

## rankl/opG 介导的中耳胆脂瘤骨质破坏的研究进展

徐停伟, 周旭峰\*

佳木斯大学附属第一医院 黑龙江佳木斯

**【摘要】**近年来, rankl 已经被证实具有重要的作用, 其作为肿瘤坏死的关键因素, 可以促进胆脂瘤的形成, 从而导致耳部的损伤, 影响耳部的健康。胆脂瘤的出现, 给耳部健康带来了极大的威胁, 它的出现, 将严重影响耳部的生理机制, 且还会导致耳聋。采用多种措施来促进骨骼的正常生长, 可以有效减缓中耳胆脂瘤的恶变。opG 可以有效地抑制 rankl 的形成, 减少胆脂瘤对骨组织的损伤。为此, 本文对 rankl/opG 介导的中耳胆脂瘤骨质破坏进行简要阐述以及分析研究, 本次实验主要通过通过对近几年的研究以及文献报告进行整理, 为中耳胆脂瘤骨质破坏的治疗方法提供新思路。

**【关键词】** rankl; 中耳胆脂瘤; 骨质破坏; 研究进展

**【收稿日期】** 2023 年 9 月 15 日 **【出刊日期】** 2023 年 10 月 21 日 **【DOI】** 10.12208/j.ijcr.20230331

### Progress in rankl / opG mediated bone destruction in middle ear cholesteipoma

Tingwei Xu, Xufeng Zhou\*

The First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi, Heilongjiang

**【Abstract】** In recent years, rankl has been proved to play an important role. As a key factor of tumor necrosis, it can promote the formation of cholesteatoma, thus leading to ear damage and affecting the health of the ear. The appearance of cholesteatoma brings a great threat to the ear health, which will seriously affect the physiological mechanism of the ear, and will also lead to deafness. Various measures to promote the normal growth of bones can effectively slow down the malignant changes of middle ear cholesteatoma. The opG can effectively inhibit rankl formation and reduce the damage to bone tissue by cholesteatoma. To this end, this paper briefly expounds and analyzes the bone destruction mediated by rankl / opG. This experiment mainly provides new ideas for the treatment of bone destruction of middle ear cholesteatoma through the collation of research and literature reports in recent years.

**【Keywords】** Rankl; Middle ear cholesteatoma; Bone destruction; Research progress

中耳胆脂瘤是指过度角质化的鳞状上皮细胞在中耳以及乳突内增生引起的一种上皮良性病变, 又被称作胆脂瘤型中耳炎。该病的病程一般较长, 且会破坏患者的中耳骨性结构。临床症状可能包括持续或不定时的流脓、鼓膜穿孔和听觉减退, 这些症状通常会导致中耳腔内的角质层增生和堆积。如若患者无法进行及时治疗则会造成面神经麻痹、脑膜炎以及迷路炎等症状出现。经赵香、魏晓丽、李晓辉<sup>[1]</sup>等学者的深入探索发现, 骨骼的健康状况取决于成骨细胞的活性, 以及成骨细胞对骨基质沉积的影响及骨的吸收, 这两者之间的动态平衡是不可或缺的。其中 opG 具有对破骨细胞进行分化、活化以及增加现象阻止的生物学作用。rankl

和 opg 组合可以有效地激活和促进肿瘤坏死因子的合成, 从而促进肿瘤坏死因子的产生和转移, 进而改善肿瘤组织的生长和凋亡。此外, rankl 和 rank/rankl/opG 组合还可以有效地抑制肿瘤坏死因子的活性, 从而减轻由中耳胆脂瘤所造成的骨骼损伤, 为治疗提供有效的支持。

#### 1 rankl 的结构与生物学作用

##### 1.1 rankl 的结构

rankl 属于一种与膜相联系的 TNF 配体家族成员, rankl 主要是来源于蛋白水解作用后的分裂或剪切。根据陈翠霞、钱迪和郑伟昌<sup>[2]</sup>的研究, rankl 的存在模式多种多样, 从 40ku-45ku 的膜结合型, 到 31ku 的可溶

\*通讯作者: 周旭峰

型,再到完整的分泌型,它们都被发现并被应用到了 T 淋巴细胞和鳞状细胞的细胞培养过程中。rankl 是一种复杂的蛋白质,它的结构复杂,共有 317 个氨基酸。它的基本结构为 13q14 序列,并且具有一个关键的启动子,即 cbaf-1。rankl 的表达量越高,cbaf-1 的活性就越强,这表明它在促进成骨细胞的发育方面发挥了重要作用。rankl 的表达受到多种细胞因子的影响,其中包括 IL-1、IL-17、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>、PTH、糖皮质激素和 PGE<sub>2</sub>,这些细胞因子的作用是通过改变细胞内的环境条件来影响 RANKL 的水平。

### 1.2 rankl 的生物学作用

rankl 是一种重要的蛋白质,它通过将重要的信号转移到特定的蛋白质上来调节蛋白质的功能,从而帮助这些蛋白质更好地适应环境并最终形成完整的破骨细胞。rankl 不仅具有调节蛋白质功能,还具有抗炎、抗肿瘤等生物学功效。叶子菁、张锦、吴文伟<sup>[3]</sup>在相关文献中指出,rankl 在体内的作用能够被 opG 进行拮抗,因此,rankl/opG 是破骨细胞发育的一种关键性调节轴。在成骨细胞、骨髓基质细胞可表达 rankl 蛋白,相对来说在骨组织中的表达量是最高的。研究表明,rankl 可以有效地激活多能破骨细胞的祖细胞,从而促进其分化成熟,并且可以提升其活性,同时也可以将造血前体细胞转变为成熟的破骨细胞。rankl 技术可以将破骨细胞的前体细胞转变为完全成熟的细胞,从而有效地阻止它们的死亡。

## 2 opG 的结构与生物学作用

### 2.1 opG 的结构

opG 是一种与肿瘤坏死因子受体极其相似的蛋白,它与骨质的含量和代谢有着密不可分的联系。美国研究者发现,当转基因小鼠的蛋白过度表达时,骨骼会变得坚硬,而一旦去除这种蛋白,就会导致严重的骨质疏松,因此被称为 opG。田柳、孙永东<sup>[4]</sup>在相关研究中指出,opG 蛋白是由 401 个氨基酸组成,基因位于 8q23-24,其主要转录位点表现为三种,且 opG 在多种组织细胞中均有分布,但仅仅作用于骨骼系统内部,其 N-端 D<sub>1</sub>-D<sub>4</sub> 是生理功能能够得到发挥的重要结构,主要是与抑制破骨细胞的分化与吸收活性相关。

### 2.2 opG 的生物学作用

opG 是通过 rankl 与肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体之间互相竞争从而对 rankl 与 rank 的结合进行阻止作用。通过汤苏苏、刘谦虚<sup>[5]</sup>的实验研究表明,经过对动物的实验研究后发现 rank 基因的表达能够被 opG 所抑制,从而进一步使破骨细胞分化成熟、诱导破骨细

胞的的凋亡作用得到发挥。opG 可以有效地阻断基底膜和骨骼结构的连接,并且可以引发骨骼结构的变化,这样就可以降低骨骼结构中的死亡率,同时也可以有效地阻止骨骼结构的变形。

## 3 opG/rank/rankl 系统对于调节中耳胆脂瘤骨破坏的作用机制

人类的骨骼系统经历了一系列复杂的生理变化,从形状的构造到功能的完善,都需要依靠成熟的骨骼细菌来实现。在此期间,不同的细菌会有不同的功能,有的会促使新的组织的产生,有的会抑制新的组织的产生。在马志超、陶宝鸿和江波<sup>[6]</sup>的试验中,他们认为,肿瘤坏死因子的活性可能会通过多种方式来实现。其中,rankl 可能来自于肿瘤坏死因子的家庭成员,它们可能会被激活,并在细胞间传递信息。此外,还可能会有其他方式来刺激细菌的生长,比如说 T 淋巴细胞和成纤维细胞。岳冉<sup>[7]</sup>的实验发现,rank 和 rankl 的联系能够激发出破骨细胞的生长和功能。这种生长机制的形式多样,从骨骼细菌到其他细菌,如成纤维细胞、主动脉平滑肌细胞、单核细胞、树突状细胞和 B 淋巴细胞,都能够参与其生长过程。rankl 和 opG 在骨骼微环境中发挥着重要作用,它们的比例可以影响到破骨细胞的发育和功能。当 rankl 和 rankl/opg 的比例达到一个特定的阈值时,就可以有效地抑制或促使其发育,从而实现骨的有效修复。近年来的研究显示,大多数影响骨骼健康的生物学因素,如 rankl、opG 以及甲状旁腺素、维生素 D<sub>3</sub>、IL-11、IL1、TNF- $\alpha$  以及前列腺素 E<sub>2</sub>,都可以被用作一种有效的调控机制,以促进破骨细菌的生长,进而改善健康状况。

## 4 rankl 与 opG 在中耳胆脂瘤骨破坏临床中的实际应用

杨琴、万明、蒋正举<sup>[8]</sup>的研究发现,rankl 和 opG 的分布情况、表达水平均可影响中耳胆脂瘤的发病机制,而且它们也可能会影响胆脂瘤的发展,从而影响胆脂瘤的发展,并且可能会影响胆脂瘤的发展。经过免疫组织化学技术和计算机图像定量分析,我们发现 rankl 和 opG 遗传蛋白质在 27 例耳胆脂瘤患者和 11 例耳道正常皮肤患者的基因组上的表达水平有所不同。通过这项研究,我们发现 rankl 遗传蛋白质的颜色变化很大,从浅棕黄到深褐黄,而且它的阳性染料主要集中在细胞核上,有些患者的细胞膜也出现了颜色变化。在 27 例耳胆脂瘤患者中,22 例显示出 rankl 的高水平,这些患者的组织结构包括:上皮层的成纤维细胞、泡沫细胞、异物巨细胞以及发育不良的腺体内皮细胞;而在耳

道皮肤的患者中, 只有少数的角质层细菌以及少数的棘层细菌出现了 rankl 的低水平。张宏伟、陈干美<sup>[9]</sup> 研究表明, opG 的阳性表达水平比外耳道的正常皮肤有所提升, 而这种变化的统计学分析结果也得到了证实 ( $P < 0.05$ )。此外, 他们还观察到, opG 的基因蛋白反映物以褐黄色的粒子形式出现, 而其阳性染料则集中在细菌质, 而细胞核则没有受到影响。经过统计分析, 我们发现 27 例耳胆脂瘤患者体内 opG 表达量显著增加, 这些患者的上皮细菌以及 opG 的阳性表达数量在中耳胆脂瘤与外耳道皮肤两者之间差异不存在统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

田斐、李青峰、冀永进<sup>[10]</sup> 在文献中通过使用免疫性组织化学 SP 法观测 rankl 和 opG 在 21 例成年中耳胆脂瘤组织者、17 例小儿中耳胆脂瘤组织者和 18 例正常人外耳道深部表皮中的表现, 对染色结论作出定量数据处理和统计数据分析。结论: rankl 和 rankl/opG 比值在胆脂瘤的表现量显然大于外耳道表皮, 小儿胆脂瘤大于成年, 区别有统计含义 ( $P < 0.05$ )。朱梅<sup>[11]</sup> 在相关研究资料中使用免疫性组织化学 SP 法测定 rankl、rank 以及 opG 在 30 例中耳胆脂瘤组织者和 20 例正常人外耳道表皮中的表现。结果: rankl、rank 在胆脂瘤群体中表现升高, 阳性细菌大部分分布于胆脂瘤周边小组, 与正常人研究组相比差别有统计含义 ( $P < 0.05$ ); opG 的表现无明确改变, 与正常人研究组相比差别无统计含义, opG/rankl 在胆脂瘤群体中较正常人对照组明显降低。

马佐鹏、李全成<sup>[12]</sup> 在试验研究中表明, rankl 和 opG 在儿童、成人胆脂瘤和外耳道皮肤中的表达细胞数在胆脂瘤组织中高于相应的外耳道皮肤, 而儿童胆脂瘤组织高于成人, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); opG 阳性表达细胞数在 91、耳道皮肤高于胆脂瘤组织, 差异有显著性 ( $P < 0.05$ ), 而儿童和成人之间差异无统计学意义 ( $P < 0.05$ )。rankl 与 opG 比值胆脂瘤组织高于外耳道皮肤, 儿童胆脂瘤组织高于成人, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

## 5 小结

opG/rank/rankl 系统的建立是在骨吸收以及骨形成中的重要研究成果之一, 为多数的骨吸收疾病以及破骨细胞功能障碍导致的骨代谢不平衡问题的基础病理提供了新的治疗线索。中耳胆脂瘤骨破坏与 rank、rankl、opG 之间的关系十分密切, 并且与免疫反应息息相关。对中耳胆脂瘤骨破坏与免疫学关系的研究有利于加深对中耳胆脂瘤骨破坏机制的深刻理解。与

此同时使用 opG 来对 rankl 的生物活性进行抑制为中耳胆脂瘤的治疗方式提供了新方法。

## 参考文献

- [1] 赵香, 魏晓丽, 李晓辉. PP2A 在中耳胆脂瘤中的表达及其与骨质破坏的相关性[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(08): 1384-1386.
- [2] 陈翠霞, 钱迪, 郑伟昌等. 破骨细胞分化因子及其相关因子在慢性化脓性中耳炎肉芽组织中的表达[J]. 青岛医药卫生, 2022, 54(01): 6-11.
- [3] 叶子菁, 张锦, 吴文伟等. 白细胞介素 17、白细胞介素 23 和叉头状转录因子 3 在中耳胆脂瘤中的表达[J]. 中国耳鼻喉头颈外科, 2021, 28(08): 497-500.
- [4] 田柳, 孙永东. OPN 和核因子  $\kappa$  B 受体性活化因子配体在中耳胆脂瘤组织中的表达[J]. 心理月刊, 2019, 14(11): 26-27.
- [5] 汤苏苏, 刘谦虚. IL-1 $\alpha$  和 RANK-RANKL-OPG 系统在儿童及成人中耳胆脂瘤中的表达[J]. 中国医学创新, 2019, 16(05): 160-164.
- [6] 马志超, 陶宝鸿, 江波等. 白细胞介素-17、干扰素- $\gamma$  在中耳胆脂瘤中的表达及意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(22): 3269-3271.
- [7] 岳冉. 儿童中耳胆脂瘤的临床特征[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(55): 10918-10919.
- [8] 杨琴, 万明, 蒋正举等. RANKL 及其相关因子在中耳胆脂瘤患者瘤组织中的分布和表达水平[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(18): 5262-5263.
- [9] 张宏伟, 陈乾美. MMP-3I、L-6 在中耳胆脂瘤骨质破坏机制中作用的研究[J]. 现代实用医学, 2011, 23(04): 428-430+481.
- [10] 田斐, 李青峰, 冀永进等. RANKL 和 IL-17A 在中耳胆脂瘤中的表达及相关性研究[J]. 中华耳科学杂志, 2010, 8(01): 90-94.
- [11] 朱梅. 中耳慢性炎症性疾病骨质破坏特征及其与听力损失的关系[D]. 延边大学, 2022.
- [12] 马佐鹏, 李全成. HIF-1 $\alpha$  及 PI3K/Akt 信号通路在中耳胆脂瘤中的表达及意义[J]. 河北医药, 2020, 42(15): 2259-2263.
- [13] 黄晓邦. 中耳胆脂瘤上皮中 IL-6、TNF- $\alpha$  的表达与听力

损失的相关性研究[D].石河子大学,2020.

- [14] 唐一萍,冯俊,马鹏.骨桥蛋白与炎症分子核因子  $\kappa B$  在中耳胆脂瘤上皮组织中的表达及相关性分析[J].成都医学院学报,2020,15(03):328-331.
- [15] 汤苏苏. RANKL、OPG 和 IL-1  $\alpha$  在儿童及成人中耳胆

脂瘤中的表达[D].暨南大学,2021.

**版权声明:** ©2023 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。  
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**