

仙灵骨葆胶囊临床应用及药理作用机制研究进展

雷阳^{1,2}, 卜献忠¹, 张向北¹, 王凯², 孟东方¹, 李慧英¹

(1. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000; 2. 河南中医药大学, 河南 郑州 450000)

摘要:仙灵骨葆胶囊是骨伤科常用药物, 对骨关节炎、骨质疏松、骨折、股骨头坏死、强直性脊柱炎、腰椎间盘突出等常见疾病均有显著疗效。通过梳理国内外文献, 补充前人研究的不足之处, 发现: 仙灵骨葆胶囊联合氨基葡萄糖治疗骨关节炎效果最好, 疼痛症状明显者可合用非甾体类抗炎药; 对于骨质疏松性椎体压缩性骨折、股骨颈骨折等老年性骨折术后持续应用仙灵骨葆胶囊可减少骨折再发风险; 对于股骨头坏死行保髋治疗者, 无论是单纯药物还是需联合减压植骨, 仙灵骨葆胶囊均可作为优先选择。仙灵骨葆胶囊主要调控相关信号通路蛋白表达, 通过抗炎、调节骨代谢、促血管新生、调节雌激素水平、影响肠道微生物群等方面发挥治疗作用。仙灵骨葆胶囊所致不良反应主要是肝损伤, 药物组成中补骨脂是主要毒性成分, 机体炎症环境和药物剂型是不良反应发生的高危因素。

关键词:仙灵骨葆胶囊; 临床应用; 药理作用; 作用机制; 不良反应

中图分类号: R289.5

文献标志码: A

DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.05.021

Research Progress on Clinical Application and Pharmacological Mechanism of Xianling Gubao Capsule (仙灵骨葆胶囊)

LEI Yang^{1,2}, BU Xianzhong¹, ZHANG Xiangbei¹, WANG Kai², MENG Dongfang¹, LI Huiying¹

(1. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan, China; 2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan, China)

Abstract: Xianling Gubao Capsule (仙灵骨葆胶囊) is a commonly used drug in orthopedics and trauma department. It has significant effects on common diseases such as osteoarthritis, osteoporosis, fracture, femur head necrosis, ankylosing spondylitis, lumbar disc herniation and so on. By combing domestic and foreign literature to supplement the shortcomings of previous studies, it was found that Xianling Gubao Capsule combined with glucosamine has the best effect in the treatment of osteoarthritis, and non-steroidal anti-inflammatory drugs can be used in patients with obvious pain symptoms. For senile fractures such as osteoporotic vertebral compression fracture and femoral neck fracture, continuous application of Xianling Gubao Capsule after operation can reduce the risk of recurrence of fracture. Xianling Gubao Capsule can be used as a preferred choice for hip preservation treatment for femoral head necrosis, whether with drugs alone or with combined decompression and bone grafting. Xianling Gubao Capsule mainly regulates the expression of related signaling pathway proteins, and plays a therapeutic role by anti-inflammatory, regulating bone metabolism, promoting angiogenesis, regulating estrogen levels, and affecting intestinal microbiota. The main adverse reactions caused by Xianling Gubao Capsule were liver injury, psoralen was the main toxic component in the drug composition, and the inflammatory environment and drug dosage form were the high risk factors for the occurrence of adverse reactions.

Keywords: Xianling Gubao Capsule; clinical application; pharmacological action; action mechanism; adverse reaction

仙灵骨葆胶囊是骨伤科名家时光达教授基于苗族民间验方采用现代制药手段所创的中成药^[1], 作为国家药品监督管理局正式批准销售的一种中成药, 仙灵骨葆胶囊在临床上广泛应用。该方药物组成及质量百分比为淫羊藿 70%, 续断 10%, 补骨脂 5%, 知母 5%, 丹参 5%, 地黄 5%^[2], 全方具有滋补肝肾、续筋接骨、散瘀祛血之功效, 临床常用于骨质疏松、骨关节炎、骨折、股骨头坏死、强直性脊柱炎、腰椎间盘突出症等骨科疾病^[3], 亦有仙灵骨葆胶囊治疗肌少症^[4]、绝经后女性牙周病^[5]相关报道。

现代药理研究表明, 仙灵骨葆胶囊具有抑制骨吸收、促血管新生、抑制炎症反应、改善骨微环境血

流供应、延缓椎间盘退变等作用^[6], 近年来国内外学者围绕着仙灵骨葆胶囊核心活性成分与药理作用机制展开了一系列体内外实验研究, 对于仙灵骨葆胶囊相关不良反应, 如药物性肝损伤毒性机制也进行了大量探索, 为临床应用仙灵骨葆胶囊治疗骨伤科疾病提供了更精确的理论与数据支持, 也为该中成药在后续实验研究和临床实践中提供思路。

1 临床应用

1.1 膝骨关节炎

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种常见的累及关节及其组织的慢性退行性疾病, 以软骨退化、滑膜炎症、骨赘形成以及关节功能障碍为主要临

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(82405439); 河南省中医药科学研究专项(2021JDZY009, 2022JDZX123, 2023ZY2029)

作者简介:雷阳(1999-), 男, 河南信阳人, 硕士在读, 研究方向: 中西医结合防治骨伤疾病。

通讯作者:李慧英(1963-), 女, 河南郑州人, 教授、主任医师, 博士, 研究方向: 中西医结合防治骨伤疾病。

床特征^[7],致残率较高,其中以膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)多发。流行病学显示, KOA在60岁以上男、女性患者中发病率分别为10%与13%^[8]。目前KOA治疗以镇痛药与非甾体类抗炎药(NSAIDs)以及关节腔注射糖皮质激素为主,近年来关节腔注射间充质干细胞以及基因疗法成为研究热点^[9],但这些治疗方案仍存在胃肠道反应、治疗费用昂贵、供体来源受限等诸多缺陷。KOA属于中医学之“痹证”“骨痹”“膝痹”范畴,病位在肝肾,肝肾亏虚,邪气外入是其病机,属本虚标实之证^[10]。中药具有多组分、多靶点、多途径的优势,在治疗KOA方面具有显著优势与疗效。仙灵骨葆胶囊治疗KOA疗效确切。一项Meta分析结果显示^[11],仙灵骨葆胶囊在降低KOA患者视觉模拟评分(VAS)、炎症因子血清白细胞介素-6(IL-6)、血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平方面效果显著。研究表明^[12],仙灵骨葆胶囊在6个月疗程内可显著减轻OA患者的疼痛症状,改善膝关节和手部诸关节功能。郑子恢等^[13]发现相较于单纯使用氨基葡萄糖治疗的患者,联合仙灵骨葆胶囊的患者治愈率更高(35.2% vs 18.5%),总有效率提升显著(93.7% vs 79.3%),且不良反应发生率更低(3.3% vs 43.4%)。何胜利等^[14]设计的临床对照试验也验证了仙灵骨葆胶囊联合氨基葡萄糖治疗方案的优良性,联合治疗总有效率可达90%,显著高于单纯使用氨基葡萄糖患者67.5%的有效率。对涉及治疗KOA的9种口服类中成药进行的网状Meta分析结果显示,仙灵骨葆胶囊联合氨糖的治疗有效率位居第二,可达84.4%,在降低炎症指标TNF- α 水平方面,仙灵骨葆胶囊联合氨糖效果最佳,且优于仙灵骨葆胶囊+NSAIDs,但在降低VAS评分方面优势不足,与NSAIDs联用或可弥补这一劣势^[15]。多项临床随机对照试验也验证了仙灵骨葆胶囊联合NSAIDs治疗KOA的疗效与安全性,许科铭等^[16]将KOA患者随机分为对照组与治疗组,对照组单纯口服双醋瑞因胶囊,治疗组合用仙灵骨葆胶囊,治疗6周后比较两组治疗效果,发现治疗组总有效率显著高于对照组(98.18% vs 81.82%),且治疗组不良反应发生率明显低于对照组(7.27% vs 16.36%);另一项采用塞来昔布胶囊作为对照组为期8周的临床研究表明^[17],仙灵骨葆胶囊联合塞来昔布胶囊治疗KOA有效率高达90.38%,显著优于单纯口服塞来昔布治疗(76.92%)。据此可得知, KOA患者采用氨基葡萄糖联合仙灵骨葆胶囊可以取得更佳临床预期疗效,对于同时有疼痛症状明显患者,合用NSAIDs治疗效果更优,且不良反应发生率更低。

1.2 骨质疏松症

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种全身性代谢性骨骼疾病,以骨密度(BMD)降低和骨组织显微结构破坏,导致骨脆性和骨折风险增加为特征^[18]。流行病学显示,我国65岁以上人群中骨质疏松症患病率为32.0%,其中女性为51.6%,男性为10.7%^[19-20]。OP已成为日趋严重的公共健康问题。目前骨质疏松治疗药物主要分为骨吸收抑制剂(如双膦酸盐、雌激素)、骨形成促进剂(如甲状旁腺素类似物)、双重作用药物(硬骨抑素单克隆抗体)、其他机制类药物(活性维生素D及其类似物、维生素K2)及中成药,中医

药因其便利、安全有效的特性已成为临床治疗OP的重要方法。OP在中医属“骨痿”“骨痹”“骨蚀”“骨极”范畴^[21],病位在肾,与肝、脾密切相关,病机责之肝肾亏虚,气血不足,瘀血阻脉,治当补益肝肾,活血化瘀。仙灵骨葆胶囊治疗OP,尤其是绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)、老年骨质疏松症(senile osteoporosis, SOP)安全有效。

《中成药治疗骨质疏松症临床应用指南》指出,对于OP患者,仙灵骨葆胶囊联合常规抗骨质疏松症药物双膦酸盐对改善腰椎及股骨颈BMD效果显著^[22],对于防治骨质疏松性胸腰椎压缩性骨折及股骨颈骨折具有指导意义。付银锋等^[23]探索了口服碳酸钙D3联合静脉滴注唑来膦酸治疗SOP的疗效,发现联用仙灵骨葆胶囊治疗有效率显著高于前者(92.68% vs 75.61%)。相较于单纯使用常规抗骨质疏松药物或单独使用仙灵骨葆胶囊,药物联合应用在改善骨代谢以及安全性方面更具优势^[24-25]。对常用PMOP药物治疗方案的临床疗效进行Meta分析,结果表明,在改善腰椎骨密度和股骨颈骨密度方面,钙片和(或)维生素D联用仙灵骨葆胶囊优势显著, SUCRA概率排名提示,仙灵骨葆胶囊+双膦酸盐+钙(83.7%)是最佳改善腰椎骨密度治疗方案,仙灵骨葆胶囊+钙(68.0%)是最佳改善股骨颈骨密度治疗手段;增加血清碱性磷酸酶(ALP)含量的最佳干预措施是仙灵骨葆胶囊+钙(59.5%),高于单独使用钙片(47.8%);此外,仙灵骨葆胶囊+钙(82.1%)提高血清骨钙素(BGP)含量的效果最优,高于雌激素+钙(73.5%)^[26]。王海坤等^[27]发现,在PMOP口服中成药治疗方案中,以仙灵骨葆胶囊联合常规西药治疗疗效最佳,平均可达81.0%,并推测其高有效率得益于仙灵骨葆胶囊君药淫羊藿的广泛成骨作用。总之,仙灵骨葆胶囊防治OP及相关并发症疗效确切,无论是单独使用还是与西药联用均可达到治疗目的,其中与钙和(或)维生素D、双膦酸盐联用的治疗方案效果最佳。

1.3 骨折

骨质疏松性椎体压缩性骨折(osteoporotic vertebral compression fracture, OVCF)是OP最常见、严重的并发症之一,胸椎下段是高发椎体,以腰背部慢性疼痛、脊柱活动受限、脊柱畸形等为主要临床特征^[28]。OVCF治疗以经皮椎体成形术(PVP)、经皮椎体后凸成形术(PKP)、经皮穿刺弯角椎体成形术(PCVP)等的手术治疗以及制动配合口服药物的保守治疗^[29-30]为主,通常以术后持续规范抗骨质疏松治疗为主要治疗方案,是否进行规范性抗骨质疏松治疗是术后疗效的重要影响因素^[31]。中医学认为, OVCF属于“骨痹”“骨痿”“骨枯”范畴,外因责之跌打损伤等外界暴力,内因则为肝肾亏虚、筋骨不荣、气血失养,治当以补肾健骨为则,辅以行气活血止痛之法^[32]。仙灵骨葆胶囊可有效促进骨质修复重建,提高体内钙磷水平,胸腰椎OVCF术后使用仙灵骨葆胶囊继续治疗可显著改善疼痛症状以及功能障碍程度,改善骨代谢^[33]。李泉等^[34]证实OVCF患者PVP术后在常规治疗的基础上应用仙灵骨葆胶囊,治疗有效率可达83.33%,显著促进胰岛素生长因子-1(IGF-1)及碱性成纤维细胞生长因

子(bFGF)分泌表达,抑制骨微结构缺损破坏,促进成骨,增加骨密度,加速骨折愈合,同时,对于血肿明显的患者,加用活血化瘀药物疗效更显著。虽然没有显著证据支持仙灵骨葆胶囊的应用可以降低绝经后OVCF患者PVP术后骨折发生率,但可以延长骨折再发间隔时间^[35]。

除疏松性骨折外,仙灵骨葆胶囊对于创伤性骨折也有明显疗效。动物实验证实仙灵骨葆胶囊具有明显的促进骨折愈合作用,可有效提高骨生物力学强度,抑制炎症反应^[36]。对老年股骨颈骨折行髓关节置换手术患者,术后联合仙灵骨葆胶囊治疗也可显著改善术后短期症状,恢复中远期髓关节功能,提高假体生存率^[37]。

1.4 股骨头坏死

股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)是一种由于股骨头中的静脉淤滞或动脉血供损伤或中断,导致骨细胞和骨髓成分部分死亡,进而导致股骨头的结构退化和塌陷,引起髓关节疼痛和功能障碍的疾病,其患病率正逐年上升^[38]。ONFH治疗手段分手术治疗与保守治疗,前者包括人工关节置换、截骨术、髓心减压、介入治疗等,但费用昂贵;后者以保护性负重、药物治疗、物理疗法等保髓治疗为主,但疗效有限^[39]。中医药治疗ONFH具有历史悠久、疗效稳定、不良反应少、患者耐受性好及接受度高的特点和优势。中医学认为,ONFH属于“骨痹”“骨蚀”“骨痿”等范畴,肝肾亏虚为本,痰瘀阻络为标。动物实验提示仙灵骨葆胶囊可显著提升SONFH兔模型骨计量学指标水平,改善组织病理形态^[40]。LI Z R等^[41]对需长期使用糖皮质激素治疗但尚未发生股骨头坏死的系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等免疫性疾病患者进行了多中心临床试验,将患者通过计算机随机分为仙灵骨葆胶囊组($n=129$)和安慰剂组($n=146$),两组均使用甲泼尼龙治疗24周后发现,仙灵骨葆胶囊组股骨头坏死发生率为6.98%(双侧5例,单侧4例),安慰剂组股骨头坏死发生率为14.4%(双侧19例,单侧2例),超过仙灵骨葆胶囊组2倍。血液生化指标检测结果还提示,仙灵骨葆胶囊组可减少血栓形成风险。有学者发现^[42],ONFH患者行植骨减压术后给予仙灵骨葆胶囊维持治疗可显著巩固手术疗效,术后随访1年发现临床有效率高达93.33%,显著高于单纯手术治疗(70.00%)。可以发现,仙灵骨葆胶囊对早中期ONFH患者保髓治疗效果显著,安全性好,对于需联合减压植骨的保髓患者联用仙灵骨葆胶囊对巩固术后中远期疗效也具有重大意义。

1.5 其他骨科疾病

仙灵骨葆胶囊对改善强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)患者脊柱功能,减轻炎症反应具有积极作用,相关Meta分析显示,在常规非甾体抗炎药和(或)改善病情抗风湿药基础上联合使用仙灵骨葆胶囊有效率可达63.4%,显著高于不联合方案(13.8%),在降低血炎症指标方面疗效优异,尤以红细胞沉降率(ESR)与C反应蛋白(CRP)为甚(有效率分别为80.9%与84.4%),且不良反应发生率显著低于联用其他中成药方案^[43]。经典AS治疗药物柳氮磺吡啶对中轴病变治疗效果及预后尚缺乏大

量临床证据支持,临床研究发现短期内(1~12周)使用仙灵骨葆胶囊联合柳氮磺吡啶治疗AS可明显改善患者症状与生活质量,疗效确切,达到AS 20%改善率为20%~90.5%,达到AS 50%改善率为73.3%~86.6%^[44]。

有学者发现,仙灵骨葆胶囊对改善椎间盘源性腰痛临床症状也有积极意义。吴霆等^[45]在腰椎牵引、塞来昔布及腰痹通胶囊的基础上联用仙灵骨葆胶囊治疗,有效率达91.67%,显著高于不联用者(78.33%)。

2 药理作用机制

2.1 抗炎

OA病变涉及关节软骨及周围组织,炎症反应是其重要特征,炎症相关生物活性物质与疼痛等症状的产生密切相关;长期炎症环境又会进一步刺激氧化应激与细胞外基质(ECM)降解,造成软骨破坏,进一步加重OA发展。OA发病机制复杂,其中磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶(PI3K/Akt)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、核因子- κ B(NF- κ B)信号通路、Notch信号通路等靶点调控关节和滑膜炎症、软骨基质降解进程^[46-47],进而调控OA进程。诸多研究已经证实仙灵骨葆胶囊可通过多种机制抑制炎症反应,发挥骨保护作用。XIAO J等^[48]的研究提示,仙灵骨葆胶囊存在AKT1、IL-6、IL-1 β 、MAPK3、Ptgs2、MMP9等20个与炎症反应及ECM降解相关核心基因靶点,通过抑制PI3K/Akt/NF- κ B和MAPK通路介导抗炎与延缓ECM降解作用,其潜在机制涉及下调MMP3、MMP9、MMP12、MMP13、COX-2、IL-6的表达,增加Collagen II和SOX9的表达,抑制炎症反应,减少软骨降解破坏,发挥软骨保护作用。LI Z等^[49]和WU X等^[2]采用液相色谱-质谱联用法检测仙灵骨葆胶囊真实成分并探索其治疗OA的机制,发现仙灵骨葆胶囊治疗OA核心靶点为NFKB1、NLRP3、IL1B、MAPKs、PI3K、AKT、BCL2、RELA、TNF、NOS2等,其机制主要与通过JNK和PI3K/Akt/NF- κ B信号通路抑制软骨细胞凋亡和炎症反应有关,且体外实验也证实仙灵骨葆胶囊提取物可抑制脂多糖(LPS)诱导的ATDC5细胞凋亡和炎症反应,其抑制炎症反应的机制与抑制NF- κ B磷酸化并下调LPS诱导的ATDC5细胞中炎症因子IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的表达有关。Jagged1是Notch信号通路的重要配体之一,可调控软骨基质代谢及炎症反应^[50]。动物实验表明,仙灵骨葆胶囊可促进关节软骨组织Notch/Jagged1信号通路下游蛋白Col- II表达,进而抑制Jagged1、Notch蛋白表达,抑制促炎因子IL-1 β 、TNF- α 等分泌以及MMP的活性,发挥促进关节软骨合成、延缓软骨退变作用^[51]。

2.2 调节骨代谢

OP作为一种代谢性骨病,目前公认其分子机制是破骨细胞活性增加、成骨细胞活性降低,影响骨重塑,其特征是骨形成与骨吸收的失衡^[52]。虽然近年来开发了许多新兴治疗手段,但OP的临床治疗目前仍集中在改善骨重塑与骨代谢方面。调控骨重塑与骨代谢的信号通路主要是骨保护素(OPG)/核因子 κ B受体活化因子(RANK)/核因子 κ B受体活化因子配基(RANKL)信号通路、Wnt- β -catenin信号通路、

Notch信号通路,以及骨形态发生蛋白(BMP)^[53-54]。OPG/RANK/RANKL信号通路是调控成骨/破骨细胞动态平衡的关键通路,任世元等^[55]发现仙灵骨葆胶囊可上调OP大鼠模型骨折处骨组织OPG mRNA及蛋白表达水平,抑制RANKL mRNA和蛋白表达,改善骨折端骨微结构缺损状态,增加骨密度及生物力学强度,治疗OP的同时还可促进骨折愈合。Wnt信号调节骨髓间充质干细胞(BMSCs)向成骨细胞的分化,并通过下调脂肪生成转录因子C/EBP α 和过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ (PPAR γ)的表达来抑制骨髓腔中脂肪生成^[56]。 β -catenin是经典Wnt信号通路的核心分子,激活Wnt/ β -catenin信号通路是治疗OP等骨科疾病新的方法。焦颖华等^[57]验证了仙灵骨葆胶囊对Wnt/ β -catenin信号通路的正向调控作用,发现其可明显改善骨代谢,增加Wnt3a、 β -catenin、BMP2蛋白和mRNA表达量,且对于糖尿病并发的骨质疏松亦有防治作用。Notch信号通路参与骨骼发育以及骨代谢与再生,哺乳动物体内经典Notch受体共有4种(Notch1~4):Notch1抑制破骨分化,Notch2、3促进破骨形成,Notch4可能与促进成骨分化有关^[58]。乔隆等^[59]发现仙灵骨葆胶囊可激活Notch1信号通路而上调Runx2相关转录因子2(RUNX2)和下调PPAR γ ,调控BMSCs的成骨/成脂平衡,延缓OP进展。组织蛋白酶K(CatK)在人类破骨细胞中表达活跃,主要降解骨胶原基质蛋白,导致骨质流失。王丹华^[60]筛选出仙灵骨葆胶囊中以苯丙素、黄酮、环烯醚萜苷和三萜结构骨架类型为主的可与CatK靶点蛋白不同位点结合并抑制其结构功能的9个代表性小分子。此外,还有学者发现仙灵骨葆胶囊可促进骨转化标志物中骨钙素N端中分子片段(N-MID)I型胶原羧基端肽交联(β -CTX)以及BMP-2和IGF-1表达,改善骨代谢,促进骨转化,增加骨密度与生物强度^[61-62]。

除经典调控骨重塑信号通路外,仙灵骨葆胶囊还通过其他多重机制发挥治疗效应,其分子机制的多样化可能与组成药物活性成分多样性有关。药理研究表明,槲皮素、山柰酚、木犀草素、淫羊藿苷元等黄酮类化合物以及丹参酮IIA、隐丹参酮等丹参活性成分是仙灵骨葆胶囊抗OP的主要活性成分。还可通过PI3K/Akt信号通路、MAPK信号通路(ERK通路、p38通路以及JNK通路等)等调控骨形成与骨破坏,发挥抗OP作用^[63-64]。CHEN X等^[65]发现仙灵骨葆胶囊可以抑制高糖环境促MG63成骨细胞凋亡现象,其机制可能与拮抗高糖下调MG63细胞中Akt的磷酸化水平和p70S6K的表达以及上调成骨细胞分化相关标志物ALP、骨钙素(OCN)、骨桥蛋白(OPN)和RUNX2表达水平有关。p38 MAPK通路在骨骼发育和调控骨密度方面起到关键作用,与骨代谢相关的大部分调节因子主要通过p38 MAPK途径起作用^[66]。张岩等^[67]发现不同浓度的仙灵骨葆胶囊含药血清均能促进成骨前体细胞(MC3T3-E1)的增殖分化,增加ALP活性,以10%含药血清干预36 h效果最佳,其调控机制可能与激活p38 MAPK信号通路,上调RUNX2、BMP-2的表达有关。值得一提的是,QU Z C等^[68]首次提供证据表明,木兰花碱(Mag)、当药苷(Swe)和补骨脂素(Pso)3种组分

按一定比例组成(即MSP)是仙灵骨葆胶囊成骨活性不可缺少的物质,协同作用以刺激MC3T3-E1细胞中钙化结节形成,实现成骨活性。

OP表观遗传机制是研究热点。DNA甲基化是一种不改变DNA序列的基因活性或功能的可遗传改变,主要通过抑制基因转录,进而调控骨代谢相关基因的表达^[69]。动物实验表明,仙灵骨葆胶囊可促进去势大鼠骨组织中组蛋白去甲基化酶JMJD2A表达,抑制组蛋白甲基化水平,促进BMSCs向成骨细胞分化,改善骨小梁结构,减少髓腔内脂肪生成,提高成骨分化效率^[63]。肽类激素瘦素(LP)主要参与调节糖、脂及能量代谢,在骨组织中的表达与骨代谢密切相关,实验发现,仙灵骨葆胶囊可抑制骨组织中LP启动子-493~-19 bp甲基化,促进其转录,进而上调核心结合因子 α 1(Cbfa1)、ALP、OCN、OPN等骨代谢基因表达,促进骨分化与生成,防治PMOP^[70]。

2.3 调节雌激素水平

雌激素水平下降是OP,特别是PMOP/SOP的主要危险因素。雌激素影响骨细胞、破骨细胞和成骨细胞,分别抑制骨重塑、减少骨吸收和维持骨形成,但雌激素丢失的主要后果是骨吸收增强。雌激素可与雌激素受体结合,促进OPG表达,抑制RANKL通路,从而抑制破骨形成和骨吸收;还可以激活Wnt/ β -catenin信号转导以增加成骨作用,并上调BMP水平以促进BMSCs成骨分化;雌激素的缺乏还会导致IL-1、IL-6和TNF等促炎因子的分泌^[71-72]。网络药理学研究提示仙灵骨葆胶囊的雌激素调节作用可能是通过Prolactin、Estrogen以及GnRH信号通路来实现的^[64],但尚缺乏相应体内外实验研究。目前研究多集中于药效学。仙灵骨葆胶囊有效成分如淫羊藿苷和淫羊藿素等对雌激素受体有着高亲和力以及显著促雌激素样作用,HE L等^[73]发现淫羊藿中异戊二烯化黄酮醇以及补骨脂异戊二烯化黄酮可有效抑制UDP-葡萄糖醛酸基转移酶(UGT)活性,增加雌激素水平,发挥抗骨质疏松作用,其中源于补骨脂的异戊二烯化黄酮类化合物效应更为显著。磺基转移酶可使雌酮、17 β -雌二醇等雌激素硫酸化,而异戊二烯化黄酮、异戊二烯化黄酮醇以及丹参中丹参酮IIA被证实为最有效抑制雌激素硫酸化的抑制剂,从而提升雌激素水平^[74]。这也与先前CAI X Y等^[75]提出的补骨脂提取物具有很强的雌激素样活性,并且其部分组成化合物通过激活ER-Wnt- β -catenin信号通路发挥抗骨质疏松活性的观点不谋而合。TANG X Y等^[76]的动物实验也表明,仙灵骨葆胶囊不仅显著增加17 β -雌二醇的水平,还可以改善黄体酮、17 α -羟孕酮和雄烯二酮的水平。

2.4 影响肠道微生物群

肠道微生物群稳态影响OP的发生发展,主要通过“脑-肠-骨”轴影响骨稳态和骨重塑,肠道菌群失调会增加破骨细胞活性加速骨量流失,还可导致免疫炎症反应和交感活性增强,促使骨稳态失衡^[77-79]。肠道菌群可能是治疗OP的新治疗靶点,近年来,肠道菌群对中药成分的生物转化已成为研究热点。TANG X Y等^[80]的研究证实,仙灵骨葆胶囊成分对拟杆菌、普雷沃菌和益生菌乳酸菌等卵巢切除大鼠肠道菌群的生长有促进作用,而肠道菌群

较强的代谢能力又有利于淫羊藿苷、补骨脂素和异补骨脂素等活性吸收组分的产生,增强仙灵骨葆胶囊成分的代谢能力,加速进入血液循环,此外,仙灵骨葆胶囊还可调节血脂和胆汁酸代谢,进一步防治OP^[18]。近年来有学者发现肠道菌群与OA危险因素存在相关性,但具体机制尚不明确,目前缺乏仙灵骨葆胶囊从肠道菌群方面影响OA发生发展相关研究,或有望成为OA个体化治疗方案新的治疗靶点。

2.5 促进血管新生

骨折愈合是一个复杂的过程,血管新生是骨折愈合的关键促进因素,骨折早期炎症环境下白细胞和巨噬细胞释放血管内皮生长因子(VEGF),VEGF在骨折部位早期缺氧阶段对血管新生和骨生成起着重要调节作用,具有促进内皮细胞增殖、血管生成等重要的生物学功能^[81]。在骨折愈合过程中,血管新生与成骨之间存在密切的时空耦联关系,即“血管新生-成骨耦联”,包括血小板衍生生长因子BB型(PDGF-BB)、狭缝引导配体3(SLIT3)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、Notch和VEGF在内的因子参与血管生成和成骨的耦联。何瑞娟等^[82]的研究表明,仙灵骨葆胶囊可能通过介导提高骨质疏松性骨折大鼠VEGF和BMP-2表达,促进血管内皮细胞增殖分化,加速血管新生及骨痂形成,恢复骨的连续性和结构强度,达到促进骨折愈合目的。马志杰等^[83]的相似研究也证实仙灵骨葆胶囊可显著提升骨折不愈合患者血清BMP-7、VEGF水平,促进骨折愈合。血运障碍是ONFH发展的重要病理特征,孙瑞妍等^[84]发现仙灵骨葆胶囊可上调VEGF与成纤维生长因子水平,改善坏死股骨头局部血运,同时还可调控Bcl-2和BAX基因之间的比例,抑制caspase-3蛋白表达,减少细胞凋亡,抑制破骨,促进骨新生,有效防治ONFH。

3 不良反应

药物不良反应仍然是现代医疗保健领域的一个挑战。仙灵骨葆胶囊不良反应主要涉及肝胆系统损害、胃肠道反应、皮肤过敏等,其中以肝胆系统反应为主,约占44.12%,所致肝损伤主要为特异质性肝损伤^[85]。仙灵骨葆胶囊所致肝损伤确切机制仍不明确,诸多因素共同影响着不良反应发生率,如药物剂型、制药工艺、给药方式与剂量、患者基础疾病、患者年龄与性别等。目前普遍认为仙灵骨葆胶囊主要毒性成分来源是补骨脂^[86],可导致线粒体功能障碍,其有效成分补骨脂酚、补骨脂定、补骨脂甲素、补骨脂乙素、甲基补骨脂黄酮、补骨脂黄酮是引起线粒体损伤的主要化合物。PIAO S等^[87]实验发现补骨脂诱导线粒体损伤机制与PI3K/mTOR信号通路的激活抑制自噬和诱导线粒体凋亡有关:补骨脂定和补骨脂素可以上调mTOR、p-mTOR、Raptor和PI3K抑制细胞自噬,补骨脂黄酮和甲基补骨脂黄酮分别通过上调caspase-9和下调Bcl-2诱导线粒体凋亡。而补骨脂肝毒性受提取工艺影响较大,彭伟仪等^[88]发现仙灵骨葆胶囊剂制造成特异质性肝损伤风险高于片剂。机体炎症环境下使用仙灵骨葆胶囊可能更易引起肝损伤,WU W等^[89]探索建立仙灵骨葆胶囊药物性肝损伤的可靠动物模型时发现,低剂量LPS联合仙灵骨葆胶囊更易引起大鼠肝细胞损伤与炎症

浸润,增加血清转氨酶丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)以及总胆红素和甘油三酯水平。近年来有学者对仙灵骨葆胶囊进行拆方研究^[90],发现淫羊藿中的淫羊藿苷类等黄酮类化合物可能为肝损伤的免疫促进成分,而其余4味药物续断、知母、地黄、丹参具有不同程度的减毒效应,这也为后续减毒研究提供了新的思路,扩大临床应用范围。

4 结语

仙灵骨葆胶囊作为骨伤科临床经典中成药,其疗效和安全性在临床实践和实验研究中都得到了肯定。仙灵骨葆胶囊对OA、骨质疏松、骨折、ONFH、AS、腰椎间盘突出等疾病疗效确切,无论是单独使用还是联合西药,均能获得良好治疗效果。对于仙灵骨葆胶囊联合治疗方案尚未有统一标准,但通过梳理国内外文献发现,对于KOA患者采用仙灵骨葆胶囊联合氨基葡萄糖最佳,疼痛症状明显者可合用NSAIDs;对于OVCF、股骨颈骨折等老年性骨折术后持续应用仙灵骨葆胶囊可减少骨折再发风险,改善长期功能;对于ONFH行保髓治疗手段,无论是单纯药物还是需联合减压植骨,仙灵骨葆胶囊均可作为优先选择。

仙灵骨葆胶囊作为复方,具有多成分、多靶点、广效用的特点。目前对仙灵骨葆胶囊药理作用多集中于网络药理学研究以及药效物质基础研究,发现仙灵骨葆胶囊多种活性成分主要通过OPG/RANK/RANKL、PI3K/Akt、NF- κ B、MAPK、Notch、Wnt/ β -catenin等信号通路发挥抗炎、调节骨代谢作用,调节VEGF水平发挥促血管新生作用,还可通过调节雌激素水平、影响肠道微生物群影响骨稳态。但目前研究多集中于网络药理学与动物实验,对于细胞实验研究不够丰富,对于建立活性成分与药效、作用机制的关联药效物质基础研究不够深入。此外,肠道菌群是临床研究热点,但关于仙灵骨葆胶囊调控肠道菌群并发挥治疗效应的实验和机制研究仍较少。

肝损伤是仙灵骨葆胶囊引起的不良反应,目前观点多支持补骨脂是主要损肝成分,其余多项因素如药物剂型、机体炎症环境也是危险因素。如何减毒以及二次开发临床适应证还需进一步研究及规范。◆

参考文献

- [1] 赵岩,章轶立,谢雁鸣,等.仙灵骨葆胶囊真实世界临床应用特征分析[J].世界中西医结合杂志,2019,14(4):455-459.
- [2] WU X, SUN S, WU X, et al. Multitech-Based Study on Medicinal Material Basis and Action Mechanism of Herbal Formula Xian-Ling-Gu-Bao Capsule in Treatment of Osteoarthritis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 6986372.
- [3] 范春燕,常林宝,胡淑丽.中等强度运动训练结合仙灵骨葆胶囊对去势大鼠骨代谢的影响[J].医用生物力学,2021,36(6):978-983.
- [4] CHEN Q, ZENG J, CHEN Y, et al. Efficacy of Xianling Gubao capsule in treating sarco-osteopenia: Protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(20): e15672.
- [5] 张钰晶,彭于治,刘宝珍,等.锥形束CT评价仙灵骨葆胶囊治疗绝经后女性牙周炎患者牙槽骨骨量的变化[J].中国组织工程研究,2020,24(17):2694-2699.
- [6] 郑勇,高建美,龚其海.仙灵骨葆的药理作用和临床应用研究

- 进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(1): 1-5.
- [7] GIORGINO R, ALBANO D, FUSCO S, et al. Knee Osteoarthritis: Epidemiology, Pathogenesis, and Mesenchymal Stem Cells: What Else Is New? An Update[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7): 6405.
- [8] PRIMORAC D, MOLNAR V, ROD E, et al. Knee Osteoarthritis: A Review of Pathogenesis and State-Of-The-Art Non-Operative Therapeutic Considerations[J]. Genes (Basel), 2020, 11(8): 854.
- [9] JANG S, LEE K, JU J H. Recent Updates of Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment on Osteoarthritis of the Knee[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2619.
- [10] 张茜玥, 李昀姝, 赵杰瑞, 等. 中医药联合富血小板血浆治疗膝骨关节炎进展[J]. 中药材, 2024, 47(1): 261-267.
- [11] 尹润宇, 杨东元, 王世坤, 等. 补肾活血类中成药治疗膝骨性关节炎的有效性和安全性网状Meta分析[J]. 中草药, 2023, 54(13): 4266-4277.
- [12] WANG F, SHI L, ZHANG Y, et al. A Traditional Herbal Formula Xianlinggubao for Pain Control and Function Improvement in Patients with Knee and Hand Osteoarthritis: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Controlled Trial[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 1827528.
- [13] 郑子恢, 张田, 李琼, 等. 仙灵骨葆胶囊联合氨基葡萄糖治疗膝骨关节炎有效性和安全性的Meta分析[J]. 中国药房, 2021, 32(7): 870-875.
- [14] 何胜利, 杨宁, 常东军. 盐酸氨基葡萄糖联合仙灵骨葆胶囊治疗膝骨关节炎的临床疗效研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(6): 676-679.
- [15] 赵金龙, 梁桂洪, 潘建科, 等. 口服中成药治疗膝骨关节炎的网状Meta分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(4): 981-999.
- [16] 许科铭, 靳清, 张顺忠, 等. 仙灵骨葆胶囊联合双醋瑞因治疗退行性骨关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(7): 1570-1574.
- [17] 肖鸿智, 李乐. 仙灵骨葆胶囊联合西药治疗膝骨关节炎的临床疗效及对血清炎症因子水平的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(4): 821-825.
- [18] HE Y, CHEN Y. The potential mechanism of the microbiota-gut-bone axis in osteoporosis: a review[J]. Osteoporos Int, 2022, 33(12): 2495-2506.
- [19] 中华医学会放射学分会骨关节学组, 中国医师协会放射医师分会肌骨学组, 中华医学会骨科学分会骨质疏松学组, 等. 骨质疏松的影像学及骨密度诊断专家共识[J]. 中华放射学杂志, 2020, 54(8): 745-752.
- [20] 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]. 中华内分泌代谢杂志, 2023, 39(5): 377-406.
- [21] 史晓林, 刘康. 老年性骨质疏松症中西医结合诊疗指南[J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(7): 937-946.
- [22] 中成药治疗骨质疏松症临床应用指南(2021年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(4): 393-404.
- [23] 付银锋, 史栋梁. 仙灵骨葆胶囊联合唑来磷酸静脉滴注和碳酸钙D3片对老年骨质疏松患者骨密度及骨转换的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(22): 5015-5017.
- [24] CHEN J, ZHENG J, CHEN M, et al. The Efficacy and Safety of Chinese Herbal Medicine Xianling Gubao Capsule Combined With Alendronate in the Treatment of Primary Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of 20 Randomized Controlled Trials[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 695832.
- [25] CHENG B R, WU R Y, GAO Q Y, et al. Chinese Proprietary Medicine Xianling Gubao Capsule for Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 870277.
- [26] LUO M H, ZHAO J L, XU N J, et al. Comparative Efficacy of Xianling Gubao Capsules in Improving Bone Mineral Density in Postmenopausal Osteoporosis: A Network Meta-Analysis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 839885.
- [27] 王海坤, 吴娜, 李存明, 等. 口服淫羊藿类中成药治疗绝经后骨质疏松的贝叶斯网状Meta分析[J]. 中草药, 2021, 52(20): 6309-6322.
- [28] KUTSAL F Y, ERGIN E G. Vertebral compression fractures: Still an unpredictable aspect of osteoporosis[J]. Turk J Med Sci, 2021, 51(2): 393-399.
- [29] ZHU D, HU J N, WANG L, et al. A Modified Unilateral Extrapleural Approach Applied to Percutaneous Kyphoplasty to Treat Lumbar Osteoporotic Vertebral Compression Fracture: A Retrospective Analysis[J]. Pain Physician, 2023, 26(3): E191-E201.
- [30] SUN Y, ZHANG Y, MA H, et al. Therapeutic Efficacy and Safety of Percutaneous Curved Vertebroplasty in Osteoporotic Vertebral Compression Fractures: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Orthop Surg, 2023, 15(10): 2492-2504.
- [31] HUANG X, JIAO W, ZHAI Y, et al. Effect of injury degree of osteoporotic vertebral compression fracture on bone cement cortical leakage after percutaneous kyphoplasty[J]. Zhongguo Xiufu Chongjian Waikexue Zazhi, 2023, 37(4): 452-456.
- [32] 张海峰, 周华亮, 朱榕辉, 等. 骨质疏松椎体压缩性骨折治疗现状及展望[J]. 中国老年保健医学, 2023, 21(6): 85-91.
- [33] 曹刚. 仙灵骨葆胶囊在老年骨质疏松性胸腰椎压缩骨折术后患者中的应用[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(2): 327-330.
- [34] 李泉, 刘丹. 两种不同药物对骨质疏松性椎体骨折术后老年患者疗效的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(9): 1358-1363.
- [35] 张妍妍, 苏坤智, 秦小燕. 仙灵骨葆胶囊联合碳酸钙、骨化三醇对绝经后骨质疏松椎体压缩骨折PVP术后患者的临床疗效[J]. 中成药, 2022, 44(2): 683-685.
- [36] 刘明, 刘杨, 张永萍, 等. 新仙灵骨葆胶囊对大鼠骨折愈合的影响研究[J]. 中国药房, 2018, 29(9): 1201-1204.
- [37] 纪京博, 赵忠全, 刘磊, 等. 仙灵骨葆联合抗骨质疏松治疗对人工髋关节置换术后患者临床疗效及假体生存率的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2022, 24(2): 88-90.
- [38] ZHAO D, ZHANG F, WANG B, et al. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of osteonecrosis of the femoral head in adults (2019 version)[J]. Journal of Orthopaedic Translation, 2020, 21: 100-110.
- [39] 中国医师协会骨科医师分会骨循环与骨坏死专业委员会, 中华医学会骨科分会骨显微修复学组, 国际骨循环学会中国区. 中国成人股骨头坏死临床诊疗指南(2020)[J]. 中华骨科杂志, 2020, 40(20): 1365-1376.
- [40] 马学强, 曹林忠, 蒋玮, 等. 生骨再造丸对兔激素性股骨头坏死骨形态计量学指标的影响[J]. 中国临床解剖学杂志, 2022, 40(5): 555-561.
- [41] LI Z R, CHENG L M, WANG K Z, et al. Herbal Fufang Xian Ling Gu Bao prevents corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head-A first multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. J Orthop Translat, 2018, 12: 36-44.
- [42] 吴涛, 李晓华, 王喜, 等. 仙灵骨葆胶囊联合改良髓芯减压人工骨植入术对股骨头坏死患者血液流变学和生活质量的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(9): 1742-1745.
- [43] 范鋈钰, 常岑, 秦盈盈, 等. 中成药治疗强直性脊柱炎的有效性与安全性的网状Meta分析[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(8): 2211-2227.
- [44] 郑宇, 党建军, 金鸿宾, 等. 短期应用仙灵骨葆联合柳氮磺胺吡啶维持治疗强直性脊柱炎的疗效[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(7): 60-64.
- [45] 吴霆, 胡咏兵, 姚咏玲, 等. 仙灵骨葆胶囊联合腰痹通胶囊治疗椎间盘源性腰痛患者的临床疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(13): 60-63.
- [46] DUAN B, LIU Y, HU H, et al. Notch1-ADAM8 positive feedback loop regulates the degradation of chondrogenic extracellular matrix and osteoarthritis progression[J]. Cell Commun Signal, 2019, 17(1): 134.
- [47] YAO Q, WU X, TAO C, et al. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 56.
- [48] XIAO J, ZHANG G, MAI J, et al. Bioinformatics analysis combined with experimental validation to explore the mechanism of XianLing GuBao capsule against osteoarthritis[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 294: 115292.
- [49] LI Z, QU B, WU X, et al. Methodology improvement for network pharmacology to correct the deviation of deduced medicinal

- constituents and mechanism: Xian-Ling-Gu-Bao as an example[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 289: 115058.
- [50] GAO Y, FU Z, GUAN J, et al. The role of Notch signaling pathway in metabolic bone diseases[J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 207: 115377.
- [51] 蔡成成, 颜春鲁, 安方玉, 等. 藤黄健骨胶囊对膝关节炎鼠软骨组织 Notch1、Jagged1、炎性反应因子及基质金属蛋白酶表达的影响[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2023, 16(1): 41-51.
- [52] LIANG B, BURLEY G, LIN S, et al. Osteoporosis pathogenesis and treatment: existing and emerging avenues[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27(1): 72.
- [53] ZAIDI M, KIM S M, MATHEW M, et al. Bone circuitry and interorgan skeletal crosstalk[J]. *Elife*, 2023, 12: e83142.
- [54] AIBAR-ALMAZÁN A, VOLTES-MARTÍNEZ A, CASTELLOTE-CABALLERO Y, et al. Current Status of the Diagnosis and Management of Osteoporosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9465.
- [55] 任世元, 张琦豪, 闫晓哲. 仙灵骨葆胶囊对去卵巢骨折大鼠骨折端骨微结构的影响及OPG/RANKL信号调控机制[J]. *中成药*, 2021, 43(1): 67-72.
- [56] GAO Y, CHEN N, FU Z, et al. Progress of Wnt Signaling Pathway in Osteoporosis[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(3): 483.
- [57] 焦颖华, 包凯然, 宋洁琼, 等. 仙灵骨葆胶囊干预糖尿病模型大鼠的骨代谢[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(32): 5173-5178.
- [58] BALLHAUSE T M, JIANG S, BARANOWSKY A, et al. Relevance of Notch Signaling for Bone Metabolism and Regeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1325.
- [59] 乔隆, 关雪峰, 乔野, 等. 香砂六君子汤通过Notch信号通路调控骨组织成骨/成脂平衡防治PMOP的实验研究[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(10): 168-172, 286-291.
- [60] 王丹华. 仙灵骨葆胶囊中组织蛋白酶K靶向性抗骨质疏松化学成分筛选[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2019, 12(5): 488-493.
- [61] 黄振峰, 王建, 陈梦妮, 等. 仙灵骨葆胶囊对骨质疏松性骨折大鼠骨生长因子及骨折愈合的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(12): 1833-1837.
- [62] 禹志军, 白曼莫, 王锋. 仙灵骨葆胶囊治疗老年OVCF对血清25-(OH)D、N-MID、 β -CTX的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(22): 5011-5014.
- [63] 王粤淇, 霍少川, 陈德龙, 等. 仙灵骨葆胶囊对去势大鼠骨组织H3K36me3、H3K9me3及JMJD2A表达的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(1): 16-20.
- [64] 綦向军, 陈国铭, 史佩玉, 等. 基于网络药理学探讨仙灵骨葆胶囊治疗骨质疏松症的作用机制[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(5): 710-718.
- [65] CHEN X, LI Y, ZHANG Z, et al. Xianling Gubao attenuates high glucose-induced bone metabolism disorder in MC63 osteoblast-like cells[J]. *PLoS One*, 2022, 17(12): e0276328.
- [66] GREENBLATT M B, SHIM J H, ZOU W, et al. The p38 MAPK pathway is essential for skeletogenesis and bone homeostasis in mice[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(7): 2457-2473.
- [67] 张岩, 董万涛, 安文博, 等. 通过p38 MAPK信号通路探讨仙灵骨葆胶囊对MC3T3-E1成骨分化的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(6): 868-872.
- [68] QIU Z C, TANG X Y, WU Q C, et al. A new strategy for discovering effective substances and mechanisms of traditional Chinese medicine based on standardized drug containing plasma and the absorbed ingredients composition, a case study of Xian-Ling-Gu-Bao capsules[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 279: 114396.
- [69] VISCONTI V V, CARIATI I, FITTIPALDI S, et al. DNA Methylation Signatures of Bone Metabolism in Osteoporosis and Osteoarthritis Aging-Related Diseases: An Updated Review[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 4244.
- [70] 王剑, 丰雪妮, 刘剑辉, 等. 补肾健骨中药复方对去卵巢骨质疏松症大鼠骨组织Leptin启动子甲基化的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(5): 668-672.
- [71] CHENG C H, CHEN L R, CHEN K H. Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1376.
- [72] GAO Y, PATIL S, JIA J. The Development of Molecular Biology of Osteoporosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8182.
- [73] HE L, XU C, WANG Z, et al. Identification of naturally occurring inhibitors in Xian-Ling-Gu-Bao capsule against the glucuronidation of estrogens[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 935685.
- [74] HE L, CHEN C, DUAN S, et al. Inhibition of estrogen sulfation by Xian-Ling-Gu-Bao capsule[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2023, 225: 106182.
- [75] CAI X Y, ZHANG Z J, XIONG J L, et al. Experimental and molecular docking studies of estrogen-like and anti-osteoporosis activity of compounds in Fructus Psoraleae[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 276: 114044.
- [76] TANG X Y, DAI Z Q, SHI D F, et al. An UHPLC-MS/MS method for simultaneous determination of ten sex steroid hormones in ovariectomy-induced osteoporosis rat and its application in discovery of sex steroid hormones regulatory components of Xian-Ling-Gu-Bao capsule[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 195: 113888.
- [77] SEELY K D, KOTELKO C A, DOUGLAS H, et al. The Human Gut Microbiota: A Key Mediator of Osteoporosis and Osteogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9452.
- [78] CHEN Y, WANG X, ZHANG C, et al. Gut Microbiota and Bone Diseases: A Growing Partnership[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 877776.
- [79] 司美龙, 金华, 刘敏科, 等. 肠道菌群在高血压合并骨质疏松症中的作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(3): 449-453.
- [80] TANG X Y, GAO M X, XIAO H H, et al. Effects of Xian-Ling-Gu-Bao capsule on the gut microbiota in ovariectomized rats: Metabolism and modulation[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2021, 1176: 122771.
- [81] SAUL D, KHOSLA S. Fracture Healing in the Setting of Endocrine Diseases, Aging, and Cellular Senescence[J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(6): 984-1002.
- [82] 何瑞娟, 李晓阳, 杜雨辰, 等. 仙灵骨葆胶囊联合阿仑膦酸钠对骨质疏松骨折大鼠骨痂血管形成的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(11): 1603-1608.
- [83] 马志杰, 陈达鑫, 黄逸纯, 等. 仙灵骨葆胶囊通过提高血清BMP-7、VEGF浓度水平达到治疗骨折不愈合的临床疗效[J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(1): 168-170.
- [84] 孙瑞妍, 尹鹏开, 魏巍, 等. 全杜仲胶囊在大鼠股骨头坏死修复过程中对VEGF/bFGF的调控作用和对Bcl-2/Bax及Caspase-3蛋白表达的影响[J]. *海南医学院学报*, 2023, 29(13): 988-996.
- [85] 彭时雨, 谢雁鸣, 王志飞, 等. 基于真实世界SRS数据的仙灵骨葆制剂不良反应特点分析[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(10): 2316-2321.
- [86] 张悦, 王佳艺, 刘慧敏, 等. 淫羊藿及其制剂主要化学成分与肝损伤作用研究进展[J]. *中草药*, 2023, 54(21): 7213-7221.
- [87] PIAO S, LIN H, TAO X, et al. Mitochondrial toxicants in Xian-Ling-Gu-Bao induce liver injury by regulating the PI3K/mTOR signaling pathway: an in vitro study[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2022, 22(1): 317.
- [88] 彭锦仪, 张林, 于书伟, 等. 仙灵骨葆口服制剂致大鼠药物性肝损伤与提取工艺的相关性研究[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(24): 6645-6652.
- [89] WU W, WANG T, SUN B, et al. Xian-Ling-Gu-Bao induced inflammatory stress rat liver injury: Inflammatory and oxidative stress playing important roles[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 239: 111910.
- [90] 李莹莹, 林蒙蒙, 曹波, 等. 免疫应激介导的淫羊藿苷协同补骨脂素致特异肝损伤的靶向代谢组学研究[J]. *科学通报*, 2023, 68(33): 4570-4584.