

中图分类号: R97; R965 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)08-0035-04  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.08.009



## 坚骨胶囊对模型大鼠骨质疏松的改善作用\*

闫国强, 金颖慧<sup>△</sup>, 张俊艳, 张倩, 丁洪青, 董晶晶, 李宝芬, 冯娜娜, 孙越

(河北省沧州中西医结合医院, 河北 沧州 061000)

**摘要:**目的 探讨坚骨胶囊对骨质疏松模型大鼠骨密度(BMD)、生物力学特性,以及血清细胞因子、股骨组织蛋白表达的影响。方法 将60只Wistar雌性大鼠随机分为假手术组(A组,等体积生理盐水),模型组(B组,等体积生理盐水),仙灵骨葆组[C组,468 mg/(kg·d)]及坚骨胶囊高、中、低剂量组[D<sub>1</sub>组、D<sub>2</sub>组、D<sub>3</sub>组,2184,1092,546 mg/(kg·d)],各10只。A组大鼠仅切除卵巢周围少许脂肪组织,其余组大鼠行双侧卵巢切除术,以复制骨质疏松大鼠模型。建模6周后各组大鼠灌胃相应药物或生理盐水,每日1次,连续8周。观察大鼠股骨BMD及股骨生物力学特性(最大载荷、骨应力、结构强度)的变化;采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测大鼠血清雌二醇(E<sub>2</sub>)、骨碱性磷酸酶(BALP)、骨钙素(BGP)水平;采用Western blot法检测股骨组织中Wnt、β-catenin、淋巴增强因子(LEF)、骨形成蛋白2(BMP-2)蛋白表达水平。结果 与B组比较,D<sub>1</sub>组、D<sub>2</sub>组大鼠股骨BMD值均显著升高(P<0.05或P<0.01);D<sub>1</sub>组大鼠股骨最大载荷、骨应力及结构强度均显著升高(P<0.05或P<0.01),D<sub>2</sub>组大鼠股骨最大载荷、骨应力均显著升高(P<0.05);D<sub>1</sub>组、D<sub>2</sub>组大鼠血清E<sub>2</sub>含量均显著升高,BALP及BGP含量均显著降低(P<0.05或P<0.01);D<sub>1</sub>组、D<sub>2</sub>组大鼠股骨组织中Wnt、β-catenin、LEF蛋白及D<sub>1</sub>组大鼠股骨组织中BMP-2蛋白的表达水平均显著升高(P<0.01)。结论 坚骨胶囊可改善骨质疏松模型大鼠BMD及生物力学特性,其机制可能与影响Wnt/β-catenin信号通路有关。

**关键词:** 坚骨胶囊;骨质疏松;骨密度;生物力学特性;Wnt/β-catenin;大鼠

### Effect of Jiangu Capsules on Improving Osteoporosis in Model Rats

YAN Guoqiang, JIN Yinghui, ZHANG Junyan, ZHANG Qian, DING Hongqing, DONG Jingjing, LI Baofen, FENG Nana, SUN Yue  
(Hebei Cangzhou Hospital of Integrated TCM-WM, Cangzhou, Hebei, China 061000)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of Jiangu Capsules on bone mineral density (BMD), biomechanical properties, serum cytokines, and protein expression in femoral tissue in osteoporosis model rats. **Methods** Sixty female Wistar rats were randomly divided into the sham-operation group (group A, equal volume of normal saline), model group (group B, equal volume of normal saline), Xianlinggubao group [group C, 468 mg/(kg·d)], and high-, medium-, and low-dose groups of Jiangu Capsules [groups D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub>, 2184, 1092, 546 mg/(kg·d)], with 10 rats in each group. In group A, only a small amount of adipose tissue around the ovaries was removed from the rats, while in the other groups, bilateral ovariectomy was performed to replicate the osteoporosis rat model. After six weeks of modeling, rats in each group were given corresponding drugs or normal saline by gavage once a day for eight weeks. The change of BMD and biomechanical properties (maximum load, bone stress, structural strength) of the femur in rats was observed. The serum estradiol (E<sub>2</sub>) levels, bone alkaline phosphatase (BALP) levels, and osteocalcin (BGP) levels of rats were measured by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The expression levels of Wnt, β-catenin, lymphocyte enhancement factor (LEF), and bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) protein were detected by the Western blot. **Results** Compared with those in group B, the BMD of the femurs in groups D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> were significantly higher (P<0.05 or P<0.01); the maximum load, bone stress, and structural strength of the femur in group D<sub>1</sub> were significantly higher (P<0.05 or P<0.01), and the maximum load and bone stress of the femur in group D<sub>2</sub> were significantly higher (P<0.05); the serum E<sub>2</sub> content in groups D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> was significantly higher, while the BALP and BGP content in groups D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> was significantly lower (P<0.05 or P<0.01); the expression levels of Wnt, β-catenin, and LEF protein in the femoral tissue in groups D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> and the expression level of BMP-2 protein in the femoral tissue in group D<sub>1</sub> were significantly higher (P<0.01). **Conclusion** Jiangu Capsules can improve BMD and biomechanical properties in osteoporosis model rats, and its mechanism may be related to the influence of Wnt/β-catenin signaling pathway.

**Key words:** Jiangu Capsules; osteoporosis; bone mineral density; biomechanical properties; Wnt/β-catenin; rat

女性绝经后卵巢功能降低,雌激素分泌减少,骨吸收大于骨生成,导致骨密度(BMD)降低,骨量减少,骨折风险增加<sup>[1]</sup>。绝经后骨质疏松症(PMOP)为全身代谢性骨骼疾病,其过程涉及多个信号通路<sup>[2]</sup>。研究表明,

\*基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目[2020518]。

第一作者:闫国强,男,汉族,大学本科,主任中药师,研究方向为中药质量控制及新品种研发,(电子信箱)ygq88662022@126.com。

<sup>△</sup>通信作者:金颖慧,女,满族,硕士,主管中药师,研究方向为中药制剂的研发,(电子信箱)394307477@qq.com。

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在骨形成和骨代谢过程中起重要作用,Wnt 信号通路的激活可促进骨细胞的增殖和分化,增强成骨细胞活性,提高骨强度和 BMD,同时抑制成骨细胞凋亡,进而影响破骨细胞功能和骨吸收<sup>[3]</sup>。本研究中观察了坚骨胶囊对骨质疏松模型大鼠 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关因子及蛋白表达的影响。现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 仪器、试剂与动物

仪器:DPX-L 型双能 X 线骨密度测定仪(美国 GE 公司);DMS 型三点力学仪器生物仪(上海能共实业有限公司);SX-25-10 型箱式电阻炉(北京科伟永兴仪器有限公司);DYY-7C 型电泳仪(北京六一仪器厂);GENIUS SK 型电动组织匀浆器(美国 Fluka 公司);Fresco 型低温冷冻离心机(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)。

试剂:坚骨胶囊(医院自制,批号为 191107,规格为每粒 0.35 g);仙灵骨葆胶囊(国药集团同济堂制药有限公司,国药准字 Z20025357,批号为 20180328,规格为每粒 0.5 g);雌二醇( $E_2$ )、骨碱性磷酸酶(BALP)、骨钙素(BGP)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(上海酶联生物科技有限公司,批号分别为 201911,202001,202001);Wnt, $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin),淋巴增强因子(LEF),骨形成蛋白 2(BMP-2)检测试剂盒(美国 Immunoway 公司,批号分别为 YM2373,YM3403,YT4577,YN3507);注射用青霉素钠(中诺药业<石家庄>有限公司,批号为 024191085,规格为每瓶 2.4 g:400 万 U)。

动物:SPF 级 Wistar 大鼠 60 只,雌性,6 月龄,体重(200 $\pm$ 20)g,购于河北医科大学实验动物中心,实验动物生产许可证号 SCXK<冀>2018-004,于(23 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C、相对湿度 50%~60%、12 h 光照循环条件下适应性饲养 1 周。本实验经医院动物伦理委员会批准(审查意见编号为 2020KY038,审核日期为 2020 年 9 月 22 日)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 建模、分组与给药

将 60 只大鼠随机分为假手术组(A 组,等体积生理盐水),模型组(B 组,等体积生理盐水),仙灵骨葆组[C 组,468 mg/(kg·d)]及坚骨胶囊高、中、低剂量组[D<sub>1</sub>组、D<sub>2</sub>组、D<sub>3</sub>组,2 184,1 092,546 mg/(kg·d)],各 10 只。A 组大鼠仅切除卵巢周围少许脂肪组织,其余组大鼠行双侧卵巢切除术,以复制骨质疏松大鼠模型<sup>[4]</sup>。术后常规饲养,切口每日消毒,腹腔注射注射用青霉素钠溶液抗感染(800 万 U 溶于生理盐水 10 mL,予 0.2 mL/d),连续 3 d。建模 6 周后,各组大鼠灌胃相应药物或生理盐水,每日 1 次,连续 8 周。

#### 1.2.2 观察指标

BMD 与生物力学指标:取大鼠左侧股骨,以双能 X 线骨密度测定仪测定 BMD 值;取大鼠右侧股骨,使用三点力学仪器生物仪测定最大载荷、骨应力和结构强度。

细胞因子:大鼠眼球后静脉丛采血 2 mL,离心,取血清,采用 ELISA 法检测大鼠血清  $E_2$ ,BALP,BGP 的含量,严格按试剂盒说明书要求操作。

蛋白表达:取大鼠左侧股骨,使用 RIPA 蛋白抽提试剂提取蛋白并定量,加入缓冲液煮沸变性,取 20  $\mu$ g 上样。300 mA 恒流转膜 3 h,用 3% 牛血清白蛋白(BSA)封闭 30 min。加 Wnt, $\beta$ -catenin,LEF,BMP-2 一抗(稀释比例均为 1:1 000),室温孵育 10 min,4  $^{\circ}$ C 过夜,室温孵育 30 min。TBST 洗膜 5 次,每次 3 min。加入 1:10 000 HRP 标记的二抗,室温封闭 2 h,TBST 洗膜 6 次,每次 3 min。采用 ECL 发光试剂盒显色、曝光、定影后,以  $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)为内参,采用 Image 软件计算 Wnt, $\beta$ -catenin,LEF,BMP-2 蛋白的相对表达水平。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计量资料以  $\bar{X} \pm s$  表示,行  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 股骨 BMD 值

与 A 组比较,B 组大鼠股骨 BMD 值显著降低( $P < 0.01$ );与 B 组比较,D<sub>1</sub>组、D<sub>2</sub>组大鼠股骨 BMD 值均显著升高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。详见表 1。

### 2.2 股骨生物力学

与 A 组比较,B 组大鼠股骨最大载荷、骨应力及结构强度均显著降低( $P < 0.01$ );与 B 组比较,D<sub>1</sub>组大鼠股骨最大载荷、骨应力及结构强度均显著升高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),D<sub>2</sub>组大鼠股骨最大载荷、骨应力均显著升高( $P < 0.05$ )。详见表 1。

表 1 各组大鼠骨密度及股骨生物力学指标比较( $\bar{X} \pm s, n = 10$ )

Tab.1 Comparison of bone mineral density and femoral biomechanics indexes of rats in each group ( $\bar{X} \pm s, n = 10$ )

组别	BMD(g/cm <sup>2</sup> )	最大载荷(N)	骨应力(MPa)	结构强度(N/mm)
A 组	0.233 $\pm$ 0.022	108.54 $\pm$ 5.16	101.20 $\pm$ 7.14	162.78 $\pm$ 7.14
B 组	0.160 $\pm$ 0.016 <sup>△△</sup>	92.16 $\pm$ 3.45 <sup>△△</sup>	83.96 $\pm$ 7.45 <sup>△△</sup>	152.89 $\pm$ 5.68 <sup>△△</sup>
C 组	0.203 $\pm$ 0.011 <sup>**</sup>	105.85 $\pm$ 5.67 <sup>**</sup>	96.80 $\pm$ 4.08 <sup>**</sup>	162.40 $\pm$ 4.04 <sup>**</sup>
D <sub>1</sub> 组	0.204 $\pm$ 0.013 <sup>**</sup>	105.93 $\pm$ 7.32 <sup>**</sup>	95.05 $\pm$ 3.59 <sup>**</sup>	159.83 $\pm$ 3.81 <sup>*</sup>
D <sub>2</sub> 组	0.180 $\pm$ 0.013 <sup>*</sup>	98.63 $\pm$ 5.26 <sup>*</sup>	91.71 $\pm$ 3.84 <sup>*</sup>	156.38 $\pm$ 3.73
D <sub>3</sub> 组	0.163 $\pm$ 0.017	95.00 $\pm$ 2.70	88.69 $\pm$ 6.41	153.83 $\pm$ 4.71

注:与 A 组比较,<sup>△△</sup> $P < 0.01$ ;与 B 组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ 。表 2、表 3 同。

Note:Compared with those in group A,<sup>△△</sup> $P < 0.01$ ;Compared with those in group B,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$  (for Tab.1-3).

### 2.3 血清 E<sub>2</sub>, BALP, BGP 水平

与A组比较, B组大鼠血清E<sub>2</sub>水平显著降低( $P < 0.01$ ), BALP及BGP水平均显著升高( $P < 0.01$ ); 与B组比较, D<sub>1</sub>组、D<sub>2</sub>组大鼠血清E<sub>2</sub>水平显著升高( $P < 0.01$ ), BALP及BGP水平均显著降低( $P < 0.01$ )。详见表2。

表2 各组大鼠血清E<sub>2</sub>, BALP, BGP水平比较( $\bar{X} \pm s, n = 10$ )  
Tab. 2 Comparison of serum E<sub>2</sub>, BALP, and BGP levels of rats in each group ( $\bar{X} \pm s, n = 10$ )

组别	E <sub>2</sub> (ng/L)	BALP(μg/L)	BGP(ng/L)
A组	19.26 ± 1.35	1.86 ± 0.53	175.36 ± 13.29
B组	15.75 ± 0.78 <sup>△△</sup>	3.87 ± 0.88 <sup>△△</sup>	242.68 ± 21.38 <sup>△△</sup>
C组	18.81 ± 2.48*	1.99 ± 0.19**	183.20 ± 13.75**
D <sub>1</sub> 组	18.82 ± 1.26**	2.00 ± 0.44**	185.85 ± 15.82**
D <sub>2</sub> 组	17.82 ± 1.09**	2.23 ± 0.36**	192.51 ± 16.32**
D <sub>3</sub> 组	16.34 ± 1.12	2.44 ± 0.42	197.11 ± 22.05

### 2.4 股骨组织中蛋白表达水平

与A组比较, B组大鼠股骨组织Wnt, β-catenin, LEF, BMP-2蛋白表达水平均显著降低( $P < 0.01$ ); 与B组比较, D<sub>1</sub>组、D<sub>2</sub>组大鼠股骨组织Wnt, β-catenin, LEF蛋白及D<sub>1</sub>组大鼠的BMP-2蛋白表达水平均显著升高( $P < 0.01$ )。详见图1、表3。

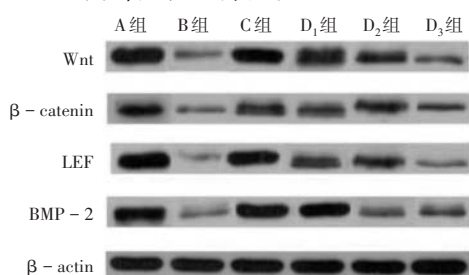


图1 Wnt, β-catenin, LEF, BMP-2蛋白表达水平

Fig. 1 Expression levels of Wnt, β-catenin, LEF, and BMP-2 protein

表3 各组大鼠股骨组织中Wnt, β-catenin, LEF和BMP-2蛋白表达水平比较( $\bar{X} \pm s, n = 10$ )

Tab. 3 Comparison of expression levels of Wnt, β-catenin, LEF, and BMP-2 protein in femoral tissue of rats in each group ( $\bar{X} \pm s, n = 10$ )

组别	Wnt	β-catenin	LEF	BMP-2
A组	0.93 ± 0.04	0.56 ± 0.04	1.5 ± 0.12	0.87 ± 0.07
B组	0.26 ± 0.02 <sup>△△</sup>	0.22 ± 0.01 <sup>△△</sup>	0.45 ± 0.08 <sup>△△</sup>	0.30 ± 0.04 <sup>△△</sup>
C组	0.93 ± 0.10**	0.54 ± 0.02**	1.26 ± 0.21**	0.80 ± 0.11**
D <sub>1</sub> 组	0.74 ± 0.05**	0.50 ± 0.03**	1.21 ± 0.08**	0.83 ± 0.05**
D <sub>2</sub> 组	0.62 ± 0.02**	0.49 ± 0.02**	1.05 ± 0.05**	0.23 ± 0.01
D <sub>3</sub> 组	0.26 ± 0.02	0.29 ± 0.01	0.48 ± 0.08	0.21 ± 0.01

### 3 讨论

PMOP属中医“骨痿”“骨枯”“骨痹”等范畴。肾为先天之本, 主骨, 滋养骨骼;《灵枢·本脏》记载, 肾精充足骨髓得以濡养, 肾精不足可使骨痿无力, 瘀血阻滞, 气血不能濡养骨骼, 则关节不利。骨质疏松症虽病位在骨

骼, 但肾脏及脾胃功能失调, 病因病机有虚实之分, 且以虚为主, 根本在于气虚及肾气虚弱, 脾胃虚及脉络瘀滞是发病的重要因素。可见, 肾虚是PMOP发生、发展的重要病机<sup>[5]</sup>。坚骨胶囊重用黄芪补气升阳、健脾益肾; 制川乌、制草乌散寒止痛; 醋乳香、醋没药活血止痛; 三七活血化瘀定痛, 止血不留瘀; 红花活血祛瘀; 川芎活血行气止痛; 胆南星祛经络风痰; 鳖甲补益肝肾、滋阴潜阳、软坚散结; 珍珠收敛生肌。诸药合用, 共奏补肾益气、温经散寒、活血止痛功效<sup>[6]</sup>。

大量研究表明, 骨代谢失衡为骨质疏松症主要发病机制, 以破骨细胞活动占优、成骨细胞活动不足、成骨性刺激不够等为主要原因<sup>[7]</sup>。雌激素缺乏是PMOP发生的主要因素<sup>[8]</sup>。(去势)骨质疏松大鼠模型的建立可操作性强, 能成功模拟围绝经期状态, 大鼠摘除卵巢后, 雌激素水平降低, 骨代谢失衡、骨量丢失, BMD下降明显, 已成为PMOP研究领域应用较多的动物模型<sup>[9]</sup>, 故本研究中采用去势法制备骨质疏松大鼠模型。

BALP和BGP在血清中较稳定, 参与骨形成过程, 是骨形成的主要标志物, 且为成骨细胞成熟和活性的标志物。血清BALP定量测定与动态观察可为骨质疏松症的早期诊断、治疗效果监测、预后判断等提供有效依据<sup>[10]</sup>。BGP不仅参与骨吸收的调节, 甚至参与基质矿化和成骨细胞分化<sup>[10]</sup>。BMD与骨生物力学指标能反映骨量、强度、物理特征和结构变化, 常用于骨质脆性和骨折风险的评估和预测, 能客观反映骨质疏松的发生、发展情况和药物对骨质疏松的治疗效果<sup>[11]</sup>。仙灵骨葆胶囊可促进成骨细胞增殖, 抑制破骨细胞相关通路, 从而增加骨量, 还作用于免疫及血管生成相关通路, 有助于改善骨微环境, 从而改善骨质疏松症<sup>[12-13]</sup>, 潘亚磊等<sup>[14]</sup>以仙灵骨葆胶囊为阳性对照时效果较好, 因此本研究中也选用其为阳性对照药。

Wnt/β-catenin通路主要由细胞外Wnt配体蛋白(Wnt1, Wnt3, Wnt3a, Wnt7b, Wnt8等), 细胞膜上的受体[Frizzled家族分子和低密度脂蛋白受体5/6(LRP5/6)], 细胞质内的信号传导部分[β-catenin、Dsh蛋白(Dsh)、APC蛋白、轴蛋白(Axin)、糖原合成激酶3β(GSK-3β)等], 以及细胞核内转录因子[T细胞因子/淋巴增强因子(TCF/LEF)]等组成<sup>[15]</sup>。该信号通路被激活时, Wnts会引起一系列下游事件的级联反应, 会使β-catenin进入细胞核, 启动靶基因转录<sup>[16]</sup>。Wnt可直接影响前体细胞向成骨细胞分化, 当成骨细胞外Wnt蛋白与细胞膜上受体LRP5/LRP6结合后, 通过与细胞质内的Dsh, GSK-3β, Axin, DKKs等蛋白相互作用形成二聚体, 导致β-catenin水平增高, 进而进入细胞核内, 通过TCF/LEF1影响Runx2及Osterix的表达, 从而促进成骨

细胞的增殖和分化<sup>[17-19]</sup>。当Wnt信号通路被激活时,β-catenin通过与核内转录因子(TCF/LEF)的DNA结合,改变DNA结构,并启动下游靶基因的转录,促进成骨细胞的分化、增殖,一旦β-catenin缺失,则成骨细胞数量减少,破骨细胞数量增加,进而影响机体中骨的生理功能,导致骨质疏松<sup>[20]</sup>。BMP在成骨细胞分化中具有重要作用,BMP-2属转化生长因子β(TGF-β)家族成员,在激活后会募集磷酸化的Smad 1/5/8与Smad 4形成复合物,将其转入细胞核以激活Runx2的转录<sup>[21]</sup>。BMP在参与成骨细胞调节的过程中,以多种机制促进Wnt/β-catenin信号通路的传导<sup>[22]</sup>。另外,Wnt/β-catenin信号通路可提高成骨细胞活性、抑制成骨细胞凋亡、调节骨组织代谢、增加BMD,在骨形成过程中发挥重要作用<sup>[23]</sup>。本研究中,与B组比较,D<sub>1</sub>组、D<sub>2</sub>组大鼠股骨组织中Wnt,β-catenin,LEF蛋白及D<sub>1</sub>组大鼠股骨组织BMP-2蛋白表达水平显著升高,表明坚骨胶囊可通过激活Wnt/β-catenin信号通路改善模型大鼠的骨质疏松。

综上所述,坚骨胶囊能有效改善骨质疏松模型大鼠的BMD和骨生物力学性能,其治疗骨质疏松症的机制可能与提高雌激素水平,激活Wnt/β-catenin信号通路,上调Wnt,β-catenin,LEF,BMP-2蛋白表达,调整骨形成与骨吸收的平衡,纠正骨代谢失衡,从而增加骨量,改善骨组织显微结构有关。

#### 参考文献

- [1] 张倩,王花欣,王媛,等. 中药防治绝经后骨质疏松症的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2020,26(7):1083-1088.
- [2] 邱敏,翟书珩,付勤. 雌二醇对去卵巢骨质疏松大鼠骨组织Wnt/β-catenin信号通路的影响[J]. 中国骨质疏松杂志,2020,26(6):857-861.
- [3] LI R, RUAN Q, YIN F, et al. MiR-23b-3p promotes postmenopausal osteoporosis by targeting MRC2 and regulating the Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. J Pharmacol Sci, 2021,145(1):69-78.
- [4] GREGORY LS, KELLY WL, REID RC, et al. Inhibitors of cyclooxygenase-2 and secretory phospholipase A2 preserve bone architecture following ovariectomy in adult rats[J]. Bone, 2006,39(1):134-142.
- [5] 邓洋洋,刘明欣,孙鑫,等. Hedgehog信号通路与“肾虚血瘀”骨代谢失常的实验研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2021,27(8):1112-1116.
- [6] 武晔,王晓磊,平利峰,等. 坚骨胶囊治疗强直性脊柱炎伴骨质疏松临床观察[J]. 风湿病与关节炎,2016,5(4):21-27.
- [7] 李杨,关雪峰. 中药对骨质疏松症骨代谢影响研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2019,21(5):5-8.
- [8] 邱学士,陈昭,贾育松,等. 基于网络药理学探讨青娥丸治疗绝经后骨质疏松症的作用机制[J]. 中国骨质疏松杂志,2021,27(3):364-371.
- [9] 周丹妮,卫若楠,康梦娇,等. 围绝经期综合征动物模型研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(18):243-250.
- [10] 张萌萌,张秀珍,邓伟民,等. 骨代谢生化指标临床应用专家共识(2020)[J]. 中国骨质疏松杂志,2020,26(6):781-796.
- [11] 李耀洋,尚立芝,孙河龙,等. 左归丸对去势骨质疏松模型大鼠Wnt/β-catenin信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(6):15-22.
- [12] 刘美芳,杨锋,曾莉娟. 仙灵骨葆胶囊治疗绝经后女性骨质疏松症的疗效观察[J]. 云南中医中药杂志,2021,46(6):37-39.
- [13] 关健雷,王秋园,刘沛,等. 基于网络药理学及分子对接探究复方“仙灵骨葆”治疗骨质疏松分子机制[J]. 辽宁中医药大学学报,2021,23(2):57-65.
- [14] 潘亚磊,张玉苗,杨易宁,等. 基于Wnt/β-catenin信号通路探讨太白穗木抗去卵巢大鼠骨质疏松症的作用和机制[J]. 中国骨质疏松杂志,2022,28(5):648-652.
- [15] IKEHATA M, YAMADA A, MORIMURA N, et al. Wnt/β-catenin signaling activates nephronectin expression in osteoblasts[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017,484(2):231-234.
- [16] TAO JH, ZHAO M, JIANG S, et al. UPLC-Q-TOF/MS-based metabolic profiling comparison of four major bioactive components in normal and CKD rat plasma, urine and feces following oral administration of Cornus officinalis Sieb and Rehmannia glutinosa Libosch herb couple extract[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2018, 161(5):254-261.
- [17] 徐轶尔,孙贵才,于雪峰,等. Wnt信号传导途径与骨质疏松[J]. 中国骨质疏松杂志,2016,22(2):228-232.
- [18] ZHANG H, ZHANG GP, JIANG H. (2R,3S)-Pinobanksin-3-cinnamate promotes osteoblast differentiation through cAMP and cGMP pathways[J]. Revista Brasileira de Farmacognosia, 2018,28(4):468-473.
- [19] 许兵,刘慧,许应星,等. 成骨细胞中经典Wnt/β-catenin通路研究进展[J]. 生命科学,2011,23(5):477-481.
- [20] 许兵,金红婷,刘慧,等. 补肾活血颗粒对去势大鼠骨组织Wnt/β-Catenin通路的影响研究[J]. 中华中医药杂志,2013,28(11):3400-3405.
- [21] 李洁,孙雅楠,解光越,等. 熊果酸通过BMP-2/Smad4/Wnt/β-catenin信号通路介导对去卵巢大鼠骨量流失的保护作用[J]. 中国骨质疏松杂志,2020,26(12):1810-1814.
- [22] MENG JH, ZHANG WK, WANG C, et al. Catalpol suppresses osteoclastogenesis and attenuates osteoclast-derived bone resorption by modulating PTEN activity[J]. Bio-chemistry & Pharmacology, 2020,171(1):113-122.
- [23] ZHANG RR, OYAJOBIBO, HARRIS SE, et al. Wnt/β-catenin signaling activates bone morphogenetic protein 2 expression in osteoblasts[J]. Bone, 2013,52(1):145-156.

(收稿日期:2022-06-09;修回日期:2022-09-25)