

## 综述

## 补骨脂素的植物雌激素样作用研究进展

李虎虓, 宋忠臣

上海交通大学医学院附属第九人民医院牙周病科, 国家口腔疾病临床医学研究中心, 上海市口腔医学重点实验室 / 上海市口腔医学研究所, 上海 200011

**[摘要]** 补骨脂素是自中药补骨脂中提取的有效活性成分之一。研究发现补骨脂素具有雌激素样作用, 能对雌激素受体起到一定调节作用。补骨脂素可以发挥抗肿瘤、抗骨质疏松、抗氧化和保护心血管等植物雌激素样作用。该文就补骨脂素的植物雌激素样作用研究进展作一综述。

**[关键词]** 补骨脂素; 雌激素; 植物雌激素; 雌激素受体

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.02.018 **[中图分类号]** R961.1 **[文献标志码]** A

## Advance in phytoestrogenic effects of psoralen

LI Hu-xiao, SONG Zhong-chen

Department of Periodontology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; National Clinical Research Center for Oral Diseases; Shanghai Key Laboratory of Stomatology &amp; Shanghai Research Institute of Stomatology, Shanghai 200011, China

**[Abstract]** Psoralen is one of the effective ingredients extracted from Chinese herbal medicine *Psoralea corylifolia*. Studies have found that psoralen has an estrogenic effect and can regulate the estrogen receptor. Psoralen can exert phytoestrogenic effects such as anti-tumor, anti-osteoporosis, anti-oxidation and protection of cardiovascular. This article reviewed the research progress of phytoestrogenic effects of psoralen.

**[Key words]** psoralen; estrogen; phytoestrogens; estrogen receptor

中药补骨脂, 又名破故纸、婆固脂、胡韭子, 最早记载于《开宝本草》, 是豆科一年生直立草本植物补骨脂 (*Psoralea corylifolia* L.) 的干燥成熟果实。补骨脂味辛、苦, 性温, 入肾经, 具温补肾阳、补脾健胃之功效。补骨脂的种子中可分离出多种化学活性成分, 例如香豆素类、萘酚类、黄酮类等<sup>[1]</sup>。补骨脂素是从补骨脂种子中分离出的主要活性成分之一, 属于香豆素类。近年来, 研究<sup>[2-3]</sup>发现补骨脂素具有雌激素样作用。

雌激素作为一种性激素, 在调控女性生殖系统的生长、发育和分化中起重要作用, 同时影响心血管系统、骨骼系统、中枢神经系统的正常功能。更年期妇女因卵巢功能衰退, 缺乏雌激素, 可出现包括心血管疾病、骨质疏松、老年痴呆等一系列更年期综合征。这些症状可通过补充外源性雌激素或孕激素即雌激素替代疗法 (estrogen replacement therapy, ERT) 得到缓解。近年来, 根据美国妇女健康倡议会 (Women's Health Initiative, WHI) 的临床研究资料<sup>[4]</sup>发现, 在围绝经期综合征治疗中, ERT 有

明显的不良反应, 且治疗费用昂贵, 长期使用还可能增加子宫内膜癌及乳腺癌的发病率。近年来研究<sup>[5]</sup>发现, 植物中存在一种化合物对人体或动物具有类似动物激素样的活性, 表现为部分激动或拮抗的效应, 同时少有不良反应发生, 这类化合物被称作植物雌激素。目前作用温和、安全廉价的植物雌激素已成为研究热点。

随着补骨脂素雌激素样作用的发现, 补骨脂素的植物雌激素样作用受到广泛关注。针对补骨脂素的相关研究发现, 补骨脂素可以调节雌激素受体 (estrogen receptor, ER), 同时还具有抗肿瘤、抗骨质疏松、抗氧化以及保护心血管等类雌激素活性。现就补骨脂素的植物雌激素样作用作一综述。

## 1 ER 调节作用

ER 是一类甾体激素受体, 可通过与配体结合而激活。目前已发现能与雌激素结合的受体有雌激素受体  $\alpha$

**[基金项目]** 国家重点研发计划 (2017YFC0840100, 2017YFC0840110) (National Key Research and Development Program of China, 2017YFC0840100, 2017YFC0840110)。

**[作者简介]** 李虎虓 (1994—), 男, 硕士生; 电子信箱: tentigerli@163.com。

**[通信作者]** 宋忠臣, 电子信箱: szhongchen@sina.com。



(estrogen receptor  $\alpha$ , ER $\alpha$ )、雌激素受体  $\beta$  (estrogen receptor  $\beta$ , ER $\beta$ ) 和 G 蛋白偶联雌激素受体 1 (G protein-coupled estrogen receptor 1, GPER1) 3 种。ER $\alpha$  和 ER $\beta$  属于核受体, 它们以寡聚糖的形式位于细胞质内, 结合雌激素后构象发生改变而活化, 从细胞质转移到胞核内与目标基因上的雌激素反应元件 (estrogen response elements, ERE) 结合, 从而激活激素依赖性基因的转录、翻译, 产生一系列的生理效应。2 种受体蛋白分子由位于不同染色体的不同基因编码。ER $\alpha$  对雌二醇的亲合力较 ER $\beta$  更强, 其转录时对反应元件的信号作用也不同。GPER1 是一种膜结合的 G 蛋白偶联受体, 位于细胞表面, 负责快速雌激素信号转导, 与环腺苷酸 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等信号通路的活化有关<sup>[6]</sup>。

补骨脂素对 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  有显著的调节作用。沈丽霞等<sup>[7]</sup>用补骨脂素刺激具有雌激素依赖性的乳腺癌细胞 MCF-7, 发现补骨脂素有显著的促增殖作用。赵丕文等<sup>[8]</sup>的研究中, 先使用加入活性炭处理胎牛血清的培养基培养乳腺癌细胞 MCF-7, 以耗竭 MCF-7 中的雌激素, 再加入补骨脂素刺激, 可观察到补骨脂素促进乳腺癌细胞增殖, 且呈剂量依赖性; 但雌二醇对乳腺癌细胞的促增殖作用更为显著, 说明补骨脂素虽然具有雌激素样作用, 但对 ER 的亲合力弱于雌二醇; 进一步研究发现补骨脂素对 MCF-7 细胞 ER $\alpha$  蛋白的表达水平有明显上调作用; 在对 ER 阳性 T47D 细胞的培养中, 加入补骨脂素后, ER $\alpha$  和 ER $\beta$  基因的表达水平也明显升高, 且上述作用均能被 ER 拮抗剂 ICI 182 780 阻断。在成骨及破骨相关研究中, 同样有研究<sup>[9]</sup>发现补骨脂素对破骨细胞 ER $\alpha$  蛋白表达水平的上调作用。杨琳等<sup>[10]</sup>对去势雌鼠进行研究后发现补骨脂素可以提高去势雌鼠的血清雌激素水平和股骨 ER $\beta$  水平。因此, 补骨脂素可以显著上调 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  水平, 其植物雌激素样作用可能是通过介导 ER 途径实现的。

## 2 抗肿瘤作用

植物雌激素是一类生物活性较弱的雌激素, 它们与哺乳动物的 ER 结合能力很低, 远不如内源性雌激素<sup>[11]</sup>。在体内雌激素含量水平偏低时, 植物雌激素能发挥类似于雌激素的作用; 当体内雌激素水平非生理性异常升高时, 植物雌激素能够竞争性地抑制 ER 与内源性雌激素的结合, 表现出雌激素拮抗作用。在乳腺癌的治疗方案中, 常常会用到抗雌激素药物如 ER 竞争性抑制剂他莫昔芬。因为在疾病最初阶段, 大部分乳腺癌是 ER $\alpha$  阳性和雌激素

依赖性的<sup>[12-13]</sup>。阻断雌激素与 ER $\alpha$  的结合或去除细胞中的 ER $\alpha$ , 可有效预防乳腺癌细胞的雌激素依赖性生长。然而, 大部分女性会对长期服用他莫昔芬的抗激素治疗产生耐药性<sup>[14]</sup>, 同时抗激素治疗会促进子宫内膜细胞的增殖, 从而增加子宫内膜癌的风险<sup>[15-16]</sup>。而植物雌激素因其具有的这种双向调节作用可能可以替代他莫昔芬作为一种温和的雌激素拮抗剂, 在肿瘤早期发挥抑制作用。

已有研究发现, 一些雌激素依赖细胞的生长可受到植物雌激素的抑制。与赵丕文等<sup>[8]</sup>培养的雌激素饥饿细胞不同, 谭敏等<sup>[17]</sup>使用普通血清培养乳腺癌细胞, 发现补骨脂素对乳腺癌细胞 MCF-7 的生长有抑制作用。Wu 等<sup>[18]</sup>发现补骨脂素不仅能抑制乳腺癌细胞的生长, 还能使乳腺癌骨转移的发生率降低。以上研究结果显示, 在补骨脂素的刺激下, 本应受雌激素效应激活而增殖的癌细胞, 生长反受到了抑制, 间接体现了植物雌激素的竞争性抑制作用。

除了乳腺癌细胞, 补骨脂素对前列腺癌细胞的生长也有影响。陈书尚等<sup>[19]</sup>研究发现, 体外培养的前列腺癌 LNCap-AD 细胞的增殖活性受补骨脂素抑制, 并呈剂量-时间依赖性; 同时他们检测到 LNCap-AD 细胞增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 及雄激素受体 (androgen receptor, AR) 的表达下调; 该研究进一步发现, 补骨脂素对前列腺癌细胞的抑制作用可能与 ER $\beta$  有关。早在 2007 年, 就有学者发现 ER $\beta$  对雌激素的抗增殖作用敏感<sup>[20]</sup>。补骨脂素通过上调 ER $\beta$  的表达影响前列腺癌细胞增殖, 且补骨脂素的增殖抑制作用还可能与细胞周期被阻滞在 G1、G2 期有关<sup>[21]</sup>。

补骨脂素对乳腺癌细胞生长周期的阻滞作用也有相关报道。谭敏等<sup>[22]</sup>使用流式细胞仪、基因芯片检测、Annexin V 和碘化丙啶 (propidium iodide, PI) 双染法等方法, 发现补骨脂素作用 24 h 后肿瘤细胞出现早期凋亡, G1、G2 期细胞增加, 而 S 期细胞减少, 说明补骨脂素可能阻滞 MCF-7 细胞在 G2 期的生长从而诱导凋亡。该课题组进一步研究对比补骨脂素刺激前后肿瘤细胞的基因表达差异, 发现补骨脂素对 MCF-7 细胞的细胞凋亡、细胞周期、核酸翻译等相关的多种基因都有调控作用<sup>[23]</sup>。Wang 等<sup>[24]</sup>同样发现补骨脂素对 MCF-7 细胞的增殖有抑制作用, 但认为其机制只在于对细胞 G0/G1 期的阻滞作用, 而非诱导凋亡。综合上述研究发现, 不管是乳腺癌细胞还是前列腺癌细胞, 其生长都与雌激素密切相关。补骨脂素对此类细胞的影响很可能来自其植物雌激素样作用, 但其中的具体机制还需进一步研究探讨。

除此之外, 补骨脂素还对乳腺癌细胞的耐药性有逆转

作用。多药耐药性 (multi-drug resistance, MDR) 是指肿瘤细胞对 2 种以上具有不同结构和作用机制的抗肿瘤药物有交叉耐药性。MDR 是影响肿瘤治疗疗效的主要障碍, 肿瘤化疗失败主要就是由于肿瘤细胞产生了 MDR。MDR 通过多种作用机制减弱药物功效, 或使胞内药物浓度降低至有效浓度以下, 包括抑制药物摄入、增强 DNA 损伤修复、影响药物代谢、减少细胞凋亡等。其中最常见的是增加药物的外排。肿瘤细胞通过一类转运蛋白介导, 将疏水性细胞毒药物排出胞外; 这类蛋白被称作 ATP 结合盒 (ATP-binding cassette, ABC) 转运蛋白<sup>[25]</sup>; 如 ABCB1 就是其中一种, 可在肿瘤细胞中导致耐药性的产生。Hsieh 等<sup>[26]</sup>研究表明, 补骨脂素可抑制 ABCB1 基因的表达, 降低其蛋白水平, 使得抗癌药物可以在胞内发挥作用而不至于外排, 逆转肿瘤的耐药性。MDR 可因凋亡抑制基因 *Bcl-2* 的过度表达产生, 补骨脂素能够下调 *Bcl-2* 的表达, 提高具有 MDR 的人乳腺癌 MCF-7 细胞株的化学治疗敏感性<sup>[27]</sup>。赵益业等<sup>[28]</sup>也有研究发现, 补骨脂素可以逆转经长春新碱诱导的耐阿霉素 (adriamycin, ADR) 的 MCF-7 耐药株的耐药性。他们通过检测发现化疗药物对 MCF-7/ADR 耐药株的 IC<sub>50</sub> 值受补骨脂素刺激降低, 结果呈浓度依赖性。蔡天革等<sup>[29]</sup>的研究得到同样的结果, 并发现其作用机制与补骨脂素影响细胞内钙离子浓度有关。

### 3 抗骨质疏松作用

骨质疏松 (osteoporosis, OP) 是一种全身性的骨代谢性疾病, 表现为骨量减少、骨结构和骨强度降低, 可造成脆性增加和骨折危险性增加。OP 可分为原发性和继发性 2 种。90% 的 OP 为原发性, 包括 I 型绝经后 OP (postmenopausal osteoporosis, PMO) 和 II 型老年性 OP 2 个亚型。约 50% 的绝经后女性患有 PMO。雌激素与成骨细胞密切相关, 绝经后雌激素水平下降, 成骨细胞减少, 破骨细胞增多, 最终导致成骨与破骨的正向平衡打破, 骨吸收超过骨形成, 骨量减少, 发生 OP。单独使用 ERT 或者联合孕激素治疗是绝经后妇女预防 OP 的金标准。但是研究<sup>[30]</sup>表明该疗法会增加患乳腺癌和子宫内膜癌的风险。植物雌激素作用温和, 不良反应小, 因此针对 OP 的治疗也备受关注。

黄奎等<sup>[31]</sup>建立小鼠去卵巢 OP 病理模型, 补骨脂素给药 6 周后检测股骨生物力学指标, 发现其相比对照组有明显改善, 表明补骨脂素对 OP 具有一定的疗效。Yuan 等<sup>[32]</sup>不仅研究了去卵巢模型, 还加入了去睾丸模型, 发现补骨

脂素对雌雄 OP 小鼠的骨强度皆有改善。以上动物实验证实了补骨脂素对 OP 的疗效。

目前针对 OP 的治疗主要着重于 2 点, 即抑制骨吸收和刺激骨形成。王建华等<sup>[33]</sup>研究发现补骨脂素有促进大鼠成骨细胞增殖分化的作用。而章文娟等<sup>[9]</sup>研究发现补骨脂素显著抑制破骨细胞的形成和溶骨活性。

补骨脂素对成骨、破骨的各种信号通路都有着一定影响。成骨细胞由骨髓间充质干细胞 (bone marrow derived stroma cells, BMSCs) 经过一系列分化发育而来。BMSCs 发育为成骨细胞过程中, Notch 通路 with BMSCs 的分化密切相关。邢贞武<sup>[34]</sup>研究发现 PMO 患者 BMSCs 中 Notch 信号通路关键分子表达水平减弱, 给予补骨脂素后能逆转降低的信号通路活性。Yang 等<sup>[35]</sup>同样观察到 Notch 信号通路与成骨细胞形成的密切关系; 他们通过基因表达谱筛选出一组在 Notch 信号通路中高度聚集的基因, 这些基因在去卵巢手术后失调, 但基因失调能被补骨脂素逆转, 证明了补骨脂素在 BMSCs 分化中的作用。动物实验研究<sup>[36]</sup>发现补骨脂素在细胞外基质调节、促生长因子相关信号通路调控、增加蛋白质合成等方面都发挥促进 BMSCs 成骨分化的作用。骨形成蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 在出生后对骨的形成和重建发挥着重要作用。补骨脂素可通过激活 BMP 信号来促进成骨细胞分化。Tang 等<sup>[37]</sup>发现补骨脂素可上调 *Bmp2* 和 *Bmp4* 基因的表达, 且呈剂量依赖性, 并提高磷酸化 Smad1/5/8 的蛋白质水平, 激活 *Bmp* 相关基因, 最终促进成骨细胞的分化。Li 等<sup>[38]</sup>发现, 补骨脂素可激活 NF- $\kappa$ B 信号通路促进成骨细胞增殖, 并呈剂量依赖性。而补骨脂素对破骨细胞的影响, 主要发挥其雌激素样作用; 通过增加成骨细胞 OPG 表达、抑制 RANKL 表达从而抑制破骨细胞的分化和成熟, 抑制骨吸收, 达到防治 OP 的目的, 但作用不如雌二醇明显<sup>[39]</sup>。

### 4 其他作用

补骨脂素在抗氧化和保护心血管方面也有显著作用。Guo 等<sup>[40]</sup>发现补骨脂具有强抗氧化作用; 随后对其中的主要活性成分进行分析, 发现补骨脂素和异补骨脂素作用相似, 都有抗氧化作用。ER 被认为能激活血管内皮细胞合成 NO; NO 的生成可以松弛平滑肌、抑制血小板活性<sup>[41]</sup>。因此, 植物雌激素激活 ER, 同样可以产生雌激素样作用从而刺激血管内皮细胞生成 NO。钟佩茹等<sup>[42]</sup>用肿瘤坏死因子  $\alpha$  诱导人脐静脉内皮细胞, ELISA 检测发现补骨脂素能够降低细胞的组织因子释放, 从而缓解组织因子过多导致的血液高凝状态, 降低血栓形成风险。提示补骨脂素对

心血管系统也有一定保护作用。

## 5 总结

雌激素作为一种重要性激素,具有广泛而重要的生理作用。它既能参与各种疾病的发生发展,又能作为治疗疾病的手段。但雌激素犹如一把双刃剑,人类在选择雌激素作为治疗药物的同时,又不得不承受其带来的大量不良反应。因此,既具有雌激素作用,又不引起严重不良反应的

植物雌激素为疾病的治疗带来了新的希望。从中药补骨脂中提取出的活性成分补骨脂素,便有着雌激素样作用,随着研究的发展其受到越来越多的关注。在抗肿瘤方面,补骨脂素有着巨大的潜能。进一步研究补骨脂素的具体作用靶点,阐明补骨脂素对乳腺癌、前列腺癌细胞的作用机制,有望在补骨脂素的基础上开发出效用更精准、不良反应更小的抗肿瘤药物。在抗 OP、治疗心血管疾病等方面,补骨脂素的效用虽不如雌激素明显,但将其作为轻度症状者的治疗药物或与其他药物联合使用均具有良好前景。

## 参·考·文·献

- [1] Zhang X, Zhao W, Wang Y, et al. The chemical constituents and bioactivities of *psoralea corylifolia* Linn: a review[J]. Am J Chin Med, 2016, 44(1): 35-60.
- [2] 赵丕文,王大伟,王玲巧,等. 用小鼠子宫增重法筛选淫羊藿等 10 种中药雌激素样作用的实验研究[J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(10): 686-689.
- [3] 赵丕文. 十种中药植物雌激素样作用及其机制的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2007.
- [4] May FE. Novel drugs that target the estrogen-related receptor  $\alpha$ : their therapeutic potential in breast cancer[J]. Cancer Manag Res, 2014, 6: 225-252.
- [5] Sirotkin AV, Harrath AH. Phytoestrogens and their effects[J]. Eur J Pharmacol, 2014, 741: 230-236.
- [6] Vrtačnik P, Ostanek B, Mencej-Bedrač S, et al. The many faces of estrogen signaling[J]. Biochem Med (Zagreb), 2014, 24(3): 329-342.
- [7] 沈丽霞,赵丕文,牛建昭,等. 补骨脂素对人类乳腺癌细胞增殖作用的影响[J]. 中国药理学通报, 2007(11): 1448-1451.
- [8] 赵丕文,牛建昭,王继峰,等. 补骨脂素的植物雌激素作用及其机制探讨[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(1): 59-63.
- [9] 章文娟,谢保平,李伟娟,等. 补骨脂素抑制破骨细胞形成及其机制的实验研究[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(7): 641-645.
- [10] 杨琳,曾英,李劲平,等. 补骨脂素对去势雌鼠  $E_2$ 、 $ER_{\beta}$ 、 $TNF-\alpha$ 、 $IL-17$  的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(4): 387-392.
- [11] 石书芳,俞超芹. 植物雌激素及其作用靶点的研究进展[J]. 中西医结合学报, 2005, 3(5): 78-80.
- [12] Katzenellenbogen BS. Antiestrogen resistance: mechanisms by which breast cancer cells undermine the effectiveness of endocrine therapy[J]. J Natl Cancer Inst, 1991, 83(20): 1434-1435.
- [13] Miller TW, Balko JM, Arteaga CL. Phosphatidylinositol 3-kinase and antiestrogen resistance in breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(33): 4452-4461.
- [14] Herynk MH, Fuqua SA. Estrogen receptors in resistance to hormone therapy[J]. Adv Exp Med Biol, 2007, 608(1): 130-143.
- [15] Chang M. Tamoxifen resistance in breast cancer[J]. Biomol Ther (Seoul), 2012, 20(3): 256-267.
- [16] Panno ML, Giordano F. Effects of psoralens as anti-tumoral agents in breast cancer cells[J]. World J Clin Oncol, 2014, 5(3): 348-358.
- [17] 谭敏,孙静,宾晓农,等. 补骨脂素对乳腺癌 MCF-7 细胞的体外抗肿瘤作用[J]. 广东医学, 2008, 29(11): 1817-1819.
- [18] Wu C, Sun Z, Ye Y, et al. Psoralen inhibits bone metastasis of breast cancer in mice[J]. Fitoterapia, 2013, 91: 205-210.
- [19] 陈书尚,翁铭芳,王永良,等. 补骨脂素对前列腺癌 LNCaP-AD 细胞增殖的影响及其分子机制研究[J]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2017, 7(4): 219-223.
- [20] Pravettoni A, Mornati O, Martini PG, et al. Estrogen receptor  $\beta$  ( $ER_{\beta}$ ) and inhibition of prostate cancer cell proliferation: studies on the possible mechanism of action in DU145 cells[J]. Mol Cell Endocrinol, 2007, 263(1/2): 46-54.
- [21] 李少鹏,蔡建通,翁铭芳,等. 补骨脂素对前列腺癌 LNCaP-AI 细胞增殖和周期调控及雌激素受体  $\beta$  表达的影响[J]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2018, 8(1): 1-5.
- [22] 谭敏,孙静,赵虹,等. 补骨脂素对乳腺癌 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞体外作用的比较研究[J]. 广州中医药大学学报, 2009, 26(4): 359-362.
- [23] 谭敏,宾晓农,肖刚,等. 补骨脂素对乳腺癌 MCF-7 细胞基因表达谱的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2009, 36(12): 1008-1012.
- [24] Wang X, Cheng K, Han Y, et al. Effects of psoralen as an anti-tumor agent in human breast cancer MCF-7/ADR cells[J]. Biol Pharm Bull, 2016, 39(5): 815-822.
- [25] Szakács G, Paterson JK, Ludwig JA, et al. Targeting multidrug resistance in cancer[J]. Nat Rev Drug Discov, 2006, 5(3): 219-234.
- [26] Hsieh MJ, Chen MK, Yu YY, et al. Psoralen reverses docetaxel-induced multidrug resistance in A549/D16 human lung cancer cells lines[J]. Phytomedicine, 2014, 21(7): 970-977.
- [27] 蔡宇,陈冰,张凤海,等. 补骨脂素对人乳腺癌多耐药 *Bcl-2* 基因蛋白表达的影响[J]. 中药材, 2004, 27(11): 855-856.
- [28] 赵益业,蔡宇. 补骨脂素逆转人乳腺癌耐药细胞株 MCF-7 多耐药性研究[J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(6): 370-371.
- [29] 蔡天革,蔡宇,余绍蕾,等. 补骨脂素对 MCF-7/ADR 耐药细胞内 ADR 及  $Ca^{2+}$  浓度的影响[J]. 航天医学与医学工程, 2007, 20(5): 313-316.
- [30] Gennari L, Rotatori S, Bianciardi S, et al. Treatment needs and current options for postmenopausal osteoporosis[J]. Expert Opin Pharmacother, 2016, 17(8): 1141-1152.
- [31] 黄奎,邹季. 补骨脂素对骨质疏松小鼠骨代谢指标和生物力学的影响[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2017, 14(6): 11-13.
- [32] Yuan X, Bi Y, Yan Z, et al. Psoralen and isopsoralen ameliorate sex hormone deficiency-induced osteoporosis in female and male mice[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 6869452.
- [33] 王建华,王艳,潘永梅. 补骨脂素对大鼠成骨细胞增殖与分化的影响[J]. 天然产物研究与开发, 2007, 19(5): 844-846.
- [34] 邢贞武. 补骨脂素对绝经后骨质疏松患者骨髓间充质干细胞 Notch 信号通路的影响[J]. 中医学报, 2017, 32(11): 2181-2184.
- [35] Yang Z, Huang JH, Liu SF, et al. The osteoprotective effect of psoralen in ovariectomy-induced osteoporotic rats via stimulating the osteoblastic differentiation from bone mesenchymal stem cells[J]. Menopause, 2012, 19(10): 1156-1164.
- [36] 卞琴,刘书芬,黄建华,等. 3 种补肾中药有效成分对去卵巢骨质疏松大鼠骨髓间充质干细胞的调控作用[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(5): 889-893.
- [37] Tang DZ, Yang F, Yang Z, et al. Psoralen stimulates osteoblast differentiation through activation of BMP signaling[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 405(2): 256-261.
- [38] Li F, Li Q, Huang X, et al. Psoralen stimulates osteoblast proliferation through the activation of nuclear factor- $\kappa$ B-mitogen-activated protein kinase signaling[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(3): 2385-2391.
- [39] 王建华,郭敏,郑丽,等. 补骨脂素干预大鼠成骨细胞骨保护素/核因子  $\kappa$ B 受体激活因子配体 mRNA 的表达[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(37): 6927-6930.
- [40] Guo J, Weng X, Wu H, et al. Antioxidants from a Chinese medicinal herb: *Psoralea corylifolia* L.[J]. Food Chem, 2005, 91(2): 287-292.
- [41] Menazza S, Murphy E. The expanding complexity of estrogen receptor signaling in the cardiovascular system[J]. Circ Res, 2016, 118(6): 994-1007.
- [42] 钟佩茹,高秀梅,陈彤,等. 补骨脂素对人脐静脉内皮细胞活力及  $TNF-\alpha$  诱导组织因子产生的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(11): 2247-2249.

[收稿日期] 2018-11-02

[本文编辑] 崔黎明

