

## 淫羊藿苷促进骨折愈合的药理作用研究进展

孙红敏<sup>1</sup>, 马宁<sup>1\*</sup>, 李超<sup>2</sup>, 李军科<sup>3</sup>

1. 邯郸市第一医院 中华院区 手术室, 河北 邯郸 056004

2. 邯郸市第一医院 手术室, 河北 邯郸 056004

3. 邯郸市第一医院 创伤骨二科, 河北 邯郸 056004

**摘要:** 骨折愈合涉及细胞、分子、信号通路等多层面的复杂生理过程, 其本质是骨组织的修复和再生。淫羊藿苷是淫羊藿中含量最高、活性最强的黄酮类成分, 具有多种生物活性, 可通过调控成骨细胞和干细胞成骨分化、调控破骨细胞骨吸收功能、促进血管内皮细胞和血管新生、改善骨折局部修复微环境促进骨折愈合。总结了淫羊藿苷促进骨折愈合的药理作用研究进展, 为淫羊藿苷在骨伤治疗中的临床转化提供参考。

**关键词:** 淫羊藿苷; 骨折愈合; 成骨分化; 骨吸收; 血管新生; 微环境

中图分类号: R286.7 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)06-1811-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.06.045

## Research progress on pharmacological effects of icariin in promoting fracture healing

SUN Hongmin<sup>1</sup>, MA Ning<sup>1</sup>, LI Chao<sup>2</sup>, LI Junke<sup>3</sup>

1. Operating Room, Zhonghua Branch, Handan First Hospital, Handan 056004, China

2. Operating Room, First Hospital of Handan City, Handan 056004, China

3. No.2 Traumatic Orthopedics, Handan First Hospital, Handan 056004, China

**Abstract:** Fracture healing involves a complex physiological process at multiple levels, including cells, molecules, and signaling pathways, with its essence being the repair and regeneration of bone tissue. Icariin is the most abundant and active flavonoid component in *Epimedii Folium*, with various biological activities. Icariin can regulate the osteogenic differentiation of osteoblasts and stem cells, regulate the bone resorption function of osteoclasts, promote endothelial cells and angiogenesis, improve the microenvironment of local fracture repair, and promote fracture healing. This article summarizes the pharmacological research progress of icariin promoting fracture healing, providing reference for the clinical translation of icariin in treatment of bone injuries.

**Key words:** icariin; fracture healing; osteogenic differentiation; bone resorption; angiogenesis; microenvironment

骨折愈合涉及细胞、分子、信号通路等多层面的复杂生理过程, 其本质是骨组织的修复和再生, 主要依赖成骨细胞、破骨细胞、骨髓间充质干细胞、血管内皮细胞等多种细胞的协同作用, 包括血肿形成、炎症反应、软骨痂形成、骨痂矿化、重塑等阶段, 最终实现骨组织的结构和功能恢复<sup>[1]</sup>。骨折愈合涉及成骨细胞的增殖分化、破骨细胞的活性抑制、血管新生的启动、炎症微环境的调控、氧化应激损伤的防御等多种机制<sup>[2]</sup>。目前临床中常用的促骨折愈合药物包括成骨分化促进类药物、骨吸收抑

制类药物、血管新生促进类药物、补充骨代谢所需营养的碳酸钙、骨化三醇, 以及用于缓解炎症反应的非甾体类抗炎药等, 这些药物通过不同靶点参与骨折愈合的调控过程<sup>[3]</sup>。淫羊藿苷是淫羊藿中含量最高、活性最强的黄酮类成分, 具有调节骨代谢、免疫调节、抗氧化、抗肿瘤、抗老年痴呆、抗疲劳、保护心血管、改善生殖功能等多种生物活性, 在男科、辅助生殖、心血管疾病等领域的应用研究逐渐增多<sup>[4]</sup>。苑珍珠等<sup>[5-6]</sup>从细胞、信号通路层面阐述了淫羊藿苷促进骨折愈合的早期作用机制。但是随着

收稿日期: 2026-03-11

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划 (202305330)

作者简介: 孙红敏 (1980—), 女, 主管护师, 本科, 研究方向为骨科护理。E-mail: shmvmails@163.com

\*通信作者: 马宁 (1989—), 女, 主管护师, 本科, 研究方向为骨科护理。E-mail: 15031939092@163.com

近年研究的深入,铁死亡、非编码 RNA 表观调控、修复微环境等干预新方向的研究不断涌现,淫羊藿苷的药理作用机制和应用场景得到了进一步丰富。淫羊藿苷可通过调控成骨细胞和干细胞成骨分化、调控破骨细胞骨吸收功能、促进血管内皮细胞和血管新生、改善骨折局部修复微环境促进骨折愈合。本文总结了淫羊藿苷促进骨折愈合的药理作用研究进展,为淫羊藿苷在骨伤治疗中的临床转化提供参考。

## 1 调控成骨细胞和干细胞成骨分化

### 1.1 调控成骨分化相关信号通路

骨形态发生蛋白-2/Smad 同源物 5/Runx2 相关转录因子 2 (BMP-2/Smad5/Runx2) 信号轴是调控间充质干细胞向成骨细胞谱系定向分化的核心调控网络,该通路的激活状态直接决定了成骨分化的效率和骨基质的矿化能力<sup>[7]</sup>。郑国洪等<sup>[8]</sup>使用 30、60、120 mg/kg 淫羊藿苷 ip 干预 SD 大鼠踝关节骨折模型 4 周,发现淫羊藿苷可通过剂量相关上调骨折局部骨痂组织中 Runx2 蛋白的表达,从而促进骨重建,提高骨小梁数量和骨体积分数,抑制破骨细胞形成,并改善愈合的生物力学性能。Zhang 等<sup>[9]</sup>使用 50 μmol/L 淫羊藿苷干预地塞米松诱导的 MC3T3-E1 细胞成骨分化模型 48 h,发现淫羊藿苷可通过上调转录因子 SPI1 的表达进而增强其下游靶基因 *Smad5* 的转录与表达,最终促进成骨分化标志物骨桥蛋白 (OPN)、骨钙素 (OCN)、Runx2 表达、提升碱性磷酸酶 (ALP) 活性和钙沉积,从而发挥促成骨分化作用。Luo 等<sup>[10]</sup>使用 1 μg/mL ICA@PCOFs 提取物干预人骨髓间充质干细胞成骨诱导模型 5~14 d,发现负载于 PCOFs 的淫羊藿苷可上调成骨相关蛋白 (OCN、Runx2) 的表达,增强 ALP 活性和促进钙结节沉积,从而促进骨髓间充质干细胞的成骨分化。

细胞外信号调节激酶 (ERK) 信号通路是调控间充质干细胞分化命运的关键通路,可通过双向调控成骨和成脂相关基因的转录决定干细胞的分化方向<sup>[11]</sup>。Zhang 等<sup>[12]</sup>使用 0.01~10.00 μmol/L 淫羊藿苷干预小鼠骨髓来源的间充质干细胞 21 d,发现淫羊藿苷可通过激活 ERK 信号通路上调 *Runx2*、*Coll1*、*Bmp2* 等成骨基因表达、增强 ALP 活性和钙沉积,同时下调 *Pparg*、*Cebpb*、*Adipsin* 等成脂基因表达,减少脂滴形成,从而双向调节间充质干细胞的命运,促进其向成骨细胞分化,并抑制其向

脂肪细胞分化。陈莹<sup>[13]</sup>使用负载 10、20、40 μg/mL 淫羊藿苷的多级孔二氧化硅微球干预 MC3T3-E1 细胞 48 h,发现负载淫羊藿苷的材料可通过激活 ERK1/2 信号通路上调成骨相关蛋白 BMP2 和 OPN 的表达,从而促进 MC3T3-E1 细胞的增殖、迁移、碱性磷酸酶活性和矿化结节形成,发挥促成骨分化的作用。

环磷酸腺苷/蛋白激酶 A/cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP/PKA/CREB) 通路是介导胞外信号调控成骨基因转录的经典通路,可通过磷酸化 CREB 转录因子直接启动多种成骨相关基因的表达<sup>[14]</sup>。Chen 等<sup>[15]</sup>使用 0.1 μmol/L 淫羊藿苷干预 *NF1* 基因敲除的 C2C12 细胞成骨分化模型 7 d,发现淫羊藿苷可通过提高细胞内 cAMP 水平激活下游的 cAMP/PKA/CREB 信号通路,从而上调 *ALP*、*Runx2*、*Osx*、*Coll1a1* 等成骨基因的表达,增强 ALP 活性,进而改善因 *NF1* 缺失导致的成骨分化障碍。

Janus 激酶 2/信号转导和转录激活因子 5 (JAK2/STAT5) 通路是调控细胞增殖和分化的重要信号轴,其过度激活会通过负向调控成骨相关基因的表达,抑制干细胞的成骨分化进程<sup>[16]</sup>。刘立柱等<sup>[17]</sup>使用 1、10、100 μmol/L 淫羊藿苷干预骨折大鼠来源的骨髓基质干细胞 15~21 d,发现淫羊藿苷可通过抑制 JAK2/STAT5 信号通路降低 JAK2 蛋白和 p-STAT5/STAT5 比值,剂量相关促进人骨髓间充质干细胞的增殖,提高碱性磷酸酶活性,增加矿化结节形成,发挥促成骨分化作用。

### 1.2 保护成骨细胞存活和功能

1.2.1 抑制成骨细胞铁死亡 骨折后缺血、炎症等病理状态易诱导成骨细胞发生铁死亡,导致成骨细胞数量减少、功能下降,进而延缓骨痂形成,这是临床中骨愈合延迟的重要病理环节<sup>[18]</sup>。付殷等<sup>[19]</sup>使用 80 nmol/L 淫羊藿苷干预膜铁转运蛋白 1 (FPN1) 过表达的大鼠原代成骨细胞模型 48 h,发现淫羊藿苷可通过抑制 FPN1 表达上调关键抗氧化酶谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 的蛋白水平,降低细胞内活性氧 (ROS) 的含量,减轻铁死亡相关的氧化损伤,调节细胞铁代谢,干预铁死亡的信号通路。Xiang 等<sup>[20]</sup>使用 1 μmol/L 淫羊藿苷干预爱拉斯汀诱导的原代大鼠成骨细胞铁死亡模型 24 h,发现淫羊藿苷可通过激活核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 (Nrf2/HO-1) 抗氧化信号通路上调下游靶蛋白 GPX4、溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11) 的表

达,有效抑制成骨细胞的铁死亡。

**1.2.2 抑制成骨细胞凋亡** 骨折后低氧、创伤刺激等因素常会诱导成骨细胞凋亡,导致骨形成能力下降,尤其在严重骨折或合并缺血性损伤的患者中,这个问题更突出<sup>[21]</sup>。Wang 等<sup>[22]</sup>使用 5  $\mu\text{mol/L}$  淫羊藿苷预处理低氧损伤的 MC3T3-E1 细胞 2 h,发现淫羊藿苷可通过下调 TALNEC2 降低细胞凋亡率,下调促凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白 (Bax) 和 cleaved-多聚 ADP 核糖聚合酶 (PARP) 的表达,上调抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤 2 (Bcl-2) 的表达,从而抑制低氧诱导的细胞凋亡。

**1.2.3 促进成骨细胞自噬** 自噬是细胞通过形成自噬溶酶体降解自身受损组分以维持稳态的重要过程,增强成骨细胞自噬可保持成骨细胞功能<sup>[23]</sup>。Zhang 等<sup>[9]</sup>使用 50  $\mu\text{mol/L}$  淫羊藿苷干预地塞米松诱导的 MC3T3-E1 细胞成骨分化模型 48 h,发现淫羊藿苷可通过激活 SPI1/SMAD5 信号轴上调自噬相关蛋白微管相关蛋白轻链 3 (LC3) -II/LC3-I、Beclin-1、自噬相关蛋白 5 (ATG5) 的表达,从而增强细胞自噬水平。

### 1.3 表观遗传修饰调控成骨分化

骨折愈合受表观遗传层面精细调控,miRNA、circRNA 等非编码 RNA 异常表达可导致干细胞分化失衡、成骨能力下降,是部分患者骨愈合不良的内在分子机制<sup>[24]</sup>。刘想忠等<sup>[25]</sup>使用 100 nmol/L 淫羊藿苷干预间充质干细胞 24 h,发现淫羊藿苷可通过调控间充质干细胞外泌体的合成和分泌上调外泌体和细胞内 miR-122-5p 的表达,进而促进间充质干细胞增殖,上调成骨相关基因 Runx2、BMP-2、Osterix 表达和蛋白水平,增强矿化结节形成,从而发挥促成骨分化作用,且该作用依赖于外泌体的合成和分泌。Xu 等<sup>[26]</sup>使用 5~20  $\mu\text{mol/L}$  淫羊藿苷干预体外培养的人骨髓间充质干细胞成骨诱导模型 10 d,发现淫羊藿苷可通过下调 miR-23a 的表达解除其对 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的抑制,从而上调该通路关键蛋白 LRP5、 $\beta$ -catenin 和 TCF1 的表达,提高成骨分化标志物 BSP1、Runx-2 表达和碱性磷酸酶活性,并抑制成脂分化标志物过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ )、CAAT 区/增强子结合蛋白  $\alpha$  (C/EBP- $\alpha$ ) 表达和脂滴形成,双向调节骨髓间充质干细胞的命运。Ai 等<sup>[27]</sup>使用 0.1~100.0  $\mu\text{mol/L}$  淫羊藿苷干预 MC3T3-E1 细胞成骨分化模型 48 h,发现淫羊藿苷可上调 mmu\_circ\_0000349 的

表达,使其作为竞争性内源 RNA 吸附 mmu-miR-138-5p,从而解除 mmu-miR-138-5p 对组蛋白去甲基化酶 JMJD3 的抑制作用,最终上调 ALP、Runx2 等成骨标志物的表达,促进 MC3T3-E1 细胞的成骨分化。

## 2 调控破骨细胞骨吸收功能

### 2.1 直接抑制破骨细胞活性

骨愈合过程中破骨细胞的骨吸收与成骨细胞的骨形成存在偶联平衡,破骨细胞的过度活化会打破这个平衡,导致骨量的异常丢失<sup>[28]</sup>。李彦锦等<sup>[29]</sup>使用 60 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预兔髌臼骨折继发创伤性关节炎模型 3 周,发现淫羊藿苷可抑制软骨下骨破骨细胞的过度激活,下调骨吸收活性,降低血清 I 型胶原交联羧基端肽 (CTXI),减少破骨细胞数量,并促进骨形成活性,从而显著改善创伤性关节炎早期软骨下骨的骨质疏松性微结构病变,延缓疾病进展。

### 2.2 阻止破骨细胞自噬

破骨细胞自噬异常过度激活,会导致破骨细胞过度活化,骨吸收亢进,打破骨代谢平衡,引发骨痂重塑异常,局部骨量丢失,进而延缓骨折愈合<sup>[30]</sup>。宋世雷<sup>[31]</sup>使用 10~100 nmol/L 淫羊藿苷干预酒精处理的核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体 (RANKL) 诱导 RAW264.7 细胞模型 3 d,发现淫羊藿苷可通过同时下调典型自噬通路关键蛋白 CaMKII、p62、LC3B 和非典型自噬通路关键蛋白 Rubicon 的表达,减少自噬小体和自噬溶酶体的形成,从而抑制酒精诱导的破骨细胞自噬水平升高。

## 3 促进血管内皮细胞和血管新生

血管生成是骨再生的重要偶联环节,血管内皮生长因子 (VEGF)、血管紧张素 1 (Ang1)、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 等促血管因子和内皮细胞旁分泌功能共同构成局部血管新生调控网络<sup>[32]</sup>。Zhu 等<sup>[33]</sup>使用 1  $\mu\text{mol/L}$  淫羊藿苷联合 VEGF 和 bFGF 处理人骨髓间充质干细胞 21 d,发现淫羊藿苷可促进人骨髓间充质干细胞出现内皮细胞特异性结构 Weibel-Palade 小体,上调血管生成相关标志物 CD31 和 VEGF 的表达,协同促进人骨髓间充质干细胞向血管内皮方向分化。侯雪峰<sup>[34]</sup>使用 100 mg/kg 淫羊藿苷混悬液 ig 干预 Wistar 大鼠开放性股骨骨折模型 8 周,发现淫羊藿苷可上调骨折局部骨组织中 VEGF 的表达,促进骨痂部位的新生血管形成和血管再通,从而为骨折愈合提供营养和支持,

发挥其促进骨折愈合的作用。刘立柱等<sup>[17]</sup>使用 50、100 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预 SD 大鼠股骨骨折模型 28 d, 发现淫羊藿苷可通过上调血清和骨组织中 VEGF 的表达, 促进血管生成, 从而为骨折愈合提供支持。赖渝<sup>[35]</sup>使用 40、80 mg/kg 淫羊藿苷 ip 干预 SD 大鼠肱骨骨折模型 21 d, 发现淫羊藿苷可上调血清和骨组织中血管生成相关因子 (VEGF、Ang1、bFGF) 的表达、激活 VEGF/ERK1/2 信号通路, 并增加骨组织局部新生血管数量, 从而促进血管生成。Jin 等<sup>[36]</sup>使用负载 10  $\mu\text{mol/L}$  淫羊藿苷的 SF/CS/nHA 复合支架体外培养兔骨髓间充质干细胞 24 h, 发现淫羊藿苷可促进人骨髓间充质干细胞的黏附、增殖、迁移和成骨分化, 上调 *Runx-2*、*COL-1*、*OCN* 等成骨基因和 VEGF 的表达, 在体内外模型中增强骨形成和血管生成, 从而加速骨缺损的修复与再生。

#### 4 改善骨折局部修复微环境

##### 4.1 减轻炎症环境

骨折后创伤性炎症反应若持续过度激活, 会破坏骨修复的微环境, 导致骨痂形成延迟甚至骨不连, 这是临床中骨折愈合不良的常见诱因之一<sup>[37]</sup>。赖渝<sup>[35]</sup>使用 1~1 000 nmol/L 淫羊藿苷干预骨不连大鼠剥离的胫骨组织 2~8 周, 发现淫羊藿苷可激活 DUSP1、抑制 MAPK 通路磷酸化, 降低骨不连断端的 M1 极化水平和炎症反应, 减少纤维化, 并最终通过上调 ALP、OPG、Runx2 等成骨因子表达, 促进骨愈合。刘立柱等<sup>[17]</sup>使用 50、100 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预 SD 大鼠股骨骨折模型 28 d, 发现淫羊藿苷可降低血清促炎因子 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平、提高抗炎因子 IL-10 水平, 调节骨折愈合早期的炎症反应。

##### 4.2 改善氧化应激环境

研究已明确, 氧化应激是阻碍骨折愈合的关键病理因素之一, 激活细胞内抗氧化信号通路、清除过量活性氧成为改善成骨细胞功能、促进骨愈合的研究热点<sup>[38]</sup>。Sun 等<sup>[39]</sup>使用 0.1  $\mu\text{mol/L}$  淫羊藿苷干预 0.2 mmol/L  $\text{H}_2\text{O}_2$  诱导的 MC3T3-E1 细胞氧化损伤模型 24 h, 发现淫羊藿苷可提高细胞内谷胱甘肽 (GSH) 和超氧化物歧化酶 (SOD) 水平、降低丙二醛 (MDA) 水平, 减轻  $\text{H}_2\text{O}_2$  诱导的氧化应激损伤。Xiang 等<sup>[20]</sup>使用 1  $\mu\text{mol/L}$  淫羊藿苷干预爱拉斯汀诱导的原代大鼠成骨细胞铁死亡模型 24 h, 发现淫羊藿苷可激活 Nrf2/HO-1 抗氧化信号通路, 上调下游

靶蛋白 NAD(P)H 醌脱氢酶 1 (NQO-1)、HO-1 的表达, 降低细胞内 ROS 和 MDA 水平, 提高 GSH 和 SOD 水平, 减轻成骨细胞的氧化损伤。

#### 5 结语

淫羊藿苷通过多靶点、多层面调控骨折愈合过程: 核心是通过调控成骨细胞、破骨细胞、血管内皮细胞 3 类核心修复细胞的功能, 维持骨代谢平衡; 同时通过改善局部炎症、氧化应激的微环境, 保护成骨细胞存活, 为骨修复提供支持。当前研究仍存在一些实际不足, 多数研究仍停留在细胞实验和动物模型阶段, 且动物模型多为年轻健康大鼠、小鼠, 与临床中骨折患者 (尤其是老年、合并骨质疏松症、糖尿病等基础疾病的患者) 的病理状态差异较大, 研究结果的临床转化价值有限。部分研究对淫羊藿苷的作用剂量、给药途径缺乏统一标准, 不同研究使用的剂量差异较大, 难以形成明确的用药规范。此外, 淫羊藿苷促进骨折愈合的部分深层机制尚不完全明确, 尤其是与表观遗传调控相关的具体分子机制, 以及不同作用途径之间的协同关联, 仍需进一步探索。同时, 目前关于淫羊藿苷的临床研究样本量较小、随访时间较短, 其长期疗效和安全性仍缺乏足够的支撑。未来的发展方向应紧密结合临床实际需求, 聚焦当前研究的不足逐步推进。应开展更多贴近临床实际的动物模型研究, 纳入老年、骨质疏松症、糖尿病等复杂病理状态的模型, 提高研究结果的临床转化能力。进一步规范淫羊藿苷的给药剂量、给药途径和用药疗程, 通过多中心、大样本的临床研究, 明确其临床应用的方案, 同时监测其长期安全性。加强淫羊藿苷与生物材料、其他临床常用促骨折愈合药物的协同作用研究, 开发更高效、更安全的复合制剂, 拓展其临床应用范围。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Steppe L, Megafu M, Tschaffon-Müller M E A, et al. Fracture healing research: Recent insights [J]. *Bone Rep*, 2023, 19: 101686.
- [2] Saul D, Menger M M, Ehnert S, et al. Bone healing gone wrong: Pathological fracture healing and non-unions-overview of basic and clinical aspects and systematic review of risk factors [J]. *Bioeng*, 2023, 10(1): 85.
- [3] Migliorini F, Cocconi F, Vecchio G, et al. Pharmacological agents for bone fracture healing: Talking points from

- recent clinical trials [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2023, 32(9): 855-865.
- [4] 杨济瑜, 王颖. 淫羊藿活性成分对女性生殖内分泌调节作用的研究进展 [J]. *陕西中医*, 2026, 47(3): 420-423.
- [5] 苑珍珍, 杨召. 淫羊藿苷促进骨折愈合作用机制的研究进展 [J]. *湖南中医杂志*, 2018, 34(1): 197-199.
- [6] 侯雪峰, 高玉海, 柏鑫, 等. 淫羊藿苷促进骨折愈合作用机制的研究进展 [J]. *生物医学转化*, 2021, 2(1): 89-94.
- [7] Zhou L, Wang J, Mu W. BMP-2 promotes fracture healing by facilitating osteoblast differentiation and bone defect osteogenesis [J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(12): 6751.
- [8] 郑国洪, 孙斌, 王洁琼, 等. 淫羊藿苷通过上调 Runx2 促进踝关节骨折大鼠骨重建及抑制破骨细胞形成 [J]. *广州体育学院学报*, 2023, 40(2): 444-449.
- [9] Zhang J, Mao Y, Rao J. The SPI1/SMAD5 cascade in the promoting effect of icariin on osteogenic differentiation of MC3T3-E1 cells: A mechanism study [J]. *J Orthop Surg Res*, 2024, 19(1): 444.
- [10] Luo M, Lin X, Wang N, et al. Icariin delivery system based on covalent organic framework materials: Dual effects of immune modulation and osteogenesis promotion [J]. *RSC Adv*, 2025, 15(29): 23783-23800.
- [11] Wang F, Wang D, Wang W, et al. Inhibition of SGK3 regulates hyperplastic scar development in rats through the MAPK/ERK signaling pathway [J]. *Cell Cycle*, 2026, 25(1): 1-16.
- [12] Zhang D, Zhao N, Wan C, et al. Icariin and icariside II reciprocally stimulate osteogenesis and inhibit adipogenesis of multipotential stromal cells through ERK signaling [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021(1): 8069930.
- [13] 陈莹. 多级孔二氧化硅微球负载淫羊藿苷对成骨细胞增殖分化的影响 [D]. 佳木斯: 佳木斯大学, 2021.
- [14] Tian H O U, Yazhi Q I N, Guochen W E N, et al. Teriparatide regulates osteoblast differentiation in high-glucose microenvironment through the cAMP/PKA/CREB signaling pathway [J]. *J South Med Univ*, 2023, 43(1): 39.
- [15] Chen M, Lu L, Cheng D, et al. Icariin promotes osteogenic differentiation in a cell model with NF1 gene knockout by activating the cAMP/PKA/CREB pathway [J]. *Molecules*, 2023, 28(13): 5128.
- [16] Godoi M A, Camilli A C, Gonzales K G A, et al. JAK/STAT as a potential therapeutic target for osteolytic diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12): 10290.
- [17] 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  $\beta$ 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.
- [18] Yu J, Feng K, Yang M, et al. Exploration of the biological function of ferroptosis in bone nonunion: An analysis of bioinformatics combined Mendelian randomization [J]. *Mol Biotechnol*, 2026, 68(1): 248-262.
- [19] 付殷, 刘宇洲, 胡晓阳, 等. 基于铁死亡通路研究淫羊藿苷对大鼠成骨细胞增殖分化的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(9): 2100-2103.
- [20] Xiang S, Zhao L, Tang C, et al. Icariin inhibits osteoblast ferroptosis via Nrf2/HO-1 signaling and enhances healing of osteoporotic fractures [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 965: 176244.
- [21] Wang X, Ge Q, Zeng Q, et al. Dnmt3b ablation affects fracture repair process by regulating apoptosis [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2024, 25(1): 180.
- [22] Wang W G, Xin J, Chen W, et al. Icariin alleviates hypoxia-induced damage in MC3T3-E1 cells by downregulating TALNEC2 [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2020, 67(6): 1000-1010.
- [23] Guo J, Tian S, Wang Z, et al. Hydrogen saline water accelerates fracture healing by suppressing autophagy in ovariectomized rats [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 962303.
- [24] Guo S, Wang S, Yuan S, et al. Construction of dynamic ceRNA regulatory networks in osteogenesis during fracture healing based on transcriptomic analysis [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 26946.
- [25] 刘想忠, 许海甲, 唐锡杰, 等. 淫羊藿苷对间充质干细胞增殖与成骨分化的影响 [J]. *中国医药导报*, 2025, 22(20): 8-14.
- [26] Xu Y X, Jiang Y P, Jia B, et al. Icariin stimulates osteogenesis and suppresses adipogenesis of human bone mesenchymal stem cells via miR-23a-mediated activation of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2021, 85: 153485.
- [27] Ai L, Chen L, Tao Y, et al. Icariin promotes osteogenic differentiation through the mmu\_circ\_0000349/mmu-miR-138-5p/Jumonji domain-containing protein-3 axis [J]. *Heliyon*, 2023, 9(11): 3316.
- [28] Molitoris K H, Huang M, Baht G S. Osteoimmunology of fracture healing [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2024, 22(3): 330-339.
- [29] 李彦锦, 高峻青, 蔡贤华. 淫羊藿苷调节软骨下骨代谢治疗髌臼骨折继发 PTOA [J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(8): 1935-1939.
- [30] 王新, 王凯, 毛天智, 等. Beclin 1 调控细胞自噬在骨代谢中的研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2025, 31(8):

- 1185-1188.
- [31] 宋世雷. 淫羊藿苷通过  $\text{Ca}^{2+}$ -CaM/CaMKII 信号介导 LAP 及典型自噬对酒精干预下破骨细胞的影响机制研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2024.
- [32] Nurrachman A S, Azhari A, Epsilawati L, *et al.* Temporal pattern of micro-CT angiography vascular parameters and VEGF mRNA expression in fracture healing: A radiograph and molecular comparison [J]. *Eur J Dent*, 2023, 17(2): 283-295.
- [33] Zhu X, Zheng S, Li D, *et al.* Osteogenic and angiogenic differentiation of bone mesenchymal stem cells induced by different concentrations of icariin [J]. *Pharmacogn Mag*, 2025, 93: 09731296251388230.
- [34] 侯雪峰. 淫羊藿苷对大鼠股骨骨折愈合的影响及作用机制的研究 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2021.
- [35] 赖渝. 淫羊藿苷调控 DUSP1 介导 MAPK 信号通路干预巨噬细胞 M1 极化治疗骨不连的机制研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2025.
- [36] Jin D S, Zhao Z H, Ruan S Q, *et al.* Icariin-loaded composite scaffold promotes osteogenic differentiation and bone regeneration [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2025, 26(1): 548.
- [37] Molitoris K H, Balu A R, Huang M, *et al.* The impact of age and sex on the inflammatory response during bone fracture healing [J]. *JBMR Plus*, 2024, 8(5): ziae023.
- [38] Riegger J, Schoppa A, Ruths L, *et al.* Oxidative stress as a key modulator of cell fate decision in osteoarthritis and osteoporosis: A narrative review [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28(1): 76.
- [39] Sun J B, Wang Z, An W J. Protection of icariin against hydrogen peroxide-induced MC3T3-E1 cell oxidative damage [J]. *Orthop Surg*, 2021, 13(2): 632-640.

【责任编辑 解学星】