

MAPKs 信号通路在成骨 - 成肌中的调控效应及中药单体干预机制研究现状

Current research on the regulatory role of the MAPKs signalling pathway in the osteogenesis - myogenesis process and the mechanisms of intervention by single - component traditional Chinese medicines

王 新¹, 柴喜平², 张雨蒙¹,
毛天智¹, 吴昊昊¹, 姜皓凡¹

(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 第一附属医院, 甘肃 兰州 730050)

WANG Xin¹, CHAI Xi - ping²,
ZHANG Yu - meng¹,
MAO Tian - zhi¹,
WU Hao - hao¹, JIANG Hao - fan¹

(1. School of Clinical Chinese Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 2. The First Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, Gansu Province, China)

基金项目: 甘肃省自然科学基金资助项目 (22JR5RA634); 甘肃省中医药管理局基金资助项目 (GZKZ - 2025 - 8)

作者简介: 王新 (1997 -), 男, 硕士研究生, 主要从事中医药防治骨关节疾病方面的研究

通信作者: 柴喜平, 主任医师, 硕士生导师
MP: 15009427352

E - mail: Chaixiping888@163.com

摘要: 肌少 - 骨质疏松症是由骨质疏松症与肌少症共存所致的衰老相关综合征, 已严重威胁到老年人群身体健康。丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKs) 信号通路, 包括细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2)、p38 MAPK 和 c - Jun 氨基末端激酶 (JNK) 等, 可调控骨骼肌及骨组织的增殖、分化及凋亡, 并在肌少 - 骨质疏松症的发生发展中扮演重要角色。近年来, 多种中药 (TCM) 单体在调控 MAPKs 信号通路、影响成骨分化或肌肉萎缩相关过程方面显示出一定实验研究价值。本文就 MAPKs 信号通路在成骨 - 成肌中的调控效应作一综述, 并总结了多种中药单体通过该通路干预肌少 - 骨质疏松症的研究进展, 旨在为肌少 - 骨质疏松症的防治提供新的理论依据和治疗策略。

关键词: 中药单体; 肌少 - 骨质疏松症; 成骨; 成肌; 丝裂原活化蛋白激酶信号通路

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.11.017

中图分类号: R681 **文献标志码:** A

文章编号: 1001 - 6821 (2026) 11 - 1602 - 08

Abstract: Objective Sarcopenia - osteoporosis is an age - related syndrome caused by the coexistence of osteoporosis and sarcopenia, and it poses a serious threat to the health of the elderly population. The mitogen - activated protein kinases (MAPKs) signalling pathways, including extracellular signal - regulated kinase 1/2 (ERK1/2), p38 MAPK and c - Jun N - terminal kinase (JNK), regulate the proliferation, differentiation and apoptosis of skeletal muscle and bone tissue, and play a significant role in the development and progression of sarcopenia - osteoporosis. In recent years, various traditional Chinese medicine (TCM) constituents have demonstrated experimental value in modulating the MAPKs signalling pathway and influencing processes related to osteogenesis or muscle atrophy. This article reviews the regulatory effects of the MAPKs signalling pathway in osteogenesis and myogenesis, and summarises research progress on the use of various TCM monomers to intervene in sarcopenia - osteoporosis via this pathway, with the aim of providing new theoretical foundations and therapeutic strategies for the prevention and treatment of sarcopenia - osteoporosis.

Key words: traditional Chinese medicine single components; osteosarcopenia; osteogenesis; myogenesis; mitogen - activated protein kinases signaling pathway

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是以骨密度下降、骨量减少及骨微结构受损为特征的全身性骨病,可导致骨质疏松性增加和骨折风险升高^[1]。肌少症(sarcopenia, SP)是一种进行性、全身性的骨骼肌疾病,表现为持续的骨骼肌质量下降、并伴有肌肉力量和躯体功能减退^[2]。肌少-骨质疏松症(osteosarcopenia, OS)是指OP与SP同时存在的一种老年综合征,具有骨量减少与肌肉功能衰退特征,是导致老年人跌倒、骨折等生活质量下降的主要健康问题^[3]。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)是高度保守的信号转导通路,参与细胞增殖、分化、凋亡、炎症及应激反应,并在肌骨系统相关细胞中发挥调控作用^[4]。近年来,MAPKs通路在OS发生发展中的调控作用逐渐受到关注,其可能成为在OS机制研究中的重要方向^[5]。中医药在改善骨量减少、肌肉功能衰退等方面具有潜在价值。近年来,部分中药单体被发现可通过调控MAPKs信号通路影响成骨分化、骨吸收或肌肉萎缩相关过程,为OS相关骨量减少和肌肉衰退环节的干预提供了间接依据。基于此,本文就MAPKs信号通路在成骨-成肌中的调控效应及中药单体干预机制研究现状作一综述,重点梳理其对OS相关骨量减少和肌肉衰退环节的潜在影响,以期对OS防治研究提供新的思路。

1 MAPKs 信号通路概述

MAPKs是一类在进化过程中高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族^[6]。它们能够被多种细胞外刺激激活,并将信号从细胞表面传导至细胞核,从而调节细胞生长、分化、适应环境和炎症反应等多种重要生理或病理过程^[7]。在哺乳动物中,MAPKs主要包括细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK 1/2)、p38 MAPK和c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK),也称为应激活化蛋白激酶^[7-8]。

1.1 ERK1/2 信号通路

ERK信号通路包括细胞外信号调节激酶1(extracellular signal-regulated kinase 1, ERK1)和细胞外信号调节激酶2(extracellular signal-regulated kinase 2, ERK2)2个亚型,二者在氨基酸序列上约有84%的同源性,统称为ERK1/2^[9]。作为MAPKs信号通路的经典分支,其激活主要依赖大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(rat sarcoma viral oncogene homolog, Ras)介导的级联反应^[10]。该通路通过Ras-Raf-MEK-ERK级联反应参与信号传递。其中,Raf为快速加速纤维肉瘤激酶(rapidly accelerated fibrosarcoma kinase, Raf),MEK

为丝裂原活化蛋白激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MEK)。上游受体包括跨膜受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases, RTKs)、整合素和G蛋白偶联受体^[11]。外源刺激激活RTKs,促使生长因子受体结合蛋白2(growth factor receptor-bound protein 2, GRB2)与七无子同源蛋白(son of sevenless, Sos)形成GRB2-Sos复合物,并激活三磷酸鸟苷结合型Ras(GTP-bound Ras, Ras-GTP),从而依次磷酸化Raf、MEK和ERK1/2。活化的ERK1/2进一步调控下游效应分子,参与细胞增殖、分化、迁移、凋亡及衰老等关键过程^[12]。

1.2 p38 MAPK 信号通路

p38 MAPK通路最早由BREWSTER等^[13]在研究真菌高渗应答机制时发现。哺乳动物中包括p38 α 、p38 β 、p38 γ 和p38 δ 四种亚型,其中p38 α 广泛分布于多种组织,p38 β 主要存在于脑组织,p38 γ 集中于骨骼肌,p38 δ 则分布于睾丸、胰腺及小肠等器官^[14],尽管功能上有所差异,但其结构高度保守,均含有“Thr-XAA-Tyr”三肽序列,氨基酸同源性超过50%^[15]。该通路在物理应激、炎症因子或脂多糖刺激下被磷酸化激活,随后调控活化转录因子2(activating transcription factor 2, ATF2)、肌细胞增强因子2C(myocyte enhancer factor 2C, MEF2C)等转录因子,参与细胞凋亡、炎症、分化、衰老及肿瘤发生等过程^[16]。

1.3 JNK 信号通路

JNK是MAPKs家族重要成员,参与细胞应激及多种病理生理过程。其包括JNK1(MAPK8)、JNK2(MAPK9)和JNK3(MAPK10)^[17]。其中JNK1和JNK2广泛表达,而JNK3主要分布于中枢神经系统、心脏和睾丸^[18]。JNK被激活后,可促使转录因子c-Jun在第63位丝氨酸残基(Serine 63, Ser63)和第73位丝氨酸残基(Serine 73, Ser73)位点发生双磷酸化,增强其转录活性并诱导下游靶基因表达。该通路在细胞应激应答中发挥核心调控作用,参与细胞凋亡、自噬、炎症反应及增殖等生物学过程^[19]。

2 MAPKs 信号通路在 OS 中的作用机制

2.1 MAPKs 信号通路在成骨分化中的调控机制

成骨分化是指骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)在特定信号诱导下分化为成熟成骨细胞的过程。MAPKs信号通路作为细胞内重要的信号转导机制,受多种内外源性因素调控,并参与调控骨代谢与骨重塑过程。

JIANG等^[20]用 α -降钙素基因相关肽(alpha-calcitonin gene-related peptide, α -CGRP)干预

BMSCs后发现, ERK1/2 和 p38 MAPK 磷酸化水平在 30 min 左右达到峰值。成骨诱导后, α -CGRP 组第 4 d 和第 7 d 成骨细胞碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 活性分别约为 41 和 66 $\text{U} \cdot \text{gprot}^{-1}$, 均高于对照组约 27 和 39 $\text{U} \cdot \text{gprot}^{-1}$ (均 $P < 0.01$); 同时, ALP、Runx2 相关转录因子 2 (runt-related transcription factor 2, Runx2) 等成骨相关标志物表达结果亦提示成骨分化能力增强; 加入 U0126 和 SB203580 后, 第 4 d ALP 活性分别降至约 20 和 19 $\text{U} \cdot \text{gprot}^{-1}$, 第 7 d 分别降至约 30 和 26 $\text{U} \cdot \text{gprot}^{-1}$, 均低于 α -CGRP 组 (均 $P < 0.01$), 并伴随茜素红阳性矿化结节减少。该研究结果提示, ERK1/2 和 p38 MAPK 可能参与 α -CGRP 介导的 BMSCs 成骨分化过程。ZENG 等^[21]以胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 干预大鼠 BMSCs 3 周后发现, 与空白组比较, IGF-1 组 ALP 活性、钙化水平及 Runx2、骨钙素 (osteocalcin, OCN)、成骨细胞特异性转录因子 Osterix (osteoblast-specific transcription factor Osterix, Osx) 等成骨相关蛋白表达升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 同时, ERK1/2 表达上调。ERK 通路抑制剂 PD98059 干预后, ERK1/2 及成骨相关指标均下降。该研究提示, IGF-1 可能通过 MAPK/ERK-SOX4 通路促进大鼠 BMSCs 成骨分化。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 介导的 SMAD2/3 信号通路均被认为与成骨细胞增殖、分化和骨稳态调控有关。既往研究提示, TGF- β /骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 相关信号除经典 SMAD 通路外, 还可能涉及 ERK1/2 等非 SMAD 途径, 但不同细胞类型和实验条件下的作用结果并不完全一致^[22-23]。p38 MAPK 可能参与感染相关炎症微环境下 BMSCs 成骨分化受抑过程。用黄色葡萄球菌蛋白 A (staphylococcal protein A, SpA) 处理 hBMSCs 构建骨髓炎相关细胞模型, 发现 SpA 处理后 hBMSCs 出现炎症损伤和成骨分化抑制, 并伴随前列腺跨膜蛋白雄激素诱导 1 表达显著上调; 其敲低后, SpA 诱导的细胞焦亡和成骨分化抑制得到缓解。机制实验提示, 前列腺跨膜蛋白雄激素诱导 1 敲低可能通过下调 p38 MAPK/NLRP3 轴减轻 SpA 对 hBMSCs 成骨分化的不利影响^[24]。在 BMP2 诱导 MSC 成骨分化过程中, 非典型趋化因子受体 3 (atypical chemokine receptor 3, ACKR3) 激动剂 TC14012 可抑制 p38 MAPK 信号的传导, 而 ACKR3 沉默表现出相反趋势, 提示 ACKR3/p38 MAPK 信号可能参与 BMP2 介导的 BMSCs 成骨分化调控^[25]。CHEN 等^[26]研究显示, 环二腺苷酸 (cyclic

diadenosine monophosphate, c-di-AMP) 影响人牙周膜干细胞 (human periodontal ligament stem cells, hPDLCs) 的成骨与成脂分化。该研究中, 1、5、10 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ c-di-AMP 处理后, hPDLCs 的 ALP 染色、茜素红染色及 OCN、ALP 等成骨相关指标下降; 1 h 后 ERK 1/2 和 p38 MAPK 水平升高。核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF- κB) 抑制剂 BAY11-7082 和 ERK 抑制剂 U0126 可部分逆转其成骨抑制作用, 提示该过程可能与 NF- κB 和 ERK/MAPK 信号激活有关。晚期糖基化终产物 (advanced glycation end products, AGEs) 可能影响成骨相关细胞功能。用 1、10、100 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ AGEs 处理 MC3T3-E1 细胞后, ALP 活性降低, 骨结节形成呈减少趋势, Runx2、 β -catenin 和 Osx 等成骨相关基因表达下调^[27-28]。CHAN 等^[29]研究显示, 100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 褪黑激素可提高牙髓干细胞 (dental pulp stem cells, DPSCs) 的 ALP 活性、矿化沉积及 ALP、OCN、Runx2 等成骨相关基因表达; p38 MAPK 抑制剂 SB203580 和 ERK 抑制剂 PD98059 可削弱上述效应, 提示 p38 MAPK 或 ERK 信号可能参与褪黑激素促进 DPSCs 成骨分化的过程。

综上, ERK1/2、p38 MAPK 和 JNK 通路在 BMSCs 成骨分化中具有协同调控作用, 通过响应内外源性刺激调节成骨相关基因表达, 进而参与骨形成的启动与维持; 但其在体内复杂微环境中的动态调控机制仍需进一步研究。

2.2 MAPKs 信号通路在成肌分化中的调控机制

成肌分化是肌源性干细胞或其前体细胞在内外源性信号调控下, 经历细胞周期退出、肌肉特异性基因表达、细胞融合及肌管形成, 最终形成终末分化骨骼肌细胞的过程, 是骨骼肌发育、损伤修复和组织稳态维持的重要基础。

MAPKs 参与成肌分化调控, 其中 p38 MAPK 是促进肌生成的关键通路, 可激活肌细胞增强因子 2C, 促进肌肉特异性基因表达和肌管形成。研究显示, 氢联合 5-氮杂胞苷可上调 Myod、Mhc 等成肌标志物表达, 促进肌管形成并提高 p38 MAPK 水平; 加入 p38 MAPK 抑制剂 SB203580 后, 上述效应减弱, 提示其促成肌分化作用可能与 p38 MAPK 通路激活有关^[30]。p38 MAPK 参与肌源性基因表达调控, C2C12 细胞中, p38 α 、p38 β 和 p38 γ 同时敲除方可阻断成肌程序, 提示不同亚型间可能存在功能补偿^[31-32]。王屿萌等^[33]研究提示, p38 MAPK 通路及炎症反应参与骨骼肌损伤修复。运动可激活骨骼肌 p38 γ , 并通过白细胞介素-15 (interleukin-15, IL-15) 参与运动应答及肌肉-脑信

号调节^[34]。在相同电刺激条件下建立大鼠阻力运动模型后发现,胫骨前肌 JNK 磷酸化呈负荷依赖性升高:高负荷运动 10 min 及 28 min 后均高于对侧对照,且 28 min 时高负荷组高于低负荷组;低负荷运动 28 min 后亦高于对侧对照。提示 JNK 信号可能参与机械负荷诱导的骨骼肌适应过程^[35]。MAPKs 各分支在成肌分化中的作用并不一致。现有研究提示,JNK/MAPK 信号变化可能影响 C2C12 成肌细胞分化,而 p38 MAPK 在成肌程序启动及肌源性基因表达调控中作用更为明确。p38 α/β 可通过调节 MyoD/E47 异源

二聚体形成、SWI/SNF 募集及成肌相关转录本稳定性,参与肌源性基因表达调控^[31, 36]。

综上,MAPKs 家族在成肌分化、肌肉再生和运动适应中具有多层次调控作用。p38 MAPK 通路是成肌过程的重要促进因素,可在运动、化学分子等刺激下调节肌源性基因表达并促进肌管形成;JNK 通路的适度抑制则有助于成肌细胞终末分化。进一步阐明不同 MAPKs 分支在成肌过程中的动态作用,可为肌肉再生相关干预研究提供理论依据。以上 MAPKs 信号通路在成骨与成肌分化中的调控机制,见图 1。

MAPKs 信号通路在成骨与成肌分化中的调控机制

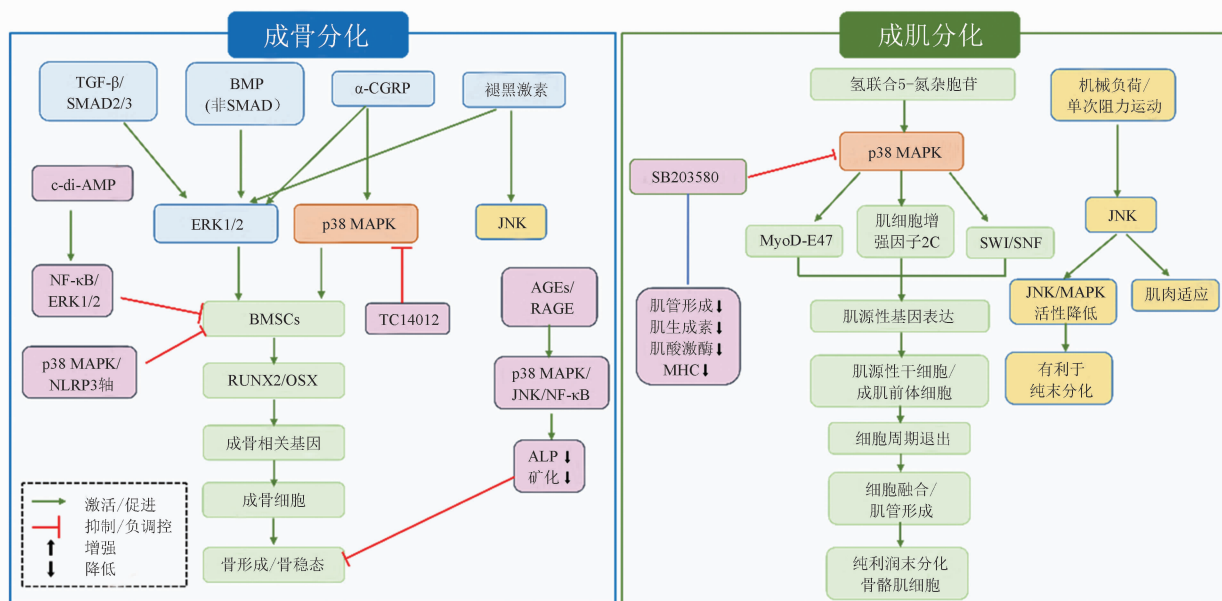


图 1 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKs) 信号通路在成骨与成肌分化中的调控机制

Figure 1 Regulatory mechanism of mitogen-activated protein kinases (MAPKs) signaling pathway in osteogenic and myogenic differentiation. TGF- β : Transforming growth factor- β ; SMAD2/3: Mothers against decapentaplegic homolog 2/3; BMP: Bone morphogenetic protein; α -CGRP: Alpha-calcitonin gene-related peptide; c-di-AMP: Cyclic diadenosine monophosphate; ERK1/2: Extracellular signal-regulated kinase 1/2; p38 MAPK: p38 Mitogen-activated protein kinase; JNK: c-Jun N-terminal kinase; NF- κ B: Nuclear factor kappa-B; NLRP3: NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3; BMSCs: Bone marrow mesenchymal stem cells; Runx2: Runt-related transcription factor 2; Osx: Osteoblast-specific transcription factor Osterix; AGEs: Advanced glycation end products; RAGE: Receptor for advanced glycation end products; ALP: Alkaline phosphatase; MyoD-E47: Myogenic differentiation factor D-E47 transcription factor heterodimer; SWI/SNF: Switch/sucrose non-fermentable chromatin remodeling complex; MHC: Myosin heavy chain.

3 中药单体通过调控 MAPKs 信号通路影响成骨 - 成肌过程的干预机制

3.1 调控成骨分化, 改善 OS 相关骨代谢异常

骨代谢异常表现在骨形成与骨吸收的动态平衡被打破。MAPKs 信号通路中的 ERK、JNK 和 p38 MAPK 可参与调控 BMSCs 成骨分化、成骨细胞成熟及破骨细胞的活化。因此部分中药单体通过调控 MAPKs 通路改善成骨分化障碍或抑制骨吸收, 为干预

OS 相关骨量减少提供了依据。

葛根素是从野葛根中提取的黄酮类天然化合物。WANG 等^[37]将葛根素与脂肪干细胞来源外泌体共同负载于钛表面后发现, 该复合负载体系可促进前成骨细胞增殖和成骨分化。其中, 联合负载组在 24 h 时 MC3T3-E1 细胞数量高于单独负载葛根素组或脂肪干细胞来源外泌体组, 并在 7 d 和 14 d 时进一步上调 p-P38 和 p-ATF-2 蛋白水

平,提示其促成骨作用可能与 p38 MAPK/ATF-2 信号激活有关。

山奈酚是一种植物源性黄酮醇类多酚。XIE 等^[38]用 $1\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 地塞米松诱导 MC3T3-E1 细胞成骨分化受损模型,并给予 5、10、25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 山奈酚干预。成骨诱导第 5d,模型组相对 ALP 活性由约 1.00 降至约 0.70,山奈酚干预后分别升至约 0.78、0.90 和 0.97,均高于模型组(均 $P<0.01$);第 14 d,模型组茜素红染色定量 OD 值由约 1.36 降至约 0.29;山奈酚干预后分别升至约 0.50、1.06 和 1.40,均高于模型组(均 $P<0.01$)。qRT-PCR 结果显示,模型组 Runx2 和 Osx mRNA 相对表达量分别约为 0.46 和 0.52;山奈酚干预后 Runx2 相对表达量分别约为 0.68、0.99 和 1.38,Osx mRNA 相对表达量分别约为 1.53、1.31 和 1.12,均不同程度高于模型组(均 $P<0.01$)。机制上,10、25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 山奈酚组 p38 MAPK 较模型组升高,JNK 亦较模型组升高,这就说明山奈酚改善地塞米松诱导的成骨分化抑制可能与 JNK 和 p38 MAPK 通路激活有关,为 OS 相关骨量减少的干预研究提供参考。

淫羊藿苷(icariin,ICA)是淫羊藿的主要活性成分之一,其代谢产物淫羊藿次苷Ⅱ(IcarisideⅡ,ICSⅡ)同样具有成骨活性。YAO 等^[39]研究显示, $1\times 10^5\ \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ICA 和 $1\times 10^6\ \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ICSⅡ均可促进大鼠 BMSCs 成骨分化。蛋白质印迹法结果显示,ICA 和 ICSⅡ处理 4、6、8 d 后可在不同时间点上上调 Runx2、OCN 等成骨相关蛋白表达。ICA 可在 90 min 增强 ERK 1/2 磷酸化,ICSⅡ可在 5 min 和 60 min 增强 ERK 1/2 磷酸化;加入 ERK 抑制剂 PD98059 后,ERK 及 Runx2、OCN 等成骨相关指标表达下降,提示 ICA 和 ICSⅡ促进 BMSCs 成骨分化的作用可能与 ERK 1/2 通路激活有关。

黄芩苷是中药黄芩的主要活性成分之一。QIN 等^[40]研究发现,黄芩苷可促进糖尿病性 OP 模型中 BMSCs 成骨分化,并抑制其成脂分化;与模型组相比,黄芩苷干预后骨代谢异常得到改善,且该作用可能与 p38 MAPK 通路调节成骨-成脂分化平衡有关。该结果为 OS 相关骨量减少的干预提供了参考。

桉树醇(eucalyptol,EU)是一种单萜氧化物,LEE 等^[41]研究发现, $5\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ EU 可促进 MC3T3-E1 细胞成骨分化,表现为成骨相关基因及蛋白表达增加、ALP 染色增强;加入 $10\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ERK 抑制剂 PD98059 后,上述促成骨效应受到影响。体内实验显示,5 或 $50\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ EU 处理斑马鱼尾鳍再生模型

10 d 后可促进骨再生,这就说明 EU 的促成骨作用可能与 ERK 磷酸化有关。

甲基莲心碱类成分在促成骨方面具有一定研究基础。LIANG 等^[42]用卵巢切除术(ovariectomy,OVX)大鼠 OP 模型和 BMSCs 成骨分化模型进行研究,从骨组织形态、血清骨代谢指标、BMSCs 成骨分化及 p38 MAPK 相关信号等方面评价甲基莲心碱的作用。研究结果提示,甲基莲心碱可能改善 OVX 相关骨量减少及 BMSCs 成骨分化障碍,其作用可能与 p38 MAPK 通路调节有关。

阿魏酸是一种天然酚类化合物。ZHOU 等^[43]在糖皮质激素诱导 OP 模型中发现,阿魏酸可改善骨丢失及成骨功能受损。与模型组相比,50、100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 阿魏酸干预后,股骨 BMD 由 $(0.16\pm 0.03)\ \text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ 分别升至 (0.27 ± 0.07) 和 $(0.30\pm 0.06)\ \text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$,胫骨 BMD 由 $(0.14\pm 0.03)\ \text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ 分别升至 (0.24 ± 0.06) 和 $(0.28\pm 0.05)\ \text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$,在统计学上差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。同时,阿魏酸可改善地塞米松诱导的 MC3T3-E1 细胞增殖、ALP 活性和矿化能力下降,并影响低密度脂蛋白受体相关蛋白 5(low-density lipoprotein receptor-related protein 5,LRP5)、糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 beta,GSK-3 β)及 ERK 相关信号通路,提示阿魏酸可能通过调节成骨分化减轻糖皮质激素相关骨代谢异常,并为 OS 骨代谢环节的干预研究提供一定参考。

补骨脂异黄酮 A 在抑制骨吸收方面具有一定研究价值。相关研究表明,与 OVX 模型组相比,补骨脂异黄酮 A 可减轻骨丢失,抑制核因子 κB 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κB ligand,RANKL)诱导的破骨细胞生成,并降低活性氧(reactive oxygen species,ROS)水平、调节线粒体功能及抑制 ERK/MAPK 相关信号,从而影响 NFATc1 介导的破骨分化过程^[44-45]。该结果提示,补骨脂异黄酮 A 可能通过调控氧化应激-MAPK 轴抑制骨吸收,进而维持骨代谢稳态。

3.2 调控成肌分化,改善 OS 相关肌肉衰退

OS 并非 OP,而是骨量减少与肌肉质量、肌力下降并存的综合征。因此,中药单体干预 OS 的证据不应局限于促成骨作用,还应关注其对肌肉萎缩和肌肉功能减退的影响。与成骨研究相比,近年直接探讨中药单体通过 MAPKs 通路调控成肌分化或肌肉萎缩的研究相对较少,但已有研究提供了一定依据。ZHANG 等^[46]在 C26 荷瘤小鼠癌性恶病质模型中发现,补骨

脂异黄酮 A 可改善肌肉萎缩表型。补骨脂异黄酮 A 连续干预 18 d 后,15 和 30 mg · kg⁻¹ 组腓肠肌质量/体重比值分别为(0.53 ± 0.02)% 和(0.54 ± 0.01)%,均显著高于模型组的(0.45 ± 0.01)%(均 *P* < 0.01)。机制研究显示,补骨脂异黄酮 A 可与 TAO 激酶 1(TAO kinase 1,TAOK1)结合,其结合常数 *K*_d 为 5.65 μmol · L⁻¹,并可影响 TAOK1/p38 MAPK/叉头框蛋白 O3(forkhead box protein O3,FoxO3)通路活化,提示补骨脂异黄酮 A 改善癌性恶病质相关肌肉萎缩的作用可能与调控该通路有关。

3.3 中药单体干预 OS 的证据局限与研究展望

现有研究显示,中药单体经 MAPKs 通路调控

成骨分化的证据相对较多,而其对成肌分化、肌肉萎缩及骨-肌互作的研究仍较有限。山奈酚、淫羊藿苷、葛根素、黄芩苷、桉树醇、甲基莲心碱和阿魏酸等单体,主要从 ALP 活性、矿化能力及 Runx2、Osx、OCN 等成骨标志物变化方面,提示其可能参与 OS 骨质疏松环节的调控。需要说明的是,下表所列研究多来源于体外成骨/破骨细胞模型、OP 动物模型或癌性恶病质肌肉萎缩模型,尚不能直接代表 OS 骨-肌双重病变状态,相关结果仍需在骨-肌联合损伤模型中进一步验证。以上中药单体通过调控 MAPKs 信号通路影响成骨-成肌过程的干预机制,见表 1。

表 1 中药单体通过调控 MAPKs 信号通路影响成骨-成肌过程的干预机制

Table 1 Intervention mechanisms of traditional Chinese medicine monomers affecting osteogenic-myogenic processes by regulating the MAPKs signaling pathway

中药单体	研究模型/对象	作用通路	主要作用
葛根素 ^[37]	钛表面负载葛根素联合脂肪干细胞来源外泌体,观察前成骨细胞反应	p38 MAPK/ATF2	促进前成骨细胞增殖和成骨分化,上调 p-p38 MAPK、ATF2 水平,提示其对 OS 骨形成不足环节具有间接参考价值。
山奈酚 ^[38]	地塞米松诱导 MC3T3-E1 细胞成骨分化受损模型	JNK/p38 MAPK	提高 ALP 活性和矿化结节形成能力,上调 Runx2、Osx 等成骨因子;JNK 或 p38 抑制后促成骨效应减弱。
淫羊藿苷及其相关成分 ^[39]	BMSCs 成骨分化模型	ERK1/2	上调 Runx2、OCN 等成骨标志物,并促进 ERK1/2 磷酸化,提示其可能增强 BMSCs 成骨分化能力,为 OS 相关骨量减少环节提供间接依据。
黄芩苷 ^[40]	糖尿病性骨质疏松相关 BMSCs 成骨-成脂分化模型	p38 MAPK	促进 BMSCs 向成骨方向分化,并抑制其向脂肪细胞方向分化,从而恢复骨脂分化平衡,为干预 OS 相关骨代谢异常提供一定理论基础。
桉树醇 ^[41]	体内外成骨细胞分化和骨形成模型	ERK	提高 ALP、Runx2、Osterix 等成骨指标表达,并增强 ERK 磷酸化水平,从而促进骨形成,改善 OS 中骨量下降相关改变
甲基莲心碱类 ^[42]	OVX 大鼠骨质疏松模型及 BMSCs 成骨分化模型	p38 MAPK	减轻 OVX 诱导的骨丢失,增强 BMSCs 成骨分化能力,改善雌激素缺乏相关骨量减少,符合 OS 中 OP 的病理特征
阿魏酸 ^[43]	糖皮质激素诱导骨质疏松模型	Lrp-5/GSK-3β/ERK	促进成骨细胞增殖、分化和矿化,并抑制氧化应激损伤,从而改善 OS 相关成骨障碍和骨代谢异常。
补骨脂异黄酮 A ^[44-45]	OVX 诱导骨丢失模型及 RANKL 诱导破骨细胞生成模型	ROS/MAPK/ERK	减轻 OVX 诱导的骨丢失,抑制 RANKL 诱导的破骨细胞生成,并降低 ROS 水平,从而抑制 OS 相关骨吸收增强和骨代谢失衡
补骨脂异黄酮 A ^[46]	癌性恶病质相关肌肉萎缩模型	TAOK1/p38MAPK/FoxO3	抑制 TAOK1 及其下游 p38 MAPK/FoxO3 信号活化,缓解肌肉萎缩相关改变,从而改善 OS 相关肌肉质量下降和肌肉衰退。

ATF2: Activating transcription factor 2;OVX: Ovariectomy;OCN: Osteocalcin;LRP5: Low-density lipoprotein receptor-related protein 5;GSK-3β: Glycogen synthase kinase-3 beta;RANKL: Receptor activator of nuclear factor-κB ligand;TAOK1: TAO kinase 1;FoxO3: Forkhead box protein O3;OP: Osteoporosis;OS: Osteosarcopenia;ROS: Reactive oxygen species.

4 结语与展望

随着全球人口老龄化进程的加快,OS 作为影响老年人群生活质量和生命安全的复合性疾病,日益受到临床与科研领域的关注。MAPKs 信号通路作为连接外

界刺激与细胞内应答的重要枢纽,可通过 ERK1/2、p38 MAPK 及 JNK 等分支参与调控细胞增殖、分化、凋亡、炎症反应及应激反应,并在成骨分化、成肌分化及骨-肌稳态维持中发挥重要作用。已有研究表明,

MAPKs 信号通路在 OS 相关骨量减少和肌肉功能衰退过程中具有重要调控意义,这为进一步认识 OS 的发生机制提供了重要线索^[5]。

现有研究表明,多种中药单体可通过调控 MAPKs 信号通路影响成骨相关细胞功能。葛根素、山奈酚、淫羊藿苷、黄芩苷、桉树醇等成分,可通过调节 ERK1/2、p38 MAPK、JNK 等通路,促进 BMSCs 及成骨细胞的增殖、分化与矿化,并在一定程度上抑制破骨细胞生成,从而对 OS 相关骨代谢异常具有潜在干预价值。与促成骨研究相比,目前中药单体通过 MAPKs 通路调控成肌分化、肌肉萎缩及骨-肌互作的研究仍相对不足。虽已有研究提示,补骨脂异黄酮 A 可通过抑制 TAOK1/p38 MAPK/FoxO3 通路改善肌肉萎缩^[46],但该方向仍需更多实验研究加以验证。

总体来看,中药单体通过 MAPKs 信号通路干预 OS 具有一定研究基础和发展潜力,但现有证据仍以细胞实验、OP 动物模型或单一骨代谢指标为主,直接针对 OS 骨-肌双重病变的研究仍较有限。后续研究应建立更符合 OS 病理特征的骨-肌联合损伤模型,并同步评价骨密度、骨微结构、肌肉质量、肌力及骨-肌内分泌因子等指标。同时,研究者还应结合通路抑制剂、基因干预和多组学技术,进一步验证中药单体干预 OS 的关键靶点及作用机制。因此,深入解析 MAPKs 信号通路在 OS 病理状态下的动态调控机制,并促进中药单体干预 OS 的转化研究,具有重要的理论意义和潜在应用价值,可为 OS 防治策略的优化提供新的研究思路。

参考文献:

- [1] RONG Y F, LIANG X Z, JIANG K, *et al.* Global trends in research of programmed cell death in osteoporosis: A bibliometric and visualized analysis (2000–2023) [J]. *Orthop Surg*, 2024, 16(8): 1783–1800.
- [2] 王奕杰, 张圣群, 黄添隆. 天然抗氧化物在肌少症疾病中应用的研究现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(10): 1505–1510.
- [3] BINKLEY N, BUEHRING B. Beyond FRAX: it's time to consider "sarco-osteopenia" [J]. *J Clin Densitom*, 2009, 12(4): 413–416.
- [4] FAN Q, ZHAO M, ZHANG X D, *et al.* Research progress and prospect of MAPK signaling pathway in knee osteoarthritis [J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2025, 35(1): 134.
- [5] YI Y T, ZHAO H F, WANG W Z, *et al.* Osteosarcopenia: Epidemiology, molecular mechanisms, and management [J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, 16: 1577758. 2025–08–28 [2026–01–10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40951438/>.
- [6] CARGNELLO M, ROUX P P. Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2011, 75(1): 50–83.
- [7] DHILLON A S, HAGAN S, RATH O, *et al.* MAP kinase signalling pathways in cancer [J]. *Oncogene*, 2007, 26(22): 3279–3290.
- [8] SCHAEFFER H J, WEBER M J. Mitogen-activated protein kinases: Specific messages from ubiquitous messengers [J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(4): 2435–2444.
- [9] LLOYD A C. Distinct functions for ERKs? [J]. *J Biol*, 2006, 5(5): 13.
- [10] LECHUGA C G, SALMÓN M, PANIAGUA G, *et al.* RASless MEFs as a tool to study RAS-Dependent and RAS-Independent functions [J/OL]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2262: 335–346. 2021–05–12 [2026–01–10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33977488/>.
- [11] ZHOU R, HAN B, XIA C, *et al.* Membrane-associated periodic skeleton is a signaling platform for RTK transactivation in neurons [J]. *Science*, 2019, 365(6456): 929–934.
- [12] SUN Y, LIU W Z, LIU T, *et al.* Signaling pathway of MAPK/ERK in cell proliferation, differentiation, migration, senescence and apoptosis [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2015, 35(6): 600–604.
- [13] BREWSTER J L, DE VALOIR T, DWYER N D, *et al.* An osmosensing signal transduction pathway in yeast [J]. *Science*, 1993, 259(5102): 1760–1763.
- [14] MORAZZANI M, DE CARVALHO D D, KOVACIC H, *et al.* Monolayer versus aggregate balance in survival process for EGF-induced apoptosis in A431 carcinoma cells: Implication of ROS-P38 MAPK-integrin alpha2beta1 pathway [J]. *Int J Cancer*, 2004, 110(6): 788–799.
- [15] WANG X S, DIENER K, MANTHEY C L, *et al.* Molecular cloning and characterization of a novel p38 mitogen-activated protein kinase [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(38): 23668–23674.
- [16] LI Z, DAI A, YANG M, *et al.* p38MAPK signaling pathway in osteoarthritis: Pathological and therapeutic aspects [J/OL]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 723–734. 2022–02–03 [2026–01–10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35140502/>.
- [17] BODE A M, DONG Z. The functional contrariety of JNK [J]. *Mol Carcinog*, 2007, 46(8): 591–598.
- [18] KUMAR A, SINGH U K, KINI S G, *et al.* JNK pathway signaling: A novel and smarter therapeutic targets for various biological diseases [J]. *Future Med Chem*, 2015, 7(15): 2065–2086.
- [19] WESTON C R, DAVIS R J. The JNK signal transduction pathway [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2007, 19(2): 142–149.
- [20] JIANG Y, XIN N, XIONG Y, *et al.* αCGRP regulates osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells through ERK1/2 and p38 MAPK signaling pathways [J/OL]. *Cell Transplant*, 2022, 31: 9636897221107636. 2022–06–27 [2026–01–10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35758252/>.
- [21] ZENG J, DENG J, HE C, *et al.* IGF-1 Induces osteogenic differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells by promoting SOX4 via the MAPK/ERK pathway [J]. *Int J Stem Cells*, 2024, 17(4): 418–426.

- [22] GREENBLATT M B, SHIM J H, BOK S, *et al.* The extracellular signal – regulated kinase mitogen – activated protein kinase pathway in osteoblasts [J]. *J Bone Metab*, 2022, 29(1): 1–15.
- [23] WU M, CHEN G, LI Y P. TGF – β and BMP signaling in osteoblast, skeletal development, and bone formation, homeostasis and disease [J/OL]. *Bone Res*, 2016, 4: 16009. 2016 – 04 – 26 [2026 – 01 – 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27563484/>.
- [24] LI M, SHI X, WU Y, *et al.* Pmpa1 knockdown alleviates SpA – induced pyroptosis and osteogenic differentiation inhibition of hBMSCs via p38MAPK/NLRP3 axis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124(Pt A): 110843.
- [25] LIU J, YAO X T, FENG X L, *et al.* BMP2 induces osteogenic differentiation through ACKR3 in mesenchymal stem cells [J/OL]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 664: 59–68. 2023 – 07 – 05 [2026 – 01 – 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37141639/>.
- [26] CHEN S, WU Z, HE Y, *et al.* Cyclic di – adenosine monophosphate regulates the osteogenic and adipogenic differentiation of hPDLSCs via MAPK and NF – κ B signaling [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2023, 55(3): 426–437.
- [27] PARK S Y, CHOI K H, JUN J E, *et al.* Effects of advanced glycation end products on differentiation and function of osteoblasts and osteoclasts [J/OL]. *J Korean Med Sci*, 2021, 36(37): e239. 2021 – 09 – 27 [2026 – 01 – 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34581519/>.
- [28] LI Z, WANG X, HONG T P, *et al.* Advanced glycosylation end products inhibit the proliferation of bone – marrow stromal cells through activating MAPK pathway [J]. *Eur J Med Res*, 2021, 26(1):94.
- [29] CHAN Y H, HO K N, LEE Y C, *et al.* Melatonin enhances osteogenic differentiation of dental pulp mesenchymal stem cells by regulating MAPK pathways and promotes the efficiency of bone regeneration in calvarial bone defects [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 73.
- [30] FEI W, PANG E, HOU L, *et al.* Synergistic effect of hydrogen and 5 – Aza on myogenic differentiation through the p38 MAPK signaling pathway in adipose – derived mesenchymal stem cells [J]. *Int J Stem Cells*, 2023, 16(1): 78–92.
- [31] BRENNAN C M, EMERSON C P JR, OWENS J, *et al.* p38 MAPKs – roles in skeletal muscle physiology, disease mechanisms, and as potential therapeutic targets [J/OL]. *JCI Insight*, 2021, 6(12). 2021 – 06 – 22 [2026 – 01 – 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34156029/>.
- [32] MOOSHAYEF N, GILAD N, MOHANAM M P, *et al.* Knocking out p38 α + p38 β + p38 γ is required to abort the myogenic program in C2C12 myoblasts and to impose uncontrolled proliferation [J]. *J Biol Chem*, 2025, 301(3): 108281.
- [33] 王屿萌, 廖蕊芝, 周达岸. 大鼠骨骼肌挫伤修复过程中 p38MAPK 通路、炎症反应的作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(19): 4340–4344.
- [34] FOLGUEIRA C, HERRERA – MELLE L, LOPEZ J A, *et al.* Remodeling p38 signaling in muscle controls locomotor activity *via* IL – 15 [J/OL]. *Sci Adv*, 2024, 10(33): eadn5993. 2021 – 06 – 22 [2026 – 01 – 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39141732/>.
- [35] EFTESTØL E, FRANCHI M V, KASPER S, *et al.* JNK activation in TA and EDL muscle is load – dependent in rats receiving identical excitation patterns [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 16405.
- [36] YANG Y, WU J, LIU W, *et al.* The function and regulation mechanism of non – coding rnas in muscle development [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(19). 2023 – 09 – 26 [2026 – 01 – 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37833983/>.
- [37] WANG Y, ZHOU C, GUO Q, *et al.* Titanium surfaces loaded with puerarin and exosomes derived from adipose stem cells promote the proliferation and differentiation of pre – osteoblasts [J]. *Dent Mater J*, 2024, 43(6): 780–788.
- [38] XIE B, ZENG Z, LIAO S, *et al.* Kaempferol ameliorates the inhibitory activity of dexamethasone in the osteogenesis of MC3T3 – E1 cells by JNK and p38 – MAPK pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 739326. 2021 – 10 – 05 [2026 – 01 – 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34675808/>.
- [39] YAO Z, HUANG W, YANG Y, *et al.* Investigation of the osteogenic effects of ICA and ICSII on rat bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 3060.
- [40] QIN W, SHANG Q, SHEN G, *et al.* Restoring bone – fat equilibrium: Baicalin’s impact on P38 MAPK pathway for treating diabetic osteoporosis [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 175: 116571. 2024 – 04 – 26 [2026 – 01 – 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38677248/>.
- [41] LEE D W, KIM K M, PARK S, *et al.* Eucalyptol induces osteoblast differentiation through ERK phosphorylation *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2023, 101(9): 1083–1095.
- [42] LIANG J, BAO D, YE Z, *et al.* Neferine alleviates ovariectomy – induced osteoporosis by enhancing osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells via regulation of the p38MAPK pathway [J]. *Connect Tissue Res*, 2024, 65(3): 253–264.
- [43] ZHOU W, CHEN B, SHANG J, *et al.* Ferulic acid attenuates osteoporosis induced by glucocorticoid through regulating the GSK – 3 β /Lrp – 5/ERK signalling pathways [J]. *Physiol Int*, 2021, 108(3): 317–341.
- [44] XU Y, SONG D, LIN X, *et al.* Corylifol A protects against ovariectomized – induced bone loss and attenuates RANKL – induced osteoclastogenesis via ROS reduction, ERK inhibition, and NFATc1 activation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 196: 121–132. 2023 – 01 – 14 [2026 – 01 – 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36649902/>.
- [45] LI H, DENG W, YANG J, *et al.* Corylifol A suppresses osteoclastogenesis and alleviates ovariectomy – induced bone loss via attenuating ROS production and impairing mitochondrial function [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 171: 116166. 2024 – 01 – 19 [2026 – 01 – 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38244329/>.
- [46] ZHANG R, SHEN Q, WANG Y, *et al.* Corylifol A ameliorates muscle atrophy by inhibiting TAOK1/p38 – MAPK/FoxO3 pathway in cancer cachexia [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2023, 14(5): 2098–2113.