DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.09.008

肉苁蓉总苷治疗骨质疏松症研究进展

李强[1],孙毅红[2,3],霍娇娇[1],李浩[1],吕雪[1],贾建新[2,3]
(1.内蒙古科技大学包头医学院研究生院,内蒙古 包头 014040;2.包头医学院,内蒙古 包头 014040;
3.人体解剖学自治区高等学校重点实验室,内蒙古 包头 014040)

摘要:肉苁蓉总苷(glycosides of cistanche,GCs)作为一种从肉苁蓉中提取的天然活性物质,在治疗骨质疏松症(osteoporosis,OP)方面展现出良好的应用前景。文章综述了GCs改善OP的相关机制研究。在抗氧化作用方面,GCs具有抗氧化功能,可以清除体内的自由基,减轻氧化应激对骨骼的损伤。GCs可以抑制炎症介质的释放,降低炎症反应水平,从而减轻OP的炎症反应。GCs可以促进成骨细胞增殖、分化,抑制破骨细胞活性,增加骨密度,降低骨折风险。此外,GCs可以通过调节性激素水平、调节钙磷代谢平衡等方面,直接或间接影响成骨细胞、破骨细胞活性,调节体内骨代谢。GCs可以通过调节骨保护素(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(receptor activator of nuclear factor-κB,RANK)、Wnt/β-catenin等信号通路,抑制骨吸收,促进骨形成。GCs在临床应用中已显示出良好的治疗OP的效果,且具有良好的安全性和耐受性。GCs在改善OP方面具有显著治疗效果和广阔的应用前景,GCs药理作用机制的深入研究也具有重要意义,以期寻找治疗OP安全、有效的创新药物。

关键词:骨质疏松症;肉苁蓉总苷;骨代谢
中图分类号:R285.1 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)09-0042-05

Research Progress of Total Glycosides of Roucongrong(Cistanches Herba) in Treatment of Osteoporosis

LI Qiang[1],SUN Yihong[2,3],HUO Jiaojiao[1],LI Hao[1],LYU Xue[1],JIA Jianxin[2,3]
(1.Inner Mongolia University of Science and Technology,Graduate School of Baotou Medical College,Baotou 014040,Inner Mongolia,China;
2.Baotou Medical College,Baotou 014040,Inner Mongolia,China;
3.Key Laboratory of Human Anatomy at Universities of Inner Mongolia Autonomous Region,Baotou 014040, Inner Mongolia,China)

Abstract:Glycosides of Roucongrong(Cistanches Herba)(GCs),as a natural active substance extracted from Roucongrong(Cistanches Herba),show promising applications in the treatment of osteoporosis(OP). In this paper,it reviewed the studies on the mechanisms related to the improvement of OP by GCs. In terms of antioxidant effects,GCs have antioxidant functions,which can scavenge free radicals in the body and reduce the damage of oxidative stress on bones. GCs can inhibit the release of inflammatory mediators and relive inflammatory response,thus reducing the inflammatory response in OP. GCs can promote the proliferation and differentiation of osteoblasts,inhibit osteoclast activity,increase bone density and reduce the risk of fracture. In addition,GCs can directly or indirectly affect osteoblast and osteoclast activity and regulate bone metabolism in vivo by regulating sex hormone levels,regulating the balance of calcium and phosphorus metabolism,etc. GCs can regulate bone metabolism in vivo by regulating the levels of osteoprotegerin(OPG)/receptor activator of nuclear factor-κB ligand(GCs). OPG/receptor activator of nuclear factor-κB ligand(RANKL)/receptor activator of nuclear factor-κB(RANK),Wnt/β-catenin and other signaling pathways,which inhibit bone resorption and promote bone formation. GCs have shown good therapeutic effects in the treatment of OP,and have good safety and tolerability. GCs have significant therapeutic effects and broad application prospects in improving OP,and in-depth research on the pharmacological mechanism of GCs is of great significance,with a view to finding innovative drugs that are safe and effective in the treatment of OP.

Keywords:osteoporosis;glycosides of (Cistanches Herba);bone metabolism

---

基金项目:国家自然科学基金项目(82360264);内蒙古自治区高等学校创新团队发展计划项目(NMGIRT2328)
作者简介:李强(1994-),男,内蒙古赤峰人,硕士在读,研究方向:中枢神经系统退行性疾病的防治。
通讯作者:贾建新(1981-),男,内蒙古呼和浩特人,教授,硕士研究生导师,博士,研究方向:中枢神经系统退行性疾病的防治。E-mail:jiajianxindx@163.com。

骨质疏松症(osteoporosis,OP)是一种常见的骨病[1-2],其最严重的并发症是骨质疏松性骨折,其特点是渐进性骨质流失、骨微结构破坏和骨脆性增加[3-4]。OP不仅影响患者的日常生活质量,最严重的情况下还可能危及生命。OP分为原发性和继发性两种,原发性多与年龄、性别、遗传等因素相关,而继发性则多由其他疾病或药物引起。OP的发病率随年龄增长而逐渐升高,尤其在老年人群中更为普遍。第7次人口普查显示,60岁及以上老年人占总人口的18.7%,约为2.64亿[5]。随着人口老龄化的加剧,OP的防治已成为公共卫生领域亟待解决的问题。此外,包括遗传因素、生活方式(如缺乏运动、吸烟、过量饮酒等)、营养状况(如钙和维生素D的摄入不足)以及某些疾病和药物(如糖尿病、甲亢、使用糖皮质激素等)都可能增加骨质疏松症的发病风险[6-7]。目前,OP的治疗方法主要包括药物治疗、生活方式干预以及手术治疗等方法[8]。药物治疗以补充钙剂、维生素D和激素类药物为主,旨在增加骨密度、降低骨折风险[9]。生活方式干预则通过改变饮食习惯、增加运动、戒烟限酒等方式,提高患者的生活质量。对于骨折风险较高的患者,手术治疗(如椎体成形术等)也是重要的治疗手段。传统的药物疗法虽在治疗骨质疏松上有一定效果,但长期使用易产生不良反应。因此,从植物中开发天然活性物质来预防和治疗OP成为了近年来的研究热点。

肉苁蓉是一种名贵的中药材,属于列当科肉苁蓉属的植物。主要分布于我国西北地区的沙漠地带,有着“沙漠人参”的美誉[10]。肉苁蓉具有极高的药用价值,其根和茎富含多种生物活性物质[11]。在中医药学中,肉苁蓉被视为补肾壮阳的佳品,对于肾阳不足、精血亏虚等症状具有很好治疗效果[12]。肉苁蓉还具有强筋健骨、提高免疫力的功效,可以促进骨骼生长、增加骨密度,对骨质疏松、骨折等症状都有很好改善作用[13-14]。肉苁蓉总苷(glycosides of cistanche,GCs)是肉苁蓉的主要活性成分,主要包括苯乙醇苷类、木脂素及其苷类、糖类及挥发性成分等[15]。本文对GCs改善骨质疏松的机制进行综述,以期为OP的防治提供新的思路和方法。

1 GCs改善OP主要作用机制

1.1 抗氧化作用 相关研究显示,荒漠肉苁蓉多糖对D-半乳糖诱导的亚急性衰老模型小鼠具有较强的抗氧化功能[16-17]。另外,衰老模型小鼠给予灌胃荒漠肉苁蓉多糖不同程度提升了衰老模型小鼠肺组织中谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH-Px)及超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)表达水平,降低丙二醛(malonaldehyde,MDA)表达水平,胶原蛋白含量减少和弹性蛋白含量增多,表明荒漠肉苁蓉多糖具有抗氧化和抗肺纤维化的作用[18-21]。

1.2 抗炎作用 GCs能够通过多种途径抑制炎症介质(如前列腺素、白三烯)的释放[22-23],这些炎症介质在骨质疏松的发病过程中起重要作用,炎症介质的过度释放会导致炎症反应加剧,进而加重骨质疏松的病情。研究表明,GCs能够显著降低骨质疏松患者血液中的炎症指标,如一氧化氮(nitric oxide,NO)、白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)等[24-25]。这些炎症指标的高水平通常反映了全身性的炎症反应状态,而GCs的降低作用则有助于减轻患者的炎症反应,改善患者的整体状况。GCs通过抑制炎症介质释放和降低炎症反应水平,对骨质疏松中的炎症反应产生积极影响。因此,GCs在骨质疏松的治疗中具有潜在的药用价值。

1.3 骨代谢调节作用 成骨细胞(osteoblasts,OB)与破骨细胞(osteoclasts,OC)之间的动态平衡对于维持骨组织不断更新、骨质量的保持至关重要,成骨能力降低而骨吸收加快是OP基本病理基础。可见促进成骨细胞增殖、分化,改善成骨细胞功能和调节骨重建,对治疗OP具有重要意义[26]。在医学领域中,GCs被广泛应用于骨质疏松、关节炎、心血管疾病等多种疾病的治疗与预防。GCs能够促进骨形成、抑制骨吸收,增加骨密度,降低骨折风险,因此对于骨质疏松的治疗特别有效。张跃全等[27]给予快速老化骨质疏松模型小鼠不同剂量肉苁蓉,发现高剂量组和低剂量组小鼠右股骨骨密度(bone mineral density,BMD)和骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein-2,BMP-2)高表达,高剂量组的血清骨钙素(bone gla-protein,BGP)水平低于低剂量组,表明肉苁蓉对于OB的增殖有积极作用。有研究表明[28],行双侧卵巢摘除的模型组大鼠血清中白细胞介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)含量降低而转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1,TGF-β1)含量增加,给药组的大鼠股骨中段骨密度显著提高;骨痂中骨质较多,骨小梁规整厚实,骨痂塑形较好且无明显骨折线,表明肉苁蓉提取物具有抑制骨量丢失,促进骨质疏松性骨折愈合的作用。罗德梅等[29]发现,肉苁蓉提取液可降低M-Koopg骨质疏松模型小鼠IL-1β、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)的表达,这一发现说明肉苁蓉提取液具有抗骨质疏松作用。

1.4 其他潜在作用 现代药理学研究证实,多数补肾药物对下丘脑-垂体-性腺(hypothalamic-pituitary-gonadal,HPG)轴均有一定程度的兴奋作用。HPG通过调节性激素的分泌,在调节骨代谢方面发挥着关键作用,因此成为治疗和控制OP的重要治疗靶点。下丘脑作为内分泌系统和神经系统的交汇点,通过合成和分泌多种激素释放因子和抑制因子,对垂体的功能进行精细调控。上述因子,如促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone,GnRH)能够调控HPG轴,进而对性激素(如雌激素、睾酮等)的分泌起调节作用。雌激素和雄激素与骨代谢之间密切相关。研究表明,雄激素能增加骨基质、促进钙磷沉积和蛋白质合成,可直接作用于成骨细胞,也可以转化为雌激素起间接作用[30]。雄激素的缺乏是影响骨重建的原因之一[31-32]。雌激素具有促进成骨细胞成熟分化的作用,雌激素缺乏影响成骨细胞分泌OPG[33],是影响破骨细胞成熟分化的主要因子,可以使破骨细胞的激活、分化、融合受到抑制,并促进破骨细胞凋亡[34-35]。雌激素缺乏后导致骨量丢失的病理机制,还被认为与骨吸收免疫因子的激活和促进成骨细胞生成骨吸收因子有关。在雌激素缺乏状态下,由于维生素D拮抗作用或者直接引起肠钙吸收障碍可导致血钙降低。肉苁蓉可以通过提高性激素水平、调节钙磷代谢平衡等方面直接或间接影响成骨细胞、破骨细胞活性,调节体内骨代谢,从而起到

预防和治疗骨质疏松的作用[36-37]。另外,长期缺乏维生素会引起继发性甲状旁腺功能亢进,从而促进骨量丢失,进一步导致骨质疏松的形成[38-39]。

2 OP主要信号通路

OPG/RANKL/RANK信号通路在骨代谢中扮演着至关重要的角色,是调节成骨细胞与破骨细胞相互作用,影响骨重建的关键机制[40-43]。其中,RANKL由OB和活化的T淋巴细胞表达,而RANK则表达于OC及其前体细胞。OPG是由OB分泌的一种糖蛋白,能够结合RANKL,阻断RANKL与RANK的相互作用。RANKL作为RANK的配体,两者结合后能够激活OC内的信号转导通路。这一结合过程受到多种因素的调控,包括OB分泌的细胞因子和激素等。RANK被激活后,会触发各种结合蛋白启动胞质内的信号级联反应,主要包括核因子κB(nuclear factor κB,NF-κB)、c-Jun氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)等通路的激活,进而促进OC的分化、成熟和活化。高亲和性OPG蛋白与RANKL结合,阻断RANKL与RANK的相互作用[44]。这一过程能够抑制OC的生成和活化,减少骨吸收,进而平衡骨代谢。OPG/RANKL/RANK信号通路作为影响骨代谢的主要途径之一,同时也是OB和OC间相互作用的信号通道。

Wnt/β-catenin信号通路在多种生理过程中发挥重要作用,并被认为与OP密切相关。通路中的Wnt是分泌型糖蛋白,其信号传导主要分为经典的β-catenin依赖通路和若干非经典通路,如Ca^{2+}通路和平面细胞极性(PCP)通路等[45]。研究表明,Wnt/β-catenin信号通路通过直接上调Runt相关转录因子2(Runt-related transcription factor 2,Runx2)的表达,起到促进成骨细胞分化,加速骨折愈合的作用[46]。在OP的预防和治疗过程中,该通路通过促进成骨细胞的分化,在促进骨形成等方面发挥重要作用。相关实验研究表明,激活Wnt/β-catenin通路可增加骨量,其机制是通过刺激成骨细胞的骨形成和抑制骨吸收来实现的[47]。此外,甲状旁腺激素(parathormone,PTH)的骨合成作用部分是通过激活Wnt/β-catenin通路介导的[48]。已有研究证实在骨髓间充质干细胞的成骨分化过程中,Wnt/β-catenin信号通路发挥关键作用[49]。此外,多种因素均可通过介导Wnt/β-catenin信号通路对骨髓间充质干细胞的成骨分化产生直接或间接影响,这种影响可能表现为积极的促进或消极的抑制,或各因素之间相互作用形成调控环路[50]。

3 GCs改善OP的相关信号通路

3.1 抑制骨吸收 骨吸收是骨质疏松发生的重要机制之一,组织蛋白酶K(cathepsin K,CK)是骨吸收的典型标志物[51-52]。研究发现,GCs可以抑制CK的活性,从而抑制骨吸收,减少骨质的流失[53]。补肾中药能够通过调节OPG/RANKL/RANK信号通路发挥治疗骨质疏松作用[54],这些中药通过促进成骨细胞分泌OPG或抑制RANKL的表达,从而达到抑制OC分化、减少骨吸收的目的。肉苁蓉提取物能够抑制RANKL的表达,从而抑制OC的分化和激活,下调OC中的RANKL/OPG比值,发挥抑制骨吸收的作用,使骨形成和骨吸收之间的平衡向骨形成倾斜,有利于骨骼健康[55]。

3.2 促进骨形成 GCs通过上调BGP、OPN等骨基质蛋白的表达,从而促进OPG的表达,促进骨基质的合成和矿化来发挥抗骨质疏松的作用。骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins,BMP)是唯一能诱导异位成骨的可溶性、低分子跨膜糖蛋白,其中BMP-2是最主要的、成骨活性最高的骨形成调控因子[56]。碱性磷酸酶(alkalinephosphatase,ALP)是成骨细胞分化的特异性标志之一,成骨细胞在骨形成时可分泌大量的ALP参与骨的矿化。因此,ALP活性可作为反映OB的活跃状况的指标之一[57-59]。相关研究表明,运用GCs干预快速老化小鼠,观察GCs对Wnt/β-catenin信号通路的作用机制,GCs可通过上调BMP-2、BGP、OPG的表达水平,降低RANKL与p-β-catenin的表达,从而激活Wnt/β-catenin信号通路,小鼠的骨微结构损伤被改善,骨量丢失减缓,骨形成被促进,进而预防OP[60-61]。

4 临床应用及毒性分析

4.1 临床应用 肉苁蓉治疗OP在临床上已经有了一定程度的应用,GCs具有治疗骨质疏松的作用,主要与其促进骨形成、抑制骨的吸收,能有效提高骨密度等作用相关,同时也可以降低骨折风险。GCs具有抗炎作用,能够抑制炎症介质的释放,降低炎症反应水平,对关节炎、心血管疾病等炎症相关疾病的治疗具有辅助作用。GCs能够调节机体免疫功能,增强机体的抵抗力,对于提高患者的生活质量具有积极作用。同时,GCs还具有一定的抗衰老作用,能够延缓细胞衰老,减少氧化应激对机体的损害。研究发现,GCs能够促进小鼠睾丸间质细胞增殖,提高精子活力,改善性功能,对雄性生殖系统有一定的保护作用[62]。肉苁蓉能够双向调节骨形成和骨吸收,同时改善血清中碱性磷酸酶、钙磷代谢,提高骨密度,从而有效防治OP。

4.2 GCs毒性分析 胡余明等[63]对GCs进行了急性和遗传毒性实验,结果分别为无毒和阴性。卢文婷等[64]采用大鼠急性经口毒性实验和重复剂量90 d经口毒性实验,期间大鼠的生长发育未受影响,血常规以及生化指标均显示正常。实验结束时大鼠肝、肾和脾脏的重量和脏器系数与对照组比均无明显不同,组织病理学检查未见与样品相关的病变。目前的研究表明,GCs在临床实验中未观察到明显的与药物相关不良反应,并且显示出良好的安全性和耐受性[65]。这些结果都为肉苁蓉的继续开发利用及临床应用提供了实验依据。

5 展望

GCs在骨质疏松治疗领域已展现出一定的应用潜力,可以通过多靶点、多途径调节骨代谢平衡,对成骨细胞和破骨细胞的活性及分化发挥关键调控作用,在动物实验中取得了较为显著的成果,为骨质疏松的治疗带来了新的思路。然而,目前关于GCs的研究仍存在诸多亟待解决的问题。在作用机制研究方面,尽管已初步揭示了部分信号通路,但GCs影响骨代谢的具体分子调控网络尚未完全明晰,仍需进一步深入探究。未来,借助单细胞测序、基因编辑等前沿技术,有望系统地阐明其分子机制,为OP的精准治疗奠定坚实的理论基础。在临床应用领域,现阶段GCs用于OP治疗的临床研究数量有限,样本

规模较小,且缺乏大规模、多中心、随机对照的高质量临床实验支撑。因此,推动GCs广泛应用于临床治疗的关键任务是开展设计缜密、科学规范的临床实验,明确GCs在人体中的治疗效应、安全性及最佳用药方案。从药物研发角度来说,GCs的纯度的提升与稳定性是当前的重要工作内容。此外,积极探索开发新型制剂,显著提高药物的生物利用度与疗效也是未来的工作重点,以期为患者提供更优良、更多元化的治疗体验。展望未来,随着研究的不断深入,GCs极有可能成为治疗OP安全、有效的创新药物,为广大患者开拓新的治疗途径。同时,GCs研究亦将为中药防治OP领域注入新的活力,提供创新性的思路与方法,有力推动中药现代化进程,助力中医药在国际舞台上展现独特魅力。

6 结论

近年来,GCs在OP治疗领域表现出显著治疗效果。促进成骨方面:GCs可以对成骨细胞增殖和分化产生积极作用,增加骨密度,有助于骨组织的形成。机制包括激活BMP,促进成骨相关基因如ALP和OPN的表达等。抑制破骨方面:GCs能够抑制破骨细胞活性,减少骨吸收,抑制OP进一步发展。机制包括抑制炎症因子产生、下调破骨细胞相关基因表达、减少氧化应激反应等。调节激素、钙磷代谢方面:GCs还能通过兴奋HPG轴调节性激素水平、调节钙、磷等矿物质的代谢,增加骨组织中钙、磷等矿物质的含量,提高骨骼的强度和硬度,促进骨骼的健康。GCs在临床应用中已显示出良好的治疗OP的效果,多项动物实验和临床试验表明,GCs能够显著改善OP患者的骨密度、骨质量和降低骨折风险,提高患者的生活质量。综上所述,GCs在改善OP方面具有显著治疗效果和广阔的应用前景。未来,随着对其药理作用机制的深入研究,GCs将会在OP等骨骼疾病的治疗中发挥更加重要的作用。同时,如何将GCs开发成为安全有效的抗OP药物也是未来的研究重点之一,深入研究能够进一步探讨其安全性、有效性和长期应用的影响,为骨质疏松患者带来更好治疗效果。

参考文献

[1] MA M Y, ZENG H L, YANG P, et al. Drug delivery and therapy strategies for osteoporosis intervention[J]. Molecules, 2023, 28(18): 6652.
[2] ZOU Z, LIU W, CAO L H, et al. Advances in the occurrence and biotherapy of osteoporosis[J]. Biochem Soc Trans, 2020, 48(4): 1623-1636.
[3] 曹颖,喻国,王意君,等. 老年骨质疏松症患者认知功能状况调查研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2021,27(4): 569-575.
[4] IOLASCON G, DE SIRE A, CURCI C, et al. Osteoporosis guidelines from a rehabilitation perspective: systematic analysis and quality appraisal using AGREE II[J]. Eur J Phys Rehabil Med, 2021, 57(2): 273-279.
[5] 乔晓春. 从"七普"数据看中国人口发展、变化和现状[J]. 人口与发展,2021,27(4): 74-88.
[6] 中国骨质疏松症流行病学调查及"健康骨骼"专项行动结果发布[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2019,12(4): 317-318.
[7] 刘广臣,张红梅,杨帆,等. 中药多糖防治骨质疏松症作用及机制的研究进展[J]. 中草药,2022,53(12): 3831-3841.
[8] 黄宏兴,晁爱军,程群,等. 医疗机构骨质疏松专科建设专家共识[J]. 中国骨质疏松杂志,2024,30(6): 781-789.
[9] 彭聪聪,盘荣贵,黄鹏. 基于现代研究中医药防治原发性骨质疏松症思路与方法研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊),2019,19(82): 108-109.
[10] 杨宗正. 沙漠人参肉苁蓉[J]. 养生月刊,2019,40(4): 320-321.
[11] 毕萃萃,刘银路,魏芬芬,等. 肉苁蓉的主要化学成分及生物活性研究进展[J]. 药物评价研究,2019,42(9): 1896-1900.
[12] 刘雄,李成明,高建德,等. 肉苁蓉的研究进展[J]. 中国中医药科技,2013,20(5): 575-576,F0003.
[13] 徐万爱,杨丹阳,吴静雨,等. 肉苁蓉的主要化学成分及生物活性研究进展[J]. 中华中医药学刊,2024,42(10): 163-170.
[14] 郭丁禹,肖井雷. 肉苁蓉功能性成分质量控制和生物活性研究进展[J]. 吉林中医药,2023,43(7): 861-864.
[15] 姚辛敏,周晓洁,周妍妍. 肉苁蓉化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报,2021,49(2): 93-97.
[16] 吴波,付玉梅. 肉苁蓉多糖对衰老小鼠脂质过氧化的影响[J]. 广州医学院学报,2004,32(4): 27-28.
[17] 薛德钧,章明,吴小红,等. 肉苁蓉抗衰老活性成分的研究[J]. 中国中药杂志,1995,20(11): 687-688.
[18] WONG H S, CHEN N, LEONG P K, et al. β-Sitosterol enhances cellular glutathione redox cycling by reactive oxygen species generated from mitochondrial respiration: protection against oxidant injury in H9c2 cells and rat hearts[J]. Phytother Res, 2014, 28(7): 999-1006.
[19] WONG H S, KO K M. Herba Cistanches stimulates cellular glutathione redox cycling by reactive oxygen species generated from mitochondrial respiration in H9c2 cardiomyocytes[J]. Pharm Biol, 2013, 51(1): 64-73.
[20] 孙云,王德俊,祝瑾,等. 肉苁蓉多糖对衰老小鼠肺蛋白含量与抗氧化功能关系的影响[J]. 中国药理学通报,2001,17(1): 101-103.
[21] 赖青海,王琳琳,丁辉,等. 肉苁蓉治疗骨质疏松症研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2016,18(3): 102-104.
[22] 冯晨曦,殷澳,侯相竹,等. 中药多糖治疗骨质疏松症和骨关节炎作用机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(10): 264-273.
[23] 王璐,吴丽娥,贾建新. 肉苁蓉的药理作用及其在中枢神经系统疾病中的研究进展[J]. 中华中医药学刊,2024,42(3): 50-54.
[24] NAN Z D, ZENG K W, SHI S P, et al. Phenylethanoid glycosides with anti-inflammatory activities from the stems of Cistanche deserticola cultured in Tarim desert[J]. Fitoterapia, 2013, 89: 167-174.
[25] XIONG Q, TEZUKA Y, KANEKO T, et al. Inhibition of nitric oxide by phenylethanoids in activated macrophages[J]. Eur J Pharmacol, 2000, 400(1): 137-144.
[26] 袁可馨,谢兴文,李鼎鹏,等. 中药多糖类成分干预骨质疏松症的作用机制分析[J]. 中国骨质疏松杂志,2024,30(9): 1359-1366.

[27] 张跃全,郑丹红,许建峰,等. 荒漠肉苁蓉对快速老化骨质疏松小鼠 BMP－2 蛋白表达的影响[J]. 宁夏医学杂志,2014,36(12):1114－1116.
[28] 俞立新,陈学强,吴群峰,等. 肉苁蓉水提液对大鼠骨质疏松性骨折愈合的影响[J]. 浙江中医杂志,2019,54(6):451－453.
[29] 罗德梅,龙梅,杜文静,等. 新疆肉苁蓉提取液对 M－KOOPG 小鼠抗骨质疏松的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(10):138－142.
[30] 李会会,姜涛. 老年 2 型糖尿病肾病患者骨密度及其相关因素[J]. 中国老年学杂志,2012,32(13):2711－2713.
[31] 代洪宾,张伟滨. 雄激素、雌激素与男性骨质疏松症[J]. 国际骨科学杂志,2009,30(2):121－123.
[32] 杨朝勃,刘文革. 选择性雄激素受体调节剂(sarm)对雄性骨质疏松大鼠骨的影响[J]. 中国现代医生,2011,49(7):3－5.
[33] 武密山,赵素芝,任立中,等. 补骨脂素对成骨细胞核因子－κB 受体激活配体和骨保护素表达的影响[J]. 中国老年学杂志,2012,32(1):66－69.
[34] OZER F F, DAGDELEN S, ERBAS T. Relation of RANKL and OPG levels with bone resorption in patients with acromegaly and prolactinoma[J]. Horm Metab,2018,50(7):562－567.
[35] 周振雷,侯加法. 雌激素对骨代谢的调节作用[J]. 中国临床康复,2004,8(14):2714－2715.
[36] 陈紫依,赵钟文. 中医药治疗骨质疏松症研究现状及进展[J]. 云南中医中药杂志,2017,38(5):90－92.
[37] 郑玉玲,李纳纳,冯京,等. 肉苁蓉苯乙醇苷类成分抗骨质疏松作用机制研究进展[J]. 天津中医药大学学报,2022,41(2):265－272.
[38] 陈玮,邢学农. 维生素 D 对骨质疏松的影响及适宜补充量[J]. 国际病理科学与临床杂志,2011,31(6):531－534.
[39] 蒲画华,王洪复,李斌,等. 补肾中药复方和尼尔雌醇对卵巢摘除大鼠骨丢失及血 1,25(OH)2D 水平的影响[J]. 复旦学报(医学版),2012,39(1):36－41.
[40] 董佩,袁普卫,康武林,等. 中医药干预 OPG/RANKL/RANK 信号通路防治骨质疏松症研究进展[J]. 中医学报,2024,39(7):1470－1475.
[41] 李岳尧,张民,杨家驹. 肉苁蓉苷 A 通过 JNK/MAPK 通路抑制破骨细胞活性[J]. 中国组织工程研究,2025,29(6):1144－1151.
[42] 王振,张晓刚,宋敏,等. OPG/RANK/RANKL 系统与原发性骨质疏松症的关联性及补肾活血法的调节作用研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2016,22(12):1601－1605.
[43] 石敏,赵继荣,薛旭,等. 基于“脾主肉、肾主骨”理论探讨绝经后骨质疏松症的 OPG/RANK/RANKL 信号调控机制[J]. 中国骨质疏松杂志,2019,25(9):1336－1339,1356.
[44] YASUDA H. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system[J]. J Bone Miner Metab,2021,39(1):2－11.
[45] GAUDIO A, PRIVITERA F, BATTAGLIA K, et al. Sclerostin levels associated with inhibition of the Wnt/β－catenin signaling and reduced bone turnover in type 2 diabetes mellitus[J]. J Clin Endocrinol Metab,2012,97(10):3744－3750.
[46] 王舒,高毅,师伟. 基于 Wnt/β 联蛋白信号通路探讨中医药防治骨质疏松症的研究进展[J]. 山西医药杂志,2019,48(2):160－162.
[47] WANG Z G, JIA Y, DU F, et al. IL－17A inhibits osteogenic differentiation of bone mesenchymal stem cells *via* Wnt signaling pathway[J]. Med Sci Monit,2017,23:4095－4101.
[48] 张帆,梁清洋,韩超,等. Wnt/β－catenin 信号通路调控成骨细胞、破骨细胞在骨质疏松中的作用探讨[J]. 中国骨质疏松杂志,2021,27(10):1540－1544.
[49] ZHANG M, BIAN Y Q, TAO H M, et al. Simvastatin induces osteogenic differentiation of MSCs *via* Wnt/β－catenin pathway to promote fracture healing[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2018,22(9):2896－2905.
[50] 吴铭,张岩. 调控骨髓间充质干细胞成骨分化的 Wnt/β－catenin 信号通路及相关因素[J]. 中国组织工程研究,2021,25(1):116－122.
[51] 史晓林,刘康,吴连国. 骨碎补总黄酮对骨质疏松靶标－组织蛋白酶 K 干预价值的探讨[J]. 中国中医骨伤科杂志,2008,16(5):70－72.
[52] 张雪. 缺氧环境下降钙素对破骨细胞增殖和凋亡的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2019,40(1):7－9.
[53] 许晓雪. 肉苁蓉及其有效成分抗骨质疏松药效学及代谢组学研究[D]. 银川:宁夏医科大学,2017.
[54] 卜寒梅,王世坤,李远栋,等. 补肾中药基于 OPG/RANKL/RANK 信号通路对原发性骨质疏松症作用机制的研究进展[J]. 中草药,2022,53(10):3209－3217.
[55] 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.
[56] 赖文涛,赵志军,张春阳. Bmp2 影响脂肪干细胞成骨能力的研究[J]. 安徽医科大学学报,2023,58(6):963－969.
[57] SAWYER A A, SONG S J, SUSANTO E, et al. The stimulation of healing within a rat calvarial defect by mPCL－TCP/collagen scaffolds loaded with rhBMP－2[J]. Biomaterials,2009,30(13):2479－2488.
[58] 孔蓓蓓,刘连起,王新祥. 近十年葛根防治骨质疏松症的研究进展[J]. 环球中医药,2012,5(3):226－230.
[59] 沈建军. 中药防治骨质疏松症作用机制探讨[J]. 内蒙古中医药,2012,31(3):77－78.
[60] WANG F J, TU P F, ZENG K W, et al. Total glycosides and polysaccharides of Cistanche deserticola prevent osteoporosis by activating Wnt/β－catenin signaling pathway in SAMP6 mice[J]. J Ethnopharmacol,2021,271:113899.
[61] 陈桐莹. 基于 Wnt/β－catenin 信号通路研究肉苁蓉苷 A 调控成骨细胞自噬的机制[D]. 广州:广州中医药大学,2021.
[62] 赵东海,张磊,张艳,等. 肉苁蓉苯乙醇苷对环磷酰胺致小鼠生精障碍的治疗作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版),2014,40(3):612－615.
[63] 胡余明,胡怡秀,刘秀英,等. 苁蓉总苷急性、亚急性及遗传毒性实验研究[J]. 实用预防医学,2006,13(5):1176－1180.
[64] 卢文婷,胡雄飞,陈志莲,等. 肉苁蓉提取物安全性的毒理学研究[J]. 医学动物防制,2024,40(10):979－983,989.
[65] 蒋勇,敬明武. 肉苁蓉干膏粉致畸性毒性实验研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2024,45(13):1224－1229.