

## OPG/RANK/RANKL 信号通路在骨质疏松症中的研究进展和应用

李子怡 李玉坤

**【摘要】** 骨保护蛋白(OPG)/核因子- $\kappa$ B受体活化因子(RANK)/核因子- $\kappa$ B受体活化因子配体(RANKL)信号通路是调节骨重建过程中破骨细胞功能的重要通路。成骨细胞释放的RANKL与破骨细胞表面的RANK结合后通过NF- $\kappa$ B途径、JNK途径、蛋白激酶B途径等促进破骨细胞的分化和激活;OPG则可竞争性抑制RANK与RANKL的结合,抑制破骨细胞功能,减少骨质破坏。OPG与RANKL的比例是调节骨吸收和骨形成平衡的重要因素。目前,该通路相关药物治疗骨质疏松的研究取得了一定的进展。本文对OPG/RANK/RANKL信号通路在骨循环中的作用机制和相关影响因素进行了综述,旨在为骨质疏松的防治提供新的思路。

**【关键词】** 骨质疏松症; 骨重建; 骨保护蛋白; 核因子- $\kappa$ B受体活化因子

**Researching progress and application of OPG-RANK-RANKL signaling pathway in osteoporosis** Li Ziyi, Li Yukun. The second department of endocrinology, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China

Corresponding author: Li yukun, Email: lykun1962@163.com

**【Abstract】** Osteoprotegerin/receptor- activator of nuclear factor kappa beta/receptor- activator of nuclear factor kappa beta ligand is important pathway in regulation of osteoclast and bone remodeling. The osteoblast release RANKL first bind with RANK locat in the osteoclast surface, differentiation and activation of osteoclast are then promoted through NF- $\kappa$ B pathway, the JNK pathway, protein kinase B pathway and so on. OPG competitively inhibit the combination of RANK and RANKL, lower the osteoclast function and further reduce bone destruction. To summarize, one of the most important factor of bone resorption and formation balance is the proportion of OPG and RANKL. At present, regard to certain developments of relative osteoporosis medicine have been achieved, this article aim to describe the mechanism and related factors of OPG-RANK-RANKL signaling pathway in bone cycle, and provide a new prevention and cure approach for osteoporosis.

**【Key words】** Osteoporosis; Bone remodeling; Osteoprotegerin; RANK

### 一、骨质疏松症的流行病学

骨质疏松症是一种与年龄相关的慢性全身性代谢性疾病,它主要以骨量减少、骨微结构破坏和骨脆性增加为特征。由于其发病率和死亡率的提高,该病已经成为全球性的公共健康问题<sup>[1]</sup>。目前全球范围内骨质疏松症人群已超过10.2亿,预计到2030年该数字将上升到13.6亿,由骨质疏松导致的骨折患者也将达到289 000人,每年由此带来的经济负担将高达数十亿<sup>[2]</sup>。2011年韩国统计数据显示:50%的50岁以上人群患有骨质疏松症中,70%为绝经后女性<sup>[3]</sup>。我国的情况同样不容乐观,2016年以-2.0 SD为诊断标准的研究发现:全国范围内40岁以上骨质疏松人口约为1.4亿,占总人口的24.62%<sup>[4]</sup>。鉴于骨质疏松症的高发病率及其带来的

严重后果,人们对其发病机制进行了深入研究。目前发现,除BMP/Smads、Wnt/ $\beta$ -catenin及骨保护蛋白/核因子- $\kappa$ B受体活化因子/核因子- $\kappa$ B受体活化因子配体(osteoprotegerin/receptor- activator of nuclear factor kappa beta/receptor-activator of nuclear factor kappa beta ligand, OPG/RANK/RANKL)3条通路在骨代谢中起到重要作用外,低氧/低氧诱导因子-1 $\alpha$ 通路、AKt2选择通路、G蛋白信号通路、硫酸乙酰肝素和硫酸软骨素等通路都对骨代谢过程起到调节作用。本文对知网、PubMed数据库,以“骨质疏松症”、“骨代谢”、“信号通路”为关键词进行文献检索。共采用参考文献44篇,其中中文9篇,英文35篇,近三年文献23篇,近5年文献37篇,现将文献综述如下。

### 二、骨重建机制

骨重建是贯穿个体整个生命过程中的动态过程,该机制不但保护了骨骼的完整性,也使骨骼成为了钙、磷的有效存储库<sup>[5]</sup>。骨重建包括骨吸收和骨形成,二者的变化使净骨量发生动态变化<sup>[6]</sup>。从细胞分子角度来看,骨重建过程由成骨

细胞和破骨细胞完成,根据这两种细胞的功能可将其划分为三个基本阶段:起始阶段为破骨前体细胞的分化,破骨细胞激活和骨吸收;中间阶段为破骨细胞凋亡,成骨细胞在骨陷窝内聚集、分化形成新骨;终止阶段为通过类骨质形成、矿化等完全修复骨吸收<sup>[7]</sup>。即使在正常机体中,破骨细胞造成的骨吸收仅需要几周时间,而相应的成骨细胞完成的骨形成则需要几个月<sup>[8]</sup>。可见抑制骨量丢失的关键是抑制破骨细胞的作用,OPG/RANK/RANKL信号通路是调节破骨细胞功能过程中极其重要的通路<sup>[9]</sup>,RANK在巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)的辅助下与RANKL结合并激活多种转录因子,如NF- $\kappa$ B、Akt激活蛋白1(activator protein 1, AP-1)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、活化T细胞核因子1(nuclear factor of activated T cell 1, NFATc1)等。这些下游因子的激活又将通过进一步诱导包括抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate resistant acid phosphatase, TRACP)、组织蛋白酶K、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、降钙素受体(Caltitonin receptor, CTR)等物质的表达调节破骨相关基因的表达,最终生产成熟多核破骨细胞。OPG则可以抑制破骨细胞功能,充分了解OPG-RANK-RANKL信号通路对防治骨质疏松具有重要作用。

### 三、OPG-RANK-RANKL信号通路

#### (一)OPG

OPG是OPG/RANK/RANKL信号通路上首个被发现的蛋白,1997年Simonet等<sup>[10]</sup>在小鼠随机克隆测序过程中发现OPG。随后,OPG被证实是一个由7个结构域和3个功能区组成的肿瘤坏死因子受体,其N端的D1-D4区与抑制破骨细胞作用直接相关,D5和D6区域介导细胞毒性,D7区是维持其功能所必不可少的。OPG可与两种配体结合,即:破骨细胞分化过程中的关键因子RANKL及免疫监测系统中TNF相关性细胞凋亡诱导配体TRAIL。因此,作为RANKL和TRAIL的假性配体,OPG除了可以抑制RANKL与RANK结合,阻断成骨细胞诱导的破骨前体细胞分化,调控破骨细胞功能外<sup>[11]</sup>,还能抑制TRAIL诱导的细胞凋亡。研究表明,OPG可以通过Ca-p38-MAPK信号通路等途径诱导破骨细胞伪足拆卸,保护骨皮质<sup>[12]</sup>。Liu等<sup>[13]</sup>认为OPG可以通过Fas/FasL途径诱导破骨细胞和破骨前体细胞凋亡。在动物实验中,研究人员发现高表达的OPG使骨发生硬化,骨髓腔消失,而在未完全吸收的软骨组织中也可见明显的骨小梁<sup>[14]</sup>。在人体试验中高浓度的OPG对维持骨量具有重要作用<sup>[15]</sup>。

#### (二)RANK

1997年,Anderson等<sup>[16]</sup>在分析树突状细胞的cDNA序列时,发现了RANK,它是TNF超家族的一员,其mRNA可在多个组织中表达。破骨细胞表达RANK与RANKL特异性结合,在M-CSF的参与下,可激活转录因子NF- $\kappa$ B,促进破骨细胞增殖、分化与成熟。实验证明,敲除小鼠RANK基因会出现严重骨质疏松,而过度表达RANK基因则会出现Paget病<sup>[17]</sup>。

#### (三)RANKL

RANKL蛋白被认为是破骨细胞活化增殖过程中必不可少的生物分子<sup>[18]</sup>,它有三种亚型且均能促进破骨细胞增殖<sup>[19]</sup>。RANKL可由多种细胞表达,软骨组织表达的RANKL受1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> BMP2, Wnt/b-catenin信号通路调节,并吸引破骨细胞前体聚集吸收新形成的多余骨质,预防骨硬化;而骨细胞中RANKL的表达与应力刺激相关;炎症性疾病中B细胞、T细胞表达的RANKL可能参与免疫反应与B细胞的成熟过程<sup>[20]</sup>。研究发现57岁以上女性血清RANKL水平明显升高,这与绝经后骨质疏松出现时间一致<sup>[21]</sup>。Kim等<sup>[22]</sup>认为RANKL通过介导活性氧通路诱导持久性的钙震荡,最终促进单核细胞向破骨细胞分化。Xu等<sup>[23]</sup>同样认为通过调节RANKL/OPG的比例可以诱导破骨细胞分化。综上所述,RANKL在破骨细胞分化过程中扮演着重要的角色。除此之外RANKL还可以激活成熟破骨细胞,延长其存活时间,增强骨吸收能力<sup>[24]</sup>。由于使用相关抗体、肽、天然化合物抑制RANKL可以阻止破骨细胞的形成和功能,故RANKL被视为治疗骨质疏松症的一个潜在靶点<sup>[25]</sup>。

#### (四)OPG/RANK/RANKL信号通路的作用机制

OPG/RANK/RANKL信号通路是调节骨代谢平衡的重要通路,调节破骨细胞活化,促进骨吸收,参与骨重建过程。当破骨前体细胞表面的RANK与成骨细胞释放的RANKL结合后,在肿瘤坏死因子受体相关因子(TNF receptor associated factor, TRAFs)的参与下启动下游级连信号传导。目前研究表明RANK可与TRAF2、TRAF5、TRAF6结合,其中TRAF6与破骨细胞的生成有关,其可能的途径如下:(1)NF- $\kappa$ B途径,当RANK与TRAF6结合后,激活NF- $\kappa$ B诱导激酶,使NF- $\kappa$ B复合物从胞浆进入到细胞核中,核内c-Fox表达增加并与活化的T细胞核因子结合,诱导破骨细胞生成基因转录,促进破骨细胞成熟。(2)JNK途径,RANK与TRAF6结合后激活细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、丝裂原活化蛋白激酶(MKK)、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK),活化的JNK诱导c-Jun/Fos活化蛋白-1(AP-1)活化,使c-Jun磷酸化,c-Fox表达增加,最终使破骨前体细胞功能活跃,分化生成破骨细胞。(3)蛋白激酶B(protein kinaseB, PKB, 又称为Akt)途径,RANK与TRAF6结合,激活磷脂酰肌醇,活化Akt,参与NF- $\kappa$ B活化,促进破骨细胞成熟。(4)钙调磷酸酶/活化T细胞核因子(calcineurin/nuclear factor of activated T cells, CN/NFATc1)通路,NFAT被CN活化后,迅速进入到细胞核内参与破骨细胞相关基因的表达。通过多通路信号传导,RANKL最终促进了破骨细胞的分化和成熟,见图1。

OPG可竞争性抑制RANK与RANKL的结合,且其亲和力较强,可有效阻断RANKL与破骨前体细胞上的RANK结合,延缓前体破骨细胞活化,抑制骨吸收。Siar等<sup>[26]</sup>发现在肿瘤上皮细胞中RANK大量表达,RANKL表达较少,而OPG在肿瘤上皮中的检测率大于基质,这提示OPG具有使RANKL功能性失活的作用。在体内,调节OPG/RANK/

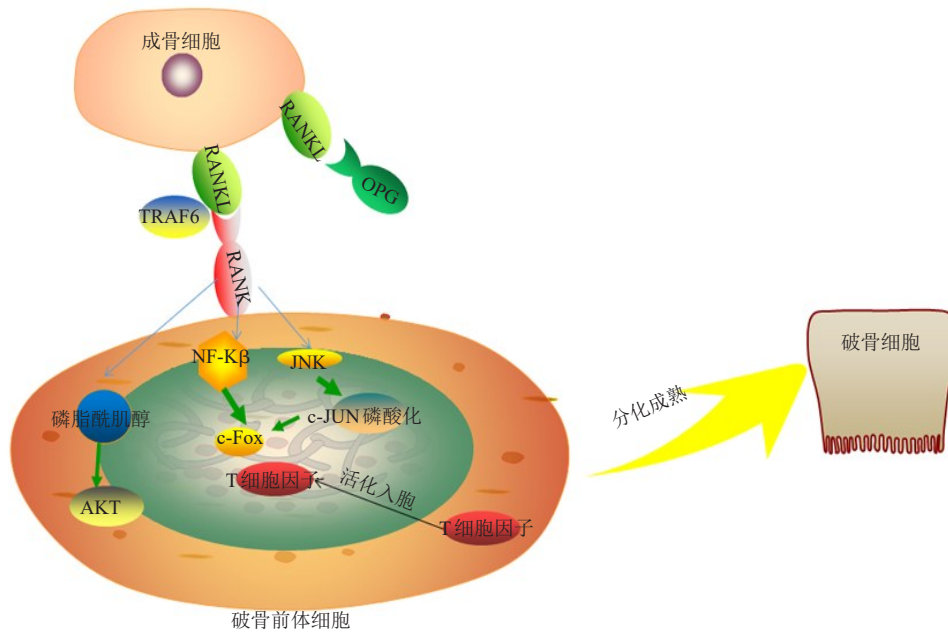


图1 OPG/RANK/RANKL 信号通路与骨代谢简略示意图

RANKL 信号通路上的任一基因发生突变,都会出现多种骨代谢方面的疾病,可见 OPG/RANK/RANKL 系统在机体骨代谢方面确实具有重要作用。近年来分子层面的研究发现,OPG/RANK/RANKL 通路的调控作用主要是通过 Ca-NAFTC1 信号轴实现的,其中钙离子的持续震荡是维持该信号轴的关键。TRPV4 能介导钙离子内流,从而维持破骨细胞内钙离子的浓度,在破骨细胞终末期分化过程中发挥着重要作用<sup>[27]</sup>。

#### 四、OPG-RANK-RANKL 信号通路与骨质疏松症

##### (一)绝经后骨质疏松症

绝经后骨质疏松症又称为 I 型原发性骨质疏松症,是目前最为常见的骨质疏松症。雌激素在其发展过程中扮演至关重要的角色。目前认为雌激素水平对预测骨密度和骨质疏松症的效能要强于雄激素,其对骨的保护作用是通过抑制破骨细胞的活性完成的<sup>[28]</sup>。雌激素可以引起骨中钙结合能力变化;改变体内成骨细胞与破骨细胞比例及骨微环境中各种细胞因子水平,影响骨重建过程。绝经后,雌激素缺乏会增加骨微环境中 RANKL 水平,而卵泡促激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 增加会导致 T 细胞活化增强,活化的 T 细胞促进 RANKL 诱导的破骨细胞激活和骨损失;同时雌激素缺乏还会通过上调炎症因子 IL-7、TNF 等水平抑制成熟成骨细胞活化。实验证明:去势大鼠雌激素水平降低,OPG 基因表达减少, RANKL 基因表达增加,破骨细胞数量增加,骨密度减少<sup>[29]</sup>。而应用植物性雌激素治疗绝经后骨质疏松症后,机体内 OPG 水平增加, RANKL 含量下降,骨密度增加<sup>[30]</sup>。可见 OPG/RANK/RANKL 信号通路确实是绝经后骨质疏松症发生过程中的一个重要环节,其机制主要为以下几点: (1) 雌激素与成骨细胞和破骨细胞上雌激素受体结合直接促进 OPG 分泌、抑制 RANKL 表达、干扰 RANKL 诱导 JNK 及 c-Jun 活化和表达,抑制破骨细胞分化<sup>[31]</sup>; (2) 雌激素通过抑制 TNF-α 表达从而抑制 RANKL 表达,同时减少 TNF

诱导的 T 细胞活化<sup>[32]</sup>; (3) 雌激素通过调节小核糖核酸 miR-503 表达调节 RANK 表达,改变骨吸收活性<sup>[33]</sup>。

##### (二)老年性骨质疏松症

老年性骨质疏松症属于 II 型原发性骨质疏松症,是一种与年龄相关的低转换型骨质疏松症。随着年龄的增长,可向成骨细胞分化的干细胞成分减少,成骨细胞功能下降,而破骨细胞在多种因素刺激下功能活跃,故易发生骨质疏松症。在老年性骨质疏松症中,除了雌激素外,雄激素也是影响 OPG/RANK/RANKL 信号通路的重要激素,其可能机制为: (1) 雄激素直接与成骨细胞上雄激素受体结合,刺激相关基因表达。 (2) 雄激素刺激骨微环境中的一些活性因子进而影响 OPG 表达<sup>[34]</sup>。在体外培养中,雄激素通过上调 OPG 促进成骨细胞表达。而在人体试验中,5-α-双氢睾酮导致 OPG mRNA 和蛋白血清水平明显下降。这可能与雄激素可以在芳香化酶的作用下转化为雌激素有关,当雄激素转化为雌激素后可促进 OPG 的分泌,但当芳香化酶被抑制,雄激素直接与受体结合则会下调 OPG mRNA 的表达。尽管雄激素对 OPG/RANK/RANKL 信号通路的影响效果仍存在争议,但其在调节破骨细胞功能方面确实发挥着重要作用。

老年人血 PTH 水平随年龄增加而提高,且与骨转化有重要关系。实验证明持续给予小鼠大剂量 PTH 可增加 RANKL 和破骨细胞数量,当停止 PTH 输入后 RANKL 数量迅速回到基线水平<sup>[35]</sup>,而间断性给予 PTH 则不会引起 RANKL 的明显变化,这可能与骨组织对 PTH 的反应存在快速效应和延缓效应两个时相有关,快速效应是促进骨细胞的钙转移,而延缓效应时 PTH 增加破骨细胞的活性和数量,促进骨吸收,小剂量间断给药使快速效应表现的更为明显。此外,肿瘤坏死因子家族也可以通过 OPG/RANK/RANKL 信号通路影响老年人骨代谢,TFN-α 促进骨吸收和骨基质胶原合成,并促进 RANKL 表达。IFN-γ 使 RANK 衔接蛋白快速降



解,阻断RANKL-RANK通路,而骨细胞自身分泌的IFN- $\beta$ 负性调节RANKL表达,抑制破骨细胞生成<sup>[36]</sup>。

### (三)继发性骨质疏松症

长期大量使用糖皮质激素是临床上常见的造成继发性骨质疏松症的原因。糖皮质激素不仅可以抑制骨形成也可以通过影响OPG/RANK/RANKL通路促进骨吸收。一方面糖皮质激素可以通过影响c-Jun蛋白抑制OPG表达,促进成骨细胞RANKL表达,另一方面糖皮质激素也可以促进OPG受体形成,竞争性抑制OPG与RANKL结合,促进破骨细胞分化和成熟。徐晓东等<sup>[37]</sup>研究发现肌肉注射糖皮质激素后,大鼠骨组织中OPGmRNA的表达水平出现明显下降,RANKLmRNA水平明显升高。总之,糖皮质激素改变体内OPG/RANKL的比例,增加骨吸收,是激素介导骨质疏松症的重要环节。

废用性骨质疏松症是由于长期卧床、空间飞行等机械应力降低而造成的骨质疏松症。机械应力可使RANKL表达下降,抑制骨髓基质细胞向破骨细胞分化。而OPG能有效抑制由于无重力导致的骨量丢失。骨小梁的排列方式受到外界机械应力的影响,长期缺少机械应力的刺激使骨小梁排列紊乱,而RANKL表达的下降会使骨量丢失增加,故更易导致骨折。

### 五、OPG/RANK/RANKL信号通路相关药物

尽管天然OPG可以调节破骨细胞的分化,但小鼠实验表明要达到有效的骨保护作用,需要较高的OPG剂量(大于30 mg/kg)<sup>[14]</sup>。因此,OPG/RANK/RANKL信号通路中相关药物应运而生。目前研究发现多种天然及人工合成药物都可以通过OPG/RANK/RANKL信号通路影响破骨细胞的功能,如重组人骨保护素、锆类化合物、人源性RANKL单克隆抗体等。

重组人骨保护素(recombinant human osteoprotegerin, rhOPG)是在天然OPG的基础上增加了一些新的药物结构,使其生物活性更强,半衰期更长。研究表明,重组人骨保护素可以明显抑制破骨细胞活性及早期骨折端骨质的吸收,打破骨生成和骨吸收的动态平衡,使骨痂明显增多,并可以促进骨成熟加速,减少骨吸收,提高BMD水平<sup>[38]</sup>。目前, rhOPG可以预防和治疗骨丢失性疾病、参与抑制牙周炎过程中牙槽骨的吸收,然而,由于其分子量较大,长期使用有引起免疫反应的可能。

微量元素锆具有抗骨吸收和促进骨形成的双重作用。研究表明在抗骨吸收方面,锆类主要是通过OPG/RANK/RANKL信号通路发挥作用的。雷奈酸锆是锆类化合物的代表药物,其结构中含有两个锆原子。Stuss等<sup>[39]</sup>认为OPG的大量升高在雷奈酸锆治疗骨质疏松过程中发挥着重要作用,可作为监测治疗疗效的有效参数。

狄诺塞麦(Denosumab)是一种人源性IgG2单克隆抗体,可通过与RANKL特异性结合抑制破骨细胞形成、活化和存活,降低骨折的发生率<sup>[40]</sup>。其对RANKL有较高的亲和力,能够在较低的浓度下降低骨重建循环,抑制破骨细胞的作用,增加骨密度和强度<sup>[41]</sup>。Zebaze等<sup>[42]</sup>研究发现Denosumab降

低绝经后骨质疏松症患者近端股骨皮质孔隙。以绝经女性为研究对象的为期3年的临床试验证明该药可以迅速增加股骨关键部位的骨皮质骨量,降低骨折风险<sup>[43]</sup>。与传统的双膦酸盐药物不同,狄诺塞麦作为特异性RANKL抑制剂开启了一个抗骨吸收的新机制。Beaudoin等<sup>[44]</sup>发现经12~24个月治疗后,在降低骨折风险上,狄诺塞麦与双膦酸盐类药物无明显差异。然而由于OPG/RANK/RANKL信号通路也参与人体的免疫反应,作为该通路的抑制剂,该药物可能存在引起免疫性疾病的风险,长期应用的安全性还有待于进一步的研究。

OPG/RANK/RANKL信号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,深入了解该通路,有助于更好的探讨包括骨质疏松在内的多种骨代谢性疾病的发病机制。目前,对通路的研究发展迅速,然而该通路的精准作用机制仍未十分明确。近年研究发现,OPG/RANK/RANKL信号通路调节破骨细胞的分化成熟与Notch信号通路相关,而成骨细胞中OPG的表达又受到Wnt/ $\beta$ -catenin信号的调节,表明多种信号通路参与骨重建调节。OPG/RANK/RANKL信号通路中相关药物的研制在治疗骨质疏松方面具有一定的优势,但由于OPG/RANK/RANKL通路参与免疫系统的调节,长期使用该类药物的疗效和安全性尚需要进一步的观察研究。此外,OPG/RANK/RANKL通路作为一个复杂的机制,也影响心血管系统疾病、肿瘤疾病的发病,其机制有待于进一步研究。

### 参 考 文 献

- 1 Liu Z, Weaver J, De Papp A, et al. Disparities in osteoporosis treatments [J]. Osteoporos Int, 2016, 27(2): 509-519.
- 2 Stevens JA, Rudd RA. The impact of decreasing U.S. hip fracture rates on future hip fracture estimates [J]. Osteoporos Int, 2013, 24(10): 2725-2728.
- 3 Wu SF, Du XJ. Body mass index May positively correlate with bone mineral density of lumbar vertebra and femoral neck in postmenopausal females [J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 145-151.
- 4 张智海, 张智若, 刘忠厚, 等. 中国大陆地区以-2.0SD为诊断标准的骨质疏松症发病率文献回顾性研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(1): 1-8.
- 5 Ji X, Chen X, Yu X. MicroRNAs in osteoclastogenesis and function: potential therapeutic targets for osteoporosis [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(3): 349.
- 6 Loi F, Córdova LA, Pajarinen J, et al. Inflammation, fracture and bone repair [J]. Bone, 2016, 86: 119-130.
- 7 Zheng X, Lee SK, Chun OK. Soy isoflavones and osteoporotic bone loss: a review with an emphasis on modulation of bone remodeling [J]. J Med Food, 2016, 19(1): 1-14.
- 8 Xiao W, Li S, Pacios S, et al. Bone remodeling under pathological conditions [J]. Front Oral Biol, 2016, 18: 17-27.
- 9 熊燕琴, 周筠, 雷涛. 骨代谢信号通路的研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(2): 200-203.
- 10 Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density [J]. Cell, 1997, 89(2): 309-319.

- 11 Kiesel L, Kohl A. Role of the RANK/RANKL pathway in breast cancer [J]. *Maturitas*, 2016, 86: 10-16.
- 12 Zhao H, Liu X, Zou H, et al. Osteoprotegerin induces podosome disassembly in osteoclasts through Calcium, ERK, and p38 MAPK signaling pathways [J]. *Cytokine*, 2015, 71(2): 199-206.
- 13 Liu W, Xu C, Zhao H, et al. Osteoprotegerin induces apoptosis of osteoclasts and osteoclast precursor cells via the Fas/Fas ligand pathway [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142519.
- 14 Lacey DL, Boyle WJ, Simonet W, 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-U150.
- 15 朱梅生, 杜玉英, 周晓辉. 老年人血清骨保护素与骨密度的关系 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 12(9): 1048-1055.
- 16 Anderson DM, Maraskovsky E, Bilingsley WJ, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function [J]. *Nature*, 1997, 390(6656): 175-179.
- 17 Yasuda HB, Related BE. Bone and collagen related metabolites. Receptor activator of NF- kappa B ligand(RANKL) [J]. *Clin Calcium*, 2006, 16(6): 964-970.
- 18 Honma M, Ikebuchi Y, Kariya Y, et al. Regulatory mechanisms of RANKL presentation to osteoclast precursors. *Curr Osteoporos Rep* [J]. 2014, 12(1): 115-120.
- 19 Lee CH, Kwak SC, Kim JY, et al. Genipin inhibits RANKL-induced osteoclast differentiation through proteasome-mediated degradation of c- Fos protein and suppression of NF- kappa B activation [J]. *J Pharmacol Sci*, 2014, 124(3): 344-353.
- 20 宋才渊, 彭冰, 沈佳怡, 等. 破骨细胞分化调节机制的研究进展 [J]. *中国骨伤*, 2015, 28(6): 580-584.
- 21 熊琦, 张里程, 张立海, 等. 重组人骨保护素与重组核因子 K $\beta$ 活化因子受体蛋白对破骨细胞前体分化的影响 [J]. *中国骨伤*, 2013, 26(4): 324-327.
- 22 Kim MS, Yang YM, Son A, et al. RANKL- mediated reactive Oxygen species pathway that induces long lasting Ca<sup>2+</sup> oscillations essential for osteoclastogenesis [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(10): 6913-6921.
- 23 Xu S, Zhang Y, Liu B, et al. Activation of mTORC1 in B lymphocytes promotes osteoclast formation via regulation of  $\beta$ -Catenin and RANKL/OPG [J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(7): 1320-1333.
- 24 Battaglini RA, Pham L, Morse LR, et al. NHA- oc/NHA2: a mitochondrial cation- proton antiporter selectively expressed in osteoclasts [J]. *Bone*, 2008, 42(1): 180-192.
- 25 Zhou L, Liu Q, Yang ML, et al. Dihydroartemisinin, an Anti-Malaria drug, suppresses estrogen Deficiency- Induced osteoporosis, osteoclast formation, and RANKL- Induced signaling pathways [J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2016, 31(5): 964-974.
- 26 Siar CH, 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.
- 27 杨国曦, 朱庆生. 杨重飞 TRPV4 离子通道在 RANKL 诱导的破骨细胞分化中的作用 [J]. *中国骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2015 (04): 352-357.
- 28 Nguyen HT, Von Schoultz B, Nguyen TV, et al. Sex hormone levels as determinants of bone mineral density and osteoporosis in Vietnamese women and men [J]. *J Bone Miner Metab*, 2015, 33(6): 658-665.
- 29 Fathilah SN, Mohamed N, Muhammad N, et al. Labisia pumila regulates bone- related genes expressions in postmenopausal osteoporosis model [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2013, 13: 217.
- 30 Marini H, Minutoli L, Polito F, et al. OPG and sRANKL serum concentrations in osteopenic, postmenopausal women after 2- year genistein administration [J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(5): 715-720.
- 31 Melville KM, Kelly NH, Khan SA, et al. Female mice lacking estrogen receptor- $\alpha$  in osteoblasts have compromised bone mass and strength [J]. *J Bone Miner Res*. 2014 29(2):370-379.
- 32 Khosla S. Pathogenesis of age- related bone loss in humans [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2013, 68(10): 1226-1235.
- 33 Chen C, Cheng P, Xie H, et al. MiR-503 regulates osteoclastogenesis via targeting RANK [J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(2): 338-347.
- 34 张川, 李孝鹏, 符晓聪, 等. 雄激素对体外成骨细胞 OPG 及其配体基因表达的影响 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2001, 13(2): 77-80.
- 35 Shimizu M, Noda H, Joyashiki E, et al. The optimal duration of PTH (1-34) infusion is one hour per day to increase bone mass in rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2016, 39(4): 625-630.
- 36 Hayashida C, Ito J, Nakayachi M, et al. Osteocytes produce interferon- $\beta$  as a negative regulator of osteoclastogenesis [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(16): 11545-11555.
- 37 徐晓东, 邓洋洋, 郑洪新. 糖皮质激素诱导肾虚骨质疏松症大鼠骨组织中 OPG/RANKL/RAN 蛋白表达的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(12): 2623-2627.
- 38 沈业彤, 张学斌, 吴丽红, 等. 重组人骨保护素 Fc 融合蛋白对骨质疏松性骨折早期愈合的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(10): 2327-2329.
- 39 Stuss M, Sewerynek E, Król I, et al. Assessment of OPG, RANKL, bone turnover markers serum levels and BMD after treatment with Strontium ranelate and ibandronate in patients with postmenopausal osteoporosis [J]. *Endokrynol Pol*, 2016, 67(2): 174-184.
- 40 Lasco A, Morabito N, Basile G, et al. Denosumab inhibition of RANKL and insulin resistance in postmenopausal women with osteoporosis [J]. *Calcif Tissue Int*, 2016, 98(2): 123-128.
- 41 Reginster JY. Antifracture efficacy of currently available therapies for postmenopausal osteoporosis [J]. *Drugs*, 2011, 71(1): 65-78.
- 42 Zebaze R, Libanati C, Mcclung MR, et al. Denosumab reduces cortical porosity of the proximal femoral shaft in postmenopausal women with osteoporosis [J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(10): 1827-1834.
- 43 Poole KE, Treece GM, Gee AH, et al. Denosumab rapidly increases cortical bone in key locations of the femur: a 3D bone mapping study in women with osteoporosis [J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(1): 46-54.
- 44 Beaudoin C, Jean S, Bessette L, et al. Denosumab compared to other treatments to prevent or treat osteoporosis in individuals at risk of fracture: a systematic review and meta-analysis [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(9): 2835-2844.

(收稿日期:2016-12-26)

(本文编辑:吕红芝)

李子怡, 李玉坤. OPG/RANK/RANKL 信号通路在骨质疏松症中的研究进展和应用 [J/CD]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2017, 3(2): 124-128.