·综述·

中药单体及复方干预Wnt信号通路调控骨代谢的研究进展Δ

李　婷[1*]，张小琼[2]，刘　梅[2]，王　琴[1,2#]（1.重庆医科大学药学院，重庆　400016；2.重庆中医药学院附属第一医院/重庆市中医院药剂科，重庆　400021）

中图分类号　R285.5　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）05-0623-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.05.20

摘　要　骨代谢是指骨骼重塑过程中发生的分解合成代谢，其平衡由骨吸收和骨形成调控。这种平衡稍有偏差就会导致各种骨骼疾病，如骨质疏松症、肾性骨病等。中药单体和复方在治疗骨代谢疾病方面具有一定优势。Wnt信号通路包括依赖β-连环蛋白（β-catenin）的经典Wnt信号通路和不依赖β-catenin的非经典Wnt信号通路，且2种通路均可通过调控骨形成和骨吸收来维持骨代谢平衡，对骨骼发育、骨量维持和骨重塑至关重要。近年来，多种中药单体（如芍药内酯苷、梓醇、淫羊藿苷）以及中药复方（如左归丸、益肾固骨方、杜仲健骨方等）被证实可通过激活Wnt信号通路，促进骨髓间充质干细胞成骨分化、成骨细胞增殖和分化来修复骨损伤和治疗骨质疏松症。基于此，本文总结了中药单体及复方干预Wnt信号通路调控骨代谢的研究进展，以期为中药防治骨代谢疾病的临床应用及新药研发提供思路。

关键词　中药单体；中药复方；骨代谢；Wnt信号通路；骨形成；骨吸收

Research progress of traditional Chinese medicine monomer and compound intervention on the Wnt signaling pathway in regulating bone metabolism

LI Ting[1], ZHANG Xiaoqiong[2], LIU Mei[2], WANG Qin[1,2]（1. College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Chongqing College of Traditional Chinese Medicine/Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400021, China）

ABSTRACT　Bone metabolism refers to the decomposition and anabolism occurring during bone remodeling, and its balance is regulated by bone resorption and bone formation. A slight deviation of this balance causes various skeletal diseases, such as osteoporosis and renal osteodystrophy. Traditional Chinese medicine (TCM) monomers and compounds have certain advantages in treating bone metabolism diseases. The Wnt signaling pathway includes the canonical Wnt signaling pathway, dependent on β-catenin, and the non-canonical Wnt signaling pathway, independent of β-catenin. Both types of pathways can maintain bone metabolism balance by regulating bone formation and bone resorption and are essential for bone development, bone mass maintenance, and bone remodeling. A variety of TCM monomers (albiflorin, catalpol and icariin) and formulas (Zuogui pill, Yishen gugu prescription, Duzhong jiangu prescription, etc.) have been confirmed to promote differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells, proliferation and differentiation of osteoblasts, bone injury repair, and osteoporosis improvement by activating the Wnt signaling pathway in recent years. Here, this article summarizes the research progress in the Wnt signaling pathway regulation of bone metabolism by TCM monomers and compounds to provide ideas for the clinical application of TCM and the research and development of new drugs for the prevention and treatment of bone metabolism diseases.

KEYWORDS　traditional Chinese medicine monomer; traditional Chinese medicine compound; bone metabolism; Wnt signaling pathway; bone formation; bone resorption

骨代谢是指骨骼重塑过程中发生的分解合成代谢，受骨细胞、骨髓间充质干细胞（bone marrow mesenchymal stem cells，BMSC）、成骨细胞、破骨细胞等参与的骨吸收与骨形成动态调控。相关研究发现，Wnt信号通路在BMSC和骨祖细胞增殖、分化、形成新骨以及破骨细胞增殖、分化、吸收旧骨的过程中均发挥着重要作用[1]。近年来，以骨质疏松症、肾性骨病为代表的骨代谢疾病的发病率呈逐年上升趋势，严重影响患者生活质量，加重社会负担[2]。中药单体和复方可减轻疼痛、消除炎症、

Δ**基金项目**　国家自然科学基金项目（No.82074256）；重庆市江北区科卫联合中医药技术创新与应用发展项目（No.JBKW2022zy003）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：中药防治慢性肾病。E-mail：2021120847@stu.cqmu.edu.cn

＃**通信作者**　主任中药师，硕士生导师，博士。研究方向：中药药理与新药研发。E-mail：wqin1127@cdutcm.edu.cn

改善症状，在治疗骨代谢疾病方面具有一定优势。本文从Wnt信号通路出发，综述中药单体及复方调控Wnt信号通路改善骨代谢的研究进展，以期为中药防治骨代谢疾病的临床应用及新药研发提供思路。

1 Wnt信号通路概述

Wnt信号通路是由Wnt家族分泌的脂质修饰蛋白激活的细胞间信号级联反应，包括依赖β-连环蛋白（β-catenin）的经典Wnt信号通路和不依赖β-catenin的非经典Wnt信号通路，主要调节BMSC和骨祖细胞的增殖和分化[3]。经典Wnt信号通路通常是高度保守的，通过自分泌/旁分泌将细胞外Wnt配体与膜受体结合而被激活，导致游离β-catenin进入细胞核，从而促进细胞增殖、存活、分化和迁移基因的表达[4]。如Wnt3a配体与卷曲蛋白（Frizzled，Fzd）和低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6（low density lipoprotein receptor-related proteins 5/6，LRP5/6）的受体复合物结合，抑制糖原合成酶激酶3β（glycogen synthase kinase 3β，GSK-3β）活性，引起游离β-catenin积累；游离的β-catenin转位进入细胞核，与T细胞因子/淋巴样增强因子家族成员相互作用，启动靶基因转录，诱导成骨细胞形成[4]。Wnt/钙（Ca^{2+}）通路、Wnt/平面细胞极性（planar cell polarity，PCP）通路等非经典Wnt信号通路通过Wnt5a配体与Fzd、酪氨酸激酶样孤儿受体1/2（receptor tyrosine kinase like orphan receptor1/2，ROR1/2）或富含脯氨酸的酪氨酸激酶（proline-rich tyrosine kinase，PYK）的受体复合物结合等方式被激活，从而促进成骨细胞分化和骨形成，调节组织与器官的发育以及疾病过程[5-6]。

2 Wnt信号通路调控骨代谢的机制

健康成人骨骼存在不断重塑过程，需要在破骨细胞的骨吸收和成骨细胞的骨形成之间取得动态平衡。经典Wnt信号通路影响BMSC和骨祖细胞的增殖和分化，以及破骨细胞的骨吸收；非经典Wnt信号通路、Janus激酶/信号转导及转录活化因子（Janus kinase/signal transducer and activator of transcription，JAK/STAT）、Hedgehog信号通路与经典Wnt信号通路表现出信号串扰，共同实现了骨稳态的调节[1]。因此，Wnt信号通路可能是维持骨代谢平衡的关键调控途径。

2.1 促进成骨细胞分化与骨形成

调控Wnt信号通路可以促进成骨细胞的产生和成骨分化，从而提高骨形成的质量。人体内已鉴定出19种Wnt蛋白[4]，其中Wnt1、Wnt3a、Wnt4、Wnt5a/b、Wnt7a/b、Wnt9a、Wnt10a/b以及Wnt16均可以通过调节成骨细胞中的经典和非经典Wnt信号通路来维持出生后骨稳态[7]。经典Wnt信号通路一方面通过成骨细胞分泌的Wnt配体与细胞表面的LRP5/6和Fzd共受体结合，以转导可影响细胞内β-catenin稳定和积累的信号，直接促进成骨细胞分化[8]，从而促进骨形成。另一方面，Wnt信号通路与其他信号通路的串扰作用也可调控成骨分化，比如骨形态发生蛋白（bone morphogenetic protein，BMP）、转化生长因子β（transforming growth factor-β，TGF-β）、成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factors，FGF）、Notch、Hedgehog和血小板衍生生长因子（platelet derived growth factor，PDGF）信号通路[7]。

2.2 调控破骨细胞分化与骨吸收

Wnt信号通路对破骨细胞分化有着非常复杂的双向调控作用，其既可直接调控破骨细胞分化，也可通过调控成骨细胞分化，间接影响破骨细胞分化。研究表明，Wnt16可通过抑制非经典Wnt信号通路直接抑制破骨形成[9]，也可通过抑制核因子κB受体激活蛋白配体/核因子κB受体激活蛋白（receptor activator of nuclear factor-κB ligand/receptor activator of nuclear factor-κB，RANKL/RANK）信号通路来抑制破骨细胞形成。Wnt5a对破骨细胞是正向调控，可通过激活ROR2/c-Jun氨基末端激酶/c-Jun氨基端激酶（receptor tyrosine kinase like orphan receptor2/Jun *N*-terminal kinase/*N*-terminal kinase，ROR2/JNK/c-Jun）信号轴并增强RANKL诱导的破骨细胞形成[10]。同时，相关研究还利用遗传学方法证明了成骨细胞与破骨细胞可通过Wnt5a/ROR2信号转导，促进破骨细胞骨吸收[11]。

3 中药单体和复方调控Wnt信号通路改善骨代谢失衡

大量中药单体和中药复方均可通过Wnt信号通路调控成骨细胞分化与骨形成、破骨细胞分化与骨吸收，维持骨质与骨量的动态平衡，为临床应用中药防治骨代谢疾病提供了有益参考。笔者对此进行详细介绍，具体如下。

3.1 中药单体

3.1.1 萜类

芍药内酯苷是芍药中代表性单萜类化合物。在MC3T3-E1细胞中，芍药内酯苷可通过激活骨形态发生蛋白2（bone morphogenetic protein 2，BMP2）/Smad、Wnt/β-catenin信号通路，促进成骨分化，并上调成骨基因如*ALP*、*OCN*、*BSP*、*OPN*表达；在股骨骨折模型大鼠中，芍药内酯苷对骨折恢复早期愈伤组织的形成有积极作用，可诱导股骨组织中成骨基因表达，其机制与调控Wnt信号通路促进骨形成有关[12]。

冬凌草甲素是从我国传统药用唇形科植物碎米桠的全草中分离得到的一种四环二萜类天然化合物[13]。实验研究发现，冬凌草甲素显著增加了卵巢切除模型小鼠股骨的最大弯曲负荷和最大弯曲应力，增加了其骨小梁的数量，并修复了其骨微观结构；同时，模型小鼠骨组织中Wnt3a和β-catenin的表达显著增加。这提示冬凌

草甲素可能通过Wnt3a/β-catenin信号通路调节骨平衡，从而改善小鼠骨矿物质密度和骨组织形态[14]。体外实验还发现，冬凌草甲素可以激活Wnt信号通路，促进BMSC的成骨分化，同时下调细胞中RANKL表达和上调细胞中骨保护素（osteoprotegerin，OPG）表达，抑制原代骨髓单核细胞的破骨分化，从而使骨形成与骨吸收达到动态平衡[15]。

梓醇是从地黄中提取分离得到的环烯醚萜类化合物，其能激活Wnt3a/β-catenin经典信号通路与Wnt5a非经典信号通路，增加BMSC中碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）分泌及骨钙素（osteocalcin，OCN）表达，导致细胞矿化，从而促使新生成骨细胞的成熟[16]。研究报道，梓醇增强了颅骨缺损模型大鼠BMSC的骨愈合能力，减少了卵巢切除大鼠的骨质流失；同时，在体外MC3T3-E1细胞中，梓醇显著增强了成骨细胞特异性基因表达以及BMSC中的钙沉积，并且其对Wnt/β-catenin信号通路的激活作用能被β-catenin拮抗剂部分抑制[17]。

熊果酸是广泛存在于枇杷叶、夏枯草、枣等中的一种五环三萜类化合物。不同浓度熊果酸处理BMSC后，细胞中Wnt3a、GSK-3β和β-catenin mRNA及其蛋白的表达显著增加，这提示熊果酸可能通过激活Wnt/β-catenin信号通路促进BMSC成骨分化[18]。

3.1.2　黄酮类

槲皮素是一种天然黄酮类化合物，其可上调人骨髓间充质干细胞（human bone marrow mesenchymal stem cells，hBMSC）中Runt相关转录因子2（Runt-related transcription factor 2，Runx2）和OCN蛋白表达，同时激活Wnt、BMP信号通路促进hBMSC的成骨分化[19]。

淫羊藿苷是淫羊藿的主要活性成分之一。实验研究发现，淫羊藿苷可显著增强BMSC的增殖和ALP活性，上调成骨基因（*Runx2*、*OPN*）以及OCN蛋白、Ⅰ型胶原A1（collagen Ⅰ A1，COL1A1）和雌激素受体α（estrogen receptor α，ERα）、Wnt信号通路相关蛋白[β-catenin、淋巴增强结合因子1（lymphoid enhancer binding factor 1，LEF1）、转录因子7（transcription factor 7，TCF7）、c-Jun、转录调节因子c-Myc]和细胞周期蛋白D（cyclin D）的表达，且该上调作用可被Wnt信号通路抑制剂阻断，表明淫羊藿苷可通过介导ERα/Wnt/β-catenin信号通路促进BMSC增殖和成骨分化[20]。

虎杖苷是从虎杖根中提取的主要活性成分。在体外实验中，虎杖苷可促进hBMSC的增殖和增强ALP活性，同时上调成骨基因（*Runx2*、*OPN*、*OCN*、*COL1A1*和*BMP2*）和Wnt信号通路相关蛋白（β-catenin、LEF1、TCF7、c-Jun、c-Myc和cyclin D）的表达，并且虎杖苷促进成骨分化的作用会被BMP2途径的抑制剂Noggin和Wnt信号通路抑制剂DDK1阻断，表明虎杖苷可通过BMP2/Wnt/β-catenin信号通路促进hBMSC的增殖和成骨分化[21]。

山柰酚是来源于山柰的一种黄酮类活性单体。研究表明，山柰酚可以升高成骨细胞中ALP水平和OPG、Wnt1、β-catenin蛋白表达水平，降低细胞中前列腺素E_2（prostaglandin E_2，PGE_2）、一氧化氮（NO）含量和RANKL蛋白表达水平。这表明山柰酚可通过Wnt/β-catenin信号通路调节骨形成和骨吸收，进而影响骨代谢[22]。

3.1.3　生物碱类

小檗碱是来源于黄连、黄柏等植物的生物碱。小檗碱能够显著升高hBMSC中β-catenin、骨桥蛋白表达，并且添加Wnt信号通路抑制剂DDK-1和siRNA β-catenin后可以抑制小檗碱的作用。这表明小檗碱可通过激活经典Wnt/β-catenin信号通路，刺激hBMSC的成骨分化[23]。小檗碱也可与绿原酸联用，在体内动物实验中，两药联用后可改善骨质疏松模型小鼠股骨微观结构，显著升高小鼠股骨中Wnt3a、β-catenin蛋白表达水平；在体外细胞实验中，两药联用后可诱导MC3T3-E1细胞成骨分化。体内外实验结果均表明，小檗碱促进骨形成的作用可能与激活Wnt3a/β-catenin信号通路密切相关[24]。

3.2　中药复方

3.2.1　左归丸

左归丸由熟地黄、山药、枸杞、山茱萸肉等组成，临床常用于治疗腰酸膝软、神疲口燥等。研究发现，左归丸能升高激素水平，激活Wnt/β-catenin信号通路，上调Wnt2、LRP5蛋白表达，减少β-catenin降解，协调骨形成与骨吸收的动态偶联平衡，进而改善去势骨质疏松模型大鼠的骨组织形态[25]。左归丸也可升高成骨基因*Runx2*、*OCN*等的表达促进成骨分化，从而改善卵巢切除小鼠的骨质疏松。在MC3T3-E1细胞中，左归丸含药血清可促进ALP表达，但沉默细胞中的*FNDC5*基因后，其对ALP表达的促进作用被抑制。在卵巢切除骨质疏松模型大鼠中也观察到类似结果，当*FNDC5*基因被敲除后，左归丸上调Wnt3a和β-catenin表达的作用也被显著抑制，这提示左归丸可能是通过激活FNDC5/Wnt3a/β-catenin信号通路来改善绝经后的骨质疏松症[26]。

3.2.2　益肾固骨方

益肾固骨方由六味地黄丸（由熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、丹皮、茯苓组成）加骨碎补组成，临床上用于改善骨痛症状以及消瘦、低热、乏力、食欲减退等阴虚为主的全身症状。研究表明，益肾固骨方能够通过Wnt5a/β-catenin信号通路上调Wnt5a表达、下调β-catenin表达，进而减少肺腺癌骨转移模型小鼠股骨组织中的破骨细胞数量，改善小鼠骨重建紊乱[27]。

3.2.3　杜仲健骨方

杜仲健骨方由杜仲、淫羊藿、补骨脂、怀牛膝组成，临床上常用于治疗骨质疏松症，且疗效显著、不良反应少。研究发现，杜仲健骨方能显著增加去势骨质疏松模型大鼠股骨、脊柱骨的骨密度、骨小梁平均厚度、骨小梁面积和骨小梁体积，并且显著上调Wnt5a/β-catenin信号通路相关因子mRNA和蛋白表达水平，从而改善骨重建紊乱[28]。另一项研究还显示，杜仲健骨方能够上调去势骨质疏松模型大鼠Wnt3a、β-catenin蛋白表达水平，从而改善骨质疏松症[29]。

3.2.4　活血接骨方

活血接骨方由土鳖虫、血竭、川芎、川断等药物组成，其促进骨折愈合的临床疗效显著。活血接骨方含药血清可通过上调Wnt5a表达促进BMSC成骨分化，且其促成骨作用可能与抑制骨硬化蛋白（sclerostin，SOST）表达，激活Wnt信号通路有关[30]。

3.2.5　补肾强督方

补肾强督方由熟地、金狗脊、鹿角、骨碎补等组成。研究发现，补肾强督方能够上调Dickkopf相关蛋白1（Dickkopf-related protein 1，DKK-1）表达，下调β-catenin蛋白表达，进而抑制经典Wnt信号通路，最终抑制hBMSC的成骨分化[31]。补肾强督方也能抑制hBMSC中Wnt5a蛋白的表达，促进SOST、GSK-3β蛋白的表达，抑制成骨分化，延缓强直性脊柱炎骨化的进程[32]。

3.2.6　香砂六君子汤

香砂六君子汤由党参、白术、茯苓、炙甘草等组成，是中医健脾的经典方剂，目前已被应用于骨质疏松症的防治研究[33]。香砂六君子汤能增加绝经后骨质疏松模型大鼠的骨体积、血清ALP含量，促进成骨细胞分化关键蛋白Wnt、β-catenin表达，进而促进骨形成、改善骨结构、提高骨密度、调控骨代谢[34]。

3.2.7　龟鹿二仙胶

龟鹿二仙胶由鹿角、龟甲、人参、枸杞子组成，是阴阳双补的著名方剂。龟鹿二仙胶含药血清对BMSC增殖及成骨分化有促进作用，其机制可能与上调Wnt5a、β-catenin、LEF1的mRNA及其蛋白表达有关[35]。

3.2.8　活血通络胶囊

活血通络胶囊由人参、肉桂、蛇床子、紫梢花等组成，其能促进hBMSC的增殖和成骨分化，并促进成骨基因*Runx2*、*OPN*、*DLX5*、*BGLAP*和*ERα*以及Wnt/β-catenin信号通路相关靶点（β-catenin、TCF7、LEF1、C-Myc、cyclin D、c-Jun）mRNA表达，并且其促成骨分化作用受到ERα抑制剂ICI 182780和Wnt/β-catenin信号通路抑制剂DKK1的抑制。这表明活血通络胶囊可通过ERα-Wnt/β-catenin信号通路促进hBMSC增殖和成骨分化[36]。

3.2.9　补肾活血胶囊

补肾活血胶囊由淫羊藿、杜仲、丹参、川芎等组成。补肾活血胶囊含药血清能够升高BMSC中Wnt3a、β-catenin、c-Myc、cyclin D1、Runx2 mRNA及其蛋白表达水平，并且Wnt信号通路抑制剂能够逆转其促进成骨分化的作用。这提示补肾活血胶囊可通过调节Wnt/β-catenin信号通路促进hBMSC成骨分化[37]。

3.2.10　当归补血汤

当归补血汤由黄芪和当归组成，其能够显著提高骨质疏松骨折性模型大鼠的骨密度，改善骨生物力学指标，且可显著升高Wnt3a、DKK-1、Runx2、β-catenin mRNA及其蛋白表达水平。这说明当归补血汤可通过调控Wnt/β-catenin信号通路调节骨代谢水平[38]。

4　结语

本文总结了近年来中药通过Wnt信号通路调控骨代谢的文献，发现中药单体、中药复方均可通过调控Wnt信号通路促进BMSC增殖、迁移，诱导成骨分化，从而达到保护骨质的目的。但现有研究以细胞实验为主，有关中药调控Wnt信号通路在动物模型及临床治疗中的报道较少，且大都是基于经典Wnt信号通路探究中药促进成骨作用的机制。因此，进一步探讨中药调控Wnt信号通路参与骨形成、骨吸收的双重作用，并关注非经典Wnt信号通路及其与经典Wnt信号通路的串扰作用，将为防治骨代谢疾病的中药新药研发提供更加全面的数据支撑。

参考文献

[1] 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.

[2] 章振林，岳华，李梅，等.中国《原发性骨质疏松症诊疗指南（2022版）》要点解读[J]诊断学理论与实践，2023，22(3)：230-233.
ZHANG Z L，YUE H，LI M，et al. Interpretation of *Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Primary Osteoporosis*（*2022 version*）in China：essential introduction[J]. J Diagn Concepts Pract，2023，22(3)：230-233.

[3] RIM E Y，CLEVERS H，NUSSE R. The Wnt pathway：from signaling mechanisms to synthetic modulators[J]. Annu Rev Biochem，2022，91：571-598.

[4] CRUCIAT C M，NIEHRS C. Secreted and transmembrane Wnt inhibitors and activators[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol，2013，5(3)：a015081.

[5] QI Y Y，TANG R F，SHI Z B，et al. Wnt5a/platelet-rich plasma synergistically inhibits IL-1β-induced inflammatory activity through NF-κB signaling pathway and prevents cartilage damage and promotes meniscus regeneration[J]. J Tissue Eng Regen Med，2021，15(7)：612-624.

[6] FUERTES G，DEL VALLE-PÉREZ B，PASTOR J，et al.

Noncanonical Wnt signaling promotes colon tumor growth, chemoresistance and tumor fibroblast activation [J]. EMBO Rep, 2023, 24(4): e54895.

[7] WANG F, TARKKONEN K, NIEMINEN-PIHALA V, et al. Mesenchymal cell-derived juxtacrine Wnt1 signaling regulates osteoblast activity and osteoclast differentiation [J]. J Bone Miner Res, 2019, 34(6): 1129-1142.

[8] APPELMAN-DIJKSTRA N M, PAPAPOULOS S E. Clinical advantages and disadvantages of anabolic bone therapies targeting the Wnt pathway[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(10): 605-623.

[9] HENNING P, MOVÉRARE-SKRTIC S, WESTERLUND A, et al. Wnt16 is robustly increased by oncostatin M in mouse calvarial osteoblasts and acts as a negative feedback regulator of osteoclast formation induced by oncostatin M[J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 4723-4741.

[10] LI R, LIN S E, ZHU M L, et al. Synthetic presentation of noncanonical Wnt5a motif promotes mechanosensing-dependent differentiation of stem cells and regeneration [J]. Sci Adv, 2019, 5(10): eaaw3896.

[11] UEHARA S, UDAGAWA N, MUKAI H, et al. Protein kinase N3 promotes bone resorption by osteoclasts in response to Wnt5a-Ror2 signaling[J]. Sci Signal, 2017, 10(494): eaan0023.

[12] KIM J H, KIM M, HONG S, et al. Albiflorin promotes osteoblast differentiation and healing of rat femoral fractures through enhancing BMP-2/smad and Wnt/β-catenin signaling[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 690113.

[13] LI X, ZHANG C T, MA W, et al. Oridonin: a review of its pharmacology, pharmacokinetics and toxicity[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 645824.

[14] YU F X, CHANG J, LI J L, et al. Protective effects of oridonin against osteoporosis by regulating immunity and activating the Wnt3a/β-catenin/VEGF pathway in ovariectomized mice[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 118: 110011.

[15] ZHOU L, HUANG Y K, ZHAO J L, et al. Oridonin promotes osteogenesis through Wnt/β-catenin pathway and inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis *in vitro*[J]. Life Sci, 2020, 262: 118563.

[16] 傅淑平, 杨丽, 龚理, 等. 梓醇促大鼠骨髓间充质干细胞骨向分化的机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(5): 907-913.
FU S P, YANG L, GONG L, et al. Mechanism of catalpol promoting osteogenic differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Chin J Pathophysiol, 2019, 35(5): 907-913.

[17] ZHU Y, WANG Y M, JIA Y C, et al. Catalpol promotes the osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells via the Wnt/β-catenin pathway[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 37.

[18] 刘耀辉, 黄振明, 何精选, 等. 熊果酸干预骨髓间充质干细胞增殖与成骨分化[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(17): 2665-2671.
LIU Y H, HUANG Z M, HE J X, et al. Ursolic acid interferes with the proliferation and osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2019, 23(17): 2665-2671.

[19] OH J H, KARADENIZ F, SEO Y, et al. Effect of quercetin 3-O- β -D-galactopyranoside on the adipogenic and osteoblastogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 8044.

[20] WEI Q S, ZHANG J, HONG G J, et al. Icariin promotes osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells by activating the ERα-Wnt/β-catenin signaling pathway [J]. Biomedecine Pharmacother, 2016, 84: 931-939.

[21] CHEN X J, SHEN Y S, HE M C, et al. Polydatin promotes the osteogenic differentiation of human bone mesenchymal stem cells by activating the BMP2-Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 112: 108746.

[22] 戴燚, 范彦博, 刘静, 等. 山柰酚通过Wnt/β-catenin信号通路调节骨细胞合成代谢进而改善骨质疏松的作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(12): 3001-3005.
DAI Y, FAN Y B, LIU J, et al. Kaempferol regulates the synthesis and metabolism of bone cells through Wnt/β-catenin signaling pathway, thus improving the mechanism of osteoporosis[J]. Chin J Gerontol, 2023, 43(12): 3001-3005.

[23] TAO K, XIAO D M, WENG J, et al. Berberine promotes bone marrow-derived mesenchymal stem cells osteogenic differentiation via canonical Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. Toxicol Lett, 2016, 240(1): 68-80.

[24] 张晓, 刘俊瑾, 邵云云, 等. 小檗碱联合绿原酸抗骨质疏松的作用机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(7): 953-959.
ZHANG X, LIU J J, SHAO Y Y, et al. The mechanism of action of berberine combined with chlorogenic acid in the treatment of osteoporosis[J]. Chin J Osteoporos, 2023, 29(7): 953-959.

[25] 李耀洋, 尚立芝, 孙河龙, 等. 左归丸对去势骨质疏松模型大鼠Wnt/β-catenin信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(6): 15-22.
LI Y Y, SHANG L Z, SUN H L, et al. Effect of Zuoguiwan on Wnt/β-catenin signaling pathway in ovariectomized osteoporosis model rats[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2021, 27(6): 15-22.

[26] 黄展辉, 魏其鹏, 梁炜瑜, 等. 左归丸通过FNDC5/Wnt3a/β-catenin通路治疗绝经后骨质疏松症的机制研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(8): 1147-1153.

HUANG Z H, WEI Q P, LIANG W Y, et al. Study on the mechanism of action of Zuogui pill through FNDC5/Wnt3a/β-catenin pathway in the treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. Chin J Osteoporos, 2023, 29(8): 1147-1153.

[27] 李芸, 章智慧, 吴婷婷, 等. 益肾固骨方基于Wnt5a/β-catenin信号通路调控炎性因子治疗肺腺癌骨转移实验研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(24): 1957-1966.
LI Y, ZHANG Z H, WU T T, et al. Experimental study of YSGG prescription based on Wnt5a/β-catenin signaling pathway regulating inflammatory factors in the treatment of lung adenocarcinoma bone metastasis[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2020, 27(24): 1957-1966.

[28] 刘嵬, 王文志, 李志永, 等. 基于Wnt 5a/β-catenin信号通路探讨杜仲健骨方对骨质疏松症大鼠的治疗作用[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(1): 201-205.
LIU W, WANG W Z.LI Z Y, et al. The therapeutic effect of Duzhong jiangu prescription on osteoporosis rats based on Wnt5a/β-catenin signaling pathway[J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2024, 51(1): 201-205.

[29] 邢威, 陈雁雁, 王树人, 等. 杜仲健骨方对大鼠骨质疏松症作用机制研究[J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(2): 254-258.
XING W, CHEN Y Y, WANG S R, et al. Study on the mechanism of Duzhong jiangu prescription on osteoporosis in rats[J]. J Guangdong Pharm Univ, 2020, 36(2): 254-258.

[30] 俞云飞, 王建伟, 冯骅, 等. 活血接骨方对骨髓间充质干细胞成骨分化中Wnt信号通路及Sclerostin基因的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(4): 1021-1029.
YU Y F, WANG J W, FENG H, et al. Effect of Huoxue jiegu formula on Wnt signal pathway and Sclerostin gene in osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2021, 23(4): 1021-1029.

[31] 孙文婷. 补肾强督方通过lncRNA H19/miR-22/Wnt通路干预人骨髓间充质干细胞成骨机制的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
SUN W T. Study on the intervention of Bushen qiangdu prescription on the osteogenesis mechanism of human bone marrow mesenchymal stem cells through lncRNA H19/miR-22/Wnt pathway[D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2021.

[32] 李艳萍, 杨文雪, 夏启胜, 等. 补肾强督方对骨髓间充质干细胞成骨过程Wnt通路中因子表达的影响[J]. 中日友好医院学报, 2019, 33(2): 64, 82-87.
LI Y P, YANG W X, XIA Q S, et al. Effect of Bushen qiangdu recipe on the expression of factors in Wnt pathway during osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. J China Jpn Friendsh Hosp, 2019, 33(2): 64, 82-87.

[33] 陈浩然, 于冬冬, 齐鹏坤, 等. 基于OPG/RANKL/RANK信号通路治疗绝经后骨质疏松症中西医研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(7): 179-183.
CHEN H R, YU D D, QI P K, et al. Research progress of traditional Chinese and western medicine in treating postmenopausal osteoporosis based on OPG/RANKL/RANK signaling pathway[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2022, 24(7): 179-183.

[34] 于冬冬, 李昊然, 李泽, 等. 香砂六君子汤激活Wnt/β-catenin信号通路促进成骨分化防治PMOP的机制研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(6): 786-791.
YU D D, LI H R, LI Z, et al. The mechanism of Xiangsha liujunzi decoction activates Wnt/β-catenin signaling pathway promoting osteogenesis and preventing PMOP[J]. Chin J Osteoporos, 2023, 29(6): 786-791.

[35] 牛素生, 李楠, 张燕, 等. 龟鹿二仙胶诱导大鼠骨髓基质干细胞成骨分化作用及对Wnt通路的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(1): 72-78.
NIU S S, LI N, ZHANG Y, et al. Osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells induced by Guilu erxian glue and its effect on Wnt pathway[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2017, 37(1): 72-78.

[36] 吴忠书, 韦雨柔, 陈晓俊, 等. 活血通络胶囊促进骨髓间充质干细胞成骨中的ERα-Wnt/β-catenin信号通路[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(25): 3937-3943.
WU Z S, WEI Y R, CHEN X J, et al. Huoxue tongluo capsule improves osteoblastogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells through the ERα-Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2022, 26(25): 3937-3943.

[37] 刘金豹, 冯萍, 李刚. 补肾活血胶囊含药血清基于Wnt/β-catenin信号通路促进骨髓间充质干细胞成骨分化研究[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3166-3170.
LIU J B, FENG P, LI G. Study on serum containing Bushen huoxue capsules promoting bone marrow mesenchymal stem cells osteogenic differentiation based on Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(6): 3166-3170.

[38] 李畅, 范荣, 李东波, 等. 当归补血汤促进大鼠骨质疏松性骨折愈合及调节Wnt/β-catenin通路作用研究[J]. 吉林中医药, 2022, 42(9): 1069-1075.
LI C, FAN R, LI D B, et al. Danggui buxue decoction promoting the fracture healing in osteoporotic rats by regulating the Wnt/β-catenin pathway[J]. Jilin J Chin Med, 2022, 42(9): 1069-1075.

（收稿日期：2023-09-16　修回日期：2024-01-21）
（编辑：唐晓莲）