

异补骨脂素抗骨质疏松的药理作用研究进展

廖文蔚, 刘钰瑜, 黄珊, 林涧, 崔燎*

广东医科大学 药理学教研室, 广东 湛江 524023

摘要: 骨质疏松症目前已成为全球首要公共卫生问题之一, 不仅增加患者骨折的风险, 还给家庭和社会带来沉重的负担, 提高骨质疏松症的防治效果成为广大医师研究的热点。异补骨脂素是由补骨脂中提取的脂溶性物质, 可通过促进成骨细胞增殖和分化、抑制破骨细胞增殖和活性、双向调节骨代谢、促进成骨相关基因的表达、发挥雌激素样活性发挥抗骨质疏松作用。总结了异补骨脂素抗骨质疏松的药理作用研究进展, 总结其作用机制, 为异补骨脂素的临床应用提供参考。

关键词: 异补骨脂素; 骨质疏松症; 成骨细胞增殖; 破骨细胞增殖; 骨代谢; 成骨相关基因; 雌激素样活性

中图分类号: R965; R982 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2025)05 - 1334 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.05.039

Research progress on the pharmacological effects of isopsoralen against osteoporosis

LIAO Wenwei, LIU Yuyu, HUANG Shan, LIN Jian, CUI Liao

Department of Pharmacology, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China

Abstract: Osteoporosis has become one of the world's top public health issues. It not only increases the risk of fractures in patients, but also brings a heavy burden to families and society. Improving the prevention and treatment of osteoporosis has become a hot topic for many physicians. Isopsoralen is a lipophilic substance extracted from *Psoraleae Fructus*. Isopsoralen can promote osteoblast proliferation and differentiation, inhibit osteoclasts proliferation and activity, bidirectionally regulate bone metabolism, promote the expression of osteogenic-related genes, and exert estrogen-like activity to exert anti-osteoporosis effects. This article summarizes the research progress on the pharmacological effects of isopsoralen against osteoporosis, summarizes its mechanism of action, and provides reference for the clinical application of isopsoralen.

Key words: isopsoralen; osteoporosis; osteoblast proliferation; osteoclast proliferation; bone metabolism; osteogenic-related gene; estrogen-like activity

骨质疏松症是以骨量减少为主要病理特征的全身代谢性疾病, 多见于绝经期妇女和中老年人, 具有较高的致残风险^[1]。骨质疏松症目前已成为全球首要公共卫生问题之一, 不仅增加患者骨折的风险, 还给家庭和社会带来沉重的负担, 提高骨质疏松症的防治效果成为广大医师研究的热点。目前临床治疗骨质疏松症的药物主要包括双磷酸盐类药物、选择性雌激素受体调节剂、破骨细胞分化因子(RANKL)抑制剂、促骨形成药物、钙剂等, 存在疗效个体差异大、作用机制单一、依从性差、不良反应多等问题, 寻找积极有效的抗骨质疏松新药迫在眉睫^[2]。异补骨脂素是由补骨脂中提取的脂溶性

物质, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗衰老、止血、神经保护、免疫调节、抗骨质疏松等多种药理作用, 临床常用于皮肤病、糖尿病并发症、肿瘤、骨质疏松症等多种疾病的治疗^[3]。既往有研究从骨代谢的角度总结了异补骨脂素的调节骨吸收、骨形成的相关机制, 展现出在关节炎、牙周炎、骨质疏松具有良好前景, 而缺乏对骨质疏松症进行系统性作用机制总结^[4]。近年来, 随着异补骨脂素在骨质疏松研究的深入, 涌现出更多的相关研究报道, 丰富了其研究证据。异补骨脂素可通过促进成骨细胞增殖和分化、抑制破骨细胞增殖和活性、双向调节骨代谢、促进成骨相关基因的表达、发挥雌激素样活性发挥

收稿日期: 2025-02-23

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目(2020B1515120052)

作者简介: 廖文蔚(1999—), 男, 硕士研究生, 研究方向为药理学。E-mail: liaowenwei1999@163.com

*通信作者: 崔燎(1962—), 女, 教授, 博士, 研究方向为药理学。E-mail: cuiliao@163.com

抗骨质疏松作用。本文总结了异补骨脂素抗骨质疏松的药理作用的研究进展,总结其作用机制,为异补骨脂素的临床应用提供参考。

1 促进成骨细胞增殖和分化

1.1 调节磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR) 信号通路

PI3K/Akt 通路的活化直接磷酸化,并激活 mTORC1, mTORC1 的激活(如高营养或胰岛素刺激)可上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)和 CCAAT/增强子结合蛋白 β (C/EBP β)的表达,驱动骨髓间充质干细胞(BMSC)向脂肪细胞分化,还能通过抑制成骨关键转录因子(Runx2)的活性,减少碱性磷酸酶(ALP)、骨钙素(OCN)等成骨标志物的表达,抑制成骨分化^[5]。Wang 等^[6]使用 GO 注释分析和 KEGG 通路富集分析,异补骨脂素干预骨质疏松症的相关基因,获得 19 个交集基因,10、20、50 $\mu\text{mol/L}$ 异补骨脂素干预小鼠成骨细胞系 MC3T3-E1,可显著调控细胞中 PI3K、Akt 和 mTOR 基因及其磷酸化蛋白的表达,调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,为开发新的骨质疏松症治疗药物提供了新的思路和方向。李想^[7]使用 10、20、50 $\mu\text{mol/L}$ 异补骨脂素干预小鼠成骨细胞系 MC3T3-E1 细胞的研究发现,异补骨脂素通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路促进成骨细胞增殖和分化。Ruan 等^[8]使用 20 mg/kg 异补骨脂素治疗骨质疏松小鼠,通过代谢物分析和网络药理学剖析结果发现, Akt1、SRC、NFKB1、EGFR 和 MAPK3 为潜在的核心靶点,涉及 PI3K/Akt 信号通路、甲状腺激素信号通路、ErbB 信号通路和催乳素信号通路。Wang 等^[9]使用 0.1、1.0、10.0、100.0 $\mu\text{mol/L}$ 异补骨脂素通过抑制 mTORC1 信号通路,以浓度相关性促进骨髓间充质干细胞向成骨分化,抑制成脂分化,上调 ALP 活性和 RUNX2、OCN 的表达,降低 PPAR γ 、C/EBP β 的表达,20 mg/kg 异补骨脂素可促使去卵巢骨质疏松小鼠股骨远端的骨小梁厚度、骨体积/总体积和骨小梁数量,降低脂肪细胞数量。

1.2 激活骨形态发生蛋白 2/Runx 相关转录因子 2/成骨细胞特异性转录因子 (BMP2/Runx2/Osx) 信号通路

BMP2 属于人转化生长因子- β (TGF- β)超家族成员,是骨形成的关键启动因子,BMP2 通过 Smad1/5/8-Runx2-Osx 轴依次激活成骨细胞前体、前成骨细胞、成熟成骨细胞的分化过程,直接促进成

骨细胞分化^[10]。Zhang 等^[11]使用 10、30、60 $\mu\text{g/mL}$ 异补骨脂素干预成骨 OCT-1 细胞,异补骨脂素通过介导 BMP2/Runx2/Osx 信号通路促进成骨细胞增殖与分化。张有为等^[12]使用 10、30 $\mu\text{g/mL}$ 异补骨脂素干预前成骨细胞株 OCT1 细胞的研究发现,异补骨脂素通过促进 BMP2/Runx2/Osx 信号通路促进成骨细胞增殖和分化,提高 ALP 的活性。

1.3 激活 Wnt/ β -连环蛋白 (Wnt/ β -catenin) 通路

Wnt/ β -catenin 通路的活化可促使下游靶基因 OCN、RUNX2 的表达,促进成骨细胞的分化和功能,抑制成骨细胞的氧化应激损伤,加快骨形成和骨重塑^[13]。Li 等^[14]使用 1 $\mu\text{mol/L}$ 异补骨脂素干预过氧化氢诱导的 OB-6 成骨细胞的研究发现,异补骨脂素通过激活 Wnt/ β -catenin 通路显著降低过氧化氢诱导的细胞凋亡,降低活性氧(ROS)的水平,恢复线粒体的活性,恢复 OCN、RUNX2 基因的表达,促进成骨细胞活性恢复。

1.4 激活 Notch 信号通路

Notch 信号的活化可促进成骨细胞前体的增殖,并通过调控 Runx2 的活性间接支持早期成骨分化,减少脂肪细胞生成,恢复骨-脂平衡,改善骨质疏松的骨质量^[15]。Zhu 等^[16]使用 100.0、10.0、1.0、0.1 $\mu\text{mol/L}$ 异补骨脂素干预人颌骨骨髓间充质细胞的研究发现,异补骨脂素通过激活 Notch 信号通路提高 ALP 的活性,上调成骨相关基因 ALP、Runx2、OCN、Colla1 的表达,促进细胞成骨的分化和细胞增殖。

1.5 靶向调控芳香烃受体/雌激素受体 α (AhR/ER α) 通路

AhR 激活后通过抑制成骨细胞相关基因如 Runx2、ALP、COL1A1 的表达阻碍成骨细胞分化和矿化,ER α 激活下游信号通路如 Wnt/ β -catenin、BMP,促进成骨细胞增殖、分化和矿化,同时抑制破骨细胞活性,AhR 的过度激活会抑制 ER α 功能,而抑制 AhR 可间接上调 ER α ,形成对骨代谢的双重保护作用^[17]。Ge 等^[17]使用 2、10、50 $\mu\text{mol/L}$ 异补骨脂素干预成骨 MC3T3-E1 细胞发现,异补骨脂素可靶向调控 AhR/ER α ,以浓度相关促进 ALP 活性和成骨标志物 ALP、RUNX2、COL1A1 的表达,增加钙结节水平,促使成骨细胞分化和矿化。

1.6 调控环磷酸鸟苷/蛋白激酶 G (cGMP/PKG) 通路

cGMP/PKG 信号通路通过调控成骨细胞分化、

抑制破骨细胞活性和调节骨微环境稳态参与骨质疏松症的发生、发展过程^[18]。Liu 等^[19]使用 20 mg/kg 异补骨脂素治疗糖皮质激素性骨质疏松症小鼠的研究中,异补骨脂素能够通过 cGMP/PKG 通路调节嘌呤代谢,促进成骨细胞分化,减轻骨小梁结构损伤、胶原纤维减少和破骨细胞增加等病理改变,促进 Runx2、Osterix 表达,增加 ALP 活性,提高其钙、磷、碱性磷酸酶水平,改善骨微结构和骨强度。

1.7 提高成骨细胞活性

ALP 是成骨细胞活性标志物,参与骨矿化(催化磷酸酯水解,释放钙离子和磷酸根)。Yuan 等^[20]使用 10、20 mg/kg 异补骨脂素治疗卵巢切除术或睾丸切除术建立骨质疏松症大鼠,异补骨脂素可通过提高 ALP 水平和 ALP/TRACP 比值,促使大鼠骨体积分数、骨小梁厚度和骨小梁间距恢复,提高股骨最大载荷能力。明磊国等^[21]使用 100.0、10.0、1.0、0.1 μmol/L 异补骨脂素干预大鼠颅骨成骨细胞的研究发现,异补骨脂素通过促进 ALP 活性、增加钙含量、促进骨钙素分泌,并增加钙化结节数量,促进成骨细胞增殖和分化。王剑等^[22]使用 0.1 nmol/L 异补骨脂素干预骨髓间充质干细胞 MC3T3-E1 的研究发现,异补骨脂素可通过促进成骨分化相关基因 ALP、OPG、BMP2 表达,加快成骨细胞增殖,促进骨形成。

2 抑制破骨细胞增殖和活性

2.1 抑制核因子-κB (NF-κB) 信号通路

NF-κB 信号通路是破骨细胞分化和骨吸收的核心调控机制之一,其异常激活(如炎症或雌激素缺乏)会加剧骨吸收,导致骨质疏松,靶向 NF-κB 的治疗策略展现出潜在应用价值^[23]。Zhan 等^[24]使用 10、30 μmol/L 异补骨脂素干预小鼠骨髓单核细胞的研究发现,异补骨脂素通过抑制 NF-κB 信号通路以时间和浓度相关抑制 RANKL 诱导的破骨细胞生成,抑制破骨细胞 NFATc1、CTSK、MMP9 的蛋白和 mRNA 表达,发挥抑制骨吸收的作用。阮彬家^[25]使用 10、20、30 μmol/L 异补骨脂素干预原代小鼠单核巨噬细胞的研究发现,异补骨脂素通过抑制 NF-κB 信号通路活化阻止 RANKL 诱导的破骨细胞分化,降低破骨细胞标志蛋白 NFATc1、MMP9、CTSK 表达。

2.2 调控转录因子叉头框蛋白 O3a/分泌型糖蛋白 2 (FoxO3a/Wnt) 信号通路

FoxO3a 的活化可以通过 RANKL/RANK/OPG

轴促进破骨细胞分化,加速骨吸收,Wnt 通路激活可通过上调抗氧化基因(如 SOD、CAT)减轻氧化应激,间接抑制 FoxO3a 活性,形成保护性反馈机制^[26]。王军等^[27]使用 25 mg/kg 异补骨脂素治疗泼尼松建立的骨质疏松大鼠的研究中,异补骨脂素通过调控 FoxO3a/Wnt 信号通路提高 OPG、OCN、BAP 的表达,降低 RANKL、TRAP5b 的表达,降低 MDA 水平,提高 SOD、CAT 水平,改善弹性载荷、弯曲能量、断裂载荷、刚性系数和股骨、骨盆、脊柱和全身骨密度。

3 双向调节骨代谢

3.1 调节 PPARγ/Wnt 通路

骨质疏松症患者中 PPARγ 活性异常升高,而 Wnt 通路活性受抑制,导致 BMSC 向脂肪细胞过度分化,成骨细胞减少,骨吸收与骨形成失衡,调节 PPARγ/Wnt 平衡(如抑制 PPARγ、激活 Wnt 通路)可能恢复骨代谢平衡,成为骨质疏松症治疗的新策略^[28]。Wang 等^[29]使用 10、20 mg/kg 异补骨脂素治疗去卵巢绝经后骨质疏松症大鼠,异补骨脂素通过调节 PPARγ/Wnt 通路抑制氧化应激,降低尿液钙/肌酐(Ca/Cr)水平,增加瘦素水平,减少钙含量,促进成骨细胞分化相关基因(如 ALP、Col1、OCN、OPN)的表达,恢复骨密度和胫骨近端干骺端结构。王军等^[30]使用 25 mg/kg 异补骨脂素治疗地塞米松诱导的骨质疏松大鼠的研究发现,异补骨脂素通过抑制 Axin2/PPARγ 信号通路激活 Wnt 信号通路,提高血清 ALP 的水平和骨小梁面积比例、骨小梁数目,促进 β-catenin 蛋白的表达,提高股骨、骨盆、脊柱和全身的骨密度。

3.2 调控 Runx2/PPARγ 的表达

Runx2 主导成骨细胞分化,PPARγ 参与脂肪代谢和炎症调控,二者在成骨-破骨平衡中存在复杂相互作用^[31]。王剑等^[32]使用 0.1 nmol/L 异补骨脂素干预去卵巢骨质疏松小鼠骨髓间充质干细胞的研究发现,异补骨脂素通过调控 Runx2/PPARγ 的表达降低股骨下端骨量丢失和骨小梁体积降低,降低脂肪细胞增多。

3.3 调控 TGF-β/Smad 信号通路

TGF-β/Smad 信号通路参与骨质疏松的发生、发展,可下调 Smad7 的表达,促使阻断成骨细胞分化和胶原合成,间接促进破骨细胞活性,在骨质疏松症中发挥关键作用,可上调 Smad4 的表达,促进成骨分化进程,靶向 Smad 是防治骨质疏松症的有

效策略^[33]。Zhang 等^[34]使用 10.0、1.0、0.1 nmol/L 异补骨脂素干预成骨细胞 MC3T3-E1 发现, 异补骨脂素通过激活 TGF- β 信号通路抑制 Smad7 蛋白的表达, 激活 TGF- β 信号通路, 促进 I 型胶原的合成, 以浓度相关恢复成骨细胞的活力。王建华等^[35]使用 1~10 μ mol/L 异补骨脂素干预新生大鼠颅骨成骨细胞的研究发现, 异补骨脂素通过上调 TGF- β /Smad4 的表达促进 *Runx2/Cbfa1* 基因的表达, 提高 I 型胶原、Osterix 的表达。

4 促进成骨相关基因的表达

RUNX2 是成骨细胞分化的核心转录因子, 直接调控成骨细胞标志基因(如 *ALP*、*COL1A1*、*OCN*) 的表达, 被称为“成骨细胞决定性基因”^[36]。明磊国等^[37]使用 100.0、10.0、1.0、0.1 nmol/mL 异补骨脂素干预大鼠骨髓基质干细胞的研究发现, 异补骨脂素通过提高 *RUNX2*、*Osterix*、*IGF-1*、*bFGF* 成骨相关基因的表达, 促进干细胞增殖和成骨分化, 提高钙化结节数量和钙盐沉积量的水平。霍瑞坤^[38]使用 1、5、10、50 μ mol/L 异补骨脂素干预人成骨细胞同源 hFOB1.19 细胞的研究发现, 异补骨脂素通过促进 *RUNX2*、*ALP*、*COL1A1*、*OPN* 基因和蛋白的表达, 以剂量和时间相关提高 *ALP* 的活性, 促进成骨细胞增殖和分化。尚延春等^[39]使用 25、50、100 mg/kg 异补骨脂素治疗维甲酸建立的骨质疏松症大鼠的研究, 异补骨脂素通过上调 *RUNX2* 基因和蛋白的表达下调 *MMP-13* 基因和蛋白的表达, 改善骨代谢和结构, 提高骨密度。

5 发挥雌激素样活性

ESR1 和 ESR2 是雌激素调控骨代谢的核心受体, 雌激素缺乏导致 ROS 积累, 激活氧化应激通路(如 *JNK*、*p38 MAPK*), 诱导成骨细胞凋亡并抑制其分化, 上调 *ESR1/ESR2* 表达, 抑制氧化应激和凋亡, 为骨质疏松症提供潜在的治疗策略^[40]。Li 等^[41]使用 10、20 mg/kg 异补骨脂素治疗卵巢切除骨质疏松小鼠, 通过 Venn 图确定 *IPRN* 和 *OP* 的共同靶点 62 个, 异补骨脂素主要通过发挥雌激素样活性上调雌激素受体 *ESR1* 和 *ESR2* 的表达, 进而改善小鼠的骨微结构和骨密度。Li 等^[42]使用 10、20 mg/kg 异补骨脂素治疗, 异补骨脂素通过调节 *ESR1*、*BRCA1*、*PGR* 和 *PTGS2* 等靶点抑制氧化应激和细胞凋亡, 促进成骨分化。

6 结语

异补骨脂素可通过促进成骨细胞增殖和分化,

抑制破骨细胞增殖和活性, 双向调节骨代谢, 促进成骨相关基因的表达, 发挥雌激素样活性多途径、多靶点发挥抗骨质疏松作用。然而现有关于异补骨脂素在骨质疏松症的研究多局限于细胞和动物模型, 人体的分子机制、长期安全性(如肝肾毒性)、大规模多中心 III 期试验数据缺失, 限制临床应用信心。未针对绝经后女性、糖尿病性骨质疏松症等亚型进行差异化分析, 疗效预测模型缺乏针对性。异补骨脂素为脂溶性化合物, 口服吸收差, 首关效应显著, 血药浓度波动大, 现有临床制剂难以精准递送至骨组织, 可能影响疗效, 并引发全身不良反应, 还需加大药动学研究, 可通过化学修饰(如引入羟基或氟原子)提高抗氧化活性, 降低肝毒性, 或设计前药以提高稳定性, 开发纳米载药系统(如骨靶向脂质体、肽偶联药物), 利用 *RGD* 序列或仿生材料增强骨组织摄取, 降低全身暴露量。氧化应激与炎症因子(如 *TNF- α*) 的交互作用未被纳入现有模型, 可能掩盖关键调控节点, 需更深入的机制解析。通过多学科交叉合作, 异补骨脂素有望从实验室研究迈向临床应用, 为骨质疏松症的治疗提供新的选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rachner T D, Khosla S, Hofbauer L C. Osteoporosis: Now and the future [J]. *Lancet*, 2011, 377(9773): 1276-1287.
- [2] Chan C K Y, Mason A, Cooper C, et al. Novel advances in the treatment of osteoporosis [J]. *Br Med Bull*, 2016, 119(1): 129-142.
- [3] 杨阔, 高茸, 申宝德, 等. 异补骨脂素的药理作用和肝肾损伤机制研究进展 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(11): 1399-1403.
- [4] 刘雨昕, 孟明星, 周茜, 等. 异补骨脂素调节骨代谢的研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(11): 1674-1677.
- [5] Xi J C, Zang H Y, Guo L X, et al. The PI3K/AKT cell signaling pathway is involved in regulation of osteoporosis [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2015, 35(6): 640-645.
- [6] Wang J, Chen T, Li X, et al. A study on the anti-osteoporosis mechanism of isopsoralen based on network pharmacology and molecular experiments [J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 304.
- [7] 李想. 基于网络药理学探讨异补骨脂素治疗骨质疏松的作用机制 [D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2021.
- [8] Ruan Y J, Wang G W, Chen Z H, et al. Dissection of potential anti-osteoporosis mechanism of isopsoralen-A

- quality control marker in *Psoraleae Fructus*-by metabolite profiling and network pharmacology [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2024, 38(19): e9880.
- [9] Wang J, Li S F, Wang T, *et al.* Isoporsoralen-mediated suppression of bone marrow adiposity and attenuation of the adipogenic commitment of bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. *Int J Mol Med*, 2023, 51(1): 4.
- [10] Durbano H W, Halloran D, Nguyen J, *et al.* Aberrant BMP2 signaling in patients diagnosed with osteoporosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6909.
- [11] Zhang Y, Huang C, Huang T, *et al.* Isoporsoralen promotes osteoblast proliferation and differentiation via BMP2/Runx2/Osx signaling pathway [J]. *Mod Tradit Chin Med*, 2023: 2677-2683.
- [12] 张有为, 黄晨, 黄廷锐, 等. 异补骨脂素介导 BMP2/Runx2/Osx 信号通路促进成骨细胞增殖和分化的研究 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2023, 25(8): 2677-2683.
- [13] Rossini M, Gatti D, Adami S. Involvement of WNT/ β -catenin signaling in the treatment of osteoporosis [J]. *Calcif Tissue Int*, 2013, 93: 121-132.
- [14] Li Y P, Wu B, Liang J, *et al.* Isoporsoralen ameliorates H₂O₂-induced damage in osteoblasts via activating the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(3): 1899-1906.
- [15] Yoshida G, Kawabata T, Takamatsu H, *et al.* Degradation of the NOTCH intracellular domain by elevated autophagy in osteoblasts promotes osteoblast differentiation and alleviates osteoporosis [J]. *Autophagy*, 2022, 18(10): 2323-2332.
- [16] Zhu Z, Wang Z, Ma C, *et al.* Isoporsoralen promotes osteogenic differentiation of human jawbone marrow mesenchymal cells through Notch signaling pathway [J]. *Ann Anat*, 2023, 250: 152156.
- [17] Ge L, Cui Y, Cheng K, *et al.* Isoporsoralen enhanced osteogenesis by targeting AhR/ER α [J]. *Molecules*, 2018, 23(10): 2600.
- [18] Kim S M, Yuen T, Iqbal J, *et al.* The NO-cGMP-PKG pathway in skeletal remodeling [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2021, 1487(1): 21-30.
- [19] Liu D, Ma L, Zheng J, *et al.* Isoporsoralen improves glucocorticoid-induced osteoporosis by regulating purine metabolism and promoting cGMP/PKG pathway-mediated osteoblast differentiation [J]. *Curr Drug Metab*, 2024, 25(4): 288-297.
- [20] Yuan X M, Bi Y N, Yan Z M, *et al.* Psoralen and isoporsoralen ameliorate sex hormone deficiency-induced osteoporosis in female and male mice [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016(1): 6869452.
- [21] 明磊国, 陈克明, 葛宝丰, 等. 异补骨脂素对体外培养大鼠成骨细胞增殖分化成熟的影响 [J]. *中药材*, 2011, 34(3): 404-408.
- [22] 王剑, 李想, 张宇, 等. 异补骨脂素干预后 BMSCs 源性外泌体调控 MC3T3-E1 成骨分化的研究 [J]. *内蒙古医学杂志*, 2021, 53(4): 397-399.
- [23] Chang J, Wang Z, Tang E, *et al.* Inhibition of osteoblast functions by IKK/NF- κ B in osteoporosis [J]. *Nat Med*, 2009, 15(6): 682.
- [24] Zhan W D, Ruan B J, Dong H, *et al.* Isoporsoralen suppresses receptor activator of nuclear factor kappa- β ligand-induced osteoclastogenesis by inhibiting the NF- κ B signaling [J]. *Peer J*, 2023, 11: e14560.
- [25] 阮彬家. 异补骨脂素通过 NF- κ B 信号通路抑制破骨细胞分化 [D]. 大连: 大连医科大学, 2022.
- [26] Almeida M, Porter R M. Sirtuins and FoxOs in osteoporosis and osteoarthritis [J]. *Bone*, 2019, 121: 284-292.
- [27] 王军, 王剑, 鲁敏, 等. 异补骨脂素对氧化应激介导骨质疏松大鼠模型的作用及机制 [J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(9): 940-944.
- [28] Zhuang H, Zhang X, Zhu C, *et al.* Molecular mechanisms of PPAR- γ governing MSC osteogenic and adipogenic differentiation [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2016, 11(3): 255-264.
- [29] Wang J, Wang G, Gong L, *et al.* Isoporsoralen regulates PPAR- γ /WNT to inhibit oxidative stress in osteoporosis [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 1125-1131.
- [30] 王军, 王剑, 鲁敏, 等. 异补骨脂素通过 PPAR- γ -Axin2-Wnt 信号通路调节对大鼠骨代谢的影响 [J]. *世界中医药*, 2021, 16(9): 1413-1416.
- [31] Zhuang H, Zhang X, Zhu C, *et al.* Molecular mechanisms of PPAR- γ governing MSC osteogenic and adipogenic differentiation [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2016, 11(3): 255-264.
- [32] 王剑, 陈天宇, 王钢, 等. 异补骨脂素对去卵巢骨质疏松小鼠骨髓间充质干细胞作用机制研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(8): 980-984.
- [33] Zou M L, Chen Z H, Teng Y Y, *et al.* The Smad dependent TGF- β and BMP signaling pathway in bone remodeling and therapies [J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 593310.
- [34] Zhang H C, Ta N. Effect of isoporsoralen on Smad7 in osteoblastic MC3T3-E1 cells [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(2): 1561-1567.
- [35] 王建华, 张军芳, 吕萍, 等. 异补骨脂素加锌对大鼠成骨细胞相关细胞因子表达影响的实验研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2010, 22(3): 403-407.

- [36] Auerkari E I, Suryandari D A, Umami S S, *et al.* Gene promoter polymorphism of RUNX2 and risk of osteoporosis in postmenopausal Indonesian women [J]. *SAGE open Med*, 2014, 2: 2050312114531571.
- [37] 明磊国, 葛宝丰, 陈克明, 等. 异补骨脂素对体外培养骨髓间充质干细胞增殖与成骨性分化的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(15): 2124-2128.
- [38] 霍瑞坤. 异补骨脂素对成骨细胞成骨分化的调控机制研究 [D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2023.
- [39] 尚延春, 张海英, 柴巍巍. 异补骨脂素改善骨质疏松大鼠骨代谢的作用探讨 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(2): 220-224.
- [40] Bai X H, Su J, Mu Y Y, *et al.* Association between the ESR1 and ESR2 polymorphisms and osteoporosis risk: An updated meta-analysis [J]. *Medicine*, 2023, 102(41): e35461.
- [41] Li H, Wang C, Duan J, *et al.* Study of isopsoralen on the postmenopausal osteoporosis based on the network pharmacology and bioinformatics [J]. *SSRN Electron J*, 2021: 3949319.
- [42] Li H, Wang CY, Jin Y, *et al.* Anti-postmenopausal osteoporosis effects of isopsoralen: A bioinformatics-integrated experimental study [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(1): 231-251.

[责任编辑 解学星]