

中医药介导 OPG/RANK/RANKL 信号通路防治类风湿关节炎的研究进展



禄成龙¹, 官玉锁², 刘建平², 刘晓婷¹, 元宝华¹, 康付平¹, 马亚龙¹, 陈绪帆¹, 赖宇翔¹, 光佳如³

1. 甘肃中医药大学中医临床学院 (兰州 730000)
2. 甘肃省中医院创伤骨科 (兰州 730000)
3. 宁夏回族自治区体育科学技术中心运动医学研究与运动康复诊疗室 (银川 750001)

【摘要】 类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种临床常见的以滑膜炎为主的自身免疫性疾病。炎症细胞因子和破骨细胞刺激滑膜组织增生、炎症反应、骨质破坏及关节功能障碍等, 在 RA 的致病因素中占据关键位置。本文对中药单体及其提取物、中药复方及制剂、中药配伍, 以及中医治疗通过调控骨保护蛋白 (osteoprotegerin, OPG) /NF- κ B 受体激活因子 (receptor activator of NF- κ B, RANK) /NF- κ B 配体激活因子 (receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL) 信号通路干预 RA 的相关研究进行综述。结果表明, 中药中的有效分子机制不同, 但是可以起到调控信号通路的作用, 刺激成骨细胞活性, 抑制炎症细胞因子分泌, 减少破骨细胞分化, 从而防治 RA, 为中医药多靶点、多途径治疗 RA 提供理论依据。

【关键词】 类风湿关节炎; 信号通路; 中医药; 研究进展

Research progress on the prevention and treatment of traditional Chinese medicine on rheumatoid arthritis by OPG/RANK/RANKL signaling pathway

Cheng-Long LU¹, Yu-Suo GONG², Jian-Ping LIU², Xiao-Ting LIU¹, Bao-Hua YUAN¹, Fu-Ping KANG¹, Ya-Long MA¹, Xu-Fan CHEN¹, Yu-Xiang LAI¹, Jia-Ru GUANG³

1. Clinical College of Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China
 2. Department of Orthopaedic Trauma, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China
 3. Sports Medicine Research and Exercise Rehabilitation Doctor's Office, Sports Science and Technology Center of Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan 750001, China
- Corresponding author: Yu-Suo GONG, Email: 807295187@qq.com

【Abstract】 Rheumatoid arthritis (RA) is a common autoimmune disease characterized by synovitis in clinical practice. Inflammatory cytokines and osteoclasts stimulate synovial tissue proliferation, inflammatory reactions, bone destruction, and joint dysfunction, play the key role in the pathogenesis of RA. This article reviews the relevant research on the intervention

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202305007

基金项目: 甘肃省自然科学基金项目 (23JRRA1239、23JRRA1237); 甘肃省重点人才项目和陇原青年创新创业人才 (团队) 项目 (甘组通字 [2022] 77 号); 甘肃省卫生行业科研计划项目 (GSWSKY-2019-89); 兰州市科技局人才创新创业项目 (2017-RC-58)

通信作者: 官玉锁, 主任医师, Email: 807295187@qq.com

<https://slyyx.whuznhmedj.com/>

of RA through the regulation of osteoprotegerin (OPG)/receptor activator of NF- κ B (RANK)/receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) signaling pathway by traditional Chinese medicine monomers and their extracts, traditional Chinese medicine formulas and preparations, traditional Chinese medicine compatibility, and traditional Chinese medicine treatment. The results indicate that the effective molecular mechanisms in traditional Chinese medicine are different, but they can play a role in regulating signaling pathways, stimulate osteoblast activity, inhibit inflammatory cytokine secretion, reduce osteoclast differentiation, prevent and treat RA. This provides a theoretical basis for the multi target and multi pathway treatment of RA in traditional Chinese medicine.

【Keywords】 Rheumatoid arthritis; Signaling pathway; Traditional Chinese medicine; Research progress

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种自身免疫性疾病, 主要病理表现为对称性多关节滑膜炎、关节软骨受损、骨侵蚀、关节畸形等, 可损伤周围组织, 甚至累及多脏器, 具有不可逆性。我国 RA 患者约占世界人口的 1%, 研究表明约 80.46% 的 RA 患者为女性, 约 84.70% 的患者类风湿因子 (rheumatoid factor, RF) 结果呈阳性, 约 80% 的患者 RA 处在不同程度的活跃期, 软骨破坏和骨质侵蚀是 RA 的关键致病因素^[1]。药物治疗是目前 RA 的常用治疗方法, 以糖皮质激素、甲氨蝶呤等药物联合用药最常见, 但长期用药易引发肝肾损伤及胃肠道不适等不良反应^[2]。中药在改善 RA 的临床症状和稳定病情等方面展现出独特优势, 可以弥补西药的不足, 具有多靶点、多途径、多层次治疗 RA 的特点^[3]。中药通过调控 RA 相关信号通路, 具有减少骨质破坏、抗炎、促凋亡等作用, 从而达到防治 RA 的目的^[4]。本文检索近十年国内外有关中医药介导骨保护蛋白 (osteoprotegerin, OPG) /NF- κ B 受体激活因子 (receptor activator of NF- κ B, RANK) /NF- κ B 配体激活因子 (receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL) 信号通路干预 RA 的文献, 以期治疗 RA 提供新的思路。

1 OPG/RANK/RANKL信号通路在RA中的作用

OPG/RANK/RANKL 信号通路是破骨细胞 (osteoclast, OC) 分化诱导、成熟与凋亡平衡的重要调控通路^[5]。肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 配体家族的 RANKL 由成骨细胞 (osteoblast, OB)、骨髓基质细胞和成纤维样滑

膜细胞 (fibroblast-like synoviocytes, FLS) 等表达, 是促进 OC 生成所需的配体。破骨前体细胞、树突状细胞和 OC 等表面附有肿瘤坏死因子受体 (tumor necrosis factor receptor, TNFR) 家族中的 RANK, 破骨前体细胞经 RANKL 抑制树突状细胞与 T 细胞活性, 经由巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) 催动, 加速 OC 成熟, 表达 RANK, 与表面 RANKL 产生特异性结合, 激活细胞内信号通路, OB 的骨形成与 OC 的骨吸收是控制骨重建的重要过程^[6]。

OPG 是参与骨代谢过程的重要成员之一, 属于可溶性 TNF 受体 TNFR 超家族中的成员, 主要由 OB 分泌生成, 白细胞介素 -1 (interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、转化生长因子 - β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等细胞因子也辅助 OPG 表达^[7]。骨重塑的经典机制是 OC 激活骨基质中的 TGF- β 并激发 OB 活性, 来源于 OB 的 Wnt16 能够通过促进 OPG 分泌以抑制 OC 生成, OPG 可诱导性地结合 RANK, 阻断 RANKL 与 RANK 的结合过程^[8-9]。OB 和基质细胞也可以通过降低 RANKL 表达来阻止 OC 的形成。OPG 作为骨代谢的标志物之一, 在免疫、骨骼和血管系统中发挥着重要的监管作用^[10]。

2 OPG/RANK/RANKL信号通路对RA的影响

目前尚未明确 RA 的发生机制, RANKL/OPG 比值的提升可促使 RANK 与 RANKL 结合, 激发 OC 活性, OC 和 FLS 介导的骨破坏和产生的炎症

反应对 RA 具有关键致病作用,破坏维持其稳定的调节细胞因子及细胞间相互作用的平衡,侵蚀软骨和骨组织,引发炎症反应,造成组织损伤及关节破坏^[11-13]。

2.1 OPG/RANK/RANKL信号通路对促炎性细胞因子的影响

RA 患者关节液及滑膜组织中巨噬细胞、T 细胞及 FLS 产生大量破坏关节的基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 和促炎性细胞因子,包括干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、TNF- α 和白介素家族成员,如白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白介素-12 (interleukin-12, IL-12)、白介素-18 (interleukin-18, IL-18)、白介素-17 (interleukin-17, IL-17)、白介素-23 (interleukin-23, IL-23) 等^[14]。这些致炎细胞表达水平越高,诱导 RANKL 基因表达的能力就越强,进而激发 OC 活性,两者呈正相关趋势关系^[15]。炎性细胞因子的异常生成,诱导细胞因子活化,RANKL 水平提高,加速 OC 生成,浸润多关节滑膜组织,导致 RA 患者在长期炎症环境下,逐渐发生不可逆的关节和软骨损坏^[16]。

FLS 是产生致炎细胞和基质金属蛋白酶-3 (matrix metallo protein-3, MMP-3) 的主要效应细胞,TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-17 诱导 RA 分子机制中的 FLS 侵袭,通过转录因子与活化转录因子调控 RANKL 以促进 OC 的分化成熟,增加滑膜组织和血管翳的形成^[17]。组织蛋白酶 K (cathepsin K, CTSK) 作为反应 OC 数量与活性的酶,是 RA 患者骨侵蚀及并发骨质疏松的标志^[18]。在已经发生骨质破坏的 RA 患者血清中发现,MMP-3、CTSK、RANK 和 RANKL 表达提高,OPG 水平降低,这提示通过这些信号分子可以早期诊断 RA 罹患人群^[19]。当前治疗 RA 的主要目的是抑制免疫炎症反应,缓解局部病灶发展,防止骨与关节损伤,保护关节功能^[20]。

2.2 OPG/RANK/RANKL信号通路对抗炎性细胞因子的影响

炎症因子的失衡会加速 RA 的发生发展,抗炎因子常见于白介素家族成员,如白介素-4 (interleukin-4, IL-4)、白介素-10 (interleukin-10, IL-10)、白介素-13 (interleukin-13, IL-13)、白介素-24 (interleukin-24, IL-24)、白介素-35

(interleukin-35, IL-35) 等,这些细胞因子通过抑制炎症反应减少骨破坏。IL-4 可以抑制 IL-6、TNF- α 等促炎细胞分泌,双向调节 OPG/RANK/RANKL 信号通路,一方面能增加 OB 分泌 OPG,减少 RANKL 表达,另一方面可以抑制 RANK 形成,抑制 RANK 与 RANKL 相结合,双向调节,减少 OC 生成。IL-10 参与机体的免疫调节,增加 IL-4 及 OPG 的表达,从而降低 RANKL/OPG 比值,抑制 RANK 及 IL-17 水平,减少 OC 生成,预防骨侵蚀进一步进展^[21]。研究发现,人参皂苷 CK (ginsenoside compound K) 可抑制 FLS 增殖,降低促炎细胞分泌,上调 IL-10 水平,且对 IL-4 的分泌不产生影响^[22]。抗炎性细胞因子主要通过 OPG/RANK/RANKL 信号通路免疫调节炎性细胞因子,减轻炎症反应,减缓骨质破坏机制。

2.3 OPG/RANK/RANKL信号通路对CCP抗体、RF的影响

RF 和抗环瓜氨酸肽 (cyclic citrullinopeptide, CCP) 抗体是检测 RA 最常用的标志物,两者敏感度高,联合检测能提高诊断 RA 的准确性,对防治 RA 具有重要作用。张艳艳等研究发现,和痹方可以降低 RF、MMP-3 和 RANKL 表达水平,提高 OPG 分泌,减轻 RA 活动期炎症细胞因子导致的骨质破坏,改善全身症状^[23]。RA 患者血清中 CCP 抗体与 RF、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、MMP3 和 RANKL 均呈正相关。相反,CCP 抗体表达水平越高,OPG 表达水平越低,这提示 RA 血清标志物能提示疾病活动期,反映机体的炎症水平及骨质破坏情况。

3 中医药介导OPG/RANK/RANKL信号通路防治RA

中医学中 RA 属“痹证、尪痹”等范畴,“虚、邪、瘀”是其致病因素,主要为机体正气不足、痰瘀痹阻、寒热错杂所致,RA 以脏腑衰弱为本、风寒湿热乘虚侵袭人体为标、痰浊互结为基础,治以化湿祛瘀、清热化痰为则^[24]。药物治疗是 RA 的临床常用治疗手段,但患者常伴有骨质疏松、感染、肝肾功能损害等不良反应^[25]。中药具有多靶点、多种成分、副作用少等优势,研究显示中药对 RA 具有明显的干预治疗作用,通过调控 OPG/RANK/RANKL 信号通路可以改善 RA 患者的临床症状^[26]。

3.1 中药单体及其提取物

研究表明,调控 OPG/RANK/RANKL 信号通路的中药单体及其提取物多为黄酮类和五环三萜类化合物,通过表达 OPG,调节促炎性细胞和抗炎性细胞因子等活性有效成分,精准调控该信号通路靶点,维持 OB 与 OC 之间的动态平衡,从而减少 RA 骨质破坏及对机体造成的损害^[27]。中药单体及其提取物治疗 RA 的具体作用靶点及机制见表 1。

龙须草的主要成分为龙须草种子总皂苷,属黄酮类化合物,具有清热安神、利尿通淋的作用。

龙须草种子总皂苷能明显提升 OPG 与 RANKL 比值,恢复大鼠的 IL-4 和 IL-10 水平,降低 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-1 β 等促炎性细胞因子水平,通过调控 OPG/RANK/RANKL 信号通路改善胶原诱导性关节炎(collagen induced arthritis, CIA)大鼠的免疫炎症反应和关节软骨损伤^[28]。淫羊藿苷是淫羊藿的主要活性成分,具有促进骨髓造血和骨代谢能力、提高免疫抵抗力、抑制骨质疏松等功效。淫羊藿苷通过调控 OPG/RANK/RANKL 信号通路,降低 RA 患者的 IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 水平,抑制 TNF- α 诱导的炎症反应,提高炎症生存率^[29]。

表1 中药单体及其提取物对RA的干预作用

Table 1. Intervention effect of traditional Chinese medicine monomers and their extracts on RA

名称	分类	研究对象	作用靶点	作用机制	参考文献
龙须草种子总皂苷	黄酮类化合物	Wistar大鼠	OPG/RANK/RANKL、IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-17、IL-4、IL-10、VEGF	减轻炎症反应,抑制滑膜增生和血管生成;抑制破骨细胞生成,减少骨质破坏	Jiang H ^[28]
淫羊藿苷	黄酮苷类化合物	RA患者	OPG/RANK/RANKL、RA-FLSS、IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α	减轻炎症反应,抑制滑膜增生;抑制破骨细胞活性,减少骨破坏,恢复关节功能活动	Wu ZM ^[29]
雷公藤甲素	萜类化合物	373例RA患者	OPG/RANK/RANKL、M-CSF、IL-1、IL-17、IL-2、IL-10、IFN- γ	抑制破骨细胞形成,减少骨质侵蚀;促进成骨细胞形成,改善骨质破坏	郭占非 ^[30]
黑莓种子总皂苷	黄酮类化合物	60只Wistar大鼠	OPG/RANK/RANKL、IL-1 β 、IL-6、IL-17、TNF- α 、IL-4、IL-10	抑制破骨细胞形成,减少骨破坏和炎症反应;激活成骨细胞形成,减少骨侵蚀	Zeng L ^[31]
独一味	黄酮类化合物	SD大鼠	OPG/RANK/RANKL、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IFN- γ 、IL-17、IL-10	减轻炎症反应,抑制骨吸收,改善骨质破坏,修复骨结构;减轻关节肿胀和组织间充血	Zhao X ^[32]
女贞子	五环三萜类化合物	RAW264.7细胞	OPG/RANK/RANKL、MMP	抑制破骨细胞形成,减少骨破坏和炎症反应;激活成骨细胞形成,减少骨侵蚀	Xie BP ^[33]
重楼根	甾酮类化合物	C57BL/6和DBA/1J小鼠	OPG/RANK/RANKL、TNF- α	抑制破骨细胞形成,减少骨侵蚀;改善滑膜炎反应	Wang Q ^[34]
乙酸乙酯	乙酸酯类化合物	Wistar大鼠	OPG/RANK/RANKL、IL-1、IL-17、IL-6、TNF- α	抑制破骨细胞活性,减少骨质破坏、滑膜炎;维持关节结构完整性	Wang JY ^[35]
香叶皂甙	黄酮类化合物	BALB/c小鼠	OPG/RANK/RANKL、TNF- α 、IL-6	抑制破骨细胞活性,减少炎症反应、骨破坏和软骨降解;改善关节肿胀	Bao C ^[36]
地乌	五环三萜皂苷类化合物	80只SD大鼠	OPG/RANK/RANKL、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-17、IL-23、BGP	抑制破骨细胞活性,减轻炎症反应和骨破坏;激活成骨细胞形成,促进骨形成	Liu C ^[37]

独一味主要活性成分为总环烯醚萜苷，属黄酮类化合物，具有镇痛抗炎、润肠通便等作用。总环烯醚萜苷可明显降低 OC 活性和炎症反应，减少 IL-6、IFN- γ 等促炎性细胞生成，增加 IL-10 表达，提高 OPG/RANKL 比值，减轻大鼠关节间的骨侵蚀^[32]。地乌含有黄酮、甾体和五环三萜类皂苷等多种化学成分，其中五环三萜皂苷为地乌的主要有效活性物质，具有祛风湿、利筋骨之效。五环三萜皂苷通过抑制血清中 IL-1 β 、TNF- α 等促炎性细胞水平，增加 OPG 表达，降低 RANKL 与 OPG 比值，抑制 OC 形成，从而防止 CIA 大鼠发生炎症反应和骨质破坏。五环三萜皂苷具有明显的抗炎和免疫调节作用，可降低骨吸收标志物 I 型胶原 C 端肽的含量，同时升高血清骨钙素水平，预防局灶性骨破坏和全身性骨丢失，进一步显示了骨保护特性^[37]。

3.2 中药复方及制剂

中药复方及制剂调控 OPG/RANK/RANKL 信号通路可以通过提高 OPG 分泌，降低 M-CSF、IL-1 β 、IL-6、IL-17 和 TNF- α 水平，影响 CTX、VEGF、RF、CCP 抗体和骨钙素等表达变量，减少血管翳及促炎性细胞因子形成，抑制 OC 活性，进而减少骨质破坏和骨量丢失，延缓 RA 疾病发展进程。中药复方及制剂治疗 RA 的具体作用靶点及机制详见表 2。

风湿祛痛胶囊由川黄柏、苍术、独活、全蝎、桂枝等中药组成，具有祛风止痛、燥湿除痹、活血化瘀之效。风湿祛痛胶囊可有效提高 CIA 大鼠的 OPG/RANKL 比值，降低大鼠血清中 IL-1 β 和 TNF- α 水平，促使骨钙素含量升高，明显减轻滑膜血管翳、炎性细胞浸润和骨质破坏等，有效缓解 CIA 大鼠关节炎疼痛肿胀程度^[39]。骨痹

表2 中药复方及制剂对RA的干预作用

Table 2. Intervention effect of traditional Chinese medicine compound and preparation on RA

名称	研究对象	作用靶点	作用机制	参考文献
湿热痹清丸	72例RA患者	OPG/RANK/RANKL、TNF- α 、ESR、CRP、OC	抑制破骨细胞活性，减轻炎症反应；减少关节压痛数、关节肿胀数	周志锋 ^[38]
风湿祛痛胶囊	SD大鼠	OPG/RANK/RANKL、IL-1 β 、TNF- α 、CTX、BGP	减少滑膜增生、血管翳形成；抑制破骨细胞活性，减少炎症反应，减轻骨破坏	Li Y ^[39]
骨痹愈康丸	60例RA患者	OPG/RANK/RANKL、M-CSF、IL-1、IL-6、IL-17、TNF- α 、OC	抑制破骨细胞活性，减少炎症反应，减少骨破坏	李平顺 ^[40]
祛痹汤	DBA/1雄性小鼠	OPG/RANK/RANKL、TNF- α 、IL-6、IL-17 α 、IL-10、OC、TRAP、CTSK	抑制破骨细胞活性，减轻炎症反应和关节破坏；促进成骨细胞生成，修复受损骨组织	Shen W ^[41]
关洁康	SD大鼠	OPG/RANK/RANKL、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-17	抑制破骨细胞活性，降低促炎细胞表达，减轻炎症反应，增加骨保护作用	Pan H ^[42]
蓬草除痹汤	SD大鼠	OPG/RANK/RANKL、TNF- α 、IL-17、OC	抑制破骨细胞活性，降低关节炎指数，减少滑膜组织增生	刘婷婷 ^[43]
和痹方	78例早期RA患者	OPG/RANK/RANKL、C-反应蛋白、CCP抗体、RF、IL-17、OC	降低炎症因子指标；抑制破骨细胞活性，降低骨组织破坏	庞爱梅 ^[44]
新痹痛灵方	SD大鼠	OPG/RANK/RANKL、IL-17、OB、OC	激活成骨细胞活性，促进破骨细胞凋亡，减轻关节软骨侵蚀，减轻关节肿胀	朱丰林 ^[45]
补肾抗风湿方	Wistar大鼠	OPG/RANK/RANKL、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、VEGF	减少血管翳形成；减轻炎症反应	庞学丰 ^[46]
补肾通督胶囊	SD大鼠	OPG/RANK/RANKL、M-CSF、OC、BGP	抑制破骨细胞活性，减轻骨破坏；增加骨密度，减少骨量丢失	朱阳春 ^[47]

愈康丸由鹿角霜、阿胶、肉桂、鳖甲、全蝎等组成，治以扶正祛邪、生骨排毒为则。骨痹愈康丸可以加速 OPG 分泌，降低 M-CSF、IL-1 β 和 TNF- α 等表达水平，抑制 OC 分化，有效减少骨质破坏，促进骨修复，减缓 RA 发展^[40]。尪痹汤由地黄、乌头、肉桂、续断、当归、白芍等药物组成，具有祛风除痹、通络止痛之效。尪痹汤可显著降低 CIA 小鼠血清中 TNF- α 、IL-6 和 IL-17 的浓度，提高 IL-10 表达，降低 OC 活性，抑制小鼠抗酒石酸酸性磷酸酶（tartrate resistant acid phosphatase, TRAP）、CTSK 水平，下调 RANKL 表达，促进 OB 介导的骨修复，有效减轻炎症反应，从而预防骨侵蚀和关节破坏^[41]。和痹方由当归、白芍、白术、苍术、川芎、防风等中药组成，全方共奏舒肝理脾、消肿定痛、祛风除湿之效。和痹方可显著降低 CCP 抗体、RF、C-反应蛋白（C-reactive protein, CRP）及 IL-17 表达，明显提高 OPG/RANKL 比值，OC 的活性被抑制，从而减缓 RA 组织骨与软组织破坏进展^[44]。补肾通督胶囊由熟地黄、鹿角、肉桂、麻黄等中药组成，全方达补肾通督、化瘀散结消肿之效。补肾通督胶囊可提高 OPG/RANKL 比值，激发 M-CSF 表达，提高骨钙素含量，预防骨量丢失，同时抑制 OC 活性，降低骨吸收，减轻 RA 大鼠的炎症反应和骨破坏程度，调节骨代谢率^[47]。

3.3 中药配伍

传统中医学以君臣佐使理论作为中药配伍的理论基础，在治疗 RA 时可发挥中药本身的协同作用，两者相辅相成，显著增加作用疗效。山茱萸味酸、涩，微温，归肝肾经，具有免疫调节、抗炎作用。白芍味苦、酸，微寒，归肝脾经，具有缓急止痛功效。两者配伍治以关节酸痛、屈伸不利之效。山茱萸配伍酒炙白芍可使 RA 小鼠关节滑膜组织中 OPG 表达升高，RANKL 表达降低，OC 活性变弱，明显降低 RA 小鼠滑膜组织炎症浸润^[48]。桂枝具有发汗解表、温通经脉和通阳化气的功效。附子具有回阳救逆、助阳补火、散寒止痛和祛风散邪之效，为蠲痹之要药。两者相须为用，增强了温散之用，驱散四肢百骸及脏腑经络之风邪。桂枝与附子配伍可促进 OPG 分泌，诱导 RANK 表达并与其结合，降低 OC 活性，进而控制骨吸收，抑制骨侵蚀，维持骨代谢平衡^[49]。青风藤与制附子是临床治疗 RA 的常用药对，青风

藤味苦、辛，性平，治以燥湿除痹、祛风止痛之效，制附子味辛、甘，性大热，治以散寒祛邪、燥湿止痛、通经活络之效。两者相须为用，增强了祛风散寒、除湿止痛之力。现代药理研究表明，青风藤的有效成分青藤碱与制附子有效成分制附子总生物碱均具有抗 RA 和免疫调节作用^[50-51]。两者通过调控 OPG/RANK/RANKL 信号通路，减少 OC 过度增殖，恢复骨代谢平衡，减少大鼠滑膜关节内炎性细胞浸润，保护关节内部结构的完整性，起到保护骨关节、延缓 RA 的作用^[52]。目前关于中药配伍调控 OPG/RANK/RANKL 信号通路的研究较少，而中药配伍在中药治疗中占据重要地位，针对中药配伍的主要有效成分及协同作用治疗 RA 具有重要的研究意义和前景。

3.4 中医治疗

中医治疗 RA 的临床常见方式包括针刺、艾灸、针刀、蜡疗和中药汤剂等，治疗经验丰富，也有诸多研究验证了中医治疗的有效性^[53-57]。针刺治疗以中医基础为理论，操作灵活多变，安全有效，通过刺激经络、腧穴达到治疗效果。针刺治疗联合六味地黄丸可降低肝肾阴虚型 RA 患者血清中 RF、CCP 抗体、M-CSF、CRP 表达，促进 OPG 分泌，降低 RANKL 表达，抑制 OC 活性，通过 OPG/RANK/RANKL 信号通路的关键靶点，延缓 RA 患者的疾病发展进程^[53]。艾灸治疗通过在穴位或痛点燃烧艾绒，借助艾草的温热之性刺激经络，调节人体免疫功能，具有温经散寒、行气活血、补虚培本、扶阳固脱、减轻 RA 患者关节肿痛、减轻负面情绪等作用。艾灸联合独活寄生汤治疗能降低 RA 患者的 RF、红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate, ESR）、CRP、MMP-3 及 RANKL 表达，提高 OPG 分泌，促进 OC 凋亡，减轻骨破坏程度及炎症反应，修复受损的骨与软组织^[54]。针刀治疗以针刺与刀的形式刺入患处，对周围粘连组织进行剥开松解，从而缓解局部紧张的肌肉结节。针刀松解可通过 OPG/RANK/RANKL 信号靶点，降低 RANKL/OPG 比值，保持骨代谢水平平衡，预防骨破坏，进而恢复患者关节活动功能^[55]。蜡疗是一种利用药物及热敷刺激的中医外治疗法，具有通经活络、活血化瘀的作用，临床常用于痹证的治疗。蜡疗联合独活寄生汤加减可降低 RA 患者血清中 MMP-3 及 RANKL 表达，提高 OPG 分泌，减少炎症因子

分泌^[56]。中药蜡疗通过改善机体内环境,干预骨破坏机制,减轻 RA 患者的痛苦。耳穴刺激迷走神经可干预 RA 大鼠的关节软骨破坏程度,通过下调 MMP-1、MMP-3、MMP-13 表达水平,降低 RANKL/OPG 比值,抑制 OC 活性,从而减轻骨破坏及骨侵蚀程度^[57]。

4 小结

RA 发病机制复杂,伴有多种炎性因子参与其中,在疾病初期就已发生病变,而早期预防及准确筛查高风险患者,对于防治 RA 具有重要意义。临床治疗常采用糖皮质激素、免疫抑制剂等药物治疗手段,随着疾病发展,不良反应逐渐出现,对机体往往造成不可逆损伤。而中医药治疗 RA,具有疗效好、成本低、不良反应小的优势,在中医传统理论的指导下,辨证论治,整体调节,逐渐成为未来临床应用趋势。

中药单体及其提取物、中药复方及制剂、中药配伍,以及中医治疗通过调控 OPG/RANK/RANKL 信号通路,促进抗炎性细胞 IL-10、IL-4 和 OPG 分泌,提高 OB 活性,抑制 RF、CCP 抗体等表达,降低 OC 活性。中药通过 OPG/RANK/RANKL 信号通路,抑制促炎性细胞因子 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-17 和 TNF- α 等,减轻炎性细胞浸润,缓解关节炎反应,延缓 RA 发展。OPG/RANK/RANKL 信号通路在防治 RA 骨质破坏及抗炎等治疗中占据着重要地位,为维持骨代谢失衡相关领域研究提供了思路,随着进一步探索,中医药或可有助于实现 RA 疾病的早诊断和早治疗。

目前,中医药防治 RA 仍存在许多不足。中药单体以补益肝肾类草药居多,中药复方以补益肝肾、燥湿除痹、通络止痛为主要方向,对于活血化瘀、气血亏虚为主的中药,活血化瘀、扶助正气的中药复方及中药配伍的研究较少。国内外研究以实验研究为主,临床研究病例较少,且覆盖面较窄,研究数据不足以明确药物的治疗方向。各种信号通路错综复杂,通路之间存在相互关联,通过某个单一通路并不能明确其作用机制。在现有研究基础上,未来有待于推动现代药理学研究与临床研究相结合,从而深入探索中医药防治 RA 的作用。

参考文献

- 1 Song X, Wang YH, Li MT, et al. Chinese registry of rheumatoid arthritis: IV. Correlation and consistency of rheumatoid arthritis disease activity indices in China[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(12): 1465–1470. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001517.
- 2 丁从珠,汪悦,王红,等. 来氟米特和甲氨蝶呤联合糖皮质激素治疗类风湿关节炎不良反应的临床分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4): 252–255. [Ding CZ, Wang Y, Wang H, et al. Clinical analysis of adverse reactions on rheumatoid arthritis treated with leflunomide and methotrexate and glucocorticoid[J]. Chinese Journal of Rheumatology, 2010, 14(4): 252–255.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2010.04.010.
- 3 张丽伟,秦文熠,陈祖明,等. 中药有效成分对类风湿关节炎信号通路的调控作用研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(14): 2040–2044. [Zhang LW, Qin WY, Chen ZM, et al. Research progress on the regulatory effect of effective ingredients of traditional Chinese medicine on the signaling pathway of rheumatoid arthritis[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2022, 31(14): 2040–2044.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2022.14.030.
- 4 刘瑞霞,崔婷,宋冬明,等. 类风湿关节炎患者骨代谢相关基因表达及信号通路的变化[J]. 江苏大学学报(医学版), 2016, 26(4): 328–332. [Liu RX, Cui T, Song DM, et al. Changes of OPG/RANKL/RANK and downstream NF- κ B signaling pathway in rheumatoid arthritis[J]. Journal of Jiangsu University (Medicine Edition), 2016, 26(4): 328–332.] DOI: 10.13312/j.issn.1671-7783.y160091.
- 5 Udagawa N, Koide M, Nakamura M, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways[J]. J Bone Miner Metab, 2021, 39(1): 19–26. DOI: 10.1007/s00774-020-01162-6.
- 6 Yasuda H. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system[J]. J Bone Miner Metab, 2021, 39(1): 2–11. DOI: 10.1007/s00774-020-01175-1.
- 7 陶可,蔡月明,熊鼻,等. OPG/RANK/RANKL 系统基因多态性与类风湿关节炎[J]. 国际遗传学杂志, 2011, 34(1): 17–22. [Tao K, Cai YM, Xiong A, et al. Single nucleotide polymorphisms of OPG/RANK/RANKL system and rheumatoid arthritis[J]. International Journal of Genetics, 2011, 34(1): 17–22.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4386.2011.01.004.
- 8 Weivoda MM, Ruan M, Pederson L, et al. Osteoclast

- TGF- β receptor signaling induces Wnt1 secretion and couples bone resorption to bone formation[J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(1): 76–85. DOI: [10.1002/jbmr.2586](https://doi.org/10.1002/jbmr.2586).
- 9 Martin TJ, Sims NA. RANKL/OPG; Critical role in bone physiology[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2015, 16(2): 131–139. DOI: [10.1007/s11154-014-9308-6](https://doi.org/10.1007/s11154-014-9308-6).
- 10 孔祥鹤, 牛银波, 李宇华, 等. OPG/RANK/RANKL 系统与骨质疏松研究最新进展 [J]. *生命科学*, 2011, 15(1): 80–85. [Kong XH, Niu YB, Li YH, et al. Progress of research on the relationship between OPG/RANK/RANKL system and osteoporosis[J]. *Life Science Research*, 2011, 15(1): 80–85.] DOI: [10.16605/j.cnki.1007-7847.2011.01.012](https://doi.org/10.16605/j.cnki.1007-7847.2011.01.012).
- 11 Yang F, Shen J, Cai H. Paeoniflorin inhibits Wnt1/ β -catenin pathway and promotes apoptosis of fibroblast-like synoviocytes in patients with rheumatoid arthritis by upregulating lncRNA MALAT1[J]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2022, 38(8): 692–698. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35851082/>.
- 12 Wang Q, Yao X, Xu H, et al. Jinwu Jiangu Capsule affects synovial cells in rheumatoid arthritis through PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Acta Biochim Pol*, 2021, 68(4): 641–646. DOI: [10.18388/abp.2020_5514](https://doi.org/10.18388/abp.2020_5514).
- 13 Roshandel D, Holliday KL, Pye SR, et al. Genetic variation in the RANKL/RANK/OPG signaling pathway is associated with bone turnover and bone mineral density in men[J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(8): 1830–1838. DOI: [10.1002/jbmr.78](https://doi.org/10.1002/jbmr.78).
- 14 张菲菲, 周子皓, 王芳. 白介素在血管钙化作用机制中的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2021, 42(4): 364–368. [Zhang FF, Zhou ZH, Wang F. Mechanism of interleukin in vascular calcification[J]. *Advances in Cardiovascular Diseases*, 2021, 42(4): 364–368.] DOI: [10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.04.018](https://doi.org/10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.04.018).
- 15 徐建明, 袁凤红, 高恺言, 等. OPG-RANKL-RANK 系统对绝经后女性类风湿关节炎患者骨代谢的影响 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(3): 261–264. [Xu JM, Yuan FH, Gao KY, et al. The impact of OPG/RANKL/RANK to bone mineral density in postmenopausal female patients with rheumatoid arthritis[J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2016, 22(3): 261–264.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-7108.2016.03.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-7108.2016.03.003).
- 16 Liu S, Ma H, Zhang H, et al. Recent advances on signaling pathways and their inhibitors in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Immunol*, 2021, 230: 108793. DOI: [10.1016/j.clim.2021.108793](https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108793).
- 17 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 Res Ther*, 2015, 17(1): 31. DOI: [10.1186/s13075-015-0532-6](https://doi.org/10.1186/s13075-015-0532-6).
- 18 王鑫, 刘大军, 郭盈盈, 等. 组织蛋白酶在类风湿关节炎中的作用 [J]. *实用药物与临床*, 2021, 24(7): 649–654. [Wang X, Liu DJ, Guo YY, et al. Role of cathepsin in rheumatoid arthritis[J]. *Practical Pharmacy and Clinical Remedies*, 2021, 24(7): 649–654.] DOI: [10.14053/j.cnki.ppcr.202107016](https://doi.org/10.14053/j.cnki.ppcr.202107016).
- 19 李贺伟, 王勇, 魏优秀, 等. 血清 MMP-3、RANK、RANKL、OPG 水平诊断早期类风湿关节炎及骨关节损伤的价值 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(20): 2026–2630. [Li HW, Wang Y, Wei YX, et al. Clinical value of serum MMP-3, RANK, RANKL and OPG levels in the diagnosis of early rheumatoid arthritis and osteoarticular injuries[J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2017, 16(20): 2026–2630.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-4695.2017.20.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-4695.2017.20.016).
- 20 Jakobsson PJ, Robertson L, Welzel J, et al. Where traditional Chinese medicine meets Western medicine in the prevention of rheumatoid arthritis[J]. *J Intern Med*, 2022, 292(5): 745–763. DOI: [10.1111/joim.13537](https://doi.org/10.1111/joim.13537).
- 21 代巧妹, 张凤山, 李洋. 小剂量白细胞介素-18 联合白细胞介素-10 在早期 II 型胶原诱导性关节炎中的作用研究 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(6): 388–390, 441. [Dai QM, Zhang FS, Li Y. Study to low-dose interleukin-18 combined with interleukin-10 in early stage of mouse collagen II-induced arthritis[J]. *Chinese Journal of Rheumatology*, 2010, 14(6): 388–390, 441.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2010.06.008](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2010.06.008).
- 22 Wu H, Chen J, Wang Q, et al. Ginsenoside metabolite compound K attenuates inflammatory responses of adjuvant-induced arthritis rats[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2014, 36(2): 124–129. DOI: [10.3109/08923973.2014.880717](https://doi.org/10.3109/08923973.2014.880717).
- 23 张艳艳, 王建, 姜萍, 等. 和痹方联合 MTX 治疗肝脾失调型早期类风湿关节炎疗效及对患者血清

- MMP-3 及 RANK/RANKL/OPG 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(10): 1197-1201. [Zhang YY, Wang J, Jiang P, et al. Efficacy of hebi formula combined methotrexate on early rheumatoid arthritis patients with disharmony of Gan and Pi Syndrome and its effects on serum MMP-3 and RANK/RANKL/OPG expressions[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2016, 36(10): 1197-1201.] DOI: [10.7661/CJIM.2016.10.1197](https://doi.org/10.7661/CJIM.2016.10.1197).
- 24 曹玉举, 娄多峰. “虚、邪、瘀”理论论治类风湿关节炎[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(2): 569-571. [Cao YJ. Theory of 'deficiency, pathogen, stasis' of LOU Duo-feng in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2018, 33(2): 569-571.] DOI: [CNKI:SUN:BXYY.0.2018-02-045](https://doi.org/CNKI:SUN:BXYY.0.2018-02-045).
- 25 苏雨荷, 王刚, 文振华, 等. 类风湿关节炎的发病机制及药物治疗研究进展[J]. 西北药学杂志, 2021, 36(5): 857-862. [Su YH, Wang G, Wen ZH, et al. Research progress on the pathogenesis and drug treatment of rheumatoid arthritis[J]. Northwest Pharmaceutical Journal, 2021, 36(5): 857-862.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-2407.2021.05.033](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-2407.2021.05.033).
- 26 王志强, 宫彩霞, 李振彬. 基于信号通路的中药有效成分治疗类风湿关节炎机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(8): 226-234. [Wang ZQ, Gong CX, Li ZB. Research progress on mechanism of active components of traditional Chinese medicine in treating rheumatoid arthritis based on signaling pathway[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2019, 25(8): 226-234.] DOI: [10.13422/j.cnki.syfjx.20190842](https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20190842).
- 27 杨平, 张孝山, 陶月, 等. 基质金属蛋白酶 3 在类风湿关节炎疗效观察中的临床价值[J]. 临床检验杂志, 2022, 40(3): 209-212. [Yang P, Zhang XS, Tao Y, et al. The clinical value of matrix metalloproteinase-3 in the observation of therapeutic efficacy in rheumatoid arthritis[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2022, 40(3): 209-212.] DOI: [10.13602/j.cnki.jcls.2022.03.10](https://doi.org/10.13602/j.cnki.jcls.2022.03.10).
- 28 Jiang H, Xu F, Zeng L, et al. Saponins from *Nigella glandulifera* seeds attenuate collagen-induced rheumatoid arthritis in rats via the OPG/RANKL/NF- κ B and Ang/Tie-2 pathways[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 283: 114714. DOI: [10.1016/j.jep.2021.114714](https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114714).
- 29 Wu ZM, Xiang YR, Zhu XB, et al. Icariin represses the inflammatory responses and survival of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes by regulating the TRIB1/TLR2/NF- κ B pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 110: 108991. DOI: [10.1016/j.intimp.2022.108991](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108991).
- 30 郭占非, 齐路霞, 张超, 等. 基于 RANKL-RANK-OPG 信号通路探讨雷公藤甲素对类风湿关节炎骨破坏的作用机制[J]. 湖北民族大学学报(医学版), 2021, 38(4): 45-48, 52. [Guo ZF, Qi LX, Zhang C, et al. The mechanism of triptolide on the bone destruction of rheumatoid arthritis based on the RANKL-RANK-OPG signal pathway[J]. Journal of Hubei Minzu University (Medical Edition), 2021, 38(4): 45-48, 52.] DOI: [10.13501/j.cnki.42-1590/r.2021.04.010](https://doi.org/10.13501/j.cnki.42-1590/r.2021.04.010).
- 31 Zeng L, Li C, Jiang H, et al. Total saponins from *Nigella glandulifera* seeds ameliorate adjuvant-induced rheumatoid arthritis in rats by inhibition of an inflammatory response and bone erosion[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 6613527. DOI: [10.1155/2021/6613527](https://doi.org/10.1155/2021/6613527).
- 32 Zhao X, Jiang S, Dong Q, et al. Anti-rheumatoid arthritis effects of iridoid glucosides from *Lamiophlomis rotata* (Benth.) kudo on adjuvant-induced arthritis in rats by OPG/RANKL/NF- κ B signaling pathways[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 266: 113402. DOI: [10.1016/j.jep.2020.113402](https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113402).
- 33 Xie BP, Shi LY, Li JP, et al. Oleonic acid inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis via ER α /miR-503/RANK signaling pathway in RAW264.7 cells[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 117: 109045. DOI: [10.1016/j.biopha.2019.109045](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109045).
- 34 Wang Q, Zhou X, Zhao Y, et al. Polyphyllin I ameliorates collagen-induced arthritis by suppressing the inflammation response in macrophages through the NF- κ B pathway[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2091. DOI: [10.3389/fimmu.2018.02091](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02091).
- 35 Wang JY, Chen XJ, Zhang L, et al. Comparative studies of different extracts from *Eucommia ulmoides* oliv. against rheumatoid arthritis in CIA rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 7379893. DOI: [10.1155/2018/7379893](https://doi.org/10.1155/2018/7379893).
- 36 Bao C, Liu Y, Sun X, et al. *Periploca forrestii* saponin ameliorates CIA via suppressing proinflammatory cytokines and nuclear factor kappa-B pathways[J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0176672. DOI: [10.1371/journal.pone.0176672](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176672).

- 37 Liu C, Yang Y, Sun D, et al. Total saponin from *anemone flaccida* Fr. schmidt prevents bone destruction in experimental rheumatoid arthritis via inhibiting osteoclastogenesis[J]. *Rejuvenation Res*, 2015, 18(6): 528–542. DOI: [10.1089/rej.2015.1688](https://doi.org/10.1089/rej.2015.1688).
- 38 周志锋, 郭会卿, 崔朋涛, 等. 湿热痹清丸治疗类风湿关节炎湿热痹阻证的临床观察及对 OPG/RANKL/RANK 通路和 TNF- α 的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 19(2): 121–127. [Zhou ZF, Guo HQ, Cui PT, et al. Shire Biqing Pill in treatment of rheumatoid arthritis with damp-heat obstruction syndrome and its effect on OPG/RANKL/RANK signaling pathway and TNF- α [J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2023, 19(2): 121–127.] DOI: [10.13422/j.cnki.syfjx.202202321](https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.202202321).
- 39 Li Y, Yang C, Jia K, et al. Fengshi Qutong capsule ameliorates bone destruction of experimental rheumatoid arthritis by inhibiting osteoclastogenesis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 282: 114602. DOI: [10.1016/j.jep.2021.114602](https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114602).
- 40 李平顺, 王钢, 周孟茹. 基于 RANKL-RANK-OPG 环路探讨骨痹愈康丸改善肝肾亏虚型类风湿关节炎患者骨破坏机制研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(3): 1603–1607. [Li PS, Wang G, Zhou MR. Effects of Gulao Yukang Pills on the bone destruction mechanism in rheumatoid arthritis patients with liver-kidney deficiency based on RANKL-RANK-OPG loop[J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2020, 35(3): 1603–1607.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zgyyxb202003148>.
- 41 Shen W, Guan YY, Wu RM, et al. Protective effects of Wang-Bi tablet on bone destruction in collagen-induced arthritis by regulating osteoclast-osteoblast functions[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 238: 111861. DOI: [10.1016/j.jep.2019.111861](https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111861).
- 42 Pan H, Zheng Y, Liu Z, et al. Deciphering the pharmacological mechanism of Guan-Jie-Kang in treating rat adjuvant-induced arthritis using omics analysis[J]. *Front Med*, 2019, 13(5): 564–574. DOI: [10.1007/s11684-018-0676-2](https://doi.org/10.1007/s11684-018-0676-2).
- 43 刘婷婷, 辛汉, 袁红梅. 蓬草除痹汤对 II 型胶原蛋白诱导 SD 大鼠关节炎模型 OPG/RANKL/RANK 通路影响 [J]. *四川中医*, 2018, 36(12): 46–50. [Liu TT, Xin H, Yuan HM. Effect of Pengcao Buyu Decoction on OPG/RANKL/RANK pathway in type II collagen induced arthritis model of SD rats[J]. *Journal of Sichuan Traditional Chinese Medicine*, 2018, 36(12): 46–50.] DOI: [CNKI:SUN:SCZY.0.2018-12-018](https://doi.org/CNKI:SUN:SCZY.0.2018-12-018).
- 44 庞爱梅, 姜萍, 李金星, 等. 和痹方对肝脾失调型早期类风湿关节炎患者骨质侵蚀的干预作用 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(12): 5682–5685. [Pang AM, Jiang P, Li JX, et al. Effects of Hebi Formula on bone erosion in early rheumatoid arthritis of liver and spleen disorder type[J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2017, 32(12): 5682–5685.] DOI: [CNKI:SUN:BXYY.0.2017-12-119](https://doi.org/CNKI:SUN:BXYY.0.2017-12-119).
- 45 朱丰林. 基于“温经通络法”立方的新痹痛灵方对 CIA 模型大鼠骨破坏的影响及机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2015. [Zhu FL. Study of mechanism of Bone Destruction in CIA rats of new bitongling compound basing on the therapy for warming meridians and circulating collaterals[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2015.] <https://d.wanfangdata.com.cn/thesis/Y2875531>.
- 46 庞学丰, 蒙宇华, 冯玉青, 等. 补肾抗风湿方药对 CIA 大鼠骨组织 RANKL/RANK/OPG 系统的影响 [J]. *风湿病与关节炎*, 2015, 4(12): 8–12, 26. [Pang XF, Meng YH, Feng YQ, et al. Effect of the invigorating kidney and anti rheumatism prescription on RANKL/RANK/OPG bone tissue system of CIA rats[J]. *Rheumatism and Arthritis*, 2015, 4(12): 8–12, 26.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-4174.2015.12.00](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4174.2015.12.00).
- 47 朱阳春, 林琳, 周晓莉, 等. 补肾通督胶囊对胶原诱导关节炎大鼠 RANK/RANKL/OPG 系统的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(12): 1487–1491. [Zhu YC, Lin L, Zhou XL, et al. Effect of Bushen Tongdu capsule on RANK/RANKL/OPG pathway of collagen induced arthritis rats[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2014, 34(12): 1487–1491.] DOI: [10.7661/CJIM.2014.12.1487](https://doi.org/10.7661/CJIM.2014.12.1487).
- 48 郑寅涛, 曹岗, 吴鑫. 山茱萸-白芍酒炙配伍前后通过调节 OPG/RANKL/RANK 信号通路抗类风湿性关节炎药效机制研究 [J]. *中草药*, 2022, 53(10): 3084–3092. [Zheng YT, Cao G, Wu X. Anti-rheumatoid arthritis efficacy and mechanism of Corni Fructus-Paeoniae Radix Alba herbal pair with wine before and after processing

- based on OPG/RANKL/RANK pathway[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2022, 53(10): 3084–3092.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2022.10.019](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2022.10.019).
- 49 陈盼. 基于 OPG/RANKL/RANK 信号通路探讨桂枝附子配伍治疗 RA 的骨保护机制 [D]. 昆明: 云南中医学院, 2018. [Chen P. The research on mechanism of bone protection in the treatment for RA by combination with Guizhi and Fuzi based on OPG/RANKL/RANK signaling pathway[D]. Kunming: Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, 2018.] https://xueshu.baidu.com/usercenter/paper/show?paperid=126x0ta0g33w0c30ye0902a06v780724&site=xueshu_se&hitarticle=1.
- 50 王玺, 张智勇, 仇萍, 等. 青风藤、青藤碱及其相关制剂的研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2021, 56(2): 85–93. [Wang X, Zhang ZY, Qiu P, et al. Research progress on Caulis sinomenii, sinomenine and related preparations[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2021, 56(2): 85–93.] DOI: [10.11669/cpj.2021.02.001](https://doi.org/10.11669/cpj.2021.02.001).
- 51 熊秋韵, 张慧琼, 谢晓芳, 等. 附子不同炮制品对风湿寒痹类关节炎大鼠的急性毒性试验研究 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(2): 149–158. [Xiong QY, Zhang HQ, Xie XF, et al. Acute toxicity of different processed products of radix aconiti lateralis preparata in rheumatoid arthritis rats with Fengshihanbi syndrome[J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2020, 36(2): 149–158.] DOI: [10.13412/j.cnki.zyyl.2020.02.008](https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.2020.02.008).
- 52 韩远山, 易刚强, 李鑫, 等. 青风藤配伍制附子对 RA 模型大鼠骨破坏的干预作用及机制 [J]. 中国药房, 2022, 33(16): 1974–1979. [Han YS, Yi GQ, Li X, et al. Intervention effect and mechanism of Caulis sinomenii compatible with prepared Aconiti Lateralis on bone destruction in RA model rats[J]. China Pharmacy, 2022, 33(16): 1974–1979.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2022.16.10](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2022.16.10).
- 53 陈永莉, 宋孝悌, 吴亚金, 等. 针药并用治疗肝肾阴虚型类风湿关节炎临床研究及对骨细胞因子的影响 [J]. 河北中医, 2022, 44(1): 60–64. [Chen YL, Song XT, Wu YJ, et al. Clinical effects of acupuncture medication combined in treating rheumatoid arthritis of liver-kidney yin deficiency type and how to impact on bone cytokines[J]. Hebei Journal of Traditional Chinese Medicine, 2022, 44(1): 60–64.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-2619.2022.01.014](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-2619.2022.01.014).
- 54 郭云柯, 陆燕, 纪伟. 独活寄生汤联合中药艾灸治疗类风湿关节炎临床疗效及对 MMP-3、RANKL、OPG 水平的影响 [J]. 湖北中医药大学学报, 2021, 23(2): 25–28. [Guo YK, Lu Y, Ji W. Clinical efficacy of Duhuo Jisheng Decoction combined with TCM moxibustion on rheumatoid arthritis and its influence on MMP-3, RANKL and OPG[J]. Journal of Hubei University of Chinese Medicine, 2021, 23(2): 25–28.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-987x.2021.02.06](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-987x.2021.02.06).
- 55 肖倩, 万碧江, 黄伟, 等. 针刀松解术对类风湿肘关节僵硬患者骨破坏的影响 [J]. 针灸临床杂志, 2020, 36(9): 29–32. [Xiao Q, Wan BJ, Huang W, et al. Effects of acupotomy loosening on bone destruction in patients with elbow stiffness of RA[J]. Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion, 2020, 36(9): 29–32.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-0779.2020.09.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-0779.2020.09.009).
- 56 王晶, 闻锐. 中药蜡疗止痛技术治疗风寒湿痹型类风湿关节炎的临床疗效及对血清 MMP-3、OPG 及 RANKL 的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(8): 1868–1871. [Wang J, Wen R. Clinical efficacy of Chinese medicine paraffin in treatment of rheumatoid arthritis patients with wind-cold and dampness syndromes and the change and significance of serum MMP-3, OPG and RANKL[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2018, 36(8): 1868–1871.] DOI: [10.13193/j.issn.1673-7717.2018.08.019](https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2018.08.019).
- 57 阎琪琪, 孙诗月, 谭连红, 等. 经皮耳穴迷走神经刺激对类风湿关节炎大鼠骨与软骨破坏的影响 [J]. 针刺研究, 2022, 47(3): 237–243. [Yan QQ, Sun SY, Tan LH, et al. Effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on bone and cartilage destruction in rats with rheumatoid arthritis[J]. Acupuncture Research, 2022, 47(3): 237–243.] DOI: [10.13702/j.1000-0607.20211130](https://doi.org/10.13702/j.1000-0607.20211130).

收稿日期: 2023 年 05 月 04 日 修回日期: 2023 年 08 月 12 日

本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 禄成龙, 宫玉锁, 刘建平, 等. 中医药介导 OPG/RANK/RANKL 信号通路防治类风湿关节炎的研究进展 [J]. 数理医药学杂志, 2023, 36(9): 697–707. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202305007](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202305007).
Lu CL, Gong YS, Liu JP, et al. Research progress on the prevention and treatment of traditional Chinese medicine on rheumatoid arthritis by OPG/RANK/RANKL signaling pathway[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2023, 36(9): 697–707. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202305007](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202305007).