# 中药单体及复方干预mTOR信号通路治疗骨质疏松症的研究进展Δ

陈　言[1,2*]，单留峰[3]，车文生[4]，刘昱君[2]，刘峙岐[2]，史晓雪[2]，冯志海[1#]（1.河南中医药大学第一附属医院内分泌科，郑州　450003；2.河南中医药大学第一临床医学院，郑州　450003；3.郑州市中医院糖尿病科，郑州　450006；4.郑州人民医院中医科，郑州　450053）

**中图分类号**　R965；R285.5　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）23-2934-05
**DOI**　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.23.21

**摘　要**　骨质疏松症是导致骨骼弱化、易于骨折的重要原因，西医抗骨质疏松药物并不能逆转其进程，只能减少骨密度的流失，且长期应用伴随一定不良反应，而中医药注重辨证施治和整体观念，可弥补西医治疗的短板。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）信号通路参与骨细胞的生长、增殖和分化过程，与骨质疏松症的发生和发展密切相关。近年来，多种中药单体（如黄酮类、多糖类、生物碱类等）及中药复方（如补肾活血汤、六味地黄丸、二至丸等）被证明能够通过调节mTOR信号通路促进骨形成、抑制骨吸收、增强骨细胞自噬，进而延缓骨质疏松症的进展。基于此，本文总结了干预mTOR信号通路治疗骨质疏松症的中药单体及复方，以期为骨质疏松症的中医治疗提供用药思路。

**关键词**　中药；单体；复方；骨质疏松症；mTOR信号通路

## Research progress on the intervention of traditional Chinese medicine monomer and formula in the mTOR signaling pathway for the treatment of osteoporosis

CHEN Yan[1,2], SHAN Liufeng[3], CHE Wensheng[4], LIU Yujun[2], LIU Zhiqi[2], SHI Xiaoxue[2], FENG Zhihai[1] (1. Dept. of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China; 2. First College of Clinical Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China; 3. Dept. of Diabetes, Zhengzhou Hospital of TCM, Zhengzhou 450006, China; 4. Dept. of TCM, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450053, China)

**ABSTRACT**　Osteoporosis is an important cause of bone weakness and susceptibility to fractures. Anti-osteoporosis drugs of Western medicine cannot reverse its progression, and can only reduce the loss of bone density; long-term use of them is accompanied by certain adverse reactions. Traditional Chinese medicine focuses on syndrome differentiation and holistic approach, which can make up for the shortcomings of Western medicine's treatment. The mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway is involved in the growth, proliferation, and differentiation of bone cells, and is closely related to the occurrence and development of osteoporosis. In recent years, various traditional Chinese medicine monomers (such as flavonoids, polysaccharides, alkaloids, etc.) and traditional Chinese medicine formulas (such as Bushen huoxue decoction, Liuwei dihuang pills, Erzhi pills, etc.) have been proven to promote bone formation, inhibit bone resorption, enhance bone cell autophagy, and delay the progression of osteoporosis by regulating the mTOR signaling pathway. Therefore, the article summarizes the traditional Chinese medicine monomer and formula that intervene in the mTOR signaling pathway for the treatment of osteoporosis, in order to provide medication ideas for the traditional Chinese medicine treatment of osteoporosis.

**KEYWORDS**　traditional Chinese medicine; monomer; formula; osteoporosis; mTOR signaling pathway

骨质疏松症是一种常见的骨质疾病，严重影响了患者的生活质量和寿命。调查显示，我国50岁以上人群骨质疏松症的患病率为19.2%，65岁以上人群患病率为32.0%[1]。骨质疏松症以骨量减少和骨组织微结构破坏为主要特征，骨矿物质丢失、骨基质有机物变化、骨细胞代谢障碍等是其主要发病机制[2]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）信号通路与骨质疏松症的发生和发展密切相关，如mTOR信号通路的过度激活会抑制骨形成细胞的分化和增殖，同时增强骨吸收细胞的功能，从而导致骨量减少和骨质疏松症的发生[3]。中药在治疗骨质疏松症方面具有多靶点、多通路、副作用小等独特优势。基于此，本文基于mTOR信号通路，探讨中药单体及复方治疗骨质疏松症的研究进展，以期为该病的治疗提供用药思路。

Δ **基金项目**　第七批全国老中医药专家学术经验继承项目（No.国中医药人教函〔2022〕76号）

＊ **第一作者**　硕士研究生。研究方向：中医药防治内分泌疾病。E-mail：cy15937179269@163.com

\# **通信作者**　教授，主任中医师，硕士生导师。研究方向：中医药防治内分泌疾病。E-mail：13607649136@163.com

## 1 mTOR信号通路相关背景

mTOR信号通路是由mTOR蛋白激酶、多种信号转导因子和底物组成的复杂的细胞内信号通路，涉及细胞内许多信号通路和因子的调节及控制[4]。其中，mTOR蛋白激酶是mTOR信号通路的中心组成部分，具有重要的酶活性，可在细胞内调节多种生物学过程，如蛋白质合成、物质代谢和细胞增殖等[5]。mTORC1复合物是一种含有mTOR蛋白激酶的复合物，包含多种调节亚基，如Raptor、mLST8、PRAS40等，可以调节多种生物过程，例如蛋白质合成、细胞增殖和自噬等；mTORC2复合物也包含多种调节亚基，如Rictor、mLST8、SIN1等，可以参与调节细胞的生长和代谢，并调节多种信号通路，如蛋白激酶B（protein kinase B，Akt）、糖皮质激素调节激酶1（glucocorticoid regulated kinase 1，SGK1）等信号通路。脑Ras同源蛋白（human Ras homolog enriched in brain，Rheb）蛋白是一种广泛存在于细胞内的鸟苷三磷酸（guanosine triphosphate，GTP）酶，可参与调节mTOR信号通路的活性，其活化可促进mTORC1与底物结合，从而影响mTORC1的酶活性[6-7]。G蛋白β样蛋白抗体（GβL）是mTORC1复合物的组成亚单位之一，其与Raptor或mLST8复合可影响mTORC1的定位和稳定性，从而影响mTORC1对底物的选择性。

## 2 mTOR信号通路对骨代谢的影响机制及治疗途径

### 2.1 mTOR信号通路对骨代谢的影响机制

mTOR可以调节生长、代谢和免疫功能，与骨骼代谢的正常调节密切相关。在骨代谢中，mTOR信号通路可以在骨细胞内调节骨骼的构建和分解，从而对骨量产生显著的影响。其具体作用机制如下：（1）通过骨细胞自噬调节骨代谢。mTOR信号通路作为一种细胞代谢反应的重要调节机制，可以通过骨细胞自噬来影响骨代谢。研究表明，抑制mTORC1可以增强骨细胞自噬，从而减少骨吸收和提高骨质量[8]。（2）通过骨细胞成熟和分化调节骨代谢。mTORC2作为骨细胞成熟的重要调节因子，可以影响骨质量和骨量，其活化后可以增加成骨细胞的数量和活性，从而提高骨质量和骨密度[9]。（3）通过调节骨细胞生存和凋亡调节骨代谢。研究表明，mTORC1可以促进骨细胞的凋亡，而mTORC2则可以通过抑制酰化蛋白酶的作用来提高骨细胞的存活率[10]。

### 2.2 调控mTOR信号通路治疗骨质疏松症的途径

调控mTOR信号通路的正常功能对于预防和治疗骨质疏松症具有重要意义，通过抑制mTORC1活性或者促进mTORC2活化可能成为治疗骨质疏松症的新靶点。干预mTOR信号通路治疗骨质疏松症的途径主要有以下几种：（1）靶向mTORC1抑制骨吸收。使用mTORC1抑制剂可以抑制骨细胞的增殖和分化，从而减少骨吸收，增加骨密度和骨量，并提高骨组织的稳定性。例如，雷帕霉素是一种被广泛应用于抑制mTORC1的抗癌药物，也可以用于治疗骨质疏松症[11]。（2）靶向mTORC2促进骨形成。研究表明，使用可溶性mTORC2激活剂可以促进成骨细胞的分化，从而提高骨质量[12]。（3）靶向骨细胞自噬增加骨质量。mTORC1信号通路可抑制自噬过程，并通过核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）等途径促进骨吸收，降低骨密度[13]。因此，靶向mTORC1信号通路可以增强自噬，提高骨组织的稳定性。

## 3 干预mTOR信号通路治疗骨质疏松症的中药单体

### 3.1 黄酮类

研究表明，骨质疏松症模型大鼠体重、骨密度、骨连接密度、骨小梁数等均显著下降，而金丝桃苷可明显改善该大鼠的骨代谢及骨结构，且mTOR的mRNA和蛋白表达水平均显著下调[14]。这提示金丝桃苷可减少骨质疏松症模型大鼠的骨吸收，促进骨形成，这一作用可能与干预mTOR信号通路有关。淫羊藿苷是淫羊藿的主要活性成分，其可促进成骨细胞自噬，增强成骨细胞分化的能力，且经其干预后，股骨头坏死模型大鼠骨组织中mTOR、促分裂原活化的蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）蛋白和mRNA表达水平显著降低，成骨细胞自噬小体数量显著增加[15]。这提示淫羊藿苷可通过抑制MAPK/mTOR信号通路促进成骨细胞自噬。山柰酚为中药杜仲叶的主要活性成分，研究发现，山柰酚能促进去卵巢大鼠骨髓间充质干细胞向成骨细胞的转化，且可显著上调间充质干细胞中Runt相关转录因子2（Runt-related transcription factor 2，Runx2）、成骨细胞特异性转录因子蛋白和mRNA表达水平；此外，山柰酚可增加去卵巢骨质疏松症模型大鼠的骨密度及骨小梁数，而雷帕霉素（mTOR抑制剂）可削弱山柰酚的骨保护作用[16]。这提示山柰酚的抗骨质疏松作用机制可能与干预mTOR信号通路有关。

另外，柚皮苷被证明可通过调控磷脂酰肌醇3激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）/Akt/mTOR信号通路改善糖皮质激素诱导的骨质疏松[17]；槲皮素可通过干预AMP活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）/mTOR信号通路达到对去卵巢后骨质疏松症模型小鼠的骨保护作用[18]；骨碎补黄酮可通过干预PI3K/Akt/mTOR信号通路提高骨质疏松症模型大鼠的抗氧化能力，减少骨质流失[19]。

### 3.2 三萜类

人参皂苷$Rg_3$是人参中的有效成分之一，有研究探讨了人参皂苷$Rg_3$对骨质疏松症模型大鼠的骨代谢改善作用及机制，结果显示人参皂苷$Rg_3$可显著增加骨质疏松症模型大鼠的骨密度、骨小梁数、骨小梁密度、骨钙素等水平，下调骨小梁分离度、Ⅰ型前胶原羧基端前肽含量，改善骨代谢，且经人参皂苷$Rg_3$干预后骨髓中AMPK的mRNA和蛋白表达水平均显著升高，mTOR蛋白表达水平显著降低[20]。这提示人参皂苷$Rg_3$可通过调控AMPK/mTOR信号通路减少骨质破坏，改善骨代谢。三七皂苷是三七的提取物，研究发现三七皂苷$R_1$、$R_2$、$Rb_1$、

$Rb_2$等可呈剂量依赖性地提高骨质疏松性骨折模型小鼠的骨密度、骨痂骨小梁数量及骨细胞数，且可抑制骨组织中PI3K、Akt、mTOR的表达水平，表明三七皂苷可通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路，促进骨生成[21]。

### 3.3 多糖类

黄芪多糖是中药黄芪的主要活性成分，近年来黄芪多糖被证明对骨质疏松症有一定改善作用，其可通过干预PI3K/Akt/mTOR信号通路，显著增强骨质疏松症模型大鼠成骨细胞的增殖与分化能力，促进骨质形成[22]。

### 3.4 香豆素类

补骨脂素提取自中药补骨脂，相关研究发现，补骨脂素可使骨质疏松症模型大鼠骨密度以及血清中钙离子、骨钙素、血管内皮生长因子水平均显著升高，骨组织中PI3K、Akt、mTOR mRNA和蛋白表达水平均显著降低，这提示补骨脂素可通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路发挥骨保护作用[23]。

### 3.5 生物碱类

益母草碱是益母草的主要活性成分，研究发现其可降低氧化应激，促进细胞自噬，从而促进骨髓间充质干细胞的增殖与分化，这一保护作用与抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路有关[24]。

## 4 干预mTOR信号通路治疗骨质疏松症的中药复方

补肾活血汤出自《伤科大成》，由熟地、杜仲、补骨脂、肉苁蓉等药物组成，具有补肾壮筋、活血止痛的功效。研究表明，骨质疏松症模型小鼠较一般小鼠骨密度降低，骨碱性磷酸酶（bone alkaline phosphatase，BALP）水平降低，抗酒石酸酸性磷酸酶（tartrate-resistant acid phosphatase，TRAP）水平升高，且PI3K、Akt、mTOR表达水平下调；其中BALP水平降低反映成骨细胞的活性减弱，TRAP水平升高反映破骨细胞的活性增强。而经补肾活血汤干预后，骨质疏松症模型小鼠的骨密度及PI3K、Akt、mTOR的表达水平均显著升高[25]。这提示补肾活血汤可通过调控PI3K/Akt/mTOR信号通路治疗骨质疏松症。

六味地黄丸出自《小儿药证直诀》，由熟地、山药、山茱萸、牡丹皮、泽泻、茯苓等药组成，具有补益肝肾、益精填髓的功效。有研究发现，骨质疏松症模型小鼠成骨细胞的活性减弱，活性氧的含量降低，且mTOR、细胞外信号调控的激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）的蛋白表达水平下调；六味地黄丸的干预，可抑制骨质疏松症模型小鼠的成骨细胞自噬，促进骨形成，这一作用可能与调控ERK/mTOR信号通路有关[26]。

左归丸、右归丸均由六味地黄丸加减化裁而来，左归丸以补益肝肾、填精益髓为主，右归丸以补益肾阳为主。有研究将左归丸、右归丸用于治疗去除卵巢后的骨质疏松症模型小鼠发现，两种复方均可显著降低TRAP活性，抑制其mRNA和蛋白表达，并降低mTORC1的磷酸化水平，这提示两者可通过mTOR信号通路抑制骨质疏松症模型小鼠的破骨细胞分化和骨质减少[27]。

生骨再造丸主要由黄芪、桂枝、炙淫羊藿、煅骨碎补、血竭、泽泻等药材组成，具有补益肝肾、强筋壮骨的功效。有研究者将生骨再造丸用于干预股骨头坏死模型兔的骨髓间充质干细胞，结果显示，经生骨再造丸干预后，钙盐沉积显著增加，PI3K、Akt、mTOR的mRNA和蛋白表达水平显著上调[28]。这提示生骨再造丸可通过PI3K/Akt/mTOR信号通路促进成骨细胞的分化。

补肾健脾活血方由补骨脂、淫羊藿、肉苁蓉、菟丝子、丹参等组成，具有补肾健脾、活血止痛的功效。相关研究发现，补肾健脾活血方可显著增加骨质疏松症模型大鼠的骨密度及骨保护素水平，降低活性氧水平，上调PI3K、Akt、mTOR的mRNA和蛋白表达水平[29]。这提示补肾健脾活血方可通过PI3K/Akt/mTOR信号通路，减少氧化应激，抑制细胞自噬，减少骨质破坏。

补肾化痰方由补骨脂、淫羊藿、菟丝子、山楂、红曲、全瓜蒌等组成，具有补肾益精、强筋健骨的功效。研究表明，去除卵巢后骨质疏松症模型大鼠骨组织内活性氧水平增加，成骨细胞数量减少，破骨细胞活性增强；经补肾化痰方干预后可显著改善这一现象，且自噬相关蛋白表达水平显著升高，mTOR、磷酸化mTOR（p-mTOR）蛋白表达水平显著降低[30]。这提示补肾化痰方可通过抑制mTOR信号通路，减轻氧化应激反应，减少骨质破坏。

补肾固本方由淫羊藿、狗脊、补骨脂、肉苁蓉、炙黄芪、鹿角胶等组成，具有补益脾肾、活血行气的功效。经补肾固本方干预后，去卵巢后骨质疏松症模型大鼠雌激素水平显著升高，破骨细胞分化受到抑制，骨组织中PI3K、p-Akt、mTOR的表达水平显著降低[31]。这提示补肾固本方可通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路的激活，抑制破骨细胞分化，促进骨质生成，进而延缓骨质疏松进展。

二至丸由墨旱莲、女贞子两味药材组成，具有补肾壮骨的功效。经二至丸浓缩药液培养的骨质疏松模型斑马鱼体内破骨细胞分化的标志基因表达显著上调，破骨细胞活性减弱，提示二至丸可抑制破骨细胞分化水平，且破骨细胞自噬相关因子mTOR、Beclin、p62基因及蛋白表达水平受到显著抑制，表明二至丸可通过调控mTOR/Beclin/p62通路，抑制破骨细胞自噬，降低破骨细胞活性，减少骨质吸收[32]。

补正续骨丸由何首乌、骨碎补、续断等组成，具有补肝肾、强筋骨的功效。相关研究发现，经补正续骨丸干预后，去卵巢骨质疏松症模型大鼠的股骨的骨密度显著增加，骨小梁结构分布较干预前更密集、均匀，且骨组织中骨吸收程度的重要指标$\beta$-骨胶原交联的表达水平以及mTORC1信号通路相关蛋白核糖体蛋白S6激酶、4E结合蛋白1水平的下调显著降低[33]。这提示补正续骨丸可能通过抑制mTOR信号通路减少骨吸收，达到骨保护作用。

强骨饮主要由黄芪、鹿角霜、忍冬藤、鸡血藤、川芎、续断等组成，具有益气活血、温经止痛的功效。研究发现，强骨饮可呈剂量依赖性地显著逆转去卵巢骨质疏松

症模型大鼠股骨的骨密度降低和骨小梁数量减少，且可降低自噬相关蛋白p62、p-Akt、p-mTOR及促进成骨细胞分化关键蛋白Runx2的表达水平[34]。这提示强骨饮可通过干预Akt/mTOR信号通路，逆转骨质破坏。

## 5 结语

本文基于mTOR信号通路，综述了治疗骨质疏松症的中药单体及复方，为骨质疏松症的临床中医药治疗提供了用药思路及靶点，但中药单体及复方干预mTOR信号通路治疗骨质疏松症的研究还存在局限性：(1)研究方法不统一。现有的研究中，有些采用了体外细胞实验，有些采用单纯动物实验，但由于采用的方法不同，导致了结论的不一致性。(2)中药活性成分多样。中药的活性成分多种多样，在治疗过程中会产生复杂的药理学作用，因此很难确定中药在治疗过程中对单一靶点的影响。(3)骨质疏松症发病机制复杂。骨质疏松症的形成与多种机制有关，如氧化应激、雌激素缺乏、骨代谢异常等，中药复方作用的发挥具有多靶点的特征，因此很难确定中药复方是通过哪条特定通路和机制发挥抗骨质疏松作用的。综上，中药在治疗骨质疏松症方面的研究虽然有着很多的进展，但仍然存在一定局限性，需要进行更加深入的研究和探索。

## 参考文献


[1] 中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心，中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 中国骨质疏松症流行病学调查报告：2018[M]. 北京：人民卫生出版社，2021：2-3.
National Center for Chronic and Noncommunicable Disease Control and Prevention of the Chinese Center for Disease Control and Prevention, Osteoporosis and Bone Mineral Salt Diseases Branch of the Chinese Medical Association. Epidemiological investigation report on osteoporosis in China: 2018[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2021: 2-3.

[2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会，章振林. 原发性骨质疏松症诊疗指南：2022[J]. 中国全科医学，2023，26(14)：1671-1691.
Osteoporosis and Bone Mineral Salt Diseases Branch of the Chinese Medical Association, ZHANG Z L. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary osteoporosis: 2022[J]. Chin Gen Pract, 2023, 26(14): 1671-1691.

[3] CHENG T, ZHANG Y C, FAN K Y, et al. Genetic evidence supporting a causal association between mTOR-dependent EIF-4E circulating protein level and osteoporosis[J]. Adv Ther, 2023, 40(11): 4987-4998.

[4] LAPLANTE M, SABATINI D M. mTOR signaling in growth control and disease[J]. Cell, 2012, 149(2): 274-293.

[5] SAXTON R A, SABATINI D M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease[J]. Cell, 2017, 169(2): 361-371.

[6] HIRAIWA M, OZAKI K, YAMADA T, et al. mTORC1 activation in osteoclasts prevents bone loss in a mouse model of osteoporosis[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 684.

[7] SUHARA T, BABA Y, SHIMADA B K, et al. The mTOR signaling pathway in myocardial dysfunction in type 2 diabetes mellitus[J]. Curr Diab Rep, 2017, 17(6): 38.

[8] WANG S, DENG Z T, MA Y C, et al. The role of autophagy and mitophagy in bone metabolic disorders[J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(14): 2675-2691.

[9] CHEN J Q, LONG F X. mTOR signaling in skeletal development and disease[J]. Bone Res, 2018, 6: 1.

[10] KIM J H, KIM N. Signaling pathways in osteoclast differentiation[J]. Chonnam Med J, 2016, 52(1): 12-17.

[11] SHEN G Y, REN H, QIU T, et al. Mammalian target of rapamycin as a therapeutic target in osteoporosis[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(5): 3929-3944.

[12] WANG J R, XU C Y, ZHANG J, et al. RhoA promotes osteoclastogenesis and regulates bone remodeling through mTOR-NFATc$_1$ signaling[J]. Mol Med, 2023, 29(1): 49.

[13] WU H G, WU Z X, LI P, et al. Bone size and quality regulation: concerted actions of mTOR in mesenchymal stromal cells and osteoclasts[J]. Stem Cell Reports, 2017, 8(6): 1600-1616.

[14] 王云飞，王会方，史栋梁，等. 金丝桃苷激活Sirt1/AMPK自噬通路改善糖尿病骨质疏松大鼠骨代谢和骨结构的机制研究[J]. 中国病理生理杂志，2023，39(3)：434-444.
WANG Y F, WANG H F, SHI D L, et al. Hyperoside improves bone metabolism and bone structure in diabetic osteoporosis rats via Sirt1/AMPK signaling pathway[J]. Chin J Pathophysiol, 2023, 39(3): 434-444.

[15] 宋世雷. 基于miR-17-5p/MAPK/mTOR信号探讨淫羊藿苷促进成骨细胞自噬机制研究[D]. 南宁：广西中医药大学，2021.
SONG S L. Study on the mechanism of icariin promoting osteoblast autophagy based on miR-17-5p/MAPK/mTOR signal[D]. Nanning: Guangxi University of Chinese Medicine, 2021.

[16] 赵晶. 杜仲叶提取物山柰酚对卵巢去势大鼠骨生成的影响及其与mTOR信号通路的关系研究[D]. 南昌：南昌大学，2019.
ZHAO J. Effect of kaempferol in *Eucommia ulmoides* on osteogenesis in ovariectomized rats and its relationship with mTOR signaling pathway[D]. Nanchang: Nanchang University, 2019.

[17] GE X T, ZHOU G. Protective effects of naringin on glucocorticoid-induced osteoporosis through regulating the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(6): 6330-6341.

[18] SUN J, PAN Y L, LI X F, et al. Quercetin attenuates osteoporosis in orchiectomy mice by regulating glucose and lipid metabolism via the GPRC6A/AMPK/mTOR signaling pathway[J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 849544.

[19] MU P Y, HU Y M, MA X, et al. Total flavonoids of Rhizoma Drynariae combined with calcium attenuate osteoporosis by reducing reactive oxygen species generation[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(6): 618.

[20] 马伟凤，王亮，马彦巧，等. 人参皂苷$Rg_3$通过调节AMPK/mTOR信号通路提高骨质疏松老年大鼠骨密度及骨代谢[J]. 广州中医药大学学报，2023，40(1)：163-169.
MA W F，WANG L，MA Y Q，et al. Ginsenoside $Rg_3$ enhances bone mineral density and bone metabolism in osteoporotic aged rats through regulation of AMPK/mTOR signaling pathway[J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med，2023，40(1)：163-169.

[21] 胡广，关智宇，张开伟. 三七总皂苷干预去势骨质疏松性骨折模型大鼠的作用机制[J]. 中国组织工程研究，2021，25(2)：172-177.
HU G，GUAN Z Y，ZHANG K W. Mechanism underlying the interventional effect of *Panax* Notoginsenosides on ovariectomized osteoporotic fracture rats[J]. Chin J Tissue Eng Res，2021，25(2)：172-177.

[22] 孙文星，黄万新，刘传慧，等. 黄芪多糖通过PI3K/Akt/mTOR促进激素性骨质疏松症大鼠成骨细胞增殖[J]. 中国骨质疏松杂志，2023，29(1)：35-40.
SUN W X，HUANG W X，LIU C H，et al. *Astragalus* polysaccharide promotes the proliferation of osteoblasts in hormonal osteoporosis rats through PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Chin J Osteoporos，2023，29(1)：35-40.

[23] ZHAO B K，PENG Q，POON E H L，et al. Leonurine promotes the osteoblast differentiation of rat BMSCs by activation of autophagy via the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. Front Bioeng Biotechnol，2021，9：615191.

[24] 陈露华，唐宏宇. 补骨脂素对绝经后大鼠骨质疏松及PI3K/Akt/mTOR信号通路的影响[J]. 中国药房，2021，32(6)：697-701.
CHEN L H，TANG H Y. Effect of psoralen on osteoporosis in postmenopausal rats and PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. China Pharm，2021，32(6)：697-701.

[25] 杨烙坚，周小海，刘力菠，等. 补肾活血汤对去卵巢骨质疏松小鼠的干预作用研究：基于PI3K/AKT/mTOR信号通路[J]. 亚太传统医药，2023，19(5)：36-41.
YANG L J，ZHOU X H，LIU L B，et al. Mechanism of Bushen huoxue decoction in the treatment of rats based on PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Asia Pac Tradit Med，2023，19(5)：36-41.

[26] 谢丽华，郭澜，陈赛楠，等. 基于ERK/mTOR信号通路探讨六味地黄丸对氧化应激状态下成骨细胞自噬的影响[J]. 中国骨质疏松杂志，2023，29(1)：1-5.
XIE L H，GUO L，CHEN S N，et al. Liuwei dihuang pills induce osteoblast autophagy under oxidative stress via ERK/mTOR signaling pathway[J]. Chin J Osteoporos，2023，29(1)：1-5.

[27] 陈知斌，张文达，胡美思，等. 左、右归丸调控AMPK/mTOR信号通路促进绝经后骨质疏松症大鼠骨形成的研究[J]. 中华中医药杂志，2021，36(6)：3584-3588.
CHEN Z B，ZHANG W D，HU M S，et al. Study on mechanism of bone formation of PMOP rats by Zuogui pills and Yougui pills based on AMPK/mTOR signaling pathway[J]. China J Tradit Chin Med Pharm，2021，36(6)：3584-3588.

[28] 刘孟初. 基于PI3K/AKT/mTOR通路探讨生骨再造丸对SANFH兔BMSCs成骨分化影响的实验研究[D]. 兰州：甘肃中医药大学，2022.
LIU M C. Shenggu zaizaowan on osteogenic differentiation of SANFH rabbit BMSCs based on PI3K/AKT/mTOR pathway[D]. Lanzhou：Gansu University of Chinese Medicine，2022.

[29] 米健国，乔荣勤，刘少津. 补肾健脾活血方干预骨质疏松模型大鼠骨代谢、氧化应激及自噬的变化[J]. 中国组织工程研究，2022，26(26)：4147-4152.
MI J G，QIAO R Q，LIU S J. Bushen jianpi huoxue recipe improves bone metabolism，oxidative stress，and autophagy in osteoporotic rats[J]. Chin J Tissue Eng Res，2022，26(26)：4147-4152.

[30] 熊梦欣. 基于丁酸介导的AMPK/mTOR/ULK1信号通路探讨补肾化痰方防治绝经后骨质疏松症的机制研究[D]. 武汉：湖北中医药大学，2022.
XIONG M X. The mechanism study of Bushen huatan decoction in preventing and treating postmenopausal osteoporosis based on butyric acid-mediated AMPK/mTOR/ULK1 signaling pathway[D]. Wuhan：Hubei University of Chinese Medicine，2022.

[31] 强胜林，刘涛，贾永龙，等. 补肾固本方对大鼠骨质疏松模型中PI3K/Akt/mTOR信号通路表达的调控研究[J]. 中国骨质疏松杂志，2020，26(7)：983-987.
QIANG S L，LIU T，JIA Y L，et al. Regulation of the expression of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway by nourishing kidney and consolidating fundamental recipe in rat osteoporosis model[J]. Chin J Osteoporos，2020，26(7)：983-987.

[32] 田涛，傅强，朱健奎，等. 二至丸治疗斑马鱼骨质疏松模型效益观察及破骨细胞自噬机制[J]. 南京中医药大学学报，2020，36(3)：352-357.
TIAN T，FU Q，ZHU J K，et al. Observation on the effect of Erzhiwan on zebrafish osteoporosis model and study on autophagy mechanism of osteoclast[J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med，2020，36(3)：352-357.

[33] 于岩松. 基于mTOR信号通路探讨补正续骨丸对PMOP及骨质疏松性骨折的作用机理[D]. 沈阳：辽宁中医药大学，2018.
YU Y S. Based on mTOR signal pathway discusses the action mechanism of Buzheng xugu pill on PMOP and osteoporotic fracture[D].Shenyang：Liaoning University of Traditional Chinese Medicine，2018.

[34] 杨依然. CKIP-1介导mTOR通路对绝经后骨质疏松症致病机理及强骨饮对其干预的研究[D]. 杭州：浙江中医药大学，2021.
YANG Y R. The interaction between CKIP-1 and mTOR in postmenopausal osteoporosis and the pharmacological study of Qiangguyin[D]. Hangzhou：Zhejiang Chinese Medical University，2021.

（收稿日期：2023-06-21　修回日期：2023-10-14）
（编辑：唐晓莲）