

· 综述 ·

补肾阳与补肾阴中药抗骨质疏松作用的研究进展

夏天爽¹, 薛黎明², 张巧艳^{1,3}, 辛海量¹, 李睿旻¹, 秦路平^{1,3} (1. 海军军医大学药学院, 上海 200433; 2. 上海市疾病预防控制中心, 上海 200336; 3. 浙江中医药大学药学院, 浙江 杭州 310053)

[摘要] 骨质疏松症是一种由多因素引起的骨密度和骨质量降低的全身性骨病,其破坏性之大、受众面之广已严重危害人类身心健康。目前,临床上治疗骨质疏松的药物,如双磷酸盐类、雌激素类等多具有潜在的副作用,而传统中药因其安全、有效且副作用小的特点已逐渐成为治疗骨质疏松症的补充和替代药物。中医认为“肾主骨”,肾虚则骨萎,因此采用补肾中药治疗骨质疏松症更是获得越来越多国内外学者的认可。补肾中药依据其作用效果的不同又分为补肾阳中药和补肾阴中药。对近年来补肾阳和补肾阴中药治疗骨质疏松症的作用及机制进行综述,旨在探索二者在治疗特点上的异同,为补肾中药抗骨质疏松的发展提供借鉴。

[关键词] 骨质疏松; 中药; 补肾阳; 补肾阴

[中图分类号] R285 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2019)02-0109-06

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.02.003

Research progress in anti-osteoporosis effects of the herbs tonifying kidney-yang and kidney-yin

XIA Tianshuang¹, XUE Liming², ZHANG Qiaoyan^{1,3}, XIN Hailiang¹, LI Ruimin¹, QIN Luping^{1,3} (1. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Shanghai Municipal Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China; 3. School of Pharmacy, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

[Abstract] Osteoporosis (OP) is a systemic osteopathy with low bone mineral density and bone quality. It seriously endangered human physical and mental health due to its destructive and widespread characteristics. In clinic, drugs for OP, such as bisphosphonates and estrogens, have potential side effects. Contrarily, traditional Chinese medicine (TCM) has less adverse reactions and significant therapeutic effects. It becomes one of the remarkable complementary and alternative OP therapies. According to TCM theory, kidney is in charge of bone. The bone loss is attributed to the deficiencies of kidney. Therefore, herbs tonifying kidney had been used in the treatment of OP. Based on the different effects, herbs tonifying kidney are divided into tonifying kidney-yang and kidney-yin herbs. This paper reviews the effects and mechanisms of the herbs tonifying kidney-yang and kidney-yin in the OP treatment with the intention of exploring the similarities and differences of their treatment characteristics and providing reference for the development of kidney tonifying herbs in OP prevention and therapy.

[Key words] osteoporosis; traditional Chinese medicine; tonifying kidney-yang; tonifying kidney-yin

骨质疏松症是一种以骨量减少、骨微结构破坏、骨脆性增加,从而导致高骨折率的全身代谢性骨病^[1],在老年人群和绝经后妇女中较为多见。目前,我国骨质疏松症患者数量庞大,社会和家庭负担极重,抗骨质疏松药物的研发已成为医药界的热门领域之一。中医认为“肾主骨”,《医精经义》记载:“肾

藏精,精生髓,髓生骨,故骨者肾之所主也;髓者,肾精所生,精足则髓足,髓足者则骨强”;《素问·阴阳应象大论》同样提出“肾主骨髓,在体为骨”。以上理论均揭示了骨质疏松症的病因与肾气衰、肾精虚少、骨髓化源不足有着密不可分的关系。现代药理学实验进一步证实,补肾中药在骨代谢调控、骨丢失防治等方面具有良好效果,又因其具有毒副作用小的特点,被国内外学者广泛接纳。补肾中药依据其作用效果可分为补肾阳中药和补肾阴中药。本文基于肾虚与骨萎的关系,重点对补肾阳中药和补肾阴中药治疗骨质疏松症的作用及相关机制进行总结,以期对补肾中药抗骨质疏松的发展提供借鉴。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(U1505226, U1603283)

[作者简介] 夏天爽,硕士研究生, Email: 18305183911@163.com

[通讯作者] 秦路平, 博士, 教授, 研究方向: 中药资源与品质评价, Email: qinmmu@126.com; 李睿旻, 硕士, 编辑, Email: daynes77@163.com

1 肾虚与骨萎

1.1 肾精亏虚与骨质疏松症

根据传统中医理论,骨质疏松症的发生多源于肾精亏损。临床流行病学研究显示,患有骨质疏松症的患者多伴有腰膝酸软、视物模糊、眼睛干涩、易脱发、易怒、畏冷、头晕、耳鸣、气短等症,而这些症状在中医理论中均是由于肾精亏损、肾气不足所致^[2]。有学者借助广义线性模型研究中医病证对骨质疏松诊断的影响,结果显示,中医常说的这些症状能够较为准确地预测和诊断骨质疏松症^[3]。此外,学者还将中医病证与西医诊断指标相结合,结果显示,此法可明显提高骨质疏松症预测及诊断的准确性,降低发病的风险。

大量现代药理学研究同样证实肾精亏虚是诱发骨质疏松症的高风险因素。肾性骨营养不良症是由慢性肾功能衰竭导致的骨代谢病,其多发生在患有慢性肾脏疾病及末期肾脏疾病的患者,表现为钙磷代谢障碍、甲状旁腺功能亢进,进而导致骨量减少,诱发骨质疏松。在肾切除术动物模型研究中,5/6肾切除大鼠骨密度明显降低,碱性磷酸酶(ALP)及抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)等骨代谢标志物水平发生异常变化,骨丢失严重^[4]。在皮质酮注射致肾虚大鼠模型中,下丘脑-垂体-肾上腺轴功能减退可导致骨密度下降,诱发骨质疏松^[5]。此外,临床上患有绝经后骨质疏松症的女性多伴有肾阴虚的症状,这同样符合肾精亏虚致骨质疏松的理论。以上研究结果均表明骨质疏松症的发生与肾精亏虚有着密不可分的关系。

1.2 “肾阴阳”与骨稳态

骨质疏松发生的根本机制在于机体骨重建的失衡,即破骨细胞去除旧骨(骨吸收)和成骨细胞形成新骨(骨形成)的失衡。骨重建过程受到多方面因素的影响,其分子机制主要涉及信号通路、遗传基因及激素水平,而在激素水平上,雌激素缺乏是公认的导致绝经后骨质疏松症的主要原因。雌激素可减少破骨细胞数量,抑制破骨细胞活性,诱导破骨细胞凋亡,进而降低骨转换,增加骨量。许多补肾阳中药的活性成分(尤其是黄酮类)多具有雌激素样作用,可作用于破骨细胞,抑制骨吸收。在骨代谢关键信号通路的研究中,成骨细胞上的BMP/Smads及Wnt/ β -catenin通路主要影响骨形成^[6],而破骨细胞上的OPG/RANKL/RANK通路则主要影响骨吸收^[7]。由此看来,成骨细胞与破骨细胞信号通路上的调控因子具有较强的专属性,且根据“阴成形,阳化气”理

论,推测骨稳态中骨形成与骨吸收具有阴阳属性。赵东峰等^[8]同样提出成骨细胞和破骨细胞在骨稳态中存在典型的阴阳关系,成骨细胞及其主导的骨生成属于“阴”,破骨细胞及其主导的骨吸收属于“阳”,二者动态平衡发挥维持骨稳态的作用。此外,他还成骨细胞与破骨细胞通路中的调节因子进一步划分阴阳,意在阐明骨代谢中多形式、多功能的阴阳调节机制。

肾虚同样分阴阳。肾阳虚的症状为腰膝酸软、四肢发冷、畏寒,甚至还有水肿,为“寒”的症状;肾阴虚的症状为“热”,主要有燥热、盗汗、虚汗、头晕、耳鸣等症状。现代药理研究发现,长期注射地塞米松会导致下丘脑-垂体-靶腺轴功能亢进,促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、促甲状腺激素(TSH)含量增加,环磷酸腺苷(cAMP)与环磷酸鸟苷(cGMP)的比值升高,符合肾阴虚的指标水平^[9]。而大鼠去卵巢兼注射氢化可的松可导致肾阳虚,表现为下丘脑-垂体-肾上腺轴功能紊乱,ACTH含量、肾上腺系数下降,cAMP/cGMP水平降低^[10]。这两种模型的建立均可导致骨密度降低,诱发骨质疏松症。针对不同的肾虚型骨质疏松症,分别采用补肾阳中药和补肾阴中药加以治疗,符合中医“辨证论治”理论,且在现代药理实验中获得广泛认可。

2 补肾阳中药对骨代谢的调节作用及相关机制

补肾阳中药在促进骨形成与抑制骨吸收、改善骨髓间充质干细胞骨向与脂向分化平衡失调、促进性激素和细胞因子分泌、对抗细胞氧化应激与调节钙磷代谢等方面发挥积极作用。其中,以抑制破骨细胞活性、减缓骨吸收为主。代表药物主要有淫羊藿、巴戟天、肉苁蓉、蛇床子等。

2.1 淫羊藿

淫羊藿是小檗科植物淫羊藿 *Epimedium brevicornum* Maxim., 箭叶淫羊藿 *Epimedium sagittatum* (Sieb. et Zucc.) Maxim., 柔毛淫羊藿 *Epimedium pubescens* Maxim. 或朝鲜淫羊藿 *Epimedium koreanum* Nakai 的干燥地上部分,性味辛、甘、温,归肝肾经,具有补肾阳、强筋骨、祛风除湿的功效。总黄酮类(如淫羊藿苷)是其抗骨质疏松的主要活性成分。

研究表明,淫羊藿对抗骨丢失多与其雌激素样作用有关。雌激素缺失可抑制破骨细胞凋亡,促使破骨前体细胞向成熟破骨细胞分化,导致骨吸收增加^[11]。淫羊藿苷是淫羊藿中主要活性成分之一,可

激活雌激素受体(ER)介导的细胞外调节蛋白激酶 ERK 和 JNK 信号,促进成骨细胞的增殖、分化,并提高其骨矿化水平^[12]。淫羊藿苷还可选择性调节下丘脑不同核团 ER β 的 mRNA 表达,促进雌激素的合成。此外,雌激素缺失还可导致骨保护素(OPG)水平下降,核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)水平升高,致使骨吸收大于骨形成。淫羊藿总黄酮可有效抑制糖皮质激素对 OPG/RANKL/RANK 系统的影响,阻止由于 RANKL/OPG 过表达所导致的破骨细胞过度活化,有效抑制骨吸收^[13]。

淫羊藿不仅能够发挥雌激素样作用,抑制破骨细胞的骨吸收功能,它对成骨细胞的骨形成同样具有一定的促进作用。一方面,淫羊藿苷可通过 ER 激活 BMP/Smad 信号通路,促进成骨分化相关因子,如碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、胰岛素样生长因子(IGF-1)和核心结合蛋白因子 2(Runx-2) mRNA 的表达。另一方面,淫羊藿总黄酮类成分可通过 Wnt/ β -catenin 途径调控骨髓间充质干细胞的成骨分化功能,上调转化生长因子 β 1(TGF- β 1)以及骨形成蛋白 BMP-2、BMP-7 的表达,促进成骨细胞的骨形成^[14]。

2.2 巴戟天

巴戟天为茜草科植物巴戟天 *Morinda officinalis* How 的干燥根,性辛、甘,微温,归肾、肝经,具有补肾助阳、祛风除湿的功效。巴戟天的主要活性成分有巴戟天多糖类、蒽醌类及环烯醚萜苷类。

巴戟天抑制骨吸收的作用机制主要与调控 OPG/RANKL/RANK 系统有关。研究表明,巴戟天能够促进骨髓间充质干细胞分泌 OPG,抑制 RANKL,从而改善骨质疏松症患者 OPG/RANKL 比例失衡状况,降低破骨细胞的数量和活性,达到防治骨丢失的作用^[15]。植物雌激素可以缓解绝经后骨质疏松症。多项药理实验表明,巴戟天及其主要成分水晶兰苷、多糖类成分可显著改善去卵巢动物的骨丢失,抑制 RANKL 及白介素(IL)-1、IL-6 水平,降低骨吸收标志物 TRAP 及肾虚标志物 ACTH、皮质酮(CORT)的表达^[16-17],展现较强的植物雌激素样作用。

在促进成骨细胞骨形成方面,巴戟天同样展现较强的活性。其中,巴戟天多糖可作用于 Wnt/ β -catenin 通路,下调 DKK-1 蛋白水平;巴戟天水提物与巴戟天多糖均可显著促进成骨细胞 TGF- β 1 和核心结合因子 α 1(Cbfa1) mRNA 的表达;巴戟天蒽醌类成分可促进成骨细胞增殖、增强 ALP 及骨钙素

(BGP)活性。此外,巴戟天及其主要成分还可通过调控 NF- κ B/MAPK 及 BMP-2/Runx-2/Osterix 通路达到促进骨形成的作用^[18]。

2.3 肉苁蓉

肉苁蓉属列当科植物肉苁蓉 *Cistanche deserticola* Y. C. Ma 或管花肉苁蓉 *Cistanche tubulosa* (Schenk) Wight 干燥带鳞叶的肉质茎,性温,味甘、咸,归肾、大肠经,具补肾阳、益精血之功效。其主要活性成分为苯乙醇苷类,如肉苁蓉苷、毛蕊花糖苷和松果菊苷等。

研究发现,肉苁蓉发挥补肾壮阳功效的有效成分主要为两种苯乙醇苷类,毛蕊花糖苷和松果菊苷,它们具有激活肾上腺、释放皮质激素的作用。这两种成分作用于 HeLa 细胞后,可上调含雌激素反应元件的荧光素酶活性,展现出植物雌激素作用^[19]。骨微环境中的多种细胞因子在骨代谢调控方面同样起到了不可忽视的作用。IL-1、IL-6 和 TNF- α 为促进骨吸收的炎性细胞因子,可直接或间接作用于破骨前体细胞,诱导其分化为成熟破骨细胞。肉苁蓉可显著降低 IL-1 β 的阳性表达,阻止破骨单核前体细胞的相互融合,进而抑制其向破骨细胞分化,减缓骨吸收^[20]。肉苁蓉同样可显著降低 TNF- α 水平。TNF- α 一方面可直接诱导破骨细胞分化并刺激其活性,另一方面可通过干扰 OPG/RANKL/RANK 信号系统,以旁分泌形式促进破骨细胞活化,刺激骨吸收^[21]。肉苁蓉通过调控 TNF- α 抑制破骨前体细胞向破骨细胞的分化,并间接上调 OPG/RANKL 的比值,减缓骨吸收程度^[20]。

肉苁蓉作用于成骨细胞的相关报道同样集中于苯乙醇苷类活性成分。肉苁蓉苯乙醇苷类可作用于 BMP/Smads 信号通路,促进成骨细胞 BMP-2 的表达;并上调成骨分化相关因子(bFGF, IGF-1, OSX, Runx-2) mRNA 的表达,从而促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞的分化,抑制其向其他细胞分化。此外,肉苁蓉还具有抗氧化作用,可通过清除活性氧自由基缓解骨基质的降解,进而减少骨丢失^[22]。

2.4 蛇床子

中药蛇床子是伞形科植物蛇床 *Cnidium monnieri* (L.) Cuss. 的干燥成熟果实,性辛、苦、温,归肾经,有温肾壮阳、杀虫止痒的功效。蛇床子的主要活性成分为香豆素类,其中蛇床子素含量最高,在治疗骨质疏松方面具有较大潜力。

在影响破骨细胞水平方面,蛇床子总香豆素可抑制破骨前体细胞向破骨细胞分化,从而抑制成熟破骨细胞的骨吸收。在分子水平上,蛇床子素可调

控 RANK+RANKL/TRAP6/ Mkk/ JNK 途径,通过抑制 RANKL、TRAP 等相关蛋白的表达以及 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)1/2 磷酸化水平,刺激破骨细胞凋亡,抑制骨吸收^[23]。另有学者用蛇床子素对 5/6 肾切除小鼠模型给药 2 个月并观察相关指标,发现使用蛇床子素治疗后,肾切除小鼠的破骨细胞数量明显减少,骨吸收相关蛋白表达 TRAP 和 MMP-9 水平降低^[24]。此结果证明蛇床子素能够抑制破骨细胞形成,部分逆转 5/6 肾切除小鼠的骨量丢失,与中医“肾主骨”理论相得益彰。

在促进骨形成方面,蛇床子素能够显著提高成骨分化相关因子 Runx-2、bFGF、IGF-I 及 Osterix 基因的表达,并促进 OPG 的分泌和钙盐沉积,从而增强细胞成骨性活动^[25]。说明蛇床子素能够通过影响 BMP-2/Runx-2/Osterix 信号通路增强成骨细胞骨形成。此外,含有蛇床子的中药小复方骨疏丹可促进成骨样细胞 UMR106 的增殖、分化及骨矿化水平,增强去卵巢大鼠的骨密度^[26],也可从侧面说明蛇床子可在一定程度上促进成骨细胞骨形成。

2.5 其他补肾阳中药

大量研究表明,另有多种补肾阳中药具有调节骨代谢的作用,其作用机制多与抑制破骨细胞骨吸收相关。续断具有甘温助阳之功效,一方面能够影响 OPG/RANKL/RANK 系统,上调 OPG/RANKL 的比值;另一方面可通过激活 p38 和 ERK1/2 信号通路,防治骨丢失^[27]。补骨脂属补肾壮阳之要药,其主要活性成分补骨脂酚、补骨脂素、新补骨脂异黄酮等,可有效降低 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 的分泌^[28],从而达到抑制破骨细胞活性、减缓骨吸收的功效。仙茅性辛、热,可治疗肾阳不足、阳痿精冷等症。仙茅可通过调节促肾上腺皮质激素和皮质酮水平,改善下丘脑-肾上腺轴的功能,间接促进钙和磷的吸收;且促进 OPG 分泌,上调 OPG/RANKL 比值,抑制骨吸收。此外,仙茅苷能够显著促进成骨细胞的相关活性,此过程与雌激素信号通路明显相关,且主要作用于雌激素受体 α 亚型^[29]。组织蛋白酶 K(CK)是破骨细胞中表达量最高、溶骨活性最强的一种半胱氨酸蛋白酶,是骨吸收过程中的一个关键酶。“补肾强骨要药”骨碎补可有效抑制 CK 的活性,阻止有机成分在骨基质中的降解,防止骨质的再吸收^[30]。

3 补肾阴中药对骨代谢的调节作用及相关机制

补肾阴中药可双向调节骨形成与骨吸收,其中以促进成骨细胞骨形成来改善骨代谢失衡为主。该过程主要通过刺激维生素 D 和间断性甲状旁腺激

素分泌,提高骨髓间充质干细胞向成骨细胞转化的速率来完成。在分子水平方面,补肾阴中药多通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路促进骨形成。补肾阴中药的代表药物有熟地黄、女贞子、何首乌等。

3.1 熟地黄

熟地黄为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 干燥块根的炮制加工品,性微温,味甘,归肝、肾经,有补血滋阴,益精填髓的功效。其主要活性成分为环烯醚萜苷类和苯乙醇苷类,其中,梓醇、毛蕊花糖苷为熟地黄中含量较高、活性较好的单体化合物。

研究表明,熟地黄可通过多种途径促进成骨细胞骨形成。张乃丹^[31]研究了熟地黄环烯醚萜苷和苯乙醇苷类成分调节成骨细胞功能的机制,发现环烯醚萜苷类成分梓醇和苯乙醇苷类成分毛蕊花糖苷可调节 BMP 和 IGF/IGF-1R 信号通路,促进 β -连环蛋白(β -catenin)的积累,从而加速成骨细胞的增殖和分化。熟地黄还可作用于 BMP/Smad 通路,上调 Runx-2 及 Osterix 蛋白的表达,促进成骨细胞增殖。糖原合成酶激酶-3 β (GSK3 β)是 Wnt/ β -catenin 通路上的关键调节蛋白,能够使细胞质中的 β -catenin 磷酸化及泛素化,最后被蛋白酶降解。梓醇和毛蕊花糖苷可显著抑制 GSK3 β 的表达,促进 β -catenin 的积累及入核,从而激活靶基因的转录,调控成骨细胞的增殖和分化^[32]。此外,通过分子对接和 Western blot 分析,发现梓醇、松果菊苷和毛蕊花糖苷可促进成骨细胞中胰岛素样生长因子 1 受体(IGF-1R)的表达,抑制 GSK3 β 和过氧化物酶体增殖剂激活受体(PPAR- γ)的表达^[31],进一步证实了熟地黄可显著促进成骨细胞骨形成。

熟地黄抑制骨吸收的过程主要与调控 JAK/STAT 信号通路相关。JAK/STAT 信号通路是近年来新发现的一条与骨代谢相关的信号转导通路,干扰素可通过激活 JAK/STAT 信号通路促进破骨前体细胞向破骨细胞分化。研究表明,以熟地黄为君药的六味地黄丸可通过调控 JAK/STAT 信号通路,提高绝经后骨质疏松兼肾阴虚证患者的免疫力,以及抑制骨吸收相关蛋白的表达,维持骨代谢平衡,达到治疗绝经后骨质疏松的作用^[33]。

3.2 女贞子

女贞子为木犀科常绿乔木女贞 *Ligustrum lucidum* Ait. 的成熟果实,具有滋补肝肾、乌须明目的功效。女贞子中的主要成分有环烯醚萜苷类,如女贞苷,以及三萜酸类,如齐墩果酸、熊果酸。

女贞子抗骨质疏松的过程多与调节钙敏感受体

(CaSR)的表达有关。CaSR 是一种 G 蛋白偶联受体,甲状旁腺细胞表面的 CaSR 可将细胞外钙浓度的变化信号转换并传导入胞内,纠正钙代谢失调,维持钙浓度的稳定。而当 CaSR 缺失时,这种信号的传入被阻断,进而导致钙吸收紊乱^[1]。骨骼系统是人体内 CaSR 分布最多的地方,CaSR 可调节成骨细胞骨形成过程中的关键步骤及软骨的分化与钙化。研究表明,女贞子醇提物可明显下调 CaSR 的表达,抑制尿钙的排泄。它通过拮抗钙敏感受体,激发甲状旁腺素(PTH)的短脉冲释放,纠正体内负钙平衡,从而发挥抗骨质疏松作用^[34]。女贞子还可促进活性维生素 D₃的生物合成,调控维生素 D 受体和钙结合蛋白的表达,促进肠钙吸收,抑制高尿钙排泄^[35]。

女贞子不仅通过调节钙代谢的平衡来间接调控骨代谢,还可通过直接维持骨吸收和骨形成的动态平衡,以维持骨稳态。研究表明,体外培养的骨髓间充质干细胞经女贞子提取物处理后,成骨分化能力明显增强,而成脂分化能力明显减弱,说明女贞子可促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化,抑制其向脂肪细胞分化。另一方面,女贞子可作用于 OPG/RANKL/RANK 通路,提高 OPG/RANKL 比值,同时降低血清骨吸收标志物 I 型胶原 C 端肽(CTX-I)水平,抑制破骨细胞骨吸收,以达到抗骨质疏松的作用^[36]。

3.3 何首乌

何首乌是蓼科植物何首乌 *Polygonum multiflorum* Thunb. 的干燥块根,归肝、心、肾经,具有补肝肾、益精血的功效,目前临床上多用于心血管疾病、骨质疏松等疾病的治疗。何首乌的主要活性成分有二苯乙烯苷及蒽醌类等。

何首乌调节骨代谢多与改善肾功能有关。研究表明,何首乌可作为氧化自由基清除剂,改善肾脏的形态学结构,减少肾小球和肾小管间质纤维化。同时,它还可提高肾脏中 1 α -羟化酶的活性,增加骨钙、骨磷和骨羟脯氨酸含量,致使骨密度、腰椎和股骨的最大载荷增加,骨质量得以改善^[37]。此外,另有学者发现,何首乌提取液可明显增强去卵巢大鼠骨组织和血清中成骨细胞的 ALP 活性,而对破骨细胞的标志酶 TRAP 活性无显著影响^[38]。通过此研究结果推断,补肾阴中药何首乌在防治骨丢失方面对成骨细胞骨形成的作用大于其对破骨细胞骨吸收的影响。

3.4 其他补肾阴中药

大量药理实验证明,多数补肾滋阴中药具有调节骨代谢的作用。枸杞子为茄科植物枸杞的成熟果

实,《本草经疏》称其为“肝肾真阴不足,劳乏内热补益之要药”。在调节骨代谢方面,枸杞子可促进成骨细胞和间充质骨髓干细胞中 OPG 蛋白的表达,抑制 RANKL 的表达,同时降低 IL-1、IL-6 水平。枸杞多糖可增加糖皮质激素致骨质疏松模型大鼠骨密度,提高血清中的钙含量,促进 ALP 的分泌并增加钙的吸收效率,减少尿钙流失^[39]。桑寄生为补肾补血要剂,可通过提高成骨细胞 OPG 水平及降低炎症因子表达两方面促进骨形成^[39]。山茱萸为收敛性补血剂,山茱萸总苷通过调节瞬时受体电位阳离子通道亚家族(TRPV)5、TRPV6 的相对表达量,从而调节骨组织中破骨细胞及成骨细胞的功能,使骨质疏松大鼠骨代谢平衡向骨形成方向转变,以达到防治绝经后骨质疏松的功效^[40]。

4 总结

综上所述,补肾阳中药与补肾阴中药均可通过促进成骨细胞骨形成与抑制破骨细胞骨吸收以达到防治骨丢失的作用。在具体作用机制上,笔者发现补肾阳中药多侧重于展现与骨吸收相关的植物雌激素样作用,以及调节骨吸收相关蛋白的表达;而补肾阴中药多作用于成骨分化相关因子及 Wnt/ β -catenin 信号通路的调控,这与阴阳学说中“阴成形,阳化气”理论相得益彰。而两者在骨代谢中多形式、多功能的调节机制同样体现了“阴中求阳,阳中求阴”的特点。然而,以上仅是笔者基于文献研读做出的总结与推论,相信随着我国中医药事业的不断发展,补肾阳和补肾阴中药治疗骨质疏松的作用及机制将得到进一步阐明。

【参考文献】

- [1] 沈皆亮,郝杰. 骨质疏松治疗药物研究进展——新靶点,新药物[J]. 中国骨质疏松杂志,2014,20(7):844-848.
- [2] SHU B,SHI Q,WANG Y J. Shen (Kidney)-tonifying principle for primary osteoporosis: to treat both the disease and the Chinese medicine syndrome [J]. Chin J Integr Med, 2015, 21(9): 656-661.
- [3] ZHOU X H,CHEN B,XIE Y M, et al. Variable selection using the optimal ROC curve: an application to a traditional Chinese medicine study on osteoporosis disease[J]. Stat Med, 2012,31(7): 628-635.
- [4] TOMAT A,GAMBA C A,MANDALUNIS P, et al. Changes in bone volume and bone resorption by olpadronate treatment in an experimental model of uremic bone disease[J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2005, 5(2): 174-181.
- [5] BIAN Q, HUANG J H, YANG Z, et al. Effects of active ingredients in three kidney-tonifying Chinese herbal drugs on

- gene expression profile of bone marrow stromal cells from a rat model of corticosterone-induced osteoporosis[J]. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*, 2011, 9(2): 179-185.
- [6] 李姣, 汤贤春, 程小玲, 等. BMP-2 与 Wnt/ β -catenin 信号通路对间充质干细胞分化为成骨细胞的作用[J]. *江苏医药*, 2017, 43(23): 1665-1670.
- [7] 屈晓龙, 蒋涛. OPG-RANKL-RANK 信号系统与骨质疏松治疗的研究进展[J]. *生命科学*, 2018, 30(7): 784-789.
- [8] 赵东峰, 邢秋娟, 王晶, 等. 骨稳态中成骨细胞与破骨细胞的阴阳属性[J]. *上海中医药杂志*, 2015, 49(4): 5-10.
- [9] 夏炳江, 童培建, 孙燕, 等. 骨质疏松肾阴虚型小鼠病证结合模型建立的实验研究[J]. *中国中医急症*, 2013, 22(7): 1083-1086.
- [10] 李媛, 许红涛, 李华强, 等. 肾阳虚骨质疏松大鼠动物模型的建立[J]. *药物评价研究*, 2015, 38(2): 135-139.
- [11] NAKAMURA T, IMAI Y, MATSUMOTO T, et al. Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of fas ligand in osteoclasts[J]. *Cell*, 2007, 130(5): 811-823.
- [12] SONG L, ZHAO J, ZHANG X, et al. Icarin induces osteoblast proliferation, differentiation and mineralization through estrogen receptor-mediated ERK and JNK signal activation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 714(1-3): 15-22.
- [13] 李焯, 肖亚平, 李晶晶, 等. 淫羊藿对骨髓间充质干细胞影响的研究进展[J]. *中国药学杂志*, 2017, 52(24): 2137-2140.
- [14] 翟远坤, 葛宝丰, 马慧萍, 等. 淫羊藿苷促进体外培养大鼠骨髓间充质干细胞的成骨性分化[J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(23): 3219-3222.
- [15] 吴国志, 欧积壮, 吴昌新. 巴戟天水提取物对间充质干细胞成骨分化中 OPG/RANKL 表达的影响[J]. *海南医学*, 2016, 27(3): 345-347.
- [16] ZHANG Z G, ZHANG Q Y, YANG H, et al. Monotropein isolated from the roots of *Morinda officinalis* increases osteoblastic bone formation and prevents bone loss in ovariectomized mice[J]. *Fitoterapia*, 2016, 110: 166-172.
- [17] ZHU M Y, WANG C J, ZHANG H S, et al. Protective effect of polysaccharides from *morinda officinalis* on bone loss in ovariectomized rats[J]. *Int J Biol Macromol*, 2008, 43(3): 276-278.
- [18] ZHANG J H, XIN H L, XU Y M, et al. *Morinda officinalis* How.: a comprehensive review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 213: 230-255.
- [19] 王琳琳, 李薇, 宋新波, 等. 肉苁蓉中松果菊苷和毛蕊花糖苷的植物雌激素活性研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2015, 27(3): 337-380.
- [20] 罗德梅, 龙梅, 杜文静, 等. 新疆肉苁蓉提取液对 M-KOOPG 小鼠抗骨质疏松的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(10): 138-142.
- [21] REDLICH K, SMOLEN J S. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(3): 234-250.
- [22] 赖青海, 王琳琳, 丁辉, 等. 肉苁蓉治疗骨质疏松症研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2016, 18(3): 102-104.
- [23] 明磊国, 王鸣刚, 陈克明, 等. 蛇床子素对体外培养破骨细胞骨吸收及细胞凋亡的影响[J]. *药理学学报*, 2012, 47(2): 174-179.
- [24] 舒冰, 李晓锋, 唐德志, 等. 蛇床子素抑制破骨细胞生成防治 5/6 肾切除小鼠骨丢失的研究[C]//中国中西医结合学会. 第二十一届全国中西医结合骨伤科学术研讨会暨骨伤科分会换届大会论文汇编. 天津: 中国中西医结合学会, 2014: 228-229.
- [25] MING L G, ZHOU J, CHENG G Z, et al. Osthol, a coumarin isolated from common cnidium fruit, enhances the differentiation and maturation of osteoblasts in vitro[J]. *Pharmacology*, 2011, 88(1/2): 33-43.
- [26] 孟繁浩. 中药精选小复方骨疏丹促成骨细胞骨形成作用的研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2004.
- [27] NIU Y, LI Y, HUANG H, et al. Asperosaponin VI, a saponin component from *dipsacus asper* wall, induces osteoblast differentiation through bone morphogenetic protein-2/p38 and extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway[J]. *Phytother Res*, 2011, 25(11): 1700-1706.
- [28] 柴丽娟, 王安红, 徐金虎, 等. 补骨脂 4 种组分对 LPS 诱导的 RAW264. 7 细胞炎症因子的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2013, 24(4): 360-362.
- [29] 王寅. 仙茅苷抗骨质疏松作用及其机制的实验研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2011.
- [30] JEONG J C, KANG S K, YOUNG C H, et al. Inhibition of *Drynariae Rhizoma* extracts on bone resorption mediated by processing of cathepsin K in cultured mouse osteoclasts[J]. *Int Immunopharmacol*, 2003, 3(12): 1685-1697.
- [31] 张乃丹. 基于分子对接策略的熟地黄防治糖尿病性骨质疏松症有效成分及其作用机制研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2016.
- [32] LIU C, MA R, WANG L, et al. *Rehmanniae Radix* in osteoporosis: A review of traditional Chinese medicinal uses, phytochemistry, pharmacokinetics and pharmacology[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 198: 351-362.
- [33] 谢丽华, 陈娟, 李生强, 等. 六味地黄丸对绝经后骨质疏松症肾阴虚证 JAK/STAT 信号通路基因的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(7): 741-746.
- [34] ZHANG Y, DIAO T Y, WANG L, et al. Protective effects of water fraction of *Fructus Ligustri Lucidi* extract against hypercalciuria and trabecular bone deterioration in experimentally type 1 diabetic mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 158: 239-245.
- [35] 陈楠, 李晓莉, 张岩. 女贞子及其活性成分抗骨质疏松作用及途径研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(8): 1057-1060.
- [36] LYU Y, FENG X, ZHAO P, et al. *Fructus Ligustri Lucidi* (FLL) ethanol extract increases bone mineral density and improves bone properties in growing female rats[J]. *J Bone Miner Metab*, 2014, 32(6): 616-626.
- [37] 陈少茹, 邹丽宜, 吴铁. 何首乌防治骨质疏松症的研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2011, 27(22): 3428-3431.

- 性研究进展[J]. 中山大学研究生学刊: 自然科学与医学版, 2015 (3): 20-32.
- [4] ROCHFORD S, FORD J, OVENDEN S, et al. A novel aspochalasin with HIV-1 integrase inhibitory activity from *Aspergillus flavipes* [J]. J Antibiot, 2005, 58(4): 279-283.
- [5] ZHOU G X, WIJERATNE E M K, BIGELOW D, et al. Aspochalasins I, J, and K; Three new cytotoxic cytochalasans of *Aspergillus flavipes* from the Rhizosphere of *Ericameria laricifolia* of the Sonoran desert 1 [J]. J Nat Prod, 2004, 67(3): 328-332.
- [6] BARROW C J, SUN H H. Spiroquinazoline, a novel substance P inhibitor with a new carbon skeleton, isolated from *Aspergillus flavipes* [J]. J Nat Prod, 1994, 57 (4): 471-476.
- [7] KWON YJ, MJ, CJ, et al. Flavimycins A and B, dimeric 1, 3-dihydroisobenzofurans with peptide deformylase inhibitory activity from *Aspergillus flavipes* [J]. J Nat Prod, 2012, 75 (2): 271-274.
- [8] EL AMRANI M, LAI D, DEBBAB A, et al. Protein kinase and HDAC inhibitors from the endophytic fungus *Epicoccum nigrum* [J]. J Nat Prod, 2014, 77(1): 49-56.
- [9] RUKACHAISIRIKUL V, RUNGSAIWATTANA N, KLAIKLAY S, et al. γ -Butyrolactone, cytochalasin, cyclic carbonate, eutypinic acid, and phenalenone derivatives from the soil fungus *Aspergillus* sp. PSU-RSPG185 [J]. J Nat Prod, 2014, 77(11): 2375-2382.
- [10] CHEN L, LIU Y T, SONG B, et al. Stereochemical determination of new cytochalasans from the plant endophytic fungus *Trichoderma gamsii*. [J]. Fitoterapia, 2014, 96 (3): 115-122.
- [11] CHOO S J, YUN B S, RYOO I J, et al. Aspochalasin I, a melanogenesis inhibitor from *Aspergillus* sp. [J]. J Microbiol Biotechnol, 2009, 19 (4): 368-371.
- [12] TOMIKAWA T, SHIN-YA K, KINOSHITA T, et al. Selective cytotoxicity and stereochemistry of aspochalasin D [J]. J Antibiot, 2001, 54(4): 379-381.
- [13] ZHANG Y, WANG T, PEI Y, et al. Aspergillin PZ, a novel isoindole-alkaloid from *Aspergillus awamori* [J]. J Antibiot, 2002, 55(8): 693-695.
- [14] IWAMOTO C, YAMADA T, ITO Y, et al. Cytotoxic cytochalasans from a *Penicillium*, species separated from a marine alga [J]. Tetrahedron, 2001, 57 (15): 2997-3004.
- [15] QUANG D N, STADLER M, FOURNIER J, et al. Carneic acids A and B, chemotaxonomically significant antimicrobial agents from the xylariaceous ascomycete *Hypoxyton carneum* [J]. J Nat Prod, 2006, 69 (8): 1198-1202.
- [16] ALVI K A, NAIR B, PU H, et al. Phomacins: Three novel antitumor cytochalasan constituents produced by a *Phoma* sp. [J]. J Org Chem, 1997, 62(7): 2148-2151.
- [17] ZHANG Y, TIAN R, LIU S, et al. Alachalasin A - G, new cytochalasins from the fungus *Stachybotrys charatum* [J]. Bioorg Med Chem, 2009, 16 (5): 2627-2634.
- [18] SI Y, TANG M, LIN S, et al. Cytotoxic cytochalasans from *Aspergillus flavipes* PJ03-11 by OSMAC method [J]. Tetrahedron Letters, 2018, 59(18): 1767-1771.
- [19] ZHAI Z J, LI H W, LIU G W, et al. Andrographolide suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis in vitro and prevents inflammatory bone loss in vivo [J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(3): 663-675.
- [20] KIM J Y, CHEON Y H, KWAK S C, et al. Emodin regulates bone remodeling by inhibiting osteoclastogenesis and stimulating osteoblast formation [J]. J Bone Miner Res, 2014, 29(7): 1541-1553.

[收稿日期] 2018-11-04 [修回日期] 2019-03-04

[本文编辑] 陈盛新

(上接第 114 页)

- [38] 张海啸, 尹智炜, 李芳芳, 等. 何首乌水提液对去卵巢大鼠骨组织的动态影响 [J]. 中日友好医院学报, 2006, 20 (4): 217-221.
- [39] 董佳梓, 鞠大宏, 贾朝娟, 等. 桑寄生、枸杞子、桑椹对去卵巢大鼠骨质疏松症的治疗作用及其机理探讨 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(6): 483-486.
- [40] 何昌强. 山茱萸总甙促骨质疏松大鼠骨代谢的 TRPV5/TRPV6 通道机制及补肾壮骨法的临床应用研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.

[收稿日期] 2018-11-29 [修回日期] 2019-01-10

[本文编辑] 李睿旻