

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.01.008
文章编号: 1005-8982 (2025) 01-0047-07

综述

OPG-RANKL-RANK轴介导P38 MAPK信号通路调控破骨细胞在糖尿病性骨质疏松症中的作用研究进展*

马兰¹, 王晓晖², 周小青¹, 马桃梅¹, 韩世杰¹, 丁娟娟¹, 张亚静¹

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730030; 2. 甘肃省中医院 糖尿病科, 甘肃 兰州 730050)

摘要: 糖尿病性骨质疏松症(DOP)是糖尿病在骨骼系统中最常见的慢性并发症。DOP起病隐匿, 症状不典型, 在疾病早期容易被忽视, 致残率和致死率较高。已有研究发现OPG-RANKL-RANK轴是调节破骨细胞分化成熟和骨吸收的关键因子, 可通过介导不同的信号通路调节骨代谢, 如调控破骨细胞生成分化的P38 MAPK信号通路, 因此, 进一步研究了解OPG-RANKL-RANK轴与P38 MAPK信号通路的关系可为DOP的防治提供新思路。该文综述OPG-RANKL-RANK轴介导P38 MAPK信号通路调控破骨细胞在DOP中的作用机制, 为临床治疗DOP提供新的研究方向。

关键词: 糖尿病性骨质疏松症; OPG-RANKL-RANK; P38 MAPK信号通路; 破骨细胞
中图分类号: R587.2 **文献标识码:** A

Research progress on the role of the OPG-RANKL-RANK axis in regulating osteoclasts in diabetic osteoporosis via the P38 MAPK signaling pathway*

Ma Lan¹, Wang Xiao-hui², Zhou Xiao-qing¹, Ma Tao-mei¹, Han Shi-jie¹, Ding Juan-juan¹,
Zhang Ya-jing¹

(1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730030, China; 2. Department of Diabetes, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730050, China)

Abstract: Diabetic osteoporosis (DOP) is the most common chronic complication of diabetes in the skeletal system. DOP is often insidious in onset, with atypical symptoms, which makes it easy to be overlooked in the early stages. Its disability and mortality rates are relatively high. Studies have shown that the OPG-RANKL-RANK axis is a key factor in regulating osteoclast differentiation, maturation, and bone resorption. This axis can modulate bone metabolism by mediating various signaling pathways, including the P38 MAPK signaling pathway, which regulates osteoclastogenesis and differentiation. Therefore, further exploration of the relationship between the OPG-RANKL-RANK axis and the P38 MAPK signaling pathway could provide new insights for the prevention and treatment of DOP. This review summarizes the mechanisms through which the OPG-RANKL-RANK axis mediates the P38 MAPK signaling pathway to regulate osteoclasts in DOP, offering new research directions for clinical treatment.

Keywords: diabetic osteoporosis; OPG-RANKL-RANK; P38 MAPK signal pathway; osteoclast

收稿日期: 2024-07-10

* 基金项目: 国家中医优势专科建设项目(No: 甘卫中医函[2023]63号); 甘肃省科技重点研发计划项目(No: 21YF5FA022); 兰州市人才创新创业项目(No: 2021-RC-118)

[通信作者] 王晓晖, E-mail: 997869467@qq.com; Tel: 13893390965

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种全身性代谢紊乱疾病,可导致多个系统并发症。其中糖尿病性骨质疏松症(diabetic osteoporosis, DOP)是糖尿病在骨骼系统中最常见的慢性并发症^[1]。DOP是指在糖尿病的发病过程中逐渐出现的骨量丢失、骨微结构受损,甚至发生骨折等一系列骨质疏松症病理改变的代谢性疾病^[2]。其发生代谢异常与糖脂代谢紊乱、氧化应激(oxidative stress, OS)和晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)的积累有关,可促进破骨细胞分化^[3]。破骨细胞是参与骨代谢调节的重要细胞,主要负责协调骨吸收和骨形成,调节骨重建^[4]。破骨细胞来源于单核细胞/巨噬细胞谱系的多核骨吸收细胞,巨噬细胞集落刺激因子/核因子 κ B受体活化因子配体(macrophage colony-stimulating factor/receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, M-CSF/RANKL)信号网络控制前体细胞分化为具有融合能力的单核细胞,其重复融合产生多核破骨细胞^[5]。与骨形成相比,较高的骨吸收显著促进骨质疏松症的发展。因此,了解破骨细胞功能的调控因素,对探索以破骨细胞为靶点的新型治疗方法至关重要。本文主要探讨骨保护素(Osteoprotectin, OPG)-RANKL-核因子 κ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)轴介导P38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路调控破骨细胞在DOP的作用机制,为治疗DOP提供研究思路与治疗策略。

RANKL和RANK是属于肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)家族的一对受体和配体,是破骨细胞活性的重要调节因子^[6],通过信号级联反应激活破骨细胞的成熟与分化以促进骨吸收,破坏成骨细胞与破骨细胞之间的平衡,加速细胞凋亡,导致机体骨代谢紊乱^[7]。RANKL和RANK结合促进破骨细胞分化和活化,从而导致骨吸收。OPG是一种属于TNF超家族的60 kDa糖蛋白,通常由成骨细胞分泌^[8]。OPG在调节骨稳态中起主导作用,其有7个结构域,其中结构域1~4支持OPG发

挥破骨细胞生成功能,是骨重建的最重要结构域。OPG是RANKL的可溶性诱饵受体,其与RANK竞争性结合RANKL且亲和力更强,从而阻断了破骨细胞的分化与激活^[9]。已有研究发现,RANKL-RANK信号可能通过诱导胰岛素抵抗和减少外周组织中的葡萄糖摄取而对2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)有害,而OPG作为RANKL诱饵受体,可以阻断RANKL与RANK的结合,从而增强胰岛素敏感性^[10]。KARALAZOU等^[11]研究发现,在1型糖尿病(diabetes mellitus type 1, T1DM)患者中OPG/RANKL比值显著下降,可能表明破骨细胞分化和活化增加,骨吸收增强,导致骨质减少和骨质疏松症。这意味着OPG/RANKL上调在增强胰岛素敏感性的同时还可防止破骨细胞生成,并预防破骨细胞相关疾病。

MAPK是细胞内的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,主要由3条信号转导途径组成:细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK),包括ERK1/2、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和p38-MAPK^[12]。MAPK是重要的信号传导蛋白,与细胞增殖、分化及凋亡密切相关。作为MAPK家族的一员,p38 MAPK信号传导参与多种疾病,p38对破骨细胞的存活至关重要,在破骨细胞生成期间响应RANKL刺激而磷酸化,参与破骨细胞的分化、生长及其他生理活动。研究表明,RANKL刺激巨噬细胞分化成破骨细胞的过程中,p38的磷酸化水平明显升高,激活MAPK信号,促进了破骨细胞生成^[13]。说明P38 MAPK信号通路与DOP的发生可能密切相关。

越来越多的证据表明了血糖水平和骨代谢之间的联系。OPG-RANKL-RANK轴是维持骨吸收和骨形成平衡的重要信号传导轴。近年来研究发现,RANKL和RANK不仅分布在骨骼中,还分布在肝脏、肌肉、脂肪组织、胰腺及其他可能影响葡萄糖代谢的组织中^[14]。因此,本文总结了OPG-RANKL-RANK轴与DOP相关的临床证据,对OPG-RANKL-RANK轴介导P38 MAPK信号通路调控破

骨细胞在DOP中的作用机制作一综述,以寻求DOP治疗的新策略。

1 OPG-RANKL-RANK轴通过免疫系统和细胞因子对破骨细胞的影响

OPG-RANKL-RANK轴的影响因素很多。免疫系统对骨的塑形和重建有重要影响,例如,B淋巴细胞释放OPG,而活化的T淋巴细胞和B淋巴细胞可释放RANKL。在炎症等病理条件下,活化的B细胞和T细胞分泌高浓度的RANKL,促进破骨细胞生成,破坏基础骨稳态并导致骨丢失^[15]。在基础生理条件下,B细胞在T细胞的调节下分泌大量的OPG,调节破骨细胞生成并维持稳态骨转换。CHAIRATNATHRONGPORN等^[16]研究发现,T1DM患者牙周组织中OPG基因表达降低,RANKL、RANK基因表达升高,提示OPG可能在T1DM牙周组织破坏中起重要作用。核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)作为免疫和炎症反应的中心介导因子,其活化也被认为是RANKL诱导破骨细胞形成和骨吸收的关键转录因子之一。CHEN等^[17]利用50 mmol内皮抑素抑制核因子 κ B抑制蛋白 α 的磷酸化来抑制NF- κ B的活化,阻断NF- κ B的核转位和p65亚基的活化,从而抑制RANKL诱导的破骨细胞的形成。队列研究表明,糖尿病患者的骨折风险增加,这可能是炎症细胞因子如白细胞介素-21、T调节细胞和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平上调所致^[18],在T1DM和T2DM中,骨矿化不良、胶原交联致糖尿病因子MMP-9表达升高、脂联素水平降低和促炎细胞因子水平升高,导致骨强度降低和骨折风险增加。糖尿病患者常伴有慢性代谢性炎症,IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症细胞因子上调,炎症细胞因子可通过增强破骨细胞活性抑制成骨细胞分化,导致骨质疏松。NANJUNDAIAH等^[19]通过南蛇藤素/雷公藤红素抑制促炎细胞因子IL-1、IL-6、IL-17和IL-18的表达,从而抑制RANKL等骨重建破骨细胞生成介质,导致RANKL/OPG比值下降,减少了关节中的骨和软骨损伤。在DOP中,免疫细胞的调节异常和炎症因子的过量产生,导致了骨质疏松的发生、发展。从免疫细

胞水平了解DOP的发病机制,为DOP的治疗提供了特异性靶点。

2 OPG-RANKL-RANK轴通过激素对破骨细胞的影响

雌激素是一种性激素,其控制生殖系统的生长、发育和生理。由于神经内分泌、骨骼等系统中存在雌激素受体而受到雌激素的类似影响。雌激素发挥许多维持葡萄糖稳态的生理作用。然而,雌激素缺乏与葡萄糖吸收受损、胰岛素分泌受损、胰岛素抵抗、糖异生增加及脂肪分解增加有关,这些都是T2DM的临床标志物^[20]。已有研究表明,高血糖症与雌激素生物利用度降低有关,且证明雌激素缺乏加快了胰岛素抵抗的进展^[21]。绝经后女性因雌激素缺乏而出现进行性糖耐量受损、骨量密度下降和骨转换增加。雌激素也是一种抗骨吸收激素。研究已确定骨髓中存在雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α)和雌激素受体 β (estrogen receptor β , ER β)。成骨细胞、破骨细胞和骨细胞表达雌激素受体,其对骨完整性具有有益作用。雌激素与雌激素受体的结合促进OPG的上调和RANKL的下调,从而抑制破骨细胞生成和骨吸收。而且,17 β -雌二醇(17 β -estradiol, E2)抑制NF- κ B通路,E2不仅降低破骨细胞活化和骨吸收,还诱导破骨细胞凋亡。雌激素介导的破骨细胞抑制涉及RANKL/OPG,其中E2增加OPG的转录,抑制RANKL与RANK结合,最终减少破骨细胞分化。此外,骨质减少的一个重要因素是破骨细胞驱动的骨吸收和成骨细胞驱动的骨形成之间的不平衡。在绝经后女性中,由于卵巢功能和雌激素水平下降,骨吸收大于骨形成,导致全身性骨质减少和骨微观结构破坏。YU等^[22]利用不同浓度的黄瓜籽肽有效降低了卵巢切除大鼠血清中RANKL和M-CSF的水平,并增加OPG的表达从而抑制破骨细胞生成。RANKL可与破骨细胞表面的RANK结合,募集TNF受体相关因子6(TNF receptor associated factor 6, TRAF 6)以激活破骨细胞,并增加骨吸收和骨丢失。ZHAO等^[23]研究发现,雌激素缺乏显著增加了卵巢切除大鼠中TRAF6的表达,

OPG/RANKL 比值在卵巢切除大鼠中显著下降,唾液酸糖蛋白和雌激素的摄入抑制 TRAF6 的表达,显著增加股骨中的 OPG/RANKL 比值,最终抑制破骨细胞的活化。因此,雌激素对于平衡骨吸收和骨形成至关重要。

甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)是由甲状旁腺合成和分泌的一种由氨基酸残基组成的多肽激素,通过对人体骨骼和肾脏的直接作用和对人体肠道的间接作用,在调节体内钙、磷代谢中发挥重要作用^[24]。PTH 调节钙磷平衡的机制与其对骨代谢的独特作用有关。T2DM 患者的慢性高血糖,甲状旁腺受到过度刺激,导致 PTH 过度释放。PTH 水平升高导致过度骨吸收,影响骨的结构完整性。KARALAZOU^[11]等研究表明,在 T1DM 患者中 PTH 可增加 RANKL 基因表达且下调 OPG 表达,其作用于破骨细胞并刺激骨质溶解和骨吸收。PTH 可通过 OPG-RANKL-RANK 轴调节 RANKL、OPG 的表达和骨吸收。有研究发现,持续给予 PTH 可激活环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)-蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)-环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)信号通路,促进 CREB 与 RANKL 基因 Tnfsf 11 转录点上游 75 kb 增强子的结合^[25]。同时,PTH 通过 PKA-CREB 通路下调 OPG 表达。PTH 的作用增加 RANK 和 RANKL 结合,激活破骨细胞,并引起骨吸收。持续的 PTH 刺激可导致骨吸收,而间歇性 PTH 刺激可导致骨形成。这种情况意味着 PTH 不仅具有骨促进活性,而且还具有刺激骨吸收的能力。T 细胞通过 Wnt 信号通路和 RANKL 参与 PTH 的骨调节,并直接受 PTH 调节。血管生成也是骨形成的重要步骤,PTH 促进血管内皮细胞的血管生成。PTH 通过对这些细胞的一系列复杂作用,实现其独特的对骨组织的双重调节作用,在骨质疏松症的治疗和骨缺损的修复中具有巨大的应用潜力。

3 OPG-RANKL-RANK 轴通过氧化应激对破骨细胞的影响

OS 是导致 DOP 的重要机制之一。研究表明,

具有抗氧化作用的药物可能对糖尿病引起的骨丢失具有保护作用^[26]。糖尿病患者血糖升高会显著增加血液循环和组织中 AGEs 的水平,AGEs 与其受体结合,从而促进组织中活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,ROS 可诱导成骨细胞和骨髓基质细胞表达 RANKL,促进破骨细胞的形成、分化和成熟,从而增加骨吸收,最终导致骨组织损伤和 DOP。核因子- κ B 相关因子 2(nuclearfactor erythroid-derived 2-like 2, Nrf2)/血红素加氧酶 1(heme oxygenase 1, HO-1)信号的激活可以诱导各种抗氧化剂的表达并保护细胞免受氧化应激。Nrf2 活化可以抵消 RANKL 诱导的 ROS 产生并进一步抑制破骨细胞生成。ZINNIA 等^[27]通过阻断成骨细胞中 CSF-1 R 诱导的 ERK 1/2 磷酸化,抑制了 ROS 的产生,最终上调 OPG/RANKL 比值,降低破骨细胞存活率、增殖及分化。氧化应激衔接蛋白 p66 shc 的赖氨酸乙酰化负责 p66 Shc 在 S36 上的磷酸化,这对于 p66 Shc 调节的 ROS 产生至关重要。QU 等^[28]在 HG 和 PA 处理的破骨细胞前体细胞中发现,经 p66 Shc siRNA 敲低 p66 Shc 的表达显著抑制了高糖和棕榈酸酯诱导的 ROS 产生,导致 RANK 和 RANKL 表达降低,抑制破骨细胞分化。OS 是 DOP 高危人群中的常见病理状态,因此,有针对性的抗氧化应激治疗将优化 DOP 的治疗方案。

4 OPG-RANKL-RANK 轴通过 microRNA 对破骨细胞的影响

MicroRNA(miRNA)是一组高度保守的内源性表达的小的非编码 RNA 分子,也是骨骼相关基因的主要调节因子^[29]。近年来越来越多的证据表明,不同类型的 miRNA 参与了糖尿病及其并发症的病理过程。在骨骼生物学领域,有研究表明,miRNA 有助于调节软骨细胞、成骨细胞和破骨细胞的分化和功能,表明 miRNA 是骨形成、吸收、重塑和修复的重要调节因子^[30]。TAKAHARA 等^[31]研究显示,与对照组相比,糖尿病大鼠在骨折部位新生成的组织中 miRNA 的变化超过 2 倍,使用微阵列分析和实时荧光定量聚合酶链反应分析鉴定证实,miR-140-3p、miR-140-5p、miR-181a-1-3p、miR-210-3p、miR-

222-3p与糖尿病骨折愈合受损有关。LU等^[32]研究证实,高糖微环境上调来源于牙周韧带干细胞的外泌体中miR-31-5p的表达,外泌体miR-31-5p的高表达影响破骨细胞的分化,从而破坏牙槽骨稳态并最终导致牙槽骨吸收。此外,糖尿病可能通过修饰miRNA表达来抑制骨髓间充质干细胞(bone marrow stem cell, BMSC)分化,调节骨生成。miR-31a-5p表达的BMSC显示脂肪生成增加和骨生成减少,抑制miR-31a-5p可以防止大鼠的大量骨质丢失并降低破骨细胞活性。此外,一些miRNA被认为与骨质疏松症的发病机制有关,可以调控骨形成/吸收重建过程、骨细胞的生长、分化和功能,在骨生理和病理生理中发挥重要作用。ZHANG等^[33]分别用miR-212和miR-384模拟物及抑制剂处理293 T细胞48 h后发现,miR-212和miR-384的抑制可以通过提高Runt相关转录因子2(Runt-related transcription factor-2, Runx2)表达和激活OPG/RANKL通路来缓解骨质疏松。JIA等^[34]发现miR-1246过表达可降低OPG的表达,增加RANKL的表达。相反,miR-1246抑制剂上调OPG的表达,而降低RANKL的表达。越来越多的证据表明miRNA在DOP中发挥的重要作用,充分了解其调节机制将有助于了解DOP的临床和分子特征,为预防和治疗DOP提供新的思路。

5 OPG-RANKL-RANK轴介导P38 MAPK信号通路对破骨细胞的影响

p38 MAPK信号通路在破骨细胞形成和成熟的调节中起关键作用,在骨吸收和重塑中起关键作用。破骨细胞生成需要p38 MAPK的激活。既往研究报道,RANKL可诱导破骨细胞内ROS产生增加,ROS可激活P38 MAPK信号通路下游,促进破骨细胞形成^[35]。OPG-RANKL-RANK轴是骨重建过程中破骨细胞生成和骨吸收的重要介质。RANKL和RANK的相互作用导致TRAF 6募集至RANK的胞质结构域从而激活p38 MAPK等下游信号通路^[36]。SALVADORI等^[37]研究发现,p38 MAPK参与RANKL诱导的破骨细胞分化,并表明RAW264.7细胞对破骨细胞生成的抑制主要与p38 MAPK信号

通路的减少有关。RANKL通过MAPK信号通路在破骨细胞分化和骨吸收过程中发挥重要作用,OPG作为一种上游信号因子,显著抑制p38 MAPK的激活,最终破坏破骨细胞黏附结构。有研究发现,经OPG处理的鸭胚破骨细胞中,嘌呤能受体P2X7R表达明显减少,ATP水平和Ca²⁺ATP酶活性迅速下降,并抑制了MAPK信号^[38]。MA等^[39]采用5 μmol U0126、10 μmol SP600125和5 μmol SB 202190预处理破骨细胞30 min,然后用80 ng/mL OPG再处理12 h,发现OPG以浓度依赖性方式降低p38的磷酸化,并且p38的磷酸化在OPG处理的不同时间也显著降低。这些结果表明OPG-RANKL-RANK轴抑制了P38 MAPK信号通路。

6 总结

综上所述,RANKL在破骨细胞分化中承担着重要作用,其通过有效激活成熟破骨细胞,使其存活时间延长,有效强化骨吸收能力。OPG对RANKL-RANK轴的抑制能够有效抑制破骨细胞形成及其相关功能发挥,故可以将OPG-RANKL-RANK轴作为DOP防治的重要靶点。高糖环境抑制骨生成,糖尿病可导致骨质疏松症。此外,糖尿病可促进破骨细胞生成。这些过程与高葡萄糖浓度下OPG/RANKL表达和分泌的调节密切相关。此外,RANKL激活下游P38 MAPK信号通路促进破骨细胞形成。由此可见,OPG-RANKL-RANK轴通过对P38 MAPK信号通路的有效抑制,共同组成了调节破骨细胞生成分化、发挥骨吸收功能的一个关键环路调节系统。对于骨代谢的动态平衡过程具有重要意义。

近年来,对DOP发病机制的认识有了很大提高。众多文献中收集的数据证实了OPG-RANKL-RANK信号通路的核心作用,以及该靶点在治疗中的重要性,因此,针对该通路的治疗研究有所增加。未来可以将OPG-RANKL-RANK轴介导P38 MAPK信号通路作为研究DOP相关发病机制及治疗药物的主要研究。

参 考 文 献 :

[1] 赵嘉晶,汪颖珏,李军辉,等. 补肾通络方联合降糖药物对2型糖

- 尿病性骨质疏松症肾虚血瘀证患者骨密度、钙磷代谢及血液流变学指标的影响[J]. 中医药导报, 2021, 27(10): 76-79.
- [2] WU B, FU Z Y, WANG X Y, et al. A narrative review of diabetic bone disease: characteristics, pathogenesis, and treatment[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1052592.
- [3] ZHANG C, LI H, LI J, et al. Oxidative stress: a common pathological state in a high-risk population for osteoporosis[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 163: 114834.
- [4] ROUCO H, GARCÍA-GARCÍA P, BRIFFAULT E, et al. Modulating osteoclasts with nanoparticles: a path for osteoporosis management[J]. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol, 2023, 15(4): e1885.
- [5] TAKITO J, NONAKA N. Osteoclasts at bone remodeling: order from order[J]. Results Probl Cell Differ, 2024, 71: 227-256.
- [6] LI B, WANG P R, JIAO J, et al. Roles of the RANKL-RANK axis in immunity-implications for pathogenesis and treatment of bone metastasis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 824117.
- [7] 方祥, 周正新, 朱磊, 等. 基于RANKL/RANK/OPG信号轴探讨骨痹通消颗粒对激素性股骨头坏死模型小鼠的治疗作用[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(7): 27-33.
- [8] 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]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18): 4653.
- [9] 黄霞, 魏津钿, 苏琦, 等. 干细胞源性细胞外囊泡经RANKL/RANK/OPG通路促进牙槽骨成骨的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(20): 60-64.
- [10] BONNET N, BOURGOIN L, BIVER E, et al. RANKL inhibition improves muscle strength and insulin sensitivity and restores bone mass[J]. J Clin Invest, 2019, 129(8): 3214-3223.
- [11] KARALAZOU P, NTELIOS D, CHATZOPOULOU F, et al. OPG/RANK/RANKL signaling axis in patients with type 1 diabetes: associations with parathormone and vitamin D[J]. Ital J Pediatr, 2019, 45(1): 161.
- [12] SHI Z W, ZHU L, SONG Z R, et al. Roles of p38 MAPK signalling in intervertebral disc degeneration[J]. Cell Prolif, 2023, 56(8): e13438.
- [13] 王珂琪. XS-1 抗肝纤维化和非酒精性脂肪肝以及Norlichexanthone抗骨质疏松的作用与机制[D]. 厦门: 厦门大学, 2020.
- [14] XING B D, YU J, ZHANG H B, et al. RANKL inhibition: a new target of treating diabetes mellitus? [J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2023, 14: 20420188231170754.
- [15] 朱克强, 王晨, 惠晓艳, 等. 肿瘤坏死因子 α 在痛风性关节炎发病机制中的作用研究进展[J]. 浙江医学, 2020, 42(6): 638-641.
- [16] CHAIRATNATHRONGPORN R, TANSRIRATANAWONG K, SANTIPRABHOB J, et al. Salivary gene expression of RANK, RANKL, and OPG in type 1 diabetes mellitus and periodontal disease patients[J]. J Int Soc Prev Community Dent, 2022, 12(6): 603-611.
- [17] CHEN N, GAO R F, YUAN F L, et al. Recombinant human endostatin suppresses mouse osteoclast formation by inhibiting the NF- κ B and MAPKs signaling pathways[J]. Front Pharmacol, 2016, 7: 145.
- [18] ATEEQ H, ZIA A, HUSAIN Q, et al. Effect of inflammation on bones in diabetic patients with periodontitis via RANKL/OPG system-A review[J]. J Diabetes Metab Disord, 2022, 21(1): 1003-1009.
- [19] NANJUNDAIAH S M, VENKATESHA S H, YU H, et al. Celastrol and its bioactive celastrol protect against bone damage in autoimmune arthritis by modulating osteoimmune cross-talk[J]. J Biol Chem, 2012, 287(26): 22216-22226.
- [20] MKHIZE B C, MOSILI P, NGUBANE P S, et al. The relationship between renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) activity, osteoporosis and estrogen deficiency in type 2 diabetes [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(15): 11963.
- [21] YAN H, YANG W, ZHOU F, et al. Estrogen Improves Insulin Sensitivity and Suppresses Gluconeogenesis via the Transcription Factor Foxo1[J]. Diabetes, 2019, 68(2): 291-304.
- [22] YU T, LIU X, JIANG M, et al. Cucumber seed polypeptides regulate RANKL-induced osteoclastogenesis through OPG/RANKL/RANK and NF- κ B[J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2024, 60(1): 54-66.
- [23] ZHAO M H, MEI F F, LU J F, et al. Gadus morhua eggs sialoglycoprotein prevent estrogen deficiency-induced high bone turnover by controlling OPG/RANKL/TRAF6 pathway and serum metabolism[J]. Front Nutr, 2022, 9: 871521.
- [24] 许彤彤. 载 PTH(1-34)和辛伐他汀的 PLA/GelMA 联合给药体系对骨质疏松性骨缺损原位成骨作用的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2024.
- [25] WEIN M N. Parathyroid hormone signaling in osteocytes[J]. JBMR Plus, 2018, 2(1): 22-30.
- [26] BACEVIC M, BRKOVIC B, ALBERT A, et al. Does oxidative stress play a role in altered characteristics of diabetic bone? A systematic review[J]. Calcif Tissue Int, 2017, 101(6): 553-563.
- [27] ZINNIA M A, KHADEMUL ISLAM A B M M. Fenugreek steroidal saponins hinder osteoclastogenic bone resorption by targeting CSF-1R which diminishes the RANKL/OPG ratio[J]. Int J Biol Macromol, 2021, 186: 351-364.
- [28] QU B, GONG K, YANG H S, et al. SIRT1 suppresses high glucose and palmitate-induced osteoclast differentiation via deacetylating p66Shc[J]. Mol Cell Endocrinol, 2018, 474: 97-104.
- [29] CANNATA-ANDÍA J B, CARRILLO-LÓPEZ N, MESSINA O D, et al. Pathophysiology of vascular calcification and bone loss: linked disorders of ageing[J]. Nutrients, 2021, 13(11): 3835.
- [30] 王世坤, 杨东元, 卜寒梅, 等. 基于 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制膝骨性关节炎 MMP-13 表达的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(16): 4081-4085.
- [31] TAKAHARA S, LEE S Y, IWAKURA T, et al. Altered expression of microRNA during fracture healing in diabetic rats[J]. Bone Joint Res, 2018, 7(2): 139-147.

- [32] LU J Q, YU N J, LIU Q, et al. Periodontal ligament stem cell exosomes key to regulate periodontal regeneration by miR-31-5p in mice model[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 5327-5342.
- [33] ZHANG Y, JIANG Y, LUO Y, et al. Interference of miR-212 and miR-384 promotes osteogenic differentiation via targeting RUNX2 in osteoporosis[J]. *Exp Mol Pathol*, 2020, 113: 104366.
- [34] JIA E T, ZHU H Q, GENG H L, et al. The inhibition of osteoblast viability by monosodium urate crystal-stimulated neutrophil-derived exosomes[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 809586.
- [35] WANG Y X, LI X, ZHOU S J, et al. MCU inhibitor ruthenium red alleviates the osteoclastogenesis and ovariectomized osteoporosis via suppressing RANKL-induced ROS production and *NFATC1* activation through P38 MAPK signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 7727006.
- [36] WONG S K, CHIN K Y, IMA-NIRWANA S. Berberine and musculoskeletal disorders: the therapeutic potential and underlying molecular mechanisms[J]. *Phytomedicine*, 2020, 73: 152892.
- [37] SALVADORI L, BELLADONNA M L, CASTIGLIONI B, et al. KYMASIN UP natural product inhibits osteoclastogenesis and improves osteoblast activity by modulating Src and p38 MAPK[J]. *Nutrients*, 2022, 14(15): 3053.
- [38] MA Y G, RAN D, ZHAO H Y, et al. The effect of P2X7R-mediated Ca^{2+} and MAPK signaling in OPG-induced duck embryo osteoclasts differentiation and adhesive structure damage[J]. *Life Sci*, 2022, 293: 120337.
- [39] MA Y G, SHI X N, ZHAO H Y, et al. Potential mechanisms of osteoprotegerin-induced damage to osteoclast adhesion structures via P2X7R-mediated MAPK signaling[J]. *Int J Mol Med*, 2022, 49(5): 59.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 马兰, 王晓晖, 周小青, 等. OPG-RANKL-RANK 轴介导 P38 MAPK 信号通路调控破骨细胞在糖尿病性骨质疏松症中的作用研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(1): 47-53.

Cite this article as: MA L, WANG X H, ZHOU X Q, et al. Research progress on the role of the OPG-RANKL-RANK axis in regulating osteoclasts in diabetic osteoporosis via the P38 MAPK signaling pathway[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(1): 47-53.