骨碎补抗骨质疏松症的作用机制及临床研究进展*

韩飞雨[1]，曹玉净[2]，蔺子涵[3]，王银龙[1]，赵非凡[1]，童伍岳[1]

1. 河南中医药大学骨伤学院，河南 郑州 450046；2. 河南中医药大学第二附属医院/河南省中医院，河南 郑州 450002；
3. 洛阳市中隧医院，河南 洛阳 471099

摘要：中药骨碎补为活血化瘀药，具有补肾强骨作用。骨碎补总黄酮及其活性成分柚皮苷、柚皮素在防治骨质疏松症（osteoporosis，OP）方面发挥着重要作用，作用机制为促进骨髓间充质干细胞分化、促进成骨细胞增殖、抑制破骨细胞活性、促进血管内皮细胞增殖、抑制氧化应激反应、调控雌激素水平等。同时，骨碎补中成药亦能显著改善骨密度，防治 OP。但目前骨碎补抗 OP 的作用机制研究仍不够完善，且临床研究不足，亟须加强大样本的随机对照试验。同时，进一步明确骨碎补联合淫羊藿、刘寄奴等中药抗 OP 的疗效，增加临床用药的可行性，以期为骨碎补临床应用及药物开发提供理论支持。

关键词：骨质疏松症；骨碎补；骨碎补总黄酮；作用机制；临床研究
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.04.131
中图分类号：R274.9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674－8999(2025)04－0812－08

Action Mechanism and Clinical Research Progress of Gusuibu (Rhizoma Drynariae) Fighting Against Osteoporosis

HAN Feiyu[1], CAO Yujing[2], LIN Zihan[3], WANG Yinlong[1], ZHAO Feifan[1], TONG Wuyue[1]

1. College of Orthopedics and Traumatology, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450046; 2. The Second Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine/Henan Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhengzhou Henan China 450002; 3. Zhongsui Hospital of Luoyang, Luoyang Henan China 471099

Abstract: Chinese medicine Gusuibu (Rhizoma drynariae), which is a blood－activating and stasis－removing medicine, has the effect of tonifying the Kidney and strengthening the bones. The total flavonoids and its active ingredients, namely, naringin and naringenin, play an important role in the prevention and treatment of osteoporosis (OP), and the mechanism of action is to promote the differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells, promote the proliferation of osteoblasts, inhibit osteoclast activity, promote the proliferation of vascular endothelial cells, inhibit the oxidative stress response, and modulate the level of estrogen, etc. At the same time, the proprietary Chinese medicine can also significantly improve bone mineral density and prevent OP. At the same time, bone mineral supplementation can significantly improve bone mineral density and prevent and control OP, However, the mechanism of action of bone mineral supplementation against OP is still insufficiently studied, and the clinical study is insufficient, so it is necessary to strengthen the randomized controlled trials with large samples. Meanwhile, it is necessary to further clarify the efficacy of Bone Marrow in combination with Yinyanghuo (Epimedium) and Liujinu (Artemisia anomala) and other traditional Chinese medicines to increase the feasibility of clinical use of the drug, to provide theoretical support for the clinical application of Gusuibu and the development of the drugs.

Key words: osteoporosis; Gusuibu (Rhizoma drynariae); total flavonoids of Gusuibu; mechanism of action; clinical research

骨质疏松症（osteoporosis，OP）是一种以骨量减少、骨组织微结构破坏导致骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身性疾病[1]，好发于老年男性和围绝经期妇女[2]。流行病学调查显示，我国 50 岁以上人群 OP 发病率高达 19.2%，65 岁以上人群发病率为

* **基金项目：**河南省中医药管理局科学研究专项课题项目（2024ZYZD06，2023ZY1008）

32.0%。在我国乃至全球范围内，OP 已成为对中老年健康构成严重威胁的慢性疾病[3-4]。OP 可归属于中医“骨痿”范畴，病变在骨，其本在肾。《素问·痿论》云：“肾主身之骨髓……肾气热，则腰脊不举，骨枯而髓减，发为骨痿。”其中医病机可分为肾虚精亏、正虚邪侵、先天不足三方面，治疗应以补肾壮骨为主。骨碎补作为一种具有补肾强骨作用的中药，已被证实具有防治 OP 的作用，且与其主要活性成分黄酮类有关。骨碎补中药制剂亦可提高 OP 患者治疗总有效率，较好地改善患者生活质量，但目前骨碎补抗 OP 相关研究较为零散，本文通过整理骨碎补及其活性成分骨碎补总黄酮抗 OP 的相关文献，对其作用机制及临床研究进行系统阐述，为后续骨碎补的研发及临床应用提供依据。

1　骨碎补抗 OP 的中医学作用机制及临床应用

骨碎补始载于《本草拾遗》，性温，味苦，归肝、肾经，具有补肾、活血、止血、续伤等功效。骨碎补抗 OP 的功效主要与其补肾壮骨作用相关，临床多应用于骨折病、肾虚腰痛、耳聋耳鸣、牙齿松动、斑秃、白癜风等疾病。《本草纲目》载：“骨碎补入骨，入牙，及久泄痢。”骨碎补主要用于治疗肾虚精亏所致疾病，可通过补肾壮骨发挥抗 OP 作用。

骨碎补为活血化瘀药，具有补肾强骨作用，临床上常以中药制剂或与其他中药合用以治疗 OP。裘越等[5]通过复杂网络分析及聚类分析研究 OP 的用药规律，发现骨碎补是治疗该病的 12 组核心药物之一。姜凤依等[6]研究发现，含有骨碎补的补肾健脾通络方联合五行健骨操可显著提高脾肾两虚证 OP 患者骨矿物质密度（bone mineral density，BMD）、骨钙素（bone glaprotein，BGP）、总Ⅰ型前胶原氨基端前肽（total type Ⅰ procollagen amino terminal propeptide，T-PINP）水平，疗效明显优于单纯碳酸钙 D3 联合骨化三醇治疗。张勇等[7]临床研究表明，含有骨碎补的补肾健脾强骨汤联合唑来膦酸可显著改善 OP 患者骨代谢指标、激素水平，提高腰椎功能，效果优于单用唑来膦酸治疗，且相较于唑来膦酸，可减少胃肠道不良反应。研究证实，骨碎补联合治疗及单独骨碎补治疗在改善 BMD 值方面均优于未使用骨碎补的常规治疗[8]。曾年等[9]将 150 例老年 OP 患者随机分为观察组和对照组，观察组给予强骨胶囊（主要成分为骨碎补总黄酮）加钙尔奇 D 片，对照组不予强骨胶囊，治疗 12 个月后，观察组股骨颈、腰椎及大转子的骨密度均较治疗前显著改善，且效果优于对照组，证实骨碎补总黄酮能显著改善老年患者的骨密度，具有抗 OP 作用。谢占成[10]研究发现，采用骨碎补总黄酮联合全身振动治疗 6 个月可显著降低患者经皮椎体成形术术后疼痛视觉模拟评分法（visual analogue scale，VAS），提高腰椎、股骨颈、股骨大转子及全髋 BMD，降低血清中钙、磷、β 胶原降解产物水平，升高碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）水平，可见骨碎补总黄酮具有抗 OP 的功效。Wei 等[11]纳入 10 项临床试验发现，强骨胶囊可有效改善人体骨密度，防治 OP，但部分患者会出现口干、便秘等症状。Lu 等[12]研究发现，骨碎补可通过增加血清沉默信息调节因子 2 相关酶 1（sirtuin 1，SIRT1）表达或减少神经源性基因 Notch 同源蛋白 1（neurogenic gene Notch homologous protein 1，Notch1）表达，从而抑制 NOD 样受体家族 3（NOD like receptor family pyrin domain containing 3，NLRP3）炎症小体介导的炎症水平，提高 OP 患者骨密度，改善血浆血脂水平。杨锋等[13]研究发现，口服骨碎补总黄酮能够显著增加人牙槽骨的颊（唇）侧皮质骨骨密度，且疗效优于阿仑膦酸钠，对于 OP 的治疗具有一定指导意义。樊继波等[14]使用离子导入骨碎补总黄酮可明显提高 OP 患者的骨密度，治疗有效率高达 93.1%，证实骨碎补总黄酮治疗有利于 OP 患者的康复。周瑞明等[15]研究发现，口服骨碎补总黄酮能够升高 OP 患者血清转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）、BGP、PINP、ALP 等骨代谢指标，降低抗酒石酸酸性磷酸酶（tartrate resistant acid phosphatase，TRACP）水平，从而改善骨代谢，增加骨密度。骨碎补总黄酮还可以升高 OP 患者血磷和血钙水平，降低单核细胞趋化蛋白-1（monocyte chemoattractant protein-1，MCP-1）、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）水平，可能与骨碎补总黄酮抑制 Notch 信号通路有关[16]。临床用药表明，骨碎补可有效改善人体骨密度，具有防治 OP 的作用，但相关临床研究较少，仍需大量随机对照试验的证实。

2　骨碎补抗 OP 的现代医学作用机制

2.1　骨碎补主要活性成分　中药骨碎补是水龙骨科植物槲蕨的干燥根茎，具有疗伤止痛、补肾强骨等功效，目前认为其化学成分主要为黄酮、三萜、酚酸、甾体、木脂素及其苷类等，其中黄酮类是骨碎补的主

要活性物质，具有抗骨质疏松、促进骨折愈合、促软骨再生、促进牙齿生长、肾保护作用、抗炎、降血脂、防治中毒性耳聋等作用[17-18]，而骨碎补总黄酮中的主要化合物为木犀草素、山柰酚、柚皮素等[18-19]。骨碎补总黄酮为黄酮类的总称，是从骨碎补干燥根茎中提取的有效成分，可通过促进骨形成、抑制骨流失、增强骨力学性能等发挥抗 OP 的作用[20]。

2.2　骨碎补抗 OP 的作用机制

2.2.1　促进骨髓间充质干细胞分化　骨髓间充质干细胞（bone marrow stromal cells，BMSCs）广泛存在于骨骼、骨髓、骨外膜、骨骼肌、骨小梁中，具有分化为成骨、软骨、神经、脂肪、成肌细胞的潜能[21]。骨形成的主要细胞是成骨细胞，由 BMSCs 分化而来，BMSCs 分化为成骨细胞的过程被破坏即会导致 OP 的发生[22-23]。舒晓春等[24]用不同浓度骨碎补总黄酮体外培养大鼠 BMSCs，结果显示，10^{-5} g·L^{-1}骨碎补总黄酮促进 BMSCs 向成骨细胞分化的作用最佳，骨碎补促进成骨细胞中的 ALP 产生磷酸，与钙生成磷酸钙沉积于骨中，提高骨量。田启会等[25]通过体外培养骨碎补总黄酮干预 10% 低氧浓度下的 BMSCs 四周，发现骨碎补总黄酮可通过抑制 Wnt 信号通路从而提高糖原合成酶激酶 -3β（glycogen synthase kinase -3β，GSK -3β）表达，降低 p -GSK -3β、β -Catnine 表达，进而促进 BMSCs 钙结节的产生，促进缺氧下 BMSCs 的成骨分化，并提高 ALP 活性，推测骨碎补抗 OP 的作用与其抑制 Wnt 信号通路、促进 BMSCs 分化有关。李琰等[26]通过对去卵巢 OP 大鼠以骨碎补水煎剂灌胃 12 周，发现大鼠 BMSCs 成脂能力下降，过氧化物酶体增殖物激活受体 γ（peroxisome proliferator activated receptor γ，PPARγ）、*LPL* mRNA 表达水平降低，骨密度与 BMSCs 中 *Wnt10b*、*β -catenin*、*LRP5* mRNA 表达水平升高，表明骨碎补总黄酮可以降低卵巢大鼠 BMSCs 成脂分化，提高去卵巢 OP 大鼠骨密度，其抗 OP 作用与抑制 *PPARγ*、*LPL* mRNA 的表达有关。骨碎补及其主要活性成分可通过调控相关基因和通路中的相关蛋白促进 BMSCs 分化，大量实验研究发现，骨碎补总黄酮可以促进 BMSCs 分化为成骨细胞，抑制 OP 的发病，为骨碎补的临床应用提供了重要的依据。

2.2.2　促进成骨细胞增殖　成骨细胞是构成骨骼的细胞，由 BMSCs 分化而来，成骨细胞和破骨细胞的活性平衡维持着骨量动态稳定，这种平衡被打破将会导致 OP 的发生。促进成骨细胞增殖对于 OP 的预防具有积极作用[27]。Jin 等[28]通过研究骨碎补总黄酮类化合物对 OP 大鼠和骨细胞影响，发现在维甲酸诱导的 OP 大鼠中，柚皮苷、柚皮素显著增加了骨小梁数量，改善骨小梁结构，但未影响肝肾功能，并且在这一过程中，柚皮苷可显著增加 ALP 和甲状旁腺激素受体 1（parathyroid hormone receptor 1，PTH1R）的蛋白表达，推测骨碎补可通过 ALP 和 PTH1R 通路促进成骨细胞增殖，预防 OP 的发病。Guo 等[29]研究发现，骨碎补可以促进骨细胞分化和增殖，增强 OP 雌鼠骨强度，并恢复大鼠骨密度，表明骨碎补具有很好的预防 OP 的功效。孟春力[30]研究发现，骨碎补可以提高骨转化标志分子骨桥蛋白（osteopontin，OPN）、BGP 的表达，同时提高成骨细胞中 *CyclinD1*、*CDK2*、*CDK4*、*E2F* 的 mRNA 表达量，表明骨碎补可通过增强 PI3K/AKT、ERK1/2 信号通路活性加速细胞周期的进程，进而促进成骨细胞的增殖，增加成骨细胞的成骨活性，发挥抗 OP 作用。现有研究发现，骨碎补活性成分可以通过调控多种信号通路促进成骨细胞增殖，抑制 OP 的发病，但其调控相关信号通路的具体作用机制尚未明确，仍需进一步探索。

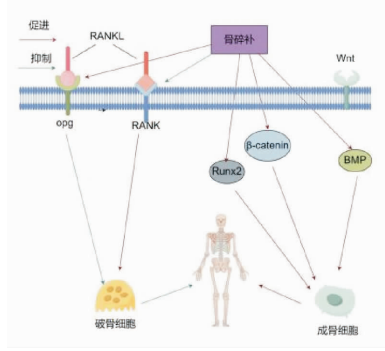


图1　骨碎补抗骨质疏松症简略机制图

2.2.3　抑制破骨细胞活性　破骨细胞（osteoclast，OC）是负责骨吸收的多核细胞，OC 吸收的骨量与成骨细胞形成骨量达到平衡可维持骨的正常机械强度，当 OC 吸收的骨量超过成骨细胞形成的新骨时，这种平衡被破坏，从而导致 OP 的发病[27,31]。我们可以通过抑制 OC 的活性维持骨代谢稳定，以达到防治 OP 的目的。Jeong 等[32]将骨碎补提取物添加到小鼠骨细胞培养物中后，发现骨细胞中的组织蛋白酶 K（cathepsin K，Cat K）活性下降，且当骨碎补浓度达到 100 mg·L^{-1}时，其对 Cat K 加工抑制作用最强，而 Cat K 在破骨细胞骨吸收过程中的基质降解过程起关键作用，表明骨碎补可以通过抑制 OC 活性防治 OP。许金松等[33]研究发现，使用不同浓度骨碎补总黄酮对 OP 大鼠进行灌胃治疗，可降低

c－Fos、*Fra－1*、*Fra－2*、活化 T 细胞核因子 1、*Cat K* mRNA 和蛋白表达，减少 OC 数量，这些指标与骨碎补含药血清浓度呈负相关，其机制可能与骨碎补总黄酮活化 T 细胞核因子 1 信号通路抑制大鼠巨噬细胞向 OC 的分化有关。Chen 等[34]使用维甲酸灌胃建立 OP 大鼠模型，结果显示，90 mg·kg^{-1}骨碎补提取物可以提高胫骨干骺端骨密度，其机制与骨碎补抑制 OC 活性、促进骨形成有关，证实骨碎补可以通过抑制 OC 活性提高骨密度，治疗 OP，为临床应用提供了理论依据。骨碎补活性成分骨碎补总黄酮可以通过抑制 OC 活性减少骨量流失，体现了中药防治 OP 全方位、多通路的特点。

2.2.4　促进血管内皮细胞增殖　血管内皮细胞和新生血管在骨形成过程中起着重要作用，血管通过分泌生长因子、趋化因子等物质调节内部细胞的生长代谢，为骨形成提供一个稳定的环境，通过促进血管内皮细胞增殖，抑制其凋亡，起到防治 OP 的作用[35]。上官文姬等[36]通过不同浓度骨碎补总黄酮离体培养人脐静脉内皮细胞（human umbilical vein endothelial cell，HUVEC），发现低浓度骨碎补总黄酮可显著抑制细胞凋亡的执行蛋白 Caspase－3、Caspase－9 的活性，降低内质网相关应激蛋白 GRP78、CHOP 和 CytC 表达，骨碎补总黄酮抑制血管内皮细胞凋亡、调节血管内皮细胞功能与其阻断内质网和线粒体途径有关，为今后骨碎补治疗 OP 的研究提供了新的思路。其后，Shangguan 等[37]使用柚皮苷干预体外培养的 OP 大鼠血管内皮细胞，发现柚皮苷可抑制内质网应激相关的蛋白质（GRP78、CHOP 和 Caspase－12）的表达，进而抑制血管内皮细胞的凋亡，骨碎补可通过抑制线粒体和内质网应激介导的血管内皮细胞凋亡，促进血管内皮细胞增殖，发挥抗 OP 作用。骨的形成离不开血管提供营养物质，体外试验发现，骨碎补总黄酮可以通过促进血管内皮细胞增殖防治 OP，这为骨碎补的临床用药提供了依据。

2.2.5　抑制氧化应激反应　抗氧化防御能力的下降和过度的氧化应激反应将会导致 OP 的发病，氧化应激反应所致损伤发生在骨细胞中，将导致其死亡率增加，骨密度下降，干预氧化应激反应是中医药治疗 OP 的关键机制之一[38－39]。Liu 等[40]建立 OP 模型大鼠用泼尼松注射 12 周，并用骨碎补提取物灌胃治疗，结果显示 10 g·kg^{-1}骨碎补可以提高溶血磷脂酰胆碱（C16：0 LPC、C18：0 LPC、C18：1 LPC 和 C18：2 LPC）、色氨酸和苯丙氨酸 6 种与 OP 相关的潜在代谢物生物标志物水平，其机制与抑制氧化应激反应有关。Su 等[41]用卵巢切除法建立更年期 OP 鼠模型，使用骨碎补提取物灌胃治疗，发现骨碎补可以提高 OP 小鼠血浆中 BMP－2、Osterix 的浓度，主要是通过调节氧化应激、改善脂质代谢、减少炎症反应提高骨密度的。OP 的发病过程常伴随着氧化应激反应，而中药骨碎补可以通过抑制氧化应激反应减少骨细胞损伤，延缓骨密度的下降，发挥抗 OP 作用。

2.2.6　调控雌激素水平　雌激素在人骨的生长发育以及骨转换的调节中具有重要作用，雌激素缺乏导致 OC 形成的增加和骨吸收的增强，绝经期雌激素缺乏引起松质骨和皮质骨丢失，最终会导致 OP 的发病[27,42]。Guo 等[43]通过体外细胞增殖实验发现，骨碎补提取物柚皮苷和柚皮素可诱导雌激素敏感细胞株（MCF－7 细胞）在雌激素缺乏状态下增殖，且诱导作用随骨碎补浓度的增加而增强，表明柚皮苷和柚皮素具有雌激素活性，且这种活性与骨碎补浓度相关。柚皮苷和柚皮素主要通过与 ERβ 选择性结合产生雌激素和抗雌激素作用，当低浓度或缺乏内源性雌激素时，柚皮苷和柚皮素表现出雌激素激动剂活性，在高浓度或过多的内源性雌激素下表现出雌激素拮抗剂活性，其抗 OP 机制与调控雌激素水平有关。江丽霞等[44]体外培养兔骨膜细胞，发现骨碎补总黄酮能够诱导骨膜细胞 ALP 的表达，并诱导骨膜细胞形成钙结节，但是 10^{-8} mol·L^{-1}雌激素受体拮抗剂 ICI182780 可以阻断骨碎补总黄酮诱导的骨膜细胞增殖作用，骨碎补总黄酮促进骨膜细胞增殖和成骨分化与雌激素受体有关，推测其抗 OP 作用可能与调控雌激素水平有关。吴连国等[45]使用去卵巢法建立 OP 大鼠模型，并用骨碎补进行灌胃治疗，结果显示骨碎补总黄酮可以提高大鼠血清 LEP、IL－6、PGE2 和骨组织 ADRB2 表达，提高大鼠股骨干骨矿含量，降低血清 RANKL 水平，但血清 E2 水平变化无统计学意义，骨碎补总黄酮发挥抗 OP 作用与 E2 无关，而与其调控雌激素水平有关。现有研究发现骨碎补活性成分可以通过调控激素水平缓解骨流失，这为骨碎补治疗 OP 的开发提供了新的思路。

2.2.7　维持肠道菌群稳态　肠道菌群被称为人体第二个基因库，肠道益生菌可以通过增加骨矿物质矿化和增强骨矿物质密度从而提高骨密度，肠道菌群稳态失衡是引发 OP 的主要原因之一，骨碎补能够调节肠道菌群结构、维持肠道菌群稳态，从而减少

骨质丢失[46-48]。王杰等[49]以手术方式构建绝经后 OP 模型，并用骨碎补灌胃 12 周，发现骨碎补可以通过介导 Wnt/β-catenin 信号通路增加肠道菌群的丰度及多样性、维持肠道菌群稳态、调节肠道菌群结构，从而减少绝经后 OP 模型大鼠的骨量丢失，这也证实了骨碎补可以通过维持肠道菌群稳态防治 OP。目前关于骨碎补维持肠道菌群稳态防治 OP 的研究较少，仍需要大量实验研究去证实，这为未来骨碎补抗 OP 的研究指明了方向。

2.2.8　调节细胞免疫功能　免疫系统在维持骨动态平衡中发挥重要作用，免疫系统的紊乱会导致破骨细胞作用效力高于成骨细胞，骨吸收大于骨形成，最终导致 OP 的发病，骨碎补则可通过调节细胞免疫功能维持骨稳态，发挥抗 OP 的作用[50]。张亚龙等[51]对 SD 乳鼠颅盖骨提取的成骨细胞进行体外培养，发现柚皮苷可以提高与 T 淋巴细胞共同培养的成骨细胞 BMP-2 及 OPN 的蛋白表达，增强成骨细胞 ALP 活性，对未来骨碎补通过干预细胞免疫改善骨质流失研究提供了新的思路。T 细胞产生的 RANKL 可以与破骨细胞表面的 RANK 结合，促进破骨细胞分化，增强骨吸收，而骨碎补总黄酮可以降低细胞中 RANKL 含量，进而减少 RANKL 与 RANK 结合，缓解骨质流失[52-53]。

2.2.9　表观遗传调控　遗传因素是造成 OP 发病的重要因素之一，通过对带有易感基因的人群进行中药干预，可以起到预防 OP 的作用[54]。申晓靖等[55]发现骨碎补总黄酮可以提高成骨分化相关基因（*Osteriex*、*RUNX2*）的表达，降低 Wnt 通路相关基因（*Dishevelled*、*β-catenin*）和 *miR-93-5p* 的表达，进而增加牙槽骨成骨细胞增殖能力（$P<0.05$），降低细胞凋亡率（$P<0.05$），表明骨碎补总黄酮促进牙槽骨成骨细胞增殖与表观遗传调控有关。Sun 等[56]通过体外实验发现，骨碎补总黄酮可以增加 BMSCs 的 Runt 相关转录因子 2（Runt-related transcription factor 2，RUNX2）和骨形态发生蛋白-2（bone morphogenetic protein-2，BMP-2）及其相关 mRNA 的表达，改善大鼠骨质缺损，表明骨碎补总黄酮可以通过调控表观遗传基因防治 OP 的发病，但目前关于骨碎补调控表观基因的临床研究较少，未来仍需大量临床试验的证实。

2.2.10　调节相关分子信号通路　BMP 属于转化生长因子-β 超家族，参与细胞的生长和分化，BMP 与 Wnt、TGF-β、FGF、Hippo、Hedgehog、Notch 和 PDGF 信号通路通过调控骨骼发育的基因协调成骨细胞生长分化，抑制 OP 的发生[57-58]。Dong 等[59]采用表面等离子体共振（surface plasmon resonance，SPR）与 BMPR 表达的细胞系 C2C12 共培养，并将骨碎补活性成分与兔 BMSCs 共同培养，当将其植入兔颅骨缺损 4 周后，发现兔颅骨骨再生明显增强，骨碎补通过阻断 BMPR-1A 信号传导和增强 BMPR-1B 信号传导抑制 BMP-2 和 BMPR-1A 的结合，从而控制成骨细胞分化，柚皮苷还通过骨诱导促进骨形成。沈智等[60]用骨碎补总黄酮灌胃 OP 模型大鼠，结果显示骨碎补总黄酮组大鼠骨密度增加，*BMP-2* mRNA 表达增强，骨碎补总黄酮抗 OP 的作用可能与 *BMP-2* mRNA 的表达有关。此外，骨碎补总黄酮还能促进 BMP-2 的表达，诱导成骨细胞分化成熟，发挥抗 OP 的作用[61]。

Wnt/β-catenin 信号通路通过激活促进成骨细胞分化和骨细胞形成的靶基因调节成骨细胞活性，骨碎补总黄酮可通过激活 Wnt/β-catenin 信号通路促进骨形成，抑制 OP 的发病[62-63]。Shi 等[64]连续 30 d 用骨碎补总黄酮皮下注射 OP 模型小鼠，可通过提高 Rspo1/Lgr4 的表达激活 Wnt/β-catenin 信号通路，进而促进成骨、缓解骨流失，使小鼠骨小梁微结构得到改善，骨形成标志物增加。张莉丽等[65]对 40 只 OP 大鼠进行骨碎补总黄酮灌胃治疗，结果显示 OP 模型+骨碎补总黄酮灌胃组（OVX+OTF 组）和 OP 模型+雌激素灌胃组（OVX+USP 组）Wnt1、LRP-5 及 β-catenin、Runx2 的蛋白表达均呈显著上升趋势（$P<0.01$），骨碎补抗 OP 作用可能与其介导的 Wnt/β-catenin 信号通路有关。

骨保护素（osteoprotegerin，OPG）是一种破骨细胞生成抑制剂，OPG 可以通过与 RANK 竞争减少 RANK 和 RANKL 结合，进而抑制破骨细胞的生成，抑制破骨细胞活性，减少骨吸收，保护骨密度，表明骨碎补总黄酮可以通过激活 OPG 信号通路发挥抑制 OP 作用[66]。曾辉等[67]使用双侧卵巢切除术构建去卵巢 OP 模型大鼠，结果显示，骨碎补灌胃治疗提高了大鼠血清 OPG 水平及 OPG/RANKL 比值，使得骨小梁面积增加，并改善大鼠下颌骨骨小梁结构，骨碎补抗 OP 的作用与其参与 OPG/RANKL/RANK 信号通路、调节 OPG/RANKL 平衡有关。刘康等[68]通过切除卵巢术构建 OP 模型大鼠，结果显示，骨碎补总黄酮灌胃治疗使得大鼠 OPG 的表达量增加，RANK 和 RANKL 的表达量减少，并且骨碎补总黄酮浓度越高，这种效果越明显，表明骨碎补抗 OP 作用可能与其参与调控 OPG/RANKL/RANK 信号通路

有关。张峻玮等[53]发现经骨碎补水煎剂灌胃后，培养液中 OPG 含量及 BMSCs 细胞中 *Wnt10b*、*β－catenin*、*OPG* mRNA 及蛋白表达明显升高，培养液及 BMSCs 细胞中 RANKL 及 RANKL/OPG 明显降低（$P<0.05$），说明骨碎补可通过调节 OPG/RANKL/RANK 信号通路抑制破骨细胞活性，发挥抗 OP 功效，但其调控 OPG/RANKL/RANK 信号通路的具体机制尚未明确，仍需进一步研究。

目前，大量研究证实中药骨碎补可通过调控相关分子信号通路发挥抗 OP 作用（见表 1），且具有多通路、多靶点的特点，这是关于中药治疗 OP 研究的一大进步，未来有望解决 OP 这一难题。

表 1　骨碎补抗 OP 相关分子机制

信号通路	模型/细胞	作用机制	意义	文献
BMP 信号通路	体内：OP 大鼠；体外：兔 BMSCs；	BMPR－1A↓；BMPR－1B↑、*BMP－2* mRNA↑	促进成骨细胞分化	［59－60］
Wnt/β－catenin 信号通路	体内：OP 大鼠	Wnt↑、LRP－5↑、β－catenin↑、Runx2↑、Rspo1↑、Lgr4↑	促进成骨细胞分化、抑制成骨细胞凋亡，促进成骨、缓解骨流失	［64－65］
OPG/RANKL/RANK 信号通路	体内：OP 大鼠	Wnt10b↑、β－catenin↑、*OPG* mRNA↑；RANKL↓、RANK↓	抑制破骨细胞活性、减少骨吸收	［53，67－68］

注：↑：表示上升；↓：表示下降。

3　总结与展望

OP 是常见的骨代谢疾病，具有较高的发病率，严重影响中老年人的身体健康。中医认为，OP 的发生发展与“肾气”关系密切。骨碎补在我国已有 1 300 多年的药用历史，具有很好的补肾强骨作用，可促进骨对钙的吸收，有效减少人体骨流失，促进骨生成，发挥抗 OP 作用。现代研究表明，骨碎补中的骨碎补总黄酮及其活性单体成分柚皮苷、柚皮素在抗 OP 方面发挥着重要的作用，作用机制主要为促进骨髓间充质干细胞分化、促进成骨细胞增殖、抑制破骨细胞活性、促进血管内皮细胞增殖、抑制氧化应激反应、调控雌激素水平、维持肠道菌群稳态、调节细胞免疫功能和表观遗传调控等。此外，骨碎补中成药亦能显著改善骨密度，具有较好的抗 OP 作用。目前，骨碎补抗 OP 的研究虽已取得一定的进展，但其作用机制研究仍不够完善，关于骨碎补活性成分及中药单体、复方抗 OP 的临床研究较少，亟须大量临床随机试验的探索。骨碎补不仅可以单用，与一些经典抗 OP 中药联用效果会更为显著，如淫羊藿/骨碎补，刘寄奴/骨碎补等。未来需继续深入挖掘骨碎补联合其他中药抗 OP 的临床研究，尽可能地促进骨碎补基础研究向临床研究的转换，增加临床用药的可行性，通过现代医学知识和科技手段开发骨碎补更多资源，为未来打破 OP 的研究壁垒提供支持。

参考文献：

[1]中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南（2022）[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志，2022，15（6）：573－611.

[2]BAYTAROGLU B，JAFAROV S，ERBEK S S. The effect of postmenopausal osteoporosis on middle ear resonance frequency[J]. J Int Adv Otol，2021，17（6）：526－529.

[3]中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南（2022）[J]. 中国全科医学，2023，26（14）：1671－1691.

[4]WANG L H，YU W，YIN X J，et al. Prevalence of osteoporosis and fracture in China：the China osteoporosis prevalence study[J]. JAMA Netw Open，2021，4（8）：e2121106.

[5]裘越，喻嵘，熊韬，等. 中医药治疗原发性骨质疏松的用药规律[J]. 中国骨质疏松杂志，2022，28（1）：75－79.

[6]姜凤依，施丹，季思勤，等. 补肾健脾通络方结合五行健骨操对老年骨质疏松脾肾两虚证患者骨密度、骨代谢及炎症水平的影响[J]. 陕西中医，2024，45（4）：485－489.

[7]张勇，牟健，景远明，等. 补肾健脾强骨汤联合唑来膦酸治疗骨质疏松的效果及对激素、骨代谢的影响[J]. 四川中医，2023，41（12）：152－154.

[8]ZHANG Y L，JIANG J J，SHEN H，et al. Total flavonoids from Rhizoma Drynariae（Gusuibu）for treating osteoporotic fractures：implication in clinical practice[J]. Drug Des Devel Ther，2017，11：1881－1890.

[9]曾年，王月义，裘邯军. 骨碎补总黄酮对老年骨质疏松症骨痛和骨密度的影响[J]. 山东中医杂志，2013，32（6）：387－388.

[10]谢占成. 骨碎补总黄酮联合全身振动对绝经后骨质疏松性椎体压缩性骨折术后的影响[J]. 中国骨质疏松杂志，2017，23（9）：1199－1203.

[11]WEI X，XU A L，SHEN H，et al. Qianggu capsule for the treatment of primary osteoporosis：evidence from a Chinese patent medicine[J]. BMC Complement Altern Med，2017，17（1）：108.

[12]LU L，WANG Z，ZHANG H Q，et al. Drynaria fortunei improves lipid profiles of elderly patients with postmenopausal osteoporosis via regulation of Notch1－NLRP3 inflammasome－mediated inflammation[J]. Gynecol Endocrinol，

2022,38(2):176 - 180.
[13]杨锋,孙玉华,吕中静,等. 骨碎补总黄酮对骨质疏松症患者牙槽骨的影响[J]. 中国口腔颌面外科杂志,2018,16(1):34 - 40.
[14]樊继波,覃勇,李莎,等. 离子导入骨碎补总黄酮对骨质疏松症患者腰椎骨密度影响临床研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2013,19(12):1256 - 1258.
[15]周瑞明,管义红,王全兵,等. 强骨胶囊联合鹿瓜多肽注射液治疗老年原发性骨质疏松症的临床研究[J]. 现代药物与临床,2017,32(7):1337 - 1340.
[16]韩亚力,罗奕,曾佳学. 骨碎补总黄酮基于 Notch 信号通路改善骨质疏松的作用及机制研究[J]. 中国免疫学杂志,2018,34(2):261 - 266.
[17]周群,曾弦,黄丹,等. 骨碎补化学成分和生物活性研究进展[J]. 世界科学技术:中医药现代化,2021,23(8):2727 - 2741.
[18]谌顺清,梁伟,张雪妹,等. 骨碎补化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志,2021,46(11):2737 - 2745.
[19]HUANG A Y,XIONG Z C,LIU K K,et al. Identification of kaempferol as an OSX upregulator by network pharmacology - based analysis of qianggu capsule for osteoporosis[J]. Front Pharmacol,2022,13:1011561.
[20]申震,郭英,姜自伟,等. 基于骨组织工程技术比较骨碎补总黄酮两种给药方式修复大鼠大段骨缺损模型的效果[J]. 中国组织工程研究,2022,26(27):4346 - 4352.
[21]ZHANG L,JIAO G J,REN S W,et al. Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells enhance fracture healing through the promotion of osteogenesis and angiogenesis in a rat model of nonunion[J]. Stem Cell Res Ther,2020,11(1):38.
[22]LI K,XIU C M,ZHOU Q,et al. A dual role of cholesterol in osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells[J]. J Cell Physiol,2019,234(3):2058 - 2066.
[23]WU Z X,ZHU J Y,WEN Y X,et al. Hmga1 - overexpressing lentivirus protects against osteoporosis by activating the Wnt/β - catenin pathway in the osteogenic differentiation of BMSCs[J]. FASEB J,2023,37(9):e22987.
[24]舒晓春,刘君静,朱丹华,等. 不同浓度的骨碎补总黄酮对大鼠骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化的影响[J]. 中国病理生理杂志,2010,26(7):1261 - 1264.
[25]田启会,王立斌,龙亚丽. 骨碎补总黄酮通过调节 Wnt 信号通路促进低氧环境中犬骨髓间充质干细胞成骨分化的研究[J]. 畜牧与兽医,2023,55(5):110 - 115.
[26]李琰,李志航,陈云刚,等. 骨碎补水煎液经 Wnt/β - catenin 通路对去卵巢骨质疏松大鼠骨髓间充质干细胞成脂分化的影响[J]. 中华中医药学刊,2019,37(2):279 - 284.
[27]CUI Y Z,LV B,LI Z Y,et al. Bone - targeted biomimetic nanogels re - establish osteoblast/osteoclast balance to treat postmenopausal osteoporosis[J]. Small,2024,20(6):e2303494.
[28]JIN H,JIANG N N,XU W S,et al. Effect of flavonoids from Rhizoma Drynariae on osteoporosis rats and osteocytes[J]. Biomed Pharmacother,2022,153:113379.
[29]GUO W J,SHI K S,XIANG G H,et al. Effects of rhizoma drynariae cataplasm on fracture healing in a rat model of osteoporosis[J]. Med Sci Monit,2019,25:3133 - 3139.
[30]孟春力. 骨碎补提取物调节成骨细胞活性、增殖及相关基因表达的实验研究[J]. 海南医学院学报,2017,23(8):1023 - 1026.
[31]SØE K,DELAISSE J M,BORGGAARD X G. Osteoclast formation at the bone marrow/bone surface interface:Importance of structural elements,matrix,and intercellular communication[J]. Semin Cell Dev Biol,2021,112:8 - 15.
[32]JEONG J C,KANG S K,YOUN C H,et al. Inhibition of Drynariae Rhizoma extracts on bone resorption mediated by processing of cathepsin K in cultured mouse osteoclasts[J]. Int Immunopharmacol,2003,3(12):1685 - 1697.
[33]许金松,邓娜,张潇. 骨碎补影响破骨细胞分化的程度与含药血清浓度有关[J]. 中国组织工程研究,2020,24(29):4620 - 4625.
[34]CHEN L,TAO Z S,CHEN H,et al. Combined treatment with alendronate and Drynaria rhizome extracts:Effect on fracture healing in osteoporotic rats[J]. Z Gerontol Geriatr,2018,51(8):875 - 881.
[35]张华,何琪,杨均政,等. 内皮细胞 Piezo1 调控 H 型血管生成在骨质疏松症病理机制中的意义[J]. 中国骨质疏松杂志,2024,30(6):875 - 879.
[36]上官文姬,李展春,程光齐,等. 骨碎补总黄酮对饥饿诱导血管内皮细胞凋亡的影响及机制研究[J]. 中药新药与临床药理,2016,27(6):756 - 761,762.
[37]SHANGGUAN W J,ZHANG Y H,LI Z C,et al. Naringin inhibits vascular endothelial cell apoptosis via endoplasmic reticulum stress - and mitochondrial - mediated pathways and promotes intraosseous angiogenesis in ovariectomized rats[J]. Int J Mol Med,2017,40(6):1741 - 1749.
[38]EZZAT S,LOUKA M L,ZAKARIA Z M,et al. Autophagy in osteoporosis:Relation to oxidative stress[J]. J Cell Biochem,2019,120(2):2560 - 2568.
[39]KIMBALL J S,JOHNSON J P,CARLSON D A. Oxidative stress and osteoporosis[J]. J Bone Joint Surg Am,2021,103(15):1451 - 1461.
[40]LIU X Y,ZHANG S S,LU X M,et al. Metabonomic study on the anti - osteoporosis effect of Rhizoma Drynariae and its action mechanism using ultra - performance liquid chromatography - tandem mass spectrometry[J]. J Ethnopharmacol,2012,139(1):311 - 317.
[41]SU H,YAN B H,WANG R C,et al. Proteomic analysis based on TMT regarding the therapeutic action of Rhizoma

drynariae on rats in an osteoporosis model[J]. Comb Chem High Throughput Screen,2024,27(15):2223 - 2238.
[42]MCNAMARA L M. Osteocytes and estrogen deficiency[J]. Curr Osteoporos Rep,2021,19(6):592 - 603.
[43]GUO D Y,WANG J Z,WANG X Q,et al. Double directional adjusting estrogenic effect of naringin from Rhizoma drynariae(Gusuibu)[J]. J Ethnopharmacol,2011,138(2):451 - 457.
[44]江丽霞,袁瑞娟. 骨碎补总黄酮促进骨膜细胞增殖及对兔骨不连的治疗作用[J]. 中国组织工程研究,2019,23(19):2953 - 2958.
[45]吴连国,倪力刚,刘康,等. 骨碎补总黄酮对去卵巢模型大鼠 RANKL、E2 及骨矿含量影响的实验研究[J]. 中华中医药学刊,2013,31(12):2628 - 2630.
[46]BEHERA J,ISON J,TYAGI S C,et al. The role of gut microbiota in bone homeostasis[J]. Bone,2020,135:115317.
[47]AWUTI K,WANG X K,SHA L Q,et al. Exploring the regulatory mechanism of osteoporosis based on intestinal flora:a review[J]. Medicine,2022,101(52):e32499.
[48]ZHAO X,AI J Q,MAO H P,et al. Effects of Eclipta prostrata on gut microbiota of SAMP6 mice with osteoporosis[J]. J Med Microbiol,2019,68(3):402 - 416.
[49]王杰,李琰,石威,等. 基于肠道菌群的骨碎补抗绝经后骨质疏松症的机制研究[J]. 中国中医骨伤科杂志,2022,30(12):7 - 14.
[50]寇文超,师建平,党赢,等. 由骨免疫学探讨中医药防治绝经后骨质疏松症研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2024,30(8):1215 - 1218.
[51]张亚龙,尹文哲,孙奇峰,等. 模拟微重力下骨碎补柚皮苷对 T 细胞干预的成骨细胞 BMP - 2 及 OPN 蛋白表达的影响[J]. 中医药学报,2022,50(11):25 - 30.
[52]TAKAYANAGI H. Inflammatory bone destruction and osteoimmunology[J]. J Periodontal Res,2005,40(4):287 - 293.
[53]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.
[54]OZBAS H,TUTGUN O S,OZDAMAR K. Genetic and environmental factors in human osteoporosis[J]. Mol Biol Rep,2012,39(12):11289 - 11296.
[55]申晓靖,刘海蓉,厉华,等. 骨碎补总黄酮对口腔种植骨整合中牙槽骨成骨细胞增殖和凋亡的影响研究[J]. 口腔医学,2023,43(8):679 - 685.
[56]SUN W P,LI M Y,XIE L,et al. Exploring the mechanism of total flavonoids of drynariae rhizoma to improve large bone defects by network pharmacology and experimental assessment[J]. Front Pharmacol,2021,12:603734.
[57]VLASHI R,ZHANG X G,WU M R,et al. Wnt signaling:Essential roles in osteoblast differentiation,bone metabolism and therapeutic implications for bone and skeletal disorders[J]. Genes Dis,2022,10(4):1291 - 1317.
[58]刘淏文,乔卫平,孟志成,等. 骨形态发生蛋白/Wnt 信号通路调控成骨:揭示骨骼形成和重塑的分子机制[J]. 中国组织工程研究,2025,29(3):563 - 571.
[59]DONG G C,MA T Y,LI C H,et al. A study of Drynaria fortunei in modulation of BMP - 2 signalling by bone tissue engineering[J]. Turk J Med Sci,2020,50(5):1444 - 1453.
[60]沈智,曾景奇,李益亮,等. 骨碎补总黄酮对悬尾实验性骨质疏松模型大鼠骨密度及 BMP - 2mRNA 的影响[J]. 中医药导报,2019,25(21):33 - 36.
[61]王庆丰,王孝辉,张彩丽,等. 骨碎补总黄酮促进大鼠诱导膜中 VEGF、BMP - 2 表达的实验研究[J]. 药物评价研究,2018,41(7):1220 - 1223.
[62]CARRILLO - LOPEZ N,MARTINEZ - ARIAS L,FERNANDEZ - VILLABRILLE S,et al. Role of the RANK/RANKL/OPG and Wnt/β - catenin systems in CKD bone and cardiovascular disorders[J]. Calcif Tissue Int,2021,108(4):439 - 451.
[63]MARINI F,GIUSTI F,PALMINI G,et al. Role of Wnt signaling and sclerostin in bone and as therapeutic targets in skeletal disorders[J]. Osteoporos Int,2023,34(2):213 - 238.
[64]SHI G X,SUN W D,CHEN Z H,et al. Drynaria Naringin alleviated mechanical stress deficiency - caused bone loss deterioration via Rspo1/Lgr4 - mediated Wnt/β - catenin signalling pathway[J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim,2023,59(9):706 - 716.
[65]张莉丽,张布衣,余阳. 骨碎补总黄酮上调骨质疏松症模型大鼠 Wnt/LRP - 5/β - catenin 通路表达的研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2023,29(6):807 - 811.
[66]POBEHA P,PETRASOVA D,TKACOVA R,et al. Circulatory osteoprotegerin is related to osteoporosis of the hip in patients with COPD[J]. Respir Med,2014,108(4):621 - 627.
[67]曾辉,赵许兵,唐成芳,等. 骨碎补总黄酮对去卵巢大鼠下颌骨结构、血清 E2 及 OPG/RANKL 的影响[J]. 西安交通大学学报:医学版,2019,40(2):328 - 332.
[68]刘康,吴风晴,吴连国,等. 骨碎补总黄酮对骨质疏松模型大鼠 OPG/RANKL/RANK 轴系统的影响[J]. 中国现代应用药学,2015,32(6):652 - 656.

收稿日期:2024 - 10 - 17
作者简介:韩飞雨(1998 -),男,河南周口人,硕士研究生,研究方向:中医药防治腰髋关节疾病。
通信作者:曹玉净(1970 -),男,医学博士,主任医师,研究方向:中医药防治腰髋关节疾病。E - mail:yujingcao123@163.com

编辑:吴楠