

- 和多巴胺的影响[J]. 中国针灸,2021,41(5):501-504.
- [13] 吴建丽, 祁美慧, 梁吉, 等. 电项针疗法治疗原发性失眠症临床观察[J]. 上海针灸杂志,2020,39(2):153-157.
- [14] 陈丽萍, 韩棉梅, 傅思媚. 电针联合重复经颅磁刺激治疗脑卒中后抑郁伴失眠的临床研究[J]. 广州医药,2021,52(2):6-10,27.
- [15] 何克林, 韩德雄, 马睿杰. 耳穴电针联合调神养心针法治疗原发性失眠临床研究[J]. 新中医,2020,52(14):120-123.
- [16] 许红. 电针干预围绝经期失眠的疗效与安全性随机对照研究[A]. 中国睡眠研究会(ChineseSleepResearchSociety). 中国睡眠研究会第十二届全国学术年会论文汇编[C]. 中国睡眠研究会(ChineseSleepResearchSociety): 中国睡眠研究会,2020:1.
- [17] 钟宾漠, 湛凯, 何惠萍. 浮针联合耳穴压豆治疗卒中后失眠临床观察[J]. 特别健康,2020,(10):75-76.
- [18] 朱正萍, 范刚启. 浮针联合柴胡龙骨牡蛎汤加减肝郁化火型原发性失眠疗效观察[J]. 上海针灸杂志,2020,39(3):274-279.
- [19] 褚晓彦, 朱艳艳, 陶善平, 等. 背俞穴揸针改善脾胃不和型失眠症患者的疗效[J]. 心理月刊,2022,17(5):33-35.
- [20] 吴瑞庭, 肖桂芳, 向彩霞, 等. 耳穴皮内针治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病患者失眠的疗效及对血清褪黑素、瘦素的影响[J]. 中医临床研究,2022,14(7):110-113.
- [21] 吴桂燕. 皮内针治疗失眠38例[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2020,33:8-9.
- [22] 路进宝. 星状神经节埋线为主治疗失眠症的临床疗效[J]. 甘肃医药,2022,41(8):730-731,738.
- [23] 李昕蓉, 侯璇, 叶钰娟, 等. 基于“疏肝调神”组方的埋线法与针刺治疗肝郁气滞型失眠疗效对照观察[J]. 中国针灸,2020,40(12):1277-1280,1285.
- [24] 林赟, 廖琼, 李娇. 五脏俞加膈俞刺络放血配合常规针刺治疗顽固性失眠的效果观察[J]. 中国医学创新,2022,19(24):6-10.
- [25] 何勇军. 解郁熄风汤联合穴位注射治疗不寐证患者的效果及对睡眠结构的影响[J]. 中外医学研究,2021,19(14):42-44.
- [26] 蒋轶男. 针刺配合艾灸涌泉穴治疗心肾不交型失眠70例[J]. 中国中医药科技,2020,27(5):829-830.
- [27] 郭健. 针刺联合艾灸引气归元穴组疗法在脑卒中后失眠患者中的应用效果[J]. 黑龙江医学,2021,45(3):240-241,244.
- [28] 于秀利. 针刺配合推拿治疗脾胃不和型失眠的临床效果观察[J]. 临床医药文献电子杂志,2020,7(14):59,115.
- [29] 陈程, 刘春涛. 针刺联合足少阳胆经推拿对气郁质失眠患者睡眠质量及血清IL-6、5-HT、DA水平的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志,2021,5(3):101-103.
- [30] 张野, 丛德毓, 汲广成, 等. 推拿结合运动头针对中风后痉挛患者的睡眠、抑郁、疼痛相关因素影响研究[J]. 吉林中医药,2022,42(5):599-602.
- [31] 章晓君, 蔡立皓, 戴佩佩. 针罐治疗老年心脾两虚型失眠的近期临床疗效观察[J]. 黑龙江医学,2022,46(1):29-31,34.
- [32] 董莉. 调脊通督针法联合刺络拔罐治疗颈性失眠(肝郁化火型)的临床研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学,2021.
- [33] 罗晓蕾, 苏虹, 张鹏翼, 等. 针刺联合中药疗法治疗失眠的Meta分析[J]. 中国民族民间医药,2021,20(3):60-65.
- [34] 陈金. 针药联合治疗中老年缺血性脑卒中后失眠临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育,2022,20(13):58-61.
- [35] 时增科, 张丽娜, 李万文. 针刺中镇六穴结合养心汤治疗心脾两虚型失眠症[J]. 浙江临床医学,2022,24(6):929-931.

淫羊藿苷治疗骨质疏松症的研究进展

朱元超¹ 秦浩添² 刘苏² 陈奕孝¹ 张耕¹ 廖帅² 翁鉴² 于斐² 曾晖^{1*}

(1. 遵义医科大学研究生院, 贵州 遵义, 563000; 2. 北京大学深圳医院骨关节科, 广东 深圳, 518036)

摘要: 骨质疏松症是以骨量减少、骨组织结构损害为特征的慢性疾病, 在中老年人群中(尤其在绝经后女性人群中)发病率较高。该病严重威胁患者身心健康, 给患者家庭带来沉重负担。临床治疗骨质疏松的西药因不良反应多和价格昂贵等影响了其应用。淫羊藿作为我国传统中药, 使用安全、容易获取, 被广泛应用于骨科疾病的治疗。前期研究证实, 淫羊藿的主要成分淫羊藿苷在治疗骨质疏松症中有良好应用前景, 其可通过上调成骨标志物碱性磷酸酶(ALP)、RUNX2、BMP-2等的表达促进成骨细胞、骨髓间充质干细胞(BMSCs)的增殖分化作用, 并实现骨再生及骨形成, 在这一过程中Wnt/ β -catenin、OPG/RANK/RANKL等信号通路发挥重要作用。基于此, 本文对淫羊藿苷治疗骨质疏松症的作用及可能机制作一综述。

关键词: 淫羊藿苷; 骨质疏松症; 成骨标志物; Wnt/ β -catenin 信号通路; OPG/RANK/RANKL 信号通路

中图分类号: R68 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-8011(2023)-04-0058-05

基金项目: 国家自然科学基金(82172432, 82102568, 82001319); 骨科生物材料国家地方联合工程研究中心(XMHT20190204007); 深圳市高水平医院建设专项经费资助; 高水平“登峰学科建设”(SZXK023); 深圳“医疗卫生三名工程”项目(SZSM201612092); 深圳市科技研发基金项目(Z2021N054, JCYJ20210324110214040); 广东省基础与应用基础研究基金(2021A1515012586); 白求恩·石药骨质疏松科研基金项目(G-X-2020-1107-21); 北京大学深圳医院科研启动金项目(KYQD2021099)。

作者简介: 朱元超(1995—), 男, 汉族, 籍贯: 贵州省安顺市, 硕士研究生在读, 医师, 研究方向: 骨关节疾病与骨愈合。

***通讯作者:** 曾晖, E-mail: zenghui@pkusz.com。

Research Progress of Icariin in the Treatment of Osteoporosis

ZHU Yuan-chao¹ QIN Hao-tian² LIU Su² CHEN Yi-xiao¹ ZHANG Geng¹ LIAO Shuai² WENG Jian²
YU Fei² ZENG Hui^{1*}

(1. Graduate school, Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou, 563000, China; 2. Department of Bone and Joint, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen Guangdong, 518036, China)

Abstract: Osteoporosis is a chronic disease characterized by bone loss and structural damage of bone tissue. It has a high incidence rate in middle-aged and elderly people, especially in postmenopausal women. The disease seriously threatens the physical and mental health of patients and brings heavy burden to their families. Because of its side effects and high price, the use of drugs for the treatment of osteoporosis has been affected. Epimedium, a traditional Chinese medicine, is safe to use and easy to obtain. It is widely used in the treatment of orthopedic diseases. Previous studies have confirmed that icariin, the main component of epimedium, has a good application prospect in the treatment of osteoporosis. It can promote the proliferation and differentiation of osteoblasts and BMSCs by up regulating the expression of osteogenic markers ALP, RUNX2, BMP-2, etc., and achieve bone regeneration and bone formation. In this process, Wnt/β-Catenin, OPG/RANK/RANKL and other signaling pathways play an important role. Based on this, this article reviews the effect and possible mechanism of icariin on osteoporosis.

Keyword: icariin; osteoporosis; osteogenic markers; Wnt/β-catenin signaling pathway; OPG/RANK/RANKL signaling pathway

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是以全身骨量降低、骨组织微观结构破坏、骨脆性增加为特点的代谢性骨病, 在中老年人群中较高的发病率。流行病学调查显示, 全球目前 OP 患者大约有 2 亿^[1]。吸烟史、骨折家族史、年龄 >65 岁、过低及过高的 BMI 是该病的主要致病因素。OP 早期缺乏特异性临床表现, 绝大多数患者因低能量创伤发生脆性骨折而引起重视, 随着 OP 病情加重, 发生脆性骨折的概率明显增加^[2]。临床上治疗 OP 常用双膦酸盐、甲状旁腺激素源性药物、地舒单抗以及激素替代等, 但这些药物因存在不良反应及治疗费用过高, 使得临床应用受限^[3-4]。寻找安全、高效的方式治疗 OP 迫在眉睫。中草药是我国传统药物, 其中部分药物因不良反应小、治疗效果确切、容易获得而使用广泛, 这为选择该类药物治疗骨科疾病带来了方便。

中药淫羊藿又名仙灵脾, 刚前, 最早记载可溯源到《神农本草经》, 该中药在多种疾病中广泛应用。淫羊藿苷 (icariin, ICA) 是淫羊藿的最主要成分, 是一种 8-异戊烯基黄酮醇苷类化合物, 分子式为 C₃₃H₄₀O₁₅, 相对分子质量为 676.67。ICA 在骨科领域如周围神经损伤修复、骨软骨缺损修复、炎症治疗、OP 治疗中受到越来越多的关注。既往研究证实, 淫羊藿苷能促进骨髓来源的间充质干细胞增殖及成骨分化、加速骨折愈合并促进新生骨产生, 因而成为骨科领域的研究热点, 受到越来越多关注^[5]。淫羊藿苷的具体作用机制逐渐被人们发现, 但有待于进一步研究阐述。本文对淫羊藿苷治疗 OP 的作用及可能机制作一综述。

1 淫羊藿苷对成骨标志物的影响

1.1 ICA 通过碱性磷酸酶对成骨的影响

碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 是一种成骨细胞分泌的结合蛋白, 在增殖期成骨细胞 (osteoblasts, OB) 膜上高

表达, 是成骨细胞早期分化和成熟的特异性标志物。傅淑平等^[6]研究证实, 淫羊藿苷在骨髓间充质干细胞 (Bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 向成骨细胞分化过程中能提高细胞内 ALP 的活性与表达。LIANG W 等^[7]研究发现, ICA 在通过 BMP-2/Smad4 信号通路上调 ALP 的同时, 进一步促进骨形成、抑制骨吸收, 对成骨作用明显。LI M 等^[8]也认为, ICA 可以通过 Wnt/β-catenin 信号通路促进成骨细胞增殖、增强 ALP 活性, 提高激素缺乏性骨质疏松大鼠的骨密度值。YANG J 等^[9]把 ICA 载入透明质酸/胶原水凝胶中, 发现该材料在动物体内能够通过提高 ALP 活性, 增加水凝胶局部的矿化结节产生, 从而促进骨软骨区域的缺损修复。SUN X 等^[10]使用含有 ICA 的生物靶向纳米载药颗粒给药治疗 OP 动物模型的实验中也观察到, 在从纳米颗粒中缓慢释放的 ICA 作用下, 动物体内 ALP 的表达升高, 促进了骨质疏松的治疗。SONG Y 等^[11]将 ICA 负载于钛合金植入物表面, 发现其能上调 ALP 活性从而加速骨再生。ALP 作为成骨的早期标志物, 在 ICA 的作用下活性升高, 并且其 mRNA 及蛋白表达上调, 从而说明 ALP 在 ICA 的作用下促进成骨细胞增殖、BMSCs 成骨分化方面效果显著。

1.2 ICA 通过 RUNX2 对成骨的影响

RUNX2 是 RUNT 转录因子家族中的一员, 可调控间充质干细胞分化为成骨细胞, 是重要的成骨标志物。目前的研究已知 ICA 可通过 BMP-2 与 RUNX2 相关途径增强成骨细胞增殖^[12], 其还可使 RUNX2 的表达水平明显提高, 在促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞增殖分化的同时提高间充质干细胞迁移能力^[13]。同时, 有研究证实, ICA 可抑制氧化应激反应, 从而促进成骨细胞增殖及逆转铁超载引起的 RUNX2 下调, 防治因铁超载引起的机体骨量减少^[14]。SUN J B 等^[15]发现, 淫

羊藿苷可以减弱过氧化氢对 MC3T3-E1 细胞的负性作用,并且可以通过 Wnt/ β -catenin 信号通路提高细胞中 RUNX2 蛋白的表达,促进细胞的成骨能力。在医用生物材料的应用及动物实验方面,CHOI S 等^[16]发现,将携载淫羊藿苷的纳米生物材料作用于 MC3T3 细胞中,在淫羊藿苷的持续作用下,细胞中 RUNX2 的表达上调,增强了 MC3T3 细胞的成骨能力。ZHAO R 等^[17]在探究 ICA 对骨质疏松大鼠成骨效果的实验中发现,淫羊藿苷可通过 ER/Akt/ β -catenin 信号通路上调 RUNX2 的表达,从而促进骨形成。从以上实验结果可以得出,ICA 能在细胞层面以及动物层面有效上调成骨标志物 RUNX2 的表达,增强成骨分化及骨形成的能力。

1.3 ICA 通过 BMP-2 对成骨的影响

骨形态发生蛋白(BMP)是 TGF- β 超家族中的一员,与骨形成密切相关。在 BMP 的众多亚型中,BMP-2,4,5,6,7,9 亚型已经被研究证实具有成骨活性,并可通过相关信号通路或细胞增殖分化调控成骨。其中 BMP-2 亚型被认为是具有最强成骨活性的,甚至可以诱导异位成骨。其中,Smad 蛋白可把 TGF- β 信号从细胞表面受体转导至细胞核。YANG Y 等^[18]发现淫羊藿苷可通过 TGF- β 1/Smads 通路增加 BMP-2 的表达,进而促进骨形成、抑制骨吸收。HUANG Z 等^[19]将淫羊藿苷作用于 BMSCs 中发现,淫羊藿苷可以通过增加骨髓间充质干细胞中 BMAL1-BMP2 信号转导从而上调 BMP-2 的表达,促进 BMSCs 的成骨分化。LI M 等^[20]构建了一种负载 ICA 的新型骨生物材料支架,发现该支架具有明显促成骨作用,这一现象是通过 BMP/Smad 信号通路完成的。当在仿生磷酸钙(BioCaP)骨替代物中负载 ICA 与 BMP 修复大鼠骨缺损时,BioCap + ICA + BMP-2 组的修复效果明显好于 ICA 与 BMP-2 的单独作用组^[21]。LIAN F 等^[22]研究发现,ICA 可上调 BMP-2 和 miR-21-5p 的表达水平,减弱钛颗粒对成骨分化和基质矿化抑制作用,有利于成骨。通过以上细胞和动物层面的研究分析,可以从侧面证实 ICA 在成骨分化、骨形成方面的有效作用,并且能够明确 ICA 可通过调控 BMP-2 的表达增强骨形成能力。

2 ICA 对分子信号通路的影响

随着分子生物学的发展,人们对疾病的认识及药物作用机制的了解更加深入,特别是 OP 领域。从信号通路角度阐述 OP 发生发展,可为临床治疗 OP 提供新靶点,Wnt/ β -catenin、OPG/RANK/RANKL 信号通路在其中起重要作用。

2.1 ICA 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路影响骨代谢

Nusse 等于 1982 年首次发现 Wnt 信号通路。Wnt/ β -catenin 信号通路与内环境稳态维持、器官发育、多系统疾病发生密切相关,与骨骼的生理病理状态联系紧密。该通路中的因子在进化过程中高度保守,截至目前,主要发现 4 条主要通路,包括经典 Wnt/ β -catenin 信号通路、平面细胞极性(PCP)通路、Wnt/ Ca^{2+} 信号通路,此外还有 Wnt5a 等非经

典 Wnt 信号通路。WANG Y 等^[23]发现,适宜浓度的 ICA 可通过 Wnt/ β -catenin 信号通路促进成骨细胞增殖。同时,ICA 也可通过 Wnt/ β -catenin 信号通路促进 MC3T3-E1 细胞的增殖分化^[24]。在 ICA 的作用下,骨髓间充质干细胞中 Wnt1 表达明显增加,成骨分化能力加强^[25]。ICA 也可通过增加 TAZ 的表达促进 BMSCs 成骨分化,Er α -Wnt/ β -catenin 信号通路参与其中^[26]。与熟知的正向调控作用相反,ICA 可通过 Wnt/ β -catenin/ER α 轴抑制硬化蛋白表达,促进 BMSCs 成骨^[27]。HU J 等^[28]发现,Wnt/ β -catenin 信号通路抑制剂 DKK1 可以抑制 ICA 对 DEC1(DEC1 过表达可以促进成骨活性)表达的促进作用。ICA 对脂肪组织也有作用,其可通过 Wnt/ β -catenin 信号通路促进人 BMSCs 的成骨分化并抑制脂肪生成^[29]。XIE Y 等^[30]把 ICA 添加入羟基磷灰石/藻酸盐为主体的多孔复合支架中,发现在骨修复过程中,该支架使 Wnt 通路相关基因上调,骨再生修复效果明显好于未加入 ICA 组。而且,SUN K 等^[31]发现,ICA 可以激活 Wnt 途径对骨组织起保护作用,尤其在预防铅过量引起的骨损伤方面。ZHANG X Y 等^[32]研究表明,ICA 通过 Wnt/ β -catenin 增加 BMP-2、骨钙素等相关成骨标志物的表达,加快患者骨折的愈合速度。以上研究表明,ICA 在骨形成、骨分化方面具有重要作用,并认为 ICA 可能通过 Wnt/ β -catenin 信号通路参与成骨过程。

2.2 ICA 通过 OPG/RANK/RANKL 信号通路调节骨代谢

骨保护素(OPG)最早是 Simonet 等在 1997 年发现命名的,又被称为破骨细胞抑制因子。OPG/RANK/RANKL 是调节骨代谢的经典通道之一,其中成骨细胞(osteoblast,OB)表面的 RANKL 与破骨细胞(osteoclast,OC)表面的 RANK 相结合,可促进破骨细胞分化成熟。而且 RANK 与 RANKL 相互结合的早期破骨细胞便已率先启动分化程序。OPG 正是通过与 RANK 竞争性结合 RANKL,减少破骨细胞产生。XIE L 等^[33]发现,使用不同浓度的 ICA 作用于 hFOB1.19,当 ICA 浓度为 30 mg/mL 时,细胞中 OPG mRNA 表达量最高;将 ICA 和 BMP-2 分别作用于兔下颌骨骨缺损模型中,在作用 8 周时发现二者的修复效果相当。HE J 等^[34]通过悬吊大鼠建立废用性骨量丢失的骨质疏松动物模型,发现淫羊藿苷可以恢复由微重力引起的 OPG/RANKL 等基因下调,延缓骨量丢失。QI S 等^[35]用 ICA 治疗糖尿病大鼠后发现,大鼠血清及骨组织中 OPG/RANKL 比值明显提升,说明 ICA 可能对糖尿病人群的骨形成起促进作用,减少其因疾病所致的骨丢失。SUN L J 等^[36]认为 50 ng/mL ICA 是促进人成骨细胞增殖分化的最佳作用浓度,而且这一现象是通过上调 OPG/RANKL 的表达来实现的。当用 600 mg/kg 的淫羊藿苷治疗双侧卵巢切除后的骨折大鼠时,研究人员发现淫羊藿苷可以通过 OPG/RANKL 信号通路促进骨质疏松大鼠的骨折愈合^[37]。也有学者利用 PharmMapper 预测 ICA 治疗骨质疏松症的潜在作用靶点,发现淫羊藿苷可以上调 RANKL/OPG 在骨质疏松大鼠模型中的表达^[38]。由此,本文认

为 ICA 可通过 OPG/RANK/RANKL 信号通路在细胞水平促进成骨分化,在动物水平增加骨形成、加速骨修复,进一步佐证了 ICA 在 OP 治疗领域所起到的有利作用。

3 小结与展望

OP 是骨科医生面临的棘手疾病,尽管目前治疗 OP 的方法较多,但效果有限。中草药是我国的瑰宝,ICA 作为治疗骨科疾病的药物使用有悠久的历史,其在 OP 治疗中的作用也得到了验证。在细胞层面,ICA 能促进成骨细胞、MC3T3-E1 细胞的增殖以及 BMSCs 的增殖、成骨分化;在动物层面,ICA 能促进骨形成、骨修复及骨愈合;这些过程中 Wnt/ β -catenin、OPG/RANK/RANKL 信号通路起到重要作用。目前 ICA 治疗 OP 的具体分子机制仍不明确,在分子生物学层面进一步研究 ICA 的药理作用,可为 ICA 在临床应用中奠定坚实的基础,进而将有助于临床更好地治疗 OP,从而造福患者。

参考文献

[1]NOH J Y, YANG Y, JUNG H. Molecular Mechanisms and Emerging Therapeutics for Osteoporosis[J]. *Int J Mol Sci*,2020,21(20):7623.
[2]ASPRAY T J, HILL T R. Osteoporosis and the Ageing Skeleton[J]. *Subcell Biochem*,2019,91:453-476.
[3]ZHAO X L, FENG Y X, PENG Y. Prevention and Treatment of Osteoporosis with Chinese Herbal Medicines[J]. *Chinese Herbal Medicines*, 2012,4(4):265-270.
[4]严红梅,张振海,孙娥,等. 中药治疗骨质疏松症的研究进展[J]. *中草药*,2014,45(8):1174-1178.
[5]裴利宽,郭宝林. 近10年淫羊藿药材及饮片研究进展[J]. *中国中药杂志*,2007(6):466-471.
[6]傅淑平,杨丽,洪浩,等. 淫羊藿苷促SD大鼠骨髓间充质干细胞骨向分化作用的实验研究[J]. *中国中西医结合杂志*,2015,35(7):839-846.
[7]LIANG W, LIN M, LI X, et al. Icaritin promotes bone formation via the BMP-2/Smad4 signal transduction pathway in the hFOB 1.19 human osteoblastic cell line[J]. *Int J Mol Med*,2012,30(4):889-895.
[8]LI M, ZHANG N D, WANG Y, et al. Coordinate regulatory osteogenesis effects of icaritin, timosaponin B II and ferulic acid from traditional Chinese medicine formulas on UMR-106 osteoblastic cells and osteoblasts in neonatal rat calvaria cultures[J]. *J Ethnopharmacol*,2016,185:120-131.
[9]YANG J, LIU Y, HE L, et al. Icaritin conjugated hyaluronic acid/collagen hydrogel for osteochondral interface restoration[J]. *Acta Biomater*, 2018,74:156-167.
[10]SUN X, WEI J, LYU J, et al. Bone-targeting drug delivery system of biomimetic-binding liposomes loaded with icaritin enhances the treatment for osteoporosis[J]. *J Nanobiotechnology*,2019,17(1):10.
[11]SONG Y, MA A, NING J, et al. Loading icaritin on titanium surfaces by phase-transited lysozyme priming and layer-by-layer self-assembly of hyaluronic acid/chitosan to improve surface osteogenesis ability[J]. *Int J Nanomedicine*,2018,13:6751-6767.
[12]HUANG X, WANG X, ZHANG Y, et al. Absorption and utilisation of epimedin C and icaritin from Epimedium herba, and the regulatory mechanism via the BMP2/ Runx2 signalling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*.

2019,118:109345.
[13]YUE J, YU H, LIU P, et al. Preliminary study of icaritin indicating prevention of steroid-induced osteonecrosis of femoral head by regulating abnormal expression of miRNA-335 and protecting the functions of bone microvascular endothelial cells in rats[J]. *Gene*,2021,766:145128.
[14]JING X, DU T, CHEN K, et al. Icaritin protects against iron overload-induced bone loss via suppressing oxidative stress[J]. *J Cell Physiol*, 2019,234(7):10123-10137.
[15]SUN J B, WANG Z, AN W J. Protection of Icaritin Against Hydrogen Peroxide-Induced MC3T3-E1 Cell Oxidative Damage[J]. *Orthop Surg*, 2021,13(2):632-640.
[16]CHOI S, NOH S H, LIM C O, et al. Icaritin-Functionalized Nanodiamonds to Enhance Osteogenic Capacity In Vitro[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2020,10(10):2071.
[17]ZHAO R, BU W, CHEN Y. Icaritin Treatment Enhanced the Skeletal Response to Exercise in Estrogen-Deficient Rats[J]. *Int J Environ Res Public Health*,2019,16(19):3779.
[18]YANG Y, NIAN H, TANG X, et al. Effects of the combined Herba Epimedium and Fructus Ligustri Lucidi on bone turnover and TGF- β 1/Smads pathway in GIOP rats[J]. *JOURNAL OF ETHNOPHARMACOLOGY*, 2017,201:91-99.
[19]HUANG Z, WEI H, WANG X, et al. Icaritin promotes osteogenic differentiation of BMSCs by upregulating BMAL1 expression via BMP signaling[J]. *Mol Med Rep*,2020,21(3):1590-1596.
[20]LI M, ZHANG C, MAO Y, et al. A Cell-Engineered Small Intestinal Submucosa-Based Bone Mimetic Construct for Bone Regeneration[J]. *Tissue Eng Part A*,2018,24(13-14):1099-1111.
[21]ZHANG X, LIN X, LIU T, et al. Osteogenic Enhancement Between Icaritin and Bone Morphogenetic Protein 2: A Potential Osteogenic Compound for Bone Tissue Engineering[J]. *Front Pharmacol*,2019,10:201.
[22]LIAN F, ZHAO C, QU J, et al. Icaritin attenuates titanium particle-induced inhibition of osteogenic differentiation and matrix mineralization via miR-21-5p[J]. *Cell Biol Int*,2018,42(8):931-939.
[23]WANG Y, WANG R, ZHANG F. Icaritin promotes the proliferation and differentiation of osteoblasts from the rat mandible by the Wnt/ β -catenin signalling pathway[J]. *Mol Med Rep*,2018,18(3):3445-3450.
[24]LIU Y, HUANG L, HAO B, et al. Use of an Osteoblast Overload Damage Model to Probe the Effect of Icaritin on the Proliferation, Differentiation and Mineralization of MC3T3-E1 Cells through the Wnt/ β -Catenin Signalling Pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*,2017,41(4):1605-1615.
[25]BREATHWAITE E, WEAVER J, ODANGA J, et al. 3D Bioprinted Osteogenic Tissue Models for In Vitro Drug Screening[J]. *Molecules*, 2020,25(15):3442.
[26]WEI Q, HE M, CHEN M, et al. Icaritin stimulates osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal stem cells by increasing TAZ expression[J]. *Biomed Pharmacother*,2017,91:581-589.
[27]WEI Q, WANG B, HU H, et al. Icaritin promotes the osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells via the regulation of sclerostin expression[J]. *Int J Mol Med*,2020,45(3):816-824.
[28]HU J, MAO Z, HE S, et al. Icaritin protects against glucocorticoid

induced osteoporosis, increases the expression of the bone enhancer DEC1 and modulates the PI3K/Akt/GSK3 β / β -catenin integrated signaling pathway[J]. Biochem Pharmacol,2017,136:109-121.

[29]XU Y, JIANG Y, JIA B, et al. Icarin stimulates osteogenesis and suppresses adipogenesis of human bone mesenchymal stem cells via miR-23a-mediated activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Phytomedicine,2021,85:153485.

[30]XIE Y, SUN W, YAN F, et al. Icarin-loaded porous scaffolds for bone regeneration through the regulation of the coupling process of osteogenesis and osteoclastic activity[J]. Int J Nanomedicine,2019,14:6019-6033.

[31]SUN K, MEI W, MO S, et al. Lead exposure inhibits osteoblastic differentiation and inactivates the canonical Wnt signal and recovery by icaritin in MC3T3-E1 subclone 14 cells[J]. Chem Biol Interact, 2019,303:7-13.

[32]ZHANG X Y, CHEN Y P, ZHANG C, et al. Icarin Accelerates Fracture Healing via Activation of the WNT1/ β -catenin Osteogenic Signaling Pathway[J]. Curr Pharm Biotechnol,2020,21(15):1645-1653.

[33]XIE L, LIU N, XIAO Y, et al. In Vitro and In Vivo Osteogenesis Induced

by Icarin and Bone Morphogenetic Protein-2: A Dynamic Observation[J]. Front Pharmacol,2020,11:1058.

[34]HE J, FENG X, WANG J, et al. Icarin prevents bone loss by inhibiting bone resorption and stabilizing bone biological apatite in a hindlimb suspension rodent model[J]. ACTA PHARMACOLOGICA SINICA,2018,39(11):1760-1767.

[35]QI S, HE J, ZHENG H, et al. Icarin Prevents Diabetes-Induced Bone Loss in Rats by Reducing Blood Glucose and Suppressing Bone Turnover[J]. Molecules (Basel, Switzerland),2019,24(10):1871.

[36]SUN L J, LI C, WEN X H, et al. Icarin Stimulates hFOB 1.19 Osteoblast Proliferation and Differentiation via OPG/RANKL Mediated by the Estrogen Receptor[J]. Curr Pharm Biotechnol,2021,22(1):168-175.

[37]ZHANG Y, HAN B, WEI Y, et al. Icarin Promotes Fracture Healing in Ovariectomized Rats[J]. Med Sci Monit,2020,26:e924554.

[38]LONG Z, WU J, XIANG W, et al. Exploring the Mechanism of Icarin in Osteoporosis Based on a Network Pharmacology Strategy[J]. Med Sci Monit, 2020,26:e924699.

基于温阳补气摄血理论探讨参附注射液 防治出血性疾病的研究进展

高远

(上海市松江区方塔中医医院药剂科, 上海, 201600)

摘要:在现代医学临床中, 出血性疾病的发生多集中在心、脑、肺、胃肠等器官, 其诊疗在保守治疗阶段以出血后的止血凝血和防治性的抗凝抗栓为主, 都是基于单一脏器的对症性治疗, 而传统中医药针对出血性疾病的诊疗概念则更加强调整体和多样性, 其治疗不单纯于止血, 更多是从无形之气到有形之血, 而补气调摄之法则是主要的治疗准则。本文基于参附注射液的温阳补气之性和此药在临床广泛便捷的运用, 综述参附注射液在出血性疾病方面的诊疗进展, 以期在未来中西医结合的诊疗中, 更多地将中医药的气血同治、双向调节的治疗理念运用至临床。

关键词: 参附注射液; 凝血因子; 抗血栓; 温阳补气法; 综述

中图分类号: R9 文献标识码: A 文章编号: 1009-8011(2023)-04-0062-04

Research Progress in the Prevention and Treatment of Bleeding Disorders with Shenfu Injection Based on the Theory of Warming Yang and Tonifying Qi and Regulating Blood

GAO Yuan

(Department of Pharmacy, Fangta Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 201600, China)

Abstract: In modern medicine, the occurrence of hemorrhagic diseases is mostly concentrated in the heart, brain, lung, gastrointestinal organs, etc. The treatment of these diseases is mainly based on hemostasis and coagulation after bleeding and anticoagulation and antithrombosis, which are all symptomatic treatments based on a single organ. Based on the warming properties of Shenfu injection and the widespread and convenient use of this medicine in clinical practice, the therapeutic progress of Shenfu injection in the treatment of bleeding disorders is reviewed, with a view to applying the therapeutic concepts of Qi and Blood together and two-way regulation in Chinese and Western medicine in the future.

Keywords: Shenfu injection; coagulation factor; anti-thrombotic; warming the Yang and tonifying the Qi; review