

肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统在骨质疏松症 发生发展中的研究进展*

刘子歌¹ 陈德胜^{2**}

¹广西医科大学临床医学院, 南宁 530000; ²宁夏回族自治区人民医院骨科, 银川 750004

[摘要] 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (RAAS) 是通过肾素影响醛固酮分泌的调节系统。RAAS 是一种激素级联反应, 在动脉压、体液和电解质的动态平衡控制中起关键调节作用, 血管紧张素 II (Ang II) 是 RAAS 的主要调节效应物质。此外, 骨骼组织中的局部 RAAS 组成成分的激活在骨质疏松症 (OP) 中也发挥重要作用。本文综述 RAAS 对骨代谢过程的影响以及在 OP 发生发展中的作用机制。

[关键词] 肾素; 血管紧张素; 醛固酮; 骨质疏松症; 骨代谢

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.01.018

Advances in Unraveling the Role of the Renin - Angiotensin - Aldosterone System in Osteoporosis Pathogenesis

Liu Zige¹, Chen Desheng^{2**}

¹Clinical School of Guangxi Medical University, Nanning 530000; ²Orthopaedics of People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan 750004

** Corresponding author: Chen Desheng, email: chendesheng@nxmu.edu.cn

[Abstract] The renin - angiotensin - aldosterone system (RAAS) serves as a pivotal regulatory mechanism influencing aldosterone secretion through renin. Functioning as a hormonal cascade, RAAS plays a crucial role in maintaining dynamic homeostasis concerning arterial pressure, body fluids, and electrolytes. Within this intricate system, Angiotensin II (Ang II) emerges as the principal regulatory effector. In addition, the activation of components of the local RAS (renin - angiotensin system) in skeletal tissues also plays a significant role in osteoporosis (OP). This article comprehensively examines the advancements in understanding the impact of the RAAS system on bone metabolism and the progression of OP.

[Key words] Renin; Angiotensin; Aldosterone; Osteoporosis; Bone metabolism

随着人口老龄化的不断加速, 骨质疏松症 (Osteoporosis, OP) 的患病率逐渐呈上升趋势。OP 的特点是骨量和 (或) 骨质量减少, 导致骨骼脆弱性增加, 容易发生骨折, 这一疾病通常由促炎细胞因子、生长因子、激素等因素引起的骨重塑过程中破骨细胞和成骨细胞的活性失衡所致^[1-2]。值得注意的是, OP 引发的骨折等并发症逐渐演变成了严重的社会公共卫生问题。肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (Renin - angiotensin - aldosterone system, RAAS) 在传统上被认为是维持血容量和调节血压平衡的系统^[3]。然而, 我们现在了解到, 骨骼组织中存在一个独立于全身 RAAS 的局部 RAAS 系统, 它在骨代谢中扮演着至关重要的角色^[4]。成骨细胞

和破骨细胞之间的协调是维持骨骼稳态所不可或缺的^[5]。而骨骼稳态的破坏在 OP 的发病机制中起着关键作用^[6]。RAAS 与 OP 的发病机制密切相关, 因此, 本文对 RAAS 与 OP 之间的内在联系、可能的机制以及抑制 RAAS 对治疗 OP 的潜在效果进行了综合论述。本综述的目的是为预防或治疗 OP 提供新的策略和方法。

1 RAAS 在骨代谢中的作用

骨组织中的 RAAS 具有刺激破骨细胞形成、抑制成骨细胞活性从而诱导骨质流失的作用。RAAS 组分包括肾素、血管紧张素原、血管紧张素 I (Angiotensin I, Ang I)、血管紧张素转换酶 (Angiotensin - converting enzyme, ACE)、血管紧张素

* 国家自然科学基金 (82060408); 宁夏回族自治区重点研发计划项目 (2021BEG03049); 宁夏留学人员创新创业项目 (2020 - 75); 宁夏高等学校一流学科建设资助项目 (NXYLXK2017A05)

** 通讯作者: 陈德胜, 电子邮箱 chendesheng@nxmu.edu.cn

II (Angiotensin II, Ang II)、血管紧张素 II 受体、醛固酮等成分。成骨细胞和破骨细胞在体内和体外均可表达 ACE2^[7]。体外培养的成骨细胞和破骨细胞可以表达血管紧张素 1 型受体 (Angiotensin type 1 receptor, AT1R) 和血管紧张素 2 型受体 (Angiotensin type 2 receptor, AT2R)。人类骨髓样本中也可见 RAAS 成分的表达^[8]。

骨代谢的经典通路是通过操控骨保护素 (Osteoclastogenesis, OPG)/核转录因子- κ B 受体活化因子受体 (Receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)/核转录因子- κ B 受体活化因子 (Receptor activator of nuclear kappa-B, RANK) 信号传递通路来实现的。这一信号传递通路在骨骼生物学中扮演着非常重要的作用,特别是在破骨细胞的成熟和分化中。在这个通路中,OPG 充当了抑制剂的角色,阻止 RANKL 与 RANK 之间的结合,从而减少破骨细胞的活化和骨吸收。这个调控机制对于维护骨骼健康至关重要,因为它确保了骨骼的合适再塑和修复,同时防止了过度骨吸收导致的骨密度降低和骨折的风险增加。

多项研究已经凸显了 RAAS 与骨代谢之间的紧密关联。一项动物研究揭示了怀孕大鼠的骨骼健康与 RAAS 之间的关系,在这项研究中,怀孕大鼠摄入咖啡因引发的高水平糖皮质激素对 ACE 基因的低甲基化产生了负面影响。这一现象导致了胎鼠骨组织 RAAS 的持续激活,其结果之一是抑制了骨髓间充质干细胞的成骨分化^[9]。因此,胎鼠的体长和骨矿物质含量都受到了损害。这个发现提示了 RAAS 的异常活化可能会在骨发育中产生负面影响,特别是在儿童阶段。另一项研究关注了与衰老有关的骨骼变化。在老龄小鼠骨组织中,研究人员发现肾素和血管紧张素原的 mRNA 表达上调,这导致了 Ang II 表达的增加,这是一个 RAAS 的重要组成部分,更具体地说,Ang II 的增加诱导了骨质流失和骨骼恶化。这一过程可能涉及到衰老小鼠骨骼肌中 Ang II 产生的增加,进而刺激了破骨细胞的形成,最终导致了骨代谢的紊乱^[10]。这个研究结果强调了 RAAS 在骨质疏松和骨健康方面的潜在作用,特别是在老年人中。

骨钙素由成骨细胞合成并分泌,并参与骨矿化过程,骨钙素水平可反映成骨细胞活性及骨形成情况,骨更新速度越快,骨钙素水平越高,反之降低。一项研究发现醛固酮/肾素比值越高,骨密度越低,骨钙素越高^[11]。一项比较糖皮质激素引起的 OP 患者与对照患者之间 ACE、Ang II、AT1R、AT2R 表达差异的研究发现,糖皮质激素引起的 OP 患者组局部骨组织中 AT1R、AT2R、RANKL 的 mRNA 表达量明显高于对照组,提示骨组织局部

RAAS 的作用与糖皮质激素引起的 OP 患者的骨密度呈负相关,其机制可能是局部 RAAS 通过影响 OPG/RANKL 信号传导来调节骨代谢^[12]。

2 RAAS 激活促进 OP 的发生发展

RAAS 组分中的主要蛋白质和受体在局部骨组织中的表达,通过调节骨重建和新陈代谢参与 OP 的发生发展过程^[13]。局部骨骼组织中的 RAAS 的成分 Ang II 参与了衰老小鼠的增龄性 OP^[14]。AT1R 缺陷小鼠模型的研究表明,AT1R 负向调节骨转换和骨量^[15]。Ang II 可通过 AT1R 刺激颅骨中富含成骨细胞的细胞群增殖^[16]。抑制成骨细胞分化和骨形成过程^[17]。Ang II 还可通过增加去卵巢大鼠破骨细胞的活性,加速 OP^[18]。

旧骨破坏速度快于新骨生成,就会导致 OP 产生。RAAS 的激活除了导致 OP 外,还会降低血液中的离子钙水平。体外培养实验表明,Ang II 通过作用于成骨细胞,同时上调支持破骨细胞生成的细胞因子,如 RANKL 和血管内皮生长因子,从而促进破骨细胞的形成,加速 OP 的发生^[19]。

ACE II 可通过激活 RANKL 促进破骨细胞的活性,促进 OP^[20]。过量的醛固酮会引起骨质破坏,并被认为是导致 OP 的第二大原因^[21]。研究数据显示,醛固酮增多能通过促进尿钙排出,引起低钙血症,进而诱发继发性甲状腺功能亢进,加剧骨矿物质流失,骨密度下降。原发性醛固酮增多症患者对比无功能性肾上腺肿瘤患者,更易发生 OP,且具有更低的骨矿物质密度和骨小梁质量,以及更高的椎骨骨折风险^[22]。综上所述,RAAS 成分在骨组织中激活,刺激破骨细胞形成、抑制成骨细胞活性从而导致骨丢失、促进骨吸收、降低骨密度而加速了 OP 的发生和发展^[20]。

3 RAAS 抑制剂对 OP 的治疗潜力

RAAS 抑制剂包括不同类型的药物,如血管紧张素转化酶抑制剂 (Angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)、血管紧张素 II 受体阻滞剂 (Angiotensin II receptor blockers, ARB) 以及肾素和醛固酮抑制剂。这些药物以不同的方式干预 RAAS 组分的活性,从而通过不同作用机制对 OP 产生积极影响^[23]。RAAS 抑制剂的关键作用之一是抑制骨骼局部 RAAS 的活性^[24]。RAAS 在骨代谢中发挥关键作用,因为它直接参与骨形成和骨吸收的调控。通过减少局部 RAAS 的激活,这些药物有望通过改善骨质丢失从而提高骨骼的健康。高血压和 OP 是两种在老年人群中常见的慢性疾病。值得注意的是,这两者之间存在一定的关联。研究表明,高血压患者更易患上 OP^[25]。ACEI 是一类常用于治疗高血压的药物,ACEI 不仅可以降低血压,还可以提高高血压患者的骨密度和钙代谢^[26]。这一

发现突显了 ACEI 在高血压患者中对骨健康的积极影响。ACEI 和 ARB 对骨骼的正常代谢具有正向效应。这些药物有助于促进骨形成和减少骨吸收, 它们可以通过提高骨密度、增加骨量和改善骨小梁结构来维护骨骼健康。对于那些容易发生骨质疏松的人群来说尤为重要, 因为它可以降低骨折的风险, 提高生活质量。慢性炎症和长期使用糖皮质激素治疗都与骨质疏松的风险增加有关。ACEI 和 ARB 对去卵巢大鼠和小鼠 OP 模型骨骼的正常代谢也具有正向效果^[27-28]。在这种情况下, 抑制骨骼局部 RAAS 的激活变得至关重要。研究表明, 该作用机制可以在一定程度上逆转由糖皮质激素诱导的 OP, 为患者提供了更多的治疗选择^[29-30]。对于需要长期使用激素治疗的患者来说, 一定程度上避免了治疗过程中的骨量丢失风险。除了 ACEI 和 ARB, 第二代非肽类肾素抑制剂 Aliskiren 的应用前景也值得关注。研究发现, Aliskiren 可以显著增加去卵巢诱导的 OP 小鼠的骨量, 并改善骨小梁结构^[31]。表明这一类药物在治疗绝经后的骨质疏松中具有潜在作用。为新一代抑制剂的研究和开发提供了前景, 同时也为未来的骨健康治疗提供了更多可能性。骨碱性磷酸酶是一种骨形成标志物, 由成骨细胞合成并分泌。临床上, 骨碱性磷酸酶的活性增强是评估骨形成细胞活性的良好指标。一些 RAAS 抑制剂, 如卡托普利, 已经被发现具有促进体外培养的大鼠成骨细胞骨碱性磷酸酶分泌和 I 型胶原表达的作用, 加强了这类药物对骨骼健康的积极影响^[32]。

综上所述, RAAS 抑制剂, 包括 ACEI、ARB、肾素抑制剂和醛固酮抑制剂, 可以有效改善 OP。它们通过抑制骨骼局部 RAAS 的活性, 提高骨密度, 促进骨形成, 降低骨吸收, 改善骨小梁结构, 从而有望为 OP 患者提供更多的治疗选择和改善生活质量的机会。在未来, 对这些药物的研究和开发将继续为骨健康领域带来新的突破和治疗策略。

4 小结

总而言之, 骨的局部 RAAS 在 OP 的发生与发展过程中发挥着重要作用。RAAS 抑制剂可以通过提高骨密度和钙代谢, 有效缓解 OP。随着骨代谢的恢复和骨折风险的降低, RAAS 抑制剂至少可以作为 OP 的有效辅助治疗。RAAS 抑制剂对心血管、肾脏和骨组织的多重有益作用有助于减轻老年患者的药物负担, 提高治疗的简易性和依从性。然而, 还需要进一步的研究来阐明 RAAS 抑制剂对骨组织的作用机制。

参考文献

- [1] Wawrzyniak A, Balawender K. Structural and metabolic changes in bone [J]. *Animals (Basel)*, 2022, 12
- [2] Wang LH, Wei Y, Yin XJ, et al. Prevalence of osteoporosis and fracture in China: the China osteoporosis prevalence study [J]. *JAMA network open*, 2021, 4 (8): e2121106.
- [3] Baffour-Awuah B, Man M, Goessler KF, et al. Effect of exercise training on the renin-angiotensin-aldosterone system: a meta-analysis [J]. *J Hum Hypertens*, 2023. doi: 10.1038/s41371-023-00872-4.
- [4] Zhao J, Yang H, Chen B, Zhang R. The skeletal renin-angiotensin system: a potential therapeutic target for the treatment of osteoarticular diseases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 72: 258-263.
- [5] Kim JM, Lin C, Stavre Z, et al. Osteoblast-osteoclast communication and bone homeostasis [J]. *Cells*, 2020, 9 (9). doi: 10.3390/cells9092073.
- [6] Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115 (12): 3318-3325.
- [7] Brown JM, Williams JS, Luther JM, et al. Human interventions to characterize novel relationships between the renin-angiotensin-aldosterone system and parathyroid hormone [J]. *Hypertension*, 2014, 63 (2): 273-280.
- [8] Guan XX, Zhou Y, Li JY. Reciprocal roles of angiotensin II and angiotensin II receptors blockade (ARB) in regulating Cbfa1/RANKL via cAMP signaling pathway: possible mechanism for hypertension-related osteoporosis and antagonistic effect of ARB on hypertension-related osteoporosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12 (7): 4206-4213.
- [9] Wen Y, Shanguan Y, Pan Z, et al. Activation of local bone RAS by maternal excessive glucocorticoid participated in the fetal programming of adult osteopenia induced by prenatal caffeine exposure [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 363: 1-10.
- [10] Gu SS, Zhang Y, Li XL, et al. Involvement of the skeletal renin-angiotensin system in age-related osteoporosis of ageing mice [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2012, 76 (7): 1367-1371.
- [11] Kuipers AL, Kammerer CM, Pratt JH, et al. Association of circulating renin and aldosterone with osteocalcin and bone mineral density in african ancestry families [J]. *Hypertension*, 2016, 67 (5): 977-982.
- [12] Shuai B, Yang YP, Shen L, et al. Local renin-angiotensin system is associated with bone mineral density of glucocorticoid-induced osteoporosis patients [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26 (3): 1063-1071.
- [13] Izu Y, Mizoguchi F, Kawamata A, et al. Angiotensin II type 2 receptor blockade increases bone mass [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284 (8): 4857-4864.
- [14] Wang S, Li J, Wang T, et al. Ablation of immuno-

- proteasome $\beta 5i$ subunit suppresses hypertensive retinopathy by blocking ATRAP degradation in mice [J]. *Mol Ther*, 2020, 28 (1): 279 - 292.
- [15] Kaneko K, Ito M, Fumoto T, et al. Physiological function of the angiotensin AT1a receptor in bone remodeling [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26 (12): 2959 - 2966.
- [16] Holloway - Kew KL, Betson AG, Anderson KB, et al. Association between bone measures and use of angiotensin - converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers [J]. *Arch Osteoporos*, 2021, 16: 1 - 10.
- [17] Hagiwara H, Hiruma Y, Inoue A, et al. Deceleration by angiotensin II of the differentiation and bone formation of rat calvarial osteoblastic cells [J]. *J Endocrinol*, 1998, 156 (3): 543 - 550.
- [18] Shuai B, Shen L, Yang Y, et al. Assessment of the impact of zoledronic acid on ovariectomized osteoporosis model using micro - CT scanning [J]. *Plos One*, 2015, 10 (7): e0132104.
- [19] Asaba Y, Ito M, Fumoto T, et al. Activation of renin - angiotensin system induces osteoporosis independently of hypertension [J]. *J Bone Miner Res*, 2009, 24 (2): 241 - 250.
- [20] Shimizu H, Nakagami H, Osako MK, et al. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts [J]. *FASEB J*, 2008, 22 (7): 2465 - 2475.
- [21] Pan LH, Chen YY, Pan CT, et al. Follow - up care and assessment of comorbidities and complications in patients with primary aldosteronism: the clinical practice guideline of the Taiwan Society of aldosteronism [J]. *J Formos Med Assoc*, 2023. doi: 10. 1016/j. jfma. 2023. 08. 010.
- [22] Rossi GP, Bisogni V, Bacca AV, et al. The 2020 Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA) practical guidelines for the management of primary aldosteronism [J]. *Int J Cardiol Hypertens*, 2020, 5: 100029.
- [23] Zhang FY, Yang FJ, Yang JL, et al. Renin inhibition improves ovariectomy - induced osteoporosis of lumbar vertebra in mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37 (12): 1994 - 1997.
- [24] Green JR, Rogers MJ. Pharmacologic profile of zoledronic acid; a highly potent inhibitor of bone resorption [J]. *Drug Develop Res*, 2002, 55 (4): 210 - 224.
- [25] Chai H, Ge J, Li L, et al. Hypertension is associated with osteoporosis: a case - control study in Chinese postmenopausal women [J]. *BMC Musculoskelet Disordrs*, 2021, 22: 1 - 7.
- [26] Rejmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Treatment with beta - blockers, ACE inhibitors, and calcium - channel blockers is associated with a reduced fracture risk: a nationwide case - control study [J]. *J Hypertens*, 2006, 24 (3): 581 - 589.
- [27] Kang KY, Kang Y, Kim M, et al. The effects of antihypertensive drugs on bone mineral density in ovariectomized mice [J]. *J Korean Med Sci*, 2013, 28 (8): 1139 - 1144.
- [28] Donmez BO, Unal M, Ozdemir S, et al. Effects of losartan treatment on the physicochemical properties of diabetic rat bone [J]. *J Bone Miner Metab*, 2017, 35 (2): 161 - 170.
- [29] Gosset A, Pouillès JM, Trémollières F. Menopausal hormone therapy for the management of osteoporosis [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2021, 35 (6): 101551.
- [30] Yongtao Z, Kunzheng W, Jingjing Z, et al. Glucocorticoids activate the local renin - angiotensin system in bone: possible mechanism for glucocorticoid - induced osteoporosis [J]. *Endocrine*, 2014, 47 (2): 598 - 608.
- [31] Zhang Y, Wang L, Song Y, et al. Renin inhibitor aliskiren exerts beneficial effect on trabecular bone by regulating skeletal renin - angiotensin system and kallikrein - kinin system in ovariectomized mice [J]. *Osteoporosis Int*, 2016, 27 (3): 1083 - 1092.
- [32] Liu YY, Yao WM, Wu T, et al. Captopril improves osteopenia in ovariectomized rats and promotes bone formation in osteoblasts [J]. *J Bone Miner Metab*, 2011, 29 (2): 149 - 158.