引用:戴进,张娅,刘因华,肖纯,曹玺,敖明月,陈茹. 天然药物治疗糖皮质激素性骨质疏松症的研究进展[J]. 湖南中医杂志,2024,40(5):178-183.

天然药物治疗糖皮质激素性骨质疏松症的研究进展

戴　进[1],张　娅[2],刘因华[2],肖　纯[2],曹　玺[2],敖明月[2],陈　茹[2]
(1. 云南省药品和医疗器械评审中心,云南　昆明,650101;
2. 云南省中医中药研究院,云南　昆明,650223)

[关键词]　糖皮质激素性骨质疏松;天然药物;综述,学术性
[中图分类号]R274.91　[文献标识码]A　DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2024.05.040

糖皮质激素被广泛用于治疗各种炎症和自身免疫性疾病,其中糖皮质激素性骨质疏松症(glucocorticoid-induced osteoporosis,GIOP)是其毒副作用之一[1]。作为一种继发性骨质疏松症,GIOP 的临床表现为骨量减少等,导致骨折发生率增加。现代医学对 GIOP 的治疗是以药物为主,以物理疗法和康复锻炼为辅,而这些疗法往往无法避免因毒副作用所致的并发症。在最新的研究中发现,越来越多的人因天然药物具有可长期服用且毒副作用小的优点而选择其为治疗骨质疏松症的首选药物,且天然药物多药性温和,属中医学补虚药,如淫羊藿、骨碎补、何首乌等,有着较大的药用研究价值[2]。天然药物含有大量的化学成分,通过多途径、多靶点发挥其治疗作用,同时具有舒缓关节、增强肌肉和骨骼的功能,用于治疗骨质疏松及相关疾病等,可通过调节转录与细胞因子、信号通路系统及激素样生物活性的表达以维持骨平衡,促进骨基质合成。此外还可提高性激素水平,调控钙磷、蛋白质、脂类及机体代谢途径等。本文从以上几个方面综述天然药物治疗 GIOP 的研究进展。

1　中医学对 GIOP 的认识

中医学无“骨质疏松”病名的记载,但根据患者临床症状,可将其归于“骨痿”“骨痹”等范畴。肾精充足,则骨髓得以濡养强健;肾精亏虚,骨髓化生不足,不能濡养骨骼则髓亏骨空,继而发生骨质疏松。因此,肾阴阳失衡、肾精亏虚是骨质疏松的主要病机[3]。

2　中医药治疗 GIOP

中医药在治疗 GIOP 方面有其独特优势。对于骨质疏松的防治主要包括基础预防、物理治疗和中医药防治三个方面。

2.1　*基础预防*　积极干预 GIOP 的发展,多食用高钙、富含蛋白的食材;保证充足日照以合成维生素 D,促进骨形成;保持适量运动。

2.2　*物理疗法*　中医学以“补肾益精”为主要治法,辅以补肝健脾、活血化瘀,从而缓解和改善患者临床症状。针刺疗法、物理疗法、练功法以及中医外治法都可以有效地缓解骨质疏松患者腰背痛、活动受限的症状。因骨质疏松症发病缓慢,因此早期诊断率较低,容易被患者忽视,预防 GIOP 是其关键。

2.3　*中医药防治*　基于骨质疏松肾虚、肝虚、脾虚和血瘀的发病机制,根据辨证论治理论,中医药防治骨质疏松的用药主要选择补肾药(六味地黄丸、杜仲)、健脾药(黄芪、人参)和活血化瘀药(丹参、骨碎补)[4-5]。

3　GIOP 发生的机制

目前认为糖皮质激素诱发骨质疏松的可能机

基金项目:云南省科技计划中医联合专项青年项目[2018FF001(-85)]
第一作者:戴进,男,硕士,主管药师,研究方向:中药药理
通信作者:陈茹,女,博士,主管药师,研究方向:天然药物糖苷类抗骨质疏松,E-mail:chenrucfl@yeah.net

制为糖皮质激素降低成骨细胞(OB)的数量,影响 OB 的生成等一系列功能,诱导成熟 OB 趋向凋亡,这是糖皮质激素发病机制的核心特征。糖皮质激素也利于破骨细胞(OC)的形成,从而增加骨吸收。另一方面,糖皮质激素可以抑制胃肠道和肾小管对钙的吸收,引起钙吸收功能障碍,从而提高钙磷代谢能力。此外,糖皮质激素可能通过增加甲状旁腺激素受体的数量和亲和力来增强骨骼细胞对甲状旁腺激素的敏感性,从而提高继发性甲状旁腺素的分泌,激活 OC。这些均能抑制骨的形成,促进骨吸收[6]。

此外,糖皮质激素还会导致脂质代谢紊乱,产生骨髓微脂肪栓,随之骨髓微循环压力升高,造成骨缺血缺营养坏死[7-8]。脂质代谢紊乱造成骨髓细胞增多,促使骨髓间充质干细胞(BMSCs)向 OB 分化的转录因子表达下调,同时向脂肪细胞分化的过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)表达上调,使 BMSCs 分化异常,导致 OB 与脂肪细胞平衡失调,抑制 OB 的形成。

4　天然药物对 GIOP 的作用机制

4.1　作用于 OB 信号通路　OB 的骨形成经历增殖、成熟与矿化、凋亡等多个阶段。信号通路和转录因子可以调节这些阶段,并最终影响骨形成。在这里,我们总结了天然药物影响 OB 骨形成的转录因子和信号通路。临床研究证明,骨碎补、淫羊藿、蛇床子、补骨脂等促进 OB 的骨形成[9],这些补肾类中药是通过 Wnt/β-连环蛋白(Wnt/β-catenin)、骨形成蛋白-线虫的 Sma 和果蝇的 Mad(BMP-Smads)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT)等信号通路的调控实现的。

4.1.1　激活 BMP-Smads 信号通路　BMP-Smads 信号通路在激活骨形成基因转录中起着重要作用,BMPs 产生及合成于 OB,在骨代谢过程中影响着骨的形成与修复[10],为一种重要的转化生长因子,促进 OB 的生成,因而具备促使骨折愈合的重要功能。OB 的分化也是 BMPs 通过刺激细胞的复制和脱氧核糖核酸(DNA)的合成实现的[11]。骨形态发生蛋白 II (BMP2)在 OB 中高水平表达,同时在体外与体内调节 OB 的分化[12]。Runt 相关转录因子 2(Runx2)是 BMP2/Smad 信号转导机制的下游靶基因,是 OB 形成所必需的转录因子。Runx2 可与核心结合因子 β 结合形成异二聚体结构,并与 DNA 结合,诱导 I 型胶原、骨钙素(BGP)、碱性磷酸酶(ALP)等骨形成相关基因的表达。经典途径为 BMP2 通过 Smad-1,5,8 蛋白通路来调控 OB 的骨形成。或利用 P38 通路的激活改善 OB 的矿化,提高 BMP2 蛋白的表达来促进骨细胞分化与成熟[13]。据报道,淫羊藿苷能促进骨愈合,使用 BMP 拮抗剂或一氧化氮合成酶(NOS)抑制剂可降低淫羊藿苷诱导的 OB 增殖、ALP 活性、一氧化氮(NO)生成以及 BMP-2、Smad-4、核心结合因子 α1/Runt 相关转录因子 2(Cbfa1/Runx2)、骨保护素(OPG)、核因子-κB 受体激活因子配体(RANKL)基因表达,说明淫羊藿苷可能是通过激活 BMP-Smads 信号通路实现的[14]。

4.1.2　激活 Wnt/β-catenin 信号通路　BMSCs 在成骨前细胞增殖、分化、OB 形成和凋亡等过程中发挥重要作用。BMSCs 是一类多功能细胞,能够促进骨与其他间充质组织的再生,具有分化为骨组织的潜力,使它们成为有吸引力的候选体,有望今后临床可将其应用于修复或重建骨缺损[15]。在促进 OB 分化的过程中,Wnt 通过调节 BMSCs 中 β-catenin 的水平来调控 OB 分化基因。激活 Wnt 信号可使 β-catenin 聚集,促使 OB 分化和形成[16]。而当 Wnt 作用时,它结合特定的受体低密度脂蛋白受体相关蛋白-5(LRP-5)和 LRP-6,导致糖原合成酶激酶 3β(GSK-3β)活性的抑制。当 GSK-3β 处于不活跃状态时,稳定的 β-catenin 易位到细胞核内,β-catenin 经过稳定化后,将与转录因子结合并调节下游的靶基因表达,例如骨钙素、骨原蛋白和 runx2 等的表达会升高,从而调控细胞生长,加速 OB 增殖。缺失 Wnt 或 β-catenin 都会导致 OB 生成减少,并增加 OC 生长[17]。当 BMSCs 中存在 Wnt 家族成员 3a(Wnt3a)和 Wnt 家族成员 10b(Wnt10b)表达时,它们能同时激活 Wnt/β-catenin 信号通路,促进 BMSCs 增殖[18]。抑制剂 Dickkopf 相关蛋白 1(DKK-1)能够使得骨形成减少,而相对应的拮抗剂 DKK-1 则可增加骨量[19]。实验结果表明,黄精多糖以剂量依赖的方式提高了 BMSCs 的 ALP 活性,增强了

细胞的矿化能力,显著增加了 BMSCs 中 ALP、Runx2、骨钙素基因的表达,此外,黄精多糖还能上调 β-catenin 的表达,促进成骨的分化[16]。

4.1.3 激活 MAPK 信号通路 丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)是一类次级信使,在化学物质、激素等的作用下参与许多细胞生理功能的调控,如增殖、分化、炎症和凋亡。研究表明 MAPK 信号通路主要有细胞外调节蛋白激酶(ERK),p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)三种类型,是调节 OB 生长与分化的重要途径。

ERK 信号途径会上调 OPG 及 OB 特异性转录因子 Osterix mRNA 的表达,减少骨吸收[20]。p38 信号上调 BMP-2 等因子的表达,促进 OB 的形成[21]。OB 分化过程中,JNK 信号通路会上调骨桥蛋白(OPN)和骨钙蛋白(OCN)的表达[22]。研究发现当加入 MAPK 信号通路抑制剂后,相对应的骨形成蛋白 BMP 等的表达量减少,这也说明柚皮苷可通过激活 MAPK 信号通路以促进 BMSCs 增殖分化的能力[23]。

4.1.4 激活 PI3K/Akt 信号通路 PI3K 是一种胞质激酶,Akt 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,Akt 与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)在细胞的分化、代谢、存活和增殖过程中起着关键作用,是 PI3K 通路中的重要蛋白激酶,在 PI3K/Akt 信号通路中,当细胞外信号与酪氨酸激酶和活化的大鼠肉瘤(Ras)蛋白质受体结合时,会激活 PI3K,从而使 PI-4,5-二磷酸(PIP2)被 PI3K 磷酸化生成 PI-3,4,5-三磷酸(PIP3)。PIP3 将 Akt 招募到细胞膜上,mTOR 复合体 2(mTORC2)复合物等将 Akt 残基磷酸化激活,活化的 Akt 通过磷酸化下游转录因子进一步调控细胞活动功能[24]。

4.2 作用于 OC 的信号通路 骨吸收是活化 OC 与骨基质相互作用的结果。OC 在骨吸收中的作用主要包括 OC 黏附和极化、骨吸收微环境酸化、骨基质降解和内吞作用运输四个阶段。在 OC 黏附和极化过程中,OC 前体在 β-整合素的作用下被募集到骨表面,经巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、RANKL 和细胞因子的刺激分化为 OC。在此过程中,转录因子和白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)等相关 OC 因子也能促进分化。随后,OC 在细胞与骨表面之间形成酸性微环境,成熟 OC 分泌多种酶,包括蛋白激酶 K、基质金属蛋白酶(MMPs)和抗酒石酸酸性磷酸酶,造成骨基质降解。在这里,我们研究了 OC 介导骨吸收和天然药物调控 OC 功能机制[16]。研究表明,仙灵骨松胶囊可通过激活 OC 相关信号减少骨量的丢失[25]。天然药物主要通过 OPG/RANKL/RANK 等信号通路抑制骨吸收,起到防治骨质疏松症的目的。骨保护蛋白(OPG)作为肿瘤坏死因子受体超家族中的成员,是 RANKL 的天然伪受体,RANKL 与核因子 κB 受体激活因子(RANK)受体相结合,聚集肿瘤坏死因子受体相关因子(TRAFs)启动下游级联信号,包括 p38、JNK 和 ERK,最终激活 OC 转录因子如核因子 κB(NF-κB)、激活蛋白 1(AP1)、环腺苷单磷酸反应元件结合蛋白(CREB)和活化 T 细胞核因子-1(NFATc1),最后达到促进 OC 分化、成熟、生存的目的[26]。这些因子均可以诱导 OC 标志物如抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)、β3 整合素和 CTSK 的表达[27]。OPG 也被称为 OC 生成抑制因子(OCIF),可竞争性拮抗 RANKL,从而抑制其分化[28]。研究证明骨碎补、蛇床子、补骨脂、续断、杜仲、淫羊藿等中药可以通过上调 OPG 的表达,从而抑制骨吸收。RANKL 信号通路中存在一个关键受体 G 蛋白偶联受体 48(GPR48),与 RANK 竞争性地结合 RANKL,通过抑制 OC 生成过程中 T 细胞核因子的表达和活性来减少 OC 的分化和吸收。研究发现,GPR48 携带的胞外域在 OP 小鼠模型中可以有效治疗由 RANKL 诱导的骨量丢失[29]。

4.3 同时作用于 OB 与 OC 信号通路 Notch 信号通路具有双向调控功能,是调节骨代谢平衡的主要途经,通过 Notch 受体(Notch1/2/3/4)和配体及细胞内效应器的相互融合影响。Notch 受体胞内结构域自细胞膜易位至细胞核,与免疫球蛋白 κJ 区的重组信号结合蛋白结合,激活编码抑制性转录因子 Hes/Hey 家族表达,活化后的 Notch1 受体促进 OB 的形成[30]。而 Notch2 与配体结合后能促进 OC 的生成[31]。研究表明,淫羊藿总黄酮能够上调 Smad4、Smad7 和 Notch1 等蛋白表达量[32]。这可能与淫羊藿总黄酮改善增龄性骨质疏松大鼠的骨密度和骨代谢状态有一定的关联。

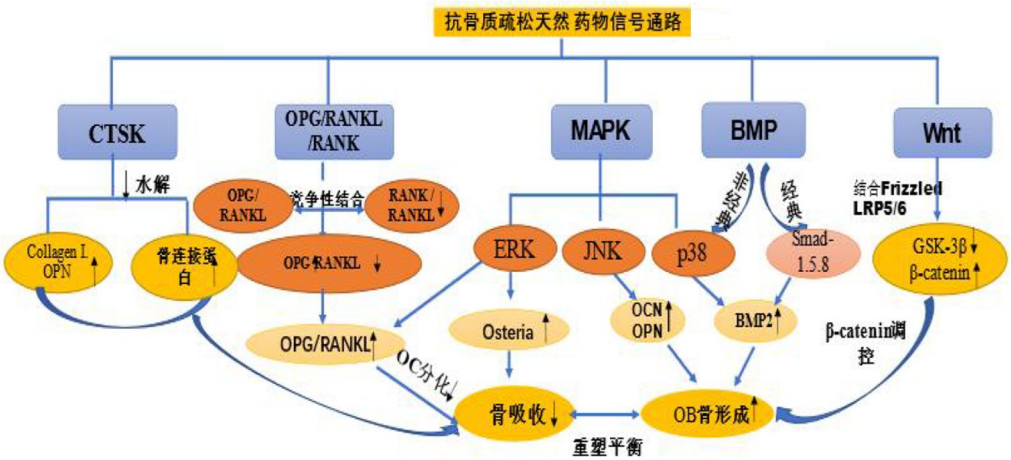

图 1　抗骨质疏松天然药物主要信号通路

4.4　调控细胞自噬作用　自噬在人体生理中起着多种作用,维持骨稳态,实现细胞及细胞器更新的进程。近年科学研究证实,自噬维持 OB 在应激条件下的生存能力是 OB 分化和矿化的重要调节因子,自噬途径的失调会导致骨质疏松,糖皮质激素 1 个月内可诱导 OB 自噬,随着时间延长自噬会受到抑制,熊果苷通过激活自噬促进地塞米松诱导的小鼠成骨细胞 MC3T3-E1 的分化与矿化[33]。也有研究表明糖皮质激素可通过上调细胞自噬来促进 OC 的增生与分化[34],而抑制自噬可显著减少 OC 的分化[35]。mTOR 是针对 OC 负性调节自噬水平的关键信号通道。糖皮质激素也可通过 P13K/Akt/mTOR 信号途径增强骨丢失中 OC 的自噬能力[36]。有研究发现,牛膝活性成分 β 蜕皮甾酮抑制 OC 自噬是通过调控 mTOR 信号通路而发挥抗骨质疏松作用的[37]。

4.5　调节激素水平　糖皮质激素可使甲状旁腺素(PTH)分泌增多,这是由于糖皮质激素可抑制小肠吸收钙和磷的能力,使肾脏尿钙排泄增加,导致继发性甲状旁腺功能亢进,PTH 结合 II 型 G 蛋白偶联受体(PTH1R)后启动 Wnt 信号通路促进骨形成,持续释放大量的 PTH 却会激活 NF-kB 并抑制骨形成。另一方面可通过抑制骨基质蛋白的合成,减少雌激素和睾酮的合成,干扰细胞骨架,使骨丢失增加,以上这些均可导致骨质疏松的形成。研究证明淫羊藿、女贞子能改善 GIOP 大鼠垂体-肾上腺轴和垂体-性腺轴的功能失调。女贞子抗骨质疏松有效成分多为萜类及黄酮类。二者配伍可能因内源性激素水平的影响,显著增加 GIOP 大鼠激素水平,骨密度也显著升高[38]。

4.6　抑制氧化应激水平　氧化应激是一种病理状态,意味着活性氧(ROS)在其消除减少的条件下过度产生,能够抑制 OB 分化从而促进细胞凋亡,促进破骨前体细胞的增殖与分化,ROS 在细胞传导及机体内环境稳定中具有重要作用,可加重 DNA 损伤,促进骨细胞衰老,研究证明在糖尿病性骨质疏松、类风湿性关节炎等骨病中均发现了 ROS 的过度表达[39]。氧化应激介导的 FoxO-β 连环蛋白-过氧化物酶增殖体活化受体(FoxO-β-catenin-PPARγ)信号通路对 BMSCs 分化具有重要作用,糖皮质激素促进氧化应激,抑制 Wnt/β-catenin 信号通路,促进脂肪生成因子的表达,上调 KLF 转录因子 15(KLF15)、CCAAT 增强子结合蛋白 α(C/EBPα)、脂肪细胞蛋白 2(aP2)等脂肪细胞生成相关蛋白的表达[40-41],使 BMSCs 分化的“天秤”向脂肪细胞倾斜,导致 OB 分化相对减少。研究发现,淫羊藿苷能够改善缺氧条件下 OB 生成减少的状况[42]。

5　小　　结

综上所述,目前天然药物抗 GIOP 的作用机制多从促进 OB 的增殖及分化、抑制 OC 活性和数量、维持骨吸收与骨形成的平衡、调节代谢与激素水平及抑制氧化应激等方面展开,这些骨代谢通路相互联系,如 BMP/Smads、OPG/RANKL/RANK 等通路,由于研究方法的限制,加上细胞内过程的复杂性,

天然药物抗 GIOP 的机制仍未完全揭示,未来也需要深入探索,更多未发现的靶点和信号通路将被阐明。同时,尽管经过了不懈的努力,取得了一定的进展,目前天然药物防治 GIOP 尚未形成统一明确的辨证分型及治疗规范,实验研究造模、给药途径、评价指标及方法等较为混乱,与现代实验规范仍存在一定差距,导致天然药物治疗无法客观化而未被推广。我国具有中医学和地理条件的优势,天然药物有着资源多、价格适宜、毒副作用小、适合长期服用等优点,诸多优势在防治 GIOP 方面具有较大的潜力探索有效而安全的个体化治疗方案是未来的发展方向,为临床应用及治疗骨质疏松的新药研发提供了理论依据。结合现代科学技术,未来天然药物对 OB 及 OC 功能的药效学、物质基础、作用靶点和信号通路等方面将有新的发展。这将为治疗骨质疏松症创造新的选择,其不仅能为临床治疗带来新的思路,还能更好地改善患者生活水平,提高生活质量。

参考文献

[1] 于琼,崔燎,吴铁. 三种丹参水提有效部位群对糖皮质激素性骨质疏松大鼠的影响[J]. 中国骨质疏松杂志,2012,18(8):695-699.

[2] 杨燕,刘仁慧,王秀娟. 中药治疗糖皮质激素性骨质疏松症的药理研究进展[J]. 北京中医药,2016,35(3):275-278.

[3] 胡俊桥,冷文飞. 中西医结合治疗原发性骨质疏松肝肾阴虚证临床研究[J]. 实用中医药杂志,2020,36(8):1017-1018.

[4] 张玉卓. 左归丸通过 FoxJ1 调控 BMP/Smad 通路抗骨质疏松的机制[D]. 广州:广州中医药大学,2020.

[5] 周倚墨,张建宁,单中书. 补骨脂提取物干预骨质疏松模型大鼠骨密度及骨生物力学的变化[J]. 中国组织工程研究,2020,24(2):165-170.

[6] CANALIS E,MAZZIOTTI G,GIUSTINA A,et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis:Pathophysiology and therapy[J]. Osteoporos Int,2007,18(10):1319-1328.

[7] CANALIS E. Mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. Curr Opin Rheumatol,2003,15(4):454-457.

[8] PEREIRA R M,DELANY A M,CANALIS E. Cortisol inhibits the differentiation and apoptosis of osteoblasts in culture[J]. Bone,2001,28(5):484-490.

[9] 肖亚平,曾杰,焦琳娜,等. 补肾中药对骨质疏松症的治疗及其信号通路调节作用的研究进展[J]. 中国中药杂志,2018,43(1):21-30.

[10] GHOSH-CHOUDHURY N,ABBOUD S L,NISHIMURA R,et al. Requirement of BMP-2-induced phosphatidylinositol 3-kinase and Akt serine/threonine kinase in osteoblast differentiation and Smad-dependent BMP-2 gene transcription[J]. J Biol Chem,2002,277(36):33361-33368.

[11] 孙雨晴. 基于 BMP2/Smad1/Runx2/Osterix 通路探讨健骨颗粒氯仿萃取部位对体外成骨细胞分化的影响[D]. 福州:福建中医药大学,2018.

[12] HUANG D,HOU X,ZHANG D,et al. Two novel polysaccharides from rhizomes of cibotium barometz promote bone formation via activating the BMP2/SMAD1 signaling pathway in MC3T3-E1 cells[J]. Carbohydr Polym,2020,231:115732.

[13] 李晋玉,赵学千,孙旗,等. 骨碎补总黄酮的实验及临床研究概况[J]. 中国骨质疏松杂志,2018,24(10):1357-1364.

[14] HSIEH T P,SHEU S Y,SUN J S,et al. Icariin isolated from epimedium pubescens regulates osteoblasts anabolism through BMP-2,SMAD4,and Cbfa1 expression[J]. Phytomedicine,2010,17(6):414-423.

[15] FISCHER J,AULMANN A,DEXHEIMER V,et al. Intermittent PTHrP(1-34) exposure augments chondrogenesis and reduces hypertrophy of mesenchymal stromal cells[J]. Stem Cells Dev,2014,23(20):2513-2523.

[16] LEI S S,SU J,ZHANG Y,et al. Benefits and mechanisms of polysaccharides from Chinese medicinal herbs for anti-osteoporosis therapy:A review[J]. Int J Biol Macromol,2021,193(Pt B):1996-2005.

[17] GLASS D A,2ND,BIALEK P,AHN J D,et al. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation[J]. Dev Cell,2005,8(5):751-764.

[18] LIU F,KOHLMEIER S,WANG C Y. Wnt signaling and skeletal development[J]. Cell Signal,2008,20(6):999-1009.

[19] ANASTASILAKIS A D,POLYZOS S A,AVRAMIDIS A,et al. The effect of teriparatide on serum Dickkopf-1 levels in postmenopausal women with established osteoporosis[J]. Clin Endocrinol (Oxf),2010,72(6):752-757.

[20] 杨凤雪,杨冬珍,周建萍,等. 应力刺激下 ERK1/2 信号通路对成牙骨质细胞 OPG/RANKL 表达的影响[J]. 解放军医学杂志,2014,39(12):941-945.

[21] HU Y,CHAN E,WANG S X,et al. Activation of p38 mitogen-activated protein kinase is required for osteoblast differentiation[J]. Endocrinology,2003,144(5):2068-2074.

[22] MATSUGUCHI T,CHIBA N,BANDOW K,et al. JNK activity is essential for Atf4 expression and late-stage osteoblast differentiation[J]. J Bone Miner Res,2009,24(3):398-410.

[23] 汪甜,杨丽,张荣华. 柚皮苷在促大鼠骨髓间充质干细胞骨向分化过程中对 MAPK 信号通路的影响[J]. 中国病理生理杂志,2012,28(5):769-776.

[24] HEMMINGS B A,RESTUCCIA D F. PI3K-PKB/Akt pathway[J].

Cold Spring Harb Perspect Biol,2012,4(9):a011189.

[25] 李志英,刘保国,李显平. 仙灵骨松胶囊防治糖皮质激素诱发骨质疏松症的临床观察[J]. 中医杂志,2006(8):596-598.

[26] 李应福,李宁,谢兴文. OPG/RANK/RANKL 信号轴与原发性骨质疏松关系的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2016,22(1):115-119.

[27] MOON S H,CHOI S W,KIM S H. In vitro anti-osteoclastogenic activity of p38 inhibitor doramapimod via inhibiting migration of pre-osteoclasts and NFATc1 activity[J]. J Pharmacol Sci,2015,129(3):135-142.

[28] BOYCE B F,XING L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling[J]. Arch Biochem Biophys,2008,473(2):139-146.

[29] LUO J,YANG Z,MA Y,et al. LGR4 is a receptor for RANKL and negatively regulates osteoclast differentiation and bone resorption[J]. Nat Med,2016,22(5):539-546.

[30] CARREIRA A C,LOJUDICE F H,HALCSIK E,et al. Bone morphogenetic proteins: Facts, challenges, and future perspectives[J]. J Dent Res,2014,93(4):335-345.

[31] FUKUSHIMA H,NAKAO A,OKAMOTO F,et al. The association of Notch2 and NF-kappaB accelerates RANKL-induced osteoclastogenesis[J]. Mol Cell Biol,2008,28(20):6402-6412.

[32] 汪小飞,李晶晶. 淫羊藿总黄酮对老年骨质疏松大鼠 Notch 和 Smads 通路蛋白表达的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志,2019,27(2):1-5.

[33] ZHANG Y,LI M,LIU Z,et al. Arbutin ameliorates glucocorticoid-induced osteoporosis through activating autophagy in osteoblasts[J]. Exp Biol Med (Maywood),2021,246(14):1650-1659.

[34] SHI J,WANG L,ZHANG H,et al. Glucocorticoids: Dose-related effects on osteoclast formation and function via reactive oxygen species and autophagy[J]. Bone,2015,79:222-232.

[35] XIU Y,XU H,ZHAO C,et al. Chloroquine reduces osteoclastogenesis in murine osteoporosis by preventing TRAF3 degradation[J]. J Clin Invest,2014,124(1):297-310.

[36] FU L,WU W,SUN X,et al. Glucocorticoids enhanced osteoclast autophagy through the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway[J]. Calcif Tissue Int,2020,107(1):60-71.

[37] 戴薇薇,邢秋娟,金国琴,等. 糖皮质激素诱导破骨细胞产生自噬及 β-蜕皮甾酮的保护作用[J]. 中药药理与临床,2012,28(6):29-32.

[38] 康学,周琦,李崭,等. 淫羊藿-女贞子对 GIOP 大鼠骨密度和激素水平的相关性分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(23):250-253.

[39] 程韶,舒冰,赵永见,等. 氧化应激对骨重建的影响[J]. 中国骨质疏松杂志,2019,25(10):1478-1482.

[40] SEOK J W,KIM D,YOON B K,et al. Dexras1 plays a pivotal role in maintaining the equilibrium between adipogenesis and osteogenesis[J]. Metabolism,2020,108:154250.

[41] 甘东浩,陈德强,谭国庆,等. 从信号交联角度探讨骨髓脂肪化在原发性骨质疏松中的作用机制[J]. 中国骨质疏松杂志,2019,25(8):1176-1180.

[42] 肖强兵,曾俊华,李浩,等. 淫羊藿甙对缺氧所致成骨细胞凋亡的保护作用[J]. 中国中医骨伤科杂志,2010,18(4):8-9.

(收稿日期:2023-12-03)

[编辑:韩晗]

(上接第 147 页)

[24] 赵成广,杨永昌,吴玉斌,等. 槐杞黄颗粒辅助治疗儿童原发性肾病综合征前后 T 调节细胞及白细胞介素-10 的变化[J]. 实用儿科临床杂志,2011,26(11):859-861,867.

[25] 唐学兵,赵波,黄高贵,等. 槐杞黄颗粒对儿童原发性肾病综合征免疫功能的影响[J]. 云南中医中药杂志,2011,32(11):29.

[26] 张波,倪宁,吴玉斌. 原发性肾病综合征患儿槐杞黄颗粒治疗前后血清细胞因子变化的研究[J]. 中国实用儿科杂志,2010,25(1):33-36.

[27] 赵波,唐学兵,李红云,等. 槐杞黄颗粒联合强的松治疗儿童原发性肾病综合征 21 例疗效观察[J]. 云南中医中药杂志,2009,30(11):40-41.

[28] 曲芳萱,边义莹,于洋,等. 枸杞多糖通过 TLR4/Myd88 通路抑制糖尿病肾病大鼠炎症反应[J]. 解剖科学进展,2020,26(4):378-382.

[29] 彭静. 黄精皂苷对糖尿病肾病大鼠肾损伤的保护作用及 Wnt/β-catenin 信号通路的影响[J]. 中成药,2019,41(10):2518-2521.

[30] 冯益真,李颖,潘恒明,等. 还尔金防治支气管哮喘患儿反复呼吸道感染的临床研究[J]. 中华哮喘杂志:电子版,2009,3(2):126-128.

[31] 陆慧瑜,张巧玲,蒋小云,等. 槐杞黄对 IgA 肾病大鼠蛋白尿及肾组织 nephrin 及 podocin 的影响[J]. 中华妇幼临床医学杂志,2009,5(5):458-465.

[32] 周杜鹃,吴小川,王复娟,等. 槐杞黄对紫癜性肾炎患儿 Thl7/Treg 细胞免疫失衡的调节作用[J]. 中华实用儿科临床杂志,2013,18(5):352-356.

[33] WU HM,TANG JL,CAO L,et al. Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev,2012,2012(4):CD003964.

[34] 崔洁媛,刘丽丽,张宏文. 儿童肾病综合征不同疾病状态血清特种蛋白的检测及临床意义[J]. 中国生育健康杂志,2018,29(3):245-247.

(收稿日期:2023-11-26)

[编辑:韩晗]