

药物及外源物质对骨骼发育的影响及机制研究现状

Advances in the effects and mechanisms of drugs and xenobiotics on bone development

崇立明^{1,2}, 刘斯语¹, 杨 阳¹,
郑驰阳¹, 张 婷¹

(1. 国家卫生健康委生育调节药械重点实验室,
上海生殖健康药具工程技术研究中心, 上海市生
物医药技术研究院, 上海 200237; 2. 厦门大学
生命科学学院, 福建 厦门 361000)

CHONG Li - ming^{1,2}, LIU Si - yu¹,
YANG Yang¹, ZHENG Chi - yang¹,
ZHANG Ting¹

(1. NHC Key Lab of Reproduction
Regulation, Shanghai Engineering
Research Center of Reproductive Health
Drug and Devices, Shanghai Institute for
Biomedical and Pharmaceutical
Technologies, Shanghai 200237, China;
2. School of Life Sciences, Xiamen
University, Xiamen 361000, Fujian
Province, China)

作者简介: 崇立明(1988 -), 男, 硕士研究生, 主
要从事新药安全性评价方面的工作
和研究

通信作者: 张婷, 研究员

Tel: (021) 34617463

E - mail: fuzzyting@163. com

摘要: 骨骼并非静态的支架, 而是一个高度动态的器官, 其发育与稳态维持受到多种药物和外源物质的显著影响。传统研究多聚焦于营养、激素和遗传因素对骨骼的影响, 近年来越来越多的证据表明, 药物及外源物质暴露是骨骼健康不可忽视的关键风险因素。本文系统综述了药物(如芳香化酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、胰岛素增敏剂和抗生素)及外源物质(如重金属、环境污染物和内分泌干扰物)对骨骼发育与代谢的药理影响, 重点探讨其通过干扰信号通路、诱发氧化应激、模拟或拮抗内分泌激素、引发慢性炎症以及导致表观遗传改变等多种机制, 干扰骨代谢平衡, 导致骨微结构破坏、骨骼承受力强度下降和骨折风险增加。同时, 本文还总结了具有骨保护潜力的药物及外源营养物质, 分析其通过补充成骨原料、调节成骨/破骨细胞活性或修复骨代谢损伤等途径促进骨骼健康的作用。本综述旨在为评估药物及相关外源物质对骨骼发育的风险提供药理学依据, 并为骨骼相关疾病的防治提供新思路。

关键词: 药物; 外源物质; 骨骼发育; 毒性; 保护; 作用机制

DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001 - 6821. 2026. 03. 020

中图分类号: R681 **文献标志码:** A

文章编号: 1001 - 6821 (2026) 03 - 0427 - 07

Abstract: Bone is not a static scaffold but a highly dynamic organ, whose development and homeostasis are significantly influenced by various drugs and xenobiotics. While traditional research has primarily focused on nutritional, hormonal, and genetic factors affecting bone, growing evidence highlights drugs and xenobiotics exposure as critical, non - negligible risk factors for bone health. This review systematically summarizes and analyzes the pharmacological impact of drugs (such as aromatase inhibitors, tyrosine kinase inhibitors, insulin sensitizers and antibiotics) and xenobiotics (such as heavy metals, environmental pollutants and endocrine disruptors) on bone development and metabolism. It emphasizes their roles in disrupting bone metabolic balance—through mechanisms including interference with signaling pathways, induction of oxidative stress, mimicry or antagonism of endocrine hormones, triggering of chronic inflammation, and induction of epigenetic alterations—leading to impaired bone microstructure, reduced bone strength, and increased fracture risk. Additionally, this review compiles potential bone - protective drugs and exogenous nutrients, evaluating their pharmacological actions in promoting bone health via supplemental osteogenic substrates, modulation of osteoblast/osteoclast activity, and repair of bone metabolic damage. The aim of this synthesis

is to provide a pharmacological foundation for assessing risks posed by drugs and related xenobiotics to bone development and to offer new perspectives for preventing and treating bone-related disorders.

Key words: drugs; xenobiotics; bone development; toxicity; protective effects; mechanism

骨骼发育是一个复杂而精细的生物学过程,涉及骨形成与骨吸收的动态平衡,这一过程受到遗传、营养、激素和环境因素的多重调控。骨骼处于“软骨内成骨-骨矿化-骨重塑”的动态敏感期,易受药物及外源物质调控。近年来,随着人类社会科技发展和对环境污染的认知提高,药物及外源物质对骨骼健康的影响引起了广泛关注。药物治疗相关的不良反应,以及有害外源物质通过食物链、水源和空气等多种途径进入人体,干扰骨骼的正常发育和代谢过程,最终导致骨骼畸形、骨质疏松和骨折风险增加等一系列骨骼疾病。而保护性物质则能通过调节相关信号通路、补充营养原料或修复损伤发挥干预作用。本文综述近年来药物及外源物质对骨骼发育的影响及机制研究进展,同时阐述保护性物质的干预作用,为评估药物及相关外源物质对骨骼健康的风险提供科学依据,并为相关骨骼疾病的预防和治疗提供新思路。

1 药物及外源物质对骨骼发育毒性的影响及机制

1.1 药物(骨损伤型)

1.1.1 来曲唑(letrozole)

新一代高选择性芳香化酶抑制剂,通过抑制芳香化酶,使雌激素水平下降,从而消除雌激素对肿瘤生长的刺激作用,主要用于绝经后妇女乳腺癌的辅助治疗。一项针对犬的研究表明,口服来曲唑可能对骨骼健康产生负面影响,表现为甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)与(alkaline phosphatase, ALP)升高,同时伴随血清胰岛素样生长因子1(growth factor 1, IGF-1)、钙及1,25-二羟维生素D水平下降^[1]。小鼠连续28 d给予来曲唑染毒,可引起长骨小梁直径明显减小^[2]。IOANNIS等^[3]研究发现,来曲唑可显著升高Wistar大鼠骨保护素(osteoprotegerin, OPG)和NF- κ B受体活化因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)的水平。IDRIS M等^[4]研究显示,来曲唑可显著降低雌性大鼠E2水平、I型原胶原N端前肽(procollagen I N-Terminal propeptide, PINP)水平和股骨骨密度,增加T水平。KALAM等研究发现,来曲唑可通过抑制芳香化酶活性间接降低雌激素,从而影响OPG/RANKL/RANK信号通路及骨骼系统和免疫系统分泌的细胞因子、趋化因子及转录因子的表达,导致破骨细胞骨吸收增加;同时,雌激素的降低也会增加成骨细胞的细胞凋亡、氧化应激和NF- κ B活

性,进而降低成骨细胞的活性,减少骨形成^[5]。

1.1.2 恩曲替尼(entrectinib)

原肌球蛋白受体激酶/ROS原癌基因1,受体酪氨酸激酶(tropomyosin receptor kinase/ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase, TRK/ROS1)抑制剂,作为靶向药物在儿童肿瘤治疗领域展现出显著疗效。但在治疗过程中发现患儿骨折发生率异常升高。这些骨折往往发生在轻微或无明显外伤的情况下,且肿瘤未侵犯骨折部位,暗示药物可能直接影响骨骼发育。通过人工智能建模与骨细胞共培养实验,发现该药物通过抑制TRK/贾纳斯激酶2通路激活转化生长因子 β /骨形态发生蛋白信号失衡,导致破骨细胞功能亢进与骨基质刚度下降^[6]。

1.1.3 罗格列酮(rosiglitazone, RSG)

作为一种用于治疗2型糖尿病的胰岛素增敏剂,临床研究发现,糖尿病患者服用此类药物后,体重增加,骨折发生率升高^[7]。体内研究结果显示,RSG灌胃小鼠出现骨量降低,成骨速度减少,破骨指标表达增加^[8]。RSG是PPAR γ 的合成配体,PPAR γ 可抑制成骨细胞分化^[9],并且通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共受体1 β (peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1 β , PGC1 β)和雌激素受体相关受体 α (estrogen receptor related receptor α , ERR α)促进破骨细胞的形成^[10]。

1.1.4 盐酸四环素(tetracycline hydrochloride, TCH)

孕期服用四环素类抗生素可通过羊水影响胎儿骨骼发育,导致矿化延迟。齐澈力木格等^[11]以孕期斑马鱼为模型,暴露于0.1 mg·L⁻¹ TCH(模拟人类孕期用药的羊水浓度),观察F1代胚胎骨骼发育,发现F1代斑马鱼骨骼矿化中心出现时间延迟24 h,72高倍视野(high-power field, hpf)钙化面积减少40%,颌骨麦克氏软骨长度缩短20%。该研究表明四环素与骨基质I型胶原通过“酚羟基-氨基”形成稳定复合物,阻止钙磷离子与胶原结合,抑制羟基磷灰石(骨矿化核心成分)沉积。

1.2 重金属暴露

1.2.1 镉(cadmium, Cd)

近年来的研究表明Cd暴露可通过间接和直接两种方式促发骨质疏松: Cd引发肾脏损伤进而减少肾

小管对钙的重吸收,导致体内钙磷平衡紊乱,促发骨质疏松;Cd 直接影响成骨与破骨细胞分化和功能,从而导致骨重塑紊乱造成骨质疏松。镉的骨骼毒性机制复杂,涉及多重通路。最新的机制研究^[12]表明,镉暴露通过破坏核因子红细胞 2 相关因子 2/长异构体(nuclear factor erythroid 2-related factor 2/long isoform, NRF2/L) - 核因子红细胞 2 相关因子 1(nuclear factor erythroid 2-related factor 1, NRF1)平衡,触发破骨细胞过度活化,导致骨稳态失衡;其中 NRF2 和 L - NRF1 以一种协同但又相互影响的方式对镉和破骨细胞生成刺激作出反应,以协调活化 T 细胞核因子胞质 1(nuclear factor of activated t-cells cytoplasmic 1, Nfatc1)表达、破骨细胞生成,从而影响骨稳态。

1.2.2 铅(lead, Pb)

Pb 可直接降低骨密度和皮质骨宽度,增加骨折易感性,破坏骨稳态并影响骨折愈合。Pb 会影响成骨细胞、破骨细胞和软骨细胞,与骨骼发育畸形、骨质疏松、骨关节炎等密切相关^[13]。体内实验表明,雄性 SD 大鼠醋酸铅水灌胃 60 d 后,大鼠股骨骨小梁稀疏、变细、变薄或断裂,骨髓腔相对扩大,骨骼中过氧化物酶体增长因子活化受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor - γ , PPAR - γ)、Wnt2、转录因子 1(transcription factor 1, TCF - 1)、和 β - 连环蛋白(β - catenin)基因表达量显著下降^[14]。体外研究通过亚毒性浓度 Pb 处理 MC3T3 - E1 亚克隆 14 细胞,发现骨结节形成显著减少;相关分化标志物碱性磷酸酶 ALP、I 型胶原(type 1 collagen, COL1)、骨钙素(osteocalcin, OCN)及 RUNT 相关转录因子 2(runt-related transcription factor 2, RUNX2)表达下调,提示低浓度 Pb 抑制 MC3T3 - E1 细胞的成骨分化,降低关键调控因子 Wnt3a 表达,促进拮抗因子 Dkk - 1 表达抑制磷酸化糖原合成酶激酶 3 β (phosphorylated glycogen synthase kinase - 3 β , pGSK3 β)与 β - catenin 活性,揭示 Pb 干扰了经典的 Wnt 通路^[15]。在表观遗传调控层面,铅离子能够抑制组蛋白去乙酰化酶活性,导致 H3K9 和 H3K14 位点乙酰化水平升高,进而激活成骨细胞特异性基因(如 *Runx2*、*Osterix*)的异常表达,这种表观遗传改变具有持久性,即使在停止铅暴露后仍可能持续影响骨骼发育。

1.3 环境污染物

1.3.1 氯化胆碱(chlorocholine chloride, CCC)

作为谷物主要的抗倒伏植物生长调节剂,残留的 CCC 极有可能通过谷物秸秆作为动物饲料的方式进入动物体内,然后通过肉类产品进入人体。体外细胞

实验表明,CCC 抑制小鼠前成骨细胞系 MC3T3 - E1 细胞向成熟成骨细胞的分化,且有可能促进破骨细胞分化;其作用机制可能与 MAPK 通路有关,磷酸化 ERK 降低和磷酸化 JNK 升高可能会抑制小鼠前成骨细胞骨骼发育相关蛋白的表达^[16]。动物研究表明 CCC 对青春雄性 SD 大鼠的骨骼发育具有毒性,通过抑制生长激素受体(growth hormone receptor, GHR)表达及 IGF - 1 分泌,间接影响软骨细胞、成骨细胞和破骨细胞的分化与活化,最终导致骨骼发育损伤^[17]。

1.3.2 硫代乙酰胺(thioacetamide, TAA)

一种白色或无色晶体,TAA 使用过程中产生的废水和化学品会造成环境污染,通过饮料、污水而进入人体,可能对机体器官产生不可逆转的组织损伤^[18-19]。2019 年,姚叶涛等^[20]将 TAA 腹腔注射于新西兰白兔,发现实验动物的肝呈现明显纤维化的同时,股骨骨密度与骨应力有所下降,提出 TAA 具有诱导皮质骨质疏松的毒性作用,这也是首次有文献明确提出 TAA 的骨毒性。2022 年, JIN 等^[21]发表的文章指出, TAA 可能通过激活磷酸肌醇 3 - 激酶(phosphatidylinositol 3 - kinase, PI3K) - 蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)通路蛋白的表达,诱导骨髓巨噬细胞(bone marrow macrophages, BMMs)形成破骨细胞。

1.3.3 氯虫苯甲酰胺(chlorantraniliprole, CAP)

一种杀虫剂,通过激活昆虫鱼尼丁受体,导致细胞内钙离子过度释放,引起肌肉调节衰弱、麻痹,最终导致害虫死亡。具有高度特异性,主要针对昆虫的鱼尼丁受体,哺乳动物的鱼尼丁受体结构与昆虫存在显著差异,对哺乳动物的影响有限。但有研究报道,大鼠给予 CAP 后,提高了大鼠血清中的 ALP 和酸性磷酸酶活性,并降低了尿液和血清中的钙、磷水平,还导致股骨和胫骨的长度、厚度、重量及断裂强度下降,股骨钙、磷含量、骨矿物质面积、骨矿物质含量、骨矿物质密度的降低,从而引起的骨质疏松和骨毒性^[22]。最新的研究^[23]显示,雄性 Wistar 大鼠 CAP 持续暴露 8 周,导致雄性生殖激素和类固醇合成酶发生显著剂量依赖性变化,同时氧化 - 抗氧化系统失衡,这可能是其引起大鼠骨毒性的潜在机制。

1.3.4 2,3,7,8 - 四氯代二苯并 - 二噁英(2,3,7,8 - tetrachlorodibenzo - dioxin, TCDD)

一种常见的环境污染物,由垃圾焚烧产生。研究表明,TCDD 能显著抑制小鼠面颅骨发育,特别是造成颅缝早闭和腭骨成骨抑制,成骨分化相关基因 *Runx2*、*Osterix*、*COL1 α 1*、*Bmp2*(bone morphogenetic protein 2)

和 *Bmp4* (bone morphogenetic protein 4) 表达下调, 芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AHR) 水平升高, 雌激素受体水平下降^[24]。WANG 等^[25]利用人胎儿腭间充质细胞 (human fetal palatal mesenchymal cells, hF-PMCs) 进行的体外机制研究表明, TCDD 通过激活 AHR 信号通路, 进而抑制雌激素信号通路, 抑制了多种参与成骨细胞分化和骨基质合成及矿化的成骨基因。MARIA 等^[26]的研究结果显示, TCDD 暴露后小鼠模型中松质骨矿物质密度增加而皮质骨矿物质密度降低, 与循环视黄醇浓度增加相关。同时, TCDD 破坏了成骨细胞分化和视黄酸合成、降解及核易位的基因表达。

1.3.5 三氯生 (triclosan, TCS)

学名 2,4 二氯苯氧基苯酚, TCS 作为一种广谱高效的抗菌剂, 广泛应用于医药和个人护理用品等, 常规的污水处理方式难以完全去除 TCS, 因此它被持续排入水环境中, 对人类健康造成威胁。WANG 等^[27]评估了 TCS 对 5 天龄斑马鱼软骨发育和成骨过程的毒性效应, 在 $62.5 \sim 250.0 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 TCS 暴露浓度下, 观察到多种骨发育畸形, 包括颅面软骨缺陷、咽弓软骨发育不良以及骨骼矿化受损。进一步研究发现, TCS 靶向诱导的 *miR-30c-5p* 过表达及其负调控作用, *miR-30c* 的上调通过抑制骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 信号通路, 导致骨发育缺陷。WANG 等^[28]通过网络毒理学分析结合分子对接技术, 发现 TCS 与绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 存在 478 个共同作用靶点, 其中 *STAT3*、*TP53*、*EGFR*、*MYC* 和 *JUN* 被确定为关键核心基因。这些基因的异常表达与内分泌信号紊乱密切相关, 尤其是 *PI3K-AKT* 信号通路的激活, 进而干扰能量代谢和骨吸收形成平衡, 最终导致骨质流失。

1.3.6 二氧化钛纳米颗粒 (Titanium dioxide nanoparticles, TiO_2 -NPs)

谢荔欣等^[29]以 3 周龄 SD 大鼠 (对应人类幼儿期) 为模型, 经口灌胃 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ TiO}_2$ -NPs, 持续 4 周, 发现大鼠股骨最大载荷降低 20%, 弹性模量降低 25%, 骨小梁数量从每 mm (8.5 ± 0.5) 个降至每 mm (6.2 ± 0.4) 个, 骨组织白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 浓度升高 40%–50%。 TiO_2 -NPs 会破坏幼年大鼠正常骨骼结构, 导致骨质疏松, 通过 TiO_2 -NPs 在骨小梁间隙蓄积, 被巨噬细胞吞噬后释放促炎因子, 诱发局部炎症, 同时破坏成骨细胞内质网功能,

减少 I 型胶原合成。

1.4 内分泌干扰物

1.4.1 双酚 A (bisphenol A, BPA)

广泛存在于环境和日常用品中, 如食物、饮料的碳酸聚酯包装材料、金属罐头的树脂内膜及其他产品的添加剂等, 幼儿通过玩具接触、食品包装迁移或塑料制品降解暴露, 可诱发骨骼畸形与发育迟缓。BPA 是人体雌激素的类似物, 而骨组织对雌激素敏感, 可通过多种途径直接或间接干扰生物骨骼代谢和发育, 故 BPA 对骨组织具有重要调控作用^[30]。在分子机制上, 高培洁等^[31]以斑马鱼幼鱼为模型, 暴露于环境浓度 BPA ($0.01 \sim 0.1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) 及类似物。研究发现 BPA 及其类似物通过与成骨细胞的核受体 (如雌激素相关受体 γ , estrogen-related receptor γ , ERR γ) 结合, 干扰 BMP 信号通路, 抑制 BMP2b、BMP4 表达, 减少间充质干细胞向成骨细胞分化。SHI 等^[32]通过人成骨细胞系 hFOB1.19 (体外模型) 和斑马鱼幼体 (体内模型), 探究 BPA 对早期骨分化和代谢的影响及其潜在分子机制。体外实验表明, BPA 会降低细胞活力、抑制成骨活性 (ALP、Runx2)、增加活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成, 同时上调凋亡相关分子 (如 Caspase 3、Caspase 9) 的转录或蛋白水平, 下调细胞焦亡特异性标志物 (TNF- α 、TNF- β 、IL-1 β 等) 的表达。体内模型进一步证实, BPA 暴露会显著破坏斑马鱼幼体的咽部软骨和颅面骨发育, 并延缓骨矿化进程。斑马鱼幼体经 BPA 处理后, 骨发育相关基因 (*bmp2*、*dlx2a*、*runx2*、*sp7*)、凋亡相关基因 (*bcl2*) 及焦亡相关基因 (*cas1*、*nlrp3*) 的转录水平均发生显著改变。体外和体内模型联合证实, BPA 对成骨细胞活性和骨发育具有多重危害。

1.4.2 邻苯二甲酸酯 (phthalic acid esters, PAEs)

蒲诗雅等^[33]以 AB 品系斑马鱼为模型 (骨骼发育机制与人类同源性达 85%), 从胚胎 5 hpf 开始暴露于 6 种 PAEs, 持续至 120 hpf。结果发现 PAEs 经体内酯酶水解为活性代谢产物 (如 DBP $\rightarrow$ MBP), 可竞争性结合雌激素受体 β (estrogen receptor β , ER β), 同时抑制 Wnt/ β -catenin 通路活性产物与 β -catenin 结合阻止其入核, 导致 *Sp7*、*Runx2b* 等靶基因转录受阻, 阻断成骨分化与软骨成熟。

2 药物及外源物质对骨骼发育保护的影响及机制

针对上述药物及有害外源物质的损伤, 多种具有骨保护潜力的药物及外源营养物质, 通过补充成骨原料、调节成骨/破骨细胞活性或修复骨代谢损伤等途径促进骨骼健康。

2.1 药物(骨保护型)

2.1.1 二甲双胍(metformin, MET)

2型糖尿病治疗药物,近年发现其可修复代谢异常或高铁诱发的骨损伤。贾婷婷等^[34]以枸橼酸铁铵(ferric ammonium citrate, FAC)或甲硝唑(metronidazole, MTZ)诱导的斑马鱼骨质疏松模型为研究对象,用0.1% MET干预。研究发现FAC组有恢复矿化的表现,骨骼矿化面积从30%恢复至80%,脊椎钙化节数从2节增至4节;在MTZ模型中,MET组成骨标记物ALP表达恢复至对照组60%,成骨细胞红色荧光区域扩大3倍。证明MET可激活BMP信号通路,增强bmp2b、bmp4的mRNA和蛋白表达,促进Smad1/5/8磷酸化,诱导间充质干细胞向成骨细胞分化,同时抑制破骨细胞组织蛋白酶K(cathepsins K, ctsk)和基质金属蛋白酶-9,matrix metalloproteinase -9, mmp9)表达。

2.1.2 阿仑膦酸钠(alendronate sodium, ALD)

一种氨基二膦酸盐类骨吸收抑制剂,通过抑制破骨细胞活性减少骨吸收,临床用于治疗PMOP。万小明等^[35]以RAW264.7细胞为研究对象,研究ALD对破骨细胞增殖和分化的影响,结果显示ALD能明显抑制破骨细胞相关蛋白活化T细胞核因子1(nuclear factor of activated t-cells, NFATc)、p-p65、p65和磷酸化NF- κ B抑制蛋白的表达,促进原癌基因蛋白(c-Fos)表达,通过下调NF- κ B通路,抑制破骨细胞的增殖分化,从而达到防治骨质疏松的作用。

2.1.3 降钙素(calcitonin, CT)

含有32个氨基酸的直线型多肽类激素,能降低血清的钙和磷,抑制破骨细胞的活性,促进成骨细胞活动使骨盐沉着于类骨质。QIN等^[36]研究CT对牙周韧带干细胞(periodontal ligament stem cells, PDLSCs)成骨分化的影响,发现CT能够显著增强骨桥蛋白(osteopontin, OPN)的表达,并促进细胞矿化。同时,CT上调了cAMP反应元件结合蛋白(cAMP-response element-binding protein, CREB)及其磷酸化形式(pCREB)的表达水平,从而促进人PDLSCs的成骨分化。

2.1.4 特立帕肽(teriparatide, TPTD)

一种合成的34肽,为重组人PTH(1-34)氨基酸片段,目前国内已经上市的代表药物之一。TPTD能提高骨密度,降低椎体和非椎体骨折发生的危险,有效治疗PMOP。一项TPTD与ALD治疗PMOP的荟萃分析表明:TPTD显著增加腰椎和股骨颈骨密度的水平,椎骨骨折发生率降低51%^[37]。

2.2 母乳关键低聚糖成分:2'-岩藻糖基乳糖(2'-fucosyllactose, 2'-FL)

2'-FL是母乳中含量最高的母乳低聚糖,对生长期幼儿骨骼发育具有天然促进作用。刘干等^[38]以4周龄C57BL/6N小鼠为模型,灌胃2'-FL($6.361\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)4周,模拟幼儿通过母乳摄入2'-FL的生理过程。研究发现2'-FL可促进骨骼生长,小鼠股骨长度增加了5%-8%,血清钙、磷浓度分别升高12%、15%;血清成骨标记物PINP、OCN分别升高30%、25%,破骨标记物I型胶原交联C-末端肽(type I collagen carboxy-terminal peptide, CTX-I)、抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate resistant acid phosphatase, TRAP)降低20%-25%;骨密度增加29.8%,骨小梁分离度从0.0165cm降至0.0144cm。2'-FL一方面提高血清钙、磷浓度,为骨矿化提供原料,促进磷酸钙沉积;另一方面激活成骨细胞功能,抑制破骨细胞活性,维持骨代谢平衡。

2.3 营养素与生物活性物质

2.3.1 维生素D及其类似物

在基因组作用方面,1,25-二羟基维生素D3与维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)结合后,形成异二聚体复合物,结合至靶基因启动子区域的维生素D反应元件(VDRE),调控基因转录。维生素D可上调成骨细胞中OCN、骨桥蛋白和24-羟化酶表达,促进骨基质矿化。在非基因组快速效应方面,活性维生素D可通过膜相关VDR激活PLC-PKC和PI3K-AKT信号通路,在数分钟内引起细胞内钙离子动员和蛋白磷酸化级联反应,调节成骨细胞代谢活性^[39]。

2.3.2 胶原肽(collagen peptide, CP)

陈晓文等^[40]在钙和维生素D基础上添加CP($100\text{ mg}/100\text{ g}$ 饲料),发现大鼠骨小梁厚度增加10%,血清PINP(骨转换标志物)降低20%。该项研究表明胶原肽参与骨基质胶原合成,增强骨韧性,同时辅助钙沉积于骨小梁,减少骨转换过度激活。

2.4 益生菌:植物乳杆菌(Lactobacillus plantarum, LP)

越来越多的证据支持LP在减轻肠道微生物群失调、调节肠道稳态和缓解炎症中起重要作用^[41]。CHOI等^[42]人已经证明LP-P101比鼠李糖乳杆菌GG表现出更优越的抗炎特性。谢荔欣等^[29]以TiO₂-NPs损伤的幼龄SD大鼠为模型,灌胃LP-P101($10\text{ CFU}\cdot\text{d}^{-1}$),持续4周。研究发现大鼠骨密度恢复至对照组90%,骨小梁数量增加18%,血清IL-6、TNF- α 浓度降低30%-40%。该项研究证实

LP-P101 调节肠道菌群(增加双歧杆菌比例),改善肠道屏障功能,减少 TiO_2 -NPs 吸收,同时抑制氧化应激(降低丙二醛水平),保护成骨细胞活性。

3 讨论

目前,骨骼发育毒性研究主要依赖动物模型和细胞实验。常用的动物模型包括小鼠、大鼠等,其中幼年动物模型因处于骨骼快速发育阶段,对骨毒性物质更为敏感,细胞实验则多采用骨髓间充质干细胞、成骨细胞和骨细胞等。相关影响的信号通路有 Wnt/ β -catenin 信号通路^[43]、RANKL/RANK/OPG 信号通路、BMP-2/Smads 信号通路等,但基于动物和细胞上的数据与人类实际暴露情况可能存在差异。因此,研究结果需谨慎外推到人类。未来研究应注重以下方面:①机制的深入研究,进一步阐明药物及外源物质在分子水平的作用机制,如代谢重编程与表观遗传的交叉被证实是调控骨骼细胞分化的核心网络,特定代谢物(如乙酰-CoA、乳酸、 α -酮戊二酸)可作为表观遗传修饰的底物或辅因子,精准影响成骨、破骨及软骨细胞的分化命运,这为理解药物及外源物质干扰骨骼代谢提供了新的分子视角^[44];②实验模型方面,骨类器官作为一种新兴的三维体外模型,为跨物种转化提供了更接近人类的实验平台,利用人类多能干细胞构建的首个自组织的人类神经肌肉骨骼类器官(human neuromusculoskeletal organoids, hNMSOs),为研究人类神经肌肉骨骼轴及相关疾病提供了人源体外模型^[45];③计算机模型方面,计算毒理学与人工智能的融合为早期风险预测提供了新工具,基于机器学习的药物骨毒性预测平台 BoneToxPD,能够高效筛选潜在的骨毒性物质^[46];④针对复合暴露效应,如微塑料与四环素类抗生素的联合暴露,可通过破坏“菌群-肠道-骨骼轴”、抑制 Wnt/ β -catenin 通路,导致幼龄动物骨骼生长迟缓和结构损伤,凸显了评估复合暴露效应的必要性^[47]。针对外源有害物质的损伤,多种保护性物质通过直接作用于骨骼系统的成骨细胞和破骨细胞,精准干预骨骼代谢的核心信号通路,或通过“肠-骨轴”发挥作用。综上所述,药物及外源物质对骨骼发育的毒性是一个涉及多物质、多通路、多细胞的复杂过程,而保护性物质的作用机制亦并非孤立存在,而是一个多靶点、多层次的复杂网络,深入研究其机制对于保护骨骼健康具有重要意义。

参考文献:

- [1] DADVAND Z, ZAHEDTALAB D, BAFRUEI B M, et al. Different aspects of letrozole effect on metabolism, bone health, oxidative stress and prostate in the intact adult dog[J/OL]. *Vet Med Sci*, 2025, 11(4): e70467. 2025-07-01 [2025-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40557725/>.
- [2] KHAN H M, MOMIN N, JAVED S, et al. Effects of letrozole on trabecular diameter of long bone: Mouse model[J]. *J Pharm Res Int*, 2022, 34(38B): 18-24.
- [3] IOANNIS B, VASILIOS P, NICOLAOS S, et al. Assessment of bone metabolism and biomechanical properties of the femur, following treatment with anastrozole and letrozole in an experimental model of menopause[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(3): 3494-3502.
- [4] IDRIS M, K J Y. Alfacalcidol prevents aromatase inhibitor (Letrozole) - induced bone mineral loss in young growing female rats[J]. *J Endocrinol*, 2009, 202(2): 317-25.
- [5] 付莉莉, 魏丽萍, 刘楚乔, 等. 来曲唑对幼年动物的发育毒性及机制研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2023, 37(12): 959-965.
- [6] EHNERT S, NÜSSLER K A, SCHULZ A K, et al. In silico & in vitro approaches suggest osteoclastogenesis induction underlying fractures in Entrectinib - treated children[J]. *Arch Toxicol*, 2025, 99(10): 4197-4214.
- [7] KAHN SE, ZINMAN B, LACHIN JM, et al. Rosiglitazone - associated fractures in type 2 diabetes: An analysis from a diabetes outcome progression trial (ADOPT) [J]. *Diabetes Care*, 2018, 31(5): 845-851.
- [8] LAZARENKO OP, RZONCA SO, HOGUE WR, et al. Rosiglitazone induces decreases in bone mass and strength that are reminiscent of aged bone [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(6): 2669-2680.
- [9] CASE N, THOMAS J, XIE Z, et al. Mechanical input restrains PPARgamma2 expression and action to preserve mesenchymal stem cell multipotentiality [J]. *Bone*, 2013, 52(1): 454-464.
- [10] WEI W, WANG X, YANG M, et al. PGC1beta mediates PPARgamma activation of osteoclastogenesis and rosiglitazone - induced bone loss [J]. *Cell Metab*, 2010, 11(6): 503-516.
- [11] 齐激力木格, 尹晓宇, 李嘉伟, 等. 母体暴露环境浓度盐酸四环素对 F1 代斑马鱼胚胎骨骼发育的影响[J]. *生态毒理学报*, 2021, 16(2): 235-244.
- [12] LIU Z, WU J, DONG Z, et al. Prolonged cadmium exposure and osteoclastogenesis: A mechanistic mouse and in vitro study [J]. *Environ Health Perspect*, 2024, 132(6): 67009-67009.
- [13] 谢思雯, 马晓霞, 相梦婷, 等. 铅暴露致骨损伤机制的研究进展[J]. *职业卫生与应急救援*, 2024, 42(1): 132-136.
- [14] 郭李萌, 冯翠萍, 云少君, 等. 铅对大鼠骨组织代谢影响[J]. *中国公共卫生*, 2017, 33(4): 592-595.
- [15] SUN K, MEI W, MO S, et al. Lead exposure inhibits osteoblastic differentiation and inactivates the canonical Wnt signal and recovery by icaritin in MC3T3 - E1 subclone 14 cells[J/OL]. *Chem Biol Interact*, 2019, 303: 7-13. 2019-05-05 [2025-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30731080/>.
- [16] 贾丽霞, 张琪, 侯晓红, 等. 矮壮素对小鼠前成骨细胞系 MC3T3 - E1 骨骼发育相关基因及蛋白的影响及其机制[J]. *癌变·畸变·突变*, 2018, 30(3): 188-193, 199.
- [17] HUANG D, WU S, HOU X, et al. The skeletal developmental toxicity of chlormequat chloride and its underlying mechanisms [J/OL]. *Toxicology*, 2017, 381: 1-9. 2017-02-16 [2025-11-10].

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28214531/>.
- [18] 张浩东,张婷,许健. 硫代乙酰胺多器官毒性研究进展[J]. 毒理学杂志,2023,37(3):269—274.
- [19] ZHANG H,XU J. Unveiling thioacetamide - induced toxicity: Multi - organ damage and omitted bone toxicity [J/OL]. *Hum Exp Toxicol*, 2024, 43: 9603271241241807—9603271241241807. 2024 - 03 - 01 [2025 - 11 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38531387/>.
- [20] 姚叶涛,芦鑫荣,李杨,等. 硫代乙酰胺诱导皮质骨骨质疏松的毒性作用研究[J]. 毒理学杂志,2019,33(5):370—374,380.
- [21] JIN X,LI Y,YANG Y, *et al.* Thioacetamide promotes osteoclast transformation of bone marrow macrophages by influencing PI3K/AKT pathways[J]. *J Orthop Surg Res*,2022,17(1):53—53.
- [22] E. A. A, E. Y. A, B. H. M. Cow milk and its dairy products ameliorate bone toxicity in the Coragen - induced rat model [J]. *Open Agriculture*,2021,6(1):498—510.
- [23] MAHMOUD A S, GHAREEB E W E A, RAHMAN E A A H. Chlorantraniliprole (Coragen® 20% SC) exposure induced reproductive toxicity mediated by oxidative stress, apoptosis, and sperm quality deficient in male Wistar rats [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*,2025,398(7):1—18.
- [24] 张昕宇,蔡明钦,马彦清,等. 利用三维 CT 重建和基因检测系统评价 TCDD 对小鼠面颅骨发育的致畸作用[J]. 兰州大学学报(医学版),2023,49(9):9—15.
- [25] WANG M X, QIN M C, LI D, *et al.* Comprehensive three - dimensional microCT and signaling analysis reveal the teratogenic effect of 2,3,7,8 - tetrachlorodibenzo - p - dioxin on craniofacial bone development in mice[J/OL]. *Ecotoxicol Environ Saf*,2025, 290:117743—117743. 2025 - 01 - 16 [2025 - 11 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39823675/>.
- [26] MARIA H, ISMAEL S, JAVIER E, *et al.* Bone toxicity induced by 2,3,7,8 - tetrachlorodibenzo - p - dioxin (TCDD) and the retinoid system: A causality analysis anchored in osteoblast gene expression and mouse data [J/OL]. *Reprod Toxicol*, 2021, 105: 25—43. 2021 - 08 - 04 [2025 - 11 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34363983/>.
- [27] WANG W, WANG D, LI X, *et al.* Toxicity mechanisms regulating bone differentiation and development defects following abnormal expressions of miR - 30c targeted by triclosan in zebrafish[J/OL]. *Sci Total Environ*, 2022, 850: 158040—158040. 2022 - 08 - 13 [2025 - 11 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35973548/>.
- [28] WANG Z, WANG J, FU Q, *et al.* Efficient evaluation of osteotoxicity and mechanisms of endocrine disrupting chemicals using network toxicology and molecular docking approaches: triclosan as a model compound[J/OL]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2025, 293: 118030—118030. 2025 - 03 - 12 [2025 - 11 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40080935/>.
- [29] 谢荔欣. 植物乳杆菌 P101 缓解纳米二氧化钛诱导幼龄 SD 大鼠骨骼损伤的机制研究[D]. 江西 南昌:南昌大学,2024.
- [30] 李奕丰,郭晓英. 双酚 A 对骨分化及骨密度的影响及相关机制[J]. 中国骨质疏松杂志,2019,25(7):1027—1029,1039.
- [31] 高培洁,邓昊阳,段霖,等. 双酚 A 及其类似物对鱼类骨骼发育的影响[J]. 水产养殖,2023,44(5):14—19.
- [32] SHI X, WU K, LIU C, *et al.* Preliminary investigation into the impact of BPA on osteoblast activity and bone development: *In vitro* and *in vivo* models [J/OL]. *Environ Pollut*, 2024, 347: 123731—123731. 2024 - 03 - 06 [2025 - 11 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38458519/>.
- [33] 蒲诗雅. 邻苯二甲酸酯对斑马鱼生长发育及糖代谢的毒性效应研究[D]. 重庆:中国科学院大学,2020.
- [34] 贾婷婷,雷蕾,吴歆媛,等. 二甲双胍对斑马鱼骨骼发育及损伤修复的机制研究[J]. 遗传,2022,44(1):68—79.
- [35] 万小明,熊仕伟,万宣,等. 芪骨胶囊联用阿仑膦酸钠对破骨细胞增殖和分化的影响[J]. 中国老年学杂志,2025,45(15):3726—3729.
- [36] QIN S, HUANG M, YANG X, *et al.* Calcitonin promotes osteogenic differentiation through CREB - mediated transcriptional upregulation of osteopontin in human periodontal ligament stem cells [J/OL]. *Odontology*, 2025: 1—8. 2025 - 08 - 12 [2025 - 11 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40794355/>.
- [37] 祝晓雨,张伟光,赵志刚. 骨质疏松症国内外药物治疗的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(5):588—592.
- [38] 刘干,崔东影,王旭婷,等. 2' - 岩藻糖基乳糖对生长期小鼠骨骼发育的影响[J]. 食品科技,2023,48(3):253—259.
- [39] 顾海燕,李婵娟,王全,等. 1,25 二羟维生素 D3 对小鼠成骨细胞增殖分化及维生素 D 受体表达的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志,2009,24(19):1484—1486,1498.
- [40] 陈晓文,朱小语,律颖,等. 联合补充维生素 D 胶原肽和钙对大鼠骨骼发育影响的实验研究[J]. 中国预防医学杂志,2016,17(7):509—513.
- [41] CAVALCANTE R G S, DE ALBUQUERQUE T M R, DE LUNA FREIRE M O, *et al.* The probiotic *Lactobacillus fermentum* 296 attenuates cardiometabolic disorders in high fat diet - treated rats [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2019, 29(12):1408—1417.
- [42] CHOI W J, DONG H J, JEONG H U, *et al.* *Lactobacillus plantarum* LMT1 - 48 exerts antiobesity effect in high - fat diet - induced obese mice by regulating expression of lipogenic genes [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):869.
- [43] 罗春艳,吴建民,李宁. 基于 Wnt/ β - catenin 信号通路的黄芪皂苷治疗膝关节炎机制研究现状[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(14):1915—1918.
- [44] BERTELS J C, HE G, LONG F. Metabolic reprogramming in skeletal cell differentiation[J]. *Bone Res*, 2024, 12(1):57.
- [45] YIN Y, ZHOU W, ZHU J, *et al.* Generation of self - organized neuromusculoskeletal tri - tissue organoids from human pluripotent stem cells[J]. *Cell Stem Cell*, 2025, 32(1):157—171.
- [46] Cui H, He Y, Wang Z, *et al.* Unveiling drug - induced osteotoxicity: A machine learning approach and webserver [J/OL]. *J Hazard Mater*, 2025, 492:138044. 2025 - 03 - 28. [2025 - 11 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40158503/>.
- [47] LI Y, XIA Y, FENG L, *et al.* Combined exposure to microplastics and tetracycline leads to impaired skeletal development in young mice by the microbiota-gut-bone axis [J/OL]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2025, 306: 119308. 2025 - 10 - 30. [2025 - 11 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41172752/>