

从 OPG/RANK/RANKL 信号转导系统探讨老年性骨质疏松的发病机制

王凯¹ 宋敏^{1,2*} 文皓楠¹ 海云翔¹ 巩彦龙¹

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃 兰州 730020

中图分类号: R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 06-0910-05

摘要: 骨质疏松症属于骨科临床常见的慢性、增龄性疾病,随着全球老龄化的加剧,老年人已成为骨质疏松症的高发人群,后期并发脊柱、四肢及骨盆等重要部位的疏松性骨折是致残、致死的主要原因,严重威胁老年群体的身心健康。在我国,老年性骨质疏松症及其并发症防治方面的医疗投入逐年增长,使得社会经济负担越发繁重。近年来随着研究技术与水平的不断提升,在骨分子生物学领域有了不少突破,发现一些细胞因子和信号通路骨质疏松症的发生、发展密切相关,其中 OPG/RANK/RANKL 信号转导系统也在骨代谢中起着关键的调控作用。笔者针对老年性骨质疏松症的发病特点,围绕 OPG/RANK/RANKL 信号通路在该病发生中的作用机制展开综述,以期拓宽老年性骨质疏松症的防治思路。

关键词: 老年性骨质疏松症;信号通路;发病机制

Exploring the pathogenesis of senile osteoporosis through the OPG/RANK/RANKL signal transduction system

WANG Kai¹, SONG Min^{1,2*}, WEN Haonan¹, HAI Yunxiang¹, GONG Yanlong¹

1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000

2. The Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730020, China

* Corresponding author: SONG Min, Email: sm@gszy.edu.cn

Abstract: Osteoporosis is a chronic, age-related disease in clinical orthopedics. With the increase of global aging, the elderly has become a high-risk population of osteoporosis. The main cause of death and disability of this disease is the fractures of the spine, limbs, and pelvis at the later stage. Osteoporosis seriously threatens the psychological and physical health of the elderly. In China, the medical investment in senile osteoporosis and its complications has increased year by year, which has increased the burden of social economy. In recent years, there have been many significant advances in the field of bone molecular biology with the advancement of research techniques and levels. It has found that cytokines and signaling pathways are closely related to the development of osteoporosis and the development of the disease, among which OPG/RANK/RANKL signal transduction system plays a key regulatory role in bone metabolism. This paper reviews the mechanism of action of OPG/RANK/RANKL signaling pathways in the development of the disease to broaden the thought of prevention and treatment of senile osteoporosis.

Key words: senile osteoporosis; signaling pathways; pathogenesis

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是骨吸收与骨形成失衡造成骨量流失、内部骨微结构紊乱易并发疏松性骨折的全身代谢性骨病^[1],具有强烈遗传影响

性。OP 属于慢性、增龄性疾病,发病率与年龄增长呈现明显的正相关,随着全球人口老龄化的日益严重,OP 的发病率逐年上升。有数据统计截至 2016 年,60 岁以上人口在我国已超过 2.1 亿,老年性骨质疏松症的患病率达 36%,女性明显高于男性^[2],严重影响老年群体身心健康和生活质量,巨大的经济投入和沉重的家庭负担,使老年性骨质疏松成为我国目前面临的重要公共卫生问题。骨骼的健康依

基金项目: 甘肃省自然科学基金计划(1506RJZA048);甘肃省中医药防治慢性疾病重点实验室开放基金项目(GSMBKY-2015-07);甘肃省中医药管理局科研课题(GZK-2016-17);研究生创新基金(CX2019-03)

* 通信作者: 宋敏, Email: sm@gszy.edu.cn

赖完整的结构和充足的骨量,骨吸收与骨形成之间严格的调节机制是维持骨组织微环境稳定的重要保证。老年人机体各器官功能发生老化、退变,内环境也相应地发生改变,各种不良因素作用叠加致使骨代谢紊乱、骨量流失加剧^[3],最终造成OP的发生。OPG/RANK/RANKL信号转导系统在骨吸收与骨形成平衡状态的维持中可通过多种方式发挥调控作用,本文根据近年来在OPG/RANK/RANKL信号通路与老年性骨质疏松的关系及作用机制研究方面取得的进展作一综述,探讨OPG/RANK/RANKL信号通路与老年性骨质疏松发生的分子学机制,以期为临床防治该疾病提供新的思路。

1 老年性骨质疏松症

老年性骨质疏松症属于原发性骨质疏松症的Ⅱ型,与年龄密切相关,发病主要集中在65岁以上的人群,进入老年阶段后,破骨细胞与成骨细胞脱耦联且活性下降,骨代谢属于低转化型^[4]。老年患者整体机能退化,身体协调性下降,更容易并发重要部位的骨折,随着老龄化的加剧,预计到2050年我国可发生599万次疏松性骨折,相应的医疗投入高达1 745亿元^[5],其高居不下的致残、致死率,是我国当下急需解决的公共性健康难题。近年来国内外在分子生物学水平对其进行了深入研究,发现除了BMP/Smads、Wnt/ β -catenin等信号通路在骨代谢中具有重要的调控作用外,OPG/RANK/RANKL信号通路与老年性骨质疏松的发生更是密切相关。

2 OPG/RANK/RANKL 信号通路

核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)与破骨细胞或破骨细胞前体细胞表面的核因子- κ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor Kappa B, RANK)相结合, RANK被激活后,刺激信号通过核转录因子NF- κ B呈递转运至细胞核内^[6],使c-Fos的表达增强,活化的T细胞核因子和c-Fos结合后信号进一步传导,使与破骨细胞生成相关的特异性基因开始发生转录,促进破骨细胞的分化、增殖并抑制其凋亡,最终增强骨吸收活性。骨保护素(osteoprotegerin, OPG)属于肿瘤坏死因子受体超家族的成员蛋白,能够竞争性地与破骨细胞膜表面的RANK相结合,且结合能力强于RANKL^[7],从而有效地阻止RANKL与RANK结合,明显阻断能够引起破骨细胞链式反应的信号传递,抑制破骨细胞的形成,在破骨细胞的增

殖分化、成熟过程中起着负性调节作用。OPG、RANK和RANKL三者共同组成了OPG/RANKL/RANK信号转导系统,在破骨细胞的分化成熟中发挥着关键作用。OPG/RANKL/RANK信号通路在诱导破骨细胞分化成熟、促进骨吸收的同时,骨髓基质及成骨细胞分泌的OPG使OPG/RANK比例保持在适当水平^[8],以防止骨吸收过度,从而维持骨代谢的平衡。

3 OPG/RANK/RANKL 信号通路与老年性骨质疏松发生的相关性

老年性骨质疏松症的发病机制复杂,增龄造成的机体多脏器功能减退,免疫功能下降,内分泌系统紊乱是其主要发病因素;同时老年患者肌肉衰退,运动迟缓对骨骼的应力刺激作用减低也是造成骨量丢失、骨微结构破坏的重要方面。上述各种不良因素都可作用于OPG/RANK/RANKL信号转导系统,导致其调节功能异常,与OP的发生密切相关。

3.1 增龄性氧化应激

年龄增长导致骨量减少和骨微结构破坏是老年性骨质疏松发生的本质,越来越多的证据^[9]表明氧化应激是老年性疾病发生的危险因素。生理状态下,人体骨量维持在稳定水平,随着年龄的增长,体内干细胞的分化状态不断发生改变,大部分干细胞转化为脂肪细胞,起初趋于向成骨细胞分化的部分也相应减少。成骨细胞的成骨作用逐渐下降,破骨细胞在一些细胞因子的影响下溶骨作用异常活跃,使骨吸收增加,骨代谢长期处于负平衡、低转换状态。正常条件下,人体中的氧化与抗氧化调节机制之间处于一种动态的平衡,各种不良因素作用后,这种平衡机制被打破,氧簇浓度反应性地增高,组织细胞在氧化应激状态下容易发生损伤、变性^[10]。在骨代谢过程中,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)是氧化应激中重要的炎性因子,能诱导巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)和RANK的表达^[11],在骨吸收和骨基质胶原的合成中有直接的促进作用;还能抑制细胞外基质的沉积,使成骨细胞在维生素D转录反应中的敏感性降低;还可以降解有机骨质,这与细胞外基质金属蛋白酶的合成有关。在破骨细胞前体细胞中,TNF- α 可以增加c-fms的表达,而c-fms又能在脊髓前体细胞表面表达生成M-CSF的受体,进一步调节破骨细胞前体细胞在骨髓中的充裕量^[12]。另外,IFN- γ 可以上调组织相容性复合物Ⅱ类抗原

(MHC-II)的表达水平,诱导T细胞的活化、增殖从而使RANKL和TNF- α 大量表达^[13],促进破骨细胞在骨组织内的分化。总之,氧化应激与年龄密切相关,进入老龄化阶段后人体处于氧化应激状态容易产生TNF- α 、白介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-7及前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)等炎性物质,作用于OPG/RANK/RANKL信号通路能够刺激破骨细胞的分化,抑制成骨细胞的生成,最终诱发OP。

3.2 运动机能减退

运动在骨组织的发育与骨重建中发挥着关键作用,运动过程中产生的机械应力会直接影响OPG/RANK/RANKL信号通路信息的传递^[14],进一步调节骨代谢。适度、适量的运动不仅可以提高成骨细胞表达OPG基因的水平,还能抑制RANKL的分泌及基因的表达,OPG/RANK比例升高^[15],从而使骨代谢处于一种正向平衡状态,促进骨骼的生长。相反,高强度、长时间的运动能够上调RANKL基因表达,抑制OPG基因的表达水平,OPG/RANK比例降低,破骨细胞活性增强,相应地促进骨吸收作用,使骨代谢呈负平衡状态。在机体可以耐受的范围内,适宜的运动作用于骨骼属于良性应力刺激,对骨形成具有促进作用;还可以提高IL-2、IFN- γ 、IL-4等保护性因子的表达水平,在细胞因子的层面对机体进行调节,抑制骨吸收^[16],维持骨代谢的正向平衡。老年人运动系统发生退行性改变,运动迟缓,长时间处于静息状态,活动量减少造成骨骼负荷降低,OPG/RANK/RANKL信号通路受到的有效机械刺激也相应地减少,使OPG/RANK比例降低,骨量进一步丢失。另一方面,肌肉和骨骼是运动系统的主要组成部分,相互协调,共同维持骨骼形态的健康与微环境的稳定。在骨重塑过程中,附着于骨骼表面的肌肉收缩后产生机械应力作用于骨骼,这种机械应力刺激应遵循Wolff定律,是作用于骨骼的最大生物应力^[17],能通过OPG/RANK/RANKL信号通路的传导作用使骨组织内的力学敏感细胞受到刺激,进而直接或间接影响骨代谢,促进骨形成,抑制骨吸收。这一维持骨平衡的正向调节过程受到严格的力学系统控制,机体肌肉萎缩、收缩功能减退,肌肉收缩产生的机械应力相应地减弱^[18],导致骨微结构破坏,骨量丢失加剧,骨代谢失衡。人体35岁以后开始发生肌肉的衰减,随着年龄的增长,全身骨骼肌萎缩、肌力下降、肌肉功能生理性减退,在老年阶段尤甚,直接导致机械负荷降

低^[19]及OP的发生。

3.3 免疫系统低度活化

免疫系统也是维持骨微环境稳定的重要因素,OP的发生与免疫功能异常密切相关^[20]。一方面,肿瘤坏死因子TNF、IL-1、IL-6、IL-7及IL-17等免疫因子^[21]可以上调RANKL的表达水平;另一方面,由Th1细胞和Th2细胞分泌的IL-12、IFN- γ 以及IL-4、IL-13等保护性免疫细胞因子可以上调OPG的表达水平,OPG竞争性地阻滞RANKL信号的传递,进一步抑制破骨细胞的生成和活化,促进骨形成。免疫系统在骨代谢的调控中,无论是炎症因子还是保护性免疫因子,都是通过OPG/RANKL/RANK信号通路调节成骨细胞与破骨细胞的分化、增殖,使骨代谢维持在相对平衡^[22]的状态。增龄性老化使免疫系统功能持续低度活化,免疫机能失调会不同程度地影响T和B淋巴细胞系统,使这种平衡机制被打破。免疫系统在骨代谢中的调节机制可表现在活化T细胞与破骨细胞的相互作用协调之中^[23],正常免疫状态下,成骨细胞表达的RANKL与破骨细胞前体细胞表面受体RANK结合后,促进破骨细胞的增殖、活化;一般炎症刺激下免疫系统激活后,活化的T细胞也可以分泌RANKL蛋白,以同样的方式作用于破骨细胞,但T细胞同时可表达INF- γ 蛋白形成负反馈调节机制^[24]抑制破骨细胞的分化和成熟,避免造成骨量的丢失。随着年龄的增长,T细胞亚群及活化途径发生了显著改变,T_H细胞与T_S细胞增多,使得免疫因子调节网络也发生了相应的改变^[25]。这一系列的变化使Th1型细胞因子大量转换为Th2型细胞因子,炎性细胞因子的生成增多使机体长时间处于促炎性反应状态,老年人体内大量表达的IL-1、IL-6和TNF α 等细胞因子可诱导RANKL的表达^[26],RANKL浓度显著升高后,OPG/RANKL/RANK信号通路被激活,作用于破骨细胞,成骨细胞活性也受到一定程度的抑制,骨吸收作用增强,骨形成相应地减少。

3.4 激素水平降低

性激素在人体骨骼的生长发育中起着尤为关键的作用^[27],雌激素与雄激素作为人体最主要的内源性类固醇激素,可通过各种调节机制来维持骨代谢中骨转换的平衡以及骨微环境的稳定。雌激素与雌激素受体(estrogen receptor, ER)特异性结合后产生一系列的生物效应^[28],通过OPG/RANKL/RANK信号转导通路影响骨代谢。雌激素与破骨细胞及其前体细胞膜上的ER α 结合后抑制RANKL的表达并降

低前体细胞对其的反应性^[29],抑制破骨细胞的分化成熟;在成骨细胞表面,雌激素与 ER α 结合后上调 OPG 的表达水平,增高 OPG/RANKL 比例^[30],加速破骨细胞的凋亡,进而保护组织。雄激素在骨代谢中也是影响 OPG/RANKL/RANK 信号通路的重要因素,雄激素与成骨细胞表面的雄激素受体 (androgen receptor, AR) 结合后可以上调 OPG 的基因表达水平,还可以影响甲状旁腺激素的敏感性而直接促进成骨细胞的增殖分化;雄激素与破骨细胞表面的 AR 结合后,IL-1、IL-3 和 TNF 等细胞因子的分泌减少,通过抑制 RANKL 的表达间接作用于破骨细胞^[31]。另外,在成骨细胞局部芳香化酶的作用下雄激素可转换为雌激素,与 ER 特异性结合后使破骨细胞的活性受到抑制^[32],从而抗骨吸收、阻止骨量的减少。老年人的性腺功能随着年龄的增长逐渐减退,性激素的分泌水平和生物利用度也逐渐下降,尤其雄激素和雌激素生成的减少^[33],可通过上述途径造成 OPG/RANKL/RANK 信号系统调控机制的紊乱,使机体骨代谢处于负平衡状态,骨强度降低。此外,雌激素在骨代谢免疫系统中的作用不可忽视,老年人体内雌激素水平下降后诱导 Th17 分泌大量的 IL-17,IL-17 通过诱导成骨细胞生成 TNF- α 、IL-6 和 RANKL^[34]增加破骨细胞的活性。

4 结语

随着年龄的增长,老年人的各器官功能发生生理性老化退变,长时间处于促炎性反应状态,主要表现为免疫功能低下、运动机能减退、激素水平降低等方面。凡此种种,各不良因素可通过刺激 OPG/RANK/RANKL 信号转导系统进行信息的传递,使 OPG/RANKL 比值降低,破骨细胞活性增强,成骨细胞功能受到抑制,骨代谢失衡造成进行性骨量丢失、骨强度降低,最终导致 OP 的发生。针对老年性骨质疏松症特殊的发病机制,立足于 OPG/RANK/RANKL 信号通路进行积极干预在该病的防治中具有重要意义。

【 参 考 文 献 】

- [1] Eftekhari H, Hosseini SR, Pourreza Baboli H, et al. Association of interleukin-6 (rs1800796) but not transforming growth factor beta 1 (rs1800469) with serum calcium levels in osteoporotic patients [J]. *Gene*, 2018, 671 (10): 21-27.
- [2] Jergas M. Radiology of osteoporosis [J]. *Canadian Association of Radiologists Journal*, 2016, 67 (1): 28-40.
- [3] Bartelt A, Behler-Janbeck F, Beil FT, et al. Lrp1 in osteoblasts controls osteoclast activity and protects against osteoporosis by limiting PDGF-RANKL signaling [J]. *Bone Research*, 2018, 6 (1): 50-59.
- [4] Borozan S, Vujosevic S, Aligrudic S, et al. Association between menopausal age and type 2 diabetes mellitus (T2DM) in women with osteoporosis (OS) and hypovitaminosis D [J]. *Maturitas*, 2015, 81 (1): 169-170.
- [5] Si L, Winzenberg TM, Jiang Q, et al. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010-2050 [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26 (7): 1929-1937.
- [6] Boyce BF, Xing LP. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin [J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2007, 9 (Suppl 1): S1-S6.
- [7] Simonet W, Lacey D, Dunstan C, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density [J]. *Cell*, 1997, 89 (2): 309-319.
- [8] Wang F, Liu Z, Lin S, et al. Icaritin enhances the healing of rapid palatal expansion induced root resorption in rats [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19 (11): 1035-41.
- [9] Cervellati C, Bonaccorsi G, Cremonini E, et al. Oxidative stress and bone resorption interplay as a possible trigger for postmenopausal osteoporosis [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 563-569.
- [10] Borham MM, Roshan AR, Gad HA, et al. Analysis of hematological and oxidative stress parameters in the evaluation of experimentally induced periapical lesions [J]. *Human & Veterinary Medicine*, 2015, 7 (3): 162-167.
- [11] Sharma T, Islam N, Ahmad J, et al. Correlation between bone mineral density and oxidative stress in postmenopausal women [J]. *Indian Journal of Endocrinology & Metabolism*, 2015, 19 (4): 491-497.
- [12] Lin CC, Li TC, Liu CS, et al. Associations of TNF- α , and IL-6, polymorphisms with osteoporosis through joint effects and interactions with LEPR, gene in Taiwan: Taichung Community Health Study for Elders (TCHS-E) [J]. *Molecular Biology Reports*, 2016, 43 (10): 1-13.
- [13] Qi J, Hu KS, Yang HL. Roles of TNF- α , GSK-3 β and RANKL in the occurrence and development of diabetic osteoporosis [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8 (10): 11995-12004.
- [14] Nagy V, Penninger JM. The RANKL-RANK Story [J]. *Gerontology*, 2015, 61 (6): 534.
- [15] Theoleyre S, Wittrant Y, Tat SK, et al. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling [J]. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2004, 15 (6): 457-475.
- [16] Wolski H, Drews K, Bogacz A, et al. The RANKL/RANK/OPG signal trail: significance of genetic polymorphisms in the etiology of postmenopausal osteoporosis [J]. *Ginekologia Polska*, 2016, 87 (5): 347-352.
- [17] Varley I, Hughes DC, Greeves JP, et al. RANK/RANKL/OPG pathway: Genetic associations with stress fracture period prevalence in elite athletes [J]. *Bone*, 2015, 71: 131-136.

[18] Yuan Y,Zhang L,Tong X,et al.Mechanical stress regulates bone metabolism through microRNAs [J]. Journal of Cellular Physiology,2017,232(6):1239-1245.

[19] Zhu S,Wei W,Liu Z,et al.Tanshinone IIA attenuates the deleterious effects of oxidative stress in osteoporosis through the NF κ B signaling pathway[J].Molecular Medicine Reports,2018,17(10):6969-6976.

[20] Fan F,Shi P,Liu M,et al.Lactoferrin preserves bone homeostasis by regulating the RANKL/RANK/OPG pathway of osteoimmunology [J]. Food & Function, 2018, 9 (5): 2653-2660.

[21] Liu H,Luo T,Tan J,et al.Osteoimmunology ' offers new perspectives for the treatment of pathological bone loss [J]. Current Pharmaceutical Design, 2017, 23(41): 6272-6278.

[22] Walsh MC,Choi Y.Biology of the RANKL-RANK-OPG system in immunity, bone,and beyond[J].Frontiers in immunology,2014,5:511.

[23] Leibbrandt A, Penninger JM. RANK/RANKL: regulators of immune responses and bone physiology [J].Annals of the New York Academy of Sciences,2010,1143(1):123-150.

[24] Stolina M, Guo J, Faggioni R, et al. Regulatory effects of osteoprotegerin on cellular and humoral immune responses[J]. Clinical Immunology (Orlando), 2003, 109(3):347-354.

[25] Saito T,Yokosuka T.Immunological synapse and microclusters: the site for recognition and activation of T cells [J]. Current Opinion in Immunology, 2006, 18(3): 305-313.

[26] Yao Z,Lei W,Duan R,et al.RANKL cytokine enhances TNF-induced osteoclastogenesis independently of TNF receptor associated factor (TRAF) 6 by degrading TRAF3 in osteoclast precursors[J].Journal of Biological Chemistry,2017,292(24): 10169-10179.

[27] Khosla S, Melton LJ, Atkinson EJ, et al. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen [J]. Journal of clinical endocrinology and metabolism, 1998,83 (7):2266-2274.

[28] Imai Y.Calcium and bone metabolism across women's life stages. Molecular mechanisms underlying bone metabolism by estrogen [J].Clinical Calcium, 2017, 27(5): 635-641.

[29] Lorenzo J.The many ways of osteoclast activation [J].Journal of Clinical Investigation,2017,127(7):2530-2532.

[30] Martin A,Yu J,Xiong J,et al.Estrogens and androgens inhibit association of RANKL with the pre-osteoblast membrane through post-translational mechanisms [J]. Journal of Cellular Physiology,2017,232(12):3798-3807.

[31] Kawano H, Sato T, Yamada T, et al. Suppressive function of androgen receptor in bone resorption [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2003,100(16):9416-9421.

[32] Ebeling PR.Androgens and osteoporosis[J].Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2010,17(3):284-292.

[33] 帕力达·阿不力,艾克拜·艾合麦提,周晓辉,等.新疆老年男性骨转化生化标志物及性激素与骨质疏松症的相关性研究 [J].中国骨质疏松杂志,2016,22(10):1241-1245.

[34] Sapir-Koren R, Livshits G. Postmenopausal osteoporosis in rheumatoid arthritis: The estrogen deficiency-immune mechanisms link[J].Bone,2017,103:102-115.

(收稿日期: 2018-12-27;修回日期: 2019-01-19)