

槲皮素促进骨缺损修复的药理作用研究进展

颜 维, 邓云平, 孟 银*

重庆市大足区人民医院 骨科, 重庆 402360

摘 要: 骨缺损修复是一个多细胞、多因子参与的复杂过程, 治疗药物难以满足临床需求。槲皮素可通过调控骨代谢稳态、调控细胞凋亡和自噬、促进血管生成、调控免疫炎症微环境、拮抗氧化应激损伤促进骨缺损修复。总结了槲皮素促进骨缺损修复的药理作用研究进展, 为其在骨组织工程中的应用提供参考。

关键词: 槲皮素; 骨缺损修复; 骨代谢稳态; 凋亡; 自噬; 血管生成; 免疫炎症微环境; 氧化应激损伤

中图分类号: R286.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2026)09 - 2730 - 07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.09.040

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

YAN Wei, DENG Yunping, MENG Yin

Department of Orthopedics, Dazu District People's Hospital, Chongqing 402360, China

Abstract: Bone defect repair is a complex process involving multiple cells and factors, making it difficult for therapeutic drugs to meet clinical demands. Quercetin can promote bone defect repair by regulating bone metabolism homeostasis, modulating apoptosis and autophagy, stimulating angiogenesis, regulating the immune-inflammatory microenvironment, and counteracting oxidative stress damage. This article summarizes the pharmacological research progress on quercetin's role in promoting bone defect repair, providing a reference for its application in bone tissue engineering.

Key words: quercetin; bone defect repair; bone metabolism homeostasis; apoptosis; autophagy; angiogenesis; immune-inflammatory microenvironment; oxidative stress damage

骨缺损可由创伤、感染、肿瘤切除、骨骼发育异常等多种原因导致, 其中大范围骨缺损、骨质疏松性骨缺损、骨不连的修复仍是临床难题^[1]。骨缺损修复是一个多细胞、多因子参与的复杂过程, 涉及间充质干细胞定向分化、成骨细胞骨基质分泌、破骨细胞骨重塑、局部血管新生、微环境炎症氧化状态的动态调控, 任何一个环节异常均可导致修复延迟或失败^[2]。目前临床用于促进骨修复的药物主要包括骨形态发生蛋白 2、甲状旁腺激素、双膦酸盐、维生素 D 制剂等, 但部分药物存在价格高昂、长期应用不良反应多等局限, 难以满足临床需求^[3]。槲皮素是一种广泛存在于植物中的多羟基黄酮类化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、心血管保护、

免疫调节等多种活性, 临床多用于辅助改善代谢综合征、过敏性疾病、慢性炎症状态^[4]。槲皮素可通过调控骨代谢稳态、调控细胞凋亡和自噬、促进血管生成、调控免疫炎症微环境、拮抗氧化应激损伤促进骨缺损修复。本文总结了槲皮素促进骨缺损修复的药理作用研究进展, 为其在骨组织工程中的应用提供参考。

1 调控骨代谢稳态

1.1 促进成骨细胞增殖和成熟分化

骨基质的合成、矿化和骨组织的新生均依赖成骨细胞的正常功能, 当细胞增殖受抑、分化进程受阻时, 骨形成速率会显著下降, 直接延缓骨缺损的修复进程^[5]。Meng 等^[6]使用 0.01~5.00 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮

收稿日期: 2026-06-13

基金项目: 重庆市大足区科技发展项目 (DZKJ2024JSYJ-KWXM1056)

作者简介: 颜 维 (1993—), 女, 主管护师, 本科, 研究方向为骨病术后康复。E-mail: 973048221@qq.com

*通信作者: 孟 银 (1992—), 女, 主管护师, 本科, 研究方向为骨病术后康复。E-mail: 1037364427@qq.com

素干预原代大鼠颅骨成骨前体细胞 48 h, 发现槲皮素可激活酪氨酸激酶受体 B (TrkB) 受体, 并磷酸化细胞外信号调节激酶 (ERK) 1/2 信号通路, 上调骨痂组织中脑源性神经营养因子 (BDNF)、成骨标志物 Runx2、碱性磷酸酶 (ALP) 的表达, 促进成骨前体细胞增殖和分化。Liang 等^[7]使用 0.4、0.6、0.8 mmol/L 槲皮素干预小鼠颅顶前成骨细胞 MC3T3-E1 48 h, 发现槲皮素可通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路升高 p-Akt 水平, 促进细胞 S 期聚集、缩短增殖周期, 上调 OPN、ALP、OPG、OCN、Runx2 等成骨相关基因表达, 促进成骨细胞增殖。牟丽秋等^[8]使用 0.001、0.010、0.100、1.000、10.000 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预小鼠成骨样细胞 MC3T3-E1 5 d, 发现槲皮素在低浓度可持续促进成骨细胞增殖, 在较高浓度可增加 ALP 活性, 促进成骨细胞分化。董伟杰等^[9]使用载 1 $\mu\text{g/mL}$ 槲皮素明胶微球干预 MC3T3-E1 细胞 28 d, 发现槲皮素可上调成骨相关基因 Runx-2、ALP、OCN、OPN 的表达, 增强 ALP 活性并促进矿化结节形成, 促进 MC3T3-E1 的成骨分化。马子雨等^[10]使用含 0.5 mg 槲皮素纳米微球的聚己内酯/聚乙二醇静电纺丝缓释支架干预 MC3T3-E1 细胞 21 d, 发现槲皮素可上调 Runx2、OPG mRNA 表达, 增强 ALP 活性, 并促进钙结节沉积, 促进 MC3T3-E1 细胞增殖和成骨分化, 且 PEG 与槲皮素纳米微球具有协同增效作用。

1.2 诱导骨髓间充质干细胞成骨定向分化

骨髓间充质干细胞作为骨再生的核心种子细胞, 具备多向分化潜能, 其向成骨谱系的定向分化效率, 直接决定了骨缺损部位新生骨组织的形成速度和质量^[11]。Zhang 等^[12]使用 1.0、2.5、5.0 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预 4 周龄雄性 SD 大鼠骨髓间充质干细胞 14 d, 发现槲皮素可通过抑制 miR-206 表达上调 Cx43 蛋白水平, 进而促进骨髓间充质干细胞增殖、ALP 活性、矿化结节形成和成骨标志基因 Runx2、OSX、OCN、OPN 的表达, 促进骨髓间充质干细胞成骨分化。Bian 等^[13]使用 1、5、10 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预人骨髓间充质干细胞 21 d, 发现槲皮素可上调长链非编码 RNA H19 表达, H19 作为竞争性内源 RNA 吸附 miR-625-5p, 解除 miR-625-5p 对下游的抑制, 进而激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 上调 BMP-2、Runx2、骨钙素等成骨基因表达, 增强 ALP 活性和钙结节沉积, 促进人骨髓间充质干细胞增殖和成

骨分化。卞伟等^[14]使用 5、10 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预 SD 大鼠骨髓间充质干细胞, 发现槲皮素可上调 BMP-2 mRNA 表达, 增强 ALP 活性, 并增加矿化结节数目, 促进骨髓间充质干细胞增殖和向成骨细胞分化, 促进骨折愈合。

1.3 抑制破骨细胞分化活化和骨吸收

骨代谢稳态建立在成骨作用与破骨作用动态平衡之上, 破骨细胞过度活化介导的骨吸收亢进会破坏骨缺损局部微结构, 抵消成骨修复的效应^[15]。Niu 等^[16]使用 25、50、100 mg/kg 槲皮素 ig 干预后肢悬吊 C57BL/6 雄鼠 4 周, 发现槲皮素可上调 STC1 表达, 下调 NFATc1 和 Ctsk 表达, 抑制核因子- κ B 受体活化因子配体 (RANKL) 介导的破骨细胞生成, 降低血清骨吸收标志 I 型胶原交联 C 端肽 (CTX1)、抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (TRACP5b) 和骨内 TRAP+破骨细胞数, 同时升高血清骨形成标志 I 型原胶原 N 端前肽 (PINP) 和动态骨形成参数 MAR、BFR/BS, 改善松质骨 BV/TV、Tb.N、Tb.Sp 和皮质骨体积、厚度, 从而预防失负荷性骨丢失。Sharma 等^[17]使用 25、50、75 ng/mL 槲皮素-硒纳米粒局部植入 10 周龄雄性 ICR 小鼠胫骨 0.6 mm 钻洞骨缺损处 7 d, 发现该制剂可通过下调 miR-206 解除其对 Cx43 的抑制, 进而激活 WNT (β -catenin 稳转) 和 BMP (smad1/5/8 磷酸化) 信号通路, 上调 Runx2、Ox6、Coll、OCN、OPN、BSP 等成骨基因表达, 促进胶原合成和钙结节沉积; 同时降低 RANKL/OPG 比值, 下调 RANKL 诱导的 NFATc1、CtsK 表达, 抑制破骨细胞形成。刘志强^[18]使用 50、100、200 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预白细胞介素 (IL)-17 诱导的 RAW 264.7 细胞 7 d, 发现槲皮素可下调 TRAF6/c-fos/NFATc1 信号通路中关键分子的 mRNA 和蛋白表达, 剂量相关抑制 RAW264.7 细胞向破骨细胞分化, 减少 TRAP 阳性多核破骨细胞形成。Cheng 等^[19]使用 50、100 mg/kg 槲皮素 ig 干预 CoCrMo 纳米颗粒诱导的 C57BL/6 小鼠颅顶骨溶解模型 4 周, 发现槲皮素可抑制巨噬细胞焦亡, 减少促炎和破骨相关因子释放, 下调 NFATc1、CTSK 等破骨标志基因表达, 减少 TRAP+破骨细胞数, 提升颅顶骨 BV/TV, 缓解人工关节磨损纳米颗粒诱导的炎症性骨溶解。

1.4 调控间充质干细胞成骨-成脂分化平衡

增龄、雌激素缺乏等病理因素会诱导骨髓间充质干细胞分化偏移, 表现为成脂分化增强、成骨分

化受抑,这是骨质疏松状态下骨修复能力下降的核心机制之一^[20]。Wang 等^[21]使用 2、5 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预 15 月龄雌性 C57BL/6 小鼠原代骨髓间充质干细胞 14 d,发现槲皮素可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶/沉默信息调节因子 1 (AMPK/SIRT1) 信号通路上调成骨标志基因 *ALP*、*RUNX2*、*BMP2*、*SP7* 表达,增强 ALP 活性和矿化,促进成骨分化,同时下调成脂标志基因 *PPARG*、*FABP4* 表达,抑制成脂分化。李小云等^[22]使用 10 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预 3 月龄雌性 SD 大鼠原代骨髓间充质干细胞 7 d,发现槲皮素可通过激活雌激素受体信号通路上调成骨转录因子 *Runx2* 和成骨标志物 ALP 的表达,下调成脂转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (*PPAR γ*)、CCAAT 增强子结合蛋白 α (*C/EBP α*) 的表达,促进骨髓间充质干细胞成骨分化、抑制其成脂分化。

1.5 抑制软骨基质降解

正常关节软骨的基质合成和降解维持精细平衡,创伤或炎症刺激下降解酶异常高表达会造成软骨基质进行性丢失,损害骨关节结构完整性^[23]。Wang 等^[24]使用 100 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预 IL-1 β 诱导的 SD 乳鼠原代关节软骨细胞 24 h,发现槲皮素可通过灭活 p38 MAPK 信号通路下调基质金属蛋白酶 (*MMP*)-13、ADAMTS-4 表达,上调 II 型胶原表达,抑制软骨基质降解,保护关节软骨。

1.6 促进骨折愈合

骨折愈合经历红肿炎症、软骨痂形成、骨性骨痂转化和骨重塑多个阶段,任一阶段的进程受阻都可能导致愈合延迟,其中骨痂形成、矿化不足是最常见的病理环节^[25]。Dong 等^[26]使用 100 mg/kg 槲皮素玉米油混悬液 ig 干预创伤性股骨骨折模型 C57BL/6 雄性小鼠 28 d,发现槲皮素可通过上调 miR-6089、下调其靶基因 *E2F2* 升高血清骨形成标志物 BALP、OCN 水平,促进骨折区桥接骨痂和矿化组织形成,加速骨折愈合。孟晓^[27]使用 100 mg/kg 槲皮素每日 ig 干预股骨闭合骨折模型 SD 大鼠 8 周,发现槲皮素可上调骨痂组织中 BDNF 和成骨标志物 *Runx2*、ALP 的表达,促进骨痂形成和骨重塑,加速骨折愈合。韩胜义等^[28]使用 100、200 mg/kg 槲皮素 ig 干预胫骨平台骨折新西兰大白兔 7 d,发现槲皮素可通过激活 BMP/*Runx2* 信号通路上调骨痂组织中 BMP、*Runx2* 蛋白表达,升高血清骨钙素水平,改善骨痂组织病理形态,促进骨折愈合。

1.7 加速骨缺损修复

临界骨缺损因骨组织缺失范围过大,机体自身的修复能力无法实现骨性愈合,需通过支架材料负载活性分子的方式,局部调控细胞功能以推动骨再生^[29]。Ren 等^[30]使用含 5、15、30 mg/kg 槲皮素的 Q- α -CSH/n-HA 复合支架填充 1 岁雌性骨质疏松 SD 大鼠胫骨临界骨缺损至 8 周,发现该制剂可通过协同支架降解释放的钙离子上调骨缺损区骨髓间充质干细胞中 *Runx2*、*OSX*、*OCN* 的表达,促进骨髓间充质干细胞招募、成骨分化、新生骨小梁和血管形成,提高 BV/TV、Tb.Th、Tb.N,降低 Tb.Sp,加速骨质疏松条件下的骨缺损修复。Song 等^[31]使用含 30 $\mu\text{g/mg}$ 槲皮素的丝素蛋白/羟基磷灰石支架植入预先接种兔骨髓间充质干细胞的 SD 大鼠颅骨缺损模型 6 周,发现低剂量制剂可上调成骨相关基因 *COL1*、*OCN*、*RUNX2* 的表达,促进兔骨髓间充质干细胞增殖和成骨分化,增强 ALP 活性,显著提升骨体积、骨小梁数量和厚度,加速骨缺损修复。Han 等^[32]使用含 3.5、8.4、16.3、31.3 $\mu\text{g/mg}$ 槲皮素的 Que/n-HA/PGCL 微球植入 SD 大鼠颅骨缺损 8 周,发现该制剂可直接促进骨髓间充质干细胞成骨分化,上调 *Runx2*、*ALP*、*OPN*、*OCN* 基因表达,间接通过免疫调节创造有利微环境,协同增强 ALP 活性、钙结节沉积。

2 调控细胞凋亡和自噬

2.1 抑制骨细胞凋亡

骨缺损局部氧化应激、毒性代谢产物蓄积、异物刺激等病理因素可激活成骨细胞内多条凋亡信号通路,造成功能性成骨细胞丢失,直接削弱骨基质合成和矿化能力,延缓骨修复进程^[33]。金杯等^[34]使用 6.25 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素预处理甲基乙二醛干预小鼠成骨细胞 MC3T3-E1 24 h,发现槲皮素可上调 B 淋巴细胞瘤 2 (*Bcl-2*)、下调 B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白 (*Bax*),升高 *Bcl-2/Bax* 值,抑制甲基乙二醛诱导的成骨细胞凋亡,提高细胞存活率。游镇君等^[35]使用 3、4、5 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素预处理钛颗粒干预的小鼠成骨细胞 MC3T3-E1 24 h,发现槲皮素可抑制内质网应激介导的凋亡通路,下调 *CHOP*、上调 *Bcl-2* 的蛋白和 mRNA 表达,恢复钛颗粒抑制的细胞存活率、降低细胞凋亡率。牛晓莹等^[36]使用 5 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预 MC3T3-E1 细胞 48 h,发现槲皮素可通过激活蛋白激酶 B1/腺苷酸活化蛋白激酶/叉头框蛋白 O3a (*Akt1/AMPK/FoxO3a*) 信号通路上调 p-Akt1、

p-AMPK、p-FoxO3a 蛋白表达,抑制成骨细胞凋亡,降低 TUNEL 凋亡率。

2.2 调控破骨细胞自噬活性

自噬参与调控破骨细胞的分化成熟、存活维持和骨吸收功能,在病理状态下自噬过度激活可强化破骨细胞的骨吸收能力,打破骨形成与骨吸收的动态平衡,不利于骨缺损部位的骨组织重建^[37]。熊玥等^[38]使用 5 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预 RANKL 诱导的 RAW264.7 破骨细胞 24 h,发现槲皮素可下调 Beclin1、降低 LC3II/I 比值、上调 p62 蛋白表达,减少破骨细胞内自噬小体和自噬溶酶体数量,抑制破骨细胞自噬活性。

3 促进血管生成

3.1 上调成血管因子表达

骨缺损修复过程中,局部血管新生的启动和推进依赖成血管相关细胞因子的介导,因子表达水平不足会直接导致血供重建延迟,制约骨组织再生的物质输送和细胞招募效率^[39]。Zhou 等^[40]使用 1、2、5、10 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预 SD 大鼠骨髓间充质干细胞 12 h,发现槲皮素通过激活 ERK 和 p38 MAPK 信号通路上调血管内皮生长因子(VEGF)、血管生成素-1(Ang-1)的 mRNA 和蛋白水平,促进血管生成因子分泌和局部血管生成。周宇宁^[41]使用 1、2 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预卵巢切除兔骨髓间充质干细胞 24 h,发现槲皮素可通过激活 ERK/p38 信号通路上调 VEGF、Ang-1、TGF- β 、bFGF 等成血管因子 mRNA 和 VEGF 蛋白分泌,促进缺损区新生血管形成,实现成骨-成血管耦合。

3.2 介导成骨-成血管耦合效应

骨组织再生与血管新生在时空上存在紧密的协同调控关系,即成骨-成血管耦合,该过程的有序推进是实现骨缺损结构性与功能性修复的重要前提^[42]。He 等^[43]使用负载 1 mg/g 槲皮素随电纺膜缓释剂皮下植入颅骨缺损 SD 大鼠 8 周,发现该制剂可上调 VEGFA、Vwf、eNOS、CD31 表达,增加皮下和骨缺损区新生血管密度,发挥成骨-血管耦合效应,协同促进内皮祖细胞增殖、迁移与 Matrigel 管形成。

4 调控免疫炎症微环境

4.1 抑制炎症通路活化和促炎因子释放

骨损伤后,局部固有免疫应答激活可诱发多条炎症通路级联活化,促使促炎细胞因子大量分泌;持续失控的炎症反应不仅会造成软组织继发性损

伤,还会干扰骨代谢平衡,阻碍骨缺损的正常修复进程^[44]。Li 等^[45]使用 20、40 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预 LPS/IL-4 诱导的小鼠原代骨髓来源巨噬细胞 24 h,发现槲皮素可激活 SIRT1、抑制 NF- κB p65 乙酰化,剂量相关抑制单核-巨噬转化、M1/M2 巨噬极化和肥大细胞脱颗粒活化,降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1、TGF- β 、IL-10 的表达,有助于减轻软组织的炎性损伤。Forte 等^[46]使用含 50、130 $\mu\text{g/mL}$ 槲皮素的羟基磷灰石干预人成骨样细胞 MG63、破骨前体细胞 2T-110 14 d,发现槲皮素可降低微环境中 IL-6、TGF- β 1 水平,发挥抗炎作用,从而间接抑制破骨细胞形成。熊玥等^[38]使用 0.1、1、5 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预 RANKL 诱导的 RAW264.7 破骨细胞 24 h,发现槲皮素可抑制 NOD 样受体蛋白 3/半胱天冬酶-1/白细胞介素-1 β (NLRP3/Caspase-1/IL-1 β) 通路,降低细胞内 NLRP3、Caspase-1、IL-18、IL-1 β 蛋白表达和上清液中 IL-18、IL-1 β 的分泌,减轻破骨细胞介导的炎症反应。

4.2 调控巨噬细胞极化

巨噬细胞是骨修复局部微环境中核心免疫调节细胞,其功能表型的极化方向直接决定微环境的炎症或修复属性,诱导巨噬细胞向修复型 M2 表型偏移,是营造骨再生有利微环境的关键环节^[47]。Han 等^[32]使用含 3.5、8.4、16.3、31.3 $\mu\text{g/mg}$ 槲皮素的 Que/n-HA/PGCL 微球植入 SD 大鼠颅骨缺损 8 周,发现该制剂可通过调控巨噬细胞 M2 极化抑制诱导型 NO 合成酶(iNOS)、TNF- α 等 M1 标志物表达,促进精氨酸酶 1(Arg1)、IL-10 等 M2 标志物表达,在体内外营造有利于骨修复的免疫微环境。

4.3 抑制细胞焦亡

细胞焦亡是一种伴随强烈炎症效应的程序性细胞死亡方式,可快速释放胞内炎症介质放大局部炎症级联反应,是人工关节磨损颗粒等病理因素诱导骨组织溶解、抑制骨修复的重要病理机制^[48]。Cheng 等^[19]使用 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预 CoCrMo 纳米颗粒诱导 RAW264.7 巨噬细胞 48 h,发现槲皮素可通过抑制 NLRP3/caspase-1/GSDMD 焦亡通路下调焦亡相关蛋白表达,减少上清 IL-1 β 、IL-18 释放和乳酸脱氢酶(LDH)漏出,抑制纳米颗粒诱导的巨噬细胞焦亡。

5 拮抗氧化应激损伤

5.1 降低骨组织局部氧化应激水平

骨缺损和骨折修复过程中,局部组织损伤伴随

炎症反应可诱发活性氧大量蓄积,打破机体氧化-抗氧化平衡,造成整体氧化应激水平升高,进而干扰骨细胞功能、延缓修复进程^[49]。Yurteri 等^[50]使用 100 mg/kg 槲皮素玉米油混悬液 ig 干预开放股骨干骨折 Wistar-Albino 雄鼠 6 周,发现槲皮素可剂量、时间相关降低骨折后血浆总氧化状态水平,在骨折愈合晚期通过降低氧化应激发挥作用。

5.2 激活内源性抗氧化信号通路

内源性抗氧化信号通路是细胞抵御氧化损伤的核心调控网络,通路激活后可诱导下游抗氧化酶表达上调,提升细胞清除活性氧的能力,维持细胞内氧化还原稳态^[51]。Braun 等^[52]使用 25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素预孵/共孵/后处理卷烟烟雾培养基损伤的原代人成骨细胞 4 h,发现槲皮素可通过激活 Nrf2 信号通路上调抗氧化酶血红素加氧酶-1 (HO-1) 和超氧化歧化酶 (SOD)-1 表达水平,清除活性氧,减轻氧化损伤。金杯等^[34]使用 6.25 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素预处理甲基乙二醛干预小鼠成骨细胞 MC3T3-E1 24 h,发现槲皮素可通过恢复 GSK-3 β Ser9 位点磷酸化水平、上调 Nrf2 蛋白表达,激活 GSK-3 β /Nrf2 信号通路,增强抗氧化防御能力,减轻甲基乙二醛所致的成骨细胞损伤。杨纪浩^[53]使用 2、5 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预 15 月龄雌性 C57BL/6 小鼠原代骨髓间充质干细胞 3 d,发现槲皮素可通过激活 AMPK/SIRT1 信号通路上调 SOD1、SOD2 的 mRNA 和蛋白表达,提高 SOD 相对活性,增强骨髓间充质干细胞抗氧化能力。

6 结语

槲皮素可从干细胞分化、成骨-破骨平衡、血管生成、炎症、氧化微环境调控等多个层面发挥促骨缺损修复作用,作用靶点覆盖骨修复的多个关键病理生理环节,展现出良好的研究价值和应用前景。但目前研究仍存在明显局限。现有证据基本来自动物模型和体外细胞实验,尚未有临床研究验证其在人体骨缺损修复中的疗效,安全性数据也十分有限。多数体外实验使用的药物浓度偏高,与体内给药后骨组织局部的实际暴露量存在差距,量效关系缺乏系统研究。机制验证多停留在蛋白表达层面的相关性分析,对于成骨与血管生成的偶联调控、不同细胞间的信号交互尚未有深入的机制阐释。另外,槲皮素本身水溶性差,口服生物利用度低,现有研究多采用常规给药方式,针对骨缺损局部的递送制剂研究明显不足。后续研究可先优化制剂剂

型,通过纳米载体、支架负载等方式改善其局部递送效率和生物利用度。在此基础上开展更贴近临床的大动物实验,验证不同给药方式下的修复效果和安全性。同时进一步探索成骨-血管生成偶联的调控机制,明确槲皮素作用的核心靶点,为其后续开发提供更充分的实验依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Xue N, Ding X, Huang R, *et al.* Bone tissue engineering in the treatment of bone defects [J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(7): 879.
- [2] Wang J, Liu M, Yang C, *et al.* Biomaterials for bone defect repair: Types, mechanisms and effects [J]. *Int J Artif Organs*, 2024, 47(2): 75-84.
- [3] Gu W, Wu C, Chen J, *et al.* Nanotechnology in the targeted drug delivery for bone diseases and bone regeneration [J]. *Int J Nanomedicine*, 2013: 2305-2317.
- [4] 石百超, 王宇, 常惠, 等. 槲皮素改善多囊卵巢综合征的作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(13): 4852-4865.
- [5] 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.
- [6] Meng X, Chen X, Meng W, *et al.* Low concentration of quercetin promotes BDNF expression and osteoblast differentiation during fracture healing via TrkB-ERK1/2 signaling pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2025, 449(1): 114569.
- [7] Liang H, Yu F. Quercetin promotes MC3T3-E1 cell growth via PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Trop J Pharm Res*, 2018, 17(12): 2371-2374.
- [8] 牟丽秋, 杜俊, 胡琦耘, 等. 杜仲中槲皮素、京尼平苷及桃叶珊瑚苷对小鼠成骨样细胞系 MC3T3-E1 增殖和分化的影响 [J]. *药物评价研究*, 2015, 38(2): 165-169.
- [9] 董伟杰, 苏庭舒, 忻贤贞. 载槲皮素明胶微球对 MC3T3-E1 增殖和分化的影响 [J]. *口腔医学*, 2024, 44(7): 494-499.
- [10] 马子雨, 张宾, 张云涛, 等. 槲皮素缓释系统对 MC3T3-E1 细胞成骨性能的影响 [J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(12): 1870-1876.
- [11] Guo Y, Chi X, Wang Y, *et al.* Mitochondria transfer enhances proliferation, migration, and osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cell and promotes bone defect healing [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 245.
- [12] Zhang S, Jiang Y, Ma P, *et al.* Preparation of a quercetin-loaded magnesium-hydroxyapatite nanocomposite and

- research on its osteogenesis properties [J]. *Mater Res Express*, 2026, 13(10): 105401.
- [13] Bian W, Xiao S, Yang L, *et al.* Quercetin promotes bone marrow mesenchymal stem cell proliferation and osteogenic differentiation through the H19/miR-625-5p axis to activate the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2021, 21(1): 243.
- [14] 卞伟, 杨丽, 孙宏, 等. 槲皮素对骨髓间充质干细胞增殖和骨向分化的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(5): 27-30.
- [15] Ma Q, Liang M, Limjunyawong N, *et al.* Osteoclast-derived apoptotic bodies show extended biological effects of parental cell in promoting bone defect healing [J]. *Theranostics*, 2020, 10(15): 6825.
- [16] Niu Y, Yang Y, Xiao X, *et al.* Quercetin prevents bone loss in hindlimb suspension mice via stanniocalcin 1-mediated inhibition of osteoclastogenesis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(11): 1476-1486.
- [17] Sharma G, Lee Y H, Kim J C, *et al.* Bone regeneration enhanced by quercetin-capped selenium nanoparticles via miR206/Connexin43, WNT, and BMP signaling pathways [J]. *Aging Dis*, 2025, 17(1): 530.
- [18] 刘志强. 槲皮素抑制破骨细胞的形成及其作用机制研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2021.
- [19] Cheng Y, Zhao Z, Zhang S, *et al.* Quercetin alleviates nanoparticle-induced osteolysis via deactivating pyroptosis [J]. *Biomater Sci*, 2023, 11(13): 4616-4629.
- [20] Banimohamad-Shotorbani B, Karkan S F, Rahbarghazi R, *et al.* Application of mesenchymal stem cell sheet for regeneration of craniomaxillofacial bone defects [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 68.
- [21] Wang N, Wang L, Yang J, *et al.* Quercetin promotes osteogenic differentiation and antioxidant responses of mouse bone mesenchymal stem cells through activation of the AMPK/SIRT1 signaling pathway [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(5): 2639-2650.
- [22] 李小云, 杨丽, 张荣华. 雌激素受体信号通路介导的槲皮素调控骨髓间充质干细胞成骨及成脂分化研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(1): 1-7.
- [23] Pitacco P, Sadowska J M, O'Brien F J, *et al.* 3D bioprinting of cartilaginous templates for large bone defect healing [J]. *Acta Biomater*, 2023, 156: 61-74.
- [24] Wang X P, Xie W P, Bi Y F, *et al.* Quercetin suppresses apoptosis of chondrocytes induced by IL-1 β via inactivation of p38 MAPK signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(5): 468.
- [25] 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.
- [26] Dong R, Liu M Y, Zhu G B, *et al.* Modulation of the microrna-6089/e2f transcription factor2 axis by quercetin: implications for osteoblast viability, proliferation, migration, and osteogenic differentiation in fracture healing [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2024, 75(2): 173-183.
- [27] 孟晓. 槲皮素/TrkB/BDNF 信号通路在骨折愈合中调控成骨细胞分化的机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2025.
- [28] 韩胜义, 胡培, 孟和, 等. 槲皮素对胫骨平台骨折新西兰兔模型骨形态生成蛋白/Runt 相关转录因子 2 信号通路的影响 [J]. *中国药物评价*, 2022, 39(4): 449-452.
- [29] Li Z, Liu J, Li C, *et al.* Advances in the application of bone transport techniques in the treatment of bone nonunion and bone defects [J]. *Orthop Surg*, 2023, 15(12): 3046-3054.
- [30] Ren M, Yang Y, Chen K, *et al.* Bone regeneration induced by a novel quercetin/a-CSH/n-HA composite in critical size tibia defect of rats with osteoporosis [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 36273.
- [31] Song J E, Tripathy N, Lee D H, *et al.* Quercetin inlaid silk fibroin/hydroxyapatite scaffold promotes enhanced osteogenesis [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(39): 32955-32964.
- [32] Han C, Guo M, Bai J, *et al.* Quercetin-loaded nanocomposite microspheres for chronologically promoting bone repair via synergistic immunoregulation and osteogenesis [J]. *Mater Des*, 2022, 222: 111045.
- [33] Seddiqi H, Klein-Nulend J, Jin J. Bone tissue regeneration: role of osteocyte mechanosensing and mechanotransduction [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2026, 15(4): 17.
- [34] 金杯, 戴盼盼, 孙旺, 等. 槲皮素对甲基乙二醛诱导的成骨细胞凋亡保护作用研究 [J]. *浙江医学*, 2020, 42(18): 1914-1920.
- [35] 游镇君, 蒋毅, 吴可沁, 等. 槲皮素对钛颗粒诱导的成骨细胞凋亡抑制作用研究 [J]. *中国现代医生*, 2023, 61(29): 49-55.
- [36] 牛晓莹, 张祥生, 叶茂林, 等. 槲皮素激活 Akt1/AMPK/FoxO3a 通路抑制成骨细胞凋亡的研究 [J]. *中医研究*, 2025, 38(5): 71-75.
- [37] Wang J, Zhang Y, Cao J, *et al.* The role of autophagy in bone metabolism and clinical significance [J]. *Autophagy*, 2023, 19(9): 2409-2427.
- [38] 熊玥, 黄丞蔚, 程余婷, 等. 槲皮素对破骨细胞 NLRP3/caspase-1/IL-1 β 通路及自噬的影响 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2025, 31(5): 650-656.
- [39] Yuan Z, Wang X, Li P, *et al.* Vascular endothelial growth factor (VEGF) and endogenous calcium-capturing gelatin methacrylate hydrogels promote bone tissue regeneration

- [J]. *Biomaterials*, 2025, 322: 123352.
- [40] Zhou Y, Wu Y, Jiang X, *et al.* The effect of quercetin on the osteogenesis differentiation and angiogenic factor expression of bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129605.
- [41] 周宇宁. 中药槲皮素应用于骨缺损修复的初步研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2016.
- [42] Burger M G, Grosso A, Briquez P S, *et al.* Robust coupling of angiogenesis and osteogenesis by VEGF-decorated matrices for bone regeneration [J]. *Acta Biomater*, 2022, 149: 111-125.
- [43] He X, Liu W, Liu Y, *et al.* Nano artificial periosteum PLGA/MgO/Quercetin accelerates repair of bone defects through promoting osteogenic- angiogenic coupling effect via Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Mater Today Bio*, 2022, 16: 100348.
- [44] Xiao L, Ma Y, Crawford R, *et al.* The interplay between hemostasis and immune response in biomaterial development for osteogenesis [J]. *Mater Today*, 2022, 54: 202-224.
- [45] Li J, Sun Z, Luo G, *et al.* Quercetin attenuates trauma-induced heterotopic ossification by tuning immune cell infiltration and related inflammatory insult [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 649285.
- [46] Forte L, Torricelli P, Boanini E, *et al.* Antioxidant and bone repair properties of quercetin-functionalized hydroxyapatite: An *in vitro* osteoblast-osteoclast-endothelial cell co-culture study [J]. *Acta Biomater*, 2016, 32: 298-308.
- [47] Gou M, Wang H, Xie H, *et al.* Macrophages in guided bone regeneration: Potential roles and future directions [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1396759.
- [48] Li X, Ji L, Men X, *et al.* Pyroptosis in bone loss [J]. *Apoptosis*, 2023, 28(3): 293-312.
- [49] Bădilă A E, Rădulescu D M, Ilie A, *et al.* Bone regeneration and oxidative stress: An updated overview [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(2): 318.
- [50] Yurteri A, Yildirim A, Çelik Z E, *et al.* The effect of quercetin on bone healing in an experimental rat model [J]. *Joint Dis Relat Surg*, 2023, 34(2): 365.
- [51] Wang J, Zhang Y, Tang Q, *et al.* Application of antioxidant compounds in bone defect repair [J]. *Antioxidants*, 2024, 13(7): 789.
- [52] Braun K F, Ehnert S, Freude T, *et al.* Quercetin protects primary human osteoblasts exposed to cigarette smoke through activation of the antioxidative enzymes HO-1 and SOD-1 [J]. *Sci World J*, 2011, 11(1): 2348-2357.
- [53] 杨纪浩. 切开复位内固定治疗股骨头骨折的疗效评价及槲皮素促进成骨分化的机制研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2022.

[责任编辑 解学星]