

骨碎補透過調節成骨細胞與蝕骨細胞活性來拮抗糖皮質素誘導之斑馬魚幼魚脊椎礦化不全

Gu Sui Bu (*Drynaria fortunei* J. Sm.) antagonizes glucocorticoid-induced mineralization reduction in zebrafish larvae by modulating the activity of osteoblasts and osteoclasts (IF: 5.195, 5-year IF: 5.242, SCI 4/30 (13%), INTEGRATIVE & COMPLEMENTARY MEDICINE; SCI 31/238 (13%), PLANT SCIENCES)

Cheng-Huan Peng (彭成桓 花蓮慈濟醫院骨科部、慈濟大學醫學科學研究所)

Wen-Ying Lin (林雯英 花蓮慈濟醫院骨科部)

Chia-Ying Li (李佳穎 國立屏東大學應用化學系)

Kameshwara Kumar Dharini (慈濟大學醫學科學研究所)

Chih-Yu Chang (張芷瑜 慈濟大學分子生物暨人類遺傳學系)

Jo-Ting Hong (洪若庭 慈濟大學分子生物暨人類遺傳學系)

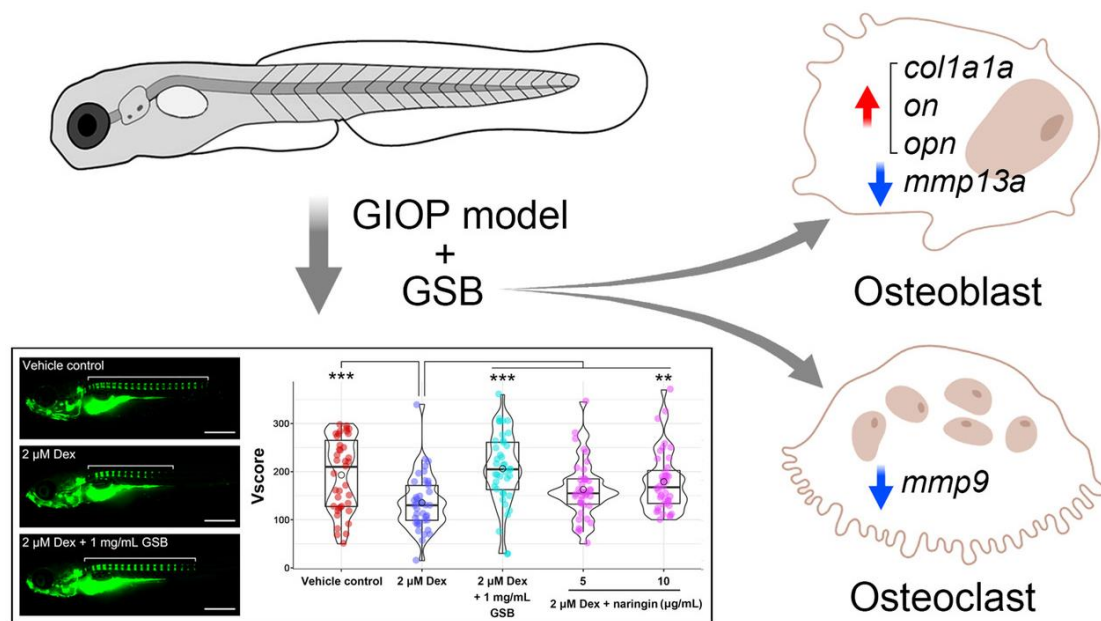
Ming-Der Lin (林明德 慈濟大學分子生物暨人類遺傳學系、慈濟大學醫學科學研究所、花蓮慈濟醫院中西整合醫療中心)

糖皮質素誘發的骨質鬆症 (Glucocorticoid-induced osteoporosis, GIOP) 是最常見的次發性骨質疏鬆症，佔所有骨質疏鬆症的 20%。對於自體免疫疾病(如類風濕性關節炎、紅斑性狼瘡)或過敏性疾病(氣喘、異位性皮膚炎)患者，長期使用糖皮質素控制病情將導致 GIOP 罹病率增高，從而增加骨折的風險並可能導致嚴重的併發症甚至死亡，造成巨大的社會成本，因此有必要於適當的時機介入治療。過去，GIOP 常以口服雙磷酸鹽作為第一線治療藥物，其他用藥包括 Teriparatide 與 Denosumab (2018 年 5 月 FDA 核准用於 GIOP)，但這些藥物的費用較高，各種藥物間也存有不同的副作用，而介入治療的時機，常因各國的財政與衛生政策不同而有所差異。本研究建立了一個斑馬魚的 GIOP 模型可利用於找尋具有 GIOP 治療效果且安全而具有成本效益的天然中藥材，提供病患新的治療選擇或輔助治療。依據台灣全民健康保險研究資料庫 (National Health Insurance Research Database in Taiwan) 的數據統計，骨碎補 (*Drynaria fortunei* J. Sm.) 是現代中醫治療骨質疏鬆症最常見的中藥之一。骨碎補為水龍骨科槲蕨的根莖，價格便宜且一年四季都可以採收，最早出現的中醫藥文獻為『本草綱目拾遺』，因其主傷折、補骨碎故命此名，然而其對 GIOP 的治療療效與機轉仍不清楚，故我們做進一步地探討與研究。

【結果】

我們透過優化斑馬魚幼魚的飼養條件以及調整類固醇 (dexamethasone) 的治療

劑量和持續時間，建立了一個有效且穩健的 GIOP 模型，並通過鈣黃綠素 (calcein) 染色評估幼魚的椎體礦化程度。我們開發了一個椎體礦物質化的評分系統；該系統減少了由於染色或成像參數不一致引起的斑馬魚個體之間的量化誤差。藉由透過定量即時聚合酶連鎖反應 (real-time polymerase chain) 分析與骨細胞分化和功能相關基因的表達水平，並採用高效液相色譜法鑑定骨碎補萃取物。我們發現骨碎補顯著逆轉了類固醇誘導的斑馬魚幼魚礦物質化延遲，透過增加第一型膠原蛋白 I (collagen I)、骨橋蛋白 (osteopontin) 和骨連接蛋白 (osteonectin) 的基因表達來增強成骨細胞活性，並透過降低金屬蛋白酶 (matrix metalloproteinases, mmps) 中的 mmp9 和 mmp13a 的基因表達來抑制骨吸收。我們並確定柚皮苷 (naringin) 為骨碎補萃取物中可對抗 GIOP 的有效成分之一。



【結論】

我們建立的 GIOP 斑馬魚模型是可用於廣泛檢測並研究中藥治療 GIOP 療效的一種穩定且高效率模型，透過這個模型我們發現骨碎補可調節成骨細胞與蝕骨細胞的活性，可在維持正常的骨重塑情況下治療 GIOP。

★未來影響及應用

1. 我們建立一個 GIOP 斑馬魚模型的飼養條件，在此條件下的斑馬魚可健康存活有利於研究進行，並且可高效率檢測找出治療 GIOP 具有療效的藥物。
2. 骨碎補可做為目前 GIOP 的治療藥物或是用於中西整合治療。