

中药调控 p38 MAPK、ERK1/2、JNK 等 治疗骨质疏松症的研究进展

齐艳喆, 王姿, 欧阳厚淦*, 陈楚, 潘荣斌, 刘洵
(江西中医药大学, 南昌 330000)

[摘要] 随着我国人口老龄化的加剧,骨质疏松症逐渐成为危害我国老年人群体健康的主要疾病之一,其危害性不容忽视。基于此,对骨质疏松症的研究也日益成为热点。目前,中药对于骨质疏松症的治疗正日益凸显其疗效,因此,就此展开的研究亦日益深入,尤其是通过分子生物学层面探讨其机制方面。该文拟就中药通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路探讨骨质疏松症防治机制进行综述,以期对中药治疗骨质疏松症的作用机制及推广临床应用提供理论依据。MAPK信号通路主要包括p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)、细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)、c-Jun氨基末端激酶(JNK)、细胞外信号调节激酶5(ERK5)等各具体蛋白,大量的研究表明MAPK信号通路中的各蛋白在骨质疏松症的疾病进展中发挥重要作用,可以起到调控细胞的增殖、分化、凋亡等作用。中药作为中国特色医疗手段,其疗效毋庸置疑,并且具有安全性高、不良反应少等优势,基于此,有专家学者进行了相关实验证明了中药提取物或中药复方可以通过调控MAPK信号通路的各个蛋白显著改善骨质疏松症的病况,故而以各蛋白为出发点对此进行综述。

[关键词] 骨质疏松; 中药; p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK); 细胞外信号调节激酶(ERK); c-Jun氨基末端激酶(JNK); 研究进展

[中图分类号] R2-0;R22;R33;G353.11;R681 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)12-0222-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230343 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail//11.3495.R.20230301.1712.001.html>

[网络出版日期] 2023-03-02 11:22:50

Chinese Medicines Regulate p38 MAPK, ERK1/2, and JNK in Treatment of Osteoporosis: A Review

QI Yanzhe, WANG Zi, OUYANG Hougān*, CHEN Chu, PAN Rongbin, LIU Xun
(Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330000, China)

[Abstract] With the aging of population, osteoporosis has become one of the main diseases endangering the health of the elderly in China. Therefore, the research on osteoporosis has become a hot spot. Since Chinese medicines demonstrate significant therapeutic effects on osteoporosis, this issue is attracting increasing attention from researchers, especially in the deciphering of the molecular mechanism. This paper introduces the mechanism of the prevention and treatment of osteoporosis by Chinese medicines via the mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway, aiming to provide a theoretical basis for deciphering the mechanism of Chinese medicines in the treatment of osteoporosis and promoting their clinical application. MAPK signaling pathway mainly involves p38 MAPK, extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2), c-Jun N-terminal kinase (JNK), and extracellular signal-regulated kinase 5 (ERK5). Studies have shown that these proteins play a role in the progression of osteoporosis by regulating cell proliferation, differentiation, and apoptosis. Chinese

[收稿日期] 2022-11-21

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82260862)

[第一作者] 齐艳喆,在读硕士,从事中西医结合研究,E-mail:1305509730@qq.com

[通信作者] * 欧阳厚淦,博士,教授,从事中西医结合研究,E-mail:oyhg20043132@126.com

medicines as a unique therapy with Chinese characteristics has definite efficacy, high safety, and mild side effects. Researchers have proved by experiments that the extracts or compounds of Chinese medicines can significantly mitigate osteoporosis by regulating the proteins involved in the MAPK signaling pathway. Therefore, this article reviews the relevant studies with focus on these proteins.

[Keywords] osteoporosis; Chinese medicine; p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK); extracellular signal-regulated kinase (ERK); c-Jun N-terminal kinase (JNK); research progress

骨质疏松症(OP)是以骨量下降、骨微结构遭到破坏、骨脆性增加,在轻微外伤或无外伤情况下易发生骨折的全身代谢性骨病、增龄性疾病。该疾病的发生与由成骨细胞介导的骨形成和由破骨细胞介导的骨吸收的生理状态密切相关,当骨吸收大于骨形成时,易患骨质疏松症。对于两者之间失衡的内在因素、其分子生物学机制有待探讨,从其相关调控的信号通路入手进行探讨或是解决途径之一。

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路在OP的疾病进程中具有促进成骨细胞增殖分化与抑制破骨细胞分化与活性的重要作用。MAPK信号通路主要由p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)、细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)、c-Jun氨基末端激酶(JNK)、细胞外信号调节激酶5(ERK5)等组成^[1],MAPK信号通路是细胞内信号通路转导的重要组成部分,在所有真核生物体内均有表达,包括3种核心激酶,即促丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶(MAP3K)、促丝裂原活化蛋白激酶激酶(MAPKK)、MAPK,其中磷酸化的MAP3K激活MAPKK磷酸化最终激活MAPK磷酸化^[2]。有研究表明,MAPK的活化与神经递质、炎症因子、激素等刺激因素相关,活化后的MAPK可以参与到细胞增殖、分化、凋亡等多种生理活动,尤其是对于成骨细胞的增殖与分化^[3-4]。从MAPK信号通路组成出发,该信号通路的不同蛋白发挥的作用也不尽相同。有研究证实当p38 MAPK被阻断时,破骨细胞分化成熟及其局部骨吸收作用亦会受到抑制,说明p38 MAPK具有促进破骨细胞的形成、增殖与分化的作用^[5]。多数细胞因子调控细胞增殖与ERK通路关系密切,同时有促进骨髓间充质干细胞(BMSCs)向成骨细胞分化,对骨保护素(OPG)与核转录因子- κ B受体活化因子配体(RANKL)的表达产生重要影响并抑制Runt相关转录因子-2(RUNX-2)的表达^[6]。通过实验研究^[7]发现,调控JNK信号通路与成骨细胞的胶原合成存在一定的相关性,JNK通路抑制剂或有助于预防成骨细胞功能低下导致的骨骼老化,从而达到治疗OP的目的。

目前有关于中药调控MAPK信号通路对骨质疏松症的影响的报道有许多,主要以肾主骨生髓及精血同源的理论体系为出发点而进行的实验性及文献综述研究^[8]。

基于该通路对于成骨细胞的增殖与分化的显著影响,随着近年来的研究的不断深入,通过中医学理论利用中药调控骨髓间充质干细胞(BMSCs)的成骨化已然成为研究防治OP的热点之一。同时,由于p38 MAPK、ERK1/2、JNK、ERK5各具体蛋白在其中又各自发挥独特的作用,近年来利用中药探讨MAPK通路也体现了中药对于各具体蛋白的不同调控作用,因此拟就中药对具体蛋白的调控进行综述。

1 中药调控 p38 MAPK 信号通路

在MAPK通路中,p38 MAPK发挥作用主要体现在调控细胞的存活、增殖,调控BMSCs向成骨分化^[9],通过梳理现有近年来的文献,目前学者们主要通过中药单体与中药复方两层面探讨其对p38 MAPK的影响。

1.1 中药单体 目前对中药单体在该方面的研究主要是通过其提取物中的有效成分来进行的。如姜黄素是提取自中药姜黄的根部的有效活性成分之一^[10],有研究证明姜黄素具有抑制破骨细胞活性,促进破骨细胞凋亡的作用。氧化应激在OP的发展过程中起推动作用,赵容山等^[11]通过体外实验证明了姜黄素在抗氧化应激层面对成骨细胞具有保护作用可能与抑制p38激活有关。葛根素是一种从葛根中提取的具有调控骨代谢与类雌激素作用的异黄酮类物质^[12],马茜等^[13]进行了体外实验,探讨了葛根素对小鼠胚胎成骨细胞前体细胞(MC3T3-E1)作用机制,发现浓度为 $1 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 葛根素在作用时间为48 h时促进细胞增殖的效果最为明显,这是基于激活p38 MAPK信号通路实现的。于冬冬等^[14]证明了葛根素可以通过抑制p38 MAPK信号通路达到抑制地塞米松诱导成骨细胞凋亡的目的。刺芒柄花素是来源于红车轴草中含量最多的、具有类雌激素作用的异黄酮类物质^[15],

喻琴云等^[16]发现中高剂量的刺芒柄花素可以改善骨组织结构,提高骨密度,降低OP模型大鼠血清中抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)含量同时升高血清钙(Ca)、镁(Mg)含量,降低骨组织中某些炎性因子蛋白和基因的表达,上调p-p38蛋白及mRNA表达,证实了刺芒柄花素可能通过抑制破骨细胞骨吸收,调控p38 MAPK/基质金属蛋白酶-9(p38 MAPK/MMP-9)通路实现防治骨质疏松的作用。淫羊藿是一味具有补肾壮阳益精作用的中药,其中含有多种活性成分,淫羊藿苷是其中一种类黄酮物质^[17],也是目前针对淫羊藿研究的焦点之一,目前已经被证明淫羊藿苷可以促进成骨细胞增殖^[18]。龚一昕等^[19]发现淫羊藿次苷促进成骨细胞分化,升高护骨素的表达可能与激活p38 MAPK有关。时舒曼等^[20]发现银杏叶提取物可通过上调p38通路促进BMSCs成骨化。李丹青等^[21]通过实验发现巴戟天多糖含药血清促BMSCs成骨化的最佳质量浓度为 $100\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,巴戟天组可以显著提高细胞的成骨蛋白RUNX-2、骨桥蛋白(OPN)表达,提升p-p38 MAPK蛋白表达,但加入p38 MAPK通路抑制剂后,其促成骨作用显著下降则进一步证明了巴戟天多糖可能通过激活p38蛋白从而发挥促成骨作用。异鼠李素是提取自天然植物中的黄酮类物质,凡军等^[22]发现 $10\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 异鼠李素可显著促进BMSCs增殖分化可能与激活p38 MAPK有关。综上所述,目前对于中药单体基于p38通路作用于骨质疏松症的探讨,主要体现于其通过调控该通路达到BMSCs增殖分化、成骨的效果。

1.2 中药复方 目前治疗骨质疏松症的中医复方方剂主要基于补益肝肾而立方,方从“肾主骨”的中医基础理论,对于相关方剂其临床疗效已得到广泛认同,对于其疗效机制的研究也有从其调控p38 MAPK介导的成骨分化,以此治疗OP角度入手的。如,孙正平等^[23]证明补肾活血方可以激活p38 MAPK介导的成骨分化,以此治疗OP。有研究证实仙灵骨葆胶囊可对OP的防治有显著作用^[24],张岩等^[25]利用不同浓度的仙灵骨葆胶囊含药血清去干预MC3T3-E1的增殖与分化并探讨与p38 MAPK的关系,结果发现含药血清对MC3T3-E1的增殖和干预时间及浓度呈现出一定的相关性,以10%浓度干预36 h效果最为明显,在更深层次的分子机制中研究发现,含药血清组的p38 MAPK、p-p38 MAPK及成骨相关因子RUNX-2、骨成型蛋白-2(BMP-2)的蛋白及基因表达均有上升,因而认为仙灵骨葆胶囊

可以激活p38 MAPK通路,调控相关成骨因子以促进MC3T3-E1成骨化。左归丸与右归丸是中医补肾名方,曲宁宁等^[26]发现左归丸与右归丸可以促进BMSCs成骨分化,其作用机制可能与调控p38 MAPK相关。黄少慧等^[27]发现骨灵片可以上调p-p38蛋白及OPG基因表达,降低RANKL基因表达,以维持骨平衡。

基于以上文献,目前对于p38 MAPK信号通路的调控进行探讨其对骨质疏松症的防治机制,无论是中药单体还是复方方剂,都是基于p38 MAPK发挥作用主要体现在调控细胞的存活、增殖,调控BMSCs向成骨分化方面进行探讨的,这为后续相关研究也提供了参考研究方向。

2 中药调控ERK1/2/MAPK信号通路

作为MAPK信号通路的经典分支,ERK信号通路可以定向促进BMSCs分化为成骨细胞,并影响成骨细胞的周期。目前也有相当数量的文献报道了中药单体与复方通过调控ERK1/2可以有效防治OP。

2.1 中药单体 如前所述,基于ERK1/2/MAPK信号通路进行探讨其对骨质疏松症的作用机制也是通过中药单体的有效提取成分进行的,同时结合了ERK信号通路可以定向促进BMSCs分化为成骨细胞,并影响成骨细胞的周期的主要作用进行的。如,穿山龙总皂苷是中药穿山龙的主要活性成分,具有抗肿瘤、抗炎、调节免疫等多重作用^[28],目前已经有研究证实穿山龙皂苷可以通过促进成骨细胞增殖分化以改善卵巢摘除术(OVX)引起的骨质疏松症^[29],司敏等^[30]进行了机制研究发现穿山龙皂苷可以显著改善OP模型大鼠骨组织结构,提升骨密度及生物力学性能,提高分泌型糖蛋白(Wnt)和ERK mRNA及蛋白表达水平,证实了穿山龙皂苷改善OP模型大鼠可能与激活Wnt/ERK信号通路有关。芦荟素是从中药芦荟中提取的一种蒽醌类物质,有研究表明芦荟素不仅可以抑制破骨细胞的形成及其介导的骨吸收,还可以通过ERK和Wnt通路促进MC3T3-E1成骨性^[31],沙仁高娃等^[32]为了探讨芦荟素对OVX大鼠骨量的影响及潜在的机制进行了相关实验,发现OVX大鼠经芦荟素治疗后,骨生物力学性能、骨组织结构及骨密度均有显著改善,骨组织中的ERK1/2、p-ERK1/2及RUNX-2等相关成骨蛋白具有明显上调,证明了芦荟素对OP大鼠骨量流失的保护作用可能与激活ERK1/2-Wnt通路有关。康鑫等^[33]进行了体外实验探讨葛根素对

小鼠 MC3T3-E1 细胞的作用及 ERK1/2 在其中起到的作用,最终实验结果证明葛根素用于治疗 OP 的作用机制可能在于促进成骨细胞增殖,调控 ERK1/2 信号通路蛋白表达。槲皮素是一种广泛存在于蔬菜、水果、中草药等的具有抗氧化、抗炎等作用的黄酮类物质^[34],王鹏等^[35]证明了槲皮素对废用性骨质疏松症具有预防作用,可以改善骨微结构,增强骨密度,可能是抑制 ERK1/2-MAPK 信号通路传导实现的。陈林攀等^[36]发现槲皮素可以通过促进 ERK 磷酸化以促进成骨细胞增殖。张立超等^[37]以不同浓度梯度的杜仲提取物探讨其干预成骨细胞增殖的机制,发现成骨细胞增殖呈现出明显的剂量依赖性,蛋白免疫印迹法(Western blot)结果显示杜仲提取物可以促进 ERK 磷酸化的表达并且也显示出了剂量依赖性的特点。王俊井等^[38]通过体外培养 BMSCs 探讨香青兰总黄酮对其增殖分化的影响,发现香青兰总黄酮对 BMSCs 的存活率、碱性磷酸酶(ALP)比活性及 ERK1 的蛋白表达均表现出了剂量依赖性关系,最终证明了香青兰总黄酮可能通过上调 ERK1 蛋白以促进 BMSCs 增殖与分化。WANG 等^[39]发现柚皮苷可以激活 ERK 通路以此促进 hBMSCs 成骨分化,增加骨量。

2.2 中药复方 中药复方在调控 ERK1/2 信号蛋白、影响成骨细胞的增殖与分化方面也多有报道,尤其体现在相关化裁方,如当归鸡血藤化裁方是由当归、鸡血藤、威灵仙、荆芥、羌活、川芎、秦艽等中药组成,有研究证实当归鸡血藤化裁方可以提高 OVX 大鼠雌激素水平,改善骨组织结构,增加骨密度,降低血清中 ALP、I 型胶原 C 端肽(CTX-1)、TRAcP-5b 的含量,升高骨组织中 OPG、ERK 蛋白表达,降低 RANK、RANKL 的表达,提示此方可能通过激活 ERK/MAPK 通路以增强成骨细胞活性达到治疗 OP 的目的^[40]。章建华等^[41]发现左归丸防治骨质疏松的机制在于调控 ERK1/2 和 Wnt 信号通路,激活 ERK 信号通路调控转录因子 Osterix^[42],以影响成骨细胞的增殖与分化。

ERK 信号通路其主要作用类似于 p38 MAPK,可以定向促进 BMSCs 分化为成骨细胞,并影响成骨细胞的周期。因此,上述中药单体及方剂及其化裁方也是围绕这方面进行探讨的。

3 中药调控 JNK/MAPK 信号通路

与 p38 MAPK、ERK1/2 比较,中药通过调控 JNK 治疗 OP 的研究较少,有研究表明 JNK 可以调控成骨细胞的生长及活性^[43]。

3.1 中药单体 目前有利用川续断皂苷通过体外实验探讨其治疗 OP 的机制研究。川续断皂苷是从中药川续断根部提取的主要活性成分之一,是一种三萜皂苷类物质,具有预防骨质疏松的作用^[44],黄媛等^[45]进行了体外实验探讨川续断皂苷诱导 BMSCs 向成骨细胞分化以此为川续断皂苷治疗 OP 提供实验依据,结果显示川续断皂苷干预组的茜素红染色、ALP 活性及骨钙素的表达均有增强,但当加入不同浓度 JNK 通路抑制剂时,各项指标均有不同程度下降,由此认为川续断皂苷可能通过激活 JNK 信号通路促进 BMSCs 成骨分化以此治疗 OP。

3.2 中药复方 目前,针对于中药复方通过调控 JNK/MAPK 信号通路的研究虽然较为少见,但也有研究人员进行了此方面的实验研究。刘立萍等^[46]实验研究发现左归丸含药血清对 MC3T3 成骨细胞分化的影响可能是通过基于 JNK 信号通路干预实现的。

4 中药调控 ERK5 信号通路

LEE 等^[47]在 1995 年从人胎盘素 cDNA 中发现 MAPK7 的存在,此基因被命名为 ERK5,近年来有人围绕此基因开展了相关研究^[48],发现 ERK5 与成骨细胞的活性密切相关,激活 ERK5 可以促使骨组织中碱性磷酸酶升高,并上调骨桥蛋白与骨钙素的表达,虽然此通路已经受到了众多学者的注意,但是目前利用中医药探讨其在 OP 的进展中的作用依旧鲜有报道。

5 中药调控多个蛋白

骨质疏松症作为一种代谢性疾病,其发病原因、机制、防治及用药等都较为复杂,因而对于其机制的研究也应该是多方面的。中药在对该症防治的过程中,其产生作用的机制可能并不只是调控某一通路的某一蛋白,而可能是同时作用于某个通路的多个蛋白或多个通路蛋白而实现的,因此,目前无论是对中药单体抑或是复方方剂的研究,都已涉及到了多个通路蛋白同时进行研究。

5.1 中药单体 基于 MAPK 信号通路的多个蛋白进行探讨其对骨质疏松症的作用机制也是通过中药单体的有效提取成分进行的,并从骨密度与生化指标层面加以佐证。龙胆苦苷是提取自龙胆草的天然单体产物^[49],王维学等^[50]以此来探讨龙胆苦苷治疗 OP 的机制,结果表明龙胆苦苷可以显著提高血清中雌激素及骨代谢等相关指标,改善骨密度,降低炎症因子及骨组织中相关蛋白的表达,证实了龙胆苦苷治疗 OP 的作用机制可能是抑制 MAPK 信号通路激活,抑制破骨细胞的生成以减轻骨吸收状

态。蜂斗菜素提取自菊科蜂斗菜属植物的有效活性成分,有研究证实蜂斗菜素在骨骼的再生与重塑方面具有促进作用^[51],姚莉等^[52]进行了相关实验探讨蜂斗菜素对OP大鼠的作用机制,结果发现经蜂斗菜素治疗后的OP模型大鼠腰椎与股骨骨密度、胫骨生物力学性能检测均有显著改善,外周血清检测降钙素与骨保护素均有明显上升,而骨钙素与RANKL均明显下降,骨组织蛋白p-ERK1/2、p-p38明显上调且与剂量呈正相关,RANKL蛋白表达下降,故而认为蜂斗菜素治疗OP的作用机制在于调控MAPKs/OPG/RANKL信号通路。YANG等^[53]发现葛根素改善OVX大鼠骨密度与骨小梁的结构可能与调控ERK1/2和p38 MAPK从而刺激成骨细胞增殖有关。魏晨旭等^[54]发现提取自补骨脂的活性成分补骨脂黄酮可能通过下调p-p38、p-ERK、p-JNK的表达水平,抑制MAPK通路的激活从而发挥抑制破骨细胞分化的作用。张云辉等^[55]发现在木通皂苷D的干预下,BMSCs分化过程中的ALP活性和骨钙素的表达量显著升高,Western blot结果表明p38 MAPK和ERK的蛋白表达显著增高,但加入相关信号通路抑制剂后则抑制MAPK的成骨作用,证明了木通皂苷D可能通过调控MAPK信号通路中的p38 MAPK与ERK蛋白从而促进BMSCs成骨分化。汪甜等^[56]发现柚皮苷通过激活ERK1/2、JNK通路及上调受p38影响较大的BMP-2的蛋白表达实现促进MSCs骨向分化。

5.2 中药复方 中药复方治疗OP的作用机制是在影响炎症因子水平的基础上调控多个蛋白表达实现的。李佳洋等^[57]进行了不同剂量培本固疏方治疗OP的作用机制的实验性研究,其研究结果发现低剂量组未有明显改善OP的作用,中高剂量组在改善骨组织结构,调控炎症因子水平,增强生物力学性能等层面均表现出了良好的作用,同时也下调了骨组织中JNK、p38蛋白的表达水平,证明了培本固疏方治疗OP的作用机制可能是通过调控JNK/p38 MAPK通路以抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素- 1β (IL- 1β)实现的。松康1号是由李敬孝教授根据自己多年临床经验总结并对龟鹿二仙胶与身痛逐瘀汤化裁而来的,且在临床中已经被证明治疗OP具有显著作用,为了探讨其作用机制,王冰梅等^[58]进行了实验探究,结果证明松康1号可以降低血清中炎症因子TNF- α 、白细胞介素-6(IL-6)及骨转换标志物I型胶原分子N端前肽(PINP)、I型胶原羧基端肽(β -CTX)的表达,升高腰椎与股骨

的骨密度,同时上调ERK1/2、JNK蛋白的表达,呈现出剂量相关性。龟鹿二仙胶是中医经典滋补名方,已经被证实对糖皮质激素诱导的OP有理想的治疗效果^[59],徐卫峰等^[60]发现龟鹿二仙胶可以改善骨组织Ca、磷(P)、碱性磷酸酶(ALP)、TRAP等含量,增强骨组织转化生长因子- β (TGF- β)、磷酸化信号传导蛋白3(p-Smad3)的表达,降低p-ERK、p-p38、p-JNK、p-NF- κ B蛋白表达,证明龟鹿二仙胶改善OP大鼠与抑制MAPK/NF- κ B通路有关。金刚丸是我国古代温补肾阳的经典名方,沈琳玲等^[61]以此进行了相关实验,结果发现金刚丸组血清JNK、p38 MAPK含量显著下降,骨组织中JNK、p38 MAPK的基因表达亦有下调,对骨组织形态也有显著的改善作用,故而认为金刚丸治疗OP可能与调控MAPK通路,抑制p38 MAPK、JNK活性有关。

6 讨论

MAPK信号通路在骨质疏松症的疾病进展中扮演者极为重要的角色,关于其中的各个蛋白的研究也逐步广泛且深入^[62]。

通过对近年来有关文献梳理分析,可以发现,无论是从MAPK通路的哪个具体蛋白入手,中药单体一般都是通过其有效提取物实现的;中药复方大都依据“肾主骨”的理论从补肾益肾角度或者依据“精血同源”的中医基础理论而从补益肝肾入手进行探讨。具体而言,姜黄素、葛根素、刺芒柄花素、淫羊藿苷、银杏叶提取物、巴戟天多糖、补肾活血方、仙灵骨葆胶囊等调控p38 MAPK防治骨质疏松;穿山龙皂苷、芦荟素、葛根素、槲皮素、杜仲提取物、当归鸡血藤化裁方、左归丸等治疗OP是通过调控ERK1/2实现的;川续断皂苷及左归丸调控JNK实现治疗OP的目的;诸如龙胆苦苷、蜂斗菜素、培本固疏方、龟鹿二仙胶、金刚丸等更多的是调控多个蛋白发挥治疗OP的作用。MAPK信号通路治疗OP的作用机制主要包括促进成骨细胞的增殖与分化或抑制其凋亡、抑制破骨细胞的活性或促进其凋亡、调控BMSCs向成骨分化等方面。

中药治疗OP的具体作用统计见增强出版附加材料。

在中医学理论体系中,并没有明确的提出“骨质疏松症”这一病名,而是依据症状等将其归为“骨痿”“骨痹”的范畴,中药是中华民族瑰宝,在过往的历史长河中为华夏子民的身体健康保驾护航,但是目前的研究层面也具有一定的局限性:首先,针对目前的研究而言,中药复方的研究是比较少

的,多数的中药复方也是补益类方剂居多,对于具体体现中医辨证论治特色尚需进一步深入,因而亟待选择多类型的复方结合更为贴切的动物模型进行更深层次的研究;其次,针对于中医药对MAPK信号通路的影响也应涉及到对ERK5的研究,以期对MAPK信号通路的研究更为全面。当然,对于中药治疗骨质疏松症的机制研究远不限于MAPK信号通路的研究,还包括其他通路的研究;同时除了分子生物学层面的机制研究,目前已经涉及了基因转录、相关调控轴等方面的研究,因而对于其机制的研究可谓多样而深入,对防治骨质疏松症未来可期。当然,中医文化博大精深,对于骨质疏松症的治疗,除了中药、复方方剂,诸如艾灸、针刺等等方法也有其独特疗效;而多种方法综合应用,甚至中西医结合治疗OP,其疗效值得期待。而相关的机制研究尚需广大学者作进一步的探讨。

[参考文献]

[1] RAMAN M, CHEN W, COBB M H. Differential regulation and properties of MAPKs [J]. *Oncogene*, 2007, 26(22): 3100-3112.

[2] 张波, 耿彬, 谭小义, 等. MAPK信号通路与骨质疏松关系的研究进展[J]. *中国矫形外科杂志*, 2014, 22(23): 2161-2164.

[3] GREENBLATT M B, SHIM J H, BOK S, et al. The extracellular signal-regulated kinase mitogen-activated protein kinase pathway in osteoblasts [J]. *J Bone Metab*, 2022, 29(1): 1-15.

[4] MATTHEW B G, JAE-HYUCK S, LAURIE H G. Mitogen-activated protein kinase pathways in osteoblasts [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2013, 29(1): 63-79.

[5] CHOI S W, PARK K I, YEON J T, et al. Anti-osteoclastogenic activity of matairesinol via suppression of p38/ERK-NFATc1 signaling axis [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 35.

[6] 范连霞, 尹华. ERK信号通路与骨质疏松关系的临床应用进展[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2014, 22(6): 68-70.

[7] ZHANG X, ZHAO G, ZHANG Y, et al. Activation of JNK signaling in osteoblasts is inversely correlated with collagen synthesis in age-related osteoporosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504(4): 771-776.

[8] 李凯, 宋敏, 刘路, 等. 补肾中药通过调控MAPK信号通路防治骨质疏松症的研究进展[J]. *中药新药与临床药理*, 2022, 33(12): 1733-1738.

[9] ZHANG X, LI H, LIN C, et al. Synergetic topography and chemistry cues guiding osteogenic differentiation in bone marrow stromal cells through ERK1/2 and p38 MAPK signaling pathway [J]. *Biomater Sci*, 2018, 6(2): 418-430.

[10] 王海英, 张宇琪, 孙昊天, 等. 姜黄素及其衍生物的作用及机制[J]. *生理科学进展*, 2022, 53(4): 271-275.

[11] 赵容山, 梁伟坚, 邓炜聪, 等. 姜黄素通过抗氧化应激保护成骨细胞功能的作用机制研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2022, 34(8): 1311-1318.

[12] 周昊楠, 陈远明. 葛根素防治绝经后骨质疏松症的研究进展[J]. *广西医学*, 2019, 41(7): 878-883.

[13] 马茜, 陈智华, 史冬雪, 等. 葛根素通过激活 p38 MAPK 信号通路促进 MC3T3-E1 细胞增殖的研究 [J]. *中国兽医科学*, 2021, 51(7): 925-931.

[14] 于冬冬, 赵丹阳. 葛根素通过 p38 MAPK 通路抑制 MC3T3-E1 成骨细胞凋亡 [J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(5): 7-12.

[15] 陈寒青, 金征宇, 陶冠军, 等. 红车轴草不同部位中异黄酮含量的测定 [J]. *食品科学*, 2004, 25(6): 150-153.

[16] 喻琴云, 詹晓峰, 黄彦. 刺芒柄花素对去势骨质疏松大鼠 p38 MAPK/MMP-9 信号通路的影响 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2017, 22(12): 1371-1376.

[17] WANG Z, WANG D, YANG D, et al. The effect of icariin on bone metabolism and its potential clinical application [J]. *Osteoporos Int*, 2018, 29(3): 535-544.

[18] 盛华刚. 淫羊藿苷对细胞增殖作用的研究进展 [J]. *化工时刊*, 2013, 27(8): 32-34.

[19] 龚一听, 刘尚全, 袁媛, 等. 淫羊藿次苷 II 通过 p38 MAPK 调控成骨细胞护骨素表达的体外研究 [J]. *安徽医科大学学报*, 2016, 51(12): 1790-1794.

[20] 时舒曼, 袁浩天, 张晓晓, 等. 银杏叶提取物诱导骨髓间充质干细胞成骨分化过程中 p38 信号通路的研究 [J]. *口腔医学研究*, 2016, 32(9): 912-915.

[21] 李丹青, 肖强兵. 巴戟天多糖通过 p38 MAPK 信号通路促间充质干细胞成骨分化的体外研究 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2015, 23(5): 1-4, 8.

[22] 凡军, 曹丽萍. 异鼠李素激活 p38 信号促进鼠间充质干细胞成骨分化 [J]. *中华关节外科杂志: 电子版*, 2021, 15(4): 432-437.

[23] 孙正平, 梁灿德, 吴少鹏, 等. 补肾活血方对人成骨细胞的增殖和分化中 p38 MAPK 及 PI3K/Akt 信号转导通路的影响 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2015(11): 1589-1592.

[24] 吴耀华, 吴稀民, 付远亮, 等. 仙灵骨葆胶囊治疗骨质疏松症的疗效及对骨密度、骨代谢的影响 [J]. *北方药学*, 2022, 19(7): 65-67.

- [25] 张岩,董万涛,安文博,等. 通过p38 MAPK信号通路探讨仙灵骨葆胶囊对MC3 T3-E1成骨分化的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(6): 868-872.
- [26] 曲宁宁,何丽娟,何文智,等. 左、右归丸含药血清通过p38 MAPK信号通路干预BMSCs成骨诱导的研究[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(6): 1326-1329, 后插5.
- [27] 黄少慧,李娟,赵毅,等. 补肾中药骨灵片对人成骨细胞功能和p38活化原蛋白激酶通路的影响[J]. 热带医学杂志, 2007, 7(5): 418-420, 425.
- [28] 李媛媛,周鸿铭. 穿山龙总皂苷的药理作用及机制研究进展[J]. 中医学报, 2020, 48(5): 73-77.
- [29] JIMTHA J C, MATHEW J, RADHARKRISHNAN E K. Bioengineering of *Dioscorea nipponica* with rhizospheric *Proteus* spp. for enhanced tuber size and diosgenin content[J]. Biotech, 2017, 7(4): 261.
- [30] 司敏,孙倩舒,丁洪成,等. 穿山龙总皂苷对去卵巢模型大鼠骨质疏松的改善作用[J]. 中国药业, 2022, 31(2): 57-61.
- [31] PENGJAM Y, MADHYASTHA H, MADHYASTHA R, et al. NF-kappaB pathway inhibition by anthrocylic glycoside aloin is key event in preventing osteoclastogenesis in RAW264. 7 cells [J]. Phytomedicine, 2016, 23(4): 417-428.
- [32] 沙仁高娃,陈华. 芦荟素通过激活ERK1/2-Runx2信号通路介导对去卵巢大鼠骨量流失的保护作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(2): 203-207.
- [33] 康鑫,姜金,谭小义,等. 葛根素通过ERK1/2信号通路调控成骨细胞增殖的实验研究[J]. 世界科技研究与发展, 2015, 37(6): 701-704.
- [34] 毛雅君,邵香敏,李阳杰,等. 槲皮素衍生物的合成研究进展[J]. 有机化学, 2022, 42(11): 3588-3605.
- [35] 王鹏,夏晓枫,左斌,等. 槲皮素对大鼠废用性骨质疏松的预防作用及ERK1/2-MAPK信号通路的影响[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(11): 6-10.
- [36] 陈林攀,邓鸣涛,杜川,等. 杜仲叶提取物槲皮素通过激活ERK磷酸化促进BMSCs增殖的研究[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(12): 2845-2847.
- [37] 张立超,邓鸣涛,戴鹏,等. 杜仲叶通过激活ERK及Akt磷酸化促进大鼠成骨细胞增殖的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(3): 217-220.
- [38] 王俊井,邵银初,湛少波,等. 香青兰总黄酮调节MEK/ERK信号通路诱导BMSCs增殖及成骨分化的作用[J]. 南昌大学学报:医学版, 2022, 62(1): 38-42.
- [39] WANG H, LI C, LI J, et al. Naringin enhances osteogenic differentiation through the activation of ERK signaling in human bone marrow mesenchymal stem cells [J]. Iran J Basic Med Sci, 2017, 20(4): 408-414.
- [40] 余旭东,刘淑刚,高晓璐,等. 当归鸡血藤化裁方发挥类雌激素作用保护去卵巢大鼠骨量流失[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(7): 1024-1028, 1050.
- [41] 章建华,邢婧,范连霞,等. 骨质疏松肾阳虚和肾阴虚证型下左归丸含药血清干预成骨细胞ERK1/2, Wnt/ β -catenin信号通路的研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(20): 3983-3989.
- [42] 刘立萍,白林峰,姜波,等. 基于ER/ERK信号通路研究左归丸、左归丸去补阳药含药血清对成骨细胞功能的影响[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(2): 6-9.
- [43] ZHAO P, XIAO L, PENG J, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells improve osteoporosis through promoting osteoblast proliferation via MAPK pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(12): 3962-3970.
- [44] 李广润,宫丽丽,吕亚丽,等. 川续断皂苷VI药理作用研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2014, 33(7): 477-480.
- [45] 黄媛,徐艳,易学良,等. 川续断皂苷VI通过JNK信号通路促进骨髓间充质干细胞成骨分化[J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(5): 887-893.
- [46] 刘立萍,任艳玲,李然,等. 左归丸含药血清通过JNK信号通路诱导MC3T3成骨细胞分化的研究[J]. 中成药, 2012, 34(8): 1433-1437.
- [47] LEE J D, ULEVITCH R J, HAN J. Primary structure of BMK1: A new mammalian map kinase [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1995, 213(2): 715-724.
- [48] 张永,魏鹤翔,张腾,等. 流体剪切应力促进成骨细胞增殖的机制[J]. 中国矫形外科杂志, 2020, 28(10): 912-915.
- [49] 孟杨,刘东璞,苗长喻,等. 龙胆苦苷用于治疗肝脏疾病的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(5): 1255-1258.
- [50] 王维学,陈希跃,丰景斌,等. 龙胆苦苷通过MAPK信号通路对骨质疏松大鼠骨吸收的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(3): 352-358, 419.
- [51] LEE K P, KANG S, NOH M S, et al. Therapeutic effects of s-petasin on disease models of asthma and peritonitis [J]. Biomol Ther (Seoul), 2015, 23(1): 45-52.
- [52] 姚莉,王晓红,戴余雯,等. 蜂斗菜素对去卵巢大鼠骨质疏松症的治疗作用及机制研究[J]. 西部中医药, 2020, 33(10): 17-21.
- [53] YANG X, YANG Y, ZHOU S, et al. Puerarin stimulates osteogenic differentiation and bone formation through the ERK1/2 and p38-MAPK signaling pathways [J]. Curr Mol Med, 2018, 17(7):

- 488-496.
- [54] 魏晨旭,朱星宇,陆金兰,等. 补骨脂二氢黄酮甲醚对破骨细胞分化的影响及机制[J]. 中国骨质疏松杂志,2022,28(7):942-947.
- [55] 张云辉,刘成成,祝爱珍,等. 木通皂苷D通过丝裂原活化蛋白激酶信号通路促进大鼠骨髓间充质干细胞分化为成骨细胞[J]. 中国病理生理杂志,2012,28(8):1455-1460.
- [56] 汪甜,杨丽,张荣华. 柚皮苷在促大鼠骨髓间充质干细胞骨向分化过程中对MAPK信号通路的影响[J]. 中国病理生理杂志,2012,28(5):769-776.
- [57] 李佳洋,沈沐瑶,孙菁,等. 培本固疏方对去卵巢大鼠炎症因子、骨生物力学及JNK/p38信号通路的影响[J]. 中医药信息,2021,38(6):35-40.
- [58] 王冰梅,刘永武,赵良友,等. 松康1号治疗去卵巢骨质疏松症大鼠的实验研究[J]. 哈尔滨医科大学学报,2020,54(2):133-137.
- [59] WANG J. Comparative study on hypoglycemic effects of different traditional Chinese medicine treatments in rats with diabetes mellitus induced by alloxan [J]. J Integr Med,2010,8(8):781-784.
- [60] 徐卫峰,朱旭祥,何丹,等. 基于TGF- β /Smad与MAPK/NF- κ B信号通路探讨龟鹿二仙胶对去势大鼠骨质疏松的保护作用[J]. 中国现代应用药学,2022,39(13):1661-1667.
- [61] 沈琳玲,戎宽,叶子丰,等. 金刚丸对骨质疏松症模型大鼠p38 MAPK、JNK、IL-1表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(9):29-35.
- [62] 钟建春,谢兴文,李鼎鹏,等. 肠道菌群与骨质疏松的关系及中药调节研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(18):237-244.

[责任编辑 孙丛丛]

· 书讯 ·

医院门诊信息化管理提升患者就医的满意度 ——评《创新:门诊管理模式研究》

门诊属于医院内部的一个重要科室,主要负责坐诊医师的出诊安排和排班表的维护,确保门诊医疗服务工作的正常运转。提高患者满意度及保证医疗质量和服务,尽量满足患者就诊需求。传统门诊存在许多问题如患者在医院滞留时间长、缴费方式少、就医时信息不畅通、主任级别以上号少且预约情况不平均等问题。传统的门诊服务是一个连续且多环节的过程,需要患者在就诊过程中重复排队且不停往返在诊所、药房、缴费处之间,让患者使用的一种模式。现代化的就诊模式是从患者的角度出发,综合患者的需求来进行改进的就诊流程,方便患者快速就医,减少等候排队时间。其目的是建设数字化、网络化、信息化的新型现代化医院。医院信息化管理护理可以突破传统护理理念,提高护理人员的工作效率,优化就诊环节,完善患者的就医体验。

《创新:门诊管理模式研究》由李贤华,陈尔真主编,东方出版中心有限公司出版社2021年10月出版。本书是探讨我国医院门诊管理模式创新的专著。全稿共分8章,总结了国内门诊管理的理论体系与管理思路,介绍了公立医院门诊管理的理念设计与实践案例,以医院门诊流程再造过程为核心,全面展现了公立医院门诊管理模式的建设。本文结合门诊管理模式,简要的对门诊护理信息化管理对患者就医满意度的影响进行了分析。门诊护理信息化主要以简化流程,提高时间效率为目的。建立多流程、立体化的预约体系,推广手机App或小程序挂号等就诊流程。患者可提前自行在手机中完成实名认证及建档减少排队等候时间。对来院就诊的患者,手机挂号时提前进行分流,相邻挂号段相隔20 min,患者需自行按挂号时间来医院有秩序就诊。医院门诊可以建立多种形式有特色的门诊,来方便和满足外地就医患者和疑难杂症患者的就诊需求,如可开设如远程门诊、互联网医院、多学科综合门诊等形式。完善门诊医生的简介,方便患者预约,避免患者盲目挂号,简化和优化缴费流程。提供多种选择可手机微信、支付宝、人工窗口等模式,缓解排队压力。检验流程可自助预约,并可直接用手机或者自助机查询到结果。手机实时推送就诊信息、健康宣教、诊后跟踪等医疗服务信息,让患者时刻感受到服务,改善患者就诊体验。改变门诊的布局,明确各个诊疗区域的护士分诊台,并对其功能职责进行标注,设置门诊“一站式服务中心”,分诊引导,医保服务,投诉接待等一站式解决。进行患者挂号后可在护士分诊台进行报道(目的是确定已到达患者进行系统叫号,排除已挂号却未到达的患者)。可在门诊或科室屏幕上滚动播放为候诊的患者讲解疾病的科普知识。有时护士也可以走进患者中进行集中宣教,现场解答患者疑惑,也能进到患者中间去,以便发现患者的难言之隐和应对一些突发事件,可以第一时间进行处理来保证患者的安全。同时可将患者常见问题或疑惑进行总结,制成方便携带和发放的小手册,将手册发放给有需求的患者。门诊护理信息化管理进行改造后,有更多的时间和精力随时到医院巡视,主动为医生排忧解难和及时观察患者病情并进行服务,节约分诊护士的人力资源。改善就诊的环境,设置自主服务区,节省了人力,减少拥堵增加了就诊区域,改善了患者就诊的体验。对患者进行健康宣教信息化学习,不影响患者就诊同时普及知识缓解了患者的心理压力。

《创新:门诊管理模式研究》以门诊信息化系统为主导,帮助了门诊护理环节管理的创新与改进,以患者的体验感为管理服务宗旨,将门诊存在的所有问题从根本进行逐一排查并进行改进和优化,减少患者在门诊排队等候环节,从根本上节约患者的时间,来提高患者对医院的满意度。把患者在医院门诊的往返时间转换成线上时间,让护士更好为患者服务,增加了患者就医体验,成功完成了门诊护理和服务能力的全面提升。

(作者孙丹,舟山市普陀区人民医院,浙江 舟山 316000)