

# 中药抗骨质疏松作用及机制的研究进展<sup>△</sup>

张志宏<sup>1\*</sup>, 邢娜<sup>2</sup>, 彭东辉<sup>2</sup>, 王秋红<sup>1,2</sup>, 匡海学<sup>1,2#</sup>(1.广东药科大学中药学院, 广州 510006; 2.黑龙江中医药大学北药基础与应用研究省部共建教育部重点实验室/黑龙江省中药及天然药物药效物质基础研究重点实验室, 哈尔滨 150040)

中图分类号 R284;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)03-0374-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.03.21

**摘要** 目的:了解中药抗骨质疏松症(OP)作用及其机制的研究进展,为开发新型抗OP药物提供理论参考。方法:以“骨质疏松”“中药复方”“有效成分”“骨细胞”“作用机制”“Osteoporosis”“Compound Chinese medicine”“Active ingredients”“Bone cell”“Mechanism of action”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、ScienceDirect等数据库中组合检索于1980年3月—2020年8月期间发表的有关中药抗OP的相关文献,并在查阅《中国药典》、相关法规和参考书的基础上,对中药(单味中药、中药复方、中药有效成分)抗OP作用及其机制的研究进展进行归纳总结。结果与结论:本文涉及的抗OP中药包括29种单味中药和7种中药复方,其中起药效作用的成分包括中药提取物(醇提物、水提物)、黄酮类、多糖类、皂苷类、挥发油等。中药治疗OP效果明显,能够有效改善患者的骨代谢、增加其骨密度,同时改善临床症状。其主要是通过促进成骨细胞增殖分化、抑制破骨细胞形成、调节信号通路3个方面的作用机制发挥抗OP功效。

**关键词** 骨质疏松症;中药;有效成分;作用机制

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是以骨量减少、骨组织微结构破坏为特征,导致骨质脆性增加、易于骨折的一种全身性骨骼疾病<sup>[1]</sup>。其常见的致病因素有衰老、雌激素下降、营养失调、生活习惯不良和长期服用类固醇、抗癌药、利尿药等;主要表现为骨密度和骨质量的下降,其症状多为易骨折、腰背部疼痛、身长缩短、骨痛,甚至发生呼吸功能减弱的全身代谢性疾病,给患者个人和家庭带来沉重的心理和经济负担<sup>[2-3]</sup>。我国是世界上老年人口最多的国家,随着我国人口老龄化加快,OP的发病率也在逐渐上升<sup>[4]</sup>。预计到2050年,我国的OP患者将增至2亿以上<sup>[5]</sup>。因此,我国也将OP作为国家重点攻关的三大老年疾病之一<sup>[6]</sup>。

目前常用于治疗OP的化学药较多,如雌激素、选择性雌激素受体(ER)调节剂、降钙素、双膦酸盐类、甲状旁腺激素、细胞核因子κB受体活化因子配体(RANKL)、骨硬化蛋白单克隆抗体、骨硬化素抗体、选择性组织蛋白酶K抑制剂等<sup>[7-8]</sup>。经过治疗后,OP患者总体生存率有所提升。但与此同时,3级或4级不良反应(如机体内钙离子大量流失、诱发乳腺癌或心脑血管疾病、血管收缩和静脉血栓栓塞等)的发生率也相应升高;并且部分化学药的价格昂贵,给患者家庭带来了沉重的经济负担<sup>[9]</sup>。近年来,中医药治疗OP的疗效,特别是在改善患者疼痛

及增加骨密度等方面的作用逐渐得到临床认可<sup>[10-11]</sup>。不仅如此,中医药的介入可以明显减少OP治疗过程中的不良反应,提升治疗效率,改善患者生活质量<sup>[12]</sup>。

笔者基于相关研究基础,以“骨质疏松”“中药复方”“有效成分”“骨细胞”“作用机制”“Osteoporosis”“Compound Chinese medicine”“Active ingredients”“Bone cell”“Mechanism of action”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、ScienceDirect等数据库中组合检索于1980年3月—2020年8月期间发表的有关中药抗OP的相关文献,并在查阅《中国药典》、相关法规和参考书的基础上,较为系统地对中药(包括单味中药、中药复方、中药有效成分)抗OP的作用及其机制的研究进展进行综述,旨在为开发新型抗OP药物提供理论参考。

## 1 抗OP中药概述

在OP的治疗研究中,中药因其疗效显著、毒副作用小、适合长期使用而独具优势。中医药可以通过辨证论治、四诊合参来突出整体调节的优势,提高OP的临床防治率,因而目前从中医药角度来防治OP成为了研究热点。近年来,对中药防治OP的研究主要集中在对单味中药的实验研究和对中药复方的临床研究上。常见的抗OP单味中药包括淫羊藿、骨碎补、杜仲、巴戟天、山茱萸、黄芪、肉苁蓉、女贞子、枸杞、锁阳、红曲、葛根等<sup>[13]</sup>;中药复方包括仙灵骨葆胶囊、左归丸、补肾中药复方等。近年来,随着研究的逐渐深入,抗OP的中药有效成分逐渐明确,主要的有效成分有黄酮类、多糖类、皂苷类、酚类等。单味中药抗OP的有效成分及其作用效果/机制见表1;中药复方中抗OP的有效成分及其作用效果/机制见表2。

△ 基金项目:国家重点研发计划项目(No.2018YFC1707100);国家自然科学基金面上项目(No.81773904);国家“重大新药创制”科技重大专项课题(No.2018ZX09731-001)

\* 硕士研究生。研究方向:中药活性成分。E-mail:3250671550@qq.com

# 通信作者:教授,博士。研究方向:中药及复方药效物质基础、中药性味理论。电话:0451-2197188。E-mail:hxkuang@hljujcm.net

表1 单味中药抗OP的有效成分及其作用效果/机制

类型	有效成分		体内/外研究	测定方法	作用效果/机制	参考文献			
	分类	来源中药							
提取物	水提物	北葶苈子	体外	采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清雌二醇、卵泡刺激素、黄体生成素	通过ER $\alpha$ 、ER $\beta$ 共同作用,从而显著抑制人乳腺癌细胞MCF-7的增殖,进而治疗因雌激素缺乏引起的OP	[14]			
		肉苁蓉	体内	采用实时荧光定量聚合酶链反应法(PCR)测定大鼠成骨细胞骨形态发生蛋白2(BMP-2)的基因表达变化	在基因水平上促进大鼠成骨细胞BMP-2的表达,促进骨愈合,从而防治OP	[15]			
		红花	体内	采用骨组织形态计量学方法测定去卵巢大鼠第5腰椎松质骨静态参数	通过提高大鼠的骨质量,改善其生物力学参数,从而改善其OP症状	[16]			
		女贞子	体外	采用CCK-8法和ELISA法检测细胞活性及细胞上清液中骨保护素(OPG)蛋白表达水平	通过ER、蛋白激酶C和核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)通路促进小鼠胚胎成骨细胞MC3T3-E1的增殖及OPG蛋白表达	[17]			
		醇提物	红芪	体内	通过双能X线吸收法测量大鼠胫骨上段松质骨的骨形态计量学指标	防治醋酸泼尼松引起的OP	[18]		
			锁阳	体内	采用双能X线吸收法测量去卵巢大鼠总骨密度,采用显微CT法分析骨小梁相关参数	通过加快骨形成、抑制骨吸收及氧化应激,对去卵巢致大鼠OP有明显的防治作用	[19]		
			卷柏	体内	采用ELISA法测定去势大鼠股骨中羟脯氨酸含量	增加股骨中羟脯氨酸含量,对去势大鼠OP具有一定的干预作用	[20]		
			肉苁蓉	体内	采用ELISA法检测大鼠血清中碱性磷酸酶和骨钙素水平,以苏木素-伊红(HE)染色法观察大鼠子宫组织形态	通过提升大鼠血清碱性磷酸酶、骨钙素及钙离子水平起到治疗OP的作用	[21]		
			女贞子	体内	采用MTT法检测细胞相对增殖率,采用ELISA法检测细胞中碱性磷酸酶的活性	显著提高去除卵巢后引起的大鼠骨密度下降,同时明显改善OP	[22]		
			巴戟天	体内	采用双能X线吸收法测定去卵巢大鼠的骨密度,以万能材料试验机检测骨组织的最大载荷	通过抑制卵巢切除术后大鼠的骨量流失,在一定程度上维持骨的微观结构,提高骨的最大载荷	[23]		
			红曲	体内	采用双能X线吸收法测量去势大鼠骨密度,采用ELISA法测量血清OPG及其他代谢指标	通过改变血清骨钙素含量来改善OP	[24]		
		黄酮类化合物	黄酮	淫羊藿	体内	采用双能X线吸收法测量股骨头骨密度	促进间充质干细胞分泌BMP-2并向成骨细胞转化,从而加速骨形成,达到治疗OP的目的	[25]	
				骨碎补	体内	采用双能X线吸收法测量去势大鼠股骨头骨密度	通过提高骨密度,对去势诱导的大鼠OP有显著的防治作用	[26]	
				杜仲	体外	采用MTT法检测细胞增殖情况	通过促进MC3T3-E1细胞增殖来达到综合改善OP症状的目的	[27]	
红车轴草	体外			采用免疫印迹(Western blot)法测定破骨细胞分化相关蛋白c-fos和活化T细胞核因子1(NFATc1)的含量	通过抑制破骨细胞分化相关蛋白c-fos和NFATc1的表达,抑制破骨细胞分化及骨吸收	[28]			
菟丝子	体内			通过ELISA法和双能X线吸收法测定去卵巢大鼠的骨代谢指标(尿钙、尿磷、尿钙/尿肌酐、尿磷/尿肌酐、碱性磷酸酶、骨密度等)水平	通过抑制去卵巢大鼠的骨代谢增强,调整骨形成和骨吸收的关系,对去卵巢造成的OP有明显的防治作用	[29]			
红芪	体外			采用MTT法检测大鼠骨髓基质干细胞(rBMSCs)和成骨细胞(ROBs)的增殖情况	对rBMSCs和ROBs的成骨功能均有一定程度的改善作用	[30]			
葛根素	葛根			体内	通过ELISA法测定大鼠骨钙素、碱性磷酸酶、RANKL水平	通过提高骨钙素水平,增加骨量,降低RANKL和碱性磷酸酶水平,拮抗破骨细胞功能,从而防治雌激素减少导致的OP	[31]		
多糖类化合物	黄芪多糖			黄芪	体内	采用尿实验室检查、骨干/湿质量称量、骨生物力学、骨密度测量和骨组织形态计量学等方法进行综合评价	通过抑制去卵巢大鼠的骨吸收及促进其骨形成,预防雌激素缺乏引起的OP	[32]	
				枸杞多糖	枸杞	体内	采用Western blot法检测兔膝关节软骨CD151基因和基质金属蛋白酶3的表达	通过微环境中的一些骨调节因子发挥调节骨代谢的作用,减少骨丢失,从而预防OP	[33]
				皂苷类化合物	三七皂苷	三七	体内	采用比色法测定血清钙、磷的含量和碱性磷酸酶、酸性磷酸酶的活性	具有抑制关节软骨退变的作用
知母皂苷	知母	体内	观察小鼠骨组织形态学,测定并比较骨计量学指标和骨中钙、磷、镁及羟脯氨酸含量			对维A酸所致小鼠OP具有一定的防治作用,其机制可能与其减缓雌激素水平的降低、抑制骨的高水平转换有关	[35]		
	白芍皂苷	白芍	体内	采用MTT法和流式细胞术检测白芍皂苷对MC3T3-E1细胞增殖和细胞周期的影响	通过促进MC3T3-E1细胞增殖和分化成熟,对炎性OP起到治疗作用	[36]			
	人参皂苷	人参	体内	采用ELISA法检测人参皂苷对老年大鼠血清吡啶酚和骨钙素水平的影响,采用骨强度测定仪和骨密度仪检测骨强度和骨密度	通过下调老年大鼠血清吡啶酚水平和上调骨钙素水平来增强大鼠骨强度和骨密度,从而治疗OP	[37]			
其他	大黄酒	川续断	体内	采用茜素红染色法和骨钙素定量法检测细胞成骨分化程度	通过诱导骨髓间充质干细胞成骨分化,达到治疗OP的目的	[38]			
		大黄酒	体内	采用碱性磷酸酶染色法测定碱性磷酸酶活性,采用生物信息学方法预测c-jun氨基末端激酶(JNK)相关因子	通过提高骨密度,显著改善去卵巢大鼠骨质量	[39]			
		山茶籽油	山茶	体内	采用超声骨密度仪测量绝经后妇女足跟骨超声衰减,采用ELISA法检测血清中骨钙素水平	通过使绝经后妇女体内雌激素和骨钙素保持在一定水平,对绝经后妇女OP有一定的防治作用	[40]		
		丹参素	丹参	体外	采用双能X线吸收法测定大鼠骨密度、骨钙素和RANKL等的表达水平	有效改善OP大鼠骨密度,调节破骨细胞分化因子骨钙素和RANKL水平,抑制骨吸收,从而治疗OP	[41]		
		补骨脂素	补骨脂	体内	采用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)和ELISA法检测白细胞介素17受体(IL-17R)、ER $\alpha$ 的基因和蛋白表达水平	通过提高破骨细胞ER的表达和抑制IL-17R的表达,对破骨细胞的形成有显著的抑制作用,从而治疗OP	[42]		

## 2 中药抗OP机制

### 2.1 对成骨细胞的影响

治疗OP可以从多条途径调节细胞信号转导通路,其中促进成骨细胞增殖与分化、改善骨形成是最常见的方法。

阿魏酸是一种酚酸类成分,是抗OP常用中药当归、川芎的有效成分之一。阿魏酸通过下调凋亡基因B细胞淋巴瘤2(Bcl-2)的表达,并通过雌激素受体GPR30干预氧化应激状态下FoxO3a转录因子核转位,从而发挥抗成骨细胞凋亡的作用<sup>[50]</sup>。高建林等<sup>[51]</sup>研究发现,阿魏

表2 中药复方中抗OP的有效成分及其作用效果/机制

中药复方	有效成分	来源中药	模型/研究对象	检测方法	作用效果/机制	参考文献
仙灵骨葆胶囊	淫羊藿苷、丹参酮、黄酮、地黄梓醇	淫羊藿、丹参、补骨脂、地黄	去卵巢大鼠OP模型	采用ELISA法检测血清钙水平	通过促进大鼠骨髓基质干细胞的成骨分化可部分阻止其骨量丢失	[43]
左归丸	枸杞多糖、鹿角胶、山药多糖、山茱萸多糖、牛膝甾酮、龟胶提取物	枸杞、鹿角胶、山药、山茱萸、牛膝、龟胶	去卵巢大鼠OP模型	采用 Western blot 法测定 p38 蛋白活性和 Runt 相关转录因子2(Runx2)蛋白表达水平	部分通过活化 p38 MAPK 信号通路,上调 Runx2 表达,刺激胶原蛋白表达,从而促进骨形成	[44]
复方杜壮健骨颗粒	杜仲多糖、牡蛎多糖、黄酮、淫羊藿苷、三七多糖	杜仲、牡蛎、鸡血藤、淫羊藿、三七	维甲酸诱导大鼠OP模型	采用血清试剂盒测定血清钙、磷、碱性磷酸酶含量,采用双能X线吸收法测定骨密度,计算骨折率	通过改善骨生物力学强度指标,从而对维甲酸所致OP有一定的防治作用	[45]
补肾补血中药复方	地黄梓醇、山药多糖、枸杞多糖、黄酮、川牛膝多糖、菟丝子黄酮	熟地黄、山药、枸杞子、山茱萸、川牛膝、菟丝子	切除大鼠双侧卵巢建立OP模型	采用RT-PCR法检测股骨和肾组织印度刺楸因子(IHH) mRNA相对表达量	通过激活IHH信号传导通路,促进骨形成,抑制骨吸收,从而防治OP	[46]
温肾固疏方	地黄梓醇、淫羊藿苷、丹参酮、枸杞多糖、骨碎补黄酮、补骨脂素	熟地黄、淫羊藿、丹参、枸杞、骨碎补、补骨脂	切除大鼠双侧卵巢建立OP模型	采用RT-PCR检测蛋白酶K、活化T细胞核因子、酸性磷酸酶的表达	通过调控脂蛋白来改善骨代谢、防止骨流失,并能有效改善脂代谢,起到补肾的效果	[47]
二至丸	女贞子水提取物、墨旱莲苷	女贞子、墨旱莲	以泼尼松龙建立斑马鱼OP模型	通过双能X线吸收法测定骨密度和血清骨钙素、甲状旁腺激素、雌二醇水平	通过降低自噬相关基因表达,抑制破骨细胞分化,从而改善斑马鱼OP模型的症状	[48]
益肾坚骨丸	地黄梓醇、山药多糖、山茱萸多糖、茯苓多糖、丹参酮、菟丝子黄酮、甜瓜子多糖	生地黄、山药、山茱萸、茯苓、丹参、菟丝子、甜瓜子	女性OP患者	通过双能X线吸收法测定骨密度,采用骨钙素检测试剂盒测定血清骨钙素	通过改善肾虚证候、促进骨形成、提高骨密度及骨钙素水平来治疗女性OP	[49]

酸在 40~2 560 μmol/L 浓度范围内可以促进成骨相关基因碱性磷酸酶、骨桥蛋白、I 型胶原蛋白的表达,通过促进成骨细胞的增殖与成熟,达到抗OP的目的。

牛膝为苋科植物牛膝的干燥根,其主要作用是改善肝、肾功能,并促进肌肉和骨骼发育<sup>[52]</sup>。牛膝多糖是牛膝中一类含量较高的活性成分。研究发现,牛膝多糖对糖皮质激素诱导的斑马鱼OP模型的治疗效果优于阳性对照药阿仑膦酸盐,表明牛膝多糖可能是预防和治疗OP的潜在药物<sup>[53]</sup>。姜涛等<sup>[54]</sup>研究牛膝甾酮对SD乳鼠成骨细胞增殖、分化的影响及其潜在的分子机制,发现牛膝甾酮可通过上调成骨细胞分化相关基因的表达及刺激自噬体的形成,最终促进成骨细胞的早期分化和晚期矿化。该研究可为抗OP新药的研发提供新的思路。

地黄为玄参科植物地黄的新鲜或干燥块根,地黄梓醇是其活性成分之一。现代药理研究表明,地黄梓醇具有神经保护、促进缺血脑区血管生成、改善记忆、保护新生大鼠炎性成骨细胞等活性<sup>[55]</sup>。何强等<sup>[56]</sup>利用碱性磷酸酶染色和矿化结节染色等方法研究成骨细胞的代谢异常,发现地黄梓醇达到一定质量浓度(10 mg/L)时对成骨细胞无药物毒性且能促进细胞增殖,对脂多糖诱导的炎性成骨细胞有显著抗炎作用。这一研究将地黄梓醇应用于临床治疗膝关节炎并降低对成骨细胞本身的药物毒性具有重要意义。

重楼是百合科植物云南重楼或七叶一枝花的干燥根茎,具有免疫、抗氧化、降血脂、护肝和修复成骨细胞的作用<sup>[57]</sup>。董凡赫等<sup>[58]</sup>考察重楼皂苷 I 对磷酸三钙磨损颗粒诱导的成骨细胞损伤的影响,采用 Western blot 法检测成骨细胞中 Bcl-2、Bax、活化的半胱氨酸蛋白酶 3、自噬相关基因 5、自噬降解底物 p62 蛋白和微管相关蛋白的表达,应用茜素红染色法观察成骨细胞矿化结节的形成,结果发现重楼皂苷 I 可通过抑制自噬的活化而减轻磷酸三钙磨损颗粒诱导的成骨细胞损伤,从而达到促

进成骨细胞增殖、分化的作用。

葛根为豆科植物野葛的干燥根。葛根素是从葛根中分离得到的异黄酮类衍生物,其药理作用主要有:保护脏器组织、抗缺血再灌注损伤、调控骨代谢、降眼压、雌激素样作用等<sup>[59]</sup>。近年来,有学者发现葛根素对成骨细胞有保护作用,可用于OP的治疗<sup>[60]</sup>。洪荣华等<sup>[61]</sup>通过体外培养小鼠成骨细胞,采用 Western blot 法对凋亡相关蛋白及核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶 1(Nrf2/HO-1) 信号通路中相关蛋白的表达进行检测,结果表明,葛根素可能通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路,抑制高糖诱导的成骨细胞凋亡。

## 2.2 对破骨细胞的影响

破骨细胞作为目前已知的体内唯一具有骨吸收功能的细胞<sup>[62]</sup>,研究其分化形成的分子机制对认识OP的病理机制及探索新型治疗药物具有重要意义。

白藜芦醇作为一种多植物来源的多酚化合物和植物雌激素,药理作用广泛,包括抗炎、抗氧化、心血管保护、抗肿瘤和抑制破骨细胞等<sup>[63]</sup>。张倩等<sup>[64]</sup>研究不同浓度白藜芦醇对破骨细胞分化及自噬的作用,利用 Western blot 法检测自噬相关蛋白 LC3 II / I、Beclin-1、p62 的表达,发现白藜芦醇在 0.1~10 μmol/L 浓度范围内时,可使破骨细胞分化及自噬水平先升高后降低,而抑制自噬可以抑制破骨细胞的分化。

骨碎补为水龙骨科植物槲蕨的干燥根茎。近年来,国内外学者对骨碎补在抗OP、修复骨损伤、调节免疫功能、抗炎及抗癌作用方面的研究均取得了一定的成果<sup>[65]</sup>。研究表明,骨碎补可能通过活化 NFATc1 信号通路抑制大鼠巨噬细胞向破骨细胞分化,有效抑制破骨细胞的形成,从而发挥抗OP的作用<sup>[66]</sup>。

青蒿琥酯是青蒿素的半合成衍生物,具有抗疟疾、抗氧化、抗炎等多种生物活性<sup>[67]</sup>。近期研究发现,青蒿琥酯具有抑制破骨细胞分化和功能的特性<sup>[68]</sup>。有研究

显示,青蒿琥酯在小鼠骨关节炎模型中能够减少破骨细胞分泌轴突导向因子1,提示青蒿琥酯可通过此作用来减少软骨下骨的感觉神经支配,从而改善感觉神经介导的疼痛症状<sup>[69]</sup>。

### 2.3 调节信号通路

**2.3.1 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路** 经典的Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路在成骨细胞介导的骨形成过程中发挥着至关重要的作用。姚琦等<sup>[70]</sup>通过Western blot法检测大鼠骨组织中 $\beta$ -catenin、p- $\beta$ -catenin、GSK-3 $\beta$ 、p-GSK3 $\beta$ 蛋白表达情况,发现独活高剂量组对去卵巢导致的OP大鼠的治疗作用与激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路、促进骨形成相关。Weng等<sup>[71]</sup>研究了从SD大鼠膝软骨获得的软骨细胞,发现牛膝多糖可通过上调Wnt-4、Frizzled-2、 $\beta$ -catenin和细胞周期蛋白D1的表达,下调糖原合成酶激酶3 $\beta$ 的表达,激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,促进 $\beta$ -catenin降解复合体的分解,从而达到稳定 $\beta$ -catenin的作用;同时,还可介导 $\beta$ -catenin向核内转移,激活靶基因的表达,增加II型胶原的合成,从而对软骨发挥保护作用。

**2.3.2 OPG/RANKL/RANK 信号通路** OPG/RANKL/RANK信号通路是介导骨吸收和骨形成之间平衡的重要信号通路<sup>[72]</sup>。钱康等<sup>[73]</sup>通过摘除大鼠双侧卵巢制备OP模型,并以左归丸为阳性药组进行实验,采用RT-PCR法检测大鼠骨组织垂体腺苷酸环化酶激活肽受体(VPAC2)mRNA、OPG mRNA和RANKL mRNA的表达水平。结果发现,左归丸可上调OPG mRNA表达,下调VPAC2和RANKL的mRNA表达,通过调节OPG/RANKL/RANK信号通路影响成骨细胞与破骨细胞之间的相互作用,可达到治疗OP的目的。

**2.3.3 NF- $\kappa$ B 信号通路** 破骨细胞在维持骨吸收和骨形成的动态平衡中起着重要的作用,而NF- $\kappa$ B被认为是成熟破骨细胞存活和发挥功能的重要调节因子<sup>[74]</sup>。成骨细胞增殖分化的抑制或凋亡进程的加速,均可导致骨形成少于骨吸收,从而导致OP的发生,而NF- $\kappa$ B信号通路在成骨细胞的增殖分化和凋亡过程中均起着重要的作用<sup>[75]</sup>。李驰等<sup>[76]</sup>通过探讨杨梅素对OP的作用及相关分子机制发现,杨梅素可能通过调控NF- $\kappa$ B和MAPK信号通路而产生抗OP的作用。

**2.3.4 其他信号通路** 现代研究表明,在骨代谢过程中至少还存在MAPK信号通路、PI3K/Akt信号通路、Hedgehog信号通路、Notch信号通路、PGE2/ADR $\beta$ -2R信号通路和Nrf2/HO-1信号通路等,各个通路间还存在交叉<sup>[77-78]</sup>。通过研究分子信号通路,可有效促进骨代谢研究,进而促进抗OP的新药研发。

## 3 结语

我国传统中药抗OP具有多因素、多效应、多靶点、多层次等特点,且效果明显、副作用小,成为国内外学者

研究的热点。近10年从信号通路、基因、成骨细胞、破骨细胞、动物实验、临床试验等多维度的研究充分展示了中药防治OP的优势。本文所述抗OP中药包括29种单味中药和7种中药复方,其中起药效作用的成分包括中药提取物(醇提物、水提物)、黄酮类、多糖类、皂苷类、挥发油等。其主要是通过促进成骨细胞增殖分化、抑制破骨细胞形成、调节信号通路3个方面的作用机制发挥抗OP功效。

中药成分复杂,黄酮类、生物碱、皂苷、萜类、生物酶、醌类、挥发油、酚类、生物蛋白、活性单体、多肽、甾体等中药有效成分对成骨细胞活性均有一定的促进作用,对破骨细胞活性有一定的抑制作用,能够有效改善患者的骨代谢,增加骨密度,同时改善临床症状。针对目前发现的OP发病机制和信号通路,未来可考虑开发更多的中药及其制剂用于OP的治疗。随着对OP的不断深入研究,我们还可以寻找中西医结合治疗OP的最佳契合点,从而不断提高OP的临床防治率。

## 参考文献

- [1] MILLER PD. Management of severe osteoporosis[J]. Expert Opin Pharmacol, 2016, 17(4):473-488.
- [2] JIANG YN, MO HY, CHEN JM. Effects of epimedium total flavonoids phytosomes on preventing and treating bone-loss of ovariectomized rats[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2002, 27(3):221-224.
- [3] LIU HF, LIU Y, YANG L, et al. Curative effects of pulsed electromagnetic fields on postmenopausal osteoporosis[J]. Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi, 2014, 31(1):48-52.
- [4] 白璧辉,谢兴文,李鼎鹏,等.我国近5年来骨质疏松症流行病学研究现状[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(2):253-258.
- [5] US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Screening for osteoporosis to prevent fractures: US Preventive Services Task Force recommendation statement[J]. JAMA, 2018, 319(24):2521-2531.
- [6] BACCARO LF, CONDE D, COSTA-PAIVA L, et al. The epidemiology and management of postmenopausal osteoporosis: a viewpoint from Brazil[J]. Clin Interv Aging, 2015, 10:583-591.
- [7] LIU H, PAIGE NM, GOLDZWEIG CL, et al. Screening for osteoporosis in men: a systematic review for an American College of Physicians guideline[J]. Ann Intern Med, 2008, 148(9):685-701.
- [8] TU P, DUAN P, ZHANG RS, et al. Polymorphisms in genes in the RANKL/RANK/OPG pathway are associated with bone mineral density at different skeletal sites in post-menopausal women[J]. Osteoporos Int, 2015, 26(1):179-185.
- [9] VALENTI MT, CARBONARE LD, MOTTES M. Osteogenic differentiation in healthy and pathological condi-

- tions[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 18(1):41.
- [10] 徐娟,朱俊卿,陈智勇,等.浅谈中药治疗绝经后骨质疏松症[J].*辽宁中医杂志*, 2017, 44(2):441-444.
- [11] 陈文祥,王雍立,范顺武,等.骨质疏松症合并慢性阻塞性肺疾病动物模型建立及致病易感因素的研究进展[J].*东南国防医药*, 2019, 21(5):507-511.
- [12] 孙丽莎.骨质疏松症危险因素评估及中医药治疗糖尿病性骨质疏松的系统评价[D].成都:成都中医药大学, 2013.
- [13] 赵金龙,曾令烽,梁桂洪,等.基于信号通路的中药有效成分治疗骨质疏松机制研究进展[J].*中草药*, 2020, 51(23):6084-6094.
- [14] 沈蕴茹,郭海英.温肾固疏方干预绝经后骨质疏松药理研究[J].*中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(4):503-508.
- [15] 邢晓旭,刘钟杰,韩博.肉苁蓉水提液对大鼠成骨细胞骨形态发生蛋白2基因表达的影响[J].*中国畜牧兽医*, 2013, 40(1):17-21.
- [16] 刘钰瑜,崔焯,姚卫民,等.红花水提液对老年去卵巢大鼠骨生物力学状况的改善作用[J].*中国老年学杂志*, 2010, 30(20):2952-2954.
- [17] 李琴,范迎赛,高宗勤,等.女贞子水提液促MC3T3-E1细胞增殖和OPG表达的相关通路试验[J].*中国兽医杂志*, 2016, 52(5):59-62.
- [18] 苏开鑫,林智,王宏芬,等.红芪水提液防治大鼠类固醇性骨质疏松的实验研究[J].*实用中西医结合临床*, 2005, 5(4):4-5.
- [19] 张霞,徐力生,许晓雪,等.锁阳80%乙醇提取物对去卵巢大鼠骨质疏松防治作用研究[J].*中药药理与临床*, 2017, 33(3):101-104.
- [20] 王小兰,郑晓珂,魏悦,等.卷柏提取物对去势大鼠股骨中羟脯氨酸含量的影响[J].*中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(10):132-135.
- [21] 朱刚,孙海斌,徐刚.肉苁蓉醇提物对去卵巢骨质疏松大鼠的治疗作用及其机制[J].*吉林大学学报(医学版)*, 2018, 44(1):68-72, 207.
- [22] 陈春雯,严波,单乐天,等.女贞子提取物干预大鼠膝关节炎的实验研究[J].*中国中医急症*, 2020, 29(4):579-583.
- [23] 高曦,陈翔,黄朱宋,等.巴戟天醇提取物对卵巢切除大鼠在高脂饮食状态下骨质量的影响[J].*中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(9):1226-1230, 1243.
- [24] 杨栋,张剑宇.醇提红曲对去势骨质疏松模型大鼠的影响及作用机制[J].*山西医科大学学报*, 2012, 43(3):191-194, 240.
- [25] 楼兴法,周江.淫羊藿总黄酮辅助治疗老年骨质疏松性桡骨远端骨折及对骨折愈合和关节功能恢复的影响[J].*中华中医药学刊*, 2020, 38(10):165-168.
- [26] 王永胜,胡菁菁,卢育南,等.骨碎补总黄酮对去势大鼠骨质疏松的防治作用[J].*中国卫生标准管理*, 2020, 11(9):94-95.
- [27] 兰波,刘亭,谢玉敏,等.两种杜仲黄酮类化合物对成骨细胞OPG/RANKL及成骨相关转录因子的影响[J].*中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(22):180-184.
- [28] 李扬,王德平,艾东,等.红车轴草提取物对破骨细胞骨吸收及分化的作用机制[J].*中国组织工程研究*, 2017, 21(20):3129-3134.
- [29] 蔡西国,赵素霞.菟丝子黄酮干预去卵巢大鼠骨代谢研究[J].*中药药理与临床*, 2007, 23(6):27-29.
- [30] 方瑶瑶,薛志远,杨秀艳,等.红芪中5种黄酮类成分对大鼠骨髓间充质干细胞和成骨细胞成骨分化的影响[J].*中草药*, 2019, 50(3):632-638.
- [31] 梁倩,李海,解继胜,等.葛根素对绝经后骨质疏松大鼠血清OPG、RANKL和骨组织的影响[J].*中国老年学杂志*, 2019, 39(16):4031-4034.
- [32] 张宏波,曹文波,崔文璟,等.黄芪多糖抗去势雌鼠骨质疏松的实验研究[J].*玉林师范学院学报*, 2012, 33(5):51-55.
- [33] 赵飞,丁冬,巩凡,等.枸杞多糖干预膝关节炎模型兔关节软骨组织CD151和基质金属蛋白酶3的表达[J].*中国组织工程研究*, 2020, 24(17):2648-2653.
- [34] 卢金英,郑伟明,龙喜雄.三七总皂苷对老年骨折术后凝血与骨代谢指标的影响[J].*世界中医药*, 2019, 14(8):2105-2108.
- [35] 杨茗,季晖,戴胜军,等.知母皂苷元对维A酸致小鼠骨质疏松的防治作用[J].*中国天然药物*, 2006, 4(3):219-223.
- [36] 赵向绒,王海芳,刘杨,等.白芍总苷对小鼠成骨细胞增殖、分化和矿化的影响[J].*中国中西医结合杂志*, 2019, 39(10):1230-1233.
- [37] 郭军鹏,张兆鹏,孟庆楠,等.人参总皂苷对老年性骨质疏松大鼠血清吡啶酚和骨钙素水平的影响[J].*中国老年学杂志*, 2020, 40(3):614-615.
- [38] 黄媛,徐艳,易学良,等.川续断皂苷VI通过JNK信号通路促进骨髓间充质干细胞成骨分化[J].*广州中医药大学学报*, 2018, 35(5):887-893.
- [39] 唐存贵,李灵芝,金鑫,等.大黄酸-雌酮对去卵巢大鼠骨质量的保护作用[J].*中国骨质疏松杂志*, 2011, 17(6):484-488, 525.
- [40] 方晓燕,李海,解继胜,等.山茶籽油对广西壮族绝经后妇女护骨素和RANKL水平的影响[J].*中国老年学杂志*, 2019, 39(6):1368-1370.
- [41] 桑龙,韩红德,吴克第,等.丹参素通过核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体通路抑制破骨细胞分化治疗大鼠骨质疏松症的研究[J].*中国临床药理学杂志*, 2019, 35(23):3072-3076.
- [42] 章文娟,谢保平,李伟娟,等.补骨脂素抑制破骨细胞形成及其机制的实验研究[J].*第三军医大学学报*, 2017, 39(7):641-645.
- [43] 邢磊,焦颖华,田发明.仙灵骨葆对骨质疏松大鼠骨量及骨髓基质干细胞成骨分化的影响[J].*中国组织工程研究*, 2012, 16(45):8486-8490.
- [44] 邓洋洋,孙鑫,李佳,等.补肾、活血中药复方对去卵巢骨质疏松症模型大鼠股骨和肾组织IHH mRNA及蛋白表

- 达的影响[J].中华中医药杂志,2019,34(4):1401-1404.
- [45] 陆奇志,周甘平,赵应学.复方杜牡健骨颗粒对维甲酸致大鼠骨质疏松防治作用的实验研究[J].中医药导报,2013,19(7):83-85.
- [46] 施铁英,周琦浩,冯丽,等.椎体成形术联合补肾补血中药复方对椎体骨折患者术后炎症因子及再骨折的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2019,24(2):212-217.
- [47] 朱媛媛.温肾固疏方调节组织蛋白酶K表达影响绝经后骨质疏松症的实验研究[D].南京:南京中医药大学,2019.
- [48] 田涛,傅强,朱健奎,等.二至丸治疗斑马鱼骨质疏松模型效应观察及破骨细胞自噬机制[J].南京中医药大学学报,2020,36(3):352-357.
- [49] 王莒生,许昕,金敬善,等.益肾骨丸治疗女性骨质疏松症的临床研究[J].中国骨质疏松杂志,1997,3(4):61-63.
- [50] 黄天一,陈婷婷,崔杰,等.阿魏酸抗成骨细胞凋亡作用及其GPR30相关性研究[J].南京中医药大学学报,2020,36(3):346-351.
- [51] 高建林,陈珺,李兵,等.阿魏酸对体外培养的成骨细胞增殖、分化和矿化功能的影响[J].中国药理学通报,2016,32(10):1479-1480.
- [52] 丁刚,李隆云,宋旭红,等.川牛膝不同产地药材质量综合评价研究[J].天然产物研究与开发,2020,32(5):851-859.
- [53] ZHANG SJ,ZHANG Q,ZHANG DW, et al. Anti-osteoporosis activity of a novel *Achyranthes bidentata* polysaccharide via stimulating bone formation[J]. Carbohydr Polym, 2018, 184:288-298.
- [54] 姜涛,邵敏,陈庆真,等.牛膝甾酮干预SD乳鼠成骨细胞的增殖与分化[J].中国组织工程研究,2020,24(23):3636-3642.
- [55] 张斌,代凤雷,尹宏,等.地黄梓醇干预早期膝关节炎大鼠膝关节滑膜组织中炎症相关因子的表达[J].中国组织工程研究,2020,24(29):4656-4661.
- [56] 何强,钱卫庆,姚年伟,等.地黄梓醇对新生大鼠炎症成骨细胞的保护作用[J].中国组织工程研究,2020,24(29):4626-4631.
- [57] 王思梦,沙爱龙.重楼多糖的研究进展[J].生物化工,2020,6(2):152-156.
- [58] 董凡赫,寿今豪,陈宇峰,等.重楼皂苷 I 通过抑制自噬减轻磷酸三钙磨损颗粒诱导成骨细胞损伤的实验研究[J].中草药,2020,51(9):2501-2508.
- [59] 管咏梅,许攀,沈倩,等.葛根解酒的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(2):210-217.
- [60] 杨新颖.葛根素药理活性研究进展[J].科学技术创新,2020(8):194-195.
- [61] 洪荣华,李永华,张富国.基于Nrf2/HO-1通路探讨葛根素对高糖诱导成骨细胞凋亡的影响[J].中国药师,2020,23(5):804-809.
- [62] 王瑞,杨谛.成骨细胞调节破骨细胞功能的机制及途径研究进展[J].山东医药,2020,60(36):112-115.
- [63] 李泽荣,乔文梅,王诚误,等.白藜芦醇抗肺动脉高压作用机制研究进展[J].中国药师,2020,23(3):523-525.
- [64] 张倩,韩婕,汤旭磊.不同浓度白藜芦醇对破骨细胞分化的影响及自噬的作用[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(4):564-569,594.
- [65] 檀龙颜,马洪娜.骨碎补药理作用的研究进展[J].中国民族民间医药,2017,26(11):66-70.
- [66] 许金松,邓娜,张潇.骨碎补影响破骨细胞分化的程度与含药血清浓度有关[J].中国组织工程研究,2020,24(29):4620-4625.
- [67] 罗曼,黄晓华,古学奎,等.青蒿琥酯对原代慢性粒细胞白血病细胞生长抑制、凋亡诱导及bcr/abl融合基因、P210蛋白、磷酸化SHP-2蛋白表达的影响[J].中药新药与临床药理,2020,31(11):1289-1295.
- [68] LUO RR, HUANG XY, YAN ZQ, et al. Identification and characterization of MAPK signaling pathway genes and associated lncRNAs in the ileum of piglets infected by *Clostridium perfringens* type C[J]. Biomed Res Int, 2020. DOI:10.1155/2020/8496872.
- [69] 沙力塔娜提·乌尔曼别克,李亦丞,等.青蒿琥酯改善软骨下骨破骨细胞介导的骨关节炎疼痛[J].中国组织工程研究,2020,24(17):2636-2641.
- [70] 姚琦,高宁阳,慈元,等.中药独活激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路对骨质疏松大鼠的作用[J].解剖科学进展,2019,25(5):532-535,539.
- [71] WENG XP, LIN PD, LIU FY, et al. *Achyranthes bidentata* polysaccharides activate the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway to promote chondrocyte proliferation[J]. Int J Mol Med, 2014, 34(4):1045-1050.
- [72] 崔晓龙,白锐. RANK/RANKL/OPG 信号通路在骨巨细胞瘤治疗中的作用[J].内蒙古医科大学学报,2021,43(1):96-99.
- [73] 钱康,范永升.左归丸联合温和灸调节骨质疏松症模型大鼠OPG/RANKL轴的作用研究[J].中华中医药杂志,2018,33(3):881-885.
- [74] 吴昆鹏,戴永武,杨巧珠,等. NF- $\kappa$ B 信号通路与骨质疏松[J].中国老年学杂志,2011,31(19):3852-3855.
- [75] 曹霞,赵志伟. NF- $\kappa$ B 信号通路在骨及相关疾病中的作用的研究进展[J].四川解剖学杂志,2015,23(1):30-35.
- [76] 李驰,郭中华,杨锐,等.杨梅素调控NF- $\kappa$ B和MAPK信号通路对大鼠脊髓损伤的保护作用研究[J].广西医科大学学报,2020,37(11):1980-1986.
- [77] 查小云,胡予.骨质疏松相关信号通路研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(2):205-209.
- [78] LI BX, WANG Y, LIU Y, et al. Altered gene expression involved in insulin signaling pathway in type II diabetic osteoporosis rats model[J]. Endocrine, 2013, 43(1):136-146.

(收稿日期:2020-09-09 修回日期:2021-01-07)

(编辑:胡晓霖)