引用:李婷,孙丰雷,李念虎.右归丸治疗骨质疏松症作用机制的研究进展[J].中医导报,2023,29(1):117-120.

右归丸治疗骨质疏松症作用机制的研究进展*

李婷¹,孙丰雷²,李念虎²

(1.山东中医药大学第一临床医学院,山东 济南 250355;

2.山东中医药大学附属医院,山东 济南 250355)

[摘要] 右归丸治疗骨质疏松症的作用机制主要为促进骨髓间充质干细胞(BMSCs)成骨分化、抑制BMSCs向脂肪细胞分化进而促进成骨细胞分化、增殖,以及通过调控 AMPK/mTOR、Wnt/ β -catenin等信号通路,下丘脑-垂体-肾上腺轴和神经肽网络来调节骨代谢,从而防治骨质疏松症。

[关键词] 骨质疏松症;右归丸;骨髓间充质干细胞;信号通路;作用机制;综述

[中图分类号] R285 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2023)01-0117-04

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2023.01.022

Research Progress on the Mechanism of Yougui Pill (右归丸) in the Treatment of Osteoporosis

LI Ting¹, SUN Fenglei², LI Nianhu²

(1.The First Clinical Medical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong

250355, China; 2.Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong 250355, China)

[Abstract] The mechanism of Yougui Pill in the prevention and treatment of osteoporosis is mainly to promote the osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) and inhibit the differentiation of BMSCs into adipocytes. Furthermore, it can promote osteoblast differentiation and proliferation, and regulate AMPK/mTOR, Wnt/ β -catenin and other signaling pathways, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and neuropeptide network to regulate bone metabolism and prevent and treat osteoporosis.

[Keywords] osteoporosis; Yougui Pill; bone marrow mesenchymal stem cells; signaling pathway; mechanism of action; review

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量下降、骨强度减弱、骨组织结构发生破坏、容易发生骨折为特点的疾病^[1]。相关研究表明,OP的患病率随着年龄的增加而逐渐升高,全球范围内OP患者已经超过2亿^[2]。我国已有超过1/3的老年人出现OP,OP是导致老年人死亡的重要原因之一^[3]。右归丸是治疗肾阳虚证的代表方,治疗OP具有一定疗效。研究^[4]发现,右归丸不仅能缓解骨质疏松症患者周身疼痛、乏力等症状,而且能提高患者骨密度。右归丸治疗OP作用机制的实验研究日益增多,但具体机制目前仍不十分明确,故笔者综述了右归丸治疗OP的相关作用机制,以期对OP治疗与研究提供参考。

1 中医学对OP的认识

OP归属于中医学中“骨痹”“骨痿”“骨枯”等范畴,主要与

肝、脾、肾脏腑相关。肾阳虚证是该病的常见证型^[5]。《灵枢·经脉》曰:“足少阴气绝则骨枯。”肾为先天之本,封藏先天之精,肾中精气化生骨髓,濡养骨骼,骨骼强健,因此OP发生与肾密切相关^[6]。《素问·生气通天论篇》言:“阳气者,精则养神,柔则”;“阳气者,若天与日,失其所,则折寿而不彰”。阳气对于人体生长、发育、精神、活动都具有重要意义,是人身根本之气。《素问·上古天真论篇》言女子“七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通”,男子“七八,肝气衰,筋不能动。八八,天癸竭,精少,肾藏衰,形体皆极,则齿发去”。患者随年龄增长,肾阳虚衰。一方面,肾阳为诸阳之本,肾阳虚衰,下焦无火,肝、脾失其温煦;脾为后天之本,气血生化之源,脾阳虚则气血生化无源;肝藏血、摄血,肝脉寒凝,肝不藏血,血溢脉外,气血两虚,气血运行失常,筋脉失其濡养,则发为骨痿。另

*基金项目:山东省自然科学基金面上项目(ZR2019MH044);山东省老年医学学会重点项目(LKJGG2021Z009)

通信作者:孙丰雷,E-mail:szysfl@126.com

一方面,脾脏所化生的气血是后天之精的主要来源,而随着年龄增长,肾阳亏虚,则脾脏所化生的后天之精不足;先天之精也因肾阳亏虚和后天之精濡养的减少而亏虚。《素问·六节藏象论篇》记载“肾藏精,主骨,生髓”;“肾者主蛰,封藏之本,精之处也,其华在发,其充在骨”。因先后天之精的减少而髓空骨虚,发为骨痿,故肾阳虚与本病有密切关系,治疗上以温补肾阳为主。右归丸是治疗肾阳虚的经典方剂,临床上常用右归丸治疗OP^[7]。

2 右归丸方药分析

张景岳认为“命门之火在二阴中”,“命门为水火之宅”,“治水治火,重在命门”,补阳先须填命门真阴。右归丸首载于《景岳全书·新方八阵》,体现了张景岳补真阴以治命门火衰的思想^[8]。本方以阴中求阳为纲,张景岳认为“善补阳者,必于阴中求阳,则阳得阴助而生化无穷”,“无阴则阳无以化”,故温补阳气同时要兼顾补阴。右归丸以熟地黄、山药、山茱萸、枸杞子为君药,填补真阴。鹿角胶、菟丝子为臣药,温补肾阳。肉桂、附子为佐药,其味薄气厚,具有少火生气的特点,与熟地黄同用,共奏温补肾阳之功。杜仲补肝肾、强腰膝,当归补血活血。本方不但温补肾阳,而且能填精补髓兼顾肝肾阴阳气血。

研究^[9]显示,右归丸常用于治疗OP、膝骨关节炎等疾病。现代药理研究发现,右归丸具有调节骨代谢、调节肾功能、抗衰老、调节下丘脑-垂体-靶腺、调节免疫与神经系统等作用。山茱萸、熟地黄、菟丝子、肉桂等中药中的相关活性成分可通过调控IGF/IGF-1R、PI3K/Akt和Wnt/ β -catenin等信号通路来促进成骨细胞增殖^[10-14]。当归可通过抑制RANKL信号通路和调节树突状细胞-特异性跨膜蛋白(dendritic cell-specific transmembrane protein, DC-STAMP)和 β 3整联蛋白的基因,来实现抑制破骨细胞分化的目的^[10]。综上所述,右归丸对OP治疗具有重要意义,但相关作用机制仍需进一步研究。

3 右归丸治疗OP的作用机制

OP的主要发病机制是骨髓间充质干细胞(BMSCs)的分化能力失衡,AMPK/mTOR、Wnt/ β -catenin等信号通路对骨代谢的相关调控失衡,下丘脑-垂体-肾上腺轴对激素的调控失衡,以及神经系统对骨内环境的调节失衡等^[15-19]。右归丸治疗OP的机制主要包括调控BMSCs,调控AMPK/mTOR、Wnt/ β -catenin等信号通路,调控下丘脑-垂体-肾上腺轴和神经肽网络,调节骨代谢,以及促进骨形成。

3.1 调控BMSCs BMSCs是一种能够自我更新和多向分化的多能成纤维细胞^[20],来源于骨髓、脂肪等组织中;BMSCs可向成骨细胞、软骨细胞等多类细胞分化^[21]。研究^[22]发现,OP的发生与BMSCs分化能力不平衡有着密切关系;OP患者BMSCs向成骨细胞分化能力降低,向成脂细胞分化能力升高。右归丸对BMSCs具有双向调控的作用^[20,23]。

周芳馨等^[24]实验研究发现,右归丸含药血清能够促进大鼠BMSCs的增殖和成骨分化。此外,相关实验研究^[25-26]发现,右归丸能通过上调GPR48、ATF4、BSP、BMP2和Runx2等蛋白表达,来诱导BMSCs向成骨分化。右归丸能加快脂质代谢,调控OP患者成脂分化平衡的状态^[27]。徐岩等^[28]研究发现右归丸

可能通过降低细胞中甘油三酯的含量来减少脂滴的形成,进而抑制BMSCs成脂分化。研究^[29-30]表明,右归丸也可通过下调BMSCs中的PPAR γ 、LPL、C/EBP α 的基因表达来抑制BMSCs成脂分化。综上所述,右归丸能够调控BMSCs向成骨细胞分化,并且也能够抑制BMSCs向成脂细胞分化。然而上述大部分研究是动物实验和体外实验,仍需要临床研究佐证,并且如何将其转化为临床研究成果仍需进一步的探讨。

3.2 调控AMPK/mTOR信号通路 AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是异源三聚体蛋白,由3个亚基组成(催化亚基 α 、调节亚基 β 和 γ);AMPK具有维持细胞能量平衡和调节代谢的功能,是人体细胞内能量和代谢平衡的重要调节枢纽^[31]。雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种非典型的丝/苏氨酸蛋白激酶,是该通路中的信号中枢,具有调节代谢、蛋白质合成等作用。此外,mTOR也是AMPK重要信号分子之一。陈知斌等^[32]研究发现,右归丸能够通过下调AMPK表达水平、上调mTOR水平来减弱去卵巢大鼠的AMPK异常表达,增强mTOR表达,从而提高去卵巢大鼠的成骨能力。研究^[33]证实,右归丸能通过调控下调AMPK表达水平,上调mTOR表达水平,升高骨组织骨保护素基因和蛋白的表达,降低核因子 κ B受体活化因子配体基因和蛋白的表达,从而降低骨代谢高耗能状态,减少破骨细胞分化,抑制骨吸收。胡美思等^[34]研究发现,右归丸可以升高OP大鼠AMPK表达,降低mTOR的表达,从而抑制OP大鼠成脂细胞过度分化。综合上述,右归丸可以调控AMPK/mTOR信号通路来调节骨代谢和抑制成脂细胞过度分化。然而目前蛋白、基因等分子介导AMPK/mTOR信号通路的作用机制尚不完全明确,今后还需要对其进行更深入研究。

3.3 调控Wnt/ β -catenin信号通路 Wnt信号通路包括Wnt分泌蛋白、 β -连环蛋白等传导分子,能够调节细胞代谢全部过程,从而对细胞生命过程产生影响。Wnt信号具有促进骨形成、间接调控骨吸收等作用^[35]。 β -catenin是Wnt信号通路中的核心蛋白,能够黏附分子,保持细胞膜的稳定,促进成骨细胞生长和分化,从而促进骨损伤的修复。研究^[35]发现,右归丸能够促进成骨细胞分化阶段的脂肪干细胞成骨性分化,其机制可能与上调 β -catenin、Lef-1和Wnt3a蛋白有关。秦梦等^[36]研究证实,右归丸可以通过激活Wnt/ β -catenin信号通路中Wnt3a、Wnt7b、 β -catenin来提高成骨细胞增殖的能力,这与曹建华等^[37]研究结果一致。GSK-3 β 具有降解 β -catenin蛋白的作用。李玲慧等^[38]研究表明,右归丸能通过降低GSK-3 β 蛋白表达,提高 β -catenin蛋白表达,来提高骨代谢能力。综上所述,右归丸能通过上调Wnt3a、 β -catenin等蛋白表达来激活Wnt/ β -catenin信号,从而促进成骨细胞增殖和分化。目前右归丸调控Wnt/ β -catenin信号通路研究主要关注右归丸能否促进成骨细胞增殖和分化,对于右归丸调控Wnt/ β -catenin信号通路是否能够抑制破骨细胞的增殖有待深入研究。

3.4 调控下丘脑-垂体-肾上腺轴 研究^[39]发现,肾阳虚与神经内分泌系统密切相关。有学者^[40]提出该系统是通过下丘脑-垂体-靶腺来调控激素的分泌,而激素又通过负反馈来影响垂体、下丘脑的功能;下丘脑-垂体-肾上腺轴是神经内分泌

系统的重要组成部分之一。研究^[19]表明,下丘脑-垂体-肾上腺系统功能紊乱是OP发病机制之一。去势(去卵巢)后大鼠体内雌激素水平降低,垂体促肾上腺皮质激素(ACTH)细胞功能活跃性增加,从而刺激肾上腺皮质细胞增生,导致皮质类固醇激素分泌增加;皮质类固醇可促进蛋白质分解,使骨基质的蛋白合成障碍,减少骨形成,增加骨吸收,从而导致OP。

研究^[41-42]发现,右归丸可明显降低大鼠体内垂体ACTH细胞数目、血清皮质醇(COR)水平。其机制可能是右归丸中的植物类雌激素样物质,通过代偿骨质疏松症模型大鼠因去势而引起的雌激素水平下降,进而抑制大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴功能的亢奋,减少皮质类固醇激素的分泌,促进骨形成,减少骨吸收,从而防治OP。目前右归丸通过下丘脑-垂体-肾上腺系统调节骨代谢的具体作用机制尚不明确,有待深入研究。

3.5 调控神经肽网络 神经系统对于骨内环境具有重要的调节作用。研究发现神经肽在骨代谢中占有重要地位,在骨吸收和骨形成过程中能发挥显著作用。此外,有学者^[43]提出了“神经-内分泌-骨轴”理论^[43],并发现部分神经肽的减少可能会减弱骨形成能力,导致OP。杨锋等研究显示,右归丸可调节去卵巢骨质疏松症大鼠的骨代谢,防治OP,可能机制为通过调节神经-内分泌-骨轴,促进神经肽水平明显上升。综上所述,右归丸能作用于神经肽调节骨代谢,今后的研究可对神经-内分泌-骨轴调节骨代谢作用机制进行分子、靶点等微观生物学的研究。

4 总结与展望

OP是常见中老年慢性疾病,如不及时治疗,会影响患者生活质量,严重者会危及生命。右归丸是治疗肾阳虚证的经典方剂,可通过调节BMSCs向成骨细胞分化,抑制BMSCs向脂肪细胞分化,调控AMPK/mTOR、Wnt/ β -catenin等相关信号通路,以及调控下丘脑-垂体-肾上腺轴和神经肽网络治疗OP。现代医学治疗OP具有一定不良反应,轻者出现头晕、恶心、呕吐等症状,重者会增加心血管疾病、肺栓塞、脑卒中等风险。中医学重视整体观念、强调辨证论治,能够明显缓解患者疼痛等不适症状,且不良反应较少。

未来的研究不仅要积极运用先进的技术探索右归丸治疗OP的作用机制,而且也要有整体思想,整体与局部结合从而更好地进一步探索和解决目前存在的问题,为今后OP临床治疗及基础研究提供参考。目前需要解决的问题:(1)多数研究以动物实验为主,临床研究相对较少;(2)实验研究样本量少,缺乏大样本实验研究;(3)目前作用机制研究较为局限,应该进一步深入探索相关信号通道、相关靶点等分子信息和下丘脑-垂体-多个靶腺系统等具体作用机制,同时也要有中医的整体观念,要深入研究这些作用机制的内在联系;(4)部分实验研究结果通过推测得出,其有待进一步证实。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] 夏维波,章振林,林华,等.原发性OP诊疗指南(2017)[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(3):281-309.
[2] 马远征,王以朋,刘强,等.中国老年骨质疏松诊疗指南

(2018)[J].中国老年学杂志,2019,39(11):2557-2575.

- [3] CHEN P, LI Z, HU Y. Prevalence of osteoporosis in China: A meta-analysis and systematic review[J]. BMC Public Health, 2016, 16(1):1039.
[4] 黄委委.原发性骨质疏松症中医证型、体质分布及其影响因素的相关性研究[D].咸阳:陕西中医药大学,2021.
[5] 钟于科,董博,袁普卫,等.右归丸对绝经骨质疏松症患者骨密度、骨代谢及生活质量的影响[J].吉林中医药,2021,41(10):1322-1324.
[6] 梁百慧,谭小宁,成金林,等.补肾中药复方治疗绝经后骨质疏松症作用机制的研究进展[J].中医药导报,2021,27(12):119-122.
[7] 代亮,莫元森,胡永春.右归丸治疗老年性骨质疏松疗效观察[J].实用中医药杂志,2019,35(5):534-535.
[8] 蒋啸,郑旭锐,张景岳“肾阳”观与右归思想源流[J].中医学报,2021,36(1):63-68.
[9] 刘莉,蔡晓晴,韩亮,等.右归丸药理作用研究进展[J].中国中医药信息杂志,2021,28(8):137-140.
[10] 彭斯伟,宋敏,范凯,等.单味中药治疗肾虚型骨质疏松症机制研究状况[J].中国临床药理学杂志,2022,38(1):76-80.
[11] 夏天爽,薛黎明,张巧艳,等.补肾阳与补肾阴中药抗骨质疏松作用的研究进展[J].药学实践杂志,2019,37(2):109-114,155.
[12] 刘博男,宋辉,薛屹,等.基于网络药理学探讨菟丝子治疗OP的作用机制[J].世界科学技术-中医药现代化,2020,22(7):2399-2406.
[13] 侯小涛,郝二伟,秦健峰,等.肉桂的化学成分、药理作用及质量标志物(Q-marker)的预测分析[J].中草药,2018,49(1):20-34.
[14] 邓婕,安方玉,颜春鲁,等.补肾单味中药对绝经后OP骨代谢信号通路调控机制的研究进展[J].中医研究,2021,34(10):54-59.
[15] 冼群泽,季兴华,霍建忠,等.骨髓间充质干细胞对骨质疏松的治疗作用[J].中国骨质疏松杂志,2021,27(11):1694-1698.
[16] 孙娜,张丽妍,徐钢,等.中药活性成分靶向激活AMPK防治骨质疏松症的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(11):1704-1707,1712.
[17] 龙域丰,朱古力,易伟宏,等.神经肽类物质在骨代谢与骨再生中的调控作用[J].中华实验外科杂志,2020,37(11):2131-2136.
[18] 陈世海,谢兴文,李建国,等.Wnt/ β -catenin信号通路在补肾中药靶向治疗骨质疏松症中应用的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(4):559-563.
[19] 李淑贞,李长兴,代冬芳.下丘脑与绝经后骨质疏松症的潜在关系[J].中国骨质疏松杂志,2021,27(10):1512-1515.
[20] 药晓雨,任艳玲.中药诱导骨髓间充质干细胞成脂分化的研究进展[J].河北中医,2020,42(9):1423-1428.

- [21] LIU S, XU X, LIANG S, et al. The application of MSCs-derived extracellular vesicles in bone disorders: Novel cell-free therapeutic strategy[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:619.
- [22] XU D H, YANG W, ZHOU C H, et al. Inhibitory effect of berberine on differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells to adipocytes[J]. *Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology*, 2011, 25(1):1-6.
- [23] 李强强, 谢亚东, 杨国清, 等. 骨髓间充质干细胞成骨分化的研究进展[J]. *医学综述*, 2022, 28(3):434-438.
- [24] 周芳馨, 陈东阳, 杨芳, 等. 右归丸对大鼠骨髓间充质干细胞中TGF- β 、BMP-7、BGP表达影响实验研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(12):23-26.
- [25] 周芳馨, 陈东阳, 李佳, 等. 右归丸含药血清对大鼠骨髓间充质干细胞中GPR48、ATF4、BSP表达影响实验研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(8):28-30.
- [26] 张玉卓, 任辉, 江晓兵, 等. 左归丸与右归丸对骨髓间充质干细胞成骨分化的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(5):1997-2001.
- [27] 张添昊. 左归丸与右归丸干预去卵巢大鼠骨髓成骨与成脂的研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2017.
- [28] 徐岩, 宋囡, 任艳玲. 左、右归丸对大鼠骨髓间充质干细胞成骨及成脂诱导的研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2015, 21(8):946-948.
- [29] 杨锋, 李小群, 杨利学. 等. 右归丸含药血清对骨髓间充质干细胞成骨及成脂分化的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(1):263-266.
- [30] 葛心慈, 徐岩, 吴琼, 等. 左、右归丸及其拆方对去卵巢大鼠骨髓间充质干细胞成脂分化的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(10):1324-1328.
- [31] CHEN M B, ZHANG Y, WEI M X, et al. Activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) mediates plumbagin-induced apoptosis and growth inhibition in cultured human colon cancer cells[J]. *Cell Signal*, 2013, 25(10):1993-2002.
- [32] 陈知斌, 张文达, 胡美思, 等. 左、右归丸调控AMPK/mTOR信号通路促进绝经后骨质疏松症大鼠骨形成的研究[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(6):3584-3588.
- [33] 张文达, 胡美思, 任艳玲. 基于AMPK/mTOR信号通路探讨左、右归丸对绝经后骨质疏松症大鼠骨吸收的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(3):1379-1383.
- [34] 胡美思, 张文达, 任艳玲. 左、右归丸通过调节AMPK/mTOR通路抑制大鼠股骨成脂化的实验研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(6):802-807.
- [35] 李玲慧, 詹红生, 丁道芳, 等. 左归丸、右归丸含药血清对大鼠脂肪干细胞成骨分化的影响[J]. *中医杂志*, 2013, 54(22):1941-1944.
- [36] 秦梦, 陈元川, 郭海玲. 等. 左归丸、右归丸对成骨细胞骨硬化蛋白的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(8):2262-2266.
- [37] 章建华, 邢婧, 范连霞. 等. 骨质疏松肾阳虚、肾阴虚证型下右归丸含药血清对大鼠成骨细胞ERK1/2、Wnt/ β -catenin信号通路的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(7):3018-3022.
- [38] 李玲慧, 詹红生, 丁道芳. 等. 温肾阳、滋肾阴中药复方对大鼠成骨细胞活性及Wnt/ β -catenin通路影响的差异[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(1):70-73.
- [39] 肖炜. 中药对去势大鼠神经内分泌免疫网络的影响[J]. *浙江中医药大学学报*, 2008, 32(4):443-445.
- [40] 王剑, 郑洪新, 杨芳. “肾藏精”藏象理论探析[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2011, 17(2):119-121.
- [41] 罗汉文, 关宏刚. 右归丸对骨质疏松模型大鼠垂体-肾上腺轴影响的实验研究[J]. *贵阳中医学院学报*, 2006, 28(2):60-62.
- [42] 刘浩龙, 王家典, 卢鋈, 等. 右归丸“阴中求阳”配伍对肾虚大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴的作用[J]. *环球中医药*, 2017, 10(9):950-953.
- [43] 杨锋, 杨利学, 李小群, 等. 左归丸、右归丸对去卵巢骨质疏松大鼠神经肽CGRP、SP、VIP、NPY的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(6):761-765.

(收稿日期:2022-06-23 编辑:蒋凯彪)