DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.02.015

青娥丸调控骨代谢治疗骨质疏松的研究进展

马熙蘭[1,2],袁立夫[2],戚晓楠[3],赵佳萱[2],柴忠[2],张健[2],梁旭[2],王世轩[2]
(1.辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110847;2.辽宁省中医药研究院,辽宁中医药大学附属第二医院,辽宁 沈阳 110034;3.辽宁中医药大学附属医院,辽宁 沈阳 110032)

摘要:骨质疏松症(osteoporosis,OP)病因复杂,且发病率呈上升趋势,延误治疗会增加骨折等风险。青娥丸为治疗肾虚腰痛良方,其组方味少效专,具有温补肾阳、固精养血、补肝益肾、强筋壮骨的功效。现代药理学研究表明,方中杜仲、补骨脂、核桃仁和大蒜均具有治疗OP的作用。青娥丸作为中药复方,具有"多组分、多靶点"的特点,针对OP的治疗,能发挥雌激素样作用、促进骨形成、抑制骨吸收、影响肠道菌群和抑制铁死亡等。临床研究显示青娥丸可改善OP的临床症状。从青娥丸各味药的药理作用机制,整体药理学作用机制以及临床研究方面,阐述了青娥丸在OP研究中对于骨代谢的调控作用及研究现状,以期本方能为治疗OP药物的研发以及科学认识、传承和发展中医药提供参考和借鉴。

关键词:青娥丸;骨质疏松;骨代谢;作用机制
中图分类号:R274 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)02-0080-05

Research Progress of Qing'e Pill(青娥丸) in Regulating Bone Metabolism to Treat Osteoporosis

MA Xilan[1,2],YUAN Lifu[2],QI Xiaonan[3],ZHAO Jiaxuan[2],CHAI Zhong[2],ZHANG Jian[2],LIANG Xu[2],WANG Shixuan[2]
(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine,Shenyang 110847,Liaoning,China;
2. Liaoning Academy of Traditional Chinese Medicine,The Second Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine,Shenyang 110034,Liaoning,China;
3. The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine,Shenyang 110032,Liaoning,China)

Abstract:Osteoporosis(OP) has complex etiology and its incidence is on the rise. Delayed treatment will increase the risk of fractures and other complications. Qing'e Pill(青娥丸) is an effective prescription for treating kidney-deficiency low back pain. Its formulation has few ingredients but specific effects,with the functions of warming and tonifying kidney Yang,securing the essence and nourishing blood,tonifying liver and kidney,and strengthening muscles and bones. Modern pharmacological studies have shown that Duzhong(Eucommiae Cortex),Buguzhi(Psoraleae Fructus),Hetaoren(Juglandis Semen) and Dasuan(Allii Sativi Bulbus) in the prescription all have the effect of treating OP. As a traditional Chinese medicine compound,Qing'e Pill has the characteristics of "multi-component and multi-target". For the treatment of OP,it can exert the estrogen-like effects,promote the bone formation,inhibit the bone resorption,affect the intestinal flora and inhibit the ferroptosis. Clinical studies have shown that Qing'e Pill can improve the clinical symptoms of OP. This article elaborated on the regulatory effect and research status of Qing'e Pill on bone metabolism in OP research from the aspects of the pharmacological mechanism of each ingredient of Qing'e Pill,the overall pharmacological mechanism and clinical research,in order to provide reference for the research and development of anti-osteoporosis drugs and the scientific understanding,inheritance and development of traditional Chinese medicine.

Keywords:Qing'e Pill(青娥丸);osteoporosis;bone metabolism;mechanism of action

骨质疏松症(osteoporosis,OP)是一种代谢性骨病,主要影响绝经后女性和老年男性,其特征是骨微结构受损,骨骼变得脆弱,伴随骨折风险增加[1]。OP在我国50岁以上人群中日益突出,尤其在中老年女性中,这一问题显得尤为严峻,女性患病率高达32.1%,显著高于其他国家,同时我国存在低骨量人群基数大,居民对OP认识不足的问题[2]。OP的病因受内分泌因素、遗传因素、营养状况、物理因素,生活方式、心理因素等多方面影响[3],属中医"骨痿""骨枯""骨极"范畴,其根本病机为肾气虚弱,脾胃生化无力、五脏虚损、瘀血或感受外邪均可以导致肾虚而引起OP[4]。

青娥丸载于《太平惠民和剂局方》,包含杜仲(盐炒)480 g,补骨脂(盐炒)240 g,核桃仁(炒)150 g和大蒜120 g,需将上述药材研磨成细末,用蒜膏制成药丸。青娥丸具有补肾强腰之

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(82305275);国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函〔2022〕75号);辽宁省科技计划联合计划项目(自然科学基金-面上项目)(2024-MSLH-258);辽宁中医药大学附属第二医院育苗工程项目(2023-LZYY-1-01)
作者简介:马熙蘭(1994-),男,辽宁沈阳人,主治医师,博士在读,研究方向:中医药防治骨与关节疾病。
通讯作者:王世轩(1963-),男,辽宁桓仁人,教授、主任医师,博士研究生导师,博士,研究方向:中医药防治骨与关节疾病。E-mail:wangshixuan99@126.com。
梁旭(1973-),男,辽宁沈阳人,教授、主任医师,学士,研究方向:颈肩腰腿痛和脊柱相关性疾病。E-mail:1941818695@qq.com。

效,用于肾虚乏力、腰膝酸软、下肢萎废不用的治疗,可改善 OP 的临床症状[5]。方中杜仲为君药,其性甘温,入肝肾经,《神农本草经》载:"主腰脊痛,补中益精气,坚筋骨",适用于肾虚所导致的腰膝酸软等症。补骨脂为臣药,有温补肾阳、固精养血的功效,二者协同,既填补肾精以充养骨髓,又振奋肾阳以温煦骨骼,能够振奋肾气,推动气血的流通,从而滋养骨骼[6]。搭配核桃仁甘润养血,防温燥伤阴,大蒜辛温通络,行滞散寒,破补药之壅塞,使得青娥丸整体配伍起到补肾强骨、温阳益气、润燥养血之功。

本文系统阐述青娥丸治疗 OP 中对于骨代谢影响的最新研究进展,深入探讨青娥丸方中各味药及整体的药理学机制及临床应用,并总结现存不足提出针对性解决方案。

1 青娥丸各味药的药理作用机制

1.1 杜仲 杜仲含有杜仲多糖、黄酮类化合物、环烯醚萜类化合物等多种成分,具有调节菌群结构、抗氧化、促进骨代谢、预防骨丢失等功效[7]。杜仲多糖可通过调节菌群结构(如增加产短链脂肪酸菌属)改善宿主代谢,减少氧化应激,并能激活核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2 related factor 2,NRF2)抗氧化通路,促进成骨细胞分化,抑制破骨细胞活性,从而治疗糖皮质激素诱导的 OP[8]。黄酮类化合物(紫云英苷和黄芩素)能够显著核因子 κB 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor - κb ligand,RANKL)表达,上调骨保护素(osteoprotegerin,OPG),提高 OPG/RANKL 比值,抑制破骨细胞生成,同时通过上调成骨细胞特异性转录因子(osterix,OSX),激活骨形态发生蛋白 2(bone morphogenetic protein 2,BMP2)/Sma 和 Mad 相关蛋白(sma - and mad - related protein,SMADS)/msh 同源框 2(msh - homebox2,MSX2)通路,对 MC3T3 - E1 Subclone 14 成骨细胞起到促进增殖的作用,从而发挥抗 OP 的作用[9]。环烯醚萜类化合物京尼平苷通过下调微小 RNA - 214(microRNA - 214,MIR - 214)解除其对 Wnt/β - 连环蛋白(beta catenin,β - CATENIN)通路的抑制,进而显著促进成骨细胞 MC3T3 - E1 的增殖与分化[10]。杜仲总木脂素通过上调 OPG、抑制 RANKL 表达,改善卵巢切除(ovariectomized,OVX)大鼠骨密度、微结构及生物力学性能,并促进成骨细胞分化与矿化,更好预防 OVX 大鼠的骨丢失[11]。

1.2 补骨脂 补骨脂含有补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂酚等多种活性成分,具有雌激素样作用、抗炎和抗氧化功能,并能够影响多种信号通路发挥作用[12]。补骨脂素通过细胞外信号调节激酶(extracellular signal - regulated kinase,ERK)/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen - activated protein kinase,MAPK)、c - Jun 氨基末端激酶(c - jun n - terminal kinase,JNK)/MAPK、p38/MAPK 和核因子 - κB(nuclear factor - κb,NF - κB)通路途径提升细胞内 BMP - 2 表达,诱导碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)激活,促进成骨细胞增殖[13],同时促进葡萄糖转运蛋白 3(glucose transporter 3,GLUT3)表达,驱动成骨细胞增殖[14]。补骨脂素和补骨脂酚通过抑制蛋白激酶 B(protein kinase B,Akt)和激活蛋白(activator protein,AP) - 1 通路的激活,改善巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony - stimulating factor,M - CSF)和 RANKL 诱导的破骨细胞分化与骨吸收,从而发挥抗 OP 作用[15]。异补骨脂素作为一种植物激素,能通过激活 BMP2/糖尿病性骨质疏松症 Runt 相关转录因子 2(runt - related transcription factor 2,Runx2)/OSX 信号通路促进成骨细胞增殖与分化[16]。异补骨脂素通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator - activated receptor,PPAR) - γ/轴抑制蛋白(axis inhibition protein,Axin)2 信号并激活 Wnt/β - catenin 通路,显著改善地塞米松诱导的 OVX 大鼠模型骨代谢[17]。LIU X 等[18]的实验显示,补骨脂乙素可使 RANKL 诱导产生的微小核糖核酸 193 - 3p 表达水平降低,同时能对 NF - κB 通路起到有效的抑制作用。在此影响下,RANKL 诱导生成的破骨细胞数量明显减少,骨吸收进程也因此受到抑制。这充分说明补骨脂乙素能够通过对 RANKL 相关机制进行调控,有效抑制骨吸收,在防治 OP 方面展现出了一定的潜力。补骨脂异黄酮[19]通过激活双重通路(Wnt/β - catenin 和雌激素受体信号通路),上调 Runx2、OSX 等成骨关键因子,调节 OPG/RANKL 平衡,并增强线粒体能量代谢,显著促进成骨细胞分化与矿化。补骨脂二氢黄酮甲醚多通路抑制破骨细胞分化:补骨脂二氢黄酮甲醚通过阻断 p65 核转位,抑制 NF - κB 通路,抑制破骨细胞分化基因表达;通过抑制磷脂酰肌醇 3 - 激酶(phosphatidylinositide 3 - kinases,PI3K)/Akt 信号通路,抑制细胞存活和迁移;抑制 MAPK 信号通路,从而减少破骨细胞前体分化和骨吸收酶表达[20]。

1.3 核桃仁 核桃仁具有抗氧化、抗菌等多种作用,能减少 OP 的发病率[21]。其重要成分核桃仁油及脱脂提取物通过阻滞细胞分裂 G0/G1 期,减少分化压力,增加了间充质干细胞的增殖;亦能通过激活 NRF2/血红素氧合酶(heme oxygenase,HO) - 1,提升超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、过氧化氢酶(catalase,CAT)活性改善抗氧化状态;通过调控 B 淋巴细胞瘤 - 2 基因(B - cell lymphoma - 2,BCL2)/BCL2 关联 X 蛋白(bcl2 - associated X protein,Bax)平衡,抑制 NF - κB 炎症通路以抗凋亡与抗炎,多途径共同起到治疗 OP 的作用[22]。

1.4 大蒜 大蒜主要有效成分是大蒜素,具有抗炎、抗氧化及抑制骨破坏等功效[23]。大蒜素能通过抑制尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 1(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 1,NOX1)清除活性氧(reactive oxygen species,ROS)和阻断活化 T 细胞核因子 2(nuclear factors of activated T cells 2,NFATC)信号通路,抑制破骨细胞生成[24]。大蒜中提取物能通过 NF - κB - NFATC 信号通路抑制破骨细胞生成,从而减轻炎性骨溶解[25]。

青娥丸中各味药的药理作用机制见表 1。

2 青娥丸的药理学作用机制

维持骨的代谢平衡对 OP 的治疗起到重要作用,青娥丸作为中药复方具有"多组分、多靶点"的作用[26]。

2.1 雌激素样作用 绝经后女性体内雌激素水平下降,会增强破骨细胞的再吸收活性,然而成骨细胞的活性却未随之提升,打破了正常的骨平衡,常会引起骨密度减少和骨折风险的显著增加[27]。王晓燕等[28]研究阐明,青娥丸可升高去势大鼠的雌激素水平,发挥雌激素样作用。XIONG J L 等[29]通过体外实验验证该效应主要通过激活雌激素受体 α(estrogen receptor alpha,ERα)和雌激素受体 β(estrogen receptor beta,ERβ)介导。表明青娥丸中植物雌激素成分能够通过基因调控来模拟

表 1 青娥丸各味药的药理作用机制

中药	主要有效成分	作用机制	参考文献
杜仲	杜仲多糖	调节肠道菌群,激活 Nrf2 抗氧化通路,促进成骨细胞分化,抑制破骨细胞活性,改善骨密度及微结构。	[8]
	黄酮类化合物	抑制 RANKL 表达,上调 OPG,调节 OPG/RANKL 比值;激活 BMP2/Smads/Msx2 通路,促进 MC3T3 - E1 成骨细胞增殖。	[9]
	环烯醚萜类	下调 miR - 214,解除对 Wnt/β - catenin 通路的抑制,促进成骨细胞 MC3T3 - E1 增殖与分化。	[10]
	总木脂素	上调 OPG、抑制 RANKL 表达,改善 OVX 大鼠骨密度及微结构,促进成骨细胞矿化。	[11]
补骨脂	补骨脂素	通过 ERα/ERβ 途径模拟雌激素效应;抑制 Akt/AP - 1 通路,减少 M - CSF 和 RANKL 诱导的破骨细胞分化与骨吸收。	[13 - 14]
	补骨脂酚	激活 Wnt/β - catenin 通路,促进成骨细胞分化;抑制 Akt/AP - 1 通路,改善破骨细胞活性。	[15]
	异补骨脂素	调控 PPAR - γ/Axin2 通路抑制氧化应激,上调 SOD/GSH - Px 活性;激活 BMP2/Runx2/OSX 通路促进成骨细胞增殖与分化。	[16 - 17]
	补骨脂乙素	抑制 miR - 193 - 3p 表达,阻断 NF - κB 通路,减少 RANKL 诱导的破骨细胞生成。	[18]
	补骨脂异黄酮	激活 Wnt/β - catenin 和雌激素受体信号通路,上调 Runx2、OSX 等成骨关键因子,调节 OPG/RANKL 平衡,显著促进成骨细胞分化与矿化	[19]
	补骨脂二氢黄酮甲醚	阻断 NF - κB、PI3K/Akt、MAPK 信号通路(抑制 p65 核转位、Akt 磷酸化),减少破骨细胞分化基因表达。	[20]
核桃仁	核桃仁提取物	阻滞 G0/G1 期细胞分裂,促进间充质干细胞增殖;激活 NRF2/HO - 1 通路,提升 SOD、CAT 活性;调控 Bcl2/Bax 平衡,抑制炎症。	[22]
大蒜	大蒜素	抑制 NOX1 清除 ROS,阻断 NFATC 信号通路,抑制破骨细胞生成。	[24]
	大蒜提取物	通过 NF - κB - NFATc 通路抑制破骨细胞生成,减轻炎性骨溶解。	[25]

动物雌激素的作用,以达到治疗 OP 的疗效。

2.2 促进骨形成 在骨重塑过程中,成骨细胞作为关键的骨形成细胞,与骨骼的生长密切相关,成骨细胞的分化在骨形成过程中起重要作用[30]。翁泽斌等[31]通过体外实验证明青娥丸能够促进成骨细胞的分化和矿化。同时青娥丸能有效改善去卵巢小鼠松质骨微结构,上调 β - catenin 的表达[32]。饶艳玲等[33]进一步证明了青娥丸可以通过调控 Wnt/β - catenin 通路,上调 Runx2、低密度脂蛋白受体相关蛋白 5(low density lipoprotein receptor - related protein 5,LRP5)和 α1 - Ⅰ型胶原基因(collagen,type Ⅰ,alpha 1,COL1A1)的表达,使糖原合成酶激酶(glycogen synthase kinase,GSK) - 3β 表达下调,以缓解小鼠骨微结构和骨密度受损情况。

2.3 抑制骨吸收 OP 的发生常伴随着骨吸收加剧,而破骨细胞在骨重建这一过程中发挥重要作用。王柄棋等[34]发现青娥方能够降低血清中基质金属蛋白酶 9(matrix metallopeptidase 9,MMP - 9)、组织蛋白酶 K 和抗酒石酸酸性磷酸酶 5b(tartrate - resistant acid phosphatase 5b,TRACP 5b)的水平,进而抑制破骨细胞的功能,减少对骨基质的吸收与破坏,发挥保护骨骼和增强骨质的作用。一项 meta 分析表明[35],青娥丸可能降低 β - 胶原交联(beta crosslaps,β - CTX)水平,但对Ⅰ型前胶原氨基端原肽(procollagen in - terminal propeptide,PINP)、25 - 羟维生素 D 和雌二醇水平没有显著影响。戴燚等[36]的研究证实,青娥丸不仅能够抵抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)的作用,还能够促使大鼠骨肉瘤成骨样细胞 UMR106 从 G0 ~ G1 期的凋亡状态中恢复,并迅速进入下一细胞周期。这一过程加速了 DNA 的复制,从而促进了细胞分裂,增加了细胞数量,进而增强了成骨作用并提高了骨量,此外,当加入基质金属蛋白酶 2(matrix metallopeptidase 2,MMP - 2)时,青娥丸还能够显著下调 EGFR - ERK2 - bcl2 相关死亡促进因子(bcl2 - associated agonist of cell death,BAD)信号通路的蛋白表达,抑制成骨细胞凋亡。

2.4 改善肠道菌群 肠道微生物通过多种机制影响 OP,包括营养吸收、免疫调节和肠脑轴[37]。ZHENG X Q 等[38]的研究表明肠道菌群在 OP 中的作用具有疾病特异性,即绝经后骨质疏松的骨丢失依赖肠道菌群,而老年性骨质疏松的骨丢失与肠道菌群无关。XIE H 等[39]通过结合 RNA 测序和代谢组学分析去卵巢大鼠模型,揭示了青娥丸调节肠道菌群改善 OP 的多重机制。研究发现,OVX 大鼠肠道菌群显著失调,表现为厚壁菌门丰度升高、疣微菌门丰度降低,且厚壁菌门/疣微菌门比值增加,而青娥丸干预后显著逆转上述失衡,恢复菌群多样性。进一步分析显示,青娥丸可特异性上调益生菌如乳酸菌和嗜黏蛋白阿克曼菌的丰度,这两类菌群与骨密度和骨小梁数量呈正相关,并通过增强肠道屏障功能减少炎症因子释放。此外,短链脂肪酸如丙酸和丁酸抑制破骨细胞分化,减少骨吸收,青娥丸则显著提高肠道中乙酸、丙酸和丁酸的含量,其中丁酸可通过激活维生素 D 受体促进钙吸收,丙酸则通过抑制 NFATc1 信号通路抑制破骨细胞分化。代谢组学分析进一步表明,青娥丸通过调节胆汁酸代谢、甘油磷脂代谢及花生四烯酸代谢等通路,降低 OVX 大鼠血清促炎因子 TNF - α 和白细胞介素(interleukin,IL) - 6 水平,减轻系统性炎症对骨代谢的负面影响。这些结果提示,青娥丸通过重塑肠道菌群结构、调控 SCFAs 代谢及抑制炎症反应,形成“肠 - 骨轴”多靶点调控网络,多角度共同改善 OP 症状。

2.5 抑制铁死亡 铁死亡是一种铁依赖性的细胞死亡方式,与 OP 密切相关。HAO J 等[40]通过网络药理学结合体外实验验证,揭示了青娥丸抑制成骨细胞铁死亡的分子机制。青娥丸通过调控蛋白质激酶(ataxia - telangiectasia mutated,ATM)和 PI3K/AKT 通路,抑制铁死亡关键标志物 4 - 羟基壬烯酸(4 - hydroxynonenal,4 - HNE)的表达,同时上调谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathion peroxidase 4,GPX4)和胱氨酸/谷氨酸逆向转运体的蛋白水平,能够减轻氧化应激并保护成骨细胞存活,促进成骨分化,从而治疗 OP,为原发性骨质疏松的治疗提供了新机制依据。

青娥丸的药理学作用机制见表 2。

3 青娥丸治疗 OP 的临床应用

青娥丸在临床研究中具有重要价值。卞庆来等[41]对 48 例肾虚血瘀型绝经后 OP 患者采用随机数字表法将其均分为两组,治疗组口服青娥丸,对照组口服青娥丸模拟剂,在治疗 24 周后,治疗组的有效率为 75.00%,对照组的有效率为 29.17%,同时青娥丸能减低血清 β - CTX 水平以抑制骨吸收,有效减轻疼痛等临床症状。黄海卫等[42]将 60 例肾虚血瘀型绝经后骨质疏松患者随机分为治疗组和对照组各30例,口服

表 2 青娥丸的药理学作用机制

治疗机制	具体作用	参考文献
雌激素样作用	激活 ERα 和 ERβ 介导，模拟雌激素效应，提升去势动物雌激素水平，改善骨代谢。	[28－29]
促进骨形成	激活 Wnt/β－catenin 通路，上调 Runx2、LRP5、COL1A1 表达，促进成骨细胞分化与矿化。	[31－32]
抑制骨吸收	下调 MMP－9、Cathepsin K、TRACP5b 水平；通过 EGFR－ERK2－Bad 通路抑制成骨细胞凋亡，减少破骨细胞活性。	[34,36]
改善肠道菌群	上调益生菌（如乳酸菌、嗜黏蛋白阿克曼菌），提高 SCFAs（丁酸、丙酸）水平，增强钙吸收并抑制破骨细胞分化。	[38]
抑制铁死亡	调控 ATM 和 PI3K/Akt 通路，抑制 4－HNE 表达，上调 GPX4 和 xCT 蛋白水平，减轻氧化应激保护成骨细胞。	[40]

青娥丸治疗周期为 3 个月，治疗组有效率 86.70% 优于对照组的 29.17%，证明青娥丸可显著改善患者腰背疼痛和腰膝酸软的临床症状。王欣燕等[43]将 120 例绝经后骨质疏松患者分为青娥丸组（钙片和青娥丸）、阿法骨化醇组（钙片和阿法骨化醇）和对照组（钙片），治疗周期 1 年。结果表明，青娥丸组通过调节硬化蛋白的表达，不但下调了血清 β－CTX 水平，还同时下调了骨钙素 N 端中分子片段（n－terminal mid－fragment of osteocalcin，N－MID）和 PINP 的水平，从而减少骨吸收，增加骨量和骨强度，其治疗效果与阿法骨化醇组相当。陆思成等[44]对 60 例肾阳虚型绝经后骨质疏松患者临床观察，结果显示青娥丸可明显改善症状，增强骨质强度，减少骨折的发生。

综上，青娥丸在肾虚血瘀型绝经后骨质疏松的治疗中表现出了显著的临床疗效，其疗效与传统治疗手段相比具有一定的优势。

4 总结与展望

青娥丸作为经典补肾强骨方剂，其治疗 OP 的疗效已通过多维度研究得到初步验证。青娥丸中单味药的活性成分均已被证实能够调节骨的代谢平衡：杜仲能通过多糖、黄酮等成分调节菌群与骨代谢通路，协同促进成骨、抑制破骨；补骨脂以补骨脂素等多成分激活成骨通路、抑制破骨分化，双向调节骨代谢；核桃仁通过油脂及提取物促进干细胞增殖、抗氧化抗炎，改善骨微环境：大蒜中的大蒜素通过抗炎抗氧化抑制破骨细胞，减少骨溶解。但其中部分重要有效成分如黄酮类或香豆素类化合物与 OP 疾病关键靶点及通路的具体相互作用机制尚未完全解析，多组分协同效应的分子网络也仍需深入探索。

青娥丸通过多靶点、多途径的协同作用调节 OP 中的骨代谢，在 OP 的防治中存在明显优势：其能够改善骨的代谢平衡，促进成骨分化，抑制破骨活性，改善骨密度；发挥类雌激素效应，弥补绝经后雌激素缺失，改善骨微结构；通过重塑肠道菌群，发挥抗氧化、抗炎等多途径调节 OP；抑制成骨细胞铁死亡，减轻氧化应激对成骨细胞的损伤，从而保护骨组织功能。但目前对杜仲和补骨脂的君臣协同作用，核桃仁和大蒜的佐使调和作用现代科学解释不足，缺乏基于代谢组学或蛋白组学的整体药效物质基础研究。

在临床研究中青娥丸虽可显著改善绝经后骨质疏松患者的骨密度及疼痛症状，但现有研究仍存在明显局限。首先是临床试验样本量普遍较小，且缺乏长期随访数据，需要开展多中心、大样本随机对照试验，并可尝试建立不同证型的疗效评价体系。其次是研究人群多为绝经后女性，对男性及继发性骨质疏松的研究不足，应加强性别差异研究，特别是老年男性骨质疏松的适应证探索，此外，对于青娥丸临床上联合用药研究不充分，可探索青娥丸与双膦酸盐、RANKL 抑制剂等西药的协同作用，明确联合用药的最佳方案。

基于以上存在的不足，青娥丸未来的研究方向可以考虑从“单一靶点”到“网络调控”，充分利用网络药理学结合分子动力学模拟，结合多组学技术解析“成分－靶点－通路”网络，进而更好验证黄酮类化合物、补骨脂素等核心成分对 MAPK、PI3K－AKT 等交叉通路的调控效应。在临床研究中，可设计分层 RCT 研究，针对绝经后女性、老年男性等亚群，评估青娥丸对骨密度、骨折发生率、骨代谢标志物的影响。同时注意探索青娥丸与西药的联合用药方案，降低单一药物剂量及不良反应。

综上所述，青娥丸未来研究需聚焦于多学科的融合，多组学的技术解析“成分－靶点－通路”网络，多样化的临床试验，以便青娥丸更好为临床治疗 OP 所接受，从而推动经典名方的现代化应用。

参考文献

[1] REID I R, BILLINGTON E O. Drug therapy for osteoporosis in older adults[J]. Lancet, 2022, 399(10329): 1080－1092.

[2] ANAM A K, INSOGNA K. Update on osteoporosis screening and management[J]. Med Clin North Am, 2021, 105(6): 1117－1134.

[3] CAO G, HU S Q, NING Y, et al. Traditional Chinese medicine in osteoporosis: from pathogenesis to potential activity[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1370900.

[4] 梁伟乔，钟诚，李宇明. 骨质疏松症的中医病因病机认识与治疗进展[J]. 中国骨质疏松杂志，2020，26(1)：135－139.

[5] 谢雁鸣，刘峘，姜俊杰，等. 绝经后骨质疏松症中医临床实践指南（征求意见稿）[J]. 中国中药杂志，2021，46(22)：5992－5998.

[6] 孙坤坤，韩学超，孙娜，等. 青娥丸治疗绝经后骨质疏松症的作用机制[J]. 中国骨质疏松杂志，2022，28(5)：776－780.

[7] 彭孟凡，刘保松，闫培培，等. 杜仲的化学成分、药理作用、质量控制现状及质量标志物预测分析[J]. 中国中药杂志，2025，50(4)：946－958.

[8] SONG J Y, ZHANG Y F, ZHU Y F, et al. Structural characterization and anti－osteoporosis effects of polysaccharide purified from *Eucommia ulmoides* Oliver cortex based on its modulation on bone metabolism[J]. Carbohydr Polym, 2023, 306: 120601.

[9] 兰波，刘亭，谢玉敏，等. 两种杜仲黄酮类化合物对成骨细胞 OPG/RANKL 及成骨相关转录因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2014，20(22)：180－184.

[10] CHEN L, HUANG X F, LI X C, et al. Geniposide promotes the proliferation and differentiation of MC3T3－E1 and ATDC5 cells by regulation of microRNA－214[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 80: 106121.

[11] ZHANG R, PAN Y L, HU S J, et al. Effects of total lignans from *Eucommia ulmoides* barks prevent bone loss *in vivo* and *in vitro*[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 155(1): 104 – 112.
[12] 杨秀伟, 许青霞, 吕倩, 等. 补骨脂化学成分研究进展[J]. 中国现代中药, 2024, 26(4): 733 – 748.
[13] 杨琳, 曾英, 李劲平, 等. 补骨脂素对去势雌鼠 E_2、ER_β、TNF – α、IL – 17 的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(4): 387 – 392, 395.
[14] LI F M, LI Q H, HUANG X Q, et al. Psoralen stimulates osteoblast proliferation through the activation of nuclear factor – κB – mitogen – activated protein kinase signaling[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(3): 2385 – 2391.
[15] CHAI L J, ZHOU K, WANG S X, et al. Psoralen and bakuchiol ameliorate M – CSF plus RANKL – induced osteoclast differentiation and bone resorption *via* inhibition of AKT and AP – 1 pathways *in vitro*[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 48(5): 2123 – 2133.
[16] 张有为, 黄晨, 黄廷锐, 等. 异补骨脂素介导 BMP2/Runx2/Os_x 信号通路促进成骨细胞增殖和分化的研究[J]. 世界科学技术 – 中医药现代化, 2023, 25(8): 2677 – 2683.
[17] 王军, 王剑, 鲁敏, 等. 异补骨脂素通过 PPAR – γ – Axin2 – Wnt 信号通路调节对大鼠骨代谢的影响[J]. 世界中医药, 2021, 16(9): 1413 – 1416.
[18] LIU X, XU X S, LI J P, et al. Isobavachalcone inhibits RANKL – induced osteoclastogenesis *via* miR – 193 – 3p/NF – κB/NFATc1 signaling pathway in BMMs cells[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2023, 87(9): 960 – 971.
[19] 王健, 张驰. 基于 Wnt/β – 连环素通路探讨补骨脂素对骨质疏松症大鼠的影响[J]. 世界中医药, 2022, 17(12): 1697 – 1702.
[20] 魏晨旭, 朱星宇, 陆金兰, 等. 补骨脂二氢黄酮甲醚对破骨细胞分化的影响及机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(7): 942 – 947.
[21] YU A X, XU M L, YAO P, et al. Corylin, a flavonoid derived from *Psoralea* Fructus, induces osteoblastic differentiation *via* estrogen and Wnt/β – catenin signaling pathways[J]. FASEB J, 2020, 34(3): 4311 – 4328.
[22] ELSIED M A, SHARAWI Z W, AL – AMRAH H, et al. Walnut kernel oil and defatted extracts enhance mesenchymal stem cell stemness and delay senescence[J]. Molecules, 2023, 28(17): 6281.
[23] 张成明, 刘绍鹏, 胡润红, 等. 大蒜活性成分及药理作用研究进展[J]. 山东化工, 2023, 52(9): 69 – 71.
[24] CHEN Y Q, SUN J J, DOU C, et al. Alliin attenuated RANKL – induced osteoclastogenesis by scavenging reactive oxygen species through inhibiting Nox1[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(9): 1516.
[25] YANG J, TANG R H, YI J, et al. Diallyl disulfide alleviates inflammatory osteolysis by suppressing osteoclastogenesis*via*NF – κB – NFATc1 signal pathway[J]. FASEB J, 2019, 33(6): 7261 – 7273.
[26] 邸学士, 陈昭, 贾育松, 等. 基于网络药理学探讨青娥丸治疗绝经后骨质疏松症的作用机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(3): 364 – 371.
[27] 李宁, 黄秀峰, 屈国栋, 等. ERα 及 ERβ 基因多态性与骨质疏松症相关性研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2025, 31(4): 564 – 569.
[28] 王晓燕, 常时新, 李冠武, 等. 经方青娥丸对去势大鼠骨质疏松作用机制的实验研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(2): 197 – 202.
[29] XIONG J L, CAI X Y, ZHANG Z J, et al. Elucidating the estrogen – like effects and biocompatibility of the herbal components in the Qing'E formula[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 283: 114735.
[30] LEE W C, GUNTUR A R, LONG F X, et al. Energy metabolism of the osteoblast: implications for osteoporosis[J]. Endocr Rev, 2017, 38(3): 255 – 266.
[31] 翁泽斌, 颜翠萍, 张志杰, 等. 不同炮制品入药的青娥丸含药血清对人成骨细胞增殖、分化及矿化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(6): 165 – 168.
[32] SHUAI B, ZHU R, YANG Y P, et al. Positive effects of qing'e pill on trabecular microarchitecture and its mechanical properties in osteopenic ovariectomised mice[J]. Chin J Integr Med, 2019, 25(4): 270 – 277.
[33] 饶艳玲, 黄威. 青娥丸调控 Wnt1/β – catenin 信号通路治疗糖尿病性骨质疏松症[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(8): 1167 – 1171, 1181.
[34] 王柄棋, 罗文娟, 孙雨晴, 等. 青娥方对去卵巢大鼠血清 MMP – 9、TRACP5b、Cath – K 及骨组织形态结构的影响[J]. 福建中医药, 2018, 49(1): 46 – 49.
[35] 陈帆, 魏戌, 崔鑫, 等. 青娥丸治疗绝经后骨质疏松症的系统评价及 Meta 分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(2): 179 – 189.
[36] 戴燚, 李浩, 范彦博. 青娥方调节 MMP2/EGFR 通路影响成骨细胞凋亡的实验研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2018, 26(11): 7 – 12.
[37] DING K, HUA F, DING W G. Gut microbiome and osteoporosis[J]. Aging Dis, 2020, 11(2): 438 – 447.
[38] ZHENG X Q, GUAN Z Y, ZHANG Y D, et al. Different role of the gut microbiota in postmenopausal and senile osteoporosis[J]. Bone Res, 2025, 13(1): 63.
[39] XIE H, HUA Z Y, GUO M Y, et al. Gut microbiota and metabonomics used to explore the mechanism of Qing'e Pills in alleviating osteoporosis[J]. Pharm Biol, 2022, 60(1): 785 – 800.
[40] HAO J, BEI J X, LI Z H, et al. Qing'e pill inhibits osteoblast ferroptosis *via* ATM serine/threonine kinase (ATM) and the PI3K/AKT pathway in primary osteoporosis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 902102.
[41] 卞庆来, 邹小娟, 沈霖. 青娥丸治疗绝经后骨质疏松症肾虚血瘀证的疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(1): 308 – 312.
[42] 黄海卫, 王宇. 青蛾丸治疗绝经后肾虚血瘀型骨质疏松症临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(12): 138 – 140.
[43] 王欣燕, 刘建红, 黄显元. 青娥丸对绝经后骨质疏松症患者骨密度、骨代谢指标和骨硬化蛋白的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(3): 412 – 415.
[44] 陆思成, 向昱阳, 唐正. 青娥丸联合钙尔奇 D3 治疗绝经后骨质疏松症肾阳虚型临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(12): 1428 – 1430.