

巴戟天防治骨质疏松症的研究进展

李钺 谢炜星* 晋大祥 温龙飞 丁金勇 徐继禧
广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 04-0530-04

摘要: 骨质疏松症是一种以骨量降低和骨组织微结构破坏为特征, 导致骨脆性增加和易于骨折的代谢性疾病。随着人口的老龄化, 骨质疏松症目前在世界上已成为一个较大的社会问题, 严重影响老年人群的健康和寿命。近年来, 中药巴戟天在对骨质疏松治疗方面的研究日益增多, 并且也取得了一定进展。主要包括巴戟天及其提取物在骨细胞、动物、临床个体水平防治骨质疏松症的疗效和作用机理。本文综述了近几年关于巴戟天治疗骨质疏松症的相关研究, 并对其未来发展进行了展望。

关键词: 骨质疏松症; 巴戟天; 研究进展

Research progress of *Morinda officinalis* in the prevention and treatment of osteoporosis

LI Yue, XIE Weixing*, JIN Daxiang, WEN Longfei, DING Jinyong, XU Jixi

The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

Corresponding author: XIE Weixing, Email: xwx841211@163.com

Abstract: Osteoporosis is a metabolic bone disease characterized by low bone mass and microstructure destruction, which leads to increased bone fragility and increased risk for fracture. With population ageing, osteoporosis has become a big social problem worldwide, which seriously affects the health and longevity of the elderly population. In recent years, Chinese medicine *Morinda officinalis* has been increasingly studied for the treatment of osteoporosis, and some progress have been made. Most studies evaluated the effects of *Morinda officinalis* and its extract in bone cells, animals and clinical individual level studies, and explored its role in the prevention and treatment of osteoporosis and its mechanism of action. This paper reviews the relevant research on *Morinda officinalis* in the treatment of osteoporosis in recent years, and comments on its future development.

Key words: Osteoporosis; *Morinda officinalis*; Research progress

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是以骨量减少, 骨质量受损及骨强度降低, 导致骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身性骨病^[1]。临床表现主要体现为骨密度降低, 骨皮质发生变化变薄, 髓腔逐渐增宽, 骨小梁数目减少, 容易发生骨折^[2]。根据骨质疏松症的发病机制的不同, 临床治疗药物主要分为基本补充剂、抗骨吸收药物和促骨形成药物^[3]。但是西药治疗中仍然存在着药物的不良反应、患者不耐受以及一些药物疗效的不确切等问题。近年来, 中药对骨质疏松治疗的研究日益增多, 并且在治疗上突显其优势。巴戟天为茜草科多年生攀援木质藤本植物, 肉质根入药, 是我国著名的四大南药之一,

始载于《神农本草经》:“巴戟天, 味辛, 微温。生山谷。治大风邪气, 阴痿不起, 强筋骨, 安五脏, 补中增志益气”^[4]。近年来研究表明, 巴戟天具有多方面的药理作用, 如提高机体免疫力、抗骨质疏松、抗氧化、强壮骨骼、抗炎镇痛、补血及促进造血干细胞增殖和分化等作用^[5]。近年来人们对巴戟天防治骨质疏松症进行了深入的研究, 笔者在此综述了近几年来巴戟天防治骨质疏松症的研究进展, 并对其作用于骨细胞、动物、临床个体水平防治骨质疏松症的疗效、作用机理进行总结与归纳。

1 巴戟天防治骨质疏松骨细胞水平的研究

1.1 对成骨细胞的影响

洪懿焱等^[6]研究发现巴戟天提取物能促进成骨细胞的增殖, 上调抑制凋亡基因 Bcl-2 及下调促进细胞凋亡基因 Bax 表达, 从而抑制成骨细胞的凋

基金项目: 2016年广东省科技计划项目: 巴戟天寡糖动员干细胞迁移归巢在骨质疏松症治疗中的作用(2016A020226007)

* 通讯作者: 谢炜星, Email: xwx841211@163.com

亡,此外他们还提出巴戟天的提取物能促进 Cbfa1 的表达及促进成骨细胞分泌骨钙素,这在防治骨质疏松症的方向上发挥一定作用。崔可赧等^[7]通过观察巴戟天多糖含药血清对体外成骨细胞活性及 DKK-1 表达的影响发现,巴戟天多糖含药血清可以明显增加成骨细胞的增殖和分化能力,同时,可降低 DKK-1 蛋白的表达,提出这可能就是巴戟天多糖防治骨质疏松的机理。

1.2 对破骨细胞的影响

何剑全等^[8]观察巴戟天含药血清对原代破骨细胞 RANK 和 CA II mRNA 表达的影响,他们将大鼠分为正常组,骨质疏松组,骨质疏松+雌激素组,骨质疏松+巴戟天含药血清组,最后发现巴戟天可降低骨质疏松大鼠破骨细胞 RANK 和 CA II mRNA 的表达,从而达到抑制骨质疏松的作用。王青华^[9]将去势大鼠原代破骨细胞并分为 4 组:A 组为正常对照组,B 组给予 17β 雌二醇 10^{-6} mmol/L,C 组给予 1.0 mmol/L 巴戟天,D 组给予 17β 雌二醇 10^{-6} mmol/L 雌二醇和 1.0mmol/L 巴戟天进行培养,发现 B 组破骨细胞数量、骨吸收陷窝面积相、CA II、RANK mRNA 基因表达水平均低于 A 组,说明巴戟天可有效抑制骨质疏松大鼠破骨细胞 CA II、RANK mRNA 基因表达,降低大鼠骨吸收,抑制骨质疏松。

1.3 对成骨-破骨细胞共育体系的影响

郑素玉等^[10]取 24h 内新生 SD 乳鼠头盖骨分离培养成骨细胞,取 5 周龄 SD 大鼠四肢长骨骨髓基质细胞,诱导培养破骨细胞,体外建立成骨、破骨细胞共育体系。使用高、中、低 3 种浓度巴戟天含药血清组培养共育体系,干预 3d 后,检测共育体系中 CA II、NFAT2 mRNA 的表达,发现不同浓度的巴戟天含药血清对 CA II、NFAT2 mRNA 均有抑制作用,且其抑制作用表现出一定的浓度依赖性,提示巴戟天含药血清有抑制共育体系中破骨细胞成熟及其发挥骨吸收功能作用。黄慧等^[11]取健康 5 周龄 SD 大鼠的四肢长骨骨髓基质细胞,诱导培养破骨细胞,用 24 内新生 SD 乳鼠头盖骨分离体外培养成骨细胞。共育 2 天后,分别改用不同浓度巴戟天含药血清与不含药血清的培养基培养,并设低、中、高浓度组及对照组,培养 3 天后提取各组总 RNA,RT-PCR 结果显示,中、高浓度组 RANKLmRNA 表达量均低于对照组,而 OPGmRNA 表达量显著高于对照组,提示巴戟天含药血清可上调共育体系中 OPGmRNA 表达,并下调 RANKLmRNA 表达,且中高浓度呈剂量依赖关系,以高浓度表达最明显。可以证明,巴戟天能够以

OPG 和 RANKL 作为靶点之一,调控基因表达,发挥防治骨质疏松的作用。

2 巴戟天防治骨质疏松动物水平的研究

2.1 去势大鼠的骨微结构及矿物质的变化

王莹等^[12]在实验中发现,切除大鼠卵巢后,模型组的骨量主要标志的骨小梁体积百分比(TBV%)显著降低,而代表骨吸收参数的骨小梁吸收表面百分比(TRS%)以及代表骨形成参数的骨小梁形成表面百分比(TFS%)、骨小梁矿化率(MAR)、类骨质平均宽度(OSW)和骨皮质矿化率(mAR)均显著增高,表明卵巢切除所造成的是一种骨吸收大于骨形成的高转换型骨质疏松模型。刘亦恒等^[13]研究发现大鼠切除卵巢后,模型组的骨密度(BMD)和骨钙、骨磷含量下降,血清 1,25-二羟基维生素 D3 水平下降。这是由于雌激素减少,骨平衡被破坏,骨转换增加,骨量及矿物质的丢失增多,从而形成骨质疏松。

2.2 巴戟天防治去势大鼠引起骨质疏松的机理

白细胞介素 1 和肿瘤坏死因子均为体内具有多种功能的细胞因子,可促进骨吸收,抑制骨基质胶原合成,从而影响骨的形成。朱孟勇等^[14]研究表明,巴戟天多糖处理过的去势大鼠,其白细胞介素 1 和肿瘤坏死因子的表达水平均降低,说明巴戟天可能通过降低白细胞介素 1 和肿瘤坏死因子的表达水平发挥升高血清护骨素表达水平的作用,从而发挥治疗骨质疏松的作用。5-羟色胺(5-HT)是存在于骨组织内的神经递质之一,与骨代谢密切相关^[15]。血管内皮生长因子(VEGF)具有双向调节作用的因子,可同时作用于成骨和破骨细胞,保持两者动态平衡,研究已经证实,VEGF 促进成骨细胞的增殖和迁移,促进破骨作用^[16]。刘汝银等^[17]用不同剂量的巴戟天多糖干预去势大鼠,5-HT、VEGF 的含量,结果显示巴戟天多糖可明显提高机体血清 5-HT 与 VEGF 水平,且呈剂量依赖性关系,这表明巴戟天多糖能明显上高血清中 5-HT、VEGF 含量,治疗骨质疏松。

3 巴戟天防治骨质疏松临床水平的研究

3.1 巴戟天治疗骨质疏松的临床效果

龙华等^[18]选取 50 例肾阳虚型骨质疏松症患者,随机分两组,治疗组予单味巴戟天煎液口服,对照组给予口服阿仑磷酸钠片,6 个月后,检测发现患者腰椎和髌部骨密度值、血清雌二醇和血清碱性磷

酸酶水平都明显优于对照组,表明巴戟天可有效阻止骨质丢失,促进钙盐沉积,从而改善骨质疏松的症状。宋娟^[19]在常规治疗基础上加用单味中药巴戟天煎液口服治疗骨质疏松症,治疗结束后,治疗组临床总有效率为85%明显好于对照组的57.1%,同时治疗组骨密度、血清骨钙素(BGP)、尿吡啶酚(PYD)等也明显好于对照组,表明单味中药巴戟天煎液口服治疗骨质疏松症,疗效尚可。

3.2 巴戟天治疗骨质疏松的临床机理

陈彩英等^[20]研究发现Mn是人体必需的微量元素,人体缺锰时,破骨细胞活性增强,成骨细胞活性降低,动态平衡破坏,从而出现骨质疏松。而巴戟天中锰元素含量高达559 μg/g,锰参与活化硫酸软骨素合成的酶系统,促进骨骼的形成,防止骨质疏松的发生。绝经后雌激素水平下降是骨质疏松症发病的主要原因,何剑全^[4]等发现使用E-SCREEN法,巴戟天提取物既能显著地促进MCF-7细胞的增殖,同时在与ICI182,780雌激素受体拮抗剂共同作用下,又能显著地抑制原来药物对MCF-7细胞的增殖作用,说明了巴戟天提取物表现出了强烈的植物雌激素样作用,减缓骨质疏松的发生。

4 展望

通过文献综述,巴戟天的各种提取物都具有一定的抗骨质疏松活性,而关于其抗骨质疏松的机制和靶点,目前尚不十分清楚。所以应该加强以下各方面的研究:(1)深入研究巴戟天对骨相关细胞的代谢信号通路的作用,明确巴戟天防治骨质疏松的机理;(2)虽然关于巴戟天提取物抗骨质疏松的细胞实验已有较多报道,但相关药理活性的动物实验仍较少,建议多在此方向深入研究;(3)目前研究多以动物实验为主,缺少多中心、大样本的临床对照研究,建议加强临床上的互相协作,集中研究,为该药物的深入开发和利用提供参考,并期待能早日设计开发出安全、高效、低廉的抗骨质疏松新药。

【 参 考 文 献 】

- [1] 张智海,刘忠厚,李娜,等. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014,20(9):1007-1010.
Zhang ZH, Liu ZH, Li N, et al. Expert consensus on the diagnosis of osteoporosis in Chinese Population [J]. Chin J Osteoporos, 2014,20(9):1007-1010. (in Chinese)
- [2] 渠海波,张朝,吴刚. 骨质疏松的研究进展[J]. 包头医学院学报, 2013,29(3):119-121.
Qu HB, Zhang C, Wu G. Research progress of osteoporosis [J]. Journal of Baotou Medical College, 2013, 29(3):119-121. (in Chinese)
- [3] 冯颖瑜,修玲玲,苏磊. 骨质疏松症的药物治疗[J]. 医学综述, 2014,20(1):105-109.
Feng YY, Xiu LL, Su L. Drug therapy for osteoporosis [J]. Medical Recapitulate, 2014,20(1):105-109. (in Chinese)
- [4] 何剑全,陈健. 巴戟天抗骨质疏松作用机理的实验研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2010,5(6):546-548.
He JQ, Chen J. Experimental research progress of Morinda officinalis anti osteoporosis mechanism [J]. World Journal of integrated traditional Chinese and Western Medicine, 2010, 5(6):546-548. (in Chinese)
- [5] 郑素玉,陈健. 巴戟天有效成分及其药理作用实验研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2012,7(9):823-828.
Zheng SY, Chen J. The progress of the constituents of Morinda officinalis and its pharmacological action research [J]. World Journal of integrated traditional Chinese and Western Medicine, 2012,7(9):823-828. (in Chinese)
- [6] 洪懿斌,陈健. 巴戟天对成骨细胞影响的实验研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2015,10(11):1613-1616.
Hong YY, Chen J. The progress of Morinda officinalis on Experimental Study on osteogenic effect [J]. World Journal of integrated traditional Chinese and Western Medicine, 2015, 10(11):1613-1616. (in Chinese)
- [7] 崔可曠,刘亦恒,张寿,等. 巴戟天多糖含药血清对体外成骨细胞DKK-1表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2012,23(4):871-872.
Cui KZ, Liu YH, Zhang S, et al. Effects of Drug-containing of Serum Morinda officinalis Polysaccharide on the Expression of DKK-1 in osteoblasts [J]. Lishizhen Medicine and Materia Medical Research, 2012,23(4):871-872. (in Chinese)
- [8] 何剑全,陈健,郑素玉,等. 巴戟天含药血清对原代破骨细胞RANK和CA II mRNA表达的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013,19(5):469-475.
He JQ, Chen J, Zheng SY, et al. Effect of officinalis-containing serum on the mRNA expression of RANK and CA II in primary osteoclasts in ovariectomized rats [J]. Chin J Osteoporos, 2013, 19(5):469-475. (in Chinese)
- [9] 王青华. 巴戟天与雌激素对骨质疏松大鼠破骨细胞RANK和CA II的表达影响分析[J]. 中华中医药学刊, 2015,33(5):1224-1226.
Wang QH. The analysis on Expression Effect of Morinda Root and Estrogen on Osteoporosis rat Osteoclast RANK and CA II, 2015,33(5):1224-1226. (in Chinese)
- [10] 郑素玉,陈健,何剑全,等. 巴戟天含药血清对成骨-破骨细胞共育体系CA II、NFAT2 mRNA表达的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013,19(2):120-124.
Zheng SY, Chen J, He JQ, et al. Effect of morinda officinalis-containing serum on the CA II、NFAT2 mRNA in osteoblast-osteoclast co-culture system. Chin J Osteoporos, 2013, 19(2):120-124. (in Chinese)
- [11] 黄慧,陈健,何剑全,等. 巴戟天含药血清对成骨-破骨细胞共

- 育体系 OPGmRNA、RANKLmRNA 表达的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(1): 67-71.
- Huang H, Chen J, He JQ, et al. Effect of morinda officinalis-containing serum on the mRNA expressions of OPG and RANKL in the osteoblast and osteoclast co-culture system. Chin J Osteoporos, 2015, 21(1): 67-71. (in Chinese)
- [12] 王莹, 王少君, 潘静华, 等. 巴戟天对卵巢切除所致大鼠骨质疏松症的治疗作用及机理探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(10): 1080-1082.
- Wang Y, Wang SJ, Pan JH, et al. Morinda officinalis on ovariectomy induced osteoporosis in rats treatment function and mechanism discussion[J]. Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine, 2012, 18(10): 1080-1082. (in Chinese)
- [13] 刘亦恒, 吴多庆, 朱振标, 等. 巴戟天多糖对去卵巢大鼠骨质疏松症的防治作用[J]. 海南医学, 2014, 25(20): 2973-2975.
- Liu YH, Wu DQ, Zhu ZB, et al. Protective and therapeutic effects of morinda officinalis polysaccharides on osteoporosis of ovariectomized rats[J]. Hainan Med J, 2014, 25(20): 2973-2975. (in Chinese)
- [14] 朱孟勇, 王彩娇, 郝长胜. 巴戟天多糖对骨质疏松大鼠血清护骨素表达影响的研究[J]. 现代实用医学, 2010, 22(7): 748-749.
- Zhu MY, Wang CJ, Hao CS. Morinda officinalis polysaccharides on osteoporosis rats serum osteoprotegerin expression Influence research[J]. Modern Practical Medicine, 2010, 22(7): 748-749. (in Chinese)
- [15] 康庐琛, 邓伟民. 5-羟色胺与骨质疏松症[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(2): 185-190.
- Kang LC, Deng WM. 5-hydroxytryptamine and osteoporosis[J]. Chin J Osteoporos, 2013, 19(2): 185-190. (in Chinese)
- [16] 李得春. 高原地区老年男性骨质疏松患者血清 HIF-1 α 、HIF-2 α 、VEGF 及骨代谢指标的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(11): 1328-1332.
- Li DC. The correlation among serum hypoxia-inducible factor-1 α , hypoxia-inducible factor-2 α , vascular endothelial growth factor, and bone mineral density and bone metabolism in senior men with osteoporosis in Qinghai-Tibetan high plateau [J]. Chin J Osteoporos, 2015, 21(11): 1328-1332. (in Chinese)
- [17] 刘汝银, 岳宗进, 包德明. 巴戟天多糖对骨质疏松模型大鼠 5-HT、VEGF 与体内矿物质含量影响研究[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 4(35): 59-62.
- Liu RY, Yue ZJ, Bao DM. Study on the effect of Morinda officinalis in 5-HT, VEGF and mineral content of the rat models of osteoporosis[J]. Chinese Journal of biochemical drugs, 2015, 4(35): 59-62. (in Chinese)
- [18] 龙华, 叶文明, 麦卫. 巴戟天治疗骨质疏松症的临床研究[J]. 中国医药科学, 2013, 3(14): 80-81.
- Long H, Ye WM, Mai W. Effects of medicinal indian mulberry root in the treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. China Medicine and Pharmacy, 2013, 3(14): 80-81. (in Chinese)
- [19] 宋娟. 探讨巴戟天治疗骨质疏松症的疗效及临床研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2013, 13(24): 11-12.
- Song J. To evaluate the efficacy and clinical study of Morinda officinalis in treatment of osteoporosis. Digest World Latest Med Inf, 2013, 13(24): 11-12. (in Chinese)
- [20] 陈彩英, 詹若挺, 陈蔚文. 巴戟天的药理研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(3): 291-293.
- Chen CY, Zhan RT, Chen WW. Progress in pharmacological research of Morinda officinalis[J]. Traditional Chinese medicine and clinical pharmacology, 2009, 20(3): 291-293. (in Chinese)
- (收稿日期: 2016-06-24; 修回日期: 2016-07-27)

(上接第 495 页)

- [10] Carmel NN, Rotman-Pikielny P, Lavrov A, et al. Vitamin D antibodies in systemic sclerosis patients: findings and clinical correlations. Isr Med Assoc J, 2015, 17(2): 80-84.
- [11] Gatti D, Idolazzi L, Fassio A. Vitamin D: not just bone, but also immunity. Minerva Med, 2016, 107(6): 452-460.
- [12] Rosen Y, Daich J, Soliman I, et al. Vitamin D and autoimmunity. Scand J Rheumatol, 2016, 45(6): 1-9.
- [13] Zerr P, Vollath S, Palumbo-Zerr K, et al. Vitamin D receptor regulates TGF- β signalling in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis, 2015, 74(3): e20.
- [14] Bivona G, Agnello L, Pivetti A, et al. Association between hypovitaminosis D and systemic sclerosis: True or fake?. Clin Chim Acta, 2016, 458: 115-119.
- [15] Vacca A, Cormier C, Mathieu A, et al. Vitamin D levels and potential impact in systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol, 2011, 29(6): 1024-1031.
- [16] Kilic G, Kilic E, Akgul O, et al. Increased risk for bone loss in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis, 2016, 19(4): 405-411.
- (收稿日期: 2016-08-29; 修回日期: 2016-10-08)