

本文引用: 孙 飞, 蒋浩波, 孙 钰, 刘恩旭, 杨 雷, 段嘉豪, 陈 龙, 杨少锋. 基于 OPG/RANK/RANKL 信号通路探讨中医学“从虚从瘀”论治骨质疏松症的科学内涵[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(8): 1537–1542.

基于 OPG/RANK/RANKL 信号通路探讨中医学“从虚从瘀” 论治骨质疏松症的科学内涵

孙 飞¹, 蒋浩波¹, 孙 钰¹, 刘恩旭¹, 杨 雷², 段嘉豪², 陈 龙², 杨少锋^{2*}

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007

〔摘要〕骨质疏松症(OP)的发生发展与中医学的肝肾亏虚、血瘀病机密切相关,但其具体分子机制尚待深入阐明。骨保护素(OPG)/核因子 κ B受体活化因子(RANK)/核因子 κ B受体活化因子配体(RANKL)信号通路作为调控破骨细胞分化与骨吸收的重要分子通路,已成为当前防治OP的重要研究靶点。本文立足中医学“从虚从瘀”的辨证论治思想,以OPG/RANK/RANKL信号通路为切入点,探讨肝肾亏虚与血瘀病机在OP发病中的分子生物学基础及内在联系,旨在为中医药干预OP提供现代医学的理论依据与科学支撑,并进一步拓展中医药在防治OP领域的研究与临床应用新思路。

〔关键词〕骨质疏松症;OPG/RANK/RANKL信号通路;从虚从瘀;肝肾亏虚;中医药

〔中图分类号〕R274

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.08.021

Scientific connotation of Chinese medicine principle of "treating osteoporosis from deficiency and blood stasis" based on the OPG/RANK/RANKL signaling pathway

SUN Fei¹, JIANG Haobo¹, SUN Yu¹, LIU Enxu¹, YANG Lei², DUAN Jiahao²,

CHEN Long², YANG Shaofeng^{2*}

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China

〔Abstract〕The occurrence and progression of osteoporosis (OP) are closely associated with the Chinese medicine (CM) pathogenesis of liver and kidney deficiency and blood stasis. However, the specific molecular mechanisms underlying remain to be further elucidated. The osteoprotegerin (OPG)/receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK)/receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) signaling pathway, a key regulator of osteoclast differentiation and bone resorption, has emerged as a critical target for the current prevention and treatment of OP. Grounded in the CM pattern differentiation and treatment principle of "treating osteoporosis from deficiency and blood stasis", this paper explores the molecular biological basis and internal connections of liver and kidney deficiency and blood stasis in the pathogenesis of OP through the lens of the OPG/RANK/RANKL signaling pathway. The aim is to provide a theoretical and scientific foundation from modern medicine for CM-based interventions in OP, and to offer

〔收稿日期〕2025-03-11

〔基金项目〕国家自然科学基金项目(82174402);湖南省自然科学基金项目(2025JJ80978, 2024JJ9420);湖南省教育厅优秀青年项目(23B0351);湖南省卫生健康委员会卫生科研课题(W20243273)。

〔通信作者〕* 杨少锋,男,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,E-mail:574996485@qq.com。

new perspectives for further research and clinical application of CM in the prevention and treatment of OP.

[**Keywords**] osteoporosis; OPG/RANK/RANKL signaling pathway; treating from deficiency and blood stasis; liver and kidney deficiency; Chinese medicine

随着全球人口老龄化进程的加快,骨质疏松症(osteoporosis, OP)作为一种老年相关慢性疾病,其高患病率与严重并发症已成为全球公共卫生的重要关注点。流行病学数据显示,中国60岁以上人群中OP总体患病率约为32%,其中男性为10.7%,女性高达51.6%,即60岁以上女性中超过半数罹患该病^[1-2]。OP是一种以骨量减少、骨脆性增加、骨强度下降及骨组织微结构破坏为特征的全身性代谢性骨病,其早期临床表现隐匿,多无明显症状,进展至中晚期后,患者常出现骨质疏松性骨痛、驼背畸形,严重者可发生椎体、髌部及桡骨远端等部位的脆性骨折,显著增加致残率与死亡率,造成沉重的医疗与社会负担^[3]。因此,推进OP的早期识别与干预,不仅有助于改善患者预后,也对延长健康寿命具有重要意义。当前,探讨OP的发生机制并寻求更为有效的防治策略,已成为骨代谢疾病领域研究的热点之一^[4]。

现代医学研究认为,OP的本质是骨代谢失衡,即成骨作用与骨吸收之间的动态平衡被破坏^[5]。其中,骨保护素(osteoprotegerin, 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)信号通路在破骨细胞(osteoclast, OC)的分化、成熟及活化过程中起关键调控作用,被认为是OP发生发展的核心分子机制之一^[6]。该通路的异常激活可导致OC过度活跃,加速骨质丢失,最终引发OP。因此,针对该信号通路的调控机制展开研究,有望为OP的防治提供新的思路和分子靶点。

与现代医学以解剖和分子机制为基础的研究视角不同,中医学从整体观念和辨证论治的角度出发,强调脏腑功能失调在疾病发生中的核心作用。中医学认为,OP的发生与肝肾亏虚密切相关,肾主骨,肝主筋,肝肾亏虚导致骨髓失充、筋骨失养是本病发生的基本病机^[7]。此外,OP患者常伴有瘀血阻络,血瘀不仅加重疾病病情,还与骨微循环障碍、骨修复能力下降密切相关^[8]。因此,有研究提出“从虚从瘀”论治OP,即在补益肝肾的基础上,辅以活血化瘀,以改善

骨微环境,调节骨代谢平衡^[9]。近年来,随着中西医结合研究的深入,越来越多的证据表明,OPG/RANK/RANKL信号通路的异常激活与“肝肾亏虚-由虚致瘀-因瘀致痹”病机密切相关,使该通路成为中医学与现代医学交汇的重要桥梁^[10-11]。

1 “从虚从瘀”论治OP

中医学将OP归属于“骨痿”“骨蚀”等范畴,认为其发生发展与脏腑虚损及气血瘀滞密切相关,其中又以肝肾亏虚为基本病机之一,强调肾精亏虚、肝血不足是骨骼失养的根本原因,并进一步提出由虚致瘀的病理转化过程^[12]。以下从肾虚、肝虚及瘀血3个层面综合阐释“虚瘀互结”在OP发生发展中的核心作用,以期丰富其理论内涵并指导临床实践。

中医基础理论认为,肾主藏精,主骨生髓,为先天之本;肝主筋,主藏血,为罢极之本。肝肾二脏协同作用以濡养骨骼,共同维持骨骼正常的生理功能。骨的生长发育有赖于肾精的充足。《素问·痿论篇》云:“肾者,水脏也。今水不胜火,则骨枯而髓虚……发为骨痿。”此说明火热邪气损伤肾精,致使骨髓空虚、骨骼失养,进而引发骨痿病变。《素问·平人气象论篇》进一步指出“肾藏骨髓之气也”,强调肾精化生骨髓,维系骨骼坚韧之功。若肾精亏虚,则封藏失司,骨髓化生无源,骨骼失养,终致骨质疏松。

肝主疏泄,调畅气机,并与血液运行密切相关。《素问·六节藏象论篇》载“肝者……其华在爪,其充在筋,以生气血”,明确指出肝血充盈与筋骨强健之间的内在联系。若肝血不足,则筋骨失养,表现为肢体乏力、骨骼脆弱。《素问·上古天真论篇》云“七八,肝气衰,筋不能动”,进一步说明肝气衰弱可导致筋骨活动受限,从而影响骨骼健康。此外,《难经·论经脉十四难》明确提出“四损损于筋……五损损于骨,骨痿不能起于床”,揭示了肝气衰竭、疏泄不利、气血不能濡养筋骨所致骨痿的病机。由此可见,肝肾亏虚直接影响骨骼代谢,导致骨量减少、骨密度下降,是OP发生发展的关键环节。

肝肾亏虚日久,必然导致气血运行迟滞,脉道失

于温煦,瘀血阻络,骨骼进一步失于濡养而发生骨痿^[1]。“肝肾亏虚-由虚致瘀-因瘀致痿”的病理演变过程充分体现了“虚瘀互结”的特点。《灵枢·营卫生会》指出“老者之气血衰,其肌肉枯,气道涩”,强调老年人肝肾亏虚,气血虚衰,推动血液运行能力下降,从而血液运行迟滞,脉道阻塞,血液无法濡养骨骼和肌肉,引发骨痿。《医学源流论·玉机微义》亦阐述肾虚所致瘀血机制,其言“注之于脉,充则实,少则涩”,说明肾精亏虚则血液运行迟滞,瘀血易生,进一步印证了OP中“虚瘀互结”的病机演变。

尽管“虚”“瘀”是许多老年疾病(如脑卒中后遗症、冠心病、糖尿病合并症等)的共性病机,但在OP中,“虚”“瘀”表现具有独特的“骨骼系统病变关联性”。与心脑血管疾病侧重气滞血瘀、湿痰瘀阻不同,OP中的“虚”更强调肝肾亏虚所致“骨髓失充”“筋骨失养”,而“瘀”的现代研究主要阐述为骨微循环障碍及骨组织营养障碍。这种“从虚致瘀-虚瘀互结”的演化路径与骨代谢异常、破骨活性增强密切相关,体现出其特有的病理基础。

综上所述,OP发生发展的核心机制在于肝肾亏虚与瘀血阻络之间的相互作用、相互影响,共同导致骨骼代谢失衡。肾虚导致封藏失职,骨髓化生无源;肝虚使气血生化乏力,筋骨失养;虚证日久必然致瘀血阻络,加剧OP病情。故治疗上应从“虚瘀互结”入手,以补益肝肾为基础,同时结合活血化瘀,改善气血运行,增强骨骼的濡养作用。现代研究亦发现,OP患者多伴有骨微循环障碍^[14],提示瘀血阻络在疾病进展中确有重要作用,这与中医学“虚瘀互结”理论相契合,也为临床防治OP提供了更具实效性的治疗思路。

2 OPG/RANK/RANKL 信号通路 与 OP 的相关性

OPG/RANK/RANKL 信号通路最早由 SIMONET 等^[15]于 1997 年发现,随后该通路逐步被深入研究,并广泛应用于骨代谢性疾病的探讨。骨代谢是一个动态平衡过程,包括骨吸收与骨形成,其中成骨细胞(osteoblast, OB)和 OC 分别扮演“启动者”和“调节者”的关键作用^[16-17]。近年来,该信号通路被认为是调控骨代谢平衡的核心机制之一,在 OC 的分化、成熟及功能发挥过程中具有至关重要的作用^[18-19]。

OPG、RANK 和 RANKL 均属于肿瘤坏死因子超家族成员,三者相互作用形成了一套精密的信号调控网络。OPG 是一种分泌型糖蛋白,主要由骨髓基质细胞和 OB 分泌表达,在抑制骨吸收、增加骨强度方面发挥重要作用。ZHANG 等^[20]研究表明,OPG 可通过 Fas/FasL 信号通路诱导 OC 及其前体细胞凋亡,因此被称为“破骨细胞抑制因子”。RANK 是一种 I 型跨膜蛋白,其 mRNA 主要在巨噬细胞和单核细胞中表达,广泛分布于骨小梁和骨骼肌组织。RANK 可直接介导 OC 的生成、活化及分化,并在一定程度上抑制 OC 凋亡^[21-22]。作为 RANK 配体,RANKL 是一种 II 型跨膜蛋白,广泛表达于骨组织及骨髓基质细胞中。NEALE 等^[23]的研究证实,RANKL 是介导 OC 生长、分化和成熟的关键蛋白,在 OC 形成过程中发挥重要作用。在 OPG/RANK/RANKL 信号通路中,OC 细胞表面的 RANK 受体可与 OB 分泌的 RANKL 结合,激活下游多条信号转导通路,从而诱导 OC 特异性基因的表达,促进 OC 的分化、成熟,并延长其存活时间,增强其骨吸收功能^[24-26]。作为 RANKL 的可溶性假受体,OPG 可与 RANKL 竞争性结合,从而阻断 RANKL-RANK 介导的信号通路,抑制 OC 的分化及活化,最终减少骨吸收、维持骨代谢平衡^[27-28]。

综上,OPG/RANK/RANKL 信号通路在骨代谢调控中发挥核心作用,其失衡可导致 OC 过度活化,骨吸收增加,从而引发 OP。调节该通路的关键因子已成为 OP 治疗的重要靶点,例如 RANKL 抑制剂地舒单抗已在临床用于防治骨量丢失及骨折^[29-31]。因此,对该通路的深入研究不仅有助于揭示 OP 的发生机制,也可为骨代谢相关疾病的精准治疗提供潜在靶点。

3 “从虚从瘀”论治 OP 中 OPG/RANK/RANKL 信号调控机制

3.1 从“虚”论治

骨代谢的动态平衡涉及骨吸收与骨形成两个关键过程,二者的失衡是 OP 发生和进展的核心机制。中医学认为,OP 的发生与“肾主骨生髓”“肝主筋、主藏血”密切相关,肝肾亏虚被视为本病的基本病机。因此,治疗 OP 强调“补虚固本”,通过补益肝肾、填精益髓,以达到调节骨代谢、预防骨质疏松的目的^[32-33]。

现代研究证实,补益肝肾类方剂可通过调控

OPG/RANK/RANKL 信号通路,影响骨代谢平衡。周忠民^[34]采用滋补肝肾类方剂干预去卵巢 OP 大鼠,结果发现,实验组大鼠的 OPG mRNA 表达显著增强,提示补益肝肾法可通过上调 OPG 表达,从而抑制 OC 介导的骨吸收。此外,孙贵才等^[35]研究滋补肾阴的中成药骨乐胶囊,发现其在体外可呈剂量依赖性地抑制 RANKL 的表达,同时显著促进 OB 增殖活性,进一步证实补肾法在调节 OPG/RANK/RANKL 信号通路中的重要作用。多项药理学研究^[36-38]表明,补益肝肾类中药,如巴戟天、枸杞子、淫羊藿、补骨脂等,均可通过影响 OPG/RANK/RANKL 信号通路调节骨代谢过程,从而实现抗骨质疏松作用。赵勤^[39]采用电针刺激命门穴的方法干预去卵巢 OP 大鼠,发现该方法可上调 OPG 表达,抑制 OC 介导的骨吸收,并显著改善骨小梁结构,进一步验证了补虚法的作用机制。

综上所述,从“虚”论治 OP,主要通过补益肝肾以调控 OPG/RANK/RANKL 信号通路,平衡 RANKL/OPG 比值,提高 OB 活性,抑制 OC 过度活化,从而改善骨代谢,达到防治 OP 的目的。这不仅契合中医学“补虚固本”的辨证思路,也在现代分子机制研究中得到了验证。

3.2 从“瘀”论治

“久病入络,虚必夹瘀”是中医学对慢性疾病病机演变的基本认识,OP 的发生不仅与肝肾亏虚相关,还伴随着不同程度的瘀血阻滞。中医学认为,气血充盛是维持骨骼正常形态与结构的重要因素,肝肾亏虚可导致脉络瘀阻、骨失所养,进而加速骨质疏松的发生发展。气虚血瘀是 OP 患者的典型特征之一,并且在疾病发展过程中起重要作用。

现代研究进一步揭示了血瘀与 OP 的密切关系。何升华等^[40]研究发现,OP 患者的骨细胞微循环障碍与血瘀密切相关,并指出血瘀可导致骨组织营养供给不足,进而加重 OP 的病理进程。刘芳^[41]研究表明,瘀血状态可引起 OPG/RANK/RANKL 信号通路失衡,导致骨组织微血管结构异常、骨小梁稀疏、骨内压升高,从而诱发骨质疏松及脆性骨折。活血化瘀法作为中医治疗瘀血证的经典治法,在 OP 的治疗中亦发挥重要作用。沙鑫等^[42]研究发现,活血化瘀类中药丹参素可显著抑制 RANKL 诱导的 OC 生成,调节 OPG/RANK/RANKL 信号通路,从而减少骨吸收,改善骨代谢平衡。此外,现代药理学研究证实,

活血化瘀类中药(如丹参、川芎、红花等)及其复方可通过提高 OPG 表达、降低 RANKL 介导的 OC 过度分化,进而调控骨代谢平衡,防治骨质疏松^[43-46]。

综上所述,从“瘀”立论治疗 OP,主要通过活血化瘀改善骨组织微循环,调节 OPG/RANK/RANKL 信号通路,影响 OB 和 OC 的活性,从而维持骨代谢平衡。这一治疗策略不仅符合中医学“治骨必治血”的理论,也为 OP 的综合防治提供了新的思路。

3.3 “虚瘀互结”视角下的 OPG/RANK/RANKL 通路调控机制解析

中医学“从虚从瘀”治疗 OP 的理论,虽以整体辨证为核心,但其作用机制已被现代研究借助分子生物学通路加以具象化和机制化诠释。具体而言,肝肾亏虚作为 OP 的病机,表现为精血匮乏、骨髓空虚与筋骨失养,在组织学层面对应骨形成能力减弱,主要由 OB 功能低下所致。现代研究证实,肾精亏虚状态下 OB 活性下降,伴随 OPG 分泌水平显著下调,使原本对 RANKL 的拮抗作用减弱,导致 OPG/RANKL 比例失衡,进而解除对 OC 的生理性抑制,加速骨质流失^[13,32]。相应地,血瘀阻络多见于病程后期或久虚夹瘀之证,其核心病理机制并不仅限于血流运行障碍,更在于骨组织微循环受损,进而影响骨基质的营养代谢与骨细胞间的信号传导。

补肾类中药活性成分如淫羊藿苷、补骨脂素、枸杞多糖等可显著提高 OPG 的 mRNA 和蛋白表达,增强成骨活性,恢复骨形成与骨吸收的动态平衡^[44,47-48];而活血化瘀类药物活性成分如川芎嗪、红花黄酮等则通过抑制 RANKL 与 RANK 结合、干预 NF- κ B 通路,显著降低 OC 生成与骨吸收速度,发挥抗骨质疏松作用^[49]。部分研究发现,某些中药复方如补肾活血颗粒、止痛健骨方对 OPG/RANKL 系统具有双向调节作用,反映出中医辨证论治下的“多靶点协同”优势^[45-46]。

因此,OPG/RANK/RANKL 信号通路不仅为中医学“从虚从瘀”理论提供了可量化、可验证的分子机制支撑,也为相关中药干预 OP 提供了作用靶点与效应路径,体现出中西医理论与方法在骨质疏松防治研究中的高度融合性与互补性。

4 总结

OP 的本质为骨代谢失衡,中医学认为其基本病机为肝肾亏虚,病程中常伴血瘀阻络,二者相互影

响,共同推动疾病进展,符合“肝肾亏虚-由虚致瘀-因瘀致痹”的病机演变规律。现代研究发现,OPG/RANK/RANKL信号通路是骨代谢调控的关键靶点。本文基于“从虚从瘀”中医理论,结合该信号轴的分子机制,探讨补益肝肾、活血化瘀对成骨与破骨过程的双向调节作用。尽管中医药在OP干预中展现出良好潜力,但其活性成分、作用机制、靶点特异性及临床转化等仍存在诸多不确定。未来研究应依托多组学技术和临床循证体系,系统揭示药物-靶点-通路之间的网络机制,推动中医药在OP防治中的现代化发展。

参考文献

- [1] FORMOSA M M, CHRISTOU M A, MÄKITIE O. Bone fragility and osteoporosis in children and young adults[J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2024, 47(2): 285-298.
- [2] SUBARAJAN P, ARCEO-MENDOZA R M, CAMACHO P M. Postmenopausal osteoporosis: A review of latest guidelines [J]. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2024, 53(4): 497-512.
- [3] RAMCHAND S K, LEDER B Z. Sequential therapy for the long-term treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. 2024, 109(2): 303-311.
- [4] HU X L, WANG Z, WANG W, et al. Irisin as an agent for protecting against osteoporosis: A review of the current mechanisms and pathways[J]. *Journal of Advanced Research*, 2024, 62: 175-186.
- [5] CHI G H, QIU L S, MA J, et al. The association of osteoprotegerin and RANKL with osteoporosis: A systematic review with meta-analysis[J]. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 2023, 18 (1): 839.
- [6] JANG S Y, CHOI K M. Bidirectional crosstalk between bone and muscle: The role of RANKL pathway in osteosarcopenia[J]. *The Journal of Endocrinology*, 2024, 262(3): e240093.
- [7] 王江静, 刘国强, 潘浩, 等. 基于生物信息学方法探讨骨质疏松症不同病因病机的治疗要点[J]. *西部中医药*, 2024, 37(7): 50-54.
- [8] 向积伟, 张志雄, 陈星, 等. 活血化瘀类中药防治骨质疏松症研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2025, 31 (2): 261-266.
- [9] 肖丽, 谢菊英, 刘韵, 等. 补肾祛瘀汤联合常规治疗对肾虚血瘀型绝经后骨质疏松症患者的临床疗效[J]. *中成药*, 2024, 46 (8): 2601-2605.
- [10] 王金枝. 针药联合对肾虚血瘀型原发性骨质疏松症患者 OPG/RANKL 的调节[D]. 太原:山西省中医药研究院, 2024.
- [11] 杨晓江, 刘凯, 孙绍裘, 等. 补肾活血方对去卵巢大鼠骨质疏松症模型大鼠 OPG/RANK/RANKL 信号通路的影响[J]. *山西中医*, 2022, 38(9): 59-61, 66.
- [12] 曹盼举, 张晓刚, 王志鹏, 等. 中医古籍对骨质疏松症病因病机及治则的认识探析[J]. *中医药信息*, 2018, 35(5): 31-34.
- [13] 王振, 张晓刚, 宋敏, 等. OPG/RANK/RANKL 系统与原发性骨质疏松症的关联性及补肾活血法的调节作用研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(12): 1601-1605.
- [14] 向德剑, 梁晓远, 王胜红, 等. 微重力导致骨质疏松的机制[J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(10): 2132-2140.
- [15] SIMONET W S, LACEY D L, DUNSTAN C R, et al. Osteoprotegerin: A novel secreted protein involved in the regulation of bone density[J]. *Cell*, 1997, 89(2): 309-319.
- [16] CHENG K, GAO S L, MEI Y L, et al. The bone nonunion microenvironment: A place where osteogenesis struggles with osteoclastic capacity[J]. *Heliyon*, 2024, 10(10): e31314.
- [17] REMMERS S J A, DE WILDT B W M, VIS M A M, et al. Osteoblast-osteoclast co-cultures: A systematic review and map of available literature[J]. *PLoS One*, 2021, 16(11): e0257724.
- [18] UCHINUMA M, TAKETANI Y, KANAYA R, et al. Role of Piezo1 in modulating the RANKL/OPG ratio in mouse osteoblast cells exposed to *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide and mechanical stress[J]. *Journal of Periodontal Research*, 2024, 59(4): 749-757.
- [19] EL-MASRI B M, ANDREASEN C M, LAURSEN K S, et al. Mapping RANKL- and OPG-expressing cells in bone tissue: The bone surface cells as activators of osteoclastogenesis and promoters of the denosumab rebound effect[J]. *Bone Research*, 2024, 12(1): 62.
- [20] ZHANG Z G, SONG C H, FU X W, et al. High-dose diosgenin reduces bone loss in ovariectomized rats via attenuation of the RANKL/OPG ratio[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2014, 15(9): 17130-17147.
- [21] UDAGAWA N, KOIDE M, NAKAMURA M, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways[J]. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2021, 39(1): 19-26.
- [22] ABE Y, KOFMAN E R, ALMEIDA M, et al. RANK ligand converts the NCoR/HDAC3 co-repressor to a PGC1 β - and RNA-dependent co-activator of osteoclast gene expression[J]. *Molecular Cell*, 2023, 83(19): 3421-3437.
- [23] NEALE WEITZMANN M. The role of inflammatory cytokines, the RANKL/OPG axis, and the immunoskeletal interface in physiological bone turnover and osteoporosis[J]. *Scientifica*, 2013, 2013: 125705.
- [24] HOOSHIAR S H, TOBEIHA M, JAFARNEJAD S. Soy isoflavones and bone health: Focus on the RANKL/RANK/OPG pathway[J]. *BioMed Research International*, 2022, 2022(1): 8862278.
- [25] GAO X, WU Q Y, ZHANG X L, et al. Salvianolate ameliorates osteopenia and improves bone quality in prednisone-treated rheumatoid arthritis rats by regulating RANKL/RANK/OPG signaling[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 710169.

- [26] SUN M H, CAO Y J, YANG X L, et al. DNA methylation in the OPG/RANK/RANKL pathway is associated with steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. BMC Musculoskeletal Disorders, 2021, 22(1): 599.
- [27] MARCADET L, BOUREDJI Z, ARGAW A, et al. The roles of RANK/RANKL/OPG in cardiac, skeletal, and smooth muscles in health and disease[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2022, 10: 903657.
- [28] GOSTAGE J, KOSTENIUK P, GOLJANEK-WHYSALL K, et al. Extra-osseous roles of the RANK-RANKL-OPG axis with a focus on skeletal muscle[J]. Current Osteoporosis Reports, 2024, 22(6): 632-650.
- [29] AYERS C, KANSAGARA D, LAZUR B, et al. Effectiveness and safety of treatments to prevent fractures in people with low bone mass or primary osteoporosis: A living systematic review and network meta-analysis for the American college of physicians[J]. Annals of Internal Medicine, 2023, 176(2): 182-195.
- [30] ABDUELKAREM A R, GUELLA A, HAMROUNI A M, et al. Denosumab use in chronic kidney disease associated osteoporosis: A narrative review[J]. Risk Management and Healthcare Policy, 2023, 16: 1809-1813.
- [31] KOBAYASHI T, MORIMOTO T, ITO K, et al. Denosumab vs. bisphosphonates in primary osteoporosis: A meta-analysis of comparative safety in randomized controlled trials[J]. Osteoporosis International, 2024, 35(8): 1377-1393.
- [32] 权 祯, 秦大平, 张晓刚, 等. 基于“肝主筋、肾主骨”理论探讨 OPG/RANKL/RANK 信号轴与绝经后骨质疏松症的筋骨相关性[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(6): 890-894, 900.
- [33] 温经渊, 曾哈冰, 吴连国. 骨质疏松症中医辨证分型研究进展[J]. 安徽中医药大学学报, 2021, 40(5): 101-104.
- [34] 周忠民. 滋补肝肾方对去卵巢骨质疏松模型大鼠治疗作用及机制研究[D]. 武汉: 湖北中医学院, 2009.
- [35] 孙贵才, 徐轶尔, 郑春雨, 等. 骨乐冲剂对成骨细胞增殖和碱性磷酸酶活性的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 25(2): 73-76.
- [36] 李 钺, 谢炜星, 晋大祥, 等. 巴戟天防治骨质疏松症的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(4): 530-533.
- [37] 张顺聪, 郭丹青, 李永贤, 等. 淫羊藿苷对人成骨样细胞成骨分化及 OPG/RANKL 表达的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(4): 433-436, 457.
- [38] 陈辉文. 新补骨脂异黄酮抑制破骨细胞分化、减轻小鼠去卵巢后骨质丢失的作用及机制研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2021.
- [39] 赵 勤. 电针命门穴对去卵巢骨质疏松大鼠 OPG/RANKL 系统的影响研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2015.
- [40] 何升华, 任之强, 王 建, 等. 从血瘀对骨代谢的影响探讨血瘀在女性原发性骨质疏松症发病中的作用机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(1): 69-73, 96.
- [41] 刘 芳. 骨质疏松症瘀血疼痛与骨小梁微血管的相关研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.
- [42] 沙 鑫, 李 锋, 吴太林, 等. 丹参素抑制 RANKL 诱导的破骨细胞分化[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(36): 7017-7020.
- [43] 向 益, 郑 烽, 王 显. 基于 OPG/RANKL/RANK 通路探讨单味中药治疗骨质疏松的研究进展[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2019, 27(2): 86-88.
- [44] 马小妮, 葛宝丰, 陈克明, 等. 淫羊藿苷通过 OPG/RANKL 信号途径调节骨吸收的机理研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(1): 1-5.
- [45] 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.
- [46] 黄 刚, 罗海恩, 苏新平, 等. 止痛健骨方对原发性 OP 患者骨密度及 OPG、RANKL 的影响及疗效观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(12): 1544-1547.
- [47] 杨 琳. 从 OPG/RANKL/细胞因子网络探讨补骨脂素抗绝经后骨质疏松作用机制[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2016.
- [48] 何信用. 枸杞多糖对去卵巢大鼠肝脏脂质代谢的影响及机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.
- [49] 赵金龙, 曾令烽, 梁桂洪, 等. 基于信号通路的中药有效成分治疗骨质疏松机制研究进展[J]. 中草药, 2020, 51(23): 6084-6094.

(本文编辑 周 旦)