

# 破骨细胞促进骨重建的研究进展

赵鹃<sup>1</sup> 黄旭<sup>2</sup>综述 刘丽<sup>1</sup>审校

(1.浙江大学医学院附属口腔医院修复科 杭州 310006;

2.浙江大学医学院附属第一医院口腔科 杭州 310003)

**[摘要]** 骨重建在口腔医学领域具有重要的价值,而破骨细胞对于骨重建具有不可替代的促进作用。目前,以破骨细胞-成骨细胞耦联为靶向,即利用破骨细胞促进骨重建的研究和应用极少。本文就骨吸收和骨生成间的动态耦联、破骨细胞对骨重建的促进作用、破骨细胞促进骨重建的分子机制等研究进展作一综述。

**[关键词]** 破骨细胞; 骨重建; 治疗

**[中图分类号]** Q 257 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.3969/j.issn.1673-5749.2011.04.015

**Research progress on osteoclasts to promote bone remodeling** Zhao Juan<sup>1</sup>, Huang Xu<sup>2</sup>, Liu Li<sup>1</sup>. (1. Dept. of Prosthodontics, The Affiliated Stomatological Hospital of Medical College, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China; 2. Dept. of Stomatology, The Affiliated First Hospital of Medical College, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China)

**[Abstract]** Bone remodeling is of important value in dental research, and osteoclasts play a positive and non-substitutive role in bone remodeling. However, there are limited researches and clinical therapeutic strategy for bone diseases aiming at the coupling between osteoclasts and osteoblasts, in other words, making use of the positive effect of osteoclasts to promote bone remodeling. This review focused on research progress on the dynamic coupling between bone resorption and bone formation, the positive effect of osteoclasts to promote bone remodeling and its underlying molecular mechanism.

**[Key words]** osteoclast; bone remodeling; treatment

骨重建在口腔医学领域具有重要的价值,例如:1)牙种植术后建立种植体骨整合界面以及在应力作用下长期保持骨整合界面的稳定;2)牙列缺失后牙槽骨的进行性吸收和骨质疏松时颌骨骨重建的失衡;3)在正畸矫治牙列不齐的过程中,正畸力对牙槽骨改建的作用;4)在颌骨自身骨、异体骨和骨替代品移植以及引导骨再生和牵张成骨术等治疗过程中,骨的改建;5)颞下颌关节的适应性改建等。在口腔临床治疗及其研究中,人们总是试图通过干预骨重建来获得更快更好的治疗效果。

促进骨重建,以治疗骨疾病的手段和策略多种多样。总体而言,大致分为3种<sup>[1]</sup>:1)以促进成骨细胞分化和功能为靶向;2)以调节骨细胞功能

为靶向;3)以破骨细胞(osteoclast, OC)-成骨细胞(osteoblast, OB)耦联为靶向。骨重建的核心是OC骨吸收与OB骨生成反应间的相互耦联,是一动态连续的过程<sup>[2-3]</sup>,而OC对于骨重建具有不可替代的作用。

## 1 骨吸收和骨生成间的动态耦联

骨重建持续终身,可完善组织构造,清除衰老、损伤和坏死的组织以及维持体内钙磷的稳定,故对于骨稳定非常重要。骨重建的特点是骨吸收和骨生成相继出现在同一位点,这就要求参与骨重建的细胞在时间、位点和功能活动上有严格的协调性。骨重建的效应细胞是OC和OB,OC吸收骨,OB生成骨;因此,骨重建是一种有序的耦联的骨吸收和骨生成过程,可划分为起始、过渡和终止等阶段<sup>[4]</sup>。起始阶段指破骨前体细胞的募集、诱导分化、活化和骨吸收;过渡阶段指骨吸收活动逐渐被抑制,OC以细胞死亡调节子-半胱氨酸天冬酰胺特异蛋白酶-3轴的负反馈方式,

**[收稿日期]** 2010-08-28; **[修回日期]** 2011-05-10

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(30700958);浙江省自然科学基金资助项目(Y2100333)

**[作者简介]** 赵鹃(1976—),女,四川人,副主任医师,博士

**[通讯作者]** 刘丽, Tel: 0571-87217225

或通过雌激素调节诱导 Fas/FasL 系统程序性细胞死亡, 骨吸收陷窝表面 OB 的募集、分化开始形成新骨; 终止阶段指类骨质形成、矿化等完全修复骨吸收, 局部骨重建活动进入静止期<sup>[4]</sup>。如此周而复始, 良好的 OC 和 OB 功能以及两者间正常的替换维持良好的骨重建。OC 和 OB 以及 OC 和 OB 功能活动的相对强弱决定了骨重建的效果<sup>[5]</sup>, 两者间耦联的信号分子影响相互的功能活动和替换。完善 OC 和 OB 信号耦联的分子机制是骨重建的骨细胞生物学的热点, 有利于揭示目前促进骨生成手段的一些盲区。

## 2 OC 对骨重建的促进作用

根据 OC 吸收骨和 OB 生成骨的特点, 国内外以往关于促进骨生成的体内外研究, 大部分是以促进 OB 活性和抑制 OC 活性的思路来进行的。如采用骨吸收抑制剂和骨生成促进剂治疗骨质疏松症, 在种植体表面钙磷涂层内复合骨生成蛋白以促进骨生成或用二膦酸盐以抑制骨吸收。临床药理和动物药理学试验曾以二膦酸盐联合甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)产生叠加效应, 以增进骨生成; 但是, 这个治疗策略却有缺陷, 结果与预期背道而驰<sup>[2, 5]</sup>。原因在于 PTH 的骨生成促进作用依赖于 OC 的活化, 而二膦酸盐已抑制了 OC 的功能活性, 即骨吸收抑制剂在抑制骨吸收的同时抑制了骨的生成<sup>[1, 5-6]</sup>。

OC 的调节作用对于正常的骨生成和骨重建是不可或缺的。在 OC 缺乏的动物模型上, 骨发育过程中出现了骨基质排列紊乱、矿化缺陷以及 OB 减少和 OB 行为异常。把该缺陷鼠的骨原基质移植入正常鼠的肾包囊下形成嵌合体, 由于有正常鼠向缺陷鼠骨原基质提供 OC, 因此在骨原基质植入后一段时间内, 缺陷鼠的骨原基质形成了正常的骨组织结构<sup>[7-8]</sup>。种植体植入骨内之后, OC 最先出现在种植体表面, 调整种植体表面, 使其利于 OB 的骨生成活动<sup>[9]</sup>; 而且, 造血干细胞来源的具有 OC 分化潜能的单核吞噬细胞(骨调解细胞)可介导骨源性干细胞分化为 OB 前体, OB 前体进而分化为具有骨生成能力的 OB<sup>[10]</sup>。OC 及其亚细胞成分均可不同程度地促进 OB 的增殖及其活性<sup>[11]</sup>。

OC 的调节作用在组织工程骨构建中的成功应用, 值得借鉴。目前的骨组织工程策略主要是运用成骨类细胞、生物活性因子和支架, 以不同

的方式组合来修复骨缺损。尽管随着 OB 的来源不断开发、新型支架材料的不断涌现和生物反应器的应用, 骨组织工程已经取得了较大的进展; 然而, 以下问题却严重阻碍了组织工程骨在临床上的应用<sup>[12]</sup>。1) 所培养的 OB 不能有组织地分泌胶原纤维以形成板层骨结构; 2) 没有任何证据证明所培养的 OB 能够以体内所见的方式, 沉积具有天然骨特征的骨矿物; 3) 在细胞长期培养的支架上, OB 会丧失向骨面分泌骨基质的极性而跨越细胞孔壁生长, 阻碍支架内外代谢产物和营养物质的交换, 造成组织在支架分布上不均匀以及阻碍移植后血管和神经的长入。Han 等<sup>[12-13]</sup>认为, OC 的引入是解决骨组织工程中至关重要问题必不可少的方法。他们将 OC 前体引入细胞矿化支架, 生成了与骨基质功能状态相适应的 OC, 改善了组织工程化骨的结构。

由此可见, 以抑制 OC 功能为手段, 干扰 OC 和 OB 间的耦联以促进骨生成的策略存在潜在的缺陷。忽略 OC 对于骨重建的促进、调节作用, 反而不能达到预期的治疗目的<sup>[5]</sup>。如何充分利用 OC 对于骨重建的促进作用, 是迫在眉睫的问题。这需要对其分子机制的充分了解。

## 3 OC 促进骨重建的分子机制

近年来在骨重建中: 一方面 OB 与 OC 信号耦联的研究已较为透彻, 即关于早期分化的 OB 以核因子- $\kappa$ B 受体活化因子配体/骨保护蛋白/核因子- $\kappa$ B 受体活化因子信号通路激活 OC 的分化、成熟和功能表达<sup>[14-15]</sup>; 另一方面, 即骨吸收后 OC 调节 OB 的趋化、增殖、分化及其机制, 研究较少<sup>[2]</sup>。OC 和 OB 间的信号传导可通过直接接触、旁分泌和细胞-骨基质方式进行<sup>[4]</sup>。OC 促进骨重建大致有如下机制<sup>[2]</sup>。

其一, OC 通过骨吸收活动释放出骨基质中的胰岛素样生长因子-1 和转化生长因子等, 从而调节 OB 的分化成熟及其骨生成活动<sup>[1-2, 4]</sup>; 但是, OC 的骨吸收活动对于骨重建的促进作用并非必需。缺乏 c-Ser 或者氯化物-7 途径的小鼠模型或者氯化物-7 途径基因失活的人类患者, 虽然其 OC 缺乏骨吸收活性, 但其 OB 的成骨活性并未受到影响或影响较小<sup>[1, 4, 16]</sup>。由此提示, OC 自身对于 OB 和骨重建更重要。

其二, 在骨吸收停止时, OC 自身分泌生长因子以调节后续的骨生成。这些因子包括鞘氨

醇-1-磷酸盐和血小板衍生生长因子-BB, 均可刺激 OB 的迁移并促进其存活。但是, 第一、二种机制仍然无法明确地解释骨重建不同阶段中的一些关键性问题。比如, 骨重建过渡阶段是骨吸收向骨生成转变过程, 具有两个独特的特点: 在时间上, 骨吸收停止的同时伴随着骨生成的开始; 在位置上, OB 总是在 OC 形成的骨吸收陷窝中募集、分化并重建该“缺损”<sup>[12-17]</sup>。骨吸收与骨生成耦联的分子机制必须能解释这两个关键问题。

其三, OB 与 OC 间促红细胞生成素产生肝细胞受体(erythropoietin-producing hepatocyte kinases, Eph)B<sub>4</sub>/Eph 受体作用蛋白(Eph receptor interacting proteins, ephrin)B<sub>2</sub>双向信号传导<sup>[2, 17-19]</sup>。Eph 与 ephrin 均为细胞膜附着分子, 是酪氨酸激酶家族中最大的亚族, 参与许多生理和病理过程, 包括神经塑型、免疫反应、血管生成和肿瘤生成等<sup>[3-4]</sup>。OC 表达 ephrin B<sub>2</sub> 和 ephrinB<sub>1</sub>, 而 OB 表达 EphB<sub>4</sub> 以及其他 ephrin/Eph 家族成员<sup>[17]</sup>。ephrinB<sub>2</sub> 是一种跨膜蛋白, 自身为 EphB<sub>4</sub> 的配体, 兼具受体样信号分子的功能。当 OC 表面的 ephrinB<sub>2</sub> 分子和 OB 表面的 EphB<sub>4</sub> 分子接触时, 信号同时双向传入OB(正向)和OC(逆向), 正向信号激活 OB 的分化, 逆向信号抑制 OC 的分化<sup>[17-18]</sup>。

上述研究既较好地诠释了正常骨重建中 OB 骨生成和 OC 骨吸收间信号耦联的关键现象, 即在同一时间和位置上, OC 介导的 OB 分化、OB 介导的 OC 活性消失<sup>[2]</sup>; 也从信号传导机制诠释了以抑制骨吸收的传统方法有时不能促进骨生成的原因。这就揭示了利用 OC 促进 OB 分化的信号耦联以治疗骨疾病和促进骨整合的新思路以及新靶点, 尤其是 ephrinB<sub>2</sub>/EphB<sub>4</sub> 为双向传导下游通路中的关键信号分子<sup>[2]</sup>。有关 ephrin/Eph 家族在骨重建、骨疾病和骨关节疾病中的研究方兴未艾<sup>[18-19]</sup>, 例如 OB 系自身细胞之间有 ephrinB<sub>2</sub>/EphB<sub>4</sub> 双向信号传导<sup>[20-21]</sup>, PTH 及其相关肽可通过改变 ephrinB<sub>2</sub> 调节 OB 的分化<sup>[22]</sup>; 骨关节炎中有 ephrinB<sub>2</sub> 基因的变化<sup>[23]</sup>, 用 ephrinB<sub>2</sub> 可调节人骨关节炎软骨细胞的代谢异常<sup>[24]</sup>; 另外, ephrin-A<sub>2</sub>/EphA<sub>2</sub> 双向信号参与了骨重建起始阶段的功能活动<sup>[25]</sup>等等。

#### 4 展望

利用 OC 促进骨重建的信号分子治疗骨疾病和促进骨整合, 将不仅仅是一种有科学价值和应

用价值的新治疗思路和新靶点, 而且不会因 OC 的抑制而干扰直接促进骨生成的传统治疗方案, 甚至可能起联合应用, 真正地实现了 OC 和 OB 协同促进骨重建的动态循环向有利的方向发展。ephrin/Eph 双向信号通路是极具潜力的治疗靶点。

#### 5 参考文献

- [1] Khosla S, Westendorf JJ, Oursler MJ. Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(2): 421-428.
- [2] Mundy GR, Eleftheriou F. Boning up on ephrin signaling[J]. *Cell*, 2006, 126(3): 441-443.
- [3] Edwards CM, Mundy GR. Eph receptors and ephrin signaling pathways: A role in bone homeostasis[J]. *Int J Med Sci*, 2008, 5(5): 263-272.
- [4] Matsuo K, Irie N. Osteoclast-osteoblast communication[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2008, 473(2): 201-209.
- [5] Martin TJ, Sims NA. Osteoclast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption[J]. *Trends Mol Med*, 2005, 11(2): 76-81.
- [6] Martin TJ. Does bone resorption inhibition affect the anabolic response to parathyroid hormone[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2004, 15(2): 49-50.
- [7] Dai XM, Zong XH, Akhter MP, et al. Osteoclast deficiency results in disorganized matrix, reduced mineralization, and abnormal osteoblast behavior in developing bone[J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(9): 1441-1451.
- [8] Sakagami N, Amizuka N, Li M, et al. Reduced osteoclastic population and defective mineralization in osteopetrotic(op/op) mice[J]. *Micron*, 2005, 36(7/8): 688-695.
- [9] Minkin C, Marinho VC. Role of the osteoclast at the bone-implant interface[J]. *Adv Dent Res*, 1999, 13: 49-56.
- [10] Kawahara H, Nakakita S, Ito M, et al. Electron microscopic investigation on the osteogenesis at titanium implant/bone marrow interface under masticatory loading[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2006, 17(8): 717-726.
- [11] 朱梅, 张鹏, 张鑫, 等. 骨片上培养的破骨细胞样细胞及其细胞器对成骨细胞影响的实验研究[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(11): 738-742.
- [12] Han DQ, Zhang QQ. An essential requirement for osteoclasts in refined bone-like tissue reconstruction *in vitro* [J]. *Med Hypotheses*, 2006, 67(1): 75-78.
- [13] 韩大庆, 张其清. 破骨细胞完善类骨组织体外重建的研究[J]. *生物医学工程与临床*, 2006, S1: 20.
- [14] 常新, 侯志明, 柴田恭明, 等. 破骨细胞相关因子在骨重建过程中表达的定量分析[J]. *华西口腔医学杂志*, 2006, 24(2): 164-165, 169.
- [15] 王军, 赵志河, 罗颂椒, 等. 骨髓间充质干细胞骨向诱

- [9] Portenier I, Waltimo T, Ørstavik D, et al. The susceptibility of starved, stationary phase, and growing cells of *Enterococcus faecalis* to endodontic medicaments [J]. J Endod, 2005, 31(5) 380-386.
- [10] Whitchurch CB, Tølker-Nielsen T, Ragas PC, et al. Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation [J]. Science, 2002, 295(5559) :1487.
- [11] Thomas VC, Thurlow LR, Boyle D, et al. Regulation of autolysis-dependent extracellular DNA release by *Enterococcus faecalis* extracellular proteases influences biofilm development[J]. J Bacteriol, 2008, 190(16) 5690-5698.
- [12] Mulcahy H, Charron-Mazenod L, Lewenza S. Extracellular DNA chelates cations and induces antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms[J]. PLoS Pathog, 2008, 4(11) e1000213.
- [13] Vilain S, Pretorius JM, Theron J, et al. DNA as an adhesin :*Bacillus cereus* requires extracellular DNA to form biofilms[J]. Appl Environ Microbiol, 2009, 75(9) 2861-2868.
- [14] Thomas VC, Hiromasa Y, Harms N, et al. A fratricidal mechanism is responsible for eDNA release and contributes to biofilm development of *Enterococcus faecalis*[J]. Mol Microbiol, 2009, 72(4) :1022-1036.
- [15] Nakayama J, Chen S, Oyama N, et al. Revised model for *Enterococcus faecalis* fsr quorum-sensing system : The small open reading frame fsrD encodes the gelatinase biosynthesis-activating pheromone propeptide corresponding to staphylococcal agrd[J]. J Bacteriol, 2006, 188(23) 8321-8326.
- [16] Nishiguchi K, Nagata K, Tanokura M, et al. Structure-activity relationship of gelatinase biosynthesis-activating pheromone of *Enterococcus faecalis*[J]. J Bacteriol, 2009, 191(2) 641-650.
- [17] Borgmann S, Niklas DM, Klare I, et al. Two episodes of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* outbreaks caused by two genetically different clones in a newborn intensive care unit[J]. Int J Hyg Environ Health, 2004, 207(4) 386-389.
- [18] Baldassarri L, Creti R, Recchia S, et al. Virulence factors in enterococcal infections of orthopedic devices[J]. Int J Artif Organs, 2006, 29(4) 402-406.
- [19] Carniol K, Gilmore MS. Signal transduction, quorum-sensing, and extracellular protease activity in *Enterococcus faecalis* biofilm formation[J]. J Bacteriol, 2004, 186(24) : 8161-8163.
- [20] Kishen A, Sum CP, Mathew S, et al. Influence of irrigation regimens on the adherence of *Enterococcus faecalis* to root canal dentin[J]. J Endod, 2008, 34(7) 850-854.
- [21] Nakayama J, Tanaka E, Kariyama R, et al. Siamycin attenuates fsr quorum sensing mediated by a gelatinase biosynthesis-activating pheromone in *Enterococcus faecalis*[J]. J Bacteriol, 2007, 189(4) :1358-1365.
- [22] Nakayama J, Uemura Y, Nishiguchi K, et al. Ambuic acid inhibits the biosynthesis of cyclic peptide quorumones in gram-positive bacteria[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(2) 580-586.
- [23] 朱炳, 李继遥, 黄正蔚, 等. 五倍子与氯化钠对人工口腔生物膜细菌生长代谢的影响[J]. 华西口腔医学杂志, 2005, 23(5) 367-369.

(本文编辑 汤亚玲)

(上接第425页)

- 号分化过程中破骨细胞分化因子和细胞间黏附分子-1的表达变化[J]. 华西口腔医学杂志, 2005, 23(3) 240-243.
- [16] Neutzsky-Wulff AV, Sims NA, Supancharit C, et al. Severe developmental bone phenotype in *Clc-7* deficient mice[J]. Dev Biol, 2010, 344(2) :1001-1010.
- [17] Zhao C, Irie N, Takada Y, et al. Bidirectional ephrinB<sub>2</sub>-EphB<sub>4</sub> signaling controls bone homeostasis[J]. Cell Metab, 2006, 4(2) :111-121.
- [18] Matsuo K. Eph and ephrin interactions in bone[J]. Adv Exp Med Biol, 2010, 658 95-103.
- [19] Sims NA. Ephs and ephrins :Many pathways to regulate osteoblasts and osteoclasts[J]. IBMS BoneKEy, 2010, 7 : 304-313.
- [20] Crimeen-Irwina B, Quinn JM, Allana EH, et al. EphB<sub>4</sub> forward signalling in osteoblasts is triggered by soluble clustered ephrin-B<sub>2</sub> and blocked by specific peptide antagonists[J]. Bone, 2009, 44 S1331.
- [21] Martin TJ, Allan EH, Ho PW, et al. Communication between ephrinB<sub>2</sub> and EphB<sub>4</sub> within the osteoblast lineage [J]. Adv Exp Med Biol, 2010, 658 51-60.
- [22] Allan EH, Häusler KD, Wei T, et al. EphrinB<sub>2</sub> regulation by PTH and PTHrP revealed by molecular profiling in differentiating osteoblasts[J]. J Bone Miner Res, 2008, 23(8) :1170-1181.
- [23] Sánchez-Sabaté E, Alvarez L, Gil-Garay E, et al. Identification of differentially expressed genes in trabecular bone from the iliac crest of osteoarthritic patients[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2009, 17(8) :1106-1114.
- [24] Kwan Tat S, Pelletier JP, Amiable N, et al. Activation of the receptor EphB<sub>4</sub> by its specific ligand ephrin B<sub>2</sub> in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts[J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(12) 3820-3830.
- [25] Irie N, Takada Y, Watanabe Y, et al. Bidirectional signaling through ephrinA<sub>2</sub>-EphA<sub>2</sub> enhances osteoclastogenesis and suppresses osteoblastogenesis[J]. J Biol Chem, 2009, 284(21) :14637-14644.

(本文编辑 汤亚玲)