

RANK-RANKL信号通路在骨质疏松症中的研究进展

江雨豪¹, 邓鹏军²

¹成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

²成都中医药大学附属内江市中医医院脊柱骨一科, 四川 内江

收稿日期: 2026年3月17日; 录用日期: 2026年4月3日; 发布日期: 2026年4月16日

摘要

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量减少、骨组织微结构破坏、脆性增加伴有骨强度下降, 极易发生骨折为特征的全身性骨代谢疾病, 是老年人群及绝经后女性骨折的主要诱因。RANKL/RANK/OPG信号通路包含骨保护素(OPG)、细胞核因子 κ B受体活化因子(RANK)配体(RANKL), 该通路通过OPG与RANKL结合来抑制RANKL/RANK介导的破骨细胞信号传导, 调控破骨细胞分化与功能活性, 参与骨重建过程, 从而发挥抗骨质疏松作用。近年来, 针对该通路的深入研究不仅加深了我们对骨质疏松发病机制的理解, 更催生了极具突破性的靶向治疗策略。本文旨在系统综述RANK-RANKL通路在骨质疏松症中的分子机制, 详细探讨其在骨质疏松症发病中的作用, 以及多种药物对该通路的调控作用, 为研究更加安全、有效的抗骨质疏松药物提供新的作用靶点和理论依据。

关键词

RANK-RANKL-OPG通路, 骨质疏松, 破骨细胞, 地舒单抗, 骨代谢

Research Progress of RANK-RANKL Signaling Pathway in Osteoporosis

Yuhao Jiang¹, Pengjun Deng²

¹School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Spinal Orthopedics Department I, Neijiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Neijiang Sichuan

Received: March 17, 2026; accepted: April 3, 2026; published: April 16, 2026

Abstract

Osteoporosis (OP) is a systemic metabolic bone disease characterized by reduced bone mass,

deterioration of bone tissue microstructure, increased bone fragility accompanied by decreased bone strength, and a high susceptibility to fractures. It serves as a primary contributing factor to fractures in elderly populations and postmenopausal women. The RANKL/RANK/OPG signaling pathway comprises osteoprotegerin (OPG), receptor activator of nuclear factor kappa-B (RANK), and its ligand RANKL. This pathway inhibits RANKL/RANK-mediated osteoclast signaling by binding OPG to RANKL, thereby regulating osteoclast differentiation and functional activity, participating in bone remodeling processes, and exerting anti-osteoporotic effects. In recent years, in-depth research on this pathway has not only enhanced our understanding of osteoporosis pathogenesis but also led to groundbreaking targeted therapeutic strategies. This article systematically reviews the molecular mechanisms of the RANK-RANKL pathway in osteoporosis, thoroughly examines its role in the disease's onset, and discusses the regulatory effects of various drugs on this pathway, aiming to provide novel therapeutic targets and theoretical foundations for developing safer and more effective anti-osteoporosis medications.

Keywords

RANK-RANKL-OPG Pathway, Osteoporosis, Osteoclast, Denosumab, Bone Metabolism

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨质疏松症是一种以低骨量和骨组织微结构破坏为特征、导致骨脆性增加和易发生骨折的全身性代谢疾病。骨质疏松症已成为全球性的重大公共卫生问题,随着人口老龄化加剧,其发病率持续攀升。骨折作为骨质疏松最严重的并发症,显著增加了患者的致残率、死亡率和医疗经济负担。骨骼是一种动态组织,其骨吸收与骨形成的过程通过“耦合”机制在稳态下持续循环。这一过程由成骨细胞介导的骨形成与破骨细胞介导的骨吸收共同维持平衡。当妇女绝经期后或衰老等病理状态导致骨吸收大于骨形成时,导致骨量净丢失,最终引发骨质疏松。近年来,由于骨保护素(OPG)体系的发现,推动了骨代谢机制的研究,使人们对骨质疏松的发病机理有了更进一步的认识。本文将系统综述 RANK-RANKL-OPG 信号通路在骨质疏松中的研究进展,探讨其在疾病发生中的作用及靶向干预策略,为疾病防治提供新思路。

2. RANK-RANKL-OPG 通路的发现

2.1. 研究背景

Rodan and Martin [1]在他们的开放性研究中提出一个观点,即成骨细胞在激素调控的骨吸收过程中发挥着重要作用。成骨细胞通过某种机制参与破骨细胞的生成。Suda [2]等人提出了一种假设,推测有一种破骨细胞分化因子(ODF)的存在。该因子由成骨细胞在骨吸收因子(如 1,25-二羟基维生素 D₃ [1,25(OH)₂D₃]和甲状旁腺激素(PTH)的作用下产生。尽管学界曾多次尝试鉴定 ODF,但直到 20 世纪 90 年代末发现 RANKL/RANK/OPG 信号通路之前,所有尝试均告失败。

2.2. RANKL/RANK/OPG 通路的研究历程

2.2.1. 提出假说

直到 20 世纪 80 年代末,在体外环境下培养破骨细胞仍是一个技术难题,因此研究人员转而直接从

骨骼中提取这些细胞。Takahashi 等人[3]建立了一种用于破骨细胞的体外小鼠共培养系统, 将小鼠颅骨中的成骨细胞与含有破骨细胞前体的脾细胞共同培养。实验发现, 只有当成骨细胞与脾细胞在 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 存在的条件下共培养时, 才会形成破骨细胞。Suda 等人推测成骨细胞与破骨细胞前体细胞之间的直接接触是破骨细胞分化的关键。在此假设中, 破骨细胞前体细胞是“种子”, 而成骨细胞则是提供适宜破骨细胞生长微环境的“土壤”。

2.2.2. 发现 OCIF/OPG

Tsuda 等人[4]成功纯化并鉴定出一种名为破骨细胞生成抑制因子(OCIF)的新型因子。该因子通过柱层析与骨髓细胞生物测定法相结合的实验方法, 从人源原代成纤维细胞(IMR-90 细胞)的条件培养基中分离获得, 实验中使用了经 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 处理的骨髓细胞。Yasuda 等人根据该蛋白的氨基酸序列克隆了人类 OCIFcDNA, 并鉴定其为肿瘤坏死因子(TNF)受体家族的新成员[5]。OCIF 是一种无跨膜结构域的分泌蛋白, 能够通过 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 、PTH 和 IL-11 三种不同信号通路刺激的体外破骨细胞形成过程, 抑制所有相关细胞活动。同时, 西蒙内特等人[6]通过 EST cDNA 项目独立克隆了该分子。研究团队在未掌握功能信息的情况下, 发现了 TNF 受体家族的新成员, 并通过转基因小鼠过表达该蛋白来探究其功能。实验发现, 转基因小鼠出现骨质疏松症, 同时破骨细胞分化受到抑制。该蛋白被命名为 OPG。两个研究团队策略存在差异: 前者通过纯化和生物测定法, 旨在发现一种假定的破骨细胞生成抑制剂; 而后者则是通过 EST cDNA 测序偶然发现一种新型蛋白, 并将其鉴定为破骨细胞生成抑制剂。值得注意的是, 同一分子通过两种不同策略几乎同时被独立发现。美国骨与矿物质研究学会(ASBMR)命名委员会主席提议将该分子命名为 OPG [7]。通过研究发现, OPG 基因敲除(KO)小鼠因破骨细胞生成增强而出现严重骨质疏松, 这充分证明了 OPG 的生理功能[8] [9]。因此, OPG 是抑制破骨细胞生成的强效因子。

2.2.3. 发现 RANKL

在对 OPG 进行分析时, Yasuda 等人发现了其结合蛋白的证据。使用放射性标记的 OPG 进行交联实验显示, OPG 与处理细胞表面诱导产生的 40 kDa 蛋白结合。综合这些结果, Yasuda 等人[5]推测该 40 kDa 的 OPG 结合蛋白可能是 OPG 的配体, 并且与 ODF 完全相同。由于 TNF 受体家族成员能与 TNF 家族配体结合, 故推测 ODF 是 TNF 配体家族的新成员。

为鉴定 40 kDa 的 OPG 结合蛋白, Yasuda 使用放射性 OPG 标记, 对经 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 和地塞米松处理的 ST2 细胞 cDNA 表达文库进行筛选。最终分离出一个编码 316 个氨基酸(分子量 36 kDa)的 cDNA 克隆。该 OPG 结合蛋白如预期般属于 TNF 配体家族的新成员, 具有 II 型跨膜结构域和细胞外 C 端区域。基因表达可被 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 、PTH 和 IL-11 独立诱导, 并在成骨细胞中成功表达。通过抗 OPG 抗体与 OPG 复合物和 OPG 结合蛋白进行共免疫沉淀实验, 证实该蛋白分子量为 40 kDa。当存在可溶性蛋白与 M-CSF 时, 可在无成骨细胞参与的情况下诱导脾细胞形成破骨细胞。这是首次通过该方法成功诱导破骨细胞生成的研究成果。

综合来看, 该蛋白在生物活性及对骨吸收因子调控表达方面均符合 ODF 的主要标准。因此, 最终确认该蛋白为 ODF, 即长期以来备受关注的配体, 能够介导破骨细胞前体向破骨细胞分化的关键信号[10]。

莱西等人[11]通过克隆出相同分子, 利用 OPG 与 Fc 片段融合蛋白(OPG-Fc)进行筛选, 并将其命名为 OPG 配体(OPGL)其他研究者采用类似方法, 成功鉴定出 ODF/OPGL 为 OPG 结合蛋白[10] [11]。与此同时, Anderson 等人[12]和 Wong 等人的研究[13]在学术界发现了同一分子调控 T 细胞和树突状细胞功能, 并分别将其命名为 RANKL 和 TNF 相关激活诱导细胞因子(TRANCE)。Anderson 等人[12]研究表明, RANKL 能激活树突状细胞中的 NF- κ B, 从而增强其刺激 T 细胞的能力。根据国际命名委员会(ASBMR)主席命名委员会[7]的建议, 将该蛋白命名为 RANKL, 作为免疫调节因子(ODF/OPGL/RANKL/TRANCE)

的通用名称。

2.2.4. 发现 RANK

RANKL 能直接与破骨细胞前体细胞结合, 这表明细胞表面可能存在膜结合受体[10][11]。作为 TNF 受体家族新成员的 RANK, 已知在 T 细胞与树突状细胞的相互作用中作 RANKL 的受体[12], 但负责 RANKL 介导的破骨细胞生成的受体尚未被明确。TNF 家族的部分配体可结合多种 TNF 受体家族受体。

Yasuda 研究了 TNF 受体家族成员的受体特性, 推测 RANKL 可能与该家族其他成员结合, 但不会与 RANK 结合。但通过淘选技术从小鼠破骨细胞前体细胞中克隆出 RANKL 受体, 经鉴定其就为 RANK [14]。针对可溶性 RANK (sRANK) 的多克隆抗体通过诱导 RANK 聚集模拟了 RANKL 的功能。然而, sRANK 和抗 RANK 多克隆抗体的 Fab 片段分别通过与 RANKL 和 RANK 结合, 完全抑制了 RANKL 介导的破骨细胞生成。虽然 OPG 通过阻断 RANKL 与 RANK 的结合抑制了 RANKL 介导的破骨细胞生成, 但对抗 RANK 抗体介导的破骨细胞生成无影响。综合这些结果, 我们首次证实 RANK 是体外 RANKL 介导破骨细胞生成的唯一必需信号受体, 而 OPG 作为 RANKL 的诱饵受体, 通过与 RANK 竞争性结合来抑制破骨细胞生成[14]。

免疫学家通过实验证实 RANK 是体内 RANKL 的受体, 其发现基于 RANK 基因敲除小鼠与 RANKL 基因敲除小鼠表现出几乎相同的表型特征。这些研究成果通过破骨细胞分化与活化模型得到了直观呈现。RANKL 在破骨细胞的分化、融合、存活及活化过程中起关键作用。现有研究表明, 成骨细胞和破骨细胞表面的 RANKL 分别调控着骨重塑和骨形成过程中的破骨细胞生成[15][16]。

3. RANKL/RANK/OPG 信号通路的作用机制

RANKL 是 TNF 超家族成员, 也称 TNESF11 或 OPGL, 主要由成骨细胞和“T”淋巴细胞分泌的跨膜蛋白组成。OPG 是 TNF 受体家族新成员, 也称 OCIF, 主要在成骨细胞和血管细胞中表达。RANKL 与破骨细胞表面的 RANK 受体结合使 TRAF-6 在破骨细胞和 OCPs 中聚集, 激活 IKK/NF- κ B、JNK、AP-1、c-Myc、c-Fos 和 NFATc1 促进破骨细胞的分化和功能。OPG 与 RANKL 竞争性结合, 阻止 RANKL 与 RANK 结合, 抑制破骨细胞功能[17][18]。

RANKL/RANK/OPG 信号通路主要调节破骨细胞的分化和吸收活性, 参与生理、病理骨重建过程。TNESF11 和 TNFRSF11A 的单核苷酸多态性影响绝经后女性股骨头骨密度, 表明 RANKL/RANK/OPG 信号通路的遗传变异决定骨骼是否健全[19]。-643C > T RANKL 基因多态性影响体重和体重指数, 可能是绝经后女性发生 OP 的原因。Naranjo 等研究显示餐后 RL-SFAs 可增加 TRAP 活性, 增加破骨细胞标志基因 TRAP、OSCAR、RANK 和 CATHK 的表达, 增加 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 破骨细胞生成因子释放, 但下调 OPG 的表达; 而 TRL-MUFAs 和 TRL-PUFAs 使 IL-4 和 IL-10 抗破骨细胞生成因子释放增加, 表明膳食脂肪酸经 RANKL/RANK/OPG 信号通路可影响破骨细胞生成, MUFAs 的摄入可预防 OP 的发生。RANK 晶体结构环类似物 L3-3B 多肽, 可特异性抑制 RANKL, 继而抑制 RANKL 介导的破骨细胞形成[20]。

4. 基于 RANKL/RANK/OPG 信号通路的抗骨质疏松药物

4.1. 作用于 RANKL 的药物研发

很多疾病的发生发展都与 RANK/RANKL/OPG 系统相关, 特别是 RANKL, 已经成为开发治疗这些疾病药物的重要靶标。抗 RANKL 疗法就是要寻找并应用与 RANKL 具有高特异性高亲和力的生物制剂, 以阻断过量的致病 RANKL 与 RANK 结合, 从而恢复骨重建平衡。首先想到的就是在体外重组克隆表达 RANKL 的天然拮抗剂 OPG。

为了证实 RANKL 抑制剂确实具有治疗效果, 重组 Fc-OPG 成为第一个进入临床的抗 RANKL 药物, 用于治疗 PMO。I 期临床试验主要检测胶原的分解代谢产物, 尿 N 末端肽(N-telopeptide, NTX)和脱氧吡啶诺林。试验结果表明, 最大剂量组在给药后 4d NTX 水平下降了 80%, 显著效果持续了 45 d。此外, 试验还通过检测血清中骨特异性碱性磷酸酶(bone-specific alkaline phosphatase, BSAP)来评估了药物对成骨细胞的影响。结果显示, 患者对 Fc-OPG 耐受良好, 未发现 BSAP 水平异常和其他严重不良反应。因此, 认为这种 RANKL 抑制剂可以作为有效可行的候选药物。对另一种形式的 OPG, AMGN-0007, 也进行了 I 期临床试验, 用于治疗 MM 和乳腺癌继发的骨溶解损伤[21]。尽管 AMGN-0007 也能被良好耐受, 但其抑制骨吸收效果却与对照组相似。

其后, OPG 药物的临床试验停滞, 这是出于两方面的考虑, 一方面, Fc-OPG 诱生了抗 Fc-OPG 抗体, 抗体能与内源性 OPG 结合中和其活性, 也影响了再次给药的效果; 另一方面, Fc-OPG 会与 TNF 相关凋亡诱导配体结合, 抑制其肿瘤监视作用。此外, 还有一个外部原因, 那就是一种抗 RANKL 的高特异性高亲和力单克隆抗体 denosumab 的出现。

4.2. 抗 RANKL 药物地舒单抗的临床应用

denosumab 是一种完全人源化的抗 RANKL 单克隆抗体, 它是用全长的人 RANKL 来免疫一种能产生完全人源化抗体的转基因小鼠 XenoMouse 产生的。通过筛选, 获得了一株高亲和力的 IgG1 单克隆抗体, AMG161。由于 IgG1 能诱发补体依赖性细胞毒作用和抗体依赖性细胞毒作用, 考虑到 AMG161 有可能杀伤一些表达 RANKL 的细胞, 因此将其改造为无细胞毒性的 IgG2, AMG162, 也就是后来的 denosumab。由于 denosumab 无法识别鼠 RANKL, 其临床前试验是在食蟹猴中进行。

denosumab 已经投入 PMO、RA、MM、乳腺癌和前列腺癌等疾病的临床试验研究[22]。在 PMO、MM 和乳腺癌的 I 期临床试验中, 药物在 12 h 内迅速起效, 一些受试者的疗效持续长达 6 个月。在 PMO 的试验中, 平均半衰期为 32 d, 而 MM 和乳腺癌的平均半衰期为 33.3 和 46.3 d。通过 II 期临床试验对用药剂量和次数的摸索, 目前对 denosumab 已经开展了 10 项 III 期临床试验。对 PMO 采用每 6 个月皮下给药 60 mg, 对肿瘤采用每个月皮下给药 120 mg。最大的一项 III 期临床试验是对全球性 PMO 用药后骨折发生率的评估。

尽管到目前为止 denosumab 被认可是安全的, 但结合 RANKL 的生物特性、临床前动物试验以及二磷酸盐疗法的临床数据, 还是可以预见一些 denosumab 的潜在副作用。首先是冻骨症(frozenbone), 这是一种骨重建完全被抑制导致的骨微裂隙积累和骨强度下降。在二磷酸盐疗法的动物试验中发现了这种现象, 使人们产生了一些担忧[23]。不过, 在使用了 10 年阿仑膦酸钠(alendronate)的 PMO 患者中尚未见有冻骨症的报道。denosumab 引发冻骨症的可能性相对更低, 因为它能从体内完全清除, 相对于二磷酸盐长达 5 年以上的骨内半衰期, 它的半衰期要短得多。其次是免疫抑制, RANKL/RANK 信号是 T 细胞激活的协同刺激信号, RANK 和 RANKL 敲除小鼠的淋巴细胞生发异常且缺乏淋巴结, 因此 RANKL 抑制剂有引发免疫抑制的潜在可能。然而, 一些研究发现, 只有在 CD40/CD40L 信号缺乏的情况下, RANKL/RANK 信号才会发挥替代作用。天然的 OPG 阻断 RANKL/RANK 通路过程也并未影响细胞免疫和体液免疫, 没有造成免疫力降低。第三是颌骨坏死, 这是在二磷酸盐疗法中发现的副作用。自然颌骨坏死机制尚不明确, 但 94% 的病例发生在使用二磷酸盐疗法的肿瘤患者中, 其成因推测为过度的骨重建抑制合并感染。在 denosumab 的治疗应用中, 也需要注意观察是否有类似病例产生。

4.3. 通过作用通路的各种药物研究

4.3.1. 双磷酸盐类药物

双磷酸盐与骨结合可降低破骨细胞活性, 被认为是主要的骨吸收抑制剂。然而, 骨吸收和骨形成都

受到双膦酸盐和其他机制的影响,其中 RANK-RANKL-OPG 系统发挥了重要作用。OPG:RANKL 的比值已被用于临床研究,并作为一个衡量 RANK-RANKL-OPG 系统平衡的重要参数,其与低骨密度的发病机制有关。OPG 浓度已被证明随着双膦酸盐的治疗而增加,并与骨密度的变化相关。这些结果提示 OPG 的成骨细胞分泌可能受到双膦酸盐的刺激,从而增加了 OPG:RANKL 的比值。双膦酸盐的另一个潜在作用机制是对炎症细胞因子的抑制。IL-6 和 TNF- α 是影响破骨细胞活性的强力刺激因子,参与一些骨质疏松症患者的非耦合性骨吸收。在 HIV 感染者中,炎症细胞因子与骨密度降低和骨吸收增加有关[24]。双膦酸盐对上述炎症相关的骨质疏松症均有一定的治疗作用。

阿仑膦酸钠是第 3 代双膦酸盐类药物,是在 1970 年为寻找钙化抑制剂而合成的。意大利 Istituto Gentili 公司的研究人员将其鉴定为一种有效的骨吸收抑制剂,并在 1980 年获得了专利,治疗范围涵盖骨质疏松症和其他过度骨吸收疾病。美国默沙东公司于 1988 年获得了生产阿仑膦酸钠的许可后将其重新配制为钠盐,使其在片剂中具有良好的溶解性,从而降低了对食管的刺激性。临床试验证明,它可以减少绝经后骨质疏松妇女的骨转换、增加骨矿物质密度并降低椎骨骨折的风险[25]。

4.3.2. 雷洛昔芬

雷洛昔芬是美国 FDA 批准的第 2 代选择性雌激素受体调节剂,对骨骼形成具有类似雌激素的刺激作用,通过降低骨吸收来增加骨密度并增强骨强度。绝经后妇女雌激素的减少导致骨转换增加,骨吸收超过骨形成,导致骨量的普遍流失。雌激素替代疗法有助于维持骨骼质量,降低绝经后妇女骨折的风险[26]。

为了研究雷洛昔芬在体内调节 OPG 的代谢途径,Yan 等[27]研究了敲除 OPG 基因的小鼠骨质流失情况。结果表明,在雷洛昔芬治疗 30 d 后,小鼠骨密度和骨强度均有所增加。组织形态统计学分析表明,雷洛昔芬有效增加了小鼠的骨小梁面积,降低小鼠破骨细胞的数量。同时,雷洛昔芬治疗降低了 RANKL 的转录和血清中 RANKL 的表达水平。研究表明,与雌激素相似,雷洛昔芬在体外抑制人和小鼠骨髓培养物中的破骨细胞形成。此外,临床数据表明,雷洛昔芬可以刺激成骨细胞释放 OPG 来改善骨质疏松症。

最近发现,雷洛昔芬可以通过人骨小梁中的成骨细胞抑制破骨激活相关细胞因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的产生[28]。此外,雷洛昔芬还可通过抑制 c-Jun 的表达,从而抑制破骨细胞谱系细胞中的 RANK 下游信号通路。

雷洛昔芬药物的总体安全性相对良好,在国外有研究报告该药有轻度增加静脉栓塞的危险,在国内尚未出现类似的报道。因此,雷洛昔芬药物说明书中明确指出以下人群禁用该类药:患有或既往患有静脉血栓栓塞性疾病(肺栓塞、深静脉血栓、视网膜静脉血栓)者,妊娠或备孕以及在哺乳期的女性。

4.3.3. 中药提取物

RANK/RANKL/OPG 被认为是诱导破骨细胞分化过程中最为重要的信号通路,其中 RANK/RANKL 信号通路是破骨细胞分化最重要的调节方式。RANK 作为 RANKL 最主要的受体,属于肿瘤坏死因子受体(TNFR)超家族中的一员,常见于破骨细胞前体细胞及成熟破骨细胞的细胞膜上,其 mRNA 广泛分布于人体的各个组织中,如软骨细胞、小肠上皮细胞、淋巴细胞等。RANK 在与 RANKL 结合后的数分钟内随即开始启动破骨细胞的活化程序,激活下游多种信号通路,最终引起破骨细胞相关的基因表达,导致破骨细胞的分化[29]。OPG 是 RANKL 的另一种受体,又称为破骨细胞生成抑制因子(OCIF),OPG 广泛分布于 B 细胞、树突状细胞和滤泡树突状细胞,由于 OPG 与 RANKL 竞争性结合可阻止 RANKL 与 RANK 的结合,并拦截 RANK/RANKL 信号通路并最终抑制破骨细胞的分化,所以 OPG 常常被认为是一种 RANKL 的拮抗性受体[30]。吕明波等[31]通过观察破骨细胞在骨板上的骨吸收陷窝的形态、数量和面积测定淫羊藿苷对破骨细胞的功能,发现当淫羊藿苷的浓度控制在 10^{-6} mol/L 和 10^{-5} mol/L 时,对于 RANKL 刺激的破骨细胞的抑制作用最为明显。在分子机制层面上,李雪等通过建立体外牙周膜细胞模

型, 观察到淫羊藿苷可以上调成骨相关的骨钙素(OCN)、Runt 相关转录因子 2 (Runx2)和骨形态发生蛋白 2 (BMP2)的基因和蛋白表达, 显著抑制 RANKL 的基因和蛋白表达。

5. 总结与展望

RANK-RANKL-OPG 通路的发现是骨生物学领域的重大突破, 为理解骨稳态调控和骨质疏松发病机制提供了统一的理论框架。以地舒单抗为代表的 RANKL 靶向药物的成功应用, 标志着骨质疏松治疗进入精准靶向时代, 为高骨折风险患者提供了有效治疗选择。

当前研究正从“阻断通路”的粗放模式向“精细调控通路活性”的精准方向转变。未来研究重点包括: 优化现有治疗方案(如个体化用药、序贯与联合策略)、管理长期用药风险, 以及开发更安全便捷的新疗法。现有单抗药物(如地舒单抗)非特异性抑制所有形式的 RANKL, 易引发免疫相关副作用。未来研究应重点开发能够特异性区分可溶性 RANKL (sRANKL)与膜结合型 RANKL (mRANKL)的新型疗法。具体策略包括: 针对 sRANKL 三聚体变构位点开发小分子抑制剂, 或设计仅阻断 sRANKL-RANK 结合而不干扰 mRANKL 功能的靶向药物。这一研究方向不仅具有技术突破意义, 更将推动“维持免疫稳态前提下治疗骨质疏松”这一关键问题的解决。长期抑制骨转换可能增加骨骼脆性。未来研究应聚焦于开发智能响应型药物递送系统(如中性粒细胞膜包裹纳米粒), 以提高骨靶向效率, 并探索“序贯治疗”或“脉冲式治疗”新策略。具体包括: 研究 RANKL 抑制剂与间歇性 PTH 类似物的联合应用, 以及开发响应骨微环境信号(如 ROS、酶活性)的材料, 实现药物在特定时间和部位的精准释放, 从而在抑制骨吸收的同时维持骨重建功能。

随着对骨骼免疫交互作用和骨骼干细胞生态位等前沿领域的深入研究, 我们对 RANK-RANKL 通路的认识将更加全面, 有望为全球骨质疏松患者构建更安全、精准的治疗体系。

参考文献

- [1] Rodan, G.A. and Martin, T.J. (1981) Role of Osteoblasts in Hormonal Control of Bone Resorption—A Hypothesis. *Calcified Tissue International*, **33**, 349-351. <https://doi.org/10.1007/bf02409454>
- [2] Suda, T., Takahashi, N. and Martin, T.J. (1992) Modulation of Osteoclast Differentiation. *Endocrine Reviews*, **13**, 66-80. <https://doi.org/10.1210/edrv-13-1-66>
- [3] Takahashi, N., Akatsu, T., Udagawa, N., Sasaki, T., Yamaguchi, A., Moseley, J.M., et al. (1988) Osteoblastic Cells Are Involved in Osteoclast Formation. *Endocrinology*, **123**, 2600-2602. <https://doi.org/10.1210/endo-123-5-2600>
- [4] Tsuda, E., Goto, M., Mochizuki, S., Yano, K., Kobayashi, F., Morinaga, T., et al. (1997) Isolation of a Novel Cytokine from Human Fibroblasts That Specifically Inhibits Osteoclastogenesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **234**, 137-142. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.6603>
- [5] Yasuda, H., Shima, N., Nakagawa, N., Mochizuki, S., Yano, K., Fujise, N., et al. (1998) Identity of Osteoclastogenesis Inhibitory Factor (OCIF) and Osteoprotegerin (OPG): A Mechanism by Which OPG/OCIF Inhibits Osteoclastogenesis in Vitro. *Endocrinology*, **139**, 1329-1337. <https://doi.org/10.1210/endo.139.3.5837>
- [6] Simonet, W.S., Lacey, D.L., Dunstan, C.R., et al. (1997) Osteoprotegerin: A Novel Secreted Protein Involved in the Regulation of Bone Density. *Cell*, **89**, 309-319. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80209-3](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80209-3)
- [7] The American Society for Bone and Mineral Research President's Committee on Nomenclature (2000) Proposed Standard Nomenclature for New Tumor Necrosis Factor Family Members Involved in the Regulation of Bone Resorption. *Journal of Bone and Mineral Research*, **15**, 2293-2296.
- [8] Bucay, N., Sarosi, I., Dunstan, C.R., Morony, S., Tarpley, J., Capparelli, C., et al. (1998) Osteoprotegerin-Deficient Mice Develop Early Onset Osteoporosis and Arterial Calcification. *Genes & Development*, **12**, 1260-1268. <https://doi.org/10.1101/gad.12.9.1260>
- [9] Mizuno, A., Amizuka, N., Irie, K., Murakami, A., Fujise, N., Kanno, T., et al. (1998) Severe Osteoporosis in Mice Lacking Osteoclastogenesis Inhibitory Factor/Osteoprotegerin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **247**, 610-615. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.8697>
- [10] Yasuda, H., Shima, N., Nakagawa, N., Yamaguchi, K., Kinoshita, M., Mochizuki, S., et al. (1998) Osteoclast Differentiation Factor Is a Ligand for Osteoprotegerin/Osteoclastogenesis-Inhibitory Factor and Is Identical to Trance/Rankl. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **95**, 3597-3602. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.7.3597>

- [11] Lacey, D.L., Timms, E., Tan, H.-., Kelley, M.J., Dunstan, C.R., Burgess, T., *et al.* (1998) Osteoprotegerin Ligand Is a Cytokine That Regulates Osteoclast Differentiation and Activation. *Cell*, **93**, 165-176. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81569-x](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81569-x)
- [12] Anderson, D.M., Maraskovsky, E., Billingsley, W.L., Dougall, W.C., Tometsko, M.E., Roux, E.R., *et al.* (1997) A Homologue of the TNF Receptor and Its Ligand Enhance T-Cell Growth and Dendritic-Cell Function. *Nature*, **390**, 175-179. <https://doi.org/10.1038/36593>
- [13] Wong, B.R., Rho, J., Arron, J., Robinson, E., Orlinick, J., Chao, M., *et al.* (1997) TRANCE Is a Novel Ligand of the Tumor Necrosis Factor Receptor Family That Activates C-Jun N-Terminal Kinase in T Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **272**, 25190-25194. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.40.25190>
- [14] Nakagawa, N., Kinoshita, M., Yamaguchi, K., Shima, N., Yasuda, H., Yano, K., *et al.* (1998) RANK Is the Essential Signaling Receptor for Osteoclast Differentiation Factor in Osteoclastogenesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **253**, 395-400. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.9788>
- [15] Nakashima, T., Hayashi, M., Fukunaga, T., Kurata, K., Oh-Hora, M., Feng, J.Q., *et al.* (2011) Evidence for Osteocyte Regulation of Bone Homeostasis through RANKL Expression. *Nature Medicine*, **17**, 1231-1234. <https://doi.org/10.1038/nm.2452>
- [16] Xiong, J., Onal, M., Jilka, R.L., Weinstein, R.S., Manolagas, S.C. and O'Brien, C.A. (2011) Matrix-Embedded Cells Control Osteoclast Formation. *Nature Medicine*, **17**, 1235-1241. <https://doi.org/10.1038/nm.2448>
- [17] Boyce, B.F. and Xing, L. (2008) Functions of RANKL/RANK/OPG in Bone Modeling and Remodeling. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **473**, 139-146. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2008.03.018>
- [18] Abu-Amer, Y. (2013) NF- κ B Signaling and Bone Resorption. *Osteoporosis International*, **24**, 2377-2386. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2313-x>
- [19] Tu, P., Duan, P., Zhang, R., *et al.* (2014) Polymorphisms in Genes in the RANKL/RANK/OPG Pathway Are Associated with Bone Mineral Density at Different Skeletal Sites in Post-Menopausal Women. *Osteoporosis International*, **26**, 179-185. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2854-7>
- [20] Hur, J., Ghosh, A., Kim, K., Ta, H.M., Kim, H., Kim, N., *et al.* (2016) Design of a Rank-Mimetic Peptide Inhibitor of Osteoclastogenesis with Enhanced Rankl-Binding Affinity. *Molecules and Cells*, **39**, 316-321. <https://doi.org/10.14348/molcells.2016.2286>
- [21] Body, J., Greipp, P., Coleman, R.E., Facon, T., Geurs, F., Ferman, J., *et al.* (2003) A Phase I Study of AMG-0007, a Recombinant Osteoprotegerin Construct, in Patients with Multiple Myeloma or Breast Carcinoma Related Bone Metastases. *Cancer*, **97**, 887-892. <https://doi.org/10.1002/cncr.11138>
- [22] Pageau, S.C. (2009) Denosumab. *mAbs*, **1**, 210-215. <https://doi.org/10.4161/mabs.1.3.8592>
- [23] Allen, M.R., Iwata, K., Phipps, R. and Burr, D.B. (2006) Alterations in Canine Vertebral Bone Turnover, Microdamage Accumulation, and Biomechanical Properties Following 1-Year Treatment with Clinical Treatment Doses of Risedronate or Alendronate. *Bone*, **39**, 872-879. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2006.04.028>
- [24] Natsag, J., Kendall, M., Sellmeyer, D., McComsey, G. and Brown, T. (2016) Vitamin D, Osteoprotegerin/Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand (OPG/RANKL) and Inflammation with Alendronate Treatment in HIV-Infected Patients with Reduced Bone Mineral Density. *HIV Medicine*, **17**, 196-205. <https://doi.org/10.1111/hiv.12291>
- [25] Cummings, S.R., Santora, A.C., Black, D.M. and Russell, R.G.G. (2020) History of Alendronate. *Bone*, **137**, Article 115411. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115411>
- [26] Gong, L., Zhang, Y., Yang, N., Qian, H., Zhang, L. and Tan, M. (2020) Raloxifene Prevents Early Periprosthetic Bone Loss for Postmenopausal Women after Uncemented Total Hip Arthroplasty: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Orthopaedic Surgery*, **12**, 1074-1083. <https://doi.org/10.1111/os.12696>
- [27] Yan, M.Z., Xu, Y., Gong, Y.X., *et al.* (2010) Raloxifene Inhibits Bone Loss and Improves Bone Strength through an OPG-Independent Mechanism. *Endocrine*, **37**, 55-61. <https://doi.org/10.1007/s12020-009-9267-y>
- [28] Shen, H.H., Yang, C.Y., Kung, C.W., *et al.* (2019) Raloxifene Inhibits Adipose Tissue Inflammation and Adipogenesis through Wnt Regulation in Ovariectomized Rats and 3 T3-L1 Cells. *Journal of Biomedical Science*, **26**, Article 62. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0556-3>
- [29] Akbar, M.A., Nardo, D., Chen, M., Elshikha, A.S., Ahamed, R., Elsayed, E.M., *et al.* (2017) α -1 Antitrypsin Inhibits Rankl-Induced Osteoclast Formation and Functions. *Molecular Medicine*, **23**, 57-69. <https://doi.org/10.2119/molmed.2016.00170>
- [30] Macari, S., Sharma, L.A., Wyatt, A., da Silva, J.M., Dias, G.J., Silva, T.A., *et al.* (2018) Lactation Induces Increases in the RANK/RANKL/OPG System in Maxillary Bone. *Bone*, **110**, 160-169. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.01.032>
- [31] 吕明波, 刘兴炎, 葛宝丰, 等. 淫羊藿苷对小鼠骨髓源性破骨细胞诱导生成及骨吸收功能的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2007(5): 315-319.