·综述·

中药调控相关信号通路促进腱骨愈合的研究进展Δ

杨超强[1*]，汪小敏[2]，王　亮[3]，王宜灿[1]，康天泰[1]，杨　庆[1]，舒洪旭[1]，杨云云[1]，张虎林[2#]（1.甘肃中医药大学中医临床学院，兰州　730030；2.甘肃中医药大学附属医院北院骨科，兰州　730030；3.甘肃省中心医院骨科，兰州　730070）

中图分类号　R96；R285；R274.9　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）06-0767-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.06.23

摘　要　腱骨愈合是一种复杂的生物学过程，多条信号通路参与其中，如转化生长因子β信号通路、骨形态发生蛋白信号通路、Wnt信号通路、成纤维细胞生长因子信号通路、核因子κB信号通路等。本文总结了中药调控相关信号通路促进腱骨愈合的研究现状，发现多种中药单体或提取物（如黄芩素、淫羊藿苷、骨碎补总黄酮、小白菊内酯、三七总皂苷等）及中药复方（如桃红四物汤、六味地黄丸、续筋接骨液等）能够通过调节以上信号通路促进骨形成、抗炎、抗氧化等，进而有效促进腱骨愈合。

关键词　中药；腱骨愈合；信号通路；作用机制

Research progress of traditional Chinese medicine regulating related signaling pathways to promote tendon-bone healing

YANG Chaoqiang[1], WANG Xiaomin[2], WANG Liang[3], WANG Yican[1], KANG Tiantai[1], YANG Qing[1], SHU Hongxu[1], YANG Yunyun[1], ZHANG Hulin[2] (1. Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China; 2. Dept. of Orthopaedics, North Branch of Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China; 3. Dept. of Orthopaedics, Gansu Provincial Central Hospital, Lanzhou 730070, China)

ABSTRACT　Tendon-bone healing is a complex biological process. Multiple signaling pathways are involved in tendon-bone healing, including transforming growth factor-β signaling pathway, bone morphogenetic protein signaling pathway, Wnt signaling pathway, fibroblast growth factor signaling pathway and nuclear transcription factor-κB signaling pathway. This paper summarizes the research status of traditional Chinese medicine regulating related signaling pathways to promote tendon-bone healing. It is found that a variety of traditional Chinese medicine monomers or herbal extracts (such as baicalein, icariin, total flavonoids of *Drynaria fortunei*, parthenolide, total saponins of *Panax notoginseng*, etc.) and traditional Chinese medicine compounds (such as Taohong siwu decoction, Liuwei dihuang pill, Xujin jiegu liquid, etc.) can promote bone formation, anti-inflammatory, anti-oxidation, by regulating the above signaling pathways, thereby effectively promoting tendon-bone healing.

KEYWORDS　traditional Chinese medicine; tendon-bone healing; signal pathway; mechanism of action

近年来，现代生活方式的改变导致肌腱/韧带损伤发病率显著上升，全球每年有超过3 000万人发生肌腱/韧带损伤[1]。其治疗主要依靠手术修复，但术后复发率较高。腱骨愈合是肌腱/韧带重建手术成功的关键因素之一，腱骨愈合不良会导致关节失稳、半月板和软骨损伤等一系列临床表现，增加了治疗难度[2-4]。腱骨组织的再生能力有限，涉及多个细胞类型、信号通路、细胞外基质和外界因素。过度炎症反应或机械刺激等因素会导致纤维化组织形成、间质斑点形成等问题，进而导致腱骨愈合不良。因此，寻求促进腱骨愈合的最佳方法成为运动医学领域关注的热点。

传统医学认为，腱骨愈合属于“筋骨病”范畴，其病位在于筋和骨，腱骨畅通是维持身体正常运动和行动的关键要素之一。针对腱骨损伤的治疗，中医认为腱骨组织与肝、肾、脾三脏器相关联，肝主筋脉，肾主骨髓，脾主气血，三脏器对腱骨组织的形成和修复有协同作用[5]；在具体治疗上，多以具有滋肾补阴、活血化瘀、消肿止痛等功效的中药为主来促进腱骨修复。虽然中医学对腱骨

Δ**基金项目**　甘肃省自然科学基金项目（No.18JR3RA077）；兰州市卫生健康科技发展项目（No.2019-050）；兰州市人才创新创业项目（No.2020-RC-67）；甘肃中医药大学附属医院院内课题（No.gzfy-2019-18）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：中医药防治骨伤科疾病。E-mail：2394064533@qq.com

＃**通信作者**　主任医师，硕士生导师，硕士。研究方向：中医药防治骨伤科疾病。E-mail：570537097@qq.com

愈合不良有独特的治疗方法，但需要结合现代科学理论加以应用。研究发现，中药可以通过影响多个信号通路来促进腱骨愈合，包括转化生长因子β（transforming growth factor-β，TGF-β）信号通路、骨形态发生蛋白（bone morphogenetic protein，BMP）信号通路、Wnt信号通路、成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor，FGF）信号通路、核因子κB（nuclear transcription factor-κB，NF-κB）信号通路等。本文就中药促进腱骨愈合相关信号通路的研究进展作一综述，旨在筛选中药干预腱骨愈合的有效靶点，并为开拓腱骨愈合新的治疗方案及相关研究提供思路。

1 腱骨愈合中的相关信号通路

1.1 TGF-β信号通路

在腱骨愈合过程中，TGF-β信号通路发挥着重要作用。该通路参与了调节腱骨愈合中的多种生物学过程，如胶原合成、基质生成、细胞增殖和基质降解等。通过细胞膜上的TGF-β受体，TGF-β信号被传递到细胞内，进而触发一系列下游信号转导过程。研究表明，TGF-β能够促进胶原蛋白的合成和细胞外基质的生成，对腱骨愈合和修复至关重要；能够促进成骨细胞的增殖和分化，从而促进新骨的生长和愈合；还具有调节免疫反应的能力，能抑制炎症反应，从而对腱骨愈合有积极影响[6—8]。

1.2 BMP信号通路

BMP是一类多功能的生长因子，可通过激活Smad1/5/8蛋白来实现其生物学效应，包括促进腱骨干细胞的增殖和分化，以及调节胶原蛋白的合成和细胞外基质的分泌[9]。此外，BMP还能够调节免疫反应过程，抑制炎症反应的产生，从而有利于腱骨愈合[10]。BMP广泛存在于骨基质中，对骨髓基质干细胞向骨细胞和软骨细胞的转化起到诱导和促进作用，其中BMP-2、BMP-7、BMP-12、BMP-13、BMP-14等亚型在腱骨愈合中发挥了促进作用；尤其BMP-2是最强的成骨诱导剂之一，能够促进干细胞向骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞分化，从而促进血管形成[11]。

1.3 Wnt信号通路

研究表明，在新生大鼠腱骨愈合过程中，Wnt-3a的表达增加，并且Wnt信号通路中的核心因子β-连环蛋白（β-catenin）在腱骨愈合早期会聚集在骨基质细胞核内，从而触发下游基因的表达，促进细胞的增殖、分化以及新骨组织的形成，这表明Wnt信号通路在腱骨愈合中发挥了重要作用[12]。另有研究发现，通过调节Wnt信号通路可以促进腱骨干细胞的增殖及其向成骨细胞的转化，从而促进腱骨愈合[13]。因此，研究Wnt信号通路有助于理解腱骨愈合的本质和调节机制，为开发新型腱骨愈合治疗方法提供理论依据和方向。

1.4 FGF信号通路

FGF信号通路在腱骨愈合中起着重要作用，包括促进成骨分化、细胞增殖和迁移以及软骨分化[14]。腱骨愈合中常见的FGF家族成员包括FGF-2和FGF-18，它们通过与FGF受体结合逐渐激活成骨细胞，从而促进骨的形成和分化。同时，FGF信号通路也参与调控细胞的迁移和增殖，这在腱骨愈合过程中至关重要[15]。另外，FGF还能与未分化的软骨细胞结合，从而促进软骨分化和细胞外基质形成[14]。需要注意的是，虽然FGF-2在腱骨愈合中具有促进愈合和加速恢复的作用，但过度表达或缺乏适当调控通常会导致腱骨组织的过度生长和异常腱骨组织的形成，从而影响愈合效果。

1.5 NF-κB信号通路

NF-κB家族的成员在腱骨愈合中具有多种生物学功能，如调节细胞凋亡、细胞增殖、免疫反应等[16]。在腱骨损伤的早期阶段，NF-κB的激活可以促进急性炎症反应，调节免疫细胞的招募和活化，并促进炎症介质的释放，从而清除损伤区域的死细胞和病原体；随着愈合的进展，NF-κB会参与调控成纤维细胞和其他细胞的功能，影响新的血管生成和细胞外基质合成[17]。需要注意的是，NF-κB信号的过度激活可能导致炎症持续加剧，影响愈合过程。因此，平衡NF-κB的活性不仅是控制炎症反应和促进有效腱骨愈合的关键，也是制定腱骨损伤治疗策略时需认真考虑的问题。

1.6 其他

除上述信号通路以外，腱骨愈合还与雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）信号通路、核转录因子红系2相关因子2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2）信号通路、活性氧（reactive oxygen species，ROS）/NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3（NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3，NLRP3）信号通路、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）信号通路、Notch信号通路等相关[18—23]。

2 中药基于相关信号通路促进腱骨愈合

现有研究表明，许多中药单体、提取物和复方能够通过调节TGF-β、BMP、Wnt、FGF和NF-κB等信号通路来促进细胞增殖和分化、刺激胶原合成和基质生成、抑制炎症反应等，从而有助于腱骨修复和愈合。

2.1 中药单体或提取物基于相关信号通路对腱骨愈合的调控

Tian等[24]研究发现，黄芩素可能通过激活Wnt/β-catenin信号通路促进腱骨细胞增殖和成骨分化，加速腱骨愈合；经黄芩素治疗后的腱骨界面胶原纤维生长良

好，并且与对照（生理盐水）组相比，能提早形成Sharpey纤维；同时，黄芩素还能提高腱骨干细胞中骨相关基因的表达水平，如碱性磷酸酶、BMP-2和骨钙素等，从而促进腱骨愈合。然而，黄芩素在腱骨愈合中的作用机制、剂量和治疗时机仍需进一步研究，并需要进行更多的基础和临床研究来深入了解其应用于腱骨愈合治疗的效果和安全性。

Zhang等[25]研究发现，淫羊藿苷可以激活Wnt/β-catenin信号通路，增加碱性磷酸酶的活性，并诱导骨髓基质细胞中核心结合因子α_1、BMP-2和BMP-4的表达，促进骨钙素分泌，从而加速腱骨愈合。Zhang等[26]研究还发现，淫羊藿苷可以通过激活大鼠的BMP-2/Smad5/Runt相关转录因子2（Runt related transcription factor 2，Runx2）信号通路，促进骨钙素的分泌，从而增强大鼠骨髓间充质干细胞（bone marrow stem cell，BMSC）的活力，加速腱骨愈合。上述研究结果为淫羊藿苷在促进腱骨愈合的临床应用方面提供了理论依据。

Zhang等[18]研究发现，骨碎补总黄酮可通过激活mTOR信号通路，刺激肌腱干细胞成骨分化，提高肌腱与骨的连接质量以及相关蛋白的磷酸化水平；还可增加愈合组织中VEGF和细胞外基质蛋白等的表达，而这些蛋白为mTOR信号通路下游靶蛋白，与促进腱骨愈合密切相关。

许华亮等[27]研究发现，小白菊内酯可抑制NF-κB信号通路及炎症反应，促进成骨相关蛋白Runx2的表达，提高下游成骨相关基因*OCN*的表达水平，并调节肌腱干细胞的成骨分化，从而促进腱骨愈合。

史友刚等[28]研究发现，三七总皂苷能激活Wnt/β-catenin信号通路，显著促进大鼠肌腱干细胞的成骨分化，同时增加成骨因子Runx2和成骨细胞特异性转录因子（Osx）的表达，并提高β-catenin的活性。刘晓华等[29]研究发现，三七总皂苷可以提高内源性生长因子（如胰岛素样生长因子1、VEGF等）的表达水平，而这些生长因子对肌腱干细胞的成骨分化均能起到重要作用。但以上研究结果有待临床试验确证，使用三七总皂苷治疗肌腱损伤时需谨慎评估其安全性和有效性。

Li等[19]研究发现，丁香酚可以通过激活Nrf2/血红素加氧酶1（heme oxygenase 1，HO-1）信号通路保护肌腱干细胞免受氧化应激引起的损害，经丁香酚处理后的肌腱干细胞可显著促进腱骨愈合过程中的肌腱生成和基质再生，从而有效促进腱骨愈合。

研究发现，姜黄素能够通过抑制ROS/NLRP3信号通路，显著减少ROS/NLRP3引发的病理性炎症导致的肌腱干细胞凋亡，并能诱导硬化结节细胞的形成，从而促进腱骨修复[20]。

Zhou等[30]研究发现，丹参酮能通过激活TGF-β/Smad3信号通路，诱导成纤维细胞增殖，减少肌腱粘连，提高腱骨强度，并促进腱骨基质的胶原纤维生成，增强力学性能，从而改善腱骨愈合效果。

Wang等[31]研究发现，紫堇碱可通过调控NF-κB信号通路，抑制前交叉韧带（anterior cruciate ligament，ACL）成纤维细胞的炎症反应，并能抑制基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）、炎症因子以及ACL受损部位TNF-α的表达，从而减少TNF-α诱导的炎症反应，还能促进成纤维细胞生长，进而促进受损ACL组织的恢复。

Bai等[32]研究发现，甘草酸能通过调节Wnt/β-catenin信号通路促进人骨髓基质细胞的成骨分化和钙沉积，从而促进腱骨愈合。值得注意的是，尽管甘草酸的效果已经得到验证，但在使用之前仍需进行大量临床研究来确认其使用剂量、次数和时机。

综上，中药单体或提取物对腱骨愈合相关信号通路的调节作用见表1。

2.2 中药复方基于相关信号通路对腱骨愈合的调控

桃红四物汤由当归、川芎、桃仁、红花等中药组成。徐众华等[33]研究发现，桃红四物汤能够改善兔肩袖组织的病理损伤，减轻炎症反应，通过抑制磷脂酰肌醇3-激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）/蛋白激酶B（又称Akt）/mTOR信号通路、激活自噬来促进蛋白质合成和肩袖组织修复。

六味地黄丸由熟地黄、山药、山茱萸、牡丹皮、茯苓、泽泻6味中药组成，具有滋阴补肾的作用。陈能等[34]研

表1 中药单体或提取物对腱骨愈合相关信号通路的调节作用

中药单体或提取物	研究载体	调控通路	作用机制	作用表现	参考文献
黄芩素	大鼠	Wnt/β-catenin信号通路	激活Wnt/β-catenin信号通路，促进腱骨细胞增殖和成骨分化	促进骨形成	[24]
淫羊藿苷	大鼠	Wnt/β-catenin信号通路	激活Wnt/β-catenin信号通路，提高骨形成标志物水平，促进骨钙素分泌	促进骨形成	[25]
淫羊藿苷	大鼠	BMP-2/Smad5/Runx2信号通路	激活BMP-2/Smad5/Runx2信号通路，增强大鼠骨BMSC的活力	促进骨形成	[26]
骨碎补总黄酮	大鼠	mTOR信号通路	激活mTOR信号通路，促进基因表达和基质合成	促进骨形成	[18]
小白菊内酯	大鼠肌腱干细胞	NF-κB信号通路	抑制NF-κB信号通路，降低炎症因子相关基因表达	抗炎、促进骨形成	[27]
三七总皂苷	大鼠肌腱干细胞	Wnt/β-catenin信号通路	增加成骨因子Runx2和Osx的表达，提高β-catenin活性及内源性生长因子表达水平	促进骨形成	[28—29]
丁香酚	大鼠	Nrf2信号通路	激活Nrf2/HO-1信号通路，保护肌腱干细胞免受氧化应激引起的损害	抗氧化	[19]
姜黄素	人肌腱细胞	ROS/NLRP3信号通路	减少ROS/NLRP3引发的病理性炎症导致的肌腱干细胞凋亡	抗炎	[20]
丹参酮	大鼠成纤维细胞	TGF-β/Smad信号通路	激活TGF-β/Smad3信号通路，诱导成纤维细胞增殖	促进胶原合成	[30]
紫堇碱	大鼠	NF-κB信号通路	调控NF-κB信号通路，抑制MMP和炎症因子的表达	抗炎	[31]
甘草酸	小鼠	Wnt/β-catenin信号通路	调节Wnt/β-catenin信号通路，促进人骨髓基质细胞的成骨分化和钙沉积	促进骨形成	[32]

究表明，六味地黄丸在改善ACL损伤患者ACL重建后的腱骨愈合方面效果良好，其能通过调控TGF-β信号通路，提高腱骨界面ACL组织中内源性TGF-β_1的表达水平，从分子生物学层面促进ACL重建后的腱骨愈合。

续筋接骨液包含了多味中药，如当归、赤芍、丹参等。这些中药具有活血化瘀、止痛消肿的功效，可通过调理肝脏、促进气血运行来治疗筋骨损伤。谢求恩等[21]实验结果表明，续筋接骨液能上调VEGF信号通路和碱性FGF（basic FGF，bFGF）的表达，促进血管内皮细胞的分裂增殖和微血管的生成，从而促进肩袖腱骨界面的愈合。

研究表明，补肾活血复方可能通过多个细胞信号转导途径来调节BMSC的增殖、迁移及成骨分化[35－36]。此外，补肾活血复方还可以通过TGF-β/Smad、Wnt/β-catenin、丝裂原激活蛋白激酶和Notch等多种信号通路来实现成骨信号转导，从而促进BMSC分化为成骨细胞，以完成腱骨的愈合过程[22－23]。可见，补肾活血复方调控腱骨愈合的作用机制具有多途径和多靶点的特点。

复方接骨片在ACL断裂愈合过程中发挥了关键作用，该过程涉及多条分子信号通路和多个细胞类型。ACL损伤后，炎症细胞、成纤维细胞、BMSC和骨细胞等多种类型细胞进入损伤区域，这些细胞产生的分子信号通路在愈合过程中发挥了重要作用。复方接骨片中的组方药材，如乌贼骨、蜈蚣、石斛等，具有抗炎、促进软骨修复和增加骨密度等功效，从而使该方能通过直接影响损伤区域的细胞或调控Wnt、BMP和NF-κB等信号通路，发挥促进腱骨愈合的作用[37－38]。

综上，中药复方对腱骨愈合相关信号通路的调节作用见表2。

表2　中药复方对腱骨愈合相关信号通路的调节作用

中药复方	研究载体	调控通路	作用机制	作用表现	参考文献
桃红四物汤	兔	PI3K/Akt/mTOR信号通路	通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路，激活自噬来促进蛋白质合成和肩袖组织修复	抗炎	[33]
六味地黄丸	人	TGF-β信号通路	提高腱骨界面处ACL组织中内源性TGF-β_1的表达水平	促进骨形成	[34]
续筋接骨液	兔	VEGF信号通路	上调VEGF和bFGF的表达，促进血管内皮细胞的分裂增殖和微血管的生成	促进胶原合成	[21]
补肾活血复方	人BMSC	TGF-β/Smad、Wnt/β-catenin等信号通路	激活TGF-β/Smad、Wnt/β-catenin等多条信号通路，实现成骨信号转导，从而促进BMSC分化为成骨细胞	促进骨形成	[22－23]
复方接骨片	兔	Wnt、BMP、NF-κB等信号通路	调控Wnt、BMP、NF-κB等多条信号通路，发挥抗炎、促进软骨修复、增加骨密度等作用	抗炎、促进骨形成	[37－38]

3　总结及展望

腱骨组织的有限再生能力使得肌腱和韧带损伤的治疗成为挑战，细胞和分子水平的干预是促进腱骨愈合的关键。腱骨愈合是一个复杂的生物学过程，涉及多种细胞因子和信号通路的调控。现代研究显示，中药可通过TGF-β、BMP、Wnt、FGF、NF-κB等信号通路调节细胞增殖、分化、迁移和基质合成等关键过程，从而有效促进腱骨愈合；且中药具有成本低、非成瘾性、多靶点、较少毒副作用以及患者易接受等优势，故已成为腱骨愈合领域的重要干预方法。

尽管目前中药在腱骨愈合领域取得了一些进展，但仍然存在许多待解决的问题。笔者认为未来的研究方向可以为：（1）深入探究信号通路机制——对于不同信号通路在腱骨愈合中的具体作用机制需要更深入的研究，特别是在腱骨愈合不同阶段和损伤类型中的调节机制。（2）精准化治疗——鉴于个体差异性，开发针对不同患者的个性化治疗策略将是未来的发展方向，中药可能在这方面发挥重要作用。（3）中药活性成分的鉴定——未来需要更多的研究来鉴定和分离中药中对腱骨愈合有益的活性成分，并探索其作用机制，以实现更精确的治疗效果。（4）临床试验和应用——中药在腱骨愈合中的应用需要更多的临床试验来验证其疗效和安全性，以便为临床实践提供更可靠的依据。（5）多学科合作——腱骨愈合问题涉及生物学、医学、药学等多个领域，需要跨学科合作，充分整合不同领域的专业知识和技术手段。

综合而言，腱骨愈合的研究及其中药干预的应用前景广阔。随着对信号通路及作用机制的深入理解和中药的深入研究，中药治疗未来有望在腱骨愈合治疗领域取得更大的突破，从而为相关药物的开发提供更多的优质资源和方向。

参考文献

[1] 谢求恩，易启鹏，王鹏，等. 淫羊藿苷-透明质酸对兔肩袖腱骨愈合的影响及机制研究[J]. 现代中西医结合杂志，2023，32（3）：320-325.
XIE Q E，YI Q P，WANG P，et al. Effect of epimedium-hyaluronic acid on the healing of rotator cuff tendon bone in rabbits and its mechanism[J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med，2023，32（3）：320-325.

[2] 廖昊燃，余伟林，胡庆翔，等. 生物学方法促进肩袖腱骨愈合研究进展[J]. 中华肩肘外科电子杂志，2021，7（2）：183-186.
LIAO H R，YU W L，HU Q X，et al. Research progress of biological methods in promoting rotator cuff tendon-bone healing[J]. Chin J Shoulder Elb Electron Ed，2021，7（2）：183-186.

[3] 孙畅，郭亭，李林涛，等. 前交叉韧带重建术后腱骨愈合的生物学干预研究进展[J]. 中华骨与关节外科杂志，2020，13（10）：863-869.
SUN C，GUO T，LI L T，et al. Research progress of biological intervention on tendon-bone healing after anterior

cruciate ligament reconstruction[J]. Chin J Bone Jt Surg, 2020,13(10):863-869.

[4] 杨超强,汪小敏,王亮,等.间充质干细胞促进腱骨愈合的机制研究进展[J].中国中医骨伤科杂志,2023,31(2):84-88.
YANG C Q, WANG X M, WANG L, et al. Research progress on mechanism of mesenchymal stem cells promoting tendon healing[J]. Chin J Tradit Med Traumatol Orthop, 2023,31(2):84-88.

[5] 方雨婷,柳直,张双明,等.基于"肝肾同源"理论辨治前交叉韧带自体肌腱重建术后腱骨愈合探析[J].中国民族民间医药,2022,8(17):18-21.
FANG Y T, LIU Z, ZHANG S M, et al. Differentiation and treatment of tendon bone healing after the anterior cruciate ligament autologous tendon reconstruction based on the theory of "homology of liver and kidney"[J]. Chin J Ethnomed Ethnopharmacy,2022,8(17):18-21.

[6] ZHU M, LIN T M, LIM K S, et al. Novel growth factor combination for improving rotator cuff repair:a rat *in vivo* study[J]. Am J Sports Med,2022,50(4):1044-1053.

[7] GARDNER B B, HE T C, WU S, et al. Growth factor expression during healing in 3 distinct tendons[J]. J Hand Surg Glob Online,2022,4(4):214-219.

[8] KOCH D W, SCHNABEL L V, ELLIS I M, et al. TGF-β_2 enhances expression of equine bone marrow-derived mesenchymal stem cell paracrine factors with known associations to tendon healing[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1):477.

[9] NIU X B, SUBRAMANIAN A, HWANG T H, et al. Tendon cell regeneration is mediated by attachment site-resident progenitors and BMP signaling[J]. Curr Biol, 2020,30(17):3277-3292.e5.

[10] HAN L, LIU H, FU H J, et al. Exosome-delivered BMP-2 and polyaspartic acid promotes tendon bone healing in rotator cuff tear via Smad/RUNX2 signaling pathway[J]. Bioengineered,2022,13(1):1459-1475.

[11] HAN L, HU Y G, JIN B, et al. Sustained BMP-2 release and platelet rich fibrin synergistically promote tendon-bone healing after anterior cruciate ligament reconstruction in rat[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2019,23(20):8705-8712.

[12] XU L, QIAN Z, WANG S N, et al. Galectin-3 enhances osteogenic differentiation of precursor cells from patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis via Wnt/β-catenin signaling[J]. J Bone Miner Res, 2022, 37(4):724-739.

[13] CHEN Y, ZHANG T, WAN L Y, et al. Early treadmill running delays rotator cuff healing via neuropeptide Y mediated inactivation of the Wnt/β-catenin signaling[J]. J Orthop Translat,2021,30:103-111.

[14] CHEN J Y, SVENSSON J, SUNDBERG C J, et al. FGF gene expression in injured tendons as a prognostic biomarker of 1-year patient outcome after Achilles tendon repair[J]. J Exp Orthop,2021,8(1):20.

[15] GUO D S, LI H, LIU Y B, et al. Fibroblast growth factor-2 promotes the function of tendon-derived stem cells in Achilles tendon restoration in an Achilles tendon injury rat model[J]. Biochem Biophys Res Commun,2020,521(1):91-97.

[16] JIAO X, ZHANG Y X, LI W T, et al. HIF-1α inhibition attenuates severity of Achilles tendinopathy by blocking NF-κB and MAPK pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2022,106:108543.

[17] HUANG J C, LIN J L, LI C B, et al. Palovarotene can attenuate heterotopic ossification induced by tendon stem cells by downregulating the synergistic effects of Smad and NF-κB signaling pathway following stimulation of the inflammatory microenvironment[J]. Stem Cells Int, 2022,2022:1560943.

[18] ZHANG X T, JIANG H J, LIANG Z R, et al. Osteopractic total flavone promoting rat extra-articular tendon-bone healing through mTOR pathway[J]. China J Orthop Traumatol,2018,31(3):248-253.

[19] LI X Z, SU Z, SHEN K Y, et al. Eugenol-preconditioned mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles promote antioxidant capacity of tendon stem cells *in vitro* and *in vivo*[J]. Oxid Med Cell Longev,2022,2022:3945195.

[20] BUHRMANN C, MOBASHERI A, BUSCH F, et al. Curcumin modulates nuclear factor kappa B (NF-kappa B)-mediated inflammation in human tenocytes *in vitro*: role of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway[J]. J Biol Chem,2011,286(32):28556-28566.

[21] 谢求恩,何江,谢心军,等.续筋接骨液与自体富血小板血浆促进兔肩袖腱骨界面愈合的实验研究[J].中国中医骨伤科杂志,2020,28(8):1-7.
XIE Q E, HE J, XIE X J, et al. Experimental study on the auxo-action of Xujin jiegu liquid and APRP on tendon bone healing of rabbit rotator cuff[J]. Chin J Tradit Med Traumatol Orthop,2020,28(8):1-7.

[22] 李洲,韩沛林,陆文君,等.调控TGF-β_1促进损伤肌腱优质愈合的研究进展[J].哈尔滨医科大学学报,2019,53(1):106-109.
LI Z, HAN P L, LU W J, et al. Research progress on regulating TGF-β_1 to promote high-quality healing of injured tendon[J]. J Harbin Med Univ,2019,53(1):106-109.

[23] 乔明珠,吕浩,胡芷苜,等.基于Wnt/β-catenin信号通路的复方补肾活血颗粒对骨髓间充质干细胞成骨、成脂分化的影响[J].中国中医药信息杂志,2023,9(11):

107-113.
QIAO M Z, LYU H, HU Z M, et al. Effects of Compound bushen huoxue granules on osteogenic and lipogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells based on Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2023, 9(11): 107-113.

[24] TIAN X G, JIANG H J, CHEN Y H, et al. Baicalein accelerates tendon-bone healing via activation of Wnt/β-catenin signaling pathway in rats[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 3849760.

[25] ZHANG X Y, CHEN Y P, ZHANG C, et al. Icariin accelerates fracture healing via activation of the Wnt1/β-catenin osteogenic signaling pathway[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2020, 21(15): 1645-1653.

[26] ZHANG X Y, CHEN Y P, ZHANG C, et al. Effects of icariin on the fracture healing in young and old rats and its mechanism[J]. Pharm Biol, 2021, 59(1): 1245-1255.

[27] 许华亮，宋炎成，张俊辉，等. 小白菊内酯通过NF-κB信号通路促进炎症环境中肌腱干细胞的成骨分化[J]. 黑龙江中医药，2021，50(3)：76-78.
XU H L, SONG Y C, ZHANG J H, et al. Parthenolide promotes osteogenic differentiation of tendon stem cells in inflammatory environment through NF-κB signaling pathway[J]. Heilongjiang J Tradit Chin Med, 2021, 50(3): 76-78.

[28] 史友刚. 不同浓度三七总皂苷对大鼠肌腱干细胞成骨分化及Osx、Runx2、β-catenin表达影响的实验研究[D]. 成都：成都体育学院，2022.
Shi Y G. Effect of total saponins of *Panax notoginseng* at different concentrations on osteogenic differentiation and expression of Osx, Runx2 and β-catenin in rat tendon stem cells [D]. Chengdu: Chengdu Sport University, 2022.

[29] 刘晓华，孙晋，马佳，等. 三七总皂苷对腱骨愈合的促进作用[J]. 科技导报，2020，38(6)：41-45.
LIU X H, SUN J, MA J, et al. The promoting effect of total saponins of *Panax notoginseng* for tendon and bone healing[J]. Sci Technol Rev, 2020, 38(6): 41-45.

[30] ZHOU H Y, JIANG S, LI P F, et al. Improved tendon healing by a combination of tanshinone ⅡA and miR-29b inhibitor treatment through preventing tendon adhesion and enhancing tendon strength[J]. Int J Med Sci, 2020, 17(8): 1083-1094.

[31] WANG C L, SHA Y Q, WANG S X, et al. Lysyl oxidase suppresses the inflammatory response in anterior cruciate ligament fibroblasts and promotes tissue regeneration by targeting myotrophin via the nuclear factor-kappa B pathway[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2020, 14(8): 1063-1076.

[32] BAI J W, XU J X, HANG K, et al. Glycyrrhizic acid promotes osteogenic differentiation of human bone marrow stromal cells by activating the Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 607635.

[33] 徐众华，许炯博，钱文武，等. 桃红四物汤对兔肩袖损伤的修复作用及机制[J]. 中国药房，2021，32(24)：2975-2979.
XU Z H, XU J B, QIAN W W, et al. Repair effect and mechanism of Taohong siwu decoction on rotator cuff injury in rabbits[J]. China Pharm, 2021, 32(24): 2975-2979.

[34] 陈能，吕燃，谭方，等. 六味地黄丸组方对前交叉韧带损伤患者TGF-β1、BMP-2基因表达及术后功能康复的影响[J]. 现代生物医学进展，2022，22(6)：1174-1179.
CHEN N, LYU R, TAN F, et al. Effects of Liuwei dihuang pills prescription on TGF-β1, BMP-2 gene expression and postoperative functional rehabilitation in patients with anterior cruciate ligament injury[J]. Prog Mod Biomed, 2022, 22(6): 1174-1179.

[35] 李凯明，李玲慧，朱立国，等. 补肾活血中药对成骨细胞增殖、分化作用的研究进展[J]. 陕西中医，2019，40(7)：979-981.
LI K M, LI L H, ZHU L G, et al. Research progress on the proliferation and differentiation of osteoblasts by Chinese herbs for tonifying kidney and promoting blood circulation [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2019, 40(7): 979-981.

[36] 朱余俊，吕浩，江淳. 复方补肾活血颗粒对人骨髓间充质干细胞增殖及Wnt/PI3K-Akt信号通路相关蛋白表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志，2022，29(3)：79-84.
ZHU Y J, LYU H, JIANG T. Effects of Compound bushen huoxue granules on proliferation of bone marrow mesenchymal stem cells and expression of related proteins in Wnt/PI3K-Akt signaling pathway[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2022, 29(3): 79-84.

[37] 杨杰. 复方接骨片对异体肌腱重建兔前交叉韧带腱-骨界面影响的实验研究[D]. 沈阳：辽宁中医药大学，2020.
YANG J. Experimental study on the effect of Compound bone-setting tablet on tendon-bone interface reconstruction of rabbit anterior cruciate ligament with allogenic tendon[D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2020.

[38] 乔宇. 基于网络药理学探讨复方接骨片促进ACL断裂重建后腱骨愈合的机制[D]. 沈阳：辽宁中医药大学，2021.
QIAO Y. Based on network pharmacology on the mechanism of Compound jiegu tablet in promoting tendon healing after ACL rupture and reconstruction[D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2021.

（收稿日期：2023-07-03　修回日期：2024-01-31）
（编辑：胡晓霖）