·述评·

中药调控信号通路治疗骨质疏松症微血管病变所致骨痛研究进展*

姚海[1]，陈瑶[1]，陈诗琪[1]，蔡昕瑶[1]，雷晓明[2]

1. 湖南中医药大学中西医结合学院，湖南 长沙 410208；2. 湖南中医药大学医学院，湖南 长沙 410208

摘要：骨质疏松性骨痛主要由微血管病变和骨量严重丢失等因素导致。血管形成与骨质疏松症关系密切，其中，微血管改变是“瘀血证”的重要病理基础，而瘀血又是引起骨质疏松性骨痛的关键机制之一。中医药具有活血化瘀、补肾健骨的功效，可通过调控磷脂酰肌醇 3－激酶（phosphoinositide－3 kinase，PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B，AKT）、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen－activated protein kinase，MAPK）、Wnt/β－Catenin、缺氧诱导因子－1α（hypoxia inducible factor－1α，HIF－1α）等信号通路，影响成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor，FGF）、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）等细胞因子表达，促进骨内血管内皮细胞增殖及新生血管形成，改善骨内压力，调节和维持骨代谢平衡，最终达到缓解骨痛、改善骨质疏松的目的。目前，中医药调控 Wnt、PI3K/AKT 等骨质疏松相关信号通路的研究日益丰富，但针对骨质疏松性骨痛的系统性研究仍较缺乏，未来研究应着重探索中医药干预的具体分子机制和作用靶点，为骨相关疾病的精准治疗提供新思路，充分发挥中医药治疗骨质疏松症的优势。

关键词：骨质疏松症微血管病变；信号通路；骨痛；骨痹；痹痛；瘀；微血管生成

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.08.273

中图分类号：R259.872　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674－8999(2025)08－1691－06

Research progress on Traditional Chinese Medicine Regulation of Signaling Pathways in Treatment of Bone Pain Caused by Microangiopathy in Osteoporosis

YAO Hai[1]，CHEN Yao[1]，CHEN Shiqi[1]，CAI Xinyao[1]，LEI Xiaoming[2]

1. College of Integrative Medicine，Hunan University of Chinese Medicine，Changsha Hunan China 410208；
2. School of Medicine，Hunan University of Chinese Medicine，Changsha Hunan China 410208

Abstract：Osteoporotic bone pain is mainly caused by factors such as microangiopathy and severe bone loss. Studies have shown that vascularization is closely related to osteoporosis，and microvascular changes are an important pathological basis for "blood stasis syndrome"，and blood stasis is one of the key mechanisms causing osteoporotic bone pain. Traditional Chinese medicine（TCM）treatment has the effect of invigorating blood and removing blood stasis，tonifying the kidney and strengthening bones，by regulating phosphoinositide－3 kinase（PI3K）/protein kinase B（AKT），mitogen－activated protein kinase（MAPK），Wnt/β－Catenin，Signaling pathways such as hypoxia inducible factor－1α（HIF－1α）affect the expression of cytokines such as fibroblast growth factor（FGF）and vascular endothelial growth factor（VEGF），and promote the proliferation and neovascularization of intraosseous vascular endothelial cells，to improve intraosseous pressure，to regulate and maintain bone metabolic balance，and ultimately to achieve the purpose of relieving bone

*基金项目：国家自然科学基金项目（81973920）；湖南省卫生健康委员会科研课题项目（D202303107310）；湖南中医药大学校级科研基金项目（2023CX170）

pain and improving osteoporosis. At present, the research on the regulation of osteoporosis – related signaling pathways such as Wnt and PI3K/Akt by traditional Chinese medicine is becoming more and more abundant, but there is still a lack of systematic research on osteoporotic bone pain, and future research should focus on exploring the specific molecular mechanisms and targets of traditional Chinese medicine intervention, so as to provide new ideas for the precision treatment of bone – related diseases and give full play to the advantages of traditional Chinese medicine in treatment of osteoporosis.

Key words: osteoporosis microangiopathies; signaling pathway; ostealgia; bone Bi; Bi pain; stasis; microangiogenesis

2020 年第七次全国人口普查结果显示，我国≥60 岁占全国人口总数的 18.70%，其中≥65 岁人口占 13.50%[1]。与 2010 年第六次全国人口普查相比，60 岁以上人口百分比明显上升，老龄人口规模创新高，人口老龄化成为我国面临的重要挑战。骨质疏松与年龄、内分泌、生活方式等因素密切相关。据统计，女性绝经后，由于雌激素分泌减少，骨质疏松症发病率显著上升，达 20.7%；老年男性骨质疏松症发病率为 14.4%[2]。研究表明，骨质疏松发病率呈逐年增长趋势。中医药治疗骨质疏松具有独特优势，尤其对骨质疏松引起的疼痛疗效确切。骨质疏松所致疼痛多与微血管改变所致瘀血相关。骨质疏松患者因骨微结构破坏、骨脆性增加，易发生微骨折及微血管破裂，形成瘀血，引起骨内高压，从而产生疼痛[3]。现代医学研究发现，多条信号通路参与血管修复再生过程，这些信号通路在中医药治疗骨质疏松所致疼痛中发挥重要作用。

1　骨痹的研究进展

1.1　“骨痹”的病因病机　骨质疏松在中医学中可归属于“骨痹”“骨痿”范畴。痹证的发生，内因在于正气不足，包括营卫之气、经络之气、肾中精气及督脉之阳的亏虚，难以驱邪外出。严用和《济生方》指出：“因体虚，腠理空疏。受风寒湿气而成痹也。”外邪侵袭，杂合而至，为痹证发生的必然条件。正如《素问·痹论》所载：“风寒湿三气杂至，合而为痹也。”痹证发生的病理关键为经络痹阻，气滞血瘀。张景岳《景岳全书·风痹》载：“盖痹者闭也，以血气为邪气所闭，不得通行而病也。”《黄帝内经》亦云：“血气皆少，感于寒湿，则善痹骨痛。”提示痹证与血气不通、气血不足有关。《黄帝内经》有云：“女子七七，任脉虚，太冲脉衰少，天癸竭，故形坏而无子也。”女性绝经后，肝血不足，肾精亏虚，导致经脉瘀阻。因此，绝经后骨质疏松的病因病机以肝肾不足、经脉瘀阻为主。

1.2　古代医家对于骨痹疼痛与血瘀的研究　骨质疏松易引发骨折，其最主要的临床症状是疼痛，表现为局限性的腰背及髋关节疼痛，部位较为固定，严重时全身疼痛，夜间疼痛较剧烈。中医认为，“痛”有虚实之分：虚证乃络脉失养，实证常因络脉阻滞，即“不通则痛，不荣则痛”，其核心在于气血运行障碍。久病气虚，不足以推动精血运行，形成瘀滞，从而出现疼痛症状；气血不能濡养经脉，亦能产生疼痛。当机体正气不足，邪气侵袭人体，导致气血经络闭阻，形成“痹证”。各种病因导致经络、气血运行不畅，形成瘀滞，则发为疼痛。《血证论》载：“瘀血在经络脏腑之间，则周身作痛……所谓痛则不通也。”王清任云：“诸痹证疼痛定有瘀血。”认为痹证疼痛的关键在于瘀血阻碍气血运行。固瘀血是痹证的核心病机，而“祛瘀”在“骨痹”的治疗中尤为重要。

1.3　现代医家对于痹痛与“瘀”的研究　现代医家在防治骨质疏松过程中，尤为重视“痹证”与“血瘀论”或“瘀血”的结合。现代研究表明，血瘀的病理基础可能为微循环障碍、血液流变学异常及血流动力学障碍[4]。虚可致瘀，血瘀又可加重骨质疏松症，可见瘀血是导致骨质疏松的重要因素[5]。高子任等[6]研究发现，骨密度与血瘀评分、疼痛指数均呈负相关，即骨密度越低，血瘀及疼痛情况越明显。血瘀可能引起骨质疏松患者的骨代谢过程发生紊乱，也可能影响骨内血管功能，阻止营养物质的吸收，导致骨重建失衡，从而诱发骨质疏松症[7]。

瘀血是引起骨质疏松疼痛的重要因素。刘芳等[8]研究发现，骨质疏松患者发生股骨颈骨折时，骨折部位存在有血管断裂和大量游离红细胞，引起疼痛。马克昌[9]研究表明，“瘀血”会造成骨内环境压力升高，进而产生疼痛。陈琼等[10]证实了瘀血与微循环障碍密切相关，骨内微小骨折引发血窦破裂，导致骨内血流动力学改变，血液聚集于骨的周围，形成瘀血；瘀血又加重微循环障碍，而微循环障碍进一步阻碍新血形成，形成“瘀血 – 微循环障碍 – 瘀血”的恶性循环。骨质疏松症患者骨小梁微血管的改变及微结构断裂，使微血管破裂，形成血窦，导致骨内压升高，这正是骨质疏松症骨性疼痛的重要病理基础[11]。

1.4　活血祛瘀药物治疗“骨痹”的研究　中医运用活血化瘀法治疗瘀血疼痛。清代唐宗海在《血证论》中揭示了瘀血与新血生成的辨证关系：“瘀血不行，则新血断无生理……盖瘀血去则新血易生，新血生则瘀血自去。”活血化瘀法旨在通行血脉、促进血液运行、消散瘀血，即祛瘀血、生新血、生新络。现代研究发现，此疗法的机制主要为改善血液循环和促进侧支循环形成。研究表明，活血化瘀药物可通过调节骨内高压状态下骨内微循环及骨血液流变病理状态，进而降低骨内高压的状态[12]。张洁文等[13]通过对比骨质疏松患者的临床疗效，进一步验证了补肾活血疗法的重要作用。

目前研究证明，中医药治疗骨质疏松引起的疼痛疗效显著，如鸡血藤、丹参、红景天、三七总皂苷等中药单体及提取物，独活寄生汤、强骨饮、补肾活血方、仙灵骨葆胶囊、壮骨止痛方[14]等中药复方。此外，针灸疗法治疗骨质疏松的效果已在动物实验及临床研究中得到验证。

2　骨质疏松与微血管的现代研究

血管生成过程包括血管新生和原有的血管剪切重构，形成毛细血管网。李文亮[15]研究发现，抑制血管形成会导致骨质疏松的骨折愈合进程受到抑制，而改善血管形成可阻止或延缓绝经后骨质疏松的发生。研究表明，血管新生需要多种细胞相互作用，此过程受到不同多肽和其他调节因子的控制，其中成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor，FGF）、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）最常见[16-17]。骨形成与血管生成在骨质疏松的发病及骨折过程中密不可分。与正常人群相比，骨质疏松患者的骨内血流量明显偏低，表明血管异常在骨质疏松症发病机制中具有重要作用，有学者提出的“三元调控理论”[18]进一步证实了这一点。

骨质疏松性骨折是导致疼痛的重要原因，其产生是由于骨代谢稳态失衡及微结构破坏，受到轻微外力影响，引起脆性骨折。骨质疏松性骨折的发生可能与骨质疏松症相关的微血管病变密切相关。有研究通过观察骨质疏松性股骨颈骨折的超微结构，发现骨小梁微血管变形、变窄，甚至断裂，骨小梁稀疏、间隙增大，连续性中断，微骨裂和微骨折明显增多[19-20]。由此可见，微血管病变能够改变骨微结构，引起骨质疏松性骨折；同时，骨微结构的改变又会影响微血管的结构和功能，进一步加重骨质疏松。骨密度与骨组织内的血流量密切相关，绝经后骨质疏松症的特点是存在于骨髓中的血管数量减少，从而引起骨灌注量减少。Kusumbe 等[21]在小鼠骨骼系统中发现了新型毛细血管亚型，具有特殊的形态、功能和分子特性，可参与骨内血管的生长，维持血管周围骨髓细胞的数量，并结合血管生成与骨生成，这些血管被称为 H 型血管。研究者在去势骨质疏松小鼠和老年小鼠中均发现 H 型血管的减少，王亮等[22]通过收集髋关节骨折患者的骨标本，发现其骨内 H 型血管的数量随着骨密度的降低而明显减少。在骨微环境中，骨血管的生成能够促进成骨细胞分化，进而促进骨形成。综上所述，可能是由于骨质疏松导致微血管病变，使得骨微结构破坏，从而引起骨折的发生。

3　活血化瘀疗法与微血管生成的关系

研究表明，微循环障碍、血液流变学异常及血流动力学障碍，是“血瘀”形成的病理基础[23]。瘀血阻滞的患者多伴有微循环的改变，或微血管痉挛及变形；又或出现血流状态的异常变化。活血化瘀药物多具有改善微循环、增强血液流动和降低血液黏度等作用。中医认为祛瘀方能生新，《血证论·男女异同论》载：“瘀血不行，则新血断无生理……盖瘀血去则新血易生，新血生则瘀血自去。”因此，活血化瘀法可生血、生脉、生肌，为血管生成作用奠定了理论基础。现代医学研究表明，活血化瘀法主要是促进血管新生，改善血液黏稠度，通过促进侧支循环建立，改善病变部位血供和器官功能。研究证实，丹参[24]、红花[25]、银杏[26]等活血化瘀类中药可显著提高血清 VEGF 水平，改善侧支循环，促进血管生成。活血化瘀中药具有一定的促血管生成作用。陈可冀等[27]发现，活血化瘀中药对血管新生具有促进作用，这对新药研发具有启示意义。

4　信号通路与微血管生成

在骨质疏松的病理过程中，磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphoinositide-3 kinase，PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B，AKT）、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）、Wnt/β-Catenin 和缺氧诱导因子-1α（hypoxia inducible factor-1α，HIF-1α）等多条信号通路可通过调控细胞增殖、分化、成熟及凋亡过程，在维持成骨细胞介导

的骨形成与破骨细胞介导的骨吸收平衡中发挥核心作用。上述信号通路通过影响 FGF、VEGF 等，促进血管内皮细胞增殖及新生血管形成，内皮细胞分泌的因子及其调控机制既能单独发挥作用，也能相互联系、相互影响，共同影响血管新生。

4.1　PI3K/AKT 通路与微血管生成　PI3K/AKT 通路和 VEGF 相互影响，调节血管新生。各种因素引起 AKT 磷酸化后，使血管活性因子如 VEGF 激活，促进新血管的形成[28]。曾锁林等[29]在对葛根素的研究中发现，PI3K/AKT 信号通路能促进血管的重建，在细胞生长发育、血管重建等生物过程中起着信号传递作用。VEGF 调控内皮细胞和血管的生成，在此过程中 AKT 起着至关重要的作用，活化的 AKT 可促使内源性一氧化氮（nitric oxide，NO）的产生。NO 作为内皮细胞的重要介质，对血管的内皮恢复及重塑起重要作用[30]。方罗昌婷等[31]研究发现，健脾活骨方通过激活 VEGF/VEGFR2/PI3K/AKT 信号通路，对酒精性股骨头坏死血管损伤具有修复作用。Jia 等[32]研究发现，大豆苷元通过激活 EGFR/AKT/PI3K 信号通路促进松质骨中 H 型血管形成，进而促进骨形成，从而缓解卵巢切除术（ovariectomy，OVX）诱导的骨质疏松。史桂荣等[33]研究表明，红茴香提取物可能通过提高核因子 E2 相关因子 1（nuclear factor E2 - related factor 1，Nrf1）蛋白表达、激活 PI3K/AKT 信号通路，从而促进骨质疏松性骨折大鼠的血管生成。

4.2　MAPK 通路与微血管生成　MAPK 信号通路主要由 MAPK、细胞外信号调节激酶 5（extracellular signal - regulated kinase 5，ERK5）、ERK1/2、c - Jun 氨基末端激酶（c - Jun N - terminal kinase，JNK）等组成[34]。其中，ERK/MAPK 通路对微血管生成具有显著影响。有研究表明，Mg^{2+} 能选择性激活 ERK/MAPK 通路，促进成骨分化，富镁微环境不仅可刺激干细胞的成骨分化，且可促进新生血管形成[35]。郝丹等[36]研究证实，氧化低密度脂蛋白（oxidized low density lipoprotein，ox - LDL）能诱导血管内皮细胞中的 p38 MAPK 磷酸化，而抑制 p38 MAPK 可通过减少 ox - LDL 诱导的血管内皮细胞氧化损伤抑制细胞凋亡。姚金朋[37]研究证实，杜仲中的有效成分松脂醇二葡萄糖苷（pinoresinol diglucoside，PDG）可能通过抑制 p38 MAPK/NF - κB 通路的活性保护内皮细胞。徐楚[38]将内皮祖细胞与骨髓间充质干细胞非接触式共培养时，发现内皮祖细胞可通过激活 p38 MAPK 通路促进骨髓间充质干细胞成骨。

4.3　Wnt/β - Catenin 通路与微血管生成　Wnt 信号通路作为调控骨代谢的关键通路，是目前骨代谢相关疾病发病机制的研究热点，Wnt 通路主要包括经典 Wnt/β - Catenin 信号通路、非经典 Wnt/Ca^{2+} 信号通路、平面细胞极性通路和非对称细胞分裂的胞内通路 4 种模式。其中，Wnt/β - Catenin 信号通路在促进血管生成及骨形成方面起着重要作用。Yu 等[39]研究发现，冬凌草甲素可能通过 Wnt3a/β - Catenin 信号通路调控 VEGF 的表达，提高小鼠免疫力，维持免疫系统平衡，促进血管生成，从而改善小鼠的骨密度和骨组织形态，起到抗骨质疏松作用。王雨辰等[40]研究发现，强骨合剂可能通过 Wnt3a/β - Catenin 信号通路调节 VEGF 表达，促进血管生成，从而提高大鼠骨密度，改善骨组织形态，进而发挥抗骨质疏松的作用。上述研究均表明中药及其单体成分能够通过激活 Wnt/β - Catenin 信号通路上调 VEGF 的表达，为骨质疏松的治疗提供新靶点。

4.4　HIF - 1α 通路与微血管生成　VEGF 是 HIF - 1α 的下游基因。在成骨细胞分化过程中，VEGF 表达增加，可促进血管生成、骨形成及骨重塑。研究表明，激活 HIF - 1α 信号通路不仅可增加骨血管形成，还参与骨重塑，而成骨细胞中 HIF - 1α 基因的敲除会导致骨血管化和成骨减少。激活成骨细胞中 HIF - 1α 信号通路既可抑制雌激素缺乏引起的骨质流失，又能促进骨形成和血管生成。研究发现，高良姜可通过激活 HIF - 1α/VEGF 信号通路促进血管生成，调节骨代谢，改善 OP 模型大鼠骨密度，促进骨折愈合[41]。Song 等[42]研究发现，柚皮苷可通过调节骨质疏松大鼠 VEGF/VEGFR - 2 信号通路刺激血管生成，促进骨折愈合。研究表明，柚皮苷可升高去势骨质疏松大鼠骨髓上清液中 HIF - 1α 和 VEGF 水平，增加骨密度和骨量，通过调节 HIF - 1α/VEGF 信号通路促进 H 型血管生成，从而有效防治骨质疏松[43]。袁翰[44]研究表明，补肾通络方可通过激活 HIF/VEGF 信号通路促进骨质疏松大鼠模型的血管生成并抑制骨质流失。Yuan 等[45]实验证明，补肾活血法可通过 HIF - 1α 介导的 VEGF 表达上调改善血管生成，从而缓解骨质疏松症状。

多条信号通路与微血管的形成相关，可上调 VEGF 表达，刺激血管生成，促进骨再生，进而缓解

骨质疏松。多种补肾活血中药均可上调 VEGF 表达。综上所述，中药可通过不同信号通路上调 VEGF 表达，从而促进微血管形成，治疗骨质疏松。骨质疏松症的发生常伴随骨量下降和骨内微血管减少，常规治疗骨质疏松以降低骨吸收、促进骨生成为主，通过改善骨内血管和微环境或可成为治疗骨质疏松症的新思路。

5　总结与展望

综上所述，中医治疗骨质疏松具有良好的疗效，活血化瘀在骨质疏松症治疗中尤其重要，多数治疗骨质疏松的中药具有活血止痛、补肾健骨的疗效，而其作用机制可能是通过影响信号通路发挥对血管生成相关因子的作用，改善血管的新生，促进血液循环，改善骨组织缺血缺氧，缓解骨内高压状态引起的疼痛。在此过程中，信号通路和血管内皮细胞上的多种分泌因子相互联系起到了关键作用。信号通路与骨相关疾病之间的联系被不断发现，中医药调控 Wnt、PI3K/AKT、MAPK 等骨质疏松信号通路的研究也将日益丰富，但目前仍缺乏中医药治疗骨质疏松性骨痛的系统研究，这可能成为骨质疏松症下一个研究热点。今后研究需进一步明确中医药治疗骨质疏松的具体作用机制和靶点，为精准治疗骨相关疾病提供参考，更好地发挥中医药治疗骨相关疾病的优势。

参考文献：

[1]陆杰华，林嘉琪. 中国人口新国情的特征、影响及应对方略：基于“七普”数据分析[J]. 中国特色社会主义研究，2021，12(3)：57－67.
[2]夏维波，章振林，林华，等. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中国骨质疏松杂志，2019，25(3)：281－309.
[3]阎晓霞，任之强，何升华. 原发性骨质疏松症血瘀与疼痛的关系研究[J]. 中国骨质疏松杂志，2017，23(6)：757－760.
[4]世界中医药学会联合会. 国际血瘀证诊断指南(2021－12－16)[J]. 世界中医药，2022，17(1)：31－36.
[5]史晓林，梁博程，李春雯. 从“因虚致瘀”论原发性骨质疏松症病机[J]. 中国中西医结合杂志，2019，39(1)：111－114.
[6]高子任，李跃华. 中医血瘀证与骨质疏松症关系的研究[J]. 中华中医药杂志，2017，32(11)：5154－5157.
[7]何升华，任之强，王建，等. 从血瘀对骨代谢的影响探讨血瘀在女性原发性骨质疏松症发病中的作用机制[J]. 中国骨质疏松杂志，2017，23(1)：69－73，96.
[8]刘芳，黄海，邓伟民，等. 从骨质疏松骨小梁微血管变化剖析瘀血疼痛的基础[J]. 中国老年学杂志，2011，31(5)：750－752.
[9]马克昌. 骨生理学[M]. 郑州：河南医科大学出版社，2000.
[10]陈琼，王亮. 微循环与骨质疏松的关系[J]. 中国骨质疏松杂志，2017，23(8)：1086－1089，1099.
[11]史晓林，刘康，李胜利. 自拟强骨饮治疗骨质疏松性骨痛的 44 例临床报告[J]. 中国中医骨伤科杂志，2007，15(2)：9－10.
[12]张伯昭. 活血化瘀对骨内高压的降压作用[J]. 中国中医骨伤科，1999，7(3)：57－58.
[13]张洁文，黄俊群，林锐珊. 补肾活血方治疗肾虚血瘀型老年骨质疏松性桡骨远端骨折的临床研究[J]. 中药材，2019，42(6)：1430－1432.
[14]张韬. 依降钙素联合壮骨止痛胶囊治疗原发性骨质疏松慢性腰背痛的疗效分析[J]. 中国医学工程，2017，25(10)：61－63.
[15]李文亮. 局部血管生成对骨质疏松的影响及作用机制研究[D]. 苏州：苏州大学，2016.
[16]ZHU X L，QIU C，WANG Y R，et al. FGFR1 SUMOylation coordinates endothelial angiogenic signaling in angiogenesis[J]. Proc Natl Acad Sci USA，2022，119(26)：e2202631119.
[17]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.
[18]中美合作揭示骨生成新机制[J]. 生物学教学，2015，40(4)：81.
[19]刘芳，黄海，杨槐，等. 骨质疏松性股骨颈骨折扫描电镜观察[J]. 广东医学，2010，31(7)：843－845.
[20]王勇，黄永松，李冬春，等. 补肾健骨汤对去卵巢大鼠股骨颈骨小梁微血管和骨密度的影响[J]. 湖南中医药大学学报，2016，36(5)：14－17.
[21]KUSUMBE A P，RAMASAMY S K，ADAMS R H. Coupling of angiogenesis and osteogenesis by a specific vessel subtype in bone[J]. Nature，2014，507(7492)：323－328.
[22]王亮，顾剑，赵宇，等. 髋部骨折患者骨内 H 型血管的变化[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志，2020，13(6)：516－521.
[23]段亚威，柴昊，安一方，等. 从瘀论治原发性骨质疏松症[J]. 风湿病与关节炎，2021，10(2)：55－58.
[24]LI C L，LIU B，WANG Z Y，et al. Salvianolic acid B improves myocardial function in diabetic cardiomyopathy by suppressing IGFBP3[J]. J Mol Cell Cardiol，2020，139：98－112.

[25]ZOU J, WANG N, LIU M T, et al. Nucleolin mediated pro - angiogenic role of Hydroxysafflor Yellow A in ischaemic cardiac dysfunction: Post - transcriptional regulation of VEGF - A and MMP - 9[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(5): 2692 - 2705.

[26]CHEN M, ZOU W Y, CHEN M M, et al. Ginkgolide K promotes angiogenesis in a middle cerebral artery occlusion mouse model via activating JAK2/STAT3 pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 833: 221 - 229.

[27]陈可冀, 李连达, 翁维良. 血瘀证与活血化瘀研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 3(1): 1 - 2.

[28]LIU X D, CAI F, LIU L, et al. microRNA - 210 is involved in the regulation of postmenopausal osteoporosis through promotion of VEGF expression and osteoblast differentiation [J]. Biol Chem, 2015, 396(4): 339 - 347.

[29]曾锁林, 施熊兵. 葛根素对去势雌性大鼠骨质疏松症及 PI3K/AKT 信号转导通路的影响[J]. 河北医药, 2018, 40(23): 3566 - 3569.

[30]CYR A R, HUCKABY L V, SHIVA S S, et al. Nitric oxide and endothelial dysfunction[J]. Crit Care Clin, 2020, 36(2): 307 - 321.

[31]方罗昌婷, 汪倩倩, 孙丛丛, 等. 基于 VEGF/VEGFR2/PI3K/Akt 信号通路研究健脾活骨方对酒精性股骨头坏死血管损伤的修复作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(8): 186 - 194.

[32]JIA J J, HE R Y, YAO Z L, et al. Daidzein alleviates osteoporosis by promoting osteogenesis and angiogenesis coupling[J]. Peer J, 2023, 11: e16121.

[33]史桂荣, 任博文, 张仲博, 等. 红茴香提取物干预骨质疏松性大鼠骨折后的血管生成[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(31): 5028 - 5034.

[34]RAMAN M, CHEN W, COBB M H. Differential regulation and properties of MAPKs[J]. Oncogene, 2007, 26(22): 3100 - 3112.

[35]LIN S H, YANG G Z, JIANG F, et al. A magnesium - enriched 3D culture system that mimics the bone development microenvironment for vascularized bone regeneration[J]. Adv Sci (Weinh), 2019, 6(12): 1900209.

[36]郝丹, 周大亮, 于熙滢, 等. p38MAPK 在 ox - LDL 诱导的血管内皮细胞损伤中的作用研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(11): 1343 - 1347.

[37]姚金朋. 松脂醇二葡萄糖苷对血管内皮细胞氧化损伤的保护作用及机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2017.

[38]徐楚. 血管内皮祖细胞经 p38 MAPK 信号通路促进骨髓间充质干细胞成骨机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.

[39]YU F X, CHANG J, LI J L, et al. Protective effects of oridonin against osteoporosis by regulating immunity and activating the Wnt3a/β - catenin/VEGF pathway in ovariectomized mice[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 118: 110011.

[40]王雨辰, 芮立宁, 贾川, 等. 强骨合剂通过 Wnt3a/β - catenin/VEGF 信号通路促进血管生成改善围绝经期大鼠骨质疏松的研究[J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(9): 819 - 826.

[41]吴永铁, 申雄成. 高良姜素促进骨质疏松模型大鼠骨折愈合的机制研究[J]. 中国药房, 2023, 34(19): 2365 - 2370.

[42]SONG N, ZHAO Z H, MA X L, et al. Naringin promotes fracture healing through stimulation of angiogenesis by regulating the VEGF/VEGFR - 2 signaling pathway in osteoporotic rats[J]. Chem Biol Interact, 2017, 261: 11 - 17.

[43]上官文姬, 张跃辉, 岳江, 等. 柚皮苷通过 HIF - 1α/VEGF 信号促进 H 型血管抗骨质疏松的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(12): 1755 - 1759.

[44]袁翰. 补肾通络方激活 HIF/VEGF 信号通路促进骨质疏松大鼠模型的血管生成与抑制骨量流失[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.

[45]YUAN H, XIAO L Y, MIN W, et al. Bu - Shen - Tong - Luo decoction prevents bone loss via inhibition of bone resorption and enhancement of angiogenesis in ovariectomy - induced osteoporosis of rats[J]. J Ethnopharmacol, 2018, 220: 228 - 238.

收稿日期: 2025 - 02 - 19

作者简介: 姚海(1995 -), 男, 湖南长沙人, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合防治骨与关节疾病。

通信作者: 雷晓明, 男, 副教授, 硕士研究生导师。E - mail: 34506390@qq.com

编辑: 吴楠