

柚皮苷防治骨质疏松症的研究进展

梁 健 伍 亮 黄先盈 宋泉生

摘要 骨质疏松症是老年人常见的慢性全身代谢性骨病,骨组织显微结构破坏,骨量减少,导致骨密度和骨强度下降,增加骨折的发生风险,严重影响老年人的生活质量,也为社会带来沉重的医疗负担。目前西医治疗骨质疏松症主要是应用抑制骨吸收的药物,但存在不同程度的毒性不良反应,且治疗周期长,费用较高。随着现代生物医学的不断发展,柚皮苷被证实具有较强的抗骨质疏松症活性。笔者对近年来柚皮苷防治骨质疏松症的机制及信号通路方面的文章进行总结,从柚皮苷对成骨细胞、破骨细胞、骨髓间充质干细胞影响方面进行综述,探讨柚皮苷防治骨质疏松症的研究进展。

关键词 柚皮苷 骨质疏松症 成骨细胞 破骨细胞 骨髓间充质干细胞 研究进展

中图分类号 R285

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.07.005

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种全身代谢性骨病,由于成骨细胞的活性下降,破骨细胞的活性增强,骨吸收大于骨形成,引起全身骨量减低、骨微结构被破坏,骨密度和骨强度下降,骨骼的脆性增加,增加了骨折的发生风险,严重影响患者的生活质量。我国正步入老龄化社会,骨质疏松症的发生率逐年上升,相应的医疗支出也在逐年增加,这说明骨质疏松症已成为我国乃至全球面临的重要公共卫生问题之一^[1]。目前临床上治疗骨质疏松症以西药为主,主要的药物分类是抑制骨吸收剂、促骨形成剂以及骨代谢调节药物等,但大多存在一定的不良反应,疗效并不理想^[2,3]。随着我国国际影响力的提高,中医药被越来越多的人所重视,应用中药防治骨质疏松症也是近年来的研究热点。随着现代药理学的发展,研究发现,柚皮苷具有良好的抗骨质疏松症活性。本文就柚皮苷防治骨质疏松症的机制进行综述,旨在为临床应用柚皮苷治疗骨质疏松症提供经验。

一、骨质疏松症的发生机制

骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)是一种来源于骨髓间充质的多能干细胞,具有分化为成骨细胞的潜能,并通过调节相关基因的表达抑制破骨细胞的分化^[4]。正常骨量的维持主要依赖于骨形成和骨吸收之间的平衡,以及骨骼中各种细胞之间的相互作用。骨质疏松症的发生,

主要是由于成骨细胞(osteoblast, OB)介导的骨形成和破骨细胞(osteoclast, OC)介导的骨吸收的平衡失调,骨吸收逐渐占据主导地位,骨量丢失严重^[5]。因此,骨质疏松症的发生机制可以从成骨细胞、破骨细胞、BMSCs 3个方面考虑。

二、柚皮苷对破骨细胞的影响机制

破骨细胞是骨组织中唯一的骨吸收细胞。在老化的骨骼中,破骨细胞介导的骨吸收逐渐占据主导地位,打破骨重建平衡,导致骨质疏松症的发生。巨噬细胞集落刺激因子(monocyte colongstimulating factor, M-CSF)和核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL)是破骨细胞分化过程中最关键的两种因子,RANKL/RANK/OPG信号通路是破骨细胞分化过程中最重要的调节方式^[6]。RANK是RANKL的受体,两者相互结合可促使破骨细胞分化、成熟和活化,在RANKL联合M-CSF的调控下,破骨细胞前体细胞与c-Fms结合,并诱导RANK的表达,从而激活细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信号通路,促进破骨细胞的生成,并促进成熟破骨细胞的骨吸收作用^[7]。骨保护素(osteooprotegerin, OPG)可以与RANKL竞争性结合,抑制RANKL/RANK的作用,进而抑制破骨细胞的生成,并促进成熟的破骨细胞凋亡,抑制骨吸收^[8]。

研究表明,柚皮苷可以通过介导线粒体凋亡途径促使破骨细胞凋亡,从而抑制OVX大鼠模型的骨质流失,提高去势大鼠的骨密度、骨小梁厚度、骨矿化和机械强度,表现出抗骨质疏松的药理活性^[9,10]。Ang等^[11]研究认为,柚皮苷是破骨细胞形成和骨吸收的

基金项目:广西壮族自治区自然科学基金资助项目(面上项目)(2018GXNSFAA281119)

作者单位:530023 南宁,广西中医药大学、广西中医药大学第一附属医院仙葫院区骨一科

通信作者:宋泉生,电子邮箱:songqsh@bjmu.edu.cn

抑制剂,能够抑制 RANKL 介导的 ERK 和 NF- κ B 信号转导,进而下调破骨细胞关键基因的表达,干扰破骨细胞的形成和骨吸收。李风波等^[12]应用不同浓度柚皮苷单体干预 RANKL 诱导的破骨细胞,发现各个浓度的柚皮苷均可减少破骨细胞的数量,抑制 BCL-2 和 MMP-9 的表达,促进破骨细胞的凋亡,并呈现剂量依赖。刘朝晖等^[13]研究发现,柚皮苷通过降低 integrin- β 3、c-src 及 psrc 等因子的表达,抑制破骨细胞的分化,降低骨吸收的水平,表现出抗骨质疏松症的效果。张鹏等^[14]推测,柚皮苷可以通过下调骨质疏松症患者体内的肿瘤坏死因子、RANKL 的表达,减少破骨细胞的生成,抑制骨吸收,维持骨量,达到防治骨质疏松症的作用。

三、柚皮苷对成骨细胞的影响机制

成骨细胞来源于未分化的 BMSCs,是骨组织的关键性功能细胞,分布在骨组织表面,负责骨基质的合成、分泌和矿化,其增殖和分化是骨形成的关键因素^[15]。成骨细胞通过分泌骨钙素(BGP)、成纤维细胞生长因子等活性物质,促进骨形成,抑制骨吸收,维持正常骨量^[16]。骨特异性碱性磷酸酶是成骨细胞的一种细胞外酶,具有一定特异性及稳定性,参与骨形成的过程,与骨组织的生长密切相关,能够反映成骨细胞的活性,是成骨细胞成熟的标志^[17]。重组人骨形态发生蛋白(bonemorphogenetic proteins, BMPs)能够诱导未分化间充质干细胞的迁移、增殖和分化,形成成骨细胞,加速骨缺损组织的修复^[18]。Runx2 是骨骼发育所必需的特异性转录因子,在成骨细胞分化的早期,Runx2 通过激活骨基质蛋白基因的表达,使成骨细胞维持在分化较早期阶段并阻止成骨细胞的进一步分化,为机体提供大量未成熟的成骨细胞^[19]。此外,成骨细胞还可以通过形成自噬体降解受损细胞和细胞器来维持细胞的稳定状态,促进成骨细胞的形成和晚期成骨^[20]。

Ge 等^[20]应用柚皮苷干预成骨细胞发现,柚皮苷可以促进成骨细胞自噬、增殖和分化,增加骨密度,并且随着柚皮苷浓度的增加,成骨细胞的增殖和分化能力呈现剂量依赖性增加。林春淑等^[21]研究认为,高糖状态会抑制 MC3T3-E1 成骨细胞的增殖,促使成骨细胞凋亡,破坏骨代谢的动态平衡,导致骨形成减少,而柚皮苷可以在高糖环境下上调 IGF-1 的表达,激活 Akt 信号通路,上调 Runx2、ALP 的表达,促进成骨细胞的分化,抑制糖尿病性骨质疏松症的进展。秦红霞等^[22]研究发现,柚皮苷可以降低脂多糖对成骨

细胞分化的抑制作用,通过提高 OPG/RANKL mRNA 的比值和 ALP 活性,促进成骨。刘冲等^[23]应用柚皮苷干预成骨细胞的前体 MC3T3-E1 细胞,发现柚皮苷可以上调 miR-199a-5p/ECE1 分子轴,提高 Runx2、OPN、BMPs、ALP 活性以及细胞钙化的表达,促进了 MC3T3-E1 细胞的成骨分化和矿化。另外,柚皮苷可以上调 BMPs 的表达促进成骨细胞的增殖、分化,促进骨形成,增加骨量^[18]。

四、柚皮苷对骨髓间充质干细胞的影响机制

BMSCs 是来源于中胚层的一类多潜能干细胞,是骨骼生长发育所必需的细胞,在一定诱导条件下,可以分化为成骨细胞。若 BMSCs 向成骨细胞分化能力下降,成骨细胞数量不足,骨形成能力下降,导致机体骨量降低,引起骨质疏松症。经典的 Wnt 信号通路由 β -catenin 蛋白介导,上调 β -catenin 的表达可以增强 BMSCs 的成骨分化^[24]。BMPs 是促进成骨的重要因子,对骨细胞的分化起决定性作用,通过上调 BMP2 基因的表达水平可以促进 BMSCs 向成骨细胞增殖、分化,促进骨形成^[25]。Runx2 基因在骨质疏松症发生过程中占有重要地位,可以通过调节 TGF- β /BMP 信号通路、Wnt 信号通路及 Notch 信号通路调控 BMSCs 向成骨细胞分化,促进骨形成^[26]。

宁宇等^[27]研究发现,柚皮苷能够通过激活成骨信号轴 BMP-2/Smads/Runx2/Osterix,上调 Runx2、Smad1/5/8 及 Osterix mRNA 及蛋白表达水平,促进 BMSCs 成骨分化。Wang 等^[28]应用柚皮苷干预人的 BMSCs,发现柚皮苷通过激活 ERK 号通路,增加 Runx2、OSX 和 COL-1 因子的表达水平,进而促进 BMSCs 向成骨分化,增加骨量,可以有效防治骨质疏松症,并且表明对人的 BMSCs 无明显毒性。Yu 等^[29]用柚皮苷干预大鼠的 BMSCs,发现 ALP 活性和成骨细胞相关基因的表达以剂量依赖性方式增加,当用 Notch 抑制剂 DAPT 干预时可以减弱柚皮苷对 BMSCs 的生物学效应,表明柚皮苷通过激活 Notch 信号通路增强 BMSCs 的成骨作用。齐玉成等^[30]通过综述表明,柚皮苷可以通过上调 Runx2、BMP、OSX 的表达,激活 BMP-2/Smads/Runx2 信号轴以及 PI₃K/Akt、Wnt/ β -catenin、MAPK 等信号通路发挥抗氧化作用,从而诱导干细胞成骨分化。

五、展望

我国乃至全球正步入老龄化社会,老年人口的比重逐年增大,骨质疏松症的发生率也在逐年增高。但是骨质疏松症的发病早期无明显的临床症状,难以做

到早发现、早诊断、早治疗,大部分患者待出现胸、腰、背部疼痛或椎体压缩性骨折等严重并发症才得以诊治,大大降低了临床治疗效果,加大了患者和社会的医疗负担。目前,西医临床上治疗骨质疏松症主要是骨吸收抑制药物,治疗周期长,不良反应较大,患者难以长时间坚持,导致治疗效果欠佳。随着国家对中医药事业发展的的大力支持,越来越多的中药被证实具有抗骨质疏松症的作用,且由于中药的不良反应小,价格低,可以长期服用,这为骨质疏松症患者带来更多的选择。

中医学虽无骨质疏松症的病名,但《黄帝内经》中有骨枯、骨萎的记载,与骨质疏松症的症状最为相近。《素问·痿论篇》曰:“肾气热,则腰脊不举,骨枯而髓减,发为骨痿”,“肾藏精,精生髓,髓生骨,故肾主骨”。肾脏生理功能的正常和肾精的充盈对骨骼的生长发育至关重要。骨碎补性温、味苦,归肝肾经,具有活血续伤、补肾强骨的功效。柚皮苷是骨碎补的有效活性成分,现代药理学研究表明,柚皮苷具有抗肿瘤、抗氧化、抗骨质疏松症等作用。笔者通过综述发现,柚皮苷抗骨质疏松症主要是通过调控 BMSCs 向成骨分化、增强成骨细胞的活性、抑制破骨细胞主导的骨吸收,进而促进骨形成,增加骨量。目前对于柚皮苷抗骨质疏松症的研究仍处于细胞实验和动物实验阶段,缺乏大量的临床研究,且对于柚皮苷的毒性不良反应缺乏进一步研究。笔者期望柚皮苷能够早日应用于临床,为骨质疏松症的患者提供更安全有效、不良反应小、经济便捷的抗骨质疏松药物,推动中医药的发展。

参考文献

- 1 马远征,王以朋,刘强,等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(12): 1541-1567
- 2 陈镜,冯正平. 骨质疏松症治疗药物研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(5): 776-780
- 3 牛建明,杜志锋. 中医药治疗骨质疏松症的研究进展[J]. 老年医学研究, 2021, 2(2): 53-56
- 4 唐志宏,段浩,钟宗雨,等. 间充质干细胞移植治疗骨质疏松症的机制[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(19): 3090-3094
- 5 李辉,谢兴文,李宁,等. 细胞因子在骨质疏松症中的作用及中医药干预研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(18): 227-233
- 6 朱琛煜,刘莉菲,邹军,等. lncRNAs 调控破骨细胞分化的研究进展[J]. 生命科学, 2021, 33(8): 1002-1009
- 7 赵常红,李世昌,李沛鸿,等. 调节破骨细胞功能的相关信号分子的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(9): 1361-1365
- 8 张萌萌,张秀珍,邓伟民,等. 骨代谢生化指标临床应用专家

- 共识(2020)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(6): 781-796
- 9 Li F, Sun X, Ma J, et al. Naringin prevents ovariectomy - induced osteoporosis and promotes osteoclasts apoptosis through the mitochondria - mediated apoptosis pathway [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2014, 452(3): 629-635
- 10 Shirani K, Yousefsani BS, Shirani M, et al. Protective effects of naringin against drugs and chemical toxins induced hepatotoxicity: a review [J]. Phytotherapy Research: PTR, 2020, 34(8): 1734-1744
- 11 Ang ES, Yang X, Chen H, et al. Naringin abrogates osteoclastogenesis and bone resorption via the inhibition of RANKL - induced NF - κ B and ERK activation [J]. FEBS Letters, 2011, 585(17): 2755-2762
- 12 李风波,孙晓雷,马剑雄,等. 柚皮苷对破骨细胞凋亡的影响[J]. 中国矫形外科杂志, 2021, 29(5): 450-454
- 13 刘朝晖,马剑雄,田爱现,等. 柚皮苷对破骨细胞分化和极化影响的初步探究[J]. 天津医药, 2020, 48(12): 1141-1145
- 14 张鹏,余翔,陈卓峰,等. 基于网络药理学探讨柚皮苷治疗骨质疏松症的潜在机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(4): 533-541
- 15 王雪妮,廖秀玲,张森,等. 中药调节成骨细胞增殖、分化的研究进展[J]. 中国药房, 2020, 31(20): 2557-2560
- 16 Han Y, You X, Xing W, et al. Paracrine and endocrine actions of bone - the functions of secretory proteins from osteoblasts, osteocytes, and osteoclasts[J]. Bone Research, 2018, 6(2): 121-131
- 17 胡顺金,钱琴,王东,等. 蓉黄颗粒对肾虚湿证非透析慢性肾脏病矿物质和骨异常患者骨代谢的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(7): 795-800
- 18 Lai M, Jin Z, Yan M, et al. The controlled naringin release from TiO₂ nanotubes to regulate osteoblast differentiation [J]. Journal of Biomaterials Applications, 2018, 33(5): 673-680
- 19 吴钰坤,韩杰,温帅波. 骨折愈合过程中 Runx2 基因的作用机制[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(14): 2274-2279
- 20 Ge X, Zhou G. Protective effects of naringin on glucocorticoid - induced osteoporosis through regulating the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. American Journal of Translational Research, 2021, 13(6): 6330-6341
- 21 林春淑,舒晓春,肖菲娜,等. 柚皮苷对高糖作用下 MC3T3 - E1 细胞活性和 Akt 通路相关因子表达的影响[J]. 中华细胞与干细胞杂志: 电子版, 2020, 10(6): 321-327
- 22 秦红霞,张坦,郭春杰. 柚皮苷对脂多糖刺激下成骨细胞碱性磷酸酶活性、骨保护素 mRNA 和 RANKL mRNA 的影响[J]. 河南医学研究, 2020, 29(28): 5192-5195
- 23 刘冲,曹慧,杨彩彩,等. 柚皮苷调控 miR - 199a - 5p/ECE1 分子轴促进骨损伤修复[J]. 昆明医科大学学报, 2020, 41(6): 32-38
- 24 Maeda K, Kobayashi Y, Koide M, et al. The regulation of bone metabolism and disorders by wnt signaling [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(22): 5525
- 25 张玉卓,任辉,余翔,等. 金匮肾气丸调控 FNDC5、BMP2 对 BMSCs 成骨分化的作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(10): 1346-1352

(下转第 46 页)

无法通过血管检查可视化。

总之,伴有 CCC 的 AMI 患者,存在冠心病病史和陈旧性心肌梗死病史的比例较高,其冠状动脉狭窄程度较高;年龄、冠心病病史、陈旧性心肌梗死病史、冠状动脉狭窄程度等是 CCC 形成的促发因素;CCC 不能有效改善住院期间的最差心功能和减少住院时间,但伴有 CCC 的 AMI 患者其心肌梗死面积和 MACE 事件不高于无 CCC 的 AMI 患者,提示 CCC 有不全面的保护作用。

参考文献

- 1 Jamaiyar A, Juguilon C, Dong F, *et al.* Cardioprotection during ischemia by coronary collateral growth [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(1): H1 - H9
- 2 Bigler MR, Seiler C. The human coronary collateral circulation, its extracardiac anastomoses and their therapeutic promotion [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3726
- 3 Allahwala UK, Khachigian LM, Nour D, *et al.* Recruitment and maturation of the coronary collateral circulation: current understanding and perspectives in arteriogenesis [J]. *Microvasc Res*, 2020, 132: 104058
- 4 Bigler MR, Seiler C. The human coronary collateral circulation, its extracardiac anastomoses and their therapeutic promotion [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3726
- 5 Levine GN, Bates ER, Bittl JA, *et al.* 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST - elevation myocardial infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with Non - ST - elevation acute coronary syndromes, and 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing non-cardiac surgery [J]. *Circulation*, 2016, 134(10): e123 - 155
- 6 Hajsadeghi S, Chitsazan M, Chitsazan M, *et al.* Metabolic syn-

drome is associated with higher wall motion score and larger infarct size after acute myocardial infarction [J]. *Res Cardiovasc Med*, 2015, 4(1): e25018

- 7 邓锦清, 刘泽, 郭振辉, 等. 肌钙蛋白及肌酸激酶同工酶与老年急性心肌梗死范围的相关性[J]. *心血管康复医学杂志*, 2014, 23(4): 375 - 378
- 8 Seiler C. Assessment and impact of the human coronary collateral circulation on myocardial ischemia and outcome [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013, 6(6): 719 - 728
- 9 Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(3): 606
- 10 Rentrop KP, Feit F, Sherman W, *et al.* Serial angiographic assessment of coronary artery obstruction and collateral flow in acute myocardial infarction. Report from the second Mount Sinai - New York University Reperfusion Trial [J]. *Circulation*, 1989, 80(5): 1166 - 1175
- 11 王颖东, 黄榕翀. 冠状动脉侧支循环形成机制及评估方法[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2021, 29(4): 227 - 231
- 12 呼日乐巴特尔, 吴红丽, 刘雪婷, 等. 冠状动脉侧支循环在急性心肌梗死的发生率、预测因素及预后研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2021, 13(2): 236 - 239, 245
- 13 贾金烁, 许长存, 张晓莉, 等. 冠状动脉侧支循环在老年急性前壁心肌梗死患者 PCI 术中的心肌保护作用与预后研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2021, 13(7): 831 - 834
- 14 Faber JE, Chilian WM, Deindl E, *et al.* A brief etymology of the collateral circulation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(9): 1854 - 1859
- 15 朱乔燕, 张庆勇. 冠状动脉慢性完全闭塞病变的病理学和影像学研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2015, 44(6): 6 - 8, 51
- 16 穆利英, 吴昱, 孟帅, 等. 急性冠状动脉综合征患者糖化血红蛋白与冠状动脉 SYNTAX 评分的相关性[J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(8): 128 - 132
- 17 穆利英, 熊筱伟, 郭彩霞, 等. 急性冠脉综合征患者 B 型钠尿肽与冠状动脉病变程度的相关性分析[J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(4): 135 - 138, 144

(收稿日期: 2021 - 10 - 21)

(修回日期: 2021 - 11 - 30)

(上接第 21 页)

- 26 徐玉德, 徐玉娥, 周明旺, 等. 补肾中药通过 Runx2 基因调控骨代谢相关研究进展[J]. *中国中医药信息杂志*, 2021, 28(2): 141 - 144
- 27 宁宇, 刘想忠, 汪伟, 等. 柚皮苷通过 Runx2 信号通路促进 MSCs 成骨分化的实验研究[J]. *湖北中医药大学学报*, 2019, 21(1): 9 - 14
- 28 Wang H, Li C, Li J, *et al.* Naringin enhances osteogenic differentiation through the activation of ERK signaling in human bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Iranian Journal of Basic Medical Sci-*

ences, 2017, 20(4): 408 - 414

- 29 Yu GY, Zheng GZ, Chang B, *et al.* Naringin stimulates osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells via activation of the notch signaling pathway [J]. *Stem Cells International*, 2016, 2016: 7130653
- 30 齐玉成, 王华, 陈培, 等. 柚皮苷通过抗氧化机制促进干细胞成骨分化研究进展[J]. *牡丹江医学院学报*, 2020, 41(5): 91 - 95

(收稿日期: 2021 - 12 - 07)

(修回日期: 2021 - 12 - 30)