死率) 相似的情况下, 实验组抗生素使用频率及持续时间较对照组显著降低 (44% vs. 83%, $P<0.01$)。Stolz 等^[27]在研究 AECOPD 患者抗生素使用情况时发现, PCT 指导的抗生素组抗生素使用率较常规治疗组明显下降 (72% 降至 40%, $P<0.01$), 但两组在预后, 包括再次加重的频率及再次加重间隔时间无明显差别, 且 PCT 指导治疗组 FEV₁ 较常规治疗组显著提高。在另外一项重要的多中心研究中, Schuetz 等^[28]将 1 359 例下呼吸道感染患者分为 PCT 指导的抗生素治疗组与对照组。在 PCT 指导组中的 AECOPD 亚组 ($n=228$) 中发现, PCT 指导下抗生素使用率显著降低 (69.9% vs. 48.7%), 抗生素平均使用缩短 51.0%, 治疗相关不良反应降低 23.7%, 住院时间也显著缩短 ($P<0.05$)。这些研究结果也证明了 PCT 指导 AECOPD 患者抗生素治疗的临床价值, 对于改善患者病情及缩减抗生素使用频率与持续时间有重要帮助。

4 问题及展望

PCT 作为一项无创敏感血清学指标, 在细菌性感染所致 AECOPD 的早期诊断、病情评估及预后、抗生素使用决策方面有重要的临床应用价值, 可以达到早期鉴别诊断、改善病情及优化药物经济学的目的。未来仍需更多更完善的研究数据对 PCT 临床应用的 cutoff 值、重症 AECOPD 患者适用情况及病原学诊断特异性等方面进行深入阐述。

参考文献

- [1] Brusasco V, Martinez F. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. Compr Physiol, 2014, 4(1): 1-31.
- [2] Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future[J]. BMC Med, 2011, 9: 107.
- [3] Irwin AD, Carrol ED. Procalcitonin[J]. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2011, 96(6): 228-233.
- [4] Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. N Engl J Med, 2010, 363(12): 1128-1138.
- [5] 慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 诊治中国专家共识 [J/CD]. 中华哮喘杂志: 电子版, 2013, 7(1): 1-13.
- [6] Koutsokera A, Stolz D, Loukides S, et al. Systemic biomarkers in exacerbations of COPD: the evolving clinical challenge[J]. Chest, 2012, 141(2): 396-405.
- [7] Sze MA, Hogg JC, Sin DD. Bacterial microbiome of lungs in COPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2014, 9: 229-238.
- [8] Tunney MM, Einarsson GG, Wei L, et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(10): 1118-1126.
- [9] Fodor AA, Klem ER, Gilpin DF, et al. The adult cystic fibrosis airway microbiota is stable over time and infection type, and highly resilient to antibiotic treatment of exacerbations[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e45001.
- [10] Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Cochrane DB Syst Rev, 2012(12): CD010257.
- [11] Chhabra SK, Dash DJ. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: causes and impacts[J]. Indian J Chest Dis Allied Sci, 2014, 56(2): 93-104.
- [12] Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD[J]. N Engl J Med, 2011, 365(8): 689-698.
- [13] Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases [J]. Korean J Intern Med, 2013, 28(3): 285-291.
- [14] Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2012, 73(3): 221-227.
- [15] Sudhir U, Venkatachalaiah RK, Kumar T, et al. Significance of serum procalcitonin in sepsis[J]. Indian J Crit Care Med, 2011, 15(1): 1-5.
- [16] Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(5): 426-435.
- [17] Schuetz P, Christ-Crain M, Huber AR, et al. Long-term stability of procalcitonin in frozen samples and comparison of Kryptor and VIDAS automated immunoassays[J]. Clin Biochem, 2010, 43(3): 341-344.
- [18] De Wolf HK, Gunnewiek JK, Berk Y, et al. Comparison of a new procalcitonin assay from roche with the established method on the brahms kryptor[J]. Clin Chem, 2009, 55(5): 1043-1044.
- [19] Lacombe A, Prat C, Andreo F, et al. Value of procalcitonin, C-reactive protein, and neopterin in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2011, 6: 157-169.
- [20] Mueller F, Christ-Crain M, Bregenzer TA, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia a prospective cohort trial [J]. Chest, 2010, 138(1): 121-129.
- [21] 刘远新. 降钙素原在慢性阻塞性肺疾病急性加重期诊治中的应用[J]. 中国当代医药, 2013, 20(14): 75-76, 78.
- [22] Falsey AR, Becker KL, Swinburne AJ, et al. Utility of serum procalcitonin values in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a cautionary note[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2012, 7: 127-135.
- [23] Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2010, 8(5): 575-587.
- [24] Soni NJ, Samson DJ, Galaydick JL, et al. Procalcitonin-

guided antibiotic therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Hosp Med*, 2013, 8(9): 530-540.

[25] 康彬, 孙静. 血清降钙素原对 AECOPD 抗生素应用的指导价值[J]. *临床肺科杂志*, 2014, 19(3): 426-428.

[26] Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial [J]. *Lancet*, 2004, 363(949): 600-607.

[27] Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. Antibiotic treat-

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.23.048

ment of exacerbations of COFD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy[J]. *Chest*, 2007, 131(1): 9-19.

[28] Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2009, 302(10): 1059-1066.

(收稿日期: 2015-02-08 修回日期: 2015-07-16)

雌激素诱导 BMSCs 成骨分化机制的研究进展

刘明曦 综述, 王亚军[△] 审校

(吉林大学第二医院骨科医院, 长春 130000)

[关键词] 骨髓间充质干细胞; 雌激素; 成骨

[中图分类号] R816.8

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)23-3294-03

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMO) 是中老年女性的多发病、常见病, 严重影响患者的生活质量。PMO 是由于卵巢萎缩、功能下降, 雌激素水平降低引起成骨与破骨细胞功能失衡, 进而导致骨质丢失加速、骨脆性增加、骨强度减低的一种骨代谢性疾病。根据其发病机制, 临床上通过激素替代疗法 (hormone replacement therapy, HRT) 对 PMO, 已经获得了良好的效果。其中雌激素是 HRT 治疗的重要组成部分。雌激素具有广泛的生物学效应, 对细胞的迁移、增殖和分化均有影响。同时, 雌激素也是骨骼系统中重要的调节因子。有研究表明^[1], 雌激素可以诱导干细胞向成骨细胞分化, 进而影响骨重建过程。近年来, 雌激素通过调控干细胞成骨分化治疗骨质疏松的相关研究备受关注。

目前在组织工程领域应用较多的干细胞主要有两类, 即成体干细胞和胚胎干细胞。胚胎干细胞由于涉及伦理问题, 应用受到一定的局限。骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cells, BMSCs) 是中胚层来源的成体干细胞, 因其具有取材方便、易于体外扩增等优势, 已成为组织工程重要的种子细胞。BMSCs 具有多向分化潜能, 在适当的条件下, BMSCs 可表现为成骨^[2]、成软骨^[3]、成肌^[4]等方向的分化。

1 雌激素调控 BMSCs 成骨分化的机制

既往认为骨质疏松的发生主要是由于破骨细胞功能亢进, 使骨代谢处于高转换型的骨质丢失状态。但有学者认为, 破骨细胞功能的过度活化才是骨质疏松早期的主要影响因素, 当骨质疏松发展到后期时, 成骨细胞功能的下降起主要作用^[5]。

雌激素是甾体类激素, 在人体主要由卵巢和肾上腺分泌产生。骨是雌激素作用的重要靶器官之一。雌激素对 BMSCs 具有促进成骨分化, 抑制成脂分化的作用, 且该作用具有一定的剂量依赖性^[6]。BMSCs 的成脂与成骨分化存在着一种此消彼长、动态平衡的关系。绝经后妇女血清雌二醇水平下降, 使 BMSCs 成骨分化能力降低, 向脂肪细胞的分化增强, 同时由于破骨细胞功能过度活化的作用, 出现骨量减少和脂肪组织含量增高并存的情况。

1.1 雌激素受体 (estrogen receptor, ER) ER 属于核受体超家族, 是雌激素作用的直接对象。ER 包括 ER α 和 ER β 两种亚型。该两种亚型具有高度同源性, 在 ER α 存在的情况下, ER β 可以抑制其表达过程。而在 ER α 丧失时, ER β 可作为“替补”代替其某些功能。ER 广泛表达于多种细胞和组织, 与细胞的迁移、分化、增殖等过程息息相关。既往研究证实, BMSCs 表面亦存在 ER 的表达^[7]。雌激素及其配体与 BMSCs 表面的 ER 发生特异性结合, 从而激活 ER α 和 ER β , 产生相应的生物学效应。雌激素与其受体的这种相互作用在女性成骨中具有关键性的作用。有研究表明^[8], 雌激素主要通过 ER α 作用于 BMSCs, 增强其成骨活性。ER 是直接感知雌激素作用的靶蛋白, 也是整个雌激素成骨调控过程的起始点。ER 配体可以介导 ER/丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路、骨形态发生蛋白-2 (BMP-2) 和 Wnt 通路等形成信号网络, 共同作用于干细胞的成骨分化。因此, 多条成骨相关通路通过 ER 这个核心分子整合成为庞大而复杂的信号通路网络。

1.2 骨形态发生蛋白 (BMPs)/Smad 通路 BMPs 属于转化生长因子- β (transforming growth factor Beta, TGF- β) 超家族, 是一类与干细胞成骨分化密切相关的生长因子, 它的存在与 Smad 通路的激活密切相关。其中 BMP-2 具有很强的成骨诱导能力。有学者已证明 BMP-2 可以促进间充质干细胞的成骨分化^[9]。雌激素可以通过刺激间充质干细胞合成 BMP-2, 进而促进其向成骨细胞分化^[10]。BMPs 也可直接作用于 BMSCs 上的特异性跨膜丝/苏氨酸激酶受体, 激活 Smad 蛋白通路。外源性的药物刺激可通过诱导 Smad1、Smad5 和 Smad8 磷酸化水平升高, 促进 BMPs 信号的转导^[11]。有研究发现, 人为诱导 BMP-2 mRNA 表达上调后, 成骨标志物碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、I 型胶原、骨钙素等均有升高, 矿化结节也有一定程度的增多, 细胞具有明显的成骨分化特征^[12]。此外, BMP-4 也是对间充质干细胞有促成骨分化作用的细胞因子之一。Lambertini 等^[13]发现, 雌激素也可以通过上调 BMP-4 对细胞的成骨分化起促进作用。