

中药多糖治疗骨质疏松症和骨关节炎作用机制的研究进展

冯晨曦, 殷澳, 侯相竹, 刘凯青, 冷向阳, 高阳*, 徐多多*
(长春中医药大学, 长春 130117)

[摘要] 骨质疏松症(OP)和骨关节炎(OA)是临床常见的骨病,OP是一种全身性骨骼疾病,OA是一种慢性退行性关节疾病,均具有患病率高、致残率高等特点。随着人口老龄化的到来,OP和OA的发病率逐年上升,成为老年人的常发疾病,严重影响了患者的生活质量和身心健康。中药治疗骨病历史悠久,在预防和治疗OP和OA等骨病上具有临床疗效好、不良反应小等优点,是治疗骨病的常用方法之一。多糖作为中药的活性物质之一,具有多种药理活性,且来源广泛,不良反应小,其作用不容忽视。多糖在骨病治疗中的作用研究越来越深入,人们发现中药多糖治疗OP和OA的作用机制涉及多层次、多靶点、多通路。通过对中药多糖治疗OP和OA作用机制的相关文献的分析归纳,发现中药多糖主要通过调控成骨细胞与破骨细胞的骨动态平衡、影响骨髓间质干细胞和骨微结构治疗OP;通过调控软骨细胞生长、提高软骨基质中蛋白聚糖和胶原含量、降低氧自由基含量和炎症介质水平治疗OA,旨在进一步探讨中药多糖治疗不同骨病作用机制之间的内在联系,为中药多糖治疗骨病的研究提供相关思路。

[关键词] 多糖; 骨质疏松症; 骨关节炎; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R22;R33;G353.11;R274 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)10-0264-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230236

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail//11.3495.R.20230119.1641.002.html>

[网络出版日期] 2023-01-20 15:03:39

Mechanism of Chinese Medicine Polysaccharide in Treating Osteoporosis and Osteoarthritis: A Review

FENG Chenxi, YIN Ao, HOU Xiangzhu, LIU Kaiqing, LENG Xiangyang, GAO Yang*, XU Duoduo*
(Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China)

[Abstract] Osteoporosis (OP) and osteoarthritis (OA) are common bone diseases in clinic. OP is a systemic skeletal disease, and OA is a chronic degenerative joint disease with high prevalence and disability rates. With the advent of the aging population, the incidence rate of OA and OP is increasing year by year, and they have become common diseases of the elderly. The quality of life and physical and mental health of patients are severely affected by the above two bone diseases. Chinese medicine has a long history of treating bone diseases, with a good clinical effect on preventing and treating OP, OA, and other bone diseases with few side effects. It is one of the commonly used methods to treat bone diseases. Polysaccharides, as one of the active substances of Chinese medicine, have various pharmacological activities and a wide range of sources with low toxicity, and their effect cannot be ignored. The role of polysaccharides in the treatment of bone diseases has been deeply studied. It has been found that the mechanism of Chinese medicine polysaccharides in treating OP and OA involves multiple levels, targets, and pathways. Through the analysis and summary of the relevant

[收稿日期] 2022-09-26

[基金项目] 吉林省科技发展计划项目(20190304018YY);吉林省科技发展计划项目(20210401058YY);中央引导地方科技发展资金吉林省基础研究专项(202002050JC)

[第一作者] 冯晨曦,在读硕士,从事中药化学研究,E-mail:18804312885@163.com

[通信作者] *高阳,硕士,副研究员,从事生药学研究,E-mail:756287045@qq.com;

*徐多多,博士,副研究员,从事中药化学研究,E-mail:czxuduoduo@163.com

literature on the mechanism of Chinese medicine polysaccharides in treating OP and OA, it was found that Chinese medicine polysaccharides mainly treated OP by regulating the bone dynamic balance between osteoblasts and osteoclasts and affecting bone marrow mesenchymal stem cells and bone microstructure. The mechanism of Chinese medicine polysaccharides in the treatment of OA is related to the regulation of chondrocyte growth, the increase in the proteoglycan and collagen content in the cartilage matrix, and the reduction of oxygen free radical content and inflammatory mediator level. This study aimed to further explore the internal relationship among mechanisms of Chinese medicine polysaccharides in the treatment of bone diseases, to provide relevant ideas for the study of Chinese medicine polysaccharides in the treatment of bone diseases.

[**Keywords**] polysaccharides; osteoporosis; osteoarthritis; review

骨质疏松症(OP)和骨关节炎(OA)均是临床上较常见的骨病,具有发病率高、危害大,发病机制复杂,临床治疗困难等特点,给人们的生活带来了很大的困扰,严重影响患者的生活质量。中医古籍中记载有关骨病治疗的理论基础有“肝主筋”“肾主骨”“脾主四肢肌肉”等,因此中医认为骨病的发生是涉及多器官、多脏腑的复杂病变,与肝虚、肾虚、脾虚有关。目前中医治疗骨病常采用的方法有中药治疗、针灸治疗、传统运动疗法及中医食疗^[1-2]。中药复方制剂在骨病治疗上的应用较普遍,传统中医药治疗骨病的中药复方多为水煎液,其中包含了大量的多糖类成分,可见中药多糖对于骨病的治疗作用不能忽视。近年来,中药多糖类成分因其活性好,毒性低,已经成为中药化学成分研究的热点,中药多糖不仅具有免疫调节、抗肿瘤、降血糖及抗氧化等多种生物活性^[3],越来越多的研究表明中药多糖在治疗骨病方面也发挥着重要作用。多糖治疗骨病的作用机制复杂,与骨组织、骨细胞内部结构密切相关,主要通过调节细胞因子、调控信号通路、调节基因蛋白表达等机制达到治疗目的。本文综述了中药多糖类成分对OP和OA 2种常见骨病的活性及作用机制,旨在探究中药多糖与骨病之间的内在关联,为中药多糖治疗骨科疾病的研究提供一定的理论基础,为相关新药研发及临床研究提供参考。

1 中药多糖的来源

研究发现骨病的中医病因病机与肝、肾、脾、血瘀均有关联,肾虚为主要病因,肝虚为关键因素,脾虚为重要病因,血瘀则为骨病发生的促进因素。肾能主骨生髓,肾藏精,精生髓,髓藏于骨中而滋养骨骼^[4];肝主筋藏血,筋束骨,肝血得养后可充养筋脉,减少筋损导致的骨损^[5];脾主肌肉四肢,为气血生化之源,脾虚则气血生化乏源,血不足以养精,无以生髓养骨^[6];行气血可濡筋骨利关节,气血瘀滞可致筋

骨关节失养。传统医学和现代临床上也多采用补肾壮骨类和其他补益类中药及复方来治疗骨质疏松等骨病,具有良好的效果^[7-8]。因此文中研究对象以补益类中药多糖为主,包括补肾壮骨类中药如黄精、巴戟天、杜仲、牛膝等,补肝肾活血类中药如枸杞、熟地黄等,益气健脾类中药如黄芪、人参等。

中药多糖主要指来源于中药的多糖类物质,多糖具有毒性低、药理作用好的特点,但多糖化合物极性大,提取分离、结构等方面研究难度大,因此文中研究对象大多数是粗多糖,少数是经提取分离纯化且结构明确的均一多糖。随着技术手段的不断改进,多糖研究的难度降低,将有利于进一步探究不同来源的中药多糖治疗不同骨病的作用机制。

2 中药多糖治疗OP作用机制

世界卫生组织(WHO)将OP定义为一种以骨量低下、骨的微观结构破坏,导致脆性增加,易发生骨折为特征的全身性骨病。这种疾病在老年人、绝经后的妇女群体中发病率非常高,随着人口老龄化的到来,据WHO预计到2050年,骨质疏松患者总数将达2.21亿^[9]。OP是一种代谢性骨病,其特征是骨骼状态升高,骨吸收伴随骨形成减少,导致骨减少,骨矿物质密度(BMD)和骨质量的恶化,其发病机制主要受遗传基因、转录因子、信号通路、激素水平、细胞因子等多因素调控^[10]。中药多糖可以通过调节成骨细胞与破骨细胞的动态平衡,促进骨髓间质干细胞向成骨分化,调节骨代谢及改善骨密度来治疗OP。

2.1 对破骨细胞的影响 骨内稳态是通过成骨细胞的形成和破骨细胞的吸收之间的动态平衡来维持的,当破骨细胞的活性超过成骨细胞时,OP就会发生,因此,抑制破骨细胞的活性或促进成骨细胞的活性可抑制OP的发生发展。中药多糖可通过调控骨保护素(OPG)/核转录因子- κ B(NF- κ B)受体激活因子(RANK)/NF- κ B受体活化因子配体

(RANKL)系统、Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)和Hippo等信号通路,达到抑制破骨细胞分化、成熟的目的。RANKL主要通过和破骨前体细胞表面的RANK特异性结合,激活下游信号通路,诱导调节破骨细胞的形成,OPG与RANK竞争性结合RANKL,阻断RANKL/RANK信号通路,降低信号向破骨细胞的传递,抑制破骨细胞分化和成熟^[11]。目前研究发现牛膝多糖(ABP)^[12]和黄芪多糖(APS)^[13]均能抑制RANKL诱导的原癌基因(c-Fos)、活化T细胞核因子1蛋白(NFATc1)的表达和转录活性、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路的磷酸化,减弱破骨细胞的活性和信号转导,抑制破骨细胞的分化和骨吸收能力,APS还能抑制组织蛋白酶K(CTSK)、抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP)表达,降低炎症因子白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的产生,缓解脂多糖(LPS)诱导破骨细胞分化导致的炎性骨溶解,达到防治OP的目的;此外RANKL还可诱导骨髓巨噬细胞(BMMs)向破骨细胞分化,而铁皮石斛多糖^[14]和黄芪多糖^[15]通过抑制破骨细胞中CTSK、TRACP、NFATc1等基因表达水平,抑制RANKL诱导的BMMs向破骨细胞分化,抑制骨吸收。

除OPG/RANK/RANKL系统外,miR-1224的调控对破骨细胞的分化和特异性表达有一定抑制作用,黄芪多糖^[16-17]可通过抑制Hippo信号通路上miR-1224表达来促进靶基因Limd1表达,影响Hippo信号通路中Mst1、Lats1和TAZ等关键分子的mRNA表达,阻碍BMMs向破骨细胞的分化,Limd1是Hippo信号通路的下游调节信号分子,且能反馈调节上游信号分子,对细胞有重要的调节功能。此外,DU等^[18]发现黄芪多糖可以通过激活Wnt/ β -catenin信号通路,抑制RANKL受体激活物诱导的破骨细胞的形成,并在LPS诱导的大鼠骨溶解模型中保存骨量,可见黄芪多糖有一定防治OP的潜力。目前多糖类成分对破骨细胞的作用机制的研究仍是以OPG/RANK/RANKL为主,但其他信号通路及相关基因蛋白表达在治疗OP中发挥的作用有待深入研究。

2.2 对成骨细胞的影响 成骨细胞是骨形成的主要功能细胞,主要参与骨基质的合成、分泌和矿化,对骨组织的生长发育、骨代谢平衡、骨量维持和损伤修复起到关键作用^[19]。多糖对成骨细胞的作用主要包括促进细胞的增殖和促进细胞分化、矿化两方面,常以碱性磷酸酶(ALP)活性、I型胶原蛋白

(Col I)和骨钙素(OCN)的分泌量等因素作为判断成骨细胞增殖活性的指标,发现枸杞多糖、黄芪多糖和黄芪多糖等均能促进成骨细胞增殖^[20-22]。巴戟天多糖^[23]能显著增加ALP活性、Col I和OCN的分泌量,促进成骨细胞的增殖。

多糖在促进成骨细胞分化和矿化的过程中受到多种信号通路和基因蛋白的调控,如黄芪多糖^[20]通过调控与维生素D代谢相关的1 α 羟化酶(CYP27B)、24-羟基化酶(CYP24A)的基因蛋白表达情况影响成骨细胞分化;巴戟天多糖能通过降低成骨细胞重组人Dickkopf相关蛋白-1(DDK-1)表达、提高成骨相关基因Runt相关转录因子2(Runx2)即核心结合因子 α 1(Cbfa1)、转录因子SP7(Osx)、OCN和骨桥蛋白(OPN)mRNA的表达,促进成骨细胞分化和矿化^[24-26],其中OCN和OPN均为晚期成骨细胞分化的标志物,Runx2和Osx是成骨细胞分化过程中重要的转录因子,且Osx的表达及ALP、OCN和OPN的活性受Runx2的调控,Wnt/ β -catenin通路在调节成骨细胞分化时最终作用于Runx2;此外DDK-1为Wnt信号通路的抑制因子,能抑制骨形成和骨基质的分化和矿化,提示多糖药物促进成骨细胞分化与Wnt信号通路相关。枸杞多糖^[21]通过上调miR-17表达,下调磷酸酶及张力蛋白同源基因蛋白(PTEN)基因表达,累积基质金属蛋白酶(MMPs),激活磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)通路增强成骨细胞活性。多种基因表达之间存在相互调控作用,PTEN可能受到miR-17的负调控,Akt能增强Runx2的稳定性和转录活性,表明在促进成骨细胞分化时,Wnt/ β -catenin通路与PI3K/Akt通路之间存在联系。

除此之外,多糖还可抑制其他成分诱导的成骨细胞的凋亡,如枸杞多糖^[27]通过下调miR-200b-3p表达,促进髓蛋白样蛋白1(Chrd11)表达,间接抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)表达,逆转棕榈酸(PA)诱导的MC3T3-E1细胞凋亡;黄芪多糖^[22]通过上调miR-212表达抑制TNF- α 诱导的成骨细胞CP-R091的凋亡。中药多糖促进成骨细胞的增殖分化的作用机制是多层次、多靶点,受多条信号通路调节,且之间有一定联系,但具体的调控机制及联系途径还有待深入研究。

2.3 对骨髓间质干细胞的影响 骨髓间充质干细胞(BMSCs)是来源于中胚层并具有多向分化潜能的干细胞。在一定的条件下BMSCs在体内能够分化为多种组织细胞,如成骨细胞、脂肪细胞、肝细

胞、心肌细胞等。骨髓腔中成骨细胞与脂肪细胞均来源于骨髓间充质干细胞,具有同源性,与破骨细胞和成骨细胞的平衡具有相似性。BMSCs成骨与成脂分化伴随着骨量的增多和骨髓中脂肪组织的增多的现象,因此促进BMSCs向成骨方向分化及抑制成脂分化对防治骨质疏松具有重要作用^[28-30]。

众多研究表明,中药多糖能促进BMSCs向成骨细胞分化,抑制向破骨细胞分化,例如5~200 mg·L⁻¹地黄多糖^[31]能促进BMSCs分泌ALP,增强细胞矿化能力,促进钙化相关蛋白分泌,进一步向成骨细胞分化。目前研究较多的为黄精多糖,体外活性实验表明黄精多糖^[32-34]可以通过调控Wnt/ β -catenin、细胞外调节蛋白激酶(ERK)/糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)/ β -catenin信号通路,提高ALP活性,上调Runx2、Col I和OCN mRNA的表达,促进BMSCs的成骨分化和矿化;Wnt/ β -catenin信号通路的激活能促进 β -catenin在细胞质内的积累并向细胞核转移,与T细胞因子/淋巴细胞因子(TCF/LEF)相互作用,激活Wnt通路下游靶基因Runx2等的表达,刺激成骨分化;GSK-3 β 通过ERK信号通路磷酸化破坏 β -catenin的稳定性,而黄精多糖可以降低GSK-3 β 水平,提高 β -catenin的稳定性,且作用于GSK-3 β / β -catenin信号通路时需要ERK的激活,提示Wnt/ β -catenin和ERK/GSK-3 β / β -catenin两条通路之间相互影响。枸杞多糖^[35]也可通过调控Wnt/ β -catenin信号通路促进BMSCs向成骨细胞分化。此外,APS^[36]和当归多糖^[37]通过下调miR-152、上调骨形态发生蛋白9(BMP9),激活PI3K/Akt和Wnt/ β -catenin通路促进BMSCs增殖及向成骨细胞分化,miR152和BMP9是APS作用过程中的重要调控因子,已被证实参与BMSCs的成骨分化,miR152可以抑制BMP诱导的BMSCs成骨分化,PI3K/Akt和Wnt/ β -catenin通路均能被过表达BMP9激活,参与促进BMSCs成骨分化过程。由此推测,中药多糖在促进BMSCs向成骨细胞分化时,主要受到Wnt/ β -catenin、ERK/GSK-3 β / β -catenin和PI3K/Akt 3条信号通路的影响,且受通路调控的基因蛋白之间存在一定联系并相互影响。

除由BMSCs向成骨细胞分化外,脂肪干细胞也具有成骨分化的能力,陆诗等^[38]研究发现黄精多糖可以增强骨质疏松小鼠脂肪干细胞(OP-ASCs)成骨分化能力,其具体机制可能与调控Wnt/ β -catenin信号通路,上调Runx2、OPN和磷酸化(p)-GSK-3 β 蛋白及基因表达有关。目前关于多糖促进ASCs成骨

分化的研究较少,但为多糖治疗OP的研究方向提供了新思路。

2.4 对骨微结构的影响 绝经后妇女雌激素缺乏是诱发OP的主要原因之一,其破骨细胞的骨吸收大于成骨细胞骨形成过程,出现骨量降低和骨组织微结构破坏,易致骨脆性增加和骨折,因此常以去卵巢骨质疏松(OVX)大鼠作为研究OP骨微结构的体内实验模型,多糖可以通过增加BMD、延缓骨质丢失改善OP症状。研究发现枸杞多糖、巴戟天多糖、防风多糖和黄精多糖等^[39-42]多种中药多糖均对OVX大鼠具有治疗作用,能增加大鼠BMD、骨量和骨矿物质水平,改变骨小梁数、骨体积分数、骨小梁厚度和分离度等骨微结构,延缓骨质丢失。中药多糖治疗OVX大鼠的作用机制与多种因素相关,如巴戟天多糖、防风多糖^[40-41]能够通过增加血清中钙、磷等矿物质和微量元素水平,下调IL-6、TNF- α 表达来提高OVX大鼠的骨密度;枸杞多糖^[39]能增加大鼠血清中转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、一氧化氮合酶(NOS)含量,其中IL-6能抑制成骨细胞成熟、促进骨吸收,TNF- α 能抑制骨基质胶原合成,TGF- β_1 可通过阻断RANKL p65基因的移位抑制破骨细胞活化和骨吸收;由骨细胞、成骨细胞或破骨细胞内的NOS酶合成的一氧化氮(NO),可介导雌激素对骨的影响,雌激素有抑制骨吸收的作用,能下调IL-6和TNF- α 的表达,因此多糖能通过调节IL-6等的表达来延缓因雌激素缺乏造成的OP症状。APS^[43]通过上调BMP-2、p-Samd1和p-Samd5的表达激活BMP-2/Samd通路,增加骨密度和骨量。续断多糖^[44](DAP)能预防OVX诱导的大鼠骨丢失、生物力学减小、体质量增加和子宫减轻,其机制可能与抑制RANK和RANKL表达,上调OPG和血管内皮生长因子(VEGF)表达,激活PI3K/Akt/内皮型一氧化氮合酶(eNOS)信号通路有关。

此外,糖尿病和慢性肝病等疾病也可引起骨密度降低,从而导致患者骨量下降、骨质脆弱、骨力学结构改变,引发骨质疾病^[45],研究发现,中药多糖对此类OP有一定的治疗作用,如多花黄精多糖^[46]能增加斑马鱼幼鱼的2型糖尿病合并骨质疏松症模型的头骨矿化面积和骨密度,其机制可能与上调斑马鱼体内的Runx2b、Sp7转录因子(Sp7)、维生素D受体b(VDRb)、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白质因子(Sparc)和I型胶原蛋白 α_2 (Col I α_2) mRNA表达水平有关,这些基因均参与促进斑马鱼成骨分化、恢复维持骨骼矿化及加速骨重建的过程。红芪多

糖能预防及改善四氯化碳(CCl_4)诱导小鼠肝纤维化性骨丢失^[47-48],但其具体作用机制还有待研究。除研究由雌激素缺乏引起的骨质疏松外,糖尿病等其他因素引起的OP也可作为目前研究的一个重点,探讨中药多糖治疗不同因素引起的继发性骨质疏松症作用机制的多样性。

3 中药多糖治疗OA作用机制

OA是一种主要表现为关节疼痛伴不同程度的功能性疼痛限制的临床常见疾病,其发病率随着人口老龄化的加剧而急增,是老年人致残重要原因之一^[49]。目前,该病的发病机制尚不明确,其主要病理变化包括炎性细胞因子的增多、细胞外基质的降解和软骨细胞的凋亡等。OA的治疗包括手术、药物和辅助治疗等。目前,已经广泛应用于临床治疗OA的多糖类药物主要有硫酸软骨素、玻璃酸钠凝胶注射剂、透明质酸钠关节腔注射剂等,为了使药物迅速到达病变部位,并能保证药物浓度和更好的治疗效果,往往都是采用关节腔局部注药,缓解症状^[50]。而中药多糖对OA的治疗更多的还停留在实验阶段,主要是从软骨基质、软骨细胞、氧自由基以及炎症介质等方面发挥作用^[51]。

3.1 对软骨细胞的作用 关节软骨病变与破坏是OA病情发展的关键因素,关节软骨由软骨细胞和软骨基质组成,软骨细胞是健康软骨中唯一的细胞群,具有合成、分泌并维持细胞外基质的功能,在软骨的形成、代谢及修复过程中起着至关重要的作用^[52]。因此,促进软骨细胞增殖,抑制其凋亡是防治OA的途径之一。如ABP^[53-54]可以通过上调 G_1/S -特异性周期蛋白 D_1 (Cyclin D_1)和细胞周期蛋白依赖性激酶(CDKs)CDK4和CDK6表达促进软骨细胞 G_1 期向S期过渡,通过上调Wnt-4、Frizzled-2和 β -catenin表达,下调GSK-3 β 表达,激活Wnt/ β -catenin信号通路,促进软骨细胞增殖,抑制软骨细胞的凋亡,维持软骨基质的稳定和延缓软骨细胞的退变。Cyclin D_1 是 G_1/S 期过渡的正调节因子,在 G_1 期中与CDK4和CDK6相关联,因此Cyclin D_1 表达的上调能推进软骨细胞 G_1 期向S期过渡,促进软骨细胞增殖,GSK-3 β 的上调能抑制Wnt/ β -catenin信号通路的激活,ABP能逆转这一作用。此外,还有酪氨酸激酶2/转录激活因子3(JAK2/STAT3)信号通路的参与,如APS^[55]能上调人膝关节关节炎软骨细胞中p-JAK2、p-STAT3、Cyclin D_1 表达,下调癌基因蛋白p21、切割型胱天蛋白酶-3(cleaved Caspase-3)、B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)表达,其中

p-STAT3能够诱导Cyclin D_1 、Bcl-2表达,而STAT3的表达和磷酸化活化受上游基因JAK2的调控,表明了JAK2/STAT3通路参与了软骨细胞的增殖与凋亡过程。

Bax、Bcl-2的表达与细胞凋亡密切相关,且Bax的表达受IL-1 β 的影响,Bax、Bcl-2和Caspase-9的表达均参与了线粒体介导的凋亡途径,巴戟天多糖^[56]能增加Bcl-2的表达,降低Bax和Caspase-9的表达,干预由IL-1 β 诱导的软骨细胞凋亡,由此推测巴戟天多糖通过逆转线粒体介导的凋亡途径抑制软骨细胞的凋亡。女贞子多糖^[57]既能通过调控Bax和Bcl-2的表达抑制IL-1 β 诱导的软骨细胞损伤,还可通过调节cicr_0039411/miR-145表达缓解软骨细胞损伤,其中miR-145能靶向抑制Bcl-2相互作用蛋白3(BNIP3)和调节Notch信号通路减少软骨细胞凋亡,因此推测女贞子多糖抑制软骨细胞凋亡还可能与Notch信号通路相关,但需要进一步验证;狗脊多糖^[58]也能调控IL-1 β 介导的软骨细胞的凋亡,但其机制与上调miR-181c表达相关。

细胞自噬引起的软骨变性和细胞死亡在骨关节炎的发生过程中起着至关重要的作用,研究表明当归多糖^[59]通过细胞外信号调节激酶(ERK1/2)信号通路激活软骨细胞自噬,缓解硝普钠诱导的软骨细胞凋亡。综上,推测中药多糖对软骨细胞的作用主要与Wnt/ β -catenin、JAK2/STAT3、Notch、ERK1/2信号通路的激活有关,并能抑制线粒体介导的内在凋亡途径。

3.2 对软骨基质的作用 OA主要病理特点之一是关节软骨基质组成成分的丢失,软骨基质主要是由组织液、胶原、蛋白多糖等组成,其对软骨细胞有营养和支持的作用,胶原及蛋白多糖(PG)的减少能导致软骨组织的破坏和软骨细胞的减少,最后导致关节功能的丧失^[60]。研究表明,中药多糖能增加软骨细胞外基质中胶原和蛋白多糖的含量,如APS、当归多糖、人参多糖和ABP^[61-63]均能增加软骨基质中胶原和PG中葡糖氨基聚糖(GAG)的含量,但具体作用机制的研究有所差异,如高浓度的APS^[61]可以增加关节软骨中的GAG的含量,作用机制可能与下调MMP-3的表达相关,MMP-3对PG有高度的裂解活性,抑制MMP-3对PG的降解可以缓解OA进程。GAG的合成受多种合成酶mRNA表达的影响,如增强木糖基转移酶-I(XyIT-I)、半乳糖基转移酶-I(GalT-I)、半乳糖基转移酶-II(GalT-II)和葡萄糖醛酸转移酶-I(GlcAT-I)mRNA表达上调,基质中

GAG的含量增加。如人参多糖^[62]可以通过提升上述合成酶的表达增加GAG的含量。当归多糖^[64](ASP)可以改善软骨细胞中PG的合成,可能与ASP促进聚集蛋白聚糖基因和参与PG合成的糖基转移酶(GTs)基因表达有关。一定浓度的牛膝多糖^[63]能增加II型胶原及蛋白聚糖的表达,但具体的作用机制尚不清楚。

因此,中药多糖增加软骨基质中蛋白聚糖含量的作用机制主要与下调MMP-3表达,增强GAG合成酶mRNA、聚集蛋白聚糖基因和GTs基因表达有关,但促进胶原合成的机制有待深入研究。

3.3 对氧自由基的影响 氧自由基是参与人体生理活动的一类重要的活性物质,过量的氧自由基积累可引起氧化应激,造成生物膜、蛋白质、DNA的损伤,从而引发多种疾病^[65]。氧化应激可以诱导软骨细胞的凋亡、自噬,激活MMPs,加速软骨细胞端粒缩短和衰老,破坏软骨基质中的蛋白聚糖和II型胶原,抑制基质合成,导致OA的发生和发展^[66]。研究发现中药多糖可以降低软骨细胞内氧自由基的含量,增强抗氧化酶活性,其中超氧化物歧化酶(SOD)在调节软骨细胞内的活性氧中起着关键作用。付长龙等^[67]发现狗脊多糖可降低经SNP诱导退变大鼠软骨细胞中异常氧自由基含量表达,增加SOD水平,降低NO、丙二醛(MDA)的含量,发挥抗氧化作用。将红芪多糖HPS和SHH细胞因子(HHG-1)^[68]、APS^[61]注入关节腔内,均能明显增大由木瓜蛋白酶关节腔注射诱导的OA大鼠膝关节的伸展角度,提高SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性,降低MDA的含量,改善OA症状。

3.4 对炎症介质的影响 OA属于炎症反应,是引起关节疼痛的主要原因之一。炎症介质是参与和介导炎症反应的化学因子,主要包括细胞因子、趋化因子、神经营养因子和前列腺素等。因此OA发病常伴随着IL、TNF- α 、NO等炎症细胞因子和其他相关因子含量的升高,而降低关节液中IL、TNF- α 等因子水平可抑制炎症反应,改善OA临床症状^[69]。红芪多糖^[70]能使OA大鼠关节腔内的炎症细胞因子减少,降低IL-1 β 、TNF- α 与IL-6水平,减轻局部炎症反应,其中TNF- α 能促进软骨下骨吸收,破坏关节软骨II型胶原,IL中的IL-6是调节OA炎症反应的始动因素,IL-1 β 能够诱导NO和MMP的产生,而MMP水平的升高会促进炎症反应,因此降低炎症细胞因子的水平能缓解炎症反应。NF- κ B是NF- κ B细胞信号通路的关键转录因子,能够调节IL-1 β 和

TNF- α 水平,抑制炎症反应,如枸杞多糖^[71]能够通过抑制NF- κ B信号通路降低OA软骨细胞炎症细胞因子水平,抑制炎症反应,改善OA损伤。miR-140参与调控软骨细胞的软骨的形成和发育,用IL-1 β 刺激软骨细胞能抑制miR-140的表达,促进OA炎症反应,但熟地黄多糖^[72]能通过上调OA软骨细胞miR-140表达降低IL-1 β 和TNF- α 水平,缓解炎症反应。Notch信号通路的激活能促进OA炎症环境的进展,黄芪多糖^[73]可降低OA小鼠膝关节组织中包含WW域的E₃泛素蛋白连接酶2(WWP2)介导的Notch受体1蛋白的表达,缓解炎症反应。

趋化因子的表达在OA中也起着重要作用,如CC趋化因子配体-11(CCL-11)和CC趋化因子受体-30(CCR-30)可诱导关节软骨细胞中MMP-13和其他分解代谢基质的表达,已有研究发现从浒苔中提取的酸性多糖可显著降低经IL-1 β 刺激的SW1353和SW982细胞的细胞因子和趋化因子mRNA水平,降低SW1353细胞中p38 MAPK/转录激活因子-1(AP-1)表达^[74],AP-1是上调炎症细胞因子基因表达的转录因子,由其上游p38 MAPK信号通路激活,参与炎症反应^[75]。经总结上述研究发现,中药多糖可通过降低炎症细胞因子和趋化因子水平缓解OA炎症,其机制可能与降低MMP水平,调控NF- κ B细胞信号通路、Notch信号通路和p38 MAPK/AP-1信号通路有关。

4 讨论

经查阅文献发现,目前具有治疗骨病作用的多糖大多提取于补肝肾和益气健脾类中药,但“肾主骨”理论依然是目前治疗骨病的主要基础理论。现代医学研究证明,肾脏具有合成1 α 羟化酶的功能,1 α 羟化酶能参与分泌活性维生素D[1,25-(OH)2D₃],活性维生素D在骨的合成和代谢中起双向调节的作用,既可以直接作用于骨组织,又可以通过调节钙磷代谢维持骨盐平衡,肾脏还能生成促红细胞生成素(EPO)和表达骨形态发生蛋白7(BMP7),其中EPO能促进骨形成和骨折愈合,BMP7则对骨骼和肾脏的发育必不可少^[76-77],进一步从现代医学角度论证了“肾主骨”理论。同时骨骼作为一个内分泌器官,也可通过调节电解质代谢和分泌相关因子反馈于肾脏,影响肾脏的功能^[78]。此外,肾脏-骨骼系统还受到多种神经、内分泌和免疫因子的调控,与其他脏器如肝、脾、胃之间也有密切联系^[79]。研究表明,肝功能受损会导致活性维生素D吸收减少,导致钙缺乏,引发继发性甲状旁腺功能亢进随

后增强骨吸收;受生长因素(GH)影响的肝细胞会分泌胰岛素样生长因子-1(IGF-1),IGF-1可以通过调控 OPG/RANKL 系统减少骨吸收,通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制成骨细胞凋亡,促进骨生成^[80]。脾脏能调节人体的内分泌激素水平,进一步影响调节钙磷平衡、骨代谢相关蛋白和信号通路等;益气健脾类中药对神经系统有一定调控作用,可以影响 5-羟色胺(5-HT)等神经肽类物质的释放,靶向对应受体作用至特定的通路,参与各种骨细胞增殖分化^[81]。综上分析,肾脏、肝脏、脾脏与骨病之间的内在联系佐证了补肝肾和益气健脾类中药治疗骨病的作用。因此,探究补益类中药及相关活性成分在治疗骨病过程中的作用机制以及各脏器与骨的内在联系是诠释中医药治疗骨病作用机制的必不可少的内容之一。

多糖为目前天然活性产物的研究重点,是中药中的活性物质之一,在治疗骨病方面已取得一定研究进展,但在研究与应用中依然有较大的局限性,如目前中药多糖的研究大多数限于实验室阶段,临床上应用较少,且多糖具有化学结构复杂、构效关系不明确、分析方法有限及工业化生产困难等问题。并且 OA 和 OP 两种常见骨病的发病机制复杂,多糖治疗骨病具有多因素、多效应、多靶点、多层次等特点,所以进一步研究多糖结构、性质及作用特点和机制对解决骨病治疗机制和药品研发具有重要作用。

经总结分析中药多糖治疗 OP 和 OA 两种骨病的机制发现,中药多糖通过调控多种信号通路和基因蛋白发挥作用,且治疗两种骨病机制之间,既有共同点,又有不同点。如枸杞多糖、黄精多糖、APS 等对 OP 和 OA 均有治疗作用。通过研究中药多糖治疗不同骨病的作用机制发现,治疗 OP 的作用机制主要与调节破骨细胞与成骨细胞骨动态平衡、促进骨髓间充质干细胞成骨分化和影响骨微结构有关;而治疗 OA 的作用机制与调节软骨细胞生长、软骨基质含量以及氧自由基和炎症介质水平有关。而 MMPs、TNF- α 、IL-6、miRNA 等因子和 MAPK、ERK 和 Wnt/ β -catenin 等信号通路在 OP 和 OA 的治疗中均受到中药多糖的调控,但最终作用的靶点目标不同。以 Wnt/ β -catenin 信号通路为例,Wnt/ β -catenin 信号通路在 OP 和 OA 两种骨病的治疗中均有参与,此通路是 Wnt 途径的一种,主要激活核内靶基因的表达,在骨细胞、骨髓间充质干细胞、软骨细胞中表达,能通过调控下游信号基因如 Runx2

等靶基因的表达发挥不同的作用,并且该通路表达过高或过低均会造成肾脏发育障碍,在肾性骨病中发挥重要作用^[82-83],并且与 Wnt/ β -catenin 有关联的 ERK 通路的调控在 OP 和 OA 的治疗中也有一定作用,因此,推测其他与之相关的基因蛋白表达和信号通路的调控在治疗不同骨病中也均有参与。综上分析,不同中药多糖可能通过相同机制治疗同一种骨病,同一种中药多糖也可能通过不同机制治疗不同骨病,因此,探索中药多糖对不同骨病的治疗机制及不同骨病之间存在的内在联系可作为未来骨病研究的一个重点。

[参考文献]

- [1] 张勇,温蕾. 中医对风湿性关节炎的病因病机认识及治疗现状研究[J]. 中医临床研究, 2018, 10(35): 144-146.
- [2] 王伟,冯小波,宋红,等. 骨质疏松症的中医病因病机及其治疗进展[J]. 中国社区医师, 2018, 34(30): 19-20.
- [3] XUE H, LI P, BIAN J, et al. Extraction, purification, structure, modification, and biological activity of traditional Chinese medicine polysaccharides: A review [J]. Front Nutr, 2022, 9: 1005181.
- [4] 谢院生,魏凯,尹智炜. 用现代医学诠释中医“肾主骨”的科学内涵[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(6): 471-474.
- [5] 施彦龙,李应福,谢兴文,等. 基于“肝主筋,肾主骨”理论探讨膝关节炎的中医治疗[J]. 风湿病与关节炎, 2021, 10(11): 56-59.
- [6] 胡子晨,王峰. 基于“脾胃论”思想浅析膝关节炎的防治[J]. 中医药临床杂志, 2021, doi: 10. 16448/j. cjtem. 2021. 1003.
- [7] 乔小万,邓强,李中锋,等. 基于“肾虚髓枯”理论探讨骨质疏松症的病机及中药治疗[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(5): 760-765, 780.
- [8] 张浩,舒冰,李晓锋,等. 中医“肾主骨”理论与肾性骨病刍议[J]. 上海中医药大学学报, 2020, 34(6): 81-87.
- [9] VILACA T, EASTELL R, SCHINI M. Osteoporosis in men [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022, 10(4): 273-283.
- [10] NOH J Y, YANG Y, JUNG H. Molecular mechanisms and emerging therapeutics for osteoporosis [J]. Int J Mol Sci, 2020, doi: 10. 3390/ijms21207623.
- [11] 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.
- [12] SONG D, CAO Z, HUANG S, et al. *Achyranthes bidentata* polysaccharide suppresses osteoclastogenesis and bone resorption via inhibiting RANKL signaling [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(6):4826-4835.
- [13] YANG J, QIN L, HUANG J, et al. *Astragalus* polysaccharide attenuates LPS-related inflammatory osteolysis by suppressing osteoclastogenesis by reducing the MAPK signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(14):6800-6814.
- [14] 李汉青,王芳,何家才. 铁皮石斛多糖对RANKL诱导的小鼠骨髓单核细胞向破骨细胞分化影响的体外研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55(6):825-830.
- [15] 何基琛,宗少晖,曾高峰,等. 黄精多糖对RANKL诱导骨髓巨噬细胞向破骨细胞分化及体内骨吸收功能的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(20):3117-3122.
- [16] 吴平平. 基于miR-1224调控作用探讨黄精多糖对破骨细胞分化机制上的研究[D]. 南宁:广西医科大学, 2018.
- [17] LI B, WU P P, FU W W, et al. The role and mechanism of miRNA-1224 in the *polygonatum sibiricum* polysaccharide regulation of bone marrow-derived macrophages to osteoclast differentiation [J]. *Rejuvenation Res*, 2019, 22(5):420-430.
- [18] 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]. *Sci Rep*, 2016, 6:32261.
- [19] KAUR M, NAGPAL M, SINGH M. Osteoblast-n-Osteoclast: Making headway to osteoporosis treatment [J]. *Curr Drug Targets*, 2020, 21(16):1640-1651.
- [20] 柴艺汇,高洁,田兴中,等. 黄芪多糖对MC-3T3-E1成骨细胞CYP27B, CYP24A mRNA及蛋白表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(13):147-151.
- [21] LIANG W Y, YUE Z. *Lycium barbarum* polysaccharides promote osteoblasts viability by regulating microRNA-17/PTEN [J]. *Life Sci*, 2019, 225:72-78.
- [22] 刘超,徐飞,吴涛,等. 黄精多糖对TNF- α 作用的大鼠成骨细胞增殖、凋亡影响及其机制研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(8):1147-1153, 1158.
- [23] 段宙位,何艾,陈婷,等. 巴戟天多糖的理化性质及其对成骨细胞MC3T3-E1增殖的影响[J]. *食品工业科技*, 2019, 40(23):312-316.
- [24] 李楠,王和鸣,郭素华,等. 巴戟天多糖对体外培养成骨细胞核心结合因子 α 1 mRNA表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2007, 22(8):517-519.
- [25] 崔可曷,刘亦恒,张寿,等. 巴戟天多糖含药血清对体外成骨细胞DKK-1表达的影响[J]. *时珍国医国药*, 2012, 4(23):871-872.
- [26] YAN C, HUANG D, SHEN X, et al. Identification and characterization of a polysaccharide from the roots of *Morinda officinalis*, as an inducer of bone formation by up-regulation of target gene expression [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 133:446-456.
- [27] 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/Chrd11/PPAR γ [J]. *Food Nutr Res*, 2020, 64:4208.
- [28] WANG J C, WANG T Y, ZHANG F J, et al. Roles of circular RNAs in osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2022, 26(1):227.
- [29] 王晓宁,许云腾,韩一旦,等. 从肾藏精主骨探析绝经后骨质疏松症骨髓间充质干细胞成骨-成脂分化失衡的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(6):3449-3452.
- [30] CHEN T, YANG T, ZHANG W, et al. The therapeutic potential of mesenchymal stem cells in treating osteoporosis [J]. *Biol Res*, 2021, 54(1):42.
- [31] 赖满香,任宏,阮志燕. 地黄多糖对SD大鼠骨髓间充质干细胞骨向诱导的实验研究[J]. *广州医科大学学报*, 2014(6):25-29.
- [32] PENG X M, HE J C, ZHAO J M, et al. *Polygonatum Sibiricum* polysaccharide promotes osteoblastic differentiation through the ERK/GSK-3 β / β -catenin signaling pathway *in vitro* [J]. *Rejuvenation Res*, 2018, 21(1):44-52.
- [33] 农梦妮. 基于Wnt/ β -catenin信号通路研究黄精多糖促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化及其作用机制[D]. 南宁:广西医科大学, 2016.
- [34] 杜力. 黄精多糖对小鼠骨髓间充质干细胞成骨分化影响的研究[D]. 南宁:广西医科大学, 2016.
- [35] 王雨,苗永霸,王银,等. 枸杞多糖含药血清对大鼠骨髓间充质干细胞成骨诱导过程及Wnt信号通路的影响[J]. *宁夏医科大学学报*, 2017, 39(5):525-529.
- [36] LI Q, XING W Y, GONG X L, et al. *Astragalus* polysaccharide promotes proliferation and osteogenic differentiation of bone mesenchymal stem cells by down-regulation of microRNA-152 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 115:108927.
- [37] XIE X, LIU M, MENG Q. *Angelica* polysaccharide promotes proliferation and osteoblast differentiation of

- mesenchymal stem cells by regulation of long non-coding RNA H19: An animal study [J]. *Bone Joint Res*, 2019, 8(7):323-332.
- [38] 陆诗,何清明,娄方芝,等. 黄精多糖干预骨质疏松小鼠脂肪干细胞成骨分化的实验研究[J]. *口腔医学研究*, 2022, 38(2):157-163.
- [39] 王杰,任萌萌,王雨,等. 枸杞叶及枸杞多糖对去势雌性大鼠骨密度的影响[J]. *宁夏医科大学学报*, 2015, 37(3):233-236.
- [40] 李高峰,郑卫东,张季铠,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.
- [41] 朱孟勇,赫长胜,王彩娇. 巴戟天多糖对骨质疏松大鼠骨密度及血清微量元素的影响[J]. *中草药*, 2010, 41(9):1513-1515.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] SUN X, WEI B, PENG Z, et al. Protective effects of *Dipsacus asper* polysaccharide on osteoporosis *in vivo* by regulating RANKL/RANK/OPG/VEGF and PI3K/Akt/eNOS pathway [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 129:579-587.
- [45] SOBH M M, ABDALBARY M, ELNAGAR S, et al. Secondary osteoporosis and metabolic bone diseases [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(9):2382.
- [46] 曹语珈,王凯,王子丽,等. 多花黄精多糖对斑马鱼2型糖尿病合并骨质疏松症模型的药效学研究[J]. *中草药*, 2021, 52(21):6545-6551.
- [47] 柳姜冰,李军强. 红芪多糖对实验性肝损伤的保护作用(II)[J]. *中国民族民间医药*, 2012, 21(1):46.
- [48] 陈心悦. 红芪谱-效相关性及其多糖防治肝纤维化性骨丢失的探讨[D]. 兰州:兰州大学, 2016.
- [49] HAWKER G A, KING L K. The burden of osteoarthritis in older adults [J]. *Clin Geriatr Med*, 2022, 38(2):181-192.
- [50] 董邵华,贺威,马俊婷. 多糖对骨关节炎作用及其机制研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2020, 36(22):3574-3578.
- [51] GAO M Z, CHEN C, ZHANG Q Y, et al. Research progress on the antiosteoarthritic mechanism of action of natural products [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:7714533.
- [52] LI Y M, YUAN Z R, YANG H, et al. Recent advances in understanding the role of cartilage lubrication in osteoarthritis [J]. *Molecules*, 2021, 26(20):6122.
- [53] YU F R, LI X H, CAI L L, et al. *Achyranthes bidentata* polysaccharides induce chondrocyte proliferation via the promotion of the G₁/S cell cycle transition [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(3):935-940.
- [54] WENG X, LIN P, LIU F, et al. *Achyranthes bidentata* polysaccharides activate the Wnt/ β -catenin signaling pathway to promote chondrocyte proliferation [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34(4):1045-1050.
- [55] 高伟静,林朋朝. 黄芪多糖通过 JAK2/STAT3 通路调控人膝关节炎软骨细胞增殖与凋亡 [J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(2):67-71, 91.
- [56] ZHANG R G, HUANG Y H, ZHANG J L. The effect and its mechanism of *Morinda officinalis* how polysaccharide on chondrocyte apoptosis induced by IL-1 β [J]. *Biomed Res*, 2017, 28(13):5886-5890.
- [57] 张安琪,郑福增,周子朋,等. 女贞子多糖对 IL-1 β 诱导的关节软骨细胞损伤和炎症反应的作用 [J]. *中成药*, 2022, 44(5):1447-1453.
- [58] 孙群周. 狗脊多糖通过 miR-181c 调控 IL-1 β 介导的骨关节炎软骨细胞增殖和凋亡 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(11):2398-2402.
- [59] XU C, NI S, ZHUANG C, et al. Polysaccharide from *Angelica sinensis* attenuates SNP-induced apoptosis in osteoarthritis chondrocytes by inducing autophagy via the ERK1/2 pathway [J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1):47.
- [60] PENG Z, SUN H, BUNPETCH V, et al. The regulation of cartilage extracellular matrix homeostasis in joint cartilage degeneration and regeneration [J]. *Biomaterials*, 2021, 268:120555.
- [61] 胡爱心,陈廖斌,汪晖,等. 黄芪多糖对大鼠骨关节炎的影响 [J]. *武汉大学学报:医学版*, 2008, doi:10.3969/j.issn.1671-8852.2008.02.004.
- [62] 李景. 人参多糖对大鼠关节软骨细胞糖胺聚糖合成的影响及其机制 [J]. *中国药师*, 2017, 20(4):647-652.
- [63] 马玉环,郑文伟,陈后煌,等. 牛膝多糖对软骨细胞 II 型胶原及蛋白聚糖表达的影响 [J]. *风湿病与关节炎*, 2016, 5(12):5-8, 32.
- [64] QIN J, LIU Y S, LIU J, et al. Effect of *Angelica sinensis* polysaccharides on osteoarthritis *in vivo* and *in vitro*: A possible mechanism to promote proteoglycans synthesis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013(10):794761.
- [65] ALKADI H. A Review on free radicals and antioxidants [J]. *Infect Disord Drug Targets*, 2020, 20

- (1):16-26.
- [66] LIU L, LUO P, YANG M, et al. The role of oxidative stress in the development of knee osteoarthritis: A comprehensive research review[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9:1001212.
- [67] 付长龙,梅阳阳,李民,等. 狗脊多糖对硝普钠诱导退变大鼠软骨细胞氧自由基影响的研究[J]. *风湿病与关节炎*, 2018, 7(6):5-9.
- [68] 王希梅,郭玫,王志旺,等. 红芪总多糖及红芪多糖 HG-1 对大鼠骨关节炎的影响[J]. *中国应用生理学杂志*, 2018, 34(3):273-276.
- [69] WOOD M J, MILLER R E, MALFAIT A M. The genesis of pain in osteoarthritis: Inflammation as a mediator of osteoarthritis pain[J]. *Clin Geriatr Med*, 2022, 38(2):221-238.
- [70] 张葵,郭玫,王志旺,等. 红芪总多糖及红芪多糖 HG-1 对大鼠骨关节炎局部炎症反应的影响[J]. *中国新药杂志*, 2018, 27(15):1793-1797.
- [71] 蔡松涛,孙京涛,魏瑄. 枸杞多糖抑制核因子 κ B(NF- κ B)通路降低骨关节炎软骨细胞炎性细胞因子水平[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2018, 34(11):989-993.
- [72] 张明焕,毛文,刘雷,等. 熟地黄多糖对骨关节炎软骨细胞增殖、凋亡及炎性因子的影响及其机制[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(7):1491-1494.
- [73] 史桂荣,任博文,张仲博,等. 黄芪多糖干预对骨关节炎模型小鼠关节软骨损伤的修复[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(20):3236-3242.
- [74] WANG C C, LU J W, CHIANG K H, et al. Anti-inflammatory and chondro-protective effects of acidic polysaccharide from *enteromorpha prolifera* in experimental models of osteoarthritis *in vitro* and *in vivo*[J]. *Cartilage*, 2022, 13(4):157-170.
- [75] AL-HASSAN S, ATTIA H, ALOMAR H, et al. The inhibitory mechanisms of losartan and vitamin D on amiodarone-induced lung inflammation in rats: Role of mitogen-activated protein kinases/activator protein-1[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(12):e22923.
- [76] 薛纯纯,刘爽,陈林,等. 从肾脏调控骨的物质基础阐释“肾主骨”的科学内涵[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(3):1574-1578.
- [77] ZHU H M, LIU Q, LI W, et al. Biological deciphering of the "kidney governing bones" theory in traditional Chinese medicine [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:1685052.
- [78] 唐德志,赵东峰,原淳淳,等. 中医“肾主骨”理论指导下“肾骨系统”的构建和价值[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(6):873-880.
- [79] 胡子晨,王峰. 基于“脾胃论”思想浅析膝骨关节炎的防治[J]. *中医药临床杂志*, 2021, 33(10):1855-1858.
- [80] YANG Y J, KIM D J. An overview of the molecular mechanisms contributing to musculoskeletal disorders in chronic liver disease; Osteoporosis, sarcopenia, and osteoporotic sarcopenia [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5):2604.
- [81] 华臻,彭竣程,尹玉宝,等. 中医药从脾论治骨质疏松症[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(8):1223-1227, 1243.
- [82] 张妍,向楠,周广文,等. 补肾化痰方调控去势骨质疏松大鼠骨脂分化改善绝经后骨丢失的机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(20):53-60.
- [83] 王强,舒冰,赵永见,等. Wnt/ β -catenin 信号通路与肾性骨病[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(12):1618-1622, 1636.

[责任编辑 孙丛丛]