

中图分类号: R965; R285 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)10-0056-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.10.012



巴戟天提取物通过抑制 NF- κ B / NLRP3 信号通路 改善大鼠骨质疏松的作用及机制*

邓祖跃^{1,2}, 李志豪², 黄逸伦³, 陈书恺³, 蒋霞¹, 任艳云⁴

(1. 浙江省食品药品检验研究院·国家药品监督管理局中成药质量评价重点实验室·浙江省生物医药接触材料重点实验室, 浙江 杭州 310052; 2. 浙江工业大学药学院, 浙江 杭州 310014; 3. 温州医科大学第二临床医学院, 浙江 温州 325035; 4. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇三医院, 浙江 杭州 310007)

摘要:目的 探讨巴戟天提取物改善骨质疏松的作用及其机制。方法 通过双侧卵巢摘除术复制骨质疏松大鼠模型。将建模成功的50只雌性SD大鼠按随机数字表法分为模型组(等体积生理盐水)、己烯雌酚组(0.1 mg/kg)和巴戟天低、中、高剂量组(50, 100, 200 mg/kg),各10只;另取10只作为假手术组(等体积生理盐水),灌胃给予生理盐水或相应药物,每天1次,持续6周。采用Micro-CT测定大鼠股骨微结构参数[骨密度(BMD)、骨小梁数量(Tb. N)、骨小梁分离度(Tb. Sp)、骨小梁厚度(Tb. Th)、骨体积分数(BV/TV)];苏木精-伊红(HE)染色,观察大鼠股骨组织的病理形态并测量骨小梁面积(Tb. A);采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测大鼠血清骨转换标志物[骨形成蛋白-2(BMP-2)、骨碱性磷酸酶(BALP)、骨钙素(OC)、I型胶原C端肽(CTX-1)]和炎症因子[白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 、IL-18、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]水平;采用Western blot法检测骨代谢相关蛋白[骨保护素(OPG)抗体、核因子 κ B(NF- κ B)受体活化因子(RANK)抗体、NF- κ B受体活化因子配体(RANKL)、BALP抗体]和NF- κ B-核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)信号通路相关蛋白[NF- κ B、NLRP3、半胱氨酸天门冬氨酸特异性蛋白酶-1(Caspase-1)、GSDMD-N]表达水平。结果 与模型组比较,己烯雌酚组和巴戟天低、中、高剂量组大鼠骨质疏松愈合明显,骨小梁间隙缩小,破骨细胞数量减少,成骨细胞数量增加,股骨头BMD, Tb. N, Tb. Th, BV/TV和股骨Tb. A均显著增大,股骨头Tb. Sp显著减小($P < 0.05$);血清BMP-2、BALP、OC水平均显著升高,CTX-1、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IL-18水平均显著降低($P < 0.05$);股骨组织OPG蛋白表达水平显著升高($P < 0.05$),NF- κ B、NLRP3、Caspase-1和GSDMD-N蛋白表达水平均显著降低($P < 0.05$);己烯雌酚组和巴戟天高剂量组大鼠股骨组织RANK、RANKL、蛋白表达水平均显著降低($P < 0.05$)。结论 巴戟天提取物可促进骨质疏松大鼠骨重建与骨愈合,可能与调节炎症因子水平和抑制NF- κ B-NLRP3信号通路有关。

关键词: 巴戟天提取物;骨质疏松;大鼠;NF- κ B-NLRP3信号通路;炎症因子

Effect and Mechanism of Morindae Officinalis Radix Extract Improves Osteoporosis in Rats by Inhibiting NF- κ B / NLRP3 Signaling Pathway

DENG Zuyue^{1,2}, LI Zhihao², HUANG Yilun³, CHEN Shukai³, JIANG Xia¹, REN Yanyun⁴

(1. Zhejiang Institute of Food and Drug Control·NMPA Key Laboratory of Quality Evaluation of Traditional Chinese Patent Medicine·Zhejiang Key Laboratory of Quality Control of Drug Contact Materials, Zhejiang Provincial Key Laboratory of Drug Contact Materials, Hangzhou, Zhejiang 310052, China; 2. College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou, Zhejiang 310014, China; 3. The 2nd School of Medicine of WZMU, Wenzhou, Zhejiang 325035, China; 4. The 903rd Hospital of PLA, Hangzhou, Zhejiang 310007, China)

Abstract: Objective To investigate the effect and mechanism of Morinda Officinalis Radix extract on inhibiting osteoporosis. **Methods** The osteoporosis rat models were replicated by bilateral ovariectomy, 50 female SD rats with successful modeling were randomly divided into model group (equal volume normal saline), diethylstilbestrol group (0.1 mg/kg) and Morinda Officinalis Radix low-, medium- and high-dose group (50, 100, 200 mg/kg), with 10 rats in each group; another 10 rats were taken as

*基金项目:浙江省中医药科技计划项目[2021ZB178, 2024ZF024]。

第一作者:邓祖跃,男,博士,主任药师,研究方向为药理学,(电子信箱)dzy7317@sina.com。

mediated by liposomes: A promising approach in cancer chemotherapy[J]. Environmental Research, 2023, 238 (Pt1): 117111.

[12] 孙瑞瑞,张辉,齐艳姝. 紫杉醇脂质体联合顺铂化疗对
中晚期宫颈癌患者疗效及对FGFR4、SCCA水平的影响研究[J]. 罕少疾病杂志, 2024, 31(4): 68-69.

[13] 薛晖,陈荣,李洁. HPLC法测定人血浆中顺铂的浓度
及其药动学研究[J]. 中国药房, 2012, 23(38): 3593-3595.

[14] 郝志英,李青山. HPLC法同时测定人血浆中顺铂和环磷酰胺的浓度[J]. 中国药房, 2011, 22(14): 1275-1277.

[15] 李维凤,牛晓峰,范特,等. 高效液相色谱法测定皮下植入顺铂的血浆及肾脏浓度[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(2): 242-244.

(收稿日期: 2024-04-26; 修回日期: 2025-12-07)

the sham operation group (equal volume of normal saline), and received gavage administration of normal saline or corresponding drugs, once daily for six weeks. Micro - CT was used to measure the femoral microstructure parameters [bone mineral density (BMD), bone trabecular number (Tb. N), bone trabecular separation (Tb. Sp), bone trabecular thickness (Tb. Th), and bone volume fraction (BV / TV)] of rats; Hematoxylin - eosin (HE) staining was used to observe the pathological morphology of femoral tissue and measure the bone trabecular area (Tb. A) of rats; the enzyme - linked immunosorbent assay (ELISA) method was used to detect the serum levels of bone turnover markers [bone morphogenetic protein - 2 (BMP - 2), bone alkaline phosphatase (BALP), osteocalcin (OC), collagen type I cross - linked C - telopeptide (CTX - 1)] and inflammatory factors [interleukin (IL) - 6, IL - 1 β , IL - 18, tumor necrosis factor - α (TNF - α)]; Western blot was used to detect the expression levels of bone metabolism related proteins [osteoprotegerin (OPG) antibody, receptor activator of nuclear factor - κ B (NF - κ B) (RANK) antibody, receptor activator of NF - κ B ligand (RANKL), BALP antibody] and NOD - like receptor thermal protein domain associated protein 3 (NLRP3) signaling pathway related proteins [NF - κ B, NLRP3, cysteine - aspartic acid protease 1 (Caspase - 1), GSDMD - N].

Results Compared with those in the model group, the rats in the diethylstilbestrol group and *Morinda Officinalis Radix* low - , medium - and high - dose group healed significantly, the bone trabecular space narrowed, the number of osteoclasts decreased, the number of osteoblasts increased, the BMD, Tb. N, Tb. Th, BV / TV of femoral head and Tb. A of femoral increased significantly, and the Tb. Sp of femoral head decreased significantly ($P < 0.01$); the levels of serum BMP - 2, BALP and OC were significantly increased, while the levels of CTX - 1, TNF - α , IL - 6, IL - 1 β and IL - 18 were significantly decreased ($P < 0.01$); the protein expression levels of OPG in femoral tissue were significantly increased ($P < 0.05$), while the protein expression levels of NF - κ B, NLRP3, Caspase - 1 and GSDMD - N were significantly decreased ($P < 0.05$); the protein expression levels of RANK, RANKL in femoral tissue were significantly decreased in the rats in the diethylstilbestrol group and *Morinda Officinalis Radix* high - dose group ($P < 0.05$). **Conclusion** *Morinda Officinalis Radix* extract can promote remodeling and healing of bone in osteoporosis rats, which may be related to regulating the level of inflammatory factors and inhibiting NF - κ B - NLRP3 signaling pathway.

Key words: *Morinda Officinalis Radix* extract; osteoporosis; rat; NF - κ B - NLRP3 signaling pathway; inflammatory factor

骨质疏松是一种以骨量减少、骨组织微结构损坏,导致脆性增加,易发生骨折为特征的全身性骨病,常见于老年人群体,尤其在绝经后妇女中发病率更高。绝经后妇女和老年男性体内雌激素水平显著降低,骨吸收细胞(破骨细胞)活性增加,骨形成细胞(成骨细胞)活性受到抑制,骨量减少加速,脆性增加,骨折的发生风险增加^[1]。同时,因骨质疏松在早期通常无明显症状,患者多无法及时获得治疗^[2]。临床上常通过外源性补充钙和维生素D、激素替代疗法等手段降低骨折发生率^[3-6],但常伴明显副作用^[7-8]。中医药在骨伤治疗方面历史悠久、经验丰富,有研究证实一些中药成分对骨健康具有积极作用^[9]。如中药复方制剂仙灵骨葆胶囊和左归丸等已被应用于骨质疏松症的治疗^[10-11]。巴戟天是茜草科植物,其干燥根在传统中医中被广泛用于补肾助阳和强壮筋骨。现代研究表明,巴戟天中富含多种生物活性成分(如蒽醌类、多糖类、氨基酸和苷类),对骨健康产生积极影响^[12]。有研究表明,巴戟天提取物能够显著改善骨质疏松模型大鼠的骨密度(BMD)及骨保护素(OPG)抗体/NF - κ B受体活化因子配体(RANKL)失衡^[13]。尽管初步研究显示巴戟天提取物可提高BMD,然而其对骨质疏松改善的具体作用及其分子机制尚不明晰。基于此,本研究中拟探讨巴戟天提取物对雌性去卵巢模型大鼠骨质疏松的改善程度并分析其相关信号通路的蛋白表达变化,为中医药在骨质疏松中的应用提供参考。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器、试剂与动物

仪器: SpectraMax M2型酶标仪(美国Molecular Devices公司); DMIL LED型倒置显微镜、RM2235型切片机(德国Leica公司); SKYSCAN1176型Micro - CT(比利时Bruker公司); OSTEOCORE型双能X线骨密度仪(法国Medlink公司); AI6000型化学发光成像系统(美国GE Amersham公司)。

试剂: 巴戟天提取物(四川省维克奇生物科技有限公司,批号为WKQ - 0008909); 磷酸盐缓冲液(PBS,批号为23000030011)、聚乙二醇20000(批号为23322 - 68 - 3)、己烯雌酚(批号为D6810),均购自北京索莱宝科技有限公司; 核因子 κ B(NF - κ B,批号为sc - 8008)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3,批号为sc - 390351)、OPG抗体(批号为sc - 71747)、NF - κ B受体活化因子(RANK)抗体(批号为sc - 52951)、RANKL(批号为sc - 377079),均购自美国Santa Cruz Biotechnology公司; 半胱氨酸天门冬氨酸特异性蛋白酶-1(Caspase - 1)一抗,(批号为ab207802)、GSDMD - N一抗(批号为ab215203)、甘油醛 - 3 - 磷酸脱氢酶(GAPDH)一抗(批号为ab8245)、山羊抗兔IgG(H&L)二抗(批号为ab6702)、山羊抗小鼠IgG(H&L)二抗(批号为ab6944),均购自英国Abcam公司; 骨碱性磷酸酶(BALP)一抗(上海沪震生物科技有限公司,批号为hz - 6292R); 辣根过氧化物酶标记山羊抗小鼠IgG(H&L)二

抗(批号为A0216)、白细胞介素(IL)-6 ELISA试剂盒(批号为PI326), IL-1 β ELISA试剂盒(批号为PI301), IL-18 ELISA试剂盒(批号为PI553), 苏木精-伊红(HE)染色试剂盒(批号为C0105S), 均购自上海碧云天生物技术股份有限公司; 骨形成蛋白-2(BMP-2) ELISA试剂盒(批号为FY-A014269), 骨碱性磷酸酶(BALP) ELISA试剂盒(批号FY-A014591), 骨钙素(OC) ELISA试剂盒(批号为FY-B022177), I型胶原C端肽(CTX-1) ELISA试剂盒(批号为FY-B022181), 均购自上海富雨生物科技有限公司; 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) ELISA试剂盒(上海翌圣生物科技股份有限公司, 批号为97072ES96); 戊巴比妥钠(福建省闽东力捷讯药业股份有限公司, 批号为220603); 注射用阿莫西林钠克拉维酸钾(石药集团中诺药业<石家庄>有限公司, 批号为0782203102)。

动物: SPF级SD大鼠60只, 雌性, 2月龄, 体质量90~120 g, 均购自上海斯莱克实验动物有限责任公司, [实验动物生产许可证号SCXK(沪)2022-0004], 温度(20 \pm 2) $^{\circ}$ C、湿度(55 \pm 5)%、12 h/12 h明暗交替环境下饲养, 自由进食和饮水, 适应性喂养1周。本研究经浙江省食品药品检验研究院实验动物伦理委员会批准(批件号2021ZB178)。

1.2 分组与建模^[14]

以双侧卵巢摘除术复制骨质疏松大鼠模型, 腹腔注射3%戊巴比妥钠(1.4 mL/kg)麻醉, 双侧背部皮肤备皮消毒, 从肋弓下一横指、脊柱两侧各一横指处做纵向开口, 于双侧肾脏周围脂肪组织中找到卵巢, 结扎, 切除, 逐层缝合伤口。建模成功的50只大鼠按随机数字表法分为模型组(等体积生理盐水)、己烯雌酚组(0.1 mg/kg)和巴戟天低、中、高剂量组(50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg), 各10只。另取10只作为假手术组(等体积生理盐水), 手术过程同上, 但仅切除卵巢周围1 g脂肪组织。术后均连续注射阿莫西林(20 mg/kg)每天1次, 持续3 d, 防止感染。建模成功后灌胃给予生理盐水或相应药物, 每天1次, 连续6周。

1.3 观察指标

骨微结构参数: 采用Micro-CT扫描。末次给药24 h后, 取大鼠一侧完整的股骨, 分离股骨颈, 剥离股骨颈肌肉筋膜, 充分暴露股骨头, 固定大鼠右侧股骨于Micro-CT专用扫描垫上, 扫描股骨头至股骨中段, 层厚18 μ m。扫描系统于350 ms内以65 kV, 45 μ A和1 000个/180 $^{\circ}$ 投影校准, 每旋转0.5 $^{\circ}$ 拍摄图像2张, 采用CT Analyzer V 1.11软件(SkyScan)提取横截面进行形态分析。采用NRecon软件进行三维图像重建, 由CTAn软件分析, 测定大鼠股骨BMD、骨小梁数量(Tb. N)、骨小梁分离度

(Tb. Sp)、骨小梁厚度(Tb. Th)、骨体积分数(BV/TV)。

骨组织病理形态和骨小梁面积(Tb. A): 给药结束后, 取大鼠股骨, 以4 $^{\circ}$ C生理盐水冲洗, 置10%中性甲醛溶液48 h, 脱钙1个月, 加不同体积分数的乙醇脱水, 透明, 石蜡包埋, 切片(切片厚度为5 μ m), 常规HE染色, 显微镜下观察大鼠骨组织病理形态, 采用Image Pro Plus6.0软件测量Tb. A。

骨转换标志物及炎症因子水平: 采用ELISA法。末次给药24 h后, 大鼠心脏取血, 3 000 r/min离心30 min, 取上清液。采用酶标仪、在450 nm波长处检测吸光度(OD)值, 计算BMP-2、BALP、OC、CTX-I、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-18水平。

骨代谢和NF- κ B-NLRP3信号通路相关蛋白表达水平: 采用Western blot法。取大鼠股骨, 以4 $^{\circ}$ C生理盐水冲洗, 研磨至粉末状, 加入RIPA裂解液裂解30 min, 4 $^{\circ}$ C下12 000 r/min离心10 min, 取上清液, 注入透析袋, 密封后置PBS中透析24 h, 每8 h更换1次PBS。将透析袋放入聚乙二醇20000粉末中浓缩15 min, 采用Bradford法测定蛋白浓度。取20 μ g上样, 以10%十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳。转移至PVDF膜, 5%脱脂奶粉室温封闭2 h, TBST清洗3次; 加入NF- κ B、NLRP3、Caspase-1、GSDMD-N、OPG、RANK、RANKL、BALP一抗, 4 $^{\circ}$ C孵育过夜, TBST清洗3次; 加入辣根过氧化物酶HRP偶联的二抗, 室温孵育2 h, TBST清洗3次; 显色定影、清洗, 以GAPDH为内参, 采用Image J软件分析灰度值。

1.4 统计学处理

采用SPSS 27.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较行单因素方差分析, 行Dunnett's *t*检验, 两两比较行Tukey检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

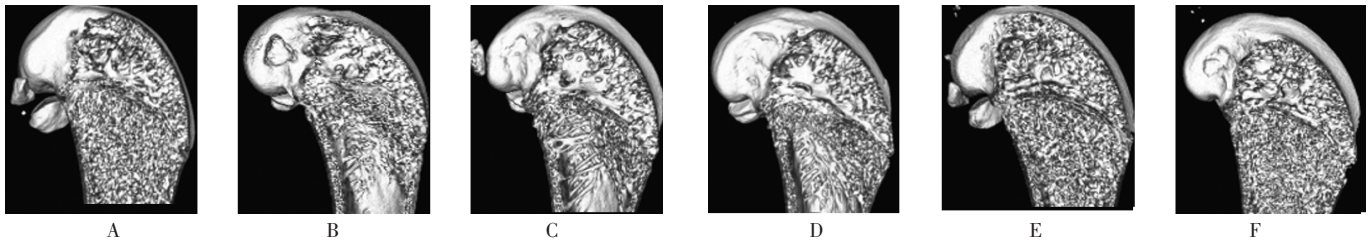
2 结果

2.1 骨微结构指标

与假手术组比较, 模型组大鼠股骨头有明显愈合组织, 骨皮质厚度和骨量减少, 骨小梁微结构受损; 与模型组比较, 己烯雌酚组及巴戟天低、中、高剂量组大鼠骨质疏松愈合明显, 骨微结构损伤和骨皮质厚度及骨量明显改善(见图1)。与假手术组比较, 模型组大鼠BMD、Tb. N、Tb. Th和BV/TV均显著减小($P < 0.01$), Tb. Sp显著增大($P < 0.01$); 与模型组比较, 己烯雌酚组及巴戟天低、中、高剂量组大鼠BMD、Tb. N、Tb. Th和BV/TV均显著增大($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), Tb. Sp均显著减小($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。详见表1。

2.2 骨组织病理形态

假手术组大鼠的骨小梁呈现出成熟的结构, 具有



A. 假手术组 B. 模型组 C. 巴戟天低剂量组 D. 巴戟天中剂量组 E. 巴戟天高剂量组 F. 己烯雌酚组

图1 大鼠股骨头三维重建图

A. Sham operation group B. Model group C. Morinda Officinalis Radix low - dose group D. Morinda Officinalis Radix medium - dose group E. Morinda Officinalis Radix hig - dose group F. Diethylstilbestrol group

Fig. 1 3D reconstruction of rat femoral head

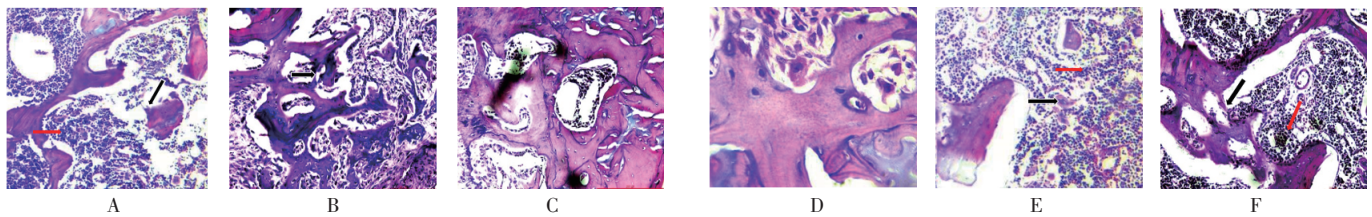
表1 各组大鼠股骨骨微结构参数比较($\bar{X} \pm s, n = 10$)

Tab. 1 Comparison of femoral microstructure parameters in each group ($\bar{X} \pm s, n = 10$)

组别	BMD (g/cm ³)	Tb. N(1/mm ³)	Tb. Sp(mm)	Tb. Th(mm)	BV/TV(%)	Tb. A(μm ² × 10 ⁴)
假手术组	0.779 ± 0.005	2.418 ± 0.042	3.169 ± 0.312	0.253 ± 0.011	48.18 ± 4.38	7.56 ± 0.63
模型组	0.535 ± 0.005**	0.786 ± 0.031**	4.513 ± 0.346**	0.165 ± 0.008**	10.67 ± 2.57**	0.56 ± 0.23**
巴戟天低剂量组	0.619 ± 0.006#	0.842 ± 0.029#	4.029 ± 0.308#	0.182 ± 0.007#	12.87 ± 3.14#	2.82 ± 0.29#
巴戟天中剂量组	0.638 ± 0.007##	1.226 ± 0.035##	3.514 ± 0.297##	0.214 ± 0.009##	22.57 ± 3.61##	3.14 ± 0.34##
巴戟天高剂量组	0.724 ± 0.007###	1.586 ± 0.032###	3.371 ± 0.308###	0.226 ± 0.012###	38.59 ± 3.73##	4.71 ± 0.42##
己烯雌酚组	0.731 ± 0.008##	1.723 ± 0.031##	3.453 ± 0.313##	0.228 ± 0.011##	43.06 ± 4.16##	5.32 ± 0.45##

注:与假手术组比较,*P < 0.05,**P < 0.01;与模型组比较,#P < 0.05,##P < 0.01。表2、表3同。

Note:Compared with those in the sham operation group,*P < 0.05,**P < 0.01;compared with those in the model group,#P < 0.05,##P < 0.01 (for Tab. 1 - 3).



A. 假手术组 B. 模型组 C. 巴戟天低剂量组 D. 巴戟天中剂量组 E. 巴戟天高剂量组 F. 己烯雌酚组

注:红色箭头表示炎性细胞浸润,黑色箭头表示骨小梁病变部位。

图2 大鼠骨组织病理形态(HE, × 200)

A. Sham operation group B. Model group C. Morinda Officinalis Radix low - dose group D. Morinda Officinalis Radix medium - dose group E. Morinda Officinalis Radix high - dose group F. Diethylstilbestrol group

Note:The red arrow indicates the inflammatory cell infiltration,and the black arrow indicates the location of bone trabecular lesion.

Fig. 2 Pathological morphology of rat bone tissue(HE staining, × 200)

密集、间距小、粗大的特点,并且以网状形式相互交织;与假手术组比较,模型组大鼠骨小梁数量减少,骨小梁较细薄,间隙较大,吸收陷窝有大量多核破骨细胞,成骨细胞数量减少,Tb. A显著减小($P < 0.01$,见表1),炎性细胞浸润明显;与模型组比较,己烯雌酚组和巴戟天低、中、高剂量组大鼠骨小梁数量、骨小梁宽度均增大,且骨小梁间隙缩小,破骨细胞数量减少和成骨细胞数量增加,Tb. A显著增大($P < 0.05$),炎性细胞浸润减少。详见图2。

2.3 骨转换标志物

结果见表2。与假手术组比较,模型组大鼠血清BMP - 2、BALP和OC水平均显著降低($P < 0.01$),

表2 各组大鼠骨转换标志物水平比较($\bar{X} \pm s, n = 10$)

Tab. 2 Comparison of bone turnover markers in each group ($\bar{X} \pm s, n = 10$)

组别	BMP - 2(pg/mL)	BALP (U/L)	OC (μg/L)	CTX - 1(μg/L)
假手术组	17.53 ± 2.11	74.63 ± 6.11	9.07 ± 0.71	38.5 ± 3.77
模型组	6.87 ± 1.69**	43.11 ± 4.49**	5.12 ± 0.29**	66.3 ± 7.54**
巴戟天低剂量组	8.68 ± 1.64#	47.14 ± 4.69#	5.43 ± 0.19#	63.3 ± 5.52#
巴戟天中剂量组	10.41 ± 1.54##	64.33 ± 5.14##	6.89 ± 0.41##	50.7 ± 4.64##
巴戟天高剂量组	14.83 ± 1.76###	69.29 ± 6.01##	8.81 ± 0.67##	42.1 ± 3.41##
己烯雌酚组	14.78 ± 2.73##	70.25 ± 6.48##	8.90 ± 0.44##	39.4 ± 3.04##

CTX - 1水平显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,己烯雌酚组和巴戟天低、中、高剂量组大鼠血清BMP - 2、

BALP、OC水平均显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),血清CTX - 1水平显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.4 炎性因子

与假手术组比较,模型组大鼠血清TNF - α 、IL - 1 β 、IL - 6、IL - 18水平均显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,己烯雌酚组和巴戟天低、中、高剂量组大鼠血清TNF - α 、IL - 1 β 、IL - 6、IL - 18水平均显著降低($P < 0.05$)。详见表3。

表3 各组大鼠炎性因子水平比较($\bar{X} \pm s, n = 10$)

Tab. 3 Comparison of inflammatory factors in each group

组别	TNF - α (pg/mL)	IL - 1 β (pg/mL)	IL - 6 (pg/mL)	IL - 18 (pg/mL)
假手术组	2.34 \pm 0.34	85.24 \pm 9.67	15.78 \pm 2.29	10.53 \pm 2.02
模型组	6.27 \pm 0.46**	162.41 \pm 12.68**	47.36 \pm 4.37**	37.67 \pm 3.26**
巴戟天低剂量组	5.18 \pm 0.32*	145.27 \pm 11.73*	40.08 \pm 3.63*	24.83 \pm 2.19*
巴戟天中剂量组	3.82 \pm 0.31**	133.76 \pm 12.24**	27.54 \pm 3.16**	17.62 \pm 2.14**
巴戟天高剂量组	2.53 \pm 0.26**	106.69 \pm 10.28**	24.06 \pm 2.32**	12.16 \pm 2.03**
己烯雌酚组	2.49 \pm 0.25**	103.18 \pm 9.69**	23.16 \pm 3.17**	11.91 \pm 1.68**

2.5 NF - κ B - NLRP3 信号通路相关蛋白表达水平

与假手术组比较,模型组大鼠股骨NF - κ B、NLRP3、Caspase - 1、GSDMD - N蛋白表达水平均显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,己烯雌酚和巴戟天低、中、高剂量组大鼠股骨NF - κ B、NLRP3、Caspase - 1、GSDMD - N蛋白表达水平均显著降低($P < 0.05$)。详见图3。

2.6 骨代谢相关蛋白表达水平

与假手术组比较,模型组大鼠股骨RANK和RANKL蛋白表达水平均显著升高($P < 0.01$),OPG和BALP蛋白表达水平均显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,己烯雌酚组和巴戟天高剂量组大鼠股骨RANK和RANKL蛋白表达水平均显著降低($P < 0.05$),己烯雌酚组和巴戟天低、中、高剂量组大鼠OPG和BALP蛋白表达水平均显著升高($P < 0.05$)。详见图4。

3 讨论

本研究结果显示,在通过双侧卵巢摘除术建立的骨质疏松大鼠模型中,巴戟天提取物显著促进了骨质疏松的修复。Micro - CT分析结果显示,巴戟天提取物能显著增大骨质疏松模型大鼠的BMD、Tb. N、Tb. Th及BV / TV,减小Tb. Sp。病理学分析验证了巴戟天提取物在促进骨组织新生方面的功效。此外,巴戟天提取物显著升高了模型大鼠成骨因子(如BMP - 2、BALP及OC)的水平,同时降低了骨吸收标志物CTX - 1的水平,进一步验证了巴戟天提取物在促进模型大鼠骨形成和改善骨质疏松方面的有效性。

有研究表明,骨质疏松为慢性炎症性疾病,卵巢摘

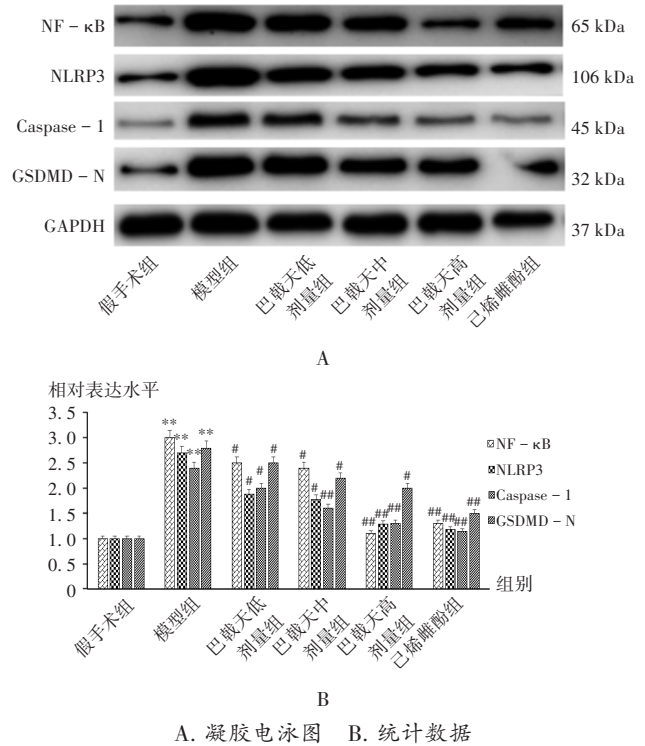


图3 大鼠NF - κ B - NLRP3信号通路相关蛋白表达

A. Gel electrophoretogram B. Data statistics

Fig. 3 Expression of NF - κ B - NLRP3 signaling pathway related proteins in rats ($\bar{X} \pm s, n = 3$)

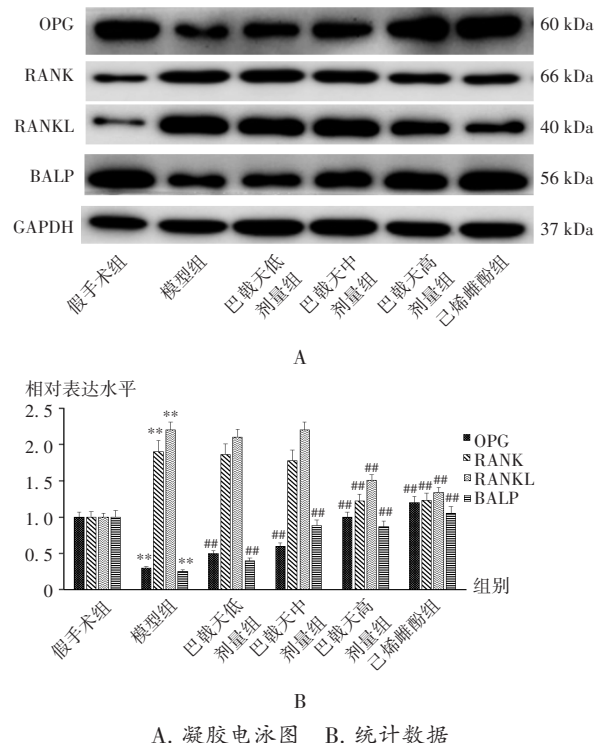


图4 大鼠骨代谢相关蛋白表达

A. Gel electrophoretogram B. Data statistics

Fig. 4 Expression of bone metabolism related proteins in rats ($\bar{X} \pm s, n = 3$)

除术后,雌激素水平显著降低,导致骨微环境中的炎性因子水平发生改变,如TNF - α 、IL - 1、IL - 6等炎性因

子表达显著增加。NF- κ B信号通路在炎症反应中处于核心地位,其激活后可促进多种炎症相关基因的表达,包括NLRP3。NF- κ B通过与NLRP3基因的启动子区域结合,直接促进NLRP3的转录^[15-16]。此外,NF- κ B激活后还能诱导其他炎症因子如IL-1 β 和TNF- α 的产生,这些因子反过来又可进一步激活NLRP3。NF- κ B和NLRP3在炎症因子的产生过程中发挥协同作用^[17],影响破骨细胞活化因子RANKL与OPG之间的平衡。RANKL/OPG信号通路的失衡导致RANKL表达相对增加,而OPG的生成受到抑制,使得RANKL/OPG上升,从而促进破骨细胞的活性^[18]。这一机制不仅加速了骨吸收过程,还显著增加了骨折的风险^[19]。有研究发现,巴戟天提取物能提高骨质疏松模型大鼠的BMD,其作用可能与抑制TNF- α 及IL-1的分泌,以及上调OPG的表达相关^[20]。巴戟天提取物能调节RANKL与OPG mRNA的表达,降低RANKL/OPG^[21],还能升高血清微量元素和雌二醇的水平^[22]。本研究结果显示,巴戟天提取物显著降低骨质疏松模型大鼠股骨组织中NF- κ B、RANKL、NLRP3、Caspase-1及GSDMD-N的蛋白表达水平,显著升高OPG和BALP的蛋白表达水平;血清中炎症因子(IL-1 β 、IL-18、IL-6、TNF- α)水平也相应降低,表明巴戟天提取物促进骨质疏松愈合的作用可能与抑制NF- κ B-NLRP3信号通路的激活相关。

综上所述,巴戟天提取物可能通过抑制NF- κ B-NLRP3信号通路来降低炎症因子水平,并恢复RANKL与OPG之间的平衡,从而促进骨重建与骨折愈合。

参考文献

- [1] EMMANUELLE NE, MARIE - CÉCILE V, FLORENCE T, et al. Critical Role of Estrogens on Bone Homeostasis in Both Male and Female: From Physiology to Medical Implications [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1568.
- [2] SABRI SA, CHAVARRIA JC, ACKERT - BICKNELL C, et al. Osteoporosis: An Update on Screening, Diagnosis, Evaluation, and Treatment [J]. *Orthopedics*, 2023, 46(1): e20 - e26.
- [3] HAFFNER - LUNTZER M, HEILMANN A, HEIDLER V, et al. Hypochlorhydria - induced calcium malabsorption does not affect fracture healing but increases post - traumatic bone loss in the intact skeleton [J]. *J Orthop Res*, 2016, 34(11): 42 - 53.
- [4] GAMBACCIANI M, LEVANCINI M. Management of postmenopausal osteoporosis and the prevention of fractures [J]. *Panminerva Med*, 2014, 56(2): 115 - 131.
- [5] LI YQ, ZHAO PF, JIANG BY, et al. Modulation of the vitamin D / vitamin D receptor system in osteoporosis pathogenesis: insights and therapeutic approaches [J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 860.
- [6] BAUER DC, ABRAHAMSEN B. Bisphosphonate Drug Holidays in Primary Care: When and What to do Next? [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2021, 19(2): 182 - 188.
- [7] REID IR, BRISTOW SM, BOLLAND MJ. Calcium supplements: benefits and risks [J]. *J Intern Med*, 2015, 278(4): 354 - 368.
- [8] TANANOO S, AREEWONG K, RASAMIMONGKOL S, et al. Efficacy and Safety of Generic Alendronate for Osteoporosis Treatment [J]. *Orthop Res Rev*, 2024, 16: 85 - 91.
- [9] CHI KD, YAN JQ, ZHU YY, et al. Efficacy and safety of oral traditional Chinese medicine combined with conventional anti - osteoporosis drugs for osteoporosis and fractures: A meta - analysis of randomized Controlled trials [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(51): e36634.
- [10] 安一方, 章轶立, 谢雁鸣, 等. 仙灵骨葆胶囊治疗绝经后骨质疏松症有效性的系统评价和 Meta 分析 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(1): 47 - 61.
- [11] 马腾, 刘殿鹏, 高笛. 左归丸联合鲑鱼降钙素治疗老年骨质疏松症的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(6): 1476 - 1480.
- [12] 王怡, 叶迪, 牙程玉, 等. 中药巴戟天化学成分药理作用及其临床应用的研究进展 [J]. *山西医科大学学报*, 2025, 56(10): 1180 - 1184.
- [13] 吴国志, 欧积壮, 吴昌新. 巴戟天水提取物对间充质干细胞成骨分化中 OPG/RANKL 表达的影响 [J]. *海南医学*, 2016, 27(3): 345-348.
- [14] 侯雪峰, 高玉海, 柏鑫, 等. 大鼠股骨线性骨折模型建立方法的比较与优化改良 [J]. *实验动物科学*, 2023, 40(5): 65 - 70.
- [15] MONTALCINI T, ROMEO S, FERRO Y, et al. Osteoporosis in chronic inflammatory disease: the role of malnutrition [J]. *Endocrine*, 2013, 43(1): 59 - 64.
- [16] KASZYCKI J, KIM M. Epigenetic regulation of transcription factors involved in NLRP3 inflammasome and NF - κ B signaling pathways [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1529756.
- [17] TSUKALOV I, SÁNCHEZ - CERRILLO I, RAJAS O, et al. NF κ B and NLRP3 / NLRC4 inflammasomes regulate differentiation, activation and functional properties of monocytes in response to distinct SARS - CoV - 2 proteins [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 2100.
- [18] LI GF, WANG AF, TANG W, et al. Progranulin deficiency associates with postmenopausal osteoporosis via increasing ubiquitination of estrogen receptor α [J]. *Genes Dis*, 2024, 12(1): 101221.
- [19] CHI GH, QIU LS, MA J, et al. The association of osteoprotegerin and RANKL with osteoporosis: a systematic review with meta - analysis [J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 839.
- [20] 张民珍, 罗文, 杨黎艳, 等. 巴戟天多糖对大鼠骨质疏松的作用机制研究 [J]. *陕西中医*, 2024, 45(3): 302 - 307.
- [21] 吴国志, 欧积壮, 吴昌新, 等. 巴戟天及其糖提取物对于体外培养成骨细胞 OPG / RANKL 基因系统表达的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(20): 3849 - 3852.
- [22] 胡英勇, 尹耀庭, 刘月平. 巴戟天提取物对去卵巢大鼠骨质疏松症的防治作用 [J]. *湖南中医杂志*, 2019, 35(11): 139 - 141.

(收稿日期: 2024 - 12 - 02; 修回日期: 2025 - 03 - 15)