

# 骨保护素 / 核因子 $\kappa$ B 受体活化因子 / 核因子 $\kappa$ B 受体活化因子配体调节骨代谢及其靶向治疗在口腔领域的应用

周 静, 张 钊

<https://doi.org/10.12307/2024.341>

投稿日期: 2023-05-06

采用日期: 2023-06-05

修回日期: 2023-06-17

在线日期: 2023-07-01

中图分类号:

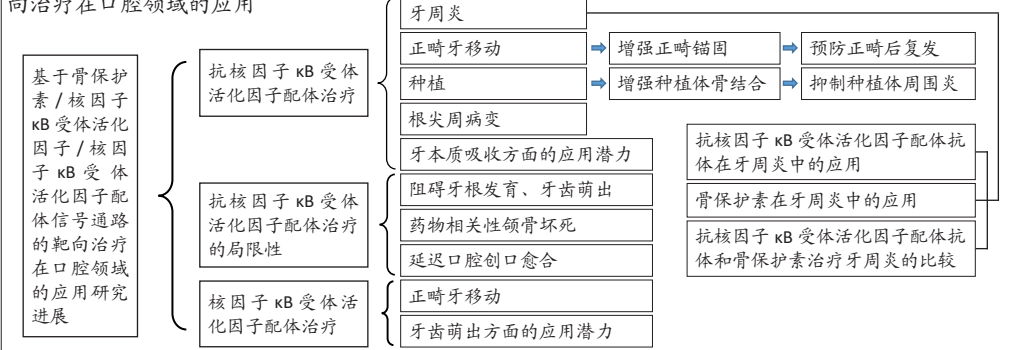
R459.9; R318; R78

文章编号:

2095-4344(2024)23-03736-07

文献标识码: A

文章快速阅读: 基于骨保护素 / 核因子  $\kappa$ B 受体活化因子 / 核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体信号通路靶向治疗在口腔领域的应用



文题释义:

**骨保护素/核因子 $\kappa$ B受体活化因子/核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体信号通路:** 是破骨细胞发育的中枢调节因子, 与牙槽骨改建密切相关, 核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体通过与核因子 $\kappa$ B受体活化因子结合促进破骨细胞活化和牙槽骨吸收, 骨保护素通过竞争性结合核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体阻断核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体与核因子 $\kappa$ B受体活化因子作用, 从而抑制破骨细胞活化和骨吸收。

**抗核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体治疗:** 核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体特异性抑制剂(抗核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体抗体、骨保护素)通过与核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体结合, 阻断核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体与核因子 $\kappa$ B受体活化因子作用, 从而抑制核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体的骨吸收活性。

摘要

**背景:** 骨保护素/核因子 $\kappa$ B受体活化因子/核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体是偶联破骨细胞、成骨细胞分化和活化的重要细胞因子, 是调节骨代谢的关键因子, 影响着免疫系统、骨的再生和重塑, 与牙槽骨的生理性及病理性改建密切相关。

**目的:** 分析总结骨保护素/核因子 $\kappa$ B受体活化因子/核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体信号通路对牙槽骨改建的影响及其靶向治疗在口腔领域应用研究中的进展。

**方法:** 检索中国知网及PubMed数据库收录的相关文献。中文检索词为“骨保护素, 抗RANKL抗体, 核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体, 牙周炎, 正畸牙移动, 种植, 牙齿萌出, 根尖周病变, 牙槽骨吸收”, 英文检索词为“OPG, anti-RANKL antibody, RANKL, periodontitis, orthodontic tooth movement, implant, tooth eruption, periapical lesion, alveolar bone resorption”, 最终纳入63篇文献进行归纳总结。

**结果与结论:** ①抗核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体通过靶向抑制破骨细胞形成和牙槽骨吸收来治疗口腔疾病; ②局部和全身抗核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体治疗可以抑制牙周炎、种植体周围炎、根尖周病变的进展, 且其在预防正畸后复发、增强正畸支抗和种植体骨结合方面也发挥重要作用; ③核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体通过靶向促进破骨细胞分化来治疗口腔疾病; ④核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体治疗可以加速正畸牙移动、缩短治疗周期、减少正畸并发症的发生; ⑤虽然抗核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体治疗存在局限性, 但是可以通过合理应用如应用前排除危险因素, 应用期间定期口腔维护、避免创伤性牙槽手术等措施来规避。

**关键词:** 抗核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体; 骨保护素; 抗核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体抗体; 核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体; 牙槽骨吸收

## Osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor kappa-B/receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand and the application of relevant target therapy in oral medicine

Zhou Jing, Zhang Zhao

Department of Prosthodontics, Hebei Key Laboratory of Stomatology, Hebei Clinical Research Center for Oral Diseases, School and Hospital of Stomatology, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China

Zhou Jing, Master candidate, Physician, Department of Prosthodontics, Hebei Key Laboratory of Stomatology, Hebei Clinical Research Center for Oral Diseases, School and Hospital of Stomatology, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China

**Corresponding author:** Zhang Zhao, MD, Associate chief physician, Department of Prosthodontics, Hebei Key Laboratory of Stomatology, Hebei Clinical Research Center for Oral Diseases, School and Hospital of Stomatology, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China

河北医科大学口腔医学院·口腔医院修复科, 河北省口腔医学重点实验室, 河北省口腔疾病临床医学研究中心, 河北省石家庄市 050017

第一作者: 周静, 女, 1997年生, 河北省衡水市人, 汉族, 河北医科大学在读硕士, 医师, 主要从事口腔修复学方面的研究。

通讯作者: 张钊, 博士, 副主任医师, 河北医科大学口腔医学院·口腔医院修复科, 河北省口腔医学重点实验室, 河北省口腔疾病临床医学研究中心, 河北省石家庄市 050017

<https://orcid.org/0000-0002-8946-720X> (周静); <https://orcid.org/0000-0002-0419-9788> (张钊)

**基金资助:** 河北省财政厅老年病防治科研项目 (361029), 项目负责人: 张钊; 河北省财政厅 2020 年政府资助临床医学优秀人才培养项目带头人 (2020048149-2), 项目负责人: 张钊; 河北省卫生健康委员会医学科学研究课题计划指令性课题 (20190098), 项目负责人: 张钊

引用本文: 周静, 张钊. 骨保护素 / 核因子  $\kappa$ B 受体活化因子 / 核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体调节骨代谢及其靶向治疗在口腔领域的应用 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(23):3736-3742.



## Abstract

**BACKGROUND:** Osteoprotegerin (OPG)/receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B (RANK)/receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL) are important cytokines for coupling osteoclast and osteoblast differentiation and activation, and are key factors for regulating bone metabolism, which affect the immune system, bone regeneration and remodeling, and are closely related to the physiological and pathological remodeling of the alveolar bone.

**OBJECTIVE:** To analyze the effects of the OPG/RANK/RANKL signaling pathway on alveolar bone remodeling and the progress in its targeted therapy application in the dental field.

**METHODS:** We searched relevant articles included in CNKI and PubMed databases with the keywords of "OPG, anti-RANKL antibody, RANKL, periodontitis, orthodontic tooth movement, implant, tooth eruption, periapical lesion, alveolar bone resorption" in Chinese and English, respectively. A total of 63 articles were finally included for review.

**RESULTS AND CONCLUSION:** Anti-RANKL therapy can treat oral diseases by targeting the inhibition of osteoclast formation and alveolar bone absorption. Local and systemic anti-RANKL therapy can inhibit the progression of periodontitis, peri-implantitis and periapical lesions, and it also plays an important role in preventing orthodontic relapse, strengthening orthodontic anchorage and implant osseointegration. RANKL therapy can treat oral diseases by promoting osteoclast differentiation and alveolar bone absorption. RANKL treatment can accelerate orthodontic tooth movement, shorten the treatment cycle and reduce the incidence of orthodontic complications. Although there are limitations in anti-RANKL therapy, they can be avoided by rational applications, such as excluding local and systemic risk factors before treatment, regular oral maintenance and avoiding traumatic alveolar surgery as much as possible during treatment.

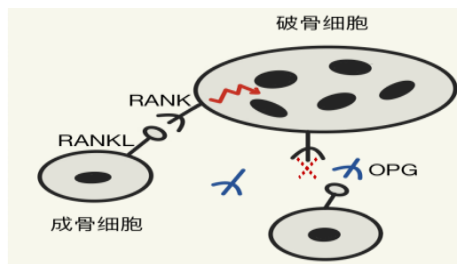
**Key words:** anti-receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand; osteoprotegerin; anti-receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand antibody; receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand; alveolar bone resorption

**Funding:** Hebei Provincial Department of Finance Scientific Research Project on Prevention and Treatment of Geriatric Diseases, No. 361029 (to ZZ); 2020 Government-funded Clinical Medicine Excellent Talent Training Project of Hebei Provincial Department of Finance, No. 2020048149-2 (to ZZ); Hebei Provincial Health and Health Commission Medical Science Research Project Program, No. 20190098 (to ZZ)

**How to cite this article:** ZHOU J, ZHANG Z. Osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor kappa-B/receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand and the application of relevant target therapy in oral medicine. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2024;28(23): 3736-3742.

## 0 引言 Introduction

骨保护素 (osteoprotegerin, OPG)/核因子  $\kappa$ B 受体活化因子 (receptor activator of NF- $\kappa$ B, RANK)/核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体 (receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand, RANKL) 是偶联破骨细胞、成骨细胞分化和活化的重要细胞因子,是调节骨代谢的关键因子<sup>[1]</sup>,与牙槽骨的生理性及病理性改建密切相关。RANKL 是一种由成骨细胞表达、定位于细胞表面的跨膜蛋白,与破骨细胞表面的受体 RANK 特异性结合<sup>[2]</sup>,通过一系列细胞内信号通路促进破骨细胞活化和骨吸收<sup>[3]</sup>。OPG 由成骨细胞分泌,其作为 RANKL 的诱饵受体,可与 RANK 竞争性结合 RANKL,从而阻断 RANK 和 RANKL 之间的相互作用,抑制破骨细胞活化和骨吸收<sup>[4]</sup>,见图 1。生理性牙槽骨重塑依赖于 RANKL 和 OPG 之间的平衡。当 RANKL 表达增加、OPG 表达降低时,骨吸收相对于骨形成增加;反之,骨形成相对于骨吸收增加,均会导致牙槽骨病理性改建。许多研究表明,可以通过改变 RANKL/OPG 比值的治疗措施来解决骨重塑问题<sup>[5]</sup>。因此,近年来越来越多的学者将其应用于口腔领域,以期治疗口腔疾病。文章就 OPG/RANK/RANKL 信号通路对牙槽骨改建的影响及其靶向治疗在牙周炎、正畸牙移动、种植体骨结合和牙齿萌出等口腔领域的应用研究进展进行综述。



图注: RANKL 与 RANK 结合后,向破骨细胞传递信号,促进破骨细胞活化和骨吸收; RANKL 与 OPG 结合后,阻断了 RANKL 与 RANK 结合,抑制了破骨细胞活化和骨吸收

图 1 | 骨保护素 (OPG)/核因子  $\kappa$ B 受体活化因子 (RANK)/核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体 (RANKL) 作用机制

## 1 资料和方法 Data and methods

## 1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 由第一作者在 2023 年 4 月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 2003 年 8 月至 2023 年 4 月。

1.1.3 检索数据库 中国知网和 PubMed 数据库。

1.1.4 检索词 中文检索词:“骨保护素,抗 RANKL 抗体,核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体,牙周炎,正畸牙移动,种植,牙齿萌出,根尖周病变,牙槽骨吸收”;英文检索词:“OPG, anti-RANKL antibody, RANKL, periodontitis, orthodontic tooth movement, implant, tooth eruption, periapical lesion, alveolar bone resorption”;中文检索词的逻辑组配:“骨保护素/抗 RANKL 抗体/核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体+牙周炎/正畸

牙移动/种植/牙齿萌出/根尖周病变/牙槽骨吸收”;英文检索词的逻辑组配:“OPG/anti-RANKL antibody/RANKL+periodontitis/orthodontic tooth movement/implant/tooth eruption/periapical lesion/alveolar bone resorption”。

1.1.5 检索文献类型 研究原著、综述、论著及荟萃分析等。

1.1.6 手工检索情况 无。

1.1.7 检索策略 以 PubMed 数据库检索策略为例,见图 2。

```
#1 OPG [Title/Abstract]
#2 anti-RANKL antibody [Title/Abstract]
#3 RANKL [Title/Abstract]
#4 #1 OR #2 OR #3
#5 periodontitis [Title/Abstract]
#6 orthodontic tooth movement [Title/Abstract]
#7 implant [Title/Abstract]
#8 tooth eruption [Title/Abstract]
#9 periapical lesion [Title/Abstract]
#10 alveolar bone resorption [Title/Abstract]
#11 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
#12 #4 AND #11
```

图 2 | PubMed 数据库检索策略

1.1.8 检索文献量 共检索到文献 1 870 篇,其中中文文献 336 篇,英文文献 1 533 篇,法文文献 1 篇。

## 1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 根据文章题目及摘要进行初步筛选,通过文献泛读和精读后提炼出与文章相关的研究原著、综述、论著及荟萃分析。

1.2.2 排除标准 排除研究目的及内容与此研究无关、重复性及陈旧性的文献。

1.3 质量评估和数据的提取 共检索到 1 870 篇相关文献,其中中文文献 336 篇,英文文献 1 533 篇,法文文献 1 篇。选择与内容相关性大并具有价值的文献进行分析讨论,排除与研究目的相关性差、内容陈旧及重复的文献 1 807 篇,按入选标准严格筛选后最终纳入 63 篇符合标准的文献进行综述,见图 3。

## 2 结果 Results

2.1 抗 RANKL 治疗在口腔领域的应用 抗 RANKL 抗体和 OPG 是 RANKL 的特异性抑制剂<sup>[6]</sup>,其通过与 RANKL 结合直接靶向调节 RANK-RANKL 系统,抑制破骨细胞分化,从而达到抑制骨吸收的目的。抗 RANKL 治疗在口腔领域有广泛应用,近年来研究热点主要集中于牙周炎、正畸牙移动和种植修复等方面。

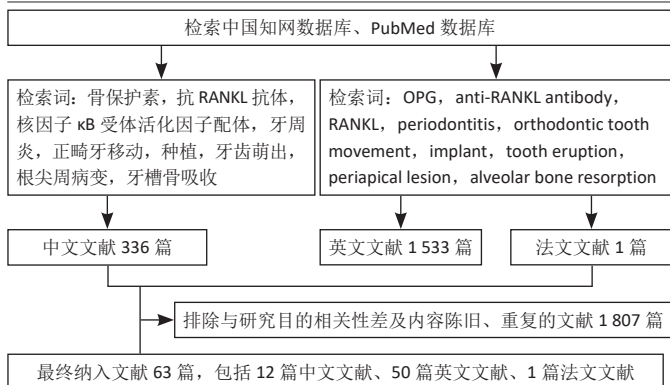


图 3 | 文献筛选流程图

**2.1.1 抗 RANKL 治疗在牙周炎中的应用** 牙周炎是由菌斑生物膜所引起的牙周组织感染性疾病, 可导致牙周支持组织的破坏(附着丧失、牙周袋形成和牙槽骨吸收), 是成人牙齿丧失的首要原因。TEODORESCU 等<sup>[7]</sup>和 BELIBASAKIS 等<sup>[8]</sup>研究发现, 与健康受试者相比, 牙周炎患者牙龈组织、龈沟液、唾液和血液中的 RANKL 和 RANKL/OPG 比值均显著升高, 且该变化与局部炎症状态相关。BELIBASAKIS 等<sup>[8]</sup>研究还发现牙周炎患者在接受常规牙周治疗前后 RANKL/OPG 比值无明显变化, 推测治疗后该比值居高不下可能是骨吸收的分子机制仍然活跃, 有疾病复发的风险。因此, BELIBASAKIS 等<sup>[8]</sup>认为可能需要额外的辅助治疗来降低 RANKL/OPG 比值, 从而抑制牙槽骨破坏。大量研究表明可以通过局部或全身应用抗 RANKL 抗体和 OPG 来实现。

(1) 抗 RANKL 抗体在牙周炎中的应用: 抗 RANKL 抗体可以通过阻断和减少牙周组织中的 RANKL 表达来抑制牙槽骨吸收。

**局部应用抗 RANKL 抗体:** LIN 等<sup>[9]</sup>研究发现, 在建立大鼠实验性牙周炎模型过程中, 牙龈可溶性 RANKL 浓度和骨丢失之间存在显著的相关性, 在牙周炎建模期间于大鼠上颌腭侧牙龈注射抗 RANKL 抗体后, 可显著降低牙龈可溶性 RANKL 的表达、抑制牙槽骨吸收。LIN 等<sup>[10]</sup>随后在小鼠实验性牙周炎模型中再次证实了这一结论, 其通过在小鼠牙龈乳头注射抗 RANKL 抗体来治疗牙周炎, 结果显示牙龈组织中 RANKL/OPG 比值显著降低, 牙槽骨吸收明显减少, 差异有显著性意义。

**全身应用抗 RANKL 抗体:** KURITANI 等<sup>[11]</sup>在实验性牙周炎小鼠腹腔注射抗 RANKL 抗体后有效抑制了牙槽骨破坏, 同时也避免了牙根暴露。

(2) OPG 在牙周炎中的应用: OPG 作为 RANKL 的另一种特异性抑制剂, 也可以通过与 RANKL 直接结合来阻断和减少组织中的 RANKL, 从而抑制牙周骨吸收。

**局部应用 OPG:** 钟雯怡等<sup>[12]</sup>在实验性牙周炎大鼠牙周袋内注射重组人骨保护素治疗后, 牙槽骨中 OPG 的表达水平明显高于治疗前, 同时 RANKL 的表达水平明显低于治疗前, RANKL/OPG 比值显著降低, 牙槽骨吸收明显减少, 差异有显著性意义 ( $P < 0.05$ )。

**全身应用 OPG:** JIN 等<sup>[13]</sup>为了研究全身给药 OPG 对牙槽骨吸收的影响, 采用结扎诱导大鼠牙周炎模型, 实验组通过皮下注射重组人骨保护素融合蛋白进行治疗, 结果表明全身应用 OPG 可显著抑制破骨细胞形成, 从而抑制牙槽骨吸收 ( $P < 0.05$ )。

(3) 抗 RANKL 抗体和 OPG 治疗牙周炎的比较: HAN 等<sup>[14]</sup>研究结果显示牙龈卟啉单胞菌感染导致的牙周骨吸收依赖于 RANKL, 并随 RANKL 表达的上调而加重, 在牙龈卟啉单胞菌感染后的大鼠牙龈乳头分别注射抗 RANKL 抗体和骨保护素后, 均可显著降低牙龈可溶性 RANKL 的表达, 抑制破骨细胞形成, 从而抑制牙周骨吸收; 与对照组(未给药组)相比, 局部注射抗 RANKL 抗体 (1 μg/位点) 抑制牙槽骨吸收 ( $P < 0.05$ ), 且局部注射 OPG (0.5 μg/位点) 同样也抑制了牙槽骨吸收 ( $P < 0.01$ ), 此结果提示相同剂量的 OPG 在治疗牙周炎方面可能比抗 RANKL 抗体有更强的骨吸收抑制作用。

然而, 林晓萍等<sup>[15]</sup>研究显示局部注射相同剂量的抗 RANKL 抗体 (1 μg/位点) 和 OPG (1 μg/位点) 在治疗牙周炎方面有相似的骨吸收抑制作用。由此可见, 抗 RANKL 抗体和 OPG 在牙周炎的治疗效果上是否存在差异具有一定争议, 有待进一步研究。

以上研究表明, 局部和全身应用抗 RANKL 抗体和 OPG 均可预防和治理牙周炎相关的牙槽骨破坏, 相关研究见表 1。

**2.1.2 抗 RANKL 治疗在正畸牙移动中的应用** 正畸治疗主要是通过矫治器对牙齿和颌骨施加一定的力, 在力的作用下牙齿周围支持组织与颌骨组织改建、重塑, 从而实现牙齿和颌骨的移动。然而, 在矫治过程中, 任何施加于矫治牙的力, 必然引起等力的反作用, 往往伴随着不良的牙齿移动。鉴于牙齿移动在细胞水平上受到破骨细胞活性的调控, 破骨细胞形成、分化和活化在分子水平上又受到 OPG/RANK/RANKL 信号通路的调控, 因此, 基于该信号通路对破骨细胞进行生物调控可能为正畸治疗过程中调节牙齿移动和改善锚固控制提供一个可行的选择<sup>[16]</sup>。

(1) 增强正畸锚固: 抗 RANKL 抗体应用方面, YOSHIMATSU 等<sup>[17]</sup>首先给实验组小鼠腹腔注射抗 RANKL 抗体, 随后进行正畸牙齿移动, 加力 10 d 后, 对移动牙齿周围的组织进行组织学评估, 结果表明经抗体治疗的小鼠破骨细胞形成及牙齿移动受到了抑制, 同时也避免了牙齿移动过程中的牙根吸收。OPG 应用方面, KELES 等<sup>[18]</sup>通过构建小鼠正畸牙移动模型来探索皮下注射 OPG 对牙槽骨吸收和牙齿移动的影响, 结果表明全身应用 OPG 可以减少压力侧破骨细胞形成、抑制牙槽骨吸收, 从而抑制牙齿移动, 起到增强正畸锚固的作用。国内外大量研究表明局部应用 OPG 也能有效抑制破骨细胞的生成, 从而改善骨量和正畸锚固效果<sup>[19-25]</sup>。

不同浓度 OPG 的比较, 陈雁南等<sup>[23-24]</sup>为了研究局部注射不同浓度 OPG 对大鼠正畸牙移动的影响, 实验组于大鼠上颌第一磨牙腭侧黏骨膜下注射不同浓度的 OPG, 结果表明高浓度 OPG 比低浓度 OPG 在抑制破骨细胞形成及牙齿移动方面的效果更显著。DUNN 等<sup>[25]</sup>研究也表明与低剂量 OPG 组相比, 局部注射高剂量 OPG 能显著抑制牙齿的移动, 然而局部注射 OPG 不仅抑制了靠近注射部位的牙齿移动, 还抑制了远处理想的牙齿移动。

不同给药形式 OPG 的比较, 为精准控制正畸牙移动, 研究人员在 OPG 的给药形式方面进行了探索, SYDORAK 等<sup>[16]</sup>开发了一种局部释放 OPG 的系统即微球封装 OPG, 以增强正畸锚固, 而不抑制远处理想的牙齿移动, 并比较了局部单次注射微球封装 OPG、单次注射非封装 OPG 和多次注射高剂量非封装 OPG 对正畸力作用下支抗牙的锚固效果, 结果表明单次注射微球封装 OPG 可显著增强正畸锚固, 而单次注射非封装 OPG 则没有。虽然多次注射高剂量非封装 OPG 也可增强正畸锚固, 但与此同时也抑制了远处理想的牙齿移动, 并改变了牙槽骨和股骨骨质量参数, 而单次注射封装的 OPG 仅抑制靠近注射部位的牙齿移动, 说明 OPG 的微球封装可以控制药物的释放, 并增强了部位特异性的正畸锚固, 而没有全身的不良反应。随着进一步的改进, 这种药物传递系统可以适用于广泛的正畸生物治疗。

综上所述, OPG 在增强正畸锚固过程中的给药途径、给药剂量及给药形式存在一定争议, 有待进一步研究证实。

(2) 预防正畸后复发: HUDSON 等<sup>[26]</sup>研究首次证明, RANK/RANKL/OPG 轴对破骨细胞活性的调节在牙槽骨成熟和正畸后的稳定性中起着关键作用, 通过多次局部注射 OPG 可显著减少正畸后复发, 不仅能预防靠近注射部位牙齿的复发, 而且能预防远离注射部位牙齿的复发, 但多次注射对全身骨代谢有一定影响。

为避免多次注射对全身的影响, SCHNEIDER 等<sup>[27]</sup>通过在大鼠正畸后模型中单次局部注射 OPG 来预防正畸后复发, 结果表明单次局部注射 OPG 可有效预防正畸后复发, 且对全身骨代谢的影响小, 但单次局部注射只能预防靠近注射部位牙齿复发, 而不能预防远离注射部位牙齿复发。因此, OPG 在预防正畸后复发过程中的给药剂量及作用范围有待进一步研究。

这些研究表明, OPG 和抗 RANKL 抗体有潜力作为一种安全有效的药理学手段来控制破骨细胞的分化和活化, 用于在正畸牙齿移动过程中保持锚固和防止正畸后复发, 相关研究见表 2。

**2.1.3 抗 RANKL 治疗在种植修复中的应用** 目前, 种植义齿已成为牙列缺损或缺失的主要修复方式之一。种植义齿是将替代天然牙根的种植体植入颌骨, 获取类似于牙固位支持的修复体。骨结合是种植体-骨界面的正常愈合, 是现代牙种植技术和口腔种植学成功的生物学基础, 未达到骨结合的种植体无法行使咀嚼功能<sup>[28]</sup>。此外, 由于种植体缺少天然牙

表 1 | 抗 RANKL 治疗在牙周炎中的应用相关研究

药物	参考文献	动物品系	性别	年龄	体质量	给药部位	给药剂量	给药时间	实验周期	主要结果
抗 RANKL 抗体	2011, LIN <sup>[9]</sup>	大鼠	Rowett	雌	2 个月	不详	腭侧牙龈 0.015 μg/3 位点	第 -1, 1, 3 天注射, 共 3 次	10 d	牙龈 RANKL 表达、牙周骨吸收与对照组 (未给药组) 相比差异均无显著性意义 牙龈 RANKL 表达 ↓, 牙周骨吸收 ↓
	2014, LIN <sup>[10]</sup>	小鼠	C57BL/6	不详	8-10 周	不详	牙龈乳头 1 μg/ 位点	第 15, 17, 21 天注射, 共 3 次	28 d	牙龈 RANKL 表达 ↓, RANKL/OPG 比值 ↓, 牙槽骨吸收 ↓
	2018, KURITANI <sup>[11]</sup>	小鼠	C57BL/6J	雄	8 周	不详	腹腔 3 mg/kg	单次注射	2 周	牙槽骨吸收 ↓, 牙根暴露 ↓
OPG	2015, 钟雯怡 <sup>[12]</sup>	大鼠	Wistar	雄	6 周	197.4 g	牙周袋 10 mg/kg	共注射 2 次, 注射间隔 3 d	9 周	牙槽骨 OPG 表达 ↑, RANKL 表达 ↓, RANKL/OPG 比值 ↓, 牙槽骨吸收 ↓
	2007, JIN <sup>[13]</sup>	大鼠	SD	雄	不详	250-300 g	皮下 10 mg/kg, 每周 2 次	3 周, 6 周	3 周, 6 周	破骨细胞 ↓, 牙槽骨吸收 ↓
抗 RANKL 抗体和 OPG 比较	2013, HAN <sup>[14]</sup>	大鼠	Rowett	雌	2-3 个月	不详	腭侧牙龈乳头 抗体: 1 μg/ 位点, 3 位点 OPG: 0.5 μg/ 位点, 3 位点	第 5, 9, 14 天注射, 共 3 次	28 d	破骨细胞 ↓ (抗体组 P < 0.01; OPG 组 P < 0.01); 牙槽骨吸收 ↓ (抗体组: P < 0.05; OPG 组: P < 0.01)
	2009, 林晓萍 <sup>[15]</sup>	大鼠	Rowett	雌	3 个月	不详	牙龈乳头 抗体: 1 μg/ 位点 OPG: 1 μg/ 位点	第 5, 9, 14 天注射, 共 3 次	4 周	牙龈 RANKL 表达 ↓ (抗体组 P < 0.05; OPG 组 P < 0.05); 牙周骨吸收 ↓ (抗体组 P < 0.05; OPG 组 P < 0.05)

表注: OPG 为骨保护素; RANK 为核因子 κB 受体活化因子; RANKL 为核因子 κB 受体活化因子配体。“P < 0.05”: 与对照组 (未给药组) 相比差异有显著性意义; “↓”: 与对照组相比显著减少 (差异有显著性意义); “↑”: 与对照组相比显著增加 (差异有显著性意义)

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<sup>[29]</sup>。KAPASA 等<sup>[9]</sup>回顾以往文献总结得出,增加种植体周围 OPG 表达或 OPG/RANKL 比值可以降低种植失败率,有效抑制种植后并发症的发生。

(1) 增强种植体骨结合: BERNHARDSSON 等<sup>[30]</sup>首先通过手术给大鼠植入种植体,随后实验组皮下注射 OPG,4 周后经影像学 and 生物力学分析表明 OPG 显著改善了种植体周围骨结合,增强了种植体稳定性并增加了骨量,有效改善了骨微结构。LIU 等<sup>[31]</sup>研究发现皮下注射 OPG 在增强骨质疏松大鼠种植体骨结合、改善骨小梁微结构方面同样有效。然而,CHOI 等<sup>[32]</sup>研究发现皮下注射 OPG 不但不能改善兔种植体周围骨体积和骨结合,还减少了多孔种植体的骨长入。因此,需要进一步的研究来探索 OPG 在种植体骨结合方面的具体作用机制。

(2) 抑制种植体周围炎: PAN 等<sup>[33]</sup>通过局部牙龈注射抗 RANKL 抗体来治疗小鼠种植体周围炎,结果表明注射抗体后显著降低了牙龈组织中 RANKL mRNA 的表达、抑制了牙槽骨丢失。

总而言之,抗 RANKL 治疗在增强种植体骨结合、预防和治疗种植后并发症等方面具有远大前景,相关研究见表 3。

2.1.4 抗 RANKL 治疗在根尖周病变中的应用 抗 RANKL 治疗在靶向抑制破骨细胞生成、抑制根尖周骨吸收方面具有潜在优势。LIU 等<sup>[34]</sup>研究提示可以通过降低 RANKL/OPG 比值来减少破骨细胞的数量和骨吸收面积,从而抑制大鼠根尖周病变的进展。IKEDA 等<sup>[35]</sup>在诱导小鼠根尖周炎过程中,实验组每周于腹腔内注射一次抗 RANKL 抗体,3 周后经显微计算机断层成像和组织学分析表明抗 RANKL 抗体以剂量依赖的方式抑制根尖周病变的增大,其通过减少根尖周组织中破骨细胞的数量以及炎症细胞的浸润来抑制根尖周骨吸收。该研究表明全身应用 RANKL 抑制剂可以分布到颌骨的局部炎症区域从而抑制根尖周病变的进展。因此,抗 RANKL 治疗很有可能在未来作为根尖周病变常规根管治疗的辅助疗法。

2.1.5 抗 RANKL 治疗在牙本质吸收方面的应用潜力 恒牙在发育、稳态和衰老过程中很少发生牙本质吸收,而在目前的牙齿再植模型中,所有样本都存在牙本质吸收。研究发现 RANKL/OPG 比值的增加与牙本质和牙根吸收相关<sup>[36-37]</sup>。CHEN 等<sup>[38]</sup>研究表明牙髓损伤如牙齿再植,会刺激牙髓细胞产生促炎因子,进而激活 RANKL,导致牙本质吸收。ZHENG 等<sup>[37]</sup>研究发现牙髓间充质细胞在稳态下高表达 OPG、低表达 RANKL,从而减弱牙本质吸收,而大鼠脱位牙在逆行牙髓摘除术、牙再植后,牙周膜细胞及牙槽骨细胞可通过根尖孔迁移至根管内,由于其高表达 RANKL、低表达 OPG,从而导致牙本质吸收。

尽管目前还没有研究将抗 RANKL 治疗应用于牙本质吸收,但由于其可以靶向调节 OPG/RANK/RANKL 系统,因此通过抗 RANKL 治疗来抑制牙本质吸收在未来是一种可能的选择。

## 2.2 抗 RANKL 治疗的局限性

2.2.1 阻碍牙根发育、牙齿萌出 牙齿萌出过程实际上是牙槽骨改建的过程,既有冠方破骨细胞骨吸收以形成萌出通道,又有根方成骨细胞骨形成以提供支持和萌出动力,OPG/RANK/RANKL 信号通路在这一过程中起到了至关重要的作用。GAMA 等<sup>[39]</sup>研究表明在新生小鼠皮下注射抗 RANKL 抗体后,可阻断 RANK/RANKL 之间的相互作用,抑制破骨细胞形成和活化,从而导致磨牙牙根发育和牙齿萌出停滞。然而,ISAWA 等<sup>[40]</sup>研究结果显示,尽管皮下注射抗 RANKL 抗体通过阻断 RANK/RANKL 信号通路显著减少了破骨细胞的形成,但并没有影响正常的牙齿萌出。LÉZOT 等<sup>[41]</sup>研究发现牙齿萌出受抗 RANKL 抗体剂量及受试小鼠品系的影响,不受给药间隔长短的影响。研究显示低剂量抗 RANKL 抗体组表现出正常的牙齿萌出,高剂量抗 RANKL 抗体组的牙齿萌出受到抑制,且随剂量增大,受抑制的牙齿数目增多。因此,推测可能通过减少抗 RANKL 抗体的给药剂量来降低对牙齿萌出的影响,相关研究见表 4。

2.2.2 药物相关性颌骨坏死 药物相关性颌骨坏死是一种与骨吸收抑制药物或抗血管生成药物治疗相关的严重不良反应,主要临床表现为颌骨坏死,经常发生在牙槽外科手术如拔牙后,此外,其危险因素还包括牙周炎、吸烟、糖尿病等<sup>[42-44]</sup>。

大量研究发现 RANKL 抑制剂如 OPG、抗 RANKL 抗体等通过抑制破骨细胞分化,导致死骨堆积,同时抑制新骨形成,从而增加药物相关性颌骨坏死的发病率,且与给药剂量呈相关性<sup>[45-48]</sup>,有研究显示在停止使用 RANKL 抑制剂后,破骨细胞的数量可以完全恢复,从而逆转小鼠颌骨坏死的特征<sup>[46]</sup>。

潘剑等<sup>[49]</sup>、ALROWIS 等<sup>[50]</sup>和 KAWAHARA 等<sup>[51]</sup>结合国内外最新相关研究和近年来对药物相关性颌骨坏死的诊治经验提出,应用 RANKL 抑制剂前应完善口腔检查,排除局部危险因素如拔牙、龋病等,应用过程中应建立良好的口腔卫生习惯、定期口腔检查与维护、尽量避免创伤性牙槽手术,必要时需采取预防性治疗如牙拔除术前预防性使用抗生素、暂时停用 RANKL 抑制剂,术中保护骨组织、微创拔牙、及时关闭创口,术后规范护理、保持口腔卫生等措施,这样即可预防药物相关性颌骨坏死的发生。

2.2.3 延迟口腔创口愈合 KUROSHIMA 等<sup>[52]</sup>研究发现每 3 周皮下注射 5 mg/kg 抗 RANKL 抗体,治疗 9 周后通过手术形成口腔创口,术后 3 周经组织形态学分析表明抗 RANKL 抗体可延缓小鼠口腔创口的愈合,提示应用 RANKL 抑制剂过程中应尽量避免创伤性牙槽手术。

总之,应用 RANKL 抑制剂前应尽量排除局部和全身危险因素;应用过程中应严格控制给药剂量、定期口腔检查与维护、尽量避免创伤性牙槽手术、必要时需采取预防性治疗或暂时停止用药等措施来降低上述不良反应发生的风险以达到更好的应用效果。

表 2 | 抗 RANKL 治疗在正畸牙移动中的应用相关研究

参考文献	动物类型	品系	性别	年龄	体质量	药物	给药部位	给药剂量	给药时间	实验周期	主要结果	
增全 2022, YOSHIMATSU <sup>[17]</sup>	小鼠	C57BL/6J	雄	7-8 周	不详	抗 RANKL 抗体	腹腔	100 μg	单次注射	31 d	破骨细胞 ↓, 牙齿移动距离 ↓, 牙根吸收 ↓	
强身正给药 2007, KELES <sup>[18]</sup>	小鼠	C57BL/6	雄	8 周	不详	OPG	皮下	10 mg/(kg·d)	8 d	8 d	破骨细胞 ↓, 牙齿移动距离 ↓	
锚局固部给药 2020, 姜颖 <sup>[19]</sup>	大鼠	SD	雄	3 个月	280-310 g	OPG	上颌第一磨牙近侧黏骨膜下	0.05 mg/kg	单次注射	10 d 17 d 24 d 31 d	牙齿移动距离一, 破骨细胞一, 牙槽骨 RANK 表达 ↓ 牙齿移动距离 ↓, 破骨细胞 ↓, 牙槽骨 RANK 表达 ↓	
2016, FERNÁNDEZ-GONZÁLEZ <sup>[20]</sup>	大鼠	SD	雄	6 个月	420-450 g	OPG	上颌第一磨牙近远中侧黏骨膜	5 mg/kg, 每周 2 次	3 周	1 周 2 周 3 周	牙齿移动距离 ↓ 牙齿移动距离 ↓ 牙齿移动距离 ↓, 破骨细胞 ↓	
2009, 周建萍 <sup>[21]</sup>	大鼠	SD	雄	10 周	250-300 g	OPG	上颌第一磨牙近侧黏骨膜下	0.05 mg/kg	单次注射	1 d 4 d 8 d 12 d	牙齿移动距离一, 破骨细胞 ↓ 牙齿移动距离一, 破骨细胞 ↓ 牙齿移动距离 ↓, 破骨细胞 ↓ 牙齿移动距离 ↓, 破骨细胞 ↓	
2011, 陈雁南 <sup>[22]</sup>	大鼠	SD	雄	10 周	250-300 g	OPG	上颌第一磨牙近侧黏骨膜下	0.05 mg/kg	单次注射	1 d 4 d 7 d 14 d	牙齿移动距离一 牙齿移动距离一, 破骨细胞 ↓ 牙齿移动距离 ↓, 破骨细胞 ↓ 牙齿移动距离 ↓, 破骨细胞 ↓	
2011, 陈雁南 <sup>[23]</sup>	大鼠	SD	雄	10 周	≈250 g	OPG	上颌第一磨牙近侧黏骨膜下	0.05 mg/kg	单次注射	1 d 4 d 7 d 14 d 1 d 4 d 7 d 14 d	牙齿移动距离一 牙齿移动距离一, 破骨细胞 ↓ 牙齿移动距离 ↓, 破骨细胞 ↓ 牙齿移动距离 ↓, 破骨细胞一 牙齿移动距离一 牙齿移动距离一, 破骨细胞 ↓ 牙齿移动距离 ↓↓, 破骨细胞 ↓ 牙齿移动距离 ↓↓, 破骨细胞 ↓	
2012, 陈雁南 <sup>[24]</sup>	大鼠	SD	雄	10 周	250-300 g	OPG	上颌第一磨牙近侧黏骨膜下	0.05 mg/kg	单次注射	1 d 4 d 7 d 14 d 1 d 4 d 7 d 14 d 1 d 4 d 7 d 14 d	牙齿移动距离一 破骨细胞 ↓ 牙齿移动距离 ↓, 破骨细胞 ↓ 牙齿移动距离 ↓, 破骨细胞 ↓ 牙齿移动距离 ↓↓, 破骨细胞 ↓↓ 牙齿移动距离 ↓↓, 破骨细胞 ↓↓ 牙齿移动距离一 破骨细胞 ↓↓ 牙齿移动距离 ↓↓↓, 破骨细胞 ↓↓↓ 牙齿移动距离 ↓↓↓, 破骨细胞 ↓↓↓	
2007, DUNN <sup>[25]</sup>	大鼠	SD	雄	不详	250-300 g	OPG	上颌第一磨牙近中侧黏骨膜	0.5 mg/kg, 每周 2 次	5.0 mg/kg, 每周 2 次	3 d 7 d 10 d 14 d 17 d 21 d 3 d 7 d 10 d 14 d 21 d	第一磨牙移动一 第一磨牙移动 ↓ 第一磨牙移动 ↓ 第一磨牙移动 ↓ 第一磨牙移动 ↓↓, 切牙移动 ↓↓, 破骨细胞 ↓↓ 第一磨牙移动 ↓ 第一磨牙移动 ↓ 第一磨牙移动 ↓ 第一磨牙移动 ↓↓, 切牙移动 ↓↓, 破骨细胞 ↓↓	
2019, SYDORAK <sup>[16]</sup>	大鼠	SD	雄	不详	≈360 g	OPG	上颌第一磨牙近中黏膜	1 mg/kg 微球封装	1 mg/kg 非封装	5 mg/kg 非封装	单次注射 2 周 3 周 4 周 2 周 3 周 4 周 2 周 3 周 4 周	第一磨牙移动 ↓ 第一磨牙移动 ↓ 第一磨牙移动 ↓ 第一磨牙移动 ↓, 切牙移动一, 第一磨牙牙根体积一, 破骨细胞一, 血清 OPG 一, 股骨小梁参数一 第一磨牙移动一 第一磨牙移动一 第一磨牙移动一, 切牙移动一, 第一磨牙牙根体积一, 破骨细胞一, 血清 OPG 一, 股骨小梁参数一 第一磨牙移动 ↓↓ 第一磨牙移动 ↓↓ 第一磨牙移动 ↓↓, 切牙移动 ↓↓, 第一磨牙牙根体积 ↑, 破骨细胞一, 血清 OPG ↑↑, 股骨小梁参数与对照组存在显著差异
预防部正给药后复发 2012, HUDSON <sup>[26]</sup>	大鼠	SD	雄	不详	≈350 g	OPG	上颌第一磨牙近远中侧黏骨膜	1 mg/kg	第 28, 30, 32, 36, 40, 44, 48, 52 天注射	52 d (正畸移动 28 d+复发 24 d)	磨牙远中复发 ↓, 切牙复发 ↓, 血清 TRAP-5b 水平 ↓, 血清 OPG 水平 ↓ 磨牙远中复发 ↓, 切牙复发 ↓, 血清 TRAP-5b 水平 ↓, 血清 OPG 水平 ↓↓	
2015, SCHNEIDER <sup>[27]</sup>	大鼠	SD	雄	不详	不详	OPG	上颌第一磨牙远中侧黏骨膜	0.1 mg/kg 1 mg/kg	单次注射	52 d (正畸移动 28 d+复发 24 d)	磨牙远中复发 ↓, 切牙复发一, 股骨参数一 磨牙远中复发 ↓, 切牙复发一, 股骨参数一	

表注: OPG 为骨保护素; RANK 为核因子 κB 受体活化因子; RANKL 为核因子 κB 受体活化因子配体; TRAP-5b 为抗酒石酸酸性磷酸酶 5b。“一”: 与对照组 (未给药组) 相比差异无显著性意义; “↓”: 与对照组相比显著减少 (差异有显著性意义); “↓↓”: 与对照组、低剂量组相比显著减少 (差异均有显著性意义); “↓↓↓”: 与对照组、低剂量组、中剂量组相比显著减少 (差异均有显著性意义); “↑”: 与对照组相比显著增加 (差异有显著性意义); “↑↑”: 与对照组、低剂量组相比显著增加 (差异均有显著性意义)

表 3 | 抗 RANKL 治疗在种植修复中的应用相关研究

参考文献	动物类型	品系	性别	年龄	体质量	药物	给药部位	给药剂量	给药时间	实验周期	主要结论	
增强种植体骨结合	2015, BERNHARDSSON <sup>[30]</sup>	大鼠	SD	雄	10 周	260-378 g	OPG	皮下	8 mg/kg, 每周 2 次	4 周	4 周	增加了骨量, 增强了种植体骨结合
	2017, LIU <sup>[31]</sup>	大鼠	SD	雌	3 个月	不详	OPG	皮下	10 mg/kg, 每周 3 次	8 周	20 周	增加了骨量, 改善了骨小梁微结构, 增强了种植体骨结合和稳定性
	2021, CHOI <sup>[32]</sup>	兔	新西兰	雄	31 周	不详	OPG	皮下	每周 2.5 mg/kg 每周 10 mg/kg	4 周 1 周	4 周 1 周	没有改善种植体周围骨体积和骨结合且抑制了多孔种植体的骨长入
抑制种植体周围炎	2020, PAN <sup>[33]</sup>	小鼠	C57/BL6	不	4 周	不详	抗 RANKL 抗体	腭侧近远中颧乳头	1 μg	结扎后第 3, 6, 9 周 + 结扎诱导 2 周	12 周 (拔牙愈合 6 周 + 种植体愈合 4 周 + 结扎诱导 2 周)	抑制 RANKL 表达从而抑制破骨细胞形成和牙槽骨吸收

表注: OPG 为骨保护素; RANK 为核因子 κB 受体活化因子; RANKL 为核因子 κB 受体活化因子配体

表 4 | 抗 RANKL 治疗影响牙齿萌出的相关研究

参考文献	动物类型	品系	性别	年龄	体质量	药物	给药部位	给药剂量	给药时间	实验周期	主要结论
2019, GAMA <sup>[39]</sup>	小鼠	C57BL/6	不	新生	不详	抗 RANKL 抗体	皮下	不详; 第 1, 4, 7, 10 天注射, 共 4 次	10 d	39 d	阻碍牙齿萌出
2019, ISAWA <sup>[40]</sup>	小鼠	C57BL/6J	雄	1 周	3.0-5.6 g	抗 RANKL 抗体	皮下	每周 2.5 mg/kg	7 周	8 周	牙齿正常萌出
2015, LÉZOT <sup>[41]</sup>	小鼠	C57BL/6J	不	新生	不详	抗 RANKL 抗体	皮下	25 μg, 单次注射		39 d	牙齿正常萌出
								25 μg/次; 第 1, 3 天注射, 共 2 次	3 d		
								25 μg/次 (前 2 次), 50 μg/次 (第 3 次), 第 1, 3, 5 天注射, 共 3 次	5 d		阻碍牙齿萌出; 剂量增大, 受影响的牙齿数目增多
								25 μg/次 (前 2 次), 50 μg/次 (后 2 次), 第 1, 3, 5, 7 天注射, 共 4 次	7 d		
								25 μg/次 (前 2 次), 50 μg/次 (后 2 次), 第 1, 4, 7, 10 天注射, 共 4 次	10 d	13 d	阻碍牙齿萌出
										43 d	
										73 d	
										103 d	
		CD1	不	新生	不详	抗 RANKL 抗体	皮下	25 μg/次 (前 2 次), 50 μg/次 (后 2 次), 第 1, 3, 5, 7 天注射, 共 4 次	7 d	39 d	牙齿正常萌出
								25 μg/次 (前 2 次), 50 μg/次 (后 2 次), 第 1, 4, 7, 10 天注射, 共 4 次	10 d	13 d	
										43 d	
										73 d	
										103 d	

表注: RANKL 为核因子 κB 受体活化因子配体

### 2.3 RANKL 治疗在口腔领域的应用

2.3.1 RANKL 治疗在正畸牙移动中的应用 正畸治疗的平均时间在 20 个月左右<sup>[53]</sup>, 且随着治疗时间的延长, 不良反应的发生和严重程度也会增加, 例如龅齿、牙周病、牙根吸收、疼痛和不适等<sup>[54-57]</sup>。因此, 加速正畸牙移动、缩短治疗周期是目前正畸研究的主要方向之一。

CHANG 等<sup>[58]</sup>在构建大鼠正畸牙移动模型中, 实验组于大鼠上颌第一磨牙腭侧中央位点注射 RANKL 缓释剂, 2 周后经影像学和组织学分析表明局部注射 RANKL 缓释剂能有效加速正畸牙移动, 且没有发现明显的牙根吸收。这与 KANZAKI 等<sup>[59]</sup>和 IGLESIAS-LINARES 等<sup>[60]</sup>的研究结果一致, 与对照组相比, 局部 RANKL 治疗显著增加了牙周组织中 RANKL 的表达和压力侧破骨细胞的形成, 加速了牙齿移动, 且对全身没有任何影响。以上研究表明, 局部注射 RANKL 可以加速正畸牙移动, 缩短治疗周期, 从而减少正畸并发症的发生。

2.3.2 RANKL 治疗在牙齿萌出方面的应用潜力 OPG/RANK/RANKL 信号通路的异常调控会导致牙齿萌出障碍或早萌。多项研究发现 RANKL 基因敲除的小鼠无法激活 RANK/RANKL 信号通路, 表现出破骨细胞的活化障碍<sup>[61-62]</sup>, 从而影响生理性牙槽骨吸收, 造成牙槽骨肥厚性沉积, 引起严重的骨硬化症, 最终导致牙齿萌出障碍。相反, 在过表达 RANKL 的转基因小鼠中观察到牙齿早萌<sup>[63]</sup>。上述研究提示 RANKL 治疗在调节牙齿萌出方面具有应用前景。

### 3 小结与展望 Summary and prospects

3.1 既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题 OPG/RANK/RANKL 信号通路在牙槽骨改建中发挥着至关重要的作用, 是调节骨代谢的关键因子。作为骨代谢的调节器, 其对牙槽骨改建有双重作用。阻断 RANK/RANKL 通路可有效抑制破骨细胞的分化和活化, 从而抑制牙槽骨吸收, 反之, 则促进破骨细胞的形成和功能、加速牙槽骨吸收。基于该信号通

路的靶向治疗可能为临床解决牙齿萌出异常、缩短正畸疗程、加强正畸支抗、预防正畸后复发、增强种植体骨结合及牙周炎、种植体周围炎的治疗等提供参考。

目前已进行的研究仍有不足, 国内外研究均停留在实验室阶段, 尚未见涉及口腔临床应用的相关报道, 且未见基于 OPG/RANK/RANKL 信号通路的靶向治疗在口腔领域应用研究的相关综述。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 正畸牙移动、牙齿萌出、种植体骨结合等均依赖于牙槽骨的生理性改建。文章分析了 OPG/RANK/RANKL 信号通路对牙槽骨改建的关键性作用, 旨在为临床靶向治疗牙槽骨代谢性疾病提供新路径。文章首次从抗 RANKL 治疗、RANKL 治疗以及如何通过合理应用来规避抗 RANKL 治疗的局限性三方面进行综述, 并依据局部和全身给药途径进行归类, 与此同时, 还比较了不同给药浓度及药物形式的治疗效果, 以期为未来深入研究及临床应用提供坚实的基础。目前未见有该信号通路的靶向治疗在口腔领域应用研究进展方面的综述性文章。

3.3 综述的局限性 实验动物的品种、个体差异、口腔环境的复杂性、全身状况均可对牙周环境产生一定的影响, 可能会干扰到实验结果的准确性; 现有研究仍停留在实验室阶段, 其临床有效性尚需大量研究来进一步验证。

3.4 综述的重要意义 文章综述了 OPG/RANK/RANKL 信号通路的靶向治疗在口腔领域的应用研究进展, 旨在指导未来临床应用。同时也为今后相关研究提供了思路, 例如探究抗 RANKL 治疗能否预防牙齿再植后的牙本质吸收; RANKL 治疗能否促进迟萌患者牙齿萌出等其他牙槽骨代谢性疾病。随着研究的扩展和深入, 适应证范围逐渐扩大, 相关研究可进行补充。综上, 基于 OPG/RANK/RANKL 信号通路的靶向治疗在口腔领域的应用研究进行总结和分析, 以期为临床解决牙槽骨代谢性疾病提供一种可能的选择。

作者贡献: 周静是综述的主要撰写者, 负责完成相关文献资料的收集、分析总结以及综述初稿的构思设计与写作和后期的文章修改。张钊是项目的负责人, 指导论文写作与审核。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 该文撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

[1] AMIN N, BOCCARDI V, TAGHIZADEH M, et al. Probiotics and bone disorders: the role of RANK/RANK/OPG pathway. Aging Clin Exp Res. 2020;32(3):363-371.
[2] TAKEGAHARA N, KIM H, CHOI Y. RANKL biology. Bone. 2022;159:116353.
[3] UDAGAWA N, KOIDE M, NAKAMURA M, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. J Bone Miner Metab. 2021;39(1):19-26.
[4] YASUDA H. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system. J Bone Miner Metab. 2021;39(1):2-11.
[5] KAPASA ER, GIANNODIS PV, JIA X, et al. The Effect of RANKL/OPG Balance on Reducing Implant Complications. J Funct Biomater. 2017;8(4):42.
[6] YASUDA H. OPG, anti-RANKL antibody. Nihon Rinsho. 2005;63(9):1647-1653.
[7] TEODORESCU AC, MARTU I, TESLARU S, et al. Assessment of Salivary Levels of RANKL and OPG in Aggressive versus Chronic Periodontitis. J Immunol Res. 2019;2019:6195258.
[8] BELIBASAKIS GN, BOSTANCI N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. J Clin Periodontol. 2012;39(3):239-248.
[9] LIN X, HAN X, KAWAI T, et al. Antibody to receptor activator of NF-kB ligand ameliorates T cell-mediated periodontal bone resorption. Infect Immun. 2011;79(2):911-917.
[10] LIN J, BI L, YU X, et al. Porphyromonas gingivalis exacerbates ligature-induced, RANKL-dependent alveolar bone resorption via differential regulation of Toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4. Infect Immun. 2014;82(10):4127-4134.
[11] KURITANI M, SAKAI N, KARAKAWA A, et al. Anti-mouse RANKL Antibodies Inhibit Alveolar Bone Destruction in Periodontitis Model Mice. Biol Pharm Bull. 2018;41(4):637-643.
[12] 钟雯怡, 武岐山, 高丽, 等. 重组人骨保护素对牙周炎大鼠牙槽骨 RANKL-OPG 蛋白表达的影响 [J]. 重庆医学. 2015,44(14):1879-1881.
[13] JIN Q, CIRELLI JA, PARK CH, et al. RANKL inhibition through osteoprotegerin blocks bone loss in experimental periodontitis. J Periodontol. 2007;78(7):1300-1308.
[14] HAN X, LIN X, YU X, et al. Porphyromonas gingivalis infection-associated periodontal bone resorption is dependent on receptor activator of NF-kB ligand. Infect Immun. 2013;81(5):1502-1509.
[15] 林晓萍, 韩晓哲, 魏巍, 等. 抗 RANKL 多克隆抗体对 P.gingivalis 感染的大鼠牙周骨吸收的抑制作用 [J]. 解剖科学进展. 2009,15(3):269-272.
[16] SYDORAK I, DANG M, BAXTER SJ, et al. Microsphere controlled drug delivery for local control of tooth movement. Eur J Orthod. 2019;41(1):1-8.
[17] YOSHIMATSU M, KITaura H, MORITA Y, et al. Effects of anti-mouse RANKL antibody on orthodontic tooth movement in mice. J Dent Sci. 2022;17(3):1087-1095.
[18] KELES A, GRUNES B, DIFURIA C, et al. Inhibition of tooth movement by osteoprotegerin vs. pamidronate under conditions of constant orthodontic force. Eur J Oral Sci. 2007;115(2):131-136.
[19] 娄颖, 马欣. 骨保护素对大鼠正畸牙齿移动过程中破骨细胞分化和 p38-MAPK 信号通路的影响 [J]. 吉林大学学报 (医学版). 2020,46(6):1221-1226,1350.
[20] FERNÁNDEZ-GONZÁLEZ FJ, CANGRAL A, LÓPEZ-CABALLO JL, et al. Recombinant osteoprotegerin effects during orthodontic movement in a rat model. Eur J Orthod. 2016;38(4):379-385.
[21] 周建萍, 陈雁南, 任媛媛, 等. 局部应用骨保护素对鼠正畸牙移动影响的实验研究 [J]. 重庆医学. 2009,38(15):1915-1917,1920.
[22] 陈雁南, 裴帆, 李晓智, 等. 局部注射骨保护素与二磷酸盐对大鼠正畸牙移动的影响 [J]. 解放军医学杂志. 2011,36(11):1200-1202,1206.
[23] 陈雁南, 裴帆, 李晓智, 等. 局部注射不同浓度骨保护素对大鼠正畸牙移动影响的研究 [J]. 激光杂志. 2011,32(5):89-90,92.
[24] 陈雁南. OPG 对实验大鼠正畸牙移动的影响 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2012.
[25] DUNN MD, PARK CH, KOSTENIUK PJ, et al. Local delivery of osteoprotegerin inhibits mechanically mediated bone modeling in orthodontic tooth movement. Bone. 2007;41(3):446-455.
[26] HUDSON JB, HATCH N, HAYAMI T, et al. Local delivery of recombinant osteoprotegerin enhances postorthodontic tooth stability. Calcif Tissue Int. 2012;90(4):330-342.
[27] SCHNEIDER DA, SMITH SM, CAMPBELL C, et al. Locally limited inhibition of bone resorption and orthodontic relapse by recombinant osteoprotegerin protein. Orthod Craniofac Res. 2015;18 Suppl 1:187-195.
[28] 李静, 陈争晖, 凯迪丽娅·亚力坤, 等. 微藻多孔羟基磷灰石支架修复犬下颌骨大面积缺损后与种植体的骨结合 [J]. 中国组织工程研究. 2023,27(12):1920-1926.
[29] 高鑫, 曾融生. 骨保护素在口腔领域的研究进展 [J]. 国际口腔医学杂志. 2019,46(3):316-319.
[30] BERNHARDSSON M, SANDBERG O, ASPENBERG P. Anti-RANKL treatment improves screw fixation in cancellous bone in rats. Injury. 2015;46(6):990-995.
[31] LIU Y, HU J, LIU B, et al. The effect of osteoprotegerin on implant osseointegration in ovariectomized rats. Arch Med Sci. 2017;13(2):489-495.
[32] CHOI JH, WANG Z, ROSS FP, et al. Systemic osteoprotegerin does not improve peri-implant bone volume or osseointegration in rabbits. J Orthop Res. 2021;39(8):1611-1621.

[33] PAN K, HU Y, WANG Y, et al. RANKL blockade alleviates peri-implant bone loss and is enhanced by anti-inflammatory microRNA-146a through TLR2/4 signaling. Int J Implant Dent. 2020;6(1):15.
[34] LIU L, ZHANG C, HU Y, et al. Protective effect of metformin on periapical lesions in rats by decreasing the ratio of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/osteoprotegerin. J Endod. 2012;38(7):943-947.
[35] IKEDA M, KARAKAWA A, TAKIZAWA H, et al. Effects of Anti-Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand Antibody and Zoledronic Acid on Periapical Lesion Development in Mice. J Endod. 2022;48(5):632-640.
[36] FUKUSHIMA H, KAJIYA H, TAKADA K, et al. Expression and role of RANKL in periodontal ligament cells during physiological root-resorption in human deciduous teeth. Eur J Oral Sci. 2003;111(4):346-352.
[37] ZHENG Y, CHEN M, HE L, et al. Mesenchymal dental pulp cells attenuate dentin resorption in homeostasis. J Dent Res. 2015;94(6):821-827.
[38] CHEN MY, CHEN KL, CHEN CA, et al. Responses of immature permanent teeth with infected necrotic pulp tissue and apical periodontitis/abscess to revascularization procedures. Int Endod J. 2012;45(3):294-305.
[39] GAMA A, PEREA L, YEPES C, et al. Effects of post-natal inhibition of RANKL on molar eruption and root formation in C57BL/6 mice. Orthod Fr. 2019;90(1):55-63.
[40] ISAWA M, KARAKAWA A, SAKAI N, et al. Biological Effects of Anti-RANKL Antibody and Zoledronic Acid on Growth and Tooth Eruption in Growing Mice. Sci Rep. 2019;9(1):19895.
[41] LÉZOT F, CHESNEAU J, NAVET B, et al. Skeletal consequences of RANKL-blocking antibody (IK22-5) injections during growth: mouse strain disparities and synergic effect with zoledronic acid. Bone. 2015;73:51-59.
[42] 冯志强, 安金刚, 张益等. 晚期药物相关性颌骨坏死的手术治疗 [J]. 华西口腔医学杂志. 2023,41(1):43-51.
[43] 戴晓, 朱桂全. 维生素 D 与药物相关性颌骨坏死关系的研究进展 [J]. 国际口腔医学杂志. 2022,49(4):441-447.
[44] BETH-TASDOGAN NH, MAYER B, HUSSEIN H, et al. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. Cochrane Database Syst Rev. 2022;7(7):CD012432.
[45] SOUNDIA A, HADAYA D, ESFANDI N, et al. Osteonecrosis of the jaws (ONJ) in mice after extraction of teeth with periodular disease. Bone. 2016;90:133-141.
[46] DE MOLON RS, SHIMAMOTO H, BEZOUGLAIA O, et al. OPG-Fc but Not Zoledronic Acid Discontinuation Reverses Osteonecrosis of the Jaws (ONJ) in Mice. J Bone Miner Res. 2015;30(9):1627-1640.
[47] AGHALOO TL, CHEONG S, BEZOUGLAIA O, et al. RANKL inhibitors induce osteonecrosis of the jaw in mice with periapical disease. J Bone Miner Res. 2014;29(4):843-854.
[48] WILLIAMS DW, LEE C, KIM T, et al. Impaired bone resorption and woven bone formation are associated with development of osteonecrosis of the jaw-like lesions by bisphosphonate and anti-receptor activator of NF-kB ligand antibody in mice. Am J Pathol. 2014;184(11):3084-3093.
[49] 潘剑, 刘济远. 药物相关性颌骨坏死的发病机制及其防治 [J]. 华西口腔医学杂志. 2021,39(3):245-254.
[50] ALROWIS R, ALDAWOOD A, ALOTAIBI M, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Review of Pathophysiology, Risk Factors, Preventive Measures and Treatment Strategies. Saudi Dent J. 2022;34(3):202-210.
[51] KAWAHARA M, KUROSHIMA S, SAWASE T. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. Int J Implant Dent. 2021;7(1):47.
[52] KUROSHIMA S, AL-SALIHI Z, YAMASHITA J. Mouse anti-RANKL antibody delays oral wound healing and increases TRAP-positive mononuclear cells in bone marrow. Clin Oral Investig. 2016;20(4):727-736.
[53] TSICHLAKI A, CHIN SY, PANDIS N, et al. How long does treatment with fixed orthodontic appliances last? A systematic review. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2016;149(3):308-318.
[54] KHLEF HN, HAJEER MY, AJAJ MA, et al. The effectiveness of traditional corticotomy vs flapless corticotomy in miniscrew-supported en-masse retraction of maxillary anterior teeth in patients with Class II Division 1 malocclusion: A single-centered, randomized controlled clinical trial. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2020;158(6):e111-e120.
[55] SIRRI MR, BURHAN AS, HAJEER MY, et al. Evaluation of Perceived Pain, Discomfort, Functional Impairments, and Satisfaction When Relieving Crowded Lower Anterior Teeth in Young Adult Patients Using Corticision-Assisted Fixed Orthodontic Treatment: A Randomized Controlled Trial. Cureus. 2022;14(7):e26489.
[56] AL-IBRAHIM HM, HAJEER MY, BURHAN AS, et al. Evaluation of Patient-Centered Outcomes Associated With the Acceleration of Upper Incisor Decrowding Using Self-Ligating Brackets With or Without Piezocision in Comparison With Traditional Brackets: A Three-Arm Randomized Controlled Trial. Cureus. 2022;14(6):e26467.
[57] ALFAILANY DT, HAJEER MY, ALJABBAN O, et al. The Effectiveness of Repetition or Multiplicity of Different Surgical and Non-Surgical Procedures Compared to a Single Procedure Application in Accelerating Orthodontic Tooth Movement: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus. 2022;14(3):e23105.
[58] CHANG JH, CHEN PJ, ARUL MR, et al. Injectable RANKL sustained release formulations to accelerate orthodontic tooth movement. Eur J Orthod. 2020;42(3):317-325.
[59] KANZAKI H, CHIBA M, ARAI K, et al. Local RANKL gene transfer to the periodontal tissue accelerates orthodontic tooth movement. Gene Ther. 2006;13(8):678-685.
[60] IGLESIAS-LINARES A, MORENO-FERNANDEZ AM, YAÑEZ-VICO R, et al. The use of gene therapy vs. corticotomy surgery in accelerating orthodontic tooth movement. Orthod Craniofac Res. 2011;14(3):138-148.
[61] GAMA A, VARGAS-FRANCO JW, SÁNCHEZ MESA DC, et al. Origins of Alterations to RANKL Null Mutant Mouse Dental Root Development. Int J Mol Sci. 2020;21(6):2201.
[62] HUANG H, WANG J, ZHANG Y, et al. Bone resorption deficiency affects tooth root development in RANKL mutant mice due to attenuated IGF-1 signaling in radicular odontoblasts. Bone. 2018;114:161-171.
[63] VARGAS-FRANCO JW, CASTANEDA B, GAMA A, et al. Genetically-achieved disturbances to the expression levels of TNFSF11 receptors modulate the effects of zoledronic acid on growing mouse skeletons. Biochem Pharmacol. 2019;168:133-148.

(责任编辑: WL, MZH, ZN, LWJ)