

- 2017;8(8):13898-908.
- 17 Lu X, Gan Q, Gan C, *et al.* Long non-coding RNA PICSAR knock-down inhibits the progression of cutaneous squamous cell carcinoma by regulating miR-125b/YAP1 axis [J]. *Life Sci*, 2020; 22(1): 1183-93.
- 18 Manikandan M, Deva Magendhra Rao AK, Rajkumar KS, *et al.* Altered levels of miR-21, miR-125b-2, miR-138, miR-155, miR-184, and miR-205 in oral squamous cell carcinoma and association with clinicopathological characteristics [J]. *J Oral Pathol Med*, 2015; 44(10): 792-800.
- 19 Nakanishi H, Taccioli C, Palatini J, *et al.* Loss of miR-125b-1 contributes to head and neck cancer development by dysregulating TACSTD2 and MAPK pathway [J]. *Oncogene*, 2014; 33(6): 702-12.
- 20 Chen YF, Wei YY, Yang CC, *et al.* miR-125b suppresses oral oncogenicity by targeting the anti-oxidative gene PRXL2A [J]. *Redox Biol*, 2019; 22(1): 1011-40.
- 21 Yang H, Feng X, Tong X. Long noncoding RNA POU6F2-AS2 contributes to the aggressiveness of non-small-cell lung cancer via microRNA-125b-5p-mediated E2F3 upregulation [J]. *Aging (Albany NY)*, 2023; 15(7): 2689-704.
- [2022-11-05 修回]
(编辑 张艳丽)

基于 BMP2/Smad4 信号通路探究蛇床子素对骨质疏松性骨折大鼠愈合过程的影响

黄鑫 吴永光 王炯 (华中科技大学协和江北医院骨科, 湖北 武汉 430100)

[摘要] 目的 基于骨形态发生蛋白(BMP)2/Smad4 信号通路探究蛇床子素对骨质疏松性骨折(OPF)大鼠愈合过程的影响。方法 将90只SD大鼠分成Sham组、OPF组、低剂量组(10 mg/kg 蛇床子素)、高剂量组(20 mg/kg 蛇床子素)、高剂量+NC组(2 μ l shRNA)、高剂量+shRNA-BMP2组(2 μ l shRNA-BMP2), 15只/组;摘除大鼠的双侧卵巢以构建骨质疏松(OP)模型,在此模型基础上进行右侧股骨干骨折建立 OPF 大鼠模型,术后除 Sham 组及 OPF 组外其余组灌胃相应剂量蛇床子素,而 Sham 组及 OPF 组给予等量生理盐水灌胃,高剂量+NC 组、高剂量+shRNA-BMP2 组在灌胃第1天于尾静脉注射相应慢病毒,其余组则注射等量生理盐水,灌胃8 w(1次/d);使用双能X线BMD仪检测骨痂部位骨密度(BMD);酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP)和碱性磷酸酶(ALP)水平;三点弯曲实验进行股骨生物力学性能检测;Micro-CT扫描股骨骨痂;HE染色观察骨痂组织形态;Western印迹检测骨痂组织成骨细胞特异性转录因子(Osterix)、Runx2、Runx2、BMP2、Smad4通路蛋白表达。结果 与Sham组比较,OPF组股骨骨痂BMD、ALP水平、Runx2、Osterix、BMP2、Smad4表达显著降低,股骨刚度及最大载荷、骨体积分数(BV/TV)、骨小梁厚度(Tb.Th)、骨小梁数量(Tb.N)显著减小,TRACP水平显著升高,骨小梁分离度(Tb.Sp)显著增大(均 $P<0.05$);与OPF组比较,低、高剂量组BMD、ALP水平、Runx2、Osterix、BMP2、Smad4表达显著升高,股骨刚度及最大载荷、BV/TV、Tb.Th、Tb.N显著增加,TRACP水平显著降低, Tb.Sp显著减小(均 $P<0.05$);与高剂量组比较,高剂量+shRNA-BMP2组BMD、ALP水平、Runx2、Osterix、BMP2、Smad4表达显著降低,股骨刚度及最大载荷、BV/TV、Tb.Th、Tb.N显著减小,TRACP水平显著升高, Tb.Sp显著增大(均 $P<0.05$)。结论 蛇床子素通过激活 BMP2/Smad4 信号通路来促进 OPF 大鼠的骨折处愈合。

[关键词] 骨形态发生蛋白-2;Smad4;蛇床子素;骨质疏松性骨折

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9202(2024)02-0485-05;doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2024.02.059

骨质疏松性骨折(OPF)由骨质疏松(OP)症患者骨微结构退化和骨量减少所引起OP并发症,常发生于老年人群^[1]。尽管临床中通过使用雌激素替代疗法来降低OPF的发生风险,但雌激素的长期使用会导致多种妇科疾病的发生,因此迫切需要寻找新型替代药物^[2]。蛇床子素是一种从蛇床子中提取的具有药理作用的活性成分,已有多项研究表明其可刺激骨形成及成骨细胞分化,有效改善OP^[3],除此之外,其在股骨横向骨折小鼠的骨折修复中具有明显的促进作用^[4]。骨形态发生蛋白

(BMP)2/Smad4信号通路在骨相关疾病中具有广泛的研究,激活该通路可促进老年OPF骨折愈合能力^[1]。有报道称,蛇床子素可通过激活BMP2/Smad4信号通路促进骨髓间充质干细胞(BMSCs)成骨分化^[5],但关于蛇床子素调控BMP2/Smad4信号通路改善OPF的相关体内研究报道还未发现。本研究基于BMP2/Smad4信号通路探究蛇床子素对OPF大鼠愈合过程的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物 将90只从济南朋悦实验动物繁育有限公司购买的雌性SD大鼠(体质量270~310 g,

第一作者:黄鑫(1987-),男,主治医师,主要从事骨科创伤研究。

SPF 级)饲养于湿度及温度适宜、12 h/12 h 昼夜周期的环境,许可证:SCXK(鲁)2019 0003。

1.2 试剂和仪器 蛇床子素(CFN98765,武汉中标科技有限公司);兔抗 Runt 相关转录因子(RUNX)2、Smad4、 β -actin 抗体(12556、38454、4970, Cell Signaling Technology);兔抗 BMP2 抗体(18933-1-AP, Proteintech);兔抗成骨细胞特异性转录因子(Osterix)抗体、Goat Anti-Rabbit IgG H&L 辣根过氧化物酶(HRP, ab209484、ab6721, Abcam);苏木素-伊红(HE)染色试剂盒(G1120-100, 北京祥生兴业科技有限公司);二喹啉甲酸(BCA)蛋白定量试剂盒(WLA004a, 沈阳万类生物科技有限公司);抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP)ELISA 试剂盒(E02T0537, 上海蓝基生物科技有限公司);碱性磷酸酶(ALP)试剂盒(LCS36163, 厦门仑昌硕生物科技有限公司);shRNA 及 shRNA-BMP2 重组慢病毒由上海基因医药合成;Dexa Pro-I 双能 X 线骨密度仪、LCT200 Micro-CT 仪、EnVision®多功能酶标仪[汇佳生物股份(中国)有限公司]。

1.3 分组与 OPF 大鼠模型建立 随机选取 15 只大鼠作假手术(Sham)组,其余大鼠进行 OPF 模型建立:腹腔注射 30 mg/kg 戊巴比妥钠(3%)将大鼠麻醉后从腰背侧开口切除双侧卵巢以建立 OP 大鼠模型,Sham 组切除卵巢旁等体积的脂肪组织,术后连续 3 d 肌肉注射 80×10^4 U 青霉素以防止感染,6 w 后通过 X 射线测定大鼠 BMD, BMD 于造模前相比显著低则建立成功,在 OP 造模成功后麻醉全部大鼠,于右侧大腿外侧开口以暴露股骨,线锯横向将股骨锯断后使用克氏针固定断端,缝合切口后注射青霉素以防止感染^[6];将 OP 大鼠分为 OPF 组、低剂量组(10 mg/kg 蛇床子素)、高剂量组(20 mg/kg 蛇床子素)^[7]、高剂量+NC 组(2 μ l shRNA)、高剂量+shRNA-BMP2 组(2 μ l shRNA-BMP2),15 只/组,除 Sham 组及 OPF 组外其余组灌胃相应剂量蛇床子素,而 OPF 组及 Sham 组则灌胃等量的生理盐水,高剂量+NC 组、高剂量+shRNA-BMP2 组在灌胃第 1 天于尾静脉注射 2 μ l 相应剂量慢病毒,其余组则注射等量生理盐水,灌胃 8 w(1 次/d)后备用。

1.4 骨痂部位 BMD 检测 在 OP 模型构建后及灌胃结束后分别麻醉各组大鼠,以骨痂为中心使用双能 X 线 BMD 仪检测骨痂 BMD(扫描模式:速度:60 mm/s,分辨率:1 mm $\times$ 1 mm)。

1.5 血清骨代谢指标 TRACP 和 ALP 水平检测 于大鼠腹主动脉血抽取 3 ml 血液后静置 0.5 h,经过 3 000 r/min 离心(10 min)后分离出血清并使用

试剂盒检测血清 TRACP 和 ALP 水平。

1.6 三点弯曲实验进行股骨生物力学性能检测 每组随机选取 5 只大鼠,分离右侧股骨去除周围的软组织后取出克氏针,将股骨放置到生物力学试验仪器上,以中点作加压点,2 mm/min 加载速度施压到股骨断裂,并通过计算机计算最大载荷、刚度。

1.7 Micro-CT 扫描股骨骨痂 每组另外取 5 只大鼠右侧股骨,使用 Micro-CT 以股骨骨折处为中心扫描,CT-Analyser 软件分析骨痂的骨小梁分离度(Tb. Sp)、骨小梁数量(Tb. N)、骨体积分数(BV/TV,骨体积/组织体积)、骨小梁厚度(Tb. Th)。

1.8 HE 染色观察大鼠骨痂组织形态 取显微扫描后的股骨骨痂组织,放入多聚甲醛中固定 2 d 后使用硝酸溶液中(8%)脱钙 6 w 后制成石蜡切片(4 μ m),使用二甲苯进行 2 次脱蜡及水化,HE 染色后封片,光镜下选取 5 个视野观察($\times 200$)。

1.9 Western 印迹检测骨痂组织 Osterix、RUNX2 及 BMP2/Smad4 通路蛋白表达 取每组剩余大鼠股骨骨痂组织,使用裂解液将组织裂解后提取其中的总蛋白,BCA 法定量所得蛋白浓度,每组以 40 μ g 蛋白样品上样,通过十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)对蛋白进行分离并转移到聚偏氟乙烯(PVDF)膜上,使用牛血清白蛋白将膜进行 1 h 的封闭,兔抗 RUNX2、BMP2、Smad4、Osterix、 β -actin 抗体(1:1 000)孵育过夜后进行 2 h 的二抗(HRP 标记的山羊抗兔 IgG,1:5 000)孵育,经 TBST 洗膜后滴加 1 ml ECL 化学发光试剂进行显色,凝胶成像仪曝光并观察,测定 RUNX2、BMP2、Smad4、Osterix、 β -actin 灰度值,计算各蛋白水平($n=5$)。

1.10 统计学方法 采用 SPSS20.0 软件进行方差分析,两组间采用 SNK- q 检验。

2 结果

2.1 蛇床子素对大鼠股骨骨痂 BMD 影响 与 Sham 组比较[(0.268 $\pm$ 0.032) g/cm²],OPF 组股骨骨痂 BMD[(0.126 $\pm$ 0.020) g/cm²]显著减小($P<0.05$);与 OPF 组比较,低、高剂量组 BMD 依次显著升高[(0.164 $\pm$ 0.024)、(0.201 $\pm$ 0.022) g/cm², $P<0.05$];与高剂量组比较,高剂量+NC 组 BMD 无明显变化[(0.202 $\pm$ 0.023) g/cm², $P>0.05$],高剂量+shRNA-BMP2 组 BMD 显著减小[(0.140 $\pm$ 0.020) g/cm², $P<0.05$]。

2.2 蛇床子素对大鼠血清 TRACP 和 ALP 水平的影响 与 Sham 组比较,OPF 组血清 TRACP 显著升高,ALP 水平显著降低($P<0.05$);与 OPF 组比较,

低、高剂量组 TRACP 水平依次显著降低,ALP 水平显著升高($P<0.05$);与高剂量组比较,高剂量+NC 组 TRACP 和 ALP 水平无明显变化($P>0.05$),高剂量+shRNA-BMP2 组 TRACP 水平显著升高,ALP 水平显著降低($P<0.05$),见表 1。

2.3 蛇床子素对大鼠生物力学性能的影响 与 Sham 组比较,OPF 组股骨刚度及最大载荷显著减小($P<0.05$);与 OPF 组比较,低、高剂量组刚度及最大载荷显著增大($P<0.05$);相较于高剂量组,高剂量+NC 组刚度及最大载荷无明显变化($P>0.05$),高剂量+shRNA-BMP2 组刚度及最大载荷显著减小

($P<0.05$),见表 1。

2.4 蛇床子素对大鼠骨折愈合相关指标的影响 与 Sham 组比较,OPF 组 BV/TV、Tb. Th、Tb. N 显著减小,Tb. Sp 显著增大($P<0.05$);与 OPF 组比较,低、高剂量组 BV/TV、Tb. Th、Tb. N 显著增大,Tb. Sp 显著减小($P<0.05$);与高剂量组比较,高剂量+NC 组 BV/TV、Tb. Th、Tb. N、Tb. Sp 无明显变化($P>0.05$),高剂量+shRNA-BMP2 组 BV/TV、Tb. Th、Tb. N 显著减小,Tb. Sp 显著增大($P<0.05$),见表 1、图 1。

表 1 各组血清 TRACP、ALP 水平、生物学性能、骨折愈合相关指标($\bar{x}\pm s$)

组别	TRACP ($\mu\text{g/ml}$, $n=15$)	ALP (U/L, $n=15$)	最大载荷 (N, $n=5$)	刚度 (N/mm, $n=5$)	Tb. N (mm, $n=5$)	Tb. Sp (mm, $n=5$)	Tb. Th (mm, $n=5$)	BV/TV (%, $n=5$)
Sham 组	132.43 $\pm$ 11.24	185.30 $\pm$ 11.02	0.280 $\pm$ 0.006	183.04 $\pm$ 10.36	0.325 $\pm$ 0.033	3.501 $\pm$ 0.312	0.387 $\pm$ 0.011	58.24 $\pm$ 3.40
OPF 组	88.06 $\pm$ 10.40 ¹⁾	117.27 $\pm$ 10.37 ¹⁾	0.350 $\pm$ 0.008 ¹⁾	112.81 $\pm$ 8.45 ¹⁾	0.148 $\pm$ 0.013 ¹⁾	4.632 $\pm$ 0.310 ¹⁾	0.211 $\pm$ 0.012 ¹⁾	32.90 $\pm$ 2.23 ¹⁾
低剂量组	112.17 $\pm$ 9.22 ²⁾	141.43 $\pm$ 10.69 ²⁾	0.324 $\pm$ 0.009 ²⁾	131.27 $\pm$ 8.22 ²⁾	0.203 $\pm$ 0.024 ²⁾	4.153 $\pm$ 0.286 ²⁾	0.264 $\pm$ 0.013 ²⁾	41.21 $\pm$ 3.07 ²⁾
高剂量组	115.11 $\pm$ 8.04 ²⁾	149.35 $\pm$ 11.60 ²⁾	0.297 $\pm$ 0.004 ²⁾³⁾	158.51 $\pm$ 9.05 ²⁾³⁾	0.281 $\pm$ 0.028 ²⁾	3.745 $\pm$ 0.233 ²⁾	0.322 $\pm$ 0.019 ²⁾	50.52 $\pm$ 3.41 ²⁾
高剂量+NC 组	0.28 $\pm$ 0.02	3.70 $\pm$ 0.22	0.320 $\pm$ 0.016	50.38 $\pm$ 3.25	118.340 $\pm$ 9.670	148.760 $\pm$ 10.540	0.298 $\pm$ 0.006	157.51 $\pm$ 9.21
高剂量+shRNA-BMP2 组	91.25 $\pm$ 8.94 ⁴⁾	118.41 $\pm$ 10.07 ⁴⁾	0.335 $\pm$ 0.008 ⁴⁾	122.86 $\pm$ 7.10 ⁴⁾	0.151 $\pm$ 0.015 ⁴⁾	4.324 $\pm$ 0.273 ⁴⁾	0.258 $\pm$ 0.020 ⁴⁾	38.43 $\pm$ 3.97 ⁴⁾

与 Sham 组比较;1) $P<0.05$;与 OPF 组比较;2) $P<0.05$;与低剂量组比较;3) $P<0.05$;与高剂量组比较;4) $P<0.05$;下表同

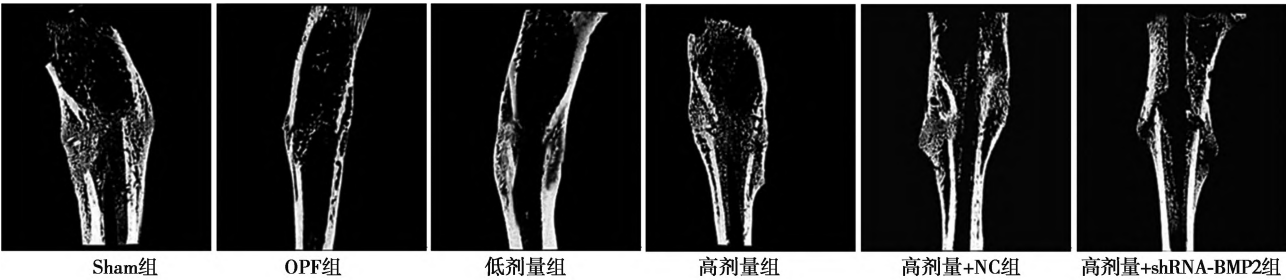


图 1 各组股骨显微 CT 切面

2.5 骨痂组织形态学观察 Sham 组大量形成骨小梁,相互交织成网状,排列紧密且厚度均匀;OPF 组骨小梁细薄且显著减少,缺乏连接且稀疏排列,成骨细胞少;与 OPF 组比较,低、高剂量组、高剂量+NC

组骨小梁明显增粗且数目增多,相互交织成网状且间隙较小、成骨细胞的数量存在不同程度增多;与高剂量组比较,高剂量+shRNA-BMP2 组上肢骨愈合程度减慢,见图 2。

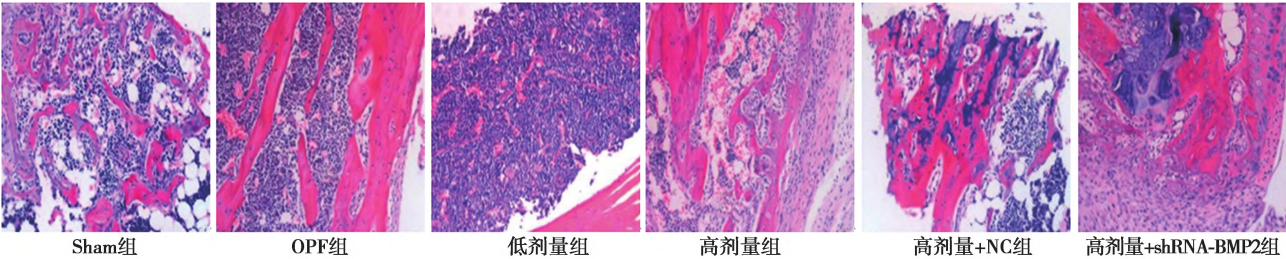


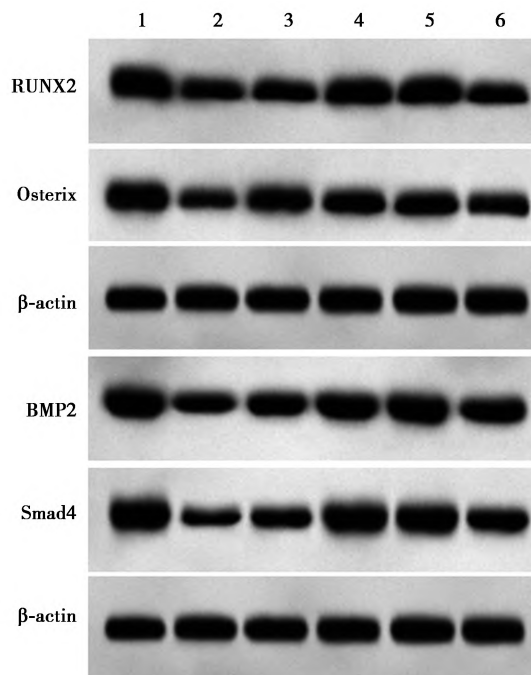
图 2 各组骨痂组织形态(HE 染色, $\times 200$)

2.6 蛇床子素对骨痂组织 RUNX2、Osterix 表达的影响 与 Sham 组比较, OPF 组骨痂组织 RUNX2、Osterix 表达显著降低 ($P < 0.05$); 与 OPF 组比较, 低、高剂量组 RUNX2、Osterix 表达显著升高 ($P < 0.05$); 与高剂量组比较, 高剂量+NC 组 RUNX2、Osterix 表达无明显变化 ($P > 0.05$), 高剂量+shRNA-BMP2 组 RUNX2、Osterix 表达显著降低 ($P < 0.05$), 见表 2、图 3。

2.7 蛇床子素对骨痂组织 BMP2、Smad4 表达的影响 与 Sham 组比较, OPF 组骨痂组织 BMP2、Smad4 表达显著降低 ($P < 0.05$); 与 OPF 组比较, 低、高剂量组 BMP2、Smad4 表达显著升高 ($P < 0.05$); 与高剂量组比较, 高剂量+NC 组 BMP2、Smad4 表达无明显变化 ($P > 0.05$), 高剂量+shRNA-BMP2 组 BMP2、Smad4 表达显著降低 ($P < 0.05$), 见图 3、表 3。

表 2 各组骨痂组织 RUNX2、Osterix 表达 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	RUNX2	Osterix
Sham 组	1.64±0.25	1.40±0.21
OPF 组	0.51±0.10 ¹⁾	0.32±0.06 ¹⁾
低剂量组	0.87±0.12 ²⁾	0.63±0.09 ²⁾
高剂量组	1.21±0.16 ²⁾³⁾	0.95±0.10 ²⁾³⁾
高剂量+NC 组	1.20±0.17	0.96±0.13
高剂量+shRNA-BMP2 组	0.75±0.08 ⁴⁾	0.50±0.10 ⁴⁾



1~6: Sham 组, OPF 组, 低剂量组, 高剂量组, 高剂量+NC 组, 高剂量+shRNA-BMP2 组

图 3 蛇床子素对骨痂组织 RUNX2、Osterix、BMP2、Smad4 表达的影响

表 3 各组骨痂组织 BMP2、Smad4 表达 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	BMP2	Smad4
Sham 组	1.83±0.26	1.54±0.23
OPF 组	0.60±0.09 ¹⁾	0.38±0.05 ¹⁾
低剂量组	0.93±0.11 ²⁾	0.69±0.08 ²⁾
高剂量组	1.30±0.15 ²⁾³⁾	1.09±0.10 ²⁾³⁾
高剂量+NC 组	1.31±0.17	1.10±0.12
高剂量+shRNA-BMP2 组	0.90±0.08 ⁴⁾	0.71±0.06 ⁴⁾

3 讨论

OP 患者由于骨骼退化或骨量减少造成骨骼脆性增加, 从而导致 OPF 的发生, 近年来 OPF 发生率不仅有所增加, 还逐渐趋于年轻化^[8]。目前, 基于 OPF 的药物治疗集中于抑制破骨细胞功能或促进成骨上, 而目前关于促进 OPF 患者愈合方面的抗 OP 药物选择性有限。因此, 迫切需要寻找促进 OPF 愈合的新型药物^[9]。

传统中草药对各种疾病的预防及治疗效果极佳, 蛇床子素是从伞形科植物蛇床子中提取的有效活性成分, 在 OP 治疗中具有很大的潜能^[10,11]。蛇床子素通过激活 cAMP/CREB 信号途径来提高成骨相关因子 Osterix 表达, 以此增强股骨骨折小鼠骨强度及促进骨折修复^[12]。蛇床子素可抑制核因子 κ B 受体活化因子配体 (RANKL) 所诱导的破骨细胞生成, 以防止卵巢切除大鼠的骨质流失^[13]。蛇床子素通过促进软骨细胞 BMP-2 和成骨标志物骨钙素 (OCN) 的表达来促进软骨内骨化, 加速股骨开放性骨折小鼠骨融合及骨折修复^[4]。本研究结果表明蛇床子素可显著改善 OPF 大鼠 OP, 增加生物力学强度, 促进骨折愈合。

BMP 在骨骼的发育、生长及骨折修复中均具有重要作用, BMP2 作为其家族重要成员, 参与骨骼的发育及组织构建, BMP2 表达障碍患者易发生骨骼病及骨折^[1,14,15]。BMP 与其受体结合后可激活 Smad 途径, Smad4 作为该途径中的信号分子已被证实通过在成骨及破骨细胞发育和功能中起到重要作用而参与调节骨代谢^[1,15]。研究发现, Smad 与 RUNX2 可通过相互作用共同参与调控成骨细胞的分化及表型基因表达^[8]。miR-330-5p 低表达可通过激活双糖链蛋白聚糖介导的 BMP/Smad 通路来抑制 OP 小鼠骨质流失^[16]。蛙卵蛋白水解物可通过上调 TGF β /BMP2 通路蛋白 BMP2、Smad4 表达增加 OP 大鼠 Tb. Th, 降低骨折风险^[17]。雷奈酸锶可有效提高 BMP-2 和骨力学性能, 加快 OPF 大鼠愈合期进程^[18]。蛇床子素可通过激活雌激素- α /BMP-2/Smad 通路体改 OP 大鼠生物力学特性及 BMD, 以

此防治骨质流失,起到抗 OP 的作用^[19]。本研究结果表明,蛇床子素在 OPF 大鼠中可激活 BMP2/Smad4,与前人研究结果相似^[19]。除此之外,本研究还发现,BMP2 沉默表达可逆转蛇床子素对 OPF 大鼠 OP 的改善及骨折的愈合,该结果表明,蛇床子素可能通过激活 BMP2/Smad4 通路来促进 OPF 大鼠骨折处愈合。

综上,蛇床子素通过激活 BMP2/Smad4 信号通路来促进 OPF 大鼠的骨折处愈合。本研究不仅为 OPF 治疗新药的寻找提供参考,还可为临床中蛇床子素在 OP 及骨折中的应用提供参考。目前,本研究缺乏蛇床子素在 OPF 中更深层次的机制探讨,因此,这将成为接下来的首要研究内容。

4 参考文献

- 1 Liu DB, Sui C, Wu TT, *et al.* Association of Bone Morphogenetic Protein (BMP)/smad signaling pathway with fracture healing and osteogenic ability in senile osteoporotic fracture in humans and rats[J]. *Med Sci Monit*, 2018;24(1):4363-71.
- 2 刘小坡,冯云波,曹国龙,等. 柚皮苷对老年大鼠骨质疏松性骨折愈合的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020;36(9):1117-20.
- 3 Zheng X, Yu Y, Shao B, *et al.* Osthole improves therapy for osteoporosis through increasing autophagy of mesenchymal stem cells[J]. *Exp Anim*, 2019;68(4):453-63.
- 4 Zhang Z, Leung WN, Li G, *et al.* Osthole promotes endochondral ossification and accelerates fracture healing in mice[J]. *Calcif Tissue Int*, 2016;99(6):649-60.
- 5 Wang Z, Bao HW. Cnidium lactone stimulates osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells via BMP-2/smud-signaling cascades mediated by estrogen receptor[J]. *Am J Transl Res*, 2019;11(8):4984-91.
- 6 黄俊俊,史晓林,邓祖跃. 强骨饮联合益生菌对大鼠骨质疏松性骨折的愈合作用[J]. *中国现代应用药学*, 2019;36(7):791-5.
- 7 刘元,王立恒,伊璠. 基于 BCP、TGF- β 1 的表达探究蛇床子素对去卵巢致骨质疏松大鼠的作用[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2020;18(5):99-101.
- 8 Zhang J, Hou Y, Wang Z, *et al.* Study on Omentin-1 and miR-502-3p in osteoporotic fracture[J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2021;21(2):308-16.
- 9 Sun X, Li X, Qi H, *et al.* MiR-21 nanocapsules promote early bone repair of osteoporotic fractures by stimulating the osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *J Orthop Translat*, 2020;24(1):76-87.
- 10 Si Z, Zhou S, Shen Z, *et al.* High-throughput metabolomics discovers metabolic biomarkers and pathways to evaluating the efficacy and exploring potential mechanisms of osthole against osteoporosis based on UPLC/Q-TOF-MS coupled with multivariate data analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2020;11(1):741-55.
- 11 Wang N, Wang X, Zhang Y, *et al.* Comparative metabolites profiles of osthole in normal and osteoporosis rats using liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018;154(1):460-7.
- 12 Zhang ZR, Leung WN, Li G, *et al.* Osthole enhances osteogenesis in osteoblasts by elevating transcription factor osterix via cAMP/CREB signaling in vitro and in vivo[J]. *Nutrients*, 2017;9(6):588-602.
- 13 Wang L, Zheng S, Huang G, *et al.* Osthole-loaded N-octyl-O-sulfonyl chitosan micelles (NSC-OST) inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis and prevents ovariectomy-induced bone loss in rats[J]. *J Cell Mol Med*, 2020;24(7):4105-17.
- 14 康麟,曹磊,赵秋鹤,等. 过表达骨形态发生蛋白 2 对骨折大鼠的骨愈合和成骨能力的影响及其可能机制[J]. *广西医学*, 2021;43(8):966-71.
- 15 Karner CM, Lee SY, Long F. Bmp induces osteoblast differentiation through both smad4 and mTORC1 signaling[J]. *Mol Cell Biol*, 2017;37(4):e00253-00268.
- 16 Jin SL, Bai YM, Zhao BY, *et al.* Silencing of miR-330-5p stimulates osteogenesis in bone marrow mesenchymal stem cells and inhibits bone loss in osteoporosis by activating Bgn-mediated BMP/Smad pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020;24(8):4095-102.
- 17 Li X, Sui X, Yang Q, *et al.* Oviductus Ranae protein hydrolyzate prevents menopausal osteoporosis by regulating TGF β /BMP2 signaling[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019;299(3):873-82.
- 18 Wang D, Yan C, Zhou L, *et al.* Changes in BMP-2 expression and mechanical properties during treatment of rats with osteoporotic hind-limb fracture with strontium ranelate[J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2020;20(1):136-41.
- 19 Wang Z, Bao HW, Xu YJ. Cnidium lactone prevents bone loss in an ovariectomized rat model through the estrogen- α /BMP-2/Smad signaling pathway[J]. *J Gene Med*, 2020;22(8):e3198-218.

[2022-12-17 修回]

(编辑 杜娟)

欢迎投稿 欢迎订閱