

活血中药促进骨折愈合机制的研究进展

陈 斌*, 尹 星, 胡绿洲[#]

嵊州市中医院手外科, 浙江 嵊州

收稿日期: 2025年8月11日; 录用日期: 2025年9月4日; 发布日期: 2025年9月15日

摘 要

骨折愈合是一个复杂的生物学过程, 中医将其归纳为“脱瘀、生骨、合骨”三个关键阶段, 在目前的治疗阶段同样以三期治疗为疗程。活血中药具有补血活血、散瘀止痛、接骨疗伤等功效, 在骨折愈合期间发挥重要作用, 同时活血化瘀类中药可通过多途径、多靶点调控骨折愈合的微环境, 促进骨再生。因此, 本文结合现有文献基础, 以三期治疗为导向, 深入探讨活血中药在骨折修复中的作用机制及其潜在应用价值, 为活血中药的合理开发与利用提供理论基础。

关键词

活血中药, 骨折愈合, 研究进展

Research Progress on the Mechanisms of Blood-Activating Herbs in Promoting Fracture Healing

Bin Chen*, Xing Yin, Lyuzhou Hu[#]

Department of Hand Surgery, Shengzhou Hospital of Chinese Medicine, Shengzhou Zhejiang

Received: Aug. 11th, 2025; accepted: Sep. 4th, 2025; published: Sep. 15th, 2025

Abstract

Fracture healing is a complex biological process. In traditional Chinese medicine, it is divided into three key stages: removing blood stasis, promoting bone formation, and restoring bone connection. Current treatments also follow this three-stage approach. Blood-activating herbs, with functions of enriching blood, promoting blood circulation, resolving blood stasis to relieve pain, and healing

*第一作者。

[#]通讯作者。

文章引用: 陈斌, 尹星, 胡绿洲. 活血中药促进骨折愈合机制的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(9): 761-770.
DOI: 10.12677/acm.2025.1592553

fractures, play an important role in fracture healing. These herbs can regulate the microenvironment of fracture healing through multiple pathways and targets, thereby promoting bone regeneration. This paper, based on existing literature and guided by the three-stage treatment approach, delves into the mechanisms of blood-activating herbs in fracture repair and their potential value, aiming to offer a theoretical basis for the rational development and use of these herbs.

Keywords

Blood-Activating Herbs, Fracture Healing, Research Progress

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨折愈合是一个复杂且周期较长的生理过程，当前治疗以三期为指导，包括血肿期、修复期和重塑期[1][2]，中医将其归纳为“脱瘀、生骨、合骨”[3]。骨折发生时引起的血管撕裂及血肿对骨愈合过程产生较大损害，同时加剧了炎症反应，不利于成骨细胞的增殖分化。活血中药因其多靶点、多成分、多通路的特性在骨折愈合进程中发挥巨大作用[4]，其调节血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)促进血管生成，并进一步激活间充质干细胞(Mesenchymal stem cells, MSCs)分化为成骨细胞，调控“成骨-破骨”细胞稳态及骨代谢而治疗骨折愈合[5]-[7]。因此，本文以三期治疗为指导，基于骨折愈合发病过程及活血中药当前研究，针对活血中药促进骨折愈合的作用机制进行综述，为进一步的实验提高理论指导。

2. 骨折愈合的生物学基础

骨折愈合是一个复杂的生物学过程，中医将其归纳为“脱瘀、生骨、合骨”三个关键阶段，具体表现为红肿疼痛、经络瘀滞、骨愈合缓慢等，现代医学描述骨折愈合是一种由血肿期、修复期再到重塑期的再生过程[8]-[10]：骨折发生时，血管撕裂，形成血肿，产生大量细胞，血液流速加快，血管渗透性增加，成纤维细胞迁移至骨折处，将血肿转化为肉芽组织，形成纤维蛋白网状结构，同时 VEGF 被释放促进血管生成。血小板释放血小板衍生生长因子(Platelet-derived growth factor, PDGF)、转化生长因子- β (Transforming growth factor-beta, TGF- β)等细胞因子，会进一步激活 MSCs 和成骨细胞；MSCs 在低氧和机械稳定性差的环境中分化为软骨细胞，形成软骨痂(临时性软骨组织)，在高机械稳定性区域(如骨膜附近)，MSCs 可直接分化为成骨细胞，并通过膜内成骨形成编织骨[11]-[13]；当进入骨化期时，软骨细胞凋亡，骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)分子通过与细胞表面受体结合，激活下游信号通路(如 Smad 通路)，调控基因表达，促进成骨相关蛋白(如碱性磷酸酶、骨钙素)的合成，从而诱导新骨形成，激活 Wnt/ β -catenin 信号通路相关蛋白水平，作用相关干细胞成骨分化，可加速骨折愈合，此阶段属于纤维性骨痂期和骨性骨痂期形成；进入重塑期阶段，成骨细胞在骨痂表面沉积新骨基质，破骨细胞分解和去除多余的骨组织，使骨痂逐渐转化为成熟的板层骨，从而恢复骨的正常解剖结构和生物力学性能。骨折愈合涉及多种细胞、分子和信号通路，需共同完成抑制炎症水平、促进血液循环和改善骨代谢的关键过程[14][15]。

3. “活血”在骨折愈合的理论基础

骨组织是高度血管化的结缔组织，促进血管生成是骨愈合的关键步骤，活血化瘀疗法是目前常用的疗法[16]-[18]。中医认为，气血是维持生命活动和组织修复的基础，骨折发生影响局部气血供应，血液溢出脉外形成瘀血，阻滞经络，正如《血证论》中所言“瘀血不除，新血不生”，瘀血长期停留在体内，阻碍新血正常生成。因此活血化瘀在骨折的治疗中具有重要作用，例如中药当归、红花、党参，通过活血通经、散瘀止痛、改善血液循环等来发挥调节气血运行，疏通瘀滞气血的作用。现代医学认为改善局部微循环、抗炎以及调节代谢可发挥活血的作用，包括上调 VEGF，降低血液黏稠度，增加骨折部位血供，保证成骨细胞、破骨细胞的氧气和营养物质持续供应，同时降低炎症因子如 TNF- α 、IL-6 水平，调节骨代谢标志物(如 BMP-2、ALP)。

4. 活血中药促进骨折愈合的作用机制

骨折发生涉及局部气血供应不足，阻滞经络正常生理活动。现代医学研究显示异常升高的炎症因子水平如 IL-6、TNF- α 多发于骨折患者前期，是急性炎症期的标志性细胞分子与介质[19]-[21]，严重影响血管通透性。当炎症因子水平逐渐减退，软骨细胞形成软骨痂，并进一步通过膜内成骨形成编织骨，此阶段瘀血尚未尽祛，气血欠旺，因此在治疗上需活血与补益并重，以促进瘀血祛除、筋脉续接，从而加速骨折愈合。在骨折后期，筋骨尚未坚强，且常伴气血不足，需以接骨药为主，活血为辅。因此活血化瘀中药在骨折愈合中起到重要影响，展示出其治疗骨折愈合显示出独特的优势，本文将对活血中药对骨折愈合进程具有促进作用的中药进行总结(见表 1)，归纳其发挥疗效的作用基础。

Table 1. Blood-activating herbs for promoting fracture healing
表 1. 促进骨折愈合的活血中药

药名	功能主治	活性成分
番红花	活血通经、散郁开结、凉血解毒	藏红花素-I、藏红花醛
红花	散瘀止痛、通经活络	红花黄色素 A、红花苷
丹参	活血祛瘀、通经止痛、清心除烦	丹参素、维生素 E
川芎	活血行气，祛风止痛	扁桃醇
当归	补血活血，调经止痛，润肠通便	β -谷甾醇、豆甾醇
三七	活血止血、散瘀定痛	人参皂苷 Rb1
自然铜	散瘀止痛，接骨疗伤	二硫化铁、锌、锰
骨碎补	活血续伤，补肾强骨	柚皮苷
续断	活血续伤、补肝肾，强筋骨	β -谷甾醇、龙胆素、林生续断苷
桃仁	活血祛瘀，润肠通便，止咳平喘	木犀草素、槲皮素
牛膝	活血通经，补肝肾，引血下行	牛膝甾酮、牛膝多糖
葛根	活血通脉、解肌退热，生津止渴	葛根素
益母草	活血调经，利水消肿，清热解毒	盐酸异母草碱

4.1. 血肿期

骨折发生时血管撕裂，形成血肿，会引起炎症因子水平异常升高，导致机体肿胀发热、血块沉积而出现严重凝血的级联反应，随之出现血管通透性增加，血流及微循环血流异常改变，引起组织氧饱和度

降低，中医将其描述为“瘀血”，此阶段以抗炎祛瘀为主，同时依靠 VEGF 信号通路加快血管再生与重建。中药红花具有抗凝血及活血化瘀等多种功效[22]-[24]，从红花中提取到活性成分羟基红花黄色素 A 对血肿期骨折愈合具有良好治疗效果，其可激活 BK_{Ca} 通道，抑制 Ca-L 通道并降低细胞内游离 Ca²⁺水平，从而舒张血管平滑肌，改善血瘀症状，同时通过建立体外测量活化部分凝血活酶时间(APTT)和二磷酸腺苷 (ADP)诱导的血小板聚集发现羟基红花黄色素 A 还可抑制炎症因子介导的血小板聚集及抗凝血酶Ⅲ分子的解聚作用，缓解肢体肿胀[25] [26]。周焯等[27]以维甲酸灌胃建立骨质疏松型模型大鼠，观察发现番红花提取物高、中剂量干预组可有效降低骨折大鼠血清中 TNF- α 、IL-6、IL-10、IL-1 β 水平，增强抗氧化能力，提高骨愈合速度。丹参作为活血化瘀的要药，其促进骨折愈合的机体已在体内、体外多项实验证实，研究[28]发现，丹参对 SD 大鼠闭合骨折早期的 VEGF 表达调控增强，骨折发生处于低氧状态而诱导 VEGF 的表达，局部血小板、软骨细胞及间充质细胞通过旁分泌方式产生 VEGF，使之与其他血管生长因子协同促进血管内皮细胞的增殖、分化和血管形成，从而参与骨折愈合进程。当归活血补血、润肠调经，川芎行气活血、调经止痛，两者在活血中为常用药对[29] [30]，研究采用网络药理学和分子对接技术探究当归 - 川芎治疗骨折的作用机制[31]，发现其活性成分 β -谷甾醇、豆甾醇可有效抑制炎症模型中炎症因子水平，并提高抗炎因子水平，发挥抗炎作用，激活 MAPK 通路降低 TNF- α 分子水平，并进一步调节骨代谢平衡[32] [33]，另外调控 SRC、STAT3、HIF-1 α 等分子水平，SRC 在破骨细胞中处于高表达和高催化水平，有利于吸收多种营养分子促进骨生长，STAT3 参与细胞增殖、分化并促进血管生成，HIF-1 α 在调控血管生成发挥重要作用，可刺激 VEGF 的表达，保证新生骨血氧供应和营养物质，发挥促进骨折愈合的作用[34]-[36]。蔡猛等[37]则证实，三七总皂苷能够上调 CTRP6 表达，减轻氧化应激及炎性水平，改善骨折大鼠损伤情况。活血中药在骨愈合前期发挥作用的相关机制总结，见表 2。

Table 2. Mechanisms of blood-activating herbs in the hematoma stage of bone healing
表 2. 活血中药在骨愈合血肿期的相关机制

活血中药	活血成分	作用机制	文献
红花	羟基红花黄色素 A	降低细胞内游离 Ca ²⁺ 水平，抑制血小板聚集	[25]
		抑制血小板聚集	[26]
番红花	藏红花苷	降低炎症因子水平	[27]
丹参	丹参素、维生素 E	调控 VEGF 表达	[28]
川芎	扁桃醇	调控 VEGF，促进血管生成	[31]
当归	β -谷甾醇	调节骨代谢平衡，降低炎性因子水平	[32]
	豆甾醇	抑制 TNF- α 、IL-1 β 等炎性因子生成	[33]
三七	人参皂苷 Rb1	调控氧化应激、降低炎性水平	[37]

4.2. 修复期

骨痂期也称为骨折修复期，此阶段 MSCs 处于高度分化和增殖的状态，骨膜、破裂髓管及周围的肌肉培养成软骨和成骨细胞群，促进骨折愈合。MYC 及 CCND1 基因是 Wnt/ β -catenin 信号通路的重要组成部分，在间充质细胞及成骨细胞中激活 Wnt/ β -catenin 信号通路可增加骨量的生成[38] [39]。研究[40]建立大鼠股骨中段开放模型，采用荧光定量聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)试验及蛋白质印迹法(Western blot, WB)测定 BMP-7、BMP-2、RUNX2、MYC、CCND1 基因表达，给药组蛋白表达量明显高于模型对照组，显示出注射用红花黄色素可促进骨痂期成骨细胞形成并增加骨量。史炜镔[41]等研究发

现丹参有效部位组可有效促进模型大鼠 TGF β 1 mRNA 以及 III 型胶原基因表达, TGF β 1 的高表达加速 MSCs 的增殖与分化, 促进骨折的愈合进程。此外丹参能激活 ERK/2 信号通路, 促进成骨细胞增殖、分化和骨折愈合[42]。金属铜具有散瘀止痛、接骨续筋的功效, 参与软骨细胞迁移及骨和软骨的生成过程, 激活胶原蛋白的酶促交联, 维持骨骼强度。在骨质疏松患者中, 其铜浓度明显低于正常人, 因此铜摄入量对骨折愈合具有良好的促进作用。含铜材料可抑制巨噬细胞的炎症反应, 使其转化为炎性 M1 表型或再生 M2 表型, 诱导组织愈合良性发展。Xu 等[43]采用选择性激光熔化(SLM)技术制备 Ti6Al4 V-Cu, 并评价其对骨质疏松骨折的作用机制, 研究指出 Ti6Al4 V-Cu 抑制骨质疏松性巨噬细胞的激活, 减少破骨细胞形成, 下调破骨细胞分化相关基因和蛋白, 表现出优异的抗炎和抗破骨细胞能力, 优化细胞外基质形成, 对骨质疏松患者的骨再生具有巨大潜力。程志安等[44]通过动物实验显示出续断干预组可有效促进成骨细胞骨钙素和 I 型前胶原 mRNA 的表达。 β -谷甾醇、龙胆素和谷甾醇作为续断中主要活性成分[45], 可上调成骨细胞因子(Osteoprotegerin, OPG) mRNA 的表达, 促进破骨细胞膜、成骨细胞膜上的雌二醇受体结合, 从而调节骨代谢平衡[46], 改善骨折状态及发挥成骨能力。BMP/Smad1/5 信号活性降低, 导致骨形成-骨吸收偶联失衡, 呈现成骨减弱, 破骨相对增强的状态, 骨碎补对骨质疏松的治疗已在多项研究中证实, 朱慧锋等[47]通过建立绝经后骨质疏松模型探讨骨碎补发挥作用的可能机制, 显示骨碎补总黄酮上调骨髓 Smad1、Smad5 蛋白表达水平, 以达到骨形成、修复骨损伤的作用目的。活血中药在骨痂期发挥作用的相关机制总结, 见表 3。

Table 3. Mechanisms of blood-activating herbs in the callus stage of bone healing

表 3. 活血中药在骨愈合骨痂期的相关机制

活血中药	活血成分	作用机制	文献
番红花	红花黄色素 A	上调骨痂组织中 BMP-2 等多种基因表达相关	[40]
丹参	丹参素、维生素 E	促进 TGF β 1 表达激活 ERK/2 信号通路	[41] [42]
自然铜	二硫化铁、锌、锰	抑制炎症因子水平抗破骨细胞生成	[43]
续断	β -谷甾醇	促进 MSCs 高度增殖分化, 防止成骨细胞凋亡	[44]
	β -谷甾醇、龙胆素 林生续断苷	促进成骨细胞的增殖, 减缓破骨细胞分化和骨吸收的作用	[45] [46]
骨碎补	柚皮苷	促进 Smad1、Smad5 蛋白表达	[47]

4.3. 重塑期

骨重塑涉及成骨细胞和破骨细胞共同作用以重塑和重建骨骼。此阶段以调节“成骨-破骨”的动态平衡而维持骨稳态为主, 并通过调节氧化应激反应减少有毒代谢物的积累, 维持营养物质的供应。铜的摄入量与骨密度呈现正相关, 且激活 Wnt/ β -catenin 信号通路在骨重塑中发挥重要调节作用, 是治疗骨质疏松性骨折的特征性靶点[48]。Tan 等[49]发现, 铜离子钛合金植入物释放的离子通过 PCR 和 WB 观察发现, 其与 Wnt/ β -catenin 通路中涉及的基因和蛋白质显著相关, 主要上调 axin2、 β -catenin、GSK-3 β 、p-GSK-3 β 、LEF1 和 TCF1/TCF7 蛋白分子表达, 从而有效加速骨质疏松性骨折的愈合, 改善骨质。桃仁、红花药性平和, 均为活血祛瘀中药, 两者配伍使用后药效活性大大增强[50], 其活性成分木犀草素具有特殊的单一共轭结构, 主要通过调节 ROS 的过量生产引起的 DNA、蛋白质损伤而发挥内抗氧化性, 通过促进 MSCs 和成骨细胞的高度分化促进骨折愈合[51] [52], 槲皮素则可通过提高 SOD 及 CAT 抗氧化酶活性增强外周血抗氧化能力[53] [54], 两者共同发挥骨重塑期维持“成骨-破骨”的动态平衡作用, 降低氧化应激反应的产生。牛膝甾酮作为牛膝的主要活性成分, 具有活血通经、补肾强骨等多种功效, 多项研究指出, 牛膝可促进 BMSCs 的增殖分化[55] [56], 提高 ALP、OCN、Runx2、Osterix mRNA 表达, 促

进成骨细胞生成抑制破骨细胞生成, ALP、OCN 作为骨形成的标志物[57], 在骨塑期具有重要影响意义, Runx2、Osterix 是骨形成的特异性转录因子, 对 BMSCs 分化存在正向调节作用[58], 另外牛膝甾酮主要通过调控 BMP2/Smad 通路而发挥促进成骨细胞分化的作用。有研究显示, 牛膝可通过调节内源性代谢产物, 增加大鼠血钙含量、增强碱性磷酸酶活性、提高血清骨钙素水平从而达到治疗骨质疏松的目的[59][60]。葛根素是从葛根中分离出的活性物质, 研究指出葛根素会释放骨保护素来预防骨质疏松患者的骨质丢失[61], 周凡等[62]通过建立细胞实验探究葛根素对成骨细胞的作用机制, 发现葛根素调控 SIRT1-FOXO1 通路抑制成骨细胞凋亡, 保护骨细胞功能及活性, 具体作用机制有待进一步研究。蒋华等[63]发现葛根素通过下调 miR-23a 促进小鼠前成骨细胞增殖和分化, 过表达 miR-23 会引起成骨细胞分化受阻, 葛根素抑制成骨相关因子 ALP、RUNX2 mRNA 及蛋白的表达而发挥正向调节作用。益母草广泛用于妇科疾病, 但其活性成分盐酸益母草碱对骨折愈合具有良好药效, 研究表明[64], 盐酸益母草碱对破骨细胞的成熟分化有明显抑制作用, 其主要通过介导核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)和 PI3K/AKT 信号通路抑制破骨细胞形成。活血中药在骨愈合骨塑期的相关机制, 见表 4。

Table 4. Mechanisms of blood-activating herbs in the bone remodeling stage of bone healing
表 4. 血中药在骨愈合骨塑期的相关机制

活血中药	活血成分	作用机制	文献
自然铜	二硫化铁、锌、锰	激活 Wnt/ β -catenin 信号通路	[49]
桃仁 - 红花	木犀草素	促进 MSCs 和成骨细胞的高度分化	[51] [52]
	槲皮素	抑制 ROS 产生增强 SOD、CAT 抗氧化酶活性	[53] [54]
牛膝	牛膝甾酮 牛膝多糖	促进成骨细胞分化调节骨代谢	[55] [56]
		促进成骨细胞生成	[57]
		调控 Runx2、Osterix 特异性转录因子	[58]
		调控 BMP2/Smad 通路提高血清骨钙素水平	[59] [60]
		调控 SIRT1-FOXO1、miR-23a 通路 促进成骨细胞分化	[62]
葛根	葛根素	下调 miR-23a 以促进成骨细胞分化	[63]
益母草	盐酸异母草碱	抑制 RANKL 介导的破骨细胞形成、抑制 PI3K/AKT 信号通路的激活	[64]

5. 讨论

骨折愈合是一个历程长且多发性的复杂生理过程, 在多个年龄段中均有发生的可能, 目前对骨折愈合的治疗主要分为三期, 即血肿期、软骨痂形成与骨痂改建期及骨重塑。大量研究表明, 活血化瘀类中药可通过多途径、多靶点调控骨折愈合的微环境, 促进骨再生。骨折初期, 活血中药改善微循环, 为骨折修复提供支架和生长因子, 如活血成分丹参酮、羟基红花黄色素 A、阿魏酸等可加速血肿吸收与机化, 扩张微血管、降低血液黏稠度, 为成骨细胞迁移和增殖创造条件; 另外调控炎症及氧化应激反应, 抑制 NF- κ B、TNF- α 等促炎因子释放, 激活 Nrf2/HO-1 等通路清除自由基, 从而减少氧化应激对成骨细胞的损伤, 保护骨修复微环境; 在骨塑期激活 BMP/Smad 通路, 促进成骨细胞与破骨细胞的动态平衡, 维持细胞内环境稳态。

尽管活血中药在动物实验和部分临床试验中显示出促愈合潜力, 但其应用仍面临以下问题: 1) 标准化问题: 提取工艺、给药剂量和疗程的标准化是确保活血中药临床疗效可重复、安全可控的核心环节, 明确药物的提取工艺、质量标准是药物由实验到临床的重要步骤, 此阶段可采用指纹图谱技术控制质量, 结合生物活性评价, 通过药代动力学/药效动力学研究确定治疗窗, 中药的剂量 - 效应关系复杂, 药物之

间的配伍使用也需进一步明确是否存在减毒增效；2) 作用机制不完善：活血中药多成分、多靶点的复杂性，涉及抗炎、促血管生成、成骨分化等多个通路，但具体分子机制尚未完全解析，同时缺乏关键药效物质基础研究，可采用网络药理学和分子对接技术预测关键靶点，通过基因敲除/转基因动物模型验证核心信号通路(如 BMP/Smad、Wnt/ β -catenin)；3) 个体化用药：根据不同骨折类型(如开放性骨折或骨质疏松性骨折)需要调整活血药物的配伍，如联合补益肝肾药淫羊藿、菟丝子、女贞子等；4) 当前多数研究倾向于线性地罗列某个单一通路(如 Wnt/ β -catenin、BMP/Smad、PI3K/Akt 等)的激活或抑制，但未能深入揭示其上下游调控关系及通路间的交叉对话；体外研究与体内验证脱节：大量机制研究仅限于细胞模型的体外实验，虽然体外实验可控性强，但无法模拟体内骨折愈合过程中复杂的微环境，动物模型与临床存在鸿沟：现有动物实验(多为大鼠、小鼠骨折模型)在评价指标上多集中于组织学影像学 and 少量分子生物学检测，缺乏对骨折愈合功能学结局(如生物力学强度)的充分评估；临床试验设计不足、疗效评价标准不统一、多数研究样本量小。骨折愈合是一个多阶段、多细胞、多因子参与的复杂网络化生物学过程，对于关键的信号通路，应深入讨论其上下游调控关系和通路间的相互作用，形成一个网络化论述，并采用细胞共培养、条件性基因敲除动物模型等先进技术，在更复杂的系统中验证机制。同时，加强临床前沿基础研究，将基础研究发现与临床患者样本分析相结合，最终形成“临床-基础-临床”的完整闭环，为活血中药的临床精准应用和新药研发提供坚实可靠的科学基础。

活血中药通过改善微循环、调控炎症、促进成骨与血管生成等多重机制加速骨折愈合，体现了中医“祛瘀生新”理论的科学内涵。未来需结合现代技术明确其药效物质基础，并开展高质量临床研究以优化治疗方案，推动中医药在骨折治疗中的规范化应用。

基金项目

嵊州市科技计划项目(嵊科技{2021}28 号)。

参考文献

- [1] 卢承印, 罗志强, 简功辉, 等. H 型血管促进成血管-成骨耦联在骨折愈合中作用机制的研究进展[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2024, 53(1): 133-139.
- [2] 余翔, 黄志强, 张鹏. 氧化应激与骨质疏松性骨折愈合关系的研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2024, 26(12): 3171-3179.
- [3] 张春玲, 阮芙蓉, 郭增军. 骨折的中药内治[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(11): 352-355.
- [4] 吴俊, 李鸥叶, 覃肯, 等. 补肾中药促进骨质疏松性骨折愈合机制的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(15): 4166-4177.
- [5] 孔祥瑞, 夏阳, 秦泗烽. 复元活血汤配合自然铜丸、磁疗对老年桡骨远端骨折患者 VAS 评分及血清胶原、miR-188、miR-206 表达的影响[J/OL]. 中华中医药学刊, 1-11. <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.R.20250701.1146.021>, 2025-07-15.
- [6] 张楚, 张景媛, 陈凛, 等. 基于基因互作谱与动态表达谱解析伤科接骨片促进骨折愈合的止血活血双向调节机制[J/OL]. 中国中药杂志, 1-10. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20250507.701>, 2025-07-15.
- [7] 李启义, 张江涛, 常守亚. 益气活血通络汤与低分子肝素抗凝对大鼠骨折愈合、血液流变学及 TGF- β 1 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(4): 972-976.
- [8] Marsell, R. and Einhorn, T.A. (2011) The Biology of Fracture Healing. *Injury*, 42, 551-555. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.03.031>
- [9] 康金平, 刘安平. 中医药治疗骨折研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(5): 476.
- [10] 赵超, 张本政, 冯和林. 中医药干预骨折愈合过程的机制及实验研究进展[J]. 河北中医, 2017, 39(12): 1904.
- [11] 薛徽, 孙瑶. 影响骨折愈合的生物因素研究新进展[J]. 口腔医学, 2018, 38(11): 1043-1047.
- [12] 杨楠, 陈跃平, 章晓云. 分子信号通路及细胞层面的骨折愈合机制[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(20): 3188-

- 3194.
- [13] Zhao, S., Kong, F., Fan, J., Chen, Y., Zhou, S., Xue, M., *et al.* (2018) Bioinformatics Analysis of the Molecular Mechanism of Aging on Fracture Healing. *BioMed Research International*, **2018**, Article ID: 7530653. <https://doi.org/10.1155/2018/7530653>
- [14] Hung, C., Chaya, A., Liu, K., Verdelis, K. and Sfeir, C. (2019) The Role of Magnesium Ions in Bone Regeneration Involves the Canonical Wnt Signaling Pathway. *Acta Biomaterialia*, **98**, 246-255. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.06.001>
- [15] 刘征宇. 具有促进骨折愈合的中药及作用机制[J]. 世界中医药, 2019, 14(10): 2809-2813.
- [16] Wang, X., Li, X., Li, J., Zhai, L., Liu, D., Abdurahman, A., *et al.* (2020) Mechanical Loading Stimulates Bone Angiogenesis through Enhancing Type H Vessel Formation and Downregulating Exosomal miR-214-3p from Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *The FASEB Journal*, **35**, e21150. <https://doi.org/10.1096/fj.202001080rr>
- [17] Panteli, M., Pountos, I. and Giannoudis, P.V. (2015) Pharmacological Adjuncts to Stop Bleeding: Options and Effectiveness. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, **42**, 303-310. <https://doi.org/10.1007/s00068-015-0613-x>
- [18] Qin, Q., Lee, S., Patel, N., Walden, K., Gomez-Salazar, M., Levi, B., *et al.* (2022) Neurovascular Coupling in Bone Regeneration. *Experimental & Molecular Medicine*, **54**, 1844-1849. <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00899-6>
- [19] Sun, T.S., Chen, X.B., Liu, Z., *et al.* (2008) Relationship between the Operation Time of Multiple Fractures with System Inflammation Changes and Clinical Outcomes. *Chinese Journal of Surgery*, **46**, 961.
- [20] Heinrich, P.C., Behrmann, I., Haan, S., Hermanns, H.M., Müller-Newen, G. and Schaper, F. (2003) Principles of Interleukin (IL)-6-Type Cytokine Signalling and Its Regulation. *Biochemical Journal*, **374**, 1-20. <https://doi.org/10.1042/bj20030407>
- [21] Clementsen, T., Krohn, C.D. and Reikerås, O. (2006) Systemic and Local Cytokine Patterns during Total Hip Surgery. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, **66**, 535-542. <https://doi.org/10.1080/00365510600889635>
- [22] Ao, H., Wu, W.F. and Cheng, P. (2018) Hydroxysafflor Yellow A: A Promising Therapeutic Agent for a Broad Spectrum of Diseases. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2018**, Article ID: 8259280. <https://doi.org/10.1155/2018/8259280>
- [23] Bacchetti, T., Morresi, C., Bellachioma, L. and Ferretti, G. (2020) Antioxidant and Pro-Oxidant Properties of Carthamus Tinctorius, Hydroxy Safflor Yellow A, and Safflor Yellow A. *Antioxidants (Basel)*, **9**, Article No. 119. <https://doi.org/10.3390/antiox9020119>
- [24] Ramagiri, S. and Taliyan, R. (2015) Neuroprotective Effect of Hydroxy Safflor Yellow A against Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury in Rats: Putative Role of mPTP. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, **27**, 1-8. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2015-0021>
- [25] Wang, N., He, D., Zhou, Y., Wen, J., Liu, X., Li, P., *et al.* (2020) Hydroxysafflor Yellow a Activates BKCa Channels and Inhibits L-Type Ca Channels to Induce Vascular Relaxation. *European Journal of Pharmacology*, **870**, Article ID: 172873. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172873>
- [26] Liang, M.M., Li, S.F., Wang, K.H., *et al.* (2018) Biological Activity and Hydroxy Safflor Yellow a Content of Intermediates in Preparation of Safflower Injection. *China Journal of Chinese Materia Medica*, **43**, 4850-4854.
- [27] 周焯, 俞贇杰, 张媛, 等. 番红花提取物对骨质疏松骨折大鼠 骨折愈合速度和炎症反应的影响分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(20): 3324-3327.
- [28] 吴春华, 彭太平, 邹来勇, 等. 丹参对 SD 大鼠闭合骨折早期 VEGF 表达的影响[J]. 江西中医学院学报, 2007, 19(2): 85.
- [29] 马艳春, 吴文轩, 胡建辉, 等. 当归的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医学报, 2022, 50(1): 111-114.
- [30] 韩炜. 川芎的化学成分与药理作用研究进展[J]. 中国现代中药, 2017, 19(9): 1341-1349.
- [31] 王昊翔, 江树连, 袁杰, 等. 基于网络药理学和分子对接技术研究当归-川芎治疗骨折的作用机制[J]. 中医临床研究, 2025, 17(1): 15-22.
- [32] Liao, P.C., Lai, M.H., Hsu, K.P., Kuo, Y., Chen, J., Tsai, M., *et al.* (2018) Identification of β -Sitosterol as *in Vitro* Anti-Inflammatory Constituent in *Moringa oleifera*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **66**, 10748-10759. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b04555>
- [33] 吴力超, 李俊峰, 张婷婷, 等. 基于网络药理学和细胞实验探讨豆甾醇抗炎作用[J]. 中成药, 2022, 44(2): 609-615.
- [34] Györi, D.S. and Mócsai, A. (2020) Osteoclast Signal Transduction during Bone Metastasis Formation. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article No. 507. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00507>

- [35] Hou, X. and Tian, F. (2022) STAT3-mediated Osteogenesis and Osteoclastogenesis in Osteoporosis. *Cell Communication and Signaling*, **20**, 1-17. <https://doi.org/10.1186/s12964-022-00924-1>
- [36] Palumbo, C. and Ferretti, M. (2021) The Osteocyte: From “Prisoner” to “Orchestrator”. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*, **6**, Article No. 28. <https://doi.org/10.3390/jfmk6010028>
- [37] 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.
- [38] Sui, X., Deng, S., Liu, M., Fan, L., Wang, Y., Xu, H., *et al.* (2018) Constitutive Activation of β -Catenin in Differentiated Osteoclasts Induces Bone Loss in Mice. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **48**, 2091-2102. <https://doi.org/10.1159/000492549>
- [39] Tan, Z., Ding, N., Lu, H., *et al.* (2019) Wnt Signaling in Physiological and Pathological Bone Formation. *Histology and Histopathology*, **34**, 303-312.
- [40] 张爱新, 张卓, 张杰. 注射用红花黄色素对大鼠股骨骨折愈合的治疗作用及机制研究[J]. 实用骨科杂志, 2020, 26(10): 892-896.
- [41] 史伟镔, 符诗聪, 杜宁, 等. 丹参有效部位对骨折愈合过程中胶原基因表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(4): 269.
- [42] 张晓, 王啸, 张鹏, 等. 丹参对小鼠前成骨细胞的增殖分化的影响及其与细胞外信号调节激酶 1/2 信号通路的关系[J]. 中华实验外科杂志, 2017, 34(1): 86-89.
- [43] Xu, X., Lu, Y., Yang, X., Du, Z., Zhou, L., Li, S., *et al.* (2018) Copper-Modified Ti6Al4 V Suppresses Inflammatory Response and Osteoclastogenesis While Enhancing Extracellular Matrix Formation for Osteoporotic Bone Regeneration. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, **4**, 3364-3373. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.8b00736>
- [44] 程志安, 吴燕峰, 黄智清, 等. 续断对成骨细胞增殖、分化、凋亡和细胞周期的影响[J]. 中医正骨, 2004, 16(12): 1.
- [45] 张文正, 李纯璞, 陈蕾, 等. 续断治疗骨质疏松性骨折的网络药理学分析[J]. 中国当代医药, 2024, 31(33): 14-19.
- [46] Ueland, T., Yndestad, A., Øie, E., Florholmen, G., Halvorsen, B., Frøland, S.S., *et al.* (2005) Dysregulated Osteoprotegerin/RANK Ligand/RANK Axis in Clinical and Experimental Heart Failure. *Circulation*, **111**, 2461-2468. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000165119.62099.14>
- [47] 朱慧锋, 王维佳, 王珠美. 骨碎补总黄酮对骨质疏松大鼠 Smad1Smad5 基因表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(1): 200.
- [48] Fan, Y., Ni, S. and Zhang, H. (2021) Associations of Copper Intake with Bone Mineral Density and Osteoporosis in Adults: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Biological Trace Element Research*, **200**, 2062-2068. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02845-5>
- [49] Tan, J., Ren, L., Xie, K., Wang, L., Jiang, W., Guo, Y., *et al.* (2022) Functionalized TiCu/TiCuN Coating Promotes Osteoporotic Fracture Healing by Upregulating the Wnt/ β -Catenin Pathway. *Regenerative Biomaterials*, **10**, rbac092. <https://doi.org/10.1093/rb/rbac092>
- [50] 赵家乐, 洪诗涵, 唐宏宇. 基于网络药理学与分子对接技术探讨桃仁-红花抗骨质疏松机制[J]. 现代中西医结合杂志, 2024, 33(10): 1413-1421.
- [51] Rooban, B.N., Sasikala, V., Gayathri Devi, V., Sahasranamam, V. and Abraham, A. (2012) Prevention of Selenite Induced Oxidative Stress and Cataractogenesis by Luteolin Isolated from Vitex Negundo. *Chemico-Biological Interactions*, **196**, 30-38. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2012.01.005>
- [52] Ashokkumar, P. and Sudhandiran, G. (2008) Protective Role of Luteolin on the Status of Lipid Peroxidation and Antioxidant Defense against Azoxymethane-Induced Experimental Colon Carcinogenesis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **62**, 590-597. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2008.06.031>
- [53] Rehman, K. and Akash, M.S.H. (2017) Mechanism of Generation of Oxidative Stress and Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: How Are They Interlinked? *Journal of Cellular Biochemistry*, **118**, 3577-3585. <https://doi.org/10.1002/jcb.26097>
- [54] Zhao, X., Gong, L., Wang, C., Liu, M., Hu, N., Dai, X., *et al.* (2021) Quercetin Mitigates Ethanol-Induced Hepatic Steatosis in Zebrafish via P2X7R-Mediated PI3K/Keap1/Nrf2 Signaling Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **268**, Article ID: 113569. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113569>
- [55] 孙祥燚, 李敏, 龙如超, 等. 牛膝甾酮在促进大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化中的作用[J]. 临床骨科杂志, 2025, 28(3): 444-448.
- [56] 吴秀丽, 阎晓霞, 任之强, 等. 牛膝含药血清对大鼠骨髓间充质干细胞增殖和成骨分化的影响及其作用机制[J]. 中医正骨, 2024, 36(10): 10-17.

-
- [57] 《中国骨质疏松杂志》骨代谢专家组,《中国骨质疏松杂志》社. 骨代谢生化指标临床应用专家共识(2023 修订版) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(4): 469-476.
- [58] Salhotra, A., Shah, H.N., Levi, B. and Longaker, M.T. (2020) Mechanisms of Bone Development and Repair. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **21**, 696-711. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00279-w>
- [59] Oh, K.K. (2022) Network Pharmacology-Based Analysis of Signaling Pathways of an Anti-Osteoporotic Triterpenoid from *Acyranthes bidentata* Blume Root. 3 *Biotech*, **12**, Article No. 312. <https://doi.org/10.1007/s13205-022-03362-5>
- [60] Zhang, M., Wang, Y., Zhang, Q., Wang, C., Zhang, D., Wan, J., *et al.* (2018) UUPLC/Q-TOF-MS-Based Metabolomics Study of the Anti-Osteoporosis Effects of *Achyranthes Bidentata* Polysaccharides in Ovariectomized Rats. *International Journal of Biological Macromolecules*, **112**, 433-441. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.01.204>
- [61] Li, X., Lin, X.Q. and Chen, D.D. (2024) B-Cell Lymphoma-2 Phosphorylation at Ser70 Site-Related Autophagy Mediates Puerarin-Inhibited the Apoptosis of MC3T3-E1 Cells during Osteoblastogenesis. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, **44**, 27-34.
- [62] 周凡, 高扬, 胡艳平, 等. 葛根素调控 SIRT1-FOXO1 信号通路介导的自噬对类固醇诱导的成骨细胞凋亡的影响 [J/OL]. 中国骨质疏松杂志, 1-11. <https://link.cnki.net/urlid/11.3701.R.20240920.1616.002>, 2025-07-15.
- [63] 蒋华, 李盼盼, 张涛, 等. 葛根素通过下调 miR-23a 促进小鼠前成骨细胞增殖和分化的研究[J]. 解剖科学进展, 2023, 29(5): 521-524.
- [64] 张怡, 田坤明. 盐酸益母草碱对破骨细胞生成的作用及机制研究[J]. 现代医药卫生, 2018, 34(20): 3215-3217.