

红景天苷通过抗氧化应激作用抗骨质疏松机制探析

余琪婷^{1*}, 余琪祥^{2#}

¹贵州中医药大学, 贵州 贵阳

²福建省三明医学科技职业学校, 福建 三明

收稿日期: 2024年6月3日; 录用日期: 2024年6月26日; 发布日期: 2024年7月4日

摘要

随着人口老龄化的增加,骨质疏松症的发病率逐年增加,这将导致因骨质疏松产生的骨折的发生率增加,预计在世界各地从1990的166万年增加到2050的626万。因为相关的高发病率、死亡率和治疗成本,骨质疏松症引起重大的公共卫生全球社会和经济负担,因此,迫切需要找到低成本效益的方法来预防骨质疏松症的发展。红景天是我国传统药用植物,是一种天然植物酚类抗氧化剂,其药物靶点多样,对糖尿病、高原反应、心血管疾病、恶性肿瘤等皆疗效显著。相关报导研究日益增多,但以红景天苷为研究对象,以抗氧化为治疗靶点挖掘并阐释药物通过抗氧化机制治疗骨质疏松症状尚未见相关报导。本文通过对多个数据库包括不限于PubMed、中国国家知识基础设施,国家科技图书馆、中国科技期刊数据库的相关检索,旨在以抗氧化机制为靶点挖掘红景天苷改善骨质疏松的新途径,以期为后者进行下一步临床研究做参阅。

关键词

骨质疏松, 氧化应激, 红景天苷

Exploring the Mechanism of *Rhodiola rosea* Glycoside's Anti Osteoporosis Effect through Antioxidant Stress

Qiting Yu^{1*}, Qixiang Yu^{2#}

¹Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

²Sanming Vocational School of Medical Science and Technology, Sanming Fujian

Received: Jun. 3rd, 2024; accepted: Jun. 26th, 2024; published: Jul. 4th, 2024

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 余琪婷, 余琪祥. 红景天苷通过抗氧化应激作用抗骨质疏松机制探析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 36-40.
DOI: 10.12677/acm.2024.1471977

Abstract

As the population ages, the incidence of osteoporosis is increasing every year, which will lead to an increase in the incidence of fractures arising from osteoporosis, which is projected to increase from 1.66 million in 1990 to 6.26 million in 2050 worldwide. Because of the associated high morbidity, mortality and treatment costs, osteoporosis causes a significant public health global social and economic burden; therefore, there is an urgent need to find cost-effective ways to prevent the development of osteoporosis. *Rhodiola rosea*, a traditional medicinal plant in China, is a natural plant phenolic antioxidant with a variety of drug targets, which is effective in diabetes mellitus, altitude sickness, cardiovascular diseases, and malignant tumors. Although the number of related studies is increasing, there is no report on the use of *Rhodiola rosea* glycosides as the research object to explore and explain the antioxidant mechanism of the drug for the treatment of osteoporosis through antioxidant mechanism. In this paper, we searched several databases, including PubMed, China National Knowledge Infrastructure, National Science and Technology Library, and China Science and Technology Journal Database, with the aim of exploring new ways to improve osteoporosis with *Rhodiola rosea* glycosides by using antioxidant mechanism as the target, so as to make reference to the latter for the next step of the clinical research.

Keywords

Osteoporosis, Oxidative Stress, *Rhodiola rosea* Glycoside

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨质疏松症是一种骨骼疾病,其特点是骨密度和骨质量下降,骨微结构损害,使脆性增加,形成易发生骨折的状态[1],中药对骨折和关节疾病的预防和治疗具有相对较低的成本、低风险、副作用和多个作用靶点的特点[2],当前,氧化应激在骨质疏松的发病机制中占据了愈发显著的地位。最新的研究揭示,活性氧及其相关氧化产物的异常积累,能够显著扰乱骨代谢的平衡状态,进而诱发骨质疏松症的发病。这一发现为骨质疏松的预防和治疗提供了新的视角[3]。氧化应激(OS)是指体内氧化反应与抗氧化防御机制之间的不平衡状态,它被视为促进衰老和多种疾病发展的关键因素。在这种状态下,中性粒细胞可能出现炎性浸润现象,并增加蛋白酶的分泌,从而导致大量氧化中间产物的生成。近年来的研究表明,氧化应激(OS)由于身体无法有效对抗过量活性氧(ROS)而引起,可能导致免疫和代谢性疾病的发生,如高血压、糖尿病和动脉粥样硬化等。OS与骨质疏松症密切相关。大量研究表明,若一味中药或者其化学成分同时具有抗氧化和抗骨质疏松的功效,那么此中药可能具有更广阔的应用潜力。本文通过检索相关文献,总结红景天苷通过抗氧化应激作用抗骨质疏松机制,旨在为新型中药的研发提供一定理论依据[4]。

2. OS 在骨质疏松发病中的地位

经过深入研究,一系列实验模型揭示了骨质疏松症在不同诱因下的病理表现。这些模型包括去卵巢(OVX)小鼠,它们模拟了绝经后女性可能遭遇的骨质疏松状况;D-半乳糖(D-gal)处理的小鼠,用于模拟

老年性骨质疏松; 以及因长期暴露于糖皮质激素而导致的继发性骨质疏松小鼠。这些模型共同展示了骨质疏松症的一个重要特征, 即不同程度的氧化损伤[5]。

虽然传统观念倾向于将雌激素缺乏视为骨质疏松症的主要发病机制, 但这种解释在面对老年男性骨质疏松症以及那些由糖尿病、内分泌紊乱、炎症和糖皮质激素等多种因素引发的继发性骨质疏松症时显得捉襟见肘。此外, 尽管激素调控治疗在某些情况下被尝试, 但效果并不总是尽如人意, 这进一步凸显了我们需要对骨质疏松症的发病机制有更全面和深刻的认识[6]。OS 与骨质疏松症之间的联系越来越紧密, 研究表明, 老年性骨质疏松、绝经后骨质疏松和继发性骨质疏松都与 OS 有着较为明显的联系。有研究表明, 通过 APP/PS1 双转基因小鼠模型研究发现, 大剂量 β -淀粉样蛋白(A β)聚集与 ROS 生成之间存在双向关联, 这是机体处于 A β 相关的氧化损伤状态的重要因素之一。因此, 我们提出了 A β 相关氧化损伤的新机制, 这一发现引起了广泛关注[7]。OS 在骨质疏松症的病理生理过程中扮演着至关重要的角色。它不仅积极促进破骨细胞的分化, 进而加速骨骼的吸收过程, 还显著地打破了骨形成与骨吸收之间的平衡状态。在这种失衡的状态下, 骨吸收的速度超过了骨形成的速度, 最终导致了骨质疏松症的发生。OS 广泛地参与到多种类型的骨质疏松症中, 通过多个途径和靶点来影响骨代谢。破骨细胞, 作为骨重建过程中的关键细胞, 其主要功能在于骨吸收。这些细胞能够向细胞外分泌盐酸和溶解酶, 这些物质能够破坏并溶解周围的骨组织, 从而全面参与骨骼的重建过程。。破骨细胞本身富含线粒体可产生大量 ROS 参与 OS [8]。现有研究表明, RANKL/RANK/OPG 信号通路在破骨细胞分化和成熟过程中起着重要作用。这一通路涉及多个方面: 成骨细胞分泌 NF- κ B 受体活化因子配体(RANKL), RANKL 与破骨前体细胞表面的 NF- κ B 受体活化因子(RANK)结合, 促进破骨细胞的分化和成熟。同时, 护骨因子(OPG)存在于成骨细胞表面, 可以结合 RANKL, 从而抑制破骨细胞的分化和成熟过程[9]。在破骨细胞的分化过程中, 巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)与其受体 c-Fos 的相互作用激活了关键的信号通路, 起到了不可或缺的推动作用。特别是在 ROS (活性氧)过量的环境下, M-CSF 和 RANKL (核因子 κ B 受体活化剂配体)的表达水平会显著上升, 这导致了 RANKL 与 OPG (骨保护素)比值的增加, 从而促进了破骨细胞的分化[10]。此外, 过量的 ROS 还会抑制成骨细胞的正常分化过程, 导致 OPG 表达减少。这种变化同样会使得 RANKL/OPG 比值升高, 从而间接地促进了破骨细胞的分化与成熟。这些发现为我们理解 ROS 在骨细胞平衡调节中的作用提供了新的视角[11]。综上所述, 在骨质疏松症发病机制中, OS 是一个重大危险因素, 通过深入探索其作用机制, 为新药物作用靶点的发现提供理论依据, 有助于更科学的解释 OS 与骨质疏松的相关性。

3. 红景天苷的抗氧化机制的相关研究

氧化应激已被证实在多种疾病的发病中发挥重要作用。对于众多氧化应激所致疾病, 活性氧(ROS)等自由基是疾病防治的重点和靶点。目前, 具有抗氧化活性的天然产物被广泛应用于预防和治疗氧化应激所导致的各系统疾病, 如红景天植物或红景天提取物。红景天苷可通过降低活性氧(ROS)水平、维持胰岛 β 细胞存活、减轻胰岛素抵抗、减弱肝脏糖异生等多种作用机制降低血糖水平。红景天苷作用于 ROS 相关通路抑制肺动脉血管重塑、增强缺氧条件下 Na⁺ -K⁺ -ATPase 的活性从而减轻肺水肿, 减轻高原反应[12]。红景天苷可抑制氧化应激诱导的内皮细胞焦亡和自噬相关分子通路干预动脉粥样硬化的发生发展。红景天可通过影响神经退行性疾病发病机制中的相关分子通路从而减轻氧化应激损伤, 发挥神经保护作用。红景天苷的抗肿瘤作用广泛, 主要作用机制是抑制肿瘤细胞增殖及氧化应激。相关研究结果为进一步使用、开发红景天提供了理论依据[13]。红景天苷可减轻 H₂O₂ 导致的氧化应激对视网膜色素上皮细胞的影响, 可降低 ROS 水平, 减少细胞凋亡, 可能的机制与激活 Akt/GSK-3 β 信号通路有关[14]。研究表明, 50 mg/kg 的红景天苷可抑制由红藻氨酸诱导的癫痫持续状态小鼠大脑的氧化应激损伤, 可能是通过激活 AMPK/SIRT1/FoxO1 信号通路发挥保护神经作用[15]。红景天苷在生物学领域展现出了独特的功效,

尤其是在诱导 SOD (超氧化物歧化酶)和 CAT (过氧化氢酶)基因 mRNA 表达方面。研究表明,红景天苷能够显著增强这两种酶在线虫体内的活性。在延长自然衰老线虫寿命的实验中,红景天苷显示出了令人瞩目的效果。通过激活 SOD 和 CAT 等关键酶类,红景天苷有助于清除体内多余的自由基,减轻氧化应激,进而促进线虫的健康与长寿。这一发现表明其通过抗氧化机制有助于减缓衰老进程。此外,红景天苷在 OVX (卵巢切除)大鼠的骨组织中也显示出其独特的生物活性。它可以明显降低 p-p66shc/p66shc 的含量,同时增加 β -catenin 和 Wnt2 蛋白的表达水平,并且同时能抑制 FoxO3a 蛋白的水平[16]。这表明,红景天苷抗骨质疏松的作用,可能通过抗氧化途径。研究表明红景天苷能够通过增加成骨细胞中的 OPG 的含量以及减少 RANKL 的含量,来抑制破骨细胞的分化。这些发现表明红景天苷在治疗方面具有较为明显的潜力[17]。研究指出,红景天苷有助于促进骨髓间充质干细胞(BMSC)的增殖,并增强碱性磷酸酶(ALP)的活性以及钙化结节的形成[18]。此外,红景天苷能够提高骨细胞相关蛋白(OCN)、I 型胶原(Col I)和 Runx2 的表达。另外,它可以通过激活 PI3K/AKT 信号通路来促进骨形成[19]。红景天苷发挥抗氧化作用,作用机制之一是调节 Nrf2/抗氧化反应元件(ARE)信号通路[20]。研究表明,红景天苷中的 Rg3 可以增加骨质疏松大鼠的骨密度和骨矿密度,改善骨小梁参数,调节成骨细胞与破骨细胞数量的相对数量,显示出其在防治骨质疏松的潜力,同时能提升 ALP 活性和促进骨结节的生成,对成骨细胞免受氧化损伤具有保护作用[21]。

4. 总结与展望

在当前骨质疏松症的治疗策略中,尽管已经涵盖了调控激素、营养、物理、免疫和遗传等多个方面的异常因素,但所开发的药物往往面临着成本高、疗效不尽如人意以及不良反应较大等挑战。鉴于这一现状[22],对于新药研发来说,深入理解骨质疏松症的发病机制显得尤为重要,这需要我们对其产生机制有更为深刻和全面的认识。值得注意的是,OS 与骨质疏松症之间存在紧密的联系,其涉及的信号通路错综复杂,且与衰老过程密切相关。基于此,深入研究骨质疏松症的全面作用机制将是未来研究的重要方向之一。尽管已有部分中药及其活性成分在抗氧化和抗骨质疏松方面进行了初步研究,但当前的研究仍相对有限,需要进一步加强深度。为了实现新的突破,我们需要扩展研究范围,持续关注新的发现,并推动相关研究进展。考虑到抗骨质疏松药物通常需要长期使用,某些具有药用和食用双重价值的中药成为了潜在解决方案。这些中药可以开发成药食两用的新剂型,长期食用不仅可以克服传统药物的缺点,还符合现代健康理念,易于普及。因此,类似红景天苷的抗骨质疏松中药在市场上有着广阔的前景,值得我们进一步探索和研究。

参考文献

- [1] Chen, G., Wang, C., Wang, J., Yin, S., Gao, H., Xiang, L., et al. (2016) Antiosteoporotic Effect of Icaritin in Ovariectomized Rats Is Mediated via the Wnt/ β -Catenin Pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 12, 279-287. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3333>
- [2] Harvey, N., Dennison, E. and Cooper, C. (2010) Osteoporosis: Impact on Health and Economics. *Nature Reviews Rheumatology*, 6, 99-105. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2009.260>
- [3] 云博, 吴景东. 氧化应激与相关疾病及其作用机制[J]. 沈阳医学院学报, 2018, 20(3): 272-276.
- [4] Xia, T., Lin, L., Zhang, Q., Jiang, Y., Li, C., Liu, X., et al. (2019) Humulus Lupulus L. Extract Prevents Ovariectomy-Induced Osteoporosis in Mice and Regulates Activities of Osteoblasts and Osteoclasts. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 27, 31-38. <https://doi.org/10.1007/s11655-019-2700-z>
- [5] 赖立勇, 徐圣焱, 夏天爽, 蒋益萍, 辛海量. 基于抗氧化机制的中药及其化学成分在骨质疏松中的应用[J]. 海军军医大学学报, 2022, 43(8): 943-950. <https://doi.org/10.16781/j.CN31-2187/R.20201547>
- [6] Xu, W., Liu, X., He, X., Jiang, Y., Zhang, J., Zhang, Q., et al. (2020) Bajitianwan Attenuates D-Galactose-Induced Memory Impairment and Bone Loss through Suppression of Oxidative Stress in Aging Rat Model. *Journal of Eth-*

- nopharmacology, **261**, Article ID: 112992. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112992>
- [7] Sun, X., Zhang, J., Guo, Y., Xia, T., Xu, L., Rahmand, K., *et al.* (2021) Xanthohumol Ameliorates Memory Impairment and Reduces the Deposition of B-Amyloid in APP/PS1 Mice via Regulating the mTOR/LC3II and Bax/Bcl-2 Signalling Pathways. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **73**, 1230-1239. <https://doi.org/10.1093/jpp/rgab052>
- [8] Rong, L., Li, Z., Leng, X., Li, H., Ma, Y., Chen, Y., *et al.* (2020) Salidroside Induces Apoptosis and Protective Autophagy in Human Gastric Cancer AGS Cells through the PI3K/Akt/mTOR Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **122**, Article ID: 109726. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109726>
- [9] Singh, A., Kukreti, R., Saso, L. and Kukreti, S. (2019) Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Molecules*, **24**, Article 1583. <https://doi.org/10.3390/molecules24081583>
- [10] Xu, F., Xu, J., Xiong, X. and Deng, Y. (2019) Salidroside Inhibits MAPK, NF- κ B, and STAT3 Pathways in Psoriasis-Associated Oxidative Stress via SIRT1 Activation. *Redox Report*, **24**, 70-74. <https://doi.org/10.1080/13510002.2019.1658377>
- [11] 陈鹏, 李杨, 欧阳鹏辉. 胡黄连苷 II 调节 RIP1/RIP3/MLKL 信号对地塞米松诱导成骨细胞凋亡的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(5): 662-667+683.
- [12] 钟赣生. 中药学[M]. 第 4 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 379-380.
- [13] 章细华, 朱成童. 老年性骨质疏松疼痛采用益肾强骨汤治疗的临床效果分析[J]. 当代医学, 2015, 21(35): 154-155.
- [14] 肖方骏, 陈树东, 栾继耀, 侯宇, 何坤, 林定坤. 红景天干预骨质疏松症: 网络药理学解释的作用机制[J]. 中国组织工程研究, 2021(25): 772-778.
- [15] Li, F., Li, Q., Huang, X., Wang, Y., Ge, C., Qi, Y., *et al.* (2017) Psoralen Stimulates Osteoblast Proliferation through the Activation of Nuclear Factor- κ B-Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **14**, 2385-2391. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4771>
- [16] 范小春. 独活寄生汤加减治疗骨质疏松症腰背痛 56 例临床观察[J]. 中医临床研究, 2020(12): 109-110.
- [17] Zhang, Q., Zhao, L., Shen, Y., He, Y., Cheng, G., Yin, M., *et al.* (2019) Curculigoside Protects against Excess-Iron-Induced Bone Loss by Attenuating Akt-Foxo1-Dependent Oxidative Damage to Mice and Osteoblastic MC3T3-E1 Cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, Article ID: 9281481. <https://doi.org/10.1155/2019/9281481>
- [18] 郁桦, 常萍, 陈蓓蓓, 韦蓉, 马丽娜, 牛诗捷, 等. 大豆异黄酮和牛初乳复合制剂对去卵巢大鼠骨质疏松症的改善及抗氧化作用[J]. 食品工业科技, 2019, 40(15): 284-291.
- [19] 周佳伟, 黄琦. 皂苷类药物通过 Nrf2/ARE 信号通路发挥抗氧化应激作用的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(11): 2745-2747
- [20] 蒋益萍, 夏天爽, 张志伟, 秦路平, 张巧艳, 薛黎明. 淫羊藿和仙茅有效部位配伍防治骨质疏松的代谢组学研究[J]. 药学服务与研究, 2018, 18(5): 326-331.
- [21] Yin, Y., Liu, D. and Tian, D. (2018) Salidroside Prevents Hydroperoxide-induced Oxidative Stress and Apoptosis in Retinal Pigment Epithelium Cells. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **16**, 2363-2368. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6494>
- [22] 宁金月, 贾玉凤, 王燕, 刘扬, 刘一栋. 自拟中药壮肾补骨方辅助治疗绝经后骨质疏松症的疗效及血清性激素和骨代谢指标变化[J]. 山东医药, 2022, 62(29): 74-77.