基于 OPG/RANKL/RANK 信号通路探讨中医“血瘀”与膝骨关节炎*

司元龙，陈志伟，申建军

甘肃省中医院，甘肃 兰州 730050

摘要：骨保护素（osteoprotegerin，OPG）/核因子 κB 受体活化因子配体（receptor activator of NF－κB ligand，RANKL）/核因子 κB 受体活化因子（receptor activator of NF－κB，RANK）信号通路是调节骨吸收及骨重建的重要通路，与膝骨关节炎（knee osteoarthritis，KOA）软骨下骨硬化、关节骨赘形成密切相关。该通路中，OPG 通过与 RANKL 竞争性结合，阻断 RANKL 与 RANK 的相互作用，抑制破骨细胞的分化、增殖、活化与成熟，诱导其凋亡，从而调节软骨下骨重塑。中医认为血瘀是 KOA 的关键病机，临床从“瘀”论治疗效确切，但缺乏分子生物学依据。疏通骨内微循环淤滞、降低骨内高压、改善血凝状态、促进局部血运是防治该病的重要方向。活血化瘀中药可通过改善骨内微循环障碍保护关节软骨，其中通过调控 OPG/RANKL/RANK 信号通路发挥作用的补肾活血中药疗效显著，值得深入研究。当前研究存在以下不足：以往多从炎症细胞因子对软骨损伤的角度入手，忽视了软骨下骨在发病中的重要作用；OPG/RANKL/RANK 系统虽可从骨重建异常角度解释 KOA 发病机制，并为中医“血瘀”论治提供分子生物学依据，但具体机制仍未阐明。未来应借助分子生物学技术，深入系统研究该通路，使其成为指导中医药防治 KOA 的新靶点。

关键词：膝骨关节炎；OPG/RANKL/RANK 信号通路；软骨下骨；血瘀；中医药；骨重塑
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.05.153
中图分类号：R274.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2026)05－1031－06

"Blood Stasis" and Knee Osteoarthritis Traditional Chinese Medicine Based on OPG/RANKL/RANK Signaling Pathway

SI Yuanlong，CHEN Zhiwei，SHEN Jianjun

Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine，Gansu Lanzhong 730050

Abstract：The osteoprotegerin (OPG)/receptor activator of NF－κB ligand (RANKL)/receptor activator of NF－κB (RANK) signaling pathway is an important pathway regulating bone resorption and bone remodeling，and is closely related to subchondral bone sclerosis and osteophyte formation in knee osteoarthritis (KOA). In this pathway，OPG competitively binds to RANKL，blocking the interaction between RANKL and RANK，inhibiting osteoclast differentiation，proliferation，activation，and maturation，and inducing their apoptosis，thereby regulating subchondral bone remodeling. Traditional Chinese medicine (TCM) considers blood stasis to be a key pathological mechanism of KOA，and clinical treatment based on the concept of "stasis" has been effective，but lacks molecular biological evidence. Promoting unobstructed microcirculation within bone，reducing high intraosseous pressure，improving blood coagulation status，and enhancing local blood flow are important directions for the prevention and treatment of this disease. Blood－activating and stasis－resolving Chinese medicines can protect joint cartilage by improving bone microcirculation disorders. Among them，kidney－tonifying and blood－activating Chinese medicines that regulate the OPG/RANKL/RANK signaling pathway have shown significant therapeutic effects and are worthy of in－depth study. Current research has certain shortcomings：previous studies have mostly focused on inflammatory cytokines in relation to cartilage damage while neglecting the important role of subchondral bone in disease development；although the

* **基金项目**：甘肃省中医药管理局科研项目（GZK－2018－31）

OPG/RANKL/RANK system can explain the pathogenesis of KOA from the perspective of abnormal bone remodeling and provide a molecular biological basis for the traditional Chinese medicine treatment theory of "blood stasis", the specific mechanisms remain unclear. In the future, molecular biology techniques should be utilized to conduct in-depth and systematic studies of this pathway, making it a new target for guiding the prevention and treatment of KOA with traditional Chinese medicine.

Key words: knee osteoarthritis; OPG/RANKL/RANK signaling pathway; subchondral bone; blood stasis; traditional Chinese medicine; bone remodeling

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是世界范围内最常见的退变性关节疾病,也是导致中老年人慢性疼痛和致残的最主要原因之一。其主要病理特征为关节软骨进行性退变、软骨下骨硬化、骨赘形成、滑膜炎症及其他结构与修复之间的平衡失调[1]。KOA 的发病机制尚未阐明,目前认为不当的力学刺激、肥胖、年龄、炎症等因素通过多种方式作用于软骨及软骨下骨等组织,导致软骨退变[2]。流行病学显示,KOA 的发病率与年龄呈正相关[3]。有文献报道,我国 40 岁以上人群发病率为 10%~17%,60 岁以上为 50%,75 岁以上则高达 80%[4]。研究显示,KOA 的致残率男性为 40%,女性为 47%,且肥胖人群的致残率更高。随着我国老龄化社会逐步形成,KOA 的患病率居高不下,由此带来的社会经济影响日益加剧,其防治也成为全球关注的公共健康问题[5]。近年来,关节软骨下骨的病变日渐受到重视。研究表明,骨保护素(osteoprotegerin, OPG)/核因子 κB 受体活化因子配体(receptor activator of NF-κB ligand, RANKL)/核因子 κB 受体活化因子(receptor activator of NF-κB, RANK)作为调节骨吸收及骨重建最重要的信号通路,与 KOA 软骨下骨硬化、关节骨赘形成密切相关,已成为当前研究病因病机与治疗的热点[6]。中医认为,血瘀是 KOA 的关键病机,与其发病密切相关。临床上长期从"瘀"论治 KOA 疗效确切,目前尚缺乏印证其药效的分子生物学依据。本文基于 OPG/RANKL/RANK 系统对 KOA 的信号调控作用,从分子生物学角度探讨从"血瘀"论治 KOA 的机理,旨在为 KOA 的防治及后期研究提供新思路。

1　中医"血瘀"与膝骨关节炎

1.1　中医对"血瘀"的认识　中医学中"血瘀"理论的形成源远流长,内涵深刻,且具有多学科交叉的病理特征[7]。《说文解字》云:"瘀,积血也。""瘀"有瘀血和血瘀两种状态。中医认为,因瘀而致病者为"血瘀",因病而致瘀者为"瘀血"。血瘀是一种病理状态,属于病机学概念;而瘀血是一种病理产物,属于病因学范畴。"瘀"之溯源,早在《黄帝内经》就有衄血、血闭、恶血、留血的记载,但尚未见"瘀血"一词。时至汉代《金匮要略·惊悸吐衄下血胸满瘀血病脉证治》中记载"病人胸满,唇痿,舌青……为有瘀血",明确提出"瘀血"病名,自此瘀血理论开始逐步发展。《素问·生气通天论》有"宗气不下,脉中之血,凝而留止"之论述,说明宗气不足,不能助心行血,故引起血行瘀滞,即血流状态缓慢可导致凝血的形成。《素问·举痛论》云:"寒则气收,寒气客于脉外则脉寒……卒然而痛。"朱丹溪言:"血受湿热,必久凝浊。"寒湿热邪痹阻,日久气机不畅则血瘀成。清代医家王清任在《医林改错》共述 50 种瘀血证,他以气血立论,提出了"血有亏瘀""久病必有瘀"的观点,并以理气逐瘀为治法创制血府逐瘀汤、补阳还五汤等为代表方,使血瘀论治更加完善[8]。亦有唐容川"离经之血,虽清血鲜血,亦是瘀血"之论述。瘀血还是一种继发性的致病因素,凡能使正常的血液运行不畅,亦或使血不能循经而行的内外因素,均可导致瘀血的形成,可概括为血出致瘀、气滞致瘀、因虚致瘀、血寒致瘀、血热致瘀 5 个方面[9]。总之,"瘀"是指血运不畅或离经之血着而不去的病理表现,在此意义上,"瘀"的概念属于狭义的血瘀证的范畴。

1.2　血瘀与膝骨关节炎　古籍中并无 KOA 的病名,中医学将其归属于"骨痹""膝痛""痹症"等范畴。《素问·长刺节论》言:"病在骨,骨重不可举,骨髓酸痛,寒气至,名曰骨痹。"此为中医对 KOA 症状的较早论述。"痹者,闭也。"即瘀阻不通之意。《景岳全书》曰:"盖痹者闭也,以气血为邪所闭,不得通行而病也。"清代医家王清任也提出"痹有瘀血"之说法,均说明痹证与气血瘀阻密切相关。中医认为,KOA 的病因病机为脏腑亏虚,气血化生乏源,风寒湿热等邪气侵袭,致使机体气虚无力推动血液运行,致血行迟缓,则瘀血内生,凝聚骨节,则发为骨痹。可见血瘀是 KOA 发病的关键因素。气为血之帅,血为气之母,气能行血,血能载气,因此血气之间相互影响,气虚、气滞则血瘀;气血运行不畅,脉络

不通，不痛则痛，可见膝关节疼痛、肿胀，屈伸不利等临床表现。

随着现代医学对中医理论研究的不断深入，中医“血瘀”已经逐步迈向微观化，现代医家也对因“瘀”致病有了新的认识与理解。研究表明，“血瘀”与微循环障碍关系密切。血瘀是指血液和循环系统的形态、功能异常两个方面的综合表现，即血流动力学和血液流变学上的异常[10]。研究发现，KOA 的病理变化过程存在血液流变学等异常，证明其与血液微循环障碍、血液高黏滞状态、血小板聚集、血栓形成及组织和细胞代谢异常等多种病理生理改变有关[11]，故血液流变学的异常改变是瘀血形成的重要机制。气血运行不畅，不能濡养筋骨，导致软骨退变，是 KOA 发生发展的重要环节[12]。文献指出，国内外学者通过血管造影和血液流变学研究证实，KOA 患者存在血瘀证表现[13]。马超等[14]在 KOA 动物模型中发现，血液黏稠度以及聚集指数均显著升高，血液呈高凝状态。研究表明，KOA 患者骨内静脉淤滞可导致骨内微循环障碍，从而引起骨内高压，使局部血管血流量减少，组织缺血、缺氧，引起骨小梁坏死；坏死的骨小梁在修复重塑过程中可诱发骨质硬化，继发关节退变[15]。因此，膝关节软骨面的破坏及退变与骨内静脉瘀滞关系甚密，进一步说明瘀血是 KOA 的重要病理因素。疏通骨内微循环瘀滞、降低骨内高压、改善血凝状态、促进局部血运、改善静脉回流，是防治 KOA 的重要方向之一。此外，诸多学者研究证实，活血化瘀中药具有降低骨内高压、改善血流动力学和血液流变学异常的作用，可有效改善骨内血液微循环障碍，发挥保护关节软骨的功效[16]。

2　OPG/RANKL/RANK 信号通路与软骨下骨重建的相关性

2.1　OPG/RANKL/RANK 信号通路调控骨吸收的机制　OPG/RANKL/RANK 信号通路是调控骨吸收与骨重建的重要通路。2000 年，美国骨与矿物质协会（ASBMR）首次提出 OPG、RANK、RANKL 三者是紧密联系的整体，并将其命名为 OPG/RANKL/RANK 系统[17]。该三联体均属于肿瘤坏死因子受体超家族成员。

2.1.1　骨保护素（osteoprotegerin，OPG）　在 OPG/RANKL/RANK 系统中，OPG 由 Simonet 等[18]在测定小鼠肠 cDNA 序列时首次发现，对骨组织起保护作用。OPG 是一种可溶性分泌蛋白，具有 D1－D7 共 7 个结构域，其中 D1—D4 是发挥生理功能的必要结构，具有抑制破骨细胞骨吸收活性的作用[19]。人 OPG 基因位于 8q23－q24，其 mRNA 在骨组织、心、肺、肾等重要组织中均有高表达，OPG 蛋白则在骨髓基质细胞、成骨细胞、软骨细胞、活化的免疫细胞等细胞中亦可分泌[20]。OPG 是抑制骨吸收的关键细胞因子，是 RANKL/RANK 信号通路的天然拮抗剂。其对 RANKL 的抑制作用不仅体现在作为诱饵受体，还体现在作为 RANKL 半衰期的调节剂。OPG 通过与 RANKL 竞争性结合，阻断 RANKL 与 RANK 的相互作用，阻止 RANKL/RANK 信号通路的激活，抑制破骨细胞及其前体细胞分化、增殖、活化与成熟，诱导破骨细胞凋亡，从而抑制骨吸收[21]。另有研究发现，OPG 可抑制破骨细胞从骨膜释放并削弱其黏附骨的能力[22]。OPG 通过多种途径抑制破骨细胞活性，可能是调控破骨细胞功能活动的最终通路。

2.1.2　NF－κB 受体活化因子配体（RANKL）　RANKL 属Ⅱ型跨膜蛋白，包含 RANKL1、RANKL2、RANKL3 等 3 种亚型。其中，RANKL1 与 RANKL2 是膜结合型 RANKL（mRANKL），RANKL3 属游离型 RANKL（sRANKL），是金属蛋白酶从 mRANKL 上裂解出的细胞外部分，缺少细胞内部分[23]。3 种亚型具有共同的结构，均能与相同的受体结合，但 mRANKL 的生理功能更强[24]。RANKL 可在骨组织、骨髓、淋巴组织等多个组织和器官中表达，RANKL mRNA 在骨组织中高度表达，而 RANKL 蛋白则在成骨细胞、骨髓基质细胞及软骨细胞中高度表达[25]。RANKL 是介导骨吸收的关键细胞因子，也是目前唯一发现的可以促进破骨细胞前体分化为成熟破骨细胞、增强其活性和阻止其凋亡的细胞因子。研究发现，RANK 是 RANKL 的唯一受体，在巨噬细胞集落刺激因子（macrophage colony－stimulating factor，M－CSF）存在的条件下[26]，RANKL 与破骨细胞前体细胞膜上的 RANK 结合，激活 NF－κB 信号通路，从而促进破骨细胞前体细胞增殖、分化为成熟的破骨细胞[27]。

2.1.3　NF－κB 受体活化因子（RANK）　RANK 为Ⅰ型跨膜蛋白，是目前唯一发现的 RANKL 效应受体，由 N 端胞外区、跨膜区和 C 端胞内区组成。人 RANK 基因定位于 18q22.1，其 mRNA 可在胸腺、肾上腺、结肠、肌肉等组织中表达，RANK 蛋白在破骨细胞、软骨细胞等表面表达。RANK 是由 Anderson 等[28]在测定人骨髓源性树突状细胞 cDNA 时发现

的，其 N 端与 RANKL 的 C 端结合，启动信号传导；C 端可与肿瘤坏死因子受体相关因子（TNF receptor - associated factors，TRAFs）的 TRAF2、TRAF5 结合，激活 NF - κB 途径与 JNK 途径。其中，JNK 途径可使破骨细胞前体细胞功能活跃，而 NF - κB 途径通过介导 IL - 6 与骨桥蛋白的基因的转录和表达，促进破骨细胞前体细胞分化为成熟的破骨细胞[29]。由胞内 C 端及其相邻 N 端组成的结构域可与 TRAF6 结合，进而激活 PKB 途径和 CN/NFAT 途径，从而诱导破骨细胞的生成与成熟[30]。

因此，OPG、RANK、RANKL 三者在骨组织中的关系是成骨细胞与骨髓基质细胞表达 OPG 与 RANKL，二者竞争性与 RANK 结合。OPG 通过与 RANKL 结合，阻止 RANKL 与 RANK 的相互作用，从而抑制 RANK 信号激活所介导的破骨细胞前体向成熟破骨细胞的分化。OPG 抑制 RANKL 与 RANK 结合的程度决定骨吸收的速度。因此，OPG/RANKL 比值可反映骨吸收的程度，该比值增大则提示骨吸收被抑制[31]。

2.2　OPG/RANKL/RANK 信号调控机制与膝骨关节炎的相关性　KOA 是生物因素、机械损伤因素等多因素共同作用下导致生物力学紊乱而引起的病理改变。软骨下骨是关节软骨的重要组成部分，研究发现，软骨下骨重建失衡是引起软骨退变及其加重的重要因素[32]。骨重建是有序偶联的骨吸收和骨形成过程。在 KOA 早期软骨下骨表现为吸收活跃，骨密度下降，发生骨质疏松，而关节负荷并没有改变，为维持力学性能与之前相平衡，从而引起骨形成异常活跃。因此，KOA 中软骨下骨的吸收与骨形成发生异常，导致软骨下骨密度及结构发生改变[33]。

近年来，研究发现 OPG/RANKL/RANK 信号通路在调节骨吸收 - 骨形成的有序耦联中发挥关键作用，OPG 与 RANKL 之间的平衡决定体内骨重建过程[34]。有数据显示，KOA 患者成骨细胞异常表达 OPG 与 RANKL，致使 OPG/RANKL 的表达及其比率发生异常，进而影响软骨下骨重建过程[35]。汪鑫等[36]通过骨关节炎大鼠模型实验发现，造模后 2 周骨形态计量学显示骨量降低，而 6 周和 8 周骨量增加；模型组在 2、6、8 周 OPG 含量升高，而 RANKL 含量则逐渐降低，其比值逐渐增加，差异具有统计学意义，表明在骨关节炎中 OPG 与 RANKL 的表达失衡对软骨下骨异常骨重建起重要作用。相关学者也证实上述观点[37]，OPG/RANKL 比值与软骨下骨厚度呈正相关。在骨关节炎早期阶段，软骨下骨表面和小梁厚度减少，破骨细胞数量增加，表明破骨细胞增生活跃，骨丢失与骨吸收增加，OPG/RANKL 比值降低，软骨下骨重建发生异常；而在骨关节炎后期，骨形态计量学分析显示软骨下骨体积显著增加，说明软骨下骨成骨细胞出现增生异常，而破骨细胞活性受抑制，OPG/RANKL 比值升高，此时骨形成活跃，导致软骨下骨骨质硬化，形成骨赘等病变[38]。一项药物干预骨关节炎大鼠模型的实验观察了 OPG 和 RANKL 表达水平及软骨形态变化，在 11 周时收集软骨，提取总 RNA 和蛋白质，发现骨关节炎模型组软骨中 OPG 和 RANKL 的表达均增强；与骨关节炎组相比，壳寡糖组表现为高 OPG 表达和低 RANKL 表达，壳寡糖治疗不仅能够上调 OPG/RANKL 比值、下调 RANKL/RANK 比值，还可以改善软骨损伤程度[39]。因此，OPG/RANKL 比率与软骨下骨变化之间存在密切关系，表明 OPG/RANKL/RANK 信号通路在 KOA 中具有重要意义，可成为治疗 KOA 的新靶点。

3　从血瘀论治膝骨关节炎的 OPG/RANKL/RANK 信号调控机制表达

近年来，OPG/RANKL/RANK 信号系统是分子生物学科重大研究成果，其不仅参与骨代谢，还在软骨下骨重建方面有重要影响，这与 KOA 关系密切，可成为中医药防治及研究 KOA 的新靶点。实验研究表明，补肾活血法对软骨具有多方面的保护作用：其一，能够有效改善血凝状态，促进静脉回流，降低骨内压，从而改善微循环障碍；其二，抑制炎症反应，通过抗炎镇痛作用减轻骨关节炎的炎性损伤，调节软骨以外的组织结构，从而间接保护软骨损伤；其三，还可能通过抑制炎症、减少软骨破坏、促进新生软骨形成而起到显著作用[40]。宁显明等[41]通过体外细胞培养，观察珍骨丸（补肾活血中药）与骨刺风湿丸（祛湿活血中药）对骨关节炎软骨骨重塑的影响，通过检测体外细胞中 OPG、RANKL 的表达以及调控基因蛋白激酶（PKA）和糖蛋白 130（gp130）的活性变化，发现珍骨丸和骨刺风湿丸均能促进 OPG 表达及 OPG/RANKL 比值升高，间接抑制破骨细胞分化与成熟，并诱导其凋亡；两种药物还可通过抑制 gp130 来抑制破骨细胞的骨吸收，但补肾活血中药抑制作用更为显著。因此珍骨丸和骨刺风湿丸治疗骨关节炎主要是通过调节 OPG/RANKL/RANK 信号轴，从而促进软骨下骨形成，抑制骨吸收，增加骨

密度来防治软骨退变。杨帆等[42]研究发现，补肾活血通络法能够提高 KOA 大鼠软骨模型中 *OPG* mRNA 表达，降低 RANKL 表达水平，使 OPG/RANKL 比值升高，通过双向调节 OPG/RANKL 轴，促进成骨细胞增生，抑制破骨细胞活化，使 KOA 大鼠模型骨吸收与破坏相互平衡，从而改善骨代谢，达到治疗 KOA 的目的。可见，补肾活血中药通过调节 OPG/RANKL/RANK 信号通路治疗 KOA 疗效显著，值得进一步研究。

4　总结与展望

KOA 的发病机制复杂，以往研究多从炎症细胞因子导致软骨损伤的角度着手，忽视了软骨下骨在发病过程中的重要作用。OPG/RANKL/RANK 系统是调控骨吸收与骨形成的重要信号通路，与 KOA 软骨下骨的骨重建密切相关。当软骨下骨骨吸收与骨形成的有序偶联失衡，即骨重建发生异常时，会导致软骨下骨硬化及关节骨赘形成，进而引起关节缓冲功能减退，生物力学改变，进一步加速软骨退变。临床上，补肾活血法治疗 KOA 疗效显著，但缺乏现代医学证据。近年来，随着 OPG/RANKL/RANK 信号通路研究的深入，该通路既可从骨重建异常角度阐释 KOA 的发病机制，也在一定程度上为中医从“血瘀”论治 KOA 提供了分子生物学依据，但其具体机制仍未阐明。因此，随着分子生物学的发展，深入、系统研究 OPG/RANKL/RANK 信号通路，有望成为中医药防治 KOA 的新靶点。

参考文献：

[1] APPLETON C T. Osteoarthritis year in review 2017: biology [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2018, 26(3): 296 – 303.

[2] 张程，吴忠书，李子祺，等. 膝骨关节炎与骨质疏松症的相关性研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志，2021，27(4)：618 – 624.

[3] LOSINA E, WEINSTEIN A M, REICHMANN W M, et al. Lifetime risk and age at diagnosis of symptomatic knee osteoarthritis in the US[J]. Arthritis Care Res, 2013, 65(5): 703 – 711.

[4] 黄杰，黄肖华，柯辉雄，等. 中医药治疗膝骨关节炎的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志，2020，29(25)：2835 – 2838.

[5] LAWRENCE R C, FELSON D T, HELMICK C G, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II[J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(1): 26 – 35.

[6] FUNCK – BRENTANO T, LIN H, HAY E, et al. Targeting bone alleviates osteoarthritis in osteopenic mice and modulates cartilage catabolism[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e33543.

[7] 杨辉，谢志军，温成平，等. 论“瘀”与慢性难治性疾病的病理关系[J]. 中华中医药杂志，2014，29(8)：2416 – 2418.

[8] 张丽君，康开彪，王安萍. 中医文献中“瘀”“淤”与“瘀血”“淤血”词义辨析[J]. 西部中医药，2020，33(5)：50 – 52.

[9] 郑彩杏，李花，刘旺华，等. 痰、瘀异同之研究[J]. 湖南中医杂志，2020，36(3)：109 – 112.

[10] 黄旭东. 膝骨关节炎骨髓水肿与血瘀证的相关性研究[D]. 广州：广州中医药大学，2012.

[11] 郑维蓬，魏合伟，黄梓基，等. 从瘀论治膝骨关节炎的研究现状及展望[J]. 新中医，2013，45(11)：122 – 124.

[12] 林柏龙，张典，林强. 苏气汤加味治疗膝骨关节炎急性发作(气滞血瘀证)的疗效观察[J]. 中国中医急症，2021，30(9)：1626 – 1628.

[13] 张师侥，杨永菊，闵冬雨，等. 基于肾虚血瘀病机探析膝痛康治疗膝骨关节炎机理[J]. 中华中医药学刊，2018，36(3)：741 – 743.

[14] 马超，唐华羽. 补肾活血壮骨汤对膝骨性关节炎模型大鼠的影响[J]. 中医学报，2021，36(6)：1267 – 1271.

[15] 刘淑刚，王金榜. 现代中医对膝骨关节炎的认识[J]. 现代中西医结合杂志，2013，22(13)：1473 – 1475.

[16] 郑伟康，张宏，张春艳，等. 结合“微型癥瘕”理论从瘀论治膝骨关节炎[J]. 环球中医药，2019，12(2)：199 – 202.

[17] American Society for Bone and Mineral Research President's Committee on Nomenclature. Proposed standard nomenclature for new tumor necrosis factor family members involved in the regulation of osteoclastogenesis[J]. J Bone Miner Res, 2000, 15(12): 2293 – 2296.

[18] 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.

[19] STEVEN R C, DOUGLAS C B. Do statins prevent both cardiovascular diseaseand fractures[J]. JAMA, 2000, 283(5): 3255 – 3258.

[20] 吴垠，赵承斌. OPG/RANK/RANKL 系统与祖国传统医药[J]. 中国医药导报，2012，9(10)：134 – 136.

[21] KAMIYA S, OKUMURA M, CHIBA Y, et al. IL – 27 suppresses RANKL expression in CD4$^+$ T cells in part through STAT3.[J]. Immunol Lett. 2011, 138(1): 47 – 53.

[22] O'BRIEN E A, WILLIAMS J H, MARSHALL M J. Osteoprotegerin ligand regulates osteoclast adherence to the bone surface in mouse Calvaria[J]. Biochem Biophys Res Com-

mun,2000,274(2):281 - 290.
[23]WADA T,NAKASHIMA T,HIROSHI N,et al. RANKL - RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease[J]. Trends Mol Med,2006,12(1):17 - 25.
[24]LACEY D L,TIMMS E,TAN H L,et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation[J]. Cell,1998,93(2):165 - 176.
[25]封志云,贺振年,陈中. OPG/RANKL/RANK 系统与软骨及软骨下骨[J]. 国际骨科学杂志,2013,34(2):112 - 114,118.
[26]梁晨亮,赵振群,刘万林. OPG/RANKL/RANK 信号通路在骨巨细胞瘤发病机制中的作用[J]. 中国组织工程研究,2020,24(23):3723 - 3729.
[27]张妍,王健英,邢蕴蕴,等. 中药影响骨代谢分子机制研究进展[J]. 中草药,2019,50(20):5096 - 5102.
[28]ANDERSON D M,MARASKOVSKY E,BILLINGSLEY W L,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.
[29]WEI S,TEITELBAUM S L,WANG M W,et al. Receptor activator of nuclear factor - κB ligand activates nuclear factor - κB in osteoclast precursors[J]. Endocrinology,2001,142(3):1290 - 1295.
[30]OZES O N,MAYO L D,GUSTIN J A,et al. NF - κB activation by tumour necrosis factor requires the Akt serine - threonine kinase[J]. Nature,1999,401(6748):82 - 85.
[31]曹盼举,张晓刚,曹林忠,等. 从 OPG/RANK/RANKL 信号调控机制探讨从瘀论治非创伤性股骨头坏死[J]. 中国中医药信息杂志,2020,27(4):4 - 6.
[32]陈赛楠,廖乃顺,陈文列,等. OPG/RANKL/RANK 系统在调控骨性关节炎软骨下骨骨重建中的作用[J]. 骨科,2013,4(4):214 - 217.
[33]HENROTIN Y,PESESSE L,SANCHEZ C. Subchondral bone in osteoarthritis physiopathology:state - of - the art and perspectives[J]. Biomed Mater Eng,2009,19(4/5):311 - 316.
[34]李西海,梁文娜,叶葜芝,等. 独活寄生汤调控风寒湿痹型骨关节炎软骨下骨重建失衡的作用机制探讨[J]. 风湿病与关节炎,2014,3(8):62 - 64,80.
[35]李荣亨,王泽明. OPG - RANKL - RANK 系统在骨关节炎中的研究进展[C]. 杭州:中国中西医结合学会风湿病专业委员会. 全国第十二届中西医结合风湿病学术会议论文汇编,2014:1.
[36]汪鑫,黄明,王皓宇. OPG/RANKL 在大鼠骨关节炎模型中的表达及意义[J]. 解剖与临床,2013,18(2):117 - 121.
[37]华秉譞,阎作勤. 骨关节炎软骨下骨的变化及其分子机制的研究进展[J]. 复旦学报:医学版,2017,44(2):231 - 237.
[38]TAT S K,PELLETIER J P,VELASCO C R,et al. New perspective in osteoarthritis:the OPG and RANKL system as a potential therapeutic target? [J]. Keio J Med,2009,58(1):29 - 40.
[39]ZHANG C,LIAO Q,MING J H,et al. The effects of chitosan oligosaccharides on OPG and RANKL expression in a rat osteoarthritis model[J]. Acta Cir Bras,2017,32(6):418 - 428.
[40]季卫锋,施伟峰,陈林,等. 补肾活血法防治大鼠膝骨性关节炎的实验研究[J]. 中国骨伤,2012,25(3):246 - 250.
[41]宁显明,艾志鹏,张继虹,等. 补肾祛湿活血中药对模拟体外骨重塑作用的细胞特征的影响[J]. 广州中医药大学学报,2014,31(6):963 - 968,973.
[42]杨帆,袁芳,侯秀娟,等. 不同浓度补肾通络方对膝骨关节炎大鼠 OPG/RANKL 系统 mRNA 的影响[J]. 中医药信息,2018,35(3):25 - 29.

收稿日期:2025 - 11 - 21
作者简介:司元龙(1994 -),男,甘肃榆中人,医学硕士,主要从事中西医结合防治骨伤疾病研究。
通信作者:申建军,男,主任医师,硕士研究生导师,主要从事创伤骨科临床研究。E - mail:shjjun2008@163.com。
编辑:吴楠