

• 文献综述 •

RANK/RANKL/OPG 系统在骨性关节炎与骨质疏松相关性中的作用机制

陈瀚宇¹ 徐颖鹏^{1△} 李鼎鹏² 白璧辉² 田伟³

[关键词] 受体激活剂;受体激活剂配体;骨保护素;骨性关节炎;骨质疏松

[中图分类号] R684.3 [文献标志码] A [文章编号] 1005-0205(2019)01-0086-03

骨性关节炎(Osteoarthritis, OA)是一种以骨关节软骨退变和继发性骨质增生为特点的慢性疾病^[1],研究发现 60 岁以上 OA 的发病率为 50%,致残率高达 53%^[2]。骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是以骨量减少、骨的微观结构退化为特征,致使骨的脆性增加,以致易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病^[3],全世界骨质疏松症患者总数已超过 2 亿^[4]。两种不同的骨科常见病的相关性成为近年来的关注热点。大量临床实验显示,伴随着老年人口的增加,发生 OA 的患者更容易合并引起 OP 的临床表现,并且 OA 会加速 OP 的病情进展,随着对两者共同分子机制及信号通路的深入研究,发现 ANK/RANKL/OPG 系统与 OA 和 OP 的发病机制关系密切。本文将 ANK/RANKL/OPG 系统作为 OA 与 OP 的共同切入点,对 OA 合并 OP 发病机制进行初步探讨。

1 RANK/RANKL/OPG 系统

RANK/RANKL/OPG 系统由诱导破骨细胞成熟的细胞因子,存在于单核和巨噬细胞的 TNFR 家族 kB 受体激活剂(RANK);调控骨吸收存在于骨细胞、增生软骨细胞的 TNF 家族 RANK 配体(RANKL)及抑制骨吸收、增加骨皮质、密度、强度的细胞因子骨保护素(OPG)组成。研究发现 RANK 主要与 RANKL 结合,促进破骨细胞分化成熟,而 OPG 因子通过一定正性调节因子转化生长因子- β (TGF- β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、雌激素等或负性调节因子前列腺素 E2(PGE2)、糖皮质激素等的激活竞争抑制 RANK 与 RANKL 的结合,促进它与 RANKL 的结合达到遏制破骨细胞的分化,多以 OPG/RANKL 的浓度比体现抑制破骨细胞的分化及诱导成熟破骨细胞的凋亡的能力。目前 RANK/RANKL/OPG 系统被广泛用于

OA,OP 等领域的探究,研究发现^[5]OA 损伤患者血清中的 RANK 与 RANKL 明显增高,而 OPG 水平显著低于未损伤的 OA 患者,同时 OPG/RANKL 的含量与骨密度(BMD)和 OA 的治疗相关,可见 RANK/RANKL/OPG 系统的激活是联系 OA 与 OP 的关键点。

2 OA 与 OP 相关性

OA 与 OP 之间关系早期具有一定的争论,但随着临床研究的深入,两者之间关系紧密。其中 OA 的影像学显示,其关节腔狭窄,关节硬膜化、局部会出现 OP 样改变^[6],在一项对 58 例膝关节 OA 患者通过 X 线与 CT 检查发现伴随 OP 发生的分别为 18 例与 34 例,比例相当高^[7]。一项用超声骨密度筛查 OA 患者患有骨质疏松症的研究证实,OA 与 OP 发生具有正相关性^[8],而关于 OA 与 BMD 的关系,杨再英等^[9]在研究 563 例 OA 患者中均有不同程度的 OP 表现,其峰值骨量及骨矿物含量均低于同期体检的健康人群。胡海澜等^[10]收集 959 例绝经后女性,探讨她们的不同骨关节病的临床表现及与骨密度的关系,发现不同的 OA 在不同程度上与 OP 存在显著相关性,提出在治疗 OA 时要重视 OP 的防治。梁晓红^[11]探讨老年女性 OA 超声改变与骨量变化时发现,有 OP 危险因素的关节病患者,骨密度与患者的年龄病表现为负相关($P<0.05$)。杨伟铭等^[12]在发现 OA 与 OP 相关的基础上进一步对膝关节的不同分区骨质量退变情况进行测量对比,发现 BMD 的下降会加速软骨下骨折风险,并加速 OA 病情。

其次研究发现,由于雌激素能调控软骨的代谢活动,而雌激素的丢失会促进 OA 发病率的增加^[13]。一项遗传研究发现,人体雌激素受体 1(ESR1)基因多态性与 OA 的发生关系密切^[14],而雌激素的缺乏又是 OP 发生的重要原因。同时 OA 与 OP 发病的短时间内体内一氧化氮(NO)显著波动,并表现出双向调节的作用,参与调节损伤。而在 OA 与 OP 的骨修复中,OA 与 OP 患者的成骨细胞均可表达细胞间黏附因子(ICAM-1),而其能介导白介素-6(IL-6),PGE2 及 PGE3 等多细胞因子表达,促进成骨细胞成熟。人体的骨骼细胞可分泌生长因子以促使骨的形成与吸收,研究也证实 TGF- β 与 Wnt/ β 连环蛋白,胰岛素样生长因子 1(IGF-

基金项目:国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题(JDZX2015080)

¹ 中国中医科学院广安门医院(北京,100053)

² 甘肃省中医院

³ 首都医科大学附属北京医院

[△]通信作者 E-mail:drxuyingpeng@126.com

1)等基因均可调控 OA 与 OP 的表达^[15]。

3 RANK/RANKL/OPG 系统与 OA 和 OP 的相关性

3.1 RANK/RANKL/OPG 系统与 OA 关系

RANK/RANKL/OPG 是调控骨重建动态平衡的重要分子系统,OA 作为一种退变性性关节病,主要表现为关节软骨软化、最终导致关节面的完全畸形、破坏。由此可见平衡关节软骨的破坏与修复是骨关节能否活动自如的关键。已有很多研究表明 RANK/RANKL/OPG 系统参与 OA 软骨下骨代谢,在一项 OPG 和 RANKL 在分解代谢/合成代谢因子产生作用的研究中^[16],OA 软骨细胞的 OPG/RANKL 比率显著降低,而 RANK/RANKL 比率显著增加。同时 IL-1 β ,TNF- α 和 PGE2 显著增加 OPG 和 RANKL 水平。近年研究也显示 OA 软骨下骨的成骨细胞具有异常 OPG 与 RANKL 水平,并因此改变了 OPG 和 RANKL 比率。进一步的数据还揭示了一些骨性因子参与该水平的改变,并且这些因子具有针对性的对 RANKL 与 RANKL 进行差异调节作用,同时发现 OA 软骨下骨成骨细胞可根据它们的 PGE2 多少,调查膜性 RANKL 的水平,比较 OA 软骨下骨成骨细胞,以及它通过促骨性因子的调节作用。发现 OA 成骨细胞中的膜 RANKL 水平显著增加。可推测 OA 患者的软骨下骨组织更容易被诱导为破骨细胞,加速关节损伤。Minatani 等^[17]对 43 例严重膝部 OA 患者进行关节置换时取出滑膜组织进行细胞培养,研究中发现,PGE2 诱导 RANKL 转运至细胞膜并对 OPG 和 RANKL 起诱导的作用,在培养的 OA 软骨细胞中,PGE2 引起 RANKL 合成的量和时间呈持续性增加,程度有时会大于 OPG。同时在运用雄性大鼠模拟 OA 的实验中,OA 大鼠中通过 (5R)-5-hydroxytryptolide (LLDT-8)处理基质金属蛋白酶(MMP-13)产生受到抑制并且 OPG/RANKL 表达增加,LLDT-8 通过在 OA 的大鼠模型中的 OPG/RANK/RANKL 配体信号传导来减弱骨损伤的表现^[18]。而部分对 OA 小鼠模型软骨退化表现的研究中发现^[19],仅通过 RANKL 结合肽受体活化剂即可刺激间充质细胞增殖可能导致软骨退化的抑制,同时不增强骨形成活性,也侧面证实了抑制 RANKL 的表达,可减缓 OA 的临床表现。

3.2 RANK/RANKL/OPG 系统与 OP 关系

OP 的发生多由于年龄增加造成骨结构失衡,内在因素为成骨细胞与破骨细胞的活化程度比例失衡导致骨结构的改变。成骨细胞是 RANKL 的主要来源,当 RANKL 与破骨细胞表面的 RANK 结合后,肿瘤坏死因子受体相关因子 (TRAFs) 会迅速结合 RANK 胞质区,当 RANK 与 TRAF6 结合后,激活 NF- κ B 诱导激酶,导致破骨细胞转录因子激活,活化 T 细胞核因子,导致破骨细胞大量分化,促进其成熟,另一方面由于雌激素的缺乏,免疫系统底下,骨组织处于炎症反应状态^[20]。在免疫系统的细胞,如 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞或树突状细胞,被激活并产生炎症细胞因子,在 RANKL 的存在下,细胞因子 TNF- α ,IL-6 和 IL-1 等可导致破骨细胞的大量上调和成骨细胞活性的抑制^[21]。TNF- α 通过增加骨髓基质细胞产生巨噬细胞

集落刺激因子,并通过成骨细胞减少 RANKL 诱导 OPG 的释放,直接或间接地刺激破骨细胞的发育和功能。但当 RANK/RANKL/OPG 系统启动时,由成骨细胞分泌的 OPG 竞争性参与 RANK/RANKL 的结合,将促使 RANK 失去活性,抑制破骨细胞的分化。

RANK/RANKL/OPG 系统作为调节骨代谢平衡的重要通路,参与影响破骨细胞从分化到成熟的全过程与 OP 的变化密切相关。王希丹等^[22]通过收集 788 名 40 岁以上男性发现探讨 RANKL/RANK/OPG 中多个基因的单核苷酸多态性位点与 OP 关系密切,可通过这些靶点进行对 OP 的干预,而黄斌等^[23]在对 228 例 OP 性骨折的观察中发现通过补充外源性的 OPG 可促进 OP 性骨折的愈合。基于 RANKL/RANK/OPG 系统对 OP 的病理学作用,国外已经开发出以 RANKL 为靶点的单克隆抗体狄迪诺塞麦,其抑制破骨细胞的产生和活性。在临床研究中,发现抗体可减少骨吸收并增加骨密度。在绝经后骨质疏松症患者中,狄迪诺塞麦显著降低了椎体、非椎体和髌部骨折的风险^[24]。是目前第一个用于骨质疏松症患者的单克隆抗体,并获得美国 FDA 批准。马涛等^[25]则发现通过 OP 模型大鼠的跑台运动证实,RANK/RANKL/OPG 系统在促进 OP 恢复中起到的介导作用。

3.3 RANK/RANKL/OPG 系统与 OA 并发 OP 相关性

目前研究已明确 RANKL 和 OPG 是参与调节骨内稳态的重要细胞因子。RANK 与 RANKL 结合,促进破骨细胞的活化,促进骨的吸收。而 OPG 通过与 RANKL 的结合,抑制破骨细胞的活化,从而防止骨量的损失。根据 RANK/RANKL/OPG 系统分别与 OA 和 OP 的相关性,可见在 OA 并发 OP 早期阶段,伴随着雌激素的降低,关节骨组织都处于炎症反应状态,患者体内会产生大量的炎症细胞,其分泌的炎症因子如白细胞介素 (IL-6,IL-13) 及肿瘤坏死因子 (TNF- α ,TNF- β) 等具有很强的破骨细胞活性作用,可直接激活破骨细胞前体或刺激 RANKL 诱导破骨细胞产生。伴随 RANKL 水平升高,RANKL 与正常水平的 OPG 大量结合,导致 OPG 代偿性减少,使得骨吸收明显增加。随着疾病的进展,RANKL 水平恢复正常,OPG 的浓度增加,大量的结合短暂的使 OPG/RANKL 比值上升,但这种现象继发导致成骨细胞活性降低功能受损,OPG 的产生减少,抑制破骨细胞活性的作用减弱,骨吸收增加,导致骨骼受损。Wen 等^[25]调查降钙素在 OA 进展中的作用以及 OA 和 OP 的实验性大鼠模型中降钙素治疗效果,发现降钙素通过刺激 TGF- β 的活性促进 OPG 与 RANKL 的结合,改善动物的软骨退化及骨量的丢失。一项对 12 例 OP 患者和 6 例髌关节 OA 患者的研究中 OPG 是骨重塑调控的主要系统之一,并发现 OA 中 TNFR 家族的基因表达反应明显,在介导广泛的免疫和炎症反应中具有重要作用^[26]。Zhu 等^[27]在应用阿伦磷酸盐干预 OA 并见 OP 大鼠的软骨下骨,通过 micro-CT,苏木精-伊红染色发现软骨下骨与软骨的 OPG mRNA 表达水平显著增高,而 RANKL mRNA 水平下降,延缓软骨损伤和骨

的破坏。陈海霞等^[28]运用中药补肾活血汤干预 OA 并见 OP 模型兔软骨多种细胞因子 mRNA 的表达,印证 OA 与 OP 的相关性,通过药物作用于 RANK/RANKL/OPG 可间接修复软骨细胞,起到保护作用。郑兆宽等^[29]对 28 只大鼠随机建立 OA 与 OP 观察模型,通过对膝关节的病理变化、Mankin 评分及骨密度的分析,发现 OP 合并 OA 组大鼠 Mankin 评分高于单纯 OA 组,且 L1-4 骨密度低于单纯 OP 组,可见 OA 与 OP 骨组织的微观结构相互交错,并在诱发因素上互为因果,而 RANK/RANKL/OPG 系统可作为 OA 与 OP 二者治疗的靶点,延缓 OA 与 OP 的病变进展,在干预 OA 并发 OP 中发挥积极作用。

4 小结

OA 与 OP 两种疾病在发病机制、生物因子、遗传基因等各方面关系紧密,OA 的发生可促进 OP 的产生,而随着 OP 的发展会进一步加重 OA 的临床表现。因此精准的靶向治疗成为关键,将 RANK/RANKL/OPG 系统作为研究 OA 合并 OP 的发病机制的切入点,可寻找到发生 OA 及 OP 的病理机制。虽然 RANK/RANKL/OPG 系统对 OA 并发 OP 的发病机制仍然不够明确,但能把 RANK/RANKL/OPG 系统作为二者致病的关键点及相关指标,并围绕此关键环节进行更深入地研究,探索特异性靶向治疗,可为 OA 与 OP 的早期诊断和规范治疗拓展出新的思路并推动 OA 与 OP 靶点药物的研发,有效降低 OA 与 OP 的发病或延缓其病程。

参考文献

- [1] FIRESTEIN G S. 凯里风湿病学[M]. 8 版. 栗占国,唐福林,译. 北京:北京大学医学出版社,2011:1619-1672.
- [2] 张思恒,董晓梅,叶云凤,等. 广州地区 15 岁及以上人群骨关节炎流行病学特征及危险因素分析[J]. 中华疾病控制杂志,2015,19(1):9-12.
- [3] 施杞,王和鸣,中医骨伤科临床研究[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:329-330.
- [4] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,10(5):413-443.
- [5] 李贺伟,王勇,魏优秀,等. 血清 MMP-3、RANK、RANKL、OPG 水平诊断早期类风湿关节炎及骨关节损伤的价值[J]. 临床和实验医学杂志,2017,16(20):2026-2030.
- [6] 李强,任慧萌. 老年膝关节退行性骨关节病患者骨强度与骨密度的相关性[J]. 中国老年学杂志,2014,34(7):1837-1839.
- [7] 侯桑怡,朱怀仕. 膝关节退行性骨关节病 X 线与 CT 的影像学表现的探讨[J]. 中国医药科学,2018,8(3):177-179.
- [8] 曾展鹏,戴才锋,郑伟杰,等. 超声骨密度筛查膝关节骨性关节炎患者骨质疏松症的效果[J]. 实用医学杂志,2018,34(2):243-246.
- [9] 杨再英,王福科,李平,等. 骨质疏松症对骨性关节炎发病机制的影响[J]. 昆明医科大学学报,2016,37(4):91-94.
- [10] 胡海澜,凌龙,何敏辉,等. 绝经后不同骨关节退行性疾病与骨质疏松程度的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2017,23(5):623-626.
- [11] 梁晓红. 跟骨定量超声筛查老年女性膝骨性关节炎患者骨质疏松的相关性研究[J]. 中华全科医学,2017,15(11):1891-1893.
- [12] 杨伟铭,赵彩琼,潘三元,等. 膝骨性关节炎患者膝关节局部骨密度的差异性研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2017,23(6):772-777.

- [13] REN Y, TAN B, YAN P, et al. Association between polymorphisms in the estrogen receptor α gene and osteoarthritis susceptibility: a meta-analysis[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2015, 16(1):44-53.
- [14] 张海林,孙惠清,倪卓民,等. 绝经后妇女膝关节骨性关节炎和骨质疏松症发生率关系[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(4):463-465.
- [15] LIAN G, CHEN M, YUE P, et al. Effect of warm-needle moxibustion on expression of transfer growth factor- β 1 and insulin-like growth factor I in knee cartilage of rabbits with knee osteoarthritis[J]. Acupuncture Research, 2015, 40(3):229-232.
- [16] LIU Y, GE J P, CHEN D Y, et al. Osteoprotegerin deficiency leads to deformation of the articular cartilage in femoral head[J]. Journal of Molecular Histology, 2016, 47(5):475-483.
- [17] MINATANI A, UCHIDA K, INOUE G, et al. Activation of calcitonin generated peptide signaling through the prostaglandin E2-EP1/EP2/EP4 receptor pathway in synovium of knee osteoarthritis patients[J]. Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 2016, 11(1):117-124.
- [18] ZENG J Z, MA L F, MENG H, et al. (5R)-5-hydroxytryptolide (LLDT-8) prevents collagen-induced arthritis through OPG/RANK/RANKL signaling in a rat model of rheumatoid arthritis[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(5):3101-3106.
- [19] HAQUE BHUYAN M Z, TAMURA Y, SONE E, et al. The intra-articular injection of RANKL-binding peptides inhibits cartilage degeneration in a murine model of osteoarthritis[J]. Journal of Pharmacological Sciences, 2017, 134(2):124-130.
- [20] WALSH M C, CHOI Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG system in immunity, bone, and beyond[J]. Front Immunol, 2014, 20(5):511-516.
- [21] 王希丹,肖苏妹,陈裕明. 广州地区中老年男性 RANK/RANKL/OPG 和 WNT 信号通路基因多态性与髌部骨强度的关联分析[J]. 生命科学研究, 2018, 22(2):143-148.
- [22] 黄斌,秦汉兴,吕波,等. 骨质疏松性骨折与 OPG/RANK/RANKL 的相关性研究[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(19):51-54.
- [23] SLOPIEN R, RYNIO P, KUBALA E, et al. Denosumab-a new medication in the treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. Prz Menopauzalny, 2017, 16(3):75-78.
- [24] 马涛,王通. 运动对废用性骨质疏松大鼠骨代谢和破骨细胞分化 OPG-RANKL-RANK 系统的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2017, 36(7):578-585.
- [25] WEN Z H, TANG C C, CHANG Y C, et al. Calcitonin attenuates cartilage degeneration and nociception in an experimental rat model of osteoarthritis: role of TGF- β in chondrocytes[J]. Sci Rep, 2016, 21(6):1-11.
- [26] GINER M, MONTOYA M J, Vázquez M A, et al. Differences in osteogenic and apoptotic genes between osteoporotic and osteoarthritic patients[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2013, 14(4):1471-1474.
- [27] ZHU S, CHEN K, LAN Y, et al. Alendronate protects against articular cartilage erosion by inhibiting subchondral bone loss in ovariectomized rats[J]. Bone, 2013, 53(2):340-349.
- [28] 陈海霞,张开伟,马文娟,等. 补肾活血汤干预骨质疏松并骨关节炎模型兔软骨多种细胞因子 mRNA 的表达[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(32):5123-5132.
- [29] 郑兆宽,赵洪普,吕玉明,等. 骨质疏松症与 SD 大鼠膝骨性关节炎的发病[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(32):5104-5109.

(收稿日期:2018-06-09)