

# 沙棘治疗绝经后骨质疏松症研究进展

陈天鹏<sup>1</sup> 丰杰<sup>1</sup> 何才剑<sup>1</sup> 陈琪<sup>1</sup> 黄海<sup>1</sup> 史晓林<sup>2</sup> 刘康<sup>2△</sup>

【关键词】 沙棘;绝经后骨质疏松症;机制;综述

【中图分类号】 R274.39 【文献标志码】 A

【文章编号】1005-0205(2022)03-0085-04

绝经后骨质疏松症(PMOP)是一类以骨质量及骨密度双重损害的疾病,严重威胁了我国绝经后妇女的身心健康<sup>[1]</sup>。目前,治疗 PMOP 的药物主要包括钙、维生素 D、双磷酸盐、甲状旁腺激素类似物等<sup>[2]</sup>。中医药在治疗上也发挥了重要作用。近来,有研究表明中药沙棘能够很好的改善 PMOP<sup>[3-4]</sup>,但其机制尚未系统总结,本文主要通过总结中药沙棘药理成分及在治疗 PMOP 上的作用机制,从而阐述沙棘治疗 PMOP 的作用机制及应用前景。

## 1 PMOP 发病机制

绝经后骨质疏松症是指女性在绝经后 5~10 年内发生的,以骨密度下降,骨质量损害为特征性疾病<sup>[1]</sup>。绝经后,由于缺乏雌激素对 RANKL 的抑制,破骨细胞更加活跃,导致 PMOP<sup>[5]</sup>。另外,在雌激素充足的情况下,雌激素能抑制成骨细胞产生 IL(白介素)、TNF 等炎症因子,提升体内 OPG(骨保护素)及 TGF(生长转化因子)含量,抑制 RANK 与破骨细胞前体的结合,从而抑制破骨细胞活性<sup>[6]</sup>。维生素 D(VitD)在维持钙磷代谢中起着重大作用,VitD 的缺乏影响肠道对 Ca 吸收,从而导致 PMOP 的发生。另外,绝经后由于雌激素下降,会导致体内氧化应激水平升高,从而导致成骨抑制,破骨激活,最终造成 PMOP<sup>[7-8]</sup>。

## 2 沙棘治疗 PMOP 中医机制

沙棘健脾消痰,活血化瘀,符合治疗 PMOP 虚瘀兼顾、攻补兼施的治疗原则。史晓林教授认为,绝经后骨质疏松以肝肾阴虚为本,因虚致瘀,因瘀致毒,当益气温经、补益肝肾,活血强骨<sup>[9]</sup>。姚新苗教授也认为。骨质疏松症病性多属本虚标实,在遣方用药时主张补虚泻实、攻补兼施,在补益的同时,佐以活血化瘀之药<sup>[10]</sup>。另外,在 PMOP 中医药指南中,专家认为脾虚

也是造成 PMOP 的一大重要因素。脾虚运化失常,痰湿内生,精微等营养物质不能很好的吸收,髓骨失养,从而导致骨质疏松<sup>[1]</sup>。故治疗 PMOP 在补滋先天的同时,也应补益后天之本,针对脾虚导致的痰湿之邪,瘀血之积,同时活血化瘀,行气消痰<sup>[11]</sup>。房谋昊等<sup>[12]</sup>认为 PMOP 的防治应健脾益气,肝肾同调。沙棘性味酸涩温,归脾胃肺心经,功效健脾消食、止咳化痰、活血散瘀,正对应绝经后骨质疏松虚瘀的特点,补后天脾胃之本,兼化痰活血治 PMOP 痰湿血瘀之标。但针对 PMOP 以肝肾虚为本,还应配伍补肝益肾壮骨之药。临床组方常选用杜仲、枸杞子、骨碎补、淫羊藿、肉苁蓉、巴戟天、鹿角胶等补肾益肝强骨等药物<sup>[13]</sup>。

## 3 沙棘主要成分及现代药理机制分析

沙棘含有 200 多种活性成分,主要包括维生素类、黄酮类、多糖化合物、挥发油、及微量元素等<sup>[14]</sup>。沙棘不同的部位所含的活性成分有所差别<sup>[15]</sup>,其中果实类主要含有山柰酚、桑黄素、槲皮素等黄酮,醇类化合物;叶中含有儿茶素、表儿茶素、等黄烷醇类成分;茎中含有松属素、柚皮素、橙皮素、二氢杨梅素、圣草酚、二氢槲皮素等二氢黄酮类<sup>[16]</sup>。目前,沙棘果实常用于作为药用部位。

### 3.1 沙棘中无机元素、维生素与 PMOP

在沙棘果实中,富集钙磷镁等无机元素<sup>[17]</sup>,Ca 与 P 是骨骼不可缺少的关键原料,在绝经后妇女 3~4 年期间,大约每天丢失 200 mg 的 Ca<sup>[6]</sup>,因此补充钙剂是常规的治疗方法。显而易见,沙棘能通过补充 Ca 来治疗 PMOP。Mg 广泛存在于骨皮质中<sup>[18]</sup>,Mg 的缺乏会导致骨硬度下降,增加破骨细胞及减少成骨细胞,干扰 PTH 及维生素 D 的合成,从而导致骨质量下降<sup>[19]</sup>,所以沙棘能通过增加 Mg 的含量来防治 PMOP。另外,沙棘中富含多种维生素(VitC、VitK 等)<sup>[20]</sup>,据报道每 100 g 沙棘果汁中含维生素 C 400~500 mg。维生素 C 具有抗氧化及抗衰老功效,有助于改善 PMOP 患者围绝经期症状<sup>[21]</sup>。另外,周厚德

<sup>1</sup> 浙江中医药大学第二临床医学院(杭州,310053)

<sup>2</sup> 浙江省新华医院

△通信作者 E-mail:Liukang1982@163.com

等<sup>[22]</sup>在探究维生素 C 对成骨细胞作用时发现,维生素 C 具有明显的促成骨作用。维生素 K 能够调节骨钙素,抑制 RANKL 的产生,从而减少破骨细胞活性及数量<sup>[23]</sup>。临床研究也表明,维生素 K 能够改善 PMOP 骨代谢水平及骨密度<sup>[24]</sup>。因此,补充维生素 K 是沙棘治疗 PMOP 的另一种方式。

### 3.2 沙棘黄酮、甲醇成分与 PMOP

沙棘中的黄酮类、甲醇等成分在抗炎方便都具有显著的作用,而炎症和 PMOP 症具有密切的关系,大量研究表明 IL-1、TNF- $\alpha$  等炎症因子在 PMOP 的发病中扮演着重要的角色,主要是通过激活或抑制 RANK/RANKL/OPG、Wnt 等信号通路,进而引发促进破骨细胞 OC 分化或抑制骨髓间充质干细胞(MSCs)成骨分化等生物效应,使得骨吸收增加骨和形成减少,导致骨量丢失<sup>[25-26]</sup>。在徐凤英等研究中,沙棘中的总黄酮虽然对 TNF- $\alpha$  的含量无明显影响,但可以抑制促炎细胞因子 IL-1 $\beta$  的含量;而体外实验的结果显示,不同浓度的沙棘叶总黄酮可以显著抑制 NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路,抑制 LPS 诱导的巨噬细胞中促炎细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的表达。Tanwar 等<sup>[27]</sup>研究显示,沙棘叶中甲醇提取物对 LPS 诱导的巨噬细胞具有抗炎作用,能够有效的抑制 TNF- $\alpha$  的分泌。PMOP 患者 IL-1 水平升高且与 BMD 呈负相关,IL-1 通过激活 NF- $\kappa$ B 受体活化因子(RANK)/NF- $\kappa$ B 受体活化因子配体(RANKL)/骨保护素(OPG)信号通路介导 OC 生成并抑制其凋亡,导致骨吸收增加,破坏骨吸收与骨形成之间的平衡,促进骨质疏松的发生发展<sup>[28-29]</sup>。Zha 等<sup>[30]</sup>研究发现 TNF- $\alpha$  可通过激活 PI3K/Akt 信号通路而促进 RANKL 诱导 OC 形成的协同作用。由此可见,沙棘中黄酮、甲醇等提取物可以通过抑制 IL-1、TNF- $\alpha$  等炎症因子来防治 PMOP。

### 3.3 沙棘多糖与 PMOP

沙棘多糖降低血糖、血脂、抗氧化对 PMOP 治疗有积极意义。肖利伟等<sup>[31]</sup>研究发现沙棘多糖能够明显调节地塞米松诱导的脂代谢紊乱,这与沙棘多糖能清除 OH 自由基有关。刘芳等<sup>[32]</sup>研究也发现沙棘多糖对 LPS/D-Gal N 诱导的氧化应激有抑制作用,其作用与上调 SOD2 的表达以及抑制 Bax 的表达有关。宋春梅等<sup>[33]</sup>研究发现沙棘多糖能够降低血脂,调节脂代谢紊乱。另外,郭凤霞等<sup>[34]</sup>研究发现,沙棘多糖能够增强  $\alpha$ -葡萄糖苷酶的活性从而降低血糖。在上述的论述中,已经阐明了氧化应激水平是骨量的负调节因子,降低氧化应激在治疗骨质疏松中意义巨大<sup>[35]</sup>。另外,据前人的研究,糖尿病及脂代谢紊乱极大的增加了患 PMOP 的风险<sup>[36]</sup>。因此,沙棘多糖能够通过降低血糖、血脂、抗氧化应激来防治绝经后骨质疏松。

### 3.4 沙棘中脂肪酸类物质与 PMOP

沙棘脂肪酸能够显著改善 PMOP 骨密度,这可能与沙棘棕榈油酸调控膜蛋白 Notum 影响 Wnt 通路,以及抑制 OPG/RANKL/RANK 信号通路有关。刘波等<sup>[3-4]</sup>的研究发现沙棘脂肪酸能明显提高 PMOP 大鼠的骨密度、骨强度,而且发现沙棘脂肪酸能提高大鼠血清雌激素及细胞因子雌激素,与细胞因子的提升是沙棘脂肪酸治疗 PMOP 一方面作用;另一方面,笔者发现沙棘中棕榈油酸抑制 Notum 蛋白可能是另一机制。近年来,研究发现 Notum 蛋白(Wnt 蛋白脂肪酶)能够使 Wnt 蛋白去乙酰化,从而使 Wnts 不能与成骨细胞表面的卷曲蛋白结合,激活下游信号,成骨减弱,最终导致骨质疏松的发生<sup>[37-38]</sup>。抑制 Notum 蛋白使 Wnt 信号通路激活成为骨质疏松治疗新靶点,寻找 Notum 抑制剂成为近来骨质疏松研究及药物研发新热点<sup>[39]</sup>。研究表明抑制 Notum 能够显著增加成骨,尤其是皮质骨骨密度,对防治骨质疏松及骨质疏松骨折意义巨大<sup>[40]</sup>。目前已经发现的 Notum 抑制剂主要包括咖啡因、棕榈油酸、LP-922056, ABC99 和 ARUK3001185 等小分子<sup>[41-42]</sup>。LP-922056, ABC99 和 ARUK3001185 等小分子属于人工合成分子,在生产转化以及安全性等方面不具优势,咖啡因与棕榈油酸是 Notum 蛋白的一个有效的天然抑制剂,但是,咖啡因容易造成精神依赖性,且基于沙棘中棕榈油酸含量丰富。因此,笔者认为,棕榈油酸可能是抑制 Notum,促进成骨防治骨质疏松最有潜力的药物。Heerden 等<sup>[43]</sup>在对破骨细胞凋亡影响的研究中发现,棕榈油酸还能够抑制 RANKL 介导的破骨细胞形成,这可能与棕榈油酸抑制 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 通路的激活有关。因此,沙棘棕榈油酸可能在抑制破骨上也有一定作用,在促进成骨及抑制破骨上双向调节骨量。

## 4 总结

在临床实际应用中,沙棘还应该与补肝肾、强筋骨、活血化瘀的药物相配伍应用,如杜仲、枸杞子、骨碎补、淫羊藿、肉苁蓉、巴戟天、鹿角胶等。目前,已经有许多含有沙棘成分的复方制剂用于治疗骨质疏松,如朱晓军等将沙棘配伍沙苑子、补骨脂等制成强骨健骼散,在临床中取得很好疗效。魏霞蓁等发现,沙棘与三七等活血药配伍能改善造血微环境,调节内分泌、调节破骨细胞和成骨细胞的代谢平衡;降低碱性磷酸酶,提高血清骨保护素、骨钙素等骨代谢标志物指数;增加股骨、胫骨、椎骨骨密度,对骨重建的骨形态及骨生物力学标志性指数改善显著,可有效防治骨质疏松骨折和骨痛疾病。孙文基等在沙棘配伍杜仲的研究中发现,沙棘能够明显提高骨密度及抗骨折能力。

综上所述,沙棘中含有 Ca、P、Mg、维生素、黄酮、

多糖类等成分,可能通过以下途径来改善 PMOP:  
1)补充人体在骨代谢中所需的 Ca、P 等微量元素;  
2)沙棘中黄酮、甲醇类成分具有很好抗炎效果,抑制 IL-1、TNF- $\alpha$  等炎症因子的表达;3)沙棘多糖成分能抗氧化应激降糖降脂。另外,沙棘中含有大量的不饱和脂肪酸,尤其是棕榈油酸,能够抑制 Notum(一种 Wnt 蛋白脂肪酶),从而激活 Wnt 途径,以及抑制 RANKL 介导的破吸收双向调节骨量,这说明沙棘防治 PMOP 潜力巨大,但还需要更多实验验证。总而言之,沙棘在防治 PMOP 方面具有巨大潜力及应用前景,值得更多深入研究和大力推广。

# 参考文献

- [1] 中华中医药学会. 绝经后骨质疏松症(骨痿)中医药诊疗指南(2019 年版)[J]. 中医正骨,2020,32(2):1-13.
- [2] 谢雁鸣,刘岷,姜俊杰,等. 绝经后骨质疏松症中医临床实践指南(征求意见稿)[J]. 中国中药杂志,2021,46(21):5992-5998.
- [3] 刘波,袁秉祥,郭雄,等. 天癸更年期软胶囊对老年雌性大鼠骨质疏松作用的实验研究[J]. 中药材,2006(8):803-806.
- [4] 刘波,袁秉祥,郭雄,等. 天癸更年期软胶囊对老年雌性大鼠骨骼代谢影响的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志,2006(2):135-139.
- [5] CATALANO A,LODDO S,BELLONE F,et al. Pulsed electromagnetic fields modulate bone metabolism via RANKL/OPG and Wnt/ $\beta$ -catenin pathways in women with postmenopausal osteoporosis:a pilot study[J]. Bone,2018,116:42-46.
- [6] TELLA S H,GALLAGHER J C. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. J Steroid Biochem Mol Biol,2014,142:155-170.
- [7] ZHOU Q,ZHU L,ZHANG D,et al. Oxidative stress-related biomarkers in postmenopausal osteoporosis:a systematic review and meta-analyses[J]. Dis Markers,2016:7067984.
- [8] KIMBALL J S,JOHNSON J P,CARLSON D A. Oxidative stress and osteoporosis[J]. J Bone Joint Surg Am,2021,103(15):1451-1461.
- [9] 周航,何才剑,房谋昊,等. 内毒入骨论骨痿[J]. 中国中医药科技,2021,28(3):401-402.
- [10] 陈华,陈智能,姚新苗. 姚新苗教授防治骨质疏松症的学术思想略谈[J]. 浙江中医药大学学报,2019,43(5):413-417.
- [11] 李中锋,邓强,乔小万,等. 绝经后骨质疏松症的中医脏腑认识及中药治疗概况[J/OL]. 中医临床研究:1-5[2021-12-11]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5895.r.20211020.1616.002.html>.
- [12] 房谋昊,周航,陈天鹏,等. 从“治痿独取阳明”论治绝经后骨质疏松症[J]. 中医正骨,2021,33(8):49-50.
- [13] 孟雪,孙雨颀,史丽萍. 绝经后骨质疏松症的临床用药规

- 律[J]. 中医学报,2020,35(7):1575-1577.
- [14] 王宁宁,郑文惠,张凯雪,等. 沙棘的化学成分、药理作用研究进展及其质量标志物的预测分析[J/OL]. 中国中药杂志:1-12[2021-12-03]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20210520.201>
- [15] 郑文惠,白海英,王丽瑶,等. UPLC-QTOF-MS 法分析沙棘果实、叶和枝的成分[J]. 中成药,2020,42(11):2940-2947.
- [16] 冉贝贝,李卫东. 沙棘果与沙棘叶化学成分及其差异的研究进展[J]. 中国中药杂志,2019,44(9):1767-1773.
- [17] 龚志,周晓萍. 沙棘的开发与使用价值探讨[J]. 新疆中医药,2011,29(2):78-80.
- [18] ALFREY C,MILLER N L. Bone magnesium pools in uremia[J]. J ClinInvestig,1973,52(12):3019-3027.
- [19] CASTIGLIONI S,CAZZANIGA A,ALBISETTI W,et al. Magnesium and osteoporosis:current state of knowledge and future research directions[J]. Nutrients,2013,5(8):3022-3033.
- [20] 马桔云,程明,战丹. 沙棘化学成分的研究进展[J]. 黑龙江医药,2001(3):208-209.
- [21] 施佳艳,梁小妍,陈雄. 坤泰胶囊联合复方沙棘籽油栓治疗萎缩性阴道炎疗效观察[J]. 河北中医,2016,38(5):662-665.
- [22] 周后德,廖二元,邓小戈,等. 雌二醇与抗坏血酸对成骨细胞的协同作用[J]. 中华老年医学杂志,2001(5):53-57.
- [23] AKBARI S,RASOULI-GHAHROUDI A A. VitK and bone metabolism:a review of the latest evidence in pre-clinical studies[J]. Biomed Res Int,2018:4629383.
- [24] WU W J,KIM M S,AHN B Y. The inhibitory effect of vitamin K on RANKL-induced osteoclast differentiation and bone resorption[J]. Food Funct,2015,6(10):3351-3358.
- [25] KE K,CHEN T H,ARRA M,et al. Attenuation of NF- $\kappa$ B in intestinal epithelial cells is sufficient to mitigate the bone loss comorbidity of experimental mouse colitis[J]. J Bone Miner Res,2019,34(10):1880-1893.
- [26] 李崇,罗晓婷,纪舒好,等. 炎症因子在骨质疏松发病机理中的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2021(10):1516-1522.
- [27] TANWAR H,SHWETA,SINGH D,et al. Anti-inflammatory activity of the functional groups present in Hippophae rhamnoides (Seabuckthorn) leaf extract [J]. Inflammopharmacology,2018,26(1):291-301.
- [28] DASWANI B,GAVALI S,DESAI M,et al. Serum levels of phosphorylated heat shock protein 27(p HSP27)are associated with bone mineral density in pre- & postmenopausal women:a pilot study[J]. Indian J Med Res,2016,143(3):288-296.
- [29] ZHAO Y,WANG H L,LI T T,et al. Baicalin ameliorates dexamethasone-induced osteoporosis by regulation of the RANK/RANKL/OPG signaling pathway[J]. Drug Des

Devel Ther, 2020, 14: 195-206.

- [30] ZHA L, LI H, LIANG Y J, et al. TNF- $\alpha$  contributes to postmenopausal osteoporosis by synergistically promoting RANKL-induced osteoclast formation[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102: 369-374.
- [31] 肖伟利, 颜妍, 谢基明, 等. 沙棘多糖对地塞米松诱导脂质代谢紊乱相关基因 Adiponectin 和 LDLR 表达的影响[J]. 武汉大学学报(医学版), 2022, 43(1): 40-44.
- [32] 刘芳, 赵世敏, 张威, 等. 沙棘多糖对急性肝损伤小鼠氧化应激的抑制作用及其对 BCL-2/Bax 和 PPAR- $\gamma$  的调控[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(3): 358-361.
- [33] 宋春梅, 杜鹃, 葛红娟. 沙棘果对高脂饲料大鼠血脂和肝脏的保护作用[J]. 卫生研究, 2015, 44(4): 628-631.
- [34] 郭凤霞, 曾阳, 李锦萍, 等. 沙棘多糖对  $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性及正常小鼠血糖的影响[J]. 药学报, 2013, 48(4): 604-608.
- [35] VATNER S F, ZHANG J, OYDANICH M, et al. Healthful aging mediated by inhibition of oxidative stress[J]. Ageing Res Rev, 2020, 64: 101194.
- [36] KURRA S, FINK D A, SIRIS E S. Osteoporosis-associated fracture and diabetes[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2014, 43(1): 233-243.
- [37] KAKUGAWA S, LANGTON P F, ZEBISCH M, et al. Notum deacylates Wnt proteins to suppress signalling activity[J]. Nature, 2015, 519(7542): 187-192.
- [38] PENTINMIKKO N, IQBAL S, MANA M, et al. Notum produced by Paneth cells attenuates regeneration of aged intestinal epithelium[J]. Nature, 2019, 571(7765): 398-402.
- [39] MOVÉRARE-SKRTIC S, NILSSON K H, HENNING P, et al. Osteoblast-derived NOTUM reduces cortical bone mass in mice and the NOTUM locus is associated with bone mineral density in humans[J]. FASEB J, 2019, 33(10): 11163-11179.
- [40] BROMMAGE R, LIU J, VOGEL P, et al. NOTUM inhibition increases endocortical bone formation and bone strength[J]. Bone Res, 2019, 8(7): 2.
- [41] ZHAO Y, JOLLY S, BENVENIGNU S, et al. Small-molecule inhibitors of carboxylesterase Notum[J]. Future Med Chem, 2021, 13(11): 1001-1015.
- [42] ZHAO Y, REN J, HILLIER J, et al. Caffeine inhibits Notum activity by binding at the catalytic pocket[J]. Commun Biol, 2020, 3(1): 555.
- [43] VAN HEERDEN B, KASONGA A, KRUGER M C, et al. Palmitoleic acid inhibits RANKL-Induced osteoclastogenesis and bone resorption by suppressing NF- $\kappa$ B and MAPK signalling pathways[J]. Nutrients, 2017, 9(5): 441.

(收稿日期: 2021-12-01)