

# 植物雌激素类中药延缓关节软骨细胞退变的研究进展

刘启明<sup>1</sup>, 罗统富<sup>1</sup>, 董黎强<sup>2</sup>, 胡炯<sup>2</sup>

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053;

2. 浙江中医药大学附属第二医院, 浙江 杭州 310005)

**摘要** 骨关节炎是骨科常见疾病,其临床治疗方法大多只能缓解症状,不能阻止疾病的进展,目前尚未发现治疗或阻止该病进展的特效方法和药物。软骨细胞的增殖和凋亡与骨关节炎的形成和发展变化关系最为密切,因此延缓关节软骨细胞的退变对于防治骨关节炎尤其重要。部分含有植物雌激素的中药能够促进软骨细胞的增殖及其表型的稳定,延缓骨关节炎的发生。本文对植物雌激素类中药延缓关节软骨细胞退变的研究进展进行了综述。

**关键词** 骨关节炎;植物雌激素类;软骨细胞;中草药;综述

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是由于关节退化,造成关节软骨被破坏的慢性关节疾病<sup>[1]</sup>。该病以膝关节多发,尤以中老年人发病最多,其病因病机尚未完全清楚<sup>[2]</sup>。研究表明软骨细胞的增殖和凋亡与 OA 的形成和发展变化关系最为密切,因此延缓关节软骨细胞的退变对于防治 OA 尤其重要<sup>[3]</sup>。有研究证实植物雌激素类中药能够促进软骨细胞的增殖及其表型的稳定,从而延缓骨关节炎的发生<sup>[4]</sup>。现就植物雌激素类中药延缓关节软骨细胞退变的研究进展进行综述。

## 1 植物雌激素的概述

植物雌激素为来源于植物的一类近似雌激素化学构成和效应的成分,广泛分布于豆科植物中,也存在于桑科、蔷薇科及鸛尾科等植物中<sup>[5]</sup>。根据其化学结构,植物雌激素主要分为黄酮类、香豆素类、二苯乙烯类和木脂素类 4 大类<sup>[6-7]</sup>。多种植物激素同时存在一种中药中,能够结合雌激素受体,发挥雌激素样效应。近年来国内外已有相关研究报道证实,雌激素通过调控基质金属蛋白酶<sup>[8]</sup>、胰岛素生长因子-1<sup>[9-10]</sup>、转化生长因子- $\beta$ <sup>[11]</sup>(transforming growth factor $\beta$ - $\beta$ , TGF- $\beta$ )、II型胶原蛋白<sup>[12]</sup>、活性氧<sup>[13]</sup>等而影响软骨细胞增殖和分化<sup>[14]</sup>,加大软骨基质的生成和对相关炎症因子的抑制,从而起到保护软骨的作用。

## 2 富含植物雌激素的中药对软骨细胞退变的影响

### 2.1 人参 人参为治疗虚劳内伤的第一要药,用于

治疗一切气血津液不足之证。研究证实人参皂苷 Rg1 为人参最主要的生理活性成分,其药理效应较宽泛<sup>[15-18]</sup>。Chan 等<sup>[19]</sup>研究发现,人参皂苷 Rg1 具有类雌激素效应。人参皂苷 Rg1 可以明显抑制软骨细胞的凋亡,同时促进细胞外基质的生成<sup>[20]</sup>。此外,人参皂苷 Rg1、Rb1 具有促使软骨细胞再生和降低其凋亡的作用,从而可以延缓关节软骨细胞的退变<sup>[21]</sup>。

**2.2 淫羊藿** 淫羊藿具有温肾壮阳、强筋骨的功效,常用于治疗筋骨萎软、风湿痹痛、筋骨拘挛、四肢麻木等。淫羊藿苷存在于淫羊藿中,能够与骨组织中的雌激素受体结合,具有雌激素活性<sup>[22]</sup>。郭筵等<sup>[23]</sup>通过软骨细胞体外培养发现,淫羊藿苷能促进软骨组织表型的维持和构建,增加细胞外基质的生成。淫羊藿苷通过胶原膜输出刺激软骨细胞的增殖及组建软骨组织,同时加强对细胞代谢的调节,促成细胞外基质的分泌<sup>[24]</sup>。

**2.3 骨碎补** 骨碎补具有补肝肾、强筋骨的功效,临床多与牛膝、补骨脂等配伍使用。杨利娟等<sup>[25]</sup>研究发现,骨碎补的主要成分柚皮苷具备诱导雌激素反应元件报告基因转入激活的能力,发挥其植物雌激素作用。骨碎补能够延缓由于应力不平衡导致的软骨退变,同时刺激软骨细胞的再生,促进 OA 的恢复<sup>[26]</sup>;还能抑制肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和 Caspase-3 的水平,保护软骨细胞,进而延缓 OA 的发展<sup>[27]</sup>。

**2.4 牛膝** 《本经逢原》中记载:“丹溪言牛膝能引诸药下行,筋骨痛风在下者宜加用之。”《神农本草经》曰:“牛膝主寒湿痿痹,四肢拘挛,膝痛不可屈伸。”临床上牛膝分为川牛膝和怀牛膝,怀牛膝偏于补

益肝肾,而川牛膝更擅长活血。二者均能作为引经之药,使药物针对性作用于膝关节部位,为治骨痹的常用药。牛膝提取物中主要活性成分为杯苋甾酮、蜕皮甾酮、牛膝甾酮及牛膝肽多糖等。刘兆平等<sup>[28]</sup>用川牛膝提取物对雌性断乳小鼠进行灌胃,然后通过环境雌激素体外筛检方法检测雌激素样活性,结果显示小鼠子宫质量和细胞群体倍增时间具有相关性;发现川牛膝提取物可明显促进人类乳腺癌 MCF-7 细胞增殖,说明川牛膝提取物能够通过受体介导机制发挥雌激素样作用。怀牛膝能够增加 OA 中超氧化物歧化酶的活性,通过其生成的一氧化氮减少胶原和软骨细胞蛋白多糖的合成,恢复关节正常功能机制<sup>[29]</sup>。

**2.5 补骨脂** 补骨脂功擅补火壮阳、强腰健膝。李璘等<sup>[30]</sup>研究证实,补骨脂具有雌激素样作用,同时也影响了体内雄激素的水平;可能通过提高下丘脑-垂体-性腺轴的敏感性,从而影响血清中雌性激素和雄性激素,具有双向调节作用。补骨脂粉能有效降低去卵巢大鼠的肛温,增加子宫系数,升高血清雌二醇水平,表明补骨脂对去卵巢大鼠有雌激素样作用<sup>[31]</sup>。郑臣校等<sup>[32]</sup>通过补骨脂多糖局部填充软骨缺损的实验发现,补骨脂多糖不仅能够刺激损伤组织释放生长因子而修复软骨缺损,还能防止具有抑制软骨修复的细胞因子进入,同时还能促进骨髓间充质干细胞向软骨细胞分化,多途径修复软骨损伤。补骨脂中含有补骨脂素、异补骨脂素两种雌激素样作用成分,可以刺激相应的靶腺轴,发挥调节软骨细胞代谢的效能<sup>[33]</sup>。

**2.6 丹参** 丹参具有活血化瘀、通经止痛的作用,常用于治疗胸痹心痛、脘腹胁痛、热痹疼痛等。脂溶性丹参主要成分由丹参酮 I、II A、II B、V、VI,异丹参酮和隐丹参酮组成;水溶性丹参主要成分为丹参素、丹参酚酸 B、丹参酸 C、儿茶醛 A、儿茶醛 B 等<sup>[34]</sup>。幼龄雌鼠服用丹参酮后其子宫质量明显增加,而成年雌鼠服用丹参酮后阴道细胞学检查呈现动情期变化<sup>[35]</sup>。丹参酮的雌激素样活性能够通过卵巢予以表达<sup>[36]</sup>。丹参能够调节软骨细胞代谢,减少炎症因子的生成和释放,减缓软骨细胞的降解进程<sup>[37]</sup>;能刺激软骨细胞合成蛋白多糖,调节软骨细胞的代谢并加大其增殖率,对抗双氧水、肿瘤坏死因子等抑制软骨细胞的活性<sup>[38-39]</sup>。

**2.7 鹿茸** 鹿茸为血肉有情之品,功擅补肝肾、益精血而健骨强筋。《本草纲目》曰:“鹿茸生髓补髓,养

血益阳,强健筋骨。”鹿茸是一味具有温和雌激素作用的中药<sup>[40]</sup>。麋鹿茸提取液可以显著提高子宫、卵巢的质量,并能缩短其生殖系统发育时间,表现出雌激素样活性<sup>[41]</sup>。鹿茸通过作用于 Smad2/3 信号通路而影响软骨细胞的增殖及分化,修复关节炎软骨组织<sup>[42]</sup>。鹿茸多肽能够抑制 p16、pR、CyclinDd 生成,刺激 E2F、CDK4、端粒酶的产生,延缓软骨细胞的凋亡<sup>[43-44]</sup>。牛维等<sup>[45]</sup>研究发现,鹿茸能增加 TGF- $\beta$ R I mRNA、TGF- $\beta$ R II mRNA 的表达,刺激软骨细胞膜上 TGF- $\beta$  I 型、II 型受体增多并与之结合,增加 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路的转导水平,修复关节软骨损伤组织。

**2.8 菟丝子** 菟丝子归肝、肾、脾经,具有滋补肝肾、添精益髓的功效。菟丝子种子提取物能促进人类乳腺癌 MCF-7 细胞分化,具有类似雌激素样作用<sup>[46]</sup>。胡晓梅等<sup>[47]</sup>研究发现,菟丝子总多糖凝胶通过促进 II 型胶原的生成来修复软骨组织的缺损。

**2.9 大豆黄卷** 大豆黄卷最早记载于《神农本草经》,该书中记载:“使生之曰黄,黄而卷,曲直之木性备矣。木为肝藏,筋膜之气也。大筋聚于膝,膝属溪谷之府也。故主湿痹筋挛,膝痛不可屈伸。直,象形从治法也。”大豆黄卷主治膝处筋挛痹痛,为其取象比类之用。《方剂大全》曰:“大豆黄卷(炒熟,捣末)1 升,酥半两,上为末,功能主治诸风湿痹,筋挛膝痛,胃中积热,口疮烦闷,大便秘涩。”根据相关药理研究表明,大豆黄卷以异黄酮类和氨基酸类为其有效成分<sup>[48]</sup>。大豆异黄酮是一种天然的植物类雌激素,结构类似内源性雌二醇,能结合雌激素受体,产生雌激素样效应<sup>[49]</sup>。研究发现大豆异黄酮能够促进关节软骨细胞增殖和 TGF- $\beta$ 1mRNA 的表达,保护关节软骨<sup>[50]</sup>。

### 3 小 结

OA 属中医学“骨痹”的范畴。中医学认为其病因病机为邪实(风寒湿邪)正虚(肝肾亏虚);该病虽累及筋骨,但其本为肝肾不足。临床上治疗该病时多选用补益肝肾、祛风活血通络之药,如人参、淫羊藿、补骨脂、鹿茸、菟丝子等。现代药理研究发现,临床上常用的治疗关节痹痛的中药均含有不同种类的植物类雌激素成分。中药雌激素为天然植物中所含成分,其安全性是否好于化学合成的雌激素,目前对于此方面的研究甚少,此外对植物类雌激素的作用机制研究还不够深入和系统,这将成为今后研究的重点。

#### 4 参考文献

- [1] ANDRIACCHI TP, FAVRE J, ERHARTHLEDIK JC, et al. A systems view of risk factors for knee osteoarthritis reveals insights into the pathogenesis of the disease [J]. *Ann Biomed Eng*, 2015, 43(2): 376 – 387.
- [2] HEIJINK A, GOMOLL AH, MADRY H, et al. Biomechanical considerations in the pathogenesis of osteoarthritis of the knee [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2012, 20(3): 423 – 435.
- [3] THOMAS CM, FULLER CJ, WHITTLES CE, et al. Chondrocyte death by apoptosis is associated with the initiation and severity of articular cartilage degradation [J]. *Int J Rheum Dis*, 2011, 14(2): 191 – 198.
- [4] 郭小明, 白人骁, 邢国胜. 植物雌激素类中药在以软骨细胞为种子细胞的组织工程软骨中的应用前景 [J]. *四川中医*, 2014, 32(4): 189 – 190.
- [5] 朱迪娜, 王磊, 王思彤, 等. 植物雌激素的研究进展 [J]. *中草药*, 2012, 43(7): 1422 – 1429.
- [6] CASSID A, HANLEY B, LAMUELA – RAVENTOS RM. Isoflavones, lignans and stilbenes – origins, metabolism and potential importance to human health [J]. *J Sci Food Agric*, 2000, 80(7): 1044 – 1062.
- [7] STRAUSS L, SANTTI R, SAARINEN N, et al. Dietary phytoestrogens and their role in hormonally dependent disease [J]. *Toxicol Lett*, 1998, 102 – 103(102/103): 349 – 354.
- [8] RICHELLE P, DUMONTIER MF, FRANÇOIS M, et al. Dual effects of 17 $\beta$  – oestradiol on interleukin 1 $\beta$  – induced proteoglycan degradation in chondrocytes [J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(2): 191 – 199.
- [9] 王健, 陶海荣. 雌激素及相关化合物干预骨关节炎作用机制: 关节保护与软骨细胞的修复 [J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(33): 5372 – 5376.
- [10] KATO M, TAKAISHI H, YODA M, et al. GRIPI enhances estrogen receptor  $\alpha$  – dependent extracellular matrix gene expression in chondrogenic cells [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(7): 934 – 941.
- [11] ZENG L, UCHIMURA T, FOOTE A, et al. IGF – II inhibits promotes cartilage integrity in experimental osteoarthritis and II – 1 $\beta$  – induced catabolic activity in chondrocytes [J]. *Osteoarthritis & Cartilage*, 2015, 23(2): A297 – A298.
- [12] YANG X, CHEN L, XU X, et al. TGF –  $\beta$ /Smad3 signals repress chondrocyte hypertrophic differentiation and are required for maintaining articular cartilage [J]. *J Cell Biol*, 2001, 153(1): 35 – 46.
- [13] YU SM, KIM SJ. Production of reactive Oxygen species by withaferin A causes loss of type collagen expression and COX – 2 expression through the PI3K/Akt, p38, and JNK pathways in rabbit articular chondrocytes [J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(18): 2822 – 2834.
- [14] GI IM, KIM DY, SHIN JH, et al. Repair of cartilage defect in the rabbit with cultured mesenchymal stem cells from bone marrow [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2001, 83(2): 289 – 294.
- [15] 安明, 赵国君, 韦新成. 人参皂苷 Rg1 保护心血管和中枢神经系统的药理活性研究进展 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2012, 28(1): 75 – 77.
- [16] 李文娜, 肖苑, 黄燮南. 人参皂苷 Rg1 非心血管和神经系统药理活性研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2012, 28(6): 751 – 754.
- [17] 黄海英. 人参皂苷 Rg1 药理作用研究进展 [J]. *实用中医药杂志*, 2012, 28(7): 608 – 609.
- [18] 谢曠. 人参皂苷 Rg1 抗炎、镇痛作用及其作用机制 [J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(19): 1592 – 1597.
- [19] CHAN RY, CHEN WF, DONG A, et al. Estrogen – like activity of ginsenoside Rg1 derived from *Panax notoginseng* [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(8): 3691 – 3695.
- [20] 吴东迎, 惠宇坚, 左强, 等. 人参皂苷 Rg1 对大鼠关节软骨细胞凋亡的拮抗作用 [J]. *江苏医药*, 2013, 39(9): 996 – 998.
- [21] 吕振超, 郭艳幸, 曹向阳, 等. 人参皂苷 Rg1、Rb1 对体外培养膝软骨细胞凋亡的影响 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2010, 5(1): 32 – 34.
- [22] 朱瑞清, 李志忠, 周建, 等. 淫羊藿苷及其拟代谢物的雌激素样作用研究 [J]. *中医药学报*, 2012, 40(3): 15 – 20.
- [23] 郭筵, 吴瑕, 张璇, 等. 淫羊藿苷影响软骨细胞基质分泌和基因表达的体内研究 [J]. *中药药理与临床*, 2012, 28(2): 42 – 44.
- [24] 张璇, 肖玉梅, 王茹, 等. 淫羊藿苷对胶原支架中软骨细胞生长及胞外基质分泌的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2010, 26(6): 25 – 27.
- [25] 杨利娟, 黄君梅, 王飞. 何首乌、骨碎补和淫羊藿的植物雌激素作用研究 [J]. *中药与临床*, 2012, 3(3): 37 – 40.
- [26] 赵湘洪, 陈宝兴, 丁继华. 骨碎补对实验性骨性关节炎的治疗作用 [J]. *中国中药杂志*, 1987, 12(10): 44.
- [27] 金连峰. 单味中药骨碎补对兔膝关节炎软骨细胞凋亡作用的实验研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(7): 1699 – 1703.
- [28] 刘兆平, 卢承前, 陈君石. 子宫实验和 E – SCREEN 实验在检测雌激素活性中的相关性 [J]. *卫生研究*, 2004, 33(4): 458 – 460.
- [29] 柯晖, 黄宗. 怀牛膝对 OA 模型兔膝关节液中的一氧化氮合酶与超氧化物歧化酶活性的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2014, 25(12): 2889 – 2890.

- [30] 李璘,邱蓉丽,乐巍,等. 补骨脂雌激素样作用实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2012,14(4):57-58.
- [31] 韦妍妍,张紫佳,徐颖,等. 补骨脂对去卵巢大鼠雌激素样作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(13):158-161.
- [32] 郑臣校,李绪松,苏培基,等. 补骨脂多糖局部填充修复家兔关节软骨全层缺损的实验研究[J]. 中华关节外科杂志:电子版,2011,5(2):201-207.
- [33] 张永祥. 中药药理学新论[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:510-571.
- [34] 张晓,张国庆,顾伯林,等. 丹参及其有效成分对骨代谢影响的实验研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2015,21(1):112-116.
- [35] KATO S, ENDOH H, MASUHIRO Y, et al. Activation of the estrogen receptor through phosphorylation by mitogen activated protein kinase[J]. Science, 1995, 270(5241):1491-1494.
- [36] 高玉桂,王灵芝,唐冀雪. 丹参酮的性激素样活性[J]. 中国医学科学院学报,1980,2(3):189-192.
- [37] 王秀华,苏姿兵,田万斌. 丹参注射液对兔骨关节炎软骨的影响[J]. 辽宁中医杂志,2003,30(10):860-861.
- [38] 程义权,郭振河,杨家辉,等. 丹参对体外关节软骨细胞抗过氧化氢损伤实验研究[J]. 重庆医学,2008,37(10):1030-1032.
- [39] 刘少杰,杨小红,崔树良,等. 丹酚酸 B 促进人软骨细胞生长并上调  $\beta$ -连环蛋白和类细胞介素-1 的表达[J]. 中山大学学报(自然科学版),2013,52(4):110-115.
- [40] 傅雷,彭岩,徐红,等. 鹿茸对去卵巢小鼠子宫生长的影响[J]. 大连医科大学学报,2007,29(1):30-32.
- [41] 杨若明,张经华,周素红,等. 麋鹿茸中的性激素对大鼠和小鼠生殖系统的影响[J]. 解剖学报,2001,32(2):180-181.
- [42] 牛维,孙志涛,曹学伟,等. 单味药鹿茸调控大鼠骨关节炎软骨组织 Smad2、3 表达的研究[J]. 中国中西医结合杂志,2014,34(2):209-213.
- [43] 林建华,陈晓东,邓凌霄,等. 大鼠软骨细胞复制性老化的体外观察[J]. 中国修复重建外科杂志,2007,21(11):1228-1232.
- [44] 陈晓东,林建华. 鹿茸多肽抗鼠软骨细胞老化的机制初探[J]. 中国骨伤,2008,21(8):617-620.
- [45] 牛维,孙志涛,林定坤,等. 鹿茸归经与早期骨关节炎软骨靶器官 TGF- $\beta$  受体的相关性研究[J]. 中华中医药杂志,2014,29(11):3626-3629.
- [46] UMEHARA K, NEMOTO K, OHKUBO T, et al. Isolation of a new 15-membered macrocyclic glycolipid lactone, Cuscutic Resinoid a from the seeds of Cuscuta chinensis: a stimulator of breast cancer cell proliferation [J]. Planta Med, 2004, 70(4):299-304.
- [47] 胡晓梅,王俊锋,杨松涛,等. 菟丝子总多糖对家兔全层关节软骨缺损 II 型胶原表达的影响[J]. 实用医院临床杂志,2011,8(1):23-25.
- [48] 陈杨,倪健,豆浩然,等. 大豆黄卷总黄酮测定方法及水提取动力学模型的建立[J]. 中华中医药学刊,2014,32(12):2904-2906.
- [49] 张胜利,王全平. 雌激素在 I 型原发性骨质疏松症发病机制中作用的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,1999,5(1):86-88.
- [50] 任海龙. 大豆异黄酮对去势大鼠关节软骨影响的实验研究[D]. 天津:天津医科大学,2007.

(2017-02-08 收稿 2017-03-21 修回)

(上接第 26 页)

- [37] GOLDRING SR, GOLDRING MB. Changes in the osteochondral unit during osteoarthritis: structure, function and cartilage - bone crosstalk [J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(11):632-644.
- [38] ŁUCZKIEWICZ P, DASZKIEWICZ K, CHR?? CIELEWSKI J, et al. The influence of articular cartilage thickness reduction on meniscus biomechanics [J]. Plos One, 2016, 11(12):e0167733.
- [39] FELLOWS CR, MATTA C, MOBASHERI A. Applying proteomics to study crosstalk at the cartilage - subchondral bone interface in osteoarthritis: current status and future directions[J]. EBio Medicine, 2016, 11:2-4.
- [40] SONG K, LI W, WANG H, et al. Development and fabrication of a two-layer tissue engineered osteochondral composite using hybrid hydrogel - cancellous bone scaffolds in a spinner flask[J]. Biomed Mater, 2016, 11(6):065002.
- [41] DENG T, LV J, PANG J, et al. Construction of tissue - engineered osteochondral composites and repair of large joint defects in rabbit [J]. J Tissue Eng Regen Med, 2014, 8(7):546-556.
- [42] SHIMOMURA K, MORIGUCHI Y, MURAWSKI CD, et al. Osteochondral tissue engineering with biphasic scaffold: current strategies and techniques [J]. Tissue Eng Part B Rev, 2014, 20(5):468-476.
- [43] SOSIO C, GIANCAMILLO AD, DEPONTI D, et al. A tissue engineered osteochondral composite for cartilage repair: an in vivo study [J]. Osteoarthritis & Cartilage, 2014, 22(S):S149-S150.

(2017-02-13 收稿 2017-03-16 修回)