

中药单体调控成骨 – 血管耦合机制治疗骨质疏松症的研究现状

Current research on the mechanisms by which chinese medicinal monomer regulate osteogenesis – angiogenesis coupling in the treatment of osteoporosis

路 虎¹, 陈 欣², 陈一新³,
安文博², 齐 伟², 陈 诺¹,
李 慧¹, 刘建军²

(1. 甘肃中医药大学 中医临床学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学 附属医院 骨伤中心, 甘肃 兰州 730020; 3. 兰州市第一人民医院 骨科, 甘肃 兰州 730050)

LU Hu¹, CHEN Xin²,
CHEN Yi-xin, AN Wen-bo²,
QI Wei², CHEN Nuo¹,
LI Hui¹, LIU Jian-jun²

(1. School of Clinical Chinese Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 2. Bone Injury Center, Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730020, Gansu Province, China; 3. Orthopedics, Lanzhou First People's Hospital, Lanzhou 730050, Gansu Province, China)

基金项目: 2024 年甘肃省自然科学基金资助项目 (24JRRA1034); 2024 年校(院)企联合基金资助项目 (HXLH-JBGS04); 2024 年甘肃省卫生健康行业重大科研基金资助项目 (GSWSZD2024-19); 2021 兰州市科技局指导性计划基金资助项目 (2022-ZD-91)

作者简介: 路虎 (1999-), 男, 硕士研究生, 主要从事中医药防治骨与关节疾病方面的研究

通信作者: 刘建军, 主任医师, 硕士生导师
MP: 13519686956
E-mail: g_sljj@163.com

摘要: 骨质疏松症 (OP) 是一种严重的危害人类身心健康的骨骼系统疾病, 主要的病理特点是骨密度降低、骨组织质量下降、骨微结构破损、骨力学强度减弱。导致 OP 的发病机理涉及成骨细胞、破骨细胞间通讯功能障碍、骨重塑稳态失调; 血管生成障碍、慢性炎症反应、氧化应激损伤等多方面。值得注意的是, 在骨组织生成、OP 发生发展以及骨折愈合的过程中, 始终存在着血管生成与骨形成之间的关联, 是调控骨代谢的关键环节。近年来, 中医药 (TCM) 在防治 OP 方面表现出显著的优势及确切疗效, 临床中应用较多的单体中药通过多途径、多靶点促进成骨细胞增殖分化, 并且能够提高成骨血管生成的能力, 改善骨组织血供, 进而使得骨密度得以提升, 对预防和治疗 OP 均有十分重要的意义。本文系统综述近年来中药单体治疗 OP 的研究进展, 旨在为 TCM 防治该病探索新的诊疗思路与实践路径。

关键词: 中药单体; 骨质疏松症; 成骨; 血管生成; 耦合机制

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.03.019

中图分类号: R285 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2026)03-0419-08

Abstract: Osteoporosis (OP) is a severe skeletal system disease that endangers human physical and mental health, characterized primarily by decreased bone mineral density, impaired bone tissue quality, disrupted bone microstructure and reduced bone mechanical strength. The pathogenesis of OP involves multiple aspects, including impaired communication between osteoblasts and osteoclasts, dysregulated bone remodeling homeostasis, as well as angiogenesis disorders, chronic inflammatory responses and oxidative stress damage. Notably, the correlation between angiogenesis and osteogenesis exists throughout bone formation, the development and progression of OP, and fracture healing, serving as a key link in the regulation of bone metabolism. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM) has demonstrated remarkable advantages and definite curative effects in the prevention and treatment of OP. Commonly used Chinese medicinal monomer in clinical practice can promote the proliferation and differentiation of osteoblasts through multiple pathways and targets, enhance the angiogenic capacity of osteogenic tissue, improve blood supply to bone tissue, and thereby increase bone mineral density, which is of great significance for the prevention and treatment of OP. This paper systematically reviews the recent research progress on Chinese medicinal monomer in the treatment

of OP, aiming to explore new diagnostic and therapeutic ideas and practical approaches for the prevention and treatment of this disease with TCM.

Key words: Chinese medicinal monomer; osteoporosis; osteogenesis; angiogenesis; coupling mechanism

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨吸收大于骨形成的退行性疾病,表现为骨微结构劣化及骨密度(bone mineral density, BMD)下降^[1]。流行病学调查显示,≥50岁年龄组的OP患病率超过15%^[2],OP是当前全世界尤其是发达国家危害人群健康的公共卫生问题之一。临床研究中,骨内微小血管在成骨和骨量维持等方面的作用越来越受关注^[3]。而成骨-血管耦合失调会干扰骨的形成和血供,引起骨代谢紊乱,因此,成骨-血管耦合失调可能是OP发病发展的原因之一,并且二者相互关联共同影响骨健康。中医药有着两千多年的历史,其源远流长离不开植物类天然产物及中药复方或提取物^[4]。值得注意的是,近年有不少关于中药单体治疗OP和促进成骨-血管耦合的相关报道,具有抑制骨吸收、促进骨形成、改善骨微结构、促进血管新生等功效的中药单体被用于OP的预防和治疗^[5-6]。本文拟通过对中药单体治疗OP及成骨-血管耦合机制的相关研究成果进行综述,为中医药防治OP的研究提供新的方向和理论支撑。

1 成骨-血管耦合机制

在OP的发展进程中,成骨和成血管是互相联系互相作用的,2者协同调节信号分子和细胞外基质相互作用的方式耦合。研究显示,成骨细胞能释放出促进血管生成的因子来促使血管的生成并且影响血管的功能;血管内皮细胞也可以分泌信号分子来参与骨组织的改建及修复过程^[7-8],这种关系被称为“成骨-血管耦合”^[9]。而H型血管是具有成骨-血管耦合作用一种特殊血管结构,也是介导成骨-血管耦合的核心结构基础,在成骨-血管耦合中的调控作用具有独特性与不可替代性。其主要分布在干骺端、松质骨等部位,向周围细胞输送氧气和营养物质,维持骨基质稳态^[10]。作为骨形成的上游效应者,H型血管内皮细胞分泌头蛋白(Noggin)和血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),可发挥调节血管生成和功能的作用,还可促进成骨细胞分化、增殖及骨基质合成^[11]。成骨-血管耦合通过调节缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α)/VEGF、切割途径、血小板衍生生长因子BB(platelet-derived growth factor BB, PDGF-BB)、刺猬通路恢复H型血管生成及成骨协调关系,可以改善骨

代谢并重建骨微环境^[10]。H型血管在成骨和血管生成耦联方面发挥着重要作用,骨骼稳态与血管生长紧密相关已得到广泛证实^[12]。因此,在OP患者中,骨骼微血管的改变成为造血和成骨功能受损的主要原因。

成骨细胞可分泌VEGF、骨形态发生蛋白2(bone morphogenetic protein 2, BMP-2)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)等多种促血管生成因子,各因子通过调控血管内皮细胞的生物学行为参与血管生成过程^[13]。VEGF可与血管内皮细胞表面的VEGFR-1、VEGFR-2结合,激活下游磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)等信号通路,直接促进血管内皮细胞的增殖与迁移,同时诱导内皮细胞形成管腔样结构,是血管生成的核心调控因子^[14];BMP-2可通过激活抗失养蛋白同源物1/5/8通路,上调血管内皮细胞中VEGF的表达,间接促进血管内皮细胞增殖,同时可增强内皮细胞间的黏附性,为管腔形成提供结构基础;FGF主要通过与其受体结合,激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路,促进血管内皮细胞的增殖与迁移,同时能刺激内皮细胞分泌基质金属蛋白酶,降解细胞外基质,为血管芽生和管腔延伸创造空间^[15]。上述因子协同作用,形成促血管生成的信号网络,调控血管内皮细胞完成增殖、迁移、管腔形成的完整过程,构建骨组织的微血管网络。

血管内皮细胞可分泌一氧化氮(NO)、内皮素(endothelin, ET)、前列环素(prostacyclin, PGI₂)等信号分子,通过旁分泌方式参与骨组织的改建与修复。NO作为重要的舒血管因子,可激活成骨细胞内的环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)/蛋白激酶G(protein kinase G, PKG)信号通路,促进成骨细胞的增殖与分化,同时抑制破骨细胞的形成和骨吸收活性,维持骨代谢平衡;ET主要通过ET-A受体激活成骨细胞的MAPK通路,上调Runt相关转录因子等成骨相关基因的表达,促进骨基质合成与矿化;PGI₂可与成骨细胞表面的前列环素受体结合,抑制成骨细胞凋亡,同时增强成骨细胞的碱性磷酸酶活

性,促进成骨分化,此外还能抑制破骨细胞的骨吸收功能,协同调控骨修复过程^[16]。

成骨细胞和破骨前细胞有助于成骨和血管生成的耦联从而调节骨再生。XIE 等^[17]研究表明,在参与成骨的过程中,破骨前细胞会分泌血小板衍生长因子,能够募集内皮祖细胞和间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs),从而促进血管生成。对于成骨细胞而言,由于其既可以产生 VEGF,还能表达血管内皮生长因子受体,又可以借助自分泌信号传导对 VEGF 信号作出响应,并进一步对生理性血管的生成加以调控,最终形成完整而稳定的新生血管^[18]。中药单体及有效成分能够激活相关的信号通路,调节骨组织和血管之间的旁分泌信号,促进成骨细胞增殖和分化、血管内皮细胞的增殖和迁移,加强成骨与血管的耦联,从而有效的治疗 OP,见图 1。

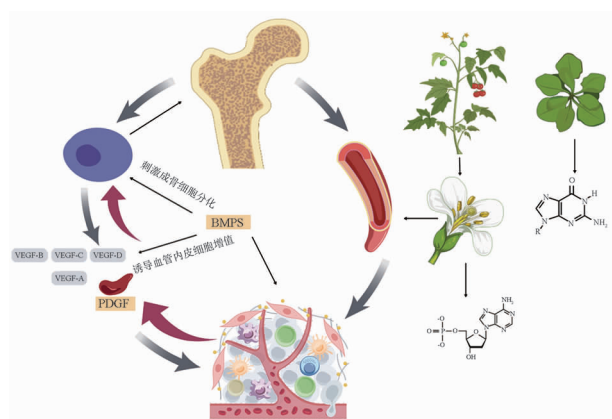


图 1 成骨 - 血管耦合机制图

Figure 1 Diagram of osteogenesis - vascular coupling mechanism MSCs; Mesenchymal stem cells; PDGF; Platelet - derived growth factor; VEGF - A; Vascular endot - helial growth factor A; VEGF - B; Vascular endot - helial growth factor B; VEGF - C; Vascular endot - helial growth factor C; VEGF - D; Vascular endot - helial growth factor D.

2 成骨 - 血管耦合机制与 OP 的关系

随着年龄的增加,血管内皮细胞功能下降,其分泌的促血管生成因子减少,VEGF 表达水平降低,导致局部血管生成不足。成骨细胞得不到足够的营养和氧气供应,从而影响骨形成^[19]。同时,血管生成减少会使骨组织中的 MSCs 向脂肪细胞分化增加,而向成骨细胞分化减少,削弱了骨形成的能力。VEGF 可以通过释放骨生长因子和相关信号传导,从而刺激内皮细胞的增殖和迁移^[20]。CHEN 等^[21]发现,表皮生长因子样蛋白 6 是骨修复过程中将成骨与血管生成相结合的重要调节因子,以内分泌方式调节成骨细胞功

能。HAN 等^[22]发现,黄芪中的黄芪甲苷(astragaloside iv, ASIV)可以通过抑制核因子 κB (nuclear factor kappa - B, NF - κB)受体活化因子配体诱导破骨细胞分化,减少骨吸收。

在 OP 发生发展过程中,成骨细胞呈现出功能衰退的特征,主要表现为增殖能力下降、成骨分化相关基因表达降低、骨基质合成与矿化能力减弱,同时其分泌的促血管生成因子表达水平显著下调。动物实验证实,OP 模型大鼠的成骨细胞中 VEGF、BMP - 2、FGF 等促血管生成因子的 mRNA 和蛋白表达水平较正常大鼠降低 30% ~ 50%^[23]。体外培养的 OP 患者成骨细胞也表现出相同的表达趋势;成骨细胞促血管生成因子分泌减少,直接导致骨组织中 H 型血管密度降低,微血管网络结构破坏,骨组织血供不足,而血供不足又进一步加重成骨细胞的功能衰退,形成“成骨细胞功能下降 - 血管生成不足 - 成骨功能进一步衰退”的恶性循环^[14]。

在骨再生或重塑过程中,骨髓间充质干细胞(bone marrow stem cells, BMSCs)动员、募集并分化成骨细胞,这是骨骼发育和再生的细胞基础^[24]。在生理条件下,成骨细胞通过分泌骨基质构建骨骼的有机框架。成骨细胞与破骨细胞协同作用,维持骨代谢平衡,并通过分泌多种细胞因子调控破骨细胞的功能。骨祖细胞、骨细胞和软骨细胞可以通过 SLIT3 和 VEGF 的分泌指导血管的发芽和形成,以及 H 型血管的生成^[25]。在 OP 中,成骨细胞的活性降低,其分泌的血管生成因子也相应减少。相反,破骨细胞在 OP 中过度活跃,可在骨吸收过程中破坏局部的血管网络,并产生抑制血管内皮细胞功能的因子,干扰成骨 - 血管耦合。H 型血管刺激骨祖细胞分化的因子来诱导骨形成,BMSCs 与内皮细胞之间的分子相互作用也可以促进血管生成,从而形成具有双向调节作用的独特“成骨 - 血管耦合”模式^[26]。

3 中药单体对成骨 - 血管耦合机制的作用

中药提取物是从中药材中提取的单一化学成分,其化学结构明确,作用机制相对清晰,更有利于深入研究其对成骨 - 血管耦合机制的影响。通过深入研究中药单体的药理机制,可为研发高效的 OP 治疗药物奠定理论基础。研究发现,中药单体可以通过调控分泌型糖蛋白(wingless - type MMTV integration site family, Wnt)/ β - 连环蛋白(β - catenin)、PI3K/Akt、血清骨保护素(osteoprotegerin, OPG)/核因子 κB 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor -

κ B ligand, RANKL)/核因子 κ B 受体活化因子(receptor activator of nuclear factor - κ B, RANK)、NF - κ B、HIF - 1 α /VEGF 等信号通路的蛋白和相关因子来影响成骨细胞的增殖和分化、促进血管内皮细胞增殖及其他的作用促进成骨 - 血管耦合。同时,中药单体还能调节不同信号通路间的协同作用,维持细胞内信号网络的平衡。不同中药单体对成骨 - 血管耦合的调控具有显著的作用特点,可分为主要促进成骨、主要促进血管生成、双向调控成骨与血管生成 3 类,各类单体的作用靶点和调控方式存在特异性,部分单体可通过多通路调控实现成骨与血管生成的协同改善。

3.1 Wnt/ β - catenin 信号通路

Wnt/ β - catenin 信号通路在成骨细胞和血管内皮细胞的分化和功能调节中起着重要作用^[27]。Wnt/ β - catenin 信号通路能启动成骨细胞分化,促使 MSCs 向成骨细胞转变,同时诱导血管内皮细胞增殖与迁移,维持成骨与血管生成的平衡。中药单体及有效成分可以通过调节 Wnt/ β - catenin 信号通路,促进成骨 - 血管生成耦合^[28-29]。

杜仲能抑制骨质溶解和骨密度损失,对成骨有刺激作用。有研究发现,杜仲通过激活 Wnt 信号通路,刺激成骨细胞的增殖与分化,从而起到防治 OP 的作用^[30]。骨碎补总黄酮作为中药骨碎补的单体小分子具有刺激成骨细胞的活性,加速其增殖与分化进程的作用,还能够诱导血管内皮细胞的增殖、迁移。骨碎补总黄酮可激活 Wnt 信号通路促进骨矿化和成骨细胞分化,提高内皮祖细胞的血管生成活性,促进成骨 - 血管耦合,达到治疗 OP 的作用^[31]。张莉丽等^[32]发现,骨碎补总黄酮通过提高卵巢切除术大鼠胫骨中 Wnt/低密度脂蛋白受体相关蛋白 5(low - density lipoprotein receptor related protein 5, LRP - 5)/ β - catenin 通路中关键蛋白表达来防治骨质疏松。WANG 等^[33]发现,丹参酮通过激活 Wnt/ β - catenin/VEGF 和 ERK/带有 PDZ 结合基序的转录共激活因子(transcriptional coactivator with PDZ - binding motif, TAZ)通路,并消除靶向核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2 - related factor 2, Nrf2)/抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)/血红素加氧酶 - 1(oxygenase - 1, HO - 1)通路的活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生,从而促进成骨细胞生成,达到抗骨质疏松的目的。麦冬皂苷 D(ophiopogon saponin D, OP - D)是麦冬中的主要药理活性成分^[34]。研究表明,OP - D 是一种有效的抗氧化剂,

具有抑制静脉血栓形成、抗炎、止痛和抗氧化等药理活性,可在 H_2O_2 诱导的内皮损伤中发挥保护作用,可开发为治疗血管疾病的新药物^[35]。HUANG 等^[36]研究发现,OP - D 通过激活叉头框蛋白 O3a(forkhead box O3a, FoxO3a) - β - catenin 信号通路降低 ROS、抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate - resistant acid phosphatase, TRAP)活性和破骨细胞基因 mRNA 的表达,从而发挥抗骨质疏松作用。综上,中药单体如杜仲、骨碎补、丹参及麦冬等有效成分已经被证实可通过激活 Wnt/ β - catenin 信号通路提高相关蛋白的表达促进成骨 - 血管耦合来预防 OP。

3.2 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 信号通路是细胞内介导信号传递的关键通路,PI3K 是一种可对磷脂酰肌醇进行磷酸化修饰的激酶,主要包括 3 类,其中 I 类 PI3K 参与细胞生长、增殖,抑制细胞凋亡和血管生成等多种生理及病理过程,也是 OP 防治中的重要调控靶点^[37]。在骨再生过程中,PI3K/Akt 信号通路既能促进成骨细胞的分化和骨形成,同时也能刺激血管内皮细胞的增殖和血管形成。相关研究证实,缺氧环境可以激活 PI3K/Akt 信号通路,该通路被激活后进一步促进内皮祖细胞分化和迁移,驱动成骨 - 血管耦合^[38]。

田照等^[39]发现,三七总皂苷作为三七中的有效成分,可以激活 PI3K/Akt 信号通路,增加成骨细胞和血管内皮细胞的活性,促进骨再生和血管形成。许勇等^[40]研究表明,川续断皂甙对 OP 具有显著疗效,可明显增强成骨细胞活性。此外,续断多糖通过激活 VEGF 诱导 Akt 磷酸化,促进血管生成,改善骨组织血液供应,从而实现治疗 OP 的效果^[41]。研究发现^[42],Caveolin 是一种主要位于 Caveolae 的膜蛋白,参与各种生理过程。其中 Caveolin - 1(Cav - 1)为成骨 - 血管耦合调控中的核心亚型,沉默 Cav - 1 可抑制破骨细胞形成并防止卵巢切除术引起的 OP。JIA 等^[43]研究发现,大豆黄酮抑制 Cav - 1 可减轻卵巢切除引起的骨质疏松和成骨抑制,通过抑制 Cav - 1 改善脑微血管内皮细胞(brain microvascular endothelial cells, BMEC)的迁移和增殖,从而改善 H 型血管形成,抑制 BMEC 中的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)/Akt/PI3K 信号传导。周宇宁等^[44]发现,槲皮素作为杜仲的提取物,能够刺激 BMSCs 的增殖并向成骨分化,通过 ERK、p38 MAPK 和 Akt 信号通路促进其骨质疏松大鼠成骨 - 成血管作用,同时抑

制破骨作用。综上,中药单体三七、淫羊藿、续断多糖、大豆黄酮及槲皮素等可通过激活 PI3K/Akt 信号通路增加成骨细胞和血管内皮细胞的活性,促进骨再生和血管形成来防止 OP。

3.3 OPG/RANKL/RANK 信号通路

OPG/RANKL/RANK 信号通路是骨生物学领域的重要发现之一,是调控破骨细胞激活、分化、成熟及功能的核心通路,已成为 OP 治疗的重要靶点^[45]。在成骨-血管耦合过程中,OPG/RANKL/RANK 通路通过调节破骨细胞和成骨细胞的功能,进而影响骨代谢过程。

淫羊藿苷是从淫羊藿中提取的一种类黄酮成分,可以调节骨骼内细胞的衰老修复血管系统^[46-47]。研究发现,淫羊藿苷、淫羊藿次苷、淫羊藿素以及淫羊藿定等活性因子,可通过调控 OPG/RANKL/RANK 信号通路,抑制破骨细胞活性,加强成骨细胞的活性,达到调节骨代谢的目的^[48-49]。张峻玮等^[50]研究发现,骨碎补提取物可以通过调节 OPG/RANKL/RANK 信号通路来抑制破骨细胞增殖分化的作用,从而使模型大鼠的 OP 症状明显改善。综上,骨碎补、淫羊藿中的单体小分子及其提取物可以调节 OPG/RANKL/RANK 信号通路改善 OP。

3.4 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 信号通路参与骨代谢的过程,在其活化的过程中能促进血管形成、骨吸收和骨重建,并且具有抑制炎症反应的作用,保持骨代谢平衡。有研究表明,肝细胞生长因子可通过上调 VEGF、BMP-2 受体、NF- κ B 配体受体激活剂以及巨噬细胞集落刺激因子的表达水平而起血运重建作用,进而促进血运重建、血管再生和骨的形成,从而起到防治 OP 的作用^[51]。

FAN 等^[52]利用姜黄素抑制高血糖诱导的 NF- κ B 信号通路,发现姜黄素可使碱性磷酸酶、Runt 相关转录因子 2 以及血管内皮生长因子的表达水平升高,恢复成骨-血管耦联,达到预防糖尿病性骨质疏松症的效果。LIN 等^[53]研究发现乙酸乙酯能够抑制核转录因子受体激活因子 κ B 配体诱导的抑制性 κ B α (inhibitor of nuclear factor - κ B α , I κ B α) 和核转录因子 κ B p65 亚基 (nuclear Factor - κ B p65 subunit, NF- κ B/p65) 的磷酸化过程,促进 H 型血管形成,防止卵巢切除诱导的小鼠骨质流失。综上,中药提取物姜黄素可通过 NF- κ B 信号通路,上调血管内皮生长因子,增加成骨细胞的分化,促进成骨-血管耦合治

疗 OP。

3.5 HIF-1 α /VEGF 信号通路

在成骨-血管耦合过程中,HIF-1 α /VEGF 信号通路起到了桥梁的作用。成骨和血管生成之间的相互作用通过 HIF-1 α /VEGF 信号通路促进骨组织的生长、修复和再生。缺氧是骨损伤和修复过程中的常见现象,HIF-1 α 作为缺氧的关键响应分子,不仅能上调 VEGF 的表达水平,还可调控成骨细胞和血管内皮细胞的活动。在分子水平上,VEGF 是兼具旁分泌与自分泌特性的细胞因子,在成骨细胞和血管内皮细胞之间完成信号的双向传递。作为 HIF-1 α 的下游关键靶点,VEGF 具有促血管新生与调控成骨分化的双重功能^[54]。成骨细胞释放的 VEGF 可以刺激血管内皮细胞的增殖与迁移,而血管内皮细胞分泌的相关因子也可以反馈调节成骨细胞中 HIF-1 α /VEGF 信号通路的活性。

GUO 等^[55]研究发现,红景天苷作为红景天提取物,具有促进成骨细胞增殖和分化、诱导血管内皮细胞迁移的作用,可以通过协调骨骼环境中成骨-血管耦合及 HIF-1 α /VEGF 通路防止骨流失。虎杖苷作为虎杖的主要成分,能够刺激血管内皮细胞生长,通过上调 HIF-1 α /VEGF 信号通路相关蛋白表达来促进 H 型血管的生成,改善绝经后骨质疏松症 (post-menopausal osteoporosis, PMOP) 大鼠的血流供应,从而达到对 PMOP 的保护作用^[56]。综上,红景天苷、虎杖苷等中药单体小分子可以通过 HIF-1 α /VEGF 信号通路协调成骨-血管耦合机制防止骨流失防治 OP。以上中药单体及有效成分促进成骨-血管耦合的作用机制,见表 1。

4 结语与展望

由于人口老龄化问题严重,OP 发病率持续上升,社会与家庭承受着巨大压力。单味中药凭借其独特的药理优势,在延缓 OP 发生发展中展现出良好的应用价值。大量研究证实,多种中药单体可靶向调控成骨-血管耦合过程,可以刺激成骨细胞增殖、分化,促进骨形成,还可以改善血管内皮细胞功能,加速血管生成,为骨组织提供充足的营养。如淫羊藿苷、丹参酮 II A 等代表性中药单体在细胞及动物实验中均取得显著成果。但是,目前这方面的研究较为局限,无法观察中药单体及其有效成分对 OP 的具体影响。还需要进一步验证中药单体及其有效成分作用机制及临床疗效,充分发挥中药整体调节的药理优势,为 OP 患者提供更具针对性的治疗方案。

表 1 中药单体及有效成分促进成骨-血管耦合的作用机制

Table 1 Mechanisms of traditional Chinese medicine monomers and active ingredients promoting outcome vascular coupling

有效成分	来源	作用特点分类	功能及作用机制	参考文献
杜仲黄酮 (eucommia flavone, EF)	杜仲	主要促进成骨	上调 Wnt/ β -连环蛋白信号,激活 Wnt 信号通路,促进成骨细胞增殖分化	[30]
骨碎补总黄酮 (total flavonoids of rhizoma drynariae, TFRD)	骨碎补	双向调控成骨与血管生成	激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进骨矿化和成骨细胞分化。促进内皮祖细胞的血管生成活性,增强血管生成-成骨耦合	[31]
丹参酮 II A (tanshinone II A)	丹参	双向调控成骨与血管生成	激活 Wnt/ β -catenin/VEGF 通路促进成骨和血生成,并消除靶向 Nr2f2/ARE/HO-1 通路的活性氧产生	[33]
麦冬皂苷 D (ophiopogon saponin D, OP-D)	麦冬	主要促进成骨	OP-D 通过 FoxO3a- β -catenin 信号通路降低 ROS,降低 TRAP 活性和破骨细胞基因 mRNA 的表达,从而发挥抗骨质疏松的作用	[36]
三七总皂苷 (panax notoginseng, PNS)	三七	双向调控成骨与血管生成	激活 PI3K/Akt 信号通路,增加成骨细胞和血管内皮细胞的活性,促进骨再生和血管形成	[39]
续断多糖 (dipsacus asperoids, DAP)	续断	主要促进血管生成	DAP 可以通过激活 VEGF 诱导 AKT 磷酸化,促进血管生成,提高骨组织供血能力	[40]
大豆黄酮 (daidzein, DZ)	葛根	双向调控成骨与血管生成	激活 EGFR/AKT/PI3K 信号通路促进松质骨中 H 型血管形成,进而促进骨形成	[43]
槲皮素 (quercetin)	杜仲	双向调控成骨与血管生成	通过 ERK、p38 和 AKT 信号通路促进骨质疏松大鼠成骨/成血管作用,同时抑制破骨作用	[44]
淫羊藿苷 (icariin, ICA)	淫羊藿	双向调控成骨与血管生成	通过调节 OPG/RANKL/RANK 信号通路来抑制破骨细胞活性,以加强成骨细胞的活性	[46-49]
姜黄素 (curcumin, CUR)	姜黄	双向调控成骨与血管生成	姜黄素通过上调碱性磷酸酶、Runt 相关的转录因子 2 和血管内皮生长因子表达水平,恢复“血管生成-成骨”耦联	[52]
红景天苷 (salidroside, SAL)	红景天	主要促进血管生成	具有促进成骨细胞增殖和分化、诱导血管内皮细胞迁移的作用,通过协调骨骼环境中血管生成-成骨的耦合及 HIF-1 α /VEGF 通路防止骨流失	[55]
虎杖苷 (polydatin, PD)	虎杖	主要促进血管生成	刺激血管内皮细胞生长,通过上调 HIF-1 α /VEGF 信号通路相关蛋白表达来促进 H 型血管的生成	[56]

参考文献:

[1] 张良童,程渊,谢兴文,等. 中药靶向 NLRP3 炎症小体治疗骨质疏松症中的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2025,41(17):2539—2543.

[2] 张爽,李景周,元宝华,等. 白藜芦醇防治骨质疏松症的作用机制研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2024,30(6):895—899.

[3] LI X, RONG K, HUANG Y, *et al.* Suppression of miR-148a-3p can promote bone healing by enhancing angiogenesis-osteogenesis coupling through the PI3K/Akt pathway [J/OL]. *FASEB J*, 2025, 39(16):e70930. 2025-08-31 [2025-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40793981/>.

[4] XU W, LI B, XU M, *et al.* Traditional chinese medicine for precancerous lesions of gastric cancer: A review[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2022,146:112542. 2021-12-20 [2025-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34929576/>.

[5] SHI S, WANG F, HUANG Y, *et al.* Epimedium for osteoporosis based on western and eastern medicine: An updated systematic review and Meta-analysis[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022,13:782096. 2022-03-31 [2025-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35431937/>.

[6] LIU B, MAO X, GAO Z J Y, *et al.* Natural traditional chinese medicine products: Emerging therapeutic targets for the treatment of osteoporosis[J]. *J Orthop Surg Res*, 2025,20(1):469.

[7] MENDER M M, LASCHKE M W, NUSSLER A K, *et al.* The vascularization paradox of non-union formation[J]. *Angiogenesis*, 2022, 25(3):279—290.

[8] 卢承印,罗志强,简功辉,等. H 型血管促进成血管-成骨耦联在骨折愈合中作用机制的研究进展[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2024,53(1):133—139.

[9] SUN X, LI P, QU X, *et al.* Isovitexin alleviates acute gouty arthritis in rats by inhibiting inflammation via the TLR4/MyD88/NF- κ B pathway [J]. *Pharm Biol*, 2021,59(1):1326—1333.

[10] 刘德孙,樊佳煊,拦玉鑫,等. 基于 H 型血管探讨中药治疗骨质疏松症作用机制的研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2025,59(06):94—100.

[11] LIANG S, ING S, DU R, *et al.* The coupling of reduced type H vessels with unloading-induced bone loss and the protection role of Panax quinquefolium saponin in the male mice [J]. *Bone*, 2021, 143(2):115712.

- [12] LI S, CAI X, GOU J, *et al.* Cell communication and relevant signaling pathways in osteogenesis – angiogenesis Coupling [J]. *Bone Res*, 2025, 13(1):45.
- [13] ZHOU X, CHEN J, SUN H, *et al.* Spatiotemporal regulation of angiogenesis/osteogenesis emulating natural bone healing cascade for vascularized bone formation [J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1):420.
- [14] LV N, ZHOU Z, HOU M, *et al.* Research progress of vascularization strategies of tissue – engineered bone [J/OL]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2024, 11:1291969. 2024 – 01 – 19 [2025 – 09 – 20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38312513/>.
- [15] TONG X, CHEN J, WANG R, *et al.* The paracrine effect of hyaluronic acid – treated endothelial cells promotes BMP – 2 – mediated osteogenesis [J]. *Bioengineering (Basel)*, 2023, 10(10):1227.
- [16] ZHOU S, BENNETT S, KUEK V, *et al.* Endothelial cells produce angiocrine factors to regulate bone and cartilage *via* versatile mechanisms [J/OL]. *Theranostics*, 2020, 10(13):5957–5965. 2020 – 05 – 01 [2025 – 09 – 20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32483430/>.
- [17] XIE H, CUI Z, WANG L, *et al.* PDGF – BB secreted by preosteoclasts induces angiogenesis during coupling with osteogenesis [J]. *Nat Med*, 2014, 20(11):1270–1278.
- [18] WATANABE H, MAISHI N, HOSHI – NUMAHATA M, *et al.* Skeletal – vascular interactions in bone development, homeostasis, and pathological destruction [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13):10912.
- [19] FU R, LV WC, XU Y, *et al.* Endothelial ZEB1 promotes angiogenesis – dependent bone formation and reverses osteoporosis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):460.
- [20] DIOMEDE F, MARCONI G D, FONTICOLI L, *et al.* Functional relationship between osteogenesis and angiogenesis in tissue regeneration [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9):3242.
- [21] CHEN K, LIAO S, LI Y, *et al.* Osteoblast – derived EGFL6 couples angiogenesis to osteogenesis during bone repair [J]. *Theranostics*, 2021, 11(20):9738–9751.
- [22] HAN Y, YU C, YU Y. Astragalus polysaccharide alleviates alveolar bone destruction by regulating local osteoclastogenesis during periodontitis [J]. *J Appl Biomed*, 2021, 19(2):97–104.
- [23] MELIS S, TROMPET D, CHAGIN A S, *et al.* Skeletal stem and progenitor cells in bone physiology, ageing and disease [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2025, 21(3):135–153.
- [24] TONG X, CHEN J, WANG R, *et al.* The paracrine effect of yyaluronic acid – treated endothelial cells promotes BMP – 2 – mediated psteogenesis [J]. *Bioengineering (Basel)*, 2023, 10(10):1227.
- [25] PENG Y, WU S, LI Y, *et al.* Type H blood vessels in bone modeling and remodeling [J]. *Theranostics*, 2020, 10(1):426–436.
- [26] YANG Q, LIU S, LIU H, *et al.* A new paradigm in bone tissue biomaterials: Enhanced osteogenesis – angiogenic coupling by targeting H – type blood vessels [J/OL]. *Biomaterials*, 2026, 324:123423. 2025 – 05 – 24 [2025 – 09 – 20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40513476/>.
- [27] REGARD J B, ZHONG Z, WILLIAMS B O, *et al.* Wnt signaling in bone development and disease: making stronger bone with Wnts [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4(12):a007997.
- [28] 刘崑, 王文志, 李志永, 等. 基于 Wnt 5a/ β – catenin 信号通路探讨杜仲健骨方对骨质疏松症大鼠的治疗作用 [J]. *辽宁中医杂志*, 2024, 51(1):201–205.
- [29] 陈云刚, 谭国庆, 任维龙, 等. 骨碎补含药血清经 wnt/ β – catenin 信号通路对大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(6):830–836.
- [30] 赵阳, 宋京京, 常晓盼, 等. 温补肾阳单味中药及其有效成分防治骨质疏松症的可能分子机制研究进展 [J]. *安徽医药*, 2024, 28(4):648–653.
- [31] 刘均辉, 于宁, 陈云刚, 等. 单味中药基于 Wnt/ β – catenin 信号通路治疗骨质疏松症研究进展 [J]. *光明中医*, 2024, 39(19):4002–4005.
- [32] 张莉丽, 张布衣, 余阳. 骨碎补总黄酮上调骨质疏松症模型大鼠 Wnt/LRP – 5/ β – catenin 通路表达的研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29(6):807–811.
- [33] WANG L, WANG S, DAI X, *et al.* Salvia miltiorrhiza in osteoporosis: A review of its phytochemistry, traditional clinical uses and preclinical studies (2014 – 2024) [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1483431. 2024 – 10 – 03 [2025 – 09 – 20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39421672/>.
- [34] 康庆鑫, 焦深山, 熊政, 等. 麦冬皂苷 D 对脂多糖诱导的肺泡上皮细胞凋亡的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(12):1744–1748.
- [35] TANG Z, LIU C. Ophiopogonin D protects against cerebral ischemia – reperfusion injury in rats by inhibiting STAT3 phosphorylation [J/OL]. *Biochem Cell Biol*, 2025, 103:1–13. 2025 – 01 – 01 [2025 – 09 – 20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40424636/>.
- [36] HUANG Q, GAO B, WANG L, *et al.* Ophiopogonin D: A new herbal agent against osteoporosis [J/OL]. *Bone*, 2015, 74:18–28. 2015 – 01 – 10 [2025 – 09 – 20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25582622/>.
- [37] 刘岚, 魏松, 张丞, 等. 小檗碱通过 PI3K/AKT 信号通路调控人牙周膜干细胞的增殖和成骨分化 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2024, 46(3):494–501.
- [38] 刘衍. *miR* – 210 靶向 EFNA3 激活 PI3K/Akt 通路调控内皮祖细胞参与牵张成骨血管形成的机制研究 [D]. 广西壮族自治区南宁:广西医科大学, 2021.
- [39] 田照, 曾平, 刘金富, 等. 三七总皂苷介导 PI3K/AKT/Bcl – 2 信号通路调节 MC3T3 – E1 自噬和凋亡治疗激素性股骨头坏死 [J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(6):1361–1365.
- [40] 许勇, 谢贤斐, 薛彬, 等. 川续断提取皂甙促进骨质疏松模型中骨髓基质细胞成骨分化的作用机制研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(3):401–406.
- [41] SUN X, WEI B, PENG Z, *et al.* Protective effects of dipsacus asper polysaccharide on osteoporosis in vivo by regulating RANKL/RANK/OPG/VEGF and PI3K/Akt/eNOS pathway [J/OL]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 129:579–587. 2019 – 02 – 05 [2025 – 09 – 20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30735778/>.
- [42] ZOU B, ZHANG Y, LI T, *et al.* A mutation of cysteine 46 in

- IKK- β promotes mPGES-1 and caveolin-1 expression to exacerbate osteoclast differentiation and osteolysis[J/OL]. *Biochem Pharmacol*. 2020,172:113762. 2019-12-12 [2025-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31843541/>.
- [43] JIA J, HE R, YAO Z, *et al*. Daidzein alleviates osteoporosis by promoting osteogenesis and angiogenesis coupling[J]. *PeerJ*, 2023, 11:e16121. 2023-10-16 [2025-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37868048/>.
- [44] 周宇宁, 吴玉琼, 马吴迪, 等. 槲皮素缓释系统在骨质疏松情况下的成骨/成血管作用[C]//中华口腔医学会口腔颌面外科专业委员会. 第十三次全国口腔颌面外科学术会议暨中华口腔医学会口腔颌面外科专业委员会成立30周年纪念活动论文汇编, 辽宁沈阳:中华口腔医学会口腔颌面外科专业委员会, 2016:132.
- [45] 杨薪, 蔡学坤, 吴泽龙, 等. OPG/RANKL/RANK在慢性心力衰竭大鼠心肌中的表达特征及其与心肌纤维化的关系[J]. *中国临床药理学杂志*, 2025, 41(1):71—75.
- [46] LI X, WEN Y, SHENG L, *et al*. Icaritin activates autophagy to trigger TGF β 1 upregulation and promote angiogenesis in EA.hy926 human vascular endothelial cells[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(1):164—177.
- [47] 于玫路, 张虹. 含活性成分中药材对骨质疏松症的作用机制研究现状[J]. *中国医药科学*, 2024, 14(21):32—35.
- [48] 李时斌, 夏天, 章晓云, 等. 淫羊藿活性单体成分调控骨质疏松症相关信号通路影响骨吸收与骨形成的稳态[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(11):1772—1779.
- [49] 江超宇, 陆雪梅, 林旭, 等. 近五年中医药防治骨质疏松症的研究进展[J]. *蛇志*, 2023, 35(4):539—544.
- [50] 张峻玮, 李琰, 薛海鹏, 等. 骨碎补经骨髓间充质干细胞调节 OPG/RANKL/RANK 通路抑制破骨细胞的实验研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(5):617—624.
- [51] 潘成镇, 陈锋, 林宗汉, 等. 萆薢类中药单体调控核转录因子 κ B 信号通路防治骨质疏松症的机制[J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(14):2234—2241.
- [52] FAN D, LU J, YU N, *et al*. Curcumin prevents diabetic osteoporosis through promoting osteogenesis and angiogenesis coupling via NF- κ B signaling[J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:4974343. 2022-11-07 [2025-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36387354/>.
- [53] LIN X, XU F, ZHANG K, *et al*. Acacetin prevents bone loss by disrupting osteoclast formation and promoting type H vessel formation in ovariectomy-induced osteoporosis[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:796227. 2022-04-19 [2025-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35517504/>.
- [54] SHAW P, DWIVEDI S K D, BHATTACHARYA R, *et al*. VEGF signaling: Role in angiogenesis and Beyond[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2024, 1879(2):189079.
- [55] GUO Q, YANG J, CHEN Y, *et al*. Salidroside improves angiogenesis-osteogenesis coupling by regulating the HIF-1 α /VEGF signalling pathway in the bone environment[J/OL]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 884:173394. 2020-07-27 [2025-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32730833/>.
- [56] 田佳庆, 韦雨柔, 肖方骏, 等. 虎杖苷调控 HIF-1 α /VEGF 信号通路对绝经后骨质疏松症大鼠 H 型血管生成的影响[J]. *中成药*, 2024, 46(5):1672—1676.

(本文编辑:王珊 收稿日期 2025-09-22)

· 科学文摘 ·

Elabela APJ 轴通过增强 H 型血管生成与成骨作用的耦合减轻 2 型糖尿病骨质疏松症

引自:MA R X, *et al*. Elabela APJ Axis attenuates type II diabetes osteoporosis by enhancing the coupling of H-type angiogenesis and osteogenesis[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2026, 170:116068. 2025-12-26 [2026-02-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41455365/>.

2 型糖尿病性骨质疏松症(type 2 diabetes-related osteoporosis, T2DOP)与微血管退化密切相关,特别是参与骨生成血管生成耦合的 H 型血管减少。Elabela(ELA)是 Apelin 受体(apelin receptor, APJ)的关键内源性配体,可调控血管发育,但其在糖尿病骨微环境中的具体作用尚不明确。本研究采用高脂饮食联合低剂量链脲佐菌素注射构建 T2DOP 小鼠模型,通过显微计算机断层扫描(microcomputed tomography, microCT)与免疫荧光(immunofluorescence, IF)技术评估骨骼微结构与血管状况。体外实验中,对骨髓内皮细胞(bone marrow endothelial cells, BMECs)给予高糖高脂干预,并在 Transwell 体系中与成骨前体细胞系 MC3T3E1 共培养,以评价血管骨耦合过程。结果证实,ELA 可激活缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF1 α)/血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)/Notch1/头蛋白(Noggin, NOG)信号轴,恢复血管内分泌功能。ELA/APJ 轴是骨血管微环境的重要调控分子,ELA 干预可通过促进 H 型血管形成、重建血管成骨耦合关系,进而改善 T2DOP。