

中医药干预 OPG/RANKL/RANK 信号通路 防治骨质疏松症研究进展*

董佩¹, 袁普卫^{1,2}, 康武林², 白元帅¹, 王振凯¹, 高亚丽¹

1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712000; 2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000

摘要: OPG/RANKL/RANK 信号通路是近年来骨生物学重大发现之一, 在骨稳态与骨重建中发挥着重要的作用, 已成为骨质疏松症治疗的靶点。该通路是骨代谢调节过程中的一个重要途径, 与破骨细胞功能密切相关。中药单体及其提取物、中药复方、针刺、艾灸、穴位埋线等疗法均可通过调控 OPG/RANKL/RANK 通路抑制破骨细胞分化成熟, 促进骨形成, 发挥防治骨质疏松症的作用。虽然目前关于中医药治疗骨质疏松症的相关机制研究取得了一定成果, 但主要集中在调节成骨细胞和破骨细胞方面。因此, 今后可从细胞衰老、骨免疫、肠道菌群紊乱、成骨细胞能量代谢、铁稳态等方面深入研究。

关键词: 骨质疏松症; OPG/RANKL/RANK 信号通路; 成骨细胞; 破骨细胞

DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2024.07.245

中图分类号: R274.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-8999(2024)07-1470-06

Research Progress of TCM in Treating Osteoporosis by Regulating OPG/RANKL/RANK Signaling Pathway

DONG Pei¹, YUAN Puwei^{1,2}, KANG Wulin², BAI Yuanshuai¹, WANG Zhenkai¹, GAO Yali¹

1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang Shaanxi China 712000; 2. The Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang Shaanxi China 712000

Abstract: OPG/RANKL/RANK signaling pathway is one of the major discoveries in bone biology in recent years. It plays an important role in bone homeostasis and bone remodeling and has become a target for the treatment of osteoporosis. This pathway is important in the regulation of bone metabolism and is closely related to osteoclast function. From this prospect, traditional Chinese medicine monomer and its extracts, traditional Chinese medicine compound formula, acupuncture, moxibustion, acupoint catgut embedding and other therapies can inhibit the differentiation and maturation of osteoclasts and promote bone formation by regulating the OPG/RANKL/RANK pathway, thus influencing the prevention and treatment of osteoporosis. Although the current research on the mechanism of TCM in treating osteoporosis has made some achievements, it mainly focuses on the regulation of osteoblasts and osteoclasts. Therefore, further studies on cell senescence, bone immunity, intestinal flora disorder, energy metabolism of osteoblasts and iron homeostasis can be carried out in the future.

Key words: osteoporosis; OPG/RANKL/RANK signaling pathway; osteoblasts; osteoclasts

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是发生于骨骼系统的, 一种以骨量减少、骨组织微结构破坏, 导致骨

脆性增高, 骨折危险性增加为特征的全身性代谢性骨病^[1]。OP 发生的主要机制是骨骼微循环系统代谢紊乱, 导致成骨细胞 (osteoblast, OB) 介导的骨形成与破骨细胞 (osteoclast, OC) 介导的骨吸收的动态平衡被打破, 发病原因由多种危险因素共同所致^[2]。OP 患病率高, 危害极大, 其并发症骨质疏松性骨折更是老年患者致残和致死的主要原因之一,

* 基金项目: 陕西省中医药管理局项目 (2022-SLRH-LJ-001); 陕西中医药大学学科建设创新团队项目 (2019YL-02); 长安医学关中李氏骨伤学术流派传承工作室建设项目 | 陕中医药发[2018]40 号; 陕西省骨退行性疾病中西医结合防治重点研究室建设项目 | 陕中医药发[2018]32 号

造成沉重的家庭和社会负担。流行病学资料显示,我国 OP 患病人数约为 9 000 万,65 岁以上人群 OP 患病率为 32.0%,女性的患病率 51.6%,显著高于男性的 10.7%。整体而言,随着我国人口老龄化的加重,OP 及骨质疏松性骨折的发病率正在急速上升^[3]。研究发现,骨保护素(osteoporotegerin,OPG)/核因子- κ B 受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B,RANK)/核因子- κ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand,RANKL)信号通路在调节 OC 与 OB 之间的动态平衡及骨代谢、骨重建中发挥重要的作用,已成为防治代谢性骨病的新靶点^[4-5]。近年来,中医药通过干预 OPG/RANKL/RANK 信号通路治疗 OP 取得巨大进展。笔者结合中医学理论和现代医学研究进展,探究中医药基于该信号通路防治 OP 的机制,综述中医药干预该信号通路防治 OP 的研究成果。

1 OPG/RANKL/RANK 信号通路在 OP 发病中的作用机制

1.1 OPG/RANKL/RANK 信号通路与 OC 的关系 OB 在接受骨吸收刺激因子后释放 RANKL,RANKL 与破骨细胞表面上的 RANK 结合,细胞内 RANK 与 OC 中的肿瘤坏死因子受体相关因子(TNF receptor associated factors,TRAFs)结合后,激活核因子- κ B(nuclear factor- κ B,NF- κ B),NF- κ B 转运到核内,进而诱导 OC 分化成熟,即 NF- κ B 途径。RANK 与 TRAFs 结合后,蛋白激酶 B(protein kinase B,PKB,Akt)被活化,参与 NF- κ B 活化,促进 OC 成熟,这称为 Akt 途径^[6-7]。RANK 与 TRAFs 结合后,激活 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK),活化的 JNK 进一步诱导 c-Jun/Fos 活化蛋白-1(AP-1)活化,即刻早期基因(immediate early gene,c-Fos)表达增加,使破骨前体细胞功能活跃,生成 OC,这被称为 JNK 途径。此外,钙调磷酸酶(calcineurin,CN)活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cells,NFATc1),入核参与 OC 相关基因的表达,最终促使 OC 分化与成熟,这被称为 NFAT 转导途径^[8-9]。

OB 分泌 OPG,OPG 与 RANKL 结合后,对其功能受体 RANK 形成阻断性竞争,使其结合 RANK 的活性丢失,从而抑制 OC 分化与成熟,并促进 OC 凋亡^[10]。有研究发现,给予卵巢切除雌性小鼠 OPG 后,骨小梁生成数量明显增加^[11],但 OPG 高度表达会使 OC 数量减少,骨量增加,骨发生硬化^[12]。因

此,OPG/RANKL 比率与 OC 的生成直接相关,是维持骨吸收量和骨形成量动态平衡的重要调节杠杆,最终影响骨稳态与骨重建。

1.2 OPG/RANKL/RANK 信号通路与骨代谢的关系 OPG/RANKL/RANK 骨代谢轴是影响 OC 激活、分化、成熟及调节其功能最重要的途径,对该通路的研究在治疗 OP 甚至其他骨代谢性相关疾病中发挥着举足轻重的作用。正常的骨代谢是骨组织微结构稳定的基础,OC 介导的骨吸收与 OB 介导的骨形成的动态平衡对维持正常的骨代谢具有重要作用,二者的动态变化使净骨量发生动态变化。炎症性免疫细胞因子通过调控 OPG/RANKL/RANK 通路,促进 OC 的生成,促进骨吸收;相反,保护性免疫细胞因子能够提高 OPG 水平,促进骨的生成。可见这两类免疫细胞因子对 OPG/RANKL/RANK 通路发挥双向调节作用,共同调节骨代谢的平衡^[13-14]。OPG 与 RANK 为竞争关系,但 OPG 对 RANKL 的结合能力强于 RANK,进而 OPG 会抑制并阻断 RANK 与 RANKL 的结合,加速 OC 成熟,抑制骨吸收^[15]。由此可见,OPG/RANKL 的变化反映在对 OC 的分化及成熟的调控过程。

综上,OPG/RANKL 的变化说明抑制 OC 的分化及诱导成熟 OC 细胞凋亡的能力。OPG/RANKL 的值升高,代表骨代谢平衡向正向移动,诱导骨形成;OPG/RANKL 的值降低时,说明骨代谢为负平衡状态,促进骨吸收^[16]。OPG 可以通过双向调节相关细胞因子抑制 RANK 与 RANKL 的结合,使 OPG 与 RANKL 结合,从而抑制 OC 介导的骨转换,防止骨代谢异常,维持正常骨稳态。

2 中医药干预 OPG/RANKL/RANK 信号通路防治 OP

2.1 中药单体及其提取物 随着科技进步,对单体中药及其提取物成分的研究日益明确,因而对疾病干预的靶点及机制针对性更强。其中,补肾类中药通过 OPG/RANKL/RANK 信号通路干预 OP 作用显著。

骨碎补作为临床常用补肾坚骨的中草药,常用于治疗“骨痿”“骨痹”。骨碎补总黄酮(total flavones of drynariae rhizoma)是从骨碎补干燥根茎中提取的主要生物活性成分,柚皮苷、柚皮素是骨碎补总黄酮主要有效单体成分,也是骨碎补中发挥抗 OP 作用的主要成分^[17]。刘康等^[18]通过中药活性成分骨碎补总黄酮干预去卵巢骨质疏松模型(ovariecto-

mized, OVX) 大鼠, 观察骨碎补总黄酮通过 OPG/RANKL/RANK 通路在 OP 的影响, 发现骨碎补总黄酮使 OP 大鼠血清 OPG 表达上升、RANKL 和 RANK 的表达下降, 抑制 OC 的活化, 降低 OC 的骨吸收功能, 从而达到治疗 OP 的效果。吴新涛等^[19]通过柚皮素干预 OC 特异性基因组织蛋白酶 - K (CATK)、基质金属蛋白酶 - 9 (MMP - 9)、抗酒石酸酸性磷酸酶 (TRAP) 及 OPG/RANKL/RANK 通路表达中观察到, 柚皮素能够明显降低 TRAP、MMP - 9、CATK、RANKL、RANK 表达, 增加 OPG 表达, 提示柚皮素能够明显抑制 OC 分化、成熟, 有利于骨形成。张峻玮等^[20]报道 OVX 大鼠经骨碎补水煎液灌胃 12 周治疗后, BMSCs 细胞中 OPG 升高, RANKL 降低, OPG/RANKL 比率升高, 同时, 灌胃后大鼠 BMSCs 中 Wnt10b 及 β - catenin mRNA 及蛋白升高, 提示骨碎补可能通过激活 OPG/RANKL/RANK 通路及 Wnt/ β - catenin 通路, 达到促进骨形成, 抑制 OC 分化的目的。

淫羊藿作为补肾药, 药用历史悠久, 具有壮肾阳、强筋骨、补命门等功效。淫羊藿苷 (Icaritin) 为淫羊藿的主要活性成分。吴祖锋等^[21]采用淫羊藿苷介导 OPG/RANKL/RANK 通路干预 OVX 大鼠的研究发现, 淫羊藿苷能上调 OPG 的表达, 下调 RANKL 和 RANK 的表达, 进而抑制 OC 的分化, 达到治疗 OP 的目的, 而且随着淫羊藿苷灌胃剂量的增加, OPG/RANKL/RANK 表达的变化越显著。吴峻^[22]的研究证实淫羊藿苷能升高大鼠股骨骨密度、骨矿含量水平, 大鼠血清中血清骨钙素、碱性磷酸酶、钙水平等骨代谢生化指标升高, 且成骨细胞凋亡指数降低, 提示淫羊藿苷能改善骨代谢, 抑制骨吸收, 促进骨形成, 对 OB 具有保护作用, 其机制可能与调控 OPG/RANKL/RANK 通路有关。Sun 等^[23]的研究发现, 淫羊藿苷能通过雌激素受体上调 OPG/RANKL 的表达, 促进 OB 分化, 抑制 OC 成熟, 发挥抗 OP 的作用。

补骨脂可温肾助阳、纳气止泻, 在防治 OP 中应用广泛。Chai 等^[24]报道, 补骨脂素能通过抑制 AP - 1 和 Akt 通路的体外激活显著降低破骨细胞磷酸化 JNK 的表达, 显著抑制 TRAP 活性, 并减少 RANKL 诱导的 OC 数量, 改善 OC 分化和骨吸收。周倚墨等^[25]通过补骨脂提取物 (psoralen corylifolia extract) 干预地塞米松诱导 OP 大鼠模型的研究发现, 补骨脂提取物可下调 RANKL 表达, 上调骨保护蛋白表达, 提高骨密度及骨矿化量, 改善其骨生物力

学, 证明 OPG/RANK 信号是其作用靶点之一。

山茱萸又名山萸肉, 是我国传统滋补名贵中药材, 具有补益肝肾、涩精固脱之功效, 常用于中药汤剂和中药制剂中, 如六味地黄汤、金匱肾气丸等。雷欣东等^[26]采用不同炮制方法山茱萸入方的六味地黄汤干预 OVX 大鼠的研究中发现, 不同炮制方法的山茱萸均可提高大鼠 OPG 表达, 降低 RANKL 表达, 使 OPG/RANKL 比例升高, RANKL 和 RANK 的结合减少, 从而抑制过度激活的 OC 活性, 修复断裂的骨小梁, 提高骨密度水平, 改善 OP。戴冰等^[27]研究发现, 六味地黄汤能降低骨吸收, 改善 OP, 其机制可能与山茱萸 - 牡丹皮药对调控 OPG/RANKL/RANK 通路相关。

除上述中药以外, 巴戟天^[28]、续断^[29]、杜仲^[30]、当归^[31]等中药材均可抑制或激活信号通路中相关因子, 调控 OPG/RANKL/RANK 信号通路, 抑制 OC 分化成熟、促进骨形成, 发挥抗 OP 的作用。

2.2 中药复方及制剂

中药复方充分利用了中医辨证论治的优势, 针对患者病情的复杂性及病机的多样性, 弥补了单味药的不足, 大幅度提高了中药方剂的临床疗效, 但中药复方的作用机制具有多靶点、多层次的特点, 对现代研究带来更新的挑战。

“凡精髓内竭, 津液枯涸等证, 俱速宜壮水之主, 以培左肾之元阴。”左归丸是临床中常用的传统经典方剂之一, 纵观全方, 于补阴药中配伍少许补阳之品, 体现“阳中求阴”之意, 全方共奏滋补肝肾、填精生髓之功。众多基础实验及临床研究证实, 左归丸对 OP 的治疗具有显著的临床疗效^[32]。刘飞祥等^[33]通过左归丸干预 OVX 大鼠, 研究左归丸通过 OPG/RANKL/RANK 通路对 OP 的影响, 发现左归丸可提高骨特异性磷酸酶水平, 减少骨量丢失, 改善骨小梁显微结构水平, 且能显著上调 OPG 表达, 下调 $\beta 2$ - 肾上腺素能受体及 RANKL 水平, 进而抑制骨吸收, 促进骨形成, 增加骨密度, 恢复骨代谢平衡。张明玥等^[34]对左归丸拆方后发现, 左归丸中的补阳药能提高骨量, 证实“阳中求阴”为左归丸组方关键。芮丹云等^[35]实验证实, 补肾活血颗粒可显著提高大鼠血清雌激素水平, 增加大鼠骨密度, 提高骨组织力学性能, 其机制可能与补肾活血颗粒促进骨组织中 OPG/RANKL 平衡有关。颜春鲁等^[36]用 AG - IX 生物力学万能试验机检测到, 地黄饮子通过增加 OP 大鼠骨密度和改善 OVX 大鼠断裂负荷和弹性模量等生物力学参数, 发挥防治 OP 的治疗效果, 其具体机制可能是调控 OPG/RANKL/RANK 通路实现

的。任世元等^[37]实验发现,仙灵骨葆胶囊可上调 OPG 表达,下调 RANKL 表达,抑制 OC 活性,减少 OVX 大鼠骨折愈合时间,增加骨折处骨小梁数量,且有利于维持 OB 和 OC 代谢平衡。谭峰等^[38]研究发现,右归丸可增加 OVX 大鼠骨密度,改善骨组织形态结构,且 OPG 含量明显上升,证实右归丸具有治疗 OP 的药理作用,其机制可能与促进 OPG 分泌,抑制骨吸收,恢复骨形成-吸收偶联失衡,纠正骨代谢高转换状态相关。刘勇等^[39]认为,益肾健骨颗粒可通过调节 OPG/RANKL/RANK 通路,促进 OVX 大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的作用。颜春鲁等^[40]实验证实,藤黄健骨胶囊能明显提高大鼠血清 Ca^{2+} 、P 含量、骨密度,骨生物力学参数弹性模型和定伸长-位移等指标,同时使血清 OPG 含量增加, RANKL 和 RANK 含量下降,说明藤黄健骨胶囊可通过影响 OPG/RANKL/RANK 通路,进而调节钙磷代谢、骨强度,发挥抗 OP 的作用。

除上述中药复方外,护骨胶囊^[41]、壮骨止痛方^[42]、强骨饮^[43]、补肾通络方^[44]等均能够通过调控 OPG/RANKL/RANK 通路防治 OP。

2.3 针刺疗法 针刺治疗属于中医传统疗法,历史悠久,通过针刺刺激穴位,发挥疏通经络、调理气血的功效,具有双向良性调节作用,安全性好,操作简便。近年来,大量研究报道了基于 OPG/RANKL/RANK 通路应用针灸治疗疾病,疗效显著。

Sun 等^[45]通过电针针刺干预 OVX 大鼠,取双侧三阴交、阳陵泉、阴陵泉、足三里,12 周后,大鼠 I 型胶原 C 端肽 (CTX-I) 降低,骨体积分数升高,骨小梁数量及厚度增加,OPG 水平上升, RANKL 水平下降,其机制与调节 OPG/RANKL/RANK 通路密切相关。Zheng 等^[46]报道,应用电针针刺 OVX 大鼠督脉和足太阳膀胱经相关穴位,可显著提高大鼠血清雌二醇 (E2) 和骨钙素水平,降低血清 TRACP 5b 水平,增加腰椎骨密度,并证实电针长期针刺督脉和足太阳膀胱经相关穴位可以通过调节 OPG/RANKL 和 Wnt/ β -catenin 通路,防治 OP。浪万英等^[47]研究发现,电针针刺大鼠三阴交、足三里、脾俞、肾俞可显著增加大鼠骨密度及骨矿物含量,上调 OPG 表达,下调 RANKL 表达,表明电针针刺上述穴位具有很好的促进骨形成和抑制骨吸收的效果。潘小燕等^[48]研究表明,电针针刺足少阳经穴 (阳陵泉、环跳、悬钟、京门) 能提高 OPG/RANKL 比值,同时刺激成骨细胞骨形成特异性基因 CBF α 1 mRNA 表达,促进骨形成。周晓莉等^[49]应用电针针刺 OVX 大鼠

关元、足三里 (双)、肾俞 (双)、膈俞 (双)、大抒 (双) 等穴,称之为“双固一通”针灸法,发现此针法可显著提高大鼠骨钙素、骨密度、血清钙磷水平,降低巨噬细胞集落刺激因子,抑制 OC 的骨吸收,还能促进 OPG 表达,提高 OB 活性,通过与 RANK 竞争和 RANKL 的结合,阻止 OC 生成,阻止骨吸收,从而达到治疗 OP 的效果。

2.4 其他疗法 艾灸通过对穴位的刺激激发经气,通过对机体总体的调整作用改善人体功能状态。欧阳建江等^[50]临床研究发现,热敏灸配合口服钙尔奇可明显提高血清 OPG 含量,调节骨代谢失衡。刘保新等^[51]研究发现,肾俞募配穴埋线法 (双肾俞、双京门) 可增高骨密度,改善骨组织形态,提高 OPG 表达,降低 RANKL 表达,抑制骨流失,其机制可能通过 OPG/RANKL/RANK 通路抑制破骨细胞的吸收来完成。石娜^[52]研究发现,穴位埋线可调节 OPG/RANKL 通路以达到促进骨形成、抑制骨吸收的作用,同时还能降低肠道菌群的丰度,达到防治 OP 的目的。此外,有研究通过跑台运动给予 OVX 大鼠力学刺激,发现跑台运动组大鼠骨小梁粗壮增厚,OPG 表达升高,认为力学刺激能防治 OP^[53]。王士冲等^[54]研究证实,力学刺激能调节 OVX 大鼠 OPG 和 RANKL 表达,有利于维持骨重建,修复骨骼微损伤,发挥治疗 OP 的作用。

3 结语与展望

OPG/RANKL/RANK 信号通路是近年来骨生物学重大发现之一,在骨稳态与骨重建中发挥着重要的作用,已成为 OP 治疗的靶点。该通路是骨代谢调节过程中的一个重要途径,与 OC 功能密切相关。综上可见,中药单体及其提取物、中药复方、针刺、艾灸、穴位埋线等疗法均可通过调控 OPG/RANKL/RANK 通路抑制 OC 分化成熟、促进骨形成,发挥防治 OP 的作用,可见,中医药在防治 OP 的应用方面前景广阔。虽然目前关于中医药治疗 OP 的相关机制研究取得一定成果,但主要集中在调节 OB 和 OC 方面,因此,今后可从细胞衰老、骨免疫、肠道菌群紊乱、成骨细胞能量代谢、铁稳态等方面深入研究。其次,中药单体成分的研究不符合中医辨证论治的特点,中药复方成分甚多,很难研究所有成分共同的作用机制,因此,今后可参照将中药复方拆解为药对等方法,深入研究其机制,促进整体机制的统一,将中医辨证理论与现代实验研究相结合。最后,中药复方中的药物之间还具有多靶点、多通路的复杂关系,

因此,准确寻找其他靶点或通路,并且进一步挖掘它们之间的相互调节作用,才能为基础研究或临床应用提供更可靠的依据,为中医药治疗 OP 提供更多思路。

参考文献:

[1] RACHNER T D, KHOSLA S, HOFBAUER L C. Osteoporosis: now and the future [J]. *Lancet*, 2011, 377 (9773): 1276 – 1287.

[2] KANIS J A, COOPER C, RIZZOLI R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women [J]. *Osteoporos Int*, 2019, 30 (1): 3 – 44.

[3] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2022) [J]. *中国全科医学*, 2023, 26 (14): 1671 – 1691.

[4] 黎彦龙, 何明, 陈秉雄, 等. OPG – RANKL – RANK 信号系统是调节破骨细胞及骨质疏松症的重要途径 [J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19 (24): 3894 – 3898.

[5] YASUDA H. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system [J]. *J Bone Miner Metab*, 2021, 39 (1): 2 – 11.

[6] SIAR C H, TSUJIGIWA H, ISHAK I, et al. RANK, RANKL, and OPG in recurrent solid/multicystic ameloblastoma: their distribution patterns and biologic significance [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2015, 119 (1): 83 – 91.

[7] LU J, LIU F, LIU D, et al. Amlodipine and atorvastatin improved hypertensive cardiac hypertrophy through regulation of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/receptor activator of nuclear factor kappa B/osteoprotegerin system in spontaneous hypertension rats [J]. *Exp Biol Med*, 2016, 241 (11): 1237 – 1249.

[8] BOYCE B F, XING L P. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin [J]. *Arthritis Res Ther*, 2007, 9 (Suppl 1): S1.

[9] XIONG M Y, LIU L Q, LIU S Q, et al. Effects of osteoprotegerin, RANK and RANKL on bone destruction and collapse in avascular necrosis femoral head [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8 (7): 3133 – 3140.

[10] IBRAHIM T, RICCI M, SCARPI E, et al. RANKL: a promising circulating marker for bone metastasis response [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12 (4): 2970 – 2975.

[11] ZHOU Q L, QIN R Z, YANG Y X, et al. Polydatin possesses notable anti osteoporotic activity via regulation of OPG, RANKL and β catenin [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14 (2): 1865 – 1869.

[12] LACEY D L, BOYLE W J, SIMONET W S, et al. Bench to bedside: elucidation of the OPG – RANK – RANKL pathway and the development of denosumab [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11 (5): 401 – 419.

[13] BENGTTSSON A K, RYAN E J. Immune function of the decoy receptor osteoprotegerin [J]. *Crit Rev Immunol*, 2002, 22 (3): 201 – 215.

[14] INFANTE M, FABI A, COGNETTI F, et al. RANKL/RANK/OPG system beyond bone remodeling: involvement in breast cancer and clinical perspectives [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38 (1): 12.

[15] AZIZIEH F Y, SHEHAB D, AL JARALLAH K, et al. Circulatory levels of RANKL, OPG, and oxidative stress markers in postmenopausal women with normal or low bone mineral density [J]. *Biomark Insights*, 2019, 14: 1177271919843825.

[16] 卜寒梅, 王世坤, 李远栋, 等. 补肾中药基于 OPG/RANKL/RANK 信号通路对原发性骨质疏松症作用机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53 (10): 3209 – 3217.

[17] 周群, 曾弦, 黄丹, 等. 骨碎补化学成分和生物活性研究进展 [J]. *世界科学技术: 中医药现代化*, 2021, 23 (8): 2727 – 2741.

[18] 刘康, 吴风晴, 吴连国, 等. 骨碎补总黄酮对骨质疏松模型大鼠 OPG/RANKL/RANK 轴系统的影响 [J]. *中国现代应用药学*, 2015, 32 (6): 652 – 656.

[19] 吴新涛, 石晶, 高乐才, 等. 柚皮素对破骨细胞特异性基因及 OPG/RANKL/RANK 表达的影响 [J]. *河北医药*, 2017, 39 (2): 165 – 167, 172.

[20] 张峻玮, 李琰, 薛海鹏, 等. 骨碎补经骨髓间充质干细胞调节 OPG/RANKL/RANK 通路抑制破骨细胞的实验研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25 (5): 617 – 624.

[21] 吴祖锋, 袁垒, 吴风晴, 等. 淫羊藿苷对骨质疏松症模型大鼠 OPG/RANKL/RANK 轴系统影响的实验研究 [J]. *甘肃中医学院学报*, 2016, 33 (3): 4 – 7.

[22] 吴峻. 淫羊藿苷对去卵巢骨质疏松大鼠骨细胞凋亡及骨组织 OPG、RANKL mRNA 表达影响 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 5 (2): 19 – 22.

[23] SUN L J, LI C, WEN X H, et al. Icariin stimulates hFOB 1. 19 osteoblast proliferation and differentiation via OPG/RANKL mediated by the estrogen receptor [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2021, 22 (1): 168 – 175.

[24] CHAI L J, ZHOU K, WANG S X, et al. Psoralen and bakuchiol ameliorate M – CSF plus RANKL – induced osteoclast differentiation and bone resorption via inhibition of AKT and AP – 1 pathways in vitro [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48 (5): 2123 – 2133.

[25] 周倚墨, 张建宁, 单中书. 补骨脂提取物干预骨质疏松模型大鼠骨密度及骨生物力学的变化 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24 (2): 165 – 170.

[26] 雷欣东, 杨磊, 朱付平, 等. 不同炮制山茱萸入方的六味地黄汤对去卵巢大鼠股骨 OPG/RANK/RANKL 基因表达的干预作用及机理 [J]. *中医药信息*, 2021, 38 (9): 16 – 21.

[27] 戴冰, 李玉星, 张嘉妮, 等. 六味地黄汤及其“补泻”药

对绝经后骨质疏松大鼠股骨和肾脏中 OPG 及 RANKL 蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018,24(2):116-122.

[28] 黄慧,陈健,何剑全,等. 巴戟天含药血清对成骨-破骨细胞共育体系 OPGmRNA、RANKLmRNA 表达的影响[J]. 中国骨质疏松杂志,2015,1(1):67-71.

[29] 陶益,陈西,任玉超,等. 酒续断对骨质疏松型大鼠 OPG/RANK/RANKL 轴系统的调控研究[J]. 现代医药卫生,2016,32(8):1127-1129.

[30] 秧荣昆,关智宇. 基于肾主骨理论探讨杜仲通过调控 OPG/RANKL/RANK 通路对去势骨质疏松大鼠的影响[J]. 中成药,2023,45(1):70-74.

[31] KIM K J, YEON J T, CHOI S W, et al. Decursin inhibits osteoclastogenesis by downregulating NFATc1 and blocking fusion of pre-osteoclasts[J]. Bone,2015,81:208-216.

[32] 李建国,谢兴文,徐世红,等. 经方左归丸治疗绝经后骨质疏松的研究概述[J]. 中国中医基础医学杂志,2019,25(5):706-709.

[33] 刘飞祥,林子璇,徐道明,等. 左归丸调节 β 2AR 介导的 RANKL/OPG 信号通路改善去卵巢大鼠骨量和显微结构水平[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(18):1-8.

[34] 张明玥,谭峰,叶素敏,等. 左归丸拆方通过调节 β 2-AR 介导的 OPG/RANKL 信号通路提高去卵巢大鼠骨密度[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(12):49-55.

[35] 芮丹云,唐丽媛,陈洁,等. 补肾活血颗粒对骨质疏松大鼠骨组织中 OPG/RANKL mRNA 及蛋白表达的影响[J]. 中国老年学杂志,2015,35(24):7036-7038.

[36] 颜春鲁,王琳,安方玉,等. 地黄饮子水煎剂对去势骨质疏松大鼠生物力学及 OPG/RANKL/RANK 含量的影响[J]. 中华中医药杂志,2018,33(10):4642-4645.

[37] 任世元,张琦豪,闫晓哲. 仙灵骨葆胶囊对去卵巢骨折大鼠骨折端骨微结构的影响及 OPG/RANKL 信号调控机制[J]. 中成药,2021,43(1):67-72.

[38] 谭峰,樊巧玲,卞玉群,等. 左、右归丸对去卵巢骨质疏松症大鼠模型骨密度及骨代谢的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,1(9):137-140.

[39] 刘勇,易振宇,张信成. 基于 OPG/RANK/RANKL 信号通路探究益肾健骨颗粒对绝经后骨质疏松大鼠 BMSCs 成骨分化的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2022,42(8):1277-1282.

[40] 颜春鲁,李盛华,安方玉,等. 藤黄健骨胶囊对骨质疏松大鼠 OPG/RANK/RANKL 调节轴的影响[J]. 解放军药学报,2018,34(3):217-220.

[41] 钟佳贤,林泽苗,贾欢欢,等. 护骨胶囊对去卵巢大鼠血清骨代谢指标的影响[J]. 中国骨质疏松杂志,2016,22(5):602-608.

[42] 甘国兴,李劲平,刘毓,等. 壮骨止痛方调节 OPG/RANKL 平衡抗绝经后骨质疏松作用[J]. 中国现代应用药学,2017,34(7):938-942.

[43] LI X, CUI L, CHEN W, et al. Qiangguayin modulates the OPG/RANKL/RANK pathway by increasing secretin levels during treatment of primary type I osteoporosis[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2021:7114139.

[44] 闵文,黄桂成,华永庆,等. 补肾通络方对去卵巢骨质疏松模型大鼠骨组织 RANKL/OPG 基因表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(15):258-261.

[45] SUN G H, LIAO Y, LIAO Y, et al. Electroacupuncture intervention improves cartilage degeneration and subchondral bone osteoporosis of knee-joint possibly by adjusting OPG/RANK/RANKL signaling in ovariectomized rats[J]. Zhen Ci Yan Jiu,2018,43(12):781-7.

[46] ZHENG X, WU G, NIE Y, et al. Electroacupuncture at the governor vessel and bladder meridian acupoints improves postmenopausal osteoporosis through osteoprotegerin/RANKL/RANK and Wnt/ β -catenin signaling pathways[J]. Exp Ther Med,2015,10(2):541-548.

[47] 浪万英,王亚军,宋亚文,等. 电针对去卵巢大鼠骨形成及骨吸收活性的影响[J]. 中国骨质疏松杂志,2017,23(5):585-590.

[48] 潘小燕,王鸿度,岳荣超,等. 电针足少阳经穴对去卵巢大鼠骨质疏松症骨组织 OPG、RANKL 及 CBF α 1 mRNA 表达的影响[J]. 中华中医药杂志,2017,3(11):5132-5134.

[49] 周晓莉. “双固一通”针法对绝经后骨质疏松症模型大鼠 OPG/RANKL/RANK 系统的调节[D]. 武汉:湖北中医药大学,2011.

[50] 欧阳建江,梁冬波,庞向华. 热敏灸疗法对原发性骨质疏松症患者骨保护素及生存质量的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2013,19(7):812-813,816.

[51] 刘保新,蔡迎峰,周剑鹏,等. 肾俞募配穴埋线法抑制去势大鼠骨质流失的相须效应及分子机制研究[J]. 辽宁中医杂志,2019,46(3):620-623.

[52] 石娜. 穴位埋线治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效观察及作用机制研究[D]. 南京:南京中医药大学,2021.

[53] 王强,杨民,王剑. 跑台运动对去卵巢大鼠骨组织中 OPG、RANKL 和 *RUNX2* mRNA 表达的影响[J]. 中国骨伤,2013(11):940-943.

[54] 王士冲,常青,郑帅,等. 不同强度的运动对去卵巢大鼠骨质疏松症的骨代谢机制的研究[J]. 中国医学创新,2016,13(3):22-24.

收稿日期:2024-02-24

作者简介:董佩(1997-),男,甘肃定西人,硕士研究生,研究方向:骨与关节疾病的基础与临床研究。

通信作者:袁普卫(1979-),男,陕西咸阳人,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中西医结合防治骨退行性疾病。E-mail:spine_surgeon@163.com