DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.06.012

杜仲及其成分抗骨质疏松的研究进展

刘玉昂,董一霏,涂心怡,刘艳秋
(山东中医药大学,山东 济南 250355)

摘要:骨质疏松症(Osteoporosis,OP)是一种以骨量减少及骨组织微观结构退化为特征的代谢性骨病。由于全球老龄化,OP发病率日益升高。当前,西医治疗以骨形成制剂及骨吸收抑制剂为主,但药物不良反应明显且不能长期服用。OP是中医药治疗优势病种,传统中药杜仲是治疗OP常用药物,综述了杜仲及其主要成分,如松脂醇二葡萄糖苷、桃叶珊瑚苷、京尼平苷酸等,及抗OP的多通路调节机制。杜仲及其成分可促进骨形成,调控Wnt/β-catenin、BMP/Smad信号通路;抑制骨吸收,调控MAPK、OPG/RANKL/RANK信号通路,并可通过调节PI3K/AKT、雌激素信号通路调控骨形成与骨吸收耦联。另外,杜仲及其成分能调控骨血管生成,其机制为通过刺激骨髓间充质干细胞BMP/Smad途径促进血管因子表达或调控破骨前体细胞MAPK/NF-κB途径分泌血小板衍生生长因子发挥作用。此外,杜仲及其成分可调节巨噬细胞的极化状态,改变炎症因子的表达,改善骨免疫炎症微环境,维持骨稳态。总之,杜仲可从多环节、多途径发挥抗OP作用效果,为杜仲及其成分的临床应用与开发提供思路和借鉴。

关键词:杜仲;骨质疏松;成分;信号通路;骨;血管;免疫炎症
中图分类号:R285 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)06-0074-06

Research Progress on Anti-osteoporosis of Duzhong(Cortex Eucommiae) and Its Components

LIU Yuang,DONG Yifei,TU Xinyi,LIU Yanqiu
(Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,Shandong,China)

Abstract:Osteoporosis(OP) is a metabolic bone disease characterized by reduced bone mass and deterioration of bone tissue microstructure. With the global aging population,the incidence of OP is progressively increasing. Current Western medical treatments primarily rely on bone-forming agents and bone resorption inhibitors,which often exhibit significant side effects and are unsuitable for long-term use. OP is a condition where traditional Chinese medicine(TCM) demonstrates therapeutic advantages,and Duzhong(Cortex Eucommiae) is a commonly used traditional Chinese herb for treating OP. This article reviewed Duzhong(Cortex Eucommiae) and its primary active components,such as pinoresinol diglucoside,aucubin and geniposidic acid,focusing on their multi-pathway regulatory mechanisms against OP. Duzhong(Cortex Eucommiae) and its components promote bone formation by modulating the Wnt/β-catenin and bone morphogenetic protein(BMP)/Smad signaling pathways,while inhibiting bone resorption through the mitogen activated protein kinase(MAPK) and osteoprotegerin(OPG)/receptor activator of nuclear factor-κB ligand(RANKL)/nuclear factor-κB receptor activating factor receptor(RANK) signaling pathways. Additionally,they regulate the coupling of bone formation and resorption by influencing the phosphoinositide 3-kinase(PI3K)/protein kinase B(AKT) and estrogen signaling pathways. Furthermore,Duzhong(Cortex Eucommiae) and its components can regulate bone angiogenesis by stimulating the expression of vascular factors in bone marrow mesenchymal stem cells via the BMP/Smad pathway or by modulating the secretion of platelet-derived growth factor in osteoclast precursor cells through the mitogenactivated protein kinase(MAPK)/nuclear factor kappa-B(NF-κB) pathway. Moreover,Duzhong(Cortex Eucommiae) and its components can modulate the polarization state of macrophages,alter the expression of inflammatory factors and improve the bone immune-inflammatory microenvironment,thereby maintaining bone homeostasis. In summary,Duzhong(Cortex Eucommiae) exerts anti-OP effects through multiple mechanisms and pathways,providing valuable insights and references for its clinical application and development.

Keywords:Duzhong(Cortex Eucommiae);osteoporosis;component;signaling pathway;bone;vascular;immune inflammation

骨质疏松症(Osteoporosis,OP)是一种以骨量减少及骨组织微观结构退化为特征代谢性骨病[1]。随着全球人口老龄化趋势的增强,与年龄相关联的骨质疏松症发病率正逐年攀升。据现有数据,全世界当前50岁及以上人群中的骨质疏松症患病率为10.2%,预计到2030年,该比率将增至13.6%[2]。研究指出,机体老化、雌激素浓度降低、长期缺乏机械性刺激、神

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82074134)
作者简介:刘玉昂(2001-),男,山东德州人,硕士在读,研究方向:肾藏象理论的方药基础。
通讯作者:刘艳秋(1978-),女,辽宁大连人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:肾藏象理论的方药基础。E-mail:qiusi1979@163.com。

经性疾病、性腺机能减退及自身免疫疾病等多重因素均可能诱发OP[3]。目前,临床治疗OP多以促进骨形成或抑制骨吸收的西药为主,如双磷酸盐、降钙素、选择性雌激素等[4]。这些药物不良反应明显,且不能长期服用,如特立帕肽和特立帕肽引起胃肠道反应、鼻出血和深静脉栓塞等[5]。

OP是现代医学中的病名,在中医古代书籍中未记载,但具有与OP相同的临床表现,如"骨痿、骨痹、骨枯、骨极"等,其中"骨痿"与OP最为契合[6]。骨痿最早可以追溯到《黄帝内经》。《素问·痿论篇》曰:"肾气热,则腰脊不举,骨枯而髓减,发为骨痿。"指出骨痿特点为"骨枯髓减",以"腰脊不举"为临床表现,OP与"骨痿"具有相同之处[7]。《素问·六节藏象论篇》曰:"肾者,封藏之本,精之处也,其充在骨"。中医理论对肾与骨的认识充分说明骨的病变受到肾的影响[8]。

杜仲是传统中药,《神农本草经》记载:"杜仲药性甘温,主腰脊痛、补中、益精气、坚筋骨、强志、除阴下痒湿、小便余沥。久服轻身耐老,一名思仙,生山谷"被列为上品[9]。杜仲治疗骨质疏松具备独特的优势,以性味为例,甘味药多润具补益、和中、缓急止痛,治疗骨质疏松以补为主,也兼顾临床症状,有效缓解疼痛[10]。本文总结分析近年来杜仲及成分抗骨质疏松的研究进展,以期为杜仲抗OP的临床应用及开发提供思路和借鉴。

1 杜仲主要活性成分

杜仲作为一种珍贵的滋补性中药材,在传统医学中占据重要地位,其药用部分主要是树皮。该药材中的主要活性成分包括松脂醇二葡萄糖苷、京尼平苷酸、桃叶珊瑚苷、绿原酸及槲皮苷等。这些活性成分赋予了杜仲补益肝脏和肾脏、强化筋骨的药理作用。现代研究进一步揭示,杜仲皮具有提升机体免疫功能的潜力,并对诸如骨质疏松症等疾病的治疗展现出正面影响。因此,杜仲不仅在传统中医理论中有其独特价值,在现代医学研究领域也显示出广阔的应用前景[11]。2020年版《中华人民共和国药典》中杜仲以木脂素类成分松脂醇二葡萄糖苷作为质量控制成分,要求该成分的质量分数不得低于0.10%。

2 杜仲抗骨质疏松症作用机制研究

骨质疏松的发生不仅表现为骨量下降,而且常常伴随骨微血管生成障碍及免疫炎症紊乱。传统认为骨细胞介导的骨形成和破骨细胞介导的骨吸收动态偶联调控骨代谢平衡。如插页XXXⅢ图1所示。近几年研究发现,骨血管内皮细胞不仅促进骨血管生成,并具有内分泌功能,与成骨、破骨细胞相互作用,共同调控骨稳态。同时,多种免疫细胞如巨噬细胞、T细胞、B细胞等影响骨免疫炎症微环境,对骨代谢发挥关键作用。杜仲及其成分对骨形成、骨吸收血管生成及免疫炎症具有多环节、多通路调控作用。

2.1 杜仲调控骨形成和骨吸收相关通路

2.1.1 Wnt/β-catenin信号通路 Wnt/β-连环蛋白(β-catenin)信号通路对成骨细胞增殖、分化过程起关键作用。Wnt的经典信号通路主要由β-catenin介导,胞外Wnt配体蛋白通过自分泌和旁分泌方式与膜受体结合而将之激活,导致游离β-catenin进入细胞核,从而促进细胞增殖、存活、分化基因表达。Wnt3a与卷曲蛋白(Frizzled,Fzd)及低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6(Low-density lipoprotein receptor-related protein 5/6,LRP5/6)形成的复合物结合,能够抑制糖原合成酶激酶3β(Glycogen synthase kinase-3β,GSK-3β)的活性。这一过程导致了游离β-catenin的累积,随后,游离的β-catenin转位至细胞核内并与核转录因子T细胞因子/淋巴增强子因子(T-cell factor/lymphoid enhancer-binding factor,TCF/LEF)家族成员结合,从而增强特定靶基因的转录活性。此机制通过调节Wnt信号传导途径,促进了成骨细胞的分化与成熟[12]。Dickkopf相关蛋白1/2/3(Dickkopf-related protein 1/2/3,DKK-1/2/3)、硬化蛋白(Sclerostin,SOST)作为拮抗因子会特异性阻断Wnt蛋白与受体结合,影响骨代谢[13]。Runt相关转录因子-2(Runt-related transcription factor-2,RUNX2)是Wnt/β-catenin信号通路的下游基因,是成骨细胞分化关键基因,可促进成骨细胞分化[14]。

研究表明,松脂醇二葡萄糖苷增强地塞米松对SV40转染的人成骨细胞hFOB1.19诱导的碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase,ALP)活性,促进了β-catenin的核内积累,上调了骨钙素(Osteocalcin,OCN)和Ⅰ型胶原蛋白的表达,从而促进成骨细胞的增殖,通过激活Wnt/β-catenin信号通路,促进成骨细胞分化[15]。梓醇可抑制OP大鼠体内Dkk1、骨硬化蛋白表达,增加β-catenin核转位,激活TCF/LEF转录因子,增强RUNX2基因表达,促进骨形成[16]。京尼平苷、槲皮素和桃叶珊瑚苷可促进小鼠胚胎成骨细胞中ALP活性,促进成骨细胞增殖和分化[17]。

2.1.2 BMP/Smad信号通路 骨形态发生蛋白(Bone morphogenetic protein,BMP)/Smad信号通路在成骨细胞分化中扮演着至关重要的角色,其中BMP-2作为骨形成过程中的关键分子,对OCN的表达具有调控作用,从而促进骨组织和软骨组织的形成[18],BMP-2通过与其特异性的两种跨膜丝裂原活化蛋白激酶受体——即Ⅰ型受体和Ⅱ型受体——相互作用,激活下游的Smad信号通路以及非Smad信号通路,进而影响成骨细胞的分化和功能[19]。BMP信号可以刺激Smad1/5/8磷酸化,随后Smad4与Smad1/5/8结合形成聚合物移至核内,启动脱氧核糖核酸结合蛋白的聚合过程,从而调控成RUNX2,提高成骨分化[20]。

桃叶珊瑚苷能够减少由氧化应激损伤导致的MG63细胞凋亡,提高了骨质疏松小鼠骨组织中胶原Ⅰ、Osterix、BMP-2、P-smads的表达水平,促进成骨细胞分化,提高骨密度治疗OP[21]。吴思敏等[22]发现,松脂醇二葡萄糖苷促进ALP活性,增加钙化面积,提高BMP-2基因表达,促进成骨细胞形成。朱灿等[23]研究发现,去卵巢骨质疏松小鼠给予绿原酸后,骨小梁参数提高,骨量增加。绿原酸还可促进MC3T3-E1细胞BMP-2、SMAD4、RUNX2表达,促进成骨细胞分化。

2.1.3 OPG/RANKL/RANK信号通路 骨保护蛋白(Osteoprotegerin,OPG)/核因子κB受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor-κB ligand,RANKL)/核因子κB受体活化因子受体(Nuclear factor-κb receptor activating factor receptor,RANK)信号通路主要调节破骨细胞分化活性。OPG是一种可溶性RANKL诱饵蛋白,通过抑制RANKL-RANK受体相互作用,抑制破骨细胞分化和骨吸收[24]。RANKL与破骨细胞表面RANK结合后,可激活下游的核因子κB(Nuclear factor kappa-B,NF-κB)通路以及肿瘤坏死因子受体相关因子(Tumor necrosis factor receptor associated factor,TRAF)和Casitas B谱系淋巴瘤原癌基因蛋白的募集,促进破骨细胞分化及骨吸收活力。TRAF6的募集可诱导激活3种丝裂原激活蛋白激酶

(Mitogenactivated protein kinase, MAPK)信号通路包括c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38和细胞外信号调节激酶(Extracellular signal-regulated kinase, ERK)这些途径激活确保破骨细胞前体的分化[25]。活化T细胞核因子1(Nuclear factor-activated T cell 1, NFATc1)在破骨细胞分化过程中起关键作用。RANKL信号通路的激活促进了c-fos原癌基因蛋白(c-fos proto-oncogene protein, c-Fos)与NFATc1之间的相互作用,进而增强了破骨细胞特异性基因,如酸性磷酸酶(Tartrate-Resistant acid phosphatase, TRACP)和组织蛋白酶K(Cathepsin K, CTSK)等表达[26]。

王朝南等[27]研究发现,桃叶珊瑚苷上调大鼠骨组织中的OPG mRNA表达,下调RANKL mRNA表达,抑制NF-κB表达,表明其通过OPG/RANKL/RANK通路调节骨形成和骨吸收。ZHANG Y F等[28]研究表明,桃叶珊瑚苷能够显著降低OP模型小鼠血清中白细胞介素-1(Interleukin-1, IL-1)的浓度,同时提高BMP-2的水平。此外,桃叶珊瑚苷抑制RANKL诱导的RAW264.7细胞中NFATc1、TRACP5和CTSK表达。槲皮素降低大鼠骨组织中RANKL、RANK、胰岛素样生长因子1(Insulin-like growth factor 1, IGF-1)及肿瘤坏死因子α(Tumor necrosis factor-α, TNF-α)等炎症介质的表达,显著提高OPG的表达;槲皮素能够通过调控RANKL/RANK/OPG信号通路抑制破骨细胞活化,减少骨质破坏[29]。胡倩影等[30]发现,松脂醇二葡萄糖促进成骨细胞中OPG的分泌,阻止RANKL与RANK结合,抑制破骨细胞分化。

2.1.4 MAPK信号通路 MAPK信号通路在治疗OP过程中起到重要作用,主要是由胞外物质活化的MAPK蛋白组成,包括p38MAPK、JNK和ERK信号通路,在破骨细胞的分化和形成中起着重要的作用[31]。ERK和JNK信号通路主要参与调控破骨前体细胞的增殖与凋亡,P38 MAPK在成熟的破骨细胞中高表达,影响破骨细胞的骨吸收功能[32]。ERK与RANK的活化密切相关,ERK被磷酸化后可激活与破骨相关的c-fos, TRAP等基因表达,促进破骨细胞活化[33]。

桃叶珊瑚苷和京尼平苷可以促进MC3T3-E1的增殖,抑制ERK表达,增加ALP活力[34]。绿原酸可通过激活大鼠成骨细胞中的含Src同源区2蛋白酪氨酸磷酸酶的表达,抑制ERK表达,抑制破骨细胞增殖[35]。槲皮素可以降低促炎因子的表达水平,抑制RANKL表达从而调控MAPK信号通路的活化,减少相关蛋白p-JNK/JNK、p-ERK1/2、p-p38/p38的表达水平,减少破骨细胞的分化增殖,对绝经后骨质疏松症患者起到保护作用[36]。

2.1.5 PI3K/AKT信号通路 磷脂酰肌醇-3-羟激酶(Phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(Protein kinase B, AKT)信号通路是信号通路网络中的一个中心连接,有助于成骨细胞分化和稳态,AKT-c-Fos/NFAcT1信号联级可以调节破骨细胞的分化和功能[37]。RANKL/RANK复合物的形成激活了破骨细胞内PI3K及Akt的磷酸化。这一信号级联反应进一步促进了关键转录因子c-Fos的上调,c-Fos的增加影响了NFAcT1的活性,调控破骨细胞的分化与成熟[38]。在成骨细胞方面,IGF-1具有调控成骨细胞合成代谢的作用,RUNX2与PI3K/AKT信号通路关系密切,PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路改善RUNX2以及RUNX2转录需要的分子,RUNX2又通过PI3K/AKT/mTOR信号通路增加AKT蛋白的表达,在成骨过程中相互作用[39]。

研究发现槲皮素能维持大鼠骨髓间充质干细胞(Bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)的活性,明显上调ALP,下调PI3K、AKT和mTOR的磷酸化水平,这表明槲皮素可能通过PI3K/AKT/mTOR信号通路调控BMSCs活性和成骨细胞分化[40]。GONG W等[41]发现,梓醇可以促进MC3T3-E1细胞中p-mTOR和p-P13K的表达,激活RUNX2的调控。同时也上调IGF-1的表达,促进成骨的分化。

2.1.6 雌激素信号途径 雌激素是一种类固醇激素,主要由卵巢分泌。经典的雌激素受体(Estrogen receptor, ER)包括雌激素α受体(ERα)和雌激素β受体(ERβ)[42]。雌激素对骨的代谢起重要的调节作用,既体现在影响破骨细胞的骨重吸收,又体现在影响成骨细胞的骨形成,雌激素通过促进雌激素受体与骨架蛋白1结合,使雌激素受体与TRAF6隔离,降低NF-κB活性及抑制RANKL诱导的破骨细胞分化[43]。雌激素还可以下调JNK进而抑制成骨细胞凋亡并增加成骨细胞的存活时间,增加成骨细胞的活性,还可通过抑制氧化应激反应,促进骨形成,延长成骨细胞存活时间[44]。

桃叶珊瑚苷通过Erβ途径抑制肿瘤坏死因子α(Tumor necrosis factor-α, TNF-α)和RANKL表达,间接抑制破骨细胞分化[45]。梓醇能够通过调节辅助型T细胞1/2(T helper 1/2 cell, Th1/Th2)免疫平衡失调,促进骨形成,缓解骨丢失[46]。杜仲提取物能够提升体内雌激素水平,缓解因雌激素下降引起的骨微结构损伤及骨密度减少,从而起到骨保护作用[47]。

2.2 杜仲对骨血管的调控作用研究

骨骼是一种高度血管化的结缔组织,血管生成与骨形成相互依赖,其中的血管网络不仅负责向骨细胞输送必要的氧气和营养物质,支持骨形成与修复。血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)可由血管内皮及成骨细胞表达,对于成骨和血管生成至关重要。VEGF特别是VEGF-A亚型,直接调控成骨细胞与破骨细胞的分化及其功能,从而在骨重塑过程中发挥重要作用。在小鼠中,VEGF-A的主要亚型包括$VEGF_{164}$和$VEGF_{188}$(相当于人$VEGF_{165}$和$VEGF_{189}$),两种亚型在骨代谢调节中具有特定的功能。在小鼠模型中,$VEGF_{164}$通过激活成骨细胞内的PI3K/AKT信号通路,并经由Wnt信号通路的关键组分β-catenin介导的诱导和信号传导,显著促进了骨形成。$VEGF_{164}$的过表达显著提高了骨密度并引发骨硬化,伴随有成骨细胞分化的增强及骨组织的异常增殖与形态变化,表明骨骼发育中血管生成需受到严格调控[48]。此外,骨质疏松症,特别是绝经后骨质疏松症,与血管生成障碍密切相关。绝经后骨质疏松症的显著特点之一为骨髓内窦状隙及动脉毛细血管数量的减少,这一变化直接影响骨组织的血供,从而引发骨密度下降。这一现象强调了血管生成在维持骨骼结构完整性方面的重要性[49]。

在骨折愈合的早期阶段,杜仲能够通过提高VEGF的表达水平,有效促进骨折断端处微血管的新生与增殖,进而加速骨折愈合过程[50]。槲皮素刺激BMSCs后,RT-PCR检测发现RUNX2、BMP-2、骨桥蛋白、OCN和VEGF的表达均有增加,促进血管生成和骨修复[51]。桃叶珊瑚苷通过抑制MAPK/NF-κB信号通路来增强破骨前体细胞分泌血小板衍生生长因子-BB进而诱导血管生成,促进骨形成,防止切除卵巢小鼠诱导的

骨质流失[52]。

2.3 杜仲对骨免疫细胞的调控作用研究

免疫细胞可通过分泌炎症因子参与骨重塑,影响骨稳态。巨噬细胞是介导骨免疫的核心细胞,巨噬细胞可极化为M1型和M2型。M1型巨噬细胞释放促炎细胞因子IL-1、TNF-α等,增强破骨细胞分化活性,抑制成骨细胞分化活性[53]。M2型巨噬细胞分泌IL-10、转化生长因子-β(Transforming growth factor-β,TGF-β)等发挥抗炎作用。M2型巨噬细胞通过刺激BMSCs及前体成骨细胞向成熟成骨细胞分化,进而促进骨矿化过程。此外,M2型巨噬细胞还能通过促进血管生成,间接支持成骨细胞的活性与功能[54]。研究显示,杜仲提取物能够调节巨噬细胞的极化状态,具体表现为抑制M1型巨噬细胞的同时增加M2型巨噬细胞的比例,并且能够下调促炎细胞因子如IL-6、IL-18和IL-1β的表达,同时上调与成骨和软骨生成相关的基因表达,如BMP-6和TGF-β等[55],调节免疫炎症微环境,维持骨稳态。

T细胞起源于骨髓的造血干细胞,经胸腺内的发育与成熟阶段后,借由血液循环与淋巴循环扩散至全身免疫器官与组织,执行其特异性和非特异性的免疫功能。绝经期雌激素水平下降增强T细胞产生TNF-α,TNF-α激活NF-κB和PI3K/AKT通路促进RANKL诱导破骨细胞形成。TNF-α积累还会引起叉头框蛋白下降(Forkhead box protein O1,FoxO1),FoxO1水平下降导致BMSCs和破骨细胞中活性氧(Reactive oxygen species,ROS)水平提高,ROS会提高BMSCs和破骨细胞中NF-κB活性,引起骨量减少[56]。YANG G等[57]研究杜仲提取物对免疫系统调控功能的影响,能以剂量依赖的方式抑制刀豆球蛋白A或脂多糖引起的脾淋巴细胞增殖。

B细胞来源于造血干细胞,是骨保护素的主要来源,也可以产生RANKL调节破骨细胞分化[58]。B细胞的功能受T细胞亚群调控。Th1细胞因子促使B细胞抑制破骨细胞分化,而Th2细胞因子则促进此过程[59]。目前,杜仲对T细胞、B细胞的调控作用研究尚少,杜仲是否影响免疫细胞调控骨稳态有待进一步研究。

3 展望

随着全球人口老龄化,OP已成为一个全球性的健康问题。目前,骨质疏松西药药物有限,存在明显不良反应,且不能长期服用。杜仲作为我国传统中药,在治疗骨质疏松过程中,骨形成、骨吸收、血管和免疫炎症并非孤立存在,而是相互影响、相互调节。经前期研究发现,杜仲丸通过刺激骨髓间充质干细胞的VEGF分泌,增强BMSCs的成骨分化,促进血管生成[60]。在骨折修复过程中,巨噬细胞在清除细胞碎片和创造免疫微环境方面发挥着至关重要的作用,通过释放各种信号分子促进骨生长和血管生成。杜仲丸中杜仲作为主要药材具有重要作用,因此,对杜仲及其成分抗骨质疏松作用机制进行深入研究,有可能发现骨质疏松治疗的新靶点,为杜仲及其成分防治骨质疏松的临床应用及开发提供依据,具有广阔开发前景。

参考文献

[1] WU D,CLINE-SMITH A,SHASHKOVA E,et al. T-cell mediated inflammation in postmenopausal osteoporosis[J]. Front Immunol,2021,12:687551.

[2] HARRIS K,ZAGAR C A,LAWRENCE K V. Osteoporosis:common questions and answers[J]. Am Fam Physician,2023,107(3):238-246.

[3] 谢高倩,高玉海,陈克明. 杜仲抗骨质疏松作用研究进展[J]. 解放军医药杂志,2022,34(3):112-116.

[4] 王华. 骨质疏松症的西医药物综合治疗[N]. 大众健康报,2022-03-31.

[5] 王文驰,武瑞骐,黄杰荣,等. 柚皮苷防治骨质疏松症的分子机制[J]. 中国组织工程研究,2024,28(34):5528-5535.

[6] 李春岭,王德惠,李普宏. 骨质疏松症的中医病名辨析[J]. 云南中医中药杂志,2017,38(7):13-15.

[7] 叶佰盛,李威,黄振,等. 从《内经》"生病起于过用"探讨原发性骨质疏松症因机证治[J]. 中国骨质疏松杂志,2024,30(2):246-249.

[8] 蒋梦春,胡洲映,李双蕾,等. 基于"肾藏精生髓主骨"理论探讨老年骨质疏松症与免疫系统的相关性[J]. 中医药学报,2023,51(8):6-12.

[9] 李靖云,方磊,丁野,等. 酒杜仲质量标准的研究[J]. 中国民族民间医药,2024,33(2):28-32.

[10] 黄志辉,蔡晓龙,施佳平,等.《神农本草经》与中国药典收载药物的四气差异比对研究[J]. 中药材,2024(6):1337-1342.

[11] 崔立娇,代玉花,吕延飞,等. 杜仲叶及其提取物在动物生产中的开发利用研究[J]. 农业与技术,2024,44(4):118-120.

[12] 宁子锋,潘汉升,孙瑞,等. 中药复方调控Wnt/β-catenin信号通路防治骨质疏松症研究进展[J]. 亚太传统医药,2024,20(4):219-223.

[13] TSENTIDIS C,GOURGIOTIS D,KOSSIVA L,et al. Increased levels of Dickkopf-1 are indicative of Wnt/β-catenin downregulation and lower osteoblast signaling in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus,contributing to lower bone mineral density[J]. Osteoporos Int,2017,28(3):945-953.

[14] CRUCIAT C M,NIEHRS C. Secreted and transmembrane Wnt inhibitors and activators[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol,2013,5(3):a015081.

[15] 余鹏,孟东方,李慧英,等. 松脂醇二葡萄糖苷激活Wnt/β-catenin信号通路保护成骨细胞[J]. 中国组织工程研究,2025,29(2):339-346.

[16] LIU C,WANG L,ZHU R,et al. Correction to:Rehmanniae *Radix* Preparata suppresses bone loss and increases bone strength through interfering with canonical Wnt/β-catenin signaling pathway in OVX rats[J]. Osteoporos Int,2019,30(7):1537-1540.

[17] 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.

[18] 魏彬,黄景辉,马腾,等. 不同剂量rhBMP2修复兔桡骨骨缺损的比较[J]. 中国矫形外科杂志,2023,31(11):1018-1023.

[19] 汪沛,曹志中. 骨形态发生蛋白-9诱导牙周膜干细胞成骨分化及信号通路的研究进展[J]. 医学研究生学报,2015,28(12):1327-1332.

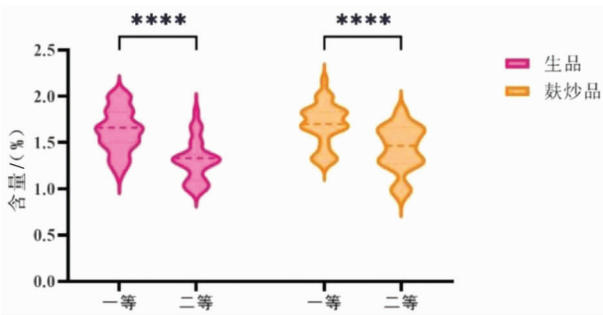
[20] 谢善恩,张妍,温国琛,等. 富血小板纤维蛋白在上颌窦底提升术中促进骨再生应用方式的研究进展[J]. 实用医学杂志,2024,40(19):2789-2795.

[21] LI Y T,ZHANG Y F,ZHANG X R,et al. Correction for:Aucubin exerts anti-osteoporotic effects by promoting osteoblast differentiation[J]. Aging(Albany NY),2021,13(13):17949-17952.

[22] 吴思敏,孙薇,高玉海,等. 松脂醇二葡萄糖苷促进体外培养成骨细胞骨形成的作用研究[J]. 解放军医药杂志,2021,33(5):9-12.

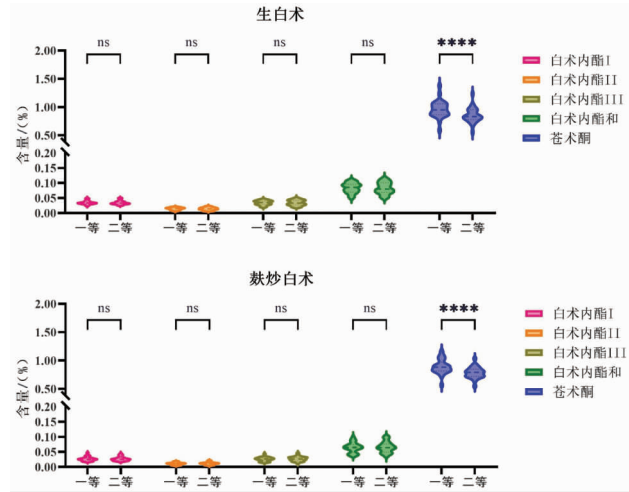
[23] 朱灿,何家恒,陈迟迟,等. 绿原酸促进成骨前体细胞成骨分化

的作用[J]. 中国组织工程研究,2023,27(14):2170 - 2175.
[24] UDAGAWA N,KOIDE M,NAKAMURA M,et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways[J]. J Bone Miner Metab,2021,39(1):19 - 26.
[25] 郁思哲,王国威,赵东宝,等. 免疫骨质疏松学:免疫系统与骨质疏松的对话[J]. 海军军医大学学报,2025,46(4):427 - 434.
[26] TAKAYANAGI H,KIM S,KOGA T,et al. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts[J]. Dev Cell,2002,3(6):889 - 901.
[27] 王朝南,苏忠良,董晓敏. 桃叶珊瑚苷对去势大鼠骨质疏松的治疗作用及其机制研究[J]. 浙江中西医结合杂志,2022,32(6):511 - 514.
[28] ZHANG Y F,LIU X,LI Y Y,et al. Aucubin slows the development of osteoporosis by inhibiting osteoclast differentiation *via* the nuclear factor erythroid 2 - related factor 2 - mediated antioxidation pathway[J]. Pharm Biol,2021,59(1):1556 - 1565.
[29] LI Z W,ZHANG J,REN X S,et al. The mechanism of quercetin in regulating osteoclast activation and the PAR2/TRPV1 signaling pathway in the treatment of bone cancer pain[J]. Int J Clin Exp Pathol,2018,11(11):5149 - 5156.
[30] 胡倩影,尹瑞林,王一飞,等. 杜仲中松脂素二葡萄糖苷和松脂素对成骨细胞中 OPG 和 RANKL 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(10):181 - 186.
[31] XU M L,SONG D Z,XIE X X,et al. CGK733 alleviates ovariectomy - induced bone loss through blocking RANKL - mediated Ca^{2+} oscillations and NF - κB/MAPK signaling pathways[J]. iScience,2023,26(10):107760.
[32] 张文胜,郭海威,翁沟,等. 甘草苷抑制破骨细胞分化缓解骨丢失[J]. 中国组织工程研究,2025,29(12):2429 - 2437.
[33] YIN Z Q,ZHU W,WU Q,et al. Glycyrrhizic acid suppresses osteoclast differentiation and postmenopausal osteoporosis by modulating the NF - κB,ERK,and JNK signaling pathways[J]. Eur J Pharmacol,2019,859:172550.
[34] 牟丽秋,杜俊,胡旖耘,等. 杜仲中槲皮素、京尼平苷及桃叶珊瑚苷对小鼠成骨样细胞系 MC3T3 - E1 增殖和分化的影响[J]. 药物评价研究,2015,38(2):165 - 169.
[35] 张立超,李士春,云才,等. 绿原酸通过 Shp2 激活 Erk1/2 促进大鼠成骨细胞增殖的实验研究[J]. 中成药,2014,36(4):693 - 697.
[36] 康庐琛,魏秋实,李文斌,等. 槲皮素调控 MAPK 通路对绝经后骨质疏松大鼠骨形成的影响[J]. 中国骨质疏松杂志,2024,30(5):625 - 630.
[37] YEON J T,KIM K J,SON Y J,et al. Idelalisib inhibits osteoclast differentiation and pre - osteoclast migration by blocking the PI3Kδ - Akt - c - Fos/NFATc1 signaling cascade[J]. Arch Pharm Res,2019,42(8):712 - 721.
[38] BAEK J M,KIM J Y,YOON K H,et al. Ebselen is a potential anti - osteoporosis agent by suppressing receptor activator of nuclear factor kappa - B ligand - induced osteoclast differentiation *in vitro* and lipopolysaccharide - induced inflammatory bone destruction *in vivo*[J]. Int J Biol Sci,2016,12(5):478 - 488.
[39] CHEN Y,HU Y,YANG L,et al. Runx2 alleviates high glucose - suppressed osteogenic differentiation *via* PI3K/AKT/GSK3β/β - catenin pathway[J]. Cell Biol Int,2017,41(8):822 - 832.
[40] 张绵钰,韩杰,曾浩,等. 中药调控成骨细胞铁死亡治疗激素性股骨头坏死[J]. 中国组织工程研究,2025,29(1):185 - 192.
[41] GONG W,ZHANG N D,CHENG G,et al. *Rehmannia glutinosa* libosch extracts prevent bone loss and architectural deterioration and enhance osteoblastic bone formation by regulating the IGF - 1/PI3K/mTOR pathway in streptozotocin - induced diabetic rats[J]. Int J Mol Sci,2019,20(16):3964.
[42] 廉馨,史丹,李洪艳. 新型雌激素受体 ER - α36 与乳腺癌[J]. 中国生物化学与分子生物学报,2015,31(1):34 - 37.
[43] ROBINSON L J,YAROSLAVSKIY B B,GRISWOLD R D,et al. Estrogen inhibits RANKL - stimulated osteoclastic differentiation of human monocytes through estrogen and RANKL - regulated interaction of estrogen receptor - alpha with BCAR1 and Traf6[J]. Exp Cell Res,2009,315(7):1287 - 1301.
[44] 李微,张博,张雨薇,等. 雌激素调节骨代谢作用的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2017,23(2):262 - 266.
[45] 李春晓,张璐莎,张丽媛,等. 桃叶珊瑚苷通过激活 ERβ 途径抑制心肌细胞凋亡[J]. 中国药理学通报,2021,37(1):68 - 74.
[46] LAI N N,ZHANG J H,MA X Y,et al. Regulatory effect of catalpol on Th1/Th2 cells in mice with bone loss induced by estrogen deficiency[J]. Am J Reprod Immunol,2015,74(6):487 - 498.
[47] 茹正良,高方. 全杜仲胶囊治疗骨质疏松性脊柱骨折 PKP 术后残余痛的疗效观察[C]//全国农村订单定向医学生培养院校联盟学术年会汇编. 吉林,2024:6.
[48] MAES C,GOOSSENS S,BARTUNKOVA S,et al. Increased skeletal VEGF enhances beta - catenin activity and results in excessively ossified bones[J]. EMBO J,2010,29(2):424 - 441.
[49] FILIPOWSKA J,TOMASZEWSKI K A,NIEDŹWIEDZKI Ł,et al. The role of vasculature in bone development,regeneration and proper systemic functioning[J]. Angiogenesis,2017,20(3):291 - 302.
[50] 汤群珍,邹来勇. 杜仲对 SD 大鼠闭合骨折早期血管内皮生长因子表达的影响[J]. 时珍国医国药,2011,22(5):1187 - 1188.
[51] 沈益名. 槲皮素通过 JAK/STAT 信号通路减轻伴吸烟牙周炎病变的初步研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2023.
[52] LI Z Y,LIU C,LIU X L,et al. Aucubin impeded preosteoclast fusion and enhanced $CD31^{hi}$ $EMCN^{hi}$ vessel angiogenesis in ovariectomized mice[J]. Stem Cells Int,2022,2022:5226771.
[53] 曾麒,宋世雷,陈跃平. DUSP1/MAPK 信号通路影响巨噬细胞极化促进骨愈合的研究进展[J]. 中国骨与关节损伤杂志,2024,39(7):721 - 724.
[54] MUÑOZ J,AKHAVAN N S,MULLINS A P,et al. Macrophage polarization and osteoporosis: a review[J]. Nutrients,2020,12(10):2999.
[55] SUN Y Q,HUANG K,MO L H,et al. *Eucommia ulmoides* polysaccharides attenuate rabbit osteoarthritis by regulating the function of macrophages[J]. Front Pharmacol,2021,12:730557.
[56] 郝莹,张丽蓉. 运动通过"肌 - 骨 - 脑 Crosstalk"改善绝经后骨质疏松认知障碍机制[J]. 中国骨质疏松杂志,2024,30(7):1073 - 1080.
[57] YANG G,SEO E K,LEE J H,et al. Suppression of splenic lymphocyte proliferation by *Eucommia ulmoides* and genipin[J]. Chem Biodivers,2015,12(4):538 - 546.
[58] KOMATSU N,WIN S,YAN M L,et al. Plasma cells promote osteoclastogenesis and periarticular bone loss in autoimmune arthritis[J]. J Clin Inrest,2021,131(6):e143060.
[59] 潘利平,曹永平. T 细胞和 B 细胞对骨代谢的影响[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2015,8(1):63 - 68.
[60] DONG R C,WEI J,TIAN S,et al. Single - cell RNA transcriptomics reveals Du - Zhong - Wan promotes osteoporotic fracture healing *via* YAP/β - catenin/VEGF axis in BMSCs[J]. Phytomedicine,2024,135:155572.



注：＊＊＊＊$P<0.000\ 1$。

图 9　不同等级饮片挥发油含量



注：＊＊＊＊$P<0.000\ 1$。

图 10　不同等级白术饮片中白术内酯和苍术酮含量

杜仲及其成分抗骨质疏松的研究进展

（正文见 74－78 页）

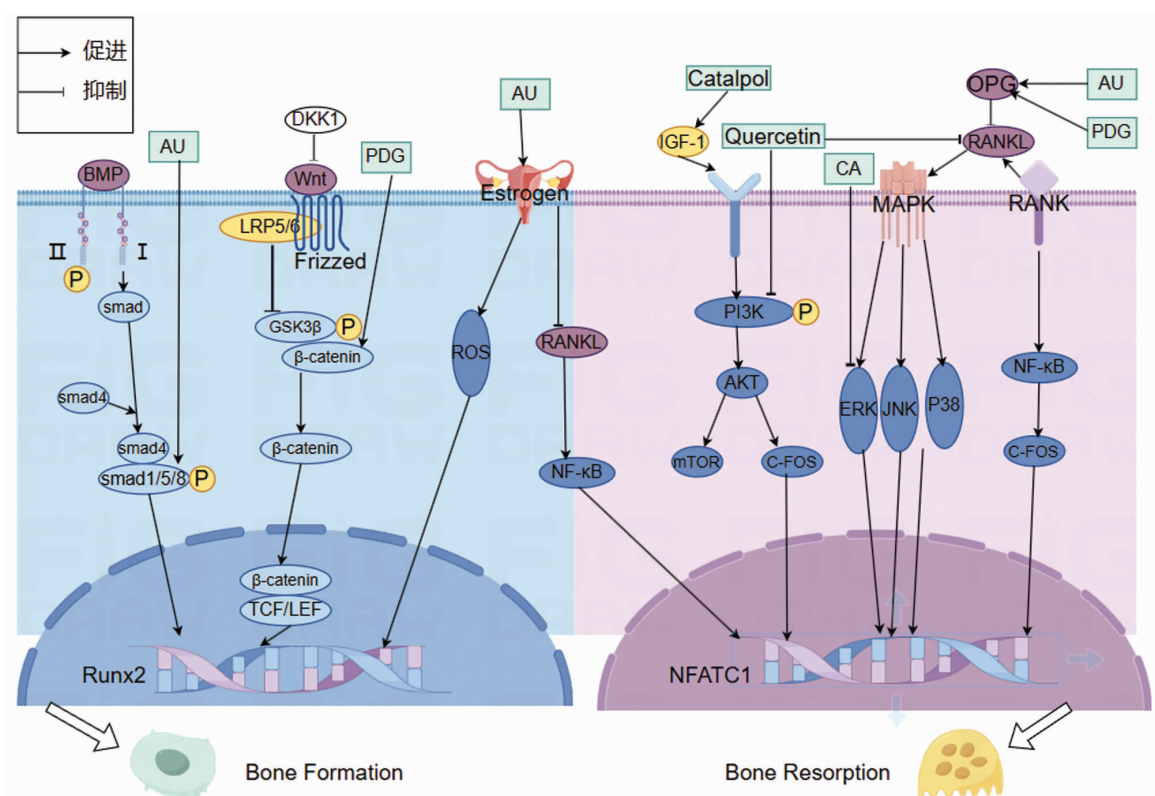


图 1　杜仲及其成分调控骨形成和骨吸收作用机制