

女贞子抗骨质疏松药理作用研究

李欣雨 孙秀凤 刘丹丹 白璇 邵艳斌 曹子欣 韩宁娟*

西安培华学院 陕西西安 710125

【摘要】女贞子是一种临床上常用的传统中药,该文综述了女贞子的主要化学成分、药理作用及提取物及相关化合物的抗骨质疏松机制,并重点介绍了他们对于骨形成、骨吸收、活性维生素 D 及雌激素缺乏所介导的钙代谢和钙吸收失衡等相关因素所诱发的骨质疏松的调控作用和机制进行了综述,最后对女贞子基于中医理论防治骨质疏松作用进行阐述。

【关键词】女贞子;骨形成;骨吸收;骨质疏松症

骨质疏松症 (Osteoporosis, OP) 是一种全身性骨骼疾病,其特点是骨微结构的破坏,从而导致骨量减少和骨密度降低。骨质疏松症主要分为原发性骨质疏松和继发性骨质疏松两大类。原发性骨质疏松与年龄有关,常见为绝经后的骨质疏松,是由雌激素分泌减少引起的。继发性骨质疏松通常是因为某些疾病、药物、营养素缺乏等因素引起的骨质密度降低^[1]。女贞子是一种可用于保健食品的中药,具有补肝肾,明目乌发作用,可用于肝肾阴虚,腰膝酸软等^[2]。目前关于女贞子及其化学成分抗骨质疏松机制研究较少,本文对女贞子的化学成分及相关提取物抗骨质疏松药理作用和作用机制进行综述,为女贞子的进一步研发及其治疗骨质疏松相关疾病的研究提供理论依据。

1 女贞子的化学成分及药理作用

1.1 女贞子的化学成分

现代药理研究表明,女贞子中含有诸多化学成分,其中主要含有三萜类化合物、黄酮类化合物、环烯醚萜类、苯乙醇苷类化合物以及多糖、氨基酸、脂肪酸、挥发油、色素和矿物质等^[3]。三萜类化合物中齐墩果酸和熊果酸的含量较高,黄酮类化合物中如芹菜素和槲皮素等,是女贞属植物中常见的化学成分,其中萜类和苯乙醇苷类相较于其他成分含量较高。

1.2 女贞子的药理作用

女贞子作为一味重要的补益药且具有显著的补肝肾、益精气的效果,现代药理研究发现,女贞子中三萜类化合物如齐墩果酸和熊果酸,苯乙醇苷类如红景天苷等均具有抗骨质疏松的作用,能够抗糖皮质激素引起或糖尿病并发引起的骨质疏松。女贞子中的熊果酸等成分能够抑制肿瘤细胞的活性,具有抗肿瘤作用^[4]。女贞子中环烯醚萜类化合物如特女贞苷和新女贞苷等发挥抗氧化活性的作用^[5]。除此之外,女贞子还具有保肝、提高机体免疫力及抗炎症镇痛等药理作用,女贞子乙醇提取物可调节钙失衡引起的骨质疏松。

2.女贞子与骨质疏松

2.1 女贞子与骨吸收

骨质流失的主要原因是巨噬细胞产生的破骨细胞所引导的,这些巨噬细胞根据其功能及产物可分为 M1 型和 M2 型两个类别,而 M1 型的巨噬细胞会通过释放炎症因子来刺激破骨细胞的生成并激活破骨细胞,进而加快骨质的流失;相反地, M2 型的巨噬细胞通过产生细胞因子以降低破骨细胞的活性,最终使骨质流失减缓^[6],抑制破骨细胞的形成与活化可以有有效的防治骨质疏松的发生,研究表明,女贞子及其相关提取物能有效的抑制破骨细胞的形成与活性,女贞子中的齐墩果酸可通过抑制破骨细胞样多核细胞形成,达到抗骨质疏松的目的^[7]。覃小燕及其团队使用小鼠原代细胞进行了细胞试验,发现女贞子提取物的浓度达到 1 μ g/mL 时就能有效地减少破骨细胞的发育过程 ($P < 0.05$)^[8]。此外,雷丽娟等人发现女贞子醇提取物及水溶液能够显著减少 TRACP 活动程度^[9]。这说明女贞子可以通过减缓破骨细胞生成激活过程并降低其活力从而实现预防骨质疏松的效果。

2.2 女贞子与骨形成

成骨细胞分化的主要调节因子是 Wnt- β -catenin 信号通路(治疗骨质疏松的潜在靶点),激活该信号通路可促进成骨、改善骨结构和骨代谢^[10]。骨形成与 UMR-106 细胞的分化和成骨细胞 Runx2 相关转录因子 2-mRNA 的表达相关^[11]。研究表明,女贞子能够促进成骨细胞的分化及发挥抗骨质疏松的作用。女贞子提取物具有刺激 UMR-106 成骨细胞系生长的能力,女贞子可通过增强成骨细胞的繁殖速度来增加骨骼生成,以此实现对抗骨质疏松的效果^[12]。

2.3 女贞子与钙平衡

钙和维生素 D 是骨骼健康的基本组成成分,缺乏会加剧骨质疏松的风险。钙平衡是指钙的吸收与钙代谢保持动态平衡的过程。在人体内,钙的代谢主要受到 PTH (甲状旁腺激素) 和活性维生素 D 等钙调节激素

的影响^[13]。研究表明,女贞子能够通过促进钙和维生素 D 的吸收、维生素 D 的活化及避免由雌激素缺乏引起的钙失衡防治骨质疏松。女贞子乙醇提取物可以抑制钙的排泄,恢复血钙水平,可通过增加去卵巢大鼠肾脏钙结合蛋白和钙结合蛋白基因的表达,进而增加小肠维生素 D 受体的表达,促进肠钙吸收,此外,女贞子乙醇提取物还可通过上调肾脏钙结合蛋白促进肾钙重吸收,从而使血钙水平恢复,改善由雌激素缺乏引起的钙失衡情况^[13]。

3. 女贞子基于中医理论防治骨质疏松症的作用。

根据中医理论基础提出了“肝、肾-脑-骨”的调节体系,强调骨质疏松虽然病位在骨,但与肾有密切联系。肾中的精气可促进骨髓的生长发育,肾精充沛则骨髓得到滋养而坚固有力,髓不足则导致骨骼不充实、痿软易折。脑具有调控肾和骨的作用,预防与治疗骨质疏松的关键在于理解大脑如何影响肾脏对骨骼的影响,同时也要注意肝脏的功能,它负责储存血液并控制其流动,如果无法有效地存储血液或过度释放,可能会导致肌肉和骨头的营养不足而引发骨萎缩。因此,肝、肾、脑、骨在骨质疏松的发生及处理过程中的发挥关键作用^[14]。

4. 结语

本文综述了女贞子对于骨形成、骨吸收及钙平衡等因素对骨质疏松的作用机制及影响。其中,骨吸收主要是由于破骨细胞介导产生的,其机制是在 M-CSF (巨噬细胞集落刺激因子) 和核因子- κ B 受体激活剂配体 (RANKL) 的刺激下破骨细胞异常分化而引发的骨质疏松,而女贞子能够有效的抑制破骨细胞的产生从而抑制骨吸收。骨形成是由于成骨细胞活化从而加速骨的生成,其机制是与相关成骨细胞的分化和成骨细胞相关转录因子及蛋白的基因表达相关,而女贞子能够促进成骨细胞的分化及相关蛋白的表达。此外,钙代谢、钙吸收及雌激素水平三者的相关性对于钙平衡的影响,女贞子提取物不仅能有效的提高钙的吸收率并且能促进维生素 D 的活化从而促进小肠对钙的吸收还能提高雌激素水平。女贞子在防治骨质疏松症方面发挥重大作用,面对世界人口老龄化的不断增长,其研究前景十分广阔。

参考文献:

- [1]李欣,鲁红云.特发性青少年骨质疏松症发病机制与治疗方法的研究进展[J].现代医学与健康研究电子杂志,2023,7(13):138-141.
- [2]杨城,李玮民,冉栋成等.铁死亡与骨质疏松症[J/OL].中国组织工程研究,1-9[2024-03-27].
- [3]王钰双,靳媛茜,刘康佳等.中药女贞子的分子鉴定[J].中国中药杂志,2023,48(11):2940-2948.

[4]国家药典委员会编.中国药典(一部)[S].北京:中国医药科技出版社,2020,47-48.

[5]黄新苹,王武朝.中药女贞子的化学成分研究进展[J].国际药学研究杂志,2011,38(01):47-51.

[6]高福君.女贞子提取物抑制人肝癌细胞血管生长因子表达作用研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(02):139-142.

[7]顾闻,刘特,陈久林等.特女贞苷对血管内皮细胞氧化损伤的作用研究[J].中国中西医结合杂志,2018,38(09):1093-1098.

[8]覃小燕,韩晓玲,张媛等.基于网络药理学的女贞子抗骨质疏松作用机制研究[J].中国药理学杂志,2021,56(05):368-378.

[9]雷丽娟,杨晓琴,周英等.女贞子提取物对破骨细胞分化及成骨细胞增殖的影响[J].中国药房,2019,30(16):2247-2252.

[10]Vladimir G, Daniela G, Iliana M, et al. Dynamics of Bone Disease Biomarkers Dickkopf-1 and Sclerostin in Patients with Multiple Myeloma[J]. Journal of clinical medicine, 2023, 12(13):

[11]Shen G, Ren H, Shang Q, et al. Foxf1 knockdown promotes B MSC osteogenesis in part by activating the Wnt/ β -catenin signalling pathway and prevents ovariectomy-induced bone loss[J]. EBioMedicine, 2020, 52:102626.

[12]Huanhuan F, Zhengfeng G, Guoqiang L, et al. Gumi Bao decoction regulates bone metabolism-related mRNA expression in glucocorticoid-induced osteoporosis in rats[J]. Annals of palliative medicine, 2020, 9(5):3213-3221.

[13]Y Z, W-P L, P-C L, et al. Improvement of Ca balance by Fructus Ligustri Lucidi extract in aged female rats[J]. Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 2008, 19(2):235-42.

[14]陈儒鸷,郭雨霏,董慧静等.女贞子防治骨质疏松作用的中医理论探讨[J].中国中医基础医学杂志,2022,28(02):201-204+209.

作者简介:李欣雨,2003-04,女,汉,陕西省安康市,本科,西安培华学院医学院 2021 级药学专业学生,药学;

*通讯作者:韩宁娟,(1985.02-)女,汉,陕西省西安市,硕士,副教授,研究方向:药物分析。

课题项目:西安培华学院校级大学生创新训练项目:女贞子、墨旱莲巴布膏的研制与初步药效学研究(项目编号:PHDC202308)