

血瘀与骨质疏松相关性及中药干预研究进展

刘皓¹, 谢兴文², 李鼎鹏², 罗鹏飞¹, 杨浩东¹, 刘秀栋¹, 马宏武¹

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730030; 2. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃 兰州 730030)

摘要: 骨质疏松(osteoporosis, OP)是由各种原因引起的以骨量减少、骨脆性增加而易于发生骨折为特征的全身代谢性骨病。现代医学认为血瘀是骨质疏松症的重要发病基础,炎症细胞因子会介导氧化应激过程,激活破骨细胞的骨吸收过程,导致骨质丢失,从而引发OP。而活血化瘀中药则能够改善血液流变和血液循环,同时可以有效地调节血管内皮生长因子来缓解血液黏滞的病理状态,以及调节骨代谢和内皮素水平等发挥治疗OP的作用。这些有益的效果对于防治OP至关重要。文章通过系统查阅相关文献,进一步阐述了血瘀与OP的发生机制以及活血化瘀中药单体对骨的再生机制。希望能够为活血化瘀中药在防治OP方面的实验研究和临床应用提供理论参考和科学依据。

关键词: 血瘀; 骨质疏松; 活血化瘀; 成骨细胞; 信号通路

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 1673-842X(2024) 11-0158-06

Research Progress on the Correlation between Blood Stasis and Osteoporosis and the Intervention of Single Traditional Chinese Medicine

LIU Hao¹, XIE Xingwen², LI Dingpeng², LUO Pengfei¹, YANG Haodong¹, LIU Xiudong¹, MA Hongwu¹

(1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730030, Gansu, China; 2. Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730030, Gansu, China)

Abstract: Osteoporosis (OP) is a systemic metabolic bone disease characterized by decreased bone mass, increased bone fragility and easy fracture caused by various reasons. Modern medicine believes that blood stasis is an important pathogenetic basis of osteoporosis, and that inflammatory cytokines mediate oxidative stress and activate bone resorption by osteoclasts, leading to bone loss, thus triggering OP, whereas traditional Chinese medicines that activate blood circulation and eliminate blood stasis are able to improve blood rheology and blood circulation, and at the same time, they can regulate the vascular endothelial growth factor effectively to alleviate the pathological state of blood stickiness, as well as regulate the bone metabolism and the level of endothelin, etc. play a role in the treatment of OP. These beneficial effects are crucial for the prevention and treatment of OP. In this paper, through a systematic review of the relevant literature, we further elaborated the mechanisms of blood stasis and OP and the regenerative mechanisms of bone by the monomers of blood-activating and blood-stasis-eliminating Chinese medicines. It is hoped that it can provide theoretical reference and scientific basis for the experimental research and clinical application of blood stasis-activating and blood stasis-eliminating herbs in the prevention and treatment of OP.

Keywords: blood stasis; osteoporosis; blood-activating and blood-stasis-eliminating; osteoblasts; signal pathway

骨质疏松(osteoporosis, OP)是由各种原因引起的以骨量减少、骨脆性增加而易于发生骨折为特征,以腰背疼痛、身高缩短等为主要临床表现的全身代谢性骨病。作为三大骨科疾病、三大老年慢性疾病、最严重的全球公共健康问题之一,OP给患者和社会带来的影响是巨大的,特别是骨质疏松性骨折中的髋部骨折,其致死率和致残率极高。我国OP流行病学调查报告指出全国65岁以上老年人OP的发病率可高达30%,跌倒时骨折发病率高达87%,用于治疗OP性骨折的相关费用将高达245.3亿美元,给医疗保健系统带来巨大负担^[1-3],而且OP的

有效防治仍然缺乏。目前治疗OP的药物,包括双膦酸盐、激素、去甲肾上腺素和特立帕肽都具有一定的不良反应,会让乳腺癌和心脏病的患病风险增加,限制了它们作为OP治疗剂的作用^[4]。因此,筛选和研究天然无不良反应的药物以改善OP的治疗现状势在必行。中医理论认为OP的发病与肝、脾、肾三脏有关,可以分为阳虚、阴虚、血瘀、气滞等证型,同时现代研究发现,血瘀在OP的发生发展过程中影响重大。本文从血瘀与OP、相关成骨细胞通路、活血化瘀中药防治OP等方面进行文献综述,旨在探析血瘀与骨质疏松之间的关系,以及单味活血化瘀中药防

基金项目: 国家自然科学基金地区基金项目(82160911, 81860864); 甘肃省科技计划项目(20JR5RA129); 中央高校基本科研业务费项目(31920210041); 兰州市科技局指导项目(2022-ZD-53); 敦煌医学与转化教育部重点实验室开放课题(DHYX19-05); 中央引导地方科技发展专项(YDZX20206200002356)

作者简介: 刘皓(1995-),男,甘肃陇南人,硕士在读,研究方向:中医药防治骨伤科疾病。

通讯作者: 谢兴文(1972-),男,甘肃天水人,主任医师,博士研究生导师,博士,研究方向:中医药防治骨伤科疾病。

治OP的相关机制,以期为血瘀引起的OP的防治研究提供一定指导。

1 中、西医论述血瘀

传统中医理论认为血瘀是重要的致病因素之一,中医学认为血瘀有两种情况,一种是血溢脉外离经之血不得消散瘀阻于局部所致,另一种是血液输布障碍阻于脉中所致^[5]。其主要症状以疼痛、肿块、出血等为主,瘀血色脉征主要有面色黧黑,或唇甲青紫,或皮下紫斑,或肌肤甲错,或腹露青筋,或皮肤出现丝状红缕,或舌有紫色斑点、舌下络脉曲张,脉多细涩或结、代、无脉等。“恶血”“留血”“血凝泣”于《内经》中就有所记载;“血瘀”之名由张仲景在《金匱要略》中首次提出,并用活血化瘀法治疗各科疾病,开后世治疗血瘀证之先河。王清任对于血瘀证辨证施治,创立了以血府逐瘀汤等为代表的活血化瘀类方30余首,对后世医家影响深远;现代医学研究表明血瘀主要是由血液微循环障碍、血小板活化聚集、炎症反应、血液黏稠度增高等多种因素导致的血流动力学改变^[6-7]。随着对干细胞的存在形式、功能以及对干细胞增殖分化研究的深入,有关活血化瘀治法与干细胞归巢、迁移、增殖、分化、凋亡的关系逐渐明晰,以干细胞为切入点研究“生新”层面已被国内外专家所认同^[8-10]。活血化瘀法“平衡气血,调节阴阳”的特性与干细胞疗法对损伤组织再生、修复和功能重建的双向调节特点相一致^[11-13]。

2 血瘀与骨质疏松

OP在中医学中可称为骨枯、骨痿或骨痹^[14]。从OP的症状和体征上来看和骨痿最为相似^[15]。中医认为气血在身体中是不断循环往复的,人体筋骨的强健和关节的灵巧需要气血的不断濡养。《灵枢·本藏》言:“经脉者,所以行气血而营阴阳、濡筋骨、利关节者也;……是故血和则经脉流行,营复阴阳,筋骨劲强,关节清利矣。”当血脉瘀滞,血行不畅时会使筋骨失养,关节失利,发为骨病。《素问·太阴阳明论篇》曰:“脉道不利,筋骨肌肉皆无气以生故不用焉。”现代医学研究表明,血瘀主要是血流动力学改变和血液微循环障碍,会使骨组织供血不足,影响骨组织营养成分的输布和吸收,破坏成骨细胞(osteoblast, OB)和破骨细胞(osteoclast, OC)的动态平衡,造成骨量减少,骨小梁结构改变,最终导致OP的发生^[16-17]。熊浪等^[18]研究发现血瘀是OP发生的必然阶段和重要环节,也是OP的病理产物和病理基础。温经渊等^[19]认为血瘀是OP的促进因素,OP患者的体内都有不同原因造成的瘀血停滞。因此血瘀是OP发生的必要因素,是原发性OP的必经病理过程。

2.1 血瘀与骨质疏松疼痛

王清任认为“诸痹证疼痛定有瘀血”。研究认为瘀血是引起骨质疏松性骨痛的重要机理之一,综合其作用机制,可概况为:①微血管损伤和出血,骨内压升高,导致骨痛^[20-21];②骨小梁骨折后微血管损伤出血,使炎性因子表达增高导致骨痛^[22]。阎晓霞等^[23]认为骨质疏松性疼痛主要可能与血瘀引起骨小梁及皮质骨上的痛觉神经营养障碍以及骨内高压有关,而且血瘀越严重,疼痛程度也越严重。OP患者因骨小梁强度下降发生显微骨折和微血管破裂,由于骨组织空间密闭,骨内微血管破裂产生的瘀

血会引起骨内压增高导致疼痛^[24]。

2.2 血瘀与骨质疏松性骨折

OP患者初期多虚,尤以肾、脾、肝明显,此时骨骼骨量轻度下降或正常,虚损慢性发展,故表现为沉默的疾病。随着虚损的进一步发展出现血瘀,使得血流量、血流速度以及血管内皮细胞发生改变,进一步导致骨内微血管病变,微血管在骨的形成、发育、修复和重建中起着关键作用^[25-26]。微骨折与显微骨折的形成与血流量、血流速度以及血管内皮细胞有着密切关系,微血管损伤形成瘀血,微血管损伤使骨质疏松症患者松质胶原纤维疏松,骨板紊乱,骨小梁越来越薄,导致骨小梁三维结构改变,骨整体力学强度降低,形成微骨折,这种微骨折的堆积可使OP患者容易发生骨折,而超微结构的改变影响微血管的结构和功能,进一步加重OP,因此OP与血瘀密切相关^[27]。骨压缩和显微骨折的发生会使骨内压增高而致骨痛,新的显微骨折的发生又加重骨小梁血液瘀滞程度,形成一个恶性循环而加重骨痛^[28]。

3 活血化瘀中药及其提取物防治骨质疏松

活血化瘀中药能够改善血液流变和血液循环,同时可以有效地调节血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)来缓解血液黏滞的病理状态。改善血液循环,调节骨代谢及内皮素水平等发挥治疗OP的作用,活血化瘀中药能够直接或间接的刺激血管及血管内皮生长因子的生成,血管生成在骨形成及骨重建中发挥着重要作用^[29-30], VEGF与OP的发生关系密切, VEGF不仅能够改善骨内微循环,提供骨代谢必需营养物质,而且能够作用于骨髓间充质干细胞(BMSCs)、OB、OC等调节骨代谢水平,改善骨微观结构,增加骨强度及骨密度(bone mineral density, BMD)^[31]。目前研究较多的防治OP活血化瘀中药有牛膝、当归、丹参、骨碎补、红花、三七等,现综述如下。

3.1 牛膝及其单体防治骨质疏松

牛膝是苋菜科牛膝的根,性平,味甘酸、微苦,归肝、肾经。始载于《神农本草经》,可治寒湿、痹痹、四肢挛缩、膝痛不可屈伸,能逐血气、抗衰老,滋补肝肾,强身健骨,祛瘀通络,引血下行^[32-33]。有研究发现,与对照组相比牛膝醇提取物能够以剂量依赖性方式增加OB增殖,增加Runx2中的微核糖核酸(miRNA)水平和OB中碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性,刺激ERK的激活,并能够增强Runx2中miRNA的表达,其通过激活ERK信号转导通路刺激OB的成骨分化被诸多研究者关注^[34]。此外, YAN C等^[35]研究牛膝多糖在干预糖皮质激素诱导的骨质疏松(GIOP)斑马鱼模型中,其可以显著提高骨量相对荧光强度,且无不良反应,显示出刺激骨形成活性用于OP治疗的潜力。另ZHANG D等^[36]发现牛膝多糖AB70通过改善骨小梁微结构和降低血清骨转换生物标志物水平恢复股骨的骨矿含量和生物力学性能,对去卵巢大鼠有治疗作用。同时, AB70对骨量的保护作用伴随着ABW70-1通过促进小鼠成骨细胞前体细胞系(MC3T3-E1)细胞增殖、ALP活性、矿化结节形成及Ox、OCN和Bsp基因表达,促进MC3T3-E1细胞成骨分化。这些结果表明,牛膝多糖在防治OP方面具有很大的潜力。

杨豪等^[37]通过检测经牛膝多糖干预的去势大鼠骨组织发现 β -catenin、Runx2、Osterix1 蛋白表达显著升高, p - β -catenin/ β -catenin 水平显著降低; 同时骨小梁数量增多, 形态增粗, 连续性增加。姜涛等^[38]研究发现牛膝甾酮干预 MC3T3-E1 细胞能显著提高 I 型胶原 (Collagen I)、骨保护素 (osteoprotegerin, OPG)、骨桥蛋白 (osteopontin, OPN)、骨钙素 (bone gla protein, BGP)、ALP 等骨形成相关标志物。

3.2 当归及其单体防治骨质疏松

当归为伞形科当归属植物的根, 性温, 味甘、辛、苦, 归肝、心、脾经, 具有补血活血、调经止痛的功效, 可止痛、活血补血。当归提取物种类繁多, 包括挥发性成分藁本内酯、正丁烯基酞和非挥发性当归多糖、阿魏酸、氨基酸等^[39-40]。

XIE X 等^[41]应用不同浓度当归主要成分当归多糖体外干预充质干细胞 (MSC), 通过 Western blot、细胞转染等方法观察对 Cyclin D1 蛋白水平、Runx2、BGP、ALP、骨形态发生蛋白以及磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (AKT) 和 Wnt/ β -catenin 主要信号通路的影响。结果表明当归多糖能显著促进细胞活力, 上调细胞周期蛋白 D1 并增加 MSC 中的 Runx2、BGP、ALP 和 BMP-2 蛋白水平, 当归多糖以剂量依赖性方式上调 H19 的相对表达水平, 其能够促进成骨可能是通过 Wnt/ β -catenin 信号通路实现的。YANG F 等^[42]研究发现当归内酯可显著改善激素型 OP 模型动物的骨形成能力, 同时, 大大提高了 H_2O_2 刺激的 MC3T3-E1 细胞的生存能力以及 MC3T3-E1 和 BMSC 的分化能力。此外, 经当归内酯处理导致磷酸化的 EGFR 和 ERK1/2 明显活化。这些作用可以通过用特异性抑制剂 G15 阻断 GPR30 信号转导而明显抑制, 这些结果为当归内酯治疗 OP 提供了证据。有研究通过二维细胞膜色谱/ C_{18} 柱/飞行时间质谱鉴定愈创木酚为当归的活性成分, 对体外培养的骨髓单核细胞和 RAW264.7 细胞的 OC 生成和 OB 功能有剂量依赖性抑制。免疫共沉淀显示愈创木酚可阻断 Akt 的磷酸化 (Akt 途径), 降低组织蛋白酶 K、CTR、MMP9 和抗酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate resistant acid phosphatase, TRACP) 的表达水平。当归提取物愈创木酚通过阻断 MAPK 和 Akt 信号通路抑制 RANKL 诱导的 OC 形成^[43]。

3.3 丹参及其单体防治骨质疏松

丹参为唇形科鼠尾草属植物丹参的根, 性微寒, 味苦, 归心、心包、肝经, 有祛瘀止痛、活血通经、生肌破宿血、补新生血之功, 可治骨节疼痛。丹参提取物主要含有丹参醇、丹酚酸 B、迷迭香、紫草酸、丹参酮 I、丹参酮 II A、丹参酮 II B、隐形丹参酮、丹参酮等 50 多种成分^[44]。

肖方骏等^[45]通过网络药理学方法发现, 丹参治疗 OP 的潜在有效成分主要包括木犀草素、丹参酮 II A、隐丹参酮等, 这些成分可通过激活 Akt1、白细胞介素 6、血管内皮生长因子 A、MAPK1 等靶标蛋白, 活化 PI3K-Akt 信号通路等直接或间接参与细胞分化和凋亡、代谢、氧化应激、炎症反应等途径发挥治疗 OP 的作用。CHEN G 等^[46]利用丹参素干预糖皮质激素诱导的 OP 模型大鼠, 结果显示丹参素可显著逆转模型大鼠 BMD 下降, 同时提高骨机械

强度, 使骨小梁数量显著增加、骨小梁间距减少。此外, 丹参素通过促进骨形成和抑制骨吸收改善骨微结构, 防止糖皮质激素引起的骨丢失。CUI Y 等^[47]通过不同剂量丹参水煎液灌胃 OP 模型大鼠发现, 丹参治疗可明显改善 BMD 和骨小梁密度的下降, 可降低去卵巢大鼠破骨细胞活化标志物 TRAP-5b 的释放及 MDA、NO 等氧化应激参数, 得出丹参的预防作用可能与其抗氧化应激有关。丹参素和丹酚酸 B 能增加成骨细胞的活性和数量, 以抵抗 OP。丹酚酸 B 可以刺激 BMSCs 向 OB 分化, 促进 Runx2 mRNA 的表达, 促进 β -连环蛋白 mRNA 的表达。Wnt/ β 信号通路通过这一过程被丹酚酸 B 激活, 从而增加 OB 的活性^[48]。

3.4 骨碎补及其单体防治骨质疏松

骨碎补为水龙骨科植物槲蕨的根茎, 性温, 味苦, 归肝、肾经, 可补肾、活血、止血、续伤, 用于肾虚腰痛、筋骨损伤。黄酮类化合物是骨碎补治疗 OP 最丰富、最主要的活性成分。

SONG S 等^[49]通过建立大鼠微重力所致的 OP 模型, 观察骨碎补总黄酮 (rhizoma drynariae total flavones, RDTF) 对其 BMD、生物力学强度和骨小梁微结构的影响。结果表明 RDTF 可提高骨体积/组织体积 (BV/TV)、骨小梁数目 (TB) 来预防微重力所致的骨小梁退化, 骨小梁厚度 (Tb.Th) 和骨小梁间距 (Tb.Sp) 减少。表明其在治疗废用性 OP 方面具有潜在的应用前景。另有研究者从骨碎补干燥根茎中分离纯化出一种均一多糖-DFPW, 经组织学分析表明, 该多糖灌胃的去卵巢大鼠的骨小梁面积、Tb.Th 和 TB 均明显增加, 同时还能通过降低 ALP、尿脱氧吡啶啉 (DPD)、钙磷排泄量等骨转换指标来逆转去卵巢所致的 BMD 和钙、磷、镁等骨矿含量的下降。此外, DFPW 还改善了生物力学参数 (最大载荷、能量、杨氏模量和最大应力), 以增强去卵巢大鼠股骨干的硬度和强度。这表明 DFPW 能作为绝经后骨质疏松症的一种替代疗法^[50]。骨碎补中发现的一类新的组织蛋白酶 K (cathepsin K, CTSK) 抑制剂作为治疗 OP 的潜在候选药物, CTSK 是一种在 OC 中高表达的半胱氨酸蛋白酶, 是绝经后骨质疏松症等代谢性骨病骨吸收增加的原因。QIU Z C 等^[51]通过体外荧光检测、骨吸收陷窝形成实验以及核因子- κ B (NF- κ B) 受体激活剂 (RANK) 诱导的破骨细胞成骨实验, 验证了骨碎补提取物对 CTSK 及其相关的骨吸收过程的影响。最后, 通过分子对接和动力学方法确定了这两种化合物与 CTSK 相互作用的结合方式和稳定性, 进一步为骨碎补及其提取物防治 OP 提供了依据。骨碎补及其提取物亦能经外用给药起到治疗 OP 的作用, GUO W 等^[52]通过骨碎补巴布贴外敷治疗骨质疏松性骨折模型大鼠, 3 周和 6 周后测量大鼠股骨 BMD 及进行组织学和生物力学分析; 结果发现与对照组相比, 实验组骨痂形成和骨愈合明显增加, 同时恢复了股骨的骨小梁密度, 通过增加极限载荷和刚度, 提高了骨质疏松性骨折大鼠股骨干的骨强度, 提示骨碎补巴布贴膏对骨质疏松性骨折有一定的治疗作用。一项基于网络药理学的研究通过对骨碎补的 16 种有效成分筛选发现, 骨碎补及其提取物防治 OP 主要通过 PI3K-Akt 信号通路、OC 分化、Wnt 信号通路和雌激

素信号通路发挥重要作用,分子对接结果表明,骨碎补大部分有效成分与关键靶点具有较强的结合效率。综上,骨碎补能通过直接或间接靶向多条主要信号通路影响多种细胞的增殖和分化而发挥抗OP的作用^[53]。

3.5 红花及其单体防治骨质疏松

红花为双子叶植物纲菊科1年生草本植物红花的花,性温,无毒,入心、肝二经。有活血祛瘀通经之功,广泛用于各种瘀血阻滞为患或血行不畅之证,能逐恶血而补血虚,治疗各种跌扑损伤。

羟基红花黄色素A (hydroxysafflor yellow A, HSYA) 是红花的主要成分之一,广泛应用于血栓、心肌缺血和炎症的研究。近年来,研究者发现其在防治OP中有着积极作用。WANG P等^[54]研究发现HSYA在体外能够促进BMSCs的细胞活力和增加 β -catenin的表达,使其聚集在细胞核内,激活下游靶点,促进成骨分化,HSYA能显著增加KDM7A的表达和降低H3K27me2在 β -catenin启动子上的占有率,并可通过KDM7A而逆转;体内能够防止去势SD大鼠的骨丢失。WANG Y等^[55]应用HSYA干预去卵巢大鼠,实验大鼠股骨负荷的最大阈值显著升高,胫骨软骨、小梁骨和皮质明显增多,成骨细胞数量增加,而破骨细胞数量减少,I型和III型胶原水平升高,破骨细胞分化相关蛋白和CA2的表达水平明显降低。这表明HSYA可能通过抑制CA2的表达,减轻去卵巢大鼠的骨质疏松症状,从而抑制OC的分化和形成。临床研究发现糖皮质激素摄入是继发性骨质疏松症最常见的原因,50%的患者在服用糖皮质激素6个月以上后会出现糖皮质激素诱发的OP。有实验研究发现HSYA能增加糖皮质激素型OP模型动物调节矿化骨面积,促进骨形成相关基因(AKP、Runx2、OPG和OCN)及抑制骨吸收相关基因的表达从而逆转糖皮质激素所致的骨丢失^[56]。

综上所述,HSYA通过促进骨矿化、成骨细胞活性、骨胶原表达和抑制骨吸收来预防和治疗OP。

3.6 三七及其单体防治骨质疏松

三七为五加科人参属植物的块根,味甘、微苦,温,归肝、胃经,功可化瘀止血,活血定痛,具有止血不留瘀的特点,可用于跌打损伤,瘀滞肿痛。其主要作用成分为三七皂苷,具有很强的抗氧化、抗炎、激素和雌激素样等生物活性,近年来研究发现其具有防治OP的作用^[57]。

LIU Y等^[58]通过三七总皂苷(panax notoginseng saponins, PNS)体外干预MC3T3-E1细胞成骨发生的影响实验研究发现,实验组ALP、OCN、钙盐沉积、一系列成骨标志基因(如PINP、Runx2、ALP和OCN)均明显优于对照组,这表明PNS可促进MC3T3-E1的成骨生成,具有影响骨再生和防治OP的潜力。类似的研究结果在JI Z等^[59]研究得到证实,两项研究均表明PNS可能通过增加OB中的细胞ALP活性、细胞外基质矿化和OB相关分子来刺激包含OB增殖、分化和矿化的成骨过程。HU H等^[60]给予去势大鼠40% PNS灌胃,然后进行血清生化分析、micro-CT、组织学评估以及成骨和血管生成标记物的免疫染色,结果显示,与对照组相比,实验组骨量显著减少,CD31和OCN表达增加,表明PNS激活了成骨细胞和血管生成,从而增加了骨量。这些结果再次证实了PNS在预防OP方面的潜在作用。胡广等^[61]研究发现PNS干预的去势大鼠TV、骨痈TB、Tb.Th均高于模型组,脂质过氧化物、丙二醛、BGP、I型前胶原羧基端前肽、ALP水平高于正常组,PI3K、Akt、mTOR表达均低于正常组而高于模型组。提示PNS可促进去势骨质疏松性骨折大鼠BMD和骨细胞指数的上升,促进骨小梁生长,同时可调控PI3K/Akt/mTOR信号通路,促进骨痈新生和骨骼内微血管重建,提高骨密度,防治OP。

活血化瘀中药及其单体对OP的调控作用,见表1。

表1 活血化瘀中药及其单体对骨质疏松的调控作用

中药	主要单体	机制	主要信号通路	参考文献
牛膝	牛膝多糖	刺激成骨分化,促进骨形成	Wnt/ β -catenin	[36]
当归	当归多糖	促进成骨细胞活力,增加BMSC中的Runx2、BGP、ALP和BMP-2蛋白水平	Wnt/ β -catenin、RANKL/RANK/OPG	[41]
丹参	丹参醇	直接或间接参与细胞分化和凋亡、代谢、氧化应激、炎症反应等途径	PI3K-Akt、Wnt/ β -catenin	[45]
骨碎补	骨碎补总黄酮	影响骨生物力学强度和骨小梁微结构的改变	PI3K-AKT	[53]
红花	羟基红花黄色素A	促进骨矿化、成骨细胞活性、骨胶原表达和抑制骨吸收	Wnt/ β -catenin	[56]
三七	三七皂苷	抗氧化、抗炎、激素和雌激素样等生物活性	PI3K/Akt/mTOR	[57]

4 小结与展望

近年来,中医药在预防及治疗OP中发挥了重要作用,中医药防治OP亦成为研究的热点,但大都集中在肾虚、血虚、气虚等本虚的范畴,对血瘀的认识及研究相对较少。随着国内外对中药单体治疗OP的研究逐年增多,发现活血化瘀类中药可以通过调控Wnt/ β -catenin、PI3K-Akt信号通路促进骨内微血管重建,改善骨骼内微循环,促进成骨细胞的增殖和分化,提高骨密度防治OP。但相关临床研究较少,同时对活血化瘀类复方及中药中有效成分筛选研究不足,我们可以通过进一步研究活血化瘀类中药对骨内微循环的影响深入探究其中的作用机制。此外,还可以采用基因组学、蛋白组

学等高通量技术来筛选中药中的有效成分,提取出能够治疗OP有效且易吸收的中药单体,在今后对OP的研究中应当重视活血化瘀药物对骨内微血管及骨组织重建的作用,提高OP的防治效果,为公众健康保驾护航。◆

参考文献

- [1] 贺丽英,孙蕴,要文娟,等.2010-2016年中国老年人骨质疏松症患病率Meta分析[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(12):1590-1596.
- [2] SI L, WINZENBERG TM, JIANG Q, et al. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010-2050[J]. Osteoporosis international, 2015, 26(7): 1929-1937.
- [3] 《中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)》工作组,马远征,王以朋,等.中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)[J].中华健康管理学杂志,2018,12(6):484-509.

- [4] 沈耿杨. Let-7f 与自噬 crosstalk 调控成骨在左归丸抗激素性骨质疏松症中的机制[D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [5] 施国善. 清代医家血瘀理论研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2014.
- [6] 陈可冀, 李连达, 翁维良. 血瘀证与活血化瘀研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 3(1): 1-2.
- [7] 肖雪, 王乐琪, 谢志茹, 等. 炎症介质: 探讨血瘀证生物学基础新思路[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(1): 32-36.
- [8] 黄洁, 盛祖龙, 姚玉宇. 调节移植干细胞功能促进梗死心肌修复的策略[J]. 东南大学学报(医学版), 2014, 33(3): 359-363.
- [9] ZHANG J S, HE Q Y, HUANG T, et al. Effects of panax notoginseng saponins on homing of C-kit⁺ bone mesenchymal stem cells to the infarction heart in rats[J]. J Tradit Chin Med, 2011, 31(3): 203-208.
- [10] 胡均, 岳欣. 干细胞样 SP 细胞研究进展[J]. 天津医药, 2016, 20(1): 292-295.
- [11] KIM J, SHAPIRO L, FLYNN A. The clinical application of mesenchymal stem cells and cardiac stem cells as a therapy for cardiovascular disease[J]. Pharmacol Ther, 2015, 151: 8-15.
- [12] 张金生. 活血化瘀治法理论“祛瘀血”与“生新”层面的干细胞生物学特性探讨[J]. 中医杂志, 2013, 54(6): 458-460.
- [13] 周育平, 胡元会, 吴华芹, 等. 缺血性心力衰竭中医证候与外周血干细胞的相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(9): 798-801.
- [14] 姚新苗, 史晓林, 王健, 等. 浙江省中医药防治原发性骨质疏松症分级诊疗专家共识(2017)[J]. 浙江中医杂志, 2018, 53(4): 237-241.
- [15] 韩向莉, 姜志杰, 邵岩. 骨质疏松症中医病名病机、临床实验及内外辨证治疗研究近况[J]. 医学理论与实践, 2017, 30(13): 1905-1907.
- [16] 邓昶, 周明旺, 付志斌, 等. 骨质疏松症的中医病因病机及其治疗进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(8): 1105-1111.
- [17] 高子任, 李跃华. 中医血瘀证与骨质疏松症关系的研究[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(11): 5154-5157.
- [18] 熊浪, 唐芳, 马武开, 等. 补肾活血法治疗骨质疏松症对骨密度、骨代谢疗效的 Meta 分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(7): 1013-1020, 1050.
- [19] 温经渊, 曾哈冰, 吴连国. 骨质疏松症中医辨证分型研究进展[J]. 安徽中医药大学学报, 2021, 40(5): 101-104.
- [20] 林秋喜. 骨质疏松的药物治疗[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2006(51): 163-164.
- [21] 史晓林, 刘康, 李胜利. 自拟强骨饮治疗骨质疏松性骨痛的 44 例临床报告[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2007, 15(2): 9-10.
- [22] 谢俊雄, 申思敏, 曹毅, 等. 骨质疏松性疼痛的管理及研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(8): 611-615.
- [23] 阎晓霞, 任之强, 何升华. 原发性骨质疏松症血瘀与疼痛的关系研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(6): 757-760.
- [24] 任之强. 基于血瘀理论探讨女性原发性骨质疏松症的发病机制[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [25] PRISBY RD. Bone Marrow Microvasculature[J]. Compr Physiol, 2020, 10(3): 1009-1046.
- [26] JIN L, LI P, WANG Y C, et al. Studies of Superb Microvascular Imaging and Contrast-Enhanced Ultrasonography in the Evaluation of Vascularization in Early Bone Regeneration[J]. J Ultrasound Med, 2019, 38(11): 2963-2971.
- [27] ALVES CJ, NETO E, SOUSA DM, et al. Fracture pain-Traveling unknown pathways[J]. Bone, 2016, 85: 107-114.
- [28] ORITA S, INAGE K, SUZUKI M, et al. Pathomechanisms and management of osteoporotic pain with no traumatic evidence[J]. Spine Surg Relat Res, 2017, 1(3): 121-128.
- [29] LIU M, WU D X, LI J, et al. Nature-effect relationship research between pungent and bitter taste of traditional Chinese medicine for promoting blood circulation and removing blood stasis based on nature combination[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2019, 44(2): 218-223.
- [30] 景少博, 张建平, 李建国, 等. 基于中医瘀血理论探讨骨质疏松症中医发病机制认识及治疗进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(2): 275-278.
- [31] INGH P, SINGH M, KHINDA R, et al. Genetic Scores of eNOS, ACE and VEGFA Genes Are Predictive of Endothelial Dysfunction Associated Osteoporosis in Postmenopausal Women[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(3): 972.
- [32] 廖彭莹, 王东, 杨崇仁, 等. 苋科牛膝资源植物的化学成分研究进展[J]. 中草药, 2013, 44(14): 2019-2026.
- [33] 田硕, 苗明三. 牛膝的化学、药理及应用特点探讨[J]. 中医学报, 2014, 29(8): 1186-1188.
- [34] HUA S, ZHANG X. Effects of Achyranthes bidentata alcohol on proliferation capacity of osteoblasts and miRNA in Runx2[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(3): 1545-1550.
- [35] YAN C, ZHANG S, WANG C, et al. A fructooligosaccharide from Achyranthes bidentata inhibits osteoporosis by stimulating bone formation[J]. Carbohydr Polym, 2019, 210: 110-118.
- [36] ZHANG D, WANG C, HOU X, et al. Structural characterization and osteoprotective effects of a polysaccharide purified from Achyranthes bidentata[J]. Int J Biol Macromol, 2019, 139: 1063-1073.
- [37] 杨豪, 曾范慧. 牛膝多糖调控 Wnt/ β -catenin 通路改善骨质疏松性骨折大鼠骨代谢的研究[J]. 中医学报, 2021, 36(10): 2188-2194.
- [38] 姜涛, 凌翠敏, 黄永青, 等. 牛膝甾酮对小鼠 MC3T3-E1 细胞成骨分化和增殖的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(9): 1082-1087.
- [39] MA J P, GUO Z B, JIN L, et al. Phytochemical progress made in investigations of Angelica sinensis (Oliv.) Diels[J]. Chin J Nat Med, 2015, 13(4): 241-249.
- [40] 张尚智, 朱田田, 晋玲, 等. 当归单体成分与复合制剂功效研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(12): 128-132.
- [41] XIE X, LIU M, MENG Q. Angelica polysaccharide promotes proliferation and osteoblast differentiation of mesenchymal stem cells by regulation of long non-coding RNA H19: An animal study[J]. Bone Joint Res, 2019, 8(7): 323-332.
- [42] YANG F, LIN Z W, HUANG T Y, et al. Ligustilide, a major bioactive component of Angelica sinensis, promotes bone formation via the GPR30/EGFR pathway[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 6991.
- [43] ZHI X, FANG C, GU Y, et al. Guaiacol suppresses osteoclastogenesis by blocking interactions of RANK with TRAF6 and C-Src and inhibiting NF- κ B, MAPK and AKT pathways[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(9): 5122-5134.
- [44] 董凤彩. 丹参成分及其药理作用[J]. 中国药物经济学, 2015, 10(3): 99-100.
- [45] 肖方骏, 陈树东, 梁继耀, 等. 丹参干预骨质疏松症: 网络药理学解释的作用机制[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(5): 772-778.
- [46] CHEN G, ZHANG X, LIN H, et al. Tanshinol Alleviates Osteoporosis and Myopathy in Glucocorticoid-Treated Rats[J]. Planta Med, 2017, 83(16): 1264-1273.
- [47] CUI Y, BHANDARY B, MARAHATTA A, et al. Characterization of Salvia miltiorrhiza ethanol extract as an anti-osteoporotic agent[J]. BMC Complement Altern Med, 2011, 28(11): 120.
- [48] CUI L, LI T, LIU Y, et al. Salvianolic acid B prevents bone loss in prednisone-treated rats through stimulation of osteogenesis and bone marrow angiogenesis[J]. PLoS One, 2012, 7(4): e34647.
- [49] SONG S, GAO Z, LEI X, et al. Total Flavonoids of Drynariae Rhizoma Prevent Bone Loss Induced by Hindlimb Unloading in Rats[J]. Molecules, 2017, 22(7): 1033.
- [50] SUN X, WEI B, PENG Z, et al. A polysaccharide from the dried rhizome of Drynaria fortunei (Kunze) J. Sm. prevents ovariectomized (OVX)-induced osteoporosis in rats[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(6): 3692-3700.
- [51] QIU Z C, DONG X L, DAI Y, et al. Discovery of a New Class of Cathepsin K Inhibitors in Rhizoma Drynariae as Potential Candidates for the Treatment of Osteoporosis[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(12): 2116.
- [52] GUO W, SHI K, XIANG G, et al. Effects of Rhizoma Drynariae Cataplasm on Fracture Healing in a Rat Model of Osteoporosis[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 3133-3139.
- [53] GAN D, XU X, CHEN D, et al. Network Pharmacology-Based Pharmacological Mechanism of the Chinese Medicine Rhizoma drynariae Against Osteoporosis[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 5700-5716.

川芎常用药对配伍应用浅析

潘泽昕, 高长玉

(黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150036)

摘要:川芎作为我国传统中药,具有悠久的历史,在临床中具有广泛的治疗作用和重要的药用价值。药对配伍是中医遣方用药的一大特色。通过归纳川芎药对在古籍中的应用情况、应用规律及配伍理论,整理并总结了川芎几种常见典型药对配伍形式及其作用,如川芎与羌活祛风除湿通络,川芎与白芷祛风活血止痛,川芎与细辛行气散寒,川芎与赤芍活血祛瘀,川芎与当归补中寓通,川芎与黄芪益气活血,川芎与天麻行气通络,川芎与丹参活血通经,川芎与香附行气解郁。主要用于外感证、气滞证、血瘀证、血虚证等证型,治疗头痛、痹证、中风等内科疾病,痛经、月经不调、胎漏胎动不安等妇科疾病,疮痈肿毒等外科疾病。为临床上更好地应用川芎药对进行治疗提供参考。

关键词:川芎;药对;配伍规律;临床应用

中图分类号:R282.71

文献标志码:A

文章编号:1673-842X(2024) 11-0163-05

Research Advances of Chuanxiong (Chuanxiong Rhizoma) Herb-pairs

PAN Zexin, GAO Changyu

(Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150036, Heilongjiang, China)

Abstract: Chuanxiong (Chuanxiong Rhizoma), as a traditional Chinese medicine, has a long history of application, and has a wide range of therapeutic effects and important medicinal value in clinical practice. The compatibility of herb-pairs is a major feature of TCM dispensing medicine. This paper summarizes the application of Chuanxiong (Chuanxiong Rhizoma) in ancient medical books, application rules and compatibility theory. The compatibility forms and effects of several common typical drug pairs of Chuanxiong (Chuanxiong Rhizoma) were sorted out and summarized, such as Chuanxiong (Chuanxiong Rhizoma)-Qianghuo (Notopterygll Rhizoma Et Radix) herb-pair for expelling wind, removing dampness and dredging collaterals, Chuanxiong(Chuanxiong Rhizoma)-Baizhi (Angelicae dahuricae Radix) herb-pair for expelling wind, promoting blood circulation and relieving pain, Chuanxiong (Chuanxiong Rhizoma)-Xixin (Asari Radix Et Rhizoma) herb-pair for promoting qi and dispersing cold, Chuanxiong (Chuanxiong Rhizoma)-Chishao (Paeoniae Radix Rubra) herb-pair for promoting blood circulation and removing blood stasis, Chuanxiong (Chuanxiong Rhizoma) -Danggui (Angelicae sinensis Radix) herb-pair benefiting qi and nourishing blood, promoting qi and activating blood, Chuanxiong (Chuanxiong Rhizoma)-Huangqi (Astragali Radix)herb-pair for benefiting qi and activating blood circulation, Chuanxiong (Chuanxiong Rhizoma)-Tianma (Gastrodiae Rhizoma)herb-pair for promoting qi and dredging collaterals, Chuanxiong (Chuanxiong Rhizoma)-Danshen (Salviae Miltiorrhizae Radix Et Rhizoma) herb-pair for activating blood circulation and dredging collaterals, Chuanxiong (Chuanxiong Rhizoma)-Xiangfu (Cyper Rhizoma) herb-pair for qi stagnation and pain relief. It is mainly used to treat external sensation syndrome, Qi stagnation syndrome, blood stasis syndrome, blood deficiency syndrome and so on. And can treat headache, arthralgia, stroke and other medical diseases, dysmenorrhea, menstrual disorders, fetal leakage and fetal movement gynecological

基金项目:黑龙江省博士后科研启动基金(LBH-Q19056)

作者简介:潘泽昕(1999-),女,山西太原人,硕士在读,研究方向:方剂配伍规律研究。

通讯作者:高长玉(1971-),男,黑龙江桦南人,教授,硕士研究生导师,博士,研究方向:方剂配伍规律及方剂学文献研究。

- [54] WANG P, WANG M, ZHUO T, et al. Hydroxysafflor yellow A promotes osteogenesis and bone development via epigenetically regulating β -catenin and prevents ovariectomy-induced bone loss[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2021, 137: 106033.
- [55] WANG Y, LI X, DENG F, et al. Hydroxy-Safflower Yellow A Alleviates Osteoporosis in Ovariectomized Rat Model by Inhibiting Carbonic Anhydrase 2 Activity[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 734539.
- [56] LIU L, TAO W, PAN W, et al. Hydroxysafflor Yellow A Promoted Bone Mineralization and Inhibited Bone Resorption Which Reversed Glucocorticoids-Induced Osteoporosis[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 6762146.
- [57] XU C, WANG W, WANG B, et al. Analytical methods and biological activities of Panax notoginseng saponins: Recent trends[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 236: 443-465.
- [58] LIU Y, LIN Z, GUO J, et al. Notoginsenoside R1 significantly promotes invitro osteoblastogenesis[J]. Int J Mol Med, 2016, 38 (2): 537-544.
- [59] JI Z, CHENG Y, YUAN P, et al. Panax notoginseng stimulates alkaline phosphatase activity, collagen synthesis, and mineralization in osteoblastic MC3T3-E1 cells[J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2015, 51 (9): 950-957.
- [60] HU H, CHEN Y, ZOU Z, et al. Panax Notoginseng Saponins Prevent Bone Loss by Promoting Angiogenesis in an Osteoporotic Mouse Model[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 8412468.
- [61] 胡广, 关智宇, 张开伟. 三七总皂苷干预去势骨质疏松性骨折模型大鼠的作用机制[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25 (2): 172-177.