

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20181251

骨细胞在正畸牙移动骨重塑中作用的研究进展

蔡小芳, 丁小军*

复旦大学附属中山医院口腔科, 上海 200032

[摘要] 骨细胞不仅是骨组织的机械感受器,而且是一种生化信号反应效应器,将机械刺激转化为调节成骨细胞活性、破骨细胞活性的信号,从而调节机械应力下的骨重塑。骨细胞可能对正畸牙移动骨重塑具有调控甚至主导作用。因此,了解骨细胞功能可能对未来的正畸治疗具有重要指导意义。基于近年来的文献,本文对骨细胞对机械应力的感应及传导、机械应力刺激下骨细胞介导的骨吸收和骨形成机制作一综述。

[关键词] 骨细胞; 正畸牙移动; 骨重塑; 成骨细胞; 破骨细胞

[中图分类号] R 783 **[文献标志码]** A

Progress on the role of osteocytes in bone remodeling during orthodontic tooth movement

CAI Xiao-fang, DING Xiao-jun*

Department of Stomatology Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] The osteocyte is not only the mechanosensor of the bone, it is also a responsive cell that translates mechanical stimuli into signals that modulate the activity of the bone-forming osteoblasts and the bone-resorbing osteoclasts, thereby regulating bone remodeling under mechanical loading. Studies have shown that osteocyte plays a regulatory or even dominant role in bone remodeling during orthodontic tooth movement. Understanding the functions of osteocyte may have important guiding significance for future orthodontic treatment. Based on recent studies, the role of osteocyte in induction and conduction of mechanical stress, osteocyte-mediated bone absorption and bone formation mechanism under mechanical stress stimulation are summarized in this review.

[Key Words] osteocyte; orthodontic tooth movement; bone remodeling; osteoblasts; osteoclasts

正畸力作用下,受压侧牙周膜的牙周间隙变窄、血流减少、胶原纤维和基质降解吸收、破骨细胞分化、牙槽骨吸收,而张力侧牙周膜的牙周间隙增宽、胶原纤维和基质增生、成骨细胞分化、新骨沉积。这是一个多细胞参与的骨重塑过程。除了成骨细胞和破骨细胞的参与,骨细胞对正畸牙移动骨重塑也具有调控甚至主导作用。本文就机械应力刺激下骨细胞介导的骨吸收、骨形成及其机制作一综述。

1 骨细胞在正畸牙移动过程中对机械应力的感应及传导

骨细胞(osteocytes)位于骨陷窝内,镶嵌在矿化的细胞外骨基质内,是牙槽骨组织内的细胞主体,约占90%以上。骨细胞起源于成骨细胞,在从成骨细胞到骨细胞分化期间保留了细胞的极性,如核在接近血管系统的位置,但在细胞体积分布上发

生了变化。由梭形的具有活性的成骨细胞转变成星形的或具有树枝状突起的骨细胞。与最初的成骨细胞体积相比,新生骨细胞的细胞体体积下降30%,成熟骨细胞的细胞体体积下降70%,但突起的体积相对增加。这种形态学上的变化,可增加其对机械刺激的敏感性^[1]。此外,骨细胞的胞体与突起的陷窝小管相互连通形成星网状陷窝小管系统,成为骨细胞代谢产物交流及互换的通道。骨细胞通过突起之间的缝隙连接将多个细胞连接在一起,形成一个多核的合胞体,骨基质的轻微形变都会触动这个三维网状结构,使得骨细胞能感知来自流体的各种力^[2]。

基于上述结构特点,机械应力刺激下的骨细胞通过释放生物活性因子及其信号通路将机械应力信号转化为骨形成或骨吸收的生化信号,并将其传递至成骨细胞、破骨细胞等骨组织其他类型细胞并调控其功能活动,触发牙槽骨压力侧的骨吸收及张

[收稿日期] 2018-11-14 **[接受日期]** 2019-04-15

[基金项目] 国家自然科学基金(81001202)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81001202)。

[作者简介] 蔡小芳, 硕士生, E-mail: cai.xiaofang@zs-hospital.sh.cn

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990-2585, E-mail: ding.xiaojun@zs-hospital

力侧的新骨形成,实现牙槽骨重塑及牙齿的移动^[3-4]。

2 正畸牙移动过程中骨细胞调控骨吸收作用及机制

正畸牙齿运动过程中骨细胞对破骨细胞介导的骨吸收具有重要调控作用。一方面,骨细胞内含有的细胞器,分泌破骨细胞生成相关细胞因子,对破骨细胞的生成具有直接调控作用。另一方面,机械应力刺激骨细胞产生一系列蛋白,促进破骨细胞活化,对破骨细胞的功能具有调控作用^[5-6]。

骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是一种非胶原骨基质蛋白,在牙移动过程中,持续的机械应力刺激可上调骨细胞骨桥蛋白的表达,随后压力侧牙槽骨内的破骨细胞增多及大量吸收凹坑出现。这是由于破骨细胞前体细胞内骨桥蛋白具有趋化活性,促进破骨细胞前体细胞向骨表面迁移^[7],表明机械应力负荷刺激骨细胞分泌的骨桥蛋白,将破骨细胞趋化至压力侧骨组织,从而实现压力侧的骨吸收。

基质细胞外磷酸糖蛋白(matrix extracellular phosphoglycoprotein, MEPE)也称为骨细胞因子45(osteocyte factor 45, OF45),是一种新型的骨特异性细胞外基质蛋白,在牙和骨中均有表达。MEPE mRNA高度选择性表达于骨细胞胞体内,而MEPE蛋白的表达则沿着骨细胞的树突状突起分布。将MEPE特异性敲除后,小鼠的骨量和矿化程度明显升高^[8],表明MEPE在骨细胞对机械负荷的反应中发挥负向调节作用,刺激破骨细胞活性,促进骨吸收。

核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)是TNF配体超家族成员,RANKL与破骨细胞表面的RANK结合,启动下游的一系列信号通路,诱导破骨细胞的分化、活化。在原代培养的骨细胞和骨细胞系MLO-Y4细胞均发现RANKL的分泌,若骨细胞RANKL特异性缺失,则导致小鼠严重的骨硬化表型^[9]。这表明骨细胞是破骨细胞生成所需的RANKL的最重要的体内来源,调控骨细胞RANKL表达,可能是调节破骨细胞活性的重要手段^[10]。

结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)是富含半胱氨酸的细胞外基质蛋白。有研究在实验性牙移动刺激后检测到压力侧骨细胞中CTGF mRNA的表达上调并介导骨细胞凋亡,

随后压力侧牙槽骨的破骨细胞数量显著增加,牙移动速度也随之明显增快^[11]。这些发现表明,在牙移动过程中,机械应力刺激骨细胞CTGF表达及其介导的骨细胞凋亡,促进压力侧的破骨细胞活性及其介导的骨吸收。体外研究发现应力负荷可显著上调骨细胞CTGF的表达,CTGF通过激活ERK1/2途径诱导骨细胞凋亡,采用CTGF中和抗体或ERK1/2抑制剂PD98059均可抑制应力负荷下的骨细胞凋亡^[12]。上述研究表明,CTGF不仅对破骨细胞的活性具有调节作用,还对骨细胞的机械应力感应功能具有调控作用。

3 正畸牙移动过程中骨细胞调控骨形成的作用及机制

正畸过程中,牙在机械应力负荷状态下,骨基质微通道内的流体流动会刺激细胞膜,从而激活骨细胞产生刺激骨合成代谢活性的小分子,同时降低对成骨细胞具有抑制作用蛋白质的基础水平。机械应力刺激骨细胞迅速释放(几秒钟至几分钟)多种小信号分子,对成骨细胞具有强大的代谢合成作用。体外研究发现骨细胞释放的NO促进成骨细胞分化^[13]。体内研究进一步证实了应力负荷刺激骨细胞释放的NO促进成骨细胞活性,同时抑制破骨细胞活性,调节骨量及促进骨形成^[13]。

机械应力负荷可上调骨组织中前列腺素(prostaglandins)的表达,促进骨形成。给予外源性前列腺素具有类似的效果,进一步证实了前列腺素在骨形成中的作用。当采用抑制剂抑制前列腺素活性后,不仅骨形成减少,骨组织对机械刺激的感应和反应能力也显著降低。而这一现象主要发生在正畸力负荷的张力侧的骨组织内。进一步研究发现,由于正畸力负荷导致张力侧骨组织小管内流体流动的增加,刺激骨细胞产生前列腺素,进而维持骨细胞活力并刺激成骨细胞产生新骨。相反,在压力侧骨组织内的流体剪切应力缺乏,前列腺素水平低下,骨细胞凋亡,促进破骨细胞活性,进而导致骨吸收的增加^[14]。因此,前列腺素可能是正畸力应用过程中调控骨重塑的重要途径。

牙本质基质蛋白1(dentin matrix protein 1, DMP1)属于细胞基质蛋白小整合素结合配体N-连接糖蛋白(small integrin binding ligand N-linked glycoprotein, SIBLING)家族。DMP1在骨细胞中高表达,参与骨矿化和全身磷酸代谢^[15]。在牙移动模

型中,该基因对机械负荷反应迅速,产生的蛋白可直接调节骨细胞小管和腔隙壁内矿化。而DMP1敲除小鼠的骨矿化程度低、小管形态亦不规则。这表明DMP1可能在小管壁和骨细胞陷窝内矿化中起作用^[16]。

骨化蛋白(sclerostin, SOST)是骨细胞特异性分泌的蛋白,是SOST基因编码产生,对骨形成具有抑制作用,是骨重塑过程中重要的负调控蛋白。一方面,SOST通过骨细胞突触传递至骨表面,并作用于周围的成骨细胞,降低成骨速度^[17]。另一方面,SOST是Wnt/ β -catenin信号通路的胞外抑制剂,与Wnt蛋白竞争性地结合辅助受体LRP5/6,促进 β -catenin磷酸化,降低胞质内 β -catenin水平,下调相应靶基因,抑制成骨细胞分化及活性,从而抑制OPG、提高RANKL的表达,促进破骨细胞活化^[18]。而机械应力作用下,骨细胞SOST基因表达水平下调,SOST分泌水平也相应降低,进而促进成骨速度^[19]。

胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)是一种刺激成骨细胞胶原和DNA合成的细胞因子,其作用是促进骨形成。研究发现,骨细胞IGF-1参与了大鼠胫骨机械刺激介导的成骨转化,而机械应力刺激又能促进骨细胞IGF-1的表达^[20]。这提示,IGF-1也可能是正畸牙移动过程中骨组织重塑的重要参与者。

4 正畸牙移动过程中的骨细胞凋亡与骨重塑

机械应力负荷状态下,骨细胞通过主动合成和分泌一系列蛋白和细胞因子,触发一系列生化级联反应,调控骨重塑进而适应机械负荷。除此之外,骨细胞还有一种特殊的适应方式,即骨细胞凋亡^[21]。

有研究在体内外模型中均观察到了机械刺激导致的骨细胞凋亡这一病理现象^[22]。凋亡的骨细胞在组织形态学上出现核碎片化、凋亡小体形成,生物化学上表现为caspase-3、8、9和Bcl-2等凋亡基因的表达显著增加,表明在机械应力负荷状态下骨细胞内的死亡受体途径和线粒体途径同时被激活,从而导致骨细胞的凋亡^[12, 23]。

细胞凋亡是由基因控制的细胞自主的有序的死亡。这一过程并非简单的细胞清除,其产生的信号分子,对凋亡局部甚至周围细胞活动都具有调控作用。在正畸牙移动模型中,负荷当天牙槽骨压力

侧即出现骨细胞凋亡,随着负荷时间延长,牙槽骨压力侧的破骨细胞逐渐增加,牙移动速度也逐渐增快^[24]。此外,在疲劳微损伤引起的吸收坑周围也发现大量的凋亡骨细胞,且骨细胞凋亡有助于微损伤后特定区域的靶向吸收^[25]。这些现象提示骨细胞凋亡参与了牙移动骨重塑过程中破骨细胞生成和激活。机制研究发现,凋亡的骨细胞及其胞内的凋亡小体,以及濒死骨细胞内的细胞碎片,可释放多种细胞因子促进破骨细胞的生成,如核因子 κ B配体、IL-6、可溶性IL-6受体、CTGF的可溶性受体激活因子等^[26-27]。这表明机械应力负荷导致的骨细胞死亡/凋亡促进趋化破骨细胞导致相应部位骨吸收的发生,从而调节局部骨重塑。因此,有必要深入探讨骨细胞凋亡相关的破骨细胞生成,从而阐明应力负荷状态下骨细胞调节破骨细胞生成和募集的机制。

综上所述,骨细胞不仅是骨组织的机械感受器,而且是一种生化信号的反应效应器,它将机械刺激转化为调节成骨细胞活性、破骨细胞活性的信号,从而协调骨重塑进而适应机械负荷。了解骨细胞功能可能对未来的正畸治疗和创新具有深远的意义。骨细胞对不同类型机械应力的刺激的反应不同,可能向不同的效应细胞传导生化信号,最后表现为骨吸收还是骨形成,是目前有待进一步研究的难点。

参考文献

- [1] BUMANN E E, FRAZIER-BOWERS S A. A new cyte in orthodontics: Osteocytes in tooth movement [J]. *Orthod Craniofac Res*, 2017, 20(S1): 125-128.
- [2] PAJEVIC P D, KRAUSE D S. Osteocyte regulation of bone and blood [J]. *Bone*, 2019, 119(S1): 13-18.
- [3] RAUCH F. The brains of the bones: how osteocytes use WNT1 to control bone formation [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(7): 2539-2540.
- [4] MURSHID S A. The role of osteocytes during experimental orthodontic tooth movement: A review [J]. *Arch Oral Biol*, 2017, 73: 25-33.
- [5] TAKANO-YAMAMOTO T. Osteocyte function under compressive mechanical force [J]. *Jpn Dent Sci Rev*, 2014, 50(2): 29-39.
- [6] MATSUMOTO T, HIMURA T, OGURA K, et al. The role of osteocytes in bone resorption during orthodontic tooth movement [J]. *J Dent Res*, 2013, 92(4): 340-345.
- [7] SINGH A, GILL G, KAUR H, et al. Role of osteopontin in bone remodeling and orthodontic tooth movement: a review [J]. *Prog Orthod*, 2018, 19(1): 18.

- [8] GOWEN L C , PETERSEN D N , MANSOLF A L , et al. Targeted disruption of the osteoblast/osteocyte factor 45 gene (OF45) results in increased bone formation and bone mass [J]. *J Biol Chem* ,2003 ,278(3) : 1998-2007.
- [9] SHOJI-MATSUNAGA A , ONO T , HAYASHI M , et al. Osteocyte regulation of orthodontic force-mediated tooth movement *via* RANKL expression [J]. *Sci Rep* ,2017 ,7(1) : 8753.
- [10] GRAVES D T , ALSHABAB A , ALBIERO M L , et al. Osteocytes play an important role in experimental periodontitis in healthy and diabetic mice through expression of RANKL [J]. *J Clin Periodontol* ,2018 ,45(3) : 285-292.
- [11] SAKAI Y , BALAM T A , KURODA S , et al. CTGF and apoptosis in mouse osteocytes induced by tooth movement [J]. *J Dent Res* ,2009 ,88(4) : 345-350.
- [12] HOSHI K , KAWAKI H , TAKAHASHI I , et al. Compressive force-produced CCN2 induces osteocyte apoptosis through ERK1/2 pathway [J]. *J Bone Miner Res* ,2014 ,29(5) : 1244-1257.
- [13] KLEIN-NULEND J , VAN OERS RF , BAKKER A D , et al. Nitric oxide signaling in mechanical adaptation of bone [J]. *Osteoporos Int* ,2014 ,25(5) : 1427-1437.
- [14] RIQUELME M A , BURRA S , KAR R , et al. Mitogen-activated protein kinase activated by prostaglandin E2 phosphorylates connexin 43 and closes osteocytic Hemichannels in response to continuous flow shear stress [J]. *J Biol Chem* ,2015 ,290(47) : 28321-28328.
- [15] OYA K , ISHIDA K , NISHIDA T , et al. Immunohistochemical analysis of dentin matrix protein 1 (Dmp1) phosphorylation by Fam20C in bone: implications for the induction of biomineralization [J]. *Histochem Cell Biol* ,2017 ,147(3) : 341-351.
- [16] NISHIYAMA Y , MATSUMOTO T , LEE J W , et al. Changes in the spatial distribution of sclerostin in the osteocytic lacuno-canalicular system in alveolar bone due to orthodontic forces , as detected on multimodal confocal fluorescence imaging analyses [J]. *Arch Oral Biol* ,2015 ,60(1) : 45-54.
- [17] WEIVODA M M , YOUSSEF S J , OURSLER M J. Sclerostin expression and functions beyond the osteocyte [J]. *Bone* ,2017 ,96: 45-50.
- [18] TU X , RHEE Y , CONDON K W , et al. Sost downregulation and local Wnt signaling are required for the osteogenic response to mechanical loading [J]. *Bone* ,2012 ,50(1) : 209-217.
- [19] KANG K S , LASTFOGEL J , ACKERMAN L L , et al. Loss of mechanosensitive sclerostin may accelerate cranial bone growth and regeneration [J]. *J Neurosurg* ,2018 ,129(4) : 1085-1091.
- [20] BAKKER A D , GAKES T , HOGERVORST J M , et al. Mechanical stimulation and IGF-1 enhance mRNA translation rate in osteoblasts via activation of the AKT-mTOR pathway [J]. *J Cell Physiol* ,2016 ,231(6) : 1283-1290.
- [21] KASSEM H E , TALAATI M , EL-SAWA A , et al. Orthodontically induced osteocyte apoptosis under different force magnitudes in rats: an immunohistochemical study [J]. *Eur J Oral Sci* ,2017 ,12(5) : 361-370.
- [22] BOZAL C B , SÁNCHEZ L M , MANDALUNIS P M , et al. Evaluation of apoptosis and osteopontin expression in osteocytes exposed to orthodontic forces of different magnitudes [J]. *Acta Odontol Latinoam* 2018 ,31(2) : 110-116.
- [23] TAKEMURA Y , MORIYAMA Y , AYUKAWA Y , et al. Mechanical loading induced osteocyte apoptosis and connexin 43 expression in three-dimensional cell culture and dental implant model [J]. *J Biomed Mater Res A* 2019 ,107(4) : 815-827.
- [24] SAKAI Y , BALAM T A , KURODA S , et al. CTGF and apoptosis in mouse osteocytes induced by tooth movement [J]. *J Dent Res* ,2009 ,88(4) : 345-350.
- [25] KENNEDY O D , LAUDIER D M , MAJESKA R J , et al. Osteocyte apoptosis is required for production of osteoclastogenic signals following bone fatigue *in vivo* [J]. *Bone* ,2014 ,64(7) : 132-137.
- [26] PLOTKIN L. Apoptotic osteocytes and the control of targeted bone resorption [J]. *Curr Osteoporos Rep* 2014 ,12(1) : 121-126.
- [27] CHEUNG W Y , SIMMONS C A , YOU L. Osteocyte apoptosis regulates osteoclast precursor adhesion via osteocytic IL-6 secretion and endothelial ICAM-1 expression [J]. *Bone* 2012 ,50(1) : 104-110.

[本文编辑] 吴秀萍, 贾泽军