

地黄治疗骨科疾病的研究进展

——从分子机制到临床应用

李 睿¹, 唐 虎², 周显华¹, 李 姝^{3*}

¹眉山市中医医院科研科, 四川 眉山

²眉山市中医医院医务科, 四川 眉山

³眉山市中医医院GCP办公室, 四川 眉山

收稿日期: 2025年10月29日; 录用日期: 2025年12月29日; 发布日期: 2026年1月8日

摘 要

地黄(*Rehmannia glutinosa* Libosch)作为传统中药, 在骨科疾病治疗中具有悠久历史。本文系统综述了地黄及其活性成分在骨关节炎、骨质疏松、类风湿性关节炎等骨科疾病中的药理作用、分子机制及临床疗效。现代药理学研究表明, 梓醇、地黄苷A、毛蕊花糖苷等核心成分通过调控Hsp90 β 、PI3K/AKT、MCP-1/CCR2等信号通路, 抑制软骨细胞凋亡、促进成骨分化、调节骨代谢平衡。临床研究证实含地黄复方(如六味地黄丸、通督地黄汤)可显著改善患者骨代谢指标及临床症状。本文为地黄治疗骨科疾病的深入研究和临床应用提供理论依据。

关键词

地黄, 骨科, 药理作用, 分子机制

Research Progress on the Treatment of Orthopedic Diseases with *Rehmannia glutinosa*

—From Molecular Mechanisms to Clinical Applications

Rui Li¹, Hu Tang², Xianhua Zhou¹, Shu Li^{3*}

¹Research and Science Department of Meishan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Meishan Sichuan

²Medical Department of Meishan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Meishan Sichuan

³GCP Office of Meishan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Meishan Sichuan

Received: October 29 2025; accepted: December 29, 2025; published: January 8, 2026

*通讯作者。

文章引用: 李睿, 唐虎, 周显华, 李姝. 地黄治疗骨科疾病的研究进展[J]. 中医学, 2026, 15(1): 220-224.

DOI: 10.12677/tcm.2026.151030

Abstract

Rehmannia glutinosa Libosch as a traditional Chinese medicine, has a long history in the treatment of orthopedic diseases. This article systematically reviews the pharmacological effects, molecular mechanisms and clinical efficacy of *Rehmannia glutinosa* and its active components in orthopedic diseases such as osteoarthritis, osteoporosis, and rheumatoid arthritis. Modern pharmacological studies have shown that core components such as zeyu alcohol, *Rehmannia glycoside A*, and camphor sugar glycoside can regulate the Hsp90 β , PI3K/AKT, MCP-1/CCR2 signaling pathways, inhibit chondrocyte apoptosis, promote osteogenic differentiation, and regulate bone metabolic balance. Clinical studies have confirmed that compound preparations containing *Rehmannia glutinosa* (such as Liuwei Dihuang Pills and Tongdu Dihuang Decoction) can significantly improve patients' bone metabolic indicators and clinical symptoms. This article provides a theoretical basis for in-depth research and clinical application of *Rehmannia glutinosa* in the treatment of orthopedic diseases.

Keywords

Rehmannia glutinosa Libosch, Orthopedics, Pharmacologic Action, Molecular Mechanism

Copyright © 2026 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

地黄为玄参科植物地黄的干燥块根，根据炮制方法不同分为鲜地黄、生地黄与熟地黄，具有清热凉血、养阴生津、补益肝肾之效。在中医“肾主骨”理论指导下，地黄及其复方广泛应用于骨关节炎(OA)、骨质疏松(OP)、类风湿关节炎(RA)等骨科疾病。近年研究揭示其多靶点、多通路的药理机制，本文整合最新基础研究与临床证据，系统阐述地黄在骨科疾病防治中的作用，为相关新药研发提供参考。

2. 地黄活性成分及骨科药理作用基础

Table 1. The main active components of *Rehmannia glutinosa* and their pharmacological effects in orthopedics
表 1. 地黄主要活性成分及其骨科药理作用

活性成分	疾病模型	核心作用机制	生物学效应
梓醇	骨关节炎	抑制 Hsp90 β 活性	促进软骨合成代谢，抑制分解代谢
地黄苷 A	骨质疏松	激活 MCP-1/CCR2 信号通路	促进成骨细胞增殖与分化
毛蕊花糖苷 A	骨关节炎	抑制 SRC 激酶活性	抑制破骨细胞骨吸收
熟地黄多糖	糖尿病性骨质疏松	调控 PI3K/AKT 通路	改善高糖诱导的成骨功能障碍
紫锥皂苷	糖尿病性骨质疏松	调节 IL-17/TNF 信号通路	抑制炎症性骨丢失

如表 1 所示，地黄含环烯醚萜类(梓醇、地黄苷 A 等)、苯乙醇苷类(毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷等)、糖类(水苏糖、棉子糖等)及微量元素。其中梓醇作为地黄标志性成分，具有显著的抗炎、抗氧化与软骨保护作用。研究表明，梓醇能直接靶向结合热休克蛋白 Hsp90 β 的 N 末端结构域(ASP88、THR179 等位点)，抑制其促炎信号，减轻软骨细胞外基质降解[1]。地黄苷 A 可激活 MCP-1/CCR2 通路，促进成骨细胞增殖

分化,上调骨钙素(OCN)、Runt 相关转录因子 2 (RunX2)等成骨标志基因表达[2]。

地黄的抗氧化能力亦与其骨科保护密切相关。生地黄提取物显著降低骨关节炎兔模型软骨细胞活性氧(ROS)水平,提升超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽(GSH)活性,抑制 miR-485-5p/Hsp90b1 轴介导的细胞凋亡[3]。而熟地黄多糖则通过调节 PI3K-AKT 通路,改善高糖环境下成骨细胞分化功能障碍,对糖尿病性骨质疏松(DOP)发挥骨保护作用[4]。

3. 地黄在骨科疾病中的机制研究

3.1. 骨关节炎

地黄及其活性成分通过多重机制延缓骨关节炎进展:

软骨保护作用: 梓醇通过抑制 Hsp90 β , 显著降低 IL-6、TNF- α 等炎症因子释放, 促进 II 型胶原合成, 维持软骨细胞外机制动态平衡。在阿霉素诱导的软骨细胞衰老模型中, 梓醇科下调 p53/p21 衰老通路, 降低基质金属蛋白酶 13 (MMP13)表达, 减少胶原降解[5]。

抗氧化应激: 地黄 - 当归 - 牛膝药组(RAR)通过调节 MAPK 信号通路(尤其是 Mapk1 靶点), 有效抑制活性氧(ROS)积累, 减轻氧化应激对软骨细胞的损伤[6]。

递药系统创新: 基于纳米技术的介孔二氧化硅纳米颗粒(bMSN)负载梓醇(Ca-bMSN), 可显著提升药物在关节腔的滞留事件及软骨细胞靶向性, 延长药效持续时间[1]。

3.2. 骨质疏松

地黄对骨质疏松的防治主要体现在促进骨形成与抑制骨吸收两方面:

成骨分化调控: 地黄苷 A 通过激活 MCP-1/CCR2 通路, 上调 Runx2、Osdx 等转录因子, 促进碱性磷酸酶(ALP)活性和骨机制矿化。实验表明, 10 μ mol/L 地黄苷 A 处理成骨细胞 48 小时后, 其增殖率提高($p < 0.01$) [2]。

糖 - 骨代谢联动调节: 在糖尿病性骨质疏松模型中, 熟地黄 - 山茱萸药对通过调节 PI3K/AK 通路, 改善高糖环境下的成骨功能。网络药理学分析揭示, 该药对中矢车菊苷、羟基茼花素等成分可协同作用于 AKT1、EGFR 等靶点, 促进骨形成[4]。

3.3. 类风湿关节炎

秦艽地黄通痹汤(含生地黄、秦艽等)治疗湿热蕴毒型类风湿关节炎活动期患者的研究显示: 该复方与甲氨蝶呤联用可显著降低患者类风湿因子(RF)、C 反应蛋白(CRP)及血沉(ESR)水平($p < 0.05$), 减轻关节肿胀和晨僵[7]。其机制可能与抑制 TNF/NF- κ B 炎症信号通路及调节 Th17/Treg 细胞平衡相关。

4. 临床应用研究

4.1. 单方及复方制剂

通督地黄汤: 治疗肾虚血瘀型腰椎间盘突出症, 显著改善患者 Oswestry 功能障碍指数(ODI)和疼痛评分(VAS), 降低血清 IL-6 和血沉水平, 优于西药对照组(塞来昔布 + 甲钴胺) [8]。

六味地黄丸: 联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病性骨质疏松, 治疗后患者血清 PINP、ALP 及 25-羟基维生素 D 显著升高($p < 0.01$), β -CTX 降低, 空腹血糖改善优于单用二甲双胍组($p < 0.05$) [9]。

生地黄散外敷: 联合壮医药线灸治疗带状疱疹后神经痛, 有效环节疼痛病减少炎症渗出[3]。

4.2. 辨证用药规律

生地黄长于清热凉血, 适用于湿热蕴毒型关节炎活动期; 熟地黄功专滋阴补肾, 多用于肾虚型骨质

疏松及骨关节炎慢性期。临床需结合病证特点选择炮制品及配伍，如表 2 所示。

肾虚髓亏者：熟地黄配伍山茱萸、山药(如六味地黄丸)。

瘀热阻络者：生地黄配伍秦艽、当归(如秦艽地黄通痹汤)。

督脉空虚者：熟地黄配伍鹿角胶、杜仲(如通督地黄汤)。

Table 2. Clinical research overview of Rehmannia-containing compound prescriptions in the treatment of orthopedic diseases
表 2. 含地黄复方治疗骨科疾病的临床研究概况

复方名称	疾病类型	研究设计	样本量	总有效率	核心改善指标
六味地黄丸 + 二甲双胍	糖尿病性骨质疏松	RCT	30 例	96.7%	PINP↑, β -CTX↓, FPG↓
通督地黄汤	腰椎间盘突出症	RCT	40 例	92.5%	ODI↓, VAS↓, IL-6↓
秦艽地黄通痹汤 + 甲氨蝶呤	类风湿关节炎活动期	RCT	30 例	93.3%	RF↓, CRP↓, DAS28 评分↓
壮医药线点灸 + 生地黄散	带状疱疹神经痛	RCT	50 例	94.0%	VAS↓, 皮损愈合时间缩短

5. 讨论与展望

当前地黄研究面临的主要挑战包括：

成分 - 靶点关联需深化：多数活性成分(如梓醇、地黄苷 A)的作用靶点虽被初步揭示，但尚未阐明其调控下游信号通路的时空动态变化及其他成分的交互作用[1] [10]。

炮制机制研究不足：生地黄与熟地黄的化学转化及相应药效差异缺乏系统比较，特别是熟地黄多糖机构修饰与成骨活性关联需进步不解析[4] [9]。

临床证据级别待提升：现有临床研究样本量偏小，随访时间段，需开展多中心大样本随机对照试验(RCT)，并结合影像学、生物标志物等客观指标[7] [8]。

未来研究方向：

运用类器官芯片、单细胞测序技术解析地黄在骨微环境中的细胞特异性效应。

开发纳米载体(如 Ca-bMSN)提升成分靶向递送效率[1]。

开展病证结合的循证医学研究，优化辨证用药规范。

6. 结论

地黄通过多成分协同调控骨代谢平衡，在骨科疾病治疗中展现出显著潜力。基础研究阐明其通过 Hsp90 β 、PI3K/AKT、MCP-1/CCR2 等关键靶点延缓软骨退变，促进骨形成。临床证实含地黄复方可改善骨代谢指标及临床症状，且安全性良好。但前期研究所引用临床试验因样本量小而存在局限性，未来需结合现代技术深化机制研究，并采用更严格的设计(如多中心、大样本、设置安慰剂对照、长期随访)推动地黄在骨科领域的精准用药和新药开发。

基金项目

四川省中医药管理局科学技术研究专项课题(编号：2023MS463)；眉山市科技局指导性科技计划项目(编号：ZYY202304)。

参考文献

[1] Zhou, Z., Zhang, B., Liu, L., Yang, J., Wang, Y., Lv, C., *et al.* (2025) Inhibition of Heat Shock Protein 90 β by Catalpol:

- A Potential Therapeutic Approach for Alleviating Inflammation-Induced Cartilage Injuries in Osteoarthritis. *Advanced Science*, **12**, e2503909. <https://doi.org/10.1002/advs.202503909>
- [2] 刘杰, 张慧霞, 韩炜谢, 荣郑凯. 地黄苷 A 对成骨细胞增殖分化及 MCP-1/CCR2 信号通路的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(4): 631-637.
- [3] 杨彬, 王上增, 杨顺, 许俊杰, 陶广义. 生地黄提取物对膝骨关节炎兔软骨细胞凋亡的影响[J]. 中国医学科学院学报, 2025, 47(2): 198-206.
- [4] Hu, S., Chen, G., Wang, F., Fang, Y., Wang, S., Song, Z., *et al.* (2025) Network Pharmacology Analysis Uncovers the Mechanism of Shudihuang-Shanzhuyu Herb Pair in Prevention and Treatment of Diabetic Osteoporosis via PI3K/AKT Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **345**, Article ID: 119581. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.119581>
- [5] 贾瑞英, 梅杰, 何强, 等. 地黄梓醇调控 ATDC5 软骨细胞的衰老[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(34): 5467-5472.
- [6] Xie, W., Yang, H., Guo, C., Xie, R., Yu, G. and Li, Y. (2023) Integrated Network Pharmacology and Experimental Validation Approach to Investigate the Mechanisms of Stigmasterol in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Drug Design, Development and Therapy*, **17**, 691-706. <https://doi.org/10.2147/dddt.s387570>
- [7] 王小安, 魏新淇, 孙绍龙. 秦艽地黄通痹汤治疗湿热蕴毒型类风湿关节炎活动期的临床效果[J]. 中外医学研究, 2025, 23(5): 17-20.
- [8] 崔源, 石林, 杜勤智, 等. 通督地黄汤治疗腰椎间盘突出症肾虚血瘀型临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2025, 41(1): 15-17.
- [9] 何珂, 朱丽华, 陆西宛. 六味地黄丸联合二甲双胍片治疗 2 型糖尿病临床疗效观察[J]. 中成药, 2016, 38(1): 50-52.
- [10] 凤雯晴, 刘凯洋, 张嘉宁, 等. 基于网络药理学和分子对接的熟地黄治疗骨关节炎的作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(19): 5336-5343.