

单味中药对骨质疏松影响的研究概述

孙福荣 周信 郭杨 马勇

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)07-0667-03

摘要: 分析单味中药对骨质疏松的影响,探讨应用单味中药治疗骨质疏松症的相关机理。通过检索 1995~2011 年间国内外文献及有关实验研究,对单味中药治疗骨质疏松的作用机理进行分析总结。治疗骨质疏松症的中药多以补益药为主,其治疗作用主要是抑制骨吸收、促进骨形成、改善骨结构等,而这些作用是通过骨质疏松相关基因的影响来实现的。

关键词: 骨质疏松; 中药; 基因

Research description on osteoporosis with single traditional Chinese Drug SUN Furong¹, ZHOU Xin², GUO Yang¹, et al. 1. Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 2. The Affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 211100, China
Corresponding author: MA Yong, E-mail: zhongyi-my@263.net

Abstract: To analyze the effect of single traditional chinese drug on osteoporosis, to investigate the mechanism of using the single traditional chinese drug to treat osteoporosis. Retrieving the domestic and overseas literature in 1995-2002 to analyze and summarize. The traditional chinese drug treating osteoporosis is mainly reinforcing agent, the therapeutical effect is restraining bone resorption, promoting bone formation, improving bone architecture, throughing affecting the related gene of osteoporosis.

Key words: Osteoporosis; Traditional Chinese drug; Gene

骨质疏松症是骨伤科常见病、多发病,随着人口老龄化的进程,骨质疏松症已成为危害人类健康的严重疾患。中医以“肾藏精主骨生髓”立论,运用辨证论治思想,认为肾虚是骨质疏松症的主要发病机制,治疗上以补肾益精为主,辅以健脾养血、活血祛瘀、强筋壮骨,整体调整机体状态,取得了一定的成果,已被中西医学者普遍接受^[1]。

我们对近年来治疗骨质疏松的常用方进行粗略的分析^[2],发现临床上使用频率较高的中药有 7 味,按其使用频率的高低,依次为:杜仲、淫羊藿、怀牛膝、蛇床子、补骨脂、骨碎补、葛根,同时,我们查阅国内外文献及有关实验研究,对这些单味中药治疗骨质疏松的作用机理,以及在基因水平上的靶向调节作用,进行分析总结,现综述如下:

1 杜仲

味甘,性温,归肝、肾经。具有补肝肾、强筋骨、安胎之功效。《神农本草经》言其:“主腰脊痛,补中,益精气,坚筋骨。”杜仲具有提高骨密度、抑制骨吸收、调节骨代谢功能的药效作用,可促进成骨细胞增殖和碱性磷酸酶分泌^[3]。杜仲具有较强的类雌激素样作用,可阻止糖尿病合并去势大鼠骨丢失^[4]。杜仲能诱导体外分离纯化培养的羊骨髓间充质干细胞向成骨细胞方向分化增殖,同时抑制其向脂肪细胞分化,实现双向调节作用^[5]。蔡险峰等^[6]按杜仲叶的活性部位分离提取流程,获得杜仲叶 5 个极性不同部位(I、II、III、IV、V),通过实验研究发现,杜仲叶活性部位 I 可以上调成骨细胞护骨素(OPG)与下调破骨细胞分化因子 ODF 的表达量,明显提高 OPG/ODF 比值,有效促进成骨作用。

2 淫羊藿

淫羊藿是我国传统的补肾壮骨中药,《本草纲目》记载有“益精气、坚筋骨、补腰膝、强心力”等作

基金项目: 康缘中医药科技创新与奖励基金(HZ1004KY)
作者单位: 210029, 南京 中医药大学(孙福荣、郭杨、马勇);
211100, 南京 南京医科大学附属江宁医院(周信)
通讯作者 孙福荣 E-mail: zhongyi-my@263.net

用。近代对淫羊藿作了大量研究,发现该药具有雄激素样作用,能促进骨髓细胞 DNA 合成,促进骨组织蛋白质合成及促进成骨细胞生长等作用,并且还对破骨细胞有直接的抑制作用,能够对抗动物去卵巢、去睾丸及长期大剂量服用肾上腺皮质激素所引起的骨质疏松症^[7]。白介素-6(IL-6)参与了雌激素减退所致的骨吸收,淫羊藿可以抑制 IL-6 mRNA 表达,减少骨吸收和骨量丢失。淫羊藿可明显抑制 OVX 大鼠的骨吸收率,将骨量维持于接近正常水平^[8]。淫羊藿可通过保护性腺、抑制骨吸收和促进骨形成等途径,使机体骨代谢处于骨形成大于骨吸收的正平衡状态,抑制骨量丢失,防止骨质疏松的发生^[9]。肖强兵等^[10]研究淫羊藿的主要成分淫羊藿苷(ICA)对体外培养的大鼠成骨细胞功能的影响,结果表明 ICA 能促进成骨细胞 I 型胶原的表达和骨钙素的合成,具有刺激体外培养成骨细胞增殖分化的功能。

3 怀牛膝

怀牛膝性味苦、酸、平,归肝、肾经。具有补肝肾、强筋骨、逐瘀通经、引血下行之功。现代实验研究表明,怀牛膝能明显增加维甲酸所致大鼠的自发活动数和骨密度,使血钙、血磷、骨钙、骨磷以及骨胶原蛋白含量增加,血 ALP 活性降低;怀牛膝能明显阻止维甲酸所致大鼠骨矿质的丢失,增加其骨中有机质的含量,提高骨密度。怀牛膝水煎液还能显著提高维甲酸所致的骨质疏松大鼠股骨中羟脯氨酸的含量,说明怀牛膝对实验动物骨组织有机质的合成具有明显的促进作用^[11]。怀牛膝的提取物对成骨样细胞 UMR106 的增殖具有促进作用^[12],从而对骨质疏松起到治疗作用。

4 蛇床子

《神农本草经》称蛇床子“除痹气,利关节”,《本草纲目》谓其“治腰酸疼,四肢顽痹”。蛇床子中的主要化学成分为香豆素类化合物,并且总香豆素(TCFC)具有保护和增强大鼠垂体-肾上腺皮质轴和肾阳虚大鼠腺垂体-甲状腺轴功能^[13]。TCFC 能提高去卵巢大鼠血清 E2、骨钙素(BGP)和降钙素(CT)浓度,降低血磷含量和血清碱性磷酸酶(ALP)活性,增加子宫重量和股骨干骺端骨密度^[14]。TCFC 在一定范围内能够抑制 OB 自发地或在脂多糖及细胞因子刺激下产生 NO, IL-1 及 IL-6^[15]。蛇床子素(OST)能促进新生大鼠颅盖骨成骨细胞的增

殖、碱性磷酸酶活性和胶原合成,其对成骨细胞的增殖作用比依普黄酮强,但对胶原合成的作用弱于依普黄酮,提示蛇床子素通过增加成骨细胞数量,促进细胞胶原蛋白及碱性磷酸酶的合成而促进成骨作用^[16]。OST 可以主要上调大鼠成骨细胞中骨保护素(OPG)基因的表达,同时轻微降低核因子 B 受体激活因子配体(RANKL)的表达,提高 OPG/RANKL 的比率,继而达到抑制 OC 的分化和活性,使骨吸收降低,进一步证实其有抑制破骨细胞骨吸收的作用^[17]。

5 补骨脂

味苦、辛,性温,归肾、脾经。具有补肾壮阳、固精缩尿、温脾止泻、纳气平喘的功效。《本草经疏》中言:“补骨脂,能暖水脏,阴中升阳,壮火益土之要药也。”补骨脂的主要化学成分是香豆素类和黄酮类化合物^[18],还含有植物雌激素类物质和 Ca、P、Zn、Mn 等微量元素^[19]。黄酮类和雌激素在临床及试验研究中都被证实对骨质疏松症有肯定疗效。而 Zn、Mn 等微量元素在体外条件下对成骨细胞的生长分化有明显的促进作用^[20]。现代药物实验研究表明,较高浓度补骨脂对分离破骨细胞性骨吸收有抑制作用,它抑制了骨吸收陷窝的增加和扩大^[21]。补骨脂中的有效成分异补骨脂素能显著促进骨髓间充质干细胞(BMSCs)的成骨性分化,从而起到抗骨质疏松的作用^[22]。

6 骨碎补

味苦,性温,归肝、肾经。具有活血续伤、补肾强骨的作用。骨碎补对细胞表型分化有调节作用,能促进间充质细胞向成骨细胞系及成软骨细胞系分化,并能增进其合成活性。在促进骨愈合的意义上,骨碎补对 TGF-β1 mRNA、BMP-2 mRNA 基因表达具有有益的调节作用^[23]。骨碎补能增加骨痂厚度,提高骨折愈合质量,增加 TGF-β1 在骨痂组织中的表达。TGF-β1 能够促进 OB 增殖,促进骨形成,减少骨量丢失^[24]。骨碎补能明显提高去卵巢大鼠的骨密度,对血清肿瘤坏死因子 α(TNFα)、白细胞介素 6(IL-6)水平有抑制作用,对白细胞介素 4(IL-4)分泌有促进作用。

7 葛根

味甘、辛,性凉,归脾、胃经。具解肌退热、透发麻疹、生津止渴、升阳止泻的作用。葛根能促进 OB

合成分泌 ALP,能造成体外培养的 OC 空泡性变化,减少骨吸收陷窝面积的培养液上清液中 Ca^{2+} 含量^[23]。葛根也具有雌激素样的减少骨吸收,促进骨形成,增加骨密度的作用,而在刺激子宫组织增生的副作用方面又较雌激素轻^[24]。能使骨矿总量、骨密度、股骨及胫骨相对体积质量、股骨钙盐密度、股骨最大负荷、股骨结构强度等参数明显提高,且可使大鼠子宫重量增加。提示对去卵巢引起的大鼠骨质疏松症有明显的防治作用^[25]。

随着研究的深入,被人们广泛关注的骨质疏松相关基因有:维生素 D 受体(VDR)基因、雌激素受体(ER)基因、I 型胶原基因、转化生长因子 β 基因等^[26]。中医运用“肾藏精,精生髓”、“髓充于骨”等理论,应用补肾益精、强筋健骨等中药,取得了显著的疗效。并运用现代化研究手段,在分子生物学水平,对骨质疏松的发病及这些中药对骨质疏松的治疗机理研究,也取得了不少成果。但现代医学对中医药治疗骨质疏松的研究仍存在众多不足之处,比如:(1)对复方的研究较多,而对单味中药及其机理的研究较少,尤其在基因水平上的研究较少;(2)中药治疗骨质疏松的机理应当是多靶点、多环节的,而现代研究只局限于中药的某一有效成分、某一作用环节;(3)中药治疗骨质疏松的机理研究与中医理论指导联系仍不够紧密,对中医理论的应用还有欠缺。随着中药的现代化,我们会更加广泛地应用分子基因水平来研究中医药,以指导临床和新型药物的开发。运用现代药理学,在中医理论的指导下,在分子基因水平上对中药治疗骨质疏松的机理进行多方位、多靶点、多环节的研究,将是一条有效、科学且充满希望的途径。

【参 考 文 献】

- [1] 韩丽萍,刘实. 从肾论治骨质疏松症研究态势分析. 现代中医药,2004,5(5):3-5.
- [2] 郭杨,马勇. 中医药治疗骨质疏松症的常用处方分析. 中国实验方剂学杂志,2010,16(7):188-191.
- [3] 胡金家,王曼莹. 杜仲叶提取物对体外培养的成骨细胞代谢功能调节作用. 中国中医基础医学杂志,2001,7(4):48.
- [4] 张立,葛焕琦,赵娟娟. 杜仲叶醇防治糖尿病合并去势大鼠骨质疏松的实验研究. 中国老年学杂志,2003,23(6):370.
- [5] 陈伟才,罗军. 杜仲叶提取物诱导羊骨髓间充质干细胞成骨及抑制其成脂肪分化. 中国组织工程研究与临床康复,2009,13(10):1960-1964.
- [6] 蔡险峰,徐贤柱,郁晖晖,等. 杜仲叶活性部位 I 调控骨代谢平衡作用研究. 中国骨质疏松杂志,2008,14(7):498-501.
- [7] 李青南,廖进民,吴铁,等. 淫羊藿提取液防治激素所致大鼠骨质疏松的实验研究. 中国药理学杂志,1996,31(8):467.
- [8] 王宝利,权金星,郭善一,等. 淫羊藿对去卵巢大鼠骨组织白细胞介素-6 mRNA 表达的影响. 中华妇产科杂志,2000,35(12):724.
- [9] 马慧萍,贾正平,葛欣,等. 淫羊藿总黄酮抗大鼠实验性骨质疏松作用研究. 华西药理学杂志,2002,17(3):163-167.
- [10] 肖强兵,邹季. 淫羊藿苷对体外培养大鼠成骨细胞 I 型胶原表达和 BGP 影响的实验研究. 中国中医骨伤科杂志,2007,14(9):36-38.
- [11] 高昌琨. 怀牛膝对维甲酸所致大鼠骨质疏松防治作用的实验研究. 基层中药杂志,2001,15(2):9-11.
- [12] 高晓燕,王大为,李发美. 牛膝提取物对成骨样细胞增殖的作用. 沈阳药科大学学报,2000,17(3):210.
- [13] 李朝阳,吴铁,李青南,等. 蛇床子素对去卵巢大鼠近侧胫骨代谢影响的定量研究. 药学学报,1996,31(5):327.
- [14] 张巧艳,秦路平,黄宝康,等. 蛇床子总香豆素对去卵巢大鼠骨质疏松症的作用. 中国中药杂志,2003,38(2):101.
- [15] 张巧艳,秦路平,田野,等. 蛇床子总香豆素对成骨细胞产生 NO,IL-1 和 IL-6 的影响. 中国中药杂志,2003,38(5):345.
- [16] 张巧艳. 秦路平,田野萍,等. 蛇床子素对新生人鼠颅盖骨成骨细胞的作用. 第二军医大学学报,2000,21(10):935.
- [17] 胡彬,吴翠环,陈璐璐. 蛇床子素对大鼠成骨细胞中 OPG 和 RANKL 基因 mRNA 表达的影响. 中国骨质疏松杂志,2004,10(4):415.
- [18] 吕娟,林东海,李仲然. 补骨脂的化学成分及药理作用研究进展. 沈阳药科大学学报,1996,13(3):220.
- [19] 黄剑,赵陆华,邹巧根,等. 补骨脂化学成分及药理研究进展. 药学进展,2000,24(4):212.
- [20] 林举择,陈升恺,罗家栋. 补骨脂注射液对体外培养大鼠成骨细胞增殖的影响. 中医正骨,2004,16(6):6.
- [21] 张润荃,史凤芹,庞淑珍,等. 补骨脂对分离破骨细胞作用的研究. 现代口腔医学杂志,1995,9(3):136.
- [22] 明磊国,葛宝丰,陈克明,等. 异补骨脂素对体外培养骨髓间充质干细胞增殖与成骨性分化的研究. 中国中药杂志,2011,36(15):2124-2128.
- [23] 董福慧,郑军,程伟. 骨碎补对骨愈合过程中相关基因表达的影响. 中国中西医结合杂志,2003,23(7):518.
- [24] 王华松,许申明. 骨碎补对骨质愈合中 TGF- β 1 的影响. 中国中医骨伤科杂志,2001,9(4):10.
- [23] 李斌斌,于世风. 葛根素调控骨代谢的体外实验研究. 北京大学学报(医学版),2003,35(1):74.
- [24] 黄延玲,石凤英. 葛根素对去卵巢大鼠骨密度和骨代谢生化指标的影响. 中国临床康复,2004,8(12):2307.
- [25] 郑高利,张信岳,方晓林,等. 葛根异黄酮对去卵巢大鼠骨矿密度和骨强度的影响. 中草药,2001,32(5):422.
- [26] 白雪,王毅,于顺禄. 骨质疏松相关基因的研究进展. 中国骨伤,2006,19(9):573-576.

(收稿日期:2011-11-13)

单味中药对骨质疏松影响的研究概述

作者: 孙福荣, 周信, 郭杨, 马勇
作者单位: 孙福荣, 郭杨, 马勇(中医药大学, 南京, 210029), 周信(南京医科大学附属江宁医院, 南京, 211100)
刊名: 中国骨质疏松杂志 
英文刊名: CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS
年, 卷(期): 2012, 18(7)

参考文献(28条)

1. 韩丽萍;刘实 从肾论治骨质疏松症研究态势分析 2004(05)
2. 郭杨;马勇 中医药治疗骨质疏松症的常用处方分析 2010(07)
3. 胡金家;王曼莹 杜仲叶提取物对体外培养的成骨细胞代谢功能调节作用 2001(04)
4. 张立;葛焕琦;赵丽娟 杜仲叶醇防治糖尿病合并去势大鼠骨质疏松的实验研究 2003(06)
5. 陈伟才;罗军 杜仲叶提取物诱导羊骨髓间充质干细胞成骨及抑制其成脂肪分化 2009(10)
6. 蔡险峰;徐贤柱;郁晖晖 杜仲叶活性部位 I 调控骨代谢平衡作用研究 2008(07)
7. 李青南;廖进民;吴铁 淫羊藿提取液防治激素所致大鼠骨质疏松的实验研究 1996(08)
8. 王宝利;权金星;郭善一 淫羊藿对去卵巢大鼠骨组织白细胞介素-6mRNA 表达的影响 2000(12)
9. 马慧萍;贾正平;葛欣 淫羊藿总黄酮抗大鼠实验性骨质疏松作用研究 2002(03)
10. 肖强兵;邹季 淫羊藿苷对体外培养大鼠成骨细胞 I 型胶原表达和BGP影响的实验研究 2007(09)
11. 高晶琨 怀牛膝对维甲酸所致大鼠骨质疏松防治作用的实验研究 2001(02)
12. 高晓燕;王大为;李发美 牛膝提取物对成骨样细胞增殖的作用 2000(03)
13. 李朝阳;吴铁;李青南 蛇床子素对去卵巢大鼠近侧胫骨代谢影响的定量研究 1996(05)
14. 张巧艳;秦路平;黄宝康 蛇床子总香豆素对去卵巢大鼠骨质疏松症的作用 2003(02)
15. 张巧艳;秦路平;田野 蛇床子总香豆素对成骨细胞产生NO, IL-1和IL-6的影响 2003(05)
16. 张巧艳;秦路平;田野萍 蛇床子素对新生大鼠颅盖骨成骨细胞的作用 2000(10)
17. 胡彬;吴翠环;陈璐璐 蛇床子素对大鼠成骨细胞中OPG和RANKL基因mRNA表达的影响 2004(04)
18. 吕娟;林东海;李仲然 补骨脂的化学成分及药理作用研究进展 1996(03)
19. 黄剑;赵陆华;邹巧根 补骨脂化学成分及药理研究进展 2000(04)
20. 林举择;陈升恺;罗家栋 补骨脂注射液对体外培养大鼠成骨细胞增殖的影响 2004(06)
21. 张润荃;史凤芹;庞淑珍 补骨脂对分离破骨细胞作用的研究 1995(03)
22. 明磊国;葛宝丰;陈克明 异补骨脂素对体外培养骨髓间充质干细胞增殖与成骨性分化的研究 2011(15)
23. 董福慧;郑军;程伟 骨碎补对骨愈合过程中相关基因表达的影响 2003(07)
24. 王华松;许申明 骨碎补对骨质愈合中TGF-β 1的影响 2001(04)
25. 李斌斌;于世风 葛根素调控骨代谢的体外实验研究 2003(01)
26. 黄延玲;石凤英 葛根素对去卵巢大鼠骨密度和骨代谢生化指标的影响 2004(12)
27. 郑高利;张信岳;方晓林 葛根异黄酮对去卵巢大鼠骨矿密度和骨强度的影响 2001(05)
28. 白雪;王毅;于顺禄 骨质疏松相关基因的研究进展 2006(09)