

淫羊藿苷对骨质疏松症中骨细胞凋亡的调控机制

周羽 袁一丁 颜荣

DOI:10.12238/fcmr.v7i1.12500

[摘要] 骨质疏松是一种代谢性骨病,其主要特征为低骨量和骨微结构被破坏,对老年人群的生活产生严重的影响。近年来,氧化应激与骨质疏松的关系逐渐受到重视,氧化应激水平升高可能是导致骨质疏松的重要原因,因其可能会导致患者的成骨细胞介导的骨形成和破骨细胞介导的骨吸收之间的平衡状态被打破。淫羊藿苷是中药淫羊藿的活性成分,具有良好的抗氧化活性,可通过调控氧化应激相关信号通路,抑制破骨细胞分化而发挥抗骨质疏松作用。

[关键词] 淫羊藿苷; 骨质疏松症; 骨细胞凋亡; 调控机制

中图分类号: Q28 **文献标识码:** A

Regulatory mechanism of osteocyte apoptosis in osteoporosis

Yu Zhou Yiding Yuan Rong Yan

[Abstract] Osteoporosis is a metabolic bone disease, which is mainly characterized by low bone mass and the destruction of bone microstructure, which has a serious impact on the life of the elderly population. In recent years, the relationship between oxidative stress and osteoporosis has been gradually paid attention, and the increased level of oxidative stress may be an important cause of osteoporosis, because it may lead to the breaking of the balance between osteoblast-mediated osteoblastic bone formation and osteoclast-mediated bone resorption in patients. Icariin, the active ingredient of the traditional Chinese medicine Epimedium, has good antioxidant activity and can play an anti-osteoporosis effect by regulating oxidative stress-related signaling pathways and inhibiting osteoclast differentiation.

[Key words] icariin; osteoporosis; bone cell apoptosis; regulatory mechanism

骨质疏松症的发病率逐年升高,尤以绝经后女性为甚,传统药物如双磷酸盐类药物、雌激素替代治疗虽有一定疗效,但存在毒副作用及耐受等问题。因此,寻找更加安全、有效的抗肿瘤药物成为研究热点,淫羊藿苷是一种具有抗骨质疏松作用的天然药物。有研究显示,淫羊藿苷可通过促进增殖分化、抑制凋亡、增强自噬等机制,实现骨细胞活性的提升,改善骨代谢,进而实现骨组织的修复^[1]。因此探究淫羊藿苷对骨质疏松症中骨细胞凋亡的调控机制,旨在为淫羊藿苷的临床应用提供理论依据,进而提高骨质疏松症的治疗效果。

1 骨质疏松症中骨细胞凋亡的关键调节因子

对于骨质疏松症而言,其主要病理过程为骨细胞凋亡,其调控机制中涉及多种信号通路及分子机制^[2]。其中Bcl-2家族蛋白、Caspase家族及活性氧(ROS)和氧化应激是调控骨细胞凋亡的关键因素。

1.1 Bcl-2家族蛋白

在调控细胞凋亡中Bcl-2家族蛋白是其重要调节因子,在骨细胞的存活和凋亡中发挥重要作用。其主要分为两种,一类具有抗凋亡作用的蛋白,如Bcl-2、Bcl-XL等;另一类是具有促凋亡

作用的蛋白,如Bax, Bak等。抗凋亡蛋白主要分布于线粒体外膜,可与促凋亡蛋白BH3产生相互作用,进而抑制凋亡^[3]。骨质疏松时,由于Bcl-2家族蛋白的平衡被打破,进而增加了促细胞凋亡的相关蛋白活性,致使线粒体通透性发生改变,细胞色素c(cytochrome c)等凋亡因子被释放,进而激活了Caspase通路,促进骨细胞凋亡。此外, Bcl-2家族蛋白还可调控氧化应激水平,从而影响骨细胞的生存。

1.2 Caspase家族

Caspase家族是细胞凋亡过程中的核心分子,它的活化是细胞凋亡的标志。Caspase-3、Caspase-9等是骨细胞凋亡的重要执行者,Caspase-9是启动子,其通过细胞色素c被激活,进而促使Caspase-3激活,使细胞结构蛋白被降解^[4]。Caspase-2是一种重要的细胞凋亡因子,与Bcl-2家族蛋白有密切关系,在骨质疏松发病过程中,Caspase家族过度活化与骨细胞凋亡关系密切,抑制Caspase活性能明显降低骨细胞凋亡。

1.3 活性氧(ROS)与氧化应激

骨细胞凋亡中氧化应激是其重要的诱发因素,活性氧(ROS)水平升高可对细胞内生物分子造成损伤,引起线粒体功能紊乱

及DNA损伤。骨质疏松的发生发展与氧化应激密切相关,一方面活性氧可以直接激活Caspase家族,引起凋亡;另一方面ROS可调控Bcl-2家族蛋白表达,打破抗凋亡和促凋亡蛋白平衡,促进凋亡。而且氧化应激还可激活NF- κ B等信号通路,诱导炎症因子释放,促进骨细胞凋亡^[6]。

所以Bcl-2家族蛋白、Caspase家族及ROS和氧化应激对骨质疏松骨细胞凋亡有重要调控作用。这些因素之间存在着复杂的相互作用关系,决定着OCs的存活和凋亡。

2 淫羊藿苷对骨质疏松症中骨细胞凋亡的调控机制

2.1 抗氧化应激机制

氧化应激是骨质疏松发生发展的关键环节,氧化应激可引起骨细胞凋亡,造成骨量减少及骨微结构破坏^[6-9]。在氧化应激条件下,机体内的活性氧会超过细胞的抗氧化能力,造成DNA、蛋白及脂质的氧化损伤。淫羊藿苷的抗氧化作用与Nrf2/HO-1通路有关,Nrf2-ARE信号通路在机体抗氧化应激中发挥重要作用。正常生理条件下,Nrf2通过结合Keap1及Cullin 3E3泛素连接酶,使其发生持续的泛素化降解。在氧化还原状态下,Keap1构象发生变化,转位入核,与抗氧化因子 ARE结合,促进抗氧化酶HO-1表达。HO-1是一种具有保护作用的内源性物质,如胆绿素、一氧化碳、游离铁等,调控细胞氧化应激及凋亡。此外,淫羊藿苷还可以通过调控SOD、GSH-px等其他抗氧化酶活性来清除ROS,维持胞内氧化还原稳态,这一抗氧化机制对防治骨质疏松有重要意义。李倩楠,陈大琴^[7]等人在淫羊藿苷对成熟破骨细胞代谢影响的研究中,发现淫羊藿苷能增加破骨细胞活性氧和亚铁离子的含量,降低GSH和GSH-Px的含量;而且淫羊藿苷可能通过上调Nrf2/HO-1信号通路,上调Nrf2和HO-1的基因表达,进而抑制铁代谢相关基因GPX4和转录因子的表达。

2.2 对凋亡相关信号通路的影响

细胞凋亡(Autophagy)是一种受到多种信号通路调节的程序性死亡方式,其中Caspase家族及Bcl-2家族蛋白在其中发挥重要作用。淫羊藿苷对Caspase-3、Caspase-9具有抑制作用。Caspase-3是一种重要的凋亡调控因子,它的激活会引起细胞骨架的解聚和DNA的断裂。淫羊藿苷可通过抑制Caspase-3的激活,阻断下游底物的剪切,抑制骨细胞的凋亡。同时线粒体凋亡通路关键蛋白Caspase-9的激活可进一步激活Caspase-3,形成级联反应。淫羊藿苷可抑制Caspase-9激活,阻断线粒体凋亡通路,对骨细胞具有保护作用^[10-18]。而且淫羊藿苷对Bax/Bcl-2具有调控作用,Bax(bcl-2 related Xprotein)为促凋亡蛋白,Bcl-2(B-cell lymphoma/leukemia-2)为抗凋亡蛋白。淫羊藿苷可下调Bax,上调Bcl-2表达,增加Bcl-2/Bax比例,抑制线粒体色素C释放,抑制Caspase级联反应,这一调控细胞凋亡相关信号通路,是骨组织稳态维持的关键。

2.3 对破骨细胞分化的影响

破骨细胞过度激活是骨质疏松发生发展的关键环节,淫羊藿苷对RANKL/OPG通路具有抑制作用。RANKL在破骨细胞分化活化过程中发挥重要作用,骨保护素(OPG)是其自然抑制因子。淫

羊藿苷可下调RANKL表达,上调OPG表达,抑制RANKL与RANK的结合,抑制破骨细胞分化成熟。进一步研究发现,淫羊藿苷能够抑制Cullin3/Nrf2通路,从而抑制破骨细胞分化。Cullin3作为泛素连接酶的骨架蛋白,可以通过与Nrf2相互作用调控细胞内氧化应激水平。淫羊藿苷可能通过抑制Cullin3/Nrf2通路抑制破骨细胞氧化应激,从而抑制破骨细胞分化。因此抑制破骨细胞的分化,对于防治骨质疏松具有重要意义。吴峻^[19-22]在淫羊藿苷对去卵巢骨质疏松大鼠骨细胞凋亡的研究中,发现淫羊藿苷可提高去卵巢大鼠骨质疏松模型的骨密度、骨矿含量,提高血清骨钙素(BGP)、碱性磷酸酶(ALP)、钙(Ca)的含量,进而抑制骨细胞和成骨细胞的凋亡。这一因素可能与骨细胞组织OPG mRNA表达,下调RANKL mRNA、RANK mRNA表达有关。

2.4 对成骨细胞分化的影响

在骨组织稳态的维持中,成骨细胞分化和成熟是其中的关键环节,淫羊藿苷可上调RUNX2及OSX表达。成骨细胞特异转录因子RUNX2是成骨分化的关键转录因子,其表达能促进MSCs成骨分化。骨细胞特异转录因子OSX是RUNX2的下游靶基因,且RUNX2可促进成骨细胞成熟。淫羊藿苷可上调RUNX2及OSX的表达,其机制可能与WNT/ β -catenin信号通路有关。WNT/ β -catenin信号通路是调控成骨细胞分化的关键通路,其活化可抑制GSK-3 β 活性,促进 β -catenin入核。 β -catenin核内结合 TCF/LEF家族转录因子,可有效促进RUNX2、OSX等成骨相关基因的表达。这一促进成骨细胞的分化,对骨质疏松的治疗具有重要意义。张峰,徐瑞^[10]在淫羊藿苷对兔骨质疏松症治疗效果观察中,发现经淫羊藿苷治疗后,能有效提升兔骨质疏松症的临床疗效,使骨组织中长链非编码RNA的表达水平得到有效优化。

3 结束语

综上所述,淫羊藿苷可能是通过调控氧化应激、抑制破骨细胞分化而发挥治疗骨质疏松的作用,具有很好的临床应用前景,且安全性高,是今后的研究热点。在未来研究中,应进一步探讨淫羊藿苷在人体内的药动学特征,结合分子靶标开展联合用药研究,为骨质疏松患者提供更为有效的治疗方案。

【参考文献】

- [1]许航,孟林,李宏宇.淫羊藿苷对成骨细胞促进作用的机制[J].现代中西医结合杂志,2023,32(03):425-429.
- [2]叶梓轩,秦佳佳,刘海全.骨质疏松症环境下髌下脂肪垫源间充质干细胞成骨成脂分化及淫羊藿苷的干预机制[J].广州中医药大学学报,2023,40(09):2321-2328.
- [3]黄迪,晔慧.淫羊藿及其活性成分防治骨质疏松症的研究进展[J].实用中医内科杂志,2022,36(06):54-57.
- [4]朱元超,秦浩添,刘苏.淫羊藿苷治疗骨质疏松症的研究进展[J].中华养生保健,2023,41(04):58-62.
- [5]郑国洪,孙斌,王洁琼.淫羊藿苷通过上调Runx2促进踝关节骨折大鼠骨重建及抑制破骨细胞形成[J].广州中医药大学学报,2023,40(02):444-449.
- [6]曾麒,陈跃平,宋世雷.淫羊藿苷调控LAP自噬促进酒精抑

制的MC3T3-E1细胞成骨分化[J].中国中药杂志,2025,50(03):590-599.

[7]李倩楠,陈大琴,吕春明.淫羊藿苷通过Nrf2/HO-1/GPX4信号通路调节破骨细胞铁代谢的机制研究[J].上海中医药大学学报,2022,36(S1):232-239.

[8]马玮玮,李瑛.基于Wnt/ β -catenin信号通路的淫羊藿苷治疗膝骨关节炎机制研究现状[J].湖北中医杂志,2022,44(06):63-66.

[9]吴峻.淫羊藿苷对去卵巢骨质疏松大鼠骨细胞凋亡及骨组织OPG、RANKL mRNA表达影响[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(02):19-22.

[10]张峰,徐瑞.淫羊藿苷对兔骨质疏松的疗效及骨组织MEG3、H19和DANCR表达的影响[J].山西医科大学学报,2019,50(07):971-975.

[11]满超,王岩松.淫羊藿苷对糖尿病大鼠骨质疏松症的作用及其机制[J].中国医科大学学报,2025,54(01):12-17+23.

[12]叶梓轩,秦佳佳,刘海全.骨质疏松症环境下髂下脂肪垫源间充质干细胞成骨成脂分化及淫羊藿苷的干预机制[J].广州中医药大学学报,2023,40(09):2321-2328.

[13]叶梓轩.淫羊藿苷对骨质疏松症患者IPFP-ADSCs成骨分化影响[D].广州中医药大学,2023.

[14]周奕良,毛国庆.基于网络药理学和分子对接技术探讨淫羊藿苷治疗骨质疏松症的作用机制[J].医学信息,2023,36(05):29-36.

[15]朱元超,秦浩添,刘苏.淫羊藿苷治疗骨质疏松症的研究进展[J].中华养生保健,2023,41(04):58-62.

[16]金垚,徐鹏辉,卞泗善.淫羊藿苷调节PTEN激活成骨基因表达缓解大鼠骨质疏松症的实验研究[J].中医药信息,2023,40(06):38-43+53.

[17]姜涛,凌翠敏,陈庆真,等.淫羊藿苷通过提高自噬促进成骨细胞分化防治骨质疏松[J].中国组织工程研究,2021,25(17):2643-2649.

[18]孙良丰,杨燕飞,降涛.淫羊藿苷对骨质疏松大鼠牙种植体骨整合的影响[J].中国口腔颌面外科杂志,2021,19(06):511-516.

[19]耿帅,苏琳,曾晖.淫羊藿苷治疗大鼠绝经后骨质疏松症的文献研究[J].中国药物评价,2021,38(04):288-293.

[20]李文,王宗陵,李倩.淫羊藿苷对维甲酸致骨质疏松模型大鼠骨钙素mRNA及蛋白表达的影响[J].湖北民族大学学报(医学版),2021,38(02):1-5.

[21]孙海涛.LncRNA TIM3/miR-214-5p/Samd4轴在绝经后骨质疏松症中的分子机制及淫羊藿苷的干预效应[D].南京中医药大学,2021.

[22]曹洪.淫羊藿苷上调BMP-Smad通路防治绝经后骨质疏松症.湖北省,湖北医药学院,2020-06-30.

作者简介:

周羽(1980--),女,汉族,湖南湘潭人,本科,执业药师,主要从事非临床药学方面的工作。

袁一丁(1989--),男,汉族,湖南衡山人,本科,执业药师,主要从事药品生产经营与质量管理工作。

颜荣(1981--),女,汉族,湖南省衡阳市人,本科,执业药师,主要从事中药制剂的研究工作。