

老龄化影响下破骨细胞对骨折愈合的影响研究

王信哲

上海理工大学健康科学与工程学院, 上海

收稿日期: 2024年7月3日; 录用日期: 2024年8月12日; 发布日期: 2024年8月21日

摘要

随着全球人口逐渐老龄化,与年龄相关的骨科问题尤其是骨折,已经成为了重大的临床和公共卫生挑战。老年人的骨骼结构随着时间的推移逐渐退化,这不仅增加了骨折的风险,而且还会延缓骨折后的愈合过程。在这一过程中,破骨细胞扮演着至关重要的角色。它们是骨重塑的主要细胞类型,对骨折的愈合过程具有决定性影响。年龄的增长会改变破骨细胞的活性及其对调节信号的响应,进而影响它们的功能,这可能会导致骨折恢复速度减慢和愈合质量降低。文章综述了老龄化背景下破骨细胞的生物学变化及其对骨折愈合的影响,探讨了老龄化如何改变破骨细胞的功能和行为,以及这些变化如何影响骨折的愈合速度和质量。

关键词

老龄化, 破骨细胞, 骨折愈合, 骨重塑, 治疗策略

Research on the Impact of Aging on Osteoclasts in Fracture Healing

Xinzhe Wang

School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai

Received: Jul. 3rd, 2024; accepted: Aug. 12th, 2024; published: Aug. 21st, 2024

Abstract

As the global population increasingly ages, age-related orthopedic issues, particularly fractures, have become significant clinical and public health challenges. Over time, the skeletal structure of the elderly gradually degenerates, not only increasing the risk of fractures but also slowing the healing process after a fracture. In this process, osteoclasts play a crucial role. They are the primary cell type involved in bone remodeling and have a decisive impact on the healing process of fractures. As age progresses, the activity of osteoclasts and their response to regulatory signals

change, thereby affecting their function, which can lead to slower recovery rates and reduced healing quality of fractures. This review discusses the biological changes in osteoclasts against the backdrop of aging and their impact on fracture healing, exploring how aging alters the function and behavior of osteoclasts and how these changes affect the speed and quality of fracture healing.

Keywords

Aging, Osteoclasts, Fracture Healing, Bone Remodeling, Therapeutic Strategies

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在美国, 每年发生超过 210 万例与年龄相关的骨折, 造成巨大的社会经济负担。重要的是, 与年龄相关的骨骼结构恶化与骨愈合受损有关[1]。老龄化是导致骨质疏松症和骨折风险增加的主要因素之一。由于虚弱或神经肌肉损伤以及骨质疏松症和合并症, 老年人跌倒和随后骨折的可能性很高, 后果非常严重[2]。破骨细胞是起源于骨髓单核细胞的多核细胞, 负责骨吸收。破骨细胞骨吸收和成骨细胞骨形成之间的平衡对于维持骨稳态至关重要[3]。本文通过分析当前的研究文献和最新的科学发现, 分析了老龄化对破骨细胞功能的影响及其在骨折愈合中的具体表现, 以期为老年人骨折愈合提供新思路。

2. 骨折愈合

骨折的愈合是一个复杂的生物过程, 取决于间充质祖细胞的激活, 它们在骨折间隙中的积累, 增殖和分化为成骨细胞谱系。其目的是在骨折间隙中形成愈伤组织, 然后将其重塑为成熟的骨骼, 恢复因骨折而失去的机械性能[4]。骨折愈合需要一系列不同细胞类型之间的相互作用。保持适当的时间进程和空间模式对于实现稳健的愈合至关重要[5]。其遵循特定的再生模式, 涉及数千个基因表达的变化[6]。修复过程分为一期和二期骨折愈合。主要愈合是直接骨修复, 无软骨内骨化, 包括软骨愈伤组织形成。这种模式通常不会发生在骨折愈合的自然过程中。骨重塑最初发生在骨折的稳定状态下, 具有刚性固定且无间隙形成。二期愈合通常以三个重叠阶段为特征: 初始炎症反应、愈伤组织形成(软骨和硬骨痂)、初始骨愈合和骨重塑。大多数骨折修复都遵循这一过程, 愈伤组织形成通过 X 线检查确认。这个过程的关键是骨折部位的适当稳定性, 以维持生物愈合反应[7]。然而骨折也会出现不愈合的情况。骨不连, 尤其是萎缩性骨不连, 是骨折后愈合的永久性失败, 可能难以治疗。大约 5%~10%的骨折在愈合过程中会导致不愈合。骨不连可分为两种类型: 萎缩性骨不连, 通常是由于骨愈合受损且具有潜在的生物学机制, 以及肥厚性骨不连, 这是由于骨折后固定不充分所致[8]。在老年人中, 骨折愈合过程通常较为缓慢。深入理解骨折修复的基本机制, 有助于我们更准确地评估当前的治疗可能性和未来的发展机会。

3. 破骨细胞

破骨细胞, 作为骨组织中唯一具有吸收功能的细胞, 是骨重塑过程中不可或缺的组成部分。在成年生物体中, 破骨细胞起源于造血干细胞, 并在巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)和核因子 κ B 受体激活因子配体(RANKL)的影响下通过多步骤过程分化为破骨细胞[9]。这些细胞不仅在日常的骨代谢中发挥作用, 清除老化或损伤的骨组织, 也在骨折愈合过程中扮演关键角色, 移除骨折部位的碎片和死细胞, 为新骨

的形成提供空间。破骨细胞的活动受到多种调节因子的影响,包括全身性激素如甲状腺激素和局部生长因子如 RANKL (受体活化因子核因子 κ B 配体)和 OPG (骨保护素)。RANKL 与其受体 RANK 的结合是破骨细胞形成和活化的关键过程。最近的研究显示, RANKL 不仅促进破骨细胞的成熟,还通过促进成骨细胞通过偶联过程形成新骨,从而维持骨量和骨质的平衡。随着深入研究,破骨细胞在骨组织中的角色远比简单的骨吸收复杂。破骨细胞能够通过释放骨基质中储存的生长因子,如转化生长因子 β (TGF- β)和骨形态发生蛋白(BMPs),直接影响成骨细胞的行为。这些因子在骨折部位被释放后,可以刺激附近的成骨细胞增殖和分化,促进新骨的形成。此外,最新的研究表明,破骨细胞还能通过分泌小外泌体,即包含 RNA 和蛋白质的小泡,与成骨细胞进行信息交流,进一步促进骨组织的修复和再生。通过工程化地修改小外泌体的内容物或增加其产生的量,可以优化它们对成骨细胞的调节效果,从而改善骨折修复过程。这一领域的研究还处于相对早期阶段,但已显示出巨大的潜力。以上分析表明研究破骨细胞的活化机制可能促进开发新型治疗方案以加速骨折愈合过程,改善骨折愈合质量,从而显著提高患者的生活质量和治疗效果。

4. 老龄化与破骨细胞功能的变化

随着年龄的增长,骨组织的组成、结构和代谢功能发生显著变化[10],破骨细胞的数量和活性也受到影响。这些变化包括细胞生命周期的缩短、反应性的降低以及分泌功能的变异。从历史上看,破骨细胞的生命周期被视为线性的,专门致力于系列的单核前体细胞融合,生成高度专业化和定位的多核骨吞噬细胞,这些细胞在几周内发生细胞凋亡[9]。在老化的骨骼中,骨重建的平衡通常可以通过骨吸收的增加和骨形成的减少来打破。因此,骨吸收逐渐占据主导地位。在这种失衡过程中,破骨细胞是独特的细胞谱系,具有骨吸收的生物活性,是一种源自单核细胞/巨噬细胞的高度分化的终极细胞[11]。高龄人群成骨细胞骨形成作用和破骨细胞骨吸收作用对骨骼的影响都逐渐下降,但表现出不同的特点。首先骨形成功能持续降低,主要表现为:成骨细胞分裂增生能力降低、基质合成减少、对钙激素的敏感性降低。这些变化与骨髓中前体细胞的快速减少有关,使高龄人群骨骼中成骨细胞群由于缺乏新生细胞的不断补充而功能退化。

RANKL 和 M-CSF 的基质/成骨细胞表达调节破骨细胞生成。研究发现衰老伴随着 RANKL 和 M-CSF 表达增加、基质/成骨细胞诱导的破骨细胞生成增加以及破骨细胞前体库的扩大。这些变化与松质骨中成骨细胞和破骨细胞之间关系的年龄相关变化有关[12]。理解老龄化对破骨细胞功能的影响对于制定老年人骨骼健康的治疗策略极为重要,特别是在治疗骨质疏松症和提高骨折愈合效率方面。研究这些年龄相关变化的具体机制将有助于开发新的治疗方法,从而提升老年人的生活质量并保持骨骼的健康。

5. 破骨细胞对骨折愈合的影响

破骨细胞的激活始于骨折发生后立即产生的炎症反应。此时,损伤部位会迅速聚集炎症细胞,并释放多种促炎和化学趋化因子,如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-1 (IL-1)和白细胞介素-6 (IL-6)。这些因子直接刺激破骨前体细胞的形成和成熟,进而增加破骨细胞的数量和活性。在骨折初期,破骨细胞通过其分泌的酶(如胰天蛋白酶 K)和酸(通过质子泵释放)来溶解骨基质中的矿物质和有机成分。这一过程不仅清除了损伤区域的死亡和受损骨组织,也为后续新骨的沉积做好准备。有研究显示,破骨细胞在骨折后的前 72 小时内活性增加,骨吸收速度可以比未受伤状态提高高达 50%。破骨细胞和成骨细胞之间通过所谓的“偶联”机制相互作用,这种机制确保了骨吸收后能够及时进行骨形成。破骨细胞在吸收骨基质的过程中会释放存储在骨基质中的生长因子,如转化生长因子- β (TGF- β)和骨形态发生蛋白(BMPs),这些因子随后将促进成骨细胞的招募和活化。研究表明,骨折部位的破骨细胞在释放 TGF- β 后可以显著促

进周围成骨细胞的增殖,这一过程对于新骨的形成至关重要。 $TGF-\beta$ 的局部浓度在骨折后 48 小时可达正常水平的 3 倍,这对加速愈合过程至关重要。随着年龄的增长,破骨细胞的数量和活性都有所下降。研究显示,破骨细胞的骨吸收能力在老年人中明显减弱,这直接影响了骨折部位死亡或损伤骨组织的清除速度。数据表明,老年人破骨细胞的骨吸收速度可能下降约 20%到 40%,导致骨折愈合过程延长和愈合质量下降。老年破骨细胞对于骨重塑过程中关键的细胞因子和激素的反应能力减弱,如对 RANKL (破骨细胞分化因子)的响应减慢。这影响了它们的分化和活性,进而影响整个骨重塑过程的效率。破骨细胞在吸收骨基质的过程中会释放存储在骨基质中的生长因子,如 $TGF-\beta$ 。由于破骨细胞活性的减少,这些生长因子的释放减少,从而降低了成骨细胞的招募和活化,延缓了新骨的形成。研究表明,老年人中 $TGF-\beta$ 的局部浓度在骨折后的恢复过程中可能只有年轻人的一半,这减缓了成骨过程。老龄化通过影响破骨细胞的数量、活性以及与成骨细胞的偶联作用,对骨折愈合产生显著影响。理解这些变化对开发针对老年人的骨折治疗策略至关重要,未来研究应侧重于如何调节这些过程,以改善骨折愈合的效率和质量。

6. 老龄化对骨折愈合的影响

衰老是骨折愈合延迟的危险因素之一[13],衰老通过免疫反应的衰老和全身促炎状态的增加来影响骨折愈合过程中的炎症反应[14],骨骼的特性在一生中都会发生变化,衰老伴随着骨病发病率的增加和骨折愈合能力的受损[15]。随着年龄的增长,骨折愈合的效率和质量通常会下降。老龄化通过影响细胞功能、改变炎症反应、降低血液供应、激素水平变化以及疾病的累积效应等多种途径,对骨折愈合过程产生负面影响。这要求在治疗老年患者骨折时采取更综合的方法,以促进愈合并改善治疗结果。针对老年患者延长的骨折愈合时间和降低的愈合效率,调节破骨细胞活性提供了新的治疗策略: 1) 药物干预: 开发针对破骨细胞调节的药物,如抑制 RANKL 的药物(例如地舒单抗)可以有效控制破骨细胞的过度活化[16],减少骨吸收,同时保护骨质。2) 细胞疗法: 使用干细胞技术,如注射骨髓间充质干细胞[17],以促进损伤部位的骨再生和修复。这些干细胞可以分化成破骨细胞和成骨细胞,从而增强骨折部位的修复能力。3) 营养和生活方式的调整: 确保足够的维生素 D 和钙摄入[18],以及适当的体力活动,以增强骨质密度和支持骨折愈合。通过这些策略,可以有效地改善老年人的骨折愈合过程,减少并发症,提高生活质量。这些治疗方法需要在临床试验中进一步验证其有效性和安全性。

7. 结论与未来展望

破骨细胞在老龄化条件下对骨折愈合的影响显著,这种功能性的衰退导致老年人的骨折愈合速度减慢和愈合质量降低,增加了骨折后并发症的风险。为了应对这一挑战,未来的研究需要专注于如何通过生物技术和药物治疗来提升破骨细胞的功能,从而改善老年人的骨折愈合过程。可以开发新的生物制剂或药物,如针对破骨细胞的信号传导途径的调节剂,以提高它们的活性和重塑效能;或者利用基因编辑技术,如 CRISPR/Cas9,来修正或增强影响破骨细胞功能的关键基因;以及探索细胞疗法,如使用经过优化的干细胞或前体细胞,以增强其在骨折部位的修复能力。此外,实现这些治疗策略的临床应用还需要在老年人中进行广泛的临床试验,以验证这些新方法的有效性和安全性。未来有望显著提高老年人骨折的愈合质量,减少由骨折引起的健康负担,从而提升老年患者的生活质量和自主性。这不仅是医学研究的重要进展,也是公共卫生领域面临的重要挑战。

参考文献

- [1] Saul, D. and Khosla, S. (2022) Fracture Healing in the Setting of Endocrine Diseases, Aging, and Cellular Senescence. *Endocrine Reviews*, 43, 984-1002. <https://doi.org/10.1210/edrev/bnac008>
- [2] Rose, S. and Maffulli, N. (1999) Hip Fractures. *An Epidemiological Review. Bulletin of the Hospital for Joint Diseases*

- es, **58**, 197-201.
- [3] Omi, M. and Mishina, Y. (2022) Roles of Osteoclasts in Alveolar Bone Remodeling. *Genesis*, **60**, e23490. <https://doi.org/10.1002/dvg.23490>
 - [4] Szczęsny, G. (2015) Fracture Healing and Its Disturbances. A Literature Review. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja*, **17**, 437-454. <https://doi.org/10.5604/15093492.1186809>
 - [5] Hankenson, K.D., Zimmerman, G. and Marcucio, R. (2014) Biological Perspectives of Delayed Fracture Healing. *Injury*, **45**, S8-S15. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.04.003>
 - [6] Marsell, R. and Einhorn, T.A. (2011) The Biology of Fracture Healing. *Injury*, **42**, 551-555. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.03.031>
 - [7] Yamagiwa, H. and Endo, N. (2009) Bone Fracture and the Healing Mechanisms. Histological Aspect of Fracture Healing. Primary and Secondary Healing. *Clinical Calcium*, **19**, 627-633.
 - [8] Huang, W., Zhang, K., Zhu, Y., Wang, Z., Li, Z. and Zhang, J. (2018) Genetic Polymorphisms of *NOS2* and Predisposition to Fracture Non-Union: A Case Control Study Based on Han Chinese Population. *PLOS ONE*, **13**, e0193673. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193673>
 - [9] Boyce, B.F. (2013) Advances in the Regulation of Osteoclasts and Osteoclast Functions. *Journal of Dental Research*, **92**, 860-867. <https://doi.org/10.1177/0022034513500306>
 - [10] Chen, Z., Wu, J., Guo, D., Li, Y., Chen, M., Zhang, Z., *et al.* (2023) Physiological Functions of Podosomes: From Structure and Function to Therapy Implications in Osteoclast Biology of Bone Resorption. *Ageing Research Reviews*, **85**, Article 101842. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101842>
 - [11] Kong, L., Wang, B., Yang, X., He, B., Hao, D. and Yan, L. (2020) Integrin-Associated Molecules and Signalling Cross Talking in Osteoclast Cytoskeleton Regulation. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 3271-3281. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15052>
 - [12] Cao, J.J., Wronski, T.J., Iwaniec, U., Phleger, L., Kurimoto, P., Boudignon, B., *et al.* (2005) Aging Increases Stromal/Osteoblastic Cell-Induced Osteoclastogenesis and Alters the Osteoclast Precursor Pool in the Mouse. *Journal of Bone and Mineral Research*, **20**, 1659-1668. <https://doi.org/10.1359/jbmr.050503>
 - [13] Matsumoto, K., Shimo, T., Kurio, N., *et al.* (2016) Expression and Role of Sonic Hedgehog in the Process of Fracture Healing with Aging. *In vivo (Athens, Greece)*, **30**, 99-105.
 - [14] Clark, D., Nakamura, M., Miclau, T. and Marcucio, R. (2017) Effects of Aging on Fracture Healing. *Current Osteoporosis Reports*, **15**, 601-608. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0413-9>
 - [15] Lin, H., Sohn, J., Shen, H., Langhans, M.T. and Tuan, R.S. (2019) Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells: Aging and Tissue Engineering Applications to Enhance Bone Healing. *Biomaterials*, **203**, 96-110. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.06.026>
 - [16] Deng, W., Li, H., Zhang, Y., Lin, Y., Chen, C., Chen, J., *et al.* (2023) Isoliensinine Suppresses Bone Loss by Targeted Inhibition of RANKL-RANK Binding. *Biochemical Pharmacology*, **210**, Article 115463. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115463>
 - [17] Jin, Y., Xu, M., Zhu, H., Dong, C., Ji, J., Liu, Y., *et al.* (2021) Therapeutic Effects of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells-Derived Exosomes on Osteoarthritis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 9281-9294. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16860>
 - [18] Polito, A., Barnaba, L., Ciarapica, D. and Azzini, E. (2022) Osteosarcopenia: A Narrative Review on Clinical Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 5591. <https://doi.org/10.3390/ijms23105591>