

骨质疏松症的病理基础及治疗进展

范旗^{1,2}, 马辰希^{1,2}, 董忠^{2*}

(1. 福建中医药大学, 福建 福州 350122;
2. 福建中医药大学附属第二人民医院, 福建 福州 350003)

【摘要】 骨质疏松症是一种以骨量减少和骨微结构退化为特征的代谢性骨病, 其本质为骨骼重塑失衡引起的病理性骨量减少, 并以破骨细胞介导的骨吸收作用大于成骨细胞介导的骨形成作用为主要特征。本文系统综述了骨质疏松症的病理生理学机制, 重点探讨了调控成骨细胞、破骨细胞及间充质干细胞活性的关键信号通路, 以及现有的药物及治疗策略。本综述旨在为临床医生和研究人员提供骨质疏松发病机制与药物治疗机制的深入解析, 以支持循证医学决策, 改善患者治疗结局。

【关键词】 骨质疏松症; 骨骼重塑; 抗骨吸收药物; 促骨形成药物

中图分类号: R681

文献标识码: A

文章编号: 2096-8965 (2025) 04-0050-10

Pathological basis and therapeutic advances of osteoporosis

Fan Qi^{1,2}, Ma Chenxi^{1,2}, Dong Zhong^{2*}

(1. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, Fujian, China;
2. The Second Affiliated Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, Fujian, China)

【Abstract】 Osteoporosis is a metabolic bone disease characterized by decreased bone mass and deterioration of bone microarchitecture. Its essence is pathological bone loss caused by an imbalance in bone remodeling, marked by osteoclast-mediated bone resorption exceeding osteoblast-mediated bone formation. This article systematically reviews the pathophysiological mechanisms of osteoporosis, focusing on key signaling pathways regulating the activity of osteoblasts, osteoclasts, and mesenchymal stem cells, and provides a detailed overview of current drugs and therapeutic strategies. This review aims to offer clinicians and researchers an in-depth analysis of the pathogenesis of osteoporosis and the mechanisms of drug therapy, to support evidence-based medical decisions and improve patient outcomes.

【Keywords】 Osteoporosis; Bone remodeling; Antiresorptive drugs; Anabolic drugs

骨质疏松症是最常见的代谢紊乱性骨病, 其特点是单位体积的骨量减少, 从而增加骨折和骨脆弱的风险, 其病因包括骨形成减少和骨吸收增加, 导

致异常的骨重塑^[1]。随着人口老龄化的加剧, 骨质疏松症的发病率逐年上升, 已成为全球性的公共健康问题^[2]。全球每年估计有 7 500 万人受到骨质疏

收稿日期: 2025-09-24; 修回日期: 2025-11-15

基金项目: 福建省自然科学基金项目 (2018J01320); 福建省卫生健康科技计划项目 (2023CXA047); 福建省中医药科研课题 (2017FJZYJC202); 福建中医药大学科教融合“揭榜挂帅”专项项目 (XB2024290)

通信作者: 董 忠 (1968-), 男, 福建福州人, 主任医师, 副教授, 主要从事骨伤疾病的临床研究, E-mail: dzhong2005@163.com

松症的影响^[3]。预测到2050年, 亚洲骨质疏松性骨折的患病人数将占全球的50%^[4]。骨重塑是一个持续的形成和降解循环, 它为骨骼提供形状, 并将血液中的钙保持在健康水平。因此, 在药物治疗骨质疏松症方面, 主要分为抗骨吸收剂与合成代谢剂两大类, 分别以破骨细胞活性的抑制和成骨细胞功能的促进为核心靶点, 通常联合应用钙、维生素D等营养补充干预。尽管如此, 目前仍存在部分患者疗效不佳、药物不良反应及停药反弹等现象, 凸显了对骨质疏松分子机制深入探索和个体化治疗策略制定的重要性。本综述旨在阐明骨质疏松症发病的病理基础, 分析其发病机制的分子和细胞过程。同时对当前骨质疏松症的治疗手段进行综述, 分析这些治疗药物的作用机制, 为临床用药提供参考。

1 骨骼重塑

1.1 骨骼重塑参与的细胞

骨重塑过程主要由3种细胞类型控制, 成骨细胞促进骨形成, 骨细胞维持骨骼稳态, 破骨细胞负责骨吸收, 除此之外还有调节骨形成和吸收的先天和适应性免疫细胞^[5]。骨重塑的最前沿是成骨细胞, 负责合成和沉积形成新的骨组织。而成骨细胞源自间充质干细胞, 具有产生和组织形成骨骼的细胞外基质 (Extracellular Matrix, ECM) 的卓越能力。它们分泌胶原蛋白, 这是骨骼中的主要结构蛋白, 利用钙和磷酸盐促进ECM的矿化, 从而形成坚硬、钙化的骨基质。成骨细胞还产生多种生长因子, 包括转化生长因子- β (Transforming Growth Factor- β , TGF- β) 和胰岛素样生长因子 (Insulin-like Growth Factor, IGF), 刺激骨的形成^[6]。成骨细胞分化受Runt相关转录因子2 (Runt-related Transcription Factor 2, Runx2) 和其他转录因子的调控^[7]。成骨细胞的一个子集最终分化并在骨形成过程中被类骨细胞吸收, 成为骨细胞^[8]。骨细胞位于骨基质内, 被认为是骨重塑的主要调节因子。一旦成骨细胞被矿化的ECM包围, 它们就会分化成骨细胞。骨细胞形成一个复杂的通信通道网络, 称为小管, 使它们能够感知机械应变和化学信号。通过这个网络, 骨细胞协调成骨细胞和破骨细胞的活动, 对全身和局部因素作出反应。当处于机械应力下时, 它们会产生硬化蛋白等分子, 硬化蛋白通过阻断Wnt信号传导抑制骨形成。甲状旁腺激素 (Parathyroid Hormone, PTH) 信号传导抑制硬化蛋白表达, 以解锁Wnt信号传导并实现骨的形成。成

骨细胞和骨细胞都会释放成骨因子, 如核因子 κ B受体活化因子配体 (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand, RANKL) 和巨噬细胞集落刺激因子-1, 以响应刺激引起骨重塑^[9]。骨细胞还参与钙稳态, 确保骨组织内的最佳矿化^[10]。成骨细胞构建骨骼, 而破骨细胞则执行骨吸收的基本任务。这些多核细胞源自单核细胞/巨噬细胞谱系, 具有降解骨组织的独特能力。破骨细胞受多种因素调节, 包括RANKL和巨噬细胞集落刺激因子, 后者诱导破骨细胞的形成和激活。先天免疫细胞主要是多形核中性粒细胞 (Polymorphonuclear Leukocytes, PMNs) 和单核细胞/巨噬细胞。它们与适应性免疫细胞一起影响炎症反应期间的骨吸收。PMNs产生膜结合的RANKL和炎症细胞因子, 例如TNF- α 、IL-1 β 和IL-6。M1和M2巨噬细胞是炎症表型^[11]。M1释放细胞因子, 包括IL-1 β 、TNF- α 和RANKL, 而M2释放抗炎介质, 如IL-4和IL-10。活化的B细胞和T细胞产生细胞因子和RANKL, 它们通常会刺激破骨细胞生成 (见图1)。

1.2 骨重塑的调节通路

1.2.1 RANK/RANKL/OPG 信号通路

骨重塑基本多细胞单位 (Basic Multicellular Unit, BMU) 中, RANKL与骨保护素 (Osteoprotegerin, OPG) 的表达呈时空分离: 成骨前体细胞早期分泌RANKL, 驱动破骨细胞分化; 成熟成骨细胞/骨细胞则上调OPG, 限制骨吸收范围。机械卸载诱导骨细胞突触减少, Sost蛋白下调, RANKL/OPG比值升高, 破骨活性增强; 而机械加载通过YAP/TAZ- β -连环蛋白 (β -catenin) 轴抑制RANKL, 促进OPG, 实现骨量增益。雌激素缺失状态下, 骨髓间充质干细胞向脂肪细胞倾斜, RANKL表达增加, OPG下降, 导致绝经后骨质疏松高转换表型^[12] (见图2)。

1.2.2 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt信号通路在骨骼系统的发生与维持中扮演着核心调控角色, 广泛参与胚胎期骨骼模式形成、胎儿骨骼发育以及成年期骨重塑过程。其中, 经典Wnt/ β -连环蛋白通路对成骨细胞分化和矿化具有特异性促进作用, 其下游关键因子包括Frizzled-2、Runx2、Axin2及 β -catenin等。多种Wnt蛋白可与细胞膜上的Frizzled受体及LRP5/6共受体结合, 从而启动经典的Wnt/ β -catenin信号转导^[13]。该激活过程导致糖原合成酶激酶3 β 受到抑制, 进而使Axin2功能上调, 最终阻止 β -catenin发生磷酸化与降解^[14]。未被降解的 β -catenin在胞质中积累并转位至

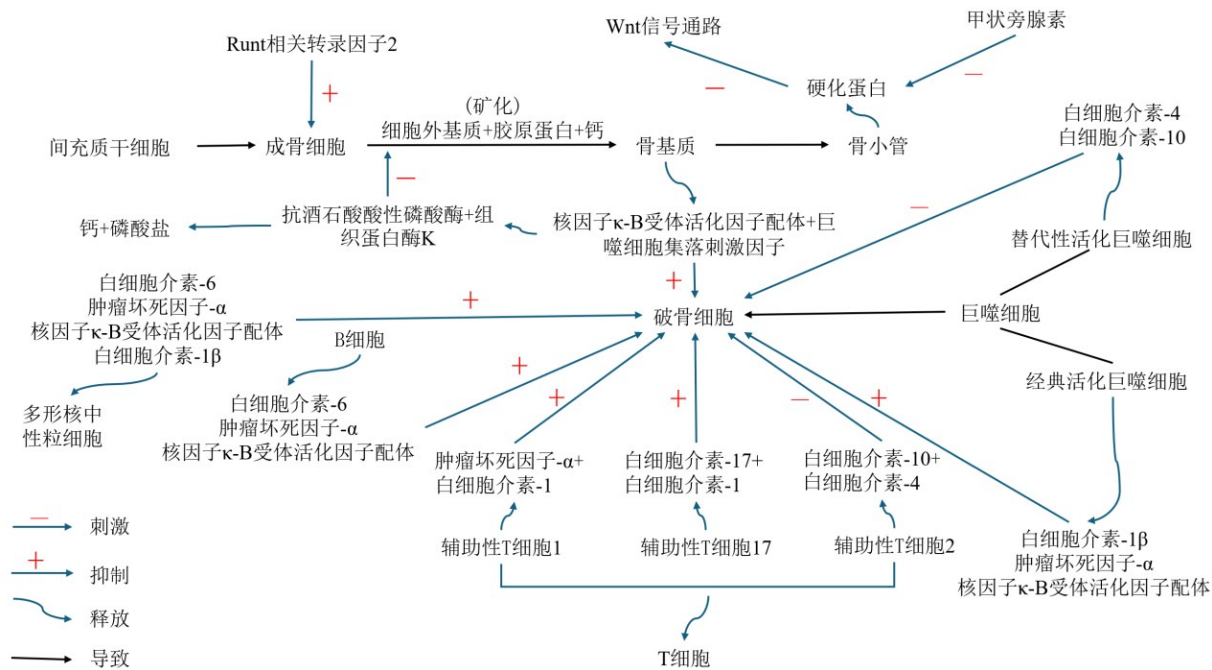


图1 调节骨重塑的细胞机制
Figure 1 Cellular mechanisms of bone remodeling regulation

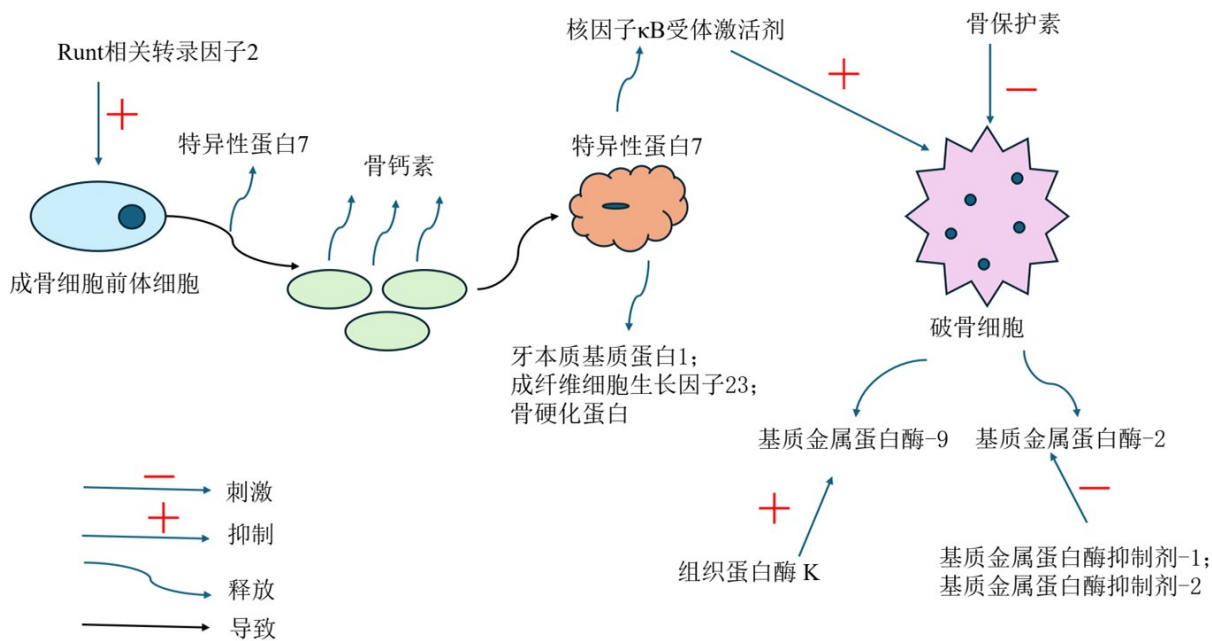


图2 RANK/RANKL/OPG 信号通路的传导
Figure 2 Signal transduction of RANK/RANKL/OPG signaling pathway

细胞核，通过与T细胞因子/淋巴增强因子、T-box 转录因子5、缺氧诱导因子-1 α 等转录因子结合，调控成骨相关靶基因的表达。此外， β -catenin 还可通过促进成骨细胞合成OPG，间接调控RANK/RANKL/OPG系统，从而抑制破骨细胞分化和骨吸收活动^[15]。因此，激活经典Wnt信号通路既能增强骨形成，又可抑制骨吸收，在维持骨稳态中发挥双重作用。基于这一机制，Wnt/ β -catenin信号通路已成为骨质疏松症治疗的重要靶点。

1.2.3 Jagged1/Notch1 信号通路

在成骨细胞中，Jagged1/Notch1信号通路通过调节基质细胞中RANKL与OPG的表达比例，并直接抑制破骨细胞祖细胞的增殖与分化，从而间接调控破骨细胞生成过程^[16]。该通路的激活依赖于Jagged1蛋白——一种分子量约为180 kDa的I型跨膜糖蛋白。其胞外区包含一个高度保守的 δ /锯齿状/Lag-2 (DSL) 结构域，该结构域是与Notch受体结合并启动信号转导必需的功能区域^[17]。

Jagged1/Notch1 信号不仅参与调控细胞的增殖与分化进程, 还在决定细胞命运中发挥关键作用。值得注意的是, 该通路的激活通常依赖于细胞间的直接接触, 这一机制强调了微环境局部信号传递在 Notch 功能中的重要性。然而, 目前尚无针对 Jagged1/Notch1 信号通路的临床治疗方法。因此, 需要进一步研究寻找可能在 Jagged1/Notch1 信号通路治疗骨质疏松症中发挥作用的药物。

1.2.4 PTH 信号传导

内源性 PTH 的分泌水平在整个生命周期中通常呈逐渐上升趋势。在生理条件下, PTH 通过促进肠道对钙的吸收以及增强肾小管对钙的重吸收, 应对血液钙水平的下降。此外, PTH 还可通过刺激骨吸收, 促使钙从骨骼中释放^[18]。PTH 与成骨细胞表面的 PTH1 型受体 (Parathyroid Hormone 1 Receptor, PTH1R) 结合后, 可激活下游信号通路, 导致 RANKL 表达上调, 同时 OPG 表达下调, 从而促进破骨细胞生成并加速骨吸收过程^[19]。然而, PTH 在骨重塑中也表现出显著的合成代谢效应: 它能够刺激成骨细胞增殖与分化, 抑制成骨细胞凋亡, 并促进骨细胞分泌 Wnt 信号分子。但老年时期持续升高的 PTH 水平通常与骨吸收增强相关, 进而对骨骼结构产生不利影响。

1.2.5 促炎因子复合物网络

骨重塑是通过细胞因子复合网络介导的。促进破骨细胞形成的细胞因子, 包括 IL-31、IL-6、IL-17、TNF- α 和 IFN- γ , 可抑制成骨细胞增殖和分化。其他细胞因子, 包括 IL-10、IL-12、IL-4 和 IL-33, 可抑制破骨细胞生成并刺激成骨功能^[20]。Th1 和 Th17 细胞因子均具有促进破骨细胞形成作用, 而 Th2 细胞因子 (如 IL-33、IL-10 和 IL-4) 具有抗破骨细胞作用^[21]。Fischer 等^[22]发现绝经后的骨质疏松症患者炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平升高, 并且 IL-1 β 与骨吸收活性呈正相关关系。

1.2.6 犬尿氨酸途径

犬尿氨酸为色氨酸的代谢物, 犬尿氨酸通路是骨质疏松症的一种新治疗靶点, 通路代谢物随着年龄的增长而积累, 影响骨祖细胞向成骨细胞的分化, 导致抗酒石酸酸性磷酸酶 5B 和 RANKL 等骨吸收标志物增加, 但不影响 OPG 和骨特异性碱性磷酸酶以及老年人的骨脆性^[23]。众多临床研究也进一步证实了犬尿氨酸与骨代谢之间的关系, 研究发现骨髓液中的犬尿氨酸水平与年龄呈正相关关系, 随着年龄的增长, 血清中破骨标志物的水平也在上升^[24-25]。

2 药物治疗

2.1 抗吸收剂

2.1.1 双膦酸盐

双膦酸盐分为两种类型: 非含氮组和含氮组。非含氮基团, 包括氯膦酸盐、依替膦酸盐和替鲁膦酸盐, 抑制破骨细胞中的线粒体 ATP 转位酶, 并导致破骨细胞凋亡^[26]。双膦酸盐是抗骨吸收药物 (如伊班膦酸盐、阿仑膦酸盐、唑来膦酸和利塞膦酸盐), 被列为骨质疏松症的一线治疗干预措施^[27]。双膦酸盐是焦膦酸盐类似物, 具有 P-C-P 键, 具有与骨表面羟基磷灰石的结合能力。破骨细胞吸收骨基质, 而双膦酸盐会降低破骨细胞产生褶皱边界和释放骨吸收所需质子的能力, 诱导破骨细胞凋亡, 使骨质流失减少和骨密度增加^[28]。

2.1.2 雌激素替代疗法

内源性雌激素对维持骨量具有重要作用, 绝经后雌激素缺乏可导致骨量迅速流失。雌激素主要通过雌激素受体 α (Estrogen Receptor α , ER α) 发挥抗骨吸收作用, 包括诱导破骨细胞凋亡、抑制成骨细胞及骨细胞凋亡^[29]。其分子机制涉及 ER α 复合物转入细胞核后促进死亡因子 FasL 转录, 进而激活 caspase-8 介导的凋亡途径。同时, 雌激素还能抑制 RANKL 并促进 OPG 表达, 进一步抑制破骨细胞生成^[30]。ER α 在成骨谱系细胞中的表达具有阶段特异性, 缺失 ER α 可抑制成骨祖细胞增殖与分化, 该过程部分经由 Wnt/ β -catenin 信号通路介导^[31], 但在成熟骨细胞中缺失 ER α 对骨量影响不明显。

激素治疗方面, 子宫切除术后需要激素治疗的女性使用单雌激素替代治疗, 但对于子宫仍然完整的女性, 建议使用孕激素-雌激素联合治疗, 以避免对子宫内膜的负面影响^[32]。

2.1.3 降钙素

降钙素是由甲状腺 C 细胞分泌的一种肽类激素, 其主要生理功能包括抑制小肠和肾脏对钙的重吸收, 并促进钙在骨骼中的沉积, 从而增加骨钙储存^[33]。沉积的钙与磷酸盐结合形成羟基磷灰石, 维持骨骼的机械强度和硬度。在分子机制层面, 降钙素可刺激破骨细胞中 Wnt10b 的表达, 进而促进骨的形成^[34]。Xie 等^[35]的研究发现降钙素与其受体结合后, 可激活 cAMP/PKA-CREB 信号通路, 抑制破骨细胞的运动与骨吸收功能, 并阻遏破骨前体细胞成熟, 从而减少骨质流失。Kilinc 等^[36]发现降钙素可通过调节血清素能系统、钠通道功能及改善微循环等多途径发挥镇痛作用。降钙素在钙稳态调节

中所发挥的机制与PTH作用相反, PTH升高血钙, 而降钙素则会降低血钙的水平^[37]。低钙血症的发生与其抑制肠钙吸收和肾钙重吸收、同时促进骨钙沉积的综合效应有关^[37]。因此, 临床使用中需密切监测血钙水平, 并可联用维生素D以预防低钙血症。

2.1.4 抗RANKL抗体

RANKL通路的发现及其功能阐明, 是现代骨生物学研究的重大突破, 显著深化了人类对骨代谢分子调控机制的理解^[38]。RANKL属于肿瘤坏死因子超家族成员, 是一种以可溶性或膜结合形式存在的糖蛋白, 主要由骨组织中的成骨细胞和破骨细胞表达。其在骨微环境中的核心功能是通过与破骨细胞前体及成熟破骨细胞表面的受体RANK相结合, 激活下游信号通路, 从而高效促进破骨细胞的分化、活化、存活及其骨吸收功能^[39]。OPG作为该通路的天然诱饵受体, 可通过竞争性结合RANKL, 有效阻断RANKL-RANK相互作用, 进而负向调控骨吸收过程。RANKL/OPG比值构成了骨重塑稳态的一个关键分子开关, 其失衡与多种骨质流失性疾病密切相关^[39]。鉴于RANKL在破骨细胞活化中的高效作用, 一经发现即迅速成为治疗骨质疏松症的重要分子靶点。地舒单抗 (Denosumab) 作为首个靶向RANKL的全人源单克隆抗体, 是目前FDA批准的唯一用于骨质疏松症治疗的RANKL特异性拮抗剂, 代表了一类创新的生物制剂疗法^[40]。该药物通过高亲和力、特异性地中和RANKL, 有效抑制破骨细胞介导的骨吸收, 从而增加骨密度并降低骨折风险。自首次获批用于绝经后骨质疏松症治疗后, 其适应症已进一步扩展至男性骨质疏松症、芳香化酶抑制剂相关骨丢失以及糖皮质激素诱导的骨质疏松症等多个领域^[41], 体现了其广泛的临床适用性和重要的治疗价值。

2.2 合成代谢物

2.2.1 PTH

PTH通过促进骨吸收和增加破骨细胞活性来增加血清钙水平, 最终将钙从骨骼释放到血液中^[42]。特立帕肽 (PTH1-34) 被称为PTH类似物, 由PTH的前34个N端氨基酸组成。已知连续给药PTH1-34具有分解代谢作用, 而间歇性给药对骨骼有合成代谢作用^[43]。研究发现, 只有当其受体持续活跃时, 它才会发挥增加骨重塑的功能^[44]。PTH1R是一种在成骨细胞中发现的G蛋白偶联受体, 可调节PTH功能。当PTH1R被激活时, 它会刺激多种G蛋白偶联受体相关信号传导, 包括PLC/PKC、cAMP/PKA和细胞外调节蛋白激酶 (Extracellular Signal-

Regulated Kinases, ERKs), 从而导致骨重塑增加。

2.2.2 抗硬化蛋白抗体

硬化蛋白是一种骨细胞分泌的糖蛋白, 可抑制经典Wnt信号通路, 并可作为骨形态发生蛋白-7的拮抗剂^[45]。抗硬化蛋白抗体疗法从Wnt信号通路中去除硬化蛋白, 激活典型的Wnt信号通路, 导致骨形成增加并减少骨吸收^[44]。骨质疏松症已用多种抗硬化蛋白抗体治疗, 例如罗莫佐单抗通过调节Wnt通路增加骨形成, 减少骨吸收, 同时也会增加RANKL的产生^[46]。

2.2.3 雷奈酸锶

钙感应受体 (Calcium-Sensing Receptors, CaSRs) 位于甲状旁腺、成骨细胞和破骨细胞中^[47]。阻断甲状旁腺中的CaSRs会刺激PTH分泌和激活骨细胞上的PTH受体, 从而增加骨密度^[47]。CaSRs在成骨细胞中的激活对骨形成具有潜在调控作用, 这一过程与细胞外钙浓度的动态调控密切相关^[48]。作为骨代谢微环境中的关键信号分子, 成骨细胞与破骨细胞表面的CaSRs均以细胞外钙浓度为核心理调控靶点, 通过感知钙浓度变化启动下游信号通路级联反应, 进而实现对骨形成与骨吸收平衡的精准调控。当细胞外钙浓度升高时, 成骨细胞表面的CaSR被特异性激活, 可同步调控多条信号通路的活化状态, 包括蛋白激酶C、磷脂酶C、c-Jun氨基末端激酶、ERK、PKA及cAMP等^[49]。其中, ERK信号通路的持续激活可显著促进成骨细胞的增殖活性, 而AKT信号通路的活化则通过抑制凋亡相关蛋白的表达, 有效降低成骨细胞的凋亡率, 两者协同维持成骨细胞群体的稳定增殖与功能活性^[49]。除直接调控信号通路外, 高细胞外钙浓度还可通过CaSR介导的转录调控作用, 促进成骨细胞分泌IGF-1和IGF-2。上述生长因子可进一步上调前列腺素E2及环氧合酶2的表达水平, 通过旁分泌/自分泌途径形成级联放大效应, 持续增强成骨细胞的增殖与分化能力^[50]。值得注意的是, CaSRs的激活对破骨细胞呈现出与成骨细胞相反的调控效应: 破骨细胞表面的CaSRs被高浓度细胞外钙激活后, 可特异性启动PLC-NF- κ B信号通路, 该通路的活化可直接诱导破骨细胞进入凋亡程序, 从而抑制骨吸收过程^[51]。雷奈酸锶作为治疗骨质疏松症的二线药物, 通过CaSRs进入成骨细胞和破骨细胞, 其作用与钙相同, 促进成骨细胞增殖和分化, 并进一步通过成骨细胞激活OPG的产生, 降低破骨细胞活性^[52]。

2.3 营养补充剂

2.3.1 钙

钙是维持骨骼健康的关键矿物质,然而在临床中发现老年骨质疏松患者在日常饮食中常常钙摄入不足。低血清钙水平会刺激PTH分泌增加,进而促进骨转换速率上升,加速骨丢失。相反,补充钙剂可抑制PTH分泌,从而减少骨吸收^[53]。钙补充剂主要适用于继发性甲状旁腺功能亢进或明确与钙缺乏相关的骨质疏松患者。在临床实践中,钙常与抗RANKL药物或双膦酸盐类药物联合使用,以增强抗骨质疏松疗效。然而,钙是一种具有吸收阈值的矿物质,过量摄入部分将被排出体外,因此超出生理剂量的补充并不能带来额外的骨骼益处。钙与维生素D联合补充可更有效改善骨骼状态。一项Meta分析表明,两者联合使用可降低15%的骨质疏松相关骨折相对风险^[54]。Shuid等^[55]研究发现对骨质疏松性骨折模型大鼠补充钙剂会加速骨折的愈合,但对骨强度本身的提升作用有限。然而,钙剂的补充也存在一定的不良反应,最常见副作用包括胃肠道不适^[53]。与维生素D联用时还可能引起高钙血症,因此建议在联合用药期间监测血钙水平。此外,钙与维生素D联合使用可能增加尿路结石的发生风险,但单独补钙并未显示该效应。钙补充在预防骨质疏松性骨折方面效果有限,严重不良反应风险较低,需注意合理使用。

2.3.2 维生素D

维生素D促进肠道对钙、磷酸盐和镁的摄入,对构建和维持骨骼强度至关重要^[56]。维生素D主要包括两种同效形式:植物来源的麦角钙化醇(Ergocalciferol,维生素D₂)与皮肤中7-脱氢胆固醇经日光紫外线B(290~315 nm)照射后内源合成、并可从动物性食物摄取的胆钙化醇(Cholecalciferol,维生素D₃)。维生素D₃被认为是最关键的维生素D类型,摄入维生素D₃的最终产物是骨化三醇的活性形式,它与肠道、肾脏、甲状旁腺和骨骼中的维生素D受体结合,导致血清钙水平升高^[57]。维生素D缺乏的风险随着年龄的增长而增加,因为通过皮肤产生维生素D的能力降低。同时,维生素D缺乏可能导致II型肌纤维萎缩,增加骨折的可能性和跌倒倾向^[58]。

2.4 促炎因子复合网络抑制剂

2.4.1 TNF- α 抑制剂

TNF- α 阻断会抑制炎症诱发骨质疏松症的全身性骨质流失^[59]。英夫利昔单抗是一种TNF- α 拮抗剂,在多项临床研究中显示出自相矛盾的结果。一

项临床研究报告,英夫利昔单抗在治疗第6周刺激骨形成标志物I型胶原前肽和骨钙素N-前肽,并抑制I型胶原C端交联端肽^[60]。一项研究发现,英夫利昔单抗治疗1年后,I型胶原交联羧基端肽水平显著降低,骨钙素水平显著升高^[61]。另一项针对临床的研究报告,英夫利昔单抗治疗1年后,髌关节和腰椎骨密度无明显变化^[62]。一般来说,英夫利昔单抗治疗会导致血清水平发生骨吸收和形成标志物的变化,从而改善骨重塑。

2.4.2 IL-6抑制剂

IL-6抑制剂对炎症诱发的骨质疏松症中的破骨细胞活性具有抑制作用,从而影响骨量。一项长期临床试验发现,托珠单抗治疗2年可增加股骨颈骨密度,但治疗不会引起腰椎骨密度的任何变化。托珠单抗治疗会导致胶原交联羧基端肽降低,而骨钙素或I型胶原前肽没有变化^[63]。一般来说,托珠单抗可以减少炎症性骨质疏松症的骨吸收标志物,并在治疗持续2年后改善骨量。

目前治疗骨质疏松症常见的药物及其作用机制见表1。

3 小结

骨质疏松症作为一种以骨量减少和骨微结构退化为核心特征的代谢性骨病,其发生发展与骨重塑过程中多细胞、多通路的精密调控密切相关。本文系统综述了骨质疏松症的病理生理机制,重点剖析了RANK/RANKL/OPG、Wnt/ β -catenin、Jagged1/Notch1等关键信号通路在成骨-破骨细胞偶联及骨稳态维持中的核心作用,并探讨了PTH信号、促炎因子网络及犬尿氨酸代谢途径在骨代谢调控中的新兴角色。在治疗策略方面,目前骨质疏松的药物干预主要围绕“抗骨吸收”与“促进骨形成”两大方向展开。抗吸收药物如双膦酸盐类、RANKL抑制剂地舒单抗等,通过抑制破骨细胞活性有效减缓骨丢失;合成代谢药物如PTH类似物特立帕肽及抗硬化蛋白抗体罗莫佐单抗,则直接促进成骨细胞活性,增强骨形成。此外,钙剂、维生素D等基础营养补充在整体管理策略中仍具重要地位,尤其在改善继发性甲状旁腺功能亢进及维持基本骨矿物质平衡方面不可或缺。

值得注意的是,骨质疏松的发病具有高度异质性,涉及免疫、内分泌、代谢与机械信号等多系统交互作用,因此临床治疗需重视个体化策略。尽管现有药物疗效显著,仍存在停药后骨转换反弹、长

表 1 骨质疏松症治疗药物及其作用机制

Table 1 Pharmacological agents for osteoporosis treatment and their mechanisms of action

代表药品名称		药物类别	作用机制
双磷酸盐类	伊班膦酸盐、阿仑膦酸盐、唑来膦酸、利塞膦酸盐 ^[27]	抗吸收药物	诱导破骨细胞死亡，抑制破骨细胞释放质子 ^[28]
ERT/HRT	雌激素/孕激素-雌激素	抗吸收药物	诱导破骨细胞死亡，减少成骨细胞和骨细胞的细胞凋亡 ^[30] 。抑制 RANKL 并促进 OPG 的合成 ^[31] 。刺激 Wnt/ β -连环蛋白通路信号传导 ^[32]
降血钙素	降钙素	抗吸收药物	增加骨骼对钙的吸收。刺激破骨细胞中的 Wnt10b，导致骨形成诱导 ^[33] 。限制破骨细胞的运动和通过转录调节吸收骨的能力 ^[34] 。抑制破骨细胞前体的成熟，从而抑制骨质流失 ^[35]
抗 RANKL 抗体	地舒单抗	抗吸收药物	阻断 RANKL 通路 ^[41]
甲状旁腺素	特立帕肽	合成代谢药物	抑制硬化蛋白并刺激 Wnt 信号通路，促进成骨细胞增殖和分化 ^[44]
抗硬化蛋白抗体	罗莫佐单抗	合成代谢药物	激活经典 Wnt 信号通路，增加骨形成，减少骨吸收 ^[46]
雷奈酸锶	雷奈酸锶	合成代谢和抗吸收药物	刺激 ERK 信号传导改善成骨细胞增殖，AKT 信号传导减少成骨细胞凋亡 ^[49] 。刺激 IGF-1 和 IGF-2，刺激成骨细胞增殖和分化 ^[50] 。激活 OPG，直接增加破骨细胞的细胞凋亡和成骨细胞的增殖和分化 ^[51]
钙	钙	营养摄入；抗吸收药物	降低 PTH 分泌 ^[53]
维生素 D	维生素 D	营养摄入；抗吸收药物	促进肠道钙的摄入 ^[57]
TNF- α 抑制剂	英夫利昔单抗	抗吸收药物	影响血清水平改变，导致骨吸收和形成标志物，但需要进一步研究 ^[61-62]
IL-6 抑制剂	托珠单抗	抗吸收药物	刺激 PINP（一种骨形成标志物），并抑制 I 型胶原交联羧基端肽和 I 型胶原 C 端交联端肽（骨吸收标志物） ^[60-61]

ERT: 雌激素替代治疗, Estrogen Replacement Therapy; HRT: 激素替代治疗, Hormone Replacement Therapy; Wnt/ β -连环蛋白通路: 经典 Wnt/ β -连环蛋白信号通路, Wingless/Integrated- β -catenin Pathway; OPG: 骨保护素, Osteoprotegerin; Wnt10b: Wnt 家族成员 10b, Wingless-type MMTV integration site family, member 10b; RANKL: 核因子 κ B 受体致活剂, Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand; ERK: 细胞外调节蛋白激酶, Extracellular Signal-Regulated Kinase; AKT: 蛋白激酶 B, Protein Kinase B; IGF-1: 胰岛素样生长因子-1, Insulin-like Growth Factor 1; IGF-2: 胰岛素样生长因子-2, Insulin-like Growth Factor 2; PTH: 甲状旁腺素, Parathyroid Hormone; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α , Tumor Necrosis Factor- α ; IL-6: 白细胞介素-6, Interleukin-6; PINP: I 型原胶原 N 端前肽, Type I Procollagen N-terminal Peptide。

期用药安全性及患者治疗依从性等挑战。目前一些药用植物在治疗骨质疏松症方面显示出巨大的潜力，比如 Labisiapumila（在马来西亚也称为 Kacip Fatimah）引起了人们的极大兴趣，同时也有人提出山柰酚抗骨质疏松作用的一些基本机制。新兴的干细胞疗法具有潜力，但安全性和疗效仍需研究。未来应进一步聚焦于骨免疫微环境调控、药物联用协同效应及基于精准医学的分子分型治疗，从而优化临床决策，改善患者长期预后。

参考文献

[1] ZHANG W, GAO R, RONG X, et al. Immunoporosis: Role of immune system in the pathophysiology of different types of osteoporosis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 965258.

[2] LIANG H, CHEN S, SHI M, et al. Global epidemiology and burden of osteoporosis among postmenopausal women: Insights from the global burden of disease study 2021[J]. Npj Aging, 2025, 11(1): 78.

[3] FENG Q, ZHENG S, ZHENG J. The emerging role of

- microRNAs in bone remodeling and its therapeutic implications for osteoporosis[J]. Biosci Rep, 2018, 38(3): BSR20180453.
- [4] CHEUNG C L, ANG S B, CHADHA M, et al. An updated hip fracture projection in Asia: The Asian federation of osteoporosis societies study[J]. Osteoporos Sarcopenia, 2018, 4(1): 16-21.
- [5] ORIMO H, YAEHASHI Y, HOSOI T, et al. Hip fracture incidence in Japan: Estimates of new patients in 2012 and 25 - year trends[J]. Osteoporos Int, 2016, 27(5): 1777-1784.
- [6] KANG H Y, YANG K H, KIM Y N, et al. Incidence and mortality of hip fracture among the elderly population in South Korea: A population-based study using the national health insurance claims data[J]. BMC Public Health, 2010, 10: 230.
- [7] SELVAMANI V, KADIAN S, DETWILER D A, et al. Laser-assisted nanotexturing and silver immobilization on titanium implant surfaces to enhance bone cell mineralization and antimicrobial properties[J]. Langmuir, 2022, 38 (13): 4014-4027.
- [8] WANG L, YOU X, ZHANG L, et al. Mechanical regulation of bone remodeling[J]. Bone Res, 2022, 10(1): 16.
- [9] MORIISHI T, KOMORI T. Osteocytes: Their lacunocanalicular structure and mechanoresponses[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(8): 4373.
- [10] ELAHMER N R, WONG S K, MOHAMED N, et al. Mechanistic insights and therapeutic strategies in osteoporosis: A comprehensive review[J]. Biomedicines, 2024, 12(8): 1635.
- [11] SAXENA Y, ROUTH S, MUKHOPADHAYA A. Immunoporosis: Role of innate immune cells in osteoporosis [J]. Front Immunol, 2021, 12: 687037.
- [12] GLASNOVIĆ A, STOJIC M, DEŽMALJ L, et al. RANKL/RANK/OPG axis is deregulated in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients at clinical onset [J]. Neuroimmunomodulation, 2018, 25(1): 23-33.
- [13] HUA Y, YANG Y, LI Q, et al. Oligomerization of frizzled and LRP5/6 protein initiates intracellular signaling for the canonical WNT/ β -catenin pathway[J]. J Biol Chem, 2018, 293(51): 19710-19724.
- [14] FEEHAN J, AL SAEDI A, DUQUE G. Targeting fundamental aging mechanisms to treat osteoporosis[J]. Expert Opin Ther Targets, 2019, 23(12): 1031-1039.
- [15] TORTELOTE G G, REIS R R, DE ALMEIDA MENDES F, et al. Complexity of the wnt/ β -catenin pathway: Searching for an activation model[J]. Cell Signal, 2017, 40: 30-43.
- [16] PEAKE C, SHAH K, SOLAN M C. Bone metabolism and the receptor activator of nuclear factor - κ B ligand (RANKL) pathway: A comprehensive review[J]. Orthop Trauma, 2021, 35(5): 297-304.
- [17] CHENG J W, DUAN L X, YU Y, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells promote prostate cancer cell stemness via cell-cell contact to activate the Jagged1 / Notch1 pathway[J]. Cell Biosci, 2021, 11(1): 87.
- [18] 赵申, 郭一满, 杨子, 等. 间歇性注射甲状腺激素对骨质疏松骨组织血管的影响[J]. 中华老年口腔医学杂志, 2025, 23(4): 246-252.
- [19] 石敏, 黄永银, 李宏玉, 等. RANKL/RANK/OPG 信号通路与其他通路串扰在骨质疏松症中的作用[J]. 国际骨科学杂志, 2025, 46(4): 248-252.
- [20] SRIVASTAVA R K, DAR H Y, MISHRA P K. Immunoporosis: Immunology of osteoporosis-role of T cells[J]. Front Immunol, 2018, 9: 657.
- [21] AMARASEKARA D S, YUN H, KIM S, et al. Regulation of osteoclast differentiation by cytokine networks[J]. Immune Netw, 2018, 18(1): e8.
- [22] FISCHER V, HAFFNER-LUNTZER M. Interaction between bone and immune cells: Implications for postmenopausal osteoporosis[J]. Semin Cell Dev Biol, 2022, 123: 14-21.
- [23] KIM B J, HAMRICK M W, YOO H J, et al. The detrimental effects of kynurenine, a tryptophan metabolite, on human bone metabolism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(6): 2334-2342.
- [24] ZHANG X, HE Y, DING M. Simultaneous determination of tryptophan and kynurenine in plasma samples of children patients with kawasaki disease by high-performance liquid chromatography with programmed wavelength ultraviolet detection[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2009, 877(16-17): 1678-1682.
- [25] 魏伟, 陈玲, 周永进, 等. 肠道菌群介导的骨代谢失衡及中药干预研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37 (3): 465-472.
- [26] BARBOSA J S, BRAGA S S, ALMEIDA PAZ F A. Empowering the medicinal applications of bisphosphonates by unveiling their synthesis details[J]. Molecules, 2020, 25(12): 2821.
- [27] 程智玲, 李洁, 陈中沛, 等. 双膦酸盐在成人生长激素缺乏所致骨质疏松症中的作用[J]. 中南大学学报(医学版), 2024, 49(6): 839-847.
- [28] CHANGSHENG H, YUE L, WANG S, et al. Perioperative denosumab versus bisphosphonates for MIDLF surgery in patients with osteopenia: A short-term prospective cohort study[J]. Global Spine J, 2025: 21925682251372500.
- [29] LORENTZON M. Treating osteoporosis to prevent fractures: Current concepts and future developments[J]. J Intern Med, 2019, 285(4): 381-394.
- [30] KARIM K, GIRIBABU N, SALLEH N. Marantodes

- pumilum var alata (kacip fatimah) ameliorates derangement in RANK/RANKL/OPG pathway and reduces inflammation and oxidative stress in the bone of estrogen-deficient female rats with type-2 diabetes[J]. *Phytomedicine*, 2021, 91: 153677.
- [31] GENG A, WU T, CAI C, et al. A novel function of R-spondin1 in regulating estrogen receptor expression independent of wnt/ β -catenin signaling[J]. *Elife*, 2020, 9: e56434.
- [32] PAVONE V, TESTA G, GIARDINA S M C, et al. Pharmacological therapy of osteoporosis: A systematic current review of literature[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 803.
- [33] SIDDIQUI J A, PARTRIDGE N C. Physiological bone remodeling: Systemic regulation and growth factor involvement[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2016, 31(3): 233-245.
- [34] HSIAO C Y, CHEN T H, CHU T H, et al. Calcitonin induces bone formation by increasing expression of Wnt10b in osteoclasts in ovariectomy-induced osteoporotic rats[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 613.
- [35] XIE J, GUO J, KANWAL Z, et al. Calcitonin and bone physiology: In vitro, in vivo, and clinical investigations [J]. *Int J Endocrinol*, 2020, 2020: 3236828.
- [36] KILINC E, DAGISTAN Y, KUKNER A, et al. Salmon calcitonin ameliorates migraine pain through modulation of CGRP release and dural mast cell degranulation in rats [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2018, 45(6): 536-546.
- [37] GOLTZMAN D, MANNSTADT M, MARCOCCI C. Physiology of the calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis[J]. *Front Horm Res*, 2018, 50: 1-13.
- [38] IKEBUCHI Y, AOKI S, HONMA M, et al. Coupling of bone resorption and formation by RANKL reverse signalling [J]. *Nature*, 2018, 561(7722): 195-200.
- [39] PORTAL-NÚÑEZ S, MEDIERO A, ESBRI T, et al. Unexpected bone formation produced by RANKL blockade [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(10): 695-704.
- [40] KOBAYAKAWA T, MIYAZAKI A, SAITO M, et al. Denosumab versus romosozumab for postmenopausal osteoporosis treatment[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 11801.
- [41] KIM A S, TAYLOR V E, CASTRO-MARTINEZ A, et al. Early and multiple doses of zoledronate mitigates rebound bone loss following withdrawal of receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand inhibition[J]. *J Bone Miner Res*, 2025, 40(3): 413-427.
- [42] SONG L. Calcium and bone metabolism indices[J]. *Adv Clin Chem*, 2017, 82: 1-46.
- [43] BRENT M B, STOLTENBORG F E, BRÜEL A, et al. Teriparatide and abaloparatide have a similar effect on bone in mice[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 628994.
- [44] RACHNER T D, HOFBAUER L C, GÖBEL A, et al. Novel therapies in osteoporosis: PTH-related peptide analogs and inhibitors of sclerostin[J]. *J Mol Endocrinol*, 2019, 62(2): R145-R154.
- [45] PIETRZYK B, SMERTKA M, CHUDEK J. Sclerostin: Intracellular mechanisms of action and its role in the pathogenesis of skeletal and vascular disorders[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26(8): 1283-1291.
- [46] COSMAN F, CRITTENDEN D B, ADACHI J D, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(16): 1532-1543.
- [47] VAHE C, BENOMAR K, ESPIARD S, et al. Diseases associated with calcium-sensing receptor[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2017, 12(1): 19.
- [48] DIEPENHORST N A, LEACH K, KELLER A N, et al. Divergent effects of strontium and calcium-sensing receptor positive allosteric modulators (calcimimetics) on human osteoclast activity[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(21): 4095-4108.
- [49] NOH J Y, YANG Y, JUNG H. Molecular mechanisms and emerging therapeutics for osteoporosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7623.
- [50] CHEN H, HU B, LV X, et al. Prostaglandin E2 mediates sensory nerve regulation of bone homeostasis[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 181.
- [51] TUFFOUR A, KOSIBA A A, ZHANG Y, et al. Role of the calcium-sensing receptor (CaSR) in cancer metastasis to bone: Identifying a potential therapeutic target[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1875(2): 188528.
- [52] PILMANE M, SALMA-ANCANE K, LOCA D, et al. Strontium and strontium ranelate: Historical review of some of their functions[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 78: 1222-1230.
- [53] KAHWATI L C, WEBER R P, PAN H, et al. Vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults: Evidence report and systematic review for the US preventive services task force[J]. *JAMA*, 2018, 319(15): 1600-1612.
- [54] WEAVER C M, ALEXANDER D D, BOUSHEY C J, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: An updated meta-analysis from the national osteoporosis foundation[J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(1): 367-376.
- [55] SHUID A N, MOHAMAD S, MOHAMED N, et al. Effects of calcium supplements on fracture healing in a rat osteoporotic model[J]. *J Orthop Res*, 2010, 28(12): 1651-1656.
- [56] BOLLAND M J, GREY A, REID I R. Should we prescribe calcium or vitamin D supplements to treat or prevent osteoporosis?[J]. *Climacteric*, 2015, 18 (Suppl 2): 22-31.

- [57] ZHENG Y, GAO Z, SUN L, et al. Calcium and gastrointestinal disorders: Mechanistic insights and therapeutic interventions[J]. *Int J Vitam Nutr Res*, 2025, 95(5): 39241.
- [58] GIL Á, PLAZA-DIAZ J, MESA M D. Vitamin D: Classic and novel actions[J]. *Ann Nutr Metab*, 2018, 72(2): 87-95.
- [59] SAIDENBERG-KERMANAC' H N, CORRADO A, LEMEITER D, et al. TNF-alpha antibodies and osteoprotegerin decrease systemic bone loss associated with inflammation through distinct mechanisms in collagen-induced arthritis[J]. *Bone*, 2004, 35(5): 1200-1207.
- [60] POUTOGLIDOU F, POURZITAKI C, MANTHOU M E, et al. Infliximab prevents systemic bone loss and suppresses tendon inflammation in a collagen-induced arthritis rat model[J]. *Inflammopharmacology*, 2021, 29(3): 661-672.
- [61] LANGE U, TEICHMANN J, MÜLLER-LADNER U, et al. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha antibody: A prospective open-label pilot study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, 44(12): 1546-1548.
- [62] VIS M, VOSKUYL A E, WOLBINK G J, et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab[J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(2): 336-337.
- [63] CHEN Y M, CHEN H H, HUANG W N, et al. Tocilizumab potentially prevents bone loss in patients with anticitrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis[J]. *PLOS One*, 2017, 12(11): e0188454.

(上接第49页)

- response pathways, cell differentiation, and cancer[J]. *Curr Opin Oncol*, 2016, 28(1): 65-71.
- [61] TONG J, LI H, ZHANG C. Altered 5-methylcytosine modification of mRNA is involved in the pathogenesis of pre-eclampsia[J]. *J Cell Biochem*, 2023, 124(11): 1720-1733.
- [62] BALACHANDER K, PRIYADHARSINI J V, ROY A, et al. Emerging role of RNA m5C modification in cardiovascular diseases[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2023, 16(3): 598-605.
- [63] 谭璐艺, 李敏, 张文娟. 线粒体 tRNA m5C 甲基化修饰及与疾病的关联[J]. *毒理学杂志*, 2023, 37(5): 438-442.
- [64] JOBIN P G, BUTLER G S, OVERALL C M. New intracellular activities of matrix metalloproteinases shine in the moonlight[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2017, 1864(11 Pt A): 2043-2055.
- [65] LI P, HUANG D. NSUN2-mediated RNA methylation: Molecular mechanisms and clinical relevance in cancer [J]. *Cell Signal*, 2024, 123: 111375.
- [66] SHINODA S, KITAGAWA S, NAKAGAWA S, et al. Mammalian NSUN2 introduces 5-methylcytidines into mitochondrial tRNAs[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(16): 8734-8745.
- [67] LUO Y, FENG J, XU Q, et al. NSun2 deficiency protects endothelium from inflammation via mRNA methylation of ICAM-1[J]. *Circ Res*, 2016, 118(6): 944-956.
- [68] KORNACKI J, WIRSTLEIN P, WENDER-OZEGOWSKA E. Markers of endothelial injury and dysfunction in early- and late-onset preeclampsia[J]. *Life (Basel)*, 2020, 10(10): 239.
- [69] HAN C, HUANG P, LYU M, et al. Oxidative stress and preeclampsia-associated prothrombotic state[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(11): 1139.
- [70] GUERBY P, TASTA O, SWIADER A, et al. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia[J]. *Redox Biol*, 2021, 40: 101861.
- [71] HAAG S, SLOAN K E, RANJAN N, et al. NSUN3 and ABH1 modify the wobble position of mt-tRNAMet to expand codon recognition in mitochondrial translation[J]. *Embo J*, 2016, 35(19): 2104-2119.
- [72] HAN M, HUANG Q, LI X, et al. M7G-related tumor immunity: Novel insights of RNA modification and potential therapeutic targets[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(4): 1238-1255.
- [73] ZHANG M, SONG J, YUAN W, et al. Roles of RNA methylation on tumor immunity and clinical implications [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 641507.
- [74] XU C, YU X H, WANG G, et al. The m(7)G methylation modification: An emerging player of cardiovascular diseases [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 309(Pt 3): 142940.
- [75] ZHAO Y, KONG L, PEI Z, et al. m7G methyltransferase METTL1 promotes post-ischemic angiogenesis via promoting VEGFA mRNA translation[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 642080.