

膝骨性关节炎关键信号通路的研究进展

张虎林¹ 喻琳^{1△} 王亮² 汪小敏¹ 谢泽慧³

[关键词] 膝骨性关节炎;信号通路;综述

[中图分类号] R684.3 [文献标志码] A [文章编号] 1005-0205(2021)10-0084-05

膝骨性关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)是一种临床上多见的膝关节退行性疾病,膝关节软骨退化、软骨下骨结构改变并伴有骨赘形成是其典型的特征,临床主要表现为膝关节肿痛、僵硬、畸形和正常关节活动受限。据统计^[1]60岁以上的人群中有高达50%的人患KOA,且伴随人口老龄化程度的增加日渐加剧。KOA的发病机制尚不明确,研究显示年龄、肥胖、创伤和遗传基因等与KOA的发生发展密切相关^[2]。近年来,KOA的发病研究以信号通路为切入点已成为趋势,与KOA相关的信号通路有Wnt通路、Notch通路、NF- κ B通路、PI3K/Akt/mTOR通路、OPG/RANK/RANKL通路、TLRs通路、MAPK通路、SDF-1/CXCR4通路、JNK通路等,其中研究深入且较为关键的有Wnt通路、Notch通路、NF- κ B通路、PI3K/Akt/mTOR通路、OPG/RANK/RANKL通路,各自在KOA中调控关节软骨的增殖及分化、加重炎症反应、提高机体自噬水平、维持关节软骨的合成与降解平衡方面发挥着重要作用,通过调控各信号通路可停止甚至逆转KOA的发生发展,对KOA的治疗具有重要意义。本文就有关KOA关键信号通路进行综述,以期更好地指导KOA的科研及临床应用。

1 Wnt 信号通路

1.1 Wnt 通路组成及其传导

Wnt信号通路于1982年由Nusse首先发现并报道^[3],其分为Wnt/ β -catenin通路、Wnt/ Ca^{2+} 通路、

Wnt/PCP(平面极细胞)信号通路和调节纺锤体的方向以及非对称性细胞分裂的胞内通路。Wnt蛋白配体和低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP)5/6以及跨膜受体卷曲蛋白(Frz)三者结合后,经典的Wnt/ β -catenin通路即被激活,与此同时,Dishevelled蛋白(DVL)开始活化,轴蛋白(Axin)与LRP5/6在胞质尾区结合形成复合体,糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)是Axin的主要成分,其活性被DVL抑制,进而导致 β -catenin蛋白降解减少,可以稳定地进入细胞核内,与T细胞因子/淋巴增强因子(TCF/LEF)在核内形成复合物作用于下游靶基因,参与细胞的增殖^[4]。Wnt信号通路的配体众多且与骨关节病的发生发展密切相关,其中Wnt1、Wnt3a、Wnt4、Wnt5a、Wnt6、Wnt7b、Wnt10a、Wnt11和Wnt16均参与骨的代谢。研究显示,骨量显著降低与骨细胞中Wnt1的缺失有紧密联系,而Wnt1的大量表达会使成骨细胞(OB)数量增加,进而促进骨的形成,Wnt3a、Wnt4、Wnt11和Wnt16通过抑制破骨细胞(OC)的生成进而减少骨吸收,Wnt5a通过刺激OB分泌白介素6(IL-6)使OC的生成增加,增加骨的吸收。

1.2 Wnt 信号通路与 KOA 的关系

Wnt通路的过度激活会导致细胞外基质的降解进而促进KOA的发生,通过抑制该通路可起到保护关节软骨延缓KOA发展的作用。Wnt通路是软骨发育和骨重塑的重要机制,在四条Wnt信号通路中,Wnt/ β -catenin通路与KOA的关系最为密切^[5]。Wnt/ β -catenin通路中的核心蛋白 β -catenin被上游的Wnt家族蛋白激活后,会导致关节内软骨的丢失^[6]。Zhou等^[2]在一项胶原酶诱导和自发性关节炎小鼠模型实验中发现Wnt和Wnt相关基因Wnt1-诱导信号通路蛋白1(WISP1)增加相对比较明显,WISP1可上调关节软骨细胞及巨噬细胞中的基质金属蛋白酶(MMP)和蛋白聚糖酶(Aggreganase),前者通过降解Ⅱ型胶原导致关节细胞外基质的破坏,后者引起蛋白

基金项目:甘肃省自然科学基金资助项目(18JR3RA077)

兰州市卫生健康科技发展项目(2019-050)

甘肃中医药大学附属医院一般项目(gzfy-2018-04)

甘肃中医药大学附属医院一般项目(gzfy-2019-24)

¹ 甘肃中医药大学附属医院(兰州,730020)

² 甘肃中医药大学

³ 兰州大学

Δ 通信作者 E-mail:1482509544@qq.com

聚糖降解,二者最终促进 KOA 的形成。而 Gao 等^[7]的研究发现,在 KOA 患者中,Wnt 抑制因子 1(WIF-1)的表达水平与进行性关节损伤负相关,通过激活 Wnt/ β -catenin 通路抑制因子,可以使软骨细胞凋亡及软骨破坏有效减缓。西药氟西汀、维拉帕米等通过抑制 Wnt/ β -catenin 通路的活性减少降解酶的表达,对关节软骨起到保护作用,中药淫羊藿以及经方独活寄生汤等降低 MMP1、MMP3、MMP13、Wnt5a 以及 β -catenin 的表达保护软骨,进而减少 KOA 的发生^[7]。因此,未来可针对 Wnt/ β -catenin 通路关键的靶基因进行系统研究,探究其相关因子在 KOA 中发挥的具体作用,更明确地认识其与 KOA 的关系,从而寻找新的治疗方向和药物靶点。

2 Notch 信号通路

2.1 Notch 信号通路组成及其传导

Notch 基因于 20 世纪初由遗传学家 Mohr 研究果蝇体内基因时首次发现并命名,而后的研究发现 Notch 信号通路是存在于包括人类在内的多种生物体内的一条相对保守的传导通路,其信号具有不可放大性且精确调控细胞的初始分化过程。Notch 信号通路组成包括 Notch1、2、3、4 四个同源受体,和 DLL1、3、4 及 Jagged1、2 五个配体以及胞内效应分子^[8],其传导途径分为经典和非经典传导,相邻两个细胞的受体与配体结合标志着经典 Notch 通路的激活,Notch 受体分别被金属蛋白酶和 γ -分泌酶酶切释放出胞外和胞内结构域,然后以 DNA 异二聚体的形式和转录因子 DSL 形成复合体,使下游的靶基因 Hes1、Hes5 等呈活化状态,进而对关节软骨细胞的分化及凋亡产生影响。研究证实,Notch 通路可通过调控骨组织中 OB 与 OC 含量来维持人体骨量的平衡,OB 数量的下降与 Notch1、Notch2 的活性丢失和 Hes1、Hes5 的激活有关,Notch2 和 DLL1 促进 OC 的生成,Notch1 和 Jagged1 对 OC 的生成起抑制作用^[9-10]。

2.2 Notch 与 KOA 的关系

Notch 信号的失衡是 KOA 发生发展的重要原因之一,通过抑制 Notch 信号的过表达可减缓 KOA 的发展。KOA 的发生机制与关节软骨细胞的凋亡有着明显的关联,Notch 信号通路在软骨细胞增殖、分化、凋亡方面起着重要的调控作用^[11]。研究发现相对于正常关节软骨,Notch 通路在 KOA 关节软骨内呈激活状态,不仅大量表达 Notch1、Jagged1 以及 Hes5,且参与调节 KOA 相关基因的表达^[12]。Notch 通路在关节软骨发育中起着正负双向调节的作用,生理性的 Notch 信号传导是维持软骨功能所必需的,而持续激活的 Notch 信号会导致软骨退化及关节炎的发生^[11,13]。在一项动物试验中,研究者发现刚出生的小

鼠 Notch 信号的缺少会导致骨关节炎的发生,而在创伤后的骨关节炎模型中,可检测到 Notch 信号的明显增加^[14]。另有试验证明,微核糖核酸(MiR-9)可调节 Notch 信号通路促进骨关节炎软骨的再生^[15]。中医经方独活寄生汤经关节熏洗仪熏洗可抑制 Notch 信号通路受体 Notch1 的表达程度,通过抑制 OC 的生成使关节软骨的退变减缓,对 KOA 起到治疗作用。基于此,进一步精确研究 Notch 通路在 KOA 中的发病机制中的作用,合理利用诱导剂或许成为一种治疗 KOA 的新方法。

3 NF- κ B 信号通路

3.1 NF- κ B 信号通路及其传导

核转录因子 κ B(Nuclear Factor- κ B, NF- κ B)是一种存在于各种动物体内多种细胞类型的核转录因子。Sen 等^[16]在 1980 年代发现,在成熟的 B 细胞细胞核提取物中存在一种可以与免疫球蛋白 κ 轻链基因的增强子 κ B 序列特异性结合的蛋白因子,将其命名为 NF- κ B。NF- κ B 常以 p50 和 p60 两个亚基形成的异二聚体形式存在于胞内^[17]。静息状态下,NF- κ B 常与其抑制蛋白 I κ B 家族在胞浆中紧密结合,由于 I κ B 的抑制作用使 NF- κ B 以无活性的复合物形式存在。当细胞受到白介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、紫外线照射等各种刺激时,I κ B 蛋白被激活并发生降解,而后与 NF- κ B 分离。分离后的 NF- κ B 从胞浆内转移到细胞核中,与 DNA 上的 κ B 位点结合,调节靶基因的表达^[18]。值得一提的是激活后的 NF- κ B 信号通路又对炎症因子 IL-1、TNF- α 等进行调控,二者形成正向循环调控机制,对疾病的发生发展起到重要作用。NF- κ B 通路在骨代谢方面也有重要意义,NF- κ B 通路的激活不仅可促进 OC 活性导致骨吸收增加,而且使 OB 的功能受到抑制,减少代偿性骨形成。

3.2 NF- κ B 信号通路与 KOA 的关系

NF- κ B 通路的激活加剧了 KOA 关节炎症反应,抑制该通路可减弱炎症反应使 KOA 得到改善。NF- κ B 信号通路与机体的炎症、免疫、细胞的转化与凋亡有着不可分割的联系^[19]。研究显示在 KOA 的发病过程中过量的炎症因子起着重要的作用,大量的炎症因子使 NF- κ B 信号通路显著激活,激活的 NF- κ B 通路又诱导炎症介质如 IL-1 β 、IL-6、IL-8、环氧合酶-2(COX-2)、基质金属蛋白酶(MMPs)等的表达引起破坏软骨和细胞外基质的一系列反应发生,导致 KOA 的形成^[20]。此外,在 KOA 患者的软骨组织中检测到明显的 NF- κ B 信号,表明在人膝关节软骨中 NF- κ B 通路是呈活化状态的。而 Zhang 等^[21]研究发现,使用降钙素能明显抑制 NF- κ B 通路关键蛋白的表达,进而对关节软骨产生保护作用。常用临床药物中,非甾体

类抗炎药及糖皮质激素等均已被证明可对 NF- κ B 通路产生抑制而起到消除关节炎症的作用,中药山茱萸提取物马钱子苷、黄芩提取物黄芩苷及灯盏细辛提取物灯盏乙素等也被发现通过抑制 NF- κ B 通路而发挥保护骨关节炎的作用^[22]。因此,寻找开发 NF- κ B 信号通路的抑制剂且不影响该通路本身的生理活性的药物,将对 KOA 产生关键影响。

4 PI3K/Akt/mTOR 信号通路

4.1 PI3K/Akt/mTOR 信号通路组成及其传导

PI3K/Akt/mTOR 信号通路是机体内一条重要的调控通路,与细胞的自噬、癌变、增殖及炎症反应密切相关^[23]。该通路由磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)、蛋白激酶 B(Akt)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)三者组成。而 PI3K 与胞内信号转导关联密切,是自噬的重要调节因子;Akt 来源于 AGC 激酶家族,在细胞生长、增殖及调节方面发挥关键作用;mTOR 作为重要的自噬抑制蛋白,是胞内多种信号通路的枢纽,与整合信号和调节细胞的生长过程有关^[24]。当机体受到刺激时,PI3K 呈活化状态,Akt 被活化的 PI3K 磷酸化,继而传导信号至下游靶点最终激活 mTOR,使细胞的自噬水平受到抑制并调节与细胞凋亡相关基因的表达。骨代谢方面,PI3K/Akt/mTOR 信号通路的激活不仅能促进 OB 的增殖和调控 OB 的分化,也可促进 OC 前体的分化成熟,对 OC 的存活和分化具有重要意义,通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路能诱导 OC 的凋亡,减少骨的吸收。

4.2 PI3K/Akt/mTOR 信号通路与 KOA 的关系

抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路可提高机体的自噬水平进而对 KOA 起到治疗作用。自噬是机体自我保护和维持平衡的机制,PI3K/Akt/mTOR 信号通路是一条重要的自噬负调控通路^[25-26]。在 KOA 的进展期,膝关节软骨内可检测到自噬因子的高表达,此时因自噬因子的作用软骨细胞的损伤尚可控制,随着 KOA 的进一步加重,自噬相关蛋白的表达有所降低,而通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路可提高自噬水平,减缓 KOA 的发展。Xue 等^[26]在大鼠关节炎模型分别使用 PI3K 抑制剂、Akt 抑制剂、mTOR 抑制剂干预关节软骨细胞,通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路明显提高了软骨细胞的自噬水平,减轻大鼠的炎症反应。随着对该通路研究的进一步深入,陆续发现了多种 PI3K/Akt/mTOR 通路抑制剂或药物,如注射用木瓜蛋白、雷帕霉素、氨基葡萄糖、中医经方右归丸等均已应用于 KOA 的治疗并取得良好的疗效^[27-29]。因此,以 PI3K/Akt/mTOR 信号通路为切入点,积极寻找开发更多的高效抑制剂药物,或许能够为 KOA 患者带来福音。

5 OPG/RANK/RANKL 信号通路

5.1 OPG/RANK/RANKL 信号通路组成及其传导

OPG/RANK/RANKL 信号通路是调节软骨下骨重塑的信号通路,最早在 1977 年被 Simonet 等^[30]发现。该通路由肿瘤坏死因子超家族((Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)成员中的骨保护素(OPG)、细胞核因子 κ B 受体活化因子(RANK)及细胞核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)三者组成^[31]。研究发现此三种蛋白在人体肺、心、肾等多组织内表达,但以骨组织内表达较为明显。OPG/RANK/RANKL 信号通路在骨代谢失衡疾病的发病和治疗方面有重要意义,OPG 主要在人体骨组织中大量表达,起到保护骨组织的作用,RANK/RANKL 参与骨吸收和骨形成的调节,RANK 表达于 OC 中,是 RANKL 的受体,当两者结合后会激活下游信号通路,促进 OC 前体分化,成熟的 OC 也随之活化,骨吸收因此而增加。作为 RANKL 的诱饵受体,OPG 此时会竞争性结合 RANKL 而阻止信号的传递,使破骨细胞分化成熟障碍并诱导其凋亡^[32-33]。

5.2 OPG/RANK/RANKL 信号通路与 KOA 的关系

OPG/RANK/RANKL 信号通路与软骨下骨代谢过程密切相关,通过调节该通路对 KOA 具有积极的治疗作用。骨关节炎的特征之一是组成关节的各骨性部分正常合成与降解失衡,而 OPG/RANK/RANKL 信号通路可调节这一过程^[34]。研究表明 OPG/RANK/RANKL 信号通路参与骨关节炎的发病过程,Koura 等^[34]在 OA 动物模型试验中检测发现当关节滑膜液中 RANKL 增加时,对关节软骨下的骨组织有较大的破坏,当 OPG 增多时,RANK 的表达减少,此时骨组织的破坏有所缓解,说明 OPG 的增多抑制了 RANK 与 RANKL 的结合,阻断了信号的传递,进而减弱了骨组织破坏的发展。Liu 等^[35]发现相对于正常关节软骨,骨关节炎患者软骨细胞中 OPG/RANKL 比率明显降低,RANK/RANKL 比率显著增加。另有研究发现青蒿琥酯可对 OPG/RANK/RANK 通路进行调节,使 OC 分化受到抑制,骨吸收减少,维持关节软骨下稳态。OPG 和 RANKL 的比例平衡在骨的发生发展中起到非常关键的作用,更加深入地研究 OPG/RANK/RANKL 信号通路,有助于探讨包括 KOA 在内的多种退行性骨关节病的发病机制,对该类病症的治疗将有积极作用。

6 总结与展望

KOA 的发病机制极其复杂,涉及多条信号通路的参与,其中以 Wnt 通路、Notch 通路、NF- κ B 通路、PI3K/Akt/mTOR 通路、OPG/RANK/RANKL 通路

最为关键,各自通过参与或调控 KOA 的炎症反应、软骨细胞的增殖与凋亡、细胞外基质的降解等而发挥重要的作用。通过调控相关信号通路可减缓 KOA 的发展,但具体的调控机制仍不完全明确以及欠缺在临床上的疗效证据,例如虽已发现抑制 Wnt 通路可保护关节软骨,但抑制 Wnt 通路后起保护关节软骨的靶蛋白及靶基因的研究尚少,以及如何充分利用 Wnt 通路抑制剂控制 KOA 进展,虽然发现抑制 Notch 信号通路和 PI3K/Akt/mTOR 通路有利于改善 KOA,但与此有关的多数研究都停留在机理研究层面或仅在动物实验中得到了证实,较少应用于临床。除此之外,目前对 KOA 信号通路的研究比较孤立,或研究对象局限于单一的关节组织,欠缺多条通路之间的联合研究及关节组织的整体观察,如 NF- κ B 通路的激活可加重关节软骨的炎症反应,促进 KOA 的发展,但对滑膜、软骨下骨等组织炎症是否加重的观察较少。因此,在今后的工作中,以 KOA 关键信号通路为着手点,进一步阐明各信号通路在 KOA 发病中的作用及调控机制,深入研究各信号通路中上下游效应因子,寻找更多可靶向调控信号通路的潜在药物并开发应用于临床,同时加强 KOA 多通路、多组织的联合研究,相信在不远的未来,信号通路的研究将会开启诊疗 KOA 的新局面。

参考文献

- [1] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018 年版)[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12): 705-715.
- [2] ZHOU Y, WANG T, HAMILTON J L, et al. Wnt/ β -catenin signaling in osteoarthritis and in other forms of arthritis[J]. Curr Rheumatol Rep, 2017, 19(9): 53.
- [3] NUSSE R, VARMUS H E. Many tumors induced by the mouse mammary tumor virus contain a provirus integrated in the same region of the host genome[J]. Cell, 1982, 31(1): 99-109.
- [4] DE SANTIS M, DI MATTEO B, CHISARI E, et al. The role of wnt pathway in the pathogenesis of OA and its potential therapeutic implications in the field of regenerative medicine [J]. Biomed Research International, 2018; 7402947.
- [5] JAVIER F T, YESSICA Z C, ALBERTO L R, et al. Gene-gene interactions of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in knee osteoarthritis[J]. Molecular Biology Reports, 2018, 45(5): 1089-1098.
- [6] WANG Y, FAN X, XING L, et al. Wnt signaling: a promising target for osteoarthritis therapy[J]. Cell Communication and Signaling, 2019, 17(1): 97.
- [7] GAO S G, ZENG C, LIU J J, T et al. Association between Wnt inhibitory factor-1 expression levels in articular cartilage and the disease severity of patients with osteoarthritis of the knee[J]. Exp Ther Med, 2016, 11(4): 1405-1409.
- [8] D'SOUZA B, MELOTY-KAPPELLA L, WEINMASTER G. Canonical and non-canonical notch ligands[J]. Current Topics in Developmental Biology, 2010, 92(10): 73-129.
- [9] DONG Y, JESSE A M, KOHN A, et al. RBPj κ -dependent Notch signaling regulates mesenchymal progenitor cell proliferation and differentiation during skeletal development[J]. Development, 2010, 137(9): 1461-1471.
- [10] SEKINE C, KOYANAGI A, KOYAMA N. Differential regulation of osteoclastogenesis by Notch2/Delta-like 1 and Notch1/Jagged1 axes [J]. Arthritis Research & Therapy, 2012, 14(2): R45.
- [11] LIU Z, REN Y, MIRANDO A J, et al. Notch signaling in postnatal joint chondrocytes, but not subchondral osteoblasts, is required for articular cartilage and joint maintenance[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2016, 24(4): 740-751.
- [12] CALICETI C, NIGRO P, RIZZO P, et al. ROS, notch, and Wnt signaling pathways: crosstalk between three major regulators of cardiovascular biology[J]. BioMed Research International, 2014, 2014(6): 318714.
- [13] ZHENG Y X, LIU C C, NI L, et al. Cell type-specific effects of Notch signaling activation on intervertebral discs: Implications for intervertebral disc degeneration [J]. J Cellular Physiology, 2018, 233(7): 5431-5440.
- [14] LIU Z, CHEN J, MIRANDO A J, et al. A dual role for NOTCH signaling in joint cartilage maintenance and osteoarthritis[J]. Sci Signal, 2015, 8(386): ra71.
- [15] YU H T, GU C Z, CHEN J Q. MiR-9 facilitates cartilage regeneration of osteoarthritis in rabbits through regulating Notch signaling pathway[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2019, 23(12): 5051-5058.
- [16] SEN R. Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein Nf-kappa B by a posttranslational mechanism. [J]. Cell, 1986, 47(6): 921-928.
- [17] 谈冰, 刘健, 章平衡. 基于 NF- κ B 及细胞因子的变化探讨骨关节炎患者高凝状态的机制[J]. 免疫学杂志, 2015(10): 882-887.
- [18] SIMMONDS R E, FOXWELL B M. Signalling, inflammation and arthritis: NF- κ B and its relevance to arthritis and inflammation[J]. Rheumatology (Oxford), 2008, 47(5): 584-590.
- [19] CHOI M C, JO J, PARK J, et al. NF- κ B signaling pathways in osteoarthritic cartilage destruction [J]. Cells, 2019, 8(7): 734.
- [20] ERIKA T, STEFANIA M, PAOLA C, et al. Antagonism of bradykinin B2 receptor prevents inflammatory responses in human endothelial cells by quenching the NF- κ B pathway activation[J]. PLoS ONE, 2014, 9(1): e84358.
- [21] ZHANG L B, MAN Z T, LI W, et al. Calcitonin protects

- chondrocytes from lipopolysaccharide-induced apoptosis and inflammatory response through MAPK/Wnt/NF- κ B pathways[J]. *Molecular Immunology*, 2017, 87: 249-257.
- [22] WANG W, LI J, LI F, et al. Scutellarin suppresses cartilage destruction in osteoarthritis mouse model by inhibiting the NF- κ B and PI3K/AKT signaling pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 77: 105928.
- [23] HARIKRISHNAN H, JANTAN I, HAQUE M AA, et al. Anti-inflammatory effects of hypophyllanthin and niranthin through downregulation of NF- κ B/MAPKs/PI3K-Akt signaling pathways[J]. *Inflammation*, 2018, 41(3): 1-12.
- [24] XU J, YI Y, LI L, et al. Osteopontin induces vascular endothelial growth factor expression in articular cartilage through PI3K/AKT and ERK1/2 signaling[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(3): 4708-4712.
- [25] MUSUMECI G, CASTROGIOVANNI P, TROVATO F M, et al. Biomarkers of chondrocyte apoptosis and autophagy in osteoarthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(9): 20560-20575.
- [26] XUE J, SHI Z, ZOU J, et al. Inhibition of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway promotes autophagy of articular chondrocytes and attenuates inflammatory response in rats with osteoarthritis[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, 89: 1252-1261.
- [27] 颜春鲁, 牛彦强, 李盛华, 等. 右归丸通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对膝关节炎模型鼠软骨组织保护作用的研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(3): 318-322.
- [28] PAL B, ENDISHA H, ZHANG Y, et al. mTOR: a potential therapeutic target in osteoarthritis? [J]. *Drugs in R & D*, 2015, 15(1): 27-36.
- [29] WALSH M C, CHOI Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG system in immunity, bone, and beyond[J]. *Frontiers in Immunology*, 2014, 5: 511.
- [30] NELSON C A, WARREN J T, WANG M W H, et al. RANKL employs distinct binding modes to engage RANK and the osteoprotegerin decoy receptor[J]. *Structure*, 2012, 20(11): 1971-1982.
- [31] WANG X F, ZHANG Y K, YU Z S, et al. The role of the serum RANKL/OPG ratio in the healing of intertrochanteric fractures in elderly patients[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2013, 7(4): 1169-1172.
- [32] TSUSHIMA H, OKAZAKI K, ISHIHARA K, et al. CCAAT/enhancer-binding protein β promotes receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) expression and osteoclast formation in the synovium in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2015, 17(1): 1-11.
- [33] KOVÁCS B, VAJDA E, NAGY E E. Regulatory effects and interactions of the Wnt and OPG-RANKL-RANK signaling at the bone-cartilage interface in osteoarthritis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(18): 4653.
- [34] KOURA H M, ZAKI S M, ISMAIL N A, et al. Relationship between biochemical bone markers and bone mineral density in patients with phenylketonuria under restricted diet[J]. *Iran J Pediatr*, 2014, 24(1): 23-28.
- [35] LIU Y, GE J, CHEN D, et al. Osteoprotegerin deficiency leads to deformation of the articular cartilage in femoral head [J]. *Journal of Molecular Histology*, 2016, 47(5): 1-9.

(收稿日期: 2021-03-08)

(上接第 83 页)

- [30] 方立琛, 高小亮, 武明媚. 人参皂甙 Rd 在神经损伤中的保护作用[J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15(2): 108-110.
- [31] 林威, 祁文. 三七总皂苷对脊髓损伤的保护作用及机制研究概况[J]. *湖南中医杂志*, 2018, 34(6): 203-205.
- [32] 关素珍, 德小明, 庞克华, 等. 枸杞多糖对脊髓神经细胞辐射损伤后的保护作用研究[J]. *癌变·畸变·突变*, 2019, 31(1): 45-48.
- [33] 陈剑平, 廖祥萍, 李正南, 等. 芍药苷基于 IKK/NF- κ B 信号通路对大鼠脊髓损伤后继发性损害的保护作用[J]. *广东医学*, 2019, 40(18): 2578-2582.
- [34] 王卫国. 山茱萸提取物靶向自噬保护脊髓损伤神经的机制研究[J]. *中华灾害救援医学*, 2020, 8(9): 538-540.
- [35] 茶晓锋, 周琴. 黄芪多糖对脊髓损伤大鼠脊髓运动神经元组织形态及自噬相关蛋白表达水平的影响[J]. *四川中医*, 2019, 37(10): 46-50.
- [36] 张毅, 祁文, 吴迪, 等. 中药川芎治疗脊髓损伤的网络药理学研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(6): 13-17.
- [37] 贺亚军, 孙麟, 冯皓宇, 等. 甘草甜素抑制高迁移率族蛋白 B1 对大鼠脊髓损伤后胶质瘢痕形成的作用及机制研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2020, 34(10): 1298-1304.
- [38] 张谢, 周华, 张宏宇, 等. bFGF 促进大鼠血脊髓屏障的修复[J]. *基础医学与临床*, 2018, 38(4): 502-506.
- [39] 张立才. 脊髓损伤大鼠细胞凋亡、自噬程度的评估及阿魏酸的干预作用研究[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(10): 1308-1311.

(收稿日期: 2021-04-02)