

葛根素促进骨缺损修复的药理作用研究进展

蔡倩倩¹, 张月怡², 帅胜斌¹

1. 天津市天津医院 康复科, 天津 300211

2. 天津医学高等专科学校, 天津 300222

摘要: 骨缺损是骨科最具挑战性的疾病之一, 治疗周期长, 其修复机制的核心在于细胞分化协同、免疫微环境平衡、信号通路整合等多维度调控, 临床治疗难度较大。葛根素可通过促进成骨细胞增殖与分化、抑制破骨细胞活性、改善炎症微环境、改善氧化微环境、促进血管生成调节骨形成和骨吸收平衡, 促进骨缺损修复。总结了葛根素促进骨缺损修复的药理作用研究进展, 为葛根素临床治疗骨缺损提供参考。

关键词: 葛根素; 骨缺损; 成骨细胞; 破骨细胞; 炎症微环境; 氧化微环境; 血管生成

中图分类号: R286.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)06-1581-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.06.039

Research progress on pharmacological effects of puerarin in promoting bone defect repair

CAI Qianqian¹, ZHANG Yueyi², SHUAI Shengbin¹

1. Department of Rehabilitation, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China

2. Tianjin Medical College, Tianjin 300222, China

Abstract: Bone defect is one of the most challenging orthopedic diseases, with a long treatment cycle. The core of bone defect repair mechanism lies in multidimensional regulation such as cell differentiation coordination, immune microenvironment balance, and signal pathway integration, and makes clinical treatment more difficult. Puerarin can promote the proliferation and differentiation of osteoblasts, inhibit osteoclast activity, improve the inflammatory microenvironment, enhance the oxidative microenvironment, promote angiogenesis, regulate bone formation and resorption balance, and promote bone defect repair. This article summarizes the pharmacological research progress of puerarin in promoting bone defect repair, providing reference for the clinical treatment of bone defects with puerarin.

Key words: puerarin; bone defect; osteoblasts; osteoclasts; inflammatory microenvironment; oxidative microenvironment; angiogenesis

骨缺损是指部分骨丢失, 通常小部分骨缺损可自行修复, 但修复面积过大或周围环境较差, 可造成缺损部位愈合不良, 影响机体局部骨骼功能^[1]。骨缺损是骨科最具挑战性的疾病之一, 治疗周期长, 其修复机制的核心在于细胞分化协同、免疫微环境平衡、信号通路整合等多维度调控, 临床治疗难度较大。外伤、骨不愈合、免疫性病变、骨科手术、感染、内分泌病变均可造成骨缺损, 除常规使用骨移植手术快速补充较大面积骨缺损外, 临床还需联合药物治疗, 以促进骨缺损修复^[2]。目前临床对骨缺损修复常采用抗生素、非甾体抗炎药以抗炎

镇痛, 然后采用钙剂、维生素 D、双磷酸盐以调节骨代谢, 或采用骨形态发生蛋白、骨肽注射液等促骨形成药物以促进骨修复^[3]。葛根素是由葛根中提取的黄酮类化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗肝纤维化、扩张血管、降糖、调脂、改善胰岛素抵抗、调节骨代谢、神经保护、心血管保护、抗骨质疏松等多种活性, 临床可用于心血管疾病、脑血管疾病、代谢性疾病、消化系统疾病、骨质疏松症、皮肤病等多种病变的治疗^[4]。葛根素可通过促进成骨细胞增殖与分化、抑制破骨细胞活性、改善炎症微环境、改善氧化微环境、促进血管生成调节骨形成和骨吸

收稿日期: 2025-03-16

基金项目: 天津市科技计划项目 (22JCYBJC00210)

作者简介: 蔡倩倩 (1985—), 女, 主治医师, 硕士, 研究方向为骨科康复治疗。E-mail: 13820698286@163.com

收平衡,促进骨缺损修复。本文总结了葛根素促进骨缺损修复的药理作用研究进展,为葛根素临床治疗骨缺损提供参考。

1 促进成骨细胞增殖与分化

1.1 刺激成骨细胞增殖

成骨细胞增殖是骨修复的核心环节,可通过促进骨基质合成,完成成熟细胞矿化,促进骨痂形成,加快骨修复^[5]。1.00、0.10、0.01 nmol/L 葛根素干预高糖诱导的颅骨原代成骨细胞 72 h 发现,葛根素能够恢复成骨细胞增殖,提高碱性磷酸酶 (ALP)、I 型胶原 (Coll I) 的表达,增强成骨细胞的骨形成能力^[6]。苗波等^[7]使用 42 mg/kg 葛根素 ip 治疗骨质疏松性下颌骨骨折大鼠 4 周的研究中,葛根素通过刺激成骨细胞增殖和分化,加速骨痂成熟和骨小梁改建,提高骨痂纤维细胞数量,提高骨折愈合区骨密度,加快骨折愈合。

1.2 促进成骨分化

干细胞在局部微环境 (如生长因子、机械应力) 诱导下向成骨细胞谱系定向分化,分泌骨钙素 (OCN) 等矿化相关蛋白,形成钙化的骨基质,形成骨修复的核心驱动力^[8]。0.25~12.00 mmol/L 葛根素干预大鼠腹股沟脂肪组织细胞 12 d 发现,葛根素以浓度相关促进脂肪干细胞向成骨细胞分化,时间相关提高 ALP 的活性,增加矿化结节数量,提高骨形成活性^[9]。20、40、80 μ mol/L 葛根素干预大鼠颅盖骨分离成骨细胞 14 d 的研究发现,葛根素通过调节成骨细胞分化相关基因表达,促进成骨细胞分化和矿化^[10]。5、10、20 μ mol/L 葛根素干预小鼠前成骨细胞系 MC3T3-E1 5 d 的研究中,葛根素通过上调 miR-106b 抑制核因子- κ B 受体活化因子配体 (RANKL) 表达,减少破骨分化信号,促进成骨细胞分化,提高 ALP 的活性,上调 Coll I、OCN 的表达,恢复骨形成/吸收平衡,利于骨量积累^[11]。

1.3 上调成骨关键基因的表达

成骨关键基因成骨分化关键转录因子 (*Runx2*)、*OCN*、*ALP*、*BMPs*、 *β -catenin*、*COL-1*、*OC* 通过调控细胞分化、基质合成和信号通路在骨折愈合中发挥核心作用^[12]。10、20、30 ng/mL 葛根素 ig 治疗胫骨干骨折大鼠 4 周的研究中,葛根素可通过激活骨形态发生蛋白 2 (*BMP2*) 信号,磷酸化 Smad1/5,上调 *Runx2*,促进成骨细胞分化和骨基质 (*ALP*、*OCN*) 合成,加速骨痂成熟和骨重塑^[13]。Guo 等^[14]使用葛根素联合 PLGA/TCP 制作的葛根素支

架材料干预下颌骨缺损大鼠骨髓间充质干细胞 7 d 发现,5%负载的葛根素可通过促进骨修复相关因子 (*Coll I*、*OC*) 的表达促进基质分泌和骨形成,增强成骨活性。王国波等^[15]使用 35 mg/kg 葛根素联合 150 μ g/kg 雌二醇 ip 治疗骨质疏松性骨折大鼠 6 周发现,葛根素可发挥协同活性,提高 ALP 的活性和血清 Ca、P 水平,促进骨小梁结构紧密,骨密质增厚,显著提高骨痂的骨密度和骨折愈合评分,其促进作用高于药物的单独使用。乔鲁卉等^[16]使用 $0.1\sim1\times10^5$ nmol/L 葛根素干预小鼠前成骨细胞系 MC3T3-E1 14 d 的研究发现,促进细胞增殖和分化效果最佳浓度为 100 nmol/L,结果证实葛根素可通过提高骨保护素 (*OPG*)、*Runx2* 的表达,促进细胞增殖和分化,促进细胞黏附与骨架重组,增强细胞代谢活性,促进早期增殖阶段进展。

1.4 激活 Wnt/ β -catenin 通路

Wnt/ β -catenin 通路的激活可促进成骨细胞分化与骨形成,增强骨基质合成,还能抑制破骨细胞生成,调控成骨-破骨平衡,加快骨折愈合^[17]。0.125、0.500 g/kg 葛根素 ig 治疗类固醇诱导的股骨头坏死兔 12 周的研究中,葛根素通过上调 miR-30b-5p 抑制 *DKK-1* (*Wnt*/ β -catenin 通路负调控因子) 的表达,显著提高骨小梁的数量、厚度,降低空骨陷窝率,促进骨修复^[18]。15 mg/kg 葛根素 ip 治疗快速上颌扩张大鼠 14 d 的研究中,葛根素可通过激活 Wnt/ β -catenin 通路激活成骨分化关键通路,上调 *Runx2*、*OCN*、 β -catenin 等成骨标志物的表达,促进快速上颌扩展大鼠腭缝新骨形成^[19]。

1.5 抑制 miR-204 的表达

miR-204 通过靶向调控关键成骨转录因子,阻碍间充质干细胞向成骨细胞分化,导致成骨-破骨细胞失衡,表现为骨形成减少、骨吸收增加,延缓骨修复进程^[20]。0.01、0.10、1.00 mg/mL 葛根素干预成骨细胞 MC3T3-E1 72 h 的研究中发现,葛根素可通过抑制 miR-204 的表达,解除其对 *Runx2* 的靶向抑制作用,以时间相关提高细胞的活力,上调人转化生长因子- β 1 (*TGF- β 1*)、*Smad2*、*Smad3* 和 *Runx2* 的基因和蛋白的表达,恢复 ALP 的活性,促进骨形成能力^[21]。在 0.01 mg/mL 葛根素干预 MC3T3-E1 成骨细胞系 48 h 的研究中,葛根素能够通过下调 miRNA-204,解除其对 *Runx2* 的抑制作用,上调 *Runx2* 基因和蛋白的表达,促进成骨细胞的增殖分化^[22]。

2 抑制破骨细胞活性

2.1 调节核因子- κ B 受体活化因子 (RANK) / RANKL/OPG 信号通路

RANKL 由成骨细胞和间充质干细胞分泌, 与破骨细胞前体表面的 RANK 结合, 激活破骨细胞分化、成熟和骨吸收功能^[23]。35 mg/kg 葛根素 ip 治疗绝经后骨质疏松骨折大鼠 6 周发现, 葛根素可通过调节 RANK/RANKL/OPG 信号通路下调 RANKL 表达、上调 OPG, 抑制破骨细胞分化 (RANKL/OPG 比值降低), 减少抗酒石酸酸性磷酸酶 (TRAP) 活性和增加 ALP 活性, 促进骨折愈合^[24]。牛士贞等^[25]使用 50 mg/kg 葛根素 ip 治疗骨质疏松性股骨骨折大鼠 8 周的研究中, 葛根素通过上调 OPG 表达、抑制 RANK/RANKL 通路, 减少破骨细胞活性, 平衡骨代谢, 调节血清 Ca/P 代谢, 降低 ALP 水平, 促进成骨细胞分化, 提高大鼠的骨密度, 改善骨生物力学性能, 促进骨折愈合, 且与雌二醇联合使用可发挥协同增效作用。

2.2 抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路的活化

PI3K/Akt 的活化通过激活 I κ B 激酶 (IKK), 促进核因子- κ B (NF- κ B) 入核, 与活化 T-细胞核因子 1 (NFATc1) 协同诱导破骨细胞分化基因表达, 驱动破骨细胞分化和活化^[26]。Yang 等^[27]使用 50 μ mol/L 葛根素干预小鼠单核巨噬细胞系 RAW264.7 4 d 发现, 葛根素可抑制 PI3K/Akt 信号通路的活化, 阻断下游 NFATc1 的激活, 抑制破骨细胞分化标志物 TRAP、MMP-9、组织蛋白酶 K 和 NFATc1 基因表达, 阻断单核巨噬细胞向破骨细胞分化。

2.3 阻断整合素- β 3/Pyk2/Src/Cbl 信号通路的活化

整合素- β 3/Pyk2/Src/Cbl 信号通路可以调控细胞黏附、极化以及骨基质降解, 促使破骨细胞的活化和黏附, 增强骨吸收功能^[28]。Qiu 等^[29]使用 500~1 000 μ mol/L 葛根素干预小鼠单核巨噬细胞系 RAW264.7 7 d 发现, 葛根素可阻断整合素- β 3/Pyk2/Src/Cbl 信号通路的活化, 破坏 F-actin 环形成, 抑制破骨细胞激活, 选择性靶向抑制骨吸收环节, 保留骨形成能力。

2.4 抑制 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 信号通路是破骨细胞分化的关键调控途径, 溶性破骨细胞激活因子 (sRANKL) 与受体结合后激活 NF- κ B, 促进 p65 磷酸化和核转位, 启动破骨细胞相关基因转录^[30]。0.1~1 000 nmol/L 葛根

素干预小鼠单核/巨噬细胞 RAW264.7 7 d 发现, 可抑制 NF- κ B 信号通路中 p65 的磷酸化和核转位, 显著抑制破骨细胞的分化和骨吸收功能, 以浓度相关降低破骨细胞数量和骨吸收面积^[31]。

2.5 抑制 Notch 信号通路

Notch 信号通路的活化可通过上调核因子激活 T 细胞胞浆蛋白 1 的表达, 增强破骨细胞分化, 促进溶骨性破坏^[32]。10、25、50 μ mol/L 葛根素干预 RAW264.7 细胞 7 d 发现, 葛根素抑制 Notch 信号通路 (Notch1/2、Jagged1/2、Hes1), 以浓度相关抑制 RAW264.7 细胞的破骨分化能力, 下调 TRAP、组织蛋白酶 K、C-fos 破骨相关基因的表达, 减少多核破骨细胞形成, 阻止骨骼的破坏^[33]。

3 改善炎症微环境

炎症微环境通过免疫细胞、细胞因子、信号通路等介导的复杂网络调控骨形成与骨吸收的平衡, 过度的炎症反应可促进破骨细胞的分化, 加快骨吸收^[34]。10 nmol/L 葛根素干预小鼠胚胎成骨前体细胞 MC3T3-E1 24 h 的研究发现, 葛根素可通过抑制葡萄糖调节蛋白 78/蛋白激酶 R 样内质网激酶/CCAAT 增强子结合蛋白同源蛋白 (GRP78/PERK/CHOP) 介导的内质网应激, 抑制 NF- κ B 信号通路的活化, 降低 TNF- α 、白细胞介素 (IL)-6 的水平, 减轻炎症微环境, 上调 OPG、抑制 RANKL, 恢复骨形成-吸收动态平衡, 上调 Runx2、OPN、OCN mRNA, 增强 ALP 活性和矿化能力, 改善成骨细胞分化功能^[35]。20、40 μ mol/L 葛根素干预牙髓干细胞 5 d 发现, 葛根素可通过抑制 MAPK/NF- κ B 通路活性减少 IL-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 炎症因子基因的表达和释放, 同时促进 RUNX2、OCN、BSP 成骨分化基因表达, 改善炎症微环境下的牙髓干细胞的成骨功能^[36]。Zhou 等^[37]使用 2 mg/kg 葛根素 iv 治疗骨移植大鼠 4 周的研究中, 葛根素通过上调 microRNA-155-3p 的表达介导 p53/TNF- α /STAT1 信号通路, 降低大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-17A、TGF- β 1 的水平, 提高 IL-2、IL-10 的水平, 以降低炎症对骨髓间充质干细胞促凋亡作用, 减少骨丢失, 增加骨量, 促进新骨形成。

4 改善氧化微环境

PI3K/Akt/叉头框蛋白 O1 (FoxO1) 信号通路在骨修复中通过调控氧化应激与细胞存活、分化的平衡, 成为连接氧化微环境与骨代谢的核心枢纽, FoxO1 的高表达可上调超氧化物歧化酶 (SOD)、过

氧化氢酶(CAT)等抗氧化酶活性降低活性氧(ROS)的水平,减轻 ROS 对成骨细胞的 DNA 和蛋白质损伤,以及对破骨细胞的促进作用^[38]。Feng 等^[39]使用 20 mmol/L 葛根素干预过氧化氢诱导的 RAW264.7 72 h 的研究发现,葛根素可通过调控 PI3K/Akt/FoxO1 信号通路上调 FoxO1 及其下游靶点过氧化氢酶的蛋白表达,改善细胞的氧化环境,抑制破骨细胞增殖和分化,发挥抗氧化活性。胡洪生等^[40]使用 10 $\mu\text{g/mL}$ 葛根素处理小鼠成骨细胞 MC3T3-E1 48 h 的研究发现,葛根素可通过激活 PI3K/Akt/FoxO 信号通路促使细胞中 FoxO1/FoxO3a 的积累,抑制线粒体通透性的该病,阻止线粒体凋亡,减轻氧化应激促使成骨细胞凋亡。

5 促进血管生成

血管生成与骨修复是高度偶联的生物学过程,血管内皮生长因子(VEGF)通过促进血管新生调节骨代谢平衡和细胞间交互作用,VEGF 的表达可募集巨噬细胞,并诱导血管芽生,为骨修复提供氧气、营养和免疫细胞支持^[41]。Cao 等^[42]将葛根素通过低温快速成型技术(LT-RP)被负载到 PLGA/TCP 支架形成葛根素缓释系统,249.014 $\mu\text{mol/L}$ 葛根素缓释系统植入颅骨缺损大鼠的缺损部位 8 周,葛根素可通过上调 VEGF 促进内皮细胞迁移和血管网络形成,改善局部血供,增加血管体积和骨密度,促进颅骨缺损大鼠的骨折愈合。唐华等^[43]使用葛根素联合磷酸三钙支架治疗激素性股骨头坏死大鼠的研究发现,葛根素可通过上调 VEGF/RunX2 的表达显著促进血管生成和成骨分化,提高骨小梁的骨密度和血清钙磷水平,降低骨碱性磷酸酶(BALP,骨吸收标志),提高骨钙素(BGP,骨形成标志),促进骨骼重建和修复。Türer 等^[44]使用 50 mg/mL 葛根素 iv 治疗颅骨临界缺损大鼠 12 周的研究发现,葛根素可通过促进血管化或基质形成间接支持骨再生,显著提高结缔组织体积和新生骨体积,采用立体学方法量化肯定了葛根素对骨再生的影响。35 mg/kg 葛根素治疗去卵巢骨质疏松性骨折大鼠,通过上调 VEGF 表达促进内皮细胞增殖与迁移,改善骨痂微血管密度,为骨愈合提供营养支持^[45]。

6 结语

葛根素可通过促进成骨细胞增殖与分化、抑制破骨细胞活性、改善炎症微环境、改善氧化微环境、促进血管生成以调节骨形成与骨吸收平衡,促进骨缺损修复。葛根素在骨缺损修复中展现多靶点调控

潜力,但其载药系统、机制研究深度和临床转化仍存瓶颈。现有含葛根素的 PTP 支架未明确最佳浓度阈值,高剂量可能抑制成骨,低剂量难以维持有效作用,支架降解速度与新骨形成速率不完全同步,可能导致机械支撑不足或过早失效。目前葛根素用于骨缺损修复的研究多聚焦于骨髓间充质干细胞、成骨细胞、破骨细胞,对内皮细胞和其他免疫细胞的调控网络缺乏系统性分析。葛根素具有一定雌激素样作用,长期使用可提高内分泌紊乱的风险,相关毒理学研究仍不充分。未来可结合多组学与精准调控方法,利用单细胞测序和空间转录组技术揭示葛根素对骨缺损微环境中不同细胞亚群的调控网络,尤其是免疫-成骨-血管生成三元交互作用。深化靶向递送技术的研究,开发纳米颗粒或外泌体包裹葛根素,增强其靶向成骨前体细胞的能力,减少脱靶效应。未来需聚焦智能材料开发、多组学机制解析和精准临床转化,同时平衡葛根素的临床疗效和安全性,为骨再生医学提供更优解决方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 赵恩哲,吴斗,刘强. 骨缺损的治疗现状及研究进展 [J]. 中华实验外科杂志, 2022, 39(11): 2053-2057.
- [2] 徐展望,李军,许波. 骨缺损的临床治疗与研究进展 [J]. 中医外治杂志, 2004, 13(5): 33-36.
- [3] 张志斌. 骨修复和骨病治疗药物载体 CPP/CS 复合材料的仿生合成及性能研究 [D]. 成都: 四川大学, 2007.
- [4] 曹盼,张樱山,魏学明,等. 葛根素药理作用研究新进展 [J]. 中成药, 2021, 43(8): 2130-2134.
- [5] Hu K, Olsen B R. Osteoblast-derived VEGF regulates osteoblast differentiation and bone formation during bone repair [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(2): 509-526.
- [6] Wang X H, Shi X W, Luo X X, *et al*. Effect of puerarin on the proliferation and differentiation of osteoblasts and the expression of type I collagen mRNA in a high-glucose environment [J]. *Acta Endocrinol (Buchar)*, 2020, 16(3): 288-294.
- [7] 苗波,姜龙,唐海波,等. 葛根素注射液对骨质疏松性大鼠下颌骨骨折愈合的影响 [J]. 中国体视学与图像分析, 2011, 16(2): 162-167.
- [8] Chiu L H, Lai W F T, Chang S F, *et al*. The effect of type II collagen on MSC osteogenic differentiation and bone defect repair [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(9): 2680-2691.
- [9] 刘永红,陈远明,周昊楠,等. 葛根素诱导脂肪干细胞成骨分化的实验研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(5): 631-635.

- [10] 林树忠, 刘君. 不同浓度葛根素对体外培养成骨细胞的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(11): 1658-1662.
- [11] Shan Z M, Cheng N, Huang R, *et al.* Puerarin promotes the proliferation and differentiation of MC3T3-E1 cells via microRNA-106b by targeting receptor activator of nuclear factor- κ B ligand [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1): 55-60.
- [12] Chan W C W, Tan Z, To M K T, *et al.* Regulation and role of transcription factors in osteogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5445.
- [13] Mao Y N, Li J, Zhang F F. Puerarin promotes tibial shaft fracture healing in rats and its relationship with BMP-Smad Pathway [J]. *Pharmacognosy Mag*, 2024: 09731296241305868.
- [14] Guo Y, Zhang Q, Mi N, *et al.* Effects of puerarin combined with PLGA/TCP/puerarin on osteocalcin and sialoprotein of mandibular defects [J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2022, 2022(1): 5177419.
- [15] 王国波, 罗波, 苟印尧, 等. 葛根素联合雌二醇对大鼠骨质疏松性骨折愈合的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(14): 2052-2055.
- [16] 乔鲁卉, 马子雨, 郭浩宇, 等. 葛根素与淫羊藿苷对小鼠前成骨细胞生物学性能影响的比较 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(6): 872-877.
- [17] Hu L, Chen W, Qian A, *et al.* Wnt/ β -catenin signaling components and mechanisms in bone formation, homeostasis, and disease [J]. *Bone Res*, 2024, 12(1): 39.
- [18] 马曼华, 王珊, 孟东方. 葛根素调控 miR-30b-5p 表达抑制类固醇诱导的兔股骨头坏死 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(12): 1724-1729.
- [19] Yang Y R, Chen D Y, Li Y L, *et al.* Effect of puerarin on osteogenic differentiation *in vitro* and on new bone formation *in vivo* [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022: 2885-2900.
- [20] Jiang X, Zhang Z, Peng T, *et al.* miR-204 inhibits the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells by targeting bone morphogenetic protein 2 [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(1): 43-50.
- [21] Zhan X Q, Zeng X W, Zhang Y Y, *et al.* Puerarin promotes the viability and differentiation of MC3T3-E1 cells by miR-204-regulated Runx2 upregulation [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 6262-6268.
- [22] 张莹莹, 周建斌, 赵凤鸣, 等. 葛根素对成骨细胞中 miRNA-204 的调控及其与 Runx2 基因表达的关系 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(6): 677-682.
- [23] Pivonka P, Zimak J, Smith D W, *et al.* Theoretical investigation of the role of the RANK-RANKL-OPG system in bone remodeling [J]. *J Theor Biol*, 2010, 262(2): 306-316.
- [24] 张子硕, 王前进, 陈洋洋, 等. 葛根素促进大鼠绝经后骨质疏松骨折愈合及骨形成的机制研究 [J]. 四川中医, 2024, 42(10): 41-44.
- [25] 牛士贞, 牛通, 倪勇, 等. 葛根素注射液联合雌二醇注射液对大鼠骨质疏松性骨折愈合的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(23): 3077-3080.
- [26] Shi D, Dong M, Lu Y, *et al.* PI3K/Akt signaling pathway and bone destruction: problems and mechanisms [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2020, 24(23): 3716.
- [27] Yang Y Q, Li L, Zhao N, *et al.* Effect of puerarin on PI3K-AKT signaling pathway in osteoclast [J]. *bioRxiv*, 2022: 2022.05.25.493471.
- [28] Horne W C, Sanjay A, Bruzzaniti A, *et al.* The role (s) of Src kinase and Cbl proteins in the regulation of osteoclast differentiation and function [J]. *Immunol Rev*, 2005, 208(1): 106-125.
- [29] Qiu Z C, Li L, Huang Y Y, *et al.* Puerarin specifically disrupts osteoclast activation via blocking integrin- β 3 Pyk2/Src/Cbl signaling pathway [J]. *J Orthop Transl*, 2022, 33: 55-69.
- [30] Jimi E, Takakura N, Hiura F, *et al.* The role of NF- κ B in physiological bone development and inflammatory bone diseases: Is NF- κ B inhibition "Killing Two Birds with One Stone"? [J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1636.
- [31] 于冬冬, 赵丹阳, 姚啸生, 等. 葛根素通过 NF- κ B 信号通路调节破骨细胞的分化 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(6): 837-841.
- [32] Zanotti S, Canalis E. Notch regulation of bone development and remodeling and related skeletal disorders [J]. *Calcif Tissue Int*, 2012, 90(2): 69-75.
- [33] 刘春丽, 闫雨娟, 莫礼文, 等. 葛根素对 RAW264.7 细胞破骨分化的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(32): 5114-5119.
- [34] Yang N, Liu Y. The role of the immune microenvironment in bone regeneration [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(16): 3697.
- [35] 王海珍, 王丽娟, 负云飞. 葛根素基于内质网蛋白核心/信号分子/C/EBP 同源蛋白通路对脂多糖诱导成骨细胞骨保护素及核因子- κ B 受体 mRNA 表达的影响 [J]. 安徽医药, 2021, 25(2): 227-232.
- [36] 支旺, 温惠慧, 崔志强. 葛根素通过抑制 MAPK/NF- κ B 信号通路调节 LPS 诱导的人牙髓干细胞的炎症损伤和成骨分化 [J]. 实用口腔医学杂志, 2023, 39(5): 648-654.
- [37] Zhou Y, Lian H, Liu K, *et al.* Puerarin improves graft bone defect through microRNA-155-3p-mediated p53/TNF- α /STAT1 signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(1): 239-251.

- [38] Zheng L, Yao Y, Luo D, *et al.* Iron regulates chondrocyte phenotype in haemophilic cartilage through the PTEN/PI3K/AKT/FOXO1 pathway [J]. *Hematology*, 2023, 28(1): 2240585.
- [39] Feng Y, Tang X. FoxO1 as the critical target of puerarin to inhibit osteoclastogenesis and bone resorption [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2024, 76(7): 813-823.
- [40] 胡洪生, 黄伟, 孙杰. 葛根素调节成骨细胞体外增殖及相关信号通路表达改变的实验研究 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(7): 875-878.
- [41] Hu K, Olsen B R. Osteoblast-derived VEGF regulates osteoblast differentiation and bone formation during bone repair [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(2): 509-526.
- [42] Cao H J, Li L L, Li L, *et al.* New use for old drug: Local delivery of puerarin facilitates critical-size defect repair in rats by promoting angiogenesis and osteogenesis [J]. *J Orthop Transl*, 2022, 36: 52-63.
- [43] 唐华, 万锐杰, 刘伟, 等. 葛根素联合磷酸三钙支架的制备及对激素性股骨头坏死大鼠的修复作用研究 [J]. 河北医学, 2021, 27(3): 395-401.
- [44] Tüürer Ç C, Tüürer A, Durmuslar M C, *et al.* The local effect of puerarin on critical-sized calvarial defects [J]. *J Craniofac Surg*, 2017, 28(1): 143-146.
- [45] 鲍根强, 肖春来, 张国辉, 等. 葛根素对去卵巢大鼠骨质疏松性骨折骨痂血管形成的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(5): 655-658.

【责任编辑 解学星】