

淫羊藿苷调节骨代谢作用机制研究进展

柳鹄飞, 杨朔*

(北华大学, 吉林 吉林 132011)

摘要:代谢性骨病是指机体被破坏或干扰了正常骨代谢和生化状态而引发的骨疾患。近年来有关淫羊藿苷治疗代谢性骨病机制的研究逐渐增多,并发现其在软骨疾病的治疗效果尤为突出。通过从淫羊藿苷调节成骨细胞增殖改善代谢性骨病、抑制破骨细胞分化改善代谢性骨病、抑制雌激素灭活改善代谢性骨病和抑制软骨细胞凋亡改善软骨相关代谢性骨病等方面进行综述,以为医学科研工作者提供参考,为代谢性骨病的治疗提供新思路。

关键词:淫羊藿苷;骨代谢;骨质疏松;软骨疾病;作用机制

DOI:10.11954/ytctyy.202603046

中图分类号:R285

文献标识码:A

文章编号:1673-2197(2026)03-0252-05

Research Progress on the Mechanism of Icariin Regulating Bone Metabolism

Liu Aofei, Yang Shuo*

(Beihua University, Jilin 132011, China)

Abstract: Metabolic bone disease refers to a group of skeletal disorders caused by the disruption or interference of normal bone metabolism and biochemical homeostasis. In recent years, increasing studies have focused on the mechanisms of icariin in treating metabolic bone diseases, with particularly prominent therapeutic effects observed in cartilage-related pathologies. This review systematically elaborates on icariin's therapeutic potential through multiple pathways: enhancing osteoblast proliferation to ameliorate metabolic bone disorders, suppressing osteoclast differentiation to improve bone metabolic conditions, inhibiting estrogen inactivation to protect bone homeostasis, and preventing chondrocyte apoptosis to mitigate cartilage-associated metabolic bone diseases. The synthesis of these findings aims to provide valuable references for biomedical researchers and offer novel therapeutic strategies for metabolic bone diseases.

Keywords: Icariin; Bone Metabolism; Osteoporosis; Cartilage Disease; Mechanism of Action

骨质疏松症、骨性关节炎、股骨头坏死等疾病统称为代谢性骨病,即患者骨代谢的某一环节出现障碍。据国际骨质疏松基金会统计,全球骨质疏松症患者总数约2亿人,且每年约890万例骨质疏松性骨折。对于代谢性骨病,现阶段主要治疗手段是运用药物从骨吸收改建和重建等角度干预骨代谢以达到治疗效果。淫羊藿苷(Icariin, ICA)是一种植物源制剂,是传统中草药淫羊藿的主要有效成分,主要由黄酮类化合物、木质素、生物碱等构成,具有广泛的生物活性作用。近年来淫羊藿苷在动物实验中被证实将其用于治疗骨质疏松症(OP)、骨关节炎(OA)等代谢性骨病有显著疗效,成为了代谢性骨病领域研究中的一大热点。现就近年来有关淫羊藿苷治疗代

谢性骨病的研究成果进行归纳总结,以供参考。

1 淫羊藿苷由来

淫羊藿早在中药典籍《本草纲目》中已有记载,最早华夏先民因发现公羊食用后容易发情而将其命名。中医主要将其用于补肾益精,提高性激素水平。受中医“肾主骨”理念的影响,后世医家常将其用于骨疾病的治疗。在本世纪初淫羊藿苷被科研人员从淫羊藿中分离出来,发现该药属于黄酮醇苷类化合物,但其作用于骨相关疾病的具体机制尚未被揭示。随着近年来分子生物学技术的不断发展,以及相关研究的深入,许多相关联的信号通路被不断发现,淫羊藿苷对骨代谢的作用机制也逐渐被证实。

收稿日期:2025-05-13

基金项目:吉林省教育厅科学技术研究项目(JJKH20240103KJ);吉林省卫生健康科技能力提升项目(2023JC029);北华大学省级大学生创新创业训练计划项目(202410201129)

作者简介:柳鹄飞(2002—),男,北华大学在读生,研究方向为临床医学。

通讯作者:杨朔(1991—),男,北华大学副教授,硕士生导师,研究方向为中医骨病基础与临床。E-mail:13364626349@163.com

2 淫羊藿苷在调节代谢性骨病中的作用机制

2.1 通过诱导调节成骨细胞增殖改善代谢性骨病

成骨细胞起源于多能骨基质细胞,位于骨骼表面^[1-2],在骨骼发育期主要通过增殖来分泌骨胶原蛋白合成骨基质以促进骨骼的成熟发育及矿化^[3],骨骼停止发育后成骨细胞的主要功能是修复破损的骨组织以及形成新骨来维持骨骼的健康。故成骨细胞的含量及活性直接影响了骨的质量,现今促进成骨细胞增殖的手段主要是通过诱导骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化。XIA S等^[4]研究发现 ICA 可诱导 GLI-1 的大量表达进而促进了成骨细胞的分化。TENG J 等^[5]在研究中发现 ICA 可拮抗 miR-335-5p 抑制剂对成骨细胞矿化的抑制作用从而促进成骨分化改善骨质。在基因水平上,姜涛团队^[6]通过 RT-qPCR 检测发现 ICA 能够增加成骨分化标志物 Collagen I、Runx2、OPN 和 OCN 的表达水平,并上调 ATG13、ULK1 和 FIP209 的表达水平来促进细胞自噬,进而保护成骨细胞,防治骨质疏松。在蛋白水平上,杨冰璇等^[7]利用 Western Blot 检测发现淫羊藿苷干预后的小鼠模型的前成骨细胞(MC3T3-E1)中 p65 蛋白和 p-p65 蛋白的表达水平较对照组下调,推测淫羊藿苷可能抑制 NF- κ B 信号通路来促进细胞自噬保护成骨细胞。

通过诱导调节成骨细胞增殖,可以有效地改善代谢性骨病。研究者们常采用体内、体外实验相结合的方式开展相关研究。ZHANG X 团队^[8]经体外实验验证 ICA 可通过激活 WNT/ β -catenin 和 BMP-2/Smad5/Runx2 通路诱导激活 BMSC 的活力和成骨分化,可有效改善股骨头坏死、加速骨折愈合。ZHANG X 团队^[9]将仿生磷酸钙(BioCap)、淫羊藿苷和骨形态发生蛋白 2(BMP-2)组合给药后显示出了更好的成骨潜力,有助于骨组织工程研究的开展。研究表明,淫羊藿苷可能通过上调 α -烯醇化酶(Eno1)蛋白和基因表达,来促进有氧糖酵解为成骨分化供能^[10]。研究发现,切除卵巢的小鼠中 Notch 通路的 mRNA 的基因表达增加导致了骨质疏松,在给予 ICA 后能够有效抑制 Notch 信号通路并促进成骨分化^[11]。这些研究表明,淫羊藿苷可以有效调节成骨细胞增殖,促进成骨分化,改善骨质疏松、股骨头坏死等代谢性骨病。

通过诱导骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化,可以促进成骨细胞增殖,直接影响骨的质量。HUANG Z 等^[12]在研究中发现淫羊藿苷可以通过正性作用于骨髓间充质干细胞 BMSC 中的 BMAL1-BMP2 信号,促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞增

殖分化,进而达到改善骨疾病的作用。安庆团队^[13]发现淫羊藿苷可以通过上调 BMP-2 蛋白的表达激活 BMP-2/Smads 信号通路,促进 MC3T3-E1 细胞的增殖和分化,进而促进成骨细胞增殖并抑制其凋亡以达到改善骨质的作用。张锦明等^[14]发现淫羊藿苷可以促进骨髓间充质干细胞向成骨分化,并且能够下调骨髓间充质干细胞过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的 mRNA 表达水平,进而抑制骨髓间充质干细胞的成脂分化能力,研究表明淫羊藿苷可能通过抑制骨髓间充质干细胞成脂分化来促进其向成骨分化的能力。淫羊藿苷(ICA)通过诱导调节成骨细胞增殖,对改善代谢性骨病起到了积极的作用。

2.2 通过抑制破骨细胞分化改善代谢性骨病

破骨细胞主要起源于血液单核-巨噬细胞系统^[15],在骨骼发育成熟修复重建中起到重要作用,主要机制是向局部释放酸性物质和酶类物质,使成骨被溶解吸收,其中的无机物质被降解以离子形式释放入血,当其过度表达时可诱发机体的骨质疏松及高钙血症等疾病。经研究证实转录因子- κ B(NF- κ B)配体受体激活因子(RANKL)-RANK 调控轴是破骨细胞分化和活化的主要调控因子。XU Q 等^[16]研究表明淫羊藿苷可以抑制该调节轴以及丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)的活性达到抑制破骨细胞的激活分化作用。T HSIEH 团队^[17]则经实验证明淫羊藿苷是通过抑制该通路调节的 HIF-1 α 和 PGE₂ 合成来抑制破骨细胞的增殖分化,进而保护成骨。李志伟团队^[18]在研究中发现 G α 13 蛋白在骨代谢过程中作为一种负调控因子发挥作用,在使用淫羊藿苷干预后能够促进鸟嘌呤核苷酸结合蛋白亚基 α 13(G α 13)的表达,激活 Akt-GSK3 β -NFATc1 信号通路进而抑制破骨细胞的增殖分化,从而对成骨起到保护作用。此外,有研究证实淫羊藿苷能够通过上调 Nrf2/HO-1 信号通路,下调 GPX4 基因的表达,进而增加破骨细胞内亚铁离子及 ROS 表达水平,调节其铁代谢水平、抑制破骨细胞活性来保护骨质^[19]。

研究表明,地塞米松(DEX)和 RANKL 破骨诱导因子通过抑制 Rubicon 的表达抑制了非经典自噬(LAP)途径,同时促进了典型自噬,以达到促进破骨细胞分化和骨吸收的作用^[20]。而在使用淫羊藿苷干预后,增加了 Rubicon 的表达,促进了 LAP 途径抑制了典型自噬,从而抑制了破骨细胞的骨吸收作用,淫羊藿苷通过加速破骨细胞的衰老来达到抑制效果,但具体机制尚未明确^[20]。程琳燕团队^[21]在研究中发现,硫代乙酰胺(Thioacetamide, TAA)提高破骨细胞活性的机制是通过激活 PI3K/Akt 通路蛋白的表达来促进破骨细胞的分化进而增强骨吸收。而 ICA

可以抑制 TAA 引起的 RANK/RANKL 蛋白表达的增加,这提示了 ICA 和 TAA 在与 RANK/RANKL 蛋白的结合过程中存在着拮抗效应。同时,ICA 还抑制了 TAA 诱导的 p38 和 ERK 蛋白的磷酸化,以及抑制 TAA 诱导的 c-Fos 和 NFATc 1 蛋白表达水平的升高。因此,研究者推测淫羊藿苷抗硫酸乙酰胺诱导的破骨分化可能是通过抑制 NFATc 1、RANKL 和 p38/ERK 信号通路的激活进而抑制破骨细胞的分化来影响骨吸收。研究发现,淫羊藿苷可以通过升高雌激素受体 ER α 的表达水平,进而降低 RANK/RANKL 的信号水平,最终降低破骨细胞的骨吸收活性和形成数量^[22]。而骨折后作为成骨分化上游因子的骨细胞特异性转录蛋白(Runx2)的表达水平明显下降,通过 Western blot 检测发现经淫羊藿苷干预后骨组织中 Runx2 的表达水平上调,提示淫羊藿苷可能通过上调 Runx2 的表达来抑制破骨细胞分化,从而提高骨骼质量^[23]。上述研究结果表明,淫羊藿苷可以通过抑制破骨细胞分化,改善代谢性骨病。

2.3 通过抑制雌激素灭活改善代谢性骨病

雌激素是一种对人类有重要的生理作用的性激素,缺乏雌激素一方面会导致骨吸收大于骨形成^[24],另一方面会抑制肾脏对原尿中钙的重吸收以及肠道对钙的吸收,进而导致人体骨量降低,骨的组织结构改变,骨强度下降,脆性增加,引起骨质疏松等代谢性骨病。此类疾病多发于绝经后雌激素大幅降低的女性,在男性中很少见。研究发现,淫羊藿苷作为一种植物雌激素可以促进骨髓间充质细胞(BMSCs)向成骨分化,相比雌激素替代疗法(ERT)其毒副作用较小^[25]。CAO L 等^[26]发现使用不同剂量的淫羊藿苷,可以重新平衡围绝经期抑郁症大鼠紊乱的性激素,升高雌二醇(E₂)的血清水平,调节大脑神经递质的分泌水平,进而改善围绝经期综合征。在使用淫羊藿苷干预单侧输尿管梗阻模型鼠的实验中,研究者发现其可以上调小鼠体内 G 蛋白偶联雌激素受体(GPER)的表达水平,进而缓解小鼠的肾间质纤维化症状^[27]。在中医“肾主骨”理论中,“肾”与“骨”之间有一种微妙的关系,治肾亦治骨,改善肾的功能也可以提高骨骼质量。上述研究提示淫羊藿苷与体内雌激素的作用途径有关,据此初步推测淫羊藿苷在体内通过雌激素途径改善代谢性骨病。

淫羊藿苷是一种源自淫羊藿的黄酮类植物雌激素,可以作用于骨骼发挥雌激素作用,小鼠实验中长期使用淫羊藿苷可有效防止卵巢切除大鼠因雌激素缺乏导致的一系列骨骼问题。研究发现雌激素有三条作用途径:一是通过使成骨细胞上的雌激素受体

ER α 磷酸化快速激活;二是通过磷酸化来调节改变雌激素反应基因;三是雌激素并不在子宫和乳房中发挥活性,只作用于骨骼和大脑的靶点上^[28]。由此,我们可以推断,淫羊藿苷可能是一种潜在的治疗绝经期骨相关疾病的替代药物。在具体机制方面,有研究发现卵巢切除模型小鼠雌激素缺乏后会致雌激素受体数量相应减少以至于对机械应变反应下降,而对造模小鼠使用淫羊藿苷后,小鼠的运动反应能力有明显改善。研究表明淫羊藿苷上调了雌激素受体的表达,雌激素受体 ER α 的增加激活了 Akt/ β -连环蛋白途径,从而促进成骨细胞的增殖和分化^[29]。李红明等^[30]发现淫羊藿苷可以与细胞膜雌激素受体结合激活 MAPK 通路,进一步促进骨膜细胞的增殖分化,以达到改善骨质的效果。这些新发现为预防绝经期妇女的骨质疏松症提供了一种新的治疗策略。

2.4 通过抑制软骨细胞凋亡改善软骨相关代谢性骨病

软骨是机体一种特殊结缔组织,主要由软骨细胞和软骨基质(ECM)构成,关节软骨处在一个低氧无血管供应的环境^[31]。软骨细胞是软骨组织中的唯一一种细胞,镶嵌在软骨间质内,它所存在的部位被称为软骨陷窝,由多能干细胞骨髓间充质干细胞分化而来。软骨疾病主要体现在骨关节炎(OA)方面,治疗手段现在主要是通过药物介导软骨细胞的修复来改善症状。淫羊藿苷(ICA)已被初步证实具有抗炎作用。有研究发现 MAPKs/NF-KALB 介导的炎症反应和细胞凋亡与 OA 的发展密切相关,NLRP1 和 NLRP3 炎症小体是纤维化细胞样滑膜细胞炎症主要的致病因子^[32]。另一方面,有研究者通过淫羊藿苷抑制 Nlrp3 和 CASPASE-1 信号传递从而抑制了 LPS 介导的软骨细胞损伤,减少了软骨细胞中胶原蛋白的形成,减轻了大鼠骨关节炎^[33]。这提示了 ICA 改善软骨疾病的一种潜在机制。孙海峰等^[34]在利用淫羊藿苷干预核蛋白 TDP-43 诱导的人软骨细胞骨关节炎模型的过程中发现其可抑制 TDP-43 导致的软骨细胞凋亡并增加软骨细胞计数,并推测淫羊藿苷是通过激活 P38 以及 ERK1/2 通路来抑制 TDP-43 对软骨细胞的负调控作用,并促进软骨细胞增殖,进而改善病变状态。

另外,淫羊藿苷改善软骨相关疾病也与细胞自噬密切相关。自噬调节是通过细胞中溶酶体发挥自噬功能清除自身错误折叠的蛋白质、受损的细胞器和大分子,并以此为原料合成体内新的蛋白质,抑制细胞凋亡,为细胞提供必需的营养物质^[35]。TANG Y 团队^[36]发现造模 OA 小鼠软骨细胞的自噬活性降

低,使用 ICA 后得到改善,经动物实验证实 ICA 可作为自噬激活剂来抑制体内 PI3K/AKT/mTOR 信号通路以提高自噬水平,从而减轻软骨细胞的凋亡,达到治疗效果。SHAO Y 等^[37]发现对椎间盘退变小鼠模型使用 ICA 会起到保护作用,能够防止软骨终板变性和钙化,其相关机制可能是 ICA 激活了 Nrf-2/HO-1 介导的线粒体激活通路和铁细胞下垂抑制有关,从而促进了拟基因介导的吞噬体过程,缓解了氧化还原不平衡和线粒体功能障碍,最终改善了软骨细胞的活性。炎症、损伤等病理性改变可诱发局部产生大量活性氧自由基(ROS),ROS 会通过多种细胞内途径导致软骨基质(ECM)降解^[38]。ZUO S 团队^[39]利用 IL-1 β 诱导软骨细胞产生 ROS,在施用 ICA 后发现能够抑制局部产生 ROS 的水平,当敲除 Nrf2 基因时发现 ICA 的效果丧失,经进一步研究推测 ICA 能够激活体内 Nrf2/ARE 通路,上调 GPX 和 SOD 的生成,对 ECM 起保护作用。LIU N 团队^[40]发现 ICA 能在地塞米松 DXM 诱导的软骨损伤大鼠模型中发挥抗软骨退化的作用,通过掺入组织蛋白酶 K 荧光素酶构建体标记的方法发现基因组 miR-206 被激活,推测可能是相关作用靶点,但还需进一步研究证实。这些发现为研究淫羊藿苷防治软骨相关代谢性骨病提供了有利的前期基础,图 1 与图 2 可以更加清晰地了解淫羊藿苷调节代谢性骨病的作用机制。

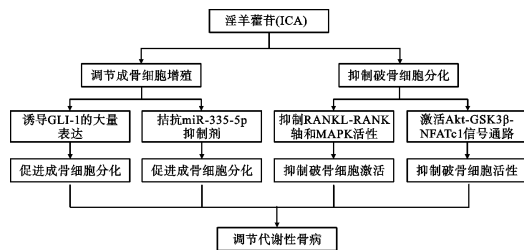


图 1 淫羊藿苷调节代谢性骨病的作用机制 1

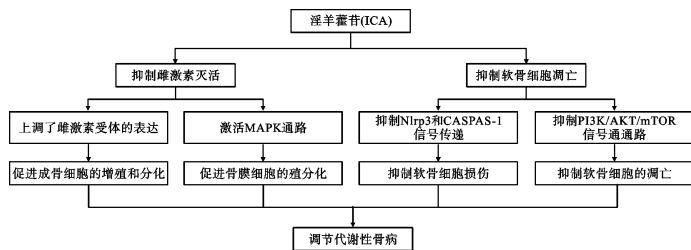


图 2 淫羊藿苷调节代谢性骨病的作用机制 2

3 总结及展望

本文综合了近 5 年运用淫羊藿苷调节骨代谢、干预代谢性骨病的相关研究,发现淫羊藿苷可以通过干预细胞内信号通路上调成骨细胞的水平、下调

破骨细胞的水平、抑制雌激素的灭活、抑制软骨细胞的凋亡等途径来影响代谢性骨病的发生发展。目前,淫羊藿苷已在抗肿瘤、免疫调节等方面展示出其优越性。2021 年我国自主研发的小分子免疫原创新药——淫羊藿苷(阿可拉定)一线治疗晚期肝细胞癌 III 期研究成果在美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上首次发布。该药的研发,被认为是继青蒿素之后中药现代化的又一重大突破。近年来代谢性骨病的发生率越来越高,上述研究表明,淫羊藿苷在调节骨代谢、治疗代谢性骨病方面具有潜在优势。目前的研究多集中在动物实验水平,相关分子机制的研究可以为后续的临床试验奠定良好的前期基础。在未来的研究中,研究者们还可以考虑进行交叉学科的探索,将淫羊藿苷与新型载体(纳米微粒、外泌体、水凝胶等)结合,可显著提高其溶解性、靶向性和稳定性,在骨修复领域将具有巨大的潜力。

参考文献:

- [1] 黄明炜,廖勇敢.淫羊藿总黄酮调节骨代谢作用及药理机制的研究新进展[J].中国骨质疏松杂志,2014(4):452-456.
- [2] CAPULLI M,PAONE R,RUCCI N. Osteoblast and osteocyte: games without frontiers[J]. Arch Biochem Biophys,2014,561:3-12.
- [3] YOSHIKO Y,CANDELIERE G,MAEDA N, et al. Osteoblast autonomous Pi regulation via Pit1 plays a role in bone mineralization[J]. Mol Cell Biol,2007,27(12):4465-4474.
- [4] XIA S,MA Z,WANG B, et al. Icarin promotes the proliferation and osteogenic differentiation of bone-derived mesenchymal stem cells in patients with osteoporosis and T2DM by upregulating GLI-1[J]. J Orthop Surg Res,2023,18(1):500.
- [5] TENG J,BIAN S,KONG P, et al. Icarin triggers osteogenic differentiation of bone marrow stem cells by up-regulating miR-335-5p[J]. Exp Cell Res,2022,414(2):113085.
- [6] 姜涛,凌翠敏,陈庆真,等.淫羊藿苷通过提高自噬促进成骨细胞分化防治骨质疏松[J].中国组织工程研究,2021,25(17):2643-2649.
- [7] 杨冰璇,姜涛,贾敏,等.淫羊藿苷增强自噬促进小鼠前成骨细胞的分化[J].中国组织工程研究,2022,26(1):64-69.
- [8] ZHANG X,LI H,CHEN F, et al. Icarin regulates miR-23a-3p-mediated osteogenic differentiation of BMSCs via BMP-2/Smad5/Runx2 and WNT/ β -catenin pathways in osteonecrosis of the femoral head[J]. Saudi Pharm J,2021,29(12):1405-1415.
- [9] ZHANG X,LIN X,LIU T, et al. Osteogenic enhancement between icaridin and bone morphogenetic protein 2: a potential osteogenic compound for bone tissue engineering[J]. Front Pharmacol,2019,10:201.
- [10] XIE D,XU Y,CAI W, et al. Icarin promotes osteogenic differentiation by upregulating alpha-enolase expression[J]. Biochem Biophys Rep,2023,34:101471.
- [11] XU Y,LI L,TANG Y, et al. Icarin promotes osteogenic differentiation by suppressing notch signaling[J]. Eur J Pharmacol,2019,865:172794.

- [12] HUANG Z, WEI H, WANG X, et al. Icarin promotes osteogenic differentiation of BMSCs by upregulating BMAL1 expression via BMP signaling[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(3):1590-1596.
- [13] 安庆, 刘国雄, BIKASH KUMARSAH, 等. 淫羊藿苷对 MC3T3-E1 细胞增殖分化的影响及机制研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2019, 54(6):893-898.
- [14] 张锦明, 田滢舟, 赵玲, 等. 淫羊藿苷促进骨髓间充质干细胞成骨分化缓解小鼠骨质疏松的机制[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(19):2991-2996.
- [15] JACOME-GALARZA C, LEE S, LORENZO J, et al. Identification, characterization, and isolation of a common progenitor for osteoclasts, macrophages, and dendritic cells from murine bone marrow and periphery[J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(5):1203-1213.
- [16] XU Q, CHEN G, LIU X, et al. Icarin inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis via modulation of the NF- κ B and MAPK signaling pathways[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(3):902-906.
- [17] HSIEH T, SHEU S, SUN J, et al. Icarin inhibits osteoclast differentiation and bone resorption by suppression of MAPKs/NF- κ B regulated HIF-1 α and PGE(2) synthesis[J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(2-3):176-185.
- [18] 李志伟, 任然悦, 李孟伟, 等. 淫羊藿苷通过促进负调控因子 G α 13 的表达抑制破骨细胞形成[J]. *骨科*, 2022, 13(2):155-159.
- [19] 李倩楠, 陈大琴, 吕春明, 等. 淫羊藿苷通过 Nrf2/HO-1/GPX4 信号通路调节破骨细胞铁代谢的机制研究[J]. *上海中医药大学学报*, 2022, 36(S1):232-239.
- [20] 杨楠. 淫羊藿苷通过 LAP 途径抑制典型自噬抑制破骨分化的机制研究[D]. 南宁:广西中医药大学, 2021.
- [21] 程琳燕, 金晓丽, 陈焯威, 等. 淫羊藿苷通过 RANKL-p38/ERK-NFAT 通路抑制硫代乙酰胺诱导的破骨分化[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(21):5882-5889.
- [22] 李伟娟, 谢保平, 石丽颖, 等. 从 ER α /RANK 通路探讨淫羊藿苷抑制破骨细胞分化作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(7):121-126.
- [23] 郑国洪, 孙斌, 王洁琼, 等. 淫羊藿苷通过上调 Runx2 促进踝关节骨折大鼠骨重建及抑制破骨细胞形成[J]. *广州中医药大学学报*, 2023, 40(2):444-449.
- [24] KHOSLA S, OURSLER MJ, MONROE DG. Estrogen and the skeleton[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(11):576-581.
- [25] 高巴东, 邓洋洋, 王重一, 等. 淫羊藿苷与雌激素对大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(2):174-177, 191.
- [26] CAO L, QIAO J, HUANG H, et al. PI3K-Akt signaling activation and icariin: the potential effects on the perimenopausal depression-like rat model[J]. *Molecules*, 2019, 24(20):3700.
- [27] XIE L, FU L, MEI C, et al. Icarin attenuates renal interstitial fibrosis through g protein-coupled estrogen receptor in a UUO murine model[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(3):1567-1577.
- [28] ZHOU L, POON C, WONG K, et al. Prenylflavonoid icariin induces estrogen response element-independent estrogenic responses in a tissue-selective manner[J]. *J Endocr Soc*, 2019, 4(2):bvz025.
- [29] ZHAO R, BU W, CHEN Y. Icarin treatment enhanced the skeletal response to exercise in estrogen-deficient rats[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(19):3779.
- [30] 李红明, 高原, 胡小雄. 淫羊藿苷促进骨膜细胞增殖及其机制[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(4):505-509.
- [31] HUBER M, TRATTNIG S, LINTNER F. Anatomy, biochemistry, and physiology of articular cartilage[J]. *Invest Radiol*, 2000, 35(10):573-580.
- [32] ZHAO L, XING R, WANG P, et al. NLRP1 and NLRP3 in inflammasomes mediate LPS/ATP-induced pyroptosis in knee osteoarthritis[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4):5463-5469.
- [33] ZU Y, MU Y, LI Q, et al. Icarin alleviates osteoarthritis by inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis[J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1):307.
- [34] 孙海峰, 杨茂伟, 时永臣, 等. 中药淫羊藿苷对 TDP-43 介导的骨关节炎软骨细胞病变的作用机制[J]. *世界中医药*, 2019, 14(7):1672-1676.
- [35] VINATIER C, DOMINGUEZ E, GUICHEUX J, et al. Role of the inflammation-autophagy-senescence integrative network in osteoarthritis[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:706.
- [36] TANG Y, LI Y, XIN D, et al. Icarin alleviates osteoarthritis by regulating autophagy of chondrocytes by mediating PI3K/AKT/mTOR signaling[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1):2984-2999.
- [37] SHAO Y, SUN L, YANG G, et al. Icarin protects vertebral endplate chondrocytes against apoptosis and degeneration via activating Nrf-2/HO-1 pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:937502.
- [38] BLAKE D, MERRY P, UNSWORTH J, et al. Hypoxic-reperfusion injury in the inflamed human joint [J]. *Lancet*, 1989, 1(8633):289-293.
- [39] ZUO S, ZOU W, WU R, et al. Icarin alleviates IL-1 β -induced matrix degradation by activating the Nrf2/ARE pathway in human chondrocytes [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13:3949-3961.
- [40] LIU N, ZHANG T, CAO B, et al. Icarin possesses chondroprotective efficacy in a rat model of dexamethasone-induced cartilage injury through the activation of miR-206 targeting of cathepsin K [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(2):1039-1047.

(编辑:李悦)