DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.04.015

淫羊藿苷调节 BMSCs 治疗骨质疏松症的机制研究进展

刘泽霖[1,2],李冀[1],王托资[2],任天琦[2]
(1.黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040;2.黑龙江中医药大学附属第二医院,黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要:骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是一种以骨量减少和骨组织微结构退化为特征的全身性骨病,随着人口老龄化加剧,其发病率不断上升。目前的治疗手段存在局限性,寻找更安全有效的治疗策略成为研究热点。骨髓间充质干细胞(Bone marrow mesenchymal stem cells,BMSCs)在骨质疏松症的发病机制中扮演着重要角色,其功能异常与骨质疏松症的发生密切相关。淫羊藿苷(Icariin,ICA)作为一种常用的补肾壮骨中药,具有调控 BMSCs 的潜力。综述了 ICA 调控 BMSCs 治疗骨质疏松症的机制,ICA 能够通过多种途径促进 BMSCs 向成骨细胞分化,抑制其向脂肪细胞分化,并改善其迁移和归巢能力,从而促进骨形成并抑制骨吸收。ICA 的作用机制涉及多种信号通路,包括 Wnt/β-catenin、BMP-2/RunX2/OSX、PPARγ 等,通过调节这些信号通路,ICA 能够影响 BMSCs 的基因表达,进而影响骨代谢平衡。此外,ICA 还具有促进成骨细胞增殖、抑制破骨细胞功能和抗炎等作用,共同发挥抗骨质疏松的作用,有望成为治疗 OP 的新选择。

关键词:骨质疏松症;淫羊藿苷;骨髓间充质干细胞;成骨分化;破骨细胞
中图分类号:R285.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)04-0066-06

Research Progress on Mechanism of Icariin Regulating BMSCs for Treating Osteoporosis

LIU Zelin[1,2], LI Ji[1], WANG Tuozi[2], REN Tianqi[2]
(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang, China;
2. The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang, China)

Abstract: Osteoporosis (OP) is a kind of systemic bone disease characterized by decreased bone mass and degeneration of bone microstructure, and its incidence is increasing with the increase of population aging. Because of the limitations of the current treatment methods, the search for safer and more effective treatment strategies has become a research hotspot. Bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) play an important role in the pathogenesis of osteoporosis, and their abnormal function is closely related to the occurrence of osteoporosis. Icariin (ICA), as a commonly used Chinese medicine for tonifying kidney and strengthening bone, has the potential to regulate BMSCs. In this review, ICA regulates the mechanism of BMSCs in the treatment of osteoporosis. ICA can promote the differentiation of BMSCs into osteoblasts, inhibit their differentiation into adipocytes, and improve their migration and homing ability through various ways, thus promoting bone formation and inhibiting bone resorption. The mechanism of ICA involves a variety of signaling pathways, including Wnt/β-catenin, BMP-2/RunX2/OSX, PPARγ, etc. By regulating these signaling pathways, ICA can affect the gene expressions of BMSCs, and thus affect bone metabolic balance. In addition, ICA also has the effects of promoting osteoblast proliferation, inhibiting osteoclast function and anti-inflammation, which together exert the effect of anti-osteoporosis, and is expected to become a new choice for treating OP.

Keywords: osteoporosis; icariin; bone marrow mesenchymal stem cells; osteogenic differentiation; osteoclast

骨质疏松症(Osteoporosis,OP),一种以骨量减少、骨组织微结构退化为特征的全身性骨病,正逐渐演变为全球性的公共卫生问题[1-2]。随着人口老龄化的加剧,OP 的发病率不断上升,给患者及其家庭带来了沉重的经济和心理负担[3-4]。在中国,随着社会老龄化的加速,OP 的患病人数预计将持续增长,这不仅影响患者生活质量,也对医疗保健系统提出了更高的要求[5-6]。尽管目前对 OP 的发病机制尚未完全阐明,但已知其涉及遗传、内分泌、营养、生活方式等多种因素[1-2,7]。在治疗方面,传统的抗骨质疏松药物包括钙剂和维生素 D 的补充、抗吸收药物以及促进骨形成药物的使用[1-2,5-6]。尽管现有治疗手段如双膦酸盐类药物和雌激素替代疗法在一定程度上能

基金项目:国家自然科学基金项目(8237153419);黑龙江省中医药科研项目(ZHY2025-007)
作者简介:刘泽霖(1986-),男,黑龙江林口人,主治医师,博士在读,研究方向:中医治疗骨病及骨关节疾病。
通讯作者:李冀(1960-),男,河北昌黎人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:方剂配伍规律。E-mail:liuzelin20201007@163.com。

够减缓骨丢失,但其长期使用带来的不良反应(如非典型股骨骨折和乳腺癌)风险会增加[1-2]。因此,寻找更为安全有效的治疗手段成为研究的热点。

骨髓间充质干细胞(Bone marrow mesenchymal stem cells,BMSCs)的功能异常在OP的发病机制中扮演着重要角色[8-12]。BMSCs的成骨分化能力下降,成脂分化能力增强,迁移和归巢能力受损以及衰老和凋亡增加,均与OP的发展密切相关[9-13]。中医学认为"肾主骨生髓",OP与肾虚密切相关,治疗应注重整体调理和辨证施治,通过补益肝肾、强壮筋骨等方法,中医药在OP的治疗中展现出独特的优势[14-16]。

淫羊藿,作为一味常用的补肾壮骨中药,其主要活性成分——淫羊藿苷(Icariin,ICA),近年来成为了研究的焦点[17]。ICA已被证实具有调控BMSCs、促进成骨细胞分化、抑制破骨细胞功能等多重药理作用,其作用机制涉及Wnt/β-catenin、BMP-2/RunX2/OSX等信号通路的激活,以及对PPARγ等成脂分化相关因子的抑制[18-20]。此外,ICA还具有免疫调节和抗炎作用,能够减轻骨组织的炎症反应,保护骨质免受破坏[21-22]。ICA为OP的治疗提供了新的选择和希望,然而其抗骨质疏松机制尚未完全阐明。

本研究旨在综述ICA调控BMSCs治疗OP的机制研究进展,重点关注BMSCs在OP发病及治疗中的潜在作用,并探讨ICA的药理特性及其对BMSCs功能的影响,以期为进一步开发基于ICA的骨质疏松治疗策略提供理论基础。

1 ICA的药理特性概述

ICA属于黄酮类化合物,其化学结构和生物活性特性赋予了它独特的药理作用,包括但不限于促进骨形成、抑制骨吸收、调节免疫系统以及展现一定的抗肿瘤活性。ICA能够通过调节骨细胞的生物学行为,维持骨代谢与骨稳态平衡,发挥其抗骨质疏松的效应[17,23]。研究表明,ICA能够促进成骨细胞的分化与增殖,增强碱性磷酸酶活性,这是一种成骨细胞成熟的标志,进而加速骨基质的矿化过程[24-28]。同时,它还能抑制破骨细胞的成熟与功能,减少骨吸收,维持骨代谢平衡[29-32]。这种促进骨形成又能抑制骨吸收的双重调节机制对于减缓或逆转骨质疏松进程至关重要[17,33-36]。在细胞水平上,ICA显示出调节细胞凋亡和自噬的能力[22,37-38]。针对骨质疏松模型动物的研究发现,ICA可以下调促凋亡蛋白(如Bax和Caspase-3)的表达,同时上调抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,这表明其可以通过抑制骨细胞凋亡来保护骨质[39-42]。此外,ICA还能激活自噬通路,帮助清除受损细胞器,维护骨细胞内环境稳定,促进骨健康[17,26,43]。ICA的作用机制还涉及对多种信号传导通路的调节,包括Wnt/β-catenin[44]、MAPK[45]、PI3K/Akt[38,46]、ERα/RANK[32]等关键通路,这些通路在骨代谢平衡中起核心作用,ICA通过激活或抑制特定的信号分子,如促进Wnt/β-catenin信号通路的活化,增强成骨细胞分化,同时抑制破骨细胞形成,从而达到改善骨质疏松的效果[17,23,29]。ICA还展现出一定的免疫调节和抗炎特性[21,47-48]。OP的发展与慢性炎症状态紧密相关,ICA通过抑制NF-κB等炎症介质的激活,减少炎症因子的产生,减轻骨组织的炎症反应,进一步保护骨质免受破坏[47-48]。在促进骨折愈合的研究中,ICA被发现能促进血管生成,改善骨再生微环境[49-51]。ICA可激活Wnt1/β-catenin信号通路,能刺激血管内皮生长因子的表达,促进新血管形成,增加骨折部位的血液供应,加速骨修复过程[52-54]。

2 BMSCs与OP

BMSCs是一类具有自我更新能力和多向分化潜能的干细胞,它们在骨骼系统的发育、生长和修复过程中发挥着关键作用[55-56]。BMSCs能够分化为成骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞等多种细胞类型,因此对于维持骨骼健康和功能至关重要[11,57-58]。OP的发生与多种因素有关,包括遗传、内分泌、营养和生活方式等,研究发现BMSCs的功能异常在OP的发病机制中扮演着重要角色[12,59-60]。

2.1 BMSCs的成骨分化能力下降 在OP患者中,BMSCs的成骨分化能力往往受到抑制[11,55,59]。BMSCs不能有效地分化为成骨细胞,从而导致新骨形成减少[12,56,58]。BMSCs成骨分化能力的下降可能与多种因素有关,如氧化应激、炎症反应和细胞衰老等,这些因素可能通过影响BMSCs内的信号转导通路,如Wnt/β-catenin通路[57]、BMP通路和Notch通路等,来干扰其成骨分化过程[55-56,58-59]。

2.2 BMSCs的成脂分化增强 与成骨分化能力下降相反,OP患者的BMSCs往往表现出脂肪分化能力的增强,BMSCs更倾向于分化为脂肪细胞,而不是成骨细胞[9-10,13]。这种脂肪分化增强可能导致骨髓内脂肪组织增多,从而占据原本用于成骨的空间,进一步加剧OP的病情[9,13]。脂肪分化增强的机制可能与PPARγ等脂肪分化相关因子的表达上调有关[10]。

2.3 BMSCs的迁移和归巢能力受损 BMSCs在骨骼损伤后的修复过程中需要迁移到受损部位并参与组织重建,然而,在OP患者中BMSCs的迁移和归巢能力可能受到损害[61-63]。这可能与BMSCs表面的黏附分子表达下调、细胞骨架结构改变以及趋化因子受体表达异常等因素有关[62-63]。迁移和归巢能力的受损可能导致BMSCs不能及时到达受损部位,从而影响骨骼修复和再生[61,63]。

2.4 BMSCs的衰老和凋亡增加 随着年龄的增长,BMSCs的数量和功能逐渐下降,这是OP发生的一个重要因素。在OP患者中,BMSCs的衰老和凋亡可能更加明显[64-67]。衰老的BMSCs表现出增殖能力下降、分化潜能减弱以及分泌功能受损等特点,此外,衰老的BMSCs还可能通过分泌多种炎症因子和衰老相关分泌表型,对周围的细胞和组织产生负面影响,进一步加剧OP的病情[8,66-68]。

综上,BMSCs在OP的发病机制中发挥着重要作用,通过促进BMSCs的成骨分化、抑制其脂肪分化、改善其迁移和归巢能力以及延缓其衰老和凋亡等途径,有望为OP的治疗带来新的突破。

3 ICA调控BMSCs治疗OP的机制

ICA作为淫羊藿的主要活性成分,已被证实具有调控BMSCs抗骨质疏松的潜力,其作用机制主要涉及以下几个方面。ICA能够通过多种信号通路促进BMSCs向成骨细胞分化。

ICA 可以促进 BMSCs 的增殖，从而增加骨量。李烨等[69-70]研究发现，ICA 能够促进 BMSCs 的增殖和分化，提高骨密度，改善骨质量。梁广胜等[71]研究发现，淫羊藿总黄酮可以通过 BMP-2/RunX2/OSX 信号通路促进 BMSCs 定向成骨分化的进程。ICA 可以调节 BMSCs 中与成骨和破骨相关的基因表达，从而影响骨代谢。黄俊明等[20]研究发现，ICA 可以通过调节 Wnt/β-catenin 信号通路中相关基因的表达，促进 BMSCs 的成骨分化、抑制成脂分化。刘海全等[72]、秦佳佳等[73]研究表明，ICA 能够抑制 PPARγ 的表达，从而抑制 BMSCs 向脂肪细胞分化。此外，研究发现 Hippo 信号通路和 Ajuba 也与 BMSCs 的成脂分化相关，ICA 可能通过抑制这些通路来发挥其抗骨质疏松作用[74-75]。ICA 能够调节骨代谢，促进骨形成并抑制骨吸收。金垚等[76-77]通过生物信息学分析和实验研究发现，ICA 能够通过 ICA-miR-335-5p 轴促进大鼠成骨分化，缓解 OP。此外，刘佩等[78]研究也指出，ICA 能够通过调节 PTEN 激活成骨基因表达，促进 BMSCs 成骨分化，缓解大鼠 OP。随着年龄增长，BMSCs 的功能会逐渐衰退，导致骨折愈合能力下降，ICA 能够延缓 BMSCs 的衰老，从而提高骨折愈合速度，徐家宁等[79]通过实验研究发现，ICA 能够促进衰老 BMSCs 的增殖和成骨，并可能通过雌激素受体介导的通路发挥作用。除了上述机制外，ICA 还可能通过其他信号通路发挥其抗骨质疏松作用，朱元超等[80]发现 ICA 能够通过 SIRT1-Wnt/β-catenin 信号通路促进大鼠 BMSCs 的增殖和成骨分化，从而修复骨质疏松大鼠的骨缺损。李少荣[81]研究也指出，ICA 能够通过 Wnt/β-catenin 信号通路促进 BMSCs 的成骨分化，并联合 3D 打印支架修复大节段骨缺损。ICA 尚可以促进 BMSCs 的血管生成，从而增加骨组织的血液供应，提高骨代谢能力，吴玉琼等[82-83]研究发现，ICA 可以促进 BMSCs 的血管生成，从而提高骨密度，改善骨质量。

综上，ICA 调控 BMSCs 治疗 OP 的机制是多方面的，包括促进 BMSCs 增殖、抑制 BMSCs 成脂分化、促进 BMSCs 成骨分化、调节 BMSCs 的基因表达和促进 BMSCs 的血管生成等，这些机制相互作用，共同促进骨形成，抑制骨吸收，从而达到治疗 OP 的目的。

4 ICA 调控其他途径抗 OP

4.1 ICA 调控成骨细胞 ICA 能够显著促进成骨细胞的增殖[84-85]。陈绎志等[35]研究表明，ICA 通过增加成骨细胞的数量和活性，提高骨形成，从而对兔成骨细胞具有明确的治疗效果。此外，梅杰等[86]通过磷酸化蛋白组学技术分析发现，ICA 通过非核效应促进成骨细胞增殖和分化，与 MAPK、蛋白质泛素化、mTOR、PI3K/Akt 等信号通路相关。ICA 同样在成骨细胞的分化过程中起到关键作用[41,85]。乔鲁卉等[24]研究发现，ICA 能够促进小鼠前成骨细胞的分化，增强碱性磷酸酶活性和骨保护蛋白、Runt 相关转录因子 2 mRNA 的表达水平。杨冰璇等[28]研究则指出，ICA 可能通过抑制核因子 κB 信号通路和增强自噬来促进 MC3T3-E1 细胞成骨分化。在成骨细胞的矿化过程中，ICA 也显示出积极作用。付殷等[25]实验结果表明，ICA 能够逆转由 FPN1 过表达导致的成骨细胞矿化能力降低和活性氧含量升高的状况。姜涛等[17]研究进一步证实，ICA 通过提高自噬促进成骨细胞分化，防治骨质疏松。ICA 还具有抑制成骨细胞凋亡的作用。刘迎节等[39]研究显示，ICA 可以在一定程度上抑制过载损伤后成骨细胞的凋亡，维持细胞骨架稳定。此外，黄孝闻等[87]研究表明 ICA 对成骨细胞的保护作用还体现在其对细胞骨架 F-actin 损伤的保护上。

4.2 ICA 调控破骨细胞 ICA 通过调控破骨细胞信号通路、影响基因表达、直接抑制骨吸收功能等多重机制，展现出治疗 OP 的潜力。ICA 能够通过核因子 κB 受体激活因子/核因子 κB 受体激活因子配体/骨保护素[(Receptor activator of nuclear κB，RANK)/(Receptor activator of nuclear κB ligand，RANKL)/(Osteoprotegerin，OPG)]信号通路调控破骨细胞的分化和功能。王宥涵等[29]研究进展综述指出，ICA 具有调控破骨细胞分化的多个阶段的生物学作用。沈燚等[31]蛋白质组学研究显示，ICA 通过影响成骨细胞和破骨细胞的蛋白表达，参与调控骨代谢。此外，ICA 对雌激素受体 α(Estrogen receptor alpha，ERα)/RANK 通路具有调节作用，在李伟娟等[32]研究中得到了体现。ICA 通过上调 ERα mRNA 表达，下调 RANK mRNA 表达，从而抑制破骨细胞的分化和骨吸收活性。吕明波等[88]实验结果也支持了 ICA 通过下调 MMP-9 基因表达抑制破骨细胞分化形成及骨吸收的观点。ICA 还直接抑制破骨细胞的骨吸收功能。崔京福等[89]研究表明，ICA 能够抑制钛颗粒诱导的破骨细胞活化。马小妮等[90]研究也指出，ICA 通过提高 OPG 及 OPG/RANKL 基因和蛋白水平的表达量来抑制破骨细胞骨吸收。ICA 对破骨细胞分化及骨吸收功能的抑制作用还体现在其对 β-肌动蛋白、TRAP、RANK mRNA 表达的影响上。刘兴炎等[91]研究显示，ICA 能够下调 β-肌动蛋白、RANK mRNA 的表达，而对 TRAP mRNA 的表达无明显影响。张大威[92]和黄健等[93]研究进一步证实了 ICA 对破骨细胞骨吸收功能的抑制作用，这些发现为 OP 的治疗提供了新的策略和理论基础。

5 结语

ICA 作为中药淫羊藿中的活性成分，在 OP 治疗中的潜在价值已受到广泛关注。本研究综合分析了 ICA 对 BMSCs 的调控作用，及其在成骨细胞和破骨细胞中的功能影响，揭示了 ICA 在促进骨形成、抑制骨吸收和调节骨代谢平衡中的多机制作用。ICA 对 BMSCs 的成骨分化具有显著促进作用，能够通过激活 Wnt/β-catenin、BMP-2/RunX2/OSX 等信号通路，增强 BMSCs 的增殖和成骨相关基因表达[20,69-70]。此外，ICA 还能抑制 BMSCs 的成脂分化，通过降低 PPARγ 等关键成脂因子的表达，减少骨髓内脂肪组织的形成[72-75]。在基因表达层面，ICA 通过调节与成骨和破骨相关的基因，如 Wnt/β-catenin 信号通路中的关键基因，影响 BMSCs 的成骨分化和成脂分化[20,76-77]。ICA 对成骨细胞的直接作用表现在其促进增殖、增强分化能力以及提高矿化能力上[84-87]。ICA 能够通过非核效应途径，激活 MAPK、mTOR、PI3K/Akt 等信号通路，促进成骨细胞的增殖和分化[86]。同时，ICA 对破骨细胞的骨吸收功能具有抑制作用，通过调控 RANK/RANKL/OPG 信号通路，降

低破骨细胞的活性和骨吸收能力[88,90-93]。此外,ICA的免疫调节和抗炎特性为其在OP治疗中提供了新的视角[47-48]。ICA能够抑制炎症介质的激活,减少炎症因子的产生,从而减轻骨组织的炎症反应,保护骨质免受破坏。

综上所述,ICA在OP治疗中的作用机制复杂而多样,涉及促进BMSCs成骨分化、抑制破骨细胞活性、调节细胞信号通路以及抗炎抗氧化等多个层面。这些研究进展不仅深化了对OP病理生理的理解,也为开发新型的、基于ICA的骨质疏松治疗策略提供了坚实的理论基础和实验依据。未来,进一步揭示ICA的作用细节,以及优化其递送方式和应用策略,将是推动中医药现代化,提升骨质疏松治疗效果的关键方向。

参考文献

[1] KUSWANTO W, BAKER M C. Repurposing drugs for the treatment of osteoarthritis[J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2024, 32(8): 886-895.

[2] ALI M, KIM Y S. A comprehensive review and advanced biomolecule-based therapies for osteoporosis[J]. Journal of Advanced Research, 2024, 71: 337-354.

[3] PIVONKA P, CALVO-GALLEGO J L, SCHMIDT S, et al. Advances in mechanobiological pharmacokinetic-pharmacodynamic models of osteoporosis treatment-Pathways to optimise and exploit existing therapies[J]. Bone, 2024, 2024: 117140.

[4] BUTTGEREIT F, PALMOWSKI A, BOND M, et al. Osteoporosis and fracture risk are multifactorial in patients with inflammatory rheumatic diseases[J]. Nature Reviews, Rheumatology, 2024, 20(7): 417-431.

[5] 邱晓萍,刘铠婕,林宇慧,等. 骨质疏松症的流行病学、管理与防治研究进展[J]. 山东医药,2023,63(21):107-111.

[6] 原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2022,15(6):573-611.

[7] WANG X C, ZHANG C, ZHAO G, et al. Obesity and lipid metabolism in the development of osteoporosis[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2024, 54(1): 45-51.

[8] ABDUL Q, LIANG S J, WU Z X, et al. Senile osteoporosis: the involvement of differentiation and senescence of bone marrow stromal cells[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(1): 349.

[9] LIU J J, AN J Y, JIANG N, et al. Codonopsis pilosula polysaccharides promote osteogenic differentiation and inhibit lipogenic differentiation of rat bone marrow stem cells by activating β-catenin[J]. Chemico-Biological Interactions, 2023, 385: 110721.

[10] FENG K, YANG M Y, LOU X Y, et al. Multi-omics analysis of bone marrow mesenchymal stem cell differentiation differences in osteoporosis[J]. Genomics, 2023, 115(5): 110668.

[11] YANG Y H, SUN Y, MAO W W, et al. Oxidative stress induces downregulation of TP53INP2 and suppresses osteogenic differentiation of BMSCs during osteoporosis through the autophagy degradation pathway[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2021, 166: 226-237.

[12] HUAN J, XIAOXIA S, BO G, et al. Epigenetic inhibition of Wnt pathway suppresses osteogenic differentiation of BMSCs during osteoporosis[J]. Cell Death & Disease, 2018, 9(2): 176.

[13] LI J Y, CHEN Y S, ZHA D S, et al. Mg-ZIF nanozyme regulates the switch between osteogenic and lipogenic differentiation in BMSCs via lipid metabolism[J]. Lipids in Health and Disease, 2024, 23(1): 88.

[14] 蒋国鹏,李晶,马小愉,等. 单味中药提取物及有效成分对骨髓间充质干细胞增殖和分化的研究进展[J]. 辽宁中医杂志,2023,50(6):247-250.

[15] 李志文,刘元禄,杨永菊,等. 补肾阳中药有效成分治疗骨质疏松症作用机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2023,25(10):135-141.

[16] 曹天媛,倪志明,刘新宇,等. 中医药调控BMSCs成骨分化防治骨质疏松症的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2023,29(11):1669-1674.

[17] 姜涛,凌翠敏,陈庆真,等. 淫羊藿苷通过提高自噬促进成骨细胞分化防治骨质疏松[J]. 中国组织工程研究,2021,25(17):2643-2649.

[18] 訾慧,郑洪新,蒋宁,等. 淫羊藿素通过BMP/Runx2/Osx信号通路促进大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化研究[J]. 中华中医药学刊,2020,38(7):212-215,270.

[19] 王大伟. 基于Wnt3a/β-catenin信号通路探究补肾益气活血方对绝经后骨质疏松症疗效机制研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2019.

[20] 黄俊明. 淫羊藿苷经Wnt/β-catenin信号通路调控骨髓间充质干细胞的成骨—成脂双向分化[D]. 武汉:华中科技大学,2017.

[21] 韩月,王雨菲,刘婉晴,等. 淫羊藿苷在炎症环境下对MC3T3-E1细胞增殖分化的影响[J]. 中国组织工程研究,2024,28(23):3709-3714.

[22] 颜荣耀,曾志远,王浩,等. 淫羊藿苷对白细胞介素-1β刺激的软骨细胞增殖、自噬和炎症反应的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(22):3301-3305.

[23] 薛春阳,王秀会. 淫羊藿苷调节酸性微环境减轻绝经后老年骨质疏松性疼痛[J]. 中国组织工程研究,2024,28(28):4461-4468.

[24] 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.

[25] 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.

[26] 何丽君,黄巧文,马黄璜,等. 淫羊藿苷通过自噬与凋亡途径保护去卵巢大鼠骨质疏松的机制探究[J]. 中药新药与临床药理,2023,34(2):149-155.

[27] 朱晔,温黎明,李任,等. 不同浓度锶与淫羊藿苷联合应用对MC3T3-E1细胞增殖及骨向分化的影响[J]. 安徽医科大学学报,2021,56(5):828-831.

[28] 杨冰璇,姜涛,贾敏,等. 淫羊藿苷增强自噬促进小鼠前成骨细胞的分化[J]. 中国组织工程研究,2022,26(1):64-69.

[29] 王宥涵,孔令擘,贺宝荣. 淫羊藿苷调控破骨细胞分化治疗骨质疏松症的机制研究进展[J]. 中华创伤杂志,2020,36(4):377-382.

[30] 冯萌,党院霞,刘芬,等. 基于分子对接探究知母皂苷BⅡ对破骨细胞分化过程中的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(19):146-152.
[31] 沈燚,祝峥,张奇,等. 淫羊藿苷对UMR-106成骨细胞和RAW264.7细胞诱导的破骨细胞蛋白质组学的影响[J]. 中国药学杂志,2019,54(4):268-273.
[32] 李伟娟,谢保平,石丽颖,等. 从ERα/RANK通路探讨淫羊藿苷抑制破骨细胞分化作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(7):121-126.
[33] 杨世超,宋慕格,李幸,等. 淫羊藿苷修复骨缺损及其作用机制研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2024,30(5):720-724,744.
[34] 陈浩,杜斌,刘锌,等. 淫羊藿治疗糖皮质激素相关型股骨头坏死研究进展[J]. 中国中西医结合杂志,2021,41(11):1401-1408.
[35] 陈绎志,董忠,杨俊,等. 淫羊藿苷对兔成骨细胞的调控[J]. 中国老年学杂志,2023,43(8):1937-1939.
[36] 黄云芬,赵林超,吴松南,等. 基于化学指纹-细胞代谢组学相关性分析淫羊藿及巫山淫羊藿促成骨分化的药效物质基础[J]. 中国实验方剂学杂志,2024,30(17):155-163.
[37] 李明霞,杨谦,乔海霞,等. 淫羊藿苷调控mTOR/Akt/CREB通路对高糖诱导的足细胞自噬及凋亡的影响[J]. 医药导报,2024,43(1):19-25.
[38] 吕娟,张云霞,白俊嫫,等. 基于PTEN/PI3K/Akt/mTOR信号通路探讨淫羊藿苷联合地塞米松对阿霉素诱导足细胞损伤的保护作用及机制[J]. 中药新药与临床药理,2023,34(6):739-746.
[39] 刘迎节,侍才洪,陈凡平,等. 淫羊藿苷对过载损伤后成骨细胞凋亡和骨架的影响[J]. 医用生物力学,2017,32(4):325-330.
[40] XINGZHI J,TING D,KUN C,et al. Icariin protects against iron overload-induced bone loss via suppressing oxidative stress[J]. Journal of Cellular Physiology,2019,234(7):10123-10137.
[41] MA H P,MA X N,GE B F,et al. Icariin attenuates hypoxia-induced oxidative stress and apoptosis in osteoblasts and preserves their osteogenic differentiation potential in vitro[J]. Cell Proliferation,2014,47(6):527-539.
[42] FENG R J,FENG L,YUAN Z N,et al. Icariin protects against glucocorticoid-induced osteoporosis in vitro and prevents glucocorticoid-induced osteocyte apoptosis in vivo[J]. Cell Biochemistry and Biophysics,2013,67(1):189-197.
[43] 张庆宇,高福强,程立明,等. 淫羊藿苷对骨微血管内皮细胞自噬及外泌体产生的影响[J]. 中国修复重建外科杂志,2019,33(5):568-577.
[44] 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/β-catenin signaling pathway[J]. Phytomedicine,2021,85:153485.
[45] DENG S,ZENG Y Q,XIANG J J,et al. Icariin protects bone marrow mesenchymal stem cells in aplastic anemia by targeting MAPK pathway[J]. Molecular Biology Reports,2022,49(9):8317-8324.
[46] 岳峥嵘,张悦,汤建成,等. 淫羊藿苷经PI3K/Akt/mTOR通路调控激素对骨微血内皮细胞自噬的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2024,30(15):73-80.
[47] GAO L F,ZHANG S Q. Antiosteoporosis effects, pharmacokinetics, and drug delivery systems of icaritin: advances and prospects[J]. Pharmaceuticals,2022,15(4):397.
[48] ZHANG X,HAN N,LI G,et al. Local icariin application enhanced periodontal tissue regeneration and relieved local inflammation in a minipig model of periodontitis[J]. International Journal of Oral Science,2018,10(2):1-6.
[49] XIANG S Y,ZHAO L L,TANG C,et al. Icariin inhibits osteoblast ferroptosis via Nrf2/HO-1 signaling and enhances healing of osteoporotic fractures[J]. European Journal of Pharmacology,2024,965:176244.
[50] 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]. Pharmaceutical biology,2021,59(1):1245-1255.
[51] LIU G Y,CAO G L,TIAN F M,et al. Parathyroid hormone (1-34) promotes fracture healing in ovariectomized rats with type 2 diabetes mellitus[J]. Osteoporosis International,2017,28(10):3043-3053.
[52] XU C H,ZHANG C,HAN J,et al. Icariin accelerates fracture healing: activation of the Wnt1/β-catenin osteogenic signaling pathway[J]. Current Pharmaceutical Biotechnology,2020,21(15):1645-1653.
[53] SUN X D,WEI J,LYU J Y,et al. Bone-targeting drug delivery system of biomineral-binding liposomes loaded with icariin enhances the treatment for osteoporosis[J]. Journal of Nanobiotechnology,2019,17(1):10.
[54] KAAH G,MÜKERREM B Y,PERIHAN G,et al. Icariin promotes early and late stages of fracture healing in rats[J]. Joint Diseases & Related Surgery,2019,30(3):282-288.
[55] YOU Y H,LIU J C,ZHANG L,et al. WTAP-mediated m6A modification modulates bone marrow mesenchymal stem cells differentiation potential and osteoporosis[J]. Cell Death & Disease,2023,14(1):33.
[56] ZHAO Y,RUAN B J,WANG S,et al. RNA-binding protein QKI inhibits osteogenic differentiation via suppressing wnt pathway[J]. Archives of Medical Research,2023,54(5):102853.
[57] WU Z X,ZHU J Y,WEN Y X,et al. Hmga1-overexpressing lentivirus protects against osteoporosis by activating the Wnt/β-catenin pathway in the osteogenic differentiation of BMSCs[J]. FASEB Journal,2023,37(9):e22987.
[58] JINGQIONG X,CHAN L,MEILU L,et al. Serum exosomes from young rats improve the reduced osteogenic differentiation of BMSCs in aged rats with osteoporosis after fatigue loading in vivo[J]. Stem Cell Research & Therapy,2021,12(1):424.
[59] LI T,JIANG H X,LI Y,et al. Estrogen promotes lncRNA H19 expression to regulate osteogenic differentiation of BMSCs and reduce osteoporosis via miR-532-3p/SIRT1 axis[J]. Molecular and Cellular Endocrinology,2021,527(prepublish):111171.
[60] LI J Y,WEI X,SUN Q,et al. MicroRNA-449b-5p promotes the progression of osteoporosis by inhibiting osteogenic differentiation of BMSCs via targeting Satb2[J]. European Review for Medical and

Pharmacological Sciences,2019,23(15):6394 - 6403.
[61] HU Y,LI X Q,ZHANG Q,et al. Exosome - guided bone targeted delivery of Antagomir - 188 as an anabolic therapy for bone loss[J]. Bioactive Materials,2021,6(9):2905 - 2913.
[62] LIU Q,ZHANG X,JIAO Y,et al. In vitro cell behaviors of bone mesenchymal stem cells derived from normal and postmenopausal osteoporotic rats[J]. International Journal of Molecular Medicine,2018,41(2):669 - 678.
[63] REN H H,CHEN S Z,JIN Y A,et al. A traceable and bone - targeted nanoassembly based on defect - related luminescent mesoporous silica for enhanced osteogenic differentiation[J]. Journal of Materials Chemistry B,2017,5(8):1585 - 1593.
[64] KOU Y Y,RONG X,TANG R,et al. Eldecalcitol prevented OVX - induced osteoporosis through inhibiting BMSCs senescence by regulating the SIRT1 - Nrf2 signal[J]. Frontiers in Pharmacology,2023,14:1067085.
[65] LIU F,YUAN Y J,BAI L,et al. LRRc17 controls BMSC senescence via mitophagy and inhibits the therapeutic effect of BMSCs on ovariectomy - induced bone loss[J]. Redox Biology,2021,43:101963.
[66] ZHU C Y,SHEN S W,ZHANG S H,et al. Autophagy in bone remodeling: a regulator of oxidative stress[J]. Frontiers in Endocrinology,2022,13:898634.
[67] LIU B L,GAN X Q,ZHAO Y W,et al. Inhibition of HMGB1 reduced high glucose - induced BMSCs apoptosis via activation of AMPK and regulation of mitochondrial functions[J]. Journal of Physiology and Biochemistry,2021,77(2):1 - 9.
[68] HU S W,WANG S S. The Role of SIRT3 in the Osteoporosis[J]. Frontiers in Endocrinology,2022,13:893678.
[69] 李烨,肖亚平,李晶晶,等. 淫羊藿对骨髓间充质干细胞影响的研究进展[J]. 中国药学杂志,2017,52(24):2137 - 2140.
[70] 李烨,童杰,周衍晶,等. 补肾壮骨中药抗骨质疏松有效成分及其药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志,2015,40(6):1038 - 1043.
[71] 梁广胜,陈伟才,殷嫦嫦,等. 淫羊藿总黄酮对大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化过程 BMP - 2/RunX2/OSX 通路的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2016,36(5):614 - 618.
[72] 刘海全,秦佳佳,吴倩. 淫羊藿对骨质疏松 MSCs 成脂分化 PPARγ mRNA 表达的影响[J]. 中药新药与临床药理,2013,24(4):382 - 385.
[73] 秦佳佳,刘海全,杨海韵. 淫羊藿含药血清对绝经后骨质疏松症大鼠 MSCs 成脂分化干预作用研究[J]. 药物分析杂志,2010,30(6):1096 - 1099.
[74] 刘海全,吴梅剑宗,蒙祖玉. 淫羊藿诱导 ADSCs 成骨分化作用于骨质疏松症防治的研究进展[J]. 医学新知,2023,33(5):381 - 388.
[75] 汪盛玉,陈超,张文财,等. 淫羊藿含药血清对骨质疏松大鼠 BMSCs 的 Sirt1 及 PPARγ mRNA 表达的影响[J]. 中药新药与临床药理,2019,30(3):296 - 300.
[76] 金垚,徐鹏辉,卞泗善,等. 淫羊藿苷调节 PTEN 激活成骨基因表达缓解大鼠骨质疏松症的实验研究[J]. 中医药信息,2023,40(6):38 - 43,53.
[77] 金垚,徐鹏辉,卞泗善,等. 淫羊藿通过 ICA - miR - 335 - 5p 轴缓解骨质疏松症的生物信息学分析及实验研究[J]. 中医药导报,2023,29(2):1 - 7,13.
[78] 刘佩,梁润英. 中医药防治原发性骨质疏松症研究进展[J]. 中医学报,2022,37(10):2122 - 2130.
[79] 徐家宁. 淫羊藿苷延缓骨髓间充质干细胞衰老的机制研究[D]. 上海:中国人民解放军海军军医大学,2023.
[80] 朱元超. 淫羊藿苷/多孔镁合金支架通过 SIRT1 - Wnt/β - catenin 信号通路修复骨质疏松大鼠骨缺损的实验研究[D]. 遵义:遵义医科大学,2023.
[81] 李少荣. 载 Icariin 的海藻酸盐/矿化胶原体系联合 3D 打印支架修复大节段骨缺损的研究[D]. 长春:吉林大学,2023.
[82] 吴玉琼. 淫羊藿苷磷酸钙骨水泥控释给药系统应用于骨质疏松大鼠颅骨缺损修复的研究[C]//中华口腔医学会口腔医学科研管理分会第二次学术年会论文集. 北京:中华口腔医学会,2017:63.
[83] 吴玉琼,曹玲燕,夏伦果,等. 淫羊藿苷磷酸钙骨水泥控释给药系统应用于骨质疏松大鼠颅骨缺损修复的研究[C]//中华口腔医学会口腔修复学专业委员会第十次全国口腔修复学术大会论文集. 北京:中华口腔医学会,2016:191.
[84] SHI W G,GAO Y H,WANG Y Y,et al. The flavonol glycoside icariin promotes bone formation in growing rats by activating the cAMP signaling pathway in primary cilia of osteoblasts[J]. The Journal of Biological Chemistry,2017,292(51):20883 - 20896.
[85] ZHANG D W,FONG C C,JIA Z B,et al. Icariin stimulates differentiation and suppresses adipocytic transdifferentiation of primary osteoblasts through estrogen receptor - mediated pathway[J]. Calcified tissue International,2016,99(2):187 - 198.
[86] 梅杰,何强,孙欣,等. 淫羊藿苷促进成骨细胞增殖分化的非核效应信号通路[J]. 中国组织工程研究,2023,27(20):3129 - 3135.
[87] 黄孝闻,王绪平,张扬,等. 淫羊藿苷对脂多糖诱导成骨细胞骨架 F - actin 损伤的保护作用[J]. 中国现代应用药学,2019,36(13):1612 - 1616.
[88] 吕明波,陈克明,葛宝丰. 淫羊藿苷对小鼠破骨细胞 MMP - 9、CK mRNA 表达的影响[J]. 中国骨质疏松杂志,2014,20(8):896 - 899.
[89] 崔京福,徐耀增,朱世军,等. 淫羊藿苷抑制钛颗粒诱导的破骨细胞活化[J]. 中华实验外科杂志,2014,31(1):116.
[90] 马小妮,葛宝丰,陈克明,等. 淫羊藿苷调节成骨细胞骨形成和破骨细胞骨吸收的机制[J]. 中国医学科学院学报,2013,35(4):432 - 438.
[91] 刘兴炎,吕明波,葛宝丰,等. 淫羊藿苷对小鼠破骨细胞 β - 肌动蛋白、抗酒石酸酸性磷酸酶、核因子 - κB 受体活化因子 mRNA 表达的影响[J]. 中华实验外科杂志,2007,24(8):996 - 998,1027.
[92] 张大威,程岩,张金超,等. 淫羊藿苷对破骨细胞的分化及骨吸收功能的影响[J]. 中国药理学通报,2007(4):463 - 467.
[93] 黄健,张金超,张天蓝,等. 淫羊藿苷对破骨细胞骨吸收功能的影响及其作用机制[J]. 科学通报,2006(24):2851 - 2856.