

酸的响应面法优化[J]. 天然产物研究与开发, 2013, 25(9): 1240-1244.

- [62] Chu Q M, Xie S N, Wei H L, et al. Enzyme-assisted ultrasonic extraction of total flavonoids and extraction polysaccharides in residue from *Abelmoschus manihot* (L) [J]. *Ultrason*

Sonochem, 2024, 104: 106815.

- [63] Jiang F L, Zhou C, Li Y, et al. Metabolic engineering of yeasts for green and sustainable production of bioactive ginsenosides F2 and 3 β , 20S-Di-O-Glc-DM [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(7): 3167-3176.

中药促进骨折愈合作用机制的研究进展

肖娟^{1,2}, 黄梅³, 李思琪⁴, 李正芬¹, 徐智¹, 胡慧玲¹, 李江^{1,2*}, 余晓玲^{2*}

[1. 云南中医药大学中药学院, 云南昆明 650500; 2. 云南中医药大学第三附属医院(昆明市中医医院)药学部, 云南昆明 650599; 3. 滇西应用技术大学傣医药学院, 云南景洪 666100; 4. 西双版纳傣族自治州傣医医院, 云南景洪 666100]

摘要: 骨折是临床上发病率较高的疾病, 5%~10%的患者会发展为骨不愈合, 治疗周期较长, 严重影响生活质量。由于生物制剂类药物在治疗骨折愈合中的局限性, 从传统中药中挖掘通过改善炎症反应、缓解氧化应激损伤、促进血管生成、重塑骨形成来加速骨折愈合的药物对本病的治疗有积极意义。中药作为治疗骨伤疾病的特色手段, 可通过抗炎、抗氧化、促进骨形成、调节血管生成等多成分、多靶点、多通路的综合作用来促进骨折愈合。本文对中药单体、提取物、复方促进骨折愈合作用机制的研究进展进行综述, 以期为加强其药理活性研究、促进其临床应用和推广提供参考。

关键词: 中药; 单体; 提取物; 复方; 骨折愈合; 作用机制

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2025)10-3322-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.10.022

随着人口老龄化的加剧, 骨折的发病率呈上升趋势。尽管骨骼具有再生能力, 但5%~10%的骨折患者术后经复位和固定后, 仍会出现延迟骨愈合或骨不愈合^[1], 常伴有疼痛、肿胀、出血等症状, 增加致残率和治疗周期, 延长住院时间, 危害患者的身心健康和生活质量, 甚至危及生命。目前, 骨折治疗以手术为主, 但涉及重新开放骨折部位, 增加术后感染和并发症风险, 严重影响患者预后。

中药在骨伤疾病中的治疗有着悠久的历史, 是我国骨伤科用药的一大特色, 对复杂病理机制的骨折有较好的疗效, 临床上大多以内服和外用相结合的形式, 包括汤剂、膏药、熏洗等, 也可单独使用或与西医联合。目前, 手术联合中药的治疗模式能有效加快骨折愈合时间, 改善患者预后, 逐渐成为临床研究的热点。本文从中药促进骨折愈合的药理机制层面出发, 初步总结了本病发生机制, 以期对相关临床治疗提供参考。

1 骨折病理机制

1.1 炎症反应 骨折早期形成血肿, 产生急性炎症反应,

吸引相关炎症细胞募集, 包括中性粒细胞、B细胞、T细胞、巨噬细胞等。中性粒细胞最早募集在损伤部位, 分泌肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 (interleukin, IL) -10、IL-6等炎症因子^[2-3], 并进一步刺激巨噬细胞到骨折部位吞噬细胞碎片并分泌炎症细胞因子, 促进TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-1 β 、单核细胞趋化蛋白1 (monocyte chemoattractant protein1, MCP-1)、IL-8、IL-12表达^[4]。其中, TNF- α 抑制成骨细胞增殖并诱导IL-6、IL-8、转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)的产生, IL-6则直接激活破骨细胞上调核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路, 升高IL-1 β 、TNF- α 表达^[5], 进一步加剧炎症反应, 延迟骨折愈合。

1.2 氧化应激 在骨折损伤过程中, 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 表达异常升高, 对骨再生产生影响, 并表现出氧化应激的特征。目前, 核因子E2相关因子2 (nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf2) 已被确定为抗氧化剂的关键转录调节因子^[6]。Nrf2/Kelch样ECH相关

收稿日期: 2024-12-24

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目(82360844); 云南省科技厅科技计划项目(202101AZ070001-126, 202101AZ070001-173, 202401AU070093, 202402AA310029)

作者简介: 肖娟(1999—), 女, 硕士生, 从事中药药效物质基础研究。E-mail: juanxiao_guizhou@163.com

*通信作者: 李江(1994—), 男(白族), 硕士, 主管中药师, 从事中药药效物质基础研究。E-mail: yajiang2017@163.com

余晓玲(1971—), 女, 主任药师, 硕士生导师, 从事中药药效物质基础研究。E-mail: XiaolingYu_TCM@163.com

蛋白1 (Kelch-like ECH-associated protein1, Keap1) 信号通路的激活是细胞抗氧化还原反应的关键步骤。当细胞受到氧化应激、炎症或其他损伤时, Nrf2 发生磷酸化并与 Keap-1 解离, 同时进入细胞核形成异二聚体, 与抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 序列结合, 诱导血红素单加氧酶-1 (hemoxygenase-1, HO-1)、醌氧化还原酶-1 (NADPH quinone oxidoreductase-1, NQO1) 等活性升高^[7-8], 从而减轻骨折引起的氧化应激损伤。

1.3 血管生成 骨折愈合是一个复杂的过程, 新生血管为骨骼提供所必需的营养物质、氧气和生长因子, 并调节骨形成, 对于骨折愈合至关重要^[9-11]。骨骼由许多血管生成, 在骨折发生后血管也会受到损害。血小板内皮细胞粘附分子1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1, CD31)、内黏蛋白 (endomucin, EMCN)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等是参与血管生成的主要介质蛋白, 其中 CD31 在血管内皮细胞中起到维持血管完整性和调节血管通透性作用^[12-13]; EMCN 是一种细胞表面糖蛋白, 主要在内皮细胞中表达, 可调节血管形成^[14-15]; VEGF 在骨愈合过程中能刺激血管生成, 贯穿骨折愈合的多个时期, 包括血肿期、修复期和重塑期, 主要通过促进血管内皮细胞迁移和增殖来促进血管生成, 还能通过与骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 的相互作用来激活成骨细胞, 诱导血管生成, 进一步形成骨骼。

1.4 骨形成 骨折愈合主要通过血肿期、修复期 (软骨痂和硬骨痂)、重塑期来促进骨形成^[16]。骨折发生后, 骨断裂和血管破裂触发凝血级联反应, 形成血肿, 填充骨碎片之间的空间。在骨折初期, 免疫细胞释放大量炎症因子并募集干细胞到骨折处, 形成血肿, 诱发炎症反应, 并在血肿内被放大, 导致周围的骨膜扩张, 并且由 BMP、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)、VEGF、TGF- β 、血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 等生长因子介导的新趋化轴被激活, 募集间充质干细胞和骨祖细胞迁移到骨折特定区域, 促进骨修复^[17-19], 随后以成骨细胞介导的膜内骨化和软骨内骨化发生。在骨痂期, 骨祖细胞在骨间隙两侧通过膜内骨化形成新骨, 表达 Runt 相关转录因子2 (Runt related transcription factor-2, Runx-2)、成骨细胞特异性转录因子 (osterix, Osx), 而骨折线周围的骨祖细胞则逐渐分化为软骨细胞并形成软骨痂, 并表达 Runx-2、SRY-box 转录因子9 (sex determining region Y box protein 9, Sox9)^[1]。此外, 软骨细胞的终末分化进入肥大状态, 刺激基质钙化, 侵入新生血管和骨祖细胞, 骨祖细胞沉积新骨, 类似于软骨内骨化的过程, 并由小梁骨组成的硬骨痂连接旧的皮质碎片将骨头修复成原来的形状。最后, 骨形成过程再通过破骨细胞、成骨细胞和骨细胞的活性将骨重塑为成熟的板层骨结构, 并恢复其原有的形状和性能。

骨折愈合的病理机制见图1。

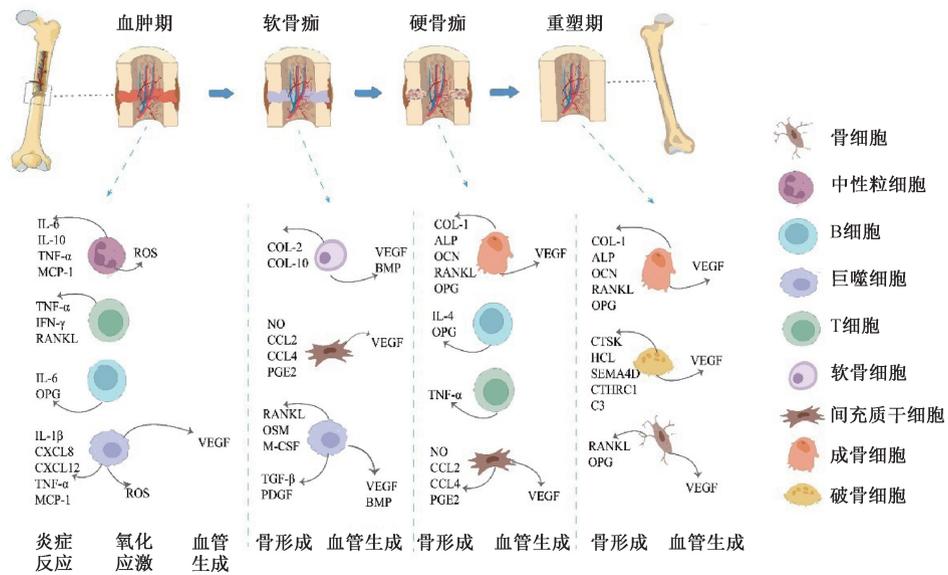


图1 骨折愈合病理机制

2 中药干预骨折愈合作用机制

2.1 单体 目前, 关于中药及其活性成分促进骨折愈合的研究主要集中在皂苷类、多糖类、萜类、酚类、生物碱类、黄酮类等化合物, 其作用表现为降低炎症因子水平、抑制氧化应激、调节血管生成、促进骨形成等。其中, 皂苷类以三七活性成分最多, 包括三七总皂苷^[20]、人参皂苷 Rg1^[21], 主要通过调节血管生成和促进骨形成来加速骨折

愈合; 牛膝皂苷是从牛膝中提取的主要成分, 具有抗炎、抗风湿、抗骨质疏松等活性, 通过激活细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 信号通路刺激骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cells, BMSCs) 向成骨分化, 升高 p-ERK、BMP2、Runx2、Osx 表达来促进骨形成。另外, 黄酮类化合物淫羊藿苷通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路, 减少 ROS 产生, 降低 IL-6、TNF- α 、

溶质载体家族7成员11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 水平和谷胱甘肽过氧化物酶4 (GPX4) 活性, 促进 VEGF 表达, 升高 NQO-1、HO-1 活性和 Runx2、Nrf2、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、骨保护素 (osteoprotegerin, OPG)、骨钙蛋白 (osteocalcin, OCN) 表达, 发挥抗炎、调节血管生成、抗氧化应激、促进骨形成作用^[22-23]。

关于多糖、萜类、酚类、生物碱促进骨折愈合的研究也有报道。其中, 黄精多糖和黄芪多糖主要通过促进 VEGF 表达来调节血管生成^[24-25]; 冬凌草甲素属于四环二萜类化合物, 具有抗炎、抗肿瘤等作用, 能抑制骨质疏松性骨折

大鼠 TNF- α 、IL-6 表达, 减轻炎症反应^[26]; 白藜芦醇属于酚类化合物, 可改善闭合性骨折模型大鼠体内 VEGF、VEGFR2 等蛋白表达, 调节血管生成^[27]; 青藤碱是从植物青风藤中提取的生物碱, 由于其强大的抗炎和免疫调节特性, 可用于治疗类风湿性关节炎和其他炎症性疾病, Shen 等^[28]发现, 它通过调节 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK) /NF- κ B 和 Nrf2 信号通路, 降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、p-p38、p-NF- κ B 表达, 升高 Nrf2 蛋白表达和 HO-1、NQO-1 活性, 从而发挥抗炎和抗氧化应激作用。

具体见表1。

表1 中药单体促进骨折愈合作用机制

名称	剂量	对象	模型	信号通路	因子变化	作用机制	文献
酸枣仁皂苷 A	10, 20 mg/kg	雄性 SD 大鼠	闭合骨折	NF- κ B	降低 I κ B- α 、I κ K- β 、NF- κ B、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 表达, 升高 ALP、骨钙素、BMP-2 表达	抗炎、促进骨形成	[29]
虎杖苷	30, 60 mg/kg	雌性 SD 大鼠	骨质疏松性大鼠骨折	SIRT1/FoxO1	升高 BMD、OC、SIRT1、FoxO1 表达, 降低 CTX-I、TNF- α 、IL-1 β 表达	促进骨形成、抗炎	[30]
淫羊藿苷	50, 100 mg/kg	雄性 SD 大鼠	开放性骨折	—	降低 IL-6、TNF- α 表达, 升高 VEGF、TGF- β 1、BMP-7、IL-10、ALP、骨钙素表达	抗炎、调节血管生成、促进骨形成	[22]
冬凌草甲素	2.2 mg/kg	雄性 SD 大鼠	骨质疏松性骨折	Shh/Gli1	降低 TNF- α 、IL-6 表达, 升高 ALP、Runx2、Shh、Gli1 表达	抗炎、促进骨形成	[26]
芹菜素	10, 20, 40 mg/kg	雄性 SD 大鼠	闭合性骨折	RANKL/RANK	抑制 RANKL/RANK 信号通路, 升高 OPG、骨钙素、ALP 表达, 降低 iNOS、RANKL、RANK、TNF- α 、IL-6 表达	促进骨形成、抗炎	[31]
松果菊苷	50, 100 mg/kg	雄性 SD 大鼠	开放性骨折	—	降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MMP-2、MMP-9、CTSK 表达, 升高 VEGF、RUNX2、OCN 表达	抗炎、调节血管生成、促进骨形成	[32]
淫羊藿苷	50, 150 mg/kg	雌性 SD 大鼠	骨质疏松性骨折	Nrf2/HO-1	降低 ROS 水平和 SLC7A11、GPX4 表达, 升高 Nrf2、NQO-1、HO-1、Runx2、ALP、OPG、OCN 表达	抗氧化应激、促进骨形成、抑制成骨细胞	[23]
仙茅苷	0, 5, 10 μ mol/L	RAW264.7 细胞	—	Nrf2/NF- κ B	升高 Keap1、Nrf2、HO-1、NQO1 表达, 降低 TRAF6、p65、NFATc1、c-Fos 表达和 ROS、NOX1、NOX4 水平	抗氧化应激	[33]
青藤碱	0.25, 0.5, 1 μ mol/L	MG-63 细胞	—	p38 MAPK/NF- κ B、Nrf2	降低 p-p38、p-NF- κ B、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 表达, 升高 Nrf2、HO-1、NQO-1 活性	抗氧化应激、抗炎	[28]
异补骨脂素	40 mg/kg	雄性 C57BL/6 小鼠	开放性骨折	—	升高 Runx2、BMP2、OSX、VEGF 表达	促进骨形成、调节血管生成	[34]
黄精多糖	100, 350 mg/kg	雄性 SD 大鼠	开放性骨折	—	升高 VEGF、骨钙素表达, 降低 COL1A1、ACP5、CTSK 表达	调节血管生成、促进骨形成	[24]
牛膝多糖	8, 4, 2 g/kg	雌性 SD 大鼠	骨质疏松性骨折	Wnt/ β -catenin	升高 β -catenin、BMD、ALP、骨钙素、PINP、Runx2、OxS 表达	促进骨形成	[35]
麦角甾苷	0.04 mg/kg	雄性 SD 大鼠	骨缺损	—	升高 VEGF、BMP-2、BMP-7、OPG、OCN、CBF- α 1 表达	调节血管生成、促进骨形成	[36]
高良姜素	2.5, 5, 10 mg/kg	雌性 SD 大鼠	骨质疏松性骨折	HIF1- α /VEGF	升高 HIF-1 α 、OCN、BMP-2、ALP、VEGF 表达	促进骨形成、调节血管生成	[37]
虫草素	10 mg/kg	雌性 SD 大鼠	骨质疏松性骨折	COX-2/PGE2	降低 CTX-I 表达, 升高 ALP、OC、BMD、COX-2、PGE2、cAMP、VEGF 表达	促进骨形成、调节血管生成	[38]
人参皂苷 K	1, 10 μ mol/L	雄性 SD 大鼠	开放性骨折	Wnt/ β -catenin	升高 β -catenin、ALP、Runx2、BMD、OPN、OCN、CD31、EMCN 表达	促进骨形成、调节血管生成	[39]
苦杏仁苷	0.5 mg/kg	雄性 C57BL/6 小鼠	开放性骨折	TGF- β /Smad	升高 Smad2、Sox9、COL2A1、COL10A1、Runx2、OCN、VEGF 表达	促进骨形成、调节血管生成	[40]
三七总皂苷	21.81 mg/kg	雄性 SD 大鼠	开放性骨折	—	升高 VEGF-A、PDGF-BB、TGF- β 、bFGF 表达	调节血管生成、促进骨形成	[20]

续表 1

名称	剂量	对象	模型	信号通路	因子变化	作用机制	文献
穿山龙总皂苷	20,40 mg/kg	雌性 SD 大鼠	骨质疏松性骨折	VEGF/VEGFR-2	升高 VEGF、VEGFR-2 表达	调节血管生成	[41]
β-蜕皮甾酮	0.6, 0.8, 1.0 mg/kg	雄性 SD 大鼠	开放性骨折	PI3K/Akt/mTOR	升高 ATG7 水平和 LC3 II/LC3 I 比值, 降低 PI3K、p-AKT1、p-mTOR、p-p70S6K 表达	促进骨形成调节自噬	[42]
姜黄素	400 mg/kg	雄性 SD 大鼠	开放性骨折	—	升高 Beclin-1、LC3 II 表达	促进骨形成调节自噬	[43]
淫羊藿总黄酮	690 mg/kg	SD 大鼠	骨质疏松性骨折	—	降低 AKP 表达, 升高 BMD、PINP、骨钙素表达	促进骨形成	[25]
黄芪多糖	690 mg/kg	SD 大鼠	骨质疏松性骨折	—	升高 BMD、AKP、骨钙素表达	促进骨形成	[25]
麦角甾苷	20,40,80 mg/kg	雄性 SD 大鼠	开放性骨折	BMP/Runx2	升高 BMP、BMPRII、BMPRII、Runx2 表达	促进骨形成	[44]
白藜芦醇	0,25,50,75,100 μmol/L	MC3T3-E1 细胞系	—	—	升高 ALP、BMP-2、BMP-4、OC 表达	促进骨形成	[45]
白藜芦醇	20,30 mg/kg	雌性 SD 大鼠	闭合性骨折	Hippo	降低 Hippo、YAP 水平, 升高 VEGF、VEGFR-2 表达	调节血管生成	[27]
补骨脂素	20 mg/kg	雌性 C57BL/6 小鼠	骨质疏松性骨折	—	升高 BMP-2、ER-α、OPG/RANKL 表达	促进骨形成	[46]
芍药内酯苷	60 μg/mL	MC3T3-E1 细胞	—	—	升高 BMP-2、RUNX2、Osx、p-Smad1/5、ALP、OSN、OPN、OCN 表达	促进骨形成	[47]
杯苋甾酮	0,2,5,5,10,20,40 μg/mL	MSCs	—	—	升高 SDF-1α、CXCR4、IL-12 表达	促进骨形成	[48]
甘草酸	0,1,10,100 μmol/L	hBMSCs	—	Wnt/β-catenin	升高 β-catenin、RUNX2、COL1A1、OCN 表达	促进骨形成	[49]
蛇床子素	10,50,100 mmol/L	MC3T3-E1 细胞	—	—	升高 GLUT1、OPG、ALP、Runx2、Osx 表达, 降低 NF-κB 表达	促进骨形成	[31]
人参皂苷 Rg1	0,0.1,1,10 μg/mL	BMSCs	开放性骨折	BMP-2/Smad	升高 BMP2、Runx、骨钙素、Col I、Col II 表达	促进骨形成	[21]
姜黄素	50,100,200 mg/kg	雄性 SD 大鼠	开放性骨折	Wnt/β-catenin	升高 Wnt-3a、β-catenin 表达	促进骨形成	[50]
牛膝皂苷	50,100,200 μg/mL	BMSCs	—	ERK	升高 p-ERK、BMP2、Runx2、Osx 表达	促进骨形成	[51]
积雪草酸	5,15 μg/g	C57BL/6 小鼠	开放性骨折	—	升高 Col I 表达	促进骨形成	[52]
蛇床子素	30 mg/kg	雄性 C57BL/6 小鼠	开放性骨折模型	BMP2	升高 pSmad1/5/8、Runx 2、OC、Sox9、COL10A1、COL2A1 表达	促进骨形成	[53]
葛根素	35 mg/kg	雌性 SD 大鼠	骨质疏松性骨折模型	—	升高 BMP-2、VEGF 表达	调节血管生成	[54]

2.2 提取物 鹿茸对改善骨代谢和骨营养有重要作用, 主要含有蛋白质、氨基酸、甾体等成分, Wang 等^[55]研究发现, 其水提取物可促进骨折部位软骨内骨化, 可能是激活 BMP-2/SMAD4 信号通路, 升高 SMAD4、BMP-2、Runx2、Sox9、II 型胶原 α1 链 (collagen type II alpha 1 chain, COL2A1)、X 型胶原蛋白 α1 链 (collagen type X alpha 1

chain, COL10A1)、ALP、OPN、BMP-R2 的表达。Xu 等^[56]发现, 熟地黄水提取物在开放性骨折模型小鼠的骨愈合过程中, 通过升高 Runx2、OCN 表达来促进骨形成, 促进 TGF-βR II、p-Smad2 蛋白表达来激活 TGF-β 信号通路, 从而发挥骨折修复作用。

其他中药提取物促进骨折愈合作用机制见表 2。

表 2 中药提取物促进骨折愈合作用机制

名称	剂量	对象	模型	信号通路	因子变化	作用机制	文献
鹿茸水提取物	400 mg/kg	C57BL/6 小鼠	开放性骨折	BMP-2/Smad4	升高 Smad4、BMP-2、Runx2、Sox9、COL2A1、COL10A1、ALP、OPN、BMPR-2 表达	促进骨形成	[55]
菟丝子水提取物	0,5,10,20 μg/mL	MC3T3-E1 细胞	—	BMP-2/Smad4	升高 Smad4、BMP2、Col I 表达	促进骨形成	[57]
熟地黄水提取物	0.004 6 mg/kg	雄性 C57 BL/6 小鼠	开放性骨折	TGF-β	升高 TGF-βRII、pSmad2、Sox9、COL2A1、COL10A1、Runx2、OCN 表达	促进骨形成	[56]
补骨脂水提取物	10 g/kg	雄性 SD 大鼠	2 型糖尿病胫骨骨折	Wnt、PPARγ	降低 p-GSK3β、PPARγ 表达, 升高 β-catenin、ALP、BMD 表达	促进骨形成	[58]
制狗脊水提取物	1.04 g/kg	雌性 SD 大鼠	骨质疏松性骨折	—	升高 TGF-β1 表达, 降低 IL-1β 表达	促进骨形成、抗炎	[59]
淫羊藿水提取物	110 mg/kg	雌性 SD 大鼠	骨质疏松性骨折	Notch	升高 Notch1、OPG 表达, 降低 ALP、RANKL 表达	促进骨形成	[60]
续断水提取物	20,10 g/kg	雌性 SD 大鼠	骨质疏松性骨折	—	降低 TNF-α、IL-1、IL-6 表达	抗炎	[61]

2.3 复方 目前, 中药复方促进骨折愈合的作用机制主要通过抑制炎症反应、抗氧化、调节血管生成、促进骨形成

等加快骨折愈合。例如, 灌胃给予开放性骨折模型大鼠补肾活血方后, 可降低 IL-6、TNF-α 水平, 升高 BMP-2、

VEGF、TGF-β1表达,从而减轻炎症反应、调节血管生成和促进骨形成^[62]。Hua等^[63]发现,补中益气汤通过激活Nrf2/HO-1信号通路,降低TNF-α、IL-1β、IL-6表达,升高Nrf2蛋白表达和HO-1、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性,改善骨质疏松性骨折模型大鼠体内的炎症反应和氧化应激。桃

红四物汤联合温针可升高大鼠血清中Ca、P水平和ALP、骨钙素、VEGF、TGF-β1、Smad4表达,抑制骨矿物质流失,加快钙盐沉积,调节血管生成,促进骨形成,进而加快骨折愈合^[64]。

其他中药复方促进骨折愈合作用机制见表3。

表3 中药复方促进骨折愈合作用机制

名称	组成	剂量	对象	模型	信号通路	因子变化	作用机制	文献
治伤巴布剂	血壳、虎杖、见风消	—	雄性SD大鼠	闭合性骨折	—	降低TNF-α表达	抗炎	[65]
补肾活血方	菟丝子、补骨脂、熟地黄、杜仲、枸杞子、山茱萸肉、当归、三七、黄芪、赤芍、丹参、甘草	2.5 g/kg	雄性SD大鼠	开放性骨折	—	降低IL-6、TNF-α表达,升高VEGF、BMP-2、TGF-β1表达	抗炎,调节血管生成,促进骨形成	[62]
云南白药	三七、重楼、麝香、金铁锁、草乌、白芨、冰片、披麻草等	5 g/kg	雄性新西兰家兔	骨缺损	—	降低IL-6、TNF-α表达,升高OC、P1NP、bFGF、ALP表达	抗炎,促进骨形成	[66]
中华跌打丸	牛白藤、假苏、地耳草、牛尾菜等	—	野生型AB系斑马鱼	闭合性骨折	—	降低TNF-α、IL-1β表达,升高BMP-2、BMP-7表达	抗炎,促进骨形成	[67]
补中益气汤	白术、柴胡、陈皮、大枣、当归、党参、黄芪	12.60、25.20、50.4 g/kg	雌性SD大鼠	骨质疏松性骨折	Nrf2/HO-1	升高GSH、SOD、Nrf2、HO-1活性和ALP、OC、OPG、骨钙素表达,降低TNF-α、IL-6、IL-1β、IL-10表达	抗氧化、抗炎、促进骨形成	[63]
桃红四物汤	桃仁、红花、当归、生地黄、赤芍、川芎	6 g/kg	雄性SD大鼠	开放性骨折	—	升高VEGF、TGF-β1、Smad4、ALP、骨钙素表达	调节血管生成、促进骨形成	[64]
参芪补肾活血汤	黄芪、太子参、熟地黄、茯苓、山药、丹参、淫羊藿、煅龙骨、川牛膝、龟板、知母、菟丝子、五味子、川芎、鹿角片	5、10 g/kg	雄性新西兰大白兔	开放性骨折	—	升高VEGF、BMP-2、BMP-7、TGF-β1表达	调节血管生成、促进骨形成	[68]
生龙接骨胶囊	三七、续断、当归、骨碎补、鸡血藤、生龙骨等	600 mg/kg	雄性SD大鼠	开放性骨折	—	升高VEGF、BMP-2、Smad1、Smad4、Runx2、Osx表达	调节血管生成、促进骨形成	[69]
盘龙七片	盘龙七、川乌、草乌、当归、杜仲、秦艽、铁棒锤、红花、五加皮、牛膝、过山龙、丹参等	0.5、2.56 g/kg	雄性C57BL/6小鼠	闭合性骨折	—	升高Ang-1、bFGF、VEGF、CD31表达	调节血管生成	[70]
三花接骨散	三七、西红花、马钱子、桂皮、沉香、当归、地龙、牛膝、冰片、木香、川芎、土鳖虫、续断、骨碎补、血竭、大黄、自然铜、白芷	1.4、8 g/kg	雄性SD大鼠	骨不连	BMP-7/Runx2/OCN	升高PDGF、BMP-7、OCN、Runx、VEGF表达	促进骨形成、调节血管生成	[71]
仙灵骨葆胶囊	淫羊藿、续断、补骨脂、地黄、丹参、知母	0.6、0.3 g/kg	雌性SD大鼠	骨质疏松性骨折	—	升高PDGF、TGF-β、VEGF表达	促进骨形成、调节血管生成	[72]
愈骨胶囊	血竭、骨碎补、续断、自然铜、延胡索	0.138 g/kg	雄性新西兰大白兔	骨缺损	—	升高VEGF、TGF-β表达	调节血管生成	[73]
跌打七厘片	酒当归、红花、醋乳香、血竭、三七、人工麝香、冰片、朱砂、儿茶等	405.5、1621.8 mg/kg	C57BL/6J雄性小鼠	开放性骨折	—	升高ALP表达	促进骨形成	[74]
补肾活血汤	菟丝子、熟地黄、补骨脂、杜仲、枸杞子、肉苁蓉、当归、独活、没药、山萸肉、红花	10 g/kg	雌性SD大鼠	骨质疏松性骨折	SDF-1α/CXCR4	升高SDF-1α、CXCR4、OPN、ALP、OCN表达	促进骨形成	[75]

续表 3

名称	组成	剂量	对象	模型	信号通路	因子变化	作用机制	文献
健骨丸	鹿角、熟地黄、狗脊、黄柏、 阿胶、三七、茯苓、六神曲	150、300、450 mg/kg	雌性 SD 大鼠	骨质疏松性骨折	—	升高 E2、CT、骨钙素、 AKP 表达	促进骨形成	[76]
琥珀安神汤	琥珀、龙齿、朱砂、菊花、 桑叶	2.4、4.8、9.6 g/kg	雄性 SD 大鼠	脑损伤+开放性 骨折	—	升高 PDGF、bFGF、 COL10A1、RUNX2、 BMP2、VEGF 表达， 降低 MMP13 表达	促进骨形成、调 节血管生成	[77]
杜仲丸	杜仲、续断	0.3、0.6、1.2 g/kg	雌性 C57BL/6 小鼠	骨质疏松性骨折	—	升高 CD31、EMCN、 SLIT3 表达	调节血管生成	[78]

3 结语与展望

中药及活性成分对于治疗复杂病理机制的骨折有极大潜力。从研究现状看，中药单体、复方促进骨折愈合的研究较多，提取物较少；另一方面，抗炎、抗氧化机制研究较少，调节血管生成和促进骨形成逐步成为热点。

中药及其活性成分促进骨折愈合的研究虽具有较好的应用前景，但仍存在不足之处。首先，临床、药理研究并不完全匹配，中药在骨科临床用药以外用为主，而药理研究以内服为主，后期应致力于将两者相匹配，从而更好地服务于临床。其次，现有的药理研究主要集中在长骨骨折，对特殊部位（如骨骺、关节）鲜见报道，也没有标准化的外科手术方案，今后需不断探索新的动物骨折模型来模拟特殊部位的骨折疾病，从而更好地模拟人体临床自发性骨折的过程。此外，中药及其活性成分促进骨折愈合的机制较为复杂，但现有研究大多集中在单一作用机制上，忽略了它们之间是否存在交叉调控的关系。因此，未来对骨折疾病的治疗中应提倡多机制研究，并借助基因转录、蛋白翻译、代谢调控等现代分子生物学技术来探索其分子间作用机制，找到促进骨折愈合的新靶点，加快愈合周期，减轻患者负担。

参考文献:

[1] Saul D, Khosla S. Fracture healing in the setting of endocrine diseases, aging, and cellular senescence[J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(6): 984-1002.

[2] Baht G S, Vi L, Alman B A. The role of the immune cells in fracture healing[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2018, 16(2): 138-145.

[3] Bahney C S, Zondervan R L, Allison P, et al. Cellular biology of fracture healing[J]. *J Orthop Res*, 2019, 37(1): 35-50.

[4] Chow S K, Wong C H, Cui C, et al. Modulating macrophage polarization for the enhancement of fracture healing, a systematic review[J]. *J Orthop Translat*, 2022, 36: 83-90.

[5] ElHawary H, Baradaran A, Abi-Rafeh J, et al. Bone healing and inflammation: principles of fracture and repair[J]. *Semin Plast Surg*, 2021, 35(3): 198-203.

[6] He F, Ru X L, Wen T. NRF2, a transcription factor for stress response and beyond[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): 4777.

[7] 田亚静, 杨雪, 汪静, 等. 芒柄花素对妊娠期糖尿病大鼠氧化应激损伤的影响[J]. *天津医药*, 2023, 51(7): 734-739.

[8] Mansouri A, Reiner Ž, Ruscica M, et al. Antioxidant effects of statins by modulating Nrf2 and Nrf2/HO-1 signaling in different diseases[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(5): 1313.

[9] Hu K, Olsen B R. The roles of vascular endothelial growth factor in bone repair and regeneration[J]. *Bone*, 2016, 91: 30-38.

[10] Ghiasi M S, Chen J, Vaziri A, et al. Bone fracture healing in mechanobiological modeling: a review of principles and methods[J]. *Bone Rep*, 2017, 6: 87-100.

[11] Filipowska J, Tomaszewski K A, Niedźwiedzki Ł, et al. The role of vasculature in bone development, regeneration and proper systemic functioning[J]. *Angiogenesis*, 2017, 20(3): 291-302.

[12] Sivaraj K K, Adams R H. Blood vessel formation and function in bone[J]. *Development*, 2016, 143(15): 2706-2715.

[13] Zhao C, Popel A S. Computational model of microRNA control of HIF-VEGF pathway: insights into the pathophysiology of ischemic vascular disease and cancer[J]. *PLoS Comput Biol*, 2015, 11(11): e1004612.

[14] Lim J C, Ko K I, Mattos M, et al. TNF α contributes to diabetes impaired angiogenesis in fracture healing[J]. *Bone*, 2017, 99: 26-38.

[15] Feng S K, Chen T H, Li H M, et al. Deficiency of omentin-1 leads to delayed fracture healing through excessive inflammation and reduced CD31^{hi} Emcn^{hi} vessels[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 534: 111373.

[16] Molitoris K H, Huang M, Baht G S. Osteoimmunology of fracture healing[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2024, 22(3): 330-339.

[17] Li X, Wang C, Xiao J, et al. Fibroblast growth factors, old kids on the new block[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2016, 53: 155-167.

[18] Orth M, Fritz T, Stutz J, et al. Local application of mineral-coated microparticles loaded with VEGF and BMP-2 induces the healing of murine atrophic non-unions [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 809397.

[19] Wang H, Qi L L, Shema C, et al. Advances in the role and mechanism of fibroblasts in fracture healing[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1350958.

[20] 王钟庆, 熊贤梅, 张严, 等. 三七总皂苷上调浓缩生长因子释放促进大鼠骨折愈合[J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(11): 1678-1683.

[21] Gu Y Q, Zhou J C, Wang Q, et al. Ginsenoside Rg1 promotes osteogenic differentiation of rBMSCs and healing of rat tibial fractures through regulation of GR-dependent BMP-2/SMAD

- signaling[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25282.
- [22] 刘立柱, 李超艺, 林诗炜, 等. 淫羊藿苷对大鼠骨折模型愈合及转化生长因子 β 1、血管内皮生长因子和骨形态发生蛋白-7表达的影响[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2021, 27(3): 483-488.
- [23] Xiang S Y, Zhao L L, Tang C, *et al.* Icaritin inhibits osteoblast ferroptosis *via* Nrf2/HO-1 signaling and enhances healing of osteoporotic fractures[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 965: 176244.
- [24] 王一飞, 薛 锋. 黄精多糖对胫骨骨折大鼠骨折愈合的作用机制[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(17): 3803-3807.
- [25] 高远航, 柴 仪, 刘烁炜, 等. 淫羊藿总黄酮联合黄芪多糖对骨质疏松性骨折模型大鼠骨折愈合的影响[J]. *中国药业*, 2024, 33(5): 38-42.
- [26] 成翕悦, 李丹丹, 崔 如, 等. 冬凌草甲素对骨质疏松大鼠骨折愈合的影响及其机制[J]. *山西医科大学学报*, 2023, 54(12): 1625-1631.
- [27] 浦荣进, 田鸿来. 白藜芦醇调控 Hippo 信号转导途径促进骨折愈合的作用机制研究[J]. *甘肃科学学报*, 2023, 35(3): 24-29.
- [28] Shen J, Yao R, Jing M, *et al.* Sinomenine regulates inflammatory response and oxidative stress *via* nuclear factor kappa B (NF- κ B) and NF-E2-related factor 2 (Nrf2) signaling pathways in ankle fractures in children[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 6649-6655.
- [29] 张 兵, 朱亚辉, 王孝玉, 等. 酸枣仁皂苷 A 促进大鼠股骨骨折愈合的机制研究[J]. *浙江医学*, 2021, 43(18): 1953-1957; 2047.
- [30] 李明哲, 罗国厂, 张仲博, 等. 虎杖苷促进大鼠骨质疏松性骨折的作用及对 SIRT1/FoxO1 信号通路的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29(8): 1154-1159.
- [31] 沐 韦, 沈晓峰, 张国栋, 等. 蛇床子素通过抑制 NF- κ B 诱导间充质干细胞成骨分化的实验研究[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(12): 159-164.
- [32] Yi Q Q, Sun M M, Jiang G W, *et al.* Echinacoside promotes osteogenesis and angiogenesis and inhibits osteoclast formation[J]. *Eur J Clin Invest*, 2024, 54(8): e14198.
- [33] Liu M Q, Liu S, Zhang Q, *et al.* Curculigosome attenuates oxidative stress and osteoclastogenesis *via* modulating Nrf2/NF- κ B signaling pathway in RAW264.7 cells[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 275: 114129.
- [34] 吴 西, 王中琪, 高玉海, 等. 异补骨脂素通过促进骨形成加快骨折愈合[J]. *陆军军医大学学报*, 2024, 46(3): 240-248.
- [35] 杨 豪, 曾范慧. 牛膝多糖调控 Wnt/ β -catenin 通路改善骨质疏松性骨折大鼠骨代谢的研究[J]. *中医学报*, 2021, 36(10): 2188-2194.
- [36] Xu X F, Hui W Y, Liu N, *et al.* Effects of ergosteroside combined risedronate on fracture healing and BMP-2, BMP-7 and VEGF expression in rats[J]. *Acta Cir Bras*, 2021, 36(11): e361107.
- [37] 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.
- [38] 胡 锐, 万兰婷, 安 颖, 等. 虫草素通过调节 COX-2/PGE2 信号通路促进骨质疏松大鼠的骨折愈合[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29(9): 1340-1345.
- [39] Ding L L, Gu S, Zhou B Y, *et al.* Ginsenoside compound K enhances fracture healing *via* promoting osteogenesis and angiogenesis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 855393.
- [40] Ying J, Ge Q W, Hu S F, *et al.* Amygdalin promotes fracture healing through TGF- β /Smad signaling in mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cells Int*, 2020, 2020: 8811963.
- [41] 安晓晖, 刘 恩, 吕 飞, 等. 基于 VEGF/VEGFR-2 信号通路探讨穿山龙总皂苷促进去势大鼠骨折血管形成和骨折愈合的效果[J]. *中国中医急症*, 2020, 29(5): 846-849; 869.
- [42] Tang Y H, Mo Y F, Xin D W, *et al.* Regulation of osteoblast autophagy based on PI3K/AKT/mTOR signaling pathway study on the effect of β -ecdysterone on fracture healing[J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 719.
- [43] Li G, Chen L, Chen K. Curcumin promotes femoral fracture healing in a rat model by activation of autophagy[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 4064-4072.
- [44] 徐亚平, 刘岳勇, 李 浩, 等. 麦角甾苷促进大鼠骨折愈合及对骨形态发生蛋白/Runx2 通路的影响[J]. *中国药业*, 2020, 29(5): 66-70.
- [45] Min K K, Neupane S, Adhikari N, *et al.* Effects of resveratrol on bone-healing capacity in the mouse tooth extraction socket[J]. *J Periodontal Res*, 2020, 55(2): 247-257.
- [46] Huang K, Sun Y Q, Chen X F, *et al.* Psoralen, a natural phytoestrogen, improves diaphyseal fracture healing in ovariectomized mice: a preliminary study[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(4): 368.
- [47] Kim J H, Kim M, Hong S, *et al.* Albiflorin promotes osteoblast differentiation and healing of rat femoral fractures through enhancing BMP-2/Smad and Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 690113.
- [48] Zhu J L, Liu Y M, Chen C, *et al.* Cyasterone accelerates fracture healing by promoting MSCs migration and osteogenesis[J]. *J Orthop Translat*, 2021, 28: 28-38.
- [49] Bai J W, Xu J X, Hang K, *et al.* Glycyrrhizic acid promotes osteogenic differentiation of human bone marrow stromal cells by activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 607635.
- [50] 曾照辉, 刘 怡, 王国梁, 等. 姜黄素通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进骨折愈合[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(16): 3011-3017; 3048.
- [51] He G, Guo W, Lou Z Y, *et al.* *Achyranthes bidentata* saponins promote osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells through the ERK MAPK signaling pathway[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 70(1): 467-473.
- [52] 吴新诱, 宗治贤, 张浪云, 等. 积雪草酸对小鼠骨折愈合的影响研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2020, 45(10): 1388-1393.
- [53] Wang P E, Ying J, Luo C, *et al.* Osthole promotes bone fracture

- healing through activation of BMP signaling in chondrocytes[J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(8): 996-1007.
- [54] 鲍根强, 肖春来, 张国辉, 等. 葛根素对去卵巢大鼠骨质疏松性骨折骨痂血管形成的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(5): 655-658; 662.
- [55] Wang J Y, Wei Y C, Zhou Z W, *et al.* Deer antler extract promotes tibia fracture healing in mice by activating BMP-2/SMAD4 signaling pathway[J]. *J Orthop Surg Res*, 2022, 17(1): 468.
- [56] Xu R, Luo C, Ge Q W, *et al.* *Radix rehmanniae* praeparata promotes bone fracture healing through activation of TGF- β signaling in mesenchymal progenitors[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130: 110581.
- [57] 王翔宇, 冯晓云, 任红叶, 等. 菟丝子提取物通过 BMP2/Smad4 信号通路对 MC3T3-E1 细胞增殖的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 2687-2689.
- [58] 曹大宇, 阳春华, 李 聪. 补肾脂煎剂对 2 型糖尿病大鼠骨折愈合过程中 Wnt/PPAR γ 信号通路影响研究[J]. 河北医学, 2017, 23(4): 651-656.
- [59] 罗 程, 朱利民, 张元斌, 等. 制狗脊促进大鼠骨质疏松性骨折愈合的实验研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2021, 31(1): 22-26.
- [60] 孙 杰, 宋 鑫, 王 健. 淫羊藿提取物对骨质疏松骨折大鼠愈合过程 Notch 信号通路的影响[J]. 中国中医急症, 2019, 28(4): 611-614.
- [61] 陈 磊, 张 莉. 续断对骨质疏松性骨折大鼠炎症因子的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(11): 1619-1622.
- [62] 陈冠儒, 张 翔, 许 兵. 补肾活血方对大鼠骨折模型的愈合作用及对 BMP-2、VEGF 及 TGF- β 1 表达的影响[J]. 中国中医急症, 2019, 28(12): 2111-2114; 2129.
- [63] Hua Z, Dai S J, Li S S, *et al.* Deciphering the protective effect of Buzhong Yiqi decoction on osteoporotic fracture through network pharmacology and experimental validation[J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 86.
- [64] 高 宇, 王晓云, 文培培, 等. 温针联合桃红四物汤对腰椎骨折大鼠骨愈合能力、骨矿化及 Smad4 通路的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(24): 6006-6010.
- [65] 李 莹, 杨 卓, 汪 涛, 等. 治伤巴布剂对大鼠早期骨折愈合及对炎症因子 TNF- α 水平的影响[J]. 湖南文理学院学报(自然科学版), 2024, 36(1): 51-55.
- [66] 刘凤丽, 万仲贤, 罗丽华, 等. 云南白药促进骨折愈合作用及其机制[J]. 医药导报, 2023, 42(6): 818-823.
- [67] 杜正彩, 俞航萍, 陈章美, 等. 中华跌打丸对斑马鱼骨折愈合作用研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(12): 1454-1460.
- [68] 付学敬, 朱 琳, 朱明喜, 等. 参芪补肾活血汤改善兔股骨骨折延迟愈合的机制初探[J]. 天津中医药, 2024, 41(3): 360-365.
- [69] 薛远亮. 生龙接骨胶囊对骨折大鼠 BMP-Smad 信号通路的影响[J]. 中成药, 2023, 45(6): 2007-2011.
- [70] 刘 哲, 阿 良, 张 勇, 等. 盘龙七片对小鼠骨折愈合过程中血管生成的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2023, 31(1): 13-18.
- [71] 路鹏飞, 田俊华, 杨 程. 三花接骨散对股骨骨不连模型大鼠 BMP-7/Runx2 通路及骨愈合的影响[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(14): 2369-2373.
- [72] 吴继云, 陈伟南, 蒋春华. 仙灵骨葆胶囊对大鼠骨质疏松性骨折愈合过程 PDGF、TGF- β 和 VEGF 表达的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2019, 44(5): 541-546.
- [73] 王 琴, 易美彤, 曾 敏. 愈骨胶囊促进兔骨折愈合的分子机制初探[J]. 中成药, 2013, 35(11): 2337-2341.
- [74] 赵 焯, 严华美, 张禹杰, 等. 跌打七厘片对小鼠骨折愈合的影响[J]. 药物评价研究, 2023, 46(7): 1512-1518.
- [75] 鄂 远, 王雨辰. 基于 SDF-1 α /CXCR4 通路探讨补肾活血汤对骨质疏松大鼠骨折愈合的促进作用[J]. 中医药导报, 2021, 27(12): 10-14.
- [76] 刘 炜, 罗会盛, 邹恺平, 等. 健骨丸对去势大鼠骨质疏松性骨折愈合的影响[J]. 中草药, 2021, 52(18): 5615-5619.
- [77] Shen J, Li Y Z, Yao S, *et al.* Hu'po Anshen decoction accelerated fracture-healing in a rat model of traumatic brain injury through activation of PI3K/AKT pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 952696.
- [78] Tian S, Zou Y X, Wang J, *et al.* Protective effect of Du-Zhong-Wan against osteoporotic fracture by targeting the osteoblastogenesis and angiogenesis couple factor SLIT3[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 295: 115399.