

# 天然产物防治老年性骨质疏松研究进展

李英华<sup>1</sup>,朱 威<sup>2</sup>,洪 洋<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>复旦大学附属上海市第五人民医院,上海 200240;<sup>2</sup>浙江大学工业技术研究院,杭州 310013

**摘要:**本文在介绍骨质疏松流行病学、骨质疏松发病相关信号途径的基础上,通过查阅近十年的国内外相关文献,对具有防止骨质疏松作用的天然产物进行总结和分析。研究报道多集中于具有抗骨质疏松的植物上,主要分布在桔梗科、伞形科、菊科、毛茛科、豆科、五加科、玄参科、小檗科等植物中,具有防治骨质疏松作用的成分有大豆黄酮和异黄酮、小檗碱、黄瓜籽多肽、植物皂苷类等。也有少部分研究关注到动物来源的天然产物如鹿茸的胶原酶解产物、人工虎骨、龟壳、壳聚糖等。天然产物在防治骨质疏松方面有着良好的应用前景,动物来源的天然产物应该更关注有激素样或抗衰老作用成分的昆虫类产品在骨质疏松防治中的研究。

**关键词:**天然产物;骨质疏松;防治

中图分类号:R285.5;R592

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2016.1.028

## Review on Natural Products as Prevention and Treatment Agents of Senile Osteoporosis

LI Ying-hua<sup>1</sup>, ZHU Wei<sup>2</sup>, HONG Yang<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> The Fifth People's Hospital of Shanghai, Fudan University, Shanghai 200240, China;

<sup>2</sup> Industrial Technology Research Institute of Zhejiang University, Hangzhou 310013, China

**Abstract:** The epidemiology and relative signaling pathway of osteoporosis was introduced and the progress of natural products as the prevention and treatment agents of senile osteoporosis was summarized in this paper. The related papers of domestic and overseas during 2004 and 2014 were reviewed and the progress on the function and mechanism of natural products against osteoporosis were also summarized in this paper. These researches were mainly focusing on plant, such as Campanulaceae, Apiaceae, Asteraceae, Ranunculaceae, Fabaceae, Araliaceae, Scrophulariaceae and Berberidaceae, etc. The components from plants which can prevent and treat osteoporosis included soy flavones and isoflavone, berberin, polypeptide from cucumber seed, saponin from traditional Chinese medicine, etc. A small number of report focused on the osteoporosis prevention and treatment agents from animal origin, such as Sika deer velvet collagen hydrolysate, artificial tiger bone and chitosan from marine organism. Natural products will have a bright future in the prevention and treatment of osteoporosis, the future research about the natural medicine for osteoporosis may focus on insects which rich in the hormone-like or anti-aging substances.

**Key words:** natural products; osteoporosis; prevention and treatment

世界卫生组织(WHO)关于骨质疏松症(osteoporosis, OP)的定义是:以骨量减少、骨组织微结构破坏、骨脆性增加和易于骨折为特征的代谢性骨病,其组织病理学特点是单位体积内的骨量降低而骨矿物质与骨基质的比例仍正常或基本正常<sup>[1]</sup>。属于老年人的常见病和多发病,其最大的危害是导致骨折的发生,且一旦发生不可逆转<sup>[2]</sup>。骨质疏松患者一

旦发生骨折,生存质量急剧下降,可致残或致死。因此,骨质疏松的预防比治疗更为现实和重要,同时具有更高的卫生经济学意义。

随着我国人口的老龄化,骨质疏松症患者增多,骨质疏松症的发病率高,涉及的人群广泛,已受到国家和医疗工作者的关注。骨质疏松症有效的防治方法已成为国内外学者探讨和研究的热点问题,如何预防骨质疏松症的进程,减少骨质疏松症带来的危害成为医药学领域的重大课题。近几年来随着对治疗骨质疏松症的研究深入,对骨质疏松同时具有预防和治疗作用的天然产物得到广泛关注和研

收稿日期:2015-06-11 接受日期:2015-09-02

基金项目:浙江省自然科学基金(Y14C200042);上海市第五人民医院科研计划(2014WYYJ10)

\* 通讯作者 Tel:86-21-24289021; E-mail: hongyangcm@163.com

究<sup>[3,4]</sup>。笔者对天然产物防治骨质疏松症的研究进展作一综述。

## 1 骨质疏松症的流行病学及发病机理

### 1.1 骨质疏松症的流行病学

目前,全世界大约有2亿人患有骨质疏松症。美国大约800万女性和200万男性患有骨质疏松症,3400万人患有骨量减低症<sup>[5]</sup>。加拿大报道超过50岁的老年人中有四分之一女性和八分之一男性均患有骨质疏松症<sup>[6]</sup>。在我国,广州地区中老年人骨量减少及骨质疏松患病率调查发现50岁以上的患病率为29.5%,60岁以上的患病率为46.5%,骨质疏松患病率随年龄增长而增加。成都地区城乡人群原发性骨质疏松调查发现城市农村有所差异,不同性别年龄的骨密度值40岁后随年龄增加而减少,患病率女性高于男性,农村高于城市<sup>[7]</sup>。笔者在调查上海市老年骨质疏松患病率过程中发现,50岁以上的老年群体中骨质疏松平均患病率为18%,其中男性骨质疏松患病率为4%,女性为34%。不同年龄段骨质疏松患病率情况为:60岁以下男性骨质疏松患病率为0,女性为9.8%;60岁到69岁男性骨质疏松患病率为4%,女性为19.3%;70岁到79岁男性骨质疏松患病率为4%,女性为35%;80岁以上男性骨质疏松患病率为5%,女性为54%。男性骨质疏松患病率远远低于女性,女性骨质疏松率随年龄的增加而逐渐增加。

### 1.2 骨质疏松症防治理论基础及其发病相关的信号途径

#### 1.2.1 骨质疏松症的防治理论基础

骨重建是正常成年脊椎动物的骨骼保持自我更新的过程,包括破骨细胞进行的骨吸收以及成骨细胞进行的骨形成<sup>[8]</sup>。正常情况下,两者处于平衡状态,维持这一动态平衡的稳态功能十分重要,当此协调失衡,骨吸收超过骨形成时,骨骼的微结构就会变疏松,即导致骨质疏松。当不能承受外界压力时,就很容易诱发骨折。目前用于预防和治疗骨质疏松症的药物主要涉及以下两种机制:抑制骨转换和促进蛋白合成代谢,即抑制破骨细胞的骨吸收及促进成骨细胞的骨形成两个环节<sup>[9]</sup>。

#### 1.2.2 骨质疏松发病相关的信号途径

参与骨质疏松发病过程的信号途径包括NF- $\kappa$ B受体活化基因配体(Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, RANKL)、Wnt信号通路和组织蛋

白酶K<sup>[10]</sup>。

#### 1.2.2.1 RANKL/RANK信号通路

RANKL是连接于NF- $\kappa$ B受体活化因子(RANK)的一种蛋白,位于破骨细胞及其前提上,由成骨细胞、T细胞及基质细胞产生。RANKL与RANK结合后被激活,导致NF- $\kappa$ B转移至细胞核内,使破骨细胞形成基因的转录增多,最终促进破骨细胞的生成、分化和成熟。破骨细胞是体内唯一具有骨质破坏作用的细胞。RANKL高表达抑制OPG的分泌,OPG的表达降低与溶骨性破坏正相关。骨保护素(OPG)是RANKL/RANK信号通路的内源性调节因子,可与过量的RANKL结合,防止RANK活化,抑制破骨细胞的活性。绝经后妇女体内RANKL/RANK/OPG通路的改变与雌激素减少有关。研究发现绝经后妇女血清OPG水平随年龄的增加而增加,推测雌激素缺乏时RANKL与RANK浓度会增加,使得破骨细胞功能活跃,骨吸收增加,骨丢失加快,刺激机体代偿性骨形成增加,血清OPG相应增加,最终导致骨重构过程失衡<sup>[11]</sup>。雌激素通过调节成骨细胞和破骨细胞的活性,间接调控炎症细胞因子的释放。绝经后妇女雌激素的缺乏与IL-6的增加有关,IL-1在骨质疏松的发病机制中可能也起了同样的作用,雌激素通过抑制IL-1的活化间接促进了破骨细胞的凋亡。除此之外,TNF- $\alpha$ 、IL-11、OPG、IL-17和表皮生长因子等也可能与RANKL/RANK信号通路有关,最终促使骨质疏松的发生<sup>[12]</sup>。

#### 1.2.2.2 Wnt信号通路

体内外研究证实Wnt信号途径可促进成骨细胞的分化、增殖、存活,是成骨细胞的正调节蛋白。激活Wnt通路可抑制破骨细胞活性,下调RANKL,增加OPG的表达。Wnt通路的主要内源性调节因子是硬化蛋白,由骨骼细胞分泌,通过与Wnt配体上的LRP-5和LRP-6受体结合特异性抑制Wnt通路的活化,最终抑制骨量形成。目前硬化蛋白抗体被用于治疗骨质疏松的临床研究。DKK-1作为Wnt信号通路的抑制因子可抑制骨形成<sup>[13]</sup>。骨量丢失患者血清的DKK-1含量升高。抑制DKK-1的活性可以治疗骨量丢失疾病。

#### 1.2.2.3 组织蛋白酶K

组织蛋白酶K(Cathepsin K)是溶骨过程中与骨基质的降解有关的主要酶类,其选择性地大量表达于破骨细胞,其生理作用底物是有机骨基质含量大

95%的I型胶原,除此之外,它还能降解骨基质中的骨桥接素和骨连接素,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。人类组织蛋白酶K基因表达的变异会导致致密性成骨不全症,最终导致骨质疏松和骨脆性增加。而从敲除组织蛋白酶K基因小鼠体内获得的离体破骨细胞不能形成骨吸收陷窝并一直胶原分解。抑制Cathepsin K的活性是治疗因骨过度重吸收而引发的骨质疏松的一个可行途径,是治疗骨过度重吸收的一个重要靶点<sup>[14]</sup>。

#### 1.2.2.4 其他信号途径

其他如PTH信号通路通过调节肠道和肾脏对钙离子的吸收进而通过G蛋白偶联受体调控骨代谢<sup>[15]</sup>,PPAR- $\gamma$ 信号通路通过调节目标基因影响糖脂代谢和免疫系统来调控成骨细胞的分化和成熟<sup>[16]</sup>。最近研究表明节律基因PER2、CLOCK、MTNR1B等基因也对骨的形成和重吸收具有调控作用<sup>[17]</sup>。

### 1.3 引发老年性骨质疏松的主要因素

尽管迄今为止骨质疏松的病因尚未完全明确,但流行病学研究表明,骨质疏松的发病与饮食、运动、年龄、性别、体重指数、人种、遗传等均有密切相关性。以下几种因素能够引起骨质疏松症的高发已经得到诸多科研工作者的认可。

#### 1.3.1 遗传基因的单核苷酸多态性

流行病学调查、分子遗传学检测和临床研究发现遗传因素对年轻时骨量的峰值高低、随后的骨丢失速度和骨质疏松症的形成有重要影响。且研究显示骨质疏松是多基因疾病,OPG (osteoprotegerin, OPG) 基因、ER (Estrogen receptor, ER) 基因、IL-6 (Interleukin-6, IL-6) 基因、PTH (Parathyroid hormone, PTH) 基因、CTR (calcitonin receptor) 基因、VDR (1, 25-Dihydroxy vitamin D<sub>3</sub> receptor, VDR) 基因、COL1A1 (Type I  $\alpha$ 1 collagen) 基因、COL1A2 (Type I  $\alpha$ 2 collagen) 基因、Gpr54 (G protein coupled receptors 54) 基因、Foxp1 (Forkhead protein 1) 等基因单核苷酸多态性都可能和骨质疏松的发病相关<sup>[18-22]</sup>。

#### 1.3.2 负钙平衡

钙的摄入不足、吸收减少和排出增加是导致机体出现负钙平衡,引发老年性骨质疏松的重要原因。在老年人群中,一方面,由于行动不便、牙齿松动、过早脱落等现象的存在,导致阳光暴露少、营养不良导致钙和活性维生素D的缺乏引起负钙平衡;另一方

面,女性绝经后雌激素水平下降使肠钙吸收减少,同时使肾小管对钙的重吸收减少,尿钙增加,导致负钙平衡。

#### 1.3.3 年龄因素

研究表明,随着年龄的增加,骨丢失逐渐增加,骨密度值逐渐降低。衰老在老年性骨质疏松发病过程中扮演着重要的角色,活性氧(reactive oxygen species, ROS)引起衰老的主要原因。ROS可以刺激破骨细胞的活化和分化,抑制成骨细胞的分化,并直接参与骨基质的降解,在老年骨质疏松症的发病机制中发挥重要作用<sup>[23]</sup>。ROS通过增强破骨细胞抗氧化蛋白硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)的表达刺激破骨细胞的分化,通过活化RANKL而增加破骨细胞的活化;通过活化ERK1/2及ERK依赖的NF- $\kappa$ B和扰乱成骨细胞内Ca<sup>2+</sup>的内稳定抑制成骨细胞的分化;通过在破骨细胞外的吸收陷窝及胞内的胞转小泡参与骨基质的降解。

#### 1.3.4 其他因素

其他如运动习惯、饮食习惯、吸烟饮酒等对骨质疏松也有影响。吸烟量越多、时间越久的人患骨质疏松的风险越高,长期饮用咖啡的人骨质疏松患病风险高<sup>[22]</sup>。缺乏体力劳动或运动过度者也易发生骨质疏松。

## 2 天然产物对骨质疏松的防治研究现状

目前临床治疗骨质疏松症使用最多的是雌激素、钙剂、活性维生素D、降钙素和氟化物等药物,取得了一定疗效,但副反应较大,且价格昂贵。因而众多学者把研究焦点转向具有预防和治疗作用的天然产物,并取得了一定的成效。目前,关于抗骨质疏松的天然产物主要集中于桔梗科、伞形科、菊科、毛茛科、小檗科、五加科、玄参科、豆科等植物来源的天然产物上,少部分集中于鹿茸、虎骨、壳聚糖等动物来源的天然产物方面。

### 2.1 植物来源的天然产物防治骨质疏松的研究现状

目前得到报道的植物来源的具有防治骨质疏松作用的天然产物研究报道最多的是中药组方和植物黄酮<sup>[24,25]</sup>。另外还包括各种植物水提物、皂苷类、多糖类、小檗碱、黄瓜籽多肽和老鹳草素等等。

#### 2.1.1 中药组方防治骨质疏松研究现状

中医药治疗骨质疏松症治疗确立了补肾壮骨、

益气健脾、活血化痰、肝肾同补的治则。一般组方均以这四则为目标进行对症组方。在组方中使用频次较高的天然产物有玄参科的地黄(熟地)、小檗科的淫羊藿、杜仲科的杜仲、薯蓣科的山药、菊科的白术、毛茛科的白芍、山茱萸科的山茱萸等。

#### 2.1.1.1 补肾组方用于骨质疏松治疗

柴仪等用山茱萸、淫羊藿、杜仲、熟地、骨碎补、鸡血藤、菟丝子、续断、山药、怀牛膝、川芎等组成的补肾活血方治疗老年女性骨质疏松症,发现该组方可升高绝经期骨质疏松症患者血清中雌激素水平,降低骨钙素水平,提高骨密度<sup>[26]</sup>。王剑等研究用鹿茸、淫羊藿、牡蛎等组成的补肾益髓方对去卵巢大鼠骨质疏松模型骨组织中 Runx2 mRNA 及蛋白的表达,发现该组方可以有效提高 Runx2 mRNA 及蛋白的表达,显著增加实验大鼠的骨密度和骨小梁指数<sup>[27]</sup>。

#### 2.1.1.2 益气健脾方用于骨质疏松治疗

罗燕楠等用健脾益肾的组方(党参、白术、女贞子、菟丝子、补骨脂、骨碎补、淫羊藿等)治疗绝经后骨质疏松患者,能够降低碱性磷酸酶活性,增加骨质疏松患者骨密度,对骨质疏松患者取得了良好的疗效<sup>[28]</sup>。张军等用补肾健脾汤(六味地黄丸、鹿角、补骨脂、杜仲、党参、黄芪、白术等)治疗原发性骨质疏松症,12周后治疗组骨密度显著高于未治疗组,骨质疏松其他症状有改善<sup>[29]</sup>。

#### 2.1.1.3 补肾健脾化痰方用于骨质疏松治疗

邓伟民等用补肾健脾化痰的方法,用补肾壮骨冲剂(由生地、山药、山萸肉、淫羊藿、鹿角胶、骨碎补、三棱、水蛭等组成)治疗男性骨质疏松疼痛198例,对照组用降钙素治疗,发现补肾壮骨冲剂可明显缓解男性骨质疏松患者疼痛,治疗效果与降钙素组无显著差异<sup>[30]</sup>。黄永明等以骨松安胶囊(由补骨脂、骨碎补、淫羊藿、北芪、续断、丹参组成),对照组采用钙尔奇,疗程结束后,治疗组总有效率为79.4%,对照组总有效率为60%<sup>[31]</sup>。

#### 2.1.1.4 肝肾同补方用于骨质疏松治疗

严昭君等运用肝肾同补方剂(由柴胡、郁金、当归、川芎、女贞、菟丝子、熟地、枸杞、淫羊藿、补骨脂、牛膝)治疗48例卵巢摘除的骨质疏松患者,发现采用补肾益肝法能明显增加绝经后骨质疏松患者的骨密度,并能增加血清中雌二醇的水平<sup>[32]</sup>。

#### 2.1.2 植物黄酮防治骨质疏松研究现状

植物黄酮作为雌激素替代品应用于骨质疏松的

预防是目前的研究热点,包括异黄酮苷、黄豆苷元、三羟异黄酮、金雀异黄酮、槲皮素、水飞蓟素、黄酮类化合物结构多数与雌激素相似,具有抗炎、抗菌、抗癌、抗氧化、促成骨细胞、抑制破骨细胞及雌激素样作用。目前得到研究报道的具有抗骨质疏松活性的黄酮类化合物有骨碎补总黄酮、淫羊藿总黄酮、大豆异黄酮、葛根异黄酮、蛇床子总黄酮等。

骨碎补属骨碎补科蕨类植物,味苦性温,具有补肾强骨、续伤止痛作用。用于肾虚腰痛、耳鸣耳聋、牙齿松动、跌扑闪挫,筋骨折伤等。谢雁鸣等用骨碎补黄酮治疗去卵巢大鼠骨质疏松模型6个月后发现,骨碎补黄酮可以使骨质疏松模型大鼠骨小梁体积百分数明显提高,骨小梁吸收表面积百分比明显降低,骨密度明显提高<sup>[33]</sup>。此外,系列研究发现骨碎补黄酮有明显抑制骨关节周围骨量丢失、促进骨髓间充质干细胞增殖和成骨分化、抑制破骨细胞形成的作用<sup>[34,35]</sup>。

淫羊藿属小檗科植物,味辛甘幸温,具有补肾阳、强筋骨、祛风湿等功能。用于阳痿遗精、筋骨痿软、风湿痹病、更年期高血压及骨质疏松等症。罗静华等研究发现淫羊藿黄酮能够改善骨折早期血流状况、促进羟基磷灰石沉积,中期刺激骨结构构型、增骨痂截面力矩作用,后期加快骨板重塑及提高骨痂机械强度,显著缩短实验性骨质疏松骨折愈合所需要的时间,促进骨质疏松性骨折修复<sup>[36]</sup>。张璇等研究发现淫羊藿苷对软骨细胞具有良好的生物相容性,可维持细胞表型,促进细胞胞外基质分泌,有助于细胞向组织的演进<sup>[37]</sup>。此外,系列研究证实淫羊藿黄酮具有促进成骨细胞、抑制破骨细胞增殖分化的作用,并促进骨髓间充质干细胞的增殖和成骨分化<sup>[38,39]</sup>。

大豆为豆科植物,味甘性平,具有健脾宽中、润燥消水、清热解毒功能。用于疝积泄痢、腹胀羸瘦、疮痈肿毒等症。孙强等研究发现大豆苷元可以增加糖皮质激素诱导骨质疏松大鼠腰椎的骨密度和骨矿含量,抑制糖皮质激素诱导的骨小梁数量减少,骨体积分数降低及骨小梁间隔增加,改善其骨微观结构<sup>[40]</sup>。系列研究表明大豆异黄酮的两个主要成分大豆苷元和染料木黄酮均能够治疗去卵巢大鼠的骨质疏松症,减少去卵巢造成的骨丢失,且对生殖器官无雌激素样作用<sup>[41,42]</sup>。

葛根为豆科植物,味甘辛性凉,具有生津止渴、透疹、升阳止泻功能。用于表证发热、项背强痛、麻

疹不透、热病口渴、阴虚消渴等症。LIM 等利用葛根异黄酮治疗去卵巢引起的骨质疏松,发现葛根异黄酮可显著提高去卵巢大鼠骨密度,有效调节骨代谢<sup>[43]</sup>。

蛇床子为伞形科植物,味苦性温,具有清热燥湿、杀虫止痒,解毒止痛,防腐消肿功能。用于寒湿带下、湿痹腰痛等症。徐宏等研究蛇床子总黄酮对去卵巢大鼠骨质疏松的影响,发现蛇床子总黄酮可显著增加去卵巢大鼠的骨密度和生物力学<sup>[44]</sup>。

水飞蓟为菊科植物,味苦性凉,具有保肝、利胆、保脑、抗 X 射线功能,用于急慢性肝炎、肝硬化、脂肪肝、代谢中毒性肝损伤等症。研究表明水飞蓟宾和水飞蓟素可以增加胫骨骨折的 C57BL/6 小鼠的骨密度,改善生物力学性能,促进成骨细胞 3T3-E 的增殖分化,抑制破骨细胞的增殖分化<sup>[45,46]</sup>。

### 2.1.3 皂苷防治骨质疏松研究现状

皂苷类化合物是继植物黄酮后应用于骨质疏松防治较多的一类成分,由三萜皂苷元或载体皂苷元连接糖基组成。目前得到报道的有三七皂苷、人参皂苷、续断皂苷、牛膝皂苷、知母皂苷等。

三七为五加科植物,味甘微苦性温,具有散瘀止血、消肿定痛功能,用于咳血、吐血、崩漏、外伤出血、胸腹刺痛、跌扑肿痛等症。Shen 等研究表明三七总皂苷能够防止去卵巢大鼠腰椎和股骨的骨密度降低,能够显著提高骨架生物力学性能。治疗骨质疏松的同时不引起子宫内膜增生,认为三七总皂苷可能是一种潜在的用于防治绝经后的骨质疏松症的替代疗法<sup>[47]</sup>。Li 等研究表明三七总皂苷能剂量依赖性上调成骨性标记基因的表达和下调脂代谢标记基因的表达,从而促进骨髓基质干细胞的增殖和成骨细胞的分化<sup>[48]</sup>。

续断为川续断科植物,味苦辛性温,具有补肝肾、强筋骨、续折伤、止崩漏、安胎等功效,用于腰膝酸软、风湿痹痛、崩漏、胎漏、跌扑损伤等症。研究表明续断皂苷作用于去卵巢小鼠 16 周后使模型小鼠骨质流失减少,骨强度增加,骨小梁体积分数下降减缓,与三七皂苷按一定比例混合制备的复方续断总皂苷对取食造成的骨质疏松症有明显的防治作用<sup>[49,50]</sup>。

牛膝为苋科植物,味苦性平,具有逐瘀通经、补肝肾、强筋骨、利尿通淋、引血下行等功效,用于闭经、痛经、腰膝酸软、筋骨无力、头痛、眩晕等症。任心慈等研究表明牛膝总皂苷可以显著增加维甲酸

致大鼠骨质疏松模型的体重和骨密度,升高骨钙、骨磷含量,具有明显的防治维甲酸所致骨质疏松的作用<sup>[51]</sup>。

桔梗为桔梗科植物,味苦辛性平,具有宣肺、利咽、祛痰、排脓等功效,用于咳嗽痰多、胸闷不畅、咽痛、暗哑、肺痈吐脓等症。Jeong 等研究表明桔梗皂苷能上调碱性磷酸酶活性和 C2C12 间质干细胞系中负责成骨细胞分化的主要基因 RUNX2 基因的表达。桔梗皂苷能增加 RUNX2 基因的转录活性。P38 抑制剂和 ERK 抑制剂能抑制桔梗皂苷导致的 RUNX2 和碱性磷酸酶活性增强作用,认为桔梗皂苷通过 RUNX2 活性刺激成骨细胞分化涉及 p38 MAPK 和 ERK 信号途径,对 RUNX2 基因活性的调节可作为桔梗治疗骨质疏松的一个重要靶标<sup>[52]</sup>。

### 2.1.4 其他植物成分防治骨质疏松研究现状

科研工作者除对中药组方、生物黄酮和皂苷防治骨质疏松作用进行了广泛而深入地研究外,植物水提取物、多糖、小檗碱、多肽等成分的防治骨质疏松作用也进行了研究和报道。

崔燎等对唇形科植物丹参的水提物和丹参素促进成骨细胞活性和防治泼尼松所致大鼠骨质疏松进行了研究,发现丹参水提物具有抑制骨吸收、促进成骨细胞功能,促进骨基质合成作用,可有效预防糖皮质激素引起的大鼠骨质疏松<sup>[53]</sup>。戴娟秀等研究五加科植物人参须的水提液对 D-半乳糖致雌性大鼠骨质疏松量的影响,发现人参须水提液可以使实验大鼠的骨小梁面积、厚度和数目增加,骨小梁分离度减小,可以有效防治 D-半乳糖致雌性大鼠骨质疏松<sup>[54]</sup>。李春梅等研究了毛茛科植物升麻提取物对去卵巢所致大鼠骨质疏松症的作用进行了研究,发现升麻提取物可以提高模型大鼠的骨密度和骨矿含量,但不影响血清雌二醇水平和子宫指数,并提出升麻提取物可能是特异性雌激素受体调节剂,能够对靶器官雌激素受体进行特异性选择,特异地在骨中发挥雌激素样作用,特别是作用于成骨细胞,而对子宫无作用<sup>[55]</sup>。

许碧莲等研究小檗碱对糖皮质激素性骨质疏松大鼠松质骨和皮质骨的影响时发现小檗碱可以预防糖皮质激素诱发大鼠腰椎松质骨的骨丢失,其机制可能与促进骨形成和抑制骨吸收有关,但对皮质骨无明显影响<sup>[56]</sup>。蔡伟明等研究了黄瓜籽多肽体外对原代培养的成骨细胞增殖、分化的影响,体内口服黄瓜籽多肽双侧卵巢摘除 SD 大鼠导致骨质疏松模

型的影响,发现黄瓜籽多肽实验组的新生SD大鼠成骨细胞矿化骨结节数量明显增多并增殖,碱性磷酸酶活性增强,黄瓜籽多肽可明显提高去卵巢大鼠血清中雌二醇、转化生长因子(TGF- $\beta$ 1)水平,增加BMD,降低血清中碱性磷酸酶、骨钙素和24小时尿钙、磷含量。因此认为黄瓜籽多肽具有良好的抗骨质疏松作用<sup>[57]</sup>。吴鹰等研究老鹳草素对维甲酸致大鼠骨质疏松模型的影响,发现老鹳草素和尼尔雌醇片对照相比,卵巢指数高,骨钙增加,骨小梁较为密集,骨小梁间隙面积小,表面积大,可以降低血清碱性磷酸酶水平同时升高血清钙水平,可能通过抑制破骨细胞的生存率发挥作用<sup>[58]</sup>。

曾高峰等研究了枸杞多糖、巴戟天多糖、黄芪多糖和黄精多糖干预骨质疏松模型大鼠的作用及机制,发现枸杞多糖能够通过调节钙吸收与排泄、一氧化氮水平以及肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和转化生长因子 $\beta$ 的表达水平发挥治疗骨质疏松的作用,巴戟天通过调节白细胞介素-1和肿瘤坏死因子的表达水平发挥治疗骨质疏松的作用,黄芪多糖通过免疫功能及造血功能的调节发挥治疗骨质疏松的作用,黄精多糖通过调节骨钙素和抗酒石酸酸性磷酸酶的表达活性发挥治疗骨质疏松的作用,在去势骨质疏松大鼠模型中均显示出较好的治疗效果<sup>[59]</sup>。

## 2.2 动物来源的天然产物防治骨质疏松的研究现状

目前得到报道的动物来源的具有防治骨质疏松作用的天然产物研究报道较少,主要包括人工虎骨、鹿茸、龟甲、壳聚糖等,以补钙、补充胶原蛋白功能的产物为主。

李银清等观察了梅花鹿茸胶原酶解物对去势大鼠骨质疏松的防治作用,发现梅花鹿茸胶原酶解物能够明显提高去势骨质疏松症大鼠的骨密度,调节血清碱性磷酸酶水平和骨钙素水平,在防治去势大鼠骨质疏松症方面有明显作用<sup>[60]</sup>。龚伟等研究不同规格鹿茸对去卵巢骨质疏松模型大鼠的影响,发现给药12周后不同规格的鹿茸均能够提高去卵巢大鼠血清中碱性磷酸酶、骨形成蛋白-2和骨钙素含量,提高去卵巢大鼠的骨密度,且作用强弱与商品药材质量相关<sup>[61]</sup>。

蔡家振等以海龟壮骨散(海马,炙龟甲,桑螵蛸组方)治疗老年骨质疏松症30例,以口服骨化三醇胶丸和钙尔奇为对照,发现海龟壮骨散腰椎骨密度与对照治疗组无统计学差异,显著高于未治疗组,治

疗总有效率为86.6%,显著高于对照治疗组的75.0%<sup>[562]</sup>。

祝捷等研究了人工虎骨对原发性骨质疏松症患者骨钙素和抗酒石酸酸性磷酸酶5b的影响,发现人工虎骨可以明显提高骨质疏松患者血清骨钙素水平,降低血清抗酒石酸酸性磷酸酶5b水平,改善骨质疏松患者的骨丢失症状<sup>[63]</sup>。

Jung等研究发现低钙饮食饲喂绝经期骨质疏松大鼠,给予壳聚糖会降低钙排泄,骨密度及骨强度比对照组有显著提高<sup>[64]</sup>。

## 3 存在的问题及研究展望

尽管医药科研工作者在天然产物应用于骨质疏松的防治方面做了大量的研究,并且取得了一定的进展。但在应用于临床方面仍旧存在不少问题亟待解决。

### 3.1 天然产物对骨质疏松临床效果与分子作用机制的结合研究较为欠缺

目前天然产物治疗骨质疏松的研究报道特别是中药组方的报道多数以治疗有效率、骨密度情况及部分血清学指标为目标进行研究报道,而对于天然产物的分子作用机制调控信号途径方面研究较为欠缺,导致天然产物应用于骨质疏松临床缺乏相应的理论基础,难以在临床上进行广泛地应用和推广。因此,建议今后在天然产物对骨质疏松防治效果研究的基础上加入细胞水平和动物水平的相关信号通路的影响研究,在探明药物作用效果的同时明确其作用机制,为临床上的广泛应用打下理论基础。

### 3.2 具有良好活血和雌激素样活性的虫类天然产物防治骨质疏松的研究尚待开发

世界上植物资源只有30多万种,而虫类资源有100多万种,因此虫类药物资源非常广阔。自古以来常入药的虫类蚕、蜂、斑蝥、蟾蜍、蛇、蜘蛛、蚯蚓、水蛭等虫体及其副产品具有活血化瘀、抗衰老、保肝护肾、消痈散肿等功效,在作用机理上有着良好的防治骨质疏松理论可行性,若对该类产品的防治骨质疏松活性进行研究开发,可以大大拓展骨质疏松治疗药物的品种范围。

### 3.3 药食同源的天然产物预防性干预作用值得深入探索

对于富含花青素的蓝莓、富含黄酮类化合物的竹叶、玉米须等均具有良好的抗氧化和抗衰老效果,富含激素样作用的蜂王浆、蜂花粉等具有良好的抗

衰老作用,而氧化和衰老是骨质疏松发生的诱发因素,具有调节睡眠作用的酸枣仁、肉桂、薏米仁等对节律基因表达产物的调节作用可能对骨质疏松具有干预效果。探索具有抗衰老作用、干预节律基因功能的天然产物预防性干预骨质疏松的效果及机理具有良好的开发价值和巨大的社会卫生学意义。

总之,天然产物在防治骨质疏松方面具有良好的优势:来源广泛,成本低;可以药食同源,长期服用。如果能够探明其作用效果及作用机理,在防治老年性骨质疏松方面具有广阔的应用前景。

### 参考文献

- Racher TD, *et al.* Osteoporosis: now and the future. *Lancet*, 2011, 377:1276-1287.
- Margaret L, *et al.* Bone-density testing interval and transition to osteoporosis in older women. *New Eng J Med*, 2012, 366: 225-233.
- Jessica D, *et al.* Huedo-medina, supplementing a low-protein diet with dibasic amino acids increases urinary calcium excretion in young women. *J Nutri*, 2014, 6:282-288.
- Masaru KJ, *et al.* Royal jelly affects collagen crosslinking in bone of ovariectomized rats. *J Funct Foods*, 2014, 7:398-406.
- Harvey NC, *et al.* Osteoporosis epidemiology in UK Biobank: a unique opportunity for international researchers. *Osteoporos Int*, 2013, 24:2903-2905.
- Azimaee WD, *et al.* Secular decreases in fracture rates 1986-2006 for Manitoba, Canada: a population-based analysis. *Osteoporos Int*, 2011, 22:2137-2143.
- Zhao Y (赵岩), *et al.* The research progress of tiger bone and artificial tiger bone for the treatment of osteoporosis. *Chin J Osteoporos* (中国骨质疏松杂志), 2012, 18:95-98.
- Jørgensen L, *et al.* Serum osteoprotegerin levels are related to height loss: the Tromsø study. *Eu J Epidem*, 2011, 26: 305-312.
- Jameela B, *et al.* Alternative therapies for the prevention and treatment of osteoporosis. *Nutr Rev*, 2011, 70:22-40.
- Zeng Y (曾羿), *et al.* Research progress of the molecular signal pathway in the prevention and treatment of osteoporosis. *Chin J Osteoporos* (中国骨质疏松杂志), 2014, 20: 305-309.
- Tu P, *et al.* Polymorphisms in genes in the RANKL/RANK/OPG pathway are associated with bone mineral density at different skeletal sites in post-menopausal women. *Osteoporos Int*, 2015, 26:179-185.
- Oelzner P, *et al.* The balance between soluble receptors regulating IL-6 trans-signaling is predictive for the RANKL/osteoprotegerin ratio in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Rheum Int*, 2012, 32:199-206.
- Corrado A, *et al.* Role of altered osteoblastic expression of Dkk-1 in the pathogenesis of osteoarthritis and osteoporosis. *Bone*, 2011, 48:105.
- Bone HG, *et al.* Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: a two-year study in postmenopausal woman with low bone density. *J Bone Mineral Res*, 2010, 25:937-947.
- Baron R, *et al.* Update on bone anabolics in osteoporosis treatment: rationale, current status, and perspectives. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97:311-325.
- Van Lierop AH, *et al.* Distinct effects of pioglitazone and metformin on circulating sclerostin and biochemical markers of bone turnover in men with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166:711-716.
- He Y, *et al.* Overexpression of the circadian clock GeneRev-erb $\alpha$  affects murine bone mesenchymal stem cell proliferation and osteogenesis. *Stem Cells Dev*, 2015, 24:1194-1204.
- Zhao HX, *et al.* Foxp1/2/4 regulate endochondral ossification as a suppresser complex. *Dev Biol*, 2014. 398:242-254.
- Ackert B, *et al.* Genetic variation in TRPS1 may regulate hip geometry as well as bone mineral density. *Bone*, 2012, 50: 1188-1195.
- Alessandra C, *et al.* FokI Polymorphism in the vitamin D receptor gene (VDR) and its association with lumbar spine pathologies in the Italian population: a case-control study. *Plos One*, 2014, 9:e970271-10.
- Méndez JP, *et al.* Impact of genetic variants of IL-6, IL6R, LRP5, ESR1 and SP7 genes on bone mineral density in postmenopausal Mexican-Mestizo women with obesity. *Gene*, 2013, 528:216-220.
- Choi EM. Luteolin protects osteoblastic MC3T3-E1 cells from antimycin A-induced cytotoxicity through the improved mitochondrial function and activation of PI3 K/Akt/CREB. *Toxicol In Vitro*, 2011, 25:1671-1679.
- Wang N (王宁), *et al.* Pathogenesis and risk factors of osteoporosis. *Chin J Osteoporos* (中国骨质疏松杂志), 2013, 19:537-540.
- Su YJ (苏艳杰), *et al.* Research progress in anti-osteoporotic effect of plant flavonoids. *Chin J Osteoporos* (中国骨质疏松杂志), 2014, 20:562-567.
- Zhou ZX (周志兴), *et al.* Research progress of traditional Chinese medicine treatment on osteoporosis. *Drug Evaluation* (药品评价), 2013, 10(5):45-47.
- Chai Y (柴仪), *et al.* Observation on the clinical effect of formula with activity of kidney supplement and removing stasis to osteoporosis of female geriatrics. *Chin J Clin Ratio*

- Drug Use* (临床合理用药), 2015, 8(1A):83-84.
- 27 Wang J(王剑), *et al.* Effect of the traditional Chinese herb compound, the reinforcing the kidney to replenish the marrow prescription, mRNA and protein expression of Runx2 in the bone tissue of ovariectomized osteoporosis rats. *Chin J Osteoporos* (中国骨质疏松杂志), 2014, 20:890-895.
  - 28 Luo YN(罗燕楠), *et al.* Observation on the clinical effect of formula with invigorating spleen and kidney activity to the postmenopausal osteoporosis. *Chin J Info TCM* (中国中医药信息杂志), 2012, 19(6):78-80.
  - 29 Zhang J(张军), *et al.* Observation on the clinical effect of soup with invigorating spleen and kidney activity to the primary osteoporosis. *J Chin Prescrip Drug* (中国处方药), 2014, 12:112-113.
  - 30 Deng WM(邓伟民), *et al.* Effect of the method of tonifying the kidney, strengthening the spleen and removing the stasis on osteoporosis pain in male patients. *Chin J Clin Rehabil* (中国临床康复), 2006, 10(31):13-18.
  - 31 Huang YM(黄永明), *et al.* The clinical effects of Gusongan capsule to 34 postmenopausal osteoporosis. *Shaanxi J TCM* (陕西中医), 2006, 27:954-956.
  - 32 Yan ZJ(颜昭君), *et al.* Observation on the supplements effects of liver and kidney to osteoporosis with surgery of ovarian cancer. *Chin J Info TCM* (中国中医药信息杂志), 2012, 19(11):64-65.
  - 33 Xie YM(谢雁鸣), *et al.* Effect of osteopractic total flavone on bone mineral density and bone histomorphometry in ovariectomized rats. *Chin J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2004, 29:343-346.
  - 34 Ang ESM, *et al.* Naringin abrogates osteoclast genesis and bone resorption via the inhibition of RANKL-induced NF-KB and ERK activation. *FEBS Lett*, 2011, 585:2755-2762.
  - 35 Zhu XF(朱晓峰), *et al.* Effects of total flavonoids in *Drynaria fortunei* on osteoblasts differentiation and the expression of ERK1/2 and p38 MAPK after treatment by high glucose *in vitro*. *J Chin Med Mater* (中药材), 2012, 35:424-429.
  - 36 Luo JH(罗静华), *et al.* Experimental research of epimedium-derived-flavonoids for repairing osteoporotic fracture. *Chin J Tradit Med Traumatol Orthop* (中国中医骨伤科杂志), 2010, 18(9):10-15.
  - 37 Zhang X(张璇), *et al.* The effect of icariin on growth and ECM secretion of chondrocytes cultured in collagen scaffold. *Pharmacol Clin Chin Mat Med* (中药药理与临床), 2010, 26(6):25-27.
  - 38 Mok SK, *et al.* Icariin protects against bone loss induced by oestrogen deficiency and activates oestrogen receptor dependent osteoblastic functions in UMR 106 cells. *Br J Pharmacol*, 2010, 159:939-949.
  - 39 Hsieh TP, *et al.* Icariin inhibits osteoclast differentiation and bone resorption by suppression of MAPKs/NFkappaB regulated HIF-1 alpha and PGE2 synthesis. *Phytomed*, 2011, 18:176-185.
  - 40 Sun Q, *et al.* Effects of daidzein on bone mass and bone microstructure in glucocorticoid induced osteoporosis rats model. *J Hannan Med Univ*, 2013, 19:731-736.
  - 41 Filipovic B, *et al.* Daidzein administration positively affects thyroid C cells and bone structure in orchidectomized middle-aged rats. *Osteoporos Int*, 2010, 21:1609-1616.
  - 42 Amy LS, *et al.* Novel daidzein analogs enhance osteogenic activity of bone marrow-derived mesenchymal stem cells and adipose-derived stromal/stem cells through estrogen receptor dependent and independent mechanisms. *Stem Cell Res Therapy*, 2014, 5:1051-1057.
  - 43 Lim DW, *et al.* Effects of dietary isoflavones from Puerariae radix on lipid and bone metabolism in ovariectomized rats. *Nutrients*, 2013, 5:2734-2746.
  - 44 Xu H(许晖), *et al.* Effects of total flavonoids from dried of *Cnidium monnieri* on femora bone mineral density and bone biomechanical character of in ovariectomized rats. *Mordern Med J Chin* (现代生物医学进展), 2009, 11(6):28-30.
  - 45 Kim JL, *et al.* Osteogenic activity of silymarin through enhancement of alkaline phosphatase and osteocalcin in osteoblasts and tibia-fractured mice. *Exp Biol Med*, 2012, 237:417-428.
  - 46 Kim JL, *et al.* Osteoblastogenesis and osteoprotection enhanced by flavonolignan silibinin in osteoblasts and osteoclasts. *J Cell Biochem*, 2012, 113:247-259.
  - 47 Shen Y, *et al.* Alleviation of ovariectomy-induced osteoporosis in rats by *Panax notoginseng* saponin. *J Nat Med*, 2010, 64:336-345.
  - 48 Li XD, *et al.* *Panax notoginseng* saponins promotes proliferation and osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells. *J Ethnopharmacol*, 2011, 134:268-274.
  - 49 Liu ZG, *et al.* The osteo-protective effect of Radix Dipsaci extract in ovariectomized rats. *J Ethnopharmacol*, 2009, 123:74-81.
  - 50 Zhang Q(张琪), *et al.* Experimental on the anti-inflammation and osteoporosis effects of compound radix dipsaci saponins. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2010, 21:1683-1684.
  - 51 Ren XC(任心慈), *et al.* Effects of *Achyranthes bidentata* saponins on experimental osteoporosis. *Anhui Med Pharm J*, 2010, 14:1133-1135.