

引用:路嘉,高斌礼,王跃翔,吕轶伦.熟地黄治疗骨质疏松症机制研究进展[J].中医导报,2026,32(3):153-158.

# 熟地黄治疗骨质疏松症机制研究进展\*

路嘉,高斌礼,王跃翔,吕轶伦

(内蒙古医科大学附属医院,内蒙古 呼和浩特 010030)

**[摘要]** 骨质疏松症(OP)是一种以骨量减少和骨微结构破坏为特征的退行性疾病,严重影响患者的生活质量。熟地黄为传统中药,具有补肾健脾、滋阴养血等功效,可增强免疫力,调控骨代谢平衡。本文综述了熟地黄治疗OP的机制。熟地黄可通过促进成骨细胞增殖与分化,增强骨髓间充质干细胞(BMMSC)的成骨向分化能力以增强骨形成;熟地黄可抑制破骨细胞活性及相关信号通路[如护骨因子(OPG)/NF-κB受体激活蛋白配体(RANKL)/NF-κB受体激活蛋白(RANK)],减少骨吸收;熟地黄可调控Wnt/β-catenin、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)、沉默信息调节因子6(SIRT6)/雌激素受体α(ERα)/Fas配体(FasL)等关键信号通路,以维持骨稳态。

**[关键词]** 骨质疏松症;熟地黄;骨形成;骨吸收;信号通路;网络药理学;综述

**[中图分类号]** R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2026)03-0153-06

**DOI:** 10.13862/j.cn43-1446/r.2026.03.024

## Research Progress on the Mechanism of Shudihuang (Rehmanniae Radix Praeparata) in the Treatment of Osteoporosis

LU Jia, GAO Binli, WANG Yuexiang, LYU Yilun

(The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia 010030, China)

**[Abstract]** Osteoporosis (OP) is a degenerative disease characterized by reduced bone mass and deterioration of bone microarchitecture, significantly impacting patients' quality of life. Shudihuang (Rehmanniae Radix Praeparata), a traditional Chinese medicine, has the effects of tonifying the kidney, strengthening the spleen, nourishing yin, and enriching blood. It can enhance immunity and regulate bone metabolic balance. This article reviews the mechanisms of Shudihuang (Rehmanniae Radix Praeparata) in treating OP. Shudihuang (Rehmanniae Radix Praeparata) can enhance bone formation by promoting osteoblast proliferation and differentiation, and enhancing the osteogenic differentiation capacity of bone marrow mesenchymal stem cells (BMMSC). Shudihuang (Rehmanniae Radix Praeparata) can reduce bone resorption by inhibiting osteoclast activity and related signaling pathways [e.g., the osteoprotegerin (OPG)/receptor activator of NF-κB ligand (RANKL)/receptor activator of NF-κB (RANK) pathway]. Furthermore, Shudihuang (Rehmanniae Radix Praeparata) can regulate key signaling pathways such as Wnt/β-catenin, phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt), and silent information regulator 6 (SIRT6)/estrogen receptor α (ERα)/Fas ligand (FasL) to maintain bone homeostasis.

**[Keywords]** osteoporosis; Shudihuang (Rehmanniae Radix Praeparata); bone formation; bone resorption; signaling pathways; network pharmacology; review

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量减少、骨微结构破坏及骨脆性增加为特征的全身性代谢性骨病。其严重后果是骨质疏松性骨折,显著增加了患者的致残率和死亡率<sup>[1-2]</sup>。全球范围内,OP患者数量已超过2亿,其中绝经后女性是高发人群。流行病学调查显示,我国50岁以上女性OP患病率高达32.1%,65岁以上女性患病率进一步攀升,椎体骨折的

终身风险甚至超过40%<sup>[3-5]</sup>。临床上OP治疗方法主要为激素替代疗法。尽管现有治疗手段如双膦酸盐、NF-κB受体激活蛋白配体(receptor activator of NF-κB ligand, RANKL)抑制剂和雌激素替代疗法能够在一定程度上缓解病情,但长期使用常伴随胃肠道反应、下颌骨坏死和肾毒性等不良反应<sup>[6-7]</sup>。因此,探索安全有效、适合长期干预的替代疗法成为当前OP研

\*基金项目:内蒙古自治区高等学校科学研究项目(NJZZ20130)

通信作者:高斌礼,男,教授,研究方向为创伤外科、手外科、关节外科

究的迫切需求。当前中药因其多靶点、副作用小、可长期服用等优点成为OP治疗新选择。

中医药在骨代谢疾病的防治中具有独特优势,其“多成分-多靶点-多通路”的作用特点与OP的复杂病理机制高度契合<sup>[8]</sup>。熟地黄(*Rehmanniae Radix Praeparata*)为“补肾填精”的传统要药。《本草纲目》记载熟地黄“填骨髓,长肌肉,生精血”。现代研究表明,熟地黄富含梓醇、毛蕊花糖苷、地黄多糖等活性成分,具有调控骨代谢平衡、抑制炎症反应和抗氧化应激等多重药理活性<sup>[9-10]</sup>。熟地黄可通过Wnt/ $\beta$ -catenin、护骨因子(osteoprotegerin,OPG)/RANKL/NF- $\kappa$ B受体激活蛋白(receptor activator of NF- $\kappa$ B,RANK)等信号通路调控骨形成与骨吸收<sup>[11-12]</sup>。本文基于近5年国内外研究进展,系统综述了熟地黄治疗OP的分子机制,重点阐述其对成骨细胞-破骨细胞偶联的调控作用、关键信号通路的干预效应以及网络药理学研究的最新发现,旨在为熟地黄的深度开发和临床精准应用提供理论依据。

## 1 熟地黄对骨形成和骨吸收的调节作用

### 1.1 促进骨形成

1.1.1 促进成骨细胞的增殖和分化 成骨细胞是骨形成的关键细胞,负责骨基质的合成、分泌和矿化,对骨骼的生长与维持具有至关重要的作用。促进成骨细胞的增殖分化、增强骨形成是临床治疗OP的常用方法<sup>[13]</sup>。碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)是成骨细胞分泌的一种高特异性酶蛋白。ALP不仅是成骨细胞分化成熟的标志物之一,还是评价骨形成的重要指标<sup>[14]</sup>。许平翠等<sup>[12]</sup>通过体内外实验发现,熟地黄可增加高糖损伤成骨细胞的增殖活性,提高成骨细胞ALP水平,从而改善糖尿病所致的骨质疏松症。Runt相关转录因子2(runt-related transcription factor 2,Runx2)可参与调控骨形成以及成骨细胞的分化,在骨的发育过程中具有重要作用<sup>[14]</sup>。研究表明熟地黄不仅能通过上调Runx2、骨桥蛋白(osteopontin,OPN)表达促进成骨细胞增殖与分化及基质矿化,还能通过调控类固醇激素代谢(CYP17A1/CYP19A1/HSD11B1)改善骨代谢平衡<sup>[15]</sup>。YANG J Y等<sup>[16]</sup>基于去卵巢(ovariectomized,OVX)诱导的骨质疏松症大鼠模型进行研究,结果表明负载梓醇的HA/CS多层膜钛植入物可显著上调I型胶原(type I collagen,COL1)、骨钙素(osteocalcin,OCN)及Runx2蛋白表达,促进MC3T3-E1细胞增殖与成骨分化,提高骨体积分数(bone volume/total volume,BV/TV)、骨密度(bone mineral density,BMD)及新生骨面积(BA%),恢复骨微结构并增强植入物稳定性。HUANG J M等<sup>[17]</sup>在体内和体外实验中发现,桃叶珊瑚苷(Aucubin)作为环烯醚萜苷类成分之一,可通过激活骨形态发生蛋白2(bone morphogenetic protein 2,BMP2)/Smad蛋白(Smads)和核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2,Nrf2)/血红素加氧酶1(heme oxygenase 1,HO-1)信号通路上调成骨分化关键因子BMP2、RUNX2、COL1的表达,逆转地塞米松诱导的骨量丢失及骨微结构破坏,增强牙周组织张力侧骨形成标志物(OCN,OPN)的表达,促进正畸牙齿移动中的骨重塑。此外,有研究表明熟地黄中的梓醇、毛蕊花糖苷等成分能够通过雌激素受体 $\beta$ (estrogen

receptor beta,ER $\beta$ )受体促进成骨细胞的分化,增加骨保护素(osteoprotegerin,OPG)的分泌,从而预防和治疗绝经后骨质疏松症<sup>[18]</sup>。这些化合物可提高成骨细胞的活性,增加OPG分泌,提高ALP活性<sup>[18]</sup>。

1.1.2 促进骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells,BMMSC)向成骨细胞分化 BMMSC是一种重要的成体干细胞,具有自我更新和多向分化潜能<sup>[19]</sup>。BMMSC可分化为成骨细胞、脂肪细胞和成软骨细胞<sup>[19]</sup>。BMMSC的成骨能力降低,而脂肪形成能力增加,则会导致骨形成减少<sup>[20]</sup>。熟地黄能有效刺激BMMSc增殖并诱导其向成骨细胞分化,使成骨细胞数量增多,成骨活性增高,从而促进骨的形成,改善骨代谢<sup>[21]</sup>。王丽君等<sup>[22]</sup>通过建立OVX诱导的骨质疏松症大鼠模型,系统探讨了地黄提取物(RG extract)对BMMSC成骨分化及凋亡调控的分子机制。研究发现,RG extract不仅能显著促进BMMSC向成骨细胞分化,提高Runx2和ALP的基因及蛋白表达水平,还能有效抑制BMMSC的凋亡进程。RG extract能下调死亡相关蛋白激酶1(DAPK1)、B细胞淋巴瘤-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein,Bax)、Fas/Fas配体(Fas Ligand,FasL)等促凋亡蛋白表达,上调抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)的表达。进一步的DAPK1过表达实验表明,RG extract的促分化与抗凋亡作用在DAPK1高表达条件下被显著逆转,提示DAPK1是RG extract发挥作用的关键靶点。RG extract可通过抑制DAPK1,减少BMMSC凋亡并促进其向成骨细胞分化,从而缓解骨质疏松症。研究表明,BMMSC普遍表达CD90<sup>[23]</sup>。WU C Z等<sup>[24]</sup>通过体内外实验研究发现,梓醇(Catalpol,CA)可通过刺激内源性间充质干细胞促进软骨再生、改善骨结构和增加基质合成代谢,从而促进局部软骨缺损的修复。CA还可通过激活Janus激酶2(Janus kinase 2,JAK2)/信号转导及转录激活因子3(signal transduction and activator of transcription 3,STAT3)轴促进BMSC的成骨能力和BMSC依赖性血管生成,促进OVX诱导的骨质疏松症颅骨缺损大鼠模型的骨再生和血管形成<sup>[25]</sup>。

1.2 抑制骨吸收 骨生成与骨吸收处在动态平衡之中。破骨细胞介导的骨吸收增强时,骨质就会减少,从而导致骨质疏松症等相关性疾病。破骨细胞在骨重建中主要参与骨吸收。破骨细胞可向细胞外分泌盐酸和溶解酶,破坏溶解周围骨组织<sup>[26]</sup>。抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase,TRAP)主要来源于破骨细胞,是破骨细胞活性的重要标志物。研究表明熟地黄中化学成分可通过抑制原癌基因酪氨酸蛋白激酶(proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src,SR,Src)的基因表达,降低破骨细胞中TRAP活性,从而抑制骨吸收<sup>[27]</sup>。在双侧卵巢切除诱导的骨质疏松症大鼠模型中,梓醇可通过抑制破骨细胞分化关键转录因子[如活化T细胞核因子c1(nuclear factor of activated T-cells cytoplasmic 1,NFATc1)、c-Fos蛋白]的表达及RANKL信号通路的激活诱导破骨细胞凋亡、抑制骨吸收活性,减少骨质流失,增加骨密度,从而缓解骨质疏松症<sup>[28]</sup>。血清白介素-6(interleukin-6,IL-6)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ ,TNF- $\alpha$ )是重要的炎症因子,可通过刺激破骨细胞前体分化、增强破骨细胞功能、抑制成骨

细胞分化导致骨质疏松症<sup>[29]</sup>。ZHANG Y F等<sup>[30]</sup>在体内和体外实验中发现,梓醇可通过抑制Nrf2介导的抗氧化通路,降低活性氧(reactive oxygen species,ROS)水平并抑制破骨细胞分化。同时梓醇可上调超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶活性以缓解氧化应激。在糖皮质激素诱导OP小鼠模型中,梓醇能降低血清破骨细胞标志物TRAP及促炎因子IL-1和IL-6水平,增加骨小梁数量,提高BMD和骨体积分数(BV/TV),缓解骨质流失。此外,在RANKL诱导的RAW264.7细胞中,梓醇能抑制NFATc1、抗酒石酸性磷酸酶5b(TRAP5b)和组织蛋白酶K(cathepsin K, CTSK)等破骨细胞特异性基因表达。因此,熟地黄可通过抑制SRC基因表达、阻断RANKL信号通路、降低炎症因子(如IL-6、TNF- $\alpha$ )水平、增强抗氧化活性、抑制破骨细胞分化和骨吸收功能、减少骨质流失,进而防治骨质疏松症。

## 2 熟地黄对骨细胞信号通路的影响

### 2.1 磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B,Akt)信号通路

PI3K/Akt信号通路在骨质疏松症发病过程中具有重要作用。该通路能够通过调控血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、一氧化氮(nitric oxide,NO)及缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF),调控成骨细胞(osteoblast,OB)和破骨细胞(osteoclast,OC)功能,从而维持骨代谢的平衡<sup>[31]</sup>。韩林静等<sup>[32]</sup>研究表明,熟地黄的活性成分谷甾醇可以调节胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1,IGF1)的表达。IGF1是PI3K/Akt信号通路的激活剂,可以激活PI3K进而促进下游靶蛋白Akt的激活。Akt是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。活化的Akt可以继续作用于下游凋亡靶蛋白,影响细胞凋亡相关蛋白(Bcl-2、Bax)活性,抑制成骨细胞凋亡从而防治骨质疏松症。此外,有研究表明熟地黄可通过调控PI3K/Akt/TRPV1通路,下调脊髓中P物质(substance P,SP)和神经激肽1受体(neurokinin-1 receptor,NK-1R)的表达,减少疼痛相关蛋白(如TRPV1)的表达,从而降低OVX大鼠痛觉敏感性和改善OVX大鼠骨代谢异常<sup>[33]</sup>。

雌激素可以维持关节稳态。卵巢功能减退可导致雌激素水平下降,缺乏雌激素会引起骨质疏松症<sup>[34]</sup>。有研究表明,0.4%熟地黄提取物可通过调控PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)信号通路增强鸡去甲肾上腺素的分泌、增加产蛋鸡血清促卵泡生成素(follicle-stimulating hormone,FSH)、雌二醇(estradiol,E<sub>2</sub>)和孕酮(progesterone,P<sub>4</sub>)的含量,提升卵巢促卵泡激素受体(follicle-stimulating hormone receptor,FSHR)、ER $\beta$ 和增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen,PCNA)基因的相对表达量,增加PCNA蛋白含量,减少凋亡细胞数量,从而有效减缓卵巢功能衰退,维持稳定高效的卵巢功能进而防治OP<sup>[35]</sup>。此外,进一步的研究发现熟地黄活性成分梓醇具有类雌激素作用,可通过雌激素受体 $\alpha$ (estrogen receptor  $\alpha$ ,ER $\alpha$ )/PI3K/Akt通路促进体外培养的人牙周韧带干细胞(human periodontal ligament stem cells,hPDLSCs)的成骨分化,并在正畸牙齿移动(orthodontic tooth movement,OTM)模型中增强牙周组织重

塑<sup>[36]</sup>。

### 2.2 Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路

Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路在骨形成和骨吸收的平衡中起着重要作用。Wnt是一种分泌型糖蛋白。Wnt分泌后可与细胞表面的Frizzled受体结合,形成Wnt-Frizzled复合体。该复合体可抑制其他破坏性复合体的活性从而导致 $\beta$ -catenin的磷酸化减少,从而阻止其被泛素化和降解。 $\beta$ -catenin积累后会进入细胞核,与T细胞因子/淋巴样增强因子(TCF/LEF)家族转录因子结合,激活下游相关基因的转录,调控细胞增殖、分化和存活<sup>[37]</sup>。研究表明,熟地黄中的活性成分能够通过调节经典Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路减轻骨质流失并改善OVX大鼠骨质<sup>[38]</sup>。ZHU Y<sup>[39]</sup>等研究发现,梓醇可呈剂量依赖性促进BMMSC成骨分化,其机制与 $\beta$ -catenin核转位及下游LEF1/TCF1转录激活相关。拮抗剂DKK1抑制该通路后,梓醇的促骨形成作用被部分逆转,表明Wnt/ $\beta$ -catenin通路是其关键作用靶点。地黄多糖是熟地黄的主要化学成分之一。寇战利等<sup>[40]</sup>研究表明地黄多糖可通过激活Wnt/ $\beta$ -catenin通路,上调 $\beta$ -catenin、Runx2、低密度脂蛋白受体相关蛋白5(low-density lipoprotein receptor-related protein 5,LRP5)表达,促进成骨细胞分化和骨基质矿化,抑制破骨细胞活性,从而逆转糖尿病引起的骨代谢失衡。此外,进一步的研究表明,熟地黄水提物可通过增加血清外泌体中的miR-29a-3p水平,抑制核因子IA(nuclear factor IA,NFIA)表达,激活Wnt信号通路,从而促进成骨细胞的分化和骨形成<sup>[41]</sup>。这为熟地黄治疗OP机制提供了新思路。

### 2.3 OPG/RANKL/RANK信号通路

OPG/RANKL/RANK信号通路是骨代谢和骨相关疾病研究中的核心要素之一,也是研究骨质疏松症的重要通路。RANKL是一种由成骨细胞分泌的配体。RANKL与破骨细胞表面受体RANK结合后,可激活下游的核因子 $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B,NF- $\kappa$ B)信号通路,从而调节破骨细胞的增殖和活性<sup>[42]</sup>。OPG是一种可溶性诱饵受体,能够与RANKL竞争性结合,抑制RANKL与RANK的相互作用,阻止破骨细胞的激活和分化,进而促进骨形成<sup>[43]</sup>。OPG与RANKL的比例维持平衡,可通过调控破骨细胞分化与功能维持骨代谢稳态;OPG降低或RANKL升高会增强骨吸收,导致骨质疏松症<sup>[44]</sup>。研究表明熟地黄中活性成分可提高OPG表达水平,抑制RANKL表达,影响丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)、PI3K/Akt等信号通路,进一步调控OPG和RANKL的表达,从而抑制破骨细胞的形成和活性,减少骨吸收,增加骨密度<sup>[45-46]</sup>。MENG J H等<sup>[47]</sup>研究发现,梓醇能抑制RANKL诱导的破骨细胞形成和骨吸收。同时梓醇可通过上调磷酸酶及张力蛋白同源物基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten,PTEN)活性,抑制RANKL诱导的NF- $\kappa$ B和Akt信号通路激活,进而抑制NFATc1及其下游基因的表达。此外梓醇还可通过减少PTEN的泛素化和降解,维持PTEN蛋白水平,从而发挥抗破骨细胞生成的作用。王朝南等<sup>[48]</sup>研究发现桃叶珊瑚苷可显著提高OVX大鼠骨密度,降低ALP水平,提高OPG水平,下调RANKL mRNA的表达。研究表明桃叶珊瑚苷可通过OPG/RANKL/RANK通路调控骨代谢。

### 2.4 沉默信息调节因子6(silence information regulator 6,

SIRT 6)/ER $\alpha$ /Fas配体(Fas ligand, FasL)信号通路 沉默信息调节因子(silence information regulator, SIRT)是一种年龄特异性蛋白,其中Sirt6的表达会随着年龄的增长而显著下调,且Sirt6激活可防止骨质流失<sup>[49-50]</sup>。ER $\alpha$ 是骨代谢的重要调节因子,雌激素水平下降是导致骨质疏松症的主要原因之一<sup>[51]</sup>。CHEN S等<sup>[52]</sup>研究发现,梓醇作为熟地黄的环烯醚萜类化学成分之一,可通过抑制破骨细胞特异性基因[如NFATc1、组织蛋白酶K(cathepsin K, CTSK)、破骨细胞相关受体(osteoclast-associated receptor, Oscar)、Trap]的表达,抑制RANKL诱导的破骨细胞分化;同时,梓醇可通过介导Sirt6上调,促进ER $\alpha$ 去乙酰化,稳定ER $\alpha$ 蛋白水平,进而增强FasL的转录表达,激活Caspase级联反应(cleaved Caspase-8/3、Bax),最终诱导破骨细胞凋亡。梓醇能提高OVX诱导的骨质疏松症大鼠BMD,增加骨小梁数量与厚度,减少骨小梁分离进而改善骨微结构,减少破骨细胞数量,从而有效缓解雌激素缺乏导致的骨质流失。此外,Sirt6基因沉默实验证实了Sirt6在梓醇调控ER $\alpha$ -FasL轴中的关键作用。梓醇可通过Sirt6/ER $\alpha$ /FasL信号轴诱导破骨细胞凋亡从而防止OVX诱导的大鼠骨质流失。

2.5 其他信号通路 刘杰等<sup>[53]</sup>研究表明,地黄苷A可通过激活单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)/CC类趋化因子受体-2(CC chemokine receptor 2, CR2)信号通路,提高成骨细胞增殖能力,增强ALP活性,上调OCN、Runx2相关转录因子2(Runx2)、成骨细胞特异性转录因子(Osterix)的基因和蛋白表达。而通路抑制剂RS504393可部分逆转地黄苷A的促进分化作用。地黄苷A可能通过调控MCP-1/CCR2信号通路改善成骨细胞功能。胡思婧等<sup>[28]</sup>研究证实熟地黄具有特异性的大麻素2型受体(cannabinoid receptor type 2, CB2R)激动活性,且熟地黄可通过CB2R双向调控成骨细胞和破骨细胞功能。熟地黄可上调CB2R及骨形成相关蛋白(COL-1、OPN、Runx2、Osterix)的表达,从而促进成骨细胞增殖,提高ALP活性,促进骨矿化结节形成。同时熟地黄能驱动成骨细胞周期从G<sub>1</sub>期过渡到S期及G<sub>2</sub>期,促进成骨细胞的增殖。此外熟地黄可通过CB2R抑制破骨细胞基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP9)、NFATc1和c-Fos的表达及p38的磷酸化水平,从而减少破骨细胞分化,抑制骨吸收活性。

### 3 熟地黄的多靶点作用机制

网络药理学可阐明药物-靶点互作关系及中药活性成分协同机制。网络药理学为揭示中药系统调控机制,以及衔接传统医学与现代药理学研究提供了系统的分析方法<sup>[54]</sup>。分子对接技术是网络药理学的重要补充工具,可通过模拟小分子与靶蛋白之间的结合过程,预测化合物与靶点的结合亲和力和最优构象。冯蓬等<sup>[55]</sup>基于网络药理学方法,系统探究了熟地黄干预骨质疏松症的潜在分子机制。该研究筛选出熟地黄的14种活性成分,预测其作用靶点128个,并与骨质疏松症相关靶点336个进行映射分析,最终获得47个关键靶基因。基因富集分析表明,这些靶基因显著富集于RAS、Rap1、PI3K/Akt、雌激素、缺氧诱导因子1(hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)、甲状腺激素、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate,

cGMP)-蛋白激酶G(protein kinase G, PKG)及钙信号通路等多个骨代谢相关通路。研究提示,熟地黄可能通过上述多条信号通路对骨形成与骨吸收过程进行双向调控,体现了其多通路协同的作用特点。OU L等<sup>[56]</sup>基于网络药理学和分子对接发现,熟地黄可通过内分泌系统、信号转导、发育再生和感觉系统干扰骨质疏松症的生物学过程,并且动物实验表明,熟地黄可显著增加OP模型大鼠骨组织中Akt1 mRNA、MAPK1 mRNA、雌激素受体1(estrogen receptor 1, ESR1) mRNA和固醇受体辅助活化因子1(steroid receptor coactivator 1, SRC1) mRNA表达水平,从而促进骨形成。

### 4 结论与展望

熟地黄作为传统中药,凭借其多组分、多靶点的特性,在OP的防治中展现出独特的优势。熟地黄可通过双向调控骨代谢平衡——促进成骨细胞增殖分化(如激活Runx2、OPN、COL1等关键因子)及抑制破骨细胞活性(如下调NFATc1、TRAP等破骨标志物),改善骨微结构与骨密度。其作用机制涉及调控Wnt/ $\beta$ -catenin、PI3K/Akt、OPG/RANKL/RANK等核心信号通路,且梓醇、毛蕊花糖苷等活性成分能作用于SRC、STAT3、ESR1等靶点。此外,熟地黄可通过调节氧化应激、炎症因子(如IL-6、TNF- $\alpha$ )及类雌激素效应,进一步协同增强骨质疏松症效果,体现了中医“整体调节”的治疗理念。然而,熟地黄成分复杂,具体药效物质基础及成分间协同机制尚未完全解析,并且现有证据多基于动物模型与体外实验,临床转化研究匮乏,亟须大样本随机对照试验验证其疗效与安全性。未来研究可整合代谢组学、蛋白质组学及单细胞测序技术,系统解析熟地黄的活性成分群及其动态作用网络,推进多中心临床研究。同时未来研究应探索熟地黄与其他抗骨质疏松症药物如双膦酸盐、地舒单抗、SERMs的协同配伍规律,优化联合治疗方案。

### 参考文献

- [1] WEISZ G M. Osteoporosis: A future public health problem for Israel—medical and legal obligations[J]. *Isr Med Assoc J*, 2017, 19(4): 203-206.
- [2] 汤淑女,尹香君,余卫,等.中国40岁及以上绝经后女性骨质疏松症患病率及其影响因素研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2022, 43(4): 509-516.
- [3] MITCHELL P, ÅKESSON K, CHANDRAN M, et al. Implementation of Models of Care for secondary osteoporotic fracture prevention and orthogeriatric Models of Care for osteoporotic hip fracture[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2016, 30(3): 536-558.
- [4] 王青青.原发性骨质疏松症药物治疗进展[J]. *浙江医学*, 2024, 46(7): 673-681.
- [5] 罗湘杭,周若珂.骨质疏松的病因及发病机制研究进展[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2021, 59(6): 10-15.
- [6] VAHLE J L, LONG G G, SANDUSKY G, et al. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose [J].

- Toxicol Pathol, 2004, 32(4): 426-438.
- [7] LI Y D, LI W C, LEE K. Comparison of teriparatide and bisphosphonate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis[J]. *Asian J Surg*, 2024, 16(24): 02088.
- [8] 周国威, 夏天卫, 文志, 等. 熟地黄治疗痹证的中医认识及药理学研究进展[J]. *中医导报*, 2019, 25(20): 125-128.
- [9] 董发亮, 李翠娟, 史永超, 等. 熟地黄的药理作用研究进展[J]. *环球中医药*, 2025, 18(5): 1065-1070.
- [10] LIU X H, XU H L, ZANG Y H, et al. Radix rehmannia Glutinosa inhibits the development of renal fibrosis by regulating miR-122-5p/PKM axis[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(1): 103-119.
- [11] CHEN X, CHEN Y H, HOU Y L, et al. Modulation of proliferation and differentiation of gingiva-derived mesenchymal stem cells by concentrated growth factors: Potential implications in tissue engineering for dental regeneration and repair[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(1): 37-46.
- [12] 许平翠, 朱赋健, 郑纯威, 等. 基于HPLC多波长融合指纹图谱及谱效关系的熟地黄活性成分研究[J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(22): 2901-2907.
- [13] LEE W C, GUNTUR A R, LONG F X, et al. Energy metabolism of the osteoblast: Implications for osteoporosis[J]. *Endocr Rev*, 2017, 38(3): 255-266.
- [14] KOMORI T. Runx2, an inducer of osteoblast and chondrocyte differentiation[J]. *Histochem Cell Biol*, 2018, 149(4): 313-323.
- [15] XIA T S, DONG X, JIANG Y P, et al. Metabolomics profiling reveals rehmanniae Radix Preparata extract protects against glucocorticoid-induced osteoporosis mainly via intervening steroid hormone biosynthesis[J]. *Molecules*, 2019, 24(2): 253.
- [16] YANG J Y, ZHANG W, LIN B H, et al. Enhancement of local osseointegration and implant stability of titanium implant in osteoporotic rats by biomimetic multilayered structures containing catalpol[J]. *ACS Omega*, 2024, 9(27): 29544-29556.
- [17] HUANG J M, JIANG H, WANG H Y, et al. Aucubin produces anti-osteoporotic effects under mechanical stretch stress and orthodontic tooth movement[J]. *Chem Biol Interact*, 2024, 393: 110955.
- [18] WANG S, LI Y W, ZHANG N X, et al. Screening of ESR2-targeted anti-postmenopausal osteoporosis chemistry from Rehmanniae Radix Preparata based on affinity ultrafiltration with UPLC-QE-Orbitrap-MS[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2025, 1251: 124419.
- [19] DOMINICI M, LE BLANC K, MUELLER I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement[J]. *Cytotherapy*, 2006, 8(4): 315-317.
- [20] 刘晏东, 张彦军, 毛家伟, 等. NLRP3炎症小体在肌少-骨质疏松症中的作用及中药单体干预进展[J]. *上海中医药杂志*, 2025, 59(1): 89-94.
- [21] 赖桂花, 曹建雄, 周君, 等. 基于“肾主骨”观察壮骨镇痛胶囊联合奥施康定治疗肾虚痰瘀证骨转移癌痛的临床疗效及对骨代谢的影响[J/OL]. *中药药理与临床*, 1-20[2025-07-27]. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyj.20250411.004>.
- [22] 王丽君, 胡丽萍, 肖丽, 等. 地黄提取物缓解OVX-诱导骨质疏松大鼠疾病进展分子机制[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2025, 31(3): 349-356, 450.
- [23] WANG T, GUO S, ZHANG Y. Effect of nHA/CS/PLGA delivering adipose stem cell-derived exosomes and bone marrow stem cells on bone healing-in vitro and in vivo studies[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 27502.
- [24] WU C Z, SHI Z Y, GE Q W, et al. Catalpol promotes articular cartilage repair by enhancing the recruitment of endogenous mesenchymal stem cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(7): e18242.
- [25] CHEN L, ZHANG R Y, XIE J, et al. STAT3 activation by catalpol promotes osteogenesis-angiogenesis coupling, thus accelerating osteoporotic bone repair[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 108.
- [26] 赖立勇, 徐圣焱, 夏天爽, 等. 基于抗氧化机制的中药及其化学成分在骨质疏松中的应用[J]. *海军军医大学学报*, 2022, 43(8): 943-950.
- [27] 凤雯晴, 刘凯洋, 张嘉宁, 等. 基于网络药理学和分子对接的熟地黄治疗骨关节炎的作用机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(19): 5336-5343.
- [28] 胡思婧, 练晨霞, 张奇, 等. 熟地黄的大麻素2型受体激动剂活性及对骨代谢的调控作用研究[J]. *中草药*, 2022, 53(20): 6481-6491.
- [29] CHEN Z J, YANG G T, SU W P, et al. Serum IL-6 and TGF- $\beta$ 1 concentrations as diagnostic biomarkers in elderly male patients with osteoporosis[J]. *Eur Spine J*, 2025, 34(2): 513-521.
- [30] ZHANG Y F, LIU X, LI Y Y, et al. Aucubin slows the development of osteoporosis by inhibiting osteoclast differentiation via the nuclear factor erythroid 2-related factor 2-mediated antioxidation pathway[J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 1556-1565.
- [31] 林德民, 谢兴文, 李宁, 等. PI3K/AKT通路与骨质疏松症的关系及中医药干预的研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(6): 922-926.
- [32] 韩林静, 吴克亮, 王宏波, 等. 生信分析肾阴虚型绝经后骨质疏松症分子机制及熟地黄靶向治疗[J]. *中国骨质疏松*

- 杂志,2021,27(4):549-555,604.
- [33] JIA Q Q, ZHANG H, XIA B K, et al. Rehmanniae Radix Preparata (RRP) improves pain sensitization and suppresses PI3K/Akt/TRPV1 signaling pathway in estrogen deficient rats[J]. *J Funct Foods*,2022,95:105162.
- [34] 刘凌,李惠菁,张治,等.膝骨关节炎风险预测模型的系统评价[J].*中国循证医学杂志*,2024,24(9):1038-1043.
- [35] 杨雅婷,王晓童,刘兆梅,等.熟地黄提取物调控PI3K/AKT/mTOR信号通路增强鸡卵巢功能[J].*中国兽医学报*,2024,44(12):2619-2625,2680.
- [36] HU J, SONG Y, ZHANG Y X, et al. Catalpol enhances osteogenic differentiation of human periodontal stem cells and modulates periodontal tissue remodeling in an orthodontic tooth movement rat model[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024,18:4943-4960.
- [37] GAO Y G, CHEN N, FU Z D, et al. Progress of Wnt signaling pathway in osteoporosis[J]. *Biomolecules*,2023,13(3):483.
- [38] LIU C, WANG L, ZHU R, et al. Rehmanniae Radix Preparata suppresses bone loss and increases bone strength through interfering with canonical Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in OVX rats[J]. *Osteoporos Int*, 2019,30(2):491-505.
- [39] ZHU Y, WANG Y M, JIA Y C, et al. Catalpol promotes the osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells via the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019,10(1):37.
- [40] 寇战利,陈社论,刘冰林.地黄多糖通过Wnt通路对2型糖尿病大鼠骨代谢的调节作用及机制研究[J].*中医导报*,2021,27(9):20-24,30.
- [41] LUO B J, LIANG Z W, LIN W W, et al. Aqueous extract of Rehmanniae Radix Praeparata improves bone health in ovariectomized rats by modulating the miR-29a-3p/NFIA/Wnt signaling pathway axis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025,344:119549.
- [42] UDAGAWA N, KOIDE M, NAKAMURA M, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways[J]. *J Bone Miner Metab*,2021,39(1):19-26.
- [43] KITAZAWA S, HARAGUCHI R, KITAZAWA R. Roles of osteoclasts in pathological conditions[J]. *Pathol Int*, 2025,75(2):55-68.
- [44] NAKAHAMA K I, HIDAKA S, GOTO K, et al. Visualization and quantification of RANK-RANKL binding for application to disease investigations and drug discovery[J]. *Bone*,2025,195:117473.
- [45] ZHAO L, DU W, ZHAO D D, et al. Catalpol protects against high glucose-induced bone loss by regulating osteoblast function[J]. *Front Pharmacol*,2021,12:626621.
- [46] HU S J, CHEN G C, WANG F Y, et al. Network pharmacology analysis uncovers the mechanism of Shudihuang-Shanzhuyu herb pair in prevention and treatment of diabetic osteoporosis via PI3K/AKT pathway[J]. *J Ethnopharmacol*,2025,345:119581.
- [47] MENG J H, ZHANG W K, WANG C, et al. Catalpol suppresses osteoclastogenesis and attenuates osteoclast-derived bone resorption by modulating PTEN activity[J]. *Biochem Pharmacol*,2020,171:113715.
- [48] 王朝南,苏忠良,董晓敏.桃叶珊瑚苷对去势大鼠骨质疏松的治疗作用及其机制研究[J].*浙江中西医结合杂志*,2022,32(6):511-514,544.
- [49] MOON Y J, CUI B N, CHO S Y, et al. Sirtuin 6 overexpression improves rotator cuff tendon-to-bone healing in the aged[J]. *Cells*,2023,12(16):2035.
- [50] LEE M J, RYU H H, HWANG J W, et al. Sirt6 activation ameliorates inflammatory bone loss in ligature-induced periodontitis in mice[J]. *Int J Mol Sci*,2023,24(13):10714.
- [51] LU L Y, TIAN L. Postmenopausal osteoporosis coexisting with sarcopenia: The role and mechanisms of estrogen[J]. *J Endocrinol*,2023,259(1):e230116.
- [52] CHEN S, JIN J, XU Z Q, et al. Catalpol attenuates osteoporosis in ovariectomized rats through promoting osteoclast apoptosis via the Sirt6-ER $\alpha$ -FasL axis [J]. *Phytomedicine*,2024,123:155262.
- [53] 刘杰,张慧霞,韩炜,等.地黄苷A对成骨细胞增殖分化及MCP-1/CCR2信号通路的影响[J].*湖南中医药大学学报*,2025,45(4):631-637.
- [54] CHEN Q, CHEN G H, WANG Q Y. Application of network pharmacology in the treatment of neurodegenerative diseases with traditional Chinese medicine [J]. *Planta Med*,2025,91(5):226-237.
- [55] 冯蓬,甘东浩,王卫国,等.基于网络药理学的熟地黄干预骨质疏松症分子机制研究[J].*山东中医杂志*,2020,39(2):177-184.
- [56] OU L, KANG W Q, LIANG Z Y, et al. Investigation of anti-osteoporosis mechanisms of Rehmanniae Radix Preparata based on network pharmacology and experimental verification[J]. *J Orthop Surg Res*,2021,16(1):599.

(收稿日期:2025-08-13 编辑:蒋凯彪)