

· 综述 ·

PI3K/AKT 信号通路在非创伤股骨头坏死的作用[△]

郑昊天¹, 王晓萍², 柳海平², 周明旺^{2*}

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃兰州 730050; 2. 甘肃省中医院, 甘肃兰州 730000)

摘要: 非创伤性股骨头坏死 (nontraumatic osteonecrosis of the femoral head, NONFH) 是临床常见的骨科疾病, 而血液循环障碍则是导致 NONFH 的主要病因之一, 所以改善血液循环对 NONFH 的早中期阶段的预防和治疗具有重要的意义。多个信号通路都可以通过改善血液循环对 NONFH 起到防治作用, 包括 PI3K/AKT 作为其中重要的信号通路可以通过调控上下游因子来改善血液循环, 从而达到预防和治疗 NONFH 的作用。本文主要讨论 PI3K/AKT 信号通路通过影响导致血液循环障碍的众多因素 (例如脂代谢紊乱和血管再生等方面) 防治 NONFH 进行综述。通过影响血管内皮生长因子、P2Y12 受体和一氧化氮合成酶等上下游因子调整和改善血液循环, 从而为 NONFH 防治提供新的参考及依据。

关键词: 非创伤性股骨头坏死, 血液循环, PI3K/AKT

中图分类号: R318 文献标志码: A 文章编号: 1005-8478 (2022) 17-1592-05

Role of PI3K / Akt signaling pathway in non-traumatic necrosis of femoral head // ZHENG Hao-tian¹, WANG Xiao-ping², LIU Hai-ping², ZHOU Ming-wang². 1. Gansu College of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China; 2. Gansu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Abstract: Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head (NONFH) is a common clinical orthopaedic disease, while blood circulation impairment has been considered as one of the main reasons of this disorder. Therefore, improving blood circulation is of great significance for the prevention and treatment of NONFH in the early and middle stages. Multiple signal pathways might prevent and treat NONFH by improving blood circulation, including PI3K/Akt signal pathway. This paper mainly discusses the role of PI3K/Akt signaling pathway in affecting NONFH by many factors related to blood circulation, such as lipid metabolism disorder and vascular regeneration. In addition, PI3K/Akt signaling pathway might improve blood circulation by affecting upstream and downstream factors such as vascular endothelial growth factor, P2Y12 receptor and nitric oxide synthase, so as to provide a new reference and basis for the prevention and treatment of NONFH.

Key words: nontraumatic osteonecrosis of the femoral head, blood circulation, PI3K/AKT

非创伤性股骨头坏死 (nontraumatic osteonecrosis of the femoral head, NONFH) 又称股骨头无菌性坏死或股骨头缺血性坏死, 是临床最常见的骨科疾病, 大多伴有皮质类固醇激素应用史或长期酗酒史等。股骨头坏死大多是由于股骨头静脉瘀滞、动脉血供受损或中断引起的成骨细胞及骨髓成分部分死亡, 导致股骨结构改变及塌陷^[1, 2]。临床多以髋部、臀部及腹股沟疼痛为主, 多发病于 20~59 岁人群^[3, 4]。在日本患病率约为 0.018 2%、韩国患病率约为 0.028 9%^[3]。由于近年新冠肺炎的影响, 临床使用激素类药物可能会进一步导致患病比例的上升, 对生活质量、经济负担及社会卫生事业造成很大的影响, NONFH 作为骨科

领域常见的疑难杂症, 引起国内外研究人员的广泛重视。

1 血液循环障碍导致 NONFH 的机制研究

目前认为乙醇、激素和基因缺陷等问题都有可能导致股骨头周围血液循环障碍或凝血功能障碍^[1]。由于脂代谢紊乱引起动脉粥样硬化导致血栓的形成等及压力过大导致局部血管破坏, 最终造成局部静脉血管闭塞, 引起股骨头周围静脉压力升高, 造成软骨下的软骨细胞和骨细胞营养的缺失, 最终导致周围骨组织坏死, 引发成骨细胞和破骨细胞之间代谢障碍^[5]。成

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.17.10

[△]基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 81860861/H2710, 82060876/H2710)

作者简介: 郑昊天, 硕士研究生, 研究方向: 中医药防治骨与关节疾病, (电话)18646886006, (电子信箱)270899741@qq.com

* 通信作者: 周明旺, (电子信箱)270899741@qq.com

骨细胞在骨形成和骨吸收方面都有很大的作用,成骨细胞缺乏营养易过度凋亡,导致局部骨质疏松,引发股骨头塌陷及坏死^[6]。NONFH在病理形态上也是通过血液运行的变化情况将疾病分为早期、中期和晚期,其中晚期甚至有可能达到局部动脉的完全闭塞^[1]。但是引起股骨头周围血液循环障碍的原因很多,近些年通过加强对NONFH细胞分子方向上的研究发现Wnt/ β -catenin信号通路、PI3K/AKT信号通路等通过控制成骨细胞的凋亡情况、骨髓基质细胞的脂肪化程度以及调控血管通透度来促进血管新生等方面来防治股骨头坏死^[7]。其中PI3K/AKT信号通路可以通过激活血管内皮细胞的增殖改善微循环障碍,抑制成骨细胞凋亡,从而达到治疗NONFH的作用^[8]。

2 PI3K/AKT信号通路对NONFH的血液循环的影响

PI3K是一种胞内磷脂激酶,由调节亚基p85和催化亚基p110构成。PI3K与生长因子受体结合后可以激活AKT蛋白并使其活化,调控细胞的代谢、生长、增殖和存活等多种细胞功能^[9]。近些年发现PI3K/AKT信号通路通过调控多种其他信号通路可以改善股骨头周围血液供应并调整骨质疏松情况,而且可以促进细胞生长、抑制细胞凋亡,可以调整脂代谢紊乱情况,减少血栓的形成,并帮助血管修复新生^[10]。

脂代谢紊乱、血栓形成和血管损伤与破坏是导致血液循环障碍的主要原因。PI3K/AKT通路可以通过调控胆固醇调节元件结合蛋白、糖原合成酶3,纠正脂代谢紊乱,从而减少动脉粥样硬化的发生;通过调整P2Y12受体及SHIP1也可以影响PI3K/AKT作用于血小板,减少血栓的形成;并且通过调控其下游的因子一氧化氮、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、低氧诱导因子血管生成素等促进血管再生^[11]。

2.1 PI3K/AKT信号通路对脂代谢的影响

脂代谢紊乱也是导致NONFH发病的重要因素之一,脂质部分异常沉积造成骨内压力过大,最终导致血液回流受阻诱发血液流变学的改变。胆固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding protein, SREBP)是调节胆固醇合成的关键核转录因子^[12]。其中SREBP的亚型SREBP2是可以选择性上调胆固醇合成酶基因表达的重要转录因子,且广泛存在于大部分组织当中。PI3K/AKT信号通路可以通过诱导SREBP的高表达从而在血清中生成更多的甘油三酯

(TG),最终导致脂代谢的紊乱^[13]。研究显示PI3K/AKT信号通路相对表达水平与TG、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)等指标呈正相关,越是肥胖的患者体内PI3K/AKT信号通路相对表达水平越高^[14]。且临床研究表明,高脂血症及脂代谢紊乱是股骨头坏死的高发因素之一^[15]。其他研究也发现应用PI3K抑制剂后,SREBP表达明显下降,从而导致TG指标明显下降^[16]。通过以上研究可以得知,PI3K/AKT信号通路的过表达对TG、TC、LDL等物质生成起到明显的促进作用。从而导致脂代谢紊乱及过度肥胖的产生,甚至导致动脉粥样硬化的形成,进而影响股骨头坏死的发病。

2.2 PI3K/AKT信号通路对动脉粥样硬化的影响

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是血栓栓塞形成的病理基础。脂质代谢障碍和复合糖类积聚,导致动脉壁增厚变硬、血管腔狭窄是动脉粥样硬化的病变基础。在AS形成过程中,血块凝结导致血流中断也会导致VEGF数量的减少,最终影响血管新生,导致骨细胞坏死,关节面塌陷^[17]。PI3K/AKT信号通路也可以通过调节脂代谢、血管炎症和血管钙化影响动脉粥样硬化的形成。通过激活PI3K/AKT下游因子如:bcl-2、糖原合成酶3(GSK3)等调节细胞生长与凋亡。研究表明使用GSK-3的亚型GSK-3 β 的抑制剂Li CL,可以促进wnt/ β -catenin活化,进而加速血管平滑肌的钙沉积速度^[18]。也有研究表明PI3K通过激活氧化低密度脂蛋白诱导增强了细胞的自噬,从而导致血管内皮细胞损伤及凋亡^[19]。而氧化低密度脂蛋白是导致动脉粥样硬化形成的原因之一,而且过度自噬也会导致动脉粥样硬化的发生和发展^[20, 21]。通过脂代谢异常紊乱而引起的动脉粥样硬化对血管起到一定的伤害作用,可能影响股骨头坏死的发生与发展。并且由于动脉粥样硬化进一步发展导致血栓的形成,更是对股骨头周围血液流通造成了极大的影响。

2.3 PI3K/AKT信号通路对血栓形成及稳定的影响

动脉粥样硬化进一步发展就会导致血栓的形成,血栓的形成也是导致血液运行不利的主要原因。由于血管粥样硬化斑块破溃、血管内膜受损导致血小板活性因子增多,介导血小板活化并在局部聚集最终形成血栓损伤血管,造成管腔狭窄,血液运行不畅。有研究表明患有NONFH的患者发生深静脉血栓的概率更高^[22]。而P2Y12受体作为PI3K/AKT的上游因子,是血小板上广泛存在的受体,帮助扩大血小板的聚集反应,维持受损部位的血栓稳定。P2Y12的受体与Gi蛋白的联合激活PI3K/AKT并且使其蛋白磷酸化生

成整合素 $\alpha\text{IIb}\beta_3$, 而 $\alpha\text{IIb}\beta_3$ 活化作用于血小板并且诱导血小板聚集^[23]。 $\alpha\text{IIb}\beta_3$ 的激活将激动剂二磷酸腺苷 (ADP) 释放到血小板外, 从而更好地调节血小板活化和聚集反应, 而抑制 ADP 则可以抑制 PI3K 的活化最终抑制血小板聚集^[24]。通过 P2Y12 受体和 PI3K/AKT 的关系调控血小板, 可以减少血栓的形成, 减少导致血液循环障碍的因素, 给予骨组织更多的营养, 减少骨坏死的机率^[25]。通过检测 PI3K/AKT 表达量还可以知道 P2Y12 受体的表达情况进而更好调控 PI3K/AKT 从而减少血小板的聚集, 减少血栓的形成从而促进和调节血液流通。

2.4 PI3K/AKT 信号通路对血管通透度的影响

血管通透度是检验营养物质交换效率的关键, 通过增加血管通透性可以促进血管修复, 增加营养细胞的效率。缺氧状态下 VEGF 刺激血管生成可能导致水肿并最终导致髓腔压力过大导致骨坏死^[26]。一氧化氮 (nitric oxide, NO) 是血管疾病的重要调节剂, 可舒张血管、促进血管内皮再生并增加血管通透性^[27]。NO 表达情况受到血管内皮因子和 PI3K/AKT 的正向调节作用, AKT 通过一氧化氮合成酶 (nitric oxide synthase, eNOS) 进行磷酸化, 促进一氧化氮的内源性产生进而促进血管内皮细胞迁移^[28]。研究发现, AKT 磷酸化水平与一氧化氮合成酶含量成正比, 可以表明 PI3K/AKT 对一氧化氮有调控作用, 通过激活 PI3K/AKT 可以改善血管内皮细胞的氧化应激损伤和血管生成问题^[29]。也有研究表明在内皮细胞中, PTEN 也参与了 eNOS 的调控影响内皮细胞周期抑制血管通透度从而减慢血管生成^[30]。综上所述, AKT 结合 eNOS 磷酸化促进 NO 产生, 其上游因子 PTEN 蛋白通过影响细胞生长周期改善血管通透度, 调整股骨头坏死周围血液循环状态, 达到防治 NONFH 的作用。通过改善血管通透度改善股骨头周围血运对防治早中期股骨头坏死治疗提供一定的方向。但大多都停留在动物实验阶段, 需要更进一步研究从而得到更为直观的临床数据。

2.5 PI3K/AKT 信号通路对血管再生的影响

PTEN 蛋白位于 10q23.3 号染色体上, 是 PIP3 基因的负调节蛋白。通过阻止 PI3K/AKT 信号通路的激活, 抑制细胞生长周期和生长速度^[31]。还可以通过促使 PIP3 脱磷酸化, 降低 PIP3 表达水平, 减少对 AKT 激活的参与, 降低 AKT 自身和其下游激酶, 从而抑制通路的活化, 导致细胞死亡, PTEN 可以抑制 VEGF 的受体 VEGFR2 与 PI3K 的结合从而抑制血管新生的形成^[32]。研究表明敲除 PTEN 蛋白有助于激

活 PI3K/AKT 通路, 促进 VEGF 生成增强 PI3K/AKT 信号通路的血管再生能力^[33]。

VEGF 是血管再生的重要因素, 可以促进血管内皮细胞的增殖。VEGF 通过与酪氨酸激酶受体结合激活信号通路, 促进内皮细胞转移和增殖在 PI3K/AKT 的活化过程中通过激活下游因子, 将 AKT 激活为 p-AKT, 通过将其磷酸化调控下游靶蛋白从而调节血管内皮细胞迁移和增殖^[33]。作为 PI3K/AKT 的下游因子, VEGF 通过促进股骨头血管化对股骨头坏死组织进行修复, 从而达到治疗股骨头坏死的作用。研究表明, PI3K/AKT 受到外部刺激被激活时可以调节亚基磷酸化, 从而启动 VEGF 基因转录促进血管生成^[34]。而且通过激活补充 VEGF 可以促进 PI3K/AKT 的高表达, 刺激机体内部产生更多的 VEGF 和与血管生成相关的 miRNA 蛋白质表达, 从而更好地促进血管新生^[35]。有研究发现在低氧状态下软骨细胞的低氧诱导因子和 VEGF 表达均呈上升状态^[36]。另有实验表明低氧诱导因子 α 的基因表达和蛋白质合成可以降低 VEGF 的生成, 从而阻碍血管新生。而 PI3K/AKT 被激活后可以促进低氧诱导因子的表达调控其介导 VEGF, 从而影响血管新生^[37]。以上研究提示 PI3K/AKT 可以直接诱导 VEGF 的生成和表达, 通过 VEGF 促进细胞生成和调节周围血运可以帮助血管修复再生, 且可营养周围骨细胞, 缓解股骨头坏死早期病情发展。关于 VEGF 改善股骨头坏死周围血运状况具有一定可能性, 且理论较为完善但是还未进一步应用于临床治疗中, 值得继续探讨及研究以更好地明晰其作用机制。

3 小 结

通过分子生物学角度探讨 NONFH 血液循环障碍的发生机制, 从微观角度认识了解疾病发生的原因, 从而得到治疗的方法是医学不断发展的方向。PI3K/AKT 通过纠正脂代谢异常紊乱、增强血管通透性及促进血管再生等几个方面, 达到延缓及预防股骨头坏死的作用。本文针对 PI3K/AKT 通过增强 VEGF 来促进血管再生的研究相对更加完善, 相关佐证也更充足。但是现今还处于实验室研究阶段, 且 PI3K/AKT 对 NONFH 骨组织方面的影响还有待完善。同时针对肥胖、遗传及环境因素等方面也可以通过信号通路从微观角度展开研究, 从而更加明确 NONFH 发生的机制和治疗的方法。更准确地认识和了解 NONFH 的病理变化和发病机制, 以帮助提前预防和尽早治疗, 是

未来前进的方向。

参考文献

- [1] 中国医师协会骨科医师分会. 中国成人股骨头坏死临床诊疗指南(2020)[J]. 中华骨科杂志, 2020, 40(20): 1365-1376.
- [2] Mont MA, Salem HS, Piuze NS, et al. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: Where do we stand today: a 5-year update [J]. J Bone Joint Surg Am, 2020, 102(12): 1084-1099.
- [3] Ando W, Sakai T, Fukushima W, et al. Japanese Orthopaedic Association 2019 Guidelines for osteonecrosis of the femoral head [J]. J Orthop Sci, 2021, 26(1): 46-68.
- [4] Huang ZQ, Fu FY, Li WL, et al. Current treatment modalities for osteonecrosis of femoral head in mainland china: a cross-sectional study [J]. Orthop Surg, 2020, 12(6): 1776-1783.
- [5] Rezus E, Tamba BI, Badescu MC, et al. Osteonecrosis of the femoral head in patients with hypercoagulability—from pathophysiology to therapeutic implications [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13): 6801.
- [6] Tan B, Li W, Zeng P, et al. Epidemiological study based on China Osteonecrosis of the Femoral Head Database [J]. Orthop Surg, 2021, 13(1): 153-160.
- [7] 卢非凡, 张启栋, 王卫国, 等. 激素性股骨头坏死信号通路的研究进展 [J]. 中国矫形外科杂志, 2018, 26(11): 1017-1021.
- [8] Lu P, Shen YM, Hua T, et al. Overexpression of FGF2 delays the progression of osteonecrosis of the femoral head activating the PI3K/Akt signaling pathway [J]. J Orthop Surg Res, 2021, 16(1): 613.
- [9] 林健静, 曾晖, 肖德明, 等. 白藜芦醇激活 PI3K/Akt 信号通路对软骨细胞细胞外基质合成的影响 [J]. 中国矫形外科杂志, 2017, 25(13): 1220-1224.
- [10] Liu X, Li Q, Niu X, et al. Exosomes secreted from human-induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells prevent osteonecrosis of the femoral head by promoting angiogenesis [J]. Int J Biol Sci, 2017, 13(2): 232-244.
- [11] Lv W, Yu M, Yang Q, et al. Total flavonoids of *Rhizoma drynariae* ameliorate steroid induced avascular necrosis of the femoral head via the PI3K/AKT pathway [J]. Mol Med Rep, 2021, 23(5): 345.
- [12] Kuan YC, Takahashi Y, Maruyama T, et al. Ring finger protein 5 activates sterol regulatory element-binding protein 2 (SREBP2) to promote cholesterol biosynthesis via inducing polyubiquitination of SREBP chaperone SCAP [J]. J Biol Chem, 2020, 295(12): 3918-3928.
- [13] Huang J, Chen S, Cai D, et al. Long noncoding RNA lncARSR promotes hepatic cholesterol biosynthesis via modulating Akt/SREBP-2/HMGCR pathway [J]. Life Sci, 2018, 203(1): 48-53.
- [14] Su X, Gu D, Xu L, et al. PI3K/Akt pathway expression in children with different obesity degrees and its relationship with glucolipid metabolism and insulin resistance [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(6): 6592-6598.
- [15] Fan R, Liu K, Zhou Z. Abnormal lipid profile in fast-growing broilers with spontaneous femoral head necrosis [J]. Front Physiol, 2021, 12: 685968.
- [16] Zhang Z, Liang X, Tong L, et al. Effect of inonotus obliquus (Fr.) pilat extract on the regulation of glycolipid metabolism via PI3K/Akt and AMPK/ACC pathways in mice [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 273: 113963.
- [17] Filipowska J, Tomaszewski KA, Niedwiedzki Ł, et al. The role of vasculature in bone development, regeneration and proper systemic functioning [J]. Angiogenesis, 2017, 20(3): 291-302.
- [18] Patel S, Werstuck GH. Macrophage function and the role of GSK3 [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 2206.
- [19] Zhou H, Jiang F, Leng Y. Propofol ameliorates ox-LDL-induced endothelial damage through enhancing autophagy via PI3K/Akt/mTOR pathway: a novel therapeutic strategy in atherosclerosis [J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 695336.
- [20] Wang BJ, Zheng WL, Feng NN, et al. The effects of autophagy and PI3K/AKT/mTOR signaling pathway on the cell-cycle arrest of rats primary sertoli cells induced by zearalenone [J]. Toxins (Basel), 2018, 10(10): 398.
- [21] Maguire EM, Pearce SWA, Xiao Q. Foam cell formation: a new target for fighting atherosclerosis and cardiovascular disease [J]. Vasc Pharmacol, 2019, 112(1): 54-71.
- [22] Sung PH, Chiang HJ, Yang YH, et al. Nationwide study on the risk of unprovoked venous thromboembolism in non-traumatic osteonecrosis of femoral head [J]. Int Orthop, 2018, 42(7): 1469-1478.
- [23] Pi S, Mao L, Chen J, et al. The P2RY12 receptor promotes VSMC-derived foam cell formation by inhibiting autophagy in advanced atherosclerosis [J]. Autophagy, 2021, 17(4): 980-1000.
- [24] Huang M, Deng M, Nie W, et al. Naringenin inhibits platelet activation and arterial thrombosis through inhibition of phosphoinositide 3-kinase and cyclic nucleotide signaling [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 722257.
- [25] Sidiropoulou S, Papadaki S, Tsouka AN, et al. The effect of platelet-rich plasma on endothelial progenitor cell functionality [J]. Angiology, 2021, 72(8): 776-786.
- [26] Zheng LZ, Cao HJ, Chen SH, et al. Blockage of SRC by specific siRNA as a novel therapeutic strategy to prevent destructive repair in steroid-associated osteonecrosis in rabbits [J]. J Bone Miner Res, 2015, 30(11): 2044-2057.
- [27] Kumar SK, Mani KP. Endocan alters nitric oxide production in endothelial cells by targeting AKT/eNOS and NFkB/iNOS signaling [J]. Nitric Oxide, 2021, 117(1): 26-33.
- [28] Jin YJ, Chennupati R, Li R, et al. Protein kinase N2 mediates flow-induced eNOS activation and vascular tone regulation [J]. J Clin Invest, 2021, 2021: 145734.
- [29] Liao L, Gong L, Zhou M, et al. Leonurine ameliorates oxidative stress and insufficient angiogenesis by regulating the PI3K/Akt-eNOS signaling pathway in H2O2-induced HUVECs [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 9919466.
- [30] Hu Y, Tao R, Chen L, et al. Exosomes derived from pioglitazone-pretreated MSCs accelerate diabetic wound healing through enhancing angiogenesis [J]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1): 150.

