

红芪抗骨质疏松药理作用及机制研究进展

张旭¹, 倪秀一¹, 李智^{2,3}, 张燕欣^{2,3}, 万梅绪^{2,3}, 原景^{2,3}, 李德坤^{2,3}, 鞠爱春^{2,3*}, 张彦明^{4*}

1. 河北中医药大学, 河北 石家庄 050200

2. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

3. 天津市中药注射剂安全性评价重点实验室, 天津 300410

4. 甘肃之骄制药有限公司, 甘肃 陇西 748100

摘要: 骨质疏松症 (OP) 是一种常见的全身性代谢性骨病。依据病因, OP 可分为原发性 OP 和继发性 OP。OP 主要表现为骨密度 (BMD) 降低和骨质破坏, 容易导致骨折和功能障碍。临床上主要采用抑制骨吸收药物降钙素以及促进骨形成药物甲状旁腺激素等化学药物治疗 OP, 常用的抗 OP 中药有黄芪以及红芪-淫羊藿复方等。红芪为补益类中药, 具有抗炎、免疫调节、抗氧化、防治糖尿病并发症等广泛的药理作用, 历代本草中多将红芪列入黄芪项下, 作为黄芪使用, 红芪在增强免疫力、清除自由基活性、抗肝纤维化方面要优于黄芪。目前有研究发现红芪中的黄酮类成分和多糖类成分可以通过促进骨形成、抑制骨吸收和增大 BMD 等作用机制改善 OP, 但对红芪改善 OP 的系统性总结比较少。系统阐释红芪抗 OP 作用及相关的机制, 为红芪改善 OP 作用的深入探讨和有效成分的进一步开发利用提供基础参考。

关键词: 红芪; 黄酮类; 多糖类; 骨质疏松; 红芪多糖; 槲皮素

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)02-0307-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.02.004

Research progress on pharmacological effects and mechanisms of *Hedysari Radix* against osteoporosis

ZHANG Xu¹, NI Xiuyi¹, LI Zhi^{2,3}, ZHANG Yanxin^{2,3}, WAN Meixu^{2,3}, YUAN Jing^{2,3}, LI Dekun^{2,3}, JU Aichun^{2,3}, ZHANG Yanming⁴

1. Hebei University of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China

2. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

3. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of TCM Injections, Tianjin 300410, China

4. Gansu Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Longxi 748100, China

Abstract: Osteoporosis (OP) is a common systemic metabolic bone disease. Depending on the cause, osteoporosis can be divided into primary OP and secondary OP. Osteoporosis is mainly manifested by bone density reduction and bone destruction, which can easily lead to fractures and dysfunction. In clinical practice, chemical drugs such as calcitonin, which inhibits bone resorption, parathyroid hormone, which promotes bone formation, and *Astragali Radix*, *Hedysari Radix-Epimedii Radix* are used to treat osteoporosis. *Hedysari Radix* is a tonic Chinese medicine, which has a wide range of pharmacological effects such as anti-inflammatory, immune regulation, antioxidant, prevention and treatment of diabetes complications, etc. In the past dynasties, it was mostly included under *Astragali Radix*. When used *Astragali Radix*, *Hedysari Radix* is better than *Astragali Radix* in enhancing immunity, scavenging free radical activity and anti-liver fibrosis. Current studies have found that flavonoids and polysaccharides in *Hedysari Radix* can improve osteoporosis by promoting bone formation, inhibiting bone absorption and increasing bone density. Therefore, this paper systematically explains the anti-osteoporosis effect of the effective ingredients of *Hedysari Radix* and the related mechanism, so as to provide a basic reference for the in-depth discussion of the effect of *Hedysari Radix* on improving osteoporosis and the further development and

收稿日期: 2024-07-04

基金项目: 天津市制造业高质量发展专项资金-天津天士力之骄药业有限公司技术中心创新能力建设 (ZZY20232088)

作者简介: 张旭, 硕士研究生, 研究方向为中药生产与质量控制。E-mail: 3091651094@qq.com

*通信作者: 张彦明, 男, 主要从事中药材的质量管理研究。E-mail: zhangyanming211@163.com

鞠爱春, 男, 正高级工程师, 主要从事中药注射剂工艺及质量控制研究。E-mail: Juach@tasly.com

utilization of the effective ingredients.

Key words: *Hedysari Radix*; flavonoid; polysaccharide; osteoporosis; polysaccharides in *Hedysari Radix*; quercetin

骨质疏松症(OP)是一种临床常见的骨科疾病,其特征在于骨密度和骨质量的下降,以及骨微结构的损坏,这些改变导致骨骼变得脆弱,容易发生骨折^[1]。根据病因,OP可分为原发性OP和继发性OP 2 大类^[2]。原发性OP 多与年龄增加、器官功能衰退、代谢速率减慢和性激素尤其是雌激素水平降低等因素相关,包括I型绝经后骨质疏松症、II型老年骨质疏松症和特发性骨质疏松症^[3],而继发性OP 则大多源于代谢内分泌疾病或其他全身性疾病引发的骨量降低^[4]。据世界卫生组织统计,在 50 岁以上的妇女中,约有 30%患有 OP^[5]。临床上OP 主要采用激素替代疗法,治疗药物有选择性雌激素受体调节剂、降钙素、双膦酸盐等,但均存在一定的不良反应,或不适宜长期服用^[6]。当前,中药成为OP 治疗药物的新选择^[7],其中,多糖、黄酮等中药活性成分已被证实具有预防和治疗OP 的潜力^[8],它们可通过调节骨特异性基质蛋白、转录因子、信号通路等发挥作用从而治疗OP^[9],还可减少治疗OP 化学药物所带来的不良反应。

红芪是豆科植物多序岩黄芪 *Hedysarum polybotrys* Hand. -Mazz. 的干燥根^[10],临床上常用

抗OP 中药有淫羊藿、补骨脂、党参、黄芪、红芪等^[11],抗OP 复方有牛膝-补骨脂复方^[12]、青娥丸^[13]、红芪-淫羊藿复方^[14]等。在用于治疗OP 的单味中药中,用药频率最高的是补益类中药,其中以淫羊藿、黄芪和杜仲等用药频率最高^[15]。黄芪作为经典的补益类中药,对治疗OP 有着显著疗效。而与黄芪同科异属的红芪其功能主治与用量用法均与黄芪相近,红芪对治疗OP 也有显著疗效。在中医理论中,红芪常常与其他中药配伍使用,以增强疗效或针对不同的症状。红芪与其他具有补肾壮骨、活血化瘀等功效的中药一起使用,以达到治疗OP 的作用。其中红芪多糖(HPS)具有促进成骨细胞分化作用^[16],红芪黄酮类成分可促进成骨细胞和间充质干细胞的增殖、分化,增加钙化结节面积及数量等起到治疗OP 的作用^[17]。本文系统总结国内外近年来关于红芪抗OP 药理作用及其相关作用机制的研究进展,为红芪改善OP 作用的深入探讨和对红芪发挥抗OP 的活性成分的进一步开发利用提供参考。

1 红芪的活性成分

红芪中具有治疗OP 作用的有效成分及分类见表 1。

表 1 红芪的活性成分

Table 1 Active ingredients of *Hedysari Radix*

化合物种类	化合物名称
黄酮类 ^[18]	毛蕊异黄酮、芒柄花素、芒柄花苷、美迪紫檀素、槲皮素、甘草素、柚皮苷
多糖类 ^[19]	红芪多糖 1 (HPS-1)、红芪多糖 2 (HPS-2)、红芪多糖 3 (HPS-3)
皂苷类 ^[20-21]	大豆皂苷 I、大豆皂苷 II、大豆皂苷 II 甲酯
苯丙素类 ^[22]	阿魏酸、阿魏酸十六烷醇酯、阿魏酸十八烷醇酯、红芪木脂素 A
氨基酸 ^[23]	γ -氨基丁酸 (GABA)
微量元素 ^[24]	钙 (Ca)、镁 (Mg)、锌 (Zn)、锂 (Li)、铝 (Al)

贾妙婷^[25]等在红芪中 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研究中,以“红芪”为药材名筛选的红芪化学成分,以口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$,药物类药性 (DL) ≥ 0.18 为条件,筛选红芪发挥药效功能的潜在活性成分,共得到红芪中主要的黄酮类和异黄酮类等活性化合物共 14 种,其中毛蕊异黄酮、芒柄花素、美迪紫檀素等为红芪品质评定的指标性成份。黄酮类化合物具有明显的抗OP 作用,其中槲皮素、柚皮素、毛蕊异黄酮苷是红芪抗OP 的主要活性

成分。

2 红芪活性成分抗OP 药理作用及机制

2.1 提高骨密度 (BMD)

BMD 是诊断OP 的标准,是直接反映大鼠骨量的重要指标。周湘琳等^[26]将 60 只SD 雌性大鼠,随机分成 4 组,分别为假手术组、模型组、阳性药组、红芪复方给药组。造模组采用摘除大鼠双侧卵巢的方法建立OP 模型,假手术组仅摘除卵巢附近脂肪组织。给药组每天按照 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ ig}$ 给予红芪复方水提物;假手术组与模型组大鼠则每天按 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$

的给药剂量 ig 给予 0.9%氯化钠溶液；阳性药组每天按 $0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的给药剂量 ig 给予戊酸雌二醇，连续 12 周。用双能 X 线骨密度仪来确定大鼠整个身体和右股骨的 BMD，判断红芪复方的功效。与假手术组相比，模型组去卵巢致 OP 大鼠较其他各组全身及右股骨 BMD 均有明显的下降 ($P<0.05$)，说明造模成功。与模型组比较，经红芪复方水提物 ig 给药的大鼠全身及右股骨 BMD 显著增加 ($P<0.05$)，且与阳性药组无统计学差异。研究结果表明浓度为 $0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 以红芪为主药的复方可以提高去卵巢大鼠的 BMD，改善 OP 状态。

吴虹^[27]将 50 只 SD 雌性大鼠，随机分成假手术组、模型组、雌激素对照组和毛蕊异黄酮低、高剂量组，模型组采用切除大鼠双侧卵巢的方法建立绝经后 OP 动物模型，毛蕊异黄酮高、低剂量组分别按 30 、 $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ig 给药，雌激素对照组给予 17β 雌二醇 $10\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，各组每天均 ig 给药，连续 12 周。进行 BMD、骨组织形态计量、生物力学测定。与假手术组比较，其他各组 BMD 均明显下降 ($P<0.01$)，股骨的力学性能有较大变化，弯曲强度和弯曲弹性模量明显降低，证明造模成功。与模型组相比，雌激素对照组和毛蕊异黄酮低、高剂量组的 BMD 显著增加 ($P<0.05$)，且高剂量组和雌激素对照组比较，大鼠的股骨 BMD 无显著差异 ($P>0.05$)。研究结果表明红芪活性成分毛蕊异黄酮能浓度为 30 、 $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时可通过提高 BMD 对 OP 起到防治作用，并可代替激素替代疗法 (HRT) 药物预防绝经后 OP。

薛志远等^[28-29]将 72 只 SD 雌性大鼠，随机分为假手术组、模型组、阳性药组、红芪提取物组 (HE1~HE3)、黄芪提取物组 (AE1~AE3)。模型组采用摘除性成熟雌性 SD 大鼠双侧卵巢建立 OP 模型，HE 和 AE 各组按照红芪或黄芪药材 $10\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 等量换算，每天进行 ig 给药，阳性药组每天 ig $0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 戊酸雌二醇，模型组与假手术组每天按 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的给药剂量 ig 给予 0.9%氯化钠溶液，连续 12 周，研究 HE 和 AE 对于全身及右股骨 BMD、碱性磷酸酶 (ALP)、生物力学等药效评价指标的影响。结果表明，卵巢摘除所致 OP 大鼠全身及右股骨 BMD 明显降低，与假手术组相比具有显著性差异 ($P<0.05$)，说明 OP 造模成功。HE 和 AE 组均能增加去卵巢所致 OP 大鼠全身及右股骨 BMD ($P<0.05$ 、 0.01)，并且能显著升高血清中 ALP 的活力 ($P<$

0.01)。结果表明，浓度为 $10\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的红芪和黄芪药材可通过提高 BMD 对去卵巢所致的大鼠 OP 有较好的治疗作用。

2.2 减少骨丢失

OP 是慢性肝病患者最为常见的并发症。骨丢失是一种 OP 的表现，它是骨组织在吸收骨骼中的钙和其他矿物质时出现的净损失。陈心悦等^[30]将 90 只小鼠随机分为对照组、模型组、阳性药组以及 HPS 高、中、低剂量组。除对照组外，其余组以 sc 40% CCl_4 的橄榄油溶液 ($0.1\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，每 5 天 1 次，连续 7 次) 制备小鼠肝纤维化模型，阳性药组给予 $0.6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 秋水仙碱片，HPS 高、中、低剂量组给予生药剂量为 20 、 10 、 $5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的 HPS，每日 ig 给药 1 次，给药体积为 $1\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，连续 35 d。用试剂盒测定血清中丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总蛋白 (TP)、白蛋白 (ALB) 水平。测定骨丢失指标，试剂盒法检测血清中抗酒石酸酸性磷酸酶 (TRACP)、ALP、Ca 水平，骨中羟脯氨酸 (Hyp) 水平。与对照组比较，模型组血清中 ALT、AST、TP 水平均显著升高 ($P<0.05$)，ALB 显著降低 ($P<0.05$)，说明造模成功。骨丢失指标中，与对照组比较，模型组血清 TRACP、ALP、Ca 水平明显上升 ($P<0.05$)，骨中 Hyp 水平明显降低 ($P<0.05$)，表明模型组形成了一定程度的骨丢失。将阳性药组和 HPS 各组与模型组进行比较，阳性药组和 HPS 各组显著改善了上述 5 个指标的状况 ($P<0.05$)，说明浓度为 20 、 10 、 $5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ HPS 能显著改善 CCl_4 所致小鼠骨丢失的状况。研究结果表明，剂量为 20 、 10 、 $5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的 HPS 对 CCl_4 造成小鼠肝纤维化引起的骨丢失有显著的减缓作用，对 OP 具有一定的治疗作用。

袁真等^[31]将 51 只 SD 大鼠随机分为假手术组、模型组、雌激素组、槲皮素组。模型组通过切除双侧卵巢造模，假手术组与模型组每天给予 3 mL 羧甲基纤维素钠， ig 给药，雌激素组与槲皮素组每天分别按 $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 给药剂量 ig 给予 β -雌二醇或槲皮素，持续 12 周。测定大鼠体质量及子宫质量，并测定骨形成及代谢相关血液学、尿液指标，Micro-CT 分析骨相关参数及骨小梁形态。结果发现，模型组的雌激素水平，骨小梁厚度、骨表面积、BMD 测定值均显著低于假手术组，表明造模成功。与模型组相比，槲皮素组与雌激素组均能降低 Ca、P 的浓度 ($P<0.05$)，槲皮素可以降低尿液中的 Ca、P 丢

失,改善骨微结构同时增强 ALP 的活性,减少骨丢失。研究结果证明,50 mg·kg⁻¹ 槲皮素可以起到抗 OP 的作用。

2.3 抗氧化活性促进骨形成

过度形成的活性氧(ROS)引起的氧化应激是造成绝经后骨质流失与年龄相关疾病的主要病理因素。雌激素缺乏可导致 ROS 的产生增加,骨形成减少,从而影响成骨细胞的存活和成熟^[32-35]。ROS 诱导的氧化应激已显示可抑制骨髓间充质干细胞(BMSC)增殖和分化为大鼠颅骨成骨细胞(ROBs),从而抑制骨形成^[36]。

周湘琳^[26]采用酶消化分离 ROBs 细胞,建立 H₂O₂ 诱导的 ROBs 细胞氧化损伤模型,H₂O₂ 浓度为 0.4 mmol·L⁻¹,将该细胞以每孔 10 000 个的密度接种于 96 孔板中,设置对照组(90 μL 细胞悬液)、空白组(90 μL 培养基)、实验组(90 μL 细胞悬液),将细胞放置 37 °C 培养箱中,孵育 24 h。实验组加入 10 mL H₂O₂ 至 H₂O₂ 最终浓度为 0.4 mmol·L⁻¹,空白组和对照组各加入 10 mL 培养基。细胞培养 24、48 h 后,用噻唑蓝(MTT)法测定最终浓度为 1×10⁻⁹、1×10⁻⁸、1×10⁻⁷、1×10⁻⁶、1×10⁻⁵、1×10⁻⁴ mol·L⁻¹ 的特女贞苷、芒柄花苷对 ROBs 细胞增殖率和 ALP 活力的影响。结果显示,1×10⁻⁷~1×10⁻⁵ mol·L⁻¹ 的芒柄花苷和 1×10⁻⁹ mol·L⁻¹ 的特女贞苷可显著防止细胞减少,对 ROBs 有明显的促增殖作用($P<0.05$),与正常对照组相比 ALP 活性显著增强($P<0.05$)。研究证明浓度为 1×10⁻⁷~1×10⁻⁵ mol·L⁻¹ 的芒柄花苷和 1×10⁻⁹ mol·L⁻¹ 的特女贞苷均可通过促进 ROBs 细胞增殖、早期成骨分化和晚期成骨矿化来促进骨形成,发挥防治 OP 的作用。芒柄花苷为红芪药材中的活性成分,红芪可能通过抗氧化活性促进骨形成治疗 OP,具体效果及机制还有待进一步研究。

2.4 影响激素水平调节骨代谢

2.4.1 抑制糖皮质激素分泌 糖皮质激素(GC)导致 OP 主要是其抑制成骨细胞(OB)的增殖和分化,使成熟的 OB 数量减少,骨形成出现障碍;GC 还可抑制肠道对 Ca 的吸收,增加尿 Ca 的排出,同时,Ca 的缺乏又可引起继发性的甲状旁腺的功能亢进,使骨吸收增加,从而导致骨代谢的异常^[37]。

苏开鑫等^[38]将 48 只雄性 SD 大鼠,随机分成对照组、模型组、实验组,模型组用醋酸泼尼松(4.5 mg·kg⁻¹)每日 ig 给药,实验组用醋酸泼尼

松+红芪水提液(5 g·kg⁻¹)每日 ig 给药,连续给药 8 周,分别测量血 Ca、血 ALP 和尿 Ca、尿 Hyp 的浓度。结果显示,与对照组相比,模型组尿 Ca、尿 Hyp 显著升高,血 ALP 显著降低($P<0.01$),说明造模成功;与模型组相比,实验组尿 Ca、Hyp 显著降低,血 ALP 显著升高($P<0.01$)。实验结果表明浓度为 5 g·kg⁻¹ 的红芪水提液可抑制 GC 引起的骨代谢异常。

苏开鑫等^[39]将 30 只雄性 SD 大鼠,随机分成对照组、模型组、实验组。对照组采用 0.9%氯化钠溶液(5 mg·kg⁻¹) ig 给药,模型组采用醋酸泼尼松(4.5 mg·kg⁻¹) ig 给药,实验组采用红芪水提液(5 g·kg⁻¹·d⁻¹) ig 给药,持续 12 周,测量胫骨上段松质骨的骨形态计量学指标。结果显示,模型组大鼠的体质量较对照组显著减轻,骨形成显著减少,骨吸收显著增加,骨量显著减少($P<0.01$);实验组与模型组比较,体质量增加显著,骨形成显著增加,骨吸收显著减少,骨量显著增加($P<0.01$),接近对照组水平。研究结果表明浓度为 5 g·kg⁻¹·d⁻¹ 的红芪水提液通过降低醋酸泼尼松引起的骨丢失,增加骨量,从而防治 OP。

2.4.2 促雌激素分泌 植物性雌激素具有对骨的雌激素样作用,可增加 BMD,减少骨吸收。异黄酮类成分槲皮素具有类似植物雌激素骨吸收抑制的效果,并与雌激素竞争性参与雌激素受体(ER)的结合^[40]。Dang 等^[41]使用在胎牛血清(FBS)中培养的小鼠克隆细胞系 KS483,发现了 17β-雌二醇(E2)刺激祖细胞分化为成骨细胞,同时以 ER 依赖性方式抑制脂肪细胞的形成。E2 增加 ALP 活性和结节形成,并刺激核心结合因子 α-1(Cbfa1)、甲状旁腺激素/甲状旁腺激素相关蛋白受体(PTH/PTHrP-Rs)和骨钙素的 mRNA 表达,研究表明,雌激素在刺激成骨细胞系的原始细胞向 OB 分化的过程中发挥着重要作用。

槲皮素(50 mg·kg⁻¹)可通过激活核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1(Nrf2/HO-1)信号通路,抵抗铁超载诱导的氧化应激损伤和细胞凋亡,从而减轻 OP,并恢复 MC3T3-E1 细胞的成骨分化能力,且槲皮素能减少小鼠体内蓄积铁含量^[42],槲皮素可增加 BMD 和改善骨小梁微结构,由此表明,槲皮素(50 mg·kg⁻¹)具有治疗 OP 作用。

2.5 促 BMSC 和成骨细胞增殖与分化

成骨细胞的骨形成活性是维持骨骼健康最重

要的合成代谢过程^[43]。成骨细胞分化中最为重要的细胞因子包括骨形成素家族成员,如骨形成素 1 (BMP1) 和骨形成素 2 (BMP2) 等。这些因子能够促进干细胞向骨母细胞分化,并促使骨母细胞进一步成熟为成骨细胞。成骨细胞分化也受到细胞外基质分子的影响,包括胶原蛋白、骨钙蛋白、骨形成素等。这些分子与干细胞表面结合,形成骨基质,为成骨细胞提供生长环境。

方瑶瑶等^[17,44]通过贴壁分离法培养大鼠 BMSC 和酶消化法分离培养 ROB,采用 MTT 法检测 2 种细胞的增殖情况与 ALP 活性及 Ca 含量,同时通过茜素红染色法来检测矿化结节形成,研究红芪药材中的黄酮类物质和多糖成分对 BMSC 和 ROB 细胞成骨分化的影响,结果表明,红芪中黄酮类成分均不同程度促进 2 种细胞的增殖,提高 ALP 活性和 Ca 含量,增加钙化结节面积和数量 ($P<0.05$)。可知红芪黄酮类成分对 BMSC 和 ROB 的成骨功能均有一定程度的改善作用,可发展作为良好的骨诱导活性因子。同时,研究发现红芪药材中浓度为 $1\times 10^{-6}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的毛蕊异黄酮能够通过激活胰岛素样生长因子-1 受体 (IGF-1R) /磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /Akt 信号通路发挥作用,对 2 种细胞的成骨活性均可以产生积极影响,对其成骨分化作用起到促进作用,且效果与 HPS 相比更优。

ALP 活性为成骨细胞早期成熟分化的重要指标,陈宇等^[45]通过建立去卵巢大鼠所致 OP 模型,利用偏最小二乘回归分析法和灰色关联度统计技术,深入探讨了谱效关系。通过主成分分析,拟合了药效与色谱峰面积之间的数学方程,并以特定系数表达了各有效成分在抗 OP 中的重要性,同时还对药效关联度与数学方程系数进行了综合考量,对比浓度分别为 100、10、 $1\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 腺苷、毛蕊异黄酮对抗 OP 的治疗作用。结果表明,腺苷对成骨细胞增殖与分化的影响不大,浓度为 $100\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的毛蕊异黄酮对成骨细胞有抑制作用。浓度为 $10\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的毛蕊异黄酮可提高成骨细胞 ALP 活性,促进 OB 分化,表明浓度为 $10\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的毛蕊异黄酮可发挥作用从而使红芪具有抗 OP 作用。

赵良功等^[46]研究 3 种浓度分别为 5、10、20、50、100、 $200\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 新型红芪多糖 (HPS-1、HPS-2、HPS-3) 对 BMSC 细胞和 ROB 细胞成骨性分化的影响。采用 MTT 法检测 BMSC 细胞和 ROB 细胞增殖;采用 ALP 试剂盒检测 BMSC 细胞和 ROB

细胞的 ALP 活性;采用茜素红染法检测 BMSC 和 ROB 细胞矿化结节的形成情况。结果浓度为 20、 $50\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 HPS-1 作用 48 h 可显著促进 BMSC 细胞增殖 ($P<0.05$ 、 0.01),浓度为 20、 $50\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 HPS-1 作用 48 h 可显著促进 ROB 细胞增殖 ($P<0.01$); HPS-2 和 HPS-3 对 2 种细胞的增殖无促进作用。浓度为 50、 $100\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 HPS-1 显著升高 r BMSCs 细胞中 ALP 活性 ($P<0.01$),浓度为 10、20、 $50\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 HPS-1 显著升高 ROB 细胞中 ALP 活性 ($P<0.05$ 、 0.01);浓度为 $50\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 HPS-3 能够显著升高 BMSC 细胞的 ALP 活性 ($P<0.05$),HPS-2 对 2 种细胞 ALP 活性无明显作用。HPS-1 显著增加 BMSC 和 ROB 细胞中钙化结节面积和数量 ($P<0.01$),HPS-2 和 HPS-3 对这 2 种细胞钙化结节的形成没有促进作用。说明红芪中的浓度为 20、 $50\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 HPS-1 可增强 BMSC 和 ROB 细胞 ALP 活性和成骨相关因子表达,并显著促进 2 种细胞分化、矿化。

赵良功等^[46]利用复合酶联合超声波提取技术,通过单因素和正交试验,筛选并建立了 HPS 最优提取条件组合,证明了该法提取的 HPS 具有明显的抗氧化活性。通过去卵巢建立 OP 模型,按红芪不同提取部位及不同产地红芪提取物进行分组,ig 给药,观察全身 BMD、相关骨力学和血清学指标的变化。结果说明红芪乙醇提取部位组的抗 OP 能力最强。进一步检测发现红芪中黄酮类化合物中毛蕊异黄酮不同浓度对 2 种细胞的成骨分化均有较好的促进作用,并且与 HPS-1 相比更优。通过研究,分别从动物及细胞层面证明 HPS 对 OP 有较好的治疗效果,证明红芪中的活性成分粗多糖具有促进成骨细胞分化成骨的作用。

王倩等^[47]利用水提法结合超滤法提取红芪中小分子物质,并筛选其促进骨髓间充质干细胞 (MSCs) 增殖的最佳浓度。设单独培养的 MSCs 为对照组,红芪最佳浓度培养 72 h 后 MSCs 为实验组,于倒置相差显微镜下观察各组细胞形态学的改变;采用 MTT 法检测各组细胞生长曲线;流式细胞术检测细胞周期;染色体显色、计数与原子力显微镜法 (AFM) 分析细胞染色体。结果表明红芪质量浓度 $20\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 为最佳促进 MSCs 增殖质量浓度 ($P<0.05$)。与对照组比较,红芪组细胞生长速度均显著增快 ($P<0.05$);细胞周期 G_0/G_1 期细胞减少,S 期和 G_2/M 期细胞增多,但差异无统计学意义;染

色体无异常改变。研究表明当红芪小分子提取物为 $20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时的活性成分体外培养 MSCs 72 h 后, 对其增殖有明显促进作用, 且维持其遗传物质染色体的稳定性, 具有抗 OP 的作用。

Kim 等^[48]研究表明槲皮素 ($0 \sim 50 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 等黄酮类化合物可以增加人 SV40 转染成骨细胞的增殖, 其中槲皮素可减少唑来膦酸钠诱导的细胞损伤, 证明槲皮素对于脂肪来源的干细胞 (ADSC) 具有抑制增殖和促进成骨分化的作用, 且对于促进成骨分化具有浓度依赖性。经槲皮素作用后的 ADSC 能够在颅骨缺损的小鼠中显示更好的骨再生能力, 且研究证实槲皮素促进成骨分化是通过细胞外信号调节激酶 (ERK) 通路进行的, 进一步证明浓度为 $0 \sim 50 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的槲皮素对 OP 具有一定的治疗作用。

2.6 其他作用机制

Zhao 等^[16]研究发现 HPS-3 可增强 OB 分化的 2 个主基因矮小相关转录因子 2 (RUNX-2) 和 OB 特异性转录因子 (osterix) 的表达和转录, 推测 HPS-3 可通过激活 RUNX-2 和 osterix 信号通路从而促进 OB 分化。该通路的作用机制可能为 HPS 促进成骨分化 ALP 的活性, 进而增强 BMSC 和 ROB 的活性, 维持骨平衡, 增大 BMD 以防治 OP^[49]。

Zhang 等^[50]通过研究高糖诱导的氧化应激对大鼠颅成骨细胞分化的影响, 发现在磷脂酰肌醇 3 激酶/Akt (PI3K/Akt) 信号通路介导下抑制成骨细胞的分化, 结果表明, 氧化应激在高糖诱导的成脂分化增加中起关键作用, 有助于抑制成骨分化。因此, 抑制氧化应激可能是糖尿病骨质减少症的潜在治疗方法。

雄激素可以通过增加骨骼蛋白质合成的数量, 促进骨骼生长及钙盐沉淀, 促进骨髓的融合, 对骨骼的生长、新陈代谢以及骨质量的稳定都起到了关键的调控作用。另外, 雄激素还能通过骨微环境中的一些骨调节因子发挥调节骨代谢的作用。随着年纪的增长, 男性的生殖系统的功能也在逐步减弱, 造成 OB 活性弱于破骨细胞 (OC) 活性, 减缓了骨形成的速度, 加快了骨吸收的速度, 最终导致了 BMD 降低, 发生 OP^[51]。黄正良等^[52]发现 HPS 能够使大鼠中的血清睾丸酮的含量增多, 睾丸酮不仅能够刺激骨形成, 而且还可以抑制骨吸收。由于雄激素能促进胶原蛋白的合成, 因此对骨基质形成也有着一定的促进作用。因此, HPS 抗 OP 的机制之

一可能是通过提高血清雄性激素的含量后促进骨形成, 抑制骨丢失。

3 结语与展望

《中国药典》2020 年版中记载了红芪相关项有“红芪”和“炙红芪”。在“红芪”的[功效与主治]项下标明的“补气升阳, 固表止汗……敛疮生肌”等都在重点强调红芪的补气、行气、行血等功效。红芪可治疗由于脾气不足、肾气不满等病因所导致的 OP。

现代研究表明红芪具有补气养血的功能, 这对于因气血两虚导致的 OP 有一定的辅助治疗作用, 同时发现, 红芪的黄酮类成分是其抗 OP 的主要活性成分, 其中毛蕊异黄酮、芒柄花素、芒柄花苷、异甘草素和美迪紫檀素 5 种黄酮类成分均能不同程度促进大鼠 BMSC 和颅骨 ROB 的增殖^[53], 刺激成骨细胞的活性, 促进新骨形成, 从而有助于对抗骨质流失。红芪在增强免疫^[54]、治疗妇女绝经后 OP 及化学性肝损伤^[55]等方面作用均强于黄芪。但红芪如何具体作用于 OP 的病理过程尚不完全清楚, 需要更多的基础研究来揭示其机制。确切信号通路以及治疗靶点等均未得到证实, 这些问题阻碍了红芪防治 OP 在临床上的使用频率。因此, 进一步探索红芪抗 OP 的具体机制及其活性成分成为近年的研究热点。

结合近年研究, 本文对红芪防治 OP 作用的活性成分及相关作用机制进行了系统综述, 为红芪活性成分抗 OP 作用的深入探讨和进一步开发利用提供参考。未来, 红芪可能被更广泛地应用于 OP 的预防和治疗中, 尤其在提高生活质量、减少骨折风险等方面发挥积极作用。但目前的研究主要集中在动物、细胞水平, 尽管有部分研究支持红芪及活性成分在抗 OP 上的作用, 但缺少更系统、深入的机制研究, 为红芪及主要成分改善 OP 的药理作用, 提供更有力的证据, 确保其准确、广泛地应用于临床, 以期为红芪的进一步开发利用提供参考, 为红芪改善 OP 新药研发提供临床使用依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Mitchell P, Åkesson K, Chandran M, et al. Implementation of Models of Care for secondary osteoporotic fracture prevention and orthogeriatric Models of Care for osteoporotic hip fracture [J]. Best Pract Res Clin

- Rheumatol, 2016, 30(3): 536-558.
- [2] 薛舒文, 郑林宏, 胡靖, 等. 骨质疏松症影响因素及护理研究现状 [J]. 中华现代护理杂志, 2017, 23(23): 2945-2948.
Xue S W, Zheng L H, Hu J, et al. The influencing factors and nursing research status of osteoporosis [J]. Chin J Mod Nurs, 2017, 23(23): 2945-2948.
- [3] 陈琳洁, 李志军. 原发性骨质疏松症诊断与治疗 [J]. 中华全科医学, 2020, 18(10): 1619-1620.
Chen L J, Li Z J. Diagnosis and treatment of primary osteoporosis [J]. Chin J Gen Pract, 2020, 18(10): 1619-1620.
- [4] 张宇, 王剑. PPAR- γ /WNT 抑制氧化应激对原发性和继发性骨质疏松作用机制研究 [J]. 内蒙古医学杂志, 2019, 51(8): 897-899.
Zhang Y, Wang J. Mechanism of PPAR- γ /WNT inhibiting oxidative stress on primary or secondary osteoporosis [J]. Inn Mong Med J, 2019, 51(8): 897-899.
- [5] 庄文德, 郭浩华, 陈振, 等. 铁死亡调控在骨质疏松症中的作用机制及中药干预研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(6): 890-896.
Zhuang W D, Guo H H, Chen Z, et al. The mechanism of ferroptosis regulation in osteoporosis and research progress on traditional Chinese medicine intervention [J]. Chin J Osteoporos, 2023, 29(6): 890-896.
- [6] 王璇, 陈林珍, 林端超, 等. 基于斑马鱼模型的中药抗骨质疏松的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(15): 5088-5100.
Wang X, Chen L Z, Lin R C, et al. Research progress on anti-osteoporosis of traditional Chinese medicine based on zebrafish model [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(15): 5088-5100.
- [7] 高志礼. 骨质疏松症古今文献及常用方药数据挖掘研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2023.
Gao Z L. Study on data mining of ancient and modern literatures and commonly used prescriptions of osteoporosis [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2023.
- [8] Azam Z, Pandey V, Gupta N, et al. Phytoconstituents as novel osteo-protective agents: Implications in bone health [J]. Front Biosci, 2020, 25(7): 1259-1296.
- [9] 符凯润, 李昕蓉, 魏小成, 等. 红芪黄酮类成分药理作用及机制研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(11): 3906-3915.
Fu K R, Li X R, Wei X C, et al. Research progress on pharmacological action and mechanism of *Hedysari Radix* flavones [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(11): 3906-3915.
- [10] Goel A, Raghuvanshi A, Kumar A, et al. 9-Demethoxy-medicarpin promotes peak bone mass achievement and has bone conserving effect in ovariectomized mice: Positively regulates osteoblast functions and suppresses osteoclastogenesis [J]. Mol Cell Endocrinol, 2015, 411: 155-166.
- [11] 任可心. 中药治疗骨质疏松症的研究进展 [J]. 内蒙古中医药, 2024, 43(6): 161-163.
Ren K X. Research progress of traditional Chinese medicine in treating osteoporosis [J]. Inn Mong J Tradit Chin Med, 2024, 43(6): 161-163.
- [12] 周大标, 吴冰心, 汪松林, 等. 基于网络药理学研究牛膝-补骨脂治疗绝经后骨质疏松症的作用机制 [J]. 巴楚医学, 2022, 5(3): 75-81.
Zhou D B, Wu B X, Wang S L, et al. Mechanism of *Achyranthes bidentata*-*Psoralea corylifolia* in the treatment of postmenopausal osteoporosis based on network pharmacology [J]. Bachu Med J, 2022, 5(3): 75-81.
- [13] 王浩, 谭国庆, 薛海鹏, 等. 基于生物信息学探究青娥丸治疗骨质疏松症的作用机制 [J]. 河北中医, 2022, 44(9): 1543-1548, 1584.
Wang H, Tan G Q, Xue H P, et al. Action mechanism of Qinge Pill for osteoporosis: Based on bioinformatics [J]. Hebei J Tradit Chin Med, 2022, 44(9): 1543-1548, 1584.
- [14] 陈宇, 王丽, 卢嘉丽, 等. 基于网络药理学与分子对接技术探讨红芪-淫羊藿治疗骨质疏松症的作用机制 [J/OL]. 中国中西医结合外科杂志, 2024: 1-6.
<http://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=ZGZX2024091000C&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
Chen Y, Wang L, Lu J L, et al. Based on network pharmacology and molecular docking technology, the mechanism of *Radix Hedysari*-*Herba Epimedii* in treating osteoporosis was discussed. [J/OL]. China Ind Econ, 2024: 1-6.
<http://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=ZGZX2024091000C&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- [15] 夏岩, 马勇, 郭杨. 干预骨质疏松症的单味中药研究分析 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2011, 19(12): 68-69.
Xia Y, Ma Y, Guo Y. Study and analysis of single traditional Chinese medicine for intervening osteoporosis [J]. Chin J Tradit Med Traumatol Orthop, 2011, 19(12): 68-69.
- [16] Zhao L G, Zhao H, Sheng X Y, et al. Structural characterization and stimulating effect on osteoblast differentiation of a purified heteropolysaccharide isolated from *Hedysarum polybotrys* [J]. Carbohydr Polym, 2014, 111: 714-721.
- [17] 方瑶瑶. 红芪多糖和黄酮类成分对 rBMSCs 和 ROBs 成骨分化的影响 [D]. 兰州: 兰州大学, 2020.
Fang Y Y. Effects of polysaccharides and flavonoids from *Hedysarum hedysari* on osteogenic differentiation of rBMSCs and ROBs [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2020.
- [18] 潘竞先, 刘薇, 卫东, 等. 红芪化学成分的研究I [J].

- 北京医学院学报, 1984, 16(3): 248-250.
- Pan J X, Liu W, Wei D, et al. Studies on chemical constituents of *Hedysarum hedysari* I [J]. J Peking Univ Health Sci, 1984, 16(3): 248-250.
- [19] 李世刚, 张永琦, 赵健雄, 等. 红芪多糖体外抗肿瘤活性及构效关系研究 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23(6): 35-37.
- Li S G, Zhang Y Q, Zhao J X, et al. Study on antitumor activity and structure-activity relationship of *Hedysarum hedysari* polysaccharide *in vitro* [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2007, 23(6): 35-37.
- [20] 刘毅, 张征, 张庆英, 等. 红芪化学成分及其抗氧化活性研究 [J]. 中国药事, 2010, 24(6): 543-545, 549.
- Liu Y, Zhang Z, Zhang Q Y, et al. Study on chemical constituents and antioxidative activity of *Radix hedysari* [J]. Chin Pharm Aff, 2010, 24(6): 543-545, 549.
- [21] 郑善松, 吴弢, 王峥涛. 多序岩黄芪根化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(17): 2350-2352.
- Zheng S S, Wu T, Wang Z T. Chemical constituents from the roots of *Hedysarum polybotrys* [J]. China J Chin Mater Med, 2011, 36(17): 2350-2352.
- [22] 海力茜, 梁鸿, 赵玉英, 等. 多序岩黄芪化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2002, 27(11): 1659.
- Hai L Q, Liang H, Zhao Y Y, et al. Studies on chemical constituents in the root of *Hedysarum polybotrys* [J]. China J Chin Mater Med, 2002, 27(11): 1659.
- [23] Hikino H, Funayama S, Endo K. Hypotensive principle of *Astragalus* and *Hedysarum* roots [J]. Planta Med, 1976, 30(4): 297-302.
- [24] 刘小云, 孙建云, 李拥军, 等. 黄芪、红芪中无机元素含量差异比较 [J]. 食品安全质量检测学报, 2022, 13(12): 4028-4035.
- Liu X Y, Sun J Y, Li Y J, et al. Comparison of difference of inorganic elements content between *Radix astragali* and *Radix hedysari* [J]. J Food Saf Qual, 2022, 13(12): 4028-4035.
- [25] 贾妙婷, 李成义, 强正泽, 等. 红芪有效成分抗肿瘤作用及机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(21): 213-219.
- Jia M T, Li C Y, Qiang Z Z, et al. Anti-tumor effect and mechanism of effective components in *Hedysari Radix*: A review [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(21): 213-219.
- [26] 周湘琳. 红芪复方对骨质疏松治疗作用研究及潜在活性成分筛选 [D]. 兰州: 兰州大学, 2021.
- Zhou X L. Study on therapeutic effect of *Radix hedysari* compound on osteoporosis and screening of potential active components [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2021.
- [27] 吴虹. 毛蕊异黄酮防治去卵巢大鼠骨质疏松的实验研究 [J]. 生物骨科材料与临床研究, 2010, 7(4): 11-14.
- Wu H. Experimental study on the effect of calycosin on prevention and treatment of osteoporosis in ovariectomized rats [J]. Orthop Biomech Mater Clin Study, 2010, 7(4): 11-14.
- [28] 薛志远, 赵良功, 师志强, 等. 红芪和黄芪对去卵巢致大鼠骨质疏松防治作用的研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2017, 31(6): 21-24.
- Xue Z Y, Zhao L G, Shi Z Q, et al. Protective effect of ovariectomized osteoporosis in rats comparing *Radix hedysari* and *astragali* [J]. Res Pract Chin Med, 2017, 31(6): 21-24.
- [29] 薛志远. 红芪和黄芪抗骨质疏松、抗氧化及抗肝损伤作用比较研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2018.
- Xue Z Y. Comparative study on anti-osteoporosis, anti-oxidation and anti-liver injury effects of *Hedysarum* and *Astragalus membranaceus* [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2018.
- [30] 陈心悦, 李继平, 柳小亚, 等. 红芪多糖对 CCl₄ 致小鼠肝纤维化及骨丢失的防治作用 [J]. 中草药, 2016, 47(2): 290-296.
- Chen X Y, Li J P, Liu X Y, et al. Prevention and treatment of *Hedysari Radix* polysaccharide on carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis and bone loss [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2016, 47(2): 290-296.
- [31] 袁真, 闵珺, 王恺, 等. 杜仲黄酮类 3 种药物成分治疗大鼠骨质疏松的比较研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(2): 244-248.
- Yuan Z, Min J, Wang K, et al. Effects of different pharmacological components of *Eucommia ulmoides* flavonoids on postmenopausal osteoporosis [J]. Chin J Osteoporos, 2018, 24(2): 244-248.
- [32] 孙振双, 耿元卿, 张丽君, 等. 氧化应激介导绝经后骨质疏松发病机制的研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(8): 1063-1067.
- Sun Z S, Geng Y Q, Zhang L J, et al. Research progress on the pathogenesis of oxidative stress mediated osteoporosis [J]. Chin J Osteoporos, 2016, 22(8): 1063-1067.
- [33] Ibáñez L, Ferrándiz M L, Brines R, et al. Effects of Nrf2 deficiency on bone microarchitecture in an experimental model of osteoporosis [J]. Oxid Med Cell Longev, 2014, 2014: 726590.
- [34] Arai M, Shibata Y, Pugdee K, et al. Effects of reactive oxygen species (ROS) on antioxidant system and osteoblastic differentiation in MC3T3-E1 cells [J]. IUBMB Life, 2007, 59(1): 27-33.
- [35] Bai X C, Lu D, Bai J, et al. Oxidative stress inhibits osteoblastic differentiation of bone cells by ERK and NF-

- kappaB [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 314(1): 197-207.
- [36] 程韶, 舒冰, 赵永见, 等. 氧化应激对骨重建的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(10): 1478-1482.
- Cheng S, Shu B, Zhao Y J, et al. Oxidative stress in bone remodeling [J]. Chin J Osteoporos, 2019, 25(10): 1478-1482.
- [37] 戴进, 张娅, 刘因华, 等. 天然药物治疗糖皮质激素性骨质疏松症的研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2024, 40(5): 178-183.
- Dai J, Zhang Y, Liu Y H, et al. Research progress of natural drugs in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2024, 40(5): 178-183.
- [38] 苏开鑫, 林智, 王宏芬, 等. 红芪对类固醇性骨质疏松大鼠骨代谢生化指标的影响 [J]. 右江民族医学院学报, 2005, 27(4): 445-447.
- Su K X, Lin Z, Wang H F, et al. Experimental study of the effect of *Hedysarum Polybotrys* on bone metabolism in rats with glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. J Youjiang Med Coll Natl, 2005, 27(4): 445-447.
- [39] 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.
- Su K X, Lin Z, Wang H F, et al. Experimental study on the prevention and treatment of steroid induced osteoporosis in rats with *Hedysarum Polybotrys* water extract [J]. Pract Clin J Integr Tradit Chin West Med, 2005, 5(4): 4-5.
- [40] Castelo-Branco C, Soveral I. Phytoestrogens and bone health at different reproductive stages [J]. Gynecol Endocrinol, 2013, 29(8): 735-743.
- [41] Dang Z C, van Bezooijen R L, Karperien M, et al. Exposure of KS483 cells to estrogen enhances osteogenesis and inhibits adipogenesis [J]. J Bone Miner Res, 2002, 17(3): 394-405.
- [42] Xiao J C, Zhang G Y, Chen B H, et al. Quercetin protects against iron overload-induced osteoporosis through activating the Nrf2/HO-1 pathway [J]. Life Sci, 2023, 322: 121326.
- [43] Ponzetti M, Rucci N. Osteoblast differentiation and signaling: Established concepts and emerging topics [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13): 6651.
- [44] 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.
- Fang Y Y, Xue Z Y, Yang X Y, et al. Effects of promoting osteogenic differentiation of rBMSCs and ROB s using five kinds of flavonoids from *Hedysari Radix* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(3): 632-638.
- [45] 陈宇, 薛志远, 师志强, 等. 红芪活性组分抗骨质疏松作用的谱效关系研究 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 160-166.
- Chen Y, Xue Z Y, Shi Z Q, et al. Spectrum-effect relationship of active fraction from *Hedysarum polybotrys* on osteoporosis [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2018, 49(1): 160-166.
- [46] 赵良功, 方瑶瑶, 刘小花, 等. 红芪多糖对骨髓间充质干细胞和成骨细胞的影响 [J]. 中草药, 2021, 52(2): 432-436.
- Zhao L G, Fang Y Y, Liu X H, et al. Effects of *Hedysarum polysaccharides* on osteogenic differentiation of rBMSCs and ROB s [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(2): 432-436.
- [47] 王倩, 贾旭东, 刘永琦. 黄芪、红芪小分子提取物对间充质干细胞体外增殖与遗传稳定性的考察 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(19): 1724-1728.
- Wang Q, Jia X D, Liu Y Q. Influences of micromolecular-aqueous extracts of Hongqi (*Radix Hedysari*) and Huangqi (*Radix Astragali seu Hedysari*) on proliferation and genetic stability of MSCs *in vitro* [J]. Chin J Hosp Pharm, 2015, 35(19): 1724-1728.
- [48] Kim Y J, Bae Y C, Suh K T, et al. Quercetin, a flavonoid, inhibits proliferation and increases osteogenic differentiation in human adipose stromal cells [J]. Biochem Pharmacol, 2006, 72(10): 1268-1278.
- [49] 魏小成, 李成义, 贾妙婷, 等. 红芪多糖药理作用及机制的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(9): 2953-2961.
- Wei X C, Li C Y, Jia M T, et al. Research progress on pharmacological action and mechanism of *Hedysarum polybotrys* polysaccharides [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(9): 2953-2961.
- [50] Zhang Y, Yang J H. Activation of the PI3K/Akt pathway by oxidative stress mediates high glucose-induced increase of adipogenic differentiation in primary rat osteoblasts [J]. J Cell Biochem, 2013, 114(11): 2595-2602.
- [51] 毛文晴, 田甜. 原发性骨质疏松的病因及发病机制 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17(10): 937-940.
- Mao W Q, Tian T. The etiology and pathogenesis of primary osteoporosis [J]. Chin J Osteoporos, 2011, 17(10): 937-940.
- [52] 黄正良, 崔祝梅, 任远, 等. 红芪多糖抗衰老作用的实验研究 [J]. 中草药, 1992, 23(9): 469-473, 502.
- Huang Z L, Cui Z M, Ren Y, et al. On the anti-aging effect of *Hedysarum polysaccharide* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 1992, 23(9): 469-473, 502.
- [53] 冯慧敏, 李成义, 李玥, 等. 红芪临床应用研究新进展 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(6): 61-65.

- Feng H M, Li C Y, Li Y, et al. New progress in clinical application of Hongqi (*hedysari Radix*) [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2022, 40(6): 61-65.
- [54] 杨小虎, 郭延生, 曲亚玲, 等. 红芪、黄芪水提液体外清除自由基作用的研究 [J]. 甘肃农业大学学报, 2010, 45(4): 42-45, 50.
- Yang X H, Guo Y S, Qu Y L, et al. Study on free radical scavenging activities of water extract from *Hedysarum polybotrys* and *Astragalus membranaceus* in vitro [J]. J Gansu Agric Univ, 2010, 45(4): 42-45, 50.
- [55] Zhang Y G, Niu J T, Zhang S J, et al. Comparative study on the gastrointestinal- and immune- regulation functions of *Hedysari Radix Paeparata Cum Melle* and *Astragali Radix Praeparata cum Melle* in rats with spleen-qi deficiency, based on fuzzy matter-element analysis [J]. Pharm Biol, 2022, 60(1): 1237-1254.

[责任编辑 刘东博]

• 公益广告 •

