

中药成分调控信号通路促进成骨细胞分化的研究进展

龙 远¹, 黄元波¹, 夏一锋¹, 闫鹏跃¹, 廖建青², 彭中钰², 陈 涛^{2*}

1. 云南中医药大学, 云南 昆明 650500

2. 云南省中医医院, 云南 昆明 650021

摘 要: 成骨细胞是骨代谢中主导骨形成的主要功能细胞, 对骨骼的生长、骨平衡的维持至关重要。成骨细胞分化受多条信号通路的调控, 如 Wnt/ β -连环蛋白、骨形态发生蛋白/Smad、丝裂原活化蛋白激酶、Hedgehog 通路, 这些通路的异常激活或抑制均可能导致骨形成失衡, 而中药成分可通过靶向调控这些信号通路的关键分子发挥促成骨效应。综述了中药成分调控信号通路促进成骨细胞分化的研究进展, 总结其作用机制和潜在应用价值, 为骨质疏松症等骨代谢疾病的药物研发提供参考。

关键词: 中药成分; 成骨细胞; Wnt/ β -catenin 通路; BMP/Smad 通路; MAPK 通路; Hedgehog 通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)08-2109-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.08.038

Research progress on promotion of osteoblast differentiation of traditional Chinese medicine components through regulating signaling pathways

LONG Yuan¹, HUANG Yuanbo¹, XIA Yifeng¹, YAN Pengyue¹, LIAO Jianqing², PENG Zhongyu², CHEN Tao²

1. Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China

2. Yunnan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650021, China

Abstract: Osteoblasts are the main functional cells that dominate bone formation in bone metabolism and are crucial for bone growth and maintenance of bone balance. Osteoblast differentiation is regulated by multiple signaling pathways, such as Wnt/ β -catenin, BMP/Smad, MAPK, and Hedgehog signaling pathway. Abnormal activation or inhibition of these signaling pathways may lead to imbalanced bone formation, and traditional Chinese medicine components can promote bone effects by targeting key molecules in these signaling pathways. This article reviews the research progress on the regulation of signaling pathways by traditional Chinese medicine components to promote osteoblast differentiation, summarizes its mechanism and potential application value, and provides reference for drug development of bone metabolism diseases such as osteoporosis.

Key words: traditional Chinese medicine component; osteoblast; Wnt/ β -catenin pathway; BMP/Smad pathway; MAPK pathway; Hedgehog pathway

成骨细胞是骨代谢中主导骨形成的主要功能细胞, 对骨骼的生长、骨平衡的维持至关重要。成骨细胞起源于间充质干细胞^[1], 骨髓间充质干细胞与脂肪生成、骨生成和软骨生成有关^[2-3], 具有多向分化的功能。成骨细胞能分泌骨基质蛋白, 如I型胶原蛋白(COL-I)、骨桥蛋白(OPN)和骨钙素(OCN)等^[4], 调控基质蛋白的产生、基质矿化的调节和骨重塑^[5]。成骨细胞早期分化主要调控 Runx2 的转录表达, 在其他成骨细胞特异性转录因子 Osterix 和

成骨细胞基因, 如骨连蛋白(*SPARC*)、*OPN* 和 *COL-I* 的上游发挥作用, 由于成骨细胞磷酸酶(ALP)的活性, 发生矿化^[6], 使一些成骨细胞被束缚在矿化基质中, 在形态学变化后, 变成许多具有延伸的星形细胞, 即为骨细胞。在骨代谢中, 成骨细胞介导骨形成, 破骨细胞介导骨吸收, 成骨细胞和破骨细胞之间的相互协调作用对于骨代谢平衡、骨骼的发育、骨折的修复和骨骼保持重塑至关重要。成骨细胞分化受多条信号通路的调控, 如 Wnt/ β -连环蛋白

收稿日期: 2025-05-07

基金项目: 云南省社科联-云南中医药大学联合专项(LHZX202423); 云南省科技人才与平台计划(院士专家工作站)(202305AF150151)

作者简介: 龙 远(2000—), 男, 云南保山人, 硕士, 研究方向为骨质疏松症的诊疗与预防。E-mail: 1582344360@qq.com

*通信作者: 陈 涛(1967—), 女, 主任医师, 研究方向为骨质疏松症的诊疗与预防。E-mail: henpao@126.com

(Wnt/ β -catenin) 通路可以通过激活下游成骨基因转录直接促进成骨分化^[7], 骨形态发生蛋白 (BMP) / Smad 通路则通过 Smad 蛋白磷酸化和核转位调控 Runx2 等关键转录因子的表达^[8]。这些通路的异常激活或抑制均可能导致骨形成失衡, 而中药成分可通过靶向调控这些信号通路的关键分子发挥促成骨效应。近年来, 大量研究表明中药黄酮类、环烯醚萜苷类、木脂素类成分可通过激活 Wnt/ β -catenin、BMP/Smad 等信号通路上调 ALP、Runx2、OCN 等成骨标志基因的表达, 同时抑制破骨细胞活性, 维持骨微环境稳态^[9]。然而, 多数研究仍局限于单一通路或单体成分的机制探索, 对多通路协同调控和体内代谢机制的研究尚不深入。本文综述了中药成分调控信号通路促进成骨细胞分化的研究进展, 总结其作用机制和潜在应用价值, 为骨质疏松症等骨代谢疾病的药物研发提供参考。

1 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt/ β -catenin 信号通路通过诱导下游成骨相关基因转录激活进而促进成骨细胞的产生和成骨分化。Wnt 蛋白形成后, 与膜受体蛋白 Frizzled (Fed) 结合而激活, 诱导 Axin 与 LRP 结合, 抑制 APC-Axin-GSK3 β 对 β -catenin 的磷酸化, 使其顺利进入细胞核内, 与核内转录因子 LEF/TCF 结合, 激活并促进其转录。除了经典 Wnt 信号通路可以直接促进成骨细胞分化、促进骨形成外^[10], 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, 如 BMP、神经源性位点缺口同源蛋白 (Notch)、Hedgehog 信号通路等^[11], 但通路之间的联合机制尚不明确。

Wnt 通路一直是骨代谢研究的热门通路, 叉头框蛋白 O3 (FoxO3) 可通过失活 Wnt/ β -catenin 信号来抑制骨髓间充质干细胞增殖和成骨分化^[12], 而段波等^[13]建立小鼠成骨细胞 MC3T3-E1 氧化应激模型, 通过不同浓度梓醇处理 24 h, 发现梓醇浓度为 100 μ mol/L 时活力最强且无毒性, 并可通过下调 FoxO3 来激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进成骨分化。也有学者用同样方法发现 10 μ mol/L 松脂醇二葡萄糖苷处理 24 h 后可抑制地塞米松干预的 hFOB 1.19 成骨细胞的凋亡, 促进成骨细胞增殖, Wnt/ β -catenin 信号通路的激活可由外信号 Wnt3a 蛋白、质段 β -catenin、下游信号 c-myc 的显著升高来证明, 同时 OCN、COL-I 的高信号表达也保证了成骨细胞的活性^[14]。同样有研究发现浓度大于 5 μ mol/L 的小

白菊内酯能激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 研究者分别选用 5.0、10.0、20.0 μ mol/L 处理 24 h, 发现小白菊内酯在地塞米松抑制下提高了 MC3T3-E1 细胞的增殖和分化, 体现在成骨活性标志 ALP 活性、Runx2、OCN 表达的升高, 以及 Wnt3a、 β -catenin 蛋白表达升高^[15]。有学者发现红景天苷显著提高了脂肪源性基质细胞 Wnt3A 和 β -catenin 蛋白的表达, OCN、COL1A1、RUNX2 蛋白表达上调证明增加了成骨分化的能力, 浓度为 5 μ mol/L 时作用最大^[16]。戴焱等^[17]用不同浓度的山柰酚 (1、2、5、10、20、50 mmol/L) 处理小鼠原成骨细胞, 处理不同时间 (24、48、72 h) 后发现 Wnt1 蛋白与 p- β -catenin 蛋白表达水平显著升高, 且 ALP、骨保护蛋白 (OPG) 表达升高, 山柰酚浓度为 10 mmol/L 且处理时间为 24 h 时能最佳促进成骨的分化。赵容山等^[18]通过 2.5、5.0、10.0 μ mol/L 姜黄素处理 24、48、72 h 后, 发现其能显著上调 ALP 的活性, 逆转 H₂O₂ 介导的 Wnt5a 和 β -catenin 表达的下调, 可能通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路来调节, 但具体给药浓度、给药时间、给药方式还需要进一步研究。还有研究发现芝麻素有通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路促进大鼠骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化的趋势, 成骨分化信号 ALP、Runx2、OCN、Osterix 显著升高, 同时通路信号 β -catenin 和 LRP5 增加, GSK-3 β 显著减少, 且 10 μ mol/L 浓度处理细胞 72 h 后的作用高于 1 μ mol/L^[19]。可以看出, 中药成分如松脂醇二葡萄糖苷、梓醇、小白菊内酯等都可以通过调控 Wnt/ β -catenin 通路来促进成骨细胞的分化。

2 BMP/Smad 信号通路

BMP 信号通路是另一条调控成骨细胞功能的重要信号通路。BMP 途径能激活 Smad 细胞内蛋白, 控制 Runx2 的表达, Runx2 是诱导成骨的特定转录因子, 并在其他成骨细胞特异性转录因子 Osterix 和其他特异性成骨细胞基因如骨连蛋白 (SPARC)、OPN 和 COL-I 的上游发挥作用。除 BMP-1 外, BMP 属于人转化生长因子- β (TGF- β) 基因超家族, 能启动骨生长。此外, Smurf1 在 BMP/Smad 信号通路中发挥重要的调控作用, 它属于 E3 泛素连接酶的 Smurf 蛋白, 可以特异性识别并结合 Runx2 和 Smad1, 并通过泛素蛋白酶体途径促进其降解, 从而抑制 BMP/Smad 信号通路介导的成骨细胞分化和骨形成^[21-22]。可见, BMP/Smad 信号通路与 Wnt/ β -连环蛋白信号通路相似, 可以通过作用于

Runx2 和 Osterix 促进间充质干细胞向成骨细胞的分化,同时也受到蛋白磷酸化、泛素化途径等多种因素的调控。

陈桂锋等^[23]证明黄芩素能促成骨分化, MC3T3-E1 细胞在 10 $\mu\text{mol/L}$ 黄芩素处理 7 d 后 ALP、矿化能力提升, COL1A、Runx2 的表达升高, 且 p-Smad1/Smad1 水平也增加, 证明是通过 BMP-2/Smad 通路来实现的。张有为等^[24]先通过 10、30、60 $\mu\text{g/mL}$ 异补骨脂素处理小鼠原代颅盖骨成骨细胞 48 h 后, BMP-2 mRNA 的高表达证明成骨分化与 BMP2 通路的密切关系, 后用体外基因敲除反证出异补骨脂素诱导的成骨细胞的 BMP-2 的依赖性, 其可能通过 BMP-2/Runx2/Osx 信号通路发挥作用, 且 10、30.0 $\mu\text{g/mL}$ 作用最强。Fang 等^[25]发现 10、50、100 ng/mL 紫草素处理 48 h 的 MC3T3-E1 细胞 BMP-2、Smad5、Runx2、ALP 均有升高, 证明紫草素能通过 BMP-2/Smad5 信号通路促进细胞增殖和分化。此外还有研究发现冬凌草甲素不仅能通过抑制丝裂原活化蛋白激酶/核因子- κB (MAPK/NF- κB) 通路的激活来抑制硫代乙酰胺诱导的破骨分化, 并可能是通过上调 BMP-2/Runx2 通路来提高成骨细胞分化的功能, 实验结果在 3.38 $\mu\text{mol/L}$ 冬凌草甲素处理 RAW264.7 和骨髓间充质干细胞细胞 1 d 后得出^[26]。Hwan 等^[27]结合红景天苷对 BMP-2 水平的影响, 发现其在成骨分化阶段通过增强 BMP 和 Wnt 受体介导的信号传导作用来刺激成骨细胞分化, 以增加 Smad 和非 Smad 磷酸化, 该实验选用人脐带间充质干细胞, 分别在 1、5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下处理 48 h, 发现 10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度为最佳。综上所述, 黄芩素、异补骨脂素、紫草素等活性成分可以通过调控 BMP/Smad 通路来促进成骨的分化。

3 MAPK 信号通路

MAPK 信号通路是将细胞表面所受刺激包括外刺激物刺激传导至核内的重要载体蛋白。该信号通过刺激细胞膜形成 MAPKK 激酶 (MAPKKK) -MAPK 激酶 (MAPKK) -MAPK 的三级级联细胞反应。在已定义的 5 个 MAPK 家族中, 其中 3 种激酶如 p38 MAPK 在细胞的生长、存活、分化过程中发挥重要作用, 可促进成骨分化^[28]; 细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 主要与细胞的增殖和分化功能关系密切^[29]; c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 主要影响成骨细胞的活力^[30]。这 3 种激酶在细胞的增殖和发育等一系列细胞功能活动中意义巨大, 对骨代谢的

过程也意义非凡。

MAPK 通路是促成骨分化的重要通路之一。赵强等^[31]研究结果显示培养 48 h 后, 1、5、25 $\mu\text{mol/L}$ β -蜕皮甾酮能使高糖诱导的大鼠原代成骨细胞的 Runx2、ALP、OCN 表达水平升高, 细胞凋亡信号 cleaved Caspase-3、Bax 表达降低, 可当 p38 MAPK 信号通路被激活时该表现被逆转。研究证明单链编码 miR-206 与骨损伤修复密切相关。吴晶晶等^[32]通过 0.1、1.0、10.0 mg/mL 柚皮苷处理大鼠成骨细胞 24 h, 证明了柚皮苷能下调 miR-206 表达, 靶向于 43/ERK1 信号通路, 进而显著提高细胞钙化能力和 ALP 活性, 并显著提高 ERK1/2、P-ERK 表达。还有学者以 0.1、1.0、10.0、100.0 $\mu\text{mol/L}$ 葛根素作用于 MC3T3-E1 细胞处理 24、36、48、60 h, 在最适浓度 1.0 $\mu\text{mol/L}$ 下, 葛根素组分泌 COL-I 增加, 而葛根素+ERK1/2 信号通路抑制剂组能够明显抑制 COL-I 的分泌, 佐证了葛根素通过 ERK1/2 信号通路在细胞的增殖分化过程中起到积极影响^[33]。同样黄芪甲苷可通过激活 ERK/AMPK 信号通路促进氧化应激条件下 MC3T3-E1 细胞的成骨分化, 黄芪甲苷组 p-AMPK、p-ERK1/2 蛋白表达升高, OCN、Runx2、COL-I 表达高于模型组, 且 ERK 抑制剂可部分拮抗黄芪甲苷的作用^[34], 实验的结论是通过在 25、50、100、200 $\mu\text{mol/L}$ 浓度处理 24 h 后得到。此外, 朱陈元等^[35]证明了小檗碱处理后脂肪干细胞 ALP、Runx2、OCN 表达升高, 抑制 JNK 信号通路后 Runx2、OCN 信号下调, 实验中给药浓度为 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$, 给药时间为 1、3、7 d, 证明了小檗碱通过 JNK 信号通路发挥促成骨分化效应。综上所述, β -蜕皮甾酮可能通过抑制 p38 MAPK 信号通路, 柚皮苷、葛根素、黄芪甲苷可以调控 ERK1 信号通路, 小檗碱通过激活 JNK 信号, 可通过 3 种激酶调控 MAPK 通路, 促成骨分化。

4 Hedgehog 信号通路

Hedgehog 可调节细胞增殖分化以及维持组织稳态^[36], Ihh 和 Shh 均可以通过 Runx2 促成间充质干细胞向成骨分化^[37]。Hedgehog 信号通路主要由 Hedgehog 配体、Ptched 受体 (包括 Ptch1、Ptch2)、Smoothened 受体 (有信号传感器的功能的种跨膜蛋白)、蛋白激酶 A (PKA)、Gli 转录因子等组成。在通常的激活路径中, Hedgehog 配体从细胞中被放出后, 与 Ptched 受体结合, 解除 Ptched 对平滑受体 Smo 受体的抑制, 进而促进该受体释放出 Gli 转录

因子和 PKA 等未知因子、复合物,使得全长 Gli 蛋白进入核内,激活下游靶基因转录, Hedgehog 信号通路才能被激活。

Hedgehog 信号通路不仅在调控成骨的增殖和分化过程中作用重大,且在骨代谢过程中也发挥重要作用,对骨质疏松症等骨代谢疾病的治疗潜力巨大^[39-41]。辛红美等^[42]发现淫羊藿苷在促成骨分化和矿化基础上, ALP、OCN 表达增加,反之加入 Hedgehog 通路的拮抗剂后成骨分化,且 Shh 蛋白表达量也明显降低,证明淫羊藿苷促 MC3T3-E1 细胞成骨分化能力部分是通过 Hedgehog 信号通路的激活所发挥,实验结果由 2.5、5.0、10.0、20.0、40.0 $\mu\text{mol/L}$ 淫羊藿苷处理细胞 24、72、120 h 后得出。除细胞模型外,也有学者通过建立在骨质疏松大鼠模型基础上的骨缺损模型,ig 给予 50、100 mg/kg 香叶木素 6 周,1 次/d,发现香叶木素可提高骨痂部位骨密度(BMD),增加骨小梁,减小骨髓腔空隙, Osterix、Runx2 表达增高,且 Hedgehog 相关信号 Shh、Gli1、Ptch1 显著增高,使用 Hedgehog 抑制剂后该表现被逆转,证明其通过激活 Hedgehog 通路促进骨质疏松性骨缺损愈合^[43]。赖满香等^[44]基于 Hedgehog 信号通路观察最佳浓度 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 梓醇对骨髓间充质干细胞在 3、6、9、12、15、18、21 d 向成骨细胞分化的影响,发现梓醇能够促进骨髓间充质干细胞向成骨分化,并且 Hedgehog 的相关因子 Shh 显著上升, Ptch1、Smo、Gli1 蛋白表达均显著升高。同样有研究通过观察补骨脂素不同剂量含药血清 10、20、40 mg/kg 对大鼠骨髓间充质干细胞干预 6、9、12 d 后, Shh、Gli1 信号上调, Ptch1 mRNA 下调,提示其作用机制可能与 Hedgehog 信号通路的活性有关^[45]。可以看出,淫羊藿苷、香叶木素、梓醇等多种成分都可以通过调控 Hedgehog 信号通路来促成骨分化。

5 Notch 信号通路

Notch 信号通路主要由 Notch 配体(Delta1、Jagged1、Jagged2)、Notch 受体(Notch1~5)、Notch 转录因子(CBF1)、Notch 调节因子和下游 Hes、Hey 等构成^[46]。其激活主要经过 3 次酶切反应和蛋白水解,3 次酶切后 Notch 信号通路被激活,释放出具有活性的 Notch 胞内结构域(NICD)进入细胞质, NICD 进入细胞核后与核内转录抑制因子 CBF1 蛋白结合,该抑制因子将转换为转录活化因子,作用于靶基因 Hes、Hey。该通路在成骨细胞分化中所起

的作用的共识为双向调控,即早期成骨分化中, Notch 信号被抑制,能促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化,积累成骨细胞;在后期 Notch 信号传导抑制成骨细胞向骨细胞的增殖和分化^[47-48]。在骨再生期间,Notch 通路上调 Notch1、Delta1 和 Jagged1 的表达来促进成骨细胞成骨活性。另一方面, Notch 通路可以抑制对成骨细胞分化和成骨功能,机制与其他成骨信号相互交互传递信号有关^[49]。总结来说, Notch 促进成骨细胞向骨细胞的分化,但抑制间充质干细胞向成骨细胞的分化,这些相互交互的作用机制比较复杂,需要进一步研究。

近年来,有关 Notch 信号通路与成骨细胞分化的研究日益增加。周亚妮等^[50]用 8 mg/mL 淫羊藿苷干预骨质疏松症大鼠骨髓间充质干细胞细胞 10 d,结果 ALP 和 OCN 水平上升,而 Notch 通路中受体 Notch1、配体 Jagged-1、转录因子 CBF1 蛋白的表达均被抑制。任锐等^[51]观察到水蛭素处理人骨髓间充质干细胞后,其 Runx2、Osterix、COL-I、ALP、矿化指标的升高,通路信号 VEGF、Notch1、Jagged1、CBF1 的高信号,提示可能是水蛭素通过 VEGF/Notch1 通路的上调来促达到促成骨分化的效应,水蛭素浓度为 1、10、20 ATU/mL,且在 7 d 实验后得出 20 ATU/mL 为最佳。有学者发现骨碎补总黄酮对于骨质疏松症具有明显的改善效果,使用骨碎补总黄酮 ig 大鼠 1.8 g/kg,2 次/d,持续 3 d,进行含药血清制备,取用骨质疏松症大鼠骨髓基质细胞,并予含药血清处理,得到实验结果^[52]。研究证明单链编码 miR-21 有能刺激骨髓间充质干细胞的成骨分化的功能^[53],而 10、20、40、80 $\mu\text{g/mL}$ 黄芪皂苷干预骨质疏松症大鼠骨髓间充质干细胞 1、3、5、7 d 后, Runx2 和 OPN 表达提升,而 miR-21 显著提高,且受体 Notch2 信号显著下调,证明黄芪皂苷促进成骨分化的效果可能是通过上调 miR-21 并抑制 Notch 信号通路来实现^[54]。可以发现,淫羊藿苷、水蛭素、骨碎补总黄酮、黄芪皂苷均可通过调控 Notch 信号通路来促成骨分化。

6 结语

本文总结了中药成分通过调控信号通路促进成骨细胞分化的研究进展,揭示了其作用于骨代谢的分子机制和潜在应用价值。中药成分如松脂醇二葡萄糖苷、梓醇等都可以通过调控 Wnt/ β -catenin 通路来促进成骨细胞的分化;黄芩素、异补骨脂素、紫草素等活性成分可以通过调控 BMP/Smad 来促进间

充质干细胞向成骨分化； β -蜕皮甾酮可能通过抑制 p38 MAPK 信号通路，柚皮苷、葛根素、黄芪甲苷通过调控 ERK1 信号通路，小檗碱通过 JNK 信号，以 3 种激酶信号来调控 MAPK 通路，促成骨分化；淫羊藿苷、香叶木素等多种化合物则都可以调控 Hedgehog 信号通路来促成骨分化。淫羊藿苷、水蛭素、骨碎补总黄酮、黄芪皂苷可以通过调控 Notch 信号通路来促成骨分化。

研究表明，中药成分如姜黄素、山柰酚和红景天苷等可通过激活 Wnt/ β -catenin、BMP/Smad、MAPK 等经典信号通路显著增强间充质干细胞向成骨细胞分化的能力。此类活性成分不仅能上调 *Runx2*、*Osterix* 等成骨标志基因的表达，还可通过调控 OPG/RANKL 平衡抑制破骨细胞活性，从而维持骨微环境稳态。值得注意的是，部分成分如红景天苷、淫羊藿苷和梓醇表现出多靶点调控特性，如红景天苷能作用于 Wnt 和 BMP 信号通路^[16, 27]，淫羊藿苷能调控 Hedgehog 和 Notch 通路^[42, 50]，梓醇能激活 Wnt 和 Hedgehog 通路^[13, 44]，为骨代谢疾病的干预提供了新视角。

然而，现有研究仍存在若干关键问题亟待解决。首先，多数成分的作用机制尚局限于体外实验验证，其在复杂体内微环境中的药效动态变化、代谢途径仍需深入探索。其次，不同成分之间可能存在的协同或拮抗效应尚未系统阐明，多组分联合用药研究仍显不足。未来研究应着重构建“成分-靶点-通路-表型”多维研究体系，结合单细胞测序、空间转录组学等前沿技术，解析中药成分调控骨代谢的时空特异性机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sun L, Ma J, Chen J, *et al.* Bioinformatics-guided analysis uncovers AOX1 as an osteogenic differentiation-relevant gene of human mesenchymal stem cells [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 800288.
- [2] Arthur A, Gronthos S. Clinical application of bone marrow mesenchymal Stem/Stromal cells to repair skeletal tissue [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9759.
- [3] Vulf M, Khlusov I, Yurova K, *et al.* MicroRNA regulation of bone marrow mesenchymal stem cells in the development of osteoporosis in obesity [J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2022, 14(3): 17.
- [4] Li M, Li Y, Deng W, *et al.* Chinese bone turnover marker study: Reference ranges for C-terminal telopeptide of type I collagen and procollagen I N-terminal peptide by age and gender [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e103841.
- [5] Hunter G K. Role of osteopontin in modulation of hydroxyapatite formation [J]. *Calcif Tissue Int*, 2013, 93(4): 348-354.
- [6] Yasuda H. Discovery of the RANK/RANKL/OPG system [J]. *J Bone Miner Metab*, 2021, 39(1): 2-11.
- [7] 晋俊杰, 李晶, 胡广璇, 等. R-spondin2 调控 Wnt/ β -catenin 信号通路的机制及其对骨骼系统的影响 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2024, 51(3): 544-554.
- [8] 赵怡心, 曾继涛, 涂小林, 等. 激活 BMP 信号的骨髓细胞对骨髓基质细胞成骨及成脂分化的作用研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(5): 694-698.
- [9] 高增杰, 杨扉扉, 李丽莉, 等. 抗骨质疏松症中药的作用机制研究进展 [J]. *世界中医药*, 2025, 20(5): 848-855.
- [10] 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.
- [11] Fan W, Kati T, Vappu N, *et al.* Mesenchymal cell-derived juxtacrine Wnt1 signaling regulates osteoblast activity and osteoclast differentiation [J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34(6): 1129-1142.
- [12] Wang C, Zhu M, Yang D, *et al.* MiR-29a-3p inhibits proliferation and osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells via targeting FOXO3 and repressing Wnt/ β -catenin signaling in steroid-associated osteonecrosis [J]. *Int J Stem Cells*, 2022, 15(3): 324-333.
- [13] 段波, 陈丽川, 马志毅, 等. 梓醇对 H_2O_2 诱导成骨细胞损伤的影响及机制 [J]. *中国药房*, 2024, 35(10): 1220-1225.
- [14] 余鹏, 孟东方, 李慧英, 等. 松脂醇二葡萄糖苷激活 Wnt/ β -catenin 信号通路保护成骨细胞 [J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(2): 339-346.
- [15] 张卓, 刘鹏, 买若鹏, 等. 小白菊内酯对地塞米松诱导的成骨细胞增殖和分化的影响 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29(9): 1305-1309.
- [16] Li X H, Chen F L, Shen H L. Salidroside promoted osteogenic differentiation of adipose-derived stromal cells through Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 456-456.
- [17] 戴赓, 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.
- [18] 赵容山, 梁伟坚, 邓炜聪, 等. 姜黄素通过抗氧化应激保护成骨细胞功能的作用机制研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2022, 34(8): 1311-1318.

- [19] 马忠平, 杨云, 张志峰, 等. 芝麻素通过 Wnt/ β -catenin 通路调控大鼠骨髓间充质干细胞成骨细胞分化预防骨质疏松的作用研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(1): 50-54.
- [20] Wu F, Ge C, Pan H, *et al.* Discoidin domain receptor 2 is an important modulator of BMP signaling during heterotopic bone formation [J]. *Bone Res*, 2025, 13(1): 121-138.
- [21] Lian C, Wu Z, Gao B, *et al.* Melatonin reversed tumor necrosis factor- α -inhibited osteogenesis of human mesenchymal stem cells by stabilizing SMAD1 protein [J]. *J Pineal Res*, 2016, 61(3): 317-27.
- [22] Sun X, Xie Z, Ma Y, *et al.* TGF- β inhibits osteogenesis by upregulating the expression of ubiquitin ligase SMURF1 via MAPK-ERK signaling. [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(1): 596-606.
- [23] 陈桂锋, 尚奇, 李娟敏, 等. 黄芩素通过 BMP-2/Smad 通路促进 MC3T3-E1 成骨作用的实验研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(10): 1442-1447.
- [24] 张有为, 黄晨, 黄廷锐, 等. 异补骨脂素介导 BMP2/Runx2/Osx 信号通路促进成骨细胞增殖和分化的研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2023, 25(8): 2677-2683.
- [25] Fang T, Wu Q, Mu S, *et al.* Shikonin stimulates MC3T3-E1 cell proliferation and differentiation via the BMP-2/Smad5 signal transduction pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(2): 1269-1274.
- [26] 金晓丽, 许嘉, 陈煊威, 等. 冬凌草甲素逆转硫代乙酰胺对破骨和成骨细胞分化的机制研究 [J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(11): 1892-1900.
- [27] Hwan J O, Fatih K, Im J L, *et al.* *Ligustrum japonicum* Thunb. fruits exert antiosteoporotic properties in bone marrow-derived mesenchymal stromal cells via regulation of adipocyte and osteoblast differentiation [J]. *Stem Cells Int*, 2021, 2021: 8851884.
- [28] Zhang X, Li H, Lin C, *et al.* Synergetic topography and chemistry cues guiding osteogenic differentiation in bone marrow stromal cells through ERK1/2 and p38 MAPK signaling pathway [J]. *Biomater Sci*, 2018, 6(2): 418-430.
- [29] Liu Y, Wang X, Chang H, *et al.* Mongolian medicine echinops prevented postmenopausal osteoporosis and induced ER/AKT/ERK pathway in BMSCs [J]. *Biosci Trends*, 2018, 12(3): 275-281.
- [30] Zhao P, Xiao L, Peng J, *et al.* Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells improve osteoporosis through promoting osteoblast proliferation via MAPK pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(12): 3962-3970.
- [31] 赵强, 王字兴, 何江涛. β -蜕皮甾酮对高糖诱导的大鼠成骨细胞增殖、分化和凋亡的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(4): 443-446.
- [32] 吴晶晶, 林海雄, 孙伟鹏, 等. 柚皮苷调控成骨细胞成骨分化的机制 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(11): 1722-1727.
- [33] 郑文静, 陈智华, 史冬雪, 等. 葛根素激活 ERK1/2 信号通路促进成骨细胞增殖 [J]. 中国兽医学报, 2021, 41(12): 2426-2430.
- [34] 张加豪, 李嘉程, 温明韬, 等. 黄芪甲苷可缓解 MC3T3-E1 细胞氧化应激损伤并促进成骨 [J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(17): 3529-3536.
- [35] 朱陈元, 徐玲, 于卫强. 小檗碱通过 JNK 信号通路调控大鼠脂肪干细胞成骨向分化 [J]. 上海口腔医学, 2021, 30(3): 258-262.
- [36] Huang D, Wang Y, Tang J, *et al.* Molecular mechanisms of suppressor of fused in regulating the hedgehog signalling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 6077-6086.
- [37] Huang C, Tang M, Yehling E, *et al.* Overexpressing sonic hedgehog peptide restores periosteal bone formation in a murine bone allograft transplantation model [J]. *Mol Ther*, 2014, 22(2): 430-439.
- [38] Shinsuke O. Hedgehog signaling in skeletal development: Roles of indian hedgehog and the mode of its action [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6665-6665.
- [39] 陈祥和, 李世昌, 严伟良, 等. Hedgehog 信号通路对成骨细胞分化和骨形成的影响及不同方式运动的调控 [J]. 北京体育大学学报, 2015, 38(11): 59-64.
- [40] Gao L, Li S, Li Y. Exendin-4 promotes the osteogenic differentiation of osteoblasts via the Hedgehog/Gli1 signaling pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(1): 315-324.
- [41] Cai J Q, Huang Y Z, Chen X H, *et al.* Sonic hedgehog enhances the proliferation and osteogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. *Cell Biol Int*, 2012, 36(4): 349-355.
- [42] 辛红美, 许洁, 汪长东. 淫羊藿苷促进 MC3T3-E1 成骨分化通过 Hedgehog 信号通路 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(5): 616-620.
- [43] 蔡丹宇, 王攀峰, 周文彬. 香叶木素调控 Hedgehog 信号通路对骨质疏松性骨缺损的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(2): 192-197.
- [44] 赖满香, 廖利平, 林基伟, 等. 梓醇调控 Hedgehog 信号通路促进 BMSCs 向成骨分化的实验研究 [J]. 免疫学杂志, 2019, 35(11): 921-926.
- [45] 韩宇, 郭晏华, 于艳. 补骨脂素介导 Hedgehog 信号通路促进骨髓 MSC 成骨分化作用研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(6): 1133-1137.

- [46] Yang M, Liu H, Wang Y, *et al.* Hypoxia reduces the osteogenic differentiation of peripheral blood mesenchymal stem cells by upregulating Notch-1 expression [J]. *Connect Tissue Res*, 2019, 60(6): 583-596.
- [47] Zanotti S, Canalis E. Notch signaling and the skeleton [J]. *Endocr Rev*, 2016, 37(3): 223-53.
- [48] 周灵通, 黄凯, 宋敏, 等. Notch 信号通路在骨重建过程中的双向调节作用 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(7): 1015-1020.
- [49] Ji Y, Ke Y, Gao S. Intermittent activation of notch signaling promotes bone formation [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(6): 2933-2944.
- [50] 周亚妮, 张晓文, 王丹. 淫羊藿苷抑制 Notch 信号通路促进骨髓间充质干细胞分化研究 [J]. 商洛学院学报, 2024, 38(4): 70-75.
- [51] 任锟, 吉鸿涛, 韩磊, 等. 水蛭素上调 VEGF/Notch1 信号通路促进人骨髓间充质干细胞成骨分化 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(8): 1154-1158.
- [52] 黄翔宇, 林立垚, 郝敏, 等. 骨碎补总黄酮基于 Notch 信号通路改善骨质疏松的作用及机制 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(19): 4361-4363.
- [53] Sun X, Li X, Qi H, *et al.* MiR-21 nanocapsules promote early bone repair of osteoporotic fractures by stimulating the osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *J Orthop Translat*, 2020, 24: 76-87.
- [54] 肖晶晶. 黄芪皂苷调控 miR-21 抑制 Notch 信号通路对骨质疏松大鼠 BMSCs 成骨分化的影响 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2024.

【责任编辑 解学星】