·综述·

锂盐在骨科领域的应用及作用机制研究进展

黄楷 苏为 赵金忠

摘要 锂盐广泛存在于岩石、土壤和淡水中，其生物学效应与医学关系密切。近年的研究发现，锂盐不仅可以作为人们熟知的情绪稳定剂用于治疗双相障碍，在骨科等医学领域也具有一定的应用价值。锂盐不仅具有成骨和软骨保护功能，可用于骨质疏松症、骨关节炎的治疗，而且具有促进骨血管再生和抗炎作用。该文就锂盐在骨科领域的应用及其作用机制的研究进展作一综述。

关键词 锂盐；骨科领域；骨关节炎；骨质疏松症

DOI：10.3969/j.issn.1673-7083.2020.03.008

锂离子是自然界中锂的普遍存在形式，在人体内也微量存在。近年来，锂盐在医学领域的应用受到越来越多的关注。目前临床上应用的锂盐主要是碳酸锂，可用于治疗双相障碍、阿尔兹海默症及甲状腺癌等疾病[1]。越来越多的证据表明，锂盐在骨科相关领域可能具有更为广泛的潜在应用价值。

1 锂盐在骨科领域的应用

1.1 锂盐与骨质疏松症

骨质疏松症是一种以骨量减少和微结构恶化为特征的骨骼疾病，可表现为骨脆性增加，容易引发骨折 。

研究发现，锂盐可增加患者的平均骨密度，有助于治疗骨质疏松或促进骨折愈合。在一项研究对75例因精神问题需长期口服治疗剂量锂盐(0.6～1.2 mmol/L)的患者随访至少1年后发现，锂盐组的血钙量、尿钙量和甲状旁腺素水平基本与对照组无差异，但平均骨密度更高[2]。另一项研究则证实，将锂盐与磷酸钙骨水泥结合后植入骨质疏松大鼠的股骨缺损处，既可促进骨缺损的修复，也可增加局部范围的骨量[3]。也有其他研究发现，将锂盐与电纺膜或生物玻璃水凝胶等生物材料结合使用，可促进成骨细胞分化和体内新骨形成[4-6]。

1.2 锂盐与骨关节炎

骨关节炎是常见的影响关节软骨的退行性疾病，其发生受衰老、肥胖、关节不稳定、过度的慢性机械应力、关节炎症和创伤性关节损伤等多种因素影响，可导致关节软骨发生进行性破坏，出现滑膜炎症、关节周围骨改变并伴有骨赘形成和软骨下骨硬化等改变[7-8]。目前，针对骨关节炎的局部治疗手段主要是消除无菌性炎症和保护关节软骨。

多项研究已证实，锂盐对骨关节炎具有治疗作用。一项研究通过手术建立小鼠骨关节炎模型并连续8周向关节腔注射含氯化锂(LiCl)的磷酸盐缓冲液(10 mmol/L，0.6 μL/周)后发现，与单纯注射磷酸盐缓冲液组相比，含锂盐组关节软骨破坏的进展较慢且程度较轻[9]。另有研究发现，在没有生长因子诱导的情况下，通过溶胶凝胶法制备的缓释型二氧化硅(SiO_2)-氧化锂生物玻璃的溶解产物仍可诱导软骨分化和透明软骨基质形成，提示该材料可能诱导软骨再生[10]。用氟化锂与SiO_2结合制造的纳米胶囊与透明质酸同时应用于大鼠膝骨关节炎模型，8周时干预组的国际骨关节炎研究学会(OARSI)评分降低71%，且未出现全身毒性反应[11]。将LiCl涂布于3D打印的软骨支架上，也可有效促进兔骨髓间充质干细胞的体外软骨形成[12]。Hui等[13]的研究证实，锂盐可通过抑制p38丝裂原活化蛋白激酶途径减少基质金属蛋白酶(MMP)的产生，从而减轻炎症因子介导的软骨降解。

锂盐可通过保护软骨细胞和抑制微环境炎症发挥治疗骨关节炎的作用。

1.3 锂盐的促进骨血管再生作用

近来有研究发现，锂离子在体外可刺激具有促血管生成活性的生长因子的分泌[14]，参与体内的血管生成[15]并促进脑缺血和心肌缺血后的血管重

基金项目：国家自然科学基金(81772341)

作者单位：200233， 上海交通大学附属第六人民医院运动医学科

通信作者：赵金忠 E-mail：jzzhao@sjtu.edu.cn

塑[16-18]。一项研究在建立大鼠激素性股骨头坏死模型并予大鼠 200 mg/kg 的 LiCl 溶液灌胃治疗 2 周后发现，与生理盐水组相比，锂盐组通过显微 CT 重建的微血管结构保留更多，提示锂盐可用于预防股骨头坏死过程中的血管丢失[19]。另一项研究发现，通过将锂盐以微弧氧化法涂层于镁合金制备的骨科材料，不仅成骨效果良好，成血管效果也较好[20]。

1.4　锂盐的抗炎作用

锂盐不仅能在骨关节炎模型中减轻炎症、保护软骨，而且可以在脊髓损伤或炎症性骨病等其他炎症微环境中发挥作用。Liu 等[21]在建立大鼠脊髓损伤模型并持续 10 d 向其腹腔注射 LiCl 溶液[50 mg/(kg·d)]后发现，锂盐组脊髓损伤 Basso-Beattie-Bresnahan 评分较生理盐水组明显提高，蛋白印迹实验显示锂盐组脊髓组织自噬相关蛋白-Ⅱ水平上升，p62 水平下降，提示锂盐可促进炎症反应中的自噬流。有研究将锂盐与聚己内酯材料打印成支架并观察巨噬细胞在支架上的变化后发现，巨噬细胞的免疫调节基因表达上调，而促炎基因表达减少，提示锂盐对巨噬细胞极化也有影响[22]。

2　锂盐的作用机制

锂离子在体内所结合的生物靶点相对较少，Frausto da Silva 等[23]在 1976 年首先提出，锂离子和镁离子分别与生物分子竞争结合可能是细胞中锂离子作用的主要途径。这里着重介绍与骨科领域相关的糖原合成酶激酶(GSK)-3β 和作为主要调控通道的 Wnt/β-连环蛋白(β-catenin)信号转导通路。

2.1　锂盐与 GSK-3β

GSK-3β 在生物体内具有广泛的效应，其底物多达数百种，能够调节大量转录因子和细胞凋亡阈值，是介导线粒体产生应激反应的核心，还有促进免疫反应、调节炎症等多种作用[24-25]。GSK-3β 可对多种组织的生理或病理状态产生不同程度的影响，而锂盐对其具有抑制作用，因此也可通过该因子进行干预。

Kanzariya 等[26]发现，在体型肥胖的啮齿类动物的骨骼肌和脂肪组织中，GSK-3β 活性升高可能与胰岛素敏感性降低有关。用不同剂量的 LiCl 喂养实验动物对降低高血糖、降低胰岛素水平和调整脂质分布均有作用[27]。对于关节软骨来说，GSK-3β 活性是维持软骨细胞增殖潜能和表型所必需的，其失活可导致线粒体活性氧生成增加，细胞增殖减少，S 期短暂停滞和细胞衰老。锂盐的作用是激发软骨细胞的氧化应激[28-29]。LiCl 能够抑制 Runt 相关转录因子 2 基因过表达的骨质疏松雌性小鼠的 GSK-3β，并通过增加骨形成和减少骨吸收完全恢复了骨小梁体积[30]。GSK-3β 作为成骨过程重要调控通路中的一环，可负向调控 β-catenin，锂盐则可通过抑制 GSK-3β 提升 β-catenin 水平，从而促进成骨[31-32]。

2.2　锂盐与 Wnt/β-catenin 信号转导通路

Wnt/β-catenin 信号转导通路在骨形成过程中具有重要作用，可调节成骨细胞和破骨细胞活性[33-34]。锂盐可激活 Wnt/β-catenin 通路，进而促进前体或成熟成骨细胞中骨保护蛋白(OPG)/核因子 κB 受体活化因子配体(RANKL)信号转导通路保持平衡并向成骨方向转化，同时抑制破骨细胞活性和骨吸收[35]。一项研究在对小鼠进行连续 6 周的低剂量锂[10 mg/(kg·d)] 口饲后发现，血清锂浓度为 0.02 mmol/L 时 GSK-3β 受到显著抑制，骨中的 Wnt/β-catenin 信号转导通路被激活，同时 OPG 表达显著增加，而 RANKL 表达没有改变，最终导致 OPG/RANKL 比值显著增加[31,36]。

Wnt 家族由许多高度保守的基因组成，这些基因可调节其他基因表达、细胞行为、细胞粘附和细胞极性，调节信号通过细胞表面的受体和细胞内的多步骤过程触发下游基因表达。Wnt/β-catenin 为 Wnt 信号转导通路中的经典途径，该途径被证实与骨骼发生时的塑形和终身的骨骼组织更新再塑形，尤与影响成骨细胞的分化密切相关[37]。β-catenin 的稳定有利于前体细胞向成骨细胞系分化[38-39]。

Wnt/β-catenin 信号转导通路还可负向调控脂肪的早期生成[40]。研究发现，锂盐可通过激活 Wnt/β-catenin 信号转导通路提升 β-catenin 活化水平，同时促进成骨和抑制脂肪生成[41-43]。

另外，β-catenin 的其他功能也逐渐被揭示，通过锂盐的刺激，还会使滑膜关节中软骨细胞成熟肥大[44]、促进伤口愈合[45]和血管再生[20,46]等。

目前关于锂盐对软骨细胞的保护作用的相关机制尚存争议。Regard 等[44]认为，β-catenin 可抑制软骨生成，相关基因敲除的小鼠可出现软骨细胞形成延迟、软骨细胞增殖和存活减少等改变。然而一旦软骨形成，β-catenin 则可促进生长板中软骨细胞的成熟肥大。由于锂盐对 β-catenin 有激活作用，故其在保护软骨细胞方面的作用具有两面性。

实验结果还表明，除通过影响 β-catenin 通路刺

激血管再生[19-20]，锂离子能够刺激骨髓间充质干细胞分泌含miRNA-130a的外泌体，激活血管内皮细胞中的PTEN/AKT信号转导通路，最终促使血管内皮细胞增殖、迁移和管状形成的增加[46]。因此，含锂材料在促进成骨的同时，亦能促进骨血管的再生，是修饰骨修复材料的理想选择。

3 结语

锂盐作为经典的精神疾病治疗用药，其在骨科领域的应用效果及机制也逐渐为人熟知。因其在骨再生、软骨生成和保护、促进骨血管新生和抗炎等方面均有作用，越来越多的研究将其运用于骨关节炎、骨质疏松症以及骨科材料的修饰改进等方面，也为骨科疾病的治疗途径开拓新的渠道，临床应用前景可期。

参 考 文 献

[1] Mota de Freitas D, Leverson BD, Goossens JL. Lithium in medicine: mechanisms of action[J]. Met Ions Life Sci, 2016, 16: 557-584.

[2] Zamani A, Omrani GR, Nasab MM. Lithium′s effect on bone mineral density[J]. Bone, 2009, 44(2): 331-334.

[3] Li L, Peng X, Qin Y, et al. Acceleration of bone regeneration by activating Wnt/β-catenin signalling pathway via lithium released from lithium chloride/calcium phosphate cement in osteoporosis[J]. Sci Rep, 2017, 7: 45204.

[4] Gomillion CT, Lakhman RK, Kasi RM, et al. Lithium-end-capped polylactide thin films influence osteoblast progenitor cell differentiation and mineralization[J]. J Biomed Mater Res A, 2015, 103(2): 500-510.

[5] Wang L, Zhang K, Hao Y, et al. Osteoblast/bone-tissue responses to porous surface of polyetheretherketone-nanoporous lithium-doped magnesium silicate blends′ integration with polyetheretherketone [J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14: 4975-4989.

[6] Cai Y, Guo L, Shen H, et al. Degradability, bioactivity, and osteogenesis of biocomposite scaffolds of lithium-containing mesoporous bioglass and mPEG-PLGA-b-PLL copolymer[J]. Int J Nanomedicine, 2015, 10: 4125-4136.

[7] Kim JR, Yoo JJ, Kim HA. Therapeutics in osteoarthritis based on an understanding of its molecular pathogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(3): E674.

[8] Xiao WF, Li YS, Deng A, et al. Functional role of hedgehog pathway in osteoarthritis[J]. Cell Biochem Funct, 2019. Epub ahead of print.

[9] Minashima T, Zhang Y, Lee Y, et al. Lithium protects against cartilage degradation in osteoarthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(5): 1228-1236.

[10] Li S, Maçon ALB, Jacquemin M, et al. Sol-gel derived lithium-releasing glass for cartilage regeneration [J]. J Biomater Appl, 2017, 32(1): 104-113.

[11] Todd T, Lu Z, Zhao J, et al. LiF@SiO2 nanocapsules for controlled lithium release and osteoarthritis treatment[J]. Nano Research, 2018, 11(10): 5751-5760.

[12] Li J, Yao Q, Xu Y, et al. Lithium chloride-releasing 3D printed scaffold for enhanced cartilage regeneration[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 4041-4050.

[13] Hui W, Litherland GJ, Jefferson M, et al. Lithium protects cartilage from cytokine-mediated degradation by reducing collagen-degrading MMP production via inhibition of the P38 mitogen-activated protein kinase pathway[J]. Rheumatology (Oxford), 2010, 49(11): 2043-2053.

[14] Haro Durand LA, Vargas GE, Vera-Mesones R, et al. In vitro human umbilical vein endothelial cells response to ionic dissolution products from lithium-containing 45S5 bioactive glass[J]. Materials (Basel), 2017, 10(7): E740.

[15] Zeilbeck LF, Müller B, Knobloch V, et al. Differential angiogenic properties of lithium chloride in vitro and in vivo [J]. PLoS One, 2014, 9(4): e95546.

[16] Rubenstein R, Sharma DR, Chang B, et al. Novel mouse tauopathy model for repetitive mild traumatic brain injury: evaluation of long-term effects on cognition and biomarker levels after therapeutic inhibition of tau phosphorylation[J]. Front Neurol, 2019, 10: 124.

[17] Doeppner TR, Kaltwasser B, Sanchez-Mendoza EH, et al. Lithium-induced neuroprotection in stroke involves increased miR-124 expression, reduced RE1-silencing transcription factor abundance and decreased protein deubiquitination by GSK-3β inhibition-independent pathways[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2017, 37(3): 914-926.

[18] Lee TM, Lin SZ, Chang NC. Effect of lithium on ventricular remodelling in infarcted rats via the Akt/mTOR signalling pathways[J]. Biosci Rep, 2017, 37(2): BSR20160257.

[19] Yu Z, Fan L, Li J, et al. Lithium prevents rat steroid-related osteonecrosis of the femoral head by β-catenin activation[J]. Endocrine, 2016, 52(2): 380-390.

[20] Liu W, Li T, Yang C, et al. Lithium-incorporated nanoporous coating formed by micro arc oxidation (MAO) on magnesium alloy with improved corrosion resistance, angiogenesis and osseointegration[J]. J Biomed Nanotechnol, 2019, 15(6): 1172-1184.

[21] Liu P, Zhang Z, Wang Q, et al. Lithium chloride facilitates autophagy following spinal cord injury via ERK-dependent pathway[J]. Neurotox Res, 2017, 32(4): 535-543.

[22] Bartnikowski M, Moon HJ, Ivanovski S. Release of lithium from 3D printed polycaprolactone scaffolds regulates macrophage and osteoclast response[J]. Biomed Mater, 2018, 13(6): 065003.

[23] Frausto da Silva JJ, Williams RJ. Possible mechanism for the biological action of lithium[J]. Nature, 1976, 263(5574): 237-239.

[24] Lin J, Song T, Li C, et al. GSK-3β in DNA repair, apoptosis, and resistance of chemotherapy, radiotherapy of cancer[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2020, 1867(5): 118659.

[25] Jaworski T, Banach-Kasper E, Gralec K. GSK-3β at the intersection of neuronal plasticity and neurodegeneration[J]. Neural Plast, 2019, 2019: 4209475.

[26] Kanzariya NR, Patel RK, Patel NJ. Antidiabetic and vasoprotective activity of lithium: role of glycogen synthase kinase-3[J]. Indian J Pharmacol, 2011, 43(4): 433-436.

[27] Redshaw Z, Loughna PT. Adipogenic differentiation of muscle derived cells is repressed by inhibition of GSK-3 activity[J]. Front Vet Sci, 2018, 5: 110.

[28] Guidotti S, Minguzzi M, Platano D, et al. Lithium chloride dependent glycogen synthase kinase 3 inactivation links oxidative DNA damage, hypertrophy and senescence in human articular chondrocytes and reproduces chondrocyte phenotype of obese osteoarthritis patients[J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0143865.

[29] Ripmeester EGJ, Timur UT, Caron MMJ, et al. Recent insights into the contribution of the changing hypertrophic chondrocyte phenotype in the development and progression of osteoarthritis[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2018, 6: 18.

[30] Haxaire C, Haÿ E, Geoffroy V. Runx2 controls bone resorption through the down-regulation of the Wnt pathway in osteoblasts[J]. Am J Pathol, 2016, 186(6): 1598-1609.

[31] Kurgan N, Bott KN, Helmeczi WE, et al. Low dose lithium supplementation activates Wnt/β-catenin signalling and increases bone OPG/RANKL ratio in mice[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 511(2): 394-397.

[32] Takada I, Kouzmenko AP, Kato S. Wnt and PPARgamma signaling in osteoblastogenesis and adipogenesis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2009, 5(8): 442-447.

[33] Maeda K, Kobayashi Y, Koide M, et al. The regulation of bone metabolism and disorders by Wnt signaling[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(22): 5525.

[34] Chen J, Long F. β-catenin promotes bone formation and suppresses bone resorption in postnatal growing mice[J]. J Bone Miner Res, 2013, 28(5): 1160-1169.

[35] Nie B, Zhang SY, Guan SM, et al. Role of Wnt/β-catenin pathway in the arterial medial calcification and its effect on the OPG/RANKL system[J]. Curr Med Sci, 2019, 39(1): 28-36.

[36] Nie B, Zhou S, Fang X, et al. Implication of receptor activator of NF-κB ligand in Wnt/β-catenin pathway promoting osteoblast-like cell differentiation[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2012, 32(6): 818-822.

[37] Wang Y, Li YP, Paulson C, et al. Wnt and the Wnt signaling pathway in bone development and disease[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2014, 19: 379-407.

[38] Lietman C, Wu B, Lechner S, et al. Inhibition of Wnt/β-catenin signaling ameliorates osteoarthritis in a murine model of experimental osteoarthritis[J]. JCI Insight, 2018, 3(3): 96308.

[39] Chen Y, Whetstone HC, Lin AC, et al. Beta-catenin signaling plays a disparate role in different phases of fracture repair: implications for therapy to improve bone healing[J]. PLoS Med, 2007, 4(7): e249.

[40] Guo L, Guo YY, Li BY, et al. Histone demethylase KDM5A is transactivated by the transcription factor C/EBPβ and promotes preadipocyte differentiation by inhibiting Wnt/β-catenin signaling[J]. J Biol Chem, 2019, 294(24): 9642-9654.

[41] Jin Y, Xu L, Hu X, et al. Lithium chloride enhances bone regeneration and implant osseointegration in osteoporotic conditions[J]. J Bone Miner Metab, 2017, 35(5): 497-503.

[42] Yu Z, Fan L, Li J, et al. Lithium chloride attenuates the abnormal osteogenic/adipogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells obtained from rats with steroid-related osteonecrosis by activating the β-catenin pathway[J]. Int J Mol Med, 2015, 36(5): 1264-1272.

[43] Galli C, Piemontese M, Lumetti S, et al. GSK3b-inhibitor lithium chloride enhances activation of Wnt canonical signaling and osteoblast differentiation on hydrophilic titanium surfaces[J]. Clin Oral Implants Res, 2013, 24(8): 921-927.

[44] Regard JB, Zhong Z, Williams BO, et al. Wnt signaling in bone development and disease: making stronger bone with Wnts[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2012, 4(12): a007997.

[45] Yuan J, Hou Q, Chen D, et al. Chitosan/LiCl composite scaffolds promote skin regeneration in full-thickness loss[J]. Sci China Life Sci, 2019. Epub ahead of print.

[46] Liu L, Liu Y, Feng C, et al. Lithium-containing biomaterials stimulate bone marrow stromal cell-derived exosomal miR-130a secretion to promote angiogenesis[J]. Biomaterials, 2019, 192: 523-536.

(收稿:2019-12-27)

(本文编辑:富饶)