

中药单体及复方干预绝经后骨质疏松症的研究现状

Research status of Chinese medicinal monomers and formulas in the intervention of postmenopausal osteoporosis

刘东¹, 褚平铵¹, 李宁^{1,2},
谢兴文^{1,2}, 程渊¹, 林德民¹,
郝江峰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 附属医院 康复骨科, 甘肃 兰州 730000)

LIU Dong¹, CHU Ping-an¹,
LI Ning^{1,2}, XIE Xing-wen^{1,2},
CHEN Yuan¹, LIN De-min¹,
HAO Jiang-feng¹

(1. Clinical School of Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 2. Department of Rehabilitation Orthopedics, Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金面上项目基金资助项目(82374491, 82174412); 中央高校基本科研业务费基金资助项目(31920210041)

作者简介: 刘东(1995-), 男, 博士研究生, 主要从事中医药治疗骨与关节疾病的相关研究

通信作者: 李宁, 教授, 博士生导师

MP: 17760579068

E-mail: 827975272@qq.com

摘要: 绝经后骨质疏松症(PMOP)是一种全身代谢性骨骼疾病, 以大量骨丢失和骨微结构恶化为特征。传统的抗骨质疏松药物在预防和治疗PMOP方面具有较好的效果, 但在发挥疗效的过程中也会出现各种各样的药物不良反应。中医药用于多种疾病的治疗已经有多年的历史, 以其耐受性好、毒性较低、疗效好、药物不良反应较小等优点被广泛应用于PMOP的治疗中。本文归纳了PMOP的作用机制及综述了常用的中药单体和中药复方治疗PMOP作用机制的研究现状, 以期今后PMOP的临床治疗和相关基础研究提供思路。

关键词: 中医药; 中药单体; 活性成分; 绝经后骨质疏松

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.11.023

中图分类号: R28

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)11-1628-06

Abstract: Postmenopausal osteoporosis (PMOP) is a systemic metabolic bone disease characterised by significant bone loss and deterioration of the bone microstructure. Although traditional anti-osteoporosis drugs have been shown to be effective in preventing and treating PMOP, they can also cause various side effects. Traditional Chinese medicine has been used to treat various diseases for many years and is widely used to treat PMOP due to its high tolerability, low toxicity, good efficacy and minimal adverse reactions. This review summarises the mechanisms of action of PMOP and the current state of research on the mechanisms of action of commonly used Chinese medicinal compounds and combinations for treating PMOP. The aim is to provide ideas for the future clinical treatment of PMOP and related basic research.

Key words: traditional Chinese medicine; monomer of traditional Chinese medicine; active ingredients; postmenopausal osteoporosis

绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)是一种全身代谢性骨骼疾病, 其特征是骨组织微观结构恶化和骨组织脆性增加, 通常是由于雌激素缺乏以及钙流失而引起的^[1-2]。据统计, PMOP影响着全球约2亿的女性, 且50岁以上女性因PMOP而继发骨折的概率接近1/3, 严重降低了PMOP患者的生活质量^[3-4]。目前, 临床上用于治疗PMOP的药物多以调节骨代谢的化学药物为主, 但在治疗的同时也存在多种药物不良反应。与以往使用的西药相比, 传统中医药能够通过“多成分、多途径、多靶点”的模式发挥药效, 患者长期服用中药后发生的不良事件相对较少, 安全性高^[5]。目前, 国内外学者从临床和分子生物学等诸多角度对中医药干预PMOP进

行了研究,并且取得了显著的进展^[6-7]。为了进一步证明中药单体及复方在 PMOP 治疗中的积极作用,同时为 PMOP 的临床和基础研究提供思路,本文就中药单体及复方在治疗 PMOP 中的作用机制进行了综述。

1 PMOP 的发病机制

PMOP 的发病机制与遗传因素、内分泌紊乱、氧化应激反应等密切相关,而在内分泌紊乱的因素中,雌激素水平下降是其中的重要环节^[8]。女性在进入一定年龄阶段后,卵巢功能受到影响,雌激素分泌水平会急剧下降^[9]。骨形成和骨吸收活动的平衡是维持骨稳态的重要机制,包括成骨细胞、破骨细胞和骨髓间充质干细胞在内的多种细胞参与了维持骨稳态的平衡过程^[10]。正常的骨稳态平衡可以被各种因素破坏,但是在女性绝经期,雌激素降低会加速骨重建,骨吸收净增加,导致骨量的丢失,从而导致 PMOP^[11-12]。雌激素调节在骨代谢平衡中发挥着重要的作用。一方面,雌激素可以通过促进成骨细胞的功能来加速新骨的形成;另一方面,雌激素可以抑制破骨细胞的活性。此外,PMOP 的发生和发展还涉及着多种信号通路,如核因子- κ B 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)/骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 信号通路、Wnt/ β -catenin 信号通路和 Notch 信号通路等多条通路^[13-14]。RANKL/RANK/OPG 信号通路在 PMOP 的发生发展过程中起着关键作用。绝经后女性体内雌激素水平急剧下降,引起成骨细胞和骨髓基质细胞等对 RANKL 的表达上调,同时抑制 OPG 的表达。使得 RANKL/OPG 比值升高,破骨细胞前体细胞及破骨细胞表面的 RANK 与 RANKL 充分结合,继而促进其增殖、分化为成熟的破骨细胞,促进骨吸收。还有一些 PMOP 患者体内水平升高的炎症因子,如白细胞介素-1、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等,这些细胞因子可以促进成骨细胞和骨髓基质细胞分泌 RANKL,同时抑制 OPG 的分泌,从而增强 RANKL/RANK 信号通路的活性,促进破骨细胞的形成和骨吸收,导致骨量丢失^[15]。Wnt/ β -catenin 信号通路在间充质干细胞分化为成骨细胞的过程中起着重要作用,Wnt 蛋白与膜上的 Frizzled 受体和低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 (low-density lipoprotein receptor-related protein5/6, LRP5/6) 结合,激活细胞内信号,使 β -连环蛋白 (β -catenin) 在细胞质中积聚并进入核内,随后与转录因子 TCF/LEF 结合,继而调节靶基因

的表达,促进成骨细胞的增殖、分化。绝经后,雌激素水平下降可通过多种形式抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,如增加 Wnt 信号通路抑制剂的表达,使成骨细胞增殖、分化减少,骨形成减弱^[16]。同时,Notch 信号通路作为众多细胞的增殖、分化和凋亡过程中的重要调节通路,在骨组织中,Notch 信号通路可调节骨髓间充质干细胞向成骨细胞或脂肪细胞分化,绝经后雌激素水平下降将导致 Notch 信号通路活性下降,使骨髓间充质干细胞成骨细胞分化减少,成脂分化增加,成骨活动下降^[17]。此外,PMOP 的发生发展还可能与丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路、Janus 激酶/信号转导及转录激活因子 (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) 信号通路等有关,这些信号通路相互交织,相互影响,共同构成复杂的调节网络,精细调控调节成骨细胞 (osteoblast, OB)、破骨细胞 (osteoclast, OC) 或骨髓间充质干细胞 (bone marrow stromal cells, BMSCs) 的分化和生长的平衡^[18]。

2 中药单体治疗 PMOP

甘草酸 (glycyrrhizic acid, Gly) 是从甘草中提取的一种主要活性成分,具有抗炎、抗病毒、抗过敏等多种生物活性^[19]。YIN 等^[20] 研究发现,卵巢切除术 (ovariectomy, OVX) 小鼠经 Gly (0、4 或 8 mmol $\cdot$ L⁻¹) 治疗后,破骨细胞特异性基因表达显著降低,活化 T 细胞核因子 1 (nuclear factor of activated T-cells cytoplasmic 1, NFATc1) 表达水平分别为 1.00%、0.53% 和 0.20%;细胞型 FBJ 骨肉瘤癌基因 (cellular FBJ osteosarcoma oncogene, C-Fos) 表达水平分别为 1.00%、0.69% 和 0.24%;抗酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP) 表达水平分别为 1.00%、0.45% 和 0.62%;降钙素受体 (calcitonin receptor, CTR) 表达水平分别为 1.00%、0.43% 和 0.30%;组织蛋白酶 K 表达水平分别为 1.00%、0.35% 和 0.17%;液泡型氢离子-腺苷三磷酸酶亚基 d2 (vacuolar-type H⁺-ATPase subunit d2, V-ATPase d2) 表达水平分别为 1.00%、0.47% 和 0.18%,同时, Gly 可抑制破骨细胞 I κ B α 的降解,在 20 min 模型组与给药组相对蛋白表达水平分别为 23% 和 12%, ERK 磷酸化水平在 10 min 时分别为 20% 和 50%, JNK 的磷酸化水平为 22% 和 48%,在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$),这说明 Gly 可经 NF- κ B、细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 和 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路下调破骨特异性基因,

有效抑制破骨细胞成熟和骨吸收,从而有效改善 OVX 小鼠骨质。TANG 等^[21]研究发现,OVX 小鼠经 Gly 治疗后,模型组与给药组 NFATc1 表达水平分别为 5.16% 和 0.98%,C-Fos 表达水平分别为 2.35% 和 0.81%,Trap 表达水平分别为 2.18% 和 1.26%,Ds-stamp 表达水平分别为 12.45% 和 1.59%,NFATc1、C-Fos、Trap 和 Ds-stamp 的表达均显著降低,且能改善 OVX 小鼠的骨丢失并改善骨小梁参数,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),表明 Gly 可下调 NFATc1、C-Fos、Trap 和 Ds-stamp 的表达抑制破骨细胞生成能力,改善 OVX 小鼠的骨丢失情况。

葛根素(puerarin,Pue)是从中药葛根中分离的具有扩冠作用的异黄酮类衍生物^[22]。QIU 等^[23]研究发现,OVX 大鼠经 Pue 治疗 5 周后,模型组与给药组骨体积/总体积水平分别为 15.23% 和 20.09%,骨最大载荷相对水平分别为 113.27% 和 135.34%,骨小梁数目水平分别为 4.25% 和 5.39%,骨小梁分离度水平分别为 0.19% 和 0.35%,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),表明 Pue 可改善骨的微观结构,抑制 OVX 大鼠的骨丢失。ZHAO 等^[24]研究发现,OVX 大鼠经 pue 治疗后,骨钙素(bone gla-protein,OC)、骨碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase,BALP)和 I 型前胶原 N 端前肽(procollagen I N-terminal propeptide,PINP)的表达均明显提高,OC 在模型组、低剂量组和高剂量组表达水平分别为 1.44%、3.37% 和 5.10%,BALP 在模型组、低剂量组和高剂量组表达水平分别为 3.70%、7.01% 和 8.22%,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);PINP 在模型组、低剂量组和高剂量组表达水平分别为 57.55%、47.76% 和 42.86%;同时经 Pue 治疗后 OVX 大鼠骨密度明显提升,骨组织微结构明显改善,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),结果表明 Pue 可能通过促进骨生成和抑制激酶 2/信号转导及转录激活因子 3 通路激活对 PMOP 起到治疗作用。

淫羊藿苷(Icariin,ICA)是一种从淫羊藿植物中提取的活性成分,具有调节免疫功能及改善骨代谢的作用^[25]。MA 等^[26]研究发现,OVX 大鼠经 ICA 治疗后,模型组与给药组 NFATc1 水平分别为 3.95% 和 1.56%,cathepsin K 水平分别为 3.80% 和 1.86%,RANK 水平分别为 2.21% 和 1.39%,TRAP 水平分别为 2.81% 和 1.59%,NFATc1、cathepsin K、RANK 和 TRAP 的表达均显著下降,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),这说明 ICA 可以通过抑制破骨细胞分化改善骨质,调节 OVX 大鼠的骨丢失情况。

ZHANG 等^[27]研究发现,用 ICA 干预 OVX 大鼠后,成骨相关蛋白 Runt 相关转录因子 2(Runt-related transcription factor 2,Runx 2)和 I 型胶原蛋白 $\alpha 2$ 链(collagen type I alpha 2 chain,COL1A2)水平显著提高,模型组与给药组 Runx 2 水平分别为 0.64% 和 0.99%,COL1A2 水平分别为 0.35% 和 0.64%,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),但 ICA 不影响血清中雌二醇表达和子宫指数,说明 ICA 可以通过骨保护素/核因子- κ B 受体活化因子配体信号轴促进 OVX 大鼠的骨折愈合,改善 OVX 大鼠骨质。

益母碱(Leonurine)是从中药益母草中提取出的盐酸盐合物,具有活血化瘀、利水消肿的作用。ZHAO 等^[28]研究发现,益母碱干预大鼠骨髓中分离培养的大鼠骨髓间充质干细胞(rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells,rBMSCs)后可以促进 rBMSCs 增殖和成骨分化,同时 rBMSCs 中自噬相关蛋白 5(autophagy related 5,Atg5)、Atg7 和微管相关蛋白 1A/1B-轻链 3(microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3,LC3)的 mRNA 和蛋白表达水平均明显上调,缓解了 rBMSCs 的自噬,表明了益母草可以激活 rBMSCs 中的 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,促进 rBMSCs 向成骨细胞分化,从而发挥治疗骨质疏松的作用。

仙茅苷(Curculigoside,CUR)是中药仙茅中提取出的天然化学产物,具有抗炎、抗氧化和抗骨质疏松的作用。ZHANG 等^[29]研究发现铁过载小鼠模型及 MC3T3-E1 成骨细胞系经 CUR 干预后其叉头样转录因子 O1(forkhead box O1,FoxO1)和核因子 E2 相关因子(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)水平显著上调,模型组与给药组 FoxO1 水平分别为 0.39% 和 0.53%,p53 水平分别为 0.90% 和 2.43%,Nrf2 水平和 FoxO1 磷酸化水平显著下调,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),促进 FoxO1 核转位,表明了 CUR 通过抗氧化和抑制过量铁诱导的 Akt-FoxO1 通路的磷酸化来防止过量铁诱导的小鼠和细胞的骨丢失,能够明显缓解由铁过载引起的氧化应激诱导的骨丢失,从而发挥治疗原发性骨质疏松症的作用。

3 中药复方治疗 PMOP

六味地黄丸治疗 PMOP 已有悠久的历史,其主要功效为滋阴补肾。LIANG 等^[30]研究发现,OVX 大鼠经六味地黄丸治疗后,p53、p21 的相对蛋白表达水平显著下降,模型组、低剂量组和高剂量组 p53 水平分别为 2.84%、2.57% 和 1.57%,p21 水平分别

为 3.41%、2.61% 和 1.81%，同时自噬相关蛋白 LC3、自噬相关蛋白 Beclin-1 (Beclin-1 autophagy related 1, Beclin-1) 和 Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 的表达均明显上调，在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)，且提高了细胞活力和细胞周期，表明六味地黄丸可通过 YAP-自噬轴延缓骨髓间充质干细胞衰老，从而改善骨质疏松症。

强骨饮是由传统名药补肾活血汤化裁而来，WEN 等^[31]研究发现 OVX 大鼠经强骨饮干预后，脂肪酸结合蛋白 4 (fatty acid binding protein 4, FABP 4) 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ) 的表达明显下调，此外，强骨饮还可以通过下调 p38 的表达来防止脂肪积聚，表明强骨饮可通过抑制脂肪聚积来改善骨质疏松。

FENG 等^[32]研究发现，OVX 大鼠经左归丸干预后，大鼠血清中 β -交联端肽 (β -CrossLaps, β -CTX) 和 BALP 水平显著降低，模型组、低剂量组和高剂量组 β -CTX 水平分别为 0.70%、0.54% 和 0.54%，BALP 水平分别为 0.49%、0.21% 和 0.21%，在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)，骨密度和骨强度明显提升。此外蛋白表达显著增加，表明左归丸可通过上调白细胞介素-8 (C-X-C motif chemokine ligand 8, CXCL 8)、肾上腺素能 α -2A 受体 (adrenergic α -2A receptor, ADRA 2A)、C-C 基序趋化因子受体 2 (chemokine receptor 2, CCR 2) 在骨组织的表达来抑制骨丢失，从而治疗 PMOP。

LUO 等^[35]研究发现，OVX 大鼠及骨髓间充质干细胞经加味阳和汤干预后，骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein 2, BMP2)、p-SMAD1/5/8 和下游成骨相关标志物 [Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, RUNX2)、骨钙素 (osteocalcin, OCN)] 的蛋白表达均显著升高，骨髓间充质干细胞干预后模型组与中剂量组 BMP2 表达水平分别为 0.38% 和 0.86%，p-SMAD1/5/8 表达水平分别为 0.16% 和 0.65%，RUNX2 表达水平分别为 0.36% 和 0.97%，OCN 表达水平分别为 0.53% 和 0.75%，而成脂相关标志物 PPAR α 的相对蛋白表达水平显著下降，PPAR α 表达水平分别为 1.43% 和 0.95%，在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)；同时体内实验表明，OVX 诱导的 SD 大鼠 OP 表型包括骨密度和微观结构受损、骨代谢异常和 MSC 分化电位受损情况明显缓解，表明了加味阳和汤药物含药血清和药物直

接干预激活了 BMP-SMAD 信号通路，促进了 BMSCs 的成骨分化，抑制了其成脂分化，从而发挥治疗 PMOP 的作用。

彭利平等^[33]研究发现，仙灵骨葆胶囊联合金天格胶囊治疗 PMOP 患者，试验组和对照组的改善率分别为 87.30% 和 71.43%，试验组疗效优于对照组，试验组的骨密度、骨代谢、骨硬化蛋白等指标均得到不同程度改善。张申尧等^[34]研究发现，用红景天苷煎剂 20 g *q.d.*，治疗骨质疏松症患者，3 个月后试验组和对照组患者的活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 分别为 (415.27 ± 89.61) 和 (784.59 ± 106.84) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，股骨骨密度 (bone mineral density, BMD) 指数分别为 (0.87 ± 0.04) 和 (0.77 ± 0.04) $\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$ ，腰椎 BMD 指数分别为 (0.99 ± 0.04) 和 (0.86 ± 0.02) $\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$ ，在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)，表明红景天苷能够调控 HIF-1 α 介导的自噬从而抵抗骨细胞凋亡，发挥改善骨质疏松的作用。

ZENG 等^[36]研究发现，右归饮干预 OVX 大鼠模型经后，显著降低了 OVX 小鼠的骨丢失，抑制破骨细胞的增加和成骨细胞的减少，显著下调了 p-p65 和 NFATc1 蛋白的表达水平，模型组与给药组 p-p65 表达水平分别为 0.42% 和 0.23%，NFATc1 表达水平分别为 0.75% 和 0.24%，IKBa 表达水平分别为 0.47% 和 0.61%，显著上调了核因子 κ B 抑制因子 α (NF- κ B inhibitor α , IKB α) 的表达，在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)，表明了右归饮通过抑制 NF- κ B 通路抑制 RANKL 诱导的破骨细胞形成治疗 PMOP。

4 讨论

随着全球人口老龄化的趋势日益严重，骨质疏松症的发病率在逐年增加，给社会经济带来了沉重的负担。绝经后的女性由于特殊的生理条件，更容易患上这种疾病。目前，使用的药物有许多潜在的药物不良反应。有些甚至会引起严重的并发症。如临床上 PMOP 首选药物是双膦酸盐类药物，这可能会引起胃肠道药物不良反应，此外快速静脉给药可能会引起肾毒性。本文综述了近年来中医治疗 PMOP 的文章，发现中药单体化合物和复方对 PMOP 的疗效十分可观，同时中医药治疗 PMOP 的机制是通过系统性、多环节、多途径的调控来实现的。综上所述，淫羊藿苷、葛根素等中药单体和复方可以通过不同的机制对 PMOP 有显著的治疗作用，上述体内和体外研究均显示，中医药针对不同

的骨代谢途径具有抗骨质疏松作用,不仅可以恢复骨骼微结构,增强骨量,促进骨骼的自我修复功能,还可以减轻骨质疏松所引起的疼痛等其他症状,是一种更安全、更有效的干预方法。除恢复成骨细胞和破骨细胞之间的平衡外,经过大量的体内外实验验证,中医药还具有抑制脂肪细胞分化、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、免疫调节和雌激素调解功能。

中医药防治 PMOP 的方法多种多样,不仅限于中药单体化合物和复方,还包括中药贴片、热敷等手段。此外,针灸、按摩、传统运动等,也可用于预防性保健或治疗。同时,中医药还可与相关西药联合发挥治疗作用,有助于扩大治疗范围。但目前的体内外研究大多样本量小,治疗时间短,分析的生物标志物也各不相同,其疗效有待更进一步探究。在今后的研究中,应借助现代先进的医学手段更好地了解用于治疗 PMOP 的中药单体及其有效成分,并为开发更有效的抗骨质疏松药物提供有用的信息。

参考文献:

- [1] ARCEO - MENDOZA R M, CAMACHO P M. Postmenopausal osteoporosis: Latest guidelines [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2021, 50(2): 167—178.
- [2] WALKER M D, SHANE E. Postmenopausal osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(21): 1979—1991.
- [3] QU L, ZUO X, YU J, et al. Association of inflammatory markers with all - cause mortality and cardiovascular mortality in postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia [J/OL]. *BMC Womens Health*, 2023, 23(1): 487. 2023 - 09 - 14 [2024 - 09 - 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37705033/>.
- [4] AYERS C, KANSAGARA D, LAZUR B, et al. Effectiveness and safety of treatments to prevent fractures in people with low bone mass or primary osteoporosis: A living systematic review and network Meta - analysis for the American college of physicians [J]. *Ann Intern Med*, 2023, 176(2): 182—195.
- [5] QI L, GUO W W, DONG H X, et al. Narrative review of traditional chinese medicine in the treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2024, 27(15): 2162—2169.
- [6] AN H, ZHAO J, WANG J, et al. Comparison of efficacy and safety of Chinese patent medicine in the treatment of postmenopausal osteoporosis: A protocol for systematic review and network Meta - analysis [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(42): e22734. 2020 - 10 - 16 [2024 - 09 - 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33080732/>.
- [7] 程渊, 张良童, 谢兴文, 等. 中药萆类化合物干预骨质疏松症的研究现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(21): 3201—3205.
- [8] TIAN S, SONG Y, SONG J, et al. Postmenopausal osteoporosis: A bioinformatics - integrated experimental study the pathogenesis [J]. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 2023, 39(2): 1088—1106.
- [9] CHEN Y, XIAO H, TENG F, et al. IL - 16 mediates the effect of circulating metabolites on postmenopausal osteoporosis: A two - step, multivariable mendelian randomization study [J]. *Biol Res Nurs*, 2025, 27(1): 91—100.
- [10] CUI Y, LV B, LI Z, et al. Bone - targeted biomimetic nanogels re - establish osteoblast/osteoclast balance to treat postmenopausal osteoporosis [J/OL]. *Small (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, 2023: e2303494. 2024 - 02 - 20 [2024 - 09 - 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37794621/>.
- [11] MANSON J E, CRANDALL C J, ROSSOUW J E, et al. The women's health initiative randomized trials and clinical practice: A review [J]. *JAMA*, 2024, 331(20): 1748—1760.
- [12] LI J, CHEN X, LU L, et al. The relationship between bone marrow adipose tissue and bone metabolism in postmenopausal osteoporosis [J/OL]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2020, 52: 88—98. 2020 - 02 - 10 [2024 - 09 - 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32081538/>.
- [13] AMROODI M N, MAGHSOUDLOO M, AMIRI S, et al. Unraveling the molecular and immunological landscape: Exploring signaling pathways in osteoporosis [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 177: 116954. 2024 - 06 - 20 [2024 - 09 - 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38906027/>.
- [14] PATEL D, WAIRKAR S. Bone regeneration in osteoporosis: Opportunities and challenges [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2023, 13(2): 419—432.
- [15] ZHANG L, ZENG F, JIANG M, et al. Roles of osteoprotegerin in endocrine and metabolic disorders through receptor activator of nuclear factor kappa - B ligand/receptor activator of nuclear factor kappa - B signaling [J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 1005681. 2022 - 11 - 03 [2024 - 09 - 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36407115/>.
- [16] VLASHI R, ZHANG X, WU M, et al. Wnt signaling: Essential roles in osteoblast differentiation, bone metabolism and therapeutic implications for bone and skeletal disorders [J]. *Genes Dis*, 2023, 10(4): 1291—1317.
- [17] ZHOU B, LIN W, LONG Y, et al. Notch signaling pathway: Architecture, disease, and therapeutics [J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 95. 2022 - 03 - 24 [2024 - 09 - 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35332121/>.
- [18] YANG C, REN J, LI B, et al. Identification of gene biomarkers in patients with postmenopausal osteoporosis [J]. *Molecular medicine reports*, 2019, 19(2): 1065—1073.
- [19] TAN D, TSENG H H L, ZHONG Z, et al. Glycyrrhizic acid and its derivatives: Promising Candidates for the management of type 2 diabetes mellitus and its complications [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19). 2022 - 09 - 20 [2024 - 09 - 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36232291/>.
- [20] YIN Z, ZHU W, WU Q, et al. Glycyrrhizic acid suppresses osteoclast differentiation and postmenopausal osteoporosis by modulating the NF - κ B, ERK, and JNK signaling pathways [J/OL]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 859: 172550. 2019 - 09 - 15 [2024 - 09 - 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32081538/>.

- pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/31323222/.
- [21] TANG Y, LV X L, BAO Y Z, *et al.* Glycyrrhizin improves bone metabolism in ovariectomized mice *via* inactivating NF- κ B signaling [J]. *Climacteric*, 2021, 24(3): 253–260.
- [22] WANG S, ZHANG S, WANG S, *et al.* A comprehensive review on Pueraria: Insights on its chemistry and medicinal value [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110734. 2020-09-15 [2024-09-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32942158/>
- [23] QIU Z, LI L, HUANG Y, *et al.* Puerarin specifically disrupts osteoclast activation *via* blocking integrin- β 3 Pyk2/Src/Cbl signaling pathway [J/OL]. *J Orthop Translat*, 2022, 33: 55–69. 2022-02-16 [2024-09-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35228997/>.
- [24] ZHAO X, ZHOU J, LIU Y, *et al.* Puerarin alleviates osteoporosis in rats by targeting the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Biomol Biomed*, 2024, 24(6): 1651–1661
- [25] YONG E L, CHEONG W F, HUANG Z, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to examine the safety, pharmacokinetics and effects of Epimedium prenylflavonoids, on bone specific alkaline phosphatase and the osteoclast adaptor protein TRAF6 in post-menopausal women [J/OL]. *Phytomedicine*, 2021, 91: 153680. 2021-07-15 [2024-09-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34352588/>.
- [26] MA M, FAN A Y, LIU Z, *et al.* Baohuoside I inhibits osteoclastogenesis and protects against ovariectomy-induced bone loss [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 874952. 2022-04-27 [2024-09-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35571086/>.
- [27] ZHANG Y, HAN B, WEI Y, *et al.* Icaritin promotes fracture healing in ovariectomized rats [J/OL]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e924554. 2020-04-28 [2024-09-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32342947/>.
- [28] ZHAO B, PENG Q, POON E H L, *et al.* Leonurine promotes the osteoblast differentiation of rat BMSCs by activation of autophagy *via* the PI3K/Akt/mTOR pathway [J/OL]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 615191. 2021-02-23 [2024-09-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33708763/>.
- [29] ZHANG Q, ZHAO L, SHEN Y, *et al.* Curculigioside protects against excess-iron-induced bone loss by attenuating Akt-FoxO1-dependent oxidative damage to mice and osteoblastic MC3T3-E1 cells [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 9281481. 2019-12-17 [2024-09-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31949885/>.
- [30] LIANG B, CHEN X, LI M, *et al.* Liuwei Dihuang pills attenuate ovariectomy-induced bone loss by alleviating bone marrow mesenchymal stem cell (BMSC) senescence *via* the Yes-associated protein (YAP)-autophagy axis [J]. *Pharm Biol*, 2024, 62(1): 42–52.
- [31] WEN J, BAO Z, LI L, *et al.* Qiangguin inhibited fat accumulation in OVX mice through the p38 MAPK signaling pathway to achieve anti-osteoporosis effects [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114122. 2022-12-23 [2024-09-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36566522/>.
- [32] FENG Y C, LIU Y L, DANG X, *et al.* Exploring the multicomponent synergy mechanism of Zuogui Wan on postmenopausal osteoporosis by a systems pharmacology strategy [J]. *J Tradit Chin Med*, 2024, 44(3): 489–495.
- [33] 彭利平, 辜志昌. 仙灵骨葆胶囊联合金天格胶囊治疗原发性骨质疏松症患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(12): 1723–1727.
- [34] 张申尧, 董克芳, 王凡. 红景天苷抵抗骨细胞凋亡的作用和对绝经后骨质疏松患者的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(22): 3624–3629.
- [35] LUO Y, XIA H, WANG J, *et al.* Jiawei Yanghe decoction regulates bone-lipid balance through the BMP-SMAD signaling pathway to promote osteogenic differentiation of bone mesenchymal stem cells [J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 2885419. 2022-06-20 [2024-09-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35769158/>.
- [36] ZENG Q, XU R, LING H, *et al.* N-Butanol extract of modified You-Gui-Yin attenuates osteoclastogenesis and ameliorates osteoporosis by inhibiting RANKL-Mediated NF- κ B signaling [J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 925848. 2022-06-24 [2024-09-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35813633/>.

(收稿日期 2024-11-12)