

· 临床研究 ·

# 滋阴益骨方在类风湿关节炎合并骨质疏松症肝肾不足证治疗中的应用及作用机制研究

王笑青, 张依山, 王庆丰, 张万义, 张丽丽, 柳维, 沙莎

(河南省洛阳正骨医院/河南省骨科医院, 河南 洛阳 471002)

**摘要** **目的:**探讨滋阴益骨方在类风湿关节炎合并骨质疏松症肝肾不足证治疗中的应用价值及作用机制。**方法:**将符合要求的 90 例类风湿关节炎合并骨质疏松症肝肾不足证患者随机分为 2 组, 每组 45 例, 分别采用常规药物治疗(常规药物组)和滋阴益骨方联合常规药物治疗(滋阴益骨方组)。常规药物治疗采用口服甲氨蝶呤片、硫酸羟氯喹片、美洛昔康片和利塞膦酸钠片, 其中甲氨蝶呤片, 每周 1 次, 每次 10 mg; 硫酸羟氯喹片, 每日 2 次, 每次 0.2 g; 美洛昔康片, 每晚 1 次, 每次 15 mg; 利塞膦酸钠片, 每周 1 次, 每次 5 mg; 均连续服用 12 周。滋阴益骨方水煎服, 每日 1 剂, 早晚 2 次服用, 连续服用 12 周。治疗结束后比较 2 组患者的临床疗效, 并分别于治疗前和治疗结束后记录并比较 2 组患者核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor -  $\kappa$ B ligand, RANKL)和骨保护素(osteoprotegerin, OPG)血清含量。**结果:**①临床疗效。治疗结束后, 常规药物组显效 7 例、有效 22 例、无效 16 例, 滋阴益骨方组显效 14 例、有效 26 例、无效 5 例; 滋阴益骨方组的临床疗效优于常规药物组( $Z = -2.762, P = 0.006$ )。②OPG 血清含量。治疗前 2 组患者 OPG 血清含量比较, 差异无统计学意义[(271.83  $\pm$  35.62) pg  $\cdot$  mL<sup>-1</sup>, (274.36  $\pm$  31.23) pg  $\cdot$  mL<sup>-1</sup>,  $t = -0.174, P = 0.864$ ]; 治疗结束后, 常规药物组 OPG 血清含量低于滋阴益骨方组[(343.28  $\pm$  29.67) pg  $\cdot$  mL<sup>-1</sup>, (396.81  $\pm$  27.73) pg  $\cdot$  mL<sup>-1</sup>,  $t = -12.201, P = 0.000$ ], 2 组患者 OPG 血清含量均高于治疗前( $t = -12.817, P = 0.000$ ;  $t = -42.566, P = 0.000$ )。③RANKL 血清含量。治疗前 2 组患者 RANKL 血清含量比较, 差异无统计学意义[(177.34  $\pm$  22.63) pg  $\cdot$  mL<sup>-1</sup>, (179.61  $\pm$  20.06) pg  $\cdot$  mL<sup>-1</sup>,  $t = -0.286, P = 0.776$ ]; 治疗结束后, 常规药物组 RANKL 血清含量高于滋阴益骨方组[(141.25  $\pm$  22.37) pg  $\cdot$  mL<sup>-1</sup>, (111.42  $\pm$  23.57) pg  $\cdot$  mL<sup>-1</sup>,  $t = 19.304, P = 0.000$ ], 2 组患者 RANKL 血清含量均低于治疗前( $t = 12.125, P = 0.000$ ;  $t = 28.387, P = 0.000$ )。**结论:**对于类风湿关节炎合并骨质疏松症肝肾不足证患者, 在口服常规药物的基础上联合口服滋阴益骨方, 疗效确切。其作用机制可能是通过提高 OPG 血清含量和降低 RANKL 血清含量, 抑制破骨细胞活性, 从而减少骨量丢失, 延缓疾病进展。

**关键词** 关节炎, 类风湿; 骨质疏松症; 滋阴益骨方; 肝肾不足; 核因子  $\kappa$ B 受体活化因子; 骨保护素; 临床试验

## A clinical study of oral application of Ziyin Yigu Fang(滋阴益骨方) to treatment of rheumatoid arthritis and liver - kidney deficiency type osteoporosis and its mechanism of action

WANG Xiaoping, ZHANG Yishan, WANG Qingfeng, ZHANG Wanyi, ZHANG Lili, LIU Wei, SHA Sha

Luoyang Orthopedic - Traumatological Hospital, Luoyang 471002, Henan, China

**ABSTRACT** **Objective:** To explore the applied values and mechanism of action (MoA) of oral application of Ziyin Yigu Fang(滋阴益骨方, ZYYGF) in treatment of rheumatoid arthritis(RA) and liver - kidney deficiency type osteoporosis(OP). **Methods:** Ninety patients with RA and liver - kidney deficiency type OP were enrolled in the study and were randomly divided into conventional medication group and ZYYGF group, 45 cases in each group. The patients in conventional medication group were treated with oral applications of methotrexate (MTX) tablets(once a week, 10 mg at a time), hydroxychloroquine(HCQ) sulfate tablets(twice a day, 0.2 g at a time), meloxicam tablets(once every night, 15 mg at a time) and risedronate sodium(RS) tablets(once a week, 5 mg at a time) for consecutive 12 weeks; while the ones in ZYYGF group with oral applications of MTX tablets, HCQ sulfate tablets, meloxicam tablets, RS tablets and ZYYGF decoctions(one dose a day in the morning and evening respectively) for consecutive 12 weeks. The clinical curative effects were compared between the 2 groups after the end of the treatment. The serum levels of receptor activator of nuclear factor -  $\kappa$ B ligand(RANKL) and osteoprotegerin(OPG) were recorded and compared between the 2 groups before the treatment and after the end of the treatment respectively. **Results:** ① After the end of the treatment, 7 patients got a good result, 22 fair and 16 poor in conventional medication group; while 14 patients got a good result, 26 fair and 5 poor in ZYYGF group. The ZYYGF group surpassed conventional medication group in clinical curative effects( $Z = -2.762$ ,

$P=0.006$ ). ②There was no statistical difference in serum level of OPG between the 2 groups before the treatment ( $271.83 \pm 35.62$  vs  $274.36 \pm 31.23$  pg/mL,  $t = -0.174$ ,  $P = 0.864$ ). The serum level of OPG was lower in conventional medication group compared to ZYYGF group after the end of the treatment ( $343.28 \pm 29.67$  vs  $396.81 \pm 27.73$  pg/mL,  $t = -12.201$ ,  $P = 0.000$ ), and increased in the 2 groups after the end of the treatment compared to pre-treatment ( $t = -12.817$ ,  $P = 0.000$ ;  $t = -42.566$ ,  $P = 0.000$ ). ③There was no statistical difference in serum level of RANKL between the 2 groups before the treatment ( $177.34 \pm 22.63$  vs  $179.61 \pm 20.06$  pg/mL,  $t = -0.286$ ,  $P = 0.776$ ). The serum level of RANKL was higher in conventional medication group compared to ZYYGF group after the end of the treatment ( $141.25 \pm 22.37$  vs  $111.42 \pm 23.57$  pg/mL,  $t = 19.304$ ,  $P = 0.000$ ), and decreased in the 2 groups after the end of the treatment compared to pre-treatment ( $t = 12.125$ ,  $P = 0.000$ ;  $t = 28.387$ ,  $P = 0.000$ ). **Conclusion:** Oral applications of conventional medications combined with ZYYGF has reliable curative effects in treatment of RA and liver-kidney deficiency type OP. It can inhibit osteoclast activity through increasing the serum level of OPG and decreasing the serum level of RANKL, which may be the MoA for reducing the bone loss and delaying the disease progression.

**Keywords** arthritis, rheumatoid; osteoporosis; Ziyin Yigu Fang; liver-kidney deficiency; receptor activator of nuclear factor-kappa B; osteoprotegerin; clinical trial

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以慢性侵蚀性关节炎为特征的全身性自身免疫性疾病,以周围关节对称性滑膜炎为主<sup>[1]</sup>。该病多发于中老年女性,发病早期即合并有骨质疏松症,而且随着 RA 病程的迁延及患者年龄的增长,其骨量不断流失,导致骨密度进一步下降,从而加重骨质疏松<sup>[2]</sup>。在临床上 RA 常缠绵难愈、易于复发,若 RA 患者再合并骨质疏松症,治疗起来就更加棘手。临床上治疗 RA 的目的在于阻止骨破坏、控制类风湿活动,常采用非甾体抗炎药和缓解病情的抗风湿药物治疗,但效果不甚理想<sup>[3]</sup>。临床上治疗骨质疏松症的方法较多,如口服双膦酸盐类药物、激素替代疗法、补充摄入维生素 D 和维生素 K 制剂等,但是迄今尚无一种药物能完全治疗骨质疏松症。滋阴益骨方是河南省中医风湿病专家张永红教授的经验方,具有祛风除湿、滋补肝肾、清退虚热的作用。临床上我们在常规药物治疗的基础上联合该方治疗 RA 合并骨质疏松症肝肾不足证,取得了满意的临床疗效。为了进一步探讨滋阴益骨方在治疗 RA 合并骨质疏松症肝肾不足证中的应用价值,并探讨其作用机制,我们开展了本研究,现报告如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 选择 2016 年 1 月至 2020 年 11 月在河南省洛阳正骨医院 (河南省骨科医院) 住院治疗的 RA 合并骨质疏松症患者为研究对象。试验方案经医院医学伦理委员会审查通过。

### 1.2 诊断标准

**1.2.1 RA 和骨质疏松症诊断标准** 符合 2010 年美

国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟制定的 RA 诊断标准<sup>[4]</sup>及《中国人骨质疏松症诊断标准专家共识》中骨质疏松症的诊断标准<sup>[5]</sup>。

**1.2.2 骨质疏松症中医证候诊断标准** 符合《中药新药临床研究指导原则 (试行)》中骨质疏松症肝肾不足证的诊断标准<sup>[6]</sup><sup>357</sup>。主症:腰脊疼痛,酸软少力;次症:不能持重,目眩,舌质或偏红或淡。

**1.2.3 RA 中医证候诊断标准** 符合《类风湿关节炎病证结合诊疗指南》中 RA 肝肾不足证的诊断标准<sup>[7]</sup>。主症:关节疼痛,肿大或僵硬变形,腰膝酸软或腰背酸痛。次症:足跟痛,眩晕耳鸣,潮热盗汗,尿频,夜尿多,舌质红,苔白或少苔,脉细数。

**1.3 纳入标准** ①符合上述诊断标准;②50 岁 ≤ 年龄 ≤ 70 岁;③骨密度 T 值 ≤ -2.0;④对研究方案知情同意并签署知情同意书。

**1.4 排除标准** ①合并严重心、肝、肾等重要脏器疾病者;②内分泌或其他系统疾病导致的骨质疏松者;③长期服用雌激素、糖皮质激素等影响骨代谢的药物者;④对试验药物或其中的某种成分过敏者;⑤不能确切描述用药体会或有精神系统疾病者。

**1.5 退出标准** ①治疗依从性差者;②主动退出试验者;③失访者;④出现严重不良反应者。

## 2 方法

**2.1 分组方法** 采用随机数字表将符合要求的 90 例患者随机分为常规药物组和滋阴益骨方组。

### 2.2 治疗方法

**2.2.1 常规药物组** 采用口服甲氨蝶呤片、硫酸羟氯喹片、美洛昔康片和利塞膦酸钠片治疗。甲氨蝶呤

片(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字 H31020644),每周 1 次,每次 10 mg;硫酸羟氯喹片(上海上药中西制药有限公司,国药准字 H19990263),每日 2 次,每次 0.2 g;美洛昔康片(上海勃林格殷格翰药业有限公司,国药准字 H20020217),每晚 1 次,每次 15 mg;利塞膦酸钠片(昆明积大制药股份有限公司,国药准字 H20140091),每周 1 次,每次 5 mg;均连续服用 12 周。

**2.2.2 滋阴益骨方组** 在常规药物组的基础上联合口服滋阴益骨方治疗。滋阴益骨方的药物组成:熟地黄 20 g、桑寄生 15 g、川牛膝 12 g、黄柏 12 g、杜仲 15 g、续断 15 g、葛根 30 g、秦艽 12 g、威灵仙 20 g、当归 15 g、白芍 20 g、鸡血藤 15 g、鹿角胶 6 g、甘草片 6 g。水煎服,每日 1 剂,早晚 2 次服用,连续服用 12 周。

**2.3 疗效评价方法** 治疗结束后比较 2 组患者的临床疗效,并分别于治疗前和治疗结束后记录并比较 2 组患者的核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL)血清含量和骨保护素(osteoprotegerin, OPG)血清含量。参照《中药新药临床研究指南原则(试行)》中 RA 和骨质疏松症的疗效判定标准<sup>[6]119,35</sup>评价临床疗效,具体内容见表 1。采用酶联免疫吸附法检测 RANKL 和 OPG 血清含量。

表 1 临床疗效评定标准

疗效评定标准	评定内容
临床痊愈	临床症状、体征消失或基本消失
显效	临床症状、体征明显改善
有效	临床症状、体征均有好转
无效	临床症状、体征均无明显改善,甚或加重

表 2 2 组类风湿关节炎合并骨质疏松症肝肾不足证患者的基线资料

组别	样本量/例	性别/例		年龄/( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	病程/( $\bar{x} \pm s$ , 年)
		男	女		
常规药物组	45	9	36	61.319 $\pm$ 6.231	9.665 $\pm$ 4.311
滋阴益骨方组	45	10	35	62.477 $\pm$ 5.314	9.874 $\pm$ 5.210
检验统计量		$\chi^2 = 0.067$		$t = 25.307$	$t = 8.792$
P 值		0.796		0.289	0.761

表 3 2 组类风湿关节炎合并骨质疏松症肝肾不足证患者的临床疗效

单位:例

组别	样本量	临床疗效		
		显效	有效	无效
常规药物组	45	7	22	16
滋阴益骨方组	45	14	26	5
合计	90	21	48	21

**2.4 数据统计方法** 采用 SPSS20.0 统计软件对所得数据进行统计学分析,2 组患者性别的比较采用  $\chi^2$  检验,年龄、病程的组间比较及 RANKL、OPG 血清含量的组间、组内比较均采用  $t$  检验,临床疗效的比较采用秩和检验。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

### 3 结果

**3.1 分组结果** 2 组患者均未出现退出病例。常规药物组和滋阴益骨方组各 45 例。2 组患者基线资料的比较,差异无统计学意义,有可比性(表 2)。

**3.2 临床疗效** 治疗结束后,滋阴益骨方组的临床疗效优于常规药物组( $Z = -2.762, P = 0.006$ ),见表 3。

**3.3 OPG 血清含量** 治疗前 2 组患者 OPG 血清含量比较,差异无统计学意义;治疗结束后,2 组患者 OPG 血清含量均高于治疗前,常规药物组 OPG 血清含量低于滋阴益骨方组(表 4)。

**3.4 RANKL 血清含量** 治疗前 2 组患者 RANKL 血清含量比较,差异无统计学意义;治疗结束后,2 组患者 RANKL 血清含量均低于治疗前,常规药物组 RANKL 血清含量高于滋阴益骨方组(表 5)。

### 4 讨论

随着人口老龄化社会的到来,骨质疏松症已成为一种常见病、多发病,其发病率快速上升<sup>[8]</sup>。研究发现,RA 患者骨质疏松及骨量减少的发生率明显高于正常人<sup>[8]</sup>。因此,RA 患者尤其应注意防治骨质疏松症。我国发布的《类风湿关节炎患者实践指南》<sup>[9]</sup>就明确指出,RA 患者要定期评估骨质疏松的风险,积极给予抗骨质疏松治疗。

RA 属中医学“痹病”范畴,骨质疏松症属于中医

表 4 2 组类风湿关节炎合并骨质疏松症肝肾不足证患者治疗前后 OPG 血清含量

组别	样本量/例	OPG <sup>1)</sup> 血清含量/ $(\bar{x} \pm s, \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1})$		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗结束后		
常规药物组	45	271.83 ± 35.62	343.28 ± 29.67	-12.817	0.000
滋阴益骨方组	45	274.36 ± 31.23	396.81 ± 27.73	-42.566	0.000
<i>t</i> 值		-0.174	-12.201		
<i>P</i> 值		0.864	0.000		

1) 骨保护素。

表 5 2 组类风湿关节炎合并骨质疏松症肝肾不足证患者治疗前后 RANKL 血清含量

组别	样本量/例	RANKL <sup>1)</sup> 血清含量/ $(\bar{x} \pm s, \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1})$		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗结束后		
常规药物组	45	177.34 ± 22.63	141.25 ± 22.37	12.125	0.000
滋阴益骨方组	45	179.61 ± 20.06	111.42 ± 23.57	28.387	0.000
<i>t</i> 值		-0.286	19.304		
<i>P</i> 值		0.776	0.000		

1) 核因子  $\kappa\text{B}$  受体活化因子配体。

学“骨痿”“骨痹”等范畴<sup>[10-11]</sup>。中医学认为,肾为先天之本,肾藏精、生髓、主骨,若肾精亏虚,肾气不足,则骨失所养,筋骨不坚;肝与肾同源,主脉,肾气既亏,肝亦不足,故临床常见筋骨失养,筋骨同病。滋阴益骨方具有祛风除湿、滋补肝肾、清退虚热的作用,主要用于阴精亏虚、风湿之邪入侵的 RA、强直性脊柱炎、骨关节炎等。方中熟地黄、桑寄生入肝肾之经,具有强筋骨、祛风湿、补肝肾的功效,共为君药;川牛膝、黄柏、杜仲、续断、葛根、秦艽、威灵仙具有祛风除湿、滋补肝肾、清热养阴的作用,共为臣药。佐以当归、白芍、鸡血藤养血活血,这充分体现了《黄帝内经》中的“治风先治血,血行风自灭”。同时还佐以鹿角胶,甘温补肾阳,益精血,阳中求阴,充分体现了“善补阴者,必于阳中求阴,则阴得阳升而泉源不竭”之意。甘草片调和诸药,为使药。诸药合用,共奏活血通络止痛、滋补肝肾、清退虚热、祛风除湿的功效,可使虚热退,气血足而风湿除,肝肾强而痹证愈。从组方配伍的特点可以了解,滋阴益骨方可以用于肝肾不足引起的“骨痿”。

滑膜炎是 RA 的重要病理表现,是引起 RA 骨侵蚀的重要原因,其中核因子  $\kappa\text{B}$  (nuclear factor  $\kappa\text{B}$  - B, NF -  $\kappa\text{B}$ ) 起到了至关重要的作用<sup>[12]</sup>。它可以被白介素 - 6 (interleukin, IL - 6)、肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、IL - 1 $\beta$  等多种细胞因子激活,而活化的 NF -  $\kappa\text{B}$  又能进一步刺激多种炎症因子的表达从而加重炎症反应,引发骨代谢紊乱<sup>[13-14]</sup>。研究表明, RANKL/OPG 系统在调节骨代谢方面起着关键作用, RANKL 可以促进破骨

细胞的生成与活化,而 OPG 能够阻止这一过程的发生<sup>[15]</sup>。破骨细胞过度活化是导致 RA 骨侵蚀发生的重要原因<sup>[15]</sup>。RANKL 能启动破骨细胞分化,促进破骨细胞生成,抑制其凋亡<sup>[16-18]</sup>。Gravallese<sup>[19]</sup>通过动物实验发现, RANKL 缺陷的小鼠体内破骨细胞不能被生成,进一步证实了 RANKL 是导致破骨细胞生成的关键因子。RA 滑膜可以产生 RANKL。RA 患者的破骨细胞数量及活性增加,会导致骨吸收增加,相反则会导致骨形成减少,从而导致 RA 患者骨丢失的发生<sup>[20]</sup>。OPG 具有保护骨的作用,通过阻断 RANKL - RANK 介导的信号级联反应,阻断与破骨细胞前体细胞分化、成熟相关的信号通路,从而对破骨细胞的分化起到抑制作用;OPG 还可以通过抑制破骨细胞的生成、活化和骨吸收能力,从而增加骨密度<sup>[21-24]</sup>。研究表明,当敲除小鼠 OPG 基因后,小鼠会罹患严重骨质疏松症<sup>[25]</sup>。因此,预防骨质疏松症,减少骨量丢失的关键在于调节 RANKL/OPG 信号通路,抑制破骨细胞的活性<sup>[26]</sup>。治疗结束后,2 组患者 OPG 血清含量均高于治疗前, RANKL 血清含量低于治疗前,滋阴益骨方组 OPG 血清含量高于常规药物组、RANKL 血清含量低于常规药物组。这说明滋阴益骨方能够在一定程度上调节 RA 合并骨质疏松症肝肾不足证患者的 RANKL/OPG 信号通路,抑制破骨细胞活性,减少骨量丢失。

本研究结果显示,对于 RA 合并骨质疏松症肝肾不足证患者,在口服常规药物的基础上联合口服滋阴益骨方,疗效确切。其作用机制可能是通过提高 OPG

血清含量和降低 RANKL 血清含量,抑制破骨细胞活性,从而减少骨量丢失,延缓疾病进展。但仍需后续进一步研究证实。

### 参考文献

- [1] 张永红,王笑青,张万义,等. 顽痹清丸与白芍总苷胶囊治疗湿毒瘀热型类风湿关节炎的对比研究[J]. 中医正骨, 2014, 26(12): 10-15.
- [2] 黄丹,南鹤. 老年类风湿关节炎合并骨质疏松症的临床分析[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(9): 1501-1503.
- [3] 陈冉冉,张家永,龚清全. 云克用于改善类风湿关节炎合并骨质疏松的临床疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2019, 23(31): 4498-4500.
- [4] NEOGI T, ALETAHA D, SILMAN A J, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: phase 2 methodological report[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(9): 2582-2591.
- [5] 中国老年学学会骨质疏松委员会. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(9): 1007-1010.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [7] 中华中医药学会风湿病分会. 类风湿关节炎病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2018, 59(20): 1794-1800.
- [8] 白璧辉,谢兴文,李鼎鹏,等. 我国近 5 年来骨质疏松症流行病学研究现状[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(2): 253-258.
- [9] 方霖楷,黄彩鸿,谢雅,等. 类风湿关节炎患者实践指南[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(10): 772-780.
- [10] 车祥晴. 类风湿关节炎合并骨质疏松症中医证候特点初探[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [11] 于晶晶,李慧敏,马瑞瑞,等. 类风湿关节炎合并骨质疏松的发病机制和治疗进展[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(24): 51-56.
- [12] 黄石,段贤春,潘凌宇,等. 基于网络药理学探究桃红四物汤治疗类风湿性关节炎作用机制[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(3): 437-444.
- [13] 王啸,李无阴. 顽痹康丸治疗肝肾阴虚证类风湿关节炎临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2019, 41(5): 12-15.
- [14] 王笑青,时红磊,张依山,等. 顽痹康丸联合双醋瑞因胶囊、硫酸氨基葡萄糖胶囊治疗膝骨关节炎疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(3): 107-110.
- [15] 戴生明. 破骨细胞的分化与激活及其在关节炎骨质破坏中的作用[J]. 中华风湿病学杂志, 2004, 8(5): 312-314.
- [16] 王琰,刘超,宋仁纲,等. RANK/RANKL/OPG 信号通路的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(7): 1166-1168.
- [17] SCHOPPET M, PREISSNER K T, HOFBAUER L C. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002, 22(4): 549-553.
- [18] 郑青,梁宁. 老年性骨质疏松患者血清细胞因子水平与 OPG/RANK/RANKL 轴的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(17): 3651-3653.
- [19] GRAVALLESE E M. Bone wasn't built in a day: destruction and formation of bone in the rheumatic diseases[J]. Trans Am Clin Climatol Assoc, 2017, 128(1): 24-43.
- [20] MIYAMOTO N, HIGUCHI Y, MORI K, et al. Human osteosarcoma-derived cell lines produce soluble factors that induces differentiation of blood monocytes to osteoclast-like cells[J]. Int Immunopharmacol, 2002, 2(1): 25-38.
- [21] 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.
- [22] GEUSENS P P, LANDEWÉ R B M, GARNERO P, et al. The ratio of circulating osteoprotegerin to RANKL in early rheumatoid arthritis predicts later joint destruction[J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(6): 1772-1777.
- [23] HARADA S, TAKAJASHI N. Control of bone resorption by RANKL-RANK system[J]. Clinical calcium, 2011, 21(8): 130.
- [24] DEMPSTER D W, LAMBING C L, KOSTENIUK P J, et al. Role of RANK ligand and denosumab, a targeted RANK ligand inhibitor, in bone health and osteoporosis: a review of preclinical and clinical data[J]. Clin Ther, 2012, 34(3): 521-536.
- [25] 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.
- [26] 任之强,赵志强,晋大祥,等. 骨质疏松症肾虚血瘀量化评分与性激素和血细胞参数关系研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(5): 560-563.

(收稿日期: 2021-04-05 本文编辑: 时红磊)