

Nrf2/HO-1 信号通路在骨质疏松症中的作用及 中药干预研究进展

赵继荣¹, 蒋鹏^{1*}, 陈文², 肖霞萍¹, 王兴盛², 陈倩文¹, 马俊飞¹, 杨正汉¹

(1. 甘肃中医药大学, 兰州 700030;

2. 甘肃省中医院, 兰州 730050)

[摘要] 骨质疏松症是以骨量低和骨组织微结构破坏、骨稳态失衡为特征的慢性骨骼疾病,导致骨脆性增加和骨折风险增加,产生的过量活性氧(ROS)与抗氧化系统之间的平衡被打破导致的氧化应激是骨质疏松症发生和进展的重要因素。核因子E₂相关因子2(Nrf2)/血红素氧合酶-1(HO-1)是重要的抗氧化应激通路,Nrf2是调节细胞氧化应激的主要因素,激活Nrf2可以刺激HO-1的表达,HO-1是一种关键的酶,其代谢产物胆绿素、一氧化碳和游离铁可以清除活性氧,从而在细胞中发挥抗氧化作用。目前,已有国内外学者研究报道,Nrf2/HO-1信号通路与骨质疏松症的发生发展及药物作用机制密切相关。中药具有重要的多靶点、多途径和多层次的优势,可以有效解决西药的不足,中药可以通过调控Nrf2/HO-1信号通路抗氧化应激、抗炎症反应、抗细胞凋亡等,从而治疗骨质疏松症。本文综述了Nrf2/HO-1信号通路及其中关键靶点蛋白因子与骨质疏松症的关系,以明确Nrf2/HO-1信号通路对骨质疏松症的重要作用。同时,对靶向调控Nrf2/HO-1信号通路来治疗骨质疏松症的中药进行系统性总结,以期对骨质疏松症的进一步精准治疗提供理论依据。

[关键词] 核因子E₂相关因子2(Nrf2)/血红素氧合酶-1(HO-1)信号通路;骨质疏松症;中药;氧化应激;机制

[中图分类号] R2-0;R33;G353.11;R574.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)20-0241-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221937

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220722.1020.001.html>

[网络出版日期] 2022-07-22 16:54

Role of Nrf2/HO-1 Signaling Pathway in Osteoporosis and Chinese Medicine Intervention: A Review

ZHAO Jirong¹, JIANG Peng^{1*}, CHEN Wen², XIAO Xiaping¹, WANG Xingsheng², CHEN Qianwen¹,
MA Junfei¹, YANG Zhenghan¹

(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 700030, China;

2. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China)

[Abstract] Osteoporosis is a chronic skeletal disease characterized by low bone mass, destruction of bone tissue microarchitecture, and imbalance of bone homeostasis, leading to increased bone fragility and increased risk of fractures. Oxidative stress caused by the disruption of the balance between excess reactive oxygen species (ROS) and the anti-oxidative system is an important factor in the occurrence and progression of osteoporosis. Nuclear factor E₂-related factor 2 (Nrf2)/heme oxygenase-1 (HO-1) is an important anti-oxidative stress pathway. Nrf2 is a primary factor in regulating cellular oxidative stress. Activating Nrf2 can stimulate the expression of HO-1. HO-1 is a key enzyme whose metabolites are bile green Oxygen, carbon monoxide, and free iron. The metabolites can scavenge ROS, thereby exerting an antioxidant effect in cells. At present,

[收稿日期] 2022-04-06

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81760877);甘肃省科技重大项目(21ZD4FA009);中医药循证能力建设项目(2019xxzx-GK005)

[第一作者] 赵继荣,教授,博士生导师,从事中医药防治骨退行性疾病研究,E-mail:227762430@qq.com

[通信作者] *蒋鹏,硕士,住院医师,从事中医药防治骨退行性疾病研究,E-mail:1325908320@qq.com

domestic and foreign scholars have reported that the Nrf2/HO-1 signaling pathway is closely related to the occurrence and development of osteoporosis and the mechanism of drugs. Chinese medicine can effectively solve the insufficiency of western medicine with multi-target, multi-channel, and multi-level advantages. Chinese medicine can resist oxidative stress, inflammatory response, and apoptosis by regulating the Nrf2/HO-1 signaling pathway, thus treating osteoporosis. This article reviewed the relationship between Nrf2/HO-1 signaling pathway and its key target protein factors and osteoporosis, to clarify the important role of the Nrf2/HO-1 signaling pathway in osteoporosis. At the same time, a systematic summary of Chinese medicines targeting and regulating the Nrf2/HO-1 signaling pathway for the treatment of osteoporosis was conducted, to provide a theoretical basis for further precise treatment of osteoporosis.

[Keywords] nuclear factor E₂-related factor 2 (Nrf2)/heme oxygenase-1 (HO-1) signaling pathway; osteoporosis; Chinese medicine; oxidative stress; mechanism

骨质疏松症是世界上最常见的骨骼疾病,其特点是骨矿物质密度低,容易发生脆性骨折。骨稳态依赖于破骨细胞骨吸收和成骨细胞骨基质形成之间的相对平衡,当骨吸收速度快于骨形成时,骨稳态将被破坏,导致骨质疏松进行性发展^[1]。据对我国骨质疏松患病率进行全国性、多中心双能X线骨密度仪(DXA)调查,目前估计我国共有1 090万男性和4 930万女性患有骨质疏松症,估计我国50岁及以上男性和女性的骨质疏松症年龄标准化患病率为6.46%和29.13%^[2]。骨质疏松症发病机制复杂,目前认为与氧化应激^[3]、肠道微生物组^[4]、自噬^[5]、铁代谢异常^[6]、细胞衰老和压力^[7-8]有关,这些因素相互作用形成复杂的网络,参与骨质疏松症的病理过程。中医学对“骨痿”“骨痹”的论述符合骨质疏松症的表现,本病以肾精亏虚、骨枯髓减为本,以瘀血痹阻、骨络失荣为标^[9],治宜补肾壮骨、祛瘀止痛。基于骨稳态的多种调节机制,临床上出现了一系列针对骨质疏松症的药物,包括双膦酸盐类、选择性雌激素受体调节剂、降钙素、分子靶向药物^[10-14]等。然而,许多药物具有严重的不良反应或不适合长期使用。中药以其多靶点、多途径和多层次的优势,在缓解骨质疏松疼痛等方面具有明显作用,可以有效解决西药的不足。

核因子E₂相关因子2(Nrf2)/血红素氧合酶-1(HO-1)是抗氧化应激的重要信号通路,Nrf2属于转录因子亮氨酸蓝联转录激活因子家族成员,负责哺乳动物的细胞氧化还原平衡和保护性抗氧化^[15];作为血红素加氧酶家族的一员,HO-1在抗炎、抗氧化和抑制细胞凋亡、促进血管生成方面发挥着至关重要的作用^[16]。研究表明,Nrf2/HO-1抗氧化通路在骨质疏松症中发挥了首要的调控作用,此外,科学实验数据表明,中药及其活性成分在治疗骨质疏松

症方面已显示出有效性,其功效机制已被证明与Nrf2/HO-1的调节有关^[17-18]。因此,通过靶向Nrf2/HO-1信号通路使用中药来预防骨质疏松症的氧化应激对其基因靶向治疗具有重要价值。基于此,为了进一步深入了解Nrf2/HO-1信号通路骨质疏松症发病机制的关系,通过查阅近年来国内外相关文献,本文对Nrf2/HO-1信号通路在骨质疏松症中的作用、中药对其干预作用进行系统梳理总结,旨在为以Nrf2/HO-1信号通路为靶点防治骨质疏松症提供理论依据。

1 Nrf2/HO-1信号通路与骨质疏松症的关系

骨质疏松症主要特点是骨量的逐渐减少导致骨强度下降,极低的骨含量或质量在低能量创伤下也会有很大的骨折风险。破骨细胞和成骨细胞的正常协调作用在骨质疏松症中是耦合的,有助于骨量和骨质的维持,研究表明,氧化应激是导致骨质疏松症中成骨细胞和破骨细胞功能解耦联的关键因素^[19]。Nrf2/HO-1信号通路是抗氧化应激的最重要信号之一,Nrf2是内源性抗氧化酶的关键转录因子,在抗氧化保护作用中起核心作用^[20],当氧化损伤发生时,Nrf2转移到细胞核中并调节下游的抗氧化蛋白HO-1,可拮抗活性氧(ROS)诱导的氧化应激,这表明Nrf2/HO-1信号通路可能是治疗骨质疏松症的一重要通路^[21]。

通过激活Nrf2/HO-1信号通路在骨质疏松症治疗中的抗氧化应激作用近年来被越来越多的学者挖掘研究,以阻止骨质疏松症的发展态势。ZHAO等^[22]以小鼠胚胎成骨细胞系MC3T3-E1细胞为研究对象,研究激活素受体样激酶7(ALK7)对高糖诱导的成骨细胞的影响,由于高糖环境刺激成骨细胞产生ROS,导致机体过度氧化应激和加速衰老过程,研究结果表明高糖降低MC3T3-E1细胞的活性,可

能通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路在高糖诱导的成骨细胞中发挥保护作用,减弱细胞凋亡和氧化应激,阻止了骨质疏松症的不良进展^[23-24]。此外,激活 Nrf2/HO-1 信号通路可抑制系膜细胞产生活性氧,保护细胞免受氧化损伤^[25]。SITHOLE 等^[26]研究发现 G 蛋白偶联受体 120 (GPR120) 的激动剂 TUG-891 增加了核转录因子- κ B(NF- κ B)配体的受体激动剂(RANKL)诱导的小鼠巨噬细胞中 Nrf2 的核易位, Nrf2 调节细胞保护蛋白 HO-1 的表达, TUG-891 增加了 HO-1 的表达,这表明 GPR120 信号可以通过刺激 Nrf2 核易位进一步抑制破骨细胞的形成和吸收,最终导致 ROS 产生减少,这为 GPR120 作为治疗骨质疏松症的靶点药物开拓了广阔前景。上述研究表明 Nrf2/HO-1 信号通路可以通过抗氧化应激促进成骨分化,抑制破骨吸收,是治疗骨质疏松症的研究新方向,为将来骨质疏松症的预防和治疗拓展新疗法、开发靶向药,给骨质疏松症患者带来福音。

2 Nrf2/HO-1 信号通路及各信号因子作用机制

Nrf2/HO-1 信号通路在维持铁稳态、抗炎、抗氧化应激、抗骨吸收、抗细胞凋亡等方面均发挥作用^[27-28],是骨质疏松症疾病的关键性通路,通路中的各个信号因子在骨质疏松症发展的不同阶段的从不同的机制发挥作用,共同调控骨质疏松症的疾病进程。

2.1 Nrf2/HO-1 信号通路的构成与信号传递 Nrf2 是一种主要的真核生物氧化还原活性因子,属于碱性亮氨酸拉链转录因子家族。Nrf2 是连接于 II 相解毒/抗氧化酶和相关应激反应蛋白启动区的抗氧化反应元件部位(ARE),包括 HO-1、苯醌氧化还原酶(NQO-1)、谷氨酸-半胱氨酸连接酶(GCL),通过 Nrf2 与该共有结合序列的结合进行调节^[29]。正常情况下, Nrf2 被 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Keap1)隔离在细胞质中;当细胞受到外界刺激,如氧化应激, Nrf2 与 Keap1 发生解耦连, Nrf2 游离进入细胞核,结合 sMaf 蛋白后, Nrf2 激活 ARE 并增加 Nrf2 调节基因(例如 HO-1、NQO-1)的转录^[30]。另外,有研究表明, Nrf2 除了抗氧化应激作用,还可以发挥抗炎症效应,以免细胞和组织受到炎症刺激^[31]。机体受到氧化应激刺激后,激活 NF- κ B 后,相关促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-6(IL-6)等过表达,这些促炎细胞因子产生的 ROS 可以进一步诱导 NF- κ B 激活,从而形成恶性循环^[32]。而这种恶性循环可通过激活

Nrf2/HO-1 信号通路来抑制。

2.2 HO-1 与骨质疏松症的关系 HO-1 作为一种应激诱导同工酶,稳态条件下主要维持低表达水平或不存在于体内;然而,其在响应氧化应激时高度上调,催化血红素降解为胆绿素、一氧化碳和游离铁。胆绿素还原产生的胆红素是一种有效的抗氧化剂,能够清除 ROS,是控制炎症和抑制适应性免疫反应的关键产物^[33];一氧化碳(CO)具有减轻炎症、调节细胞凋亡和增殖以及其他细胞过程的保护作用^[34];游离铁可以通过铁蛋白重链在细胞内储存,这意味着铁蛋白通过结合和解毒亚铁作为抗氧化剂^[35],3 种产物协同作用抵抗氧化应激对骨稳态的破坏。研究发现,骨髓间充质干细胞中的 HO-1 诱导增强了成骨分化相关标志物如骨形态发生蛋白-2、骨钙素和胶原蛋白 1A 的表达,同时,对于破骨细胞的形成和活化,HO-1 起抑制作用^[36]。SUDAN 等^[37]报道了在 Bach1-KO 小鼠中,HO-1 的表达上调,成骨细胞的活性和矿化增加,破骨细胞生成诱导的体内骨吸收受到抑制,这些结果都表明 HO-1 在骨重塑中起重要作用。

2.3 NF- κ B 与骨质疏松症的关系 NF- κ B 是具有广泛生物学功能的核转录因子之一,几乎存在于所有类型的哺乳动物细胞中^[38]。在一定程度上,骨质疏松症可被视为一种炎症性疾病,骨质疏松症风险增加与炎症性疾病存在密切关联;而且,骨质疏松症患者体内的促炎细胞因子直接或间接作用于骨骼细胞促进骨质疏松症的发展;此外,最新的证据表明,先天性和适应性免疫细胞都会导致骨质疏松症^[39-40]。TNF- α 和 IL-1 β 都是促炎细胞因子,在骨质疏松症中发挥促破骨细胞和抗成骨作用^[41],他们通过激活转录因子 NF- κ B 通路促进 RANKL 依赖性破骨细胞生成,而且 TNF- α 和 IL-1 β 都抑制成骨细胞的增殖、分化和活性^[42]。HO-1 的代谢产物(包括 CO 和胆红素),可以通过抑制 ROS/NF- κ B 通路来减少 RANKL 诱导的破骨细胞生成^[43]。在体内,增加 HO-1 的表达可减轻骨质疏松小鼠的骨量损失^[44],除了直接抑制外,HO-1 还可能通过 NF- κ B 通路对免疫和炎症因子的产生发挥免疫调节作用,并对破骨细胞的分化或功能产生负调节作用^[45]。

综上, Nrf2/HO-1 信号通路在骨质疏松症疾病中发挥关键作用,可以参与调控氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、免疫反应等各个阶段。其主要通过 Nrf2、HO-1、NQO-1、Keap1、NF- κ B 等因子的综合调节,对骨质疏松症中促进成骨细胞分化与抑制破骨

细胞吸收起到不同程度的改善作用(图1)。所有这些证据表明,激活 Nrf2/HO-1 信号通路可作为预防和治疗骨质疏松症有前景的策略。

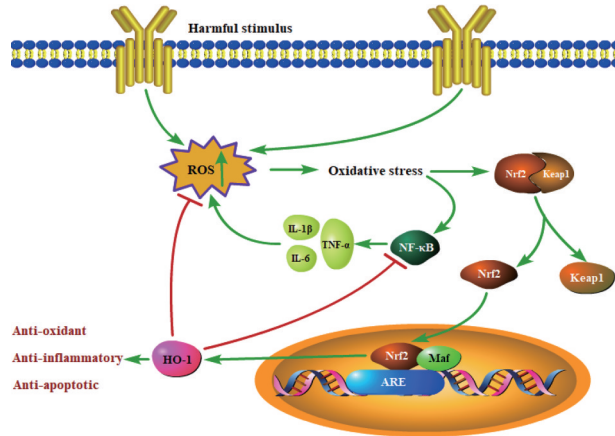


图1 Nrf2/HO-1 信号通路在骨质疏松症中的作用机制
Fig. 1 Mechanism of Nrf2/HO-1 signaling pathway in osteoporosis

3 中药对骨质疏松症的干预作用

骨质疏松症是骨重塑失衡的结果,骨重塑是一个涉及骨形成和骨吸收的动态过程^[46]。出于这个原因,目前骨质疏松症的药物治疗主要是抗吸收(抑制破骨细胞,例如雌激素和双膦酸盐)、促形成(刺激成骨细胞,例如甲状旁腺激素)或双重作用^[47]。但这类药物多有发热、肌肉关节痛、头晕、心慌、胃肠道不适、卡他症状等不良反应^[48]。中药以其多成分、多靶点、多途径的优势,减少骨吸收、增加骨形成来减少骨质流失,改善骨生物力学性能,而且可以从整体上调节身体机能,缓解关节和腰背痛^[49]。Nrf2/HO-1 信号通路是骨质疏松症进程中的一条重要通路,目前研究显示多种中药对该通路起到调控作用。

3.1 中药活性成分 目前,关于中药活性成分治疗骨质疏松症的基础研究是一热点方向。研究发现,调控 Nrf2/HO-1 信号通路的中药活性成分多为黄酮类、酚类、皂苷类等化合物。表1列举了一些常用中药活性成分及其所属分类、实验模型及作用机制等。Nrf2、HO-1、NF- κ B、Keap1、ARE 等均是中药活性成分对 Nrf2/HO-1 信号通路的调控靶点,可以抑制体内过多的 ROS 及铁紊乱,减少炎症介质的产生及恶性循环,通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路发挥抗炎反应、抗氧化应激作用,维持骨平衡,防止骨质大量流失,加重骨质疏松症的发展。如补骨脂可以补肾壮骨,脾肾双补,是中医药治疗骨质疏松症常用药物之一,新巴伐异黄酮是从补骨脂中分离得到

的黄酮类化合物,具有抗菌、抗癌、抗骨质疏松等多种药理作用。ZHU 等^[50]研究发现新巴伐异黄酮通过上调 CRNDE 介导的 Nrf2/HO-1 信号通路保护成骨细胞免受地塞米松诱导的氧化应激,为骨质疏松症的治疗提供了新的理论依据。二苯乙烯苷是何首乌的有效成分之一,其可以通过激活 NF- κ B 和 Nrf2 信号通路来减弱成骨细胞中过氧化氢诱导的氧化损伤^[51]。由此可知,中药活性成分靶向调控 Nrf2/HO-1 信号通路可能为骨质疏松症的治疗提供了一种行之有效的策略。

3.2 中药提取物 目前,国内外研究表明中药提取物可以调控 Nrf2/HO-1 信号通路,通过上调氧化防御系统以消除 ROS 的产生,特别是在成骨细胞中,以抑制骨质流失和预防骨质疏松症。PARK 等^[65]通过作用于 MC3T3-E1 成骨细胞,发现可以激活 Nrf2/HO-1 信号通路并减轻过氧化氢诱导的 MC3T3-E1 细胞中 ROS 的产生,发挥对过氧化氢诱导的线粒体功能障碍和细胞增殖抑制的保护作用,这些结果表明,Nrf2/HO-1 信号通路的激活可能是牡蛎发酵提取物对氧化应激诱导的 MC3T3-E1 细胞凋亡的保护电位的上游信号。SUN 等^[66]研究表明,蛇床草提取物及其活性成分黄腐酚有效改善了小鼠股骨的骨微结构,改变了骨代谢的生物标志物,调节了骨代谢相关蛋白的表达,通过调控蛋白激酶 B(Akt)、糖原合成酶激 3 β (GSK3 β)、Nrf2、HO-1 等信号,改善铁过载引起的骨质流失,为老年骨质疏松症的治疗开辟新视野。

3.3 中药复方及制剂 目前中药复方及制剂以 Nrf2/HO-1 信号通路为靶点治疗骨质疏松症的相关研究较少,本文主要总结了复方鹿茸健骨胶囊和二仙汤。

3.3.1 复方鹿茸健骨胶囊 复方鹿茸健骨胶囊主要由鹿茸、制何首乌、龟甲、杜仲、紫河车、当归、三七、水蛭、砂仁等组成,诸药可发挥补肾壮骨、活血止痛之效,药理学研究表明该药具有显著的促进骨形成和抑制骨吸收作用^[67]。JIN 等^[68]研究发现,建立暴露于过氧化氢的成骨细胞实验模型,在诱导氧化应激后,HO-1 的表达在骨中上调,激活 Nrf2/HO-1 信号通路维持细胞内氧化还原平衡,减轻过氧化氢诱导的成骨细胞损失,正向控制骨稳态,对于预防或至少延缓骨质疏松性骨量的丢失都很重要。

3.3.2 二仙汤 二仙汤由淫羊藿、仙茅、当归、黄柏、知母、巴戟天组成,研究发现二仙汤中的淫羊藿苷、槲皮素、山柰酚等活性成分可促进成骨细胞生

表1 中药活性成分靶向Nrf2/HO-1信号通路治疗骨质疏松症的研究模型及作用机制

Table 1 Research models and mechanism of Chinese medicine active ingredients in treatment of osteoporosis by targeting Nrf2/HO-1 signaling pathway

活性成分	分类	模型	作用机制	参考文献
扁蒴藤素	三萜类化合物	雄性C57BL/6小鼠,巨噬细胞	激活Nrf2/HO-1信号通路,抗炎、抗氧化应激	[52]
新巴伐异黄酮	黄酮类化合物	MC-3T3-E1细胞	上调Nrf2/HO-1信号通路,抗氧化应激	[50]
橙皮素	黄酮类化合物	雄性小鼠,RAW264.7细胞	上调Nrf2/HO-1信号通路,抑制破骨细胞前体的氧化应激	[53]
二苯乙烯苷	酚类化合物	MC-3T3-E1细胞	调节Nrf2和NF- κ B信号通路,抗氧化应激	[51]
绿原酸	酚类化合物	MC-3T3-E1细胞	激活Nrf2/HO-1信号通路,抗氧化应激	[54]
Z-没药甾酮	类固醇化合物	MC-3T3-E1细胞	激活Nrf2/HO-1信号通路,抗氧化应激	[55]
天麻素	苷类化合物	MC-3T3-E1细胞	激活Nrf2/HO-1信号通路,抗氧化应激	[56]
葛根素	异黄酮类化合物	去卵巢小鼠,RAW264.7细胞	激活HO-1蛋白表达,降低ROS水平,抗氧化应激	[57]
五味子甲素	木脂素类化合物	雌C57BL/6小鼠	抑制ROS和激活Nrf2信号,抗氧化应激	[58]
叶黄素	叶黄素类化合物	Wistar雌性大鼠	激活Nrf2/HO-1信号,抗氧化应激和炎症	[59]
甘草苷	黄酮类化合物	雄性C57BL/6小鼠	抑制NF- κ B,激活Nrf2/HO-1信号通路,抗氧化应激	[60]
红景天苷	苷类化合物	去卵巢大鼠,成骨细胞	激活Nrf2/HO-1信号通路,抗氧化应激	[61]
去氢木香内酯	倍半萜类化合物	C57BL/6雄性小鼠,RAW264.7细胞	激活Nrf2信号,抗氧化应激	[62]
环黄芪醇	三萜皂苷类化合物	C57BL/6雄性小鼠	激活Nrf2/Keap1/ARE信号通路,抗氧化应激	[63]
牛蒡子苷	木脂素类化合物	C57BL/6雄性小鼠,RAW264.7细胞	激活Nrf2/Keap1/ARE信号通路,抗氧化应激	[64]

成和抑制破骨细胞分化,起到治疗骨质疏松症的目的^[69]。据WANG等^[70]研究报道,体内实验表明二仙汤治疗可减轻骨质疏松大鼠的骨质流失并降低TNF- α 水平;体外实验表明二仙汤显著提高了细胞活力,促进了TNF- α 诱导的MC3T3-E1细胞中Akt的磷酸化、Nrf2、HO-1的表达,通过激活Akt/Nrf2/HO-1信号通路抑制成骨细胞凋亡,发挥了关键的抗骨质疏松作用。

基于中医学君臣佐使理论合理配伍的经典中药复方及制剂在治疗骨质疏松症中有独特的优势,可根据骨质疏松症的病因病机、病理过程确定相应的药对及药量,且中药制剂对机体的不良反应小,疗效明确。目前众多中药活性成分对Nrf2、HO-1有激动作用,但基于Nrf2/HO-1信号通路发挥抗氧化应激作用治疗骨质疏松症的中药复方及制剂研究报道甚少,针对中药复方及制剂的主要有效成分或全方协同治疗骨质疏松症的作用机制具有潜在研究前景。

4 总结与展望

由于过量产生ROS或抗氧化剂与氧化防御系统之间的平衡被破坏导致氧化应激,氧化应激引起的成骨细胞损伤或破骨细胞过度活化被认为是骨质疏松症发生和进展的重要因素。Nrf2/HO-1信号通路是氧化应激反应所必需的,在骨质疏松症疾病

的研究中,Nrf2/HO-1信号通路参与调控氧化应激、炎症反应、细胞凋亡等多种阶段。NQO-1、Keap1、NF- κ B等是其中关键的靶点蛋白因子,在骨质疏松症的治疗中发挥关键作用。

中药以其多成分、多靶点的特有优势成为骨质疏松症治疗的研究热点,在中医理论的指导下辨证施治,整体调节,防治结合,有望成为临床治疗的首选方案。本文通过对治疗骨质疏松症的相关中药进行总结,发现来源于中草药的大量抗氧化活性成分可通过多途径激活Nrf2/HO-1信号通路,抑制氧化应激、减轻炎症反应及细胞凋亡,从而改善骨质疏松症,以激活Nrf2/HO-1为靶点抗骨质疏松的现代中药研发具有潜在的应用前景。但目前中药研究多为活性成分及单味药提取物,中药复方及制剂的研究甚少。中药复方可以辨证论治、单人单方、精准诊治,治疗骨质疏松症具有独特优势,如独活寄生汤^[71]、左归丸^[72]、龟鹿二仙胶^[73]等均是治疗骨质疏松症的常用方剂,根据疾病的不同病机确定相应的药对及药量,治疗效果显著,且中药制剂对机体的不良反应少,用药安全性高。尽管大量研究证实中药的抗氧化活性成分对Nrf2/HO-1通路具有激活作用,但目前的研究方法单一,研究结果佐证力度不足,未来研究者应将临床试验与基础研究紧密结合,利用生物信息学、多组学交叉、网络药理学和

分子对接技术及人体或动物模型的体内外实验对中药靶向调控 Nrf2/HO-1 信号通路治疗骨质疏松症的生物学基础和作用机制进行系统性研究。

综上,氧化应激与骨质疏松症的发病机制密切相关,Nrf2/HO-1是抗氧化应激的一条关键性信号转导通路,通过对中药靶向调控 Nrf2/HO-1 信号及其相关因子防治骨质疏松症的研究梳理归纳,揭示了 Nrf2/HO-1 信号通路在骨质疏松症中的重要作用。另外,对中药单体及复方靶向 Nrf2/HO-1 信号通路及其信号因子治疗骨质疏松症的生物学基础和相互作用机制的系统性研究,是当前研究者们对其靶向药物研发的首要任务,这将使骨质疏松症的罹患群体受益无穷,对促进中医药的现代化意义重大。

[参考文献]

- [1] SONG S, GUO Y, YANG Y, et al. Advances in pathogenesis and therapeutic strategies for osteoporosis [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, doi: 10.1016/j.pharmthera.2022.108168.
- [2] ZENG Q, LI N, WANG Q, et al. The prevalence of osteoporosis in China, a nationwide, multicenter DXA survey [J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34(10): 1789-1797.
- [3] KHOSLA S, FARR J, TCHKONIA T, et al. The role of cellular senescence in ageing and endocrine disease [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(5): 263-275.
- [4] CHEN Y C, GREENBAUM J, SHEN H, et al. Association between gut microbiota and bone health: Potential mechanisms and prospective [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(10): 3635-3646.
- [5] LI X, XU J, DAI B, et al. Targeting autophagy in osteoporosis: From pathophysiology to potential therapy [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, doi: 10.1016/j.arr.2020.101098.
- [6] MA H, WANG X, ZHANG W, et al. Melatonin suppresses ferroptosis induced by high glucose via activation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway in type 2 diabetic osteoporosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, doi: 10.1155/2020/9067610.
- [7] XU X, JIA X, MO L, et al. Intestinal microbiota: A potential target for the treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. *Bone Res*, 2017, doi: 10.1038/boneres.2017.46.
- [8] LIU X, WAN M. A tale of the good and bad: Cell senescence in bone homeostasis and disease [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2019, doi: 10.1016/bs.ircmb.2019.03.005.
- [9] 葛继荣,王和鸣,郑洪新,等. 中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2020)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(12): 1717-1725.
- [10] CUMMINGS S R, SANTORA A C, BLACK D M, et al. History of alendronate [J]. *Bone*, 2020, doi: 10.1016/j.bone.2020.115411.
- [11] CHEN C H, ELSALMAWY A H, ISH-SHALOM S, et al. The effect of teriparatide treatment on the risk of fragility fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the Asian and Latin America Fracture Observational Study (ALAFOS) [J]. *Calcif Tissue Int*, 2022, 110(1): 74-86.
- [12] SCHMIDT P J, WEI S M, MARTINEZ P E, et al. The short-term effects of estradiol, raloxifene, and a phytoestrogen in women with perimenopausal depression [J]. *Menopause*, 2021 28(4): 369-383.
- [13] SAIN A, BANSAL H, PATTABIRAMAN K, et al. Present and future scope of recombinant parathyroid hormone therapy in orthopaedics [J]. *J Clin Orthop Trauma*, 2021, doi: 10.1016/j.jcot.2021.01.019.
- [14] HAGINO H, SUHIMOTO T, TANAKA S, et al. A randomized, controlled trial of once-weekly teriparatide injection versus alendronate in patients at high risk of osteoporotic fracture: Primary results of the Japanese Osteoporosis Intervention Trial-05 [J]. *Osteoporos Int*, 2021, 32(11): 2301-2311.
- [15] YANG X, FANG Y, HOU J, et al. The heart as a target for deltamethrin toxicity: Inhibition of Nrf2/HO-1 pathway induces oxidative stress and results in inflammation and apoptosis [J]. *Chemosphere*, 2022, doi: 10.1016/j.chemosphere.2022.134479.
- [16] LI X, TANG Q, SUN C, et al. The impact of node position on outage performance of RF energy powered wireless sensor communication links in overlaid deployment scenario [J]. *J Netw Comput Appl*, 2016, doi: 10.1016/j.jnca.2016.07.002.
- [17] 洪荣华,李永华,张富国. 基于 Nrf2/HO-1 通路探讨葛根素对高糖诱导成骨细胞凋亡的影响 [J]. *中国药师*, 2020, 23(5): 804-809.
- [18] 乔久涛,关德宏,王冬艳,等. 左归丸对成骨细胞氧化应激损伤的保护作用 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(7): 1052-1056.
- [19] KIMBALL J S, JOHNSON J P, CARLSON D A. Oxidative stress and osteoporosis [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2021, 103(15): 1451-1461.
- [20] WAZA A A, HAMID Z, BHAT S A, et al. Relaxin protects cardiomyocytes against hypoxia-induced

- damage in *in-vitro* conditions: Involvement of Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2018, doi: 10.1016/j.lfs.2018.08.059.
- [21] ZU G, ZHOU T, CHE N, et al. Salvianolic Acid A protects against oxidative stress and apoptosis induced by intestinal ischemia-reperfusion injury through activation of Nrf2/HO-1 pathways [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(6):2320-2332.
- [22] ZHAO Z, LU Y, WANG H, et al. ALK7 inhibition protects osteoblast cells against high glucose-induced ROS production via Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Curr Mol Med*, 2022, 22(4):354-364.
- [23] DONG K, HAO P, XU S, et al. Alpha-lipoic acid alleviates high-glucose suppressed osteogenic differentiation of MC3T3-E1 cells via antioxidant effect and PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(5):1897-1906.
- [24] WANG X, FENG Z, LI J, et al. High glucose induces autophagy of MC3T3-E1 cells via ROS-Akt-mTOR axis [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, doi: 10.1016/j.mce.2016.03.036.
- [25] DONG C, WU G, LI H, et al. Ampelopsin inhibits high glucose-induced extracellular matrix accumulation and oxidative stress in mesangial cells through activating the Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(8):2044-2052.
- [26] SITHOLE C, PIETERSE C, HOWARD K, et al. GPR120 inhibits RANKL-induced osteoclast formation and resorption by attenuating reactive oxygen species production in RAW264.7 murine macrophages [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19):10544.
- [27] LEE D, KOOK S H, JI H, et al. N-acetyl cysteine inhibits H₂O₂-mediated reduction in the mineralization of MC3T3-E1 cells by down-regulating Nrf2/HO-1 pathway [J]. *BMB Rep*, 2015, 48(11):636-641.
- [28] ZHANG LF, QI J, ZUO G, et al. Osteoblast-secreted factors promote proliferation and osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells via VEGF/heme-oxygenase-1 pathway [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e99946.
- [29] KANSANEN E, KUOSMANEN S M, LEINONEN H, et al. The Keap1-Nrf2 pathway: Mechanisms of activation and dysregulation in cancer [J]. *Redox Biol*, 2013, 1(1):45-49.
- [30] LOBODA A, DAMULEWICZ M, PYZA E, et al. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: An evolutionarily conserved mechanism [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(17):3221-3247.
- [31] REN J, SU D, LI L, et al. Anti-inflammatory effects of aureusidin in LPS-stimulated RAW264.7 macrophages via suppressing NF- κ B and activating ROS- and MAPKs-dependent Nrf2/HO-1 signaling pathways [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, doi: 10.1016/j.taap.2019.114846.
- [32] 吴克亮. 基于Nrf2/HO-1/NF- κ B信号通路探讨滋肾健骨方防治骨质疏松的作用机制[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [33] MCCLUNG J A, LEVY L, GARCIA V, et al. Heme-oxygenase and lipid mediators in obesity and associated cardiometabolic diseases: Therapeutic implications [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107975.
- [34] OTTERBEIN L E, FORESTI R, MOTTERLINI R. Heme oxygenase-1 and carbon monoxide in the heart: The balancing act between danger signaling and pro-survival [J]. *Circ Res*, 2016, 118(12):1940-1959.
- [35] SOARES M P, HAMZA I. Macrophages and iron metabolism [J]. *Immunity*, 2016, 44(3):492-504.
- [36] ZHOU X, YUAN W, XIONG X, et al. HO-1 in bone biology: Potential therapeutic strategies for osteoporosis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, doi: 10.3389/fcell.2021.791585.
- [37] SUDAN K, VIJAYAN V, MADYANINGRANA K, et al. TLR4 activation alters labile heme levels to regulate BACH1 and heme oxygenase-1 expression in macrophages [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.024.
- [38] ZHANG T, MA C, ZHANG Z, et al. NF- κ B signaling in inflammation and cancer [J]. *MedComm*, 2021, 2(4):618-653.
- [39] SAXENA Y, ROUTH S, MUKHOPADHAYA A. Immunoporosis: Role of innate immune cells in osteoporosis [J]. *Front Immunol*, 2021, doi: 10.3389/fimmu.2021.687037.
- [40] WU D, CLINE-SMITH A, SHASHKOVA E, et al. T-cell mediated inflammation in postmenopausal osteoporosis [J]. *Front Immunol*, 2021, doi: 10.3389/fimmu.2021.687551.
- [41] DU D, ZHOU Z, ZHU L, et al. TNF- α suppresses osteogenic differentiation of MSCs by accelerating P2Y2 receptor in estrogen-deficiency induced osteoporosis [J]. *Bone*, 2018, doi: 10.1016/j.bone.2018.09.012.
- [42] LUO G, LI F, LI X, et al. TNF- α and RANKL promote osteoclastogenesis by upregulating RANK via

- the NF- κ B pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(5): 6605-6611.
- [43] BAK S U, KIM S, HWANG H J, et al. Heme oxygenase-1 (HO-1)/carbon monoxide (CO) axis suppresses RANKL-induced osteoclastic differentiation by inhibiting redox-sensitive NF- κ B activation[J]. *BMB Rep*, 2017, 50(2): 103-108.
- [44] CHE J, YANG J, ZHAO B, et al. HO-1: A new potential therapeutic target to combat osteoporosis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, doi: 10.1016/j.ejphar. 2021. 174219.
- [45] ALCARAZ M J, FERRANDIZ M L. Relevance of Nrf2 and heme oxygenase-1 in articular diseases[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, doi: 10.1016/j.freeradbiomed. 2019. 12. 007.
- [46] LANGDAHL B, FERRARI S, DEMPSTER D W. Bone modeling and remodeling: Potential as therapeutic targets for the treatment of osteoporosis [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2016, 8 (6) : 225-235.
- [47] LANGDAHL B L. Overview of treatment approaches to osteoporosis [J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178 (9) : 1891-1906.
- [48] 李欢. 不同机制抗骨质疏松药物的不良反应与骨转换及维生素D的相关性分析[D]. 银川:宁夏医科大学, 2021.
- [49] ZHANG N D, HAN T, HUANG B K, et al. Traditional Chinese medicine formulas for the treatment of osteoporosis: Implication for antiosteoporotic drug discovery[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, doi:10.1016/j.jep. 2016. 05. 025.
- [50] ZHU Z, WANG X, WANG Z, et al. Neobavaisoflavone protects osteoblasts from dexamethasone-induced oxidative stress by upregulating the CRNDE-mediated Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Drug Dev Res*, 2021, 82(7) : 1044-1054.
- [51] CHENG J, WANG H, ZHANG Z, et al. Stilbene glycoside protects osteoblasts against oxidative damage via Nrf2/HO-1 and NF- κ B signaling pathways [J]. *Arch Med Sci*, 2019, 15(1):196-203.
- [52] QI D, LIU H, SUN X, et al. Pristimerin suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis and ameliorates ovariectomy-induced bone loss[J]. *Front Pharmacol*, 2021, doi:10.3389/fphar. 2020. 621110.
- [53] LIU H, DONG Y, GAO Y, et al. Hesperetin suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis and ameliorates lipopolysaccharide-induced bone loss [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 11009-11022.
- [54] HAN D, CHEN W, GU X, et al. Cytoprotective effect of chlorogenic acid against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in MC3T3-E1 cells through PI3K/Akt-mediated Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9):14680-14692.
- [55] XU Y, GUAN J, XU J, et al. Z-Guggulsterone attenuates glucocorticoid-induced osteoporosis through activation of Nrf2/HO-1 signaling [J]. *Life Sci*, 2019, doi:10.1016/j.lfs. 2019. 03. 051.
- [56] LIU S, FANG T, YANG L, et al. Gastrodin protects MC3T3-E1 osteoblasts from dexamethasone-induced cellular dysfunction and promotes bone formation via induction of the Nrf2 signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(4):2059-2069.
- [57] XIAO L, ZHONG M, HUANG Y, et al. Puerarin alleviates osteoporosis in the ovariectomy-induced mice by suppressing osteoclastogenesis via inhibition of TRAF6/ROS-dependent MAPK/NF- κ B signaling pathways [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12 (21) : 21706-21729.
- [58] NI S, QIAN Z, YUAN Y, et al. Schisandrin A restrains osteoclastogenesis by inhibiting reactive oxygen species and activating Nrf2 signalling [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(10):e12882.
- [59] LI H, HUANG C, ZHU J, et al. Lutein suppresses oxidative stress and inflammation by Nrf2 activation in an osteoporosis rat model [J]. *Med Sci Monit*, 2018, doi:10.12659/MSM. 908699.
- [60] LI Z, CHEN C, ZHU X, et al. Glycyrrhizin suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis and oxidative stress through inhibiting NF- κ B and MAPK and activating AMPK/Nrf2 [J]. *Calcif Tissue Int*, 2018, 103(3):324-337.
- [61] WANG Y F, CHANG Y Y, ZHANG X M, et al. Salidroside protects against osteoporosis in ovariectomized rats by inhibiting oxidative stress and promoting osteogenesis via Nrf2 activation [J]. *Phytomedicine*, 2022, doi: 10.1016/j.phymed. 2022. 154020.
- [62] LEE H I, LEE G R, LEE J, et al. Dehydrocostus lactone inhibits NFATc1 via regulation of IKK, JNK, and Nrf2, thereby attenuating osteoclastogenesis [J]. *BMB Rep*, 2020, 53(4):218-222.
- [63] WANG G, MA C, CHEN K, et al. Cycloastragenol attenuates osteoclastogenesis and bone loss by targeting RANKL-induced Nrf2/Keap1/ARE, NF- κ B, calcium, and NFATc1 pathways [J]. *Front Pharmacol*,

- 2022, doi:10.3389/fphar.2021.810322.
- [64] CHEN D, YE Z, WANG C, et al. Arctiin abrogates osteoclastogenesis and bone resorption via suppressing RANKL-induced ROS and NFATc1 activation [J]. *Pharmacol Res*, 2020, doi: 10.1016/j.phrs.2020.104944.
- [65] PARK C, LEE H, HAN M H, et al. Cytoprotective effects of fermented oyster extracts against oxidative stress-induced DNA damage and apoptosis through activation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway in MC3T3-E1 osteoblasts [J]. *EXCLI J*, 2020, doi: 10.17179/excli2020-2376.
- [66] SUN X, XIA T, ZHANG S, et al. Hops extract and xanthohumol ameliorate bone loss induced by iron overload via activating Akt/GSK3 β /Nrf2 pathway [J]. *J Bone Miner Metab*, 2022, 40(3):375-388.
- [67] 马海丽,胡艳红,李万森. 复方鹿茸健骨胶囊联合骨化三醇治疗老年骨质疏松症的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2019, 34(5):1473-1477.
- [68] JIN W, ZHU X, YAO F, et al. Cytoprotective effect of Fufang Lurong Jiangu capsule against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in bone marrow stromal cell-derived osteoblasts through the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, doi:10.1016/j.biopha.2019.109676.
- [69] 史佩玉,高帅,蔡向军,等. 基于网络药理学探讨二仙汤治疗骨质疏松症作用机制[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(5):702-709, 736.
- [70] WANG N, XIN H, XU P, et al. Erxian decoction attenuates TNF- α induced osteoblast apoptosis by modulating the Akt/Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2019 doi: 10.3389/fphar.2019.00988.
- [71] 井媛媛,谢雁鸣,姜俊杰,等. 独活寄生汤治疗绝经后骨质疏松症的Meta分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(10):1431-1437, 1475.
- [72] 陈知斌,陈知钰,任艳玲. 基于“阳生阴长,阳杀阴藏”理论探讨阴阳互济之左、右归丸对绝经后骨质疏松症防治[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(12):2959-2961.
- [73] 司誉豪,马勇,许奇,等. 龟鹿二仙胶在骨质疏松症领域研究进展及其现代应用迷思[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(9):1400-1404.

[责任编辑 孙丛丛]