

骨保护素在口腔领域的研究进展

高鑫 曾融生

中山大学光华口腔医学院·附属口腔医院颌面外科；广东省口腔医学重点实验室 广州 510055

[摘要] 骨保护素 (OPG) 作为肿瘤坏死因子家族的新成员, 通过核因子- κ B受体活化因子配体 (RANKL) /核因子- κ B受体活化因子 (RANK) /OPG信号通路有效抑制破骨细胞分化和成熟, 而破骨细胞直接参与骨代谢的调节, 在牙槽骨重建和牙根吸收过程中起主要作用。本文就OPG对正畸牙移动、牙周炎、种植体骨结合和牙萌出等方面的研究进展进行综述。

[关键词] 骨保护素; 破骨细胞; 牙槽骨重建; 牙根吸收; 骨结合

[中图分类号] Q 257 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2019021



开放科学 (资源服务)
标识码 (OSID)

Research progress on osteoprotegerin in oral science Gao Xin, Zeng Rongsheng. (Dept. of Maxillofacial Surgery, Guanghua School of Stomatology, Hospital of Stomatology, Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Stomatology, Guangzhou 510055, China)

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (81070818).

[Abstract] Known as a new member of the tumour necrosis factor receptor superfamily, osteoprotegerin (OPG) inhibits osteoclastogenesis and osteoclast activation through the receptor-activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)/receptor-activator of nuclear factor- κ B (RANK)/OPG signal pathway. Additionally, osteoclasts are directly involved in the regulation of bone metabolism and play a major role in alveolar bone reconstruction and root resorption. This review focused on the implications of osteoprotegerin during orthodontic tooth movement, periodontitis, osteointegration, tooth eruption and other oral aspects.

[Key words] osteoprotegerin; osteoclast; alveolar bone reconstruction; root resorption; osteointegration

骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 是1997年 Simonet等在对大鼠小肠互补DNA (complementary DNA, cDNA) 分析测序时偶然发现的一种可溶性分泌型糖蛋白, 是肿瘤坏死因子受体超家族的新成员, 能够与细胞核因子- κ B受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 竞争性结合来阻断核因子 (nuclear factor, NF) - κ B受体活化因子 (receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK), 从而抑制破骨细胞分化、成熟并诱导其凋亡。也有研究表明, OPG可以通过调控蛋白酶和蛋白酶抑制因子的表达, 直接作用于破骨细胞, 影响其生物学行为。

骨吸收的研究是口腔医学中的一个重要课题, 随着对破骨细胞调节骨吸收机制研究的深入, 研究者开始对OPG在口腔骨组织吸收中的作用进行研究。OPG作为骨保护因子, 在畸性牙移动、牙周炎、种植体骨结合等口腔科学中的作用日益引起重视, 本文就OPG在口腔领域的研究进展进行综述。

1 OPG在正畸性牙移动中的研究进展

正畸牙移动是在具有一定强度的持续机械刺激下, 由牙骨质、牙龈、牙周膜及牙槽骨的改建完成的, 其过程的本质是一种炎症反应。研究者^[1]发现, 在牙周组织改建过程中存在血管和细胞的变化, 并且一些炎症介质、生长因子和神经肽在牙周支持组织中均有表达。

Barbieri等^[2]研究发现, 在给牙齿施加正畸力

[收稿日期] 2018-06-06; [修回日期] 2018-12-13

[基金项目] 国家自然科学基金 (81070818)

[作者简介] 高鑫, 学士, Email: 2862499361@qq.com

[通信作者] 曾融生, 教授, 硕士, Email: rszeng@yahoo.ca

的早期(24 h),加力磨牙组龈沟液中OPG的浓度明显高于对照组,随着加力时间的延长,这种差别逐渐缩小,提示OPG可以作为早期骨改建的生物标记因子。同年,Flórez-Moreno等^[3]对正畸患者的唾液进行检测,发现在正畸开始的24~48 h,OPG的含量显示出明显的下降趋势。潘克清等^[4]的体内研究表明,大鼠正畸牙移动中,加力3 d后,OPG在牙周膜的表达逐渐降低,而RANKL和Runt相关转录因子(Runt-related transcription factor, RUNX) 2的表达呈现出相反趋势,这提示OPG、RANKL、RUNX2在正畸过程中对牙周组织的改建起到一定的调控作用。

在口腔医学中,二磷酸盐药物的应用可以很好地抑制牙槽骨吸收。Fernández-González等^[5]通过大鼠正畸牙移动实验发现,OPG-Fc较二磷酸盐可以更有效地抑制破骨细胞,从而促进新骨形成、增强正畸支抗。Zheng等^[6]的研究揭示,骨髓间充质干细胞可以通过增加OPG的分泌影响破骨细胞活性来阻止牙根内吸收。

这些研究表明,龈沟液和唾液OPG的含量均可以作为牙槽骨改建过程的生物标记因子,同时可以在牙移动过程中利用OPG有效抑制破骨细胞活性,从而减少牙根吸收的发生,但过量的OPG同样会导致牙齿移动速率的降低,所以OPG的用法和用量需要经进一步研究来确定。

2 OPG在牙周炎中的研究进展

牙周炎是由牙菌斑生物膜引起的牙周组织的感染性疾病,可引发牙齿支持组织(牙槽骨、牙龈、牙周膜、牙骨质)的炎性破坏。近年来有研究^[7]表明,OPG/RANKL/RANK通路在牙周病患者骨吸收过程中起着重要的调控作用,RANKL表达增加会加快牙槽骨的吸收,而OPG表达升高则会抑制这一炎性反应。Tabari等^[8]通过分析比较慢性牙周炎患者与牙周健康人的唾液发现,菌斑指数和附着丧失程度与唾液中RANKL浓度和RANKL/OPG比值呈正相关,而两组OPG的浓度差异无统计学意义。Ozçaka等^[9]却发现,在牙周炎患者的血清或血浆中,RANKL/OPG比值变大是由于OPG分泌的减少。这些与Belibasakis等^[10]的研究结论基本一致。Belibasakis等^[10]的研究表明,在慢性牙周炎患者的牙龈组织、龈沟液、唾液和血液中,RANKL表达升高,OPG分泌降低,RANKL/OPG

比值的增高在吸烟或同时患有糖尿病的慢性牙周炎患者中更为明显,同时这种比值的差异不受是否接受常规牙周治疗影响。迄今为止,还没有足够证据将体液中RANKL/OPG比值的变化与牙周炎的临床表现联系在一起,所以该比值并不能作为诊断牙周炎的有效生物指标。

Sojod等^[11]的研究揭示,过表达RANK的小鼠牙槽骨高度明显降低,小鼠早期就会出现牙龈上皮炎性增生和附着丧失,同时牙本质和牙骨质出现炎性吸收,提示RANKL/RANK/OPG通路的激活是引起牙周炎病理变化和牙根吸收的重要因素之一。潘克清等^[4]在建立大鼠牙周炎模型中发现,牙周炎和骨髓血管钙化都会引起骨髓的损伤,当两者并存时,会通过RANKL/RANK/OPG通路加重骨髓组织损伤。

牙周病在世界范围内均有较高的患病率,因持续牙槽骨吸收导致的牙缺失更为常见。OPG的应用不仅可以有效抑制牙槽骨吸收,还可以通过影响RANKL/RANK/OPG通路减少牙周病伴发病变的发生。

3 OPG在种植体骨结合中的研究进展

近年来,口腔种植学蓬勃兴起,显著改善了牙缺失患者的生活质量,然而挑战仍然存在。由于种植体缺少天然牙周的防御屏障,一旦种植体周围发生感染,炎症会迅速扩散,导致支持骨吸收,骨整合失败。

韩劼等^[12]分析比较了35例牙缺失患者术中、术后种植体周沟液和相邻天然牙龈沟液中OPG总量的变化情况,发现术后2周时,天然牙龈沟液和种植体周沟液中OPG的含量均有升高,其中种植体周沟液中的OPG升高较为明显且显著高于术后4、6、8、12周的检测水平,提示成骨细胞样细胞的增殖、分化、成骨活性在种植手术后早期即被激发。Prati等^[13]在对即刻负重与非即刻负重种植体周沟液内生物因子的比较研究中发现,OPG的变化趋势与骨桥蛋白、转化生长因子、甲状旁腺激素等成骨相关因子的变化相一致。这些研究提示种植体周沟液中OPG的含量可以成为指示骨生成或骨结合情况的指标之一。

Liu等^[14]在建立大鼠种植模型时,实验组每周3次皮下注射 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的OPG,8周后经组织形态学和生物力学分析表明,OPG可以显著加强种植

体周围骨结合并且可以有效改善骨小梁的显微结构。Kapasa等^[15]认为,增加种植体周围OPG表达或提高OPG/RANKL比值可以减小种植失败率,有效控制种植后并发症的发生。

RANKL/RANK/OPG通路是调控骨吸收和重建的核心,将OPG用于口腔种植领域,可以通过抑制RANKL与RANK结合,从改变破骨细胞和成骨细胞的生物学功能方面增加成骨和骨结合,同时控制种植术后并发症,从而提高种植成功率。

4 OPG在牙萌出中的研究进展

牙囊起源于外胚间充质,既可以发育成牙周组织,又可以通过牙根处成骨和牙冠处骨吸收来调控牙萌出,缺乏牙囊的牙齿不能萌出。

阿仑唑奈是临床上有效治疗骨质疏松的药物。Bradschia-Correa等^[16]以 $2.5\text{ mg}\cdot(\text{kg}\cdot\text{d})^{-1}$ 给新生大鼠皮下注射阿仑唑奈,建立大鼠牙萌出障碍模型,分别取注射4、8、14、21和28 d的第一磨牙咬合面覆盖的牙槽骨,提取组织中的蛋白质检测OPG的水平,结果发现注射阿仑唑奈4 d后,第一磨牙咬合面牙槽骨中OPG的表达较对照组明显升高;随着实验的进行,OPG的表达量逐渐降低,但仍然高于对照组;RANKL的含量始终低于对照组。结果提示在牙萌出障碍的发病机制中,OPG的高表达和RANKL的低表达对牙槽骨的吸收起到一定的调控作用。

颌骨锁骨发育不全综合征常伴有乳牙滞留、恒牙发育不全或阻生。Dorotheou等^[17]通过对此类患者骨内阻生牙牙囊的检测发现,OPG、RANK的mRNA水平显著高于对照组,同时患者牙囊内RANKL/OPG比值明显低于对照组。研究者认为OPG/RANKL/RANK通路是骨改建和骨生成的主要调控通路,该通路的异常调控会导致牙萌出障碍或萌出不全。Sun等^[18]取健康青少年第三磨牙牙囊细胞,建立了人牙囊细胞和人外周血单核细胞的共培养体系,发现人牙囊细胞表达的OPG会抑制破骨细胞的分化、成熟,从而影响牙萌出。对OPG影响牙萌出机制的研究提示可以通过基因改变或者OPG抑制剂的应用来治疗牙萌出障碍。

5 OPG在口腔医学其他领域的研究进展

de Matos等^[19]对比了根尖囊肿、含牙囊肿、

滤泡型成釉细胞瘤和牙源性角化囊性瘤瘤体组织中RANKL和OPG表达情况,发现滤泡型成釉细胞瘤中,OPG表达较正常牙囊组织明显降低,而RANKL表达则呈相反趋势,提示RANKL与OPG在成釉细胞瘤引起的骨吸收中起到一定的调控作用,其表达趋势与肿瘤的生物行为一致。

Li等^[20]在研究乳牙滞留病因机制时认为,牙周膜干细胞通过Runx2上调RANKL,下调OPG,促进破骨细胞分化,从而加速乳牙牙根吸收。

刘艺等在第9次全国牙体牙髓病学学术会议上发布了“OPG对出生后小鼠牙齿和颌骨发育的影响”。其研究显示,OPG基因缺失使小鼠早期就出现牙釉质和牙本质矿化程度降低,磨牙牙根和下颌骨骨吸收异常活跃,提示OPG基因在小鼠牙齿和颌骨发育中具有重要作用。

OPG通过影响破骨细胞分化和细胞活性,参与牙槽骨的改建、慢性牙周炎造成的牙槽骨吸收、种植体周围骨结合以及牙萌出等过程,但在颌面部肿瘤造成的颌骨吸收和牙发育领域的作用仍需要进一步研究。对于机制的了解有助于临床医生更有效地缩短正畸疗程,减少牙根吸收,治疗牙萌出和牙发育障碍等口腔疾病。

6 参考文献

- [1] Nimeri G, Kau CH, Abou-Kheir NS, et al. Acceleration of tooth movement during orthodontic treatment—a frontier in orthodontics[J]. Prog Orthod, 2013, 14: 42.
- [2] Barbieri G, Solano P, Alarcón JA, et al. Biochemical markers of bone metabolism in gingival crevicular fluid during early orthodontic tooth movement[J]. Angle Orthod, 2013, 83(1): 63-69.
- [3] Flórez-Moreno GA, Isaza-Guzmán DM, Tobón-Arroyave SI. Time-related changes in salivary levels of the osteotropic factors sRANKL and OPG through orthodontic tooth movement[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2013, 143(1): 92-100.
- [4] 潘克清, 张朋梅, 邓婧, 等. OPG/RANK/RANKL在牙周炎联合血管钙化大鼠牙髓组织中的表达及意义[J]. 上海口腔医学, 2016, 25(4): 391-395.
Pan KQ, Zhang PM, Deng J, et al. Expression of OPG/RANK/RANKL in the rat dental pulp tissue of periodontitis combined with vascular calcification

- and its clinical significance[J]. *Shanghai J Stomatol*, 2016, 25(4): 391-395.
- [5] Fernández-González FJ, López-Caballo JL, Cañigral A, et al. Osteoprotegerin and zoledronate bone effects during orthodontic tooth movement[J]. *Orthod Craniofac Res*, 2016, 19(1): 54-64.
- [6] Zheng Y, Chen M, He L, et al. Mesenchymal dental pulp cells attenuate dentin resorption in homeostasis [J]. *J Dent Res*, 2015, 94(6): 821-827.
- [7] Barbato L, Francioni E, Bianchi M, et al. Periodontitis and bone metabolism[J]. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2015, 12(2): 174-177.
- [8] Tabari ZA, Azadmehr A, Tabrizi MA, et al. Salivary soluble receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/osteoprotegerin ratio in periodontal disease and health[J]. *J Periodontal Implant Sci*, 2013, 43(5): 227-232.
- [9] Ozçaka O, Nalbantsoy A, Köse T, et al. Plasma osteoprotegerin levels are decreased in smoker chronic periodontitis patients[J]. *Aust Dent J*, 2010, 55(4): 405-410.
- [10] Belibasakis GN, Bostanci N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology[J]. *J Clin Periodontol*, 2012, 39(3): 239-248.
- [11] Sojod B, Chateau D, Mueller CG, et al. RANK/RANKL/OPG signalization implication in periodontitis: new evidence from a RANK transgenic mouse model[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 338.
- [12] 韩劫, 陈智滨, 李玮, 等. 早期愈合阶段牙种植体周围液骨代谢相关因子的检测和种植体稳定性共振频率分析[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2015, 47(1): 37-41.
- Han J, Chen ZB, Li W, et al. Determination of bone metabolic marker levels in perio-implant crevicular fluid and analysis of dental implants stability by resonance frequency in the early stage of healing[J]. *J Peking Univ (Health Sci)*, 2015, 47(1): 37-41.
- [13] Prati AJ, Casati MZ, Ribeiro FV, et al. Release of bone markers in immediately loaded and nonloaded dental implants: a randomized clinical trial[J]. *J Dent Res*, 2013, 92(12 Suppl): 161S-167S.
- [14] Liu Y, Hu J, Liu B, et al. The effect of osteoprotegerin on implant osseointegration in ovariectomized rats[J]. *Arch Med Sci*, 2017, 13(2): 489-495.
- [15] Kapasa ER, Giannoudis PV, Jia X, et al. The effect of RANKL/OPG balance on reducing implant complications[J]. *J Funct Biomater*, 2017, 8(4). doi: 10.3390/jfb8040042.
- [16] Bradaschia-Correa V, Moreira MM, Arana-Chavez VE. Reduced RANKL expression impedes osteoclast activation and tooth eruption in alendronate-treated rats[J]. *Cell Tissue Res*, 2013, 353(1): 79-86.
- [17] Dorotheou D, Gkantidis N, Karamolegkou M, et al. Tooth eruption: altered gene expression in the dental follicle of patients with cleidocranial dysplasia[J]. *Orthod Craniofac Res*, 2013, 16(1): 20-27.
- [18] Sun H, Li Q, Zhang Y, et al. Regulation of OPG and RANKL expressed by human dental follicle cells in osteoclastogenesis[J]. *Cell Tissue Res*, 2015, 362(2): 399-405.
- [19] de Matos FR, de Moraes M, das Neves Silva EB, et al. Immunohistochemical detection of receptor activator nuclear κ B ligand and osteoprotegerin in odontogenic cysts and tumors[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2013, 71(11): 1886-1892.
- [20] Li B, Zhang Y, Wang Q, et al. Periodontal ligament stem cells modulate root resorption of human primary teeth via Runx2 regulating RANKL/OPG system[J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(20): 2524-2534.
- (本文编辑 胡兴戎)