

· 综述 ·

BMP/Smads、OPG/RANK/RANKL 信号通路与骨质疏松关系的研究进展

施彦龙¹ 李应福² 谢兴文^{3,4*} 李宁¹ 魏国俊² 郭宏刚¹ 钱敏¹ 柳博¹

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730030

2. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050

3. 甘肃省中医院, 甘肃省中医药研究院, 甘肃 兰州 730050

4. 西北民族大学附属医院, 甘肃省第二人民医院, 甘肃 兰州 730030

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 04-0600-05

摘要: 术语“骨质疏松”一词由欧洲病理学家 Pommer 最先提出,即一种由于骨质减少所致骨骼充满孔隙的疾病。目前认为骨质疏松症(osteoporosis, OP)的特征是骨量减少或(和)骨组织退化,导致骨强度下降且脆性增加,是全身性代谢性骨疾病,易诱发骨折。因此,在 OP 的发生发展过程中,骨代谢扮演着举足轻重的作用。近年来,研究发现骨代谢过程与成骨细胞(osteoblast, OB)和破骨细胞(osteoclast, OC)之间的动态平衡有着密不可分的联系,而信号通路在 OB 与 OC 的动态平衡过程中发挥着重要的调控作用。OP 因其起病隐匿而难以察觉,故又有沉默的“隐形杀手”之称。加之我国逐渐步入老龄化社会,OP 的发生与发展问题进一步突出,成为全国关注的健康问题。这对中老年人意味着生存质量的下降,对国家意味着医疗压力的增大。因此如何有效地防治 OP,对个人及社会而言,都具有极大的研究价值。

关键词: 骨质疏松症;骨代谢;信号通路;成骨细胞;破骨细胞

Research progress of the relationship between BMP/Smads, OPG/RANK/RANKL signal pathway and osteoporosisSHI Yanlong¹, LI Yingfu², XIE Xingwen^{3,4,*}, LI Ning¹, WEI Guojun², GUO Honggang¹, QIAN Min¹, LIU Bo¹

1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730030

2. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050

3. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Gansu Academy of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

4. Affiliated Hospital of Northwest University for Nationalities, Second People's Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730030, China

* Corresponding author: XIE Xingwen, Email:827975272@qq.com

Abstract: The term “Osteoporosis” was first proposed by European pathologist Pommer, a disease of bone filled with pores caused by bone reduction. It is currently believed that osteoporosis (OP) is a systemic metabolic skeletal disease characterized by decreased bone mass or (and) microstructure degradation of bone tissue, Resultsing in decreased bone strength, increased brittleness, and prone to fractures. Therefore, bone metabolism plays an important role in the occurrence and development of OP. In recent years, it has been found that the process of bone metabolism is closely related to the dynamic balance between osteoblasts (OB) and osteoclasts (OC), and the signaling pathways play an important regulatory role in the dynamic balance of OB and OC. Because of its hidden occurrence and difficulty to detect, OP is said a silent “invisible killer”. As China gradually enter into an aging society, the occurrence and development of OP is more prominent, becoming a national concern for health issues. Which means a decline in

基金项目: 国家自然科学基金项目(地区基金)(81860864);甘肃省兰州市科技计划项目(2015-2-45);甘肃省兰州市科技局社会发展项目(2016-3-102);甘肃省属科研院所基础条件建设专项(18JR2TA016);国家中医药管理局中医临床研究基地业务建设专项(JDZX2015080);甘肃省省级引导科技创新发展专项资金项目;甘肃省卫健委十三五重点专科培育项目

* 通信作者: 谢兴文, Email:827975272@qq.com

the quality of life for the middle-aged and the elderly, and an increase in medical pressure for the country. Therefore, how to effectively prevent and control OP has great research value to individuals and the society.

Key words: osteoporosis; bone metabolism; signaling pathway; osteoblasts; osteoclasts

OP的特征在于骨量减少、骨组织微观结构破坏,表现为骨板多孔并变薄,骨小梁变细、数量减少、发生断裂,典型临床特征是骨强度降低、脆性增加及结构退化而易致骨折^[1-7]。由于OB形成的新骨量比OC吸收的旧骨量少,所以骨代谢平衡轴发生紊乱,产生负平衡效应,骨总量过度丢失导致OP的发生。其总体方向虽然明晰,但对具体机制的研究,部分仍未完全明确。目前关于OP相关信号通路的研究比较深入的主要有BMP/Smads、OPG/RANK/RANKL 2条通路,其中BMP/Smads主要调控OB,影响骨的形成;而OPG/RANK/RANKL则主要负责调控OC,以影响骨的吸收为主^[5]。本文通过对中国知网、PubMed、维普和万方数据库中“骨质疏松”、“BMP/Smads”、“OPG/RANK/RANKL”、“信号通路”等关键词进行检索,筛选出近5年相关文献进行分析与总结,旨在进一步明确OP的发病机理,为OP的预防与治疗开拓新的思路,提供新的理论依据。

1 BMP/Smads、OPG/RANK/RANKL 2条信号通路的研究进展

1.1 BMP/Smads 信号通路

骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)又称骨形成蛋白,是转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)超家族的一员,在骨基质中大量存在^[8]。它能使肌肉和筋膜周围游离且没有分化的间充质细胞和成纤维细胞向骨系细胞转化,起到促进骨折愈合的作用。并通过刺激细胞的复制以及DNA的合成,来促进OB的分化^[9],是目前已知的最具特异性的骨形成诱导因子^[5]。在调节骨代谢过程中,有经典Smads途径和非经典MAPK途径^[10]。经典途径以BMP2、Smad-1,5,8为主要诱发分子,且BMP2通过Smad-1,5,8介导的转导通路来调控OB的分化与成熟。非经典途径主要包含ERK通路和P38通路,激活ERK通路可显著提高OB活性;P38通路的激活则通过改善OB的矿化、提高BMP2蛋白的表达来促进骨的形成^[11]。此信号通路功能的缺失往往会导致骨量减少,从而诱发OP^[12]。有研究^[13-14]表明,BMP 2在OB的分化过程中发挥着非常关键的作用,当小鼠

OB中BMP抑制剂Noggin过表达或BMP受体BMPRI不足时,OB的增殖和分化都会受到一定的抑制,甚至会导致小鼠发生OP,这在一定程度上证实了BMP信号通路能够促进OB分化的理论。孙雨晴等^[9]研究发现,通过药物作用上调BMP 2/Smads1及其通路中的其他重要相关mRNA蛋白分子,可明显促进体内OB的分化,且表达关系非常密切。柴爽等^[15]对去卵巢大鼠的实验研究发现,通过药物作用上调BMP 2蛋白和Smads1基因的表达,可明显促进OB的分化。这一系列新发现,进一步表明BMP/Smads信号通路参与OB的增殖与分化并影响其活性及功能,一定程度上影响OP的发生及发展,可能会是OP发生机制与药物治疗方面新的研究热点^[10]。

1.2 OPG/RANK/RANKL 信号通路

骨保护蛋白(osteoprotegerin, OPG)、核因子 κ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)和核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)通路的三联体成分是肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)受体超家族的成员^[16]。据相关文献报道^[17-19],此信号通路可能涉及以下途径:①NF- κ B途径:RANK与TNF受体相关因子6(TNF receptor associated factor-6, TRAF6)结合后可以激活核转录因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)诱导激酶,而后NF- κ B复合物会由胞浆入核,进而诱导OC成熟;②JNK途径:RANK与TRAF6结合,也激活JNK,进而诱导c-Jun/Fos活化蛋白-1(AP-1)活化并磷酸化c-Jun,活跃破骨前体细胞功能,产生OC;③Akt途径:又称蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)途径,RANK与TRAF6结合并激活磷脂酰肌醇,参与到NF- κ B的活化过程,加速OC分化;④钙调磷酸酶/活化T细胞核因子(calcineurin/nuclear factor of activated T cells, CN/NFATc1)途径:CN活化NFAT并快速入核,参与OC基因表达。

OPG由OB、骨髓间质细胞、血管平滑肌细胞或内皮细胞等多种细胞分泌产生,其多肽链由一段信号肽、肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNF-R)结构域、2个同源性死亡

(death domain homologous, DDH) 结构域、1 个肝素结合结构域 (heparin binding domain) 共 4 个部分组成^[20-21]。N 端的 D1-D4 是生理功能部分,能和 OC 分化过程中的关键因子 RANKL、免疫监测系统 TNF 相关细胞凋亡诱导配体 TRAIL 相结合,它是抑制骨吸收,增加皮质骨和松质骨密度、面积以及骨强度的关键细胞因子^[17]。在骨组织中,OPG 主要由 OB 产生,且随着细胞的分化成熟进一步增加,是目前发现对 OC 有直接负向调控作用的因子^[22]。在 OC 分化微环境中,OPG 又由 OB 和基质细胞共同分泌,并与二者表面表现出高度亲和力^[23]。其主要发挥竞争性抑制 RANKL 的功能性受体 RANK 与之结合,阻断 OB 诱导的破骨前体细胞分化,进而调控 OC 的功能^[24]。有文献^[18]报道,将 OPG 给予卵巢切除术小鼠,其骨小梁会显著增多,而不给予 OPG 的小鼠则出现骨小梁减少,表明 OPG 可在一定程度上抑制骨吸收、预防骨丢失。乔松等^[25]研究发现,对比非 OP 高龄患者,OP 高龄患者血中 OPG 水平明显下降 ($P < 0.05$),表明 OPG 水平下降可能是 OP 高龄患者的发病原因之一。

RANK 是一种 I 型同源三聚体跨膜蛋白,是目前已知的 RANKL 唯一受体激活剂^[16,21]。在体内主要表达于单核和巨噬细胞系,主要功能是在 OC 及其祖细胞表面与 RANKL 结合,直接促进 OC 的分化成熟并阻止其凋亡。在体内的存在方式有可溶型与跨膜蛋白型两种,前者存在于血液中,能阻断 RANKL 对 OC 的促分化生长;后者存在于 OC 表面,可通过与 RANKL 选择性结合促进骨吸收^[26]。有文献^[17,26]报道,小鼠 RANK 基因被敲除后,OC 会明显缺乏,导致非致命性石骨症的形成。相反地,如果 RANK 基因出现过度表达,OC 数量会显著增加,骨吸收速度也会随之加快,在临床上主要表现为变形性骨炎 (Paget 病)。

RANKL 是 TNF 家族 II 型同源三聚体蛋白,是影响骨形成和吸收的偶联关键,其 mRNA 在骨组织与骨髓中表达最高^[23]。有 RANKL 1、2、3 3 种亚型^[27],其中 RANKL1、2 是跨膜蛋白,对 OC 前体细胞增殖有增强作用;RANKL3 为分泌蛋白,可抑制 OC 前体细胞的增殖。最新实验研究表明^[20],当大鼠 RANKL 过表达时,会增加骨吸收,导致骨质疏松性增大,诱发骨密度降低和其他 OP 相应临床表现。因此 RANKL 是维持 OC 功能并促进其分化、延缓 OC 凋亡的关键因素^[28]。曹燕明等^[29]研究发

现,通过对比骨质疏松性骨折 (OPF) 组患者与对照组患者骨折断面内骨组织总 RNA,采用 RT-PCR 技术检测并比较两组间各蛋白因子 mRNA 表达差异,发现 OPF 组患者 RANKL 因子表达明显升高 ($P < 0.05$),表明 OPF 与 RANKL 因子破骨作用增强有关。

2 BMP/Smads、OPG/RANK/RANKL 信号通路在骨质疏松中的杠杆作用

2.1 BMP/Smads 信号通路影响骨形成的机制

BMPs 在骨髓间充质干细胞 (BMSCs) 的分化及增殖为 OB 的过程中起到中枢性作用,主要通过 BMP2 和 Smads 信号通路来引发细胞应答^[30]。在 BMP2 信号转导过程中,OB 中的 BMP2/Smads 信号通路可通过上调转录因子核心结合蛋白 (Cbfa1/Runx2) 和 OB 特异性转录因子 (Osterix) 的表达,进一步影响 OB 的分化^[31-32]。大体机制为 BMP2 与细胞膜上的受体结合,激活细胞内的 Smads 蛋白并使其磷酸化,然后由胞质进入胞核,作用于下游靶基因,激活特定转录,影响 OB 的分化,防止 OP 的发生^[33]。此过程中,Smads 蛋白作为关键辅助调节因子,需与 Cbfa1/Runx2 和 Osterix 相互作用,影响成骨相关基因的转录,使骨前体细胞进一步分化并启动 OB 特异因子的表达,从而促进骨形成^[9]。在 Smads 信号通路中,具有丝氨酸/苏氨酸酶激活性的 I、II 型受体和细胞中所含有的 Smads 蛋白将信号从细胞表面传入细胞核内,BMP 首先与 II 型受体结合使其磷酸化,之后 II 型受体磷酸化 I 型受体的 GS 区,结合后形成活化复合物,将诸多下游受体调节 Smads (R-Smads) 激活。磷酸化的 R-Smads 与受体分离,在核内与其他相关联的转录因子结合,调节下游基因转录来上调 Runx2 和 Osterix 的表达,进一步影响 OB 的分化,促进骨形成来减少 OP 的发生^[8]。罗艳等^[34]选取了 60 例 OP 导致的股骨大转子骨折患者,随机分为对照组和观察组,每组各 30 例,对照组予常规手术内固定治疗,观察组在此基础上给予鲑鱼降钙素鼻喷剂治疗,评定两组患者骨折愈合情况后,发现观察组骨折愈合情况明显优于对照组。术后 15 d 和 30 d 分别采取清晨空腹静脉血,常规分离血清后采用酶联免疫吸附法 (Elisa 法) 测定两组患者血清内 BMP2 水平,发现观察组指标明显优于对照组。这表明 BMP2 在 OP 所致的骨折愈合过程中起到了重要的促进作用。此外刘小钰等^[35]报道,补骨脂素能上调 BMP2 基因的表达,并且能提高 Smad-1、Smad-5 以及 Smad-8 的

磷酸化水平,促进 OB 的分化与增殖,加快钙盐的沉积,发挥抗 OP 的作用。

2.2 OPG/RANK/RANKL 信号通路影响骨破坏的机制

RANKL 通过与 RANK 结合,使破骨前体细胞接收信号分子,促进其向 OC 分化^[24]。OPG 可竞争性抑制并有效阻断 RANKL 与破骨前体细胞上的 RANK 结合,延缓前体 OC 的活化,抑制骨吸收,达到维持骨代谢平衡的目的^[36]。OPG/RANKL 的比率是评价骨健康与调节骨吸收平衡的重要杠杆指标^[16,37-38]。当 OB 释放的 RANKL 与破骨前体细胞表面的 RANK 受体相结合后,TRAFs 会与 RANK 胞质区快速结合,成功结合后可将下游信号通路激活,最终达到促进 OC 分化、成熟、生存的作用^[26,37,39]。除 RANKL 的天然伪受体 OPG 外,G 蛋白偶联受体 48(GPR48),是 RANKL 的一个重要受体,通过参与 OC 分化过程,与 RANK 竞争性结合 RANKL,抑制 OC 生成过程中活化 T 细胞核因子的表达和活性,从而抑制 RANK/RANKL 信号轴 OC 分化和骨吸收^[40]。有研究表明^[39],在 OP 小鼠模型中 GPR48 胞外域可治疗 RANKL 诱导的骨量丢失,可能在一程度上为治疗 OP 提供了一些新的思路和方法。李佳凌等^[41-42]报道,诸多补肾中药均能通过影响 OPG/RANK/RANKL 信号通路来达到抑制 OC 功能、防治 OP 的作用。如骨碎补可上调 OPG/RANKL 比值,来阻碍 OC 分化,从而减缓 OP 的发生;淫羊藿苷能明显上调 OB 中 OPG 蛋白表达指标,且能提高 OPG/RANKL 的比值来影响骨吸收。

3 总结与展望

通过近些年的实验研究,对在 OP 这个复杂的生物学过程的发生与发展中所涉及到的分子信号通路的认识已经取得一定成果,从本文所搜集到的文献资料来看,日前普遍认为 BMP/Smads 信号通路通过调控 OB 的活化来影响骨形成过程;而 OPG/RANK/RANKL 信号通路则通过调节 OC 的活化和成熟来促进骨吸收,参与骨的重建过程。

当然我们也应清楚地认识到目前所面临的困境,在 OP 发生过程中所涉及到的信号通路数量非常庞杂,机制也复杂异常,并且各信号通路在 OP 发生过程中的作用也不是单一的。如目前虽然已经明确 BMP 信号通路在 OB 的生成和活化过程中具有重要作用,但是也有报道^[8]指出,其也间接地在 OC 的生成中发挥重要作用,如 BMP2 在 OC 分化作用

前期时抑制其形成,而在 RANKL 作用之后又促进 OC 的形成。另外骨代谢过程中信号通路间还存在一定的交织与协调,如柴爽等^[15]研究发现 BMP/Smads 信号通路可以通过上调 OPG 的表达来抑制 OC 的分化。但目前想通过综合调控各条信号通路来防治 OP 尚缺乏有效临床报道^[43],这可能也是以后需要进一步的研究来解决的热点问题。

虽然现在我们面临诸多困局,但祖国医学的迅猛发展为我们提供了新的突破口。近年来,有很多中医药通过激活相关信号通路提高 OB 的功能活性来促进骨形成,从而防治 OP 的文献报道^[9]。如柴爽等^[15]通过实验研究发现,将由补骨脂、淫羊藿、肉苁蓉等 10 味中药组成的方剂作用于去卵巢大鼠绝经后 OP 模型,发现此方剂可以通过调控 BMP2/Smads 通路的信号转导来上调 Runx2 基因的表达,从而促进 OB 的分化,可以使去卵巢大鼠绝经后 OP 模型的骨密度得以提高,生物力学性能得以改善。有文献^[44]指出,补肾中药主要通过 BMP/Smads、Wnt/ β -catenin 等信号通路促进 OB 的成骨作用,通过 OPG/RANK/RANKL、雌激素等信号通路抑制 OC 的破骨作用,达到预防 OP 的目的。其中淫羊藿、补骨脂通过上调 BMP/Smads 信号通路中 BMP2、Smad1、5、8 以及 Wnt 信号通路中的 β -catenin 等关键蛋白与基因的表达,促进 OB 的形成,对 OP 的预防可能有一定的指导意义。这充分说明中医药在防治 OP 的应用方面有着较为广阔的前景,研究价值巨大。但同时我们也要清楚地认识到,现阶段对中医药防治 OP 的研究,主要集中在分子生物细胞学水平,实验动物模型研究领域比较单一,缺乏大样本、多层次和多中心的临床及基础实验研究,且具体机制还有待深入研究,特别是中医药发展领域^[45]。这启示我们今后要多开展与中医药相关的临床及基础实验研究,将传统中医药与分子生物细胞学充分结合,深入揭示中医药防治 OP 的具体机理,提高中医药在防治 OP 过程中的安全性和有效性,以期为进一步深层次了解和利用祖国中药材积极防治 OP 提供可靠的依据,指明正确的方向。

【参 考 文 献】

- [1] 李春岭,王德惠,李晋宏.骨质疏松症的中医病名辨析[J].云南中医中药杂志,2017,38(7):13-15.
- [2] 邱贵兴,裴福兴,胡俊明,等.中国骨质疏松性骨折诊疗指南(全文)(骨质疏松性骨折诊断及治疗原则)[J].中华关节外科杂志(电子版),2015,9(6):795-798.
- [3] Canalis E. Management of endocrine disease novel anabolic treatments for osteoporosis[J].Eur J Endocrinol,2018,178(2):

- R33-R44.
- [4] 马信龙. 认识、重视骨质疏松症, 提高骨质疏松性骨折的诊疗水平[J]. 中华骨科杂志, 2014, 34(1): 1-5.
 - [5] 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): 200-204.
 - [6] Cosman F, de Beur SJ, Le Boff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis [J]. Osteoporos Int, 2014, 25(10): 2359-2381.
 - [7] Prevention and management of osteoporosis [J]. World Health Organ Tech Rep Ser, 2003, 921: 1-164.
 - [8] 李安娜. BMP-Smad 信号通路在成骨与破骨细胞生成中的作用[D]. 山东大学, 2014.
 - [9] 孙雨晴. 基于 BMP2/Smad1/Runx2/Osterix 通路探讨健骨颗粒氯仿萃取部位对体外成骨细胞分化的影响[D]. 福建中医药大学, 2018.
 - [10] 庞新岗, 李永刚, 包倪荣, 等. 骨代谢主要信号通路及信号分子的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2018, 12: 1799-1803.
 - [11] 李晋玉, 赵学千, 孙旗, 等. 骨碎补总黄酮的实验及临床研究概况[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(10): 1357-1364.
 - [12] 阚默, 石晓征, 曲晓波, 鹿茸 I 型胶原对 MC3T3-E1 细胞 TGF- β 1/Smad 基因蛋白表达的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2018, 34(5): 857-860, 1030.
 - [13] 陈靖, 贺无恙, 陈庆伟. Wnt 信号通路与骨质疏松的关系研究进展[J]. 现代医药卫生, 2017, 33(8): 1172-1174.
 - [14] Gamer LW, Pregizer S, Gamer J, et al. The role of Bmp2 in the maturation and maintenance of the murine knee joint[J]. J Bone Miner Res, 2018, 33(9): 1708-1717.
 - [15] 柴爽, 王吉利, 黄佳纯, 等. 补肾健脾活血方对去卵巢大鼠 BMP2/Smad 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 20: 129-133.
 - [16] 赵希云, 张晓刚, 宋敏, 等. OPG/RANK/RANKL 通路在骨质疏松与动脉粥样硬化相关性中的作用机制研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(12): 1273-1278.
 - [17] 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]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2017, 3(2): 124-128.
 - [18] 李喆, 曹寅生. OPG/RANKL/RANK 系统与骨质疏松症关系的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(8): 229-232.
 - [19] De la Rica L, García-Gómez A, Comet NR, et al. NF- κ B-direct activation of micro RNAs with repressive effects on monocyte specific genes is critical for osteoclast differentiation[J]. Genome Biol, 2015, 5(16): 2-17.
 - [20] 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其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.
 - [21] Luigi C, Gaia P, Elena C, et al. Alveolar socket preservation technique: Effect of biomaterial on bone regenerative pattern[J]. Ann Anat, 2016, 206: 73-79.
 - [22] 王想福, 孙凤歧, 叶丙霖, 等. 破骨细胞与骨质疏松症的关系研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(11): 1420-1424.
 - [23] 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.
 - [24] Kiesel L, Kohl A. Role of the RANK/RANKL pathway in breast cancer[J]. Maturitas, 2016, 86: 10-16.
 - [25] 乔松, 许琦, 叶子青, 等. 骨保护素对高龄骨质疏松症患者骨代谢的影响[J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(6): 472-474.
 - [26] 李应福, 李宁, 谢兴文. OPG/RANK/RANKL 信号轴与原发性骨质疏松关系的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(1): 115-119.
 - [27] Piemontese M, Xiong J, Fujiwara Y, et al. Cortical bone loss caused by glucocorticoid excess requires RANKL production by osteocytes and is associated with reduced OPG expression in mice [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2016, 311(3): 587-593.
 - [28] Liu Y, Ge JP, Chen DY, et al. Osteoprotegerin deficiency leads to deformation of the articular cartilage in femoral head[J]. J Mol Histol, 2016, 47(5): 1516-1522.
 - [29] 曹燕明, 王斌, 金晶, 等. Wnt/ β -catenin/RANKL/LGR4 通路因子在骨质疏松性骨折端的表达[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(3): 319-323, 335.
 - [30] 楼超, 陈鸿亮, 徐华梓. Wnt/ β -catenin 信号通路及与之相关骨质疏松药物研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(1): 78-83.
 - [31] Poon B, Kha T, Tran S, et al. Bone morphogenetic protein-2 and bone therapy: successes and pitfalls [J]. J Pharm Pharmacol, 2016, 68(2): 139-147.
 - [32] Dong M, Jiao G, Liu H, et al. Biological silicon stimulates collagen type I and osteocalcin synthesis in human osteoblast-like cells through the BMP-2/Smad/RUNX2 signaling pathway [J]. Biol Trace Elem Res, 2016, 173(2): 306-315.
 - [33] 董盟. 原硅酸通过 BMP-2/Smad/RUNX2 信号通路促进成骨细胞分化的机制研究[D]. 山东大学, 2016.
 - [34] 罗艳, 胡桂英, 叶彬. 降钙素调节 BMP-2 治疗骨质疏松所致骨折的临床价值分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(3): 399-402.
 - [35] 刘小钰, 宋敏, 蒋林博, 等. 补骨脂活性成分对骨质疏松相关信号通路影响的研究概况[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(6): 831-836.
 - [36] Wolski H, Drews K, Bogacz A, et al. The RANKL/RANK/OPG signal trail: significance of genetic polymorphisms in the etiology of postmenopausal osteoporosis [J]. Ginek Pol, 2016, 87(5): 347-352.
 - [37] 李小娜. OPG/RANK/RANKL 信号通路研究进展[J]. 河南医学研究, 2018, 27(10): 1802-1804.
 - [38] 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.
 - [39] 车路阳, 刘长振, 黄鹏. RANKL/RANK/OPG 通路及其相关药物狄诺塞麦治疗骨质疏松的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(34): 43-46.
 - [40] Luo J, Yang Z, Ma Y, et al. LGR4 is a receptor for RANKL and negatively regulates osteoclast differentiation and bone resorption [J]. Nat Med, 2016, 22(5): 539-546.
 - [41] 李佳凌, 高明利. 补肾中药及方剂对骨质疏松 OPG/RANK/RANKL 系统作用的研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2019, 8(2): 72-76.
 - [42] Song S, Gao Z, Lei X, et al. Total Flavonoids of drynariae rhizoma prevent bone loss induced by hindlimb unloading in rats [J]. Molecules, 2017, 22(7): 1033.
 - [43] 徐轶尔, 孙贵才, 于雪峰, 等. Wnt 信号传导途径与骨质疏松[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(2): 228-232.
 - [44] 肖亚平, 曾杰, 焦琳娜, 等. 补肾中药对骨质疏松症的治疗及其信号通路调节作用的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(1): 21-30.
 - [45] 李建国, 谢兴文, 李鼎鹏, 等. 中药淫羊藿治疗骨质疏松症的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(3): 389-393.

(收稿日期: 2018-02-28; 修回日期: 2019-04-19)