

补体成分 3 与骨质疏松症关系的研究进展

余阳¹, 陈天鹏¹, 何才剑¹, 李少华¹, 袁一峰¹, 史晓林², 唐彬彬², 吴连国², 梁博程², 刘康²

(1. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053;

2. 浙江中医药大学附属第二医院, 浙江 杭州 310005)

摘要 骨质疏松症是老年人常见病, 目前相关研究证实骨质疏松症与免疫系统之间存在联系, 骨保护素 (osteoprotegerin, OPG)/核因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor - κ B ligand, RANKL)/核因子 κ B 受体活化因子 (receptor activator of nuclear factor - κ B, RANK) 信号通路是连接二者的关键通路。补体系统是重要的免疫系统, 补体成分 3 在补体系统中占据重要地位。研究表明, 补体成分 3 与骨质疏松症之间存在密切关系。开展补体成分 3 及其他免疫系统成分与骨质疏松症关系的研究, 有助于为骨质疏松症的诊治提供新的方向。本文简要概述了补体系统, 分析了 OPG/RANKL/RANK 信号通路在骨质疏松症发生发展中的作用机制, 就补体成分 3 及其他免疫系统成分与骨质疏松症的关系的研究进展进行了综述。

关键词 骨质疏松; 补体 C3; 骨代谢; 综述

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种以骨量减少、骨组织微结构损坏、骨脆性增加、易发生骨折为特征的代谢性骨病。随着我国人口老龄化的加剧, OP 严重危害我国老年人的身心健康, 并给家庭及社会带来了沉重的负担^[1]。OP 的病因学说有多种, 普遍认为 OP 的发生与雌激素缺乏、钙摄入量不足等多种因素有关^[2]。研究发现, 破骨细胞、成骨细胞和免疫细胞的祖细胞均来源于骨髓^[3], 免疫系统中的多种免疫细胞及其分泌的细胞因子能够通过多种机制影响骨代谢, 进而影响骨质疏松的发生^[4-5]。补体系统是重要的免疫系统, 补体成分 3 (complement component 3, C3) 是补体系统 3 条激活途径的交汇点, 在补体系统中发挥核心作用^[6]。研究发现, C3 与破骨细胞分化具有密切联系, 骨保护素 (osteoprotegerin, OPG)/核因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor - κ B ligand, RANKL)/核因子 κ B 受体活化因子 (receptor activator of nuclear factor - κ B, RANK) 信号通路是连接二者的关键通路^[7], 对 C3 与骨质疏松症的关系进行深入研究能够为骨质疏松的诊治提供新的方向。本文简要概述了补体系统, 分析了 OPG/RANKL/RANK 信号通路在骨质疏松症中的作用机制, 并就 C3 及其他免疫系统成分与骨质疏松症关系的研究进展进行了综述。

1 补体系统概述

补体系统是广泛存在于血清、组织液和细胞膜表面的具有精密调控机制的蛋白质反应系统, 其在机体中发挥调节吞噬、溶解细胞、介导炎症反应、调节免疫应答和清除免疫复合物等多种生物学功能。补体系统由补体固有成分、补体调节蛋白和补体受体组成。在组织损伤或病原体入侵机体时, 补体系统通过经典途径、凝集素途径及旁路途径 3 条途径进行级联酶促反应, 激活补体固有成分, 进而发挥多种生物学功能^[8]。C3 位于 3 条途径的交汇点处, 在补体固有成分中表达量最高^[9]。在免疫应答反应中, C3 裂解为 C3a 和 C3b, C3b 通过与多个补体成分聚合, 形成攻膜复合物, 插入到细胞膜表面, 导致细胞裂解^[10]。

2 OPG/RANKL/RANK 信号通路在骨质疏松症发生发展中的作用机制

在生理状态下, 人体内成骨细胞介导的骨形成与破骨细胞介导的骨吸收处于一种动态平衡状态; 但在病理状态下, 骨吸收速率超过骨形成速率, 导致骨量丢失, 进而诱发骨质疏松^[5]。OPG、RANKL、RANK 是肿瘤坏死因子超家族的 3 个成员, 在破骨细胞分化和骨重构中发挥重要作用。研究发现, RANKL 与 RANK 结合, 能够促进破骨细胞前体细胞分化融合, 形成成熟破骨细胞^[11]。OPG 的氨基端与 RANK 的氨基端结构高度相似, OPG 能竞争性结合 RANKL, 抑制 RANKL 与 RANK 结合, 抑制破骨细胞分化和骨吸收^[5]。RANKL 和 OPG 作为破骨细胞形成的下游效

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81973884); 浙江省自然科学基金项目 (LY19H290004)

通讯作者: 刘康 E-mail: Liukang1982@163.com

应因子,二者在骨髓微环境中的比值影响破骨细胞的形成,与骨质疏松症的发生与发展关系密切^[12]。

3 C3 与骨质疏松症的关系

随着对补体系统的研究不断深入,越来越多的研究发现 C3 与骨代谢关系密切。Sato 等^[13]首次发现, C3 能够与破骨细胞前体细胞的 C3 受体结合,诱导其向破骨细胞分化,但其具体作用机制尚未明确。Ignatius 等^[14]研究发现, C3 转化酶能够将 C3 裂解为 C3a 和 C3b, C3a 能够诱导间充质干细胞向破骨细胞分化,认为 C3a 通过诱导破骨细胞形成影响骨代谢。Mackay 等^[15]分别将 C3 缺陷型小鼠和正常小鼠的卵巢切除,术后 6 周测定股骨远端骨密度, C3 缺陷型小鼠股骨远端骨密度显著高于正常小鼠,认为 C3 能够加速骨吸收, C3 的缺失在一定程度上能够缓解卵巢切除诱导的骨质疏松。此外, Lubbers 等^[16]研究发现,以 C3 为核心的补体免疫系统在骨吸收的过程中还发挥裂解细胞与降解细胞外基质的作用。

然而,关于 C3 影响骨代谢的作用机制,目前的研究结果并不一致,甚至存在矛盾。Kuo 等^[17]分析了成骨不全患者与正常人群血清中补体固有成分的表达水平,结果显示成骨不全患者 C3 的血清含量要低于健康人群,而 C3 的血清含量与腰椎及髌部的骨密度呈正相关,提示 C3 发挥促进骨形成的作用。Matsuoka 等^[18]研究发现,卵巢切除后的小鼠能分泌大量的 C3,且破骨细胞分泌的 C3a 能够作用于成骨细胞的 C3a 受体,促进骨形成;而采用 C3a 受体拮抗剂阻断 C3a 与其受体结合后,小鼠骨密度进一步下降,提示 C3 在骨代谢过程中发挥了促进骨形成的作用。Mackay 等^[15]认为 C3 对骨代谢的作用方向具有不确定性,可能与机体所处状态有关。

多项关于 C3 作用机制的研究表明, OPG/RANKL/RANK 信号通路在 C3 和骨代谢之间发挥桥梁的作用^[14,19-20]。Ignatius 等^[14]研究发现,采用 C3a 或白细胞介素(interleukin, IL) - 1 β 分别刺激成骨细胞,成骨细胞中 OPG 和 RANKL 的表达量无显著改变,而采用 C3a 与 IL - 1 β 共同刺激成骨细胞时,可引起 OPG 和 RANKL 表达量的改变,提示 C3a 在炎症反应中才能发挥影响骨代谢的作用。Fattahi 等^[21]研究发现, C3a 还能够与 T 淋巴细胞表面的 C3a 受体结合,促使 T 淋巴细胞分泌多种炎症因子,影响 OPG 和 RANKL 在血清中的比值,进而影响骨吸收。

4 其他免疫系统成分与骨质疏松症的关系

研究表明,参与免疫应答的多种免疫细胞及炎症因子能够影响骨吸收与骨形成之间的平衡状态。T 淋巴细胞活化后能够分泌大量的 Wnt10b,激活 Wnt 通路促进骨形成^[22];同时 T 淋巴细胞分泌的多种炎症因子能够促进骨吸收^[23];提示 T 淋巴细胞对骨代谢的影响是双向的。B 淋巴细胞活化后,一方面能够通过增强 RANK 的表达来促进骨吸收^[24];另一方面能够激活 Notch 信号通路来抑制成骨细胞活性,抑制 B 淋巴细胞的活性或阻断 Notch 信号通路,能够恢复成骨细胞的活性,促进骨形成^[25]。在巨噬细胞集落刺激因子的作用下, RANKL 与 RANK 结合,促进破骨细胞前体细胞分化融合,形成成熟破骨细胞^[11]。一些炎症因子如 IL - 1、IL - 6、IL - 7 和 IL - 17A 通过调节 RANK、RANKL 或 OPG 的表达来影响破骨细胞的形成^[26]。Zhao 等^[27-28]研究发现 IL - 7 能够促进破骨细胞的生成,进而导致切除卵巢的小鼠骨量丢失,诱发骨质疏松。

5 小 结

骨吸收与骨形成失衡,骨吸收速率大于骨形成速率,导致骨量丢失,进而诱发骨质疏松症。OPG/RANKL/RANK 信号通路是介导免疫系统与骨质疏松症的关键信号通路。补体系统的 C3 能够通过 OPG/RANKL/RANK 信号通路影响破骨细胞的分化,而其他免疫系统成分如 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及一些炎症因子均能够通过多种途径影响骨吸收与骨形成。然而,目前关于 C3 对骨代谢的影响及其作用机制的研究结果还存在较大分歧,仍需进一步深入研究。

参考文献

- [1] 吕遐,扶琼.原发性骨质疏松症的研究进展与最新指南解读[J].临床内科杂志,2020,37(5):319-322.
- [2] 吴博.骨质疏松症病因的研究进展[J].医学食疗与健康,2020,18(7):198.
- [3] DU J K, YANG J C, HE Z H, et al. Osteoblast and osteoclast activity affect bone remodeling upon regulation by mechanical loading - induced leukemia inhibitory factor expression in osteocytes[J]. Front Mol Biosci, 2020 [2020 - 09 - 10]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2020.585056/full>.
- [4] TAKAYANAGI H. Osteoimmunology - bidirectional dialogue and inevitable union of the fields of bone and immunity[J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2020, 96(4):159-169.
- [5] WALSH M C, TAKEGAHARA N, KIM H, et al. Updating

- osteimmunology: regulation of bone cells by innate and adaptive immunity [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14 (3): 146 – 156.
- [6] VIGNESH P, RAWAT A, SHARMA M, et al. Complement in autoimmune diseases [J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 465: 123 – 130.
- [7] SATO T, ABE E, JIN C H, et al. The biological roles of the third component of complement in osteoclast formation [J]. *Endocrinology*, 1993, 133 (1): 397 – 404.
- [8] RICKLIN D, HAJISHENGALLIS G, YANG K, et al. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11 (9): 785 – 797.
- [9] MULLINS R F, RUSSELL S R, ANDERSON D H, et al. Drusen associated with aging and age – related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease [J]. *FASEB J*, 2000, 14 (7): 835 – 846.
- [10] WALPORT M J. Complement. First of two parts [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344 (14): 1058 – 1066.
- [11] AL BARI A A, AL MAMUN A. Current advances in regulation of bone homeostasis [J]. *FASEB Bioadv*, 2020, 2 (11): 668 – 679.
- [12] KOVACS B, VAJDA E, NAGY E E. Regulatory effects and interactions of the Wnt and OPG – RANKL – RANK signaling at the bone – cartilage interface in osteoarthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (18): 4653.
- [13] SATO T, ABE E, JIN C H, et al. The biological roles of the third component of complement in osteoclast formation [J]. *Endocrinology*, 1993, 133 (1): 397 – 404.
- [14] IGNATIUS A, SCHOENGRAF P, KREJA L, et al. Complement C3a and C5a modulate osteoclast formation and inflammatory response of osteoblasts in synergism with IL – 1 β [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112 (9): 2594 – 2605.
- [15] MACKAY D L, KEAN T J, BERNARDI K G, et al. Reduced bone loss in a murine model of postmenopausal osteoporosis lacking complement component 3 [J]. *J Orthop Res*, 2018, 36 (1): 118 – 128.
- [16] LUBBERS R, VAN SCHAAARENBURG R A, KWEKKEBOOM J C, et al. Complement component C1q is produced by isolated articular chondrocytes [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28 (5): 675 – 684.
- [17] KUO S J, WANG F S, SHEEN J M, et al. Complement component C3: serologic signature for osteogenesis imperfecta. Analysis of a comparative proteomic study [J]. *J Formos Med Assoc*, 2015, 114 (10): 943 – 949.
- [18] MATSUOKA K, PARK K A, ITO M, et al. Osteoclast – derived complement component 3a stimulates osteoblast differentiation [J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29 (7): 1522 – 1530.
- [19] SUZUKI M, HASHIZUME M, YOSHIDA H, et al. Intercellular adhesion molecule – 1 on synovial cells attenuated interleukin – 6 – induced inhibition of osteoclastogenesis induced by receptor activator for nuclear factor kappaB ligand [J]. *Clin Exp Immunol*, 2011, 163 (1): 88 – 95.
- [20] TU Z D, BU H, DENNIS J E, et al. Efficient osteoclast differentiation requires local complement activation [J]. *Blood*, 2010, 116 (22): 4456 – 4463.
- [21] FATTABI F, FRYDRYCH L M, BIAN G, et al. Role of complement C5a and histones in septic cardiomyopathy [J]. *Mol Immunol*, 2018, 102: 32 – 41.
- [22] GENDRON S, BOISVERT M, CHETOUI N, et al. α 1 β 1 integrin and interleukin – 7 receptor up – regulate the expression of RANKL in human T cells and enhance their osteoclastogenic function [J]. *Immunology*, 2008, 125 (3): 359 – 369.
- [23] WEITZMANN M N, OFOTOKUN I. Physiological and pathophysiological bone turnover – role of the immune system [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12 (9): 518 – 532.
- [24] MASUZAW T, MIYAURA C, ONOE Y, et al. Estrogen deficiency stimulates B lymphopoiesis in mouse bone marrow [J]. *J Clin Invest*, 1994, 94 (3): 1090 – 1097.
- [25] PAN M X, HONG W, YAO Y, et al. Activated B lymphocyte inhibited the osteoblastogenesis of bone mesenchymal stem cells by Notch signaling [J]. *Stem Cells Int*, 2019 [2020 – 09 – 10]. <https://www.hindawi.com/journals/sci/2019/8150123/>.
- [26] ZHANG W J, DANG K, HUAI Y, et al. Osteoimmunology: the regulatory roles of T lymphocytes in osteoporosis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 465.
- [27] ZHAO J J, WU Z F, YU Y H, et al. Effects of interleukin – 7/interleukin – 7 receptor on RANKL – mediated osteoclast differentiation and ovariectomy – induced bone loss by regulating c – Fos/c – Jun pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233 (9): 7182 – 7194.
- [28] GENDRON S, BOISVERT M, CHETOUI N, et al. Alpha1 beta1 integrin and interleukin – 7 receptor up – regulate the expression of RANKL in human T cells and enhance their osteoclastogenic function [J]. *Immunology*, 2008, 125 (3): 359 – 369.

(收稿日期: 2020-12-28 本文编辑: 吕宁)