DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.09.015

三七总皂苷治疗骨质疏松症的机制研究进展

王鹏[1],李茏灿[2],温发延[2],谢兴文[3],张彦军[1]
(1.甘肃省中医院,甘肃 兰州 730050;2.甘肃中医药大学,甘肃 兰州 730000;
3.甘肃中医药大学附属医院,甘肃 兰州 730030)

摘要:骨质疏松症(Osteoporosis,OP)是一种全身性代谢性骨骼疾病,随着时间推移会导致骨质流失并增加骨折的风险,严重影响患者的生活质量。然而目前仍缺乏有效且安全的靶向药物。近年来,一些天然化合物因其不良反应少、治疗效果明显且经济成本低的显著优势而广受学者们的青睐。三七总皂苷是传统药用植物三七的一种活性成分,通过回顾国内外的已有成果,发现三七总皂苷能够通过调控丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、Wnt/β-catenin、转化生长因子β-1(TGF-β1)/Smads以及RhoA/ROCK等多种相关信号通路,还能通过调节血管生成和脂肪代谢,促进骨形成,抑制骨流失,控制OP进展,有望成为OP的潜在治疗策略。基于此,对三七总皂苷的基本特征进行简述,同时将上述机制进行具体梳理和阐述,以期为三七总皂苷治疗OP的进一步研究治疗提供思路和策略。

关键词:三七总皂苷;骨质疏松症;信号通路;血管生成;脂肪代谢
中图分类号:R285;R274 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)09-0081-05

Research Progress on Mechanism of Sanqi(*Panax notoginseng*) Saponins in Treatment of Osteoporosis

WANG Peng[1],LI Longcan[2],WEN Fayan[2],XIE Xingwen[3],ZHANG Yanjun[1]
(1. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine,Lanzhou 730050,Gansu,China;
2. Gansu University of Chinese Medicine,Lanzhou 730000,Gansu,China;
3. Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine,Lanzhou 730030,Gansu,China)

Abstract:Osteoporosis(OP) is a systemic metabolic bone disease that causes bone loss over time and increases the risk of fracture,severely affecting patients´ quality of life. However,there is still a lack of effective and safe targeted drugs. In recent years,some natural compounds have been favored by scholars due to their significant advantages of fewer adverse effects,obvious therapeutic effects and low economic costs. Sanqi(*Panax notoginseng*) saponins,an active ingredient of Sanqi(*Panax notoginseng*),a traditional medicinal plant,was found to be able to regulating various related signaling pathways such as mitogen-activated protein kinase(MAPK),Wnt/β-catenin,transforming growth factor β1(TGF-β1)/Smads and RhoA/ROCK,Sanqi(*Panax notoginseng*) saponins can also control OP progression by regulating angiogenesis and lipid metabolism,promoting bone formation and inhibiting bone loss,and it is expected to be a potential therapeutic strategy for OP. Based on this,the authors briefly described the basic features of Sanqi(*Panax notoginseng*) saponins,and at the same time,the above mechanisms were specifically sorted out and elaborated,with a view to providing ideas and strategies for further research and treatment of Sanqi(*Panax notoginseng*) total saponins in the treatment of OP.

Keywords:Sanqi(*Panax notoginseng*) saponins;osteoporosis;signaling pathway;angiogenesis;lipid metabolism

骨质疏松症(Osteoporosis,OP)是一种常见的代谢性骨骼疾病,与骨矿物质下降和骨微结构恶化密切相关,是造成骨折的重要原因[1]。由此导致的并发症和病死率逐渐增加,给个人和社会带来高昂的医疗成本[2-3]。据流行病学研究报告显示,全球OP患病率约近五分之一,其中女性患者约是男性患者的二倍[4]。患者以中老年人群为主,50岁以上的女性,髋部和椎骨骨折的风险分别为17.5%和15.6%,约40%的绝经后女性一生要经历过一处或多处骨折[5]。此外,地域不同,患病率也有所不同。其范围从荷兰的4.1%到土耳其的52.0%,大洋洲的患病率明显低于非洲区域[6]。据报道,在美国每年因OP导致的骨折给医疗支出造成近200亿美元。预计到2040

基金项目:国家自然科学基金项目(82360947,82374491);世界中医药学会联合会科研项目(WFCMS-GCCEBR-CR202206);兰州市科技局项目(2024-4.40)
作者简介:王鹏(1986-),男,山西阳泉人,主治医师,研究方向:骨伤科疾病的中西医结合诊疗。
通讯作者:张彦军(1980-),男,甘肃秦安人,主任医师,硕士研究生导师,博士,研究方向:骨伤科疾病的中西医结合诊疗。E-mail:gszyjky@163.com。

年,骨质疏松性骨折将使美国医疗保健系统损失500亿美元[7]。随着世界人口老龄化的到来,OP已成为全球面临的重要公共卫生问题[8]。

目前,治疗OP的药物选择包括双膦酸盐和地舒单抗等抗骨质吸收剂,雷洛昔芬等选择性雌激素受体调节剂,以及甲状旁腺激素类似物特立帕肽阿巴洛肽等骨合成代谢剂[9]。然而,在长期的使用过程中,上述一些药物会产生严重的不良反应,在临床应用中往往受到限制[10-11]。近年来,来自本草植物的天然活性产物因其广泛的药理学特性深受学者们的关注,越来越多的活性成分被应用于OP的防治研究中。三七总皂苷是一种天然皂苷类化合物,被认为是中药三七发挥广泛药理作用的主要活性成分。其在抗动脉粥样硬化、调节血脂血糖、治疗急性肺损伤、抗肿瘤以及治疗心脑血管疾病等方面具有显著优势[12]。值得注意的是,三七总皂苷的一些药用特性与骨保护作用直接相关,可以通过多靶点、多途径促进骨形成并抑制骨流失,从而维持骨代谢平衡,控制OP进展。

1 三七总皂苷概述

三七性温、味甘、微苦,主要功效是活血化瘀、消肿止痛。作为最著名的传统中药之一,三七在中国已有数百年的药用历史。研究表明,对三七根部进行分离提纯操作后可以得到80多种化合物,三七总皂苷是其最主要的活性成分之一[13]。三七总皂苷因其广泛的药理作用而被应用于多种疾病的治疗中,例如肿瘤、脑缺血再灌注损伤以及糖尿病等[14-16]。近年来,三七总皂苷已被证明对膝骨关节炎、类风湿关节炎等骨科疾病有着明显的临床疗效[17-18]。

随着药理学的深入研究,学者们发现三七总皂苷在防治OP方面具有显著的潜在价值。例如,林天骥等[19]证实一定体积质量的三七总皂苷单体不仅能够促进成骨细胞增殖,还能提高碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)活性及骨钙素(osteocalcin,OC)表达,对骨保护有积极的促进作用。除此之外,DU等[20]发现三七总皂苷可对骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells,BMSCs)的成骨分化能力起到良好的促进作用。最近有学者指出三七总皂苷可能通过调控破骨细胞外泌体来源miRNA的表达来调节成骨细胞铁死亡。上述结果为三七总皂苷治疗OP提供了理论依据,涉及到多方面的调节机制,具体综述如下。

2 三七总皂苷调节信号通路治疗OP

随着OP分子病理网络研究的持续深入,其内在的细胞信号转导机制逐渐被阐明。通过对既往报道分析显示,三七总皂苷具有多通路调控特性,能够通过干预多个关键信号轴,在骨代谢失衡调控中发挥多靶点作用优势,这为建立基于信号通路的精准治疗策略及创新药物的开发具有重要意义。

2.1 调节MAPK相关通路 在真核生物的信号转导系统中,丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)通路作为关键调控机制参与多种细胞活动的信号传递。研究表明,该信号家族主要由三类亚型构成:细胞外信号调节激酶(ERK)、c-Jun氨基末端激酶(JNK)以及p38亚型。这些成员在功能上呈现显著的特异性与多样性特征,介导细胞对多种刺激的反应,和炎症、凋亡、生长及分化等方面密切相关[21]。越来越多的研究证实,该信号传导是三七总皂苷发挥防治OP的潜在靶点。

赖鑫[22]在体外实验中应用三七总皂苷干预成骨细胞MC3T3-E1,发现对其增殖有显著促进作用,同时能够增加ALP的活性以及Ⅰ型胶原(COL-Ⅰ)的表达,具体机制是由于三七总皂苷激活MAPK信号通路,包括ERK1/2、p38MAPK以及JNK,MAPK通路的抑制剂则显著减弱上述作用。钱一飞[23]发现三七总皂苷一定范围内呈剂量依赖性地促进BMSCs的增殖及成骨分化,其中以浓度为100 mg/L时作用最为显著,机制可能是通过ERK1/2信号通路起作用。此外,在OP的复杂致病机制中,血糖的代谢紊乱与其密切相关。其中一个原因是长期持续的高血糖会通过加速晚期糖基化终产物(Advanced Glycation Endproducts,AGEs)的生物合成,AGEs与其受体RAGE结合,触发AGEs-RAGE通路。该过程不仅导致氧化应激反应及促炎因子释放,还会通过双重调节机制影响成骨细胞和破骨细胞的活性,最终造成骨基质微结构损伤与力学性能衰退[24]。WANG等[25]的研究表明,抑制RAGE/MAPK信号通路可有效减轻AGEs诱导的成骨细胞炎症损伤,对糖尿病性骨质疏松(diabetic osteoporo-sis,DOP)斑马鱼有积极的治疗作用。左宪宏等[26]建立DOP大鼠后采用三七总皂苷进行干预,结果发现可通过抑制RAGE/MAPK通路,降低白细胞介素-6(Interleukin-6,IL-6)、肿瘤坏死因子-α(Tumor Necrosis Factor-alpha,TNF-α)等炎症因子表达,减轻模型大鼠炎症损伤并发挥骨保护作用。沈磊等[27]指出,三七总皂苷可抑制RAGE/MAPK/NF-κB信号通路的活化,提高DOP大鼠骨密度,改善骨代谢。糖尿病作为导致OP的重要因素之一,上述结果为三七总皂苷临床治疗DOP提供了理论参考。

2.2 调节PI3K/AKT/mTOR相关通路 在细胞生理活动的核心调控网络中,磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B/mammalian target protein of rapamycin,PI3K/AKT/mTOR)信号轴广泛参与细胞增殖、分化、存活、代谢等生理过程[28]。PI3K激活致使磷脂酰肌醇2磷酸(Phosphatidylinositol 2 phosphate,PIP2)被磷酸化为PIP3,随之引起Akt的构象发生变化并向细胞膜转移,暴露激活位点后被PI3K激活,导致Akt完全磷酸化。活化的AKT可影响mTOR等下游信号分子,参与并调控细胞的相关生命活动。多项研究表明PI3K/AKT信号通路对调控和维持骨组织的稳态发挥了重要作用[29-30]。

胡广等[31]通过动物实验发现,在去势骨质疏松性骨折模型中,三七总皂苷不仅能够通过激活PI3K/AKT/mTOR信号轴的磷酸化级联效应,还能剂量依赖性提升成骨活性指标,增加骨痂区新生骨小梁体积分数(BV/TV),显著改善重塑骨再生微环境并加速骨折愈合进程。其中,以高剂量三七总皂苷干预的效果更为明显。JIANG等[32]发现三七总皂苷可调节PI3K/AKT/mTOR信号通路促进骨质疏松性骨折中血管相关细胞因子(VEGF、Ang-1、VEGFR2和ANGPTL2)的表达,显著增加去势骨折模型组小鼠皮质骨面积、血管数量和面积,促进去势大鼠骨质疏松性骨折的愈合。汪海滨[33]观察到,三七总皂苷对MC3T3-E1的增殖、分化具有显著促进作用,且能提高Ⅰ型胶原(Collagen Type I,COL1)、骨桥蛋白(osteopontin,OPN)的mRNA及蛋白水平,这一作用是通过抑制成骨细胞中miR-204,

激活 PI3K/AKT/Runx2 通路所致。上述结果表明 PI3K/AKT/mTOR 信号轴是三七总皂苷发挥 OP 治疗效应的一个潜在靶点。

2.3 调节 TGF－β1/Smads 相关通路 转化生长因子 β－1(TGF－β1)可调控成骨相关基因并将成骨细胞招募到骨表面,从而直接干扰成骨细胞分化进程[34]。Smads 蛋白家族是细胞内信号转导蛋白,参与骨形态发生蛋白及骨骼生长因子等多种蛋白的信号转导[35]。Smads 是 TGF－β1 的下游蛋白,激活后可将信号反应从质膜传递到细胞核,启动转录靶基因并刺激骨生成[36]。因此,TGF－β/Smads 通路与 OP 有密切关系。

刘迪[37]发现,三七总皂苷可上调兔骨髓间充质干细胞(Rabbit Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, rBMSCs)中 TβR－Ⅱ的表达,从而激活 TGF－β1/Smads 信号通道并显著上调 Smad2、Smad3,通过 TGF－β1/Smads 信号传导促进 rBMSCs 的成骨分化,提升 rBMSCs 的成骨功能。研究指出,骨形态发生蛋白(Bone morphogenetic protein,BMP)是 TGF－β 超家族成员之一,BMP 涉及到几乎所有器官和组织的生长发育,是参与细胞增殖、细胞分化和骨形态发生等生物过程的关键调节剂[38]。在软骨内骨化的过程中,BMP 发挥着关键作用。它能够与 TGF－β 受体Ⅰ结合能够激活 TGF－β 激活激酶 1(TGF－β－activated kinase 1,TAK1),进而驱动 Smad1/5/8 磷酸化,磷酸化的 Smad1/5/8 与共激活因子 Smad4 结合并进行核转移,促进下游成骨关键基因的转录[39]。安小宁[40]通过体外实验证实三七总皂苷可能通过促进信号因子 BMP2 及其相应受体的表达,以及 BMP－Smad 经典信号通路的激活,有效提升 rBMSCs 的成骨分化能力,促进骨形成。

2.4 调节 Wnt/β－catenin 相关通路 Wnt 信号通路包括经典 Wnt 信号通路和非经典通路,其中经典 Wnt 信号通路是研究最多的,其在细胞增殖、分化、凋亡、存活和癌变的调控过程中发挥着重要作用[41]。研究表明,经典 Wnt/β－catenin 信号通路是维持骨骼健康和调控疾病的关键调控因子,它可以通过调控成骨细胞及破骨细胞,影响骨形成和骨代谢,从而维持骨的健康,在骨发育和骨重建中起着重要的作用[42]。罗劲涛等[43]发现三七总皂苷在一定浓度内(10～100 mg/L)能刺激 Wnt/β－catenin 通路靶蛋白的表达,促进 MC3T3－E1 细胞的增殖,降低地塞米松对细胞生长的抑制作用。此外,三七总皂苷还能上调 MC3T3－E1 细胞中 Col－Ⅰ、Runx2、OCN 和 OPN 等成骨标志蛋白表达水平,可显著逆转地塞米松诱导的 ALP 活性抑制及钙结节形成障碍。与此相反,Wnt 通路特异性抑制剂 DKK1 预处理可消除三七总皂苷对成骨转录因子网络的激活作用。

2.5 调节 RhoA/Rock 相关通路 Ras 同源基因家族成员 A(RhoA)是 Rho GTP 亚家族蛋白成员之一,Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶(Rock)是 RhoA 的下游效应分子。RhoA/ROCK 信号轴的异常活化与多个病理进程密切相关,包括细胞炎症、氧化应激等,从而参与多种疾病的发生发展[44]。在一项动物模型研究中显示,RhoA/Rock 在骨关节炎中会被显著激活,进而加速软骨降解并影响骨形成;而特异性抑制剂可阻断该通路活化并降低组织炎症反应并减轻软骨退变,进行关节软骨的修复[45]。提示 RhoA/Rock 信号传导是潜在的骨保护靶点。值得注意的是,C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 6(C1q tumor necrosis factor－related protein 6,CTRP6)作为新型脂肪因子超家族成员,其表达水平与组织炎症和氧化应激密切相关[46]。研究发现,CTRP6 能够通过负向调控 RhoA/Rock 通路,抑制炎症反应和氧化应激[47]。蔡猛等[48]则证实,三七总皂苷能够上调 CTRP6 表达,下调 GTP－RhoA/RhoA 和 Rock1/Rock2 比值,通过抑制 CTRP6/RhoA/Rock 通路,减轻氧化应激(SOD、GSH－Px、MDA)及炎症因子(TNF－α、IL－1β、IL－6)水平,改善骨质疏松模型大鼠股骨组织的损伤情况。然而,三七总皂苷基于该信号传导治疗 OP 的研究较少,需要更多重复性研究进一步验证。

3 三七总皂苷调节血管生成治疗 OP

骨组织不仅是高度钙化、富含基质的组织,同时也是高度血管化的组织。研究表明,骨微血管生成减少与 OP 的发生密切相关[49]。研究表明,骨微血管生成减少与 OP 的发生密切相关。与骨密度正常人群相比,绝经后骨质疏松症患者骨组织样本中的微血管数量明显减少[50]。类似的,在老化小鼠的股骨组织样本中,微血管和周围的成骨祖细胞数量也呈明显减少,是导致 OP 的发生重要因素[51]。在骨微环境中,成骨细胞会分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),VEGF 会与血管内皮细胞上的 VEGFR2 受体结合,从而促进骨血管生成,增加骨密度,改善 OP 相关的症状[52]。所以促进血管生成是防治 OP 的潜在靶点。范德生等[53]证明,中浓度的三七总皂苷(20 mg/L)可促进人脐静脉内皮细胞(Human umbilical vein endothelial cells,HUVECs)血管生成相关基因 VEGF 和 eNOS mRNA 的表达,促进表达血管形成。Hu 等[54]对雌性 C57BL/C6J 小鼠进行卵巢切除术诱导,然后分别口服低、中、高三种不同剂量的三七总皂苷,治疗 9 周后结果发现,中剂量的三七总皂苷(40 mg/kg 和 80 mg/kg)对模型小鼠骨组织中 OCN 的表达有显著促进作用,表明三七总皂苷激活成骨和血管生成,从而增加骨量。然而高剂量的三七总皂苷作用并不理想,这也提示了适当剂量的三七总皂苷对于预防和治疗 OP 的重要性。

4 三七总皂苷调节脂肪代谢治疗 OP

体外细胞学研究表明,在糖皮质激素诱导的 BMSCs 中,过氧化物酶体增殖激活受体(peroxisome proliferator－activated receptor,PPAR)γ 的表达量较高,而 Runx2 的表达量较低[55]。PPARγ 参与介导前脂肪分化,促进脂肪细胞的分化、成熟过程[56]。PPARγ 通过上调脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白表达,下调 Runx2 表达,抑制 ALP、OC 表达,对间充质干细胞起到定向分化作用[57]。FAN 等[58]发现,切除卵巢的大鼠在不同时间点的骨髓脂肪含量显著增加,伴随着骨转换率、总体体积骨密度和小梁微结构恶化的升高。三七总皂苷治疗显著降低骨髓脂肪生成和脂肪细胞标志物基因 PPARg2、C/EBPa 的表达,并防止骨量丢失和微结构恶化。此外,三七总皂苷升高血清Ⅰ型胶原 C 端肽和 ALP 水平,增强成骨细胞活力并抑制破骨细胞更新。王文佳等[59]发现,在代谢性疾病联合治疗策略中,将三七总皂苷与葛根总黄酮进行 2∶1 配伍可协同调控 PPARγ/Runx2 转录网络。动物实验证实,该配伍方案能显著下调 PPARγ 的表达,上调 Runx2 的表达,实现对高脂血症大鼠的脂代谢和骨代谢的双向调节,达到治疗高脂血症和骨质疏松症的效果,表

明该配伍方案通过代谢重构机制实现骨脂共调的治疗效应。

5 总结

随着老龄化社会加剧,OP成为一种目前最为常见的骨代谢性疾病,被称为"21世纪的无声流行病"[8]。OP的致病因素极其复杂,包括衰老、炎症、机械刺激及激素代谢异常等[60]。且这些因素之间往往紧密相关,增加了OP易感性。OP主要的发病机制是成骨细胞的功能下降,破骨细胞的骨吸收功能增强,导致骨吸收大于骨形成,从而引起骨代谢平衡失调以及骨量降低[61]。随着分子机制研究的不断深入,现有研究表明在骨稳态失衡的分子调控机制中,Wnt/β-catenin及OPG/RANKL/RANK等多条信号轴作为关键调控枢纽,通过精确调节骨形成-骨吸收偶联系统维持着骨组织的动态平衡[62]。因此,针对以上分子机制进行新型药物的研发值得令人期待。

三七总皂苷作为一种天然的活性产物,来源丰富,易于获取且成本不高,可通过多途径发挥抗骨质疏松作用,有望成为潜在的治疗方案。然而,根据目前的研究现状,仍然存在一些问题。首先,目前已报道的大多研究范围限制在细胞水平以及动物模型中,三七总皂苷单独在临床应用中的研究尚不多见。其次,三七总皂苷的有效剂量、个体差异及药代动力学等安全问题都需要不断摸索和解决。此外,随着分子生物学的发展,调节骨形成-骨吸收的相关信号轴以及基因靶点在不断扩展,然而现阶段研究主要侧重于单一途径和靶点的作用,相关靶点和通路之间的深层作用机制没有被揭示。因此,在未来的研究中,应该更注意药物最佳剂量以及药代动力学的深入探索,进一步分析各通路之间的深层联系以及更全面的可能机制。此外,有必要在广泛的临床试验来进一步阐明三七总皂苷在人体中的治疗效果以及安全性,为其防治OP提供更高级别的支撑证据。综上所述,三七总皂苷具有明显的骨保护作用,有望成为OP防治的潜在方案,但具体机制仍有待进一步完善。

参考文献

[1] LANGDAHL B L. Overview of treatment approaches to osteoporosis[J]. Br J Pharmacol,2021,178(9):1891-1906.
[2] SHEN Y,HUANG X,WU J,et al. The global burden of osteoporosis,low bone mass,and its related fracture in 204 countries and territories,1990-2019[J]. Front Endocrinol (Lausanne),2022,13:882241.
[3] OSTOVAR A,MOUSAVI A,SAJJADI-JAZI S M,et al. The economic burden of osteoporosis in Iran in 2020[J]. Osteoporos Int,2022,33(11):2337-2346.
[4] SALARI N,GHASEMI H,MOHAMMADI L,et al. The global prevalence of osteoporosis in the world:a comprehensive systematic review and meta-analysis[J]. J Orthop Surg Res,2021,16(1):609.
[5] SOZEN T,OZISIK L,BASARAN N C. An overview and management of osteoporosis[J]. Eur J Rheumatol,2017,4(1):46-56.
[6] XIAO P L,CUI A Y,HSU C J,et al. Global,regional prevalence,and risk factors of osteoporosis according to the World Health Organization diagnostic criteria:a systematic review and meta-analysis[J]. Osteoporosis International,2022,33(10):2137-2153.
[7] GASS M,DAWSON-HUGHES B. Preventing osteoporosis-related fractures:An overview[J]. AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE,2006,119(4):3S-11S.
[8] BOZ C,OZSARI S H. The causes of aging and relationship between aging and health expenditure:An econometric causality analysis for Turkey[J]. Int J Health Plann Manage,2020,35(1):162-170.
[9] PORWAL K,PAL S,BHAGWATI S,et al. Therapeutic potential of phosphodiesterase inhibitors in the treatment of osteoporosis:Scopes for therapeutic repurposing and discovery of new oral osteoanabolic drugs[J]. Eur J Pharmacol,2021,899:174015.
[10] BLACK D M,CONDRA K,ADAMS A L,et al. Bisphosphonates and the risk of atypical femur fractures[J]. Bone,2022,156:116297.
[11] LU L,LU L,ZHANG J,et al. Potential risks of rare serious adverse effects related to long-term use of bisphosphonates:An overview of systematic reviews[J]. J Clin Pharm Ther,2020,45(1):45-51.
[12] 梁晓莲,刘纤纤,李文莉,等. 三七总皂苷药理作用及临床应用研究进展[J]. 湖北农业科学,2021,60(6):15-19.
[13] 叶辉,李华宇,谷应丽,等. 三七总皂苷的提取及含量测定[J]. 南开大学学报(自然科学版),2021,54(3):54-59.
[14] YANG Q,WANG P,CUI J,et al. Panax notoginseng saponins attenuate lung cancer growth in part through modulating the level of Met/miR-222 axis[J]. J Ethnopharmacol,2016,193:255-265.
[15] SHEN Y,CHEN W,LIN K,et al. Notoginsenoside Fc,a novel renoprotective agent,ameliorates glomerular endothelial cells pyroptosis and mitochondrial dysfunction in diabetic nephropathy through regulating HMGCS2 pathway[J]. Phytomedicine,2024,126:155445.
[16] CUI H,LIU Y,YU Y,et al. Panax notoginseng saponins and acetylsalicylic acid co-delivered liposomes for targeted treatment of ischemic stroke[J]. Int J Pharm,2024,667(Pt A):124782.
[17] 吕晶,刘孙文,杨汝贵. 三七总皂苷关节腔内注射治疗膝骨关节炎的临床研究[J]. 临床医药文献电子杂志,2016,3(23):4673-4674.
[18] 张佳红. 三七总皂苷调整类风湿关节炎免疫内环境失衡状态的临床研究[D]. 兰州:兰州大学,2007.
[19] 林天骥,邵莉,柳毅,等. 三七皂苷单体对成骨细胞增殖和矿化功能的影响[J]. 口腔医学,2018,38(2):127-131.
[20] DONG W X,DONG S F,YANG X L,et al. Panax notoginseng saponins suppress radiation-induced osteoporosis by regulating bone formation and resorption[J]. Phytomedicine,2015,22(9):813-819.
[21] 宋敏,李凯,王凯,等. 通过MAPK/ERK1/2信号通路探讨固本增骨方对MC3T3-E1成骨分化的影响[J]. 中国骨质疏松杂志,2023,29(11):1592-1597.
[22] 赖鑫. 三七总皂苷经ERK1/2、p38MAPK、JNK信号通路影响小鼠颅顶前骨细胞增殖的研究[D]. 兰州:甘肃农业大学,2022.
[23] 钱一飞. 三七总皂苷促进大鼠BMSCs向成骨细胞增殖分化的影响及机制研究[D]. 南京:南京中医药大学,2020.
[24] 陈晨,李莉. 晚期糖基化终产物及其受体在新疆维吾尔族2型糖尿病性骨质疏松症中的作用研究[J]. 中国社区医师,2020,36(32):22-23.
[25] WANG N,XU P,WANG X,et al. Timosaponin AⅢ attenuates inflammatory injury in AGEs-induced osteoblast and alloxan-induced diabetic osteoporosis zebrafish by modulating the RAGE/MAPK signaling pathways[J]. Phytomedicine,2020,75:153247.
[26] 左宪宏,殷晓宁,李月琴,等. 三七总皂苷通过抑制RAGE/MAPK信号通路减轻糖尿病性骨质疏松大鼠的炎症损伤[J].

中国骨质疏松杂志,2023,29(3):343 - 348.
[27] 沈磊,董林,贺福义,等. 三七总皂苷调节 RAGE/MAPK/NF - κB 信号通路对糖尿病骨质疏松大鼠骨密度及骨代谢的影响[J]. 中国老年学杂志,2024,44(23):5768 - 5772.
[28] 陈亚辉,龚忠勤,崔燎. PI3K/Akt 信号通路在骨质疏松病理过程中的作用[J]. 中国骨质疏松杂志,2015,21(3):356 - 360.
[29] GU Y,DU J,SI M,et al. The roles of PI3K/Akt signaling pathway in regulating MC3T3 - E1 preosteoblast proliferation and differentiation on SLA and SLActive titanium surfaces[J]. J Biomed Mater Res A,2013,101(3):748 - 754.
[30] ZOU W,YANG S,ZHANG T,et al. Hypoxia enhances glucocorticoid - induced apoptosis and cell cycle arrest via the PI3K/Akt signaling pathway in osteoblastic cells[J]. J Bone Miner Metab,2015,33(6):615 - 624.
[31] 胡广,关智宇,张开伟. 三七总皂苷干预去势骨质疏松性骨折模型大鼠的作用机制[J]. 中国组织工程研究,2021,25(2):172 - 177.
[32] JIANG T,HU G,YANG R,et al. Panax notoginseng saponins regulate angiogenic cytokines through the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway to promote fracture healing in ovariectomized rats[J]. J Med Food,2024,27(9):824 - 833.
[33] 汪海滨. 三七总皂苷通过抑制成骨细胞中 miRNA - 204 激活 PI3K/Akt/Runx2 通路促进其增殖和分化的机制研究[D]. 南京:南京中医药大学,2017.
[34] SONG I,NAGAMANI S C,NGUYEN D,et al. Targeting TGF - beta for treatment of osteogenesis imperfecta[J]. J Clin Invest,2022,132(7):712 - 715.
[35] CHUNG M,BUJNIS M,BARKAUSKAS C E,et al. Niche - mediated BMP/SMAD signaling regulates lung alveolar stem cell proliferation and differentiation[J]. Development,2018,145(9):916 - 920.
[36] LIANG Y,ZHU B,LI S,et al. Curcumin protects bone biomechanical properties and microarchitecture in type 2 diabetic rats with osteoporosis via the TGFbeta/Smad2/3 pathway[J]. Exp Ther Med,2020,20(3):2200 - 2208.
[37] 刘迪. 三七总皂苷调控 TGF - β1/Smads 信号传导促进牵张成骨新骨形成的机制研究[D]. 南宁:广西医科大学,2020.
[38] SHU D Y,LOVICU F J. Insights into bone morphogenetic protein - (BMP -) signaling in ocular lens biology and pathology[J]. Cells,2021,10(10):101 - 105.
[39] SHIM J,GREENBLATT M B,XIE M,et al. TAK1 is an essential regulator of BMP signalling in cartilage[J]. EMBO J,2009,28(14):2028 - 2041.
[40] 安小宁. PNS 介导 BMP - - Smad 信号通路调控 BMSCs 成骨分化的机制研究[D]. 南宁:广西医科大学口腔临床医学,2019.
[41] IKEHATA M,YAMADA A,MORIMURA N,et al. Wnt/beta - catenin signaling activates nephronectin expression in osteoblasts[J]. Biochem Biophys Res Commun,2017,484(2):231 - 234.
[42] YANG C,WANG C,ZHOU J,et al. Fibronectin 1 activates WNT/beta - catenin signaling to induce osteogenic differentiation via integrin beta1 interaction[J]. Lab Invest,2020,100(12):1494 - 1502.
[43] 罗劲涛,王仕迎,韦标方. 三七总皂苷对 MC3T3 - E1 细胞增殖和成骨分化的影响[J]. 中成药,2023,45(7):2353 - 2358.
[44] 赵庆利,吴师,周裕凯. 亚甲蓝对阿尔茨海默症大鼠认知功能障碍及 RhoA/ROCK2 通路的影响[J]. 中华保健医学杂志,2022,24(1):64 - 68.
[45] DENG Z,JIA Y,LIU H,et al. RhoA/ROCK pathway: implication in osteoarthritis and therapeutic targets[J]. Am J Transl Res,2019,11(9):5324 - 5331.
[46] KONG M,GAO Y,GUO X,et al. Role of the CTRP family in tumor development and progression[J]. Oncol Lett,2021,22(4):723.
[47] LI Y,SUN J,GU L,et al. Protective effect of CTRP6 on cerebral ischemia/reperfusion injury by attenuating inflammation, oxidative stress and apoptosis in PC12 cells[J]. Mol Med Rep,2020,22(1):344 - 352.
[48] 蔡猛,徐琳琳,张永宁. 三七总皂苷调控 CTRP6/RhoA/Rock 对骨质疏松大鼠的保护作用机制研究[J]. 中医药信息,2023,40(8):37 - 43.
[49] AUGUSTIN H G,KOH G Y. Organotypic vasculature: From descriptive heterogeneity to functional pathophysiology[J]. Science,2017,357(6353):102 - 105.
[50] WANG L,ZHOU F,ZHANG P,et al. Human type H vessels are a sensitive biomarker of bone mass[J]. Cell Death Dis,2017,8(5):e2760.
[51] HASEGAWA T,TSUCHIYA E,ABE M,et al. Cellular interplay of bone cells and vascular endothelial cells in bone[J]. Clin Calcium,2016,26(5):677 - 682.
[52] 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.
[53] 范德生,甄蕾. 不同浓度三七总皂苷对 HUVECs 增殖及血管生成的作用研究[J]. 上海中医药杂志,2020,54(S1):142 - 146.
[54] HU H,CHEN Y,ZOU Z,et al. Panax notoginseng saponins prevent bone loss by promoting angiogenesis in an osteoporotic mouse model[J]. Biomed Research International,2020,2020:8.
[55] BINKLEY N,KRUEGER D,DE PAPP A E. Multiple vertebral fractures following osteoporosis treatment discontinuation: a case - report after long - term Odanacatib[J]. Osteoporos Int,2018,29(4):999 - 1002.
[56] 赵晓杰,肖涵枝,刘冬梅,等. PPARγ - CD36 信号通路在巨噬细胞脂质代谢中的作用研究进展[J]. 宜春学院学报,2020,42(9):11 - 14.
[57] WU C,TU S,CHANG Y,et al. Fracture liaison services improve outcomes of patients with osteoporosis - related fractures: A systematic literature review and meta - analysis[J]. Bone,2018,111:92 - 100.
[58] FAN J,WANG Y,MENG Y,et al. Panax notoginseng saponins mitigate ovariectomy - induced bone loss and inhibit marrow adiposity in rats[J]. Menopause,2015,22(12):1343 - 1350.
[59] 王文佳,闫静静,陈景利,等. 三七总皂苷联合葛根总黄酮对高脂血症合并骨质疏松大鼠的改善作用及机制[J]. 中国老年学杂志,2023,43(9):2248 - 2252.
[60] 文皓楠,宋敏,张荣伟,等. 孟德尔随机化在骨质疏松症病因中的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2024,30(12):1791 - 1798.
[61] 许嘉木,杨城,李玮民,等. 细胞焦亡与炎症因子在骨质疏松症发生中的作用与机制[J]. 中国组织工程研究,2021(10):1 - 10.
[62] 张萌萌,毛未贤,马倩倩. 骨质疏松分子生物学研究专家共识[J]. 中国骨质疏松杂志,2024,30(2):157 - 162.