

环烯醚萜类化合物防治骨质疏松症作用机制的研究进展

梁晓霞¹, 谢保城², 罗世英^{1*}

1. 广东医科大学 药学院, 广东 湛江 524023

2. 东莞市人民医院 药学部, 广东 东莞 523059

摘要: 骨质疏松已是全球健康问题, 因此寻找安全、有效、不良反应少的抗骨质疏松症药物是社会所关注的问题。环烯醚萜类化合物在植物界分布较广, 具有多种药理活性。环烯醚萜类化合物可通过多种途径促进成骨功能、抑制破骨功能, 发挥抗骨质疏松作用。归纳了环烯醚萜类化合物抗骨质疏松症的作用机制, 为开发新型抗骨质疏松症药物提供参考。

关键词: 环烯醚萜; 骨质疏松症; 成骨功能; 破骨功能; 作用机制

中图分类号: R983 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)01-0251-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.01.042

Research progress of mechanism of iridoids on prevention and treatment of osteoporosis

LIANG Xiaoxia¹, XIE Baocheng², LUO Shiyang¹

1. School of Pharmacy, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China

2. Department of Pharmacy, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523059, China

Abstract: Osteoporosis is a global health issue, and finding safe, effective, and low adverse reaction anti-osteoporosis drugs is a social concern. Iridoids are widely available in various plants, and have multiple pharmacological effects. Iridoids can promote osteogenic function, inhibit osteoclast function, and exert anti-osteoporosis effects through various pathways. This article summarizes the mechanism of action of iridoids against osteoporosis, providing reference for the development of new anti-osteoporosis drugs.

Key words: iridoids; osteoporosis; osteogenic function; osteoclast function; mechanism

骨质疏松症已是全球健康问题, 其中我国约有 9 000 万名骨质疏松症患者, 全球有近 2 亿人患骨质疏松症。自然衰老、雌激素缺乏、长期糖皮质激素治疗、高血糖、炎症等因素均可诱发骨质疏松症。骨形成与骨吸收失衡会使骨代谢紊乱, 导致骨质疏松的形成。在临床上, 双磷酸盐类药物是治疗骨质疏松症的一线药物, 但长期使用会诱发非典型的股骨骨折或下颌骨坏死^[1-2]。其他治疗药物也存在不良反应多、成本高、价格昂贵等缺点, 使用受限。寻找安全、有效、不良反应少的抗骨质疏松症药物是社会所关注的问题。目前, 从天然产物中筛选抗骨质疏松症候选药物是一个研究热点。环烯醚萜类化合物属于萜类化合物中的单萜化合物, 在植物界分布较广, 常存在于玄参科、唇形科、龙胆科等双子

叶植物中^[3]。由于环烯醚萜结构中的半缩醛羟基不稳定, 所以大多数环烯醚萜成分常与葡萄糖结合而以糖苷的形式存在。环烯醚萜化学性质活泼, 导致其结构多样性, 结构多样性决定了环烯醚萜生物活性的多样性。据报道, 环烯醚萜类化合物具有抗肿瘤、抗炎利胆、降血糖、护肝、神经保护、抗病毒、抗关节炎等多种药理活性^[4]。环烯醚萜类化合物也可通过多种途径促进成骨功能、抑制破骨功能, 发挥抗骨质疏松作用。本文归纳了环烯醚萜类化合物抗骨质疏松症的作用机制, 为开发新型抗骨质疏松症药物提供参考。

1 促进成骨功能

1.1 抑制氧化应激

过度氧化应激会导致细胞内活性氧 (ROS) 大

收稿日期: 2023-11-27

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82000842)

作者简介: 梁晓霞 (1997—), 女, 广东高州人, 硕士研究生, 研究方向为骨药理学。E-mail: 1838753050@qq.com

*通信作者: 罗世英 (1975—), 女, 副教授, 博士, 研究方向为骨药理学。E-mail: luosy76@gdmu.edu.cn

量积累, 引发细胞内氧化还原失衡, 造成线粒体和大分子物质(如蛋白质、DNA 等)损伤, 导致成骨细胞氧化损伤和成骨功能障碍, 从而抑制骨的形成。因此氧化应激是骨质疏松症的重要致病因素, 抗氧化应激是治疗骨质疏松症的一种策略。核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 是细胞抗氧化应激的重要转录因子, 可激活超氧化物歧化酶 (SOD)、血红素合酶-1 (HO-1) 等其他抗氧化基因的表达。据报道, Nrf2/HO-1 信号通路是许多中药成分发挥抗氧化应激作用调控骨质疏松的重要途径^[5]。Li 等^[6]研究发现桃叶珊瑚苷可增加地塞米松 (DEX) 诱导的骨质疏松小鼠骨密度和股骨头 Osterix 蛋白 (Ox) 、骨桥蛋白 (OPN)、骨形态发生蛋白 2 (BMP2) 等相关成骨蛋白的表达, 同时也增加股骨头 Nrf2、HO-1 和 SOD-2 蛋白表达水平, 下调血清 ROS 水平, 在 DEX 和过氧化氢 (H₂O₂) 诱导的人成骨样细胞 MG63 氧化损伤模型上也可观察到类似现象, 敲低 Nrf2 后, 桃叶珊瑚苷的保护作用被抑制, 提示桃叶珊瑚苷可能通过激活 Nrf2/HO-1 通路抑制氧化应激反应发挥骨保护作用。氧化应激条件下, 蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (Akt/mTOR) 信号通路被抑制, 同时细胞启动自噬, 清除氧化损伤细胞或细胞内所积累的 ROS, 维持氧化还原平衡, 促进骨形成^[7]。Shi 等^[8]研究发现水晶兰苷可通过抑制 Akt/mTOR 信号通路增强自噬而缓解氧化应激所致的成骨细胞损伤。

1.2 抑制成骨细胞凋亡

成骨细胞凋亡会导致成骨细胞的数量减少, 进而影响成骨细胞与破骨细胞之间的平衡, 最终导致骨质流失、骨微结构发生改变。Li 等^[9]研究发现马钱苷可增强 MC3T3-E1 细胞碱性磷酸酶 (ALP) 活性, 促进骨钙素和 I 型胶原的分泌, 可下调 *Caspase-9* 和上调 *Bcl-2* 的基因表达, 提示马钱苷可能通过抑制成骨细胞凋亡而促进成骨分化。桃叶珊瑚苷可通过 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 信号通路促进 MC3T3-E1 细胞自噬, 以防止 DEX 诱导 MC3T3-E1 细胞成骨细胞凋亡^[10], 而栀子苷可通过调节 Nrf2/NF- κ B 通路抑制氧化低密度脂蛋白 (OX-LDL) 诱导的 MC3T3-E1 细胞凋亡^[11]。此外, Sun 等^[12]采用人成骨细胞 MG63 和大鼠成骨细胞研究獐牙菜苷抗骨质疏松症的作用机制, 结果显示獐牙菜苷可缓解 DEX 所致的成骨分化抑制以及 DEX 所致的 MG63 细胞凋亡。

1.3 调控成骨 - 成血管偶联

众多研究表明血管形成与骨形成存在密切关系, 成骨 - 成血管偶联是促进成骨的重要靶点。血管与骨组织释放的某些特异性细胞因子既能促进血管生成, 也能促进骨形成。成骨 - 成血管偶联机制复杂, 尚未阐明。He 等^[13]研究发现桃叶珊瑚苷能逆转血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂所致的转基因 *fli1a:EGFP* 斑马鱼血管形成抑制, 且在体外桃叶珊瑚苷可通过介导血管内皮生长因子 2 (VEGFR2) /有丝分裂原激活蛋白激酶 (MEK) /细胞外信号调节激酶 (ERK) 信号通路促进人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 增殖、迁移和血管形成。据报道, H 型血管和血小板衍生生长因子-BB (PDGF-BB) 可偶联血管生成与骨形成这两个过程。Li 等^[14]研究中, 以去卵巢手术 (OVX) 小鼠模型进行体内研究, 相比 OVX 模型组, 桃叶珊瑚苷干预组小鼠股骨 PDGF-BB 的分泌和 H 型血管的形成增加, 骨微结构得到改善, 提示桃叶珊瑚苷可能通过促进 PDGF-BB 的分泌和 H 型血管的形成防治绝经后骨质疏松症。Zhu 等^[15]以 OVX 颅骨缺损大鼠模型研究梓醇的骨保护作用, 结果显示梓醇减轻 OVX 引起的骨丢失, 促进颅骨缺损区域矿化和血管形成, 而 Chen 等^[16]通过敲低信号转导和转录激活因子 3 (STAT3), 验证了梓醇可通过部分激活 JAK2/STAT3 轴促进成骨 - 成血管偶联。综上所述, 桃叶珊瑚苷和梓醇在体内外均可促进成骨和血管生成, 可缓解雌激素缺乏所致的骨质疏松症。

1.4 调控相关靶点和信号通路

环烯醚萜类化合物可通过调控相关靶点和多种信号通路调节骨代谢, 促进成骨分化。梓醇可通过部分激活 Wnt (wingless) / β -连环蛋白 (Wnt/ β -catenin) 和胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) /磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 通路来促进骨形成^[15, 17]。而 Lai 等^[18]从免疫学的角度研究梓醇对骨形成的作用机制, 结果显示梓醇可通过调节雌激素缺乏所致的 Th1/h2 失衡促进骨形成, 缓解 OVX 所致的骨丢失, 该研究为骨质疏松症的治疗提供一个新视角。獐牙菜苷可通过调节细胞膜雌激素受体- α (ER- α) 和 GPR30 介导的 p38 信号通路促进 MC3T3-E1 细胞成骨分化和矿化^[19], 也可通过 mTORC1/PS6 信号通路促进骨形成, 治疗绝经后骨质疏松症^[20]。莫诺苷可通过激活钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 靶点缓解 DEX 所致的成

骨分化抑制,也可通过调节乙二醛酶 I (Glo1)/晚期糖基化终末产物 (AGE)-晚期糖基化终末产物受体 (RAGE) 信号通路缓解高糖所致的成骨分化抑制,还可通过调节 mTOR-Beclin1/Atg13 自噬信号通路影响骨的形成^[21-23]。桃叶珊瑚苷可通过激活 BMP2/Smads 信号通路促进人骨髓间充质干细胞 (hBM-MSC) 成骨分化和骨基质矿化^[24],而龙胆苦苷可以通过激活 β -catenin/BMP2 信号通路促进骨形成^[25]。哈巴昔通过激活 ERK 信号通路促进 MC3T3-E1 细胞成骨分化,增强 MC3T3-E1 细胞的 ALP 活性和矿化能力^[26]。水晶兰苷可通过抑制 NF- κ B 信号通路以抑制炎症因子表达,从而促进 MC3T3-E1 细胞成骨分化和矿化^[27]。此外,Liu 等^[28]研究发现 FXR 是维持正常骨代谢必不可少的调控因子,并通过 MC3T3-E1 细胞、OVX 小鼠和 FXR 敲除小鼠验证京尼平苷酸可通过激活 FXR/Runx2 信号通路促进骨形成,从而缓解骨质疏松症。Lao 等^[29]通过分析 GSE26168 数据集发现,在高糖微环境下,骨髓间充质干细胞 (BMSC) 中的 Wnt10b 表达显著降低,进一步研究发现橄榄苦苷可通过激活 BMSC 中的 Wnt10b 逆转高糖诱导的成骨抑制。Zheng 等^[30]研究结果表明栀子苷可通过胰高糖素样肽-1 受体 (GLP-1R)/三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ABCA1) 轴减少 DXE 所致的 MC3T3-E1 细胞内胆固醇积累,而缓解 DEX 所致的 MC3T3-E1 细胞活性抑制,促进 MC3T3-E1 细胞分化和矿化,而 Chen 等^[31]研究表明栀子苷也可通过调控 miR-214/Wnt/ β -catenin 轴促进 MC3T3-E1 的增殖和分化。

1.5 促进骨髓间充质干细胞向成骨分化

骨髓间充质干细胞可分化为成骨细胞和脂肪细胞,但骨髓腔的脂肪含量增加会导致骨髓间充质干细胞倾向于分化为脂肪细胞,导致成骨细胞生成减少,从而影响骨形成。Santiago-Mora 等^[32]研究发现橄榄苦苷可抑制间充质干细胞 (MSC) 成脂,促进 MSC 成骨分化,并观察到过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)、脂肪酸结合蛋白-4 (FABP-4) 等相关脂肪形成基因表达水平下降,相关成骨基因 *Runx2*、*Osterix* 和 *OCN* 表达水平升高。

2 抑制破骨功能

c-Fos、NFATc1 是破骨形成的重要转录因子,影响破骨细胞分化、发育和活性。破骨细胞形成过程中,结合核因子 NF- κ B 受体激活剂 (RANK)/核因子 NF- κ B 受体激活剂配体 (RANKL) 轴能激活

磷脂酶 C (PLC) γ ,活化的 PLC γ 将磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 (PIP2) 水解为肌醇-1,4,5-三磷酸 (IP3),引起细胞内 Ca^{2+} 水平上调和 NFATc1 活化。Kim 等^[33]研究发现哈巴俄昔能降低 Syk、Btk 和 PLC γ 2 的磷酸化水平,下调 RANKL 所致的 Ca^{2+} 水平升高,降低 c-Fos、NFATc1 的 mRNA 和蛋白表达水平,从而抑制 RANKL 诱导骨髓巨噬细胞 (BMM) 向破骨细胞分化,抑制 F-actin 环和 TRAP 阳性多核破骨细胞的形成,提示哈巴俄昔可能通过调控 Syk-Btk-PLC γ 2- Ca^{2+} 信号通路抑制 RANKL 诱导的破骨细胞生成。Wang 等^[34]研究发现车叶草苷可在体外通过抑制 NF- κ B 和 ERK1/2 信号通路抑制破骨细胞分化和吸收活性。Meng 等^[35]研究表明梓醇可通过上调 PTEN 的活性抑制 RANKL 诱导的 NF- κ B 和 Akt 信号通路,进而抑制破骨细胞和 F-actin 环的形成,下调 TRAP、CTSK 和 NFATc1 等破骨相关基因的表达。在 Zhang 等^[36]研究中,水晶兰苷能通过抑制 Akt/GSK-3 β -NFATc1 信号通路而抑制脂多糖诱导的破骨细胞生成。此外,胡黄连苷 II 可通过抑制 JNK、p38、ERK 信号通路抑制 RANKL 诱导的破骨分化和吸收^[37]。在体内研究中,以转基因 col10 α 1:nlGFP/rankl:HSE:CFP 青鳞鱼幼鱼、脂多糖诱导的小鼠骨丢失模型、牙槽骨丢失大鼠模型和 OVX 小鼠模型进行研究,环烯醚萜类化合物也展现出良好的抑制破骨吸收活性。

综上所述,环烯醚萜类化合物可通过促进成骨功能和抑制破骨功能防治骨质疏松症,其作用机制见表 1。

3 结语

骨质疏松症的发生发展是一个较复杂的病理过程,众多信号通路参与调控该过程。不少研究表明环烯醚萜类化合物在抗骨质疏松方面表现出良好的活性,它们可通过多途径调控成骨细胞与破骨细胞之间的平衡,从而调节骨代谢平衡,发挥防治骨质疏松的作用,有较好的研发前景,因此环烯醚萜类化合物有望成为抗骨质疏松症的治疗药物。但在动物体内进行的药动学研究表明,环烯醚萜类化合物存在生物利用度低和消除迅速等缺点,可能需要对它们进行结构改造^[38]。此外,也有必要深入研究环烯醚萜类化合物的毒理学,以便其转化为临床治疗药物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

表 1 环烯醚萜类化合物防治骨质疏松症的作用机制
Table 1 Mechanisms of iridoids in prevention and treatment of osteoporosis

环烯醚萜	模型	骨代谢指标	靶点/通路	疾病	文献
桃叶珊瑚苷	MG63; DEX 诱导的 OP 小鼠	↑Col-I; ↑OSX; ↑OPN; ↑BMP2; ↑OCN	Nrf2/HO-1	GIOP	6
水晶兰苷	原代成骨细胞	↑Runx2	Akt/mTOR	OP	8
马钱苷	MC3T3-E1	↑Col-I; ↑OCN; ↑ALP	未报道	OP	9
桃叶珊瑚苷	MC3T3-E1	未报道	AMPK	OP	10
栀子苷	MC3T3-E1; 高脂饮食诱导的 OP 大鼠	未报道	NRF2/NF-κB	OP	11
獐芽菜苷	MG63; 大鼠成骨细胞	↑OCN; ↑ALP	未报道	GIOP	12
桃叶珊瑚苷	HUVEC; 转基因 fli1a:EGFP 斑马鱼; OVX 小鼠	↑OCN; ↓CTX-1	VEGFR2/MEK/ERK	PMOP	13-14
梓醇	BMSC; HUVEC; 颅骨缺损 OVX 大鼠;	↑Col-I; ↑Runx2; ↑ALP; ↑OCN	JAK2/STAT3	PMOP	15-16
梓醇	MC3T3-E1; BMSC; 颅骨缺损 OVX 大鼠; OVX 小鼠	↑Col-I; ↑Runx2; ↑BMP2; ↑OSX; ↓CTX-1	Wnt/β-catenin; IGF-1/PI3K/ mTOR; Th1/Th2 平衡	PMOP	15, 17-18
獐芽菜苷	MC3T3-E1; OVX 小鼠	↑OCN; ↑Runx2; ↑OSX; ↑P1NP; ↓CTX-1	P38; mTORC1/PS6	PMOP	19-20
莫诺苷	MC3T3-E1; 斑马鱼幼鱼; OVX 小鼠; BMSC	↑ALP; ↑Col-I; ↑BMP2; ↑OPN; ↑Col-I; ↑Runx2; ↑OSX	SGLT2; Glo1/AGE-RAGE; mTOR-Becclin1/Atg13	PMOP	21-23
桃叶珊瑚苷	hBM-MSc	↑COL1A1; ↑Runx2; ↑SP7	BMP2/Smads	OP	24
龙胆苦苷	BMSC; OVX 小鼠	↑ALP; ↑Runx2; ↑OSX; ↑OCN; ↑OPN; ↑BMP2	β-catenin/BMP2	PMOP	25
哈巴苷	MC3T3-E1; OVX 小鼠	↑ALP; ↑OPN; ↑OCN; ↑OPG/RANKL	ERK	PMOP	26
水晶兰苷	MC3T3-E1; OVX 小鼠	↑ALP; ↑BPG; ↑OPN	NF-κB	PMOP	27
京尼平苷酸	MC3T3-E1; OVX 小鼠	↑Runx2; ↑OSX; ↑Alpl; ↑P1NP	FXR/Runx2	PMOP	28
橄榄苦苷	BMSC	↑Runx2; ↑OCN; ↑OSX	Wnt10b	DOP	29
栀子苷	MC3T3-E1; DEX 诱导的 OP 大鼠	↑Runx2; ↑OCN; ↑OSX; ↑OPN	GLP-1R/ABCA1; miR- 214/Wnt/β-catenin	GIOP	30-31
橄榄苦苷	MSC	↑Runx2; ↑OCN; ↑OSX; ↑ALP ↑Col-I	未报道	OP	32
哈巴俄苷	BMM; 脂多糖诱导的小鼠骨丢失模型	↓c-Fos; ↓NFATc1	Syk-Btk-PLCγ2-Ca ²⁺	PMOP	33
车叶草苷	BMM; 种植体周围炎大鼠模型	↓c-Fos; ↓NFATc1; ↓CTSK; ↓MMP-9; ↓Atp6v0d2; ↓DC- STAMP; ↓Cathepsin K	NF-κB; ERK1/2	OP	34
梓醇	BMM; RAW264.7	↓c-Fos; ↓NFATc1; ↓CTSK; ↓TRAP; ↓DC-STAMP; ↓CTX	PTEN/NF-κB; PTEN/Akt	OP	35
水晶兰苷	BMM; 脂多糖诱导的骨丢失小鼠模型	↑PICP; ↓RANKL; ↓sRANKL; ↓TRACP-5b	NF-κB; AKT/GSK-3β- NFATc1	OP	36
胡黄连苷 II	BMM; 脂多糖诱导的骨丢失小鼠模型	↓c-Fos; ↓NFATc1	NF-κB; JNK; p38; ERK	OP	37

GIOP-糖皮质激素性骨质疏松症 DOP-糖尿病性骨质疏松症 PMOP-绝经后骨质疏松症 OP-骨质疏松症 ↑-上调 ↓-下调。
GIOP-glucocorticoid-induced osteoporosis DOP-diabetic osteoporosis PMOP-postmenopausal osteoporosis OP-osteoporosis ↑-up ↓-down.

参考文献

- [1] Park-Wyllie L Y, Mamdani M M, Juurlink D N, *et al.* Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women [J]. *JAMA*, 2011, 305(8): 783-789.
- [2] Buckley L, Guyatt G, Fink H A, *et al.* 2017 American College of Rheumatology Guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017, 69(8): 1095-1110.
- [3] 孔媛芳, 杨彬, 胡玉龙, 等. 环烯醚萜类化合物的结构及构效关系研究进展 [J]. *天然产物研究与开发*, 2021, 33(7): 1236-1250.
- [4] Dinda B, Debnath S, Harigaya Y. Naturally occurring secoiridoids and bioactivity of naturally occurring iridoids and secoiridoids. A review, part 2 [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2007, 55(5): 689-728.
- [5] 赵继荣, 蒋鹏, 陈文, 等. Nrf2/HO-1 信号通路在骨质疏松症中的作用及中药干预研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28 (20): 241-249.
- [6] Li Y, Zhang Y, Zhang X, *et al.* Aucubin exerts anti-osteoporotic effects by promoting osteoblast differentiation [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(3): 2226-2245.
- [7] Zhu C, Shen S, Zhang S, *et al.* Autophagy in bone remodeling: A regulator of oxidative stress [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 898634.
- [8] Shi Y, Liu X Y, Jiang Y P, *et al.* Monotropein attenuates oxidative stress via Akt/mTOR-mediated autophagy in osteoblast cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109566.
- [9] Li M, Wang W, Wang P, *et al.* The pharmacological effects of morroniside and loganin isolated from Liuweidihuang Wan, on MC3T3-E1 cells [J]. *Molecules*, 2010, 15(10): 7403-7414.
- [10] Yue C, Jin H, Zhang X, *et al.* Aucubin prevents steroid-induced osteoblast apoptosis by enhancing autophagy via AMPK activation [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(21): 10175-10184.
- [11] Xiao Y, Zhang S, Ye Y, *et al.* Geniposide suppressed OX-LDL-induced osteoblast apoptosis by regulating the NRF2/NF-kappaB signaling pathway [J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 641.
- [12] Sun H, Li L, Zhang A, *et al.* Protective effects of sweroside on human MG-63 cells and rat osteoblasts [J]. *Fitoterapia*, 2013, 84: 174-179.
- [13] He Y, Kam H, Wu X, *et al.* Dual effect of aucubin on promoting VEGFR2 mediated angiogenesis and reducing RANKL-induced bone resorption [J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 108.
- [14] Li Z, Liu C, Liu X, *et al.* Aucubin impeded preosteoclast fusion and enhanced CD31(hi) EMCN(hi) vessel angiogenesis in ovariectomized mice [J]. *Stem Cells Int*, 2022, 2022: 5226771.
- [15] Zhu Y, Wang Y, Jia Y, *et al.* Catalpol promotes the osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells via the Wnt/beta-catenin pathway [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 37.
- [16] Chen L, Zhang R Y, Xie J, *et al.* STAT3 activation by catalpol promotes osteogenesis-angiogenesis coupling, thus accelerating osteoporotic bone repair [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 108.
- [17] Gong W, Zhang N, Cheng G, *et al.* *Rehmannia glutinosa* Libosch extracts prevent bone loss and architectural deterioration and enhance osteoblastic bone formation by regulating the IGF-1/PI3K/mTOR Pathway in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16): 3964.
- [18] Lai N, Zhang J, Ma X, *et al.* Regulatory effect of catalpol on Th1/Th2 cells in mice with bone loss induced by estrogen deficiency [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2015, 74(6): 487-498.
- [19] Wu Q C, Tang X Y, Dai Z Q, *et al.* Sweroside promotes osteoblastic differentiation and mineralization via interaction of membrane estrogen receptor-alpha and GPR30 mediated p38 signalling pathway on MC3T3-E1 cells [J]. *Phytomedicine*, 2020, 68: 153146.
- [20] Ding Y, Jiang H, Meng B, *et al.* Sweroside-mediated mTORC1 hyperactivation in bone marrow mesenchymal stem cells promotes osteogenic differentiation [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9): 16025-16036.
- [21] Sun Y, Zhu Y, Liu X, *et al.* Morroniside attenuates high glucose-induced BMSC dysfunction by regulating the Glo1/AGE/RAGE axis [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(8): e12866.
- [22] Yang H Z, Dong R, Jia Y, *et al.* Morroniside ameliorates glucocorticoid-induced osteoporosis and promotes osteoblastogenesis by interacting with sodium-glucose cotransporter 2 [J]. *Pharm Biol*, 2023, 61(1): 416-426.
- [23] Li X, Zhu Y, Lin X, *et al.* Beclin1- and Atg13-dependent autophagy activation and morroniside have synergistic effect on osteoblastogenesis [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2022, 247(19): 1764-1775.
- [24] Wang K, Zhou C, Li L, *et al.* Aucubin promotes bone-fracture healing via the dual effects of anti-oxidative damage and enhancing osteoblastogenesis of hBM-MSCs [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 424.
- [25] Jiang H, Zhong J, Li W, *et al.* Gentiopicroside promotes the osteogenesis of bone mesenchymal stem cells by modulation of beta-catenin-BMP2 signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(23): 10825-10836.

- [26] Chung H J, Kyung K W, Joo P H, *et al.* Anti-osteoporotic activity of harpagide by regulation of bone formation in osteoblast cell culture and ovariectomy-induced bone loss mouse models [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 179: 66-75.
- [27] He Y Q, Yang H, Shen Y, *et al.* Monotropein attenuates ovariectomy and LPS-induced bone loss in mice and decreases inflammatory impairment on osteoblast through blocking activation of NF-kappaB pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 291: 128-136.
- [28] Liu M, Jin F, Zhang S, *et al.* Activation of farnesoid X receptor signaling by geniposidic acid promotes osteogenesis [J]. *Phytomedicine*, 2022, 103: 154258.
- [29] Lao A, Chen Y, Sun Y, *et al.* Transcriptomic analysis provides a new insight: Oleuropein reverses high glucose-induced osteogenic inhibition in bone marrow mesenchymal stem cells via Wnt10b activation [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 990507.
- [30] Zheng Y, Xiao Y, Zhang D, *et al.* Geniposide ameliorated dexamethasone-induced cholesterol accumulation in osteoblasts by mediating the GLP-1R/ABCA1 axis [J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3424.
- [31] Chen L, Huang X, Li X, *et al.* Geniposide promotes the proliferation and differentiation of MC3T3-E1 and ATDC5 cells by regulation of microRNA-214 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106121.
- [32] Santiago-Mora R, Casado-Diaz A, De Castro M D, *et al.* Oleuropein enhances osteoblastogenesis and inhibits adipogenesis: The effect on differentiation in stem cells derived from bone marrow [J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22(2): 675-684.
- [33] Kim J Y, Park S H, Baek J M, *et al.* Harpagoside inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis via Syk-Btk-PLC gamma2-Ca²⁺ signaling pathway and prevents inflammation-mediated bone loss [J]. *J Nat Prod*, 2015, 78(9): 2167-2174.
- [34] Wang X, Chen X, Zhang Z, *et al.* Asperuloside prevents peri-implantitis via suppression of NF-kappa B and ERK1/2 on rats [J]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2022, 15(8): 1027.
- [35] Meng J, Zhang W, Wang C, *et al.* Catalpol suppresses osteoclastogenesis and attenuates osteoclast-derived bone resorption by modulating PTEN activity [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 171: 113715.
- [36] Zhang Q, Hu S, He Y, *et al.* Monotropein protects against inflammatory bone loss and suppresses osteoclast formation and bone resorption by inhibiting NFATc1 via NF-kappaB and Akt/GSK-3beta pathway [J]. *Nutrients*, 2022, 14(19): 3978.
- [37] Yang X, Gao W, Wang B, *et al.* Picroside II inhibits RANKL-mediated osteoclastogenesis by attenuating the NF-kappaB and MAPKs signaling pathway *in vitro* and prevents bone loss in lipopolysaccharide treatment mice [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(12): 4479-4486.
- [38] 郑浩然, 褚扬, 李伟, 等. 天然环烯醚萜类化合物的药动学研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2018, 41(6): 1147-1153.

[责任编辑 解学星]