

贾铭杰, 骆嘉原, 蒋士龙, 等. 植物活性成分抗骨质疏松症的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(16): 400–412. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021070228

JIA Mingjie, LUO Jiayuan, JIANG Shilong, et al. Research Progress of Plant Active Compounds in Anti Osteoporosis[J]. Science and Technology of Food Industry, 2022, 43(16): 400–412. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021070228

· 专题综述 ·

植物活性成分抗骨质疏松症的研究进展

贾铭杰¹, 骆嘉原¹, 蒋士龙², 包怡红^{1,*}

(1. 东北林业大学, 黑龙江哈尔滨 150040;

2. 黑龙江飞鹤乳业有限公司, 北京 100015)

摘要:骨质疏松症是一种以骨量减少、骨质量下降和骨微结构退化为特征的全身性骨病, 其成因是破骨细胞活性大于成骨细胞, 导致骨吸收大于骨形成。目前治疗骨质疏松的方法主要是通过补钙或药物治疗, 但会伴有吸收差、效果不明显、副作用大等缺点。而植物天然活性成分具有来源广泛、结构丰富、不良反应少等特点, 可以作为预防和治疗骨质疏松的新方法。本文综述了骨质疏松症和植物活性成分的抗骨质疏松作用, 通过分析相关信号通路、转录因子、蛋白表达等方面的研究, 阐述了植物活性成分的抗骨质疏松机制以及相关临床研究。在此基础上, 介绍了药食同源植物的抗骨质疏松产品, 旨在为开发新的药物和功能食品提供理论支持。

关键词:骨质疏松, 植物天然成分, 作用机制, 药食同源

中图分类号: TS201

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2022)16-0400-13

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2021070228



本文网刊:

Research Progress of Plant Active Compounds in Anti Osteoporosis

JIA Mingjie¹, LUO Jiayuan¹, JIANG Shilong², BAO Yihong^{1,*}

(1. Northeast Forestry University, Harbin 150040, China;

2. Heilongjiang Feihe Dairy Company Limited, Beijing 100015, China)

Abstract: Osteoporosis is a systemic bone disease characterized by decreased bone mass, osteopenia, and bone microstructure degradation. The cause is that the activity of osteoclasts is greater than that of osteoblasts, resulting in bone resorption greater than bone formation. The current method of treating osteoporosis is mainly through calcium supplementation or drug treatment, but it would be accompanied by disadvantages such as poor absorption, insignificant effect, and large side effects. Plant natural active ingredients have the characteristics of wide sources, abundant structure and less adverse reactions. They could be used as new methods to prevent and treat osteoporosis. This article summarizes the anti-osteoporosis effects of osteoporosis and plant active ingredients. Through the analysis of related signal pathways, transcription factors, protein expression and other aspects, the anti-osteoporosis mechanism of plant active ingredients and related clinical research are described. On this basis, the anti-osteoporosis products of medicinal and edible plants are introduced, aiming to provide theoretical support for the development of new drugs and functional foods.

Key words: osteoporosis; plant natural ingredients; mechanism of action; homology of medicine and food

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是一种常见的骨骼疾病, 骨质疏松症的原因非常复杂, 其与衰老、内分泌紊乱、钙吸收不良以及免疫、营养和遗传因素密切相关^[1]。其特征是骨量低、骨组织微结构退化, 骨脆化导致骨折风险升高, 从而引起致残率、致死率风险升高, 尤其是对老年人和绝经后妇女影响最大^[2]。

骨质疏松主要分为两类^[3]: 第一类为绝经后骨质疏松症(I型骨质疏松症), 绝经后妇女因体内雌激素水平下降, 导致大量钙流失, 从而导致I型骨质疏松, 大约50%的绝经后女性都患有不同程度的骨质疏松^[4]。第二类为老年骨质疏松症(II型骨质疏松症), 是由衰老导致缺乏钙或甲状旁腺活性增加所引起的。据全

收稿日期: 2021-07-20

基金项目: 黑龙江省“百千万”工程科技重大专项(2020ZX07B01-3)。

作者简介: 贾铭杰(1997-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 森林植物资源利用, E-mail: jmj062626@163.com。

* 通信作者: 包怡红(1970-), 女, 博士, 教授, 研究方向: 森林食品资源开发利用, E-mail: baoyihong@163.com。

球健康大数据分析, 50 岁以上的人群中, 男性约有 20% 几率患有骨质疏松性骨折, 而女性患病率高达 30%^[5]。

我国是骨质疏松高发国家, 并且随着世界老龄化进程加快, 如何防治骨质疏松成为了全世界亟待解决的问题^[6]。自 21 世纪至今, 已经开发了多种药物和方法用来治疗骨质疏松, 主要有物理学疗法、运动疗法、药物疗法等^[7]。其中, 药物疗法包括服用钙制剂、维生素、甲状旁腺激素、雌激素类药物、选择性雌激素受体调节剂如雷洛昔芬、降钙素、双磷酸盐类、抗体药物、组织蛋白酶 K 抑制剂、双重作用机制药物如锍盐、c-Src 激酶抑制剂如赛拉替尼等^[8]。这些药物在治疗骨质疏松方面都有一定的效果, 但是在发挥作用的同时都会有一定的缺点^[9]。大多数药物都可减少骨的丢失^[10], 但不能恢复丢失的骨密度和骨强度。因此, 能刺激新骨形成、达到骨吸收和骨形成重新平衡的治疗方法成为新的研究热点。

近年来, 包括中药在内的食物疗法防治骨质疏松症开始引起人们的关注, 与传统化学合成药物相比, 有着几千年用药经验的中药以不良反应较少, 长期使用效果更明显等特点而得到认可^[11]。植物活性成分已经被证明是预防骨质疏松新方法的潜在来源^[12], 例如多糖、黄酮等活性物质, 这些活性物质通过调节骨特异性基质蛋白、转录因子、信号通路、靶点、OPG/RANKL 系统发挥作用, 通过自身特性治疗骨质疏松症^[13], 可以最大程度的减少副作用的产生。黄精、杜仲、巴戟天、淫羊藿等植物的提取物都有试验证明可用于防治骨质疏松的理论基础, 具有诱导成骨细胞分化、预防破骨细胞形成等功能^[14]。因此, 开发天然产物, 寻找更安全高效的方法具有重要意义^[15]。世界各国也开始在功能性食品领域展开相关研究和开发, 我国在药食同源方面拥有悠久的历史和丰富的实践经验, 药食同源的植物具有多种安全高效实用的活性成分, 并且可以在人们饮食的同时防治疾病, 达到“药膳食疗”的效果^[16]。本文综述了近年来具有抗

骨质疏松作用的植物来源活性成分的研究进展及其作用机制, 为开发具有抗骨质疏松效果的功能食品提供新思路。

1 骨质疏松症成因及其防治机制

1.1 骨质疏松症形成的原因

骨骼是一种不断形成和生长的组织, “重塑”过程是骨组织不断更新和替换的过程, 其中有两个明显的阶段: 骨形成(Bone formation)和骨吸收(Bone resorption)^[17]。两种特殊的细胞即成骨细胞(Osteoblast)和破骨细胞(Osteoclast)参与骨重塑。在骨形成过程中, 成骨细胞将新的组织填满骨腔; 在骨吸收过程中, 破骨细胞溶解骨组织。在正常和健康的情况下, 骨吸收和骨形成是动态平衡的, 旧的组织不断被新的组织取代。但在骨吸收速度快于骨形成速度的不平衡状态下, 骨组织会流失, 导致骨质疏松症的发生^[18]。

1.2 骨骼健康指标

由于骨骼是钙在人体内最主要的贮存机构, 钙对骨骼健康至关重要。当体内钙含量降低时, 一系列生理反应(如诱导甲状旁腺激素触发骨钙释放、增加肠钙吸收和增加肾钙重吸收)将启动进而维持钙分子体内平衡^[19]。通过测定血清和尿液中的钙水平来判断体内矿物质水平, 并可以用做临床试验。在骨重建阶段, 也可以通过测定骨密度(Bone Mineral Density, BMD)、骨微结构和生化指标等作为治疗评估方法和骨骼健康评价^[20]。骨密度是世界公认的衡量骨强度的主要指标, 而骨微结构是衡量骨质量的主要指标, 如测定骨小梁数目、之间的距离^[21]。骨组织的细胞结构也作为生物标志物被用做骨转换和骨丢失的测定和监测指标, 根据血液或尿液中的测定结果可以判断成骨细胞或破骨细胞的生长状态, 继而进行骨重塑的评估^[22]。通常在进行 1~3 个月的治疗后, 就可以监测到生化指标的变化, 其中最为关键的指标就是成骨细胞或破骨细胞分泌的酶或者蛋白质^[23]。

根据生物标志物反映骨重塑的阶段不同, 可将其分为骨形成标志物和骨吸收标志物(表 1)。

表 1 常用的骨转换标志物
Table 1 Commonly used markers of bone turnover

骨形成标志物	文献	骨吸收标志物	文献
总碱性磷酸酶(ALP)	[22]	抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)	[22]
骨钙蛋白(Osteocalcin)	[22]	I型胶原的碳末端肽(CTXI)	[22]
I 型前胶原碳末端延伸肽(P1CP)	[23]	核因子κB配体的受体激活剂(RANKL)	[22]
I 型前胶原氮末端延伸肽(P1NP)	[23]	骨保护素(OPG)	[22]
骨特异性碱性磷酸酶(B-ALP)	[23]	活性氧物种(ROS)	[22]
—		脱氧吡啶啉(D-Pry)	[23]
—		I型胶原的氮末端肽(NTXI)	[23]
—		骨桥蛋白(OPN)	[23]
—		组织蛋白酶K(CTSK)	[23]
—		羧脯氨酸(HYP)	[23]
—		吡啶啉(Pry)	[23]
—		脱氧吡啶啉(D-Pry)	[23]

1.3 骨质疏松症的防治机制

1.3.1 雌激素受体机制 在中医药理中,活血化瘀类、补益类、清热类中药均富含植物雌激素,而植物雌激素在骨质疏松病理机制、细胞生理活性中发挥重要作用^[24]。王浩等^[25]研究表明,植物雌激素可以发挥与雌激素类似功能,一方面能够与骨表面受体结合,促进成骨细胞增殖分化,同时抑制破骨细胞的活性,使骨吸收弱于骨形成;另一方面,植物雌激素还可以刺激成骨细胞分泌骨保护素,可与 RANK 竞争性结合 RANKL,减弱破骨细胞分化,使其发生凋亡^[26]。

1.3.2 骨代谢相关细胞因子机制 体内雌激素水平低下时,一些与骨代谢相关的细胞因子释放有所增加,加速了骨吸收。例如白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)会增加,而经过植物天然成分治疗,细胞因子含量会被降低,并会抑制其骨吸收过程。此外,植物活性成分还可以促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化而抑制其向成脂细胞方向分化^[27]。

1.3.3 氧化应激机制 研究发现,自由基与人类多种疾病的产生都有密切关系。自由基的过量生成,会导致体内活性氧 ROS 与抗氧化之间的不平衡即氧化应激。郁桦等^[28]研究发现氧化应激是引发骨质疏松的重要机制之一,而 ROS 能促进破骨细胞分化同时抑制骨吸收,实验表明大豆异黄酮和牛初乳复合制剂(SIBC)能够清除 ROS,从而达到缓解骨质疏松的目的。邱俊杰等^[29]研究发现,植物活性成分例如白藜芦醇,可以通过激活 SIRT-1 通路促进成骨分化,还可以通过抑制 p66shc 磷酸化从而抑制成骨细胞凋亡,进而减少骨丢失,起到治疗骨质疏松的作用。

1.3.4 调节信号通路机制 近年来,研究发现 Wnt/ β -catenin 信号通路与成骨细胞增殖分化密切相关,此通路围绕低密度脂蛋白相关蛋白 5(LRP5)和 β -连环蛋白两个关键信号因子进行调控。LRP5 主要负责调节骨量,而 β -连环蛋白决定通路的开闭,植物活性成分可以抑制 Wnt 信号通路的抑制剂 DKK1 的表达,使 LRP5 和 β -连环蛋白表达增加,改善骨质疏松症^[30-32]。

2 天然植物成分抗骨质疏松症的作用机制

植物是具有广泛生物活性的医药产品的重要来源,据统计近一半的药物来源于植物天然成分,其中多糖类、黄酮类、异黄酮类、多酚类等物质都具有预防治疗骨质疏松的潜力,本文中归纳总结了具有潜在治疗效果的植物,其化合物可以用做骨保护剂,如表 2 所示。

2.1 多糖类

多糖是植物中最主要的活性成分之一,目前研究发现多糖的主要功能有:降血糖、降血脂、抗病毒、抗炎、抗骨质疏松等功效^[31],且具有非常广阔的应用前景。大量研究表明,多糖可以通过提高 1,25-二羟基维生素 D₃ 浓度,使钙在骨中沉淀;还可以提

高成骨基因的表达量,通过调节细胞因子、信号通路等方式达到骨密度增加,缓解骨质疏松症状^[32]。

2.1.1 淫羊藿多糖 淫羊藿多糖(*Epimedium polysaccharide*, EPS)是淫羊藿中的主要活性物质,通过调节蛋白表达、雌激素靶点等机制达到治疗骨质疏松症的效果。Zheng 等^[33]采用 25 和 100 $\mu\text{g/mL}$ EPS 预处理成骨细胞后,使地塞米松处理的成骨细胞增殖,碱性磷酸酶活性和钙含量的增加进一步证实了早期和晚期 EPS 预处理对成骨细胞分化的影响。同时, EPS 预处理提高了 Caspase-3 和 Bax 表达的增加, Bcl-2 表达的减少以及 PI3K、Akt 和 mTOR 蛋白的磷酸化,此外, LRP-5、 β -连环蛋白、Runx2 和 Osx 的蛋白表达也在显著上调。Xu 等^[34]研究发现,淫羊藿可通过直接调节雌激素相关的 11 个靶点和一组 5 个雌激素相关途径的靶蛋白发挥抗骨质疏松作用。在徐浩军^[35]的研究中,采用以淫羊藿为主药的温肾强骨丸对骨质疏松患者进行临床治疗。经过 6 个月的治疗,在提升患者骨密度方面疗效明显,骨折发生率降低。

2.1.2 巴戟天多糖 巴戟天具有补肾阳、强筋骨之功效。巴戟天多糖(*Morinda officinalis polysaccharide*, MOP)作为巴戟天的主要活性成分,研究人员发现 MOP 可以提高骨矿物质含量和生物力学强度,改善骨小梁微结构,促进成骨分化,还能够降低雌激素治疗所带来的副作用^[36]。刘汝银等^[37]对小鼠机体血清中的 5-羟色胺(5-HT)进行测定,发现 MOP 提高了机体 5-HT、血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)水平,促进了骨细胞增殖。还能够增加双磷酸盐的重要组成物质血清 P 的含量,显著抑制破骨细胞的生成,减缓了小鼠骨质疏松症状。刘亦恒等^[38]证明巴戟天多糖通过提高骨钙素含量增加了大鼠的 BMD 和骨矿物质含量(Bone Mineral Content, BMC),通过提高 1,25-二羟基维生素 D₃ 浓度,使钙在骨中沉淀,具有降低骨吸收的作用。综上, MOP 通过促进成骨分化、加速钙沉淀等机制发挥抗骨质疏松作用。

2.1.3 牛膝多糖 牛膝可用于治疗腰膝酸软,具有活血化瘀的功效。郎小琴等^[39]发现灌胃牛膝多糖(*Achyranthes bidentata polysaccharides*, ABP)的去势大鼠血钙和骨密度值明显升高,90 d 后骨代谢通路和生物力学变化,证实了 ABP 对骨质疏松大鼠 OPG/RANK/RANKL 通路表达和血清骨代谢标志物水平均有影响,并且 ABP 较大程度的提高了大鼠椎体和双侧股骨最大应力,且成剂量依赖型。Lin 等^[40]发现 ABP 可以显著促进 MC3T3-E1 细胞增殖、分化和矿化,使成骨基因 Runx2、Ost 的 mRNA 表达量都有所提高。Runx2、Ost 可以调节骨桥蛋白(Osteopontin, OPN)、唾液蛋白和骨钙素的表达,从而促进骨形成的发生。ABP 和 MOP 都可以使成骨基因分化表达,与此同时, ABP 还可以提高 RANKL 信号通路的

表 2 潜在治疗骨质疏松的天然植物成分
Table 2 Potential natural plant ingredients for the treatment of osteoporosis

序号	活性成分类别	植物中文名称 (拉丁名称)	作用机制	文献
1	多糖	淫羊藿 (<i>Epimedium koreanum</i> Nakai)	提高LRP-5、 β -连环蛋白、Runx2和Osx的蛋白表达	[33–35]
		巴戟天 (<i>Morinda officinalis</i> How)	提高1,25-二羟基维生素D ₃ 浓度,使钙在骨中沉淀	[36–38]
		牛膝 (<i>Achyranthes bidentata</i> Blume)	使成骨基因Runx2、Ost的mRNA表达量都有所提高	[39–40]
		肉苁蓉 (<i>Cistanche deserticola</i> Ma)	上调了p-GSK-3 β ,下调了p- β -连环蛋白,降低IL-6和TNF- α	[41–42]
		防风 (<i>Saposhnikovia divaricata</i> (Trucz.) Schischk.)	通过提高NO、NOS水平和TGF- β 1	[43–44]
		黄芪(<i>Astragalus mongholicus</i> Bunge)	通过破骨细胞生成和预防炎症	[45–48]
		黄精 (<i>Polygonatum sibiricum</i> Delar. ex Redoute)	通过信号调节激酶(ERK)/糖原合酶3 β (GSK-3 β)/ β -连环蛋白信号通路促进成骨细胞分化和矿化	[49–53]
		枸杞 (<i>Lycium chinense</i> Miller)	提高血清中NO水平,使成骨细胞凋亡率降低。	[54–58]
		桑白皮 (<i>Morus alba</i> L.)	抑制TRAF6基因的表达,能上调Runx2、I型胶原的表达,并增加OPG/RANKL比值	[59–62]
		大豆 (<i>Glycine max</i> (Linn.) Merr.)	调节细胞内OPG/RANKL/RANK信号通路,抑制破骨细胞刺激因子M-CSF活性	[63–66]
2	黄酮	杜仲 (<i>Eucommia ulmoides</i> Oliver)	通过Shp2激活Erk1/2实现促进成骨细胞增殖分化	[67–70]
3	葛根素	葛根 (<i>Pueraria lobata</i>)	通过抑制TRAF6和NADPH氧化酶1(NOX1)的表达	[71–73]
4	蒿本内酯	当归 (<i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels)	抑制核因子 κ B受体激活剂配体诱导的OC形成和激活	[74–80]
		川芎 (<i>Ligusticum chuanxiong</i> Hort)	下调核因子受体激活剂(NF)- κ 配体诱导的NF- κ B信号激活	[74–80]
		补骨脂 (<i>Psoralea corylifolia</i> Linn.)	显著地消除了p38, ERK, JNK的磷酸化,降低RANKL诱导的NF- κ B/p65磷酸化和I- κ B降解	[81–83]
5	香豆素/单萜	蛇床子 (<i>Cnidium monnieri</i> (L.) Cuss.)	可以促进成骨细胞成熟矿化,同时可激活BMP-2信号通路促进骨形成	[84–88]
6	萜类	白术 (<i>Atractylodes macrocephala</i> Koidz.)	抑制RANKL诱导的转录因子(包括NF- κ B、c-Fos和活化T细胞胞质1(NFATc1)的核因子)的顺序激活来抑制破骨细胞分化	[89–90]
7	酚酸类	丹参 (<i>Salvia miltiorrhiza</i> Bge.)	上调骨质疏松大鼠体内BMP-2和BMP-7mRNA的表达,并能促进人骨髓间充质干细胞的表达	[91–94]
8	白藜芦醇	虎杖 (<i>Reynoutria japonica</i> Houtt.)	通过减轻氧化应激和炎症、抑制PPAR γ 信号和恢复Wnt/ β -连环蛋白和IGF-1信号	[95–96]

表达来强化骨骼。

2.1.4 肉苁蓉多糖 肉苁蓉被誉为“沙漠人参”,是我国传统的中药材,具有抗衰老、调整内分泌等作用。肉苁蓉多糖(Polysaccharides of *Cistanche deserticola*, CDPS)主要通过激活信号通路、提高蛋白表达缓解骨质疏松症。经研究, Wang 等^[41]发现 CDPS 对自发老年性骨质疏松模型(SAMP6)小鼠的治疗作用主要是通过激活 Wnt/ β -连通蛋白信号通路实现的。骨形成和骨重塑过程主要是以骨形态发生蛋白-2(Bone Morphogenetic Protein-2, BMP-2)和 OPN 的表达增加为特征,而肉苁蓉多糖中的转化因子和原生细胞增加了 BMP-2 和 OPN 的表达,增加骨矿化,同时显著

上调了 p-GSK-3 β ,下调了 p- β -连环蛋白。毕萃萃等^[42]认为 CDPS 可以通过降低成骨细胞和破骨细胞中 TNF- α 和白细胞介素-1 β (IL-1 β)的表达,促进蛋白质合成,并通过提高血磷血钙沉淀导致骨小梁数目增加。

2.1.5 防风多糖 防风是一种多年生草本植物,防风多糖(*Saposhnikovia divaricata* polysaccharide, SPS)具有抗肿瘤、抗氧化等功效。其可通过提高雌激素水平并激活相关受体改善骨质疏松症。临床表明,骨质疏松患者的雌激素水平降低导致机体失去了对免疫调节因子的控制,从而使成骨细胞对 VitD 的转录活性降低,最终导致骨质疏松的发生。

徐俊^[43]和李高峰等^[44]探讨了SPS对于骨质疏松大鼠的治疗效果,发现在给予防风多糖后,大鼠对于性激素敏感性增强,通过提高NO、一氧化氮合酶(NOS)水平和TGF- β 1,达到抑制破骨细胞形成和促进成骨细胞分化的目的,并且降低免疫调节因子TNF- α 和IL-6,抑制去势大鼠骨吸收趋势,达到治疗效果。

2.1.6 黄芪多糖 黄芪为豆科植物黄芪的干燥根,具有提高机体免疫力、抗氧化等特点。在张小钰等^[45]的研究中,使用黄芪多糖(*Astragalus polysaccharide*, APS)治疗骨质疏松大鼠12周,发现血清中骨钙素水平、雌二醇(E₂)水平、骨小梁数目(TB·N)和骨小梁厚度(Tb·Th)显著增高,改善大鼠BMD和骨微结构。并证明APS通过BMP-2/Samd信号通路治疗骨质疏松症。薛志远^[46]证明APS通过调节骨转换过程,抑制子宫萎缩,达到抗骨质疏松作用。Liu等^[47]发现APS可能通过破骨细胞生成和预防炎症来改善骨质疏松症。进一步分析表明,APS通过改变肠道菌群结构来改善骨质疏松。在林汉明^[48]的研究中,采用黄芪为主药的补益肝肾疗法治疗骨质疏松患者,12周后,患者骨量得到了有效维持,但骨密度值改善不明显。此外,患者行走、站立所需时间相对于治疗前有所减少,证明其对于治疗骨质疏松患者有一定成效。综上,APS可通过BMP-2/Samd信号通路、抗炎和改善肠道菌群的方式来治疗骨质疏松症,并且可以改善骨微结构。

2.1.7 黄精多糖 黄精具有补气、健脾、益肾的特点。黄精多糖(*Polygonatum sibiricum polysaccharides*, PSP)作为黄精的一种主要活性成分,具有降糖降脂降压、抗炎抑菌、抗骨质疏松等多种功效。而抗骨质疏松功能主要通过蛋白的积累表达和信号调控来实现。Du等^[49]研究表明,PSP可以通过 β -连环蛋白的核积累增加,导致成骨细胞相关基因的高表达,最终促进小鼠骨髓间充质干细胞的成骨分化。Cui等^[50]认为PSP通过信号调节激酶(ERK)/糖原合酶3 β (GSK-3 β)/ β -连环蛋白信号通路促进成骨细胞分化和矿化。Han等^[51]证明PSP可以通过增加BMP和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)来抑制去卵巢大鼠的骨丢失和预防骨质疏松症。叶松庆等^[52]发现PSP提高大鼠胫骨中G蛋白偶联受体48(GPR48)的表达量,并可以通过cAMP-PKA-CREB信号通路以及下游因子对骨代谢起到调控作用,改善骨质疏松症。张磊等^[53]进行实时荧光定量PCR试验,表明PSP能够提高Runx2、colla1、骨钙素的表达并且降低CTSK、ACP5的表达。

2.1.8 枸杞多糖 枸杞是茄科、枸杞属植物,主要分布在我国宁夏等地。枸杞多糖(*Lycium barbarum polysaccharide*, LBP)作为枸杞的主要活性成分具有抗肿瘤、免疫调节、抗衰老、抗骨质疏松等功效。邓佩佩等^[54]认为LBP能够通过提高血清中NO水平

达到改善骨质疏松症的目的。钟诚等^[55]证明LBP可以抑制破骨细胞活性,降低骨转化率,加强骨形成。在Jing等^[56]的研究中,使用LBP处理棕榈酸(PA)诱导MC3T3-E1细胞后,凋亡率下降,证明枸杞多糖通过miR-200b-3p/Chrd11/PPAR γ 轴抑制PA诱导的成骨细胞凋亡,证明了枸杞多糖对肥胖诱导的骨质疏松症有一定的保护作用。

2.2 黄酮类

黄酮类化合物广泛存在于自然界中,具有多种生理活性和药理作用。近年来,对黄酮类化合物在抗骨质疏松方面的研究也得到了重视,研究表明黄酮类化合物可以通过抑制破骨细胞刺激因子活性、提高血清雌二醇水平,改善骨微环境来缓解骨质疏松症^[57]。与多糖不同,黄酮还可以通过降低蛋白质FNDC1的表达改善骨质疏松症,FNDC1能抑制关键激酶Akt,导致细胞自噬活性增强,促进自噬体的形成,最终达到治疗绝经后骨质疏松症的效果^[58]。

2.2.1 桑白皮总黄酮 桑白皮是桑科植物的干燥根皮,富含黄酮类物质,具有抗炎、抗癌、抗骨质疏松等多种药理活性。邢菊玲^[59]、王慧娟等^[60]在研究中认为桑白皮黄酮(Cortex Moriflavonoids, FCM)提高Runx2、降低PPAR- γ mRNA和蛋白的表达,并通过RANKL/RANK信号通路调控TRAF6、NFATc1继而导致破骨细胞标志性基因TRAP、CTSK的下调。Liu等^[61]推测FCM通过调节甲状腺激素和1,25(OH)₂D₃水平来改善钙稳态,并通过调节糖尿病大鼠的AGEs/RAGE/Nox4/NF- κ B信号来消除氧化应激,从而发挥骨保护活性。在Wang等^[62]研究中,FCM能提高I型胶原的表达,增加OPG/RANKL比值,逆转泼尼松引起的斑马鱼骨丢失。综上,FCM和MOP都可以提高体内1,25(OH)₂D₃水平,其中FCM还能抑制破骨基因表达,从而改善骨质疏松症。

2.2.2 大豆异黄酮 大豆异黄酮(Soy isoflavone, SI)是大豆的一级代谢产物,与植物雌激素具有类似的结构,具有良好防治骨质疏松的功能,从而提高骨质疏松患者骨密度^[63]。王宁涛等^[64]认为SI结构与雌激素相似,可以与雌激素受体结合,发挥雌激素样活性。李硕等^[65]认为SI抑制破骨细胞刺激因子M-CSF活性,达到抑制破骨细胞的作用;激活Wnt/ β -catenin信号通路,促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化,改善骨质疏松。Taku等^[66]认为SI显著降低尿脱氧吡啶啉,对绝经后妇女的骨密度、股骨密度和大转子骨密度有显著的改善作用。

2.2.3 杜仲黄酮类 杜仲黄酮是杜仲提取物的主要活性成分之一,其在杜仲叶中含量最高,分离出的黄酮类化合物主要包括槲皮素、山奈酚、芦丁等。罗伟等^[67]认为杜仲黄酮可以通过结合成骨细胞、破骨细胞、骨髓间充质干细胞等细胞的雌激素受体ER α 和ER β ,提高雌激素水平,诱导骨质生成。杜仲还可以显著提高血清雌二醇含量,促进颗粒细胞增殖,通过

Shp2 激活 Erk1/2 实现促进成骨细胞增殖分化。刘聪等^[68]认为杜仲黄酮提高游离钙离子和骨组织的结合能力,改善骨代谢,加强骨稳定,有效防治骨质疏松症。Xiao 等^[58]研究发现,蛋白质 FNDC1 可能是新一代骨代谢相关因子,芦丁可以降低 FNDC1 的表达。此外,芦丁还可以抑制骨质疏松中的磷酸化 Akt,通过 Akt/mTOR 信号通路调节 FNDC1 的水平,治疗骨质疏松。袁真等^[69]发现山奈酚、芦丁、槲皮素 3 种活性成分均可以降低尿液中的 Ca、P 丢失,改善骨微结构并增加骨密度,且山奈酚效果最好。在陆思成等^[70]的研究中,使用主要成分是杜仲的青娥丸对骨质疏松进行 24 周的临床治疗,其效果优于给与钙尔奇 D3 的对照组,骨密度增加,试验组的综合疗效总有效率为 86.7%,并且无不良反应发生。

2.2.4 葛根素 葛根素是中药葛根中分离出的异黄酮类衍生物,在 Tang 等^[71]的研究中,发现葛根素显著抑制钛颗粒诱导的骨溶解和基质金属蛋白酶 9 (Matrix Metalloproteinase, MMP-9)、活化 T 细胞核因子 1(NFATc1)、TNF- α 和 IL-6 的表达。葛根素降低了 p65 的磷酸化并阻止 p65 从细胞质移动到细胞核,并能降低破骨细胞特异性因子的表达并抑制炎症反应,阻断核因子 κ B 信号通路改善骨质疏松。Xiao 等^[72]证明葛根素通过抑制 TRAF6 和 NADPH 氧化酶 1(NOX1)的表达和增加抗氧化酶如血红素氧合酶-1(HO-1)的表达来降低细胞内活性氧水平,表明葛根素通过抑制 TRAF6/ROS 依赖的 MAPK/NF- κ B 信号通路抑制破骨细胞生成来减轻 OVX 模型小鼠的骨量丢失。Li 等^[73]研究发现,微生物群在调节骨微环境以引发抗骨质疏松作用中起着重要作用,葛根素通过调节肠道微生物释放的可溶性细胞因子和修复肠黏膜完整性,改善骨微环境,抑制 OVX 诱导的骨质疏松症。

2.3 蒿本内酯

蒿本内酯(Ligustilide, LIG)是当归挥发油的主要成分,Wang 等^[74]研究发现,LIG 抑制核因子 κ B 受体激活剂配体诱导的 OC 形成和激活,下调 OC 特异性基因的信使 RNA(mRNA)表达并呈剂量依赖型。此外,LIG 阻断了 NF- κ B/细胞外信号调节激酶/p38/免疫受体酪氨酸激活基序信号通路的激活。在 Ma 等^[75]的研究中,发现一氧化氮合酶会刺激促炎剂环氧化酶-2 增加,导致前列腺素 E2 增加,而 LIG 可以显著抑制白介素-1 β 、TNF- α 、一氧化氮合酶(iNOS)、粘附分子(ICAM-1)和环氧化酶-2 的产生,减少大鼠的核因子- κ B,治疗骨质疏松大鼠。何树苗等^[76]认为 LIG 可以通过 GPR30/EGFR 途径调节成骨细胞在氧化应激条件下的存活与凋亡。G 蛋白耦联受体 30(GPR)可以激活表皮生长受体因子(EGFR),后者通过调节 mTOR 信号进而影响骨形成,增加成骨细胞的数量。Yang 等^[77]研究了 LIG 抗骨质疏松症,发现 LIG 丝裂原活化蛋白激酶和细

胞外信号调节激酶(ERK)中的 c-Jun N 末端激酶(JNK)信号通路,表明 LIG 可能是绝经后骨质疏松症的潜在治疗方法。在徐文霞^[78]的研究中,采用以当归作为主要药材的健脾益肾活血方,进行 6 个月的治疗后,能够提高患者的骨密度,改善骨代谢指标,有效降低患者体内的 PINP 和 β -CTX 水平,抑制骨吸收,维持了骨代谢平衡。

2.4 香豆素类

香豆素具有抗病毒、抗肿瘤、抗炎、抗骨质疏松、抗凝血等多方面的生物学活性,具有潜在的药用价值,基于其激活信号通路、抑制炎症反应治疗骨质疏松^[79]。但与其他活性成分不同的是,香豆素的结构与选择性雌激素受体调节剂(SERMs)母核相似,具有良好的雌激素样作用^[80]。

2.4.1 补骨脂素 补骨脂是一种豆科草本植物,以果实入药,具有补肾健脾之功效。Kong 等^[81]证明了补骨脂在分子水平上,显著地消除了 p38、ERK、JNK 的磷酸化,降低 RANKL 诱导的 NF- κ B/p65 磷酸化和 I- κ B 降解。并抑制破骨形成的标志基因 TRAP、组织蛋白酶 K 和 OSCAR,同时 c-Fos 和 NFATc1 转录因子表达降低。Chai 等^[82]研究发现补骨脂素通过抑制 AKT 和 AP-1 通路的激活,在体外改善 M-CSF 和 RANKL 诱导的破骨细胞分化和骨吸收。除此之外,Ren 等^[83]认为补骨脂素抑制肿瘤坏死因子- α 、肿瘤坏死因子- β 、白细胞介素-4/5/6/8/13 和 Th2 转录因子 GATA-3 蛋白的表达,从而抑制炎症反应改善骨质疏松症。

2.4.2 蛇床子素 蛇床子素(Osthole, OST)是蛇床子(Cnidium monnieri)的一种衍生物,近年来被证实具有潜在的抗骨质疏松作用。Zheng 等^[84]证明 OST 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路和内质网应激,且呈剂量依赖型,促进成骨细胞分化。张建平^[85]认为 OST 能够显著促进 Osterix、bFGF、Runx-2 及 IGF-I 基因的表达,促进骨钙素分泌及钙盐沉积,表明 OST 可以促进成骨细胞成熟矿化,同时可激活 BMP-2 信号通路促进骨形成。刘元等^[86]研究发现,蛇床子素导致骨质疏松大鼠骨钙素降低、TGF- β 1 含量升高,血清中钙离子含量提高,大鼠骨密度增加。Wang 等^[87]以壳聚糖为载体,形成蛇床子素/壳聚糖衍生物胶束,通过研究发现,抑制 NFATc1 转录活性并激活 NF- κ B 信号通路,抑制 RANKL 诱导的破骨细胞生成。Ma 等^[88]研究发现蛇床子素具有抑制破骨细胞形成和由 RANKL 诱导的骨吸收活性的作用,而不影响破骨细胞样细胞的生存能力。

2.5 其他类

2.5.1 萜类 白术是一种常用且重要的中药材,具有健胃补脾的功效,临床应用广泛,具有多种生理活性,包括抗骨质疏松、抗衰老、改善肠道菌群环境等。Zhu 等^[89]研究证明白术中的活性成分倍半萜通过抑制 RANKL 诱导的转录因子(包括 NF- κ B、c-Fos 和

NFATc1 的核因子)的顺序激活来抑制破骨细胞分化。Cao 等^[90]研究发现齐墩果酸(Oleanolic Acid, OA)是一类三萜化合物,可以对体内钙和维生素 D 代谢产生影响,增加骨密度,改善骨微结构,增加成熟 C57BL/6 卵巢切除(OVX)小鼠的 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 和肾脏 CYP27B1 mRNA 表达。

2.5.2 酚酸类 梁文仪等^[91]认为丹参酚酸(Salvianolic acid, SA)通过阻断 FoxO3a 信号通路的氧化应激作用激活 Wnt/ β -Catenin 信号通路改善骨质疏松症,李淑惠等^[92]认为 SA 主要通过促进成骨细胞增殖分化来达到抗骨质疏松的目的,其可上调骨质疏松大鼠体内 BMP-2 和 BMP-7mRNA 的表达,加快骨折模型愈合,并能促进人骨髓间充质干细胞的表达,通过 ERK 信号通路促进骨形成。研究表明 SA 可以通过调节 sirt-PPAR γ 信号通路调节脂质代谢紊乱,使骨髓充质干细胞向成骨细胞分化。熊义博^[93]认为丹参酮能够阻断组织蛋白酶 K 降解骨中 I 型胶原活性,并调节甲状旁腺激素。Xiao 等^[94]研究表明,香草酸(Vanillic acid, VA)作为接骨木中分离出的酚酸,刺激骨髓间充质干细胞的钙沉积,VA 通过诱导 UMR106 细胞的 MAPK 信号通路发挥其雌激素作用,并首次证明 VA 作为一种植物雌激素,在成骨细胞样细胞中发挥强大的雌激素样作用,并通过激活快速雌激素受体信号,改善骨质疏松。

2.5.3 白藜芦醇 白藜芦醇(Resveratrol, RES)是一种多酚类化合物,主要来源于花生、葡萄、虎杖、桑椹等植物。Wang 等^[95]证明,在脊髓损伤的大鼠中,RES 通过减轻氧化应激和炎症、抑制 PPAR γ 信号和恢复 Wnt/ β -连环蛋白和 IGF-1 信号,减轻了亚损伤性骨丢失。邱俊杰等^[29]认为 RES 通过激活抗衰老基因 SIRT1 促进骨髓间充质干细胞向成骨分化,同时抑制脂肪形成过程中 PPAR γ 2 的表达。Elseweidy 等^[96]证明 RES 改善了骨质量和微结构,提高了骨矿物质含量和密度,并认为 RES 通过 SIRT1 和 Wnt 信号途径发挥作用,激活这些信号通路导致改善的 BMC 和 BMD,抑制脂肪生成和刺激成骨,从而改善骨结构和缓解骨质疏松症。

3 药食同源植物在抗骨质疏松方面的应用

随着生活水平的提高,人们越来越重视营养保健,并且国家政策明确提出要大力发展“药食同源”产业,充分发挥“药膳食疗”特优势,提升植物功能食品的实际价值,更好地服务于社会^[97]。通过以上文献综述可以看出这些具有抗骨质疏松功能的植物中包含了多种药食同源植物,这些植物中含有的活性成分如多糖、黄酮等能够起到抗骨质疏松作用,科研人员和生产企业也是利用这些活性成分开发了如压片糖果、保健粉等抗骨质疏松功能食品,并且有些功能食品已经上市销售,得到了消费者的认可。药食同源常见抗骨质疏松产品如表 3 所示。

3.1 杜仲

杜仲,是杜仲科单属植物,其皮、叶、雄花都具有药用价值并被开发利用,作为新资源植物用于功能食品。陈梁等^[98]发明了一种以杜仲提取物为主要原料制备用于预防治疗骨质疏松的药物组合物,并进行了动物实验,发现小鼠 BMD 升高,ALP 降低,证明此药物具有治疗骨质疏松效果。万永军等^[99]开发了一种利用杜仲为主要原料,具有强筋健骨功效的中药组合物。康兴东等^[100]发明了一种抗骨质疏松的杜仲缓释片,增强了治疗效果,方便病人食用。薛梅等^[101]发明了一种保健食品杜仲抹茶粉,最大限度的保留了杜仲中的有效成分,具有适宜人体吸收,方便食用等优点。

3.2 葛根

葛根为豆科葛属植物的根,分布广泛,是一种重要的药食同源植物,具有很好的药食两用价值。魏建华等^[102]发明了一种具有增加骨密度功效的压片糖果,该产品中葛根含量为 18%~25%。并已通过具体实例证实该压片糖果具有增加骨密度等保健功效。邢秋苓^[103]发明了一种葛根为主要原料的抗骨质疏松组合物,证明其具有抑制破骨细胞功能,具有配方科学、方便加工、副作用少等特点。

3.3 桑叶

桑叶是为落叶乔木桑树的叶,叶从神农时代起就已被利用为药,《本草纲目》记载:“桑叶可常服,神仙服食方,乃平足阴阳之药”。随着桑叶食用和药用价值逐渐被发掘,已经开始向着多元化方向发展,且我国市场已经出现了桑叶产品。刘颖^[104]发明了一种桑叶为原料的保健粉,具有促进生长发育、防治骨质疏松、抗疲劳、降血压等多重功效。李娇娇^[105]发明了以桑叶为主要原料之一的小麦复合面粉,具有降血糖、抗骨质疏松等功能。

3.4 黄精

黄精为百合科黄精属草本植物,分布于我国东北华北等地区,具有多种天然活性成分。胡安然^[106]发明了一种骨质疏松患者食用全营养配方食品,以药食同源植物黄精为原料,再添加多种益生菌、氨基酸等营养物质,起到补肾强骨、强身健体之功效。魏敏杰等^[107]以黄精、桑叶为主要原料,发明了一种增加骨密度粉多功能复合物,进行动物实验取得显著疗效,同时可以辅助降血脂、改善记忆等功效。

3.5 黄芪

黄芪为紫云英属植物,是豆科植物的干燥根,历史悠久,具有突出的药用价值。钮立卫等^[108]发明了一种以黄芪、杜仲、马鹿骨粉等成分可以增强骨密度、改善关节骨质的保健品,对于关节发生退化的老年人具有显著效果。余龙江等^[109]使用了黄芪、党参、白术等天然植物提取物发明了一种可以改善肠胃功能和骨质疏松的天然复合物,可以提高骨钙、骨

表 3 药食同源常见抗骨质疏松产品

Table 3 Common anti-osteoporosis products with Medicine and food homology

序号	植物中文名称 (拉丁名称)	利用成分	产品开发	文献
1	杜仲 (<i>Eucommia ulmoides</i> Oliver)	黄酮	杜仲粉、杜仲缓释片	[100] [101]
2	葛根(<i>Pueraria lobata</i>)	葛根素	增加骨密度压片糖果、抗骨质疏松软胶囊	[102] [103]
3	桑叶 (<i>Morus alba</i> L.)	黄酮	桑叶保健粉、复合面粉	[104] [105]
4	黄精(<i>Polygonatum sibiricum</i> Delar. ex Redoute)	多糖	增加骨密度的组合物、 骨质疏松全营养配方食品	[106] [107]
5	黄芪(<i>Astragalus mongholicus</i> Bunge)	多糖	骨密度的保健食品、 抗骨质疏松保健食品	[108] [109]
6	枸杞(<i>Lycium chinense</i> Miller)	多糖	增加骨密度枸杞多糖的组合物、 增强乳制品健骨功效的组合物	[110] [111]

密度,缓解骨质疏松。

3.6 枸杞

枸杞是茄科植物,分布在我国宁夏、内蒙古和新疆等地,富含多种氨基酸和维生素,具有良好的保健作用。程刚^[110]利用枸杞发明了一种增加骨密度复合物,并在其中添加了初乳碱性蛋白。产品可以促进成骨细胞生长,诱导成骨细胞合成胶原和基质蛋白质,促进钙化,达到抗骨质疏松效果。周玉权等^[111]发明了一种增加骨密度粉复合物,其采用枸杞、黄精活性成分并添加乳清蛋白,三种物质协同作用,起到健骨、防治骨质疏松等的功效。

4 总结与展望

综上所述,骨质疏松是一种老年人常见的疾病,而植物天然产物在抗骨质疏松方面具有很好的应用前景,通过促进成骨细胞增殖分化和抑制破骨细胞形成、抗炎和抗氧化应激、调节信号通路等各种途径改善骨质疏松症,并已经在动物试验或临床试验中进行了验证,均取得良好疗效。近年来,具有抗骨质疏松特性的药食同源植物经过研究开发,已经开始投入生产,并接受市场的检验。但目前发现的抗骨质疏松天然植物成分种类繁多,关于其药效、治疗机制和安全性尚未完全阐明,需要更深层次的研究以为植物天然成分治疗骨质疏松症提供更多理论依据。

参考文献

[1] 刘雅兰. 三种植物的化学成分及其抑制破骨细胞产生活性的研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2020. [LIU Y L. Study on chemical constituents of three plants and their inhibition effects on the formation of osteoclast cell[D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2020.]

[2] 王曦悦, 张秀艳, 董馨, 等. 斑马鱼骨质疏松模型的研究应用 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(6): 901-905,909. [WANG X Y, ZHANG X Y, DONG X, et al. Research and application of zebrafish osteoporosis model[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2021, 27(6): 901-905,909.]

[3] 刘飞祥. 左归丸调控 Orexin 及其受体对骨代谢影响的分子机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019. [LIU F X. The

mechanisms of Zuoguiwan on bone metabolism by regulating orexin-A and its receptors[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2019.]

[4] 刘云, 罗晓婷, 李崇, 等. 雌激素治疗绝经后骨质疏松症的研究进展 [J]. 实用临床医学, 2020, 21(10): 91-96. [LIU Y, LUO X T, LI C, et al. Research progress in treatment of postmenopausal osteoporosis with estrogen[J]. Practical Clinical Medicine, 2020, 21(10): 91-96.]

[5] DEMBITSKY V M, GLORIOZOVA T A, POROIKOV V V. Pharmacological profile of natural and synthetic compounds with rigid adamantane-based scaffolds as potential agents for the treatment of neurodegenerative diseases[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2020, 529(4): 1225-1241.

[6] 陈文辉, 蒋云霞, 白蕊, 等. 中医药治疗老年性骨质疏松症研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(5): 210-213. [CHEN W H, JIANG Y X, BAI R, et al. Research progress on treatment of senile osteoporosis with traditional Chinese medicine[J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2021, 48(5): 210-213.]

[7] LI F, YANG X L, YANG X N, et al. Antiosteoporotic activity of echinacoside in ovariectomized rats[J]. Phytomedicine, 2013, 20(6): 549-557.

[8] 刘小沛, 王相东, 邢文文, 等. 右归丸联合西药治疗骨质疏松症的 Meta 分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(6): 781-787. [LIU X P, WANG X D, XING W W, et al. Meta-analysis of Yougui Pill combined with Western medicine in the treatment of osteoporosis[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2021, 27(6): 781-787.]

[9] 伍文耀. 补肾壮骨汤联合西药治疗 2 型糖尿病骨质疏松症 (肾阳虚) 随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2019, 33(6): 13-17. [WU W Y. Randomized parallel controlled study of Bushen Zhuanggu decoction combined with western medicine in treatment of type 2 diabetic osteoporosis (kidney yang deficiency) [J]. Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine, 2019, 33(6): 13-17.]

[10] 刘翼波, 李博. 胶原肽预防骨质疏松症及其作用机制研究进展 [J]. 食品工业科技, 2021, 42(9): 373-381. [LIU Y B, LI B. A review of collagen peptides in preventing osteoporosis and its mechanism[J]. Science and Technology of Food Industry, 2021,

42(9): 373-381.]

[11] 唐亨方, 姚啸生, 戚晓楠. 补肾健脾类中药改善肠道菌群治疗骨质疏松症的机制分析[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(3): 1-4. [TANG H F, YAO X S, QI X N. Mechanism analysis on treatment of osteoporosis by improving intestinal flora with traditional Chinese medicine of tonifying kidney and strengthening spleen[J]. Journal of Practical Chinese Internal Medicine, 2021, 35(3): 1-4.]

[12] 赵军, 李婧. 植物雌激素类单味中药抗绝经后骨质疏松实验研究进展[J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40(10): 80-82. [ZHAO J, LI J. Experimental research progress of phytoestrogens single-flavor traditional Chinese medicines against postmenopausal osteoporosis[J]. Yunnan Journal of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, 2019, 40(10): 80-82.]

[13] AZAM Z, PANDEY V, GUPTA N, et al. Phytoconstituents as novel osteo-protective agents: Implications in bone health[J]. Frontiers in Bioscience-Landmark, 2020, 25: 1259-1296.

[14] AN J, HAO D J, ZHANG Q, et al. Natural products for treatment of bone erosive diseases: The effects and mechanisms on inhibiting osteoclastogenesis and bone resorption[J]. International Immunopharmacology, 2016, 36: 118-131.

[15] 魏金星, 王诺鑫, 罗熠, 等. 植物来源天然小分子化合物防治骨质疏松症的研究进展[J]. 天津医药, 2021, 49(1): 107-112. [WEI J X, WANG N X, LUO Y, et al. Research progress on prevention and treatment of osteoporosis with plant-derived natural small molecular compounds[J]. Tianjin Medical Journal, 2021, 49(1): 107-112.]

[16] 王新祥, 张允岭, 吴坚, 等. 药食同源的植物葛根对骨质疏松症的防治作用[A]. 第八届国际营养药膳高层论坛论文集, 2009: 141-149. [WANG X X, ZHANG Y L, WU J, et al. The prevention and treatment effect of *Pueraria lobata* root with the same medicine and food on osteoporosis[A]. Proceedings of the 8th International Nutrition and Medicinal Diet Forum, 2009: 141-149.]

[17] LI W, LEE S H, JANG H D, et al. Antioxidant and anti-osteoporotic activities of aromatic compounds and sterols from *Hericum erinaceum*[J]. Molecules, 2017, 22(1): 108.

[18] ZHAO X Y, MEI L J, PEI J J, et al. Sophoridine from sophora flower attenuates ovariectomy induced osteoporosis through the RANKL-ERK-NFAT pathway[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2017, 65(44): 9647-9654.

[19] CHE C T, WONG M S, LAM C W K. Natural products from Chinese medicines with potential benefits to bone health[J]. Molecules, 2016, 21(3): 239.

[20] 阙文君. 骨转换生化标志物的研究进展[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2014. [QUE W J. The research progress of bone turnover markers[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2014.]

[21] 杨琳 (Younglion). 温补肾阳中药治疗围绝经期综合征作用机理探讨[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016. [YANG L (Younglion). The discussion on mechanism of the kidney-warming herbs treating the perimenopausal syndrome[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2016.]

[22] ABDALLAH H M, FARAG M A, ALGANDABY M M, et al. Osteoprotective activity and metabolite fingerprint via

UPLC/MS and GC/MS of *Lepidium sativum* ovariectomized rats[J]. Nutrients, 2020, 12(7): 2075.

[23] 耿丹丹. 香豆素类化合物对大鼠成骨细胞生物活性的影响及 ERK 信号通路研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017. [GENG D D. The effects of coumarin on biological activity of rat osteoblasts and the study of ERK pathway[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2017.]

[24] 朱林华, 戴春燕. 南药大果榕抗骨质疏松研究[J]. 广东化工, 2020, 47(10): 61-62. [ZHU L H, DAI C Y. Progress on the chemical constituents and anti-osteoporosis activity of *Ficus auriculata*[J]. Guangdong Chemical Industry, 2020, 47(10): 61-62.]

[25] 王浩, 庄威, 薛晓鸥. 中药植物雌激素活性研究及其临床应用研究进展[J]. 吉林中医药, 2018, 38(3): 364-368. [WANG H, ZHUANG W, XUE X O. Research progress and clinical application of phytoestrogen activity in traditional Chinese medicine[J]. Jilin Journal of Chinese Medicine, 2018, 38(3): 364-368.]

[26] 蔡心银, 张紫佳. 植物雌激素药理作用及相关中药的研究进展[J]. 现代中药研究与实践, 2020, 34(2): 75-78, 86. [CAI X Y, ZHANG Z J. Pharmacological effects of phytoestrogens and research progress of related traditional Chinese medicine[J]. Research and Practice on Chinese Medicines, 2020, 34(2): 75-78, 86.]

[27] 陈梦, 赵丕文, 赵笛. 中药植物雌激素的药理作用研究进展[J]. 江苏中医药, 2017, 49(4): 82-85. [CHEN M, ZHAO P W, ZHAO D. Research progress on the pharmacological effects of phytoestrogens in traditional Chinese medicine[J]. Jiangsu Journal of Traditional Chinese Medicine, 2017, 49(4): 82-85.]

[28] 郁桦, 常萍, 陈蓓蓓, 等. 大豆异黄酮和牛初乳复合制剂对去卵巢大鼠骨质疏松症的改善及抗氧化作用[J]. 食品工业科技, 2019, 40(15): 284-291. [YU H, CHANG P, CHEN B Y, et al. Melioration and antioxidation effect of complexes of soy isoflavones and bovine colostrum on osteoporosis of ovariectomized rats[J]. Science and Technology of Food Industry, 2019, 40(15): 284-291.]

[29] 邱俊杰, 王伟舟, 赵泽玉, 等. 白藜芦醇在绝经后骨质疏松症中抗氧化机制的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(9): 1370-1374. [QIU J J, WANG W Z, ZHAO Z Y, et al. Advances in research on antioxidant mechanism of resveratrol in postmenopausal osteoporosis[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2020, 26(9): 1370-1374.]

[30] 石丹宁, 赵丕文. 中药治疗绝经后骨质疏松症及其作用机制的研究进展[J]. 环球中医药, 2018, 11(4): 600-604. [SHI D N, ZHAO P W. Research developments treating postmenopausal on the use and mechanisms of action of traditional Chinese medicines in osteoporosis[J]. Global Traditional Chinese Medicine, 2018, 11(4): 600-604.]

[31] 杨明琛, 袁梦欣, 陆维, 等. 黄精多糖体外消化特性及对 II 型糖尿病小鼠肠道菌群的调节作用[J]. 现代食品科技, 2021, 37(8): 14-21. [YANG M C, YUAN M X, LU W, et al. In vitro digestion properties of *Polygonatum sibiricum* polysaccharide and its regulatory action on the gut microbiota in T2DM mice[J]. Modern Food Science and Technology, 2021, 37(8): 14-21.]

[32] 张梦柳. 补肾壮骨类中药多糖的抗骨质疏松作用及促进骨形成机制的初步探讨[D]. 广州: 广东药科大学, 2017. [ZHANG

- M L. The anti-osteoporosis effects of polysaccharides of kidney reinforcing and bone strengthening traditional Chinese medicine and preliminary discussions on its mechanism of pro-osteogenesis[D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2017.]
- [33] ZHENG H, HE B, WU T X, et al. Extraction, purification and anti-osteoporotic activity of a polysaccharide from *Epimedium brevicornum* Maxim. *in vitro*[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020: 156.
- [34] XU F F, DING Y, GUO Y Y, et al. Anti-osteoporosis effect of *Epimedium* via an estrogen-like mechanism based on a system-level approach[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2016: 177.
- [35] 徐浩军. 温肾强骨丸治疗老年性脾肾阳虚型骨质疏松症的临床疗效观察[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2020. [XU H J. Clinical observation on the therapeutic effect of Wenshenqianggu Pill on senile osteoporosis of spleen kidney yang deficiency type [D]. Lanzhou: Gansu University of Chinese Medicine, 2020.]
- [36] ZHANG D W, ZHANG S J, JIANG K M, et al. Bioassay-guided isolation and evaluation of anti-osteoporotic polysaccharides from *Morinda officinalis*[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2020, 261: 113113.
- [37] 刘汝银, 岳宗进, 包德明. 巴戟天多糖对骨质疏松模型大鼠 5-HT、VEGF 与体内矿物质含量影响研究[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(4): 59–62. [LIU R Y, YUE Z J, BAO D M. Study on the effect of *Morinda officinalis* in 5-HT, VEGF and mineral content of the rat model of osteoporosis[J]. Chinese Journal of Biochemical and Pharmaceuticals, 2015, 35(4): 59–62.]
- [38] 刘亦恒, 吴多庆, 朱振标, 等. 巴戟天多糖对去卵巢大鼠骨质疏松症的防治作用[J]. 海南医学, 2014, 25(20): 2973–2975. [LIU Y H, WU D Q, ZHU Z B, et al. Protective and therapeutic effects of *Morinda officinalis* polysaccharides on osteoporosis of ovariectomized[J]. Hainan Medical Journal, 2014, 25(20): 2973–2975.]
- [39] 郎小琴, 高越, 周叶, 等. 牛膝多糖对老年骨质疏松大鼠模型骨代谢及生物力学特征的影响[J]. 中华全科医学, 2019, 17(4): 547–550, 589. [LANG X Q, GAO Y, ZHOU Y, et al. Influence of achyranthan on bone metabolism and biomechanical characteristics of elderly rats model of osteoporosis[J]. Chinese Journal of General Practice, 2019, 17(4): 547–550, 589.]
- [40] LIN J, LI T Y, YU Q, et al. Structural characterization and *in vitro* osteogenic activity of ABPB-4, a heteropolysaccharide from the rhizome of *Achyranthes bidentata*[J]. Carbohydrate Polymers, 2021: 259.
- [41] WANG F J, TU P F, ZENG K W, et al. Total glycosides and polysaccharides of *Cistanche deserticola* prevent osteoporosis by activating Wnt/beta-catenin signaling pathway in SAMP6 mice[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2021: 271.
- [42] 毕萃萃, 刘银路, 魏芬芬, 等. 肉苁蓉的主要化学成分及生物活性研究进展[J]. 药物评价研究, 2019, 42(9): 1896–1900. [BI C C, LIU Y L, WEI F F, et al. Research progress on main chemical constituents and biological activities of *Cistanche deserticola*[J]. Drug Evaluation Research, 2019, 42(9): 1896–1900.]
- [43] 徐俊. 防风多糖治疗骨质疏松大鼠的效果及对血清 IL-6、TNF- α 、TGF β 1、NO、NOS 水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(3): 678–680. [XU J. Effect of polysaccharide on osteoporosis in rats and its effects on serum levels of IL-6, TNF- α , TGF β 1, NO and NOS[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2018, 36(3): 678–680.]
- [44] 李高峰, 郑卫东, 张季锐, 等. 防风多糖对骨质疏松大鼠的作用及机制研究[J]. 中成药, 2014, 36(11): 2399–2401. [LI G F, ZHENG W D, ZHANG J K, et al. Study on the effect and mechanism of Fangfeng polysaccharide on osteoporotic rats[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2014, 36(11): 2399–2401.]
- [45] 张小钰, 陈慧, 马敬祖, 等. 黄芪多糖治疗对去卵巢诱导骨质疏松大鼠骨密度、骨量和骨代谢的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(1): 21–25. [ZHANG X Y, CHEN H, MA J Z, et al. Effect of astragalus polysaccharide treatment on bone mineral density, bone mass, and bone metabolism in ovariectomized osteoporotic rats[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2021, 27(1): 21–25.]
- [46] 薛志远. 红芪和黄芪抗骨质疏松、抗氧化及抗肝损伤作用比较研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2018. [XUE Z Y. Comparative study of radix hedysari radix astragali on anti-osteoporosis and anti-oxidant and hepatoprotective activities[D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2018.]
- [47] LIU J S, LIU J, LIU L, et al. The gut microbiota alteration and the key bacteria in *Astragalus* polysaccharides (APS)-improved osteoporosis[J]. Food Research International, 2020, 138(PB): 109811.
- [48] 林汉明. 补益肝肾活血通络法治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效观察[D]. 福州: 福建中医药大学, 2020. [LIN H M. Clinical observation on nourishing liver and kidney, and removing blood stasis and freeing vessel method to treat the postmenopausal osteoporosis[D]. Fuzhou: Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 2020.]
- [49] DU L, NONG M N, ZHAO J M, et al. *Polygonatum sibiricum* polysaccharide inhibits osteoporosis by promoting osteoblast formation and blocking osteoclastogenesis through Wnt/ β -catenin signalling pathway[J]. Scientific Reports, 2016, 6(1): 32261.
- [50] CUI X W, WANG S Y, CAO H, et al. A review: The bioactivities and pharmacological applications of *Polygonatum sibiricum* polysaccharides[J]. Molecules, 2018, 23(5): 1170.
- [51] HAN S Y, HU M H, QI G Y, et al. Polysaccharides from *Polygonatum* inhibit the proliferation of prostate cancer-associated fibroblasts[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP, 2016, 17(8): 3829–3833.
- [52] 叶松庆, 李永全. 黄精多糖对骨质疏松性骨折大鼠骨修复及骨代谢因子的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(18): 2128–2131. [YE S Q, LI Y Q. Effects of *Polygonatum* polysaccharides on bone repair and bone metabolism factors in rats with osteoporotic fracture[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2019, 35(18): 2128–2131.]
- [53] 张磊, 曾高峰, 宗少晖, 等. 黄精多糖防治绝经后骨质疏松症的分子机制[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(4): 493–498. [ZHANG L, ZENG G F, ZONG S H, et al. Effect of polysaccharide on bone repair and bone metabolic factor in rats with osteoporotic fracture[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2018, 22(4): 493–498.]

- [54] 邓佩佩, 谢新宇, 王晶珂, 等. 枸杞多糖的研究现状[J]. *化学与生物工程*, 2018, 35(4): 7-11, 15. [DENG P P, XIE X Y, WANG J K, et al. Research status of *Lycium barbarum* polysaccharide[J]. *Chemical and Bioengineering*, 2018, 35(4): 7-11, 15.]
- [55] 钟诚, 孙国栋, 范全, 等. 海藻酸钙/枸杞多糖凝胶微球对小鼠骨质疏松的作用研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(3): 319-323, 336. [ZHONG C, SUN G D, FAN Q, et al. Effect of calcium alginate/lycium osteoporotic mice barbarum polysaccharides gel microspheres on osteoporotic mice[J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2021, 27(3): 319-323, 336.]
- [56] JING L, HU B W, SONG Q H. *Lycium barbarum* polysaccharide (LBP) inhibits palmitic acid (PA)-induced MC3T3-E1 cell apoptosis by regulating miR-200b-3p/Chrdl1/PPAR γ [J]. *Food & Nutrition Research*, 2020, 64: 4208.
- [57] 张志宏, 邢娜, 彭东辉, 等. 中药抗骨质疏松作用及机制的研究进展[J]. *中国药房*, 2021, 32(3): 374-379. [ZHANG Z H, XING N, PENG D H, et al. Research progress of anti-osteoporosis effect and mechanism of Chinese medicine[J]. *China Pharmacy*, 2021, 32(3): 374-379.]
- [58] XIAO Y H, WEI R. Rutin suppresses FNDC1 expression in bone marrow mesenchymal stem cells to inhibit postmenopausal osteoporosis[J]. *American Journal of Translational Research*, 2019, 11(10): 6680-6690.
- [59] 邢菊玲, 党院霞, 刘芬, 等. 桑白皮总黄酮联合知母总皂苷改善高脂血症伴骨质疏松症大鼠的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(2): 37-43. [XING J L, DANG Y X, LIU F, et al. Effect mechanism of total flavonoid of mori cortex combined with total saponins of *Anemarrhenas rhizoma* on hyperlipidemia rats with osteoporosis[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulas*, 2021, 27(2): 37-43.]
- [60] 王慧娟. 桑白皮黄酮类化合物抗骨质疏松活性及作用机制的研究[D]. 贵阳: 贵州大学, 2019. [WANG H J. Study on the anti-osteoporosis activity and mechanism of flavonoids from cortex mori[D]. Guiyang: Guizhou University, 2019.]
- [61] LIU C Y, ZHU R Y, LIU H X, et al. Aqueous extract of mori folium exerts bone protective effect through regulation of calcium and redox homeostasis via PTH/VDR/CaBP and AGEs/RAGE/Nox4/NF-kappa B signaling in diabetic rats[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 9: 1239.
- [62] WANG H J, FENG T T, GUO D G, et al. Sanggenon C stimulates osteoblastic proliferation and differentiation, inhibits osteoclastic resorption, and ameliorates prednisone-induced osteoporosis in zebrafish model[J]. *Molecules*, 2018, 23(9): 2343.
- [63] 李紫微, 曹庸, 苗建银. 大豆异黄酮及其苷元的研究进展[J]. *食品工业科技*, 2019, 40(20): 348-355. [LI Z W, CAO Y, MIAO J Y. Research progress of soy isoflavones and aglycones[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2019, 40(20): 348-355.]
- [64] 王宁涛, 黄争美, 张志愿, 等. 大豆异黄酮抗骨质疏松作用的研究进展[J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(1): 176-178. [WANG N T, HUANG Z M, ZHANG Z Y, et al. Research progress of soybean isoflavones on anti-osteoporosis[J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2018, 35(1): 176-178.]
- [65] 李硕, 王建. 大豆异黄酮临床应用的研究进展[J]. *大豆科学*, 2020, 39(4): 633-640. [LI S, WANG J. Research progress on the clinical application of soybean isoflavones[J]. *Soybean Science*, 2020, 39(4): 633-640.]
- [66] TAKU K, MELBY M K, NISHI N, et al. Soy isoflavones for osteoporosis: An evidence-based approach[J]. *Maturitas*, 2011, 70(4): 333-338.
- [67] 罗伟, 王亚芹, 冯晗, 等. 杜仲抗骨质疏松及其机制研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2016, 21(12): 1434-1440. [LUO W, WANG Y Q, FENG H, et al. Research progress of *Eucommia ulmoides* anti-osteoporosis and its mechanism[J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2016, 21(12): 1434-1440.]
- [68] 刘聪, 郭非非, 肖军平, 等. 杜仲不同部位化学成分及药理作用研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(3): 497-512. [LIU C, GUO F F, XIAO J P, et al. Progress in research on chemical constituents and pharmacological effects of different parts of *Eucommia ulmoides*[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2020, 45(3): 497-512.]
- [69] 袁真, 闵琛, 王恺, 等. 杜仲黄酮类 3 种药物成分治疗大鼠骨质疏松的比较研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(2): 244-248. [YUAN Z, MIN J, WANG K, et al. Effects of different pharmacological components of eucommia ulmoides flavonoids on postmenopausal osteoporosis[J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2018, 24(2): 244-248.]
- [70] 陆思成. 青娥丸治疗绝经后肾阳虚型骨质疏松症的临床疗效观察[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2020. [LU S C. Observation on the clinical efficacy of Qing'e Pill in treating postmenopausal osteoporosis with kidney-yang deficiency [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2020.]
- [71] TANG W K, XIAO L, GE G R, et al. Puerarin inhibits titanium particle-induced osteolysis and RANKL-induced osteoclastogenesis via suppression of the NF-kappa B signaling pathway[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2020, 24(20): 11972-11983.
- [72] XIAO L, WANG Z R, ZHONG M D, et al. Puerarin alleviates osteoporosis in the ovariectomy-induced mice by suppressing osteoclastogenesis via inhibition of TRAF6/ROS-dependent MAPK/NF-kappa B signaling pathways[J]. *Aging-Us*, 2020, 12(21): 21706-21729.
- [73] LI B, LIU M Y, WANG Y, et al. Puerarin improves the bone micro-environment to inhibit OVX-induced osteoporosis via modulating SCFAs released by the gut microbiota and repairing intestinal mucosal integrity[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020: 110923.
- [74] WANG D R, LI J, FENG W Y, et al. Ligustilide suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis and bone resorption via inhibition of RANK expression[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2019, 120(11): 18667-18677.
- [75] MA Z J, BAI L H. The anti-inflammatory effect of Z-ligustilide in experimental ovariectomized osteopenic rats[J]. *Inflammation*, 2012, 35(6): 1793-1797.
- [76] 何树苗, 陈元堃, 曾奥, 等. 藁本内酯药理作用及机制研究进展[J]. *广东药科大学学报*, 2021, 37(2): 152-156. [HE S M,

- CHEN Y K, ZENG A, et al. Research progress of ligustilide pharmacological action and mechanism[J]. Journal of Guangdong Pharmaceutical University, 2021, 37(2): 152–156.]
- [77] YANG D S, LIU T, JIANG G Y, et al. Senkyunolide H attenuates osteoclastogenesis and postmenopausal osteoporosis by regulating the NF-kappa B, JNK and ERK signaling pathways[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2020, 533(3): 510–518.
- [78] 徐文霞. 健脾益肾活血法治疗糖尿病性骨质疏松症患者的临床研究及对 P1NP、 β -CTX 的影响 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2020. [XU W X. Clinical observation on the treatment of diabetic osteoporosis by strengthening spleen tonifying kidney and activating blood circulation and its effect on P1NP, β -CTX[D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2020.]
- [79] TU Y B, YANG Y, LI Y F, et al. Naturally occurring coumestans from plants, their biological activities and therapeutic effects on human diseases[J]. Pharmacological Research, 2021, 169: 105615.
- [80] 袁婷婷, 张乃丹, 何勇静, 等. 天然药物中植物雌激素样化学成分的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(23): 4526–4531. [YUAN T T, ZHANG N D, HE Y J, et al. Research progress of phytoestrogens-like chemical constituents in natural medicines[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2014, 39(23): 4526–4531.]
- [81] KONG L B, MA R, YANG X B, et al. Psoralidin suppresses osteoclastogenesis in BMMs and attenuates LPS-mediated osteolysis by inhibiting inflammatory cytokines[J]. International Immunopharmacology, 2017, 51: 31–39.
- [82] CHAI L J, ZHOU K, WANG S X, et al. Psoralen and bakuchiol ameliorate M-CSF plus RANKL-induced osteoclast differentiation and bone resorption via inhibition of AKT and AP-1 pathways *in vitro*[J]. Cellular Physiology and Biochemistry, 2018, 48(5): 2123–2133.
- [83] REN Y L, SONG X M, TAN L, et al. A review of the pharmacological properties of psoralen[J]. Frontiers in Pharmacology, 2020, 11: 571535.
- [84] ZHENG X D, YU Y, SHAO B Y, et al. Osthole improves therapy for osteoporosis through increasing autophagy of mesenchymal stem cells[J]. Experimental Animals, 2019, 68(4): 453–463.
- [85] 张建平, 谢兴文, 李建国, 等. 蛇床子提取物蛇床子素防治原发性骨质疏松症的研究概况 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(10): 1546–1549. [ZHANG J P, XIE X W, LI J G, et al. Research overview of osthole extract from *Cnidium monnieri* in preventing and treating primary osteoporosis[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2020, 26(10): 1546–1549.]
- [86] 刘元, 王立恒, 伊瑞. 蛇床子素应用于骨质疏松治疗的研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(4): 133–135. [LIU Y, WANG L H, YI F. Research progress of osthol in the treatment of osteoporosis[J]. Chinese Medicine Modern Distance Education of China, 2020, 18(4): 133–135.]
- [87] WANG L N, ZHENG S Y, HUANG G C, et al. Osthole-loaded N-octyl-O-sulfonyl chitosan micelles (NSC-OST) inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis and prevents ovariectomy-induced bone loss in rats[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2020, 24(7): 4105–4117.
- [88] MA Y, WANG L N, ZHENG S Y, et al. Osthole inhibits osteoclasts formation and bone resorption by regulating NF-kappa B signaling and NFATc1 activations stimulated by RANKL[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2019, 120(9): 16052–16061.
- [89] ZHU B, ZHANG Q L, HUA J W, et al. The traditional uses, phytochemistry, and pharmacology of *Atractylodes macrocephala* Koidz.: A review[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2018, 226: 143–167.
- [90] CAO S S, DONG X L, HO M X, et al. Oleanolic acid exerts osteoprotective effects and modulates vitamin D metabolism[J]. Nutrients, 2018, 10(2): 247.
- [91] 梁文仪, 陈文静, 杨光辉, 等. 丹参酚酸类成分研究进展[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(5): 806–812. [LIANG W Y, CHEN W J, YANG G H, et al. Research progress on salvianolic acids of *Salvia miltiorrhiza*[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2016, 41(5): 806–812.]
- [92] 李淑惠, 梁燕龙, 杨亚军, 等. 丹参水溶性成分影响骨代谢的机制研究进展[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(7): 902–905. [LI S H, LIANG Y L, YANG Y J, et al. Research progress of regulatory effects of water soluble compounds isolated from *Salvia miltiorrhiza* on bone metabolism[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2016, 32(7): 902–905.]
- [93] 熊义博. 中药丹参治疗骨质疏松的作用及其机制[J]. 医学信息, 2020, 33(9): 44–46, 56. [XIONG Y B. Study on the treatment of osteoporosis with *Salvia miltiorrhiza*[J]. Journal of Medical Information, 2020, 33(9): 44–46, 56.]
- [94] XIAO H H, GAO Q G, ZHANG Y, et al. Vanillic acid exerts oestrogen-like activities in osteoblast-like UMR 106 cells through MAP kinase (MEK/ERK)-mediated ER signaling pathway[J]. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2014, 144: 382–391.
- [95] WANG H D, SHI Y M, LI L, et al. Treatment with resveratrol attenuates sublesional bone loss in spinal cord-injured rats[J]. British Journal of Pharmacology, 2013, 170(4): 796–806.
- [96] ELSEWEIDY M M, EL-SWEFY S E, SHAHEEN M A, et al. Effect of resveratrol and mesenchymal stem cell monotherapy and combined treatment in management of osteoporosis in ovariectomized rats: Role of SIRT1/FOXO3a and Wnt/ β -catenin pathways[J]. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2021, 703: 108856.
- [97] 苑翼楠, 周威. “药食同源”类食品国内外研究现状及展望 [J]. 现代食品, 2021(14): 118–121. [YUAN Y N, ZHOU W. Existing research and prospect of "homology of medicine and food" in China and abroad[J]. Modern Food, 2021(14): 118–121.]
- [98] 陈梁, 李小锋, 夏淑英, 等. 一种杜仲提取物及其在治疗骨质疏松中的应用: 中国, 111686147A[P]. 2020-09-22. [CHEN L, LI X F, XIA S Y, et al. An extract of *Eucommia ulmoides* and its application in the treatment of osteoporosis: China, 111686147A[P]. 2020-09-22.]
- [99] 万永军, 黄健刚, 廖厚知. 一种抗骨质疏松的中药组合物及其制备方法: 中国, 106361856A[P]. 2017-02-01. [WAN Y J,

- HUANG J G, LIAO H Z. An anti-osteoporosis Chinese medicine composition and its preparation method: China, 106361856A[P]. 2017-02-01.]
- [100] 康兴东, 肖军平, 吴永忠, 等. 一种抗骨质疏松的杜仲缓释片及其制备方法: 中国, 104666393A[P]. 2015-06-03. [KANG X D, XIAO J P, WU Y Z, et al. An anti-osteoporotic eucommia ulmoides sustained-release tablet and its preparation method: China, 104666393A[P]. 2015-06-03.]
- [101] 薛梅, 张良, 芮佳, 等. 一种抗骨质疏松的保健食品: 中国, 108272080A[P]. 2018-07-13. [XUE M, ZHANG L, RUI J, et al. A health food for anti-osteoporosis: China, 108272080A[P]. 2018-07-13.]
- [102] 魏建华, 赵花, 曹立军, 等. 一种增加骨密度的压片糖果及其制备方法: 中国, 110973335A[P]. 2020-04-10. [WEI J H, ZHAO H, CAO L J, et al. A tablet candy with increased bone density and its preparation method: China, 110973335A[P]. 2020-04-10.]
- [103] 邢秋苓. 一种抗骨质疏松症的组合物的制备方法: 中国, 103816274A[P]. 2014-05-28. [XING Q L. Preparation method of an anti-osteoporosis composition: China, 103816274A[P]. 2014-05-28.]
- [104] 刘颖. 一种保健粉: 中国, 110302285A[P]. 2019-10-08. [LIU Y. A kind of health powder: China, 110302285A[P]. 2019-10-08.]
- [105] 李娇娇. 一种小麦复合面粉及其制备方法: 中国, 108142784A[P]. 2018-06-12. [LI J J. A kind of wheat compound flour and its preparation method: China, 108142784A[P]. 2018-06-12.]
- [106] 胡安然. 骨质疏松全营养配方食品: 中国, 104187632A[P]. 2014-12-10. [HU A R. Osteoporosis complete nutritional formula food: China, 104187632A[P]. 2014-12-10.]
- [107] 魏敏杰, 李博, 宫世强. 一种增加骨密度的多功能食品组合物及其制备方法: 中国, 108402460A[P]. 2018-08-17. [WEI M J, LI B, GONG S Q. A multifunctional food composition for increasing bone density and its preparation method: China, 108402460A[P]. 2018-08-17.]
- [108] 钮立卫, 李洪, 刘德贤, 等. 一种增加骨密度的保健食品: 中国, 109601880A[P]. 2019-04-12. [NIU L W, LI H, LIU D X, et al. A health food to increase bone density: China, 109601880A[P]. 2019-04-12.]
- [109] 余龙江, 刘浩, 陈晶晶. 一种可改善肝功能并预防骨质疏松的天然组合物及其制备方法: 中国, 110237166A[P]. 2019-09-17. [YU L J, LIU H, CHEN J J. A natural composition that can improve liver function and prevent osteoporosis and its preparation method: China, 110237166A[P]. 2019-09-17.]
- [110] 程刚. 一种增加骨密度的含枸杞多糖的组合物: 中国, 111248445A[P]. 2020-06-09. [CHENG G. A composition containing *Lycium barbarum* polysaccharides to increase bone density: China, 111248445A[P]. 2020-06-09.]
- [111] 周玉权, 王晓彦, 梅连杰, 等. 一种增加骨密度的组合物及其应用: 中国, 110101839A[P]. 2019-08-09. [ZHOU Y Q, WANG X Y, MEI L J, et al. A composition for increasing bone density and its application: China, 110101839A[P]. 2019-08-09.]