

## · 综述 ·

# HIV-1 包膜糖蛋白 gp120 对骨代谢影响及其机制的研究进展

陈宗锋<sup>1</sup> 张强<sup>2</sup>

**【摘要】** HIV 感染人群骨量减少和骨质疏松的发生率远高于普通人群。HIV 感染人群患骨质疏松和骨量减少的危险因素,除了一般人群面对的危险因素之外,还包括病毒本身、抗病毒药物等危险因素。其中, gp120 对骨代谢的影响是 HIV 病毒本身引起骨质疏松的重要机制之一。本文将对 gp120 的前期研究进行总结,便于深入研究 HIV 病毒本身对骨代谢的影响。

**【关键词】** 人类免疫缺陷病毒; gp120 蛋白; 骨代谢; 骨质疏松;

**The impression and mechanism of human immunodeficiency virus envelope glycoprotein gp120 on bone metabolism** Chen Zongfeng<sup>1</sup>, Zhang Qiang<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Taishan Medical University, Taian 271016, China; <sup>2</sup>Department of Orthopedics, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China  
Corresponding author: Zhang Qiang, Email: zhangqwte@sina.com

**【Abstract】** The incidence of bone mass loss and osteoporosis is superior in HIV infection people than in ordinary crowd. The risk factors for bone mass loss and osteoporosis in HIV infected people include HIV itself, Antiviral agents etc, in addition to the risk factors the ordinary crowd face. The expression of gp120 on bone metabolism is one of the important mechanisms of osteoporosis caused by HIV itself. This review summarized the progress in the impression and mechanism of human immunodeficiency virus envelope glycoprotein gp120 on bone metabolism, in order to facilitate further study of the effects of HIV itself to bone metabolism.

**【Key words】** Human immunodeficiency virus; gp120; Bone metabolism; Osteoporosis

人类免疫缺陷性综合征全球范围内广泛流行,严重威胁人类健康。临床上,高效抗逆转录病毒疗法 (highly active anti-retroviral therapy, HAART) 的广泛应用,使得人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染变成一种慢性、可控制性疾病<sup>[1]</sup>, HIV 感染者的寿命显著延长,伴随而来的是 HIV 感染相关并发症逐年增多。其中, HIV 感染者骨量减少和骨质疏松的发生率远高于普通人群<sup>[2-7]</sup>。

骨代谢包括由成骨细胞介导的骨形成和破骨细胞介导的骨吸收。其受多种因素的调节,当骨吸收量超过骨形成量时,骨量减少、骨微结构破坏,脆性增加、易发生骨折,进而引起骨代谢性疾病,如骨量减少、骨质疏松症。

HIV 感染者骨质疏松的危险因素包括高龄、绝经、低体重、性腺功能减退、不良生活习惯、营养失衡、影响骨代谢的疾病和药物等一般人群的危险因

素,还涉及到 HIV-1、抗逆转录病毒治疗药物<sup>[8-9]</sup> (如蛋白酶抑制剂) 等 HIV 感染因素。其中, HIV-1 本身对骨代谢的影响主要是由血清中各种游离的 HIV 颗粒蛋白,如 rev、tat、p55-gag 和 gp120 等引起,然而,其具体分子机制还未阐明。

## 一、HIV 包膜糖蛋白 gp120 的特性

Gp120 是 HIV 结构基因 (env 基因) 编码的糖蛋白,分子量 120 kD, 是 HIV 包膜蛋白 gp160 的细胞外组份 (与跨膜蛋白 gp41 以非共价键链接形成), 在 HIV 病毒颗粒及感染 HIV 的靶细胞表面表达。

Gp120 与宿主细胞膜上受体 CD4 识别结合是 HIV 侵入宿主细胞的开始。病毒体上的 gp120 与细胞表面受体 CD4 结合,在另外两个细胞联合受体 (CCR5 或者 CXCR4) 辅助作用下,引起病毒和靶细胞膜融合,随之病毒核心进入靶细胞。在病毒的生命周期中, gp120 表达于靶细胞膜,参与出芽病毒包膜的组装。Gp120 可以在 HIV 患者血清及细胞外基质中检测到,包括正在接受抗逆转录病毒治疗的患者<sup>[10]</sup>。人体内骨形成主要由成骨细胞参与控制,而骨吸收主要由破骨细胞参与控制,两者之间的动态平衡是机体正常骨代谢的基础。游离的 gp120 可能会影响成骨细胞、破骨

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.05.006

基金项目:首都卫生发展科研专项项目 (No. 首发 2011-2017-01); 首都临床特色应用研究项目 (No. Z131107002213063)

作者单位: 271000 泰安市,泰山医学院研究生部<sup>1</sup>; 100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院骨科

通讯作者: 张强, Email: zhangqwte@sina.com

细胞的功能以及骨髓间充质干细胞的增殖、分化和功能,进而导致HIV相关性骨代谢性疾病。

## 二、gp120对成骨细胞分化和功能的影响及其机制

1. gp120对成骨细胞分化和功能的影响:成骨细胞是由骨髓间充质干细胞分化而来的骨形成细胞gp120,能诱导成骨细胞凋亡,骨形成功能受阻。Gibellini等<sup>[11]</sup>证明,灭活HIV和重组gp120能够在体外能诱导前成骨细胞和HOBIT细胞系凋亡,机制是通过阻止抗-TNF- $\alpha$ 而部分抑制。Butler等<sup>[12]</sup>进一步研究证实,成骨细胞暴露在gp120的48 h里,显示碱性磷酸酶活性、细胞增殖降低,细胞凋亡增加。然而,Cummins等<sup>[13]</sup>研究显示, gp120对表达CXCR4<sup>+</sup>的一小部分成骨样细胞U2OS细胞系可能有G蛋白依赖性的增殖效应,而其分子机制未明确。

2. gp120通过Wnt/ $\beta$ 蛋白信号通路影响成骨细胞的功能:Wnt/ $\beta$ 蛋白信号通路在骨发生和骨重建中发挥重要作用。当Wnt/ $\beta$ 蛋白信号通路被激活, $\beta$ 蛋白在胞质内富集,此时胞外Wnt携带的信息传递至胞质, $\beta$ 蛋白磷酸化后向核内转移并富集,胞外信息传递至细胞核内,在核内与转录因子T细胞因子(T-cell factor, TCF)/淋巴增强因子(lymphoid enhancing factor, LEF)结合调节基因表达。

经典的Wnt/ $\beta$ 蛋白信号通路在机体内发挥重要作用,其功能紊乱伴随多种疾病过程<sup>[14-16]</sup>。Wnt/ $\beta$ 蛋白通路在骨质获得和维持中也发挥重要作用,若经典Wnt信号通路改变,易导致骨质失调<sup>[17]</sup>。已经证实,Wnt信号通路涉及到体外实验HAART所致的骨质丢失,利托那韦抑制破骨细胞前体细胞的Wnt/ $\beta$ 蛋白信号通路基因,除了阻止 $\beta$ 蛋白(Wnt信号通路的关键调控因子)从胞质到胞核的转运外,还会提高 $\beta$ 蛋白的泛素化<sup>[15]</sup>。Butler等<sup>[12]</sup>证实,在体外,Wnt/ $\beta$ 信号通路在HIV所致的骨质丢失中发挥作用,HIV-1包膜蛋白gp120阻止 $\beta$ 蛋白从胞质向胞核的转运,并且阻止成骨细胞中TCF/LEF介导的转录。

另一项研究发现,HIV蛋白质能够调节某些骨标志物的分泌,影响部分转录因子活性,从而影响成骨细胞的骨形成<sup>[18]</sup>。HIV p55-gag和gp120能降低成骨细胞分泌骨形成蛋白-2/-7(bone morphogenetic protein-2/-7, BMP-2/-7),伴随成骨分化特异性转录因子RUNX-2活性降低,导致骨钙素分泌减少,碱性磷酸酶活性和钙沉积降低,提示成骨细胞功能降低。

3. Wnt拮抗剂Dkk1是gp120影响成骨细胞功能的关键中介因子:Dkk1蛋白是一个4成员家族的胞外蛋白,异常调节多种不同器官和细胞类型的Wnt/ $\beta$ 蛋白信号通路。Dkk1是成骨细胞功能的负调控因子之一<sup>[19]</sup>。Butler等<sup>[12]</sup>用转染了siRNA的成骨细胞(siRNA可干扰Dkk1表达),暴露在gp120,结果与

空白对照组相比,成骨细胞表现出分化和功能的表型标记物提高,又进一步证实,Dkk1的过表达促进了gp120对成骨细胞分化和功能的抑制效应。说明Dkk1是HIV相关性骨质丢失的关键中介因子。

Wnt/ $\beta$ 信号通路是骨生理的主要信号途径,在骨发展和骨重建中发挥关键作用。经典的Wnt信号通路是HIV相关性骨质丢失的关键调控途径。Wnt拮抗剂Dkk1可能是其中心介导因子。

此外,在另一项研究中,Gibellini等<sup>[11]</sup>发现,HIV-1通过TNF- $\alpha$ 途径,引起成骨细胞前体细胞和HOBITs细胞凋亡,该研究结果显示,HIV-1或者gp120处理成骨细胞前体细胞和HOBITs细胞,TNF- $\alpha$  mRNA和蛋白质表达增加,进一步地中和试验,加抗-TNF- $\alpha$ 多克隆抗体,HIV-1或者交联gp120处理的HOBITs细胞或者成骨细胞前体细胞的凋亡被阻止。TNF- $\alpha$ 途径可能是HIV-1相关性骨质丢失或骨质疏松症的致病机制之一。

## 三、gp120对破骨细胞分化和功能的影响及其机制

1. 破骨细胞和骨吸收:破骨细胞来源于造血干细胞,与单核细胞和巨噬细胞紧密相关。RANK/RANKL/OPG途径,由TNF及TNF受体超家族的3个成员组成,是破骨细胞骨吸收的主要调控因子<sup>[20]</sup>。破骨细胞前体激活分化为多核破骨细胞,核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体(receptor activator for nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL)和集落刺激因子(M-CSF)在激活过程中发挥主要作用。体内多种细胞可以产生RANKL,包括成骨细胞、骨髓间充质干细胞、T淋巴细胞以及B淋巴细胞。RANKL激活破骨细胞膜上受体RANK。RANKL刺激RANK后,破骨细胞分化、增殖、活化需要其他调控转录因子和酶类的作用。破骨细胞的活动最终导致骨吸收。许多疾病都与RANKL/RANK途径激活导致骨质丢失相关,例如绝经后骨质疏松<sup>[21]</sup>、类风湿性关节炎<sup>[22]</sup>、牙周疾病<sup>[23]</sup>、骨髓瘤骨病<sup>[24]</sup>和溶骨性骨代谢<sup>[25]</sup>。

2. gp120通过RANK/RANKL/OPG途径对破骨细胞的影响:Fakruddin等<sup>[26]</sup>证实HIV-1或者可溶性包膜糖蛋白gp120可以诱导CD4<sup>+</sup> T细胞产生RANKL,未接受抗病毒治疗的HIV-1血清阳性患者血清RANKL水平升高<sup>[27]</sup>。RANKL是通过促进破骨细胞分化控制骨吸收的基本条件<sup>[28]</sup>。RANKL引起肿瘤坏死因子受体相关因子6(TNF receptor-associated factor 6, TRAF-6)链接到RANK的胞质尾上,导致核因子 $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)和某些丝裂原激活的蛋白质激酶途径(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)的活化<sup>[29]</sup>。进一步诱导破骨细胞分化和骨吸收增加。IFN- $\gamma$ 可以通过蛋白酶体增强TRAF-6的降解,阻止RANKL信号通路<sup>[30]</sup>,对RANKL信号通路是一个生理



性阻滞。某些蛋白酶抑制剂,例如利托那韦和沙奎那韦,能够阻滞 $\gamma$ 干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )介导的TRAF-6降解,RANKL生理阻滞消失,破骨细胞和骨吸收增加,进而导致临床出现骨量减少和骨质疏松症。

#### 四、HIV-1对骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)的影响

骨髓间充质干细胞是一种具有多种分化潜能的干细胞,在不同诱导条件下,可以分化为成骨细胞、脂肪细胞及基质细胞等不同的细胞系。骨髓间充质干细胞分化为成骨细胞的能力减弱和分化为脂肪细胞的能力增强,是骨质减少、骨质疏松症的原因之一。HIV-1对骨髓间充质干细胞增殖和分化功能的影响可能是HIV-1相关性代谢性骨病的机制之一。

体外试验研究显示,HIV感染者的血清能促进MSCs的脂肪形成,并随血清病毒载量的升高而影响增大,而低浓度病毒载量对MSCs向成骨细胞分化没有影响,仅在高浓度病毒载量时轻度降低MSCs向成骨细胞的分化<sup>[34]</sup>。免疫组织化学结果显示,MSCs细胞表面也表达细胞因子受体CD4、CXCR4,部分表达CCR5受体,但是不如CD4和CXCR4丰富。体外实验已经证实,HIV-1能感染MSCs,但是体内感染还未证实<sup>[31]</sup>。所以Cotter等<sup>[34]</sup>认为HIV-1与MSCs之间病毒-细胞相互作用导致这种结果的机制之一,另一机制是HIV-1 Tat蛋白的作用。HIV-1与MSCs之间的相互作用所致的鸡卵白蛋白上游启动子转录因子(chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor 1, COUP TF1)表达降低以及Tat与COUP TF1之间的相互作用都引起PPAR $\gamma$ 活性增加,进而导致MSCs促脂肪形成的表型增加,但是具体的信号通路还需进一步研究。而HIV-1 gp120不会引起COUP TF1表达降低。COUP TF1在向成骨分化的MSCs中表达增加,而在向成脂分化的MSCs中表达降低<sup>[35]</sup>。

另一项研究显示,HIV-1能抑制骨髓间充质干细胞的克隆潜能<sup>[31]</sup>,具体机制还未阐明。Cheng等<sup>[36]</sup>用动物实验证实HIV-1不仅能减低MSCs增殖能力和向成骨细胞分化潜能,而且其对急性肾损伤的治疗潜能也受损。在体外实验,不同的HIV-1蛋白质对骨髓间充质干细胞的增殖、分化的影响不同。p55-gag抑制MSCs向成骨细胞分化,REV促进MSCs向成骨细胞分化,gp120对成骨细胞分化的影响无统计学意义<sup>[18,32]</sup>,但具体分子机制有待进一步研究。

除了HIV本身对骨髓间充质干细胞的影响,抗逆转录病毒药物对MSCs的功能也有损害。HIV蛋白酶抑制剂(protease inhibitors, PIs)能诱导氧化应激和衰老标志物表达增加,进而导致骨髓间充质干细胞的增殖能力下降,向成骨细胞分化潜能降低,并且这种损害随着PIs浓度的增加而增大,抗氧化物以及他汀类药物

可以部分扭转这种损害<sup>[33]</sup>,其中,他汀类药物(如普伐他丁),可以阻止衰老标志物prelamin-A的泛素化过程。他汀类药物的这一有益作用有助于研发抗骨质疏松的临床用药。

#### 五、展望

目前关于gp120对骨代谢的作用机制,尚未完全揭示其具体机理。相信在不久的将来,随着HIV感染对骨代谢影响的深入研究,HIV相关性骨代谢性疾病的发病机理逐步明确,将有助于HIV骨代谢性疾病的预防和治疗的进一步研究,提高临床HIV相关性骨病并发症的诊疗效率,减轻甚至解决HIV感染人群的骨病痛苦。

#### 参考文献

- 1 Broder S. The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic[J]. *Antiviral Res*,2010,85(1):1-18.
- 2 Borderi M, Gibellini D, Vescini F, et al. Metabolic bone disease in HIV infection[J]. *AIDS*,2009,23(11):1297-1310.
- 3 Lin D, Rieder MJ. Interventions for the treatment of decreased bone mineral density associated with HIV infection[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2007,2:CD005645.
- 4 Bonjoch A, Figueras M, Estany C, et al. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV infected patients: a longitudinal cohort study[J]. *AIDS*,2010,24(18):2827-2833.
- 5 Torti C, Mazziotti G, Soldini PA, et al. High prevalence of radiological vertebral fractures in HIV infected males[J]. *Endocrine*,2012,41(3):512-517.
- 6 Grijzen ML, Vroenenraets SM, Steingrover R, et al. High prevalence of reduced bone mineral density in primary HIV-1 infected men[J]. *AIDS*,2010,24(14):2233-2238.
- 7 Arnsten JH, Freeman R, Howard AA, et al. Decreased bone mineral density and increased fracture risk in aging men with or at risk for HIV infection[J]. *AIDS*,2007,21(5):617-623.
- 8 Santiago F, Oguma J, Brown AM, et al. Noncanonical Wnt signaling promotes osteoclast differentiation and is facilitated by the human immunodeficiency virus protease inhibitor ritonavir[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2012,417(1):223-230.
- 9 Currier JS, Havlir DV. Complications of HIV Disease and Antiretroviral Therapy[J]. *Top HIV Med*,2009,17(2):57-67.
- 10 Santosuosso M, Righi E, Lindstrom V, et al. HIV-1 envelope protein gp120 is present at high concentrations in secondary lymphoid organs of individuals with chronic HIV-1 infection[J]. *J Infect Dis*,2009,200(7):1050-1053.
- 11 Gibellini D, De Crignis E, Ponti C, et al. HIV-1 triggers apoptosis in primary osteoblasts and HOBIT cells through TNF- $\alpha$  activation[J]. *J Med Virol*,2008,80(9):1507-1514.
- 12 Butler JS, Dunning EC, Murray DW, et al. HIV-1 protein induced modulation of primary human osteoblast differentiation and function via a Wnt/beta-catenin-dependent mechanism[J]. *J Orthop Res*,2013,31(2):218-226.
- 13 Cummins NW, Klicpera A, Sainski AM, et al. Human immunodeficiency virus envelope protein Gp120 induces proliferation but not apoptosis in osteoblasts at physiologic concentrations[J]. *PLoS One*,2011,6(9):e24876.
- 14 Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*,2004,20:781-810.
- 15 Moon RT, Kohn AD, De Ferrari GV, et al. WNT and beta-catenin signalling: diseases and therapies[J]. *Nat Rev*

- Genet,2004,5(9):691-701.
- 16 Johnson ML, Harnish K, Nusse R, et al. LRP5 and Wnt signaling: a union made for bone[J]. *J Bone Miner Res*,2004,19(11):1749-1757.
- 17 Bafico A, Liu GZ, Yaniv A, et al. Novel mechanism of Wnt signalling inhibition mediated by Dickkopf-1 interaction with LRP6/Arrow[J]. *Nat Cell Biol*,2001,3(7):683-686.
- 18 Cotter EJ, Malizia AP, Chew N, et al. HIV proteins regulate bone marker secretion and transcription factor activity in cultured human osteoblasts with consequent potential implications for osteoblast function and development[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*,2007,23(12):1521-1530.
- 19 Li J, Sarosi I, Cattley RC, et al. Dkk1-mediated inhibition of Wnt signaling in bone results in osteopenia[J]. *Bone*,2006,39(4):754-766.
- 20 Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. The role of receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2007,92(12):4514-4521.
- 21 Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, et al. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women[J]. *J Clin Invest*,2003,111(8):1221-1130.
- 22 Kong YY, Feige U, Sarosi I, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand[J]. *Nature*,1999,402(6759):304-309.
- 23 Teng YT, Nguyen H, Gao X, et al. Functional human T-cell immunity and osteoprotegerin ligand control alveolar bone destruction in periodontal infection[J]. *J Clin Invest*,2000,106(6):R59-R67.
- 24 Pearse RN, Sordillo EM, Yaccoby S, et al. Multiple myeloma disrupts the TRANCE/osteoprotegerin cytokine axis to trigger bone destruction and promote tumor progression[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2001,98(20):11581-11586.
- 25 Morony S, Capparelli C, Sarosi I, et al. Osteoprotegerin inhibits osteolysis and decreases skeletal tumor burden in syngeneic and nude mouse models of experimental bone metastasis[J]. *Cancer Res*,2001,61(11):4432-4436.
- 26 Fakruddin JM, Laurence J. HIV envelope gp120-mediated regulation of osteoclastogenesis via receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) secretion and its modulation by certain HIV protease inhibitors through interferon-gamma/RANKL cross-talk[J]. *J Biol Chem*,2003,278(48):48251-48258.
- 27 Gibellini D, Borderi M, Crignis De, et al. RANKL/OPG/TRAIL plasma levels and bone mass loss evaluation in antiretroviral naive HIV-1-positive men[J]. *J Med Virol*,2007,79(10):1446-1454.
- 28 Kong YY, Feige U, Sarosi I, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand[J]. *Nature*,1999,402(6759):304-309.
- 29 Wong BR, Besser D, Kim N, et al. TRANCE, a TNF family member, activates Akt/PKB through a signaling complex involving TRAF6 and c-Src[J]. *Cell*,1999,4(6):1041-1049.
- 30 Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S, et al. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN- $\gamma$ [J]. *Nature*,2000,408:600-605.
- 31 Wang L, Mondal D, La Russa VF, et al. Suppression of clonogenic potential of human bone marrow mesenchymal stem cells by HIV type 1: putative role of HIV type 1 Tat protein and inflammatory cytokines[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*,2002,18(13):917-930.
- 32 Cotter EJ, Ip HS, Powderly WG, et al. Mechanism of HIV protein induced modulation of mesenchymal stem cell osteogenic differentiation[J]. *BMC Musculoskelet Disord*,2008,9:33.
- 33 Sandra J. Hernandez-Vallejo, Carine Beaupere, et al. HIV protease inhibitors induce senescence and alter osteoblastic potential of human bone marrow mesenchymal stem cells: beneficial effect of pravastatin[J]. *Aging Cell*,2013,12(6):955-965.
- 34 Cotter EJ, Chew N, Powderly WG, et al. HIV type 1 alters mesenchymal stem cell differentiation potential and cell phenotype ex vivo[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*,2011,27(2):187-199.
- 35 Rohr O, Schwartz C, Hery C, et al. The nuclear receptor chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor interacts with HIV-1 Tat and stimulates viral replication in human microglial cells[J]. *J Biol Chem*,2000,274(4):2654-2660.
- 36 Cheng K, Rai P, Lan X, et al. Bone-derived mesenchymal stromal cells from HIV transgenic mice exhibit altered proliferation, differentiation capacity and paracrine functions along with impaired therapeutic potential in kidney injury[J]. *Exp Cell Res*,2013,319(14):2266-2274.

(收稿日期: 2014-12-17)

(本文编辑: 孙荣华)

陈宗锋, 张强. HIV-1包膜糖蛋白gp120对骨代谢影响及其机制的研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9(5): 621-624.