中药单体成分及复方促进骨折愈合的作用机制研究进展Δ

张志宏[1]*，孙延平[1]，彭东辉[1]，崔　娜[1]，曾元宁[2]，匡海学[1]，王秋红[1#]（1.黑龙江中医药大学药学院教育部北药基础与应用研究重点实验室，哈尔滨　150040；2.广东药科大学中药学院，广州　510006）

中图分类号　R965；R285　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）17-2172-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.17.22

摘　要　中药在治疗骨折愈合过程中具有多成分、多途径、多靶点的作用特点，对于具有复杂病理机制的骨折具有较好的治疗优势和潜力。笔者对中药单体成分及复方促进骨折愈合的作用机制进行了归纳，发现内脂素A、葛根素等可通过激活丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）信号通路，续骨丹、固本增骨方等可通过激活骨形态发生蛋白（BMP）信号通路，黄芩苷、牛膝多糖等可通过激活Wnt/β-catenin信号通路，芹菜素、三七皂苷等可通过激活核因子κB（NF-κB）受体激活蛋白/NF-κB受体激活蛋白配体/护骨因子（RANK/RANKL/OPG）信号通路，活血接骨复方胶囊、健骨颗粒等可通过抑制磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B（PI3K/AKT）信号通路，淫羊藿苷等可通过激活Notch信号通路，桃红四物汤、藏红花素等可通过激活Hippo信号通路，酸枣仁皂苷A、蛇床子素等可通过抑制NF-κB信号通路，发挥促进骨折愈合的作用。

关键词　中药；单体成分；复方；骨折愈合；信号通路；成骨分化

Research progress on the mechanism of promoting fracture healing by traditional Chinese medicine monomer components and compound formulas

ZHANG Zhihong[1], SUN Yanping[1], PENG Donghui[1], CUI Na[1], ZENG Yuanning[2], KUANG Haixue[1], WANG Qiuhong[1][1. Key Laboratory of Basic and Application Research of Beiyao (Ministry of Education), College of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 2. School of TCM, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China]

ABSTRACT　Traditional Chinese medicine has the characteristics of multiple components, pathways, and targets in the treatment of fracture healing, and has good therapeutic advantages and potential for fractures with complex pathological mechanisms. Based on this, the author summarized the mechanism of promoting fracture healing by the monomer components and compound formulas of traditional Chinese medicine and found that visfatin A, puerarin, and others can activate the mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway; Xugudan, Guben zenggu formula and others can activate bone morphogenetic protein (BMP) signaling pathway; baicalin, *Achyranthes bidentata* polysaccharides and others can activate Wnt/β-catenin signaling pathway; apigenin, notoginsenoside and others can activate receptor activator of nuclear factor-κB (NF-κB)/receptor activator of NF-κB ligand/osteoprotegerin (RANK/RANKL/OPG) signaling pathway; Compound huoxue jiegu capsule, Jiangu granule and others can inhibit phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B (PI3K/AKT) signaling pathway; icariin can activate Notch signaling pathway; Taohong siwu decoction, crocin and others can activate Hippo signaling pathway; jujuboside A and osthole can inhibit NF-κB signaling pathway, and thus promote fracture healing.

KEYWORDS　traditional Chinese medicine; monomer components; compound formulas; fracture healing; signaling pathway; osteogenic differentiation

骨折是指受外力作用破坏了骨骼的连续性或结构完整性，多发于老年人。据报道，60岁老年人的终生骨折发生概率在男性中为29%，在女性中为56%[1]。骨折愈合过程中发生的一系列复杂生理反应，是由炎症因子和生长因子的释放以及损伤部位间充质干细胞（mesenchymal stem cells，MSCs）的迁移和分化所导致的[2]。骨折愈合的作用机制十分复杂，主要涉及丝裂原活化蛋白

Δ**基金项目**　国家重点研发计划项目（No.2018YFC1707100）；国家自然科学基金面上项目（No.81773904）；国家“重大新药创制”科技重大专项（No.2018ZX09731-001）；黑龙江省“头雁”团队支持项目（No.〔2019〕5号）

*　**第一作者**　博士研究生。研究方向：中药药效物质基础。E-mail：3250671550@qq.com

#　**通信作者**　教授，博士生导师，博士。研究方向：中药炮制、中药药效物质基础和作用机制。E-mail：qhwang668@sina.com

激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号通路、骨形态发生蛋白（bone morphogenetic protein，BMP）信号通路、Wnt/β-catenin信号通路、核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）受体激活蛋白/NF-κB受体激活蛋白配体/护骨因子（receptor activator of NF-κB/receptor activator of NF-κB ligand/osteoprotegerin，RANK/RANKL/OPG）信号通路、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B（phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B，PI3K/AKT）信号通路、Notch信号通路、Hippo信号通路、NF-κB信号通路等[3]。目前常用于促进骨折愈合的化学药，在促进骨折愈合的同时，也存在恶心、呕吐、消化不良等一系列不良反应，且价格较为昂贵[4]。中药在治疗骨折愈合过程中具有多成分、多途径、多靶点的作用特点，对于具有复杂病理机制的骨折具有较好的治疗优势和潜力，能减少骨折愈合过程中的不良反应，改善患者的生活质量[5]。基于此，笔者查阅相关文献，归纳总结中药单体成分及复方促进骨折愈合的作用机制，以期为骨折治疗药物的开发提供参考。

1 中药单体及复方促进骨折愈合的作用机制

1.1 激活MAPK信号通路

MAPK是真核细胞信号传递的重要途径之一，其可通过激活下游的蛋白激酶或转录调节因子如B细胞淋巴瘤2（B cell lymphoma 2，Bcl-2）、核转录因子9，进而调控细胞活动，如分化、凋亡、细胞外基质以及炎症因子的合成等[6]。相关研究发现，内脂素A可通过激活p38 MAPK/Smad信号通路增强BMP活性，从而诱导成骨细胞分化和矿化[7]。钟海波等[8]研究表明，葛根素可通过激活MAPK信号通路激活碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）活性，促进成骨细胞分化和钙的沉积，刺激骨形成，抑制骨吸收。三七总皂苷作为三七的重要成分之一，在骨折愈合方向的研究也是当前的热点，赖鑫[9]通过体外培养小鼠胚胎成骨细胞前体细胞MC3T3-E1研究三七总皂苷对其增殖的影响，结果显示，三七总皂苷可促进Ⅰ型胶原（collagen type Ⅰ，COL-Ⅰ）分泌，增强ALP活性，升高MAPK信号通路相关蛋白表达水平，进而促进MC3T3-E1细胞增殖。山柰酚是淫羊藿的主要活性成分之一，可通过激活MAPK蛋白的表达，降低活性氧生成，进而促进成骨作用[10-11]。由此可知，内脂素A、葛根素、三七总皂苷、山柰酚等可通过激活MAPK信号通路，诱导成骨细胞分化和矿化，抑制骨吸收，刺激骨形成，进而促进骨折愈合。

1.2 激活BMP信号通路

BMP是转化生长因子β（transforming growth factor-β，TGF-β）家族中的一员，大量存在于骨基质中，可增强成骨细胞活性，目前已发现超过20种BMP家族成员[12]。刘海军等[13]以胫骨骨折家兔为动物模型，考察续骨丹对骨折的愈合作用，结果发现，续骨丹可通过升高BMP、TGF-β_1、碱性成纤维细胞生长因子（basic fibroblast growth factor，bFGF）的表达水平，促进家兔胫骨骨折的愈合。宋敏等[14]研究发现，固本增骨方可通过激活BMP信号通路，升高成骨标志蛋白骨钙蛋白（osteocalcin，BGP）、骨桥蛋白（osteopontin，OPN）、ALP、COL-Ⅰ的表达水平，进而促进骨髓间充质干细胞（bone marrow mesenchymal stem cells，BMSCs）的增殖。在BMP蛋白中，BMP-2、BMP-4、BMP-5、BMP-6和BMP-14作为常见的代表性蛋白，不仅能够引起多种细胞增殖、分化和凋亡，还在骨、软骨组织再生修复过程中具有重要作用[15]。董万涛等[16]研究发现，消定膏可升高骨痂组织中BMP-2、BMP-7、TGF-β_1的表达水平，促进家兔胫骨骨折愈合。王翔宇等[17]研究发现，菟丝子提取物可通过BMP-2/Smad-4信号通路促进小鼠MC3T3-E1细胞增殖，进而促进成骨细胞增殖。张海玲等[18]研究发现，龟甲提取物可促进BMSCs增殖，又可通过调节BMP-4的表达防止其过度增殖。由此可知，续骨丹、固本增骨方、消定膏、菟丝子提取物、龟甲提取物等可通过激活BMP信号通路，增加成骨标志蛋白BGP、OPN、ALP、COL-Ⅰ的表达，进而促进骨折愈合。

1.3 激活Wnt/β-catenin信号通路

Wnt/β-catenin信号通路在胚胎发育、器官形成中具有重要作用，可调节干细胞的多能性，并且在发育过程中决定细胞的分化命运[19]。李晨睿等[20]研究发现，黄芩苷可通过提高ALP活性，升高Wnt-10a、β-catenin、糖原合酶激酶3β（glycogen synthase kinase-3β，GSK-3β）、BGP的mRNA表达水平和β-catenin、Runt-相关转录因子2（Runt-related transcription factor 2，RUNX-2）的蛋白表达水平，进而激活Wnt/β-catenin信号通路，促进BMSCs的成骨分化。杨豪等[21]研究发现，牛膝多糖可通过提高骨折模型大鼠骨密度，上调β-catenin表达，下调磷酸化β-catenin（p-β-catenin）表达，促进RUNX-2和成骨细胞特异性转录因子Osterix表达，进而改善大鼠骨代谢，减轻大鼠骨组织病理损伤。另有研究发现，木犀草素可通过升高大鼠血清中白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）、IL-1β、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）水平，降低Wnt-3a、β-catenin蛋白表达水平，激活Wnt/β-catenin信号通路，刺激骨形成因子的表达，减轻炎症反应，进而促进大鼠股骨骨折愈合[22]。由此可知，黄芩苷、牛膝多糖、木犀草素等可通过激活Wnt/β-catenin信号通路，减轻炎症反应，进而促进骨折愈合。

1.4 激活RANK/RANKL/OPG信号通路

RANK/RANKL/OPG信号通路是成骨细胞与破骨细胞之间的重要信号通路[23]。陈月等[24]通过调控RANK/RANKL/OPG信号通路，研究芹菜素对创伤性骨折模型大鼠骨折的愈合作用。结果发现，芹菜素可改善大鼠软骨组织病理损伤，其作用机制可能是通过降低大鼠骨小梁密度和血清中BGP、ALP水平以及股骨组织中OPG mRNA和蛋白表达水平，促进骨折愈合。Su等[25]研究发现，三七皂苷可通过降低RANKL表达水平和RANKL/OPG比值，抑制破骨细胞介导的骨吸收作用，进而促进骨折愈合。另有研究发现，补肾活血汤可通过抑制RANK/RANKL/OPG信号通路活性，促进成骨作用[26]。李彦锦[27]研究表明，淫羊藿苷可通过激活RANK/RANKL/OPG信号通路，抑制破骨细胞分化，进而促进成骨活性。唐琪等[28]研究发现，骨碎补提取物可促进小鼠MC3T3-E1细胞增殖、分化和钙化，提示其可能具有促进骨折愈合的作用。张黎明[29]研究发现，柚皮素可通过激活RANK/RANKL/OPG信号通路，促进去卵巢大鼠骨质疏松性骨折愈合。由此可知，芹菜素、三七皂苷、补肾活血汤、淫羊藿苷、骨碎补提取物、柚皮素等可通过激活RANK/RANKL/OPG信号通路，促进成骨细胞分化，减少破骨细胞生成，抑制骨吸收，进而促进骨折愈合。

1.5 抑制PI3K/AKT信号通路

PI3K/AKT信号通路是一种细胞内信号转导途径，可促进细胞代谢、增殖和血管生成[30]。许和贵等[31]研究发现，活血接骨复方胶囊能通过抑制PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）信号通路，升高细胞自噬标志物LC3-Ⅱ、Beclin-1水平，降低PI3K、AKT、mTOR表达水平，改善骨折处钙盐沉积，提高骨痂厚度，从而促进骨折愈合。王柄棋[32]研究发现，健骨颗粒乙酸乙酯萃取部位可通过降低破骨细胞中PI3K、AKT、活化T细胞因子c1的mRNA及蛋白表达水平，进而抑制破骨细胞的骨吸收。刘立柱等[33]研究发现，淫羊藿苷可能通过下调骨组织中TGF-β_1、血管内皮生长因子、BMP-7表达，促进大鼠骨折愈合。由此可知，活血接骨复方胶囊、健骨颗粒、淫羊藿苷等能通过抑制PI3K/AKT信号通路，抑制TGF-β_1、BMP-7表达，进而促进骨折愈合。

1.6 激活Notch信号通路

Notch信号通路可影响多能祖细胞的分化、细胞凋亡、细胞增殖以及细胞边界的形成[34]。李永贤等[35]研究表明，淫羊藿苷可通过激活Notch信号通路，抑制大鼠血清中ALP活力，升高Notch-1、OPG蛋白表达水平，从而抑制骨吸收，提高骨密度，进而改善大鼠骨质疏松性骨折。邓宇等[36]体外分离培养BMSCs，并以淫羊藿苷进行干预，结果发现，淫羊藿苷可通过上调发状分裂相关增强子1、RUNX-2 mRNA表达以及Notch-1蛋白表达，促进BMSCs向成骨细胞分化。由此可知，淫羊藿苷等可通过激活Notch信号通路，促进BMSCs向成骨细胞分化，进而促进骨折愈合。

1.7 激活Hippo信号通路

Hippo信号通路在癌症发生、组织再生以及干细胞功能调控上发挥着重要作用[37－38]。在骨折愈合过程中，骨修复的效果主要是通过骨痂的形成来实现的，这一过程的实现与Hippo信号通路关系密切[39]。周文佳[40]基于Hippo信号通路探讨桃红四物汤对BMSCs增殖、成骨分化的影响发现，桃红四物汤含药血清可促进BMSCs增殖及成骨分化，其内在机制可能是桃红四物汤刺激了Hippo信号通路关键节点Yes相关蛋白（Yes-associated protein，YAP）和Tafazzin相关蛋白，进而促进BMSCs增殖。邓新超等[41]研究发现，藏红花素可通过激活Hippo信号通路，降低大鼠血清中基质金属蛋白酶3（matrix metalloproteinases，MMP-3）、MMP-13、IL-1β、IL-6水平，上调Bcl-2相关X蛋白（Bcl-2 associated X，Bax）、胱天蛋白酶3（Caspase-3）、YAP蛋白表达，从而抑制大鼠软骨细胞凋亡。由此可知，桃红四物汤、藏红花素等可通过激活Hippo信号通路，促进BMSCs增殖及成骨分化，并降低Bax、Caspase-3、YAP蛋白表达水平，抑制软骨细胞凋亡，进而促进骨折愈合。

1.8 抑制NF-κB信号通路

NF-κB蛋白家族可以选择性地在B细胞κ-轻链增强子上调控许多基因的表达，在细胞的炎症反应、免疫应答等过程中起关键性作用，由于骨折愈合过程中会发生一系列的炎症反应，因此NF-κB信号通路在骨折愈合过程中具有重要意义[42]。张兵等[43]研究发现，酸枣仁皂苷A可通过抑制骨折模型大鼠组织中核因子抑制蛋白、NF-κB蛋白的表达水平，进而促进骨折愈合。沐韦等[44]研究发现，蛇床子素可通过促进成骨前细胞早期ALP和OPG的分泌，抑制NF-κB的胞内形成，升高成骨转录因子RUNX-2、Osterix的表达水平，从而诱导BMSCs成骨分化。由此可知，酸枣仁皂苷A、蛇床子素等可通过抑制NF-κB信号通路，诱导成骨分化，进而促进骨折愈合。

2 结语

内脂素A、葛根素、三七总皂苷等可通过激活MAPK信号通路，诱导成骨细胞分化和矿化，发挥促进骨折愈合的作用；续骨丹、固本增骨方、消定膏等可通过激活BMP信号通路，增加成骨标志蛋白BGP、OPN、ALP、COL-Ⅰ的表达，进而促进骨折愈合；黄芩苷、牛膝

多糖、木犀草素等可通过激活Wnt/β-catenin信号通路，减轻炎症，进而促进骨折愈合；芹菜素、三七皂苷、补肾活血汤等可通过激活RANK/RANKL/OPG信号通路，促进骨折愈合；活血接骨复方胶囊、健骨颗粒、淫羊藿苷等可通过抑制PI3K/AKT信号通路，抑制TGF-β_1、BMP-7表达，进而促进骨折愈合；淫羊藿苷等可通过激活Notch信号通路，促进BMSCs向成骨细胞分化，进而促进骨折愈合；桃红四物汤、藏红花素等可通过激活Hippo信号通路，促进BMSCs增殖及成骨分化，抑制软骨细胞凋亡，进而促进骨折愈合；酸枣仁皂苷A、蛇床子素等可通过抑制NF-κB信号通路，诱导成骨分化，进而促进骨折愈合。

近年来，随着分子生物学的发展，国内外学者对骨折愈合相关信号通路的研究取得了很大进步。不同的信号通路主要通过参与或调控骨折愈合中的炎症反应、软骨细胞的增殖与凋亡、成骨细胞分化和矿化等发挥重要的作用，但其具体的作用机制以及各信号通路之间是如何共同作用于骨折的病理过程均尚未完全明确，需进一步研究。

参考文献

[1] FOULKE B A, KENDAL A R, MURRAY D W, et al. Fracture healing in the elderly: a review[J]. Maturitas, 2016, 92: 49-55.

[2] GUO T M, XING Y L, CHEN Z N, et al. Core-binding factor beta is required for osteoblast differentiation during fibula fracture healing[J]. J Orthop Surg Res, 2021, 16(1): 313.

[3] 王小璐，崔宇，张令强. 促进骨折愈合的治疗策略及机制研究进展[J]. 生命科学，2021，33(1)：121-130.

[4] ZHANG H X, LI Y, LI Z, et al. Rapid and sensitive determination of four bisphosphonates in rat plasma after MTBSTFA derivatization using liquid chromatography-mass spectrometry[J]. J Pharm Biomed Anal, 2020, 190: 113579.

[5] 刘征宇. 具有促进骨折愈合的中药及作用机制[J]. 世界中医药，2019，14(10)：2809-2813.

[6] 窦天旭，李旭. MAPK信号通路与骨关节炎[J]. 解剖科学进展，2017，23(6)：649-652.

[7] XIAO L, ZHONG M D, HUANG Y, et al. Puerarin alleviates osteoporosis in the ovariectomy-induced mice by suppressing osteoclastogenesis via inhibition of TRAF6/ROS-dependent MAPK/NF-κB signaling pathways[J]. Aging, 2020, 12(21): 21706-21729.

[8] 钟海波，郭祥，黄琳惠. 葛根素通过ERK1/2和p38 MAPK信号通路刺激成骨分化和骨形成的机制[J]. 中国比较医学杂志，2019，29(2)：78-83.

[9] 赖鑫. 三七总皂苷经ERK1/2、p38MAPK、JNK信号通路影响小鼠颅顶前骨细胞增殖的研究[D]. 兰州：甘肃农业大学，2022.

[10] ZHANG N D, HAN T, HUANG B K, et al. Traditional Chinese medicine formulas for the treatment of osteoporosis: implication for antiosteoporotic drug discovery[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 189: 61-80.

[11] 杨启培，陈锋，崔伟，等. 山柰酚活性单体治疗骨质疏松症的相关信号通路[J/OL]. 中国组织工程研究，2023：1-8[2023-06-30]. https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1581.R.20230629.1557.005.html.

[12] KIM M G, KIM C L, KIM Y S, et al. Selective endocytosis of recombinant human BMPs through cell surface heparan sulfate proteoglycans in CHO cells: BMP-2 and BMP-7[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 3378.

[13] 刘海军，董万涛，王前源，等. 续骨丹对兔胫骨骨折bFGF及TGF-β/BMPs信号通路表达的影响[J]. 中国老年学杂志，2022，42(19)：4784-4787.

[14] 宋敏，巩彦龙，董平，等. 基于BMP-Smad/RUNX2信号通路探讨固本增骨方含药血清对大鼠BMSCs增殖和成骨分化的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化，2020，22(4)：1159-1165.

[15] PULKKINEN H H, KIEMA M, LAPPALAINEN J P, et al. BMP6/TAZ-Hippo signaling modulates angiogenesis and endothelial cell response to VEGF[J]. Angiogenesis, 2021, 24(1): 129-144.

[16] 董万涛，辛亮，宋敏，等. 消定膏对兔胫骨骨折愈合中TGF-β/BMPs信号通路表达的影响[J]. 中药药理与临床，2017，33(2)：144-148.

[17] 王翔宇，冯晓云，任红叶，等. 菟丝子提取物通过BMP2/Smad4信号通路对MC3T3-E1细胞增殖的影响[J]. 中华中医药杂志，2019，34(6)：2687-2689.

[18] 张海玲，陈金锋，叶茂盛，等. BMP4调控龟甲提取物促骨髓间充质干细胞的增殖作用[J]. 中药材，2015，38(1)：127-131.

[19] LIU J Q, XIAO Q, XIAO J N, et al. Wnt/β-catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 3.

[20] 李晨睿，孟志远，牛银波，等. 黄芩苷通过Wnt/β-catenin信号通路对大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的促进作用[J]. 中国药理学通报，2015，31(7)：919-924.

[21] 杨豪，曾范慧. 牛膝多糖调控Wnt/β-catenin通路改善骨质疏松性骨折大鼠骨代谢的研究[J]. 中医学报，2021，36(10)：2188-2194.

[22] 董武，卢孟康，王强，等. 木犀草素对大鼠股骨骨折愈合

及 Wnt/β-catenin 信号通路影响[J]. 辽宁中医药大学学报，2023，25(7)：21-25.

[23] ZHANG Y，LIANG J Q，LIU P L，et al. The RANK/RANKL/OPG system and tumor bone metastasis：potential mechanisms and therapeutic strategies[J]. Front Endocrinol，2022，13：1063815.

[24] 陈月，苗存良，安志辉，等. 芹菜素调节 OPG/RANKL/RANK 信号通路对创伤性骨折大鼠骨折愈合的影响[J]. 国际检验医学杂志，2023，44(12)：1446-1451.

[25] SU Y C，MÜLLER C A，XIONG X Y，et al. Reshapable osteogenic biomaterials combining flexible melt electrowritten organic fibers with inorganic bioceramics[J]. Nano Lett，2022，22(9)：3583-3590.

[26] 陈汉尧. 补肾活血汤调控 OPG/RANKL/RANK 信号通路对激素性股骨头缺血坏死成骨与破骨的影响[D]. 福州：福建中医药大学，2015.

[27] 李彦锦. 淫羊藿苷防治兔髌臼骨折继发创伤性关节炎早期软骨下骨病变及其机制的研究[D]. 武汉：湖北中医药大学，2021.

[28] 唐琪，陈莉丽，严杰. 骨碎补提取物促小鼠成骨细胞株 MC3T3-E1 细胞增殖、分化和钙化作用的研究[J]. 中国中药杂志，2004，29(2)：164-168.

[29] 张黎明. 柚皮素对骨质疏松性骨折大鼠的作用及对 OPG/RANKL/RANK 系统的影响[D]. 石家庄：河北医科大学，2015.

[30] HE J，ZHANG N H，ZHU Y，et al. MSC spheroids-loaded collagen hydrogels simultaneously promote neuronal differentiation and suppress inflammatory reaction through PI3K-Akt signaling pathway[J]. Biomaterials，2021，265：120448.

[31] 许和贵，王羿，李玉雄，等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路探讨活血接骨复方胶囊对闭合性腰椎骨折家兔的干预效果[J]. 中国老年学杂志，2022，42(16)：4015-4018.

[32] 王柄棋. 基于 Src-PI3K-Akt 通路探讨健骨颗粒乙酸乙酯萃取部位对破骨细胞功能的影响[D]. 福州：福建中医药大学，2018.

[33] 刘立柱，李超艺，林诗炜，等. 淫羊藿苷对大鼠骨折模型愈合及转化生长因子 β_1、血管内皮生长因子和骨形态发生蛋白-7 表达的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志，2021，27(3)：483-488.

[34] VÁZQUEZ-ULLOA E，LIN K L，LIZANO M，et al. Reversible and bidirectional signaling of Notch ligands[J]. Crit Rev Biochem Mol Biol，2022，57(4)：377-398.

[35] 李永贤，张顺聪，梁德，等. 淫羊藿苷对老龄大鼠去势后骨质疏松骨折的治疗作用及机制研究[J]. 中华中医药杂志，2018，33(8)：3574-3579.

[36] 邓宇，陈廖斌. 淫羊藿苷通过激活 Notch 信号通路促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化的实验研究[J]. 中医学报，2017，32(12)：2393-2398，2403.

[37] CUNNINGHAM R，HANSEN C G. The Hippo pathway in cancer：YAP/TAZ and TEAD as therapeutic targets in cancer[J]. Clin Sci，2022，136(3)：197-222.

[38] WANG L，CHOI K，SU T，et al. Multiphase coalescence mediates Hippo pathway activation[J]. Cell，2022，185(23)：4376-4393.e18.

[39] 张歆缘，王斌，于晖，等. Hippo 信号通路在骨代谢中的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志，2019，46(3)：263-269.

[40] 周文佳. 基于 Hippo 信号通路探讨桃红四物汤对 BMSCs 增殖、成骨分化的影响[D]. 长沙：湖南中医药大学，2021.

[41] 邓新超，钱亮，邹曼. 藏红花素调节 Hippo-YAP 信号通路抑制膝骨关节炎大鼠软骨细胞凋亡[J]. 中国骨质疏松杂志，2023，29(4)：538-543，598.

[42] BARNABEI L，LAPLANTINE E，MBONGO W，et al. NF-κB：at the borders of autoimmunity and inflammation[J]. Front Immunol，2021，12：716469.

[43] 张兵，朱亚辉，王孝玉，等. 酸枣仁皂苷 A 促进大鼠股骨骨折愈合的机制研究[J]. 浙江医学，2021，43(18)：1953-1957，2047.

[44] 沐韦，沈晓峰，张国栋，等. 蛇床子素通过抑制 NF-κB 诱导间充质干细胞成骨分化[J/OL]. 中华中医药学刊，2023：1-13[2023-07-07]. https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20230707.1021.002.html.

（收稿日期：2023-02-16　修回日期：2023-07-27）

（编辑：唐晓莲）