

杜仲防治骨质疏松症进展研究分析

赵祎伟

西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

收稿日期: 2025年4月8日; 录用日期: 2025年5月2日; 发布日期: 2025年5月12日

摘要

骨质疏松症作为一种常见的全身代谢性骨病, 在我国的防治形势极为严峻。目前, 西医在骨质疏松症的研究方面已取得显著进展。与此同时, 随着中医日益受到重视, 中医领域对该疾病的相关研究也越发丰富, 中西医结合的治疗模式更是备受关注。基于现代药理学的分析研究发现, 杜仲的有效成分在防治骨质疏松症方面成效显著。这些成分能够通过调节细胞相关因子, 作用于成骨细胞和破骨细胞, 并激活相关信号通路以发挥治疗作用。众多研究围绕多种信号通路的主要作用途径、作用机制展开了深入的理论探索。本文通过广泛查阅国内外近年来有关杜仲与骨质疏松症的相关文献, 深入分析了杜仲防治骨质疏松症的有效成分、作用机理以及临床研究成果, 并进行了归纳总结, 期望能为杜仲在骨质疏松症研究领域提供有价值的参考。

关键词

杜仲, 骨质疏松, 成骨细胞, 破骨细胞

Research and Analysis on the Progress of *Eucommia ulmoides* in Preventing and Treating Osteoporosis

Yiwei Zhao

Graduate Work Department of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Apr. 8th, 2025; accepted: May 2nd, 2025; published: May 12th, 2025

Abstract

Osteoporosis, as a common systemic metabolic bone disease, poses an extremely severe situation in terms of prevention and treatment in China. Currently, Western medicine has achieved remarkable progress in the research of osteoporosis. Meanwhile, with the increasing emphasis on traditional

Chinese medicine, the related research on this disease in the field of traditional Chinese medicine has become more and more abundant, and the integrated traditional Chinese and Western medicine treatment model has attracted much attention. Based on the analysis and research of modern pharmacology, it has been found that the active ingredients of *Eucommia ulmoides* are highly effective in the prevention and treatment of osteoporosis. These ingredients can act on osteoblasts and osteoclasts by regulating cell-related factors and activating relevant signaling pathways to exert therapeutic effects. A large number of studies have carried out in-depth theoretical explorations on the main action pathways and mechanisms of action of various signaling pathways. This paper comprehensively reviews the relevant literature on *Eucommia ulmoides* and osteoporosis at home and abroad in recent years, deeply analyzes the active ingredients, action mechanisms and clinical research results of *Eucommia ulmoides* in the prevention and treatment of osteoporosis, and provides a summary, expecting to provide valuable reference for the research of *Eucommia ulmoides* in the field of osteoporosis.

Keywords

Eucommia ulmoides, Osteoporosis, Osteoblasts, Osteoclasts

Copyright © 2025 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(osteoporosis, OP)作为一种影响广泛的周身性骨疾病,其特征鲜明。骨矿物质密度的下降,骨组织微形态结构逐渐退化,有序排列的骨小梁结构变得纤细、脆弱,甚至断裂、破坏[1]。在我国,随着人口老龄化浪潮的不断推进,骨质疏松症的患病率逐年攀升,已成为一个亟待解决的公共健康问题。从发病原因来看,骨质疏松症主要分为原发性和继发性两大类。患者往往会出现乏力、骨痛等不适症状,随着病情进展,脊柱变形逐渐显现,身高变矮、驼背等体态改变不仅影响外观,还进一步加重了患者的心理负担,而骨折更是严重影响患者生活质量,甚至危及生命[2]。面对骨质疏松症带来的挑战,传统中医药中的杜仲展现出独特的价值。杜仲为杜仲科植物,其树皮是主要药用部位。炮制时,需将原材料杜仲刮去粗皮,洗净并充分濡润,再切成丝或块,干燥后入药。杜仲性味甘温,归肝、肾二经,具有滋补肝肾、强筋健骨、安胎元、降压等多重功效[3]。在中医悠久的历史长河中,杜仲的药用价值历经 2000 多年的临床检验。《神农本草经》作为我国古代药学经典,将杜仲列为上品,明确指出其“主腰脊痛”,奠定了杜仲在治疗腰部及脊柱疼痛方面的重要地位。《本草纲目》对杜仲的描述更为详尽,“……杜仲色紫而润,味甘微辛,其气温平,甘温能补,微辛能润,故能入肝而补肾,子能令母实也……”,深入剖析了杜仲的性味特点以及滋补肝肾的作用机制[4]。《本草经解》中也对杜仲的功效进行了全面阐述,“杜仲辛平益肺……阴足而补中也……杜仲入肺,……所以益精气。精气益……筋骨坚也。……气刚大,所以志强。……气充则身轻;辛润滋血,血旺则耐老也。”从多个角度揭示了杜仲对人体脏腑、气血、精气的滋养和调节作用。《名医别录》对其疗效的记载更为细致,“主脚中酸痛,不欲践地”,生动描绘了杜仲在缓解足部酸痛方面的显著效果。《药性论》则记载“主肾冷脊腰痛……”,进一步丰富了杜仲在治疗肾寒所致脊柱腰痛方面的应用经验[5]。

如今,在我国骨质疏松症的治疗领域,杜仲作为单味中药被广泛应用。其丰富的药用价值正不断被现代医学研究挖掘和验证,为骨质疏松症的防治提供了新的思路和方法。通过对杜仲有效成分、作用机

制以及临床应用的深入研究,有望将传统中医药智慧与现代医学技术紧密结合,为广大骨质疏松症患者带来更有效的治疗方案。

2. 杜仲抗骨质疏松的有效成分

杜仲含有多种活性组分,如黄酮类、环烯醚萜类和苯丙素类等,这些成分在调节骨组织代谢平衡方面具有显著作用。其成分丰富多样,实验研究表明,杜仲中的多酚类化合物,像木质素和黄酮类化合物等植物类雌激素,能够通过雌激素受体(ER)对骨骼发育产生影[6]。袁真等人开展了关于杜仲黄酮类成分治疗大鼠 OP 的对比研究。通过对三种药物元素的探究发现,在黄酮类的三类药物成分中,山柰酚治疗大鼠 OP 的效果最为显著,芦丁次之,槲皮素相对较弱[7]。此外,杜仲皮醇提物、杜仲叶醇提物以及杜仲雄花醇提物均能减轻骨侵蚀,对骨组织起到一定的保护作用[8]。胡倩影等人通过动物实验证实,松脂素二葡萄糖苷与松脂素均可通过促进成骨细胞的生成和代谢来发挥抗 OP 作用,然而二者的作用机制存在差异[9]。松脂素二葡萄糖苷主要通过促进骨保护素(OPG)的分泌发挥作用,而松脂素不仅能促进 OPG 分泌,还能通过抑制核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)的表达,作用于 OPG/RANKL 信号途径来实现抗 OP 效果[10]。熊伟等人的研究发现,盐炙杜仲对维甲酸诱发的大鼠 OP 具有良好的治疗效果,且高剂量、高浓度的盐炙杜仲疗效更佳[11]。高宏伟等人指出,杜仲治疗 OP 的有效成分作用于骨代谢以及机体激素水平等方面,进而促进骨形成。具体而言,杜仲的有效成分能够促进 OB 的增殖与成骨分化,加速骨愈合。在骨折早期,还可降低血钙、升高血磷含量,有利于骨痂生长和骨折愈合[12]。

3. 杜仲治疗骨质疏松症的细胞研究

3.1. 对成骨细胞的影响

成骨细胞是骨形成的关键细胞,OP 在疾病过程中成骨细胞凋亡,导致了骨的成形明显减少,可以通过抑制前成骨细胞的凋零来促进骨的生成[13]。大量研究显示,杜仲的提取物能够有效地促进成骨细胞的增殖,增强骨生成能力。方宁等人开展了相关实验研究,设置五组不同浓度梯度的杜仲有效成分,对实验大鼠的成骨细胞进行干预。运用 MTT 法和 Western blot 技术,分别检测不同浓度下大鼠的细胞增殖情况以及骨钙素的表达水平。研究发现,杜仲叶提取物可影响骨钙素的表达,且能特异性地促进成骨细胞的增殖,这种促进作用具有浓度依赖性,有利于提升骨形成能力[14]。邢晓旭等人设置不同浓度的杜仲有效化学成分作用于大鼠的成骨细胞,观察其对年龄较大妇女成骨细胞相关基因表达的影响。研究发现,杜仲有效化学物质可通过对大鼠成骨细胞基因的影响,起到增强相关基因表达的作用[15]。斌泽等人的研究中,将杜仲生品和盐炙杜仲的水提液分别分组给大鼠灌胃,随后采集各组大鼠血液并提取含药血清,检测含药血清和成骨细胞中碱性磷酸酶的活性,以此分析其对成人成骨细胞增殖和分化的影响。结果显示,未经处理的杜仲以及炮制后的杜仲,其血清中的药物成分均对成人成骨细胞的增殖和分化具有良好的促进作用[16]。

3.2. 对破骨细胞的影响

破骨细胞是骨吸收过程中的关键细胞,主要由单核细胞前身发育而来。破骨细胞起源于造血系细胞中的单核细胞,其分化过程需要巨噬细胞相关刺激因子和核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL),二者缺一不可[17]。破骨细胞的主要功能是促进骨物质的吸收,因此,当破骨细胞出现异常时,极易引发各类疾病,骨质疏松症便是其中的典型代表。所以,研究杜仲对破骨细胞的作用及影响,是深入探讨其治疗 OP 机制的关键所在。ZHAO 等人的研究指出,杜仲提取物的化学成分可通过改变实验动物肠道内微生物菌群集落的组成,进而抑制破骨细胞的生成[18]。王洋等人通过研究杜仲在大鼠牙周组织中的作用,来分

析其对破骨细胞的影响。研究表明,在大鼠正畸牙移动过程中,杜仲对破骨细胞的增殖和分化具有明显的促进作用[19]。Han 等人的研究发现,杜仲的提取物可通过 PI3K 信号通路作用于破骨细胞,对破骨细胞功能起到抑制作用,从而改善由糖皮质激素诱导引发的骨质疏松症[20]。

4. 杜仲提取物治疗骨质疏松的机制

杜仲在 2023 年被正式纳入既是食品又是药品目录,具有很强的安全性和开发潜力,在医疗、化工等领域占有重要地位[21]。目前,科研人员已从杜仲中成功提取并分离出黄酮类、环烯醚萜类、木脂素类、酚酸类、甾体类等多种化合物。这些结构与性质各异的化合物,赋予了杜仲诸多独特的药理活性[22]。其中,黄酮类化合物中的槲皮素、芦丁,以及环烯醚萜苷类的桃叶珊瑚苷、京尼平苷,在骨质疏松治疗领域备受关注。

4.1. 槲皮素

槲皮素作为一种黄酮类化合物,广泛存在于杜仲的叶、皮等部位。大量研究表明,槲皮素在治疗心血管疾病、癌症、代谢性疾病等方面展现出了潜在的应用价值[23] [24]。在骨骼健康领域,活性氧(ROS)诱导的骨髓间充质干细胞(BMSCs)衰老与凋亡现象,会对成骨分化产生抑制作用,进而导致骨密度降低,引发骨质疏松问题。根据 Wang N 等人的研究成果,槲皮素处理能够显著上调 BMSCs 中抗氧化酶 SOD1 和 SOD2 的表达水平,同时增强 AMPK 蛋白的磷酸化过程,上调 SIRT1 的表达。这一系列反应不仅促进了 BMSCs 的成骨分化,还增强了其抗氧化能力,为槲皮素用于防治骨质疏松等相关疾病提供了理论依据[25]。在铁过载的病理状态下,骨组织会受到明显损伤,呈现出骨量减少、骨微结构破坏等典型的骨质疏松特征。而槲皮素干预在此种情况下发挥了积极作用,它能够有效激活 Nrf2/HO-1 信号通路。当 Nrf2 被激活后,会进入细胞核内,促使 HO-1 的表达显著增加,从而增强细胞的抗氧化能力,减少活性氧(ROS)的生成,降低氧化应激水平。通过这种方式,槲皮素能够保护成骨细胞免受铁过载引发的氧化损伤,维持骨细胞的正常生理功能,最终实现促进骨形成、抑制骨吸收的效果[26]。此外,槲皮素在抑制炎症反应以及调控细胞自噬方面也有突出表现。它能够抑制 NLRP3 通路上的 IL-1 β 与 IL-18,同时对去卵巢大鼠的自噬过程产生抑制作用,有效减少抗酒石酸性磷酸酶染色阳性破骨细胞的数量。基于这些发现,槲皮素极有希望通过抑制 NLRP3 介导的炎症反应以及破骨细胞自噬,来减少雌激素缺乏导致的骨质流失[27]。Xing L Z 等人的研究报道指出,槲皮苷能够抑制去卵巢大鼠骨组织中 MAPK 信号通路的过度激活,显著降低细胞外调节蛋白激酶 1/2 (ERK1/2)、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和 p38 MAPK 等蛋白的磷酸化水平。这种抑制作用促进了成骨细胞的分化与骨形成过程,同时抑制了破骨细胞的形成与骨吸收过程,最终实现了对骨质疏松的有效防治[28]。

4.2. 京尼平苷

京尼平苷作为杜仲中一种极为重要的活性成分,具备显著的抗炎与抗氧化能力[29]。在传统医学认知里,杜仲具有一定延缓衰老的功效,而京尼平苷所展现出的抗氧化特性,极有可能是杜仲发挥这一作用的关键物质基础之一。氧化型低密度脂蛋白(OX-LDL)在动脉粥样硬化性骨质疏松症的发病进程中扮演着极为关键的角色,它能够诱导成骨细胞凋亡。研究发现,京尼平苷可激活 NRF2 信号通路,促使 NRF2 下游抗氧化基因 HO-1、NQO1 等的表达上调。与此同时,京尼平苷能够降低 NF- κ B 的磷酸化水平,有效抑制 NF- κ B 信号通路的激活,进而减少炎症因子的生成。通过增强细胞的抗氧化能力以及减轻炎症反应,京尼平苷成功抑制了 OX-LDL 诱导的成骨细胞凋亡[30]。此外,京尼平苷在应对内质网应激及线粒体凋亡方面也有突出表现。它能够降低内质网应激相关蛋白 GRP78、PERK、IRE1 α 、ATF6 的表达水平,减少 XBP1 的剪接,从而减轻地塞米松所引发的内质网应激。不仅如此,京尼平苷还能下调 Bax/Bcl-2 的比

值,抑制 caspase-9 和 caspase-3 的活化,阻断线粒体凋亡途径,同时降低细胞内 ROS 水平。综合来看,京尼平苷改善地塞米松诱导的成骨细胞内质网应激和线粒体凋亡,其作用机制可能与缓解内质网应激、降低细胞内 ROS 水平以及调控线粒体凋亡途径相关蛋白的表达密切相关[31]。长期使用糖皮质激素(例如地塞米松)易引发骨质疏松症,其中成骨细胞功能受损是关键致病因素之一。研究表明,京尼平苷能够减轻地塞米松诱导的成骨细胞内总胆固醇和游离胆固醇的含量。具体而言,京尼平苷通过上调胰高血糖素样肽-1 受体(GLP-1R)和三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ABCA1)表达,并激活 GLP-1R 相关信号通路,降低地塞米松诱导的成骨细胞内胆固醇含量,调节胆固醇代谢相关蛋白表达,同时增加成骨细胞相关蛋白表达。值得注意的是,京尼平苷对成骨细胞胆固醇代谢的调节作用依赖于 GLP-1R 的激活[32]。

4.3. 芦丁

芦丁属于黄酮类化合物,是杜仲的有效成分之一。在医药领域,芦丁常作为药物原料,用于制备治疗心血管疾病、高血压、糖尿病、炎症等多种疾病的药物[33] [34]。在骨骼健康方面,芦丁展现出独特的调节作用。它能够通过抑制 FNDC1 的表达,对与成骨和脂肪分化相关的信号通路进行调控。具体来说,芦丁可调节 Wnt/ β -catenin 信号通路以及 PPAR γ 信号通路等,进而促进成骨分化过程,同时抑制脂肪分化[35]。芦丁还具有显著的抗炎与抗氧化功效。研究表明,芦丁能够降低血清和骨组织中丙二醛(MDA)的含量,同时提高超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性,这一系列作用有效提升了机体的抗氧化能力。在炎症调节方面,芦丁降低了血清中 TNF- α 和 IL-1 β 等炎症因子的水平。不仅如此,芦丁降低了血清中抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (TRAP5b)的水平,这一结果表明芦丁对破骨细胞活性具有抑制作用;与此同时,芦丁增加了碱性磷酸酶(ALP)和骨钙素(OCN)的水平,提示其促进了成骨细胞活性[36]。

4.4. 桃叶珊瑚苷

桃叶珊瑚苷作为一种环烯醚萜类化合物,是杜仲中极为重要的活性成分之一[37]。在骨骼健康相关研究中,桃叶珊瑚苷展现出独特的功效。它能够促进 BMP2 蛋白的表达,并提升 Smad1/5/8 的磷酸化水平。通过这一过程,桃叶珊瑚苷降低了细胞内铁离子水平以及丙二醛(MDA)的含量,同时提高了谷胱甘肽(GSH)的水平。不仅如此,桃叶珊瑚苷还上调了铁死亡抑制蛋白 GPX4 和 SLC7A11 的表达。综合来看,桃叶珊瑚苷通过抑制铁死亡以及激活 BMP2 信号通路,有效促进了骨髓间充质干细胞(BMSCs)的增殖与分化,因而在绝经后骨质疏松症的治疗方面具有潜在的应用价值[38]。此外,桃叶珊瑚苷在抑制破骨细胞分化上效果显著。研究表明,桃叶珊瑚苷能够显著抑制核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)诱导的骨髓巨噬细胞(BMMs)和 RAW264.7 细胞向破骨细胞的分化过程,减少了抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)阳性多核破骨细胞的数量,同时降低了 TRAP 活性以及骨吸收能力。其可能的作用机制为:桃叶珊瑚苷通过上调 Nrf2 及其下游 HO-1 和 NQO1 的表达,有效减轻了氧化应激反应,同时抑制了 NF- κ B 和 MAPK 信号通路的激活,进而实现对破骨细胞分化的抑制,最终达到减缓骨质疏松症发展进程的效果[39]。

5. 总结与展望

随着社会持续发展,我国人口老龄化程度日益加深,OP 的防治已逐渐演变为一个严峻的社会性难题。当前,OP 的治疗主要分为西药和中药两大途径。西药治疗虽能在短期内取得一定效果,但在临床实践中,其伴随的不良反应较为常见。近年来,越来越多的研究人员将目光转向传统医学。中医中药秉持辨证论治、整体调理的理念,不良反应相对较少。随着对杜仲在 OP 防治领域研究的逐步深入,更多的作用机制和研究方向不断涌现。杜仲的主要成分中,槲皮素通过上调抗氧化酶及相关蛋白表达,促进骨髓间充质干细胞成骨分化;京尼平苷激活 NRF2 信号通路,抑制成骨细胞凋亡并调节胆固醇代谢;芦丁调节成骨

和脂肪分化相关信号通路,兼具抗炎抗氧化作用;桃叶珊瑚苷抑制铁死亡、激活 BMP2 信号通路,促进骨髓间充质干细胞增殖分化,同时抑制破骨细胞分化。然而,对比这些研究,各成分虽都围绕成骨、抗凋亡、抗氧化等方面发挥作用,但靶点与通路存在差异。当前研究主要聚焦于细胞和动物实验,临床应用研究较少,且各成分研究相对独立,缺乏整合性分析。这需要在未来开展更为深入的探讨与研究,为 OP 的防治提供更为科学、可靠的中医方案,助力缓解我国日益严峻的 OP 防治压力。

参考文献

- [1] 徐蕾,张春芳,韩国柱,等.骨质疏松发病机制的研究进展[J].大连医科大学学报,2022,44(5):433-439.
- [2] 于龙,王亮.老年骨质疏松症现状及进展[J].中国临床保健杂志,2022,25(1):6-11.
- [3] 周敬凯,梁威,傅榕冰,等.2020年版《中华人民共和国药典》(一部)收载的根及根茎类中药功能及应用分析[J].亚太传统医药,2024,20(8):191-195.
- [4] 高宏伟,李玉萍,李守超.杜仲的化学成分及药理作用研究进展[J].中医药信息,2021,38(6):73-81.
- [5] 杜丽坤,李佳睿.骨质疏松症的中医认识及防治[J].中国骨质疏松杂志,2022,28(2):296-299.
- [6] 郑刘振.杜仲提取物缓解笼养蛋鸡骨质疏松症的效应研究[D]:[硕士学位论文].南昌:江西农业大学,2021.
- [7] 袁真,闵珺,王恺,等.杜仲黄酮类3种药物成分治疗大鼠骨质疏松的比较研究[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(2):244-248.
- [8] 邢蕴蕴.杜仲皮、叶、雄花对CIA关节炎模型大鼠的骨保护作用研究[D]:[硕士学位论文].上海:上海中医药大学,2020.
- [9] 曲永嘉,孙晓伟,周国兴,等.基于网络药理学和分子对接探究杜仲防治骨质疏松作用机制[J].特产研究,2023,45(1):39-49.
- [10] 胡倩影,尹瑞林,王一飞,等.杜仲中松脂素二葡萄糖苷和松脂素对成骨细胞中OPG和RANKL表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(10):181-186.
- [11] 熊伟,赵亮.盐炙杜仲对维甲酸诱导骨质疏松大鼠生化指标及骨密度的影响[J].时珍国医国药,2020,31(8):1866-1867.
- [12] 张敏,梁凤妮,孙延文,等.杜仲化学成分、药理作用和临床应用研究进展[J].中草药,2023,54(14):4740-4761.
- [13] 林紫薇,杨菲,黄天一,等.芍药苷干预成骨细胞凋亡抗骨质疏松作用研究[J].南京中医药大学学报,2019,35(4):426-431.
- [14] 方宁,陈林攀,邓鸣涛,等.杜仲叶对SD大鼠成骨细胞增殖及骨钙素表达水平的影响[J].时珍国医国药,2014,25(11):2574-2576.
- [15] 邢晓旭,冯学慧.杜仲皮水提液对大鼠成骨细胞BMP2基因表达的影响[J].饲料博览,2022(2):40-43.
- [16] 翁泽斌,颜翠萍,高倩倩,等.不同炮制品的杜仲含药血清及其环烯醚萜类成分对绝经后妇女成骨细胞增殖与分化的影响[J].时珍国医国药,2015,26(11):2636-2638.
- [17] 陈辉文.新补骨脂异黄酮抑制破骨细胞分化、减轻小鼠去卵巢后骨质丢失的作用及机制研究[D]:[博士学位论文].重庆:中国人民解放军海军军医大学,2021.
- [18] Zhao, X., Wang, Y., Nie, Z., Han, L., Zhong, X., Yan, X., et al. (2020) *Eucommia ulmoides* Leaf Extract Alters Gut Microbiota Composition, Enhances Short-Chain Fatty Acids Production, and Ameliorates Osteoporosis in the Senescence-Accelerated Mouse P6 (SAMP6) Model. *Food Science & Nutrition*, 8, 4897-4906. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1779>
- [19] 王洋,李善昌.灌服杜仲对牙移动中破骨细胞的作用[J].黑龙江医药科学,2017,40(1):20-22.
- [20] Han, J., Li, L., Zhang, C., Huang, Q., Wang, S., Li, W., et al. (2022) *Eucommia*, *Cuscuta*, and *Drynaria* Extracts Ameliorate Glucocorticoid-Induced Osteoporosis by Inhibiting Osteoclastogenesis through PI3K/Akt Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, 12, Article 772944. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.772944>
- [21] 国家卫生健康委员会公告2023年第9号[J].中华人民共和国国家卫生健康委员会公报,2023(11):16-17.
- [22] Huang, L., Lyu, Q., Zheng, W., Yang, Q. and Cao, G. (2021) Traditional Application and Modern Pharmacological Research of *Eucommia ulmoides* Oliv. *Chinese Medicine*, 16, Article No. 73. <https://doi.org/10.1186/s13020-021-00482-7>
- [23] Deepika, and Maurya, P.K. (2022) Health Benefits of Quercetin in Age-Related Diseases. *Molecules*, 27, Article 2498.

- <https://doi.org/10.3390/molecules27082498>
- [24] Hosseini, A., Razavi, B.M., Banach, M. and Hosseinzadeh, H. (2021) Quercetin and Metabolic Syndrome: A Review. *Phytotherapy Research*, **35**, 5352-5364. <https://doi.org/10.1002/ptr.7144>
- [25] Wang, N., Wang, L., Yang, J., Wang, Z. and Cheng, L. (2021) Quercetin Promotes Osteogenic Differentiation and Antioxidant Responses of Mouse Bone Mesenchymal Stem Cells through Activation of the AMPK/SIRT1 Signaling Pathway. *Phytotherapy Research*, **35**, 2639-2650. <https://doi.org/10.1002/ptr.7010>
- [26] Xiao, J., Zhang, G., Chen, B., He, Q., Mai, J., Chen, W., *et al.* (2023) Quercetin Protects against Iron Overload-Induced Osteoporosis through Activating the Nrf2/HO-1 Pathway. *Life Sciences*, **322**, Article ID: 121326. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121326>
- [27] Xiong, Y., Huang, C., Shi, C., Peng, L., Cheng, Y., Hong, W., *et al.* (2023) Quercetin Suppresses Ovariectomy-Induced Osteoporosis in Rat Mandibles by Regulating Autophagy and the NLRP3 Pathway. *Experimental Biology and Medicine*, **248**, 2363-2380. <https://doi.org/10.1177/15353702231211977>
- [28] Xing, L., Ni, H. and Wang, Y. (2017) Quercitrin Attenuates Osteoporosis in Ovariectomized Rats by Regulating Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) Signaling Pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **89**, 1136-1141. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.02.073>
- [29] Li, D., Li, X., Zhang, X., Chen, J., Wang, Z., Yu, Z., *et al.* (2024) Geniposide for Treating Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review on Its Biological Characteristics, Pharmacology, Pharmacokinetics, and Toxicology. *Chinese Medicine*, **19**, Article No. 111. <https://doi.org/10.1186/s13020-024-00981-3>
- [30] Xiao, Y., Zhang, S., Ye, Y., Chen, J. and Xu, Y. (2023) Geniposide Suppressed OX-LDL-Induced Osteoblast Apoptosis by Regulating the NRF2/NF- κ B Signaling Pathway. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **18**, Article No. 641. <https://doi.org/10.1186/s13018-023-04125-5>
- [31] Xiao, Y., Ren, Q., Zheng, Y., Zhang, S., Ouyang, J., Jiao, L., *et al.* (2022) Geniposide Ameliorated Dexamethasone-Induced Endoplasmic Reticulum Stress and Mitochondrial Apoptosis in Osteoblasts. *Journal of Ethnopharmacology*, **291**, Article ID: 115154. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115154>
- [32] Zheng, Y., Xiao, Y., Zhang, D., Zhang, S., Ouyang, J., Li, L., *et al.* (2021) Geniposide Ameliorated Dexamethasone-Induced Cholesterol Accumulation in Osteoblasts by Mediating the GLP-1R/ABCA1 Axis. *Cells*, **10**, Article 3424. <https://doi.org/10.3390/cells10123424>
- [33] Luca, S.V., Macovei, I., Bujor, A., Miron, A., Skalicka-Woźniak, K., Aprotosoaie, A.C., *et al.* (2019) Bioactivity of Dietary Polyphenols: The Role of Metabolites. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **60**, 626-659. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1546669>
- [34] Shekhar, A., Maddheshiya, N., Rastogi, V. and Ramalingam, K. (2024) Anti-inflammatory Role of Trypsin, Rutoside, and Bromelain Combination in Temporomandibular Joint Osteoarthritis: A Systematic Review. *Cureus*, **16**, e51749. <https://doi.org/10.7759/cureus.51749>
- [35] Xiao, Y., Wei, R., Yuan, Z., *et al.* (2019) Rutin Suppresses FNDC1 Expression in Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells to Inhibit Postmenopausal Osteoporosis. *American Journal of Translational Research*, **11**, 6680-6690.
- [36] Wang, Q.L., Huo, X.C., Wang, J.H., *et al.* (2017) Rutin Prevents the Ovariectomy-Induced Osteoporosis in Rats. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **21**, 1911-1917.
- [37] Kartini, K., Irawan, M.A., Setiawan, F. and Jayani, N.I.E. (2023) Characteristics, Isolation Methods, and Biological Properties of Aucubin. *Molecules*, **28**, Article 4154. <https://doi.org/10.3390/molecules28104154>
- [38] Zheng, Y., Sun, R., Yang, H., Gu, T., Han, M., Yu, C., *et al.* (2025) Aucubin Promotes BMSCs Proliferation and Differentiation of Postmenopausal Osteoporosis Patients by Regulating Ferroptosis and bmp2 Signalling. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **29**, e70288. <https://doi.org/10.1111/jcmm.70288>
- [39] Zhang, Y., Liu, X., Li, Y., Song, M., Li, Y., Yang, A., *et al.* (2021) Aucubin Slows the Development of Osteoporosis by Inhibiting Osteoclast Differentiation via the Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2-Mediated Antioxidation Pathway. *Pharmaceutical Biology*, **59**, 1554-1563. <https://doi.org/10.1080/13880209.2021.1996614>