

补肾益精中药防治糖尿病骨质疏松症的作用机制研究进展*

周小青¹, 马 兰¹, 张亚静¹, 丁娟娟¹, 王晓晖^{2,3Δ}

1 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730030; 2 甘肃省中医药研究院, 甘肃 兰州 730050;

3 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050

[摘要] 对糖尿病骨质疏松症(diabetes osteoporosis, DOP)的骨代谢相关信号通路及防治DOP的补肾益精中药做一综述, DOP的骨代谢相关信号通路主要包括Wnt/ β -catenin、MAPK、NF- κ B、Notch和OPG/RANKL/RANK信号通路, 防治DOP的补肾益精中药主要有熟地黄、鹿角胶、菟丝子、山茱萸等。这些中药的有效成分能够通过调控Wnt/ β -catenin、MAPK、NF- κ B等信号通路稳定骨骼代谢平衡, 从而发挥补肾益精、强筋健骨之效, 达到治疗DOP的目的。

[关键词] 糖尿病骨质疏松症; 补肾益精; 骨代谢; 分子机制

[中图分类号] R274.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)05-0100-07

Research Progress on the Mechanism of Preventing and Treating Diabetes Osteoporosis with Kidney-invigorating Essence-replenishing Herbs

ZHOU Xiaoqing¹, MA Lan¹, ZHANG Yajing¹, DING Juanjuan¹, WANG Xiaohui^{2Δ}

1 Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China;

2 Gansu Provincial Academy of Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China;

3 Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

Abstract The paper summarized bone metabolism related signaling pathways in diabetes osteoporosis

Braz J Med Biol Res, 2019, 52(2):7843.

[15] 肖志彬, 刘小雷, 成日青, 等. β -谷甾醇对阿司匹林致胃黏膜损伤副作用及其药理作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(1):148-152.

[16] 张晓凤, 薛延团, 张得钧. 植物甾醇保护胃粘膜及抗消化道肿瘤的研究进展[J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(5):2444-2450.

[17] 万南燕, 蒋翠花, 高萌, 等. 芍药苷调控JAK/STAT3通路干预HepG2细胞PD-L1表达的研究[J]. 中国药科大学学报, 2019, 50(2):213-221.

[18] 黄懋敏, 董丹丹, 亓丹丹, 等. 慢性萎缩性胃炎患者Hp感染与TGF- β R II、IL-6和TNF- α 的表达研究[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(5):751-756.

[19] 刘跃平, 柳茂森, 朱临江, 等. 慢性萎缩性胃炎胃黏膜免疫相关指标变化研究[J]. 中国预防医学杂志, 2017, 18(1):39-43.

[20] BEALES I L, CALAM J. Interleukin 1 beta and tumour necrosis factor alpha inhibit acid secretion in cultured rabbit parietal cells by multiple pathways[J]. Gut, 1998, 42(2):227-234.

[21] 吴红艳, 李艳鸽, 尚学彬. 慢性萎缩性胃炎患者胃黏膜组织中RKIP, STAT3和CyclinD1的表达变化及意义[J]. 热带医学杂志, 2019, 19(8):991-994.

[22] 冯腾, 冯学欣, 李兆良. HIF-1 α 、PCNA及Bcl-2在慢性萎缩性胃炎和胃癌中的表达[J]. 求医问药(学术版), 2012, 10(3):464.

[23] 王坤, 马林, 汪花, 等. 基于缺氧诱导因子-1 α 和血管内皮生长因子探讨穴位埋线改善慢性萎缩性胃炎胃黏膜淤血的机制[J]. 针刺研究, 2020, 45(5):384-388.

[24] LIN H Y, ZHAO Y, YU J N, et al. Effects of traditional Chinese medicine *Wei-Wei-Kang*-Granule on the expression of EGFR and NF- κ B in chronic atrophic gastritis rats[J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2012, 9(1):1-7.

[25] 严展鹏, 徐婷婷, 安振涛, 等. 健脾益气方对慢性萎缩性胃炎大鼠胃组织PI3K-Akt信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(10):4800-4804.

[26] 赵铤, 赵全丰, 丁汉琳. 舒芬太尼通过miR-365-3p/AKT1抑制胃癌细胞迁移、侵袭的研究[J]. 中国药师, 2021, 24(8):450-456.

[27] 胡倩, 易屏. 胃癌分子信号通路及其干预的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(7):576-583.

[28] LU Y, LI L, WU G, et al. Effect of PI3K/akt signaling pathway on PRAS40Thr246 phosphorylation in gastric cancer cells[J]. Iran J Public Health, 2019, 48(12):2196-2204.

[29] 从禹, 王亚杰, 国嵩, 等. JAK/STAT通路在慢性萎缩性胃炎中的意义[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(78):192.

收稿日期:2024-04-12

*基金项目:国家自然科学基金(82160877); 广西自然科学基金(2018GXNSFBA281130, 2021JJB140037)。

作者简介:韦金秀(1985—), 女, 硕士学位, 副主任医师。研究方向:中医药防治胃肠病。

Δ通讯作者:刘礼剑(1984—), 男, 硕士学位, 硕士研究生导师, 主任医师。研究方向:脾胃肝胆病临床研究。Email: liulijian0.1@163.com。

(DOP) and the herbs of kidney-invigorating essence-replenishing for the prevention and treatment of DOP, the signaling pathways related to bone metabolism in DOP mainly contained Wnt/ β -catenin, MAPK, NF- κ B, Notch and OPG/RANKL/RANK, and the herbs of kidney-invigorating essence-replenishing for the prevention and treatment of DOP primarily covered *Shudihuang*(*Rehmanniae radix praeparata*), *Lujiaojiao* (*Cervi cornus colla*), *Tusizi* (*Cuscutae semen*) and *Shanzhuyu* (*Corni fructus*). The active ingredients of the herbs could maintain bone metabolism balance by regulating the signaling pathways such as Wnt/ β -catenin, MAPK, NF- κ B and others, thereby invigorating kidney and replenishing the essence, strengthening the tendon and bone, achieving the aims of treating DOP.

Keywords diabetes osteoporosis; kidney-invigorating essence-replenishing; bone metabolism; molecular mechanism

随着人们生活习惯和饮食模式的转变,糖尿病(diabetes mellitus,DM)已逐步演变为一种普遍的内分泌和代谢相关疾病,并与全球疾病发病率的急速上升相伴随。骨质疏松症(osteoporosis,OP)已经成为全球范围内逐渐加剧的公共健康难题,与生命损失密切相关,越来越多的临床研究指出,体内葡萄糖水平与骨代谢密切关系表明,糖尿病可能会增加OP和一系列骨骼系统并发症的风险。最近的流行病学调查显示,DM患者发生OP的风险是非DM患者的4~5倍^[1]。因此,如何对糖尿病骨质疏松症(diabetes osteoporosis,DOP)进行规范和有效的预防与治疗,已经成为我国医疗工作者必须面对和解决的关键公共卫生议题。因此,中医药已成为我们预防和治疗DOP的有效手段,也为现代医学行业的持续进步提供了创新趋势和策略。

传统中医典籍对DOP没有明确记载,现代中医学者根据其腰膝酸软、关节疼痛等临床症状将其纳入“消渴”合并“骨痿”或“骨枯”范畴。肾精气与骨髓及骨的生长发育、维持骨的正常生理活动密切相关^[2],由于消渴日久,肾虚失摄,阴精下流,肾精虚衰更甚,日久出现慢性并发症,因此在治疗DOP相关方药中,以熟地黄、鹿角胶、菟丝子等为代表的补肾益精类中药出现的频率最高^[3]。研究表明,具有补肾益精作用的中药,如熟地黄、鹿角胶、菟丝子及其有效成分,可以通过调节Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)通路、Notch信号通路和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)等信号通路来调节骨代谢。因此,本研究用补肾益精中药治疗DOP的可能分子机制,旨在为中医药治疗DOP的进一步研究和应用提供依据。

1 糖尿病性OP的骨代谢相关信号通路

1.1 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路 Wnt/ β -连环蛋白信号通路被认为是影响骨骼系统发育的核心路径之一,不仅可以通过依赖性或非依

赖性途径对下游因子产生影响,从而促进OB的分化成熟,而且Wnt信号可以促进骨保护素(osteoprotegerin,OPG)分泌水平,促进破骨细胞激活和成熟过程,从而对骨骼代谢产生影响^[4]。Wnt配体,也称为Wnt蛋白,是由Wnt基因编码的一系列分泌型糖蛋白配体。它们可以通过与某些特定的受体结合来激活经典或非经典的Wnt信号通路。HENDRICKX等^[5]研究发现,由高糖导致的Wnt1、Wnt3a和Wnt10b的减少,可以引发成骨细胞减少、破骨细胞和脂肪细胞增加,这主要是通过经典的Wnt信号传递机制来实现。Wnt6、Wnt10a和Wnt10b的表达会抑制骨髓干细胞(mesenchymal stem cells,MSCs)分化为脂肪细胞,同时通过标准的Wnt途径促进MSCs向成骨细胞分化^[6]。有研究表明胰岛素或胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor-1,IGF-1)信号传导的失活导致Wnt/ β -连环蛋白通路抑制,最终抑制成骨细胞生成。低水平胰岛素或IGF-1和胰岛素抵抗导致蛋白激酶B(AKT)磷酸化的抑制和随后磷酸化糖原合酶激酶3 β (glycogen synthase kinase-3 β ,GSK3 β)的减少,导致 β -catenin降解^[7]。LI等^[8]研究发现,在DOP大鼠骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stromal cells, BMSCs)中,抑制GSK-3 β 活性可以激活 β -catenin,并缓解高血糖下成骨细胞分化的抑制。此外,XIONG等^[9]研究发现,用Wnt3a处理的成骨细胞可以减轻高糖引起的 β -catenin抑制,这些研究表明,抑制糖尿病患者的 β -catenin活性有助于减少骨形成、增加骨吸收和增强脂肪生成。长期高血糖不可避免地一定程度上破坏了Wnt/ β -catenin信号通路,最终导致骨吸收大于骨形成,导致骨质疏松症。因此,通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路的拮抗分子表达,可以有效减缓DOP的发展速度。

1.2 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)信号通路 MAPK通路也

被称为非典型 SAMD 信号通路,可通过依次激活 MAPKK-MAPK-MAPK 这一经典的三级激酶模式来实现信号传输。MAPK 家族包括细胞外信号调节激酶 1/2 (Extracellular-signal-regulated kinases 1/2, ERK1/2)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinases, JNK)、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38) 和 ERK5。其中, ERK1/2、p38、JNK 亚型研究最为广泛。在促进成骨细胞分化过程中同时增强碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 活性、矿化和骨骼分化中基因表达,有利于骨骼发育和形成。成骨细胞分泌的核因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 与膜受体结合并激活 MAPK 和核转录因子 κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B) 信号传导,然后调节几种破骨细胞相关基因表达,例如组织蛋白酶 K (Cathepsin K, CTSK)、基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP9) 以及树突状细胞特异性跨膜蛋白 (DC-STAMP); 继而启动成熟破骨细胞形成和激活^[10]。有报道称,白细胞介素 19 (interleukin-19, IL-19) 通过阻止 NF- κ B 和 p38 MAPK 激活,下调 Raw264.7 细胞中转录因子 c-fos 表达来抑制 RANKL 诱导的破骨细胞生成^[11]。骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic proteins, BMP) 的作用机制是通过激活成骨细胞内的 p38 MAPK,并进一步磷酸化 Smad1,从而使 Smad1 更容易进入细胞核并与 Smad 信号通路协同工作,以调节骨髓间充质干细胞向成骨细胞的分化过程。QU 等^[12]研究发现,miR-218 的下调会抑制 p38MAPK 表达,而 miR-218 抑制剂能够改善破骨细胞形成和骨吸收。因此,miR-218 对骨溶解的抑制作用可能通过 p38MAPK-c-Fos-NFATc1 这一路径实现。

1.3 NF- κ B 信号通路 NF- κ B 是一种转录因子,是参与正常细胞功能和发育所必需的信号通路,也是 p38 MAPK 下游通道。当外部因素导致 p38 MAPK 激活时, NF- κ B 可以被 p38 MAPK 磷酸化后的特定底物所激活,并在易位之后进入细胞核,与 DNA 上的 κ B 位点结合,从而调控炎症因子。此外,细胞外环境中某些信号分子也可能参与了这些调控过程。例如,肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 的形成会加速炎症反应。这些细胞因子可以进一步激活 NF- κ B,并通过促炎路径再次产生大量炎症因子,从而触发炎症级联反应。当细胞受到外来刺激时[如 RANKL、

TNF- α 、IL-1 和 IL-6 等],会激活 NF- κ B 抑制蛋白 (inhibitory subunit of nuclear factor- κ B alpha, I κ B α) 激酶气道重塑相关因子 I κ B 激酶家族 (airway remodeling related factors I κ B kinase family, IKKs),从而导致胞质中的 NF- κ B 与 NF- κ B 抑制因子 I κ B α 复合物发生磷酸化或泛素化降解并与 NF- κ B 分离,随后 NF- κ B 转移到细胞核内^[13]。细胞核内的 NF- κ B 与破骨细胞相关基因的启动子区结合,包括核因子激活的 NFATc1, NFATc1 作为 NF- κ B 信号通路下游转录调节因子,是破骨细胞形成的关键^[14],通过抑制 NF- κ B 信号途径的激活,可以有效阻止破骨细胞分化。研究发现, NF- κ B1 (p50) 和 NF- κ B2 (p52) 双敲除小鼠由于缺乏破骨细胞而表现出严重的石骨病。这表明 NF- κ B 可以直接控制破骨细胞分化,也有研究表明 NF- κ B 可以间接控制破骨细胞分化^[15]。NF- κ B 对成骨的调节同样受到 RANKL 的影响,去除 RANKL 或 NF- κ B 受体激活剂 (receptor activator of nuclear factor kappa B, RANK) 以及抑制 RANKL-RANK 信号转导都会降低 NF- κ B 活性并阻碍破骨细胞生成。

1.4 Notch 信号通路 Notch 是一类进化保守受体,它由 Notch 受体、配体以及 CSL、DNA 蛋白构成。在哺乳动物细胞中,有四种不同的 Notch 受体 (Notch1、Notch2、Notch3 和 Notch4) 和五种配体 (Jag1、Jag2、Delta 样 1、3 和 4)。Jagged1 在骨骼系统中表达最多,在成骨细胞、骨细胞、破骨细胞中 Notch1 和 Notch2 表达, Notch3 仅在成骨细胞和骨细胞中表达。Notch 通常是内皮细胞 (endothelial cells, ECs) 增殖和血管生长的负调节因子,但在骨骼中发挥相反功能并促进 H 型血管形成。这种毛细血管亚型与成骨细胞谱系细胞相关,并通过提供生长因子和其他信号增强成骨作用^[16]。研究表明, Notch 信号通路早期成骨过程中通过促进增殖来维持间充质和成骨细胞祖细胞,同时抑制间充质细胞和未成熟成骨细胞向终末分化的成骨细胞分化,由于成骨细胞终末分化的抑制,成骨细胞中的切迹激活导致未成熟成骨细胞增加导致骨硬化。因此, Notch 信号转导效果似乎取决于骨形成发育阶段和每个细胞的分化状态^[17]。骨细胞中典型 Notch 的特异性激活增加了小鼠骨量,与破骨细胞形成减少有关,骨吸收与这些细胞中的 RANKL 表达降低有关。相反, Notch 成骨细胞特异性功能丧失导致小鼠年龄相关性骨质流失,这是由于 OPG 表达降低导致骨吸收增加,因此, Notch 通过下调其 cFms 表达直接抑

制破骨细胞分化,并通过减少RANKL或增加OPG间接抑制成骨细胞分化^[18]。

1.5 OPG/RANKL/RANK 信号通路 OPG/RANKL/RANK的信号传递路径主要由RANK、NF- κ B配体、RANKL以及OPG构成。在骨重建和破骨细胞分化过程中起作用,OPG由成骨细胞分泌,是一种RANKL“诱饵受体”,作为破骨细胞的唯一负调节因子,可以阻止破骨细胞与RANKL结合并阻断信号转导,从而阻止骨吸收,因此骨代谢的关键是OPG与RANKL表达量的比值。RANKL属肿瘤坏死因子配体超家族,是迄今为止已知的唯一促进破骨细胞前体细胞分化为破骨细胞并增强成熟破骨细胞活性的因子。成骨细胞产生的RANKL与破骨细胞上的RANK结合可促进破骨细胞分化和成熟。SHEN等^[19]研究表明,二甲基双膦酸酯加⁹⁹Tc-MDP可通过调节OPG/RANKL/RANK通路、抑制RANK蛋白表达和促进MC3T3-E1细胞增殖来诱导RAW264.7细胞凋亡。CHEN等^[20]研究发现,shikonin通过体外破骨细胞中肿瘤坏死因子受体相关因子6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6)和RANK抑制下游NF- κ B信号通路来阻止破骨细胞生成。IL-20通过OPG/RANKL/RANK轴和NF- κ B、MAPK与AKT信号通路在RANKL诱导的破骨细胞生成中差异调节骨间充质干细胞活性^[21]。此外,有研究表明DW可以促进RANKL的诱导受体OPG位于成骨细胞中的表达,抑制RANK及其受体RANK表达以及RANK下游TRAF6表达,抑制破骨细胞分化,从而缓解DOP^[22]。

2 补肾益精中药及其有效成分治疗DOP的作用机制

2.1 熟地黄 熟地黄味甘,微温,归肝、肾经,具有滋阴补血、益精填髓等功效,植物化学和药理学研究表明,熟地黄含有多种化合物,包括鞣糖醇、二氢鞣醇、紫锥菊苷、环烯醚萜苷类、苯乙醇苷类等,具有抗糖尿病、抗骨质疏松症等多种生物活性^[23]。LIU等^[24]研究发现,熟地黄的水提取物可以降低血清TRAP、RANKL和ALP水平并增加血清OPG水平,抑制OVX大鼠Dickkopf相关蛋白1(Dickkopf-related protein 1, DKK1)和硬化蛋白表达,降低p- β -catenin与 β -catenin比例。这表明熟地黄水提取物在去卵巢(ovariectomy, OVX)大鼠中的抗骨质疏松作用是通过改善Wnt/ β -catenin信号传导发出的信号增强骨形成和骨稳态。京尼平苷可以通过Wnt/ β -catenin信号通路激活靶向miR-214来促进MC3T3-E1和ATDC5细胞增殖和成熟^[25]。XIAO等^[26]研究发现,京尼平苷

通过介导NF- κ B和核转录因子-2相关因子2(nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf2)信号通路,对OX-LDL诱导的成骨细胞凋亡具有保护作用。ZHANG等^[27]研究发现,桃叶珊瑚苷能降低OP小鼠和RANKL处理的RAW264.7细胞中TRAP5浓度,提高RANKL暴露RAW264.7细胞中OPG、骨钙素和I型胶原(collagen I, Col I)表达,增加成骨细胞分化,减少破骨细胞分化。JIANG等^[28]研究发现,松果菊苷可通过阻止活化T细胞核因子c1(nuclear factor of activated T cells cytoplasmic 1, NFATc1)易位、下调NFATc1表达和影响PI3K/AKT/c-Fos通路,抑制破骨细胞分化、骨吸收功能和破骨细胞特异性基因表达。LI等^[29]研究发现,松果菊苷可促进培养的成骨细胞MC3T3-E1细胞骨再生,通过提高OPG/RANKL比率促进成骨细胞生长,减少破骨细胞生成。

2.2 鹿角胶 鹿角胶性温,味甘、咸,归肾、肝经,具有温补肝肾、益精养血、益肾补骨功效。鹿角胶中含有各种生物活性化合物,如肽、脂质、多糖、蛋白质、核苷酸、糖蛋白和微量元素。鹿角胶有约50%的干重蛋白质,被认为是生物活性肽的良好来源,其重要成分之一是鹿角多肽,这是一种由多种氨基酸组成的短肽。鹿角多肽可以调节成骨细胞增殖、分化、成熟和矿化,支持新骨组织形成。抑制破骨细胞活性和抵抗骨吸收:鹿角多肽还可通过其抗炎和抗氧化特性抑制破骨细胞活性,延长成骨细胞寿命,抵抗骨吸收,这有助于维持骨形成和骨吸收之间的健康平衡^[30]。LIU等^[31]研究证明鹿角多肽能够通过NF- κ B/p65通路促进成骨细胞分化,同时能够阻止TNF- α 介导的体外成骨细胞生成抑制作用,还能在体外有效抑制破骨细胞生成。鹿角多肽激活BMP-2/Smad1、5/Runx2通路诱导BMSCs成骨细胞分化和矿化,并能抑制OVX诱导的骨质流失。鹿角多肽还可通过对MC3T3-E1细胞中AKT和ERK的激活后的磷酸化,激活胰岛素信号通路,促进体外成骨细胞增殖、分化和矿化,进而有效治疗DOP^[32]。LIU等^[33]研究发现鹿角多肽可刺激MAKP和MMP-9信号通路降低细胞外调节蛋白激酶1(extracellular regulated protein kinase 1, ERK1)、JNK和MMP-9基因和蛋白质表达,抑制高周转性OP骨吸收的发生,有助于缓解视黄酸引起的骨质流失。

2.3 菟丝子 菟丝子性温,味甘,具有滋补肝肾、固精缩尿、安胎、明目、止泻等功效,菟丝子的主要活性成分有槲皮素、山柰酚、 β -谷甾醇,多属黄酮类或甾醇类化合物。其中菟丝子黄酮,不仅多方

位影响下丘脑-垂体-性腺内分泌功能,而且能促进体外培养成骨细胞活性。赵素霞等^[34]研究发现菟丝子黄酮具有双重作用:一方面,可以增加去卵巢大鼠 Wnt/ β -catenin 通路相关因子 β -catenin 在血液中的浓度,从而阻止 RANKL 与其受体 RANK 结合,进一步抑制破骨细胞分化和成熟;另一方面,菟丝子黄酮可以抑制 DK1 在体内的表达,促进成骨细胞增殖和分化,有助于改善骨代谢水平。王翔宇等^[35]研究证明菟丝子提取物能够通过上调 Col-1,进而增加 BMP-2 和 Smad4 蛋白表达,促进成骨细胞增殖。菟丝子黄酮可以下调大鼠股骨组织内 miR-21-5p 表达,引起 FasL 蛋白水平升高,从而诱导破骨细胞凋亡^[36]。ZHANG 等^[37]研究发现槲皮素通过抑制 NF- κ B/NLRP3 炎症小体通路中涉及的相对靶点,逆转 TNF- α 诱导的人牙周膜干细胞 (human periodontal membrane stem cells, hPDLSCs) 的抑制性成骨分化。槲皮素还具有降低 ERK1/2、MAPK mRNA 以及蛋白质表达的能力,从而有效抑制 ERK1/2-MAPK 信号传导路径,优化骨小梁结构数量,提高骨密度,并缓解 DOP。体外细胞证明山柰酚能够通过调整细胞内 ALP、前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 含量,以及调整 OPG 蛋白和 RANKL 蛋白表达水平,从而有效促进成骨细胞增殖和分化。此外,山柰酚还能通过刺激 Wnt1 蛋白表达和促进 β -catenin 磷酸化过程实现对骨合成代谢的调控^[38]。

2.4 山茱萸 山茱萸,味酸涩,性微温,归肝肾经,有补肝肾,涩精气,固虚脱功效,山茱萸的主要化学成分包括环烯醚萜类、鞣质类、黄酮类、三萜类和苯丙素类。研究表明,20% 山茱萸总苷及其含药血清对骨髓间充质细胞有增殖作用^[39]。山茱萸总苷能够通过调控骨组织中瞬时受体电位香草酸 6 (transient receptor potential vanilloid 6, TRPV6) 和 TRPV5 通路蛋白表达,从而增强 TRPV6 和 TRPV5 基因表达。这一作用进一步影响成骨细胞和破骨细胞活性,使得在骨重建过程中成骨功能优于破骨功能,促进骨代谢方向转变,提升骨密度^[40]。山茱萸新苷 I 是从山茱萸提取的一种环烯醚萜苷,属山茱萸的有效成分,山茱萸新苷 I 可促进成骨细胞 Wnt2、 β -catenin mRNA 及蛋白表达,从而促进对成骨细胞增殖分化^[41]。山茱萸的活性成分莫罗尼昔在体外和体内通过触发 G1 α 1 降解 AGEs 的重要前体 (甲基乙二醛, MG),从而下调 AGE-RAGE 信号传导,缓解高糖诱导的 BMSC 功能障碍,促进 BMSCs 成骨分化^[42]。并且莫罗尼昔还可通过激活 TRAF6 介导的 NF- κ B/

MAPK 信号通路,缓解炎症反应的发生,缓解 LPS 诱导的 BMSCs 成骨分化功能障碍,抑制小鼠骨质流失^[43]。KIM 等^[44]发现山茱萸提取物可以增加 ALP 活性和成骨细胞诱导标志物水平,改善 MC3T3-E1 小鼠成骨细胞前细胞系和原代成骨细胞的细胞分化,同时降低破骨细胞生成相关基因的抗酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate resistant acid phosphatase, TRAP) 活性和 mRNA 表达水平来抑制破骨细胞分化。山茱萸的活性成分罗甘肽可以防止 OVX 诱导的骨质流失并改善血清 OPG/RANKL 比率,并促进成骨^[45]。

3 小结

DOP 属中医学“消渴兼证”“骨痿”等范畴。《素问·六节藏象论篇》载:“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也,其华在发,其充在骨。”《素问·痿论篇》载:“肾主身之骨髓。”《素问·解精微论篇》载:“髓者,骨之充也。”骨髓为骨骼提供所需营养,骨髓是由肾精转化而来,肾精对骨骼的成长、发展和修复起关键作用。消渴以肾为本,主要病机为阴虚燥热和气阴两虚,肾精亏虚、阴虚燥热引起骨骼失养而发骨痿^[46]。

治疗 DOP 是以控制血糖、改善糖尿病并发症同时治疗骨质疏松,目前西药主要有钙剂、维生素 D、双膦酸盐、降钙素类、性激素替代治疗等^[47]。大致分为两大类药物:一种在通过控制血糖的同时纠正骨代谢失衡,另一种是直接干预 OP。而复杂的病因病机使 DOP 的治疗不可能局限在单一组织和器官上,这就为具有整体观念和辨证施治特点的中医药带来了巨大机遇^[48]。熟地黄、鹿角胶、菟丝子等中药入肾经,发挥补肾益精,强筋健骨之效,阴阳平衡故气血和,肾精生化有源而滋养骨骼筋脉,筋健骨强。这些中药中的有效成分能通过 Wnt/ β -catenin、Notch 信号通路和 MAPK 等信号通路稳定骨骼代谢平衡,从而抗 DOP。

综上所述,中医治疗 DOP 从多角度、多方向入手,辨证论治体现整体观优势的同时,其现代药理机制的探索也不容小觑。同时,在运用补肾益精药物治疗 DOP 的同时,临床遣方用药应求阴阳平衡,使肾之阴阳得以调和,阴阳双补,不能偏颇。中药成分较复杂,对 DOP 的调控作用机制尚未有确切分析,深层次的信号通路还需进一步探索。对于中医药成分在微观层面的深入研究还有待加强,未来中医药治疗 DOP 是一种新的热门趋势,了解中医药在多种信号途径产生的作用,以及在骨骼系统中的多种相关信号途径之间的相关作用关系至关重要。因此,研究不同通路间的相关性能

够更好阐释中医药治疗疾病的科学性,并为中医药治疗DOP提供强有力的科学依据及新的临床思路。

参考文献

- [1] MOHSIN S, BANIIAS M M, ALDARMAKI R S, et al. An update on therapies for the treatment of diabetes-induced osteoporosis [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2019, 19(9):937-948.
- [2] 乔小万, 邓强, 李中锋, 等. 基于“脾肾论治”探讨温肾强骨方治疗骨质疏松症的用药机理[J]. *西部中医药*, 2022, 35(5):147-151.
- [3] 贺生才, 潘华山, 荆纯祥, 等. 中医“肾主骨生髓”理论联合运动疗法治疗糖尿病骨质疏松患者的疗效观察[J]. *广州中医药大学学报*, 2019, 5(10):1508-1514.
- [4] 史凡凡, 赵继荣, 雒永生, 等. 中药干预Wnt/ β -catenin信号通路治疗激素性骨质疏松症的研究进展[J]. *西部中医药*, 2024, 37(3):73-76.
- [5] HENDRICKX G, BOUDIN E, VERBEEK M, et al. WNT16 requires G α subunits as intracellular partners for both its canonical and non-canonical WNT signalling activity in osteoblasts[J]. *Calcif Tissue Int*, 2020, 106(3):294-302.
- [6] LIU Z, TANG Q, LIU R T, et al. Laponite intercalated biomimetic multilayer coating prevents glucocorticoids induced orthopedic implant failure [J]. *Bioact Mater*, 2023, 22:60-73.
- [7] WONG S K, MOHAMAD N V, JAYUSMAN P A, et al. A review on the crosstalk between insulin and Wnt/ β -catenin signalling for bone health[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15):12441.
- [8] LI Z, ZHAO H, CHU S, et al. MiR-124-3p promotes BMSC osteogenesis via suppressing the GSK-3 β / β -catenin signaling pathway in diabetic osteoporosis rats[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2020, 56(9):723-734.
- [9] XIONG Y, ZHANG Y, XIN N, et al. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D₃ promotes osteogenesis by promoting Wnt signaling pathway[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017, 174:153-160.
- [10] DAI R, WU Z, CHU H Y, et al. Cathepsin K: the action in and beyond bone[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:433.
- [11] TSUBAKI M, TAKEDA T, MATSUDA T, et al. Interleukin 19 suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis via the inhibition of NF- κ B and p38MAPK activation and c-Fos expression in RAW cells [J]. *Cytokine*, 2021, 144:155591.
- [12] QU B, XIA X, YAN M, et al. MiR-218 is involved in the negative regulation of osteoclastogenesis and bone resorption by partial suppression of p38MAPK-c-Fos-NFATc1 signaling: Potential role for osteoporotic diseases[J]. *Exp Cell Res*, 2015, 338(1):89-96.
- [13] MA X, LIU Y, ZHANG Y, et al. Jolkinolide B inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis by suppressing the activation NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 445(2):282-288.
- [14] SHINOHARA M, TAKAYANAGI H. Analysis of NFATc1-centered transcription factor regulatory networks in osteoclast formation[J]. *Methods Mol Biol*, 2014, 1164:171-176.
- [15] JIMI E, TAKAKURA N, HIURA F, et al. The role of NF- κ B in physiological bone development and inflammatory bone diseases: is NF- κ B inhibition “killing two birds with one stone”?[J]. *Cells*, 2019, 8(12):1636.
- [16] LUCA V C, KIM B C, GE C, et al. Notch-Jagged complex structure implicates a catch bond in tuning ligand sensitivity[J]. *Science*, 2017, 355(6331):1320-1324.
- [17] ZIEBA J T, CHEN Y T, LEE B H, et al. Notch signaling in skeletal development, homeostasis and pathogenesis[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(2):332.
- [18] YAO Z, GETTING S J, LOCKE I C. Regulation of TNF-induced osteoclast differentiation[J]. *Cells*, 2021, 11(1):132.
- [19] SHEN S, WANG W, YANG C, et al. Effect of technetium-99 conjugated with methylene diphosphonate (⁹⁹Tc-MDP) on OPG/RANKL/RANK system in vitro[J]. *J Oral Pathol Med*, 2019, 48(2):129-135.
- [20] CHEN K, YAN Z, WANG Y, et al. Shikonin mitigates ovariectomy-induced bone loss and RANKL-induced osteoclastogenesis via TRAF6-mediated signaling pathways[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 126:110067.
- [21] MENG B, WU D, CHENG Y, et al. Interleukin-20 differentially regulates bone mesenchymal stem cell activities in RANKL-induced osteoclastogenesis through the OPG/RANKL/RANK axis and the NF- κ B, MAPK and AKT signalling pathways[J]. *Scand J Immunol*, 2020, 91(5):12874.
- [22] WANG F, YANG G, LI Y, et al. A peptide from wheat germ abolishes the senile osteoporosis by regulating OPG/RANKL/RANK/TRAF6 signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2022, 104:154304.
- [23] 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.
- [24] LIU C, WANG L, ZHU R, et al. *Rehmanniae Radix* Preparaata suppresses bone loss and increases bone strength through interfering with canonical Wnt/ β -catenin signaling pathway in OVX rats[J]. *Osteoporos Int*, 2019, 30(2):491-505.
- [25] 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.
- [26] XIAO Y, ZHANG S, YE Y, et al. Geniposide suppressed OX-LDL-induced osteoblast apoptosis by regulating the NRF2/NF- κ B signaling pathway[J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1):641.
- [27] ZHANG Y, LIU X, LI Y, et al. Aucubin slows the development of osteoporosis by inhibiting osteoclast

- differentiation via the nuclear factor erythroid 2-related factor 2-mediated antioxidation pathway[J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1):1556-1565.
- [28] JIANG T, GU H, WEI J. Echinacoside inhibits osteoclast function by down-regulating PI3K/Akt/C-fos to alleviate osteolysis caused by periprosthetic joint infection[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:930053.
- [29] LI F, YANG Y, ZHU P, et al. Echinacoside promotes bone regeneration by increasing OPG/RANKL ratio in MC3T3-E1 cells[J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(8):1443-1450.
- [30] WANG G, MENG Y, OUYANG W, et al. Effect of pilose antler polypeptide on the mechanism of bone homeostasis in osteoporosis[J]. *Front Med*, 2023, 10:1289843.
- [31] LIU G, MA C, WANG P, et al. Pilose antler peptide potentiates osteoblast differentiation and inhibits osteoclastogenesis via manipulating the NF- κ B pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491(2):388-395.
- [32] YUN C, QIAN W, WU J, et al. Pilose antler peptide promotes osteoblast proliferation, differentiation and mineralization via the insulin signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(2):923-930.
- [33] LIU Y Y, DING Y F, SUI H J, et al. Pilose antler (*Cervus elaphus Linnaeus*) polysaccharide and polypeptide extract inhibits bone resorption in high turnover type osteoporosis by stimulating the MAPK and MMP-9 signaling pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 304:116052.
- [34] 赵素霞, 刘会丽, 江红. 菟丝子黄酮通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路干预去卵巢大鼠骨代谢的机制研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(1):25-28.
- [35] 王翔宇, 冯晓云, 任红叶, 等. 菟丝子提取物通过 BMP2/Smad4 信号通路对 MC3T3-E1 细胞增殖的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(6):2687-2689.
- [36] 赵梓铭. 菟丝子醇提物对绝经后骨质疏松症大鼠 miR-21-5p、FasL 表达的影响[D]. 昆明: 云南中医药大学, 2019.
- [37] ZHANG W, JIA L, ZHAO B, et al. Quercetin reverses TNF- α induced osteogenic damage to human periodontal ligament stem cells by suppressing the NF- κ B/NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(4):39.
- [38] 戴焱, 范彦博, 刘静, 等. 山柰酚通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调节骨细胞合成代谢进而改善骨质疏松的作用机制[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(12):3001-3005.
- [39] 王艳, 宋春静, 孙秀岩, 等. 山茱萸总苷及其含药血清对 MSCs 增殖的影响[J]. *天津中医药大学学报*, 2013, 32(2):101-104.
- [40] 李绍烁, 赵京涛, 何昌强, 等. 山茱萸总甙干预骨质疏松模型大鼠骨代谢: TRPV6、TRPV5 通路的变化[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(11):1749-1754.
- [41] 黄佳纯, 林燕平, 陈桐莹, 等. 山茱萸新苷 I 对成骨细胞的增殖及成骨分化的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(1):1-5.
- [42] SUN Y, ZHU Y, LIU X, et al. Morroniside attenuates high glucose-induced BMSC dysfunction by regulating the Glol1/AGE/RAGE axis[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(8):12866.
- [43] XIAO J, HAN Q, YU Z, et al. Morroniside inhibits inflammatory bone loss through the TRAF6-mediated NF- κ B/MAPK signalling pathway[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(10):1438.
- [44] KIM J, LEE C G, YUN S H, et al. Inhibitory effect of *Ulmus davidiana* and *Cornus officinalis* extracts on osteoporotic bone loss *in vitro* and *in vivo*[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(4):466.
- [45] LEE C G, KIM D W, KIM J, et al. Effects of loganin on bone formation and resorption *in vitro* and *in vivo*[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22):14128.
- [46] 王兴鸿, 何淑明, 殷世鹏, 等. 基于“肾藏精主骨”理论运用敦煌医方大补肾汤治疗糖尿病性骨质疏松症经验[J]. *中医研究*, 2021, 7(5):75-77.
- [47] 赖楚楚, 唐爱华, 陈文辉, 等. 基于《黄帝内经》“少火生气”理论探析糖尿病性骨质疏松症[J]. *西部中医药*, 2024, 37(3):144-146.
- [48] 苏婧, 潘韦韦, 崔镇海, 等. 糖尿病性骨质疏松中西医结合发病机制及治疗的研究进展[J]. *吉林中医药*, 2023, 43(5):612-617.

收稿日期: 2024-08-27

*基金项目: 国家中医优势专科建设项目(甘卫中医函[2023]63号); 甘肃省科技重点研发计划项目(21YF5FA022); 兰州市人才创新创业项目(2021-RC-118)。

作者简介: 周小青(2000—), 女, 硕士学位。研究方向: 内分泌疾病的中西医结合诊治。

△通讯作者: 王晓晖(1970—), 女, 硕士学位, 硕士研究生导师, 主任医师。研究方向: 内分泌疾病的中西医结合诊治。Email: 908869467@qq.com。