

中药影响骨代谢分子机制研究进展

张 妍¹, 王健英², 邢蕴蕴¹, 刘 锐¹, 潘颖宜¹, 袁 颖^{1*}

1. 上海中医药大学中药学院, 上海 201203

2. 上海中医药大学 协同创新中心, 上海 201203

摘 要: 骨代谢动态平衡是维持正常骨组织功能的重要因素之一, 当平衡被打破, 即造成骨损伤甚至骨代谢疾病。但目前骨代谢的机制尚不完全明确, 影响骨代谢的信号通路复杂, 疾病的治疗也尚在研究中。中医药对骨代谢的影响得到了越来越多的关注, 探索中药影响骨代谢的机制成为治疗骨代谢疾病研究的新方向。目前在骨代谢中常见的机制有 OPG/RANKL/RANK 信号通路、Wnt/ β -catenin 信号通路、TGF- β /BMP/Smad 信号通路及 NF- κ B 信号通路等, 综述中药对以上几种通路作用的研究进展, 为进一步探索中药治疗骨代谢疾病提供参考。

关键词: 中药; 骨代谢; OPG/RANKL/RANK 信号通路; Wnt/ β -catenin 信号通路; TGF- β /BMP/Smad 信号通路; 核转录因子- κ B 信号通路

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)20-5096-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.20.036

Research progress on molecular mechanism of Chinese materia medica affecting bone metabolism

ZHANG Yan¹, WANG Jian-ying², XING Yun-yun¹, LIU Kun¹, PAN Ying-yi¹, YUAN Ying¹

1. School of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

2. Shanghai Innovation Center of TCM Health Service, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: Dynamic balance of bone metabolism is one of the important factors to maintain normal osseous tissue function. When the balance is broken, it causes bone damage and even bone metabolic disease. However, the mechanism of bone metabolism is still unclear, the signal pathway is complex, and the treatment of diseases is still under study. The research on the mechanism of bone metabolism by Chinese materia medica has become a new direction in the treatment of bone metabolism diseases. At present, common mechanisms in bone metabolism include OPG/RANKL/RANK signal pathway, Wnt/ β -catenin signal pathway, TGF- β /BMP/Smad signal pathway, and NF- κ B signal pathway. In this paper, the research on the above pathways was reviewed, so as to provide a reference for further exploring the treatment of bone metabolism diseases with Chinese materia medica.

Key words: Chinese materia medica; bone metabolism; OPG/RANKL/RANK signal pathway; Wnt/ β -catenin signal pathway; TGF- β /BMP/Smad signal pathway; NF- κ B signal pathway

骨代谢的过程主要由骨形成和骨吸收构成。在此过程中主要有 2 种细胞起关键作用。破骨细胞主要吸收骨基质, 主导着骨吸收; 成骨细胞主要合成骨基质, 主导着骨形成^[1]。骨形成与骨吸收的动态平衡维持着骨组织的正常功能, 一旦平衡被打破, 就会造成对骨的损伤, 产生疾病, 影响人们的正常

生活^[2]。骨代谢失衡引起的疾病最常见的是骨质疏松, 而骨关节炎、类风湿性关节炎等也存在着骨代谢失衡。临床上常用于治疗骨质疏松的药物有钙制剂、维生素 D 类、双膦酸盐类、雌激素等, 而治疗关节炎的药物也常用甾体类抗炎药、生物制剂等^[3]。这些药物在缓解病情的同时, 常伴有较多的不良反

收稿日期: 2019-03-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81773922); 上海中医药大学预算内课题 (2016YSN10); 第 3 批上海中医药大学中青年骨干教师教学能力提升资助计划 (A1-U182050102060508)

作者简介: 张 妍 (1996—), 女, 在读硕士, 研究方向为中药及复方药效作用机制研究。Tel: 18621174662 E-mail: 992274548@qq.com

*通信作者 袁 颖, 女, 博士, 副教授, 研究方向为中药及复方药效作用机制研究。E-mail: yyin921@163.com

应。中药可以消除炎症、减轻疼痛、改善症状，在治疗骨代谢疾病方面具有一定优势，发掘治疗骨代谢疾病的中药是今后可探索的方向。

近年来中药在骨代谢疾病的治疗方面也取得较大进展，已经达到分子机制研究水平。调节骨代谢常见的信号通路有骨保护素（osteoclastogenesis, OPG）/核转录因子- κ B 受体活化因子受体（receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL）/核转录因子- κ B 受体活化因子（RANK）信号通路、Wnt/ β -连锁蛋白（ β -catenin）通路、转化生长因子- β （transforming growth factor- β , TGF- β ）/骨形态发生蛋白（bone morphogenetic protein, BMP）/Smad 信号通路、核转录因子- κ B（NF- κ B）信号通路等。本文对近年来中药影响骨代谢分子机制的研究进展进行综述，为进一步探索中药治疗骨代谢疾病提供参考。

1 中药对 OPG/RANKL/RANK 信号通路的影响

OPG/RANKL/RANK 信号通路是调控骨代谢及促进破骨细胞成熟分化的重要通路之一。OPG 又称破骨细胞抑制因子，是 RANKL/RANK 信号通路的天然拮抗剂。RANKL 是一种破骨细胞分化因子，RANK 是 RANKL 的唯一受体，其在破骨细胞前体细胞、成熟的破骨细胞以及软骨细胞中均有表达。在细胞中 RANK 与 RANKL 结合，激活 NF- κ B 等，通过一系列的信号传导促进破骨细胞前体细胞增殖、分化，诱导其为成熟的破骨细胞^[4]。OPG 是 RANKL 的诱导受体，其可以分泌一种抑制破骨细胞分化的蛋白，使 OPG 与 RANKL 竞争性结合，导致 RANKL/RANK 信号通路的激活受到抑制，破骨细胞减少^[2]。

骨碎补 *Davallia mariesii* Moore ex Bak. 的主要化学成分有总黄酮类化合物等，骨碎补总黄酮（total flavonoids of *Davallia mariesii*）对破骨细胞的成熟分化有一定的抑制作用。曾辉等^[5]观察骨碎补总黄酮对去卵巢大鼠血清中 OPG/RANKL 的水平变化，发现经骨碎补总黄酮治疗后，大鼠血清 OPG/RANKL 值显著升高。刘康等^[6]研究不同剂量骨碎补总黄酮对骨质疏松模型大鼠的影响，结果显示经低、中、高剂量骨碎补总黄酮治疗后，大鼠血清中 OPG 的表达水平升高，RANKL 和 RANK 的表达水平降低，提示骨碎补可能通过调控 OPG/RANKL/RANK 信号通路来影响骨代谢。

淫羊藿苷（icariin）是淫羊藿 *Epimedii Folium* 的主要药效成分之一。临床研究表明，淫羊藿可有

效提高骨质疏松症患者的骨密度^[7]。实验研究显示，淫羊藿苷能提高骨髓间充质干细胞（bone mesenchymal stem cells, BMSCs）的碱性磷酸酶（alkaline phosphatase, ALP）活性，增加钙化结节数量，促进 BMSCs 向成骨细胞分化^[8]；卵巢切除小鼠经淫羊藿苷给药后，胫骨中 RANKL mRNA 表达下调，OPG/RANKL 值升高^[9]。马小妮等^[10]研究发现淫羊藿苷干预的大鼠颅骨成骨细胞中，OPG 及 OPG/RANKL mRNA 表达量增加，细胞内钙离子浓度升高，成骨细胞骨形成活性增强。

补骨脂素能抑制 RANKL 诱导的 RAW264.7 细胞向破骨细胞分化，抑制破骨细胞活性^[11]。王建华等^[12]发现与对照组相比，补骨脂素可上调大鼠成骨细胞中 OPG mRNA 的表达，下调 RANKL mRNA 的表达，OPG/RANKL 值升高。刘锐等^[13]研究异补骨脂素对去势大鼠的骨代谢影响，与模型组比较，异补骨脂素能升高去势大鼠骨组织中 OPG 表达，降低 RANKL 的表达，提示异补骨脂素可能通过影响 OPG/RANKL/RANK 信号通路来发挥调节骨代谢的作用。

巴戟天 *Morinda officinalis* How 的主要有效成分有巴戟天总蒽醌类及多糖类。临床研究发现，巴戟天水煎液对骨质疏松有一定治疗作用^[14]。赖满香等^[15]发现巴戟天多糖能够促进大鼠 BMSCs 向成骨细胞分化，增加矿化结节数。王莹等^[16]观察巴戟天对去势大鼠骨质疏松的治疗作用，给予巴戟天水煎剂治疗后，去势大鼠胫骨中 RANKL 蛋白表达显著降低。郑德开等^[17]研究发现巴戟天可以使骨质疏松模型大鼠血清中 OPG 水平升高，并降低 RANKL 水平，推测巴戟天可能通过影响 OPG/RANKL 轴，进而抑制骨吸收、促进骨形成。

续断 *Dipsaci Radix* 中总皂苷的研究报道较多。陶益等^[18]研究发现，与模型组相比，续断组骨质疏松模型大鼠血清中骨钙素水平和 RANKL 表达显著降低，OPG 和 RANK 的表达显著升高。徐鑫等^[19]通过研究续断总皂苷对大鼠成骨细胞增殖分化的影响，发现续断总皂苷组 OPG mRNA 的表达升高，RANKL mRNA 的表达降低，进而升高 OPG/RANKL 值，说明续断总皂苷可能通过促进成骨细胞分化来促进骨形成。

女贞子提取物（*Ligustrum lucidum* extract）对小鼠 BMSCs 向成骨细胞分化有促进作用，钙化结节数量和骨钙素含量增加^[20]。李琴等^[21]研究显示，

女贞子水提液可促进 MC3T3-E1 细胞 OPG 蛋白的表达,可能对 OPG 调控的信号通路有一定影响。

2 中药对 Wnt/ β -catenin 通路的影响

Wnt 蛋白是一类分泌型糖蛋白,其可引起胞内 β -catenin 的积累。Wnt/ β -catenin 通路是现代骨代谢疾病研究的热点,也是调节骨代谢的一条经典通路^[22]。在 Wnt/ β -catenin 经典信号通路中,由糖原合成激酶 3 β (GSK-3 β) 等构成的四聚体是 β -catenin 的降解复合体^[23]。当细胞内 Wnt 蛋白与卷曲蛋白及低密度脂蛋白受体蛋白 (LRP) 结合后,激活细胞内的散乱蛋白 (Wnt 信号配体) 与 GSK-3 β 发生竞争性结合,使 GSK-3 β 等构成的四聚体发生解体^[24],导致细胞内 β -catenin 的含量增加及堆积,逐步向细胞核转移,促进一些与骨代谢疾病相关的转录基因家族的表达,进而促进成骨分化^[25]。

陈云刚等^[26]研究发现,骨碎补含药血清可以提高 BMSCs 中 ALP 的活性,下调 GSK-3 β mRNA 表达,并上调 β -catenin 及 LRP5 蛋白 (Wnt 蛋白的辅受体) 的表达,通过激活 wnt/ β -catenin 信号通路,促进 BMSCs 的增殖及向成骨细胞分化。涂艳等^[27]研究淫羊藿苷对成骨细胞分化以及对 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响,结果表明淫羊藿苷可上调 BMSCs 中 β -catenin 的蛋白表达,增强 ALP 的活性,形成矿化结节,调控 BMSCs 向成骨细胞分化。有学者研究发现右归丸含药血清可能通过影响骨质疏松模型大鼠 Wnt/ β -catenin 信号通路来促进成骨细胞的增殖分化^[28]。颜春鲁等^[29]研究发现右归丸 (Yougui Pill) 可降低膝骨性关节炎大鼠中 Wnt1、 β -catenin 等蛋白表达水平;用右归丸诱导大鼠颅骨成骨细胞培养后,右归丸组大鼠 β -catenin 蛋白表达水平升高、GSK-3 β 蛋白表达水平下降,提示右归丸可能是通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路来影响成骨细胞的活性^[30]。刘伯龄等^[31]研究发现,独活寄生汤 (Duhuo Jisheng Decoction) 水提物能下调白细胞介素-1 β (IL-1 β) 诱导的大鼠椎间盘退变软骨细胞中 Wnt4 及 β -catenin mRNA 与蛋白的表达。加味独活寄生合剂含药血清亦能降低兔关节软骨细胞中 β -catenin mRNA 含量^[32]。临床研究表明^[33],独活寄生汤可以降低膝骨关节炎患者的疼痛感,且使 Wnt5a、 β -catenin mRNA 的表达量下降,独活寄生汤治疗关节炎的作用可能与调控 Wnt/ β -catenin 通路有关。

3 中药对 TGF- β /BMP/Smad 信号通路的影响

TGF- β 超家族包括 TGF- β 、BMP 等多个亚家族,

在调节细胞分化与生长方面发挥了重要作用。研究发现,TGF- β 与其 II 型受体相结合,而这受体复合物在软骨细胞中才有此反应^[34]。BMP 与胚胎骨骼形成有关,在骨形成的数个阶段均起作用,其亚型有 BMP-2、4、5、6、7、9^[35]。Smad 蛋白分为 3 类:受体激活型 Smad (R-Smad,包括 Smad 1/2/3/5/8)、通用型 Smad (Smad 4) 和抑制剂 Smad (Smad 6/7)。Smad 蛋白分子在 BMP/TGF- β 信号通路中起到了关键性的作用。在经典的 Smad 依赖性途径中,BMP 与 BMP II 型受体结合,并磷酸化 I 型受体,进而磷酸化 R-Smad (Smad 1/5/8 等分子),完成信号的转导,使 R-Smad 蛋白分子与胞质中 Smad 4 分子结合,转运至细胞核发挥转录因子作用,促进 BMSCs 向成骨细胞转化^[36]。

有学者研究表明,丹参酮 II_A (tanshinone II_A) 能促进 BMP-2 诱导的间充质前体细胞向成骨细胞分化,并且能增强 Smad 的活性^[37]。郭威等^[38]研究丹参酮 II_A 对大鼠 BMSCs 向成骨分化的影响,检测发现丹参酮 II_A 组细胞中 ALP 和 BMP-2 的活性显著高于对照组,并诱导 BMSCs 向成骨细胞转化。有研究发现,经丹参注射液 (Danshen Injection) 治疗后,兔膝骨性关节炎软骨细胞中 TGF- β 等因子表达量增加,软骨退变得到改善^[39]。宋昭君等^[40]研究表明丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 促进骨折愈合可能与其促进 BMP-7、TGF- β 1 等基因表达有关,为进一步说明丹参对骨代谢的影响提供参考。

鹿茸 *Cervi Cornu Pantotrichum* 通过上调骨关节炎大鼠软骨组织中 TGF- β RI 和 TGF- β RII 的表达,来促进 TGF- β 信号通路的转导和软骨修复^[41]。卢贺等^[42]制备骨关节炎模型大鼠,相比于对照组,鹿茸给药组大鼠软骨组织中的 Smad 2、3 的表达量升高,Smad 6、7 的表达量降低。还有研究报道,鹿茸 I 型胶原能上调 MC3T3-E1 细胞中 TGF- β 1、Smad 2 和 Smad 3 等因子的蛋白表达量^[43]。鹿茸多肽可提高骨髓间质干细胞中 ALP 的活性,上调 BMP-2 基因的蛋白表达,进而促进骨髓间质干细胞的增殖与分化^[44]。

鲍君杰等^[45]研究发现蛇床子总香豆素 (total coumarin of *Cnidium monnieri*) 可升高去势大鼠血清中 TGF- β 1 含量,增加骨密度;蛇床子素/壳聚糖衍生物胶束 (osthol/chitosan derivative micelles) 能抑制大鼠成骨细胞增殖,并增强 BMP-2 等蛋白的表达,促进成骨细胞的分化^[46]。仙灵骨葆胶囊 (Xianing

Gubao Capsule) 以淫羊藿为主药, 对骨代谢疾病治疗有一定作用。徐海斌等^[47]以糖皮质激素诱导骨质疏松症大鼠模型, 研究发现仙灵骨葆胶囊可升高其股骨组织中 TGF- β 1、p-Smad 2/3 及 Smad 4 等因子的表达, 降低 Smad 7 的表达。临床研究表明^[48], 骨折不愈合患者经仙灵骨葆胶囊治疗后, 血清中 BMP-7 等因子明显升高, 提示仙灵骨葆胶囊治疗骨代谢疾病可能与 TGF- β /BMP/Smad 信号通路有关。

4 中药对 NF- κ B 信号通路的影响

NF- κ B 是免疫炎症反应中一种重要的转录因子, 在类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 这种免疫性骨代谢疾病中有重要作用。NF- κ B 通常有 2 种途径来发生免疫应答: 一种是亚基以同源或异源二聚体形式存在, 通常情况下 NF- κ B 蛋白即 p65/p50 二聚体^[49]。p65 等某些二聚体的羧基端因为含有转录激活区, 所以当细胞受到刺激后, 转录便会激活, 促使其基因转录。另一种是 NF- κ B 与 NF- κ B 抑制蛋白 (I κ B) 结合, 使 NF- κ B 复合物存在于胞质中^[50]。当细胞受到白细胞介素-1 (IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等因子刺激时, 激活 I κ B 激酶 (IKKs), 使 I κ B 蛋白发生磷酸化和泛素化并降解, I κ B 与 NF- κ B 分离, 游离在胞质中, 随后 NF- κ B 转移到细胞核内, 调节靶基因的一系列基因转录。NF- κ B 蛋白激活的基因表达促使了一些炎症及免疫疾病的发生^[51]。

姜黄 *Curcuma longa* L. 的主要抗炎活性成分是姜黄素 (curcumin)。国外有学者探究姜黄素对胶原诱导的小鼠关节炎 (collagen induced arthritis, CIA) 的作用, 发现姜黄素可以抑制小鼠踝关节 TNF- α 和 IL-1 β 的表达, 改善小鼠关节炎的炎症反应^[52]。蔡辉等^[53]发现姜黄素能抑制 IL-1 β 诱导的人软骨细胞退化改变, 阻止 NF- κ B p65 核移位、阻断 I κ B 磷酸化, 说明姜黄素可能通过抑制 NF- κ B 信号的激活, 阻断炎症因子的释放等来改善 RA 的症状。

雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 是治疗 RA 的单味中药之一, 其主要活性成分为雷公藤甲素 (triptolide)。胡永红等^[54]研究发现, CIA 模型大鼠经雷公藤甲素治疗后, 关节腔内 TNF- α 和 NF- κ B 的表达均显著降低。李清宋等^[55]亦发现雷公藤甲素能降低佐剂性关节炎 (adjuvant arthritis, AA) 大鼠滑膜中肿瘤坏死因子 (TNF) 和 IL-1 β 的表达, 改善滑膜组织的病理病变等。崔勇等^[56]发现雷公藤甲素可以抑制 RA 患者滑膜细胞中 TNF- α 和 IL-1 β 的

表达, 并降低细胞中 NF- κ B 的转录活性, 提示雷公藤可能是通过调控 NF- κ B 信号通路, 改善类风湿关节炎的症状。

杜仲提取物 (*Eucommia ulmoides* extract) 可以抑制 CIA 大鼠脾脏中 TNF- α 等促炎因子的释放, 并明显降低 p65 NF- κ B 和 p-IKK α β 的表达, 抑制 NF- κ B 信号通路^[57]。Wang 等^[58]实验表明杜仲 70% 乙醇提取物可以降低 CIA 大鼠脾脏中 IL-1 β 、TNF- α 等细胞因子水平, 抑制滑膜细胞增生, 减少软骨和骨的降解。刘跃辉等^[59]观察杜仲叶醇提取物对去势大鼠骨代谢的影响, 与模型组比较, 杜仲叶组大鼠 IL-6 和 TNF- α 的水平降低, 骨密度升高。还有研究发现, 杜仲壮骨丸 (Duzhong Zhuanggu Pill) 可以降低佐剂性关节炎大鼠右后足趾的肿胀程度, 降低血清中 IL-1 β 的含量, 改善关节炎症^[60]。

白芍总苷 (total glucosides of *Paeonia lactiflora*) 是白芍抗炎的有效成分之一, 与 RA 的相关研究表明, 白芍总苷能抑制大鼠巨噬细胞 IL-1 β 和 TNF- α 的分泌, 降低足肿胀^[61]。杜旭召等^[62]研究发现白芍总苷能降低人骨关节炎软骨细胞中 TNF- α 和 IL-6 等因子的分泌, 并抑制 NF- κ B 的表达, 抑制软骨细胞的过度凋亡; 白芍总苷能抑制脂多糖 (LPS) 诱导的巨噬细胞中 NF- κ B 的核转移, 也能下调 CIA 大鼠软骨组织中 NF- κ B p65 蛋白的表达, 减缓软骨的骨质破坏^[63]。

综上所述, 影响骨代谢的信号通路主要有 OPG/RANKL/RAN 通路、Wnt/ β -catenin 通路、TGF- β /BMP/Smad 通路及 NF- κ B 通路, 主要涉及骨质疏松、膝骨性关节炎、骨关节炎、类风湿性关节炎等疾病。中药影响骨代谢的主要分子机制通路及涉及疾病见表 1。

5 结语

中医理论认为“肾主骨”“肾乃先天之本”, 《素问·阴阳应象大论》指出“肾生骨髓”。肾的精气盛衰将直接影响骨骼的生长发育与功能。肾藏精, 主骨生髓, 骨髓充实则骨骼健壮, 耐入立而强劳作。肾精不足, 骨髓空虚, 骨骼失养, 可致成人发生“骨痿”, 症见腰膝酸软, 甚则足痿不能行走, 类似现代骨质疏松的表现。对肾虚骨痿等症, 临床常应用补肝肾强筋骨的中药物治疗。补肾类中药在影响骨代谢药物中占较大比重, 其中淫羊藿、巴戟天、补骨脂、续断、杜仲、鹿茸等均可温补肝肾; 骨碎补、牛膝等均可补肝肾、强筋骨; 右归丸温补肾阳、填

表 1 中药对骨代谢主要信号通路的影响

Table 1 Effect of Chinese materia medica on major signaling pathways of bone metabolism

中药	有效成分/有效部位/组成	分子机制通路	涉及疾病	文献
骨碎补	骨碎补总黄酮	OPG/RANKL/RANK 通路、 Wnt/ β -catenin 通路	骨质疏松	5-6,26
淫羊藿	淫羊藿苷	OPG/RANKL/RANK 通路、 Wnt/ β -catenin 通路	骨质疏松	7-10,27
补骨脂	补骨脂素、异补骨脂素	OPG/RANKL/RANK 通路	骨质疏松	11-13
巴戟天	巴戟天总蒽醌类、多糖类	OPG/RANKL/RANK 通路	骨质疏松	14-17
续断	续断总皂苷	OPG/RANKL/RANK 通路	骨质疏松	18-19
右归丸	熟地黄、山药、菟丝子、鹿角胶、枸杞子、当归、盐杜仲等	Wnt/ β -catenin 通路	膝骨性关节炎、骨质疏松	28-30
独活寄生汤	桑寄生、杜仲、牛膝、秦艽、茯苓、人参、当归、芍药等	Wnt/ β -catenin 通路	膝骨性关节炎	31-33
丹参	丹参酮 II _A	TGF- β /BMP/Smad 通路	膝骨性关节炎	37-40
鹿茸	鹿茸 I 型胶原、鹿茸多肽	TGF- β /BMP/Smad 通路	骨关节炎	41-44
蛇床子	蛇床子总香豆素	TGF- β /BMP/Smad 通路	骨质疏松	45-46
仙灵骨葆胶囊	淫羊藿、续断、补骨脂、地黄、丹参等	TGF- β /BMP/Smad 通路	骨质疏松	47-48
姜黄	姜黄素	NF- κ B 通路	类风湿性关节炎	52-53
雷公藤	雷公藤甲素	NF- κ B 通路	类风湿性关节炎	54-56
杜仲	杜仲醇提物	NF- κ B 通路	类风湿性关节炎	57-60
白芍	白芍总苷	NF- κ B 通路	类风湿性关节炎、骨关节炎	61-63

精益髓。补肾药及其方剂主要通过 OPG/RANKL/RANK 信号通路、Wnt/ β -catenin 通路及 TGF- β /BMP/Smad 信号通路的多靶点调控来发挥治疗作用。对于骨关节炎炎症性疾病，如骨关节炎、类风湿性关节炎等，中医学归属为“痹证”范畴，痹者闭也，常因邪气留着而致经脉闭阻不通^[64]，而肝肾亏损、筋骨失养致关节慢性疼痛，则是此类疾病常见症状。独活寄生汤可补肝肾、止痹痛、补气血；丹参则具有活血祛瘀、通经止痛之功效，两者主要通过影响 Wnt/ β -catenin 通路及 TGF- β /BMP/Smad 通路来达到对膝骨性关节炎治疗的目的。姜黄可破血行气、通经止痛，雷公藤祛风除湿、活血通络，白芍养血柔肝止痛，三者主要通过影响 NF- κ B 信号通路达到治疗骨关节炎及类风湿性关节炎等疾病的效果。从以上研究来看，在分子机制水平，单味药及其有效部位的研究较多，复方的研究较少。骨代谢异常疾病的分子机制复杂，中药对于骨代谢相关信号通路调节研究还处于起步阶段。随着现代科技的发展和中药的创新，中药影响骨代谢的多靶点、多通路的作用机制将会阐

明，中药在治疗骨代谢异常疾病方面将有更好的应用前景。

参考文献

- [1] 刘中天, 尚靖. 骨代谢分子信号通路研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2012, 8(6): 222-224.
- [2] 熊燕琴, 周筠, 雷涛. 骨代谢信号通路的研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(2): 200-204.
- [3] 张雪冲, 万兵, 周唯敏, 等. 某医院门诊抗骨质疏松类药物使用情况调查 [J]. 人民军医, 2019, 62(2): 142-147.
- [4] 张楚天, 林燕萍. 基于 OPG/RANKL/RANK 信号通路探究中药对破骨细胞的调控作用 [J]. 康复学报, 2018, 28(5): 59-64.
- [5] 曾辉, 赵许兵, 唐成芳, 等. 骨碎补总黄酮对去卵巢大鼠下颌骨结构与血清 E₂ 及 OPG/RANKL 的影响 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2019, 40(2): 328-332.
- [6] 刘康, 吴风晴, 吴连国, 等. 骨碎补总黄酮对骨质疏松模型大鼠 OPG/RANKL/RANK 轴系统的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(6): 652-656.
- [7] 曾雪, 唐倩, 王丽娟, 等. 淫羊藿治疗骨质疏松症的临床疗效 [J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(9): 101-102.
- [8] 李会珍, 李蒙, 李瑞玉, 等. 淫羊藿对骨髓间充质干

- 细胞成骨分化的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(6): 979-984.
- [9] Mok S K, Chen W F, Lai W P, *et al.* Icaritin protects against bone loss induced by oestrogen deficiency and activates oestrogen receptor-dependent osteoblastic functions in UMR 106 cells [J]. *British Pharmacol*, 2010, 159(4): 939-949.
- [10] 马小妮, 葛宝丰, 陈克明, 等. 淫羊藿苷调节成骨细胞骨形成和破骨细胞骨吸收的机制 [J]. 中国医学科学院学报, 2013, 35(4): 432-438.
- [11] 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.
- [12] 王建华, 郭敏, 郑丽, 等. 补骨脂素干预大鼠成骨细胞骨保护素/核因子 κ B受体激活因子配体mRNA的表达 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(37): 6927-6930.
- [13] 刘锐, 杨小杰, 李鑫, 等. 异补骨脂素对去卵巢大鼠骨代谢的影响研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(6): 807-811.
- [14] 宋娟. 探讨巴戟天治疗骨质疏松症的疗效及临床研究 [J]. 世界最新医学信息文摘: 电子版, 2013, 13(24): 11-12.
- [15] 赖满香, 冯娟, 陈侠, 等. 巴戟天多糖对大鼠骨髓间充质干细胞增殖和骨向分化的影响 [J]. 中国医药科学, 2018, 8(7): 33-36.
- [16] 王莹, 王少君, 潘静华, 等. 巴戟天对卵巢切除所致大鼠骨质疏松症的治疗作用及机理探讨 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(10): 1080-1082.
- [17] 郑德开, 阮诗钊, 叶春华, 等. 巴戟天对卵巢切除大鼠OPG、RANKL蛋白表达的影响 [J]. 江西中医药大学学报, 2018, 30(3): 74-76.
- [18] 陶益, 陈西, 任玉超, 等. 酒续断对骨质疏松型大鼠OPG/RANK/RANKL轴系统的调控研究 [J]. 现代医药卫生, 2016, 32(8): 1127-1129.
- [19] 徐鑫, 胡奎, 薛雪梅, 等. 川续断总皂苷对大鼠成骨细胞增殖、分化及OPG/RANKL mRNA表达的影响 [J]. 湖北中医药大学学报, 2018, 20(2): 10-13.
- [20] 战美, 邓雪, 朱迪, 等. 女贞子提取物及其成分促骨髓间充质干细胞成骨分化的作用 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(7): 2803-2806.
- [21] 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.
- [22] 肖启程, 严光文, 田一男, 等. Wnt信号配体种类及其在骨代谢中的作用 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2018, 11(6): 613-619.
- [23] Lim W H, Liu B, Hunter D J, *et al.* Downregulation of Wnt causes root resorption [J]. *Am J Orthod Dentof Orthop*, 2014, 146(3): 337-345.
- [24] Tüysüz B, Bursalı A, Alp Z, *et al.* Osteoporosis-pseudoglioma syndrome: Three novel mutations in the LRP5 gene and response to bisphosphonate treatment [J]. *Hormone Res Paed*, 2012, 77(2): 115-120.
- [25] 庞新岗, 李永刚, 包倪荣, 等. 骨代谢主要信号通路及信号分子的研究进展 [J]. 基础医学与临床, 2018, 38(12): 1799-1803.
- [26] 陈云刚, 谭国庆, 任维龙, 等. 骨碎补含药血清经wnt/ β -catenin信号通路对大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的影响 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(6): 830-836.
- [27] 涂艳, 熊莉娜, 柳湘洁, 等. 淫羊藿苷对成骨细胞成骨分化的影响及Wnt/ β -catenin信号系统的关系研究 [J]. 中国中医急症, 2017, 26(3): 448-450.
- [28] 章建华, 邢婧, 范连霞, 等. 骨质疏松肾阳虚、肾阴虚证型下右归丸含药血清对大鼠成骨细胞ERK1/2、Wnt/ β -catenin信号通路的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(7): 3018-3022.
- [29] 颜春鲁, 李盛华, 安方玉, 等. 右归丸对鼠膝骨性关节炎的治疗作用及Wnt信号通路相关因子表达的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2018, 34(2): 177-181.
- [30] 李玲慧, 詹红生, 丁道芳, 等. 温肾阳、滋肾阴中药复方对大鼠成骨细胞活性及Wnt/ β -catenin通路影响的差异 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(1): 70-73.
- [31] 刘伯龄, 陈齐勇, 付长龙, 等. 独活寄生汤调控对大鼠椎间盘软骨细胞Wnt/ β -catenin信号通路的影响 [J]. 风湿病与关节炎, 2018, 7(1): 5-9.
- [32] 邝高艳, 严可, 卢敏, 等. 加味独活寄生合剂含药血清对兔退变软骨细胞Wnt/ β -catenin信号通路的影响 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(9): 2093-2097.
- [33] 詹宏钢, 林剑. 独活寄生汤对膝骨关节炎患者Wnt/ β -catenin-BMP信号通路调控作用的临床研究 [J]. 中国中医药科技, 2013, 20(5): 451-452.
- [34] Tan Timur U, Caron M, van den Akker G, *et al.* Increased TGF- β and BMP levels and improved chondrocyte-specific marker expression *in vitro* under cartilage-specific physiological osmolarity [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4): 795.
- [35] 谢莉, 高峰, 王明华. 氟作用下骨代谢信号通路的研究进展 [J]. 慢性病学杂志, 2018, 19(9): 46-49.
- [36] 刘俊银, 冯玮, 谢映春, 等. 骨再生修复中的骨形态发生蛋白信号通路: 精准调节与治疗靶点 [J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(4): 606-612.
- [37] Kim H J, Kim S H. Tanshinone II_A enhances BMP-2-stimulated commitment of C2C12 cells into osteoblasts via p38 activation [J]. *Amino Acids*, 2010,

- 39(5): 1217-1226.
- [38] 郭威, 李 谌, 李全营, 等. 丹参酮 II_A 对大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的影响 [J]. 山东医药, 2011, 51(44): 38-40.
- [39] 艾力江·阿斯拉, 芦 勇, 孟庆才, 等. 丹参注射液对兔 KOA 早中期模型软骨细胞中 IGF-1, TGF- β 表达情况的影响研究 [J]. 新疆中医药, 2009, 27(4): 9-12.
- [40] 宋昭君, 倪卫东, 高仕长. 丹参注射液对骨折愈合过程中 BMP-7、TGF- β 1 及 bFGF 表达的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(3): 223-227.
- [41] 牛 维, 孙志涛, 林定坤, 等. 鹿茸归经与早期骨关节炎软骨靶器官 TGF- β 受体的相关性研究 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(11): 3626-3629.
- [42] 卢 贺, 顾一帆, 梁桂平, 等. 鹿茸调控骨关节炎大鼠软骨 Smads 基因/蛋白表达水平的作用研究 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(11): 2667-2671.
- [43] 阚 默, 石晓征, 曲晓波. 鹿茸 I 型胶原对 MC3T3-E1 细胞 TGF- β 1/Smad 基因蛋白表达的影响 [J]. 长春中医药大学学报, 2018, 34(5): 47-50.
- [44] 张洪长, 张 莹, 刘明昕, 等. 鹿茸多肽对人骨髓间充质干细胞 BMP-2 和 Runx2 表达的影响 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2015, 41(3): 491-495.
- [45] 鲍君杰, 谢梅林, 周 佳, 等. 蛇床子总香豆素对去卵巢大鼠骨质疏松的影响 [J]. 苏州大学学报: 医学版, 2005, 25(3): 387-390.
- [46] 郑苏阳, 郭 杨, 马 勇, 等. 基于 BMP 信号研究蛇床子素/壳聚糖衍生物胶束对成骨细胞的作用 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(11): 155-158.
- [47] 徐海斌, 黄银花. 仙灵骨葆胶囊联合钙尔奇 D 对糖皮质激素性骨质疏松症大鼠治疗作用及 TGF- β 1/Smads 信号调控的影响 [J]. 陕西中医, 2018, 39(6): 687-690.
- [48] 马志杰, 陈达鑫, 黄逸纯, 等. 仙灵骨葆胶囊通过提高血清 BMP-7、VEGF 浓度水平达到治疗骨折不愈合的临床疗效 [J]. 中药药理与临床, 2018, 34(1): 168-170.
- [49] 王 欢, 王庆甫, 石鑫超, 等. TLRs 与 NF- κ B 在大鼠骨关节炎滑膜中的表达及意义 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(6): 4-8.
- [50] 周 峰, 刘子杰, 段 勇. 炎症在肿瘤发生过程中所起作用研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(9): 84-85.
- [51] 杨志峰, 蔡在龙, 毛积芳. NF- κ B 的结构功能及其与疾病的关系 [J]. 生命的化学, 2004, 24(4): 347-349.
- [52] Moon D O, Kim M O, Choi Y H, *et al.* Curcumin attenuates inflammatory response in IL-1 β -induced human synovial fibroblasts and collagen-induced arthritis in mouse model [J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(5): 605-610.
- [53] 蔡 辉, 刘春丽, 赵智明. 姜黄素治疗类风湿关节炎机制研究进展 [J]. 山东医药, 2015, 55(4): 100-104.
- [54] 胡永红, 曾克勤, 张明敏, 等. 雷公藤甲素对胶原诱导的关节炎大鼠滑膜细胞核转录因子 κ B 表达与活性的影响 [J]. 中华风湿病学杂志, 2004, 8(9): 515-518.
- [55] 李清宋, 邓晓霞, 林色奇, 等. 雷公藤甲素治疗类风湿关节炎作用机制研究进展 [J]. 江西中医药, 2015, 46(6): 73-76.
- [56] 崔 勇, 刘佳佳. 雷公藤甲素治疗类风湿性关节炎作用机理的研究进展 [J]. 西南医科大学学报, 2006, 29(3): 263-265.
- [57] Wang J Y, Chen X J. Comparative studies of different extracts from *Eucommia ulmoides* Oliv. against rheumatoid arthritis in CIA rats [J]. *Evidence-Based Compl Alternat Med*, 2018, 2018: 1-11.
- [58] Wang J Y, Yuan Y, Chen X J, *et al.* Extract from *Eucommia ulmoides* Oliv. ameliorates arthritis via regulation of inflammation, synoviocyte proliferation and osteoclastogenesis *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 194: 609-616.
- [59] 刘跃辉, 张 波, 李 伟, 等. 杜仲叶醇提取物对去卵巢骨质疏松大鼠骨代谢生化指标、骨密度、IL-6 及 TNF- α 的影响 [J]. 河南中医学院学报, 2018, 33(3): 445-448.
- [60] 李开斌, 隋艳华, 张英丰, 等. 杜仲壮骨丸对大鼠佐剂性关节炎的影响 [J]. 贵阳中医学院学报, 2006(1): 58-61.
- [61] 余欣然, 曹 峰, 陈云志. 白芍总苷在自身免疫性疾病中的运用进展 [J]. 中医学报, 2019, 47(1): 127-130.
- [62] 杜旭召, 杨 豪, 邓素玲, 等. 白芍总苷对骨关节炎软骨细胞增殖及分泌表达的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(11): 1375-1379.
- [63] 王红权, 詹 杰. 白芍总苷治疗类风湿关节炎药理作用及机制 [J]. 医药导报, 2015, 34(2): 199-201.
- [64] 陈晓俊, 王健英, 金素安, 等. 中药影响类风湿性关节炎信号通路的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(7): 1735-1739.