

Ranvier 骨化沟相关研究进展

李天友,刘振兴,王延宙*

(山东大学附属省立医院,济南 250021)

关键词:Ranvier 骨化沟;骺板;FGF 信号通路

中图分类号:R68 文献标志码:A 文章编号:1002-266X(2012)36-0030-02

Ranvier 骨化沟是环绕长骨骺板外周的特殊区域,同时与软骨膜、干骺端骨皮质、骺板软骨相接触。Ranvier 骨化沟参与正常的软骨内成骨过程,当其受到损伤会导致骨桥形成进而引起关节畸形。多发性内生软骨瘤病与骨软骨瘤可能起源于该部位的异常细胞。以上生理及病理过程的具体机制尚需进一步研究。深入研究 Ranvier 骨化沟的形态发生与分子机制对于认识正常的成骨过程,理解相关疾病发生、发展的病理机制都具有十分重要的意义。现将国内外相关研究进展报道如下。

1 Ranvier 骨化沟与骺板的关系

1873 年,Ranvier 首先提出在骺板周围存在环形的骨化沟,骺板静止层的部分细胞向周围迁移构成 Ranvier 骨化沟。Langenskiöld 等研究发现:多发性内生软骨瘤病的病变从骺板软骨中央逐渐向周围干骺端骨皮质移位;用 S35 标记骺板静止层细胞,5 周以后含有标记物质的软骨细胞向四周扩散;Ranvier 骨化沟内的部分细胞表达 II 型胶原 mRNA,具有软骨细胞的特性。以上证据表明 Ranvier 骨化沟的细胞来源于骺板软骨。

相反,1951 年,Lacroix 提出骺板的横向生长是由于 Ranvier 骨化沟的细胞贴附引起的外加生长。1977 年,Shapiro 等通过电镜研究 Ranvier 骨化沟内细胞可以分为 3 组:一组是位于深部密集成团的前体细胞,可以分化成为骨母细胞,后者形成骨皮,连接骺板与干骺端;另一组弥散而广泛分布,是相对没有分化的间充质细胞或成纤维细胞,其中一些是软骨母细胞的前身,可能参与软骨的外加生长和骺板的横向生长;还有一组是沿胶原纤维分布的成纤维细胞和纤维细胞,它们形成纤维层与骨膜的外层纤维、软骨膜相连续,这一纤维层还向骨骺软骨伸出纤维,骨骼生长过

程中将骨膜牢固的固定于骨骺。因而,Shapiro 认为 Ranvier 骨化沟不但参与了长骨的成骨过程,还参与了骺板的横向生长。国内学者^[1]动物实验中发现,去除部分 Ranvier 区可以导致骺板骨桥形成,进而影响骺板软骨凋亡水平,抑制骺板正常的纵向和横向生长。Cheng 等研究发现在跟骨和距骨骨化过程中也存在 Ranvier 骨化沟。Fritsch 等^[2]研究发现 Ranvier 骨化沟的深层和中层伸入骺板的静止层和增殖层之间,向骺板输送细胞和细胞外基质。

以上研究表明 Ranvier 骨化沟与骺板均参与正常的软骨内成骨过程,但是二者之间的关系尚存在争议。软骨内成骨中,首先是软骨雏形形成,然后软骨膜内的骨原细胞分化成成骨细胞,在软骨表面形成初级骨松质,犹如领圈包绕软骨雏形中段,故名骨领,最后是软骨内骨化。骺板是长骨继续增长的基础,而骺板本身如何横向生长却还不明确。如果 Ranvier 骨化沟发生在骺板之前,则可以为其参与骺板的横向生长提供有力证据。从解剖位置上看,骨领的两端同时与软骨膜、骨皮质、软骨都有接触,与 Ranvier 骨化沟相类似。因此,可以推测 Ranvier 骨化沟可能是胚胎时期骨领两端的残留部分,它起源于软骨膜,胚胎发生处于骺板之前,很可能参与骺板的横向生长,这一假设尚需进一步研究证实。

2 Ranvier 骨化沟的临床研究

Delgado 等用射线照射大鼠前肢桡骨远端的 Ranvier 骨化沟,在骺板周围可出现骨软骨瘤并逐渐向骨干迁移,提出 Ranvier 骨化沟参与了骨软骨瘤的病变发生过程。Tédt 等在保留 Ranvier 骨化沟的前提下切除狗股骨远端部分骺板组织,用带血管蒂的髂嵴移植修复缺损,结果发现移植软骨成活良好,没有骨桥形成,提出移植成功可能与 Ranvier 骨化沟的激活有关。Mansoor 等^[3]观察多发性骨软骨瘤患儿的病理标本,发现肿瘤细胞来源于 Ranvier 骨化沟。由于 Ranvier 骨化沟的形态发生过程和功能

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2011QW018)。

* 通讯作者,E-mail: yanzhouwang@gmail.com

尚不明确,以上疾病的发生机制尚需进一步研究。

骺板阻滞技术已广泛用来治疗肢体不等长与关节内外翻畸形,但其机制尚未见报道^[4]。无论是 Ranvier 骨化沟的细胞来源于骺板,还是参与了骺板的生长,由于二者之间的特殊解剖关系,骺板阻滞过程中 Ranvier 骨化沟都应该受到一定的影响,目前尚未见相关文献报道。因此,明确 Ranvier 骨化沟与骺板之间的关系可能为解释骺板阻滞技术的作用机制提供理论依据。

3 Ranvier 骨化沟的分子生物学研究

FGF 信号通路是软骨发育过程中的重要信号通路,包括 22 种 FGFs 和 4 种 FGFRs,FGF 与其相应的 FGFRs 结合后,激活细胞内的多种信号通路,进而发挥作用^[5-8]。Jingushi 等^[9]报道大鼠 Ranvier 骨化沟细胞中存在增殖细胞核抗原的表达,同时具有 aFGF、bFGF、TGF- β_1 的表达,提示该部位细胞具有增殖性。受体方面,Ranvier 骨化沟存在 FGFR3 的表达,但是如果发生突变将会导致何种病变尚需进一步研究^[10]。

整合素介导细胞与细胞、细胞与细胞外基质间黏附作用与信号传导,在 FGF 信号通路中发挥重要作用^[11,12]。研究表明软骨细胞中表达 $\alpha_1\beta_1$ 、 $\alpha_2\beta_1$ 、 $\alpha_{10}\beta_1$ 、 $\alpha_{11}\beta_1$ 等胶原结合整合素^[13]。Camper^[14]研究发现在小鼠软骨中各整合素的表达分布不同, $\alpha_{10}\beta_1$ 以在干骺端和骺板表达为主, $\alpha_1\beta_1$ 在关节软骨表达水平较高,而未发现有 $\alpha_2\beta_1$ 表达,Ranvier 骨化沟内有 α_{10} 的表达。Bengtsson 等^[15]对去除亚基 α_{10} 基因从而缺乏整合素 $\alpha_{10}\beta_1$ 的小鼠进行研究,发现 $\alpha_{10}\beta_1$ 在骺板的结构和功能方面起到重要的作用,其缺乏可引起长骨生长受限。如果 Ranvier 骨化沟参与骺板的横向生长,其中的部分细胞应该向骺板不断迁移,这一过程很可能存在整合素的介导。研究发现 Ranvier 骨化沟还可以表达骨钙蛋白、myc、jun、转录激动因子-5 以及 Phosphol 等蛋白的表达,说明 Ranvier 骨化沟内的细胞具有增殖性,在软骨钙化中发挥重要作用^[16-18]。

总之,上述 3 方面的研究表明,Ranvier 骨化沟在正常生理以及相关疾病过程中都发挥重要作用,但其细胞来源、形态发生、功能及与骺板的关系尚需进一步研究,调控这些过程的具体分子机制尚未见文献报道。明确 Ranvier 骨化沟的形态发生规律和分子机制将有助于进一步认识正常的成骨过程、理解相关疾病发生、发展的病理机制,将有可能为这些疾病提供新的治疗方法。

参考文献:

[1] 张克勇,蔡林,陈方舟,等. 量化切除 Ranvier 区对骺板横向发育

的影响[J]. 武汉大学学报(医学版),2007,24(4):514-518.

- [2] Fritsch H, Brenner E, Debbage P. Ossification in the human calcaneus: a model for spatial bone development and ossification [J]. *J Anat*, 2001,199(Pt 5):609-616.
- [3] Mansoor A, Beals RK. Multiple exostosis: a short study of abnormalities near the growth plate [J]. *J Pediatr Orthop B*, 2007,16(5):363-365.
- [4] Burghardt RD, Herzenberg JE. Temporary hemiepiphysiodesis with the eight-Plate for angular deformities: mid-term results [J]. *J Orthop Sci*, 2010,15(5):699-704.
- [5] Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate [J]. *Nature*, 2003,423(6937):332-336.
- [6] Krejci P, Krakow D, Mekikian PB, et al. Fibroblast growth factors 1, 2, 17, and 19 are the predominant FGF ligands expressed in human fetal growth plate cartilage [J]. *Pediatr Res*, 2007,61(3):267-272.
- [7] Lin Y, Wang F. FGF signalling in prostate development, tissue homeostasis and tumorigenesis [J]. *Biosci Rep*, 2010,30(5):285-291.
- [8] Lazarus JE, Hegde A, Andrade AC, et al. Fibroblast growth factor expression in the postnatal growth plate [J]. *Bone*, 2007,40(3):577-586.
- [9] Jingushi S, Scully SP, Joyce ME, et al. Transforming growth factor-beta 1 and fibroblast growth factors in rat growth plate [J]. *J Orthop Res*, 1995,13(5):761-768.
- [10] Moskalewski S, Hyc A, Osiecka-Iwan A, et al. Molecular basis of achondroplasia, hypochondroplasia, and thanatophoric dysplasia [J]. *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol*, 2000,65(3):327-333.
- [11] Varas L, Ohlsson LB, Honeth G, et al. Alpha10 integrin expression is up-regulated on fibroblast growth factor-2-treated mesenchymal stem cells with improved chondrogenic differentiation potential [J]. *Stem Cells Dev*, 2007,16(6):965-978.
- [12] McMahon A, Reeves GT, Supatto W, et al. Mesoderm migration in *Drosophila* is a multi-step process requiring FGF signaling and integrin activity [J]. *Development*, 2010,137(13):2167-2175.
- [13] Barczyk M, Carracedo S, Gullberg D. Integrins [J]. *Cell Tissue Res*, 2010,339(1):269-280.
- [14] Camper L, Holmval K, Wangnerud C, et al. Distribution of the collagen-binding integrin alpha10beta1 during mouse development [J]. *Cell Tissue Res*, 2001,306(1):107-116.
- [15] Bengtsson T, Aszodi A, Nicolae C, et al. Loss of alpha10beta1 integrin expression leads to moderate dysfunction of growth plate chondrocytes [J]. *J Cell Sci*, 2005,118(Pt 5):929-936.
- [16] Oni OO. The expression of the nuclear oncogenes c-myc and c-jun in the groove of Ranvier of the rabbit growth plate [J]. *Afr J Med Med Sci*, 2002,31(4):325-327.
- [17] Gevers EF, Hannah MJ, Waters MJ, et al. Regulation of rapid signal transducer and activator of transcription-5 phosphorylation in the resting cells of the growth plate and in the liver by growth hormone and feeding [J]. *Endocrinology*, 2009,150(8):3627-3636.
- [18] Houston B, Stewart AJ, Farquharson C. PHOSPHO1-A novel phosphatase specifically expressed at sites of mineralisation in bone and cartilage [J]. *Bone*, 2004,34(4):629-637.

(收稿日期:2012-03-09)