

· 综述 ·

# Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在补肾中药靶向治疗骨质疏松症中应用的研究进展

陈世海<sup>3\*</sup> 谢兴文<sup>2,3</sup> 李建国<sup>1</sup> 徐世红<sup>2,3</sup> 蒋国鹏<sup>3</sup> 李应福<sup>3</sup>

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃省中医药研究院, 甘肃 兰州 730050

3. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 04-0559-05

**摘要:** 骨质疏松症是以骨质量降低、脆性增加为主要病理特征的全身代谢性骨病,其发病受多种因素的影响。随着我国人口老龄化加速,骨质疏松症发病率明显上升,其严重的并发症及较高的治疗费用给患者及社会带来严重的负担。近年来随着分子生物学的发展,对信号通路蛋白及基因的研究不断深入,发现 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路在骨形成中发挥着重要的作用,本文将基于 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在骨质疏松症的发生及中药靶向治疗骨质疏松的研究概况方面做一综述,旨在为骨质疏松症的发病机制及精准靶向治疗提供一定的参考,为中药多靶点治疗骨质疏松症的独特优势提供新思路。

**关键词:** 骨质疏松;通路;中药;靶向;进展

## Progress in the application of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in the treatment of osteoporosis with Bushen Chinese herbs

CHEN Shihai<sup>3\*</sup>, XIE Xingwen<sup>2,3</sup>, LI Jianguo<sup>1</sup>, XU shihong<sup>2,3</sup>, JIANG Guopeng<sup>2,3</sup>, LI Yingfu<sup>2,3</sup>

1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000

2. Gansu institute of Chinese medicine, Lanzhou 730050

3. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

\* Corresponding author; CHEN Shihai, Email: chenshihai2006@126.com

**Abstract:** Osteoporosis is a systemic metabolic bone disease characterized by decreased bone mass and increased brittleness, and its onset is affected by many factors. With the accelerated aging in the Chinese population, the incidence of osteoporosis has risen significantly, and its severe complications and high treatment costs have brought serious burdens to patients and the society. In recent years, with the development of molecular biology, the research on signaling pathway proteins and genes has been advanced, and it has been found that the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway plays an important role in bone formation. This article reviewed the research progress of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in the pathogenesis of osteoporosis and the targeted treatment of osteoporosis with traditional Chinese medicine, with the aim of providing certain references for the pathogenesis of osteoporosis and precise targeted therapy, and new ideas for exerting the unique advantages of traditional Chinese medicine of multi-target treatment of osteoporosis.

**Key words:** osteoporosis; pathway; traditional Chinese medicine; targeting; general situation

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种常见的以骨量减少,骨微观结构被破坏及骨的脆性增加为特

征的全身代谢性骨病。文献报道<sup>[1]</sup>全球 OP 患者高达 10.2 亿人,预计 2030 年将达 13.6 亿人,同时并发骨折的人数为 28.9 万人,每年相关治疗费用约为 10 亿元。另据文献报道<sup>[2-3]</sup>,40 岁以上 OP 患者约 1.4 亿,占总人口数的 24.62%,同时指出高达 87% 的 65 岁以上老年人在跌倒时将并发骨质疏松性骨折。与正常骨折相比,骨质疏松性骨折具有难以固定、难以愈合及再次骨折的几率大等特点。由于其

基金项目: 国家自然科学基金(地区)(81860864);兰州市科技局社会发展项目(2016-3-102);甘肃省属科研院所基础条件建设专项(18JR2TA016);国家中医药管理局中医临床研究基地业务建设专项(JDZX2015080);甘肃省省级引导科技创新发展专项资金项目;甘肃省卫健委十三五重点专科培育项目

\* 通信作者: 陈世海, Email: chenshihai2006@126.com

发病率高,并发症重及治疗花费大等使得该病成为全球关注的公共健康问题<sup>[4]</sup>。近年来随着现代医学的进步,对骨质疏松症发病机制的研究亦较为深入。

目前对于 OP 的发病机制尚不能完全阐明,认为其发病与年龄、遗传、环境、生活方式及用药均有着密切的关系<sup>[5]</sup>。近年来随着对信号分子及通路研究的深入,发现 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路能够增加成骨细胞的增殖分化及功能活性<sup>[6-8]</sup>,进而在骨骼发育及骨组织内部稳态的过程中发挥着重要的作用,同时在胚胎发育及促进骨折愈合方面同样发挥着重要的作用。随着对 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在 OP 发病过程中的研究,针对本通路的靶向治疗研究亦大量的开展,本文将基于 Wnt/ $\beta$ -catenin 在 OP 中的发病机制为基础进行综述,探讨传统补肾中药经 Wnt/ $\beta$ -catenin 靶向治疗 OP 的最新研究进展。

## 1 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路与 OP 的发病机制

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路为经典的 Wnt 通路, $\beta$ -catenin 为此通路上的关键因子。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路能够调节细胞的增殖、凋亡及组织的修复等,同时能够促进骨髓间充质干细胞及成骨细胞的增殖及分化,增加其活性,有效的促进成骨。Wnt 信号异常不仅能导致肺纤维化、肿瘤等疾病<sup>[9-10]</sup>,同时与 OP 的发病密切相关<sup>[11]</sup>。Li 等<sup>[12]</sup>表明, $\beta$ -catenin 在促进成骨的同时还显著的增强碱性磷酸(ALP)的活性。Runx2 为成骨细胞的特异性转录因子,与成骨细胞的增殖、分化及骨形成关系密切。文献报道<sup>[13]</sup>,Runx2 表达减少,通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的活性进而阻碍成骨细胞的增殖及骨的形成,因此,Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在骨形成中发挥着重要作用,当此通路传导紊乱时易导致骨代谢紊乱及并发 OP<sup>[14]</sup>。传统中药治疗 OP 具有独特的优势及确切的临床疗效,随着近年来对 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路与 OP 发病机制研究的深入,在中医理论为指导的病机基础上,借助现代科技及现代医学研究手段,探讨中药从多靶点角度调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路来发挥治疗 OP 的作用,进而阐明中药治疗 OP 的作用机理,探索特异性靶向治疗 OP 的中药等,将成为研究的热点,同时将进一步探寻中药治疗 OP 有效作用靶点。

## 2 中药及复方调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路治疗 OP 的研究

### 2.1 单味中药调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路治疗 OP 的研究

近年来研究发现,单味中药或其有效成分能够通过促进成骨细胞的成骨及抑制破骨细胞的活性来有效调节骨代谢,延缓或防治 OP 的发生。随着对中药治疗 OP 的深入研究,已有不少学者成功的探讨了单味中药通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路来治疗 OP 的机制机理。

**2.1.1 淫羊藿:**《中国药典》记载,其味辛甘,性温,归肝、肾经,为补肾壮阳之要药,《本草纲目》称“益精气,坚筋骨,补腰膝等。现代研究发现<sup>[15]</sup>,淫羊藿及其有效活性成分淫羊藿总黄酮或淫羊藿苷均能够促进成骨细胞成骨成及抑制破骨细胞的活性,从而改善骨代谢,发挥防治 OP 的作用。同时发现淫羊藿类黄酮能够通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路来调节人间充质干细胞的骨形成作用<sup>[16]</sup>。Li 等<sup>[17]</sup>研究表明,淫羊藿苷能够通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路来有效的减少小鼠颅骨的骨吸收,防止骨量的减少及骨强度的下降,从而有效的改善小鼠的骨代谢,发挥治疗 OP 的作用。涂艳等<sup>[18]</sup>研究发现,淫羊藿苷能够激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路、促进骨髓间充质干细胞(BMSC)的成骨分化。曾建春等<sup>[19]</sup>研究淫羊藿苷诱导 MSCs 成骨过程中对 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的影响,发现淫羊藿苷能够通过 Wnt3a/ $\beta$ -catenin 信号通路来促进 MSCs 增殖及向成骨细胞分化,增加骨密度(bone mineral density, BMD)及骨质量,改善骨结构及骨代谢,从而发挥治疗 OP 的作用。

**2.1.2 杜仲:**《神农本草经》记载“主腰脊痛,补中,益精气,坚筋骨”。现代药理研究发现<sup>[20]</sup>,杜仲及其提取物能够促进成骨细胞增殖进而发挥治疗 OP 的作用。汤军<sup>[21]</sup>研究发现,杜仲醇提取物能够有效的促进大鼠 BMSC 的成骨分化,诱导 48 h 后, $\beta$ -catenin 表达水平增高 18.65 倍。同时研究发现,大鼠 BMSC 的成骨分化与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路关系密切。张贤等<sup>[22]</sup>研究发现,杜仲能够诱导大鼠 BMSC 在增殖、分化及成骨分化过程中 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关基因的表达,在诱导 3 d 时  $\beta$ -catenin 的表达水平升高达 2 倍,由此得出,Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路可能参与了杜仲促进 BMSC 增殖、分化及成骨过程,进而表明,杜仲及其提取物能够通过调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路来有效的促进骨形

成,同时能够显著的增加 BMD 及改善骨代谢,发挥防治 OP 的作用。

**2.1.3 蛇床子:**性温,味苦,有温肾壮阳、祛风燥湿之功,《神农本草经》曰“除痹气,利关节”,《本草纲目》云“治腰痠疼,四肢顽痹”。现代药理研究发现,蛇床子素能够显著增加大鼠的 BMD,有效改善骨组织的结构及增加骨质量,进而发挥治疗 OP 的作用。相关研究表明<sup>[23]</sup>,蛇床子素能够增加 BMP-2 的表达,激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,从而促进成骨细胞的增殖、分化及增强其活性,促进成骨,增加骨密度及骨含量,有效的发挥抗 OP 的作用。郑苏阳<sup>[24]</sup>研究发现,中、高浓度的蛇床子素能够促进 Wnt1 蛋白水平的表达,高浓度的蛇床子素能够促进  $\beta$ -catenin 的表达,由此表明,蛇床子素能够通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路及增加 Runx2 表达水平来促进成骨。李玲慧等<sup>[25]</sup>对体外培养大鼠成骨细胞的研究发现,蛇床子素促进成骨的机制可能是通过抑制破骨细胞的活性或者调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路来促进骨的形成。

**2.1.4 骨碎补:**性温,味苦,归肝、肾经,有补肾强骨之功,为常用补肾中药。《本草从新》有“疗骨痿”的记载,现代研究亦发现,骨碎补及其活性成分能够有效的防治 OP。郭英等<sup>[26]</sup>研究骨碎补总黄酮对 BMSC 增殖分化及成骨过程中对 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的影响,发现骨碎补总黄酮能够通过增加 BMP-2 表达水平进而激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路来促进早期 BMSC 的增殖、分化、成熟及增强其功能活性,促骨的形成,有效的发挥抗骨质疏松的作用。同时有研究报道<sup>[27-28]</sup>,骨碎补有效活性成分柚皮苷能够通过活化 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路,抑制壳硬蛋白及增加骨膜蛋白的表达水平,同时促进成骨细胞的分化及抑制破骨细胞的分化,有效的促进骨形成、调整骨代谢,进而延缓或阻碍废用性 OP 的发生。Wang 等<sup>[29]</sup>研究发现柚皮苷能够有效的防治去卵巢性骨质疏松,其机制可能与增加 TCF、LEF 转录因子及  $\beta$ -catenin 的表达水平有关。陈云刚等<sup>[30]</sup>研究骨碎补含药血清通过 wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路对 BMSCs 成骨的影响及其作用机制,结果发现,骨碎补含药血清能够上调  $\beta$ -catenin、Runx2 及 Osterix mRNA 表达等上调 ALP 的表达水平,促进骨的生成,有效的发挥防治 OP 的作用。

**2.2 中药复方调控 wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路治疗 OP 的研究**

近年研究发现大量的中药复方能够有效的治疗 OP,其具有多层面、多靶点及安全性良好等独特优势,同时体现了中医整体观念与辨证施治的传统中医理论,受到众多医家及患者的青睐。随着应用现代方法对中药复方研究的成熟,进一步深入的探究了 Wnt 通路及复方治疗作用的机理。洪郭驹等<sup>[31]</sup>探讨复方贞术调脂胶囊治疗 OP 的作用,研究发现大鼠骨小梁数日及形态均得到显著的改善,同时  $\beta$ -catenin 表达水平显著的增加。沈霖等<sup>[32]</sup>对临床绝经后骨质疏松(PMOP)患者应用青娥丸连续治疗 6 月后观察患者血清 dickkopf-1(DDK-1)及  $\beta$ -链蛋白( $\beta$ -catenin)表达,结果发现治疗 2 月后患者 BMD 显著增加,其部分机制通过增加  $\beta$ -catenin 的表达水平,降低 DDK-1 的表达来调控 wnt/ $\beta$ -catenin 通路来实现。杨军等<sup>[33]</sup>研究发现,壮骨止痛方能够通过显著的提升骨质疏松雌鼠 Wnt/ $\beta$ -catenin 的表达及降低 Sclerostin 的水平,从而有效的发挥治疗 OP 的作用。马苟平<sup>[34]</sup>探究六味地黄丸对去势大鼠 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的影响,结果发现六味地黄丸能够通过上调 Lrp-5、Runx2、mRNA 等表达水平来激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路,进而有效的改善去势大鼠的 BMD 及腰椎生物力,从而达到防治 OP 的作用。

### 3 讨论

OP 是一种以骨量减少,骨的微观结构被破坏及骨的脆性增加为特征的全身代谢性骨病,以易于发生病理性骨折为特点,特别是髋部骨折,增加了患者死亡的风险<sup>[35]</sup>。临床中将其称为“沉默的杀手”,同时将其引发的病理性骨折称之为“人生最后一次骨折”,严重影响着患者的生活质量及水平。目前的治疗方式,主要以雌激素及双膦酸盐类等为主,在取得一定疗效的同时也显现出严重的并发症,长期的用药易发生肝、肾及消化道反应,且治疗费用昂贵<sup>[36-37]</sup>。近年来,随着对中医药防治 OP 研究的不断深入,以整体观念为指导,辨证施治,个体化治疗,同时中药在多层面、多角度、多靶点的治疗中取得了可观的临床疗效,明显增加患者 BMD 的同时有效的改善了骨代谢,在 OP 的治疗上显示出了巨大的开发潜能及临床优势。Wnt 经典信号通路在骨形成及骨重建中发挥着重要的作用,目前主要以蛋白、基因研究为主<sup>[38]</sup>。随着对经典 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路与 OP 发病机理研究的不断成熟,中药调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路防治 OP 的研究已日渐成为重点。研究表明中药及中药复方能够通过调节此通路

来有效的防治 OP, 并有独特的优势及临床应用前景。随着对 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路认识的不断深入及中药现代化研究水平的提升, 将不断发现作用于 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的靶向中药, 更加精准、有效、安全的发挥中药治疗 OP 的作用。

综上所述, 中医药通过调节 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路来防治 OP 的研究取得了明显的进步, 部分通过调节其通路上作用靶点的中药复方已应用于临床, 并取得了满意的疗效。然而还存在一定的不足, 如 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路靶向治疗药物的安全性及有效性尚不能完全保证, 中药调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的同时与其他信号通路之间的关系有待于进一步研究, 同时信号通路的调节是否安全无副作用亦亟待解决。相信随着医学科技的进步, 对 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的研究将不断深入, 其对骨代谢的作用机理将进一步阐明。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路将成为重要的治疗 OP 通路及相关通路作用靶点, 推动中医药治疗骨质疏松靶点药物的研发, 进而发挥中医药治疗 OP 的独特优势。

### 【参 考 文 献】

- [1] Stevens JA, Rudd RA. The impact of decreasing U.S. hip fracture rates on future hip fracture estimates [J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(10):2725-2728.
- [2] 张智海, 张智若, 刘忠厚, 等. 中国大陆地区以 -2.0SD 为诊断标准的骨质疏松症发病率文献回顾性研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(1):1-8.
- [3] Kyllonen L, D Este M, Alini M, et al. Local drug delivery forenhancing fracture healing in osteoporotic bone [J]. *Acta Biomater*, 2015, 11(1):412-434.
- [4] Liu Z, Weaver J, De Papp A, et al. Disparities in osteoporosis treatments [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(2):509-519.
- [5] 李建国, 白璧辉, 谢兴文, 等. 绝经后骨质疏松症发病相关因素分析及治疗进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(11):97-100.
- [6] Yu W, Zhang Y, Yu L, et al. Micoarray-based bioinformatics analysis of osteoblasts on Tio2nanotube layers [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointer faces*, 2012, 93:135-142.
- [7] Zhang R, Oyajobi BO, Harris S, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin singnaling cativates bone morphogengtic protein expression in osteoblasts [J]. *Bone*, 2013, 52(1):145-156.
- [8] Chen S, Feng J, Bao Q, et al. Adverse effects of osteo-cytic constitutive activation of  $\beta$ -catenin on bone strength and bone growth [J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(7):1184-1194.
- [9] Dees C, Distler JH. Canonical Wnt signaling as a key regulator of fibroge-nesis-implications for targeted therapies? [J]. *Exp Dermatol*, 2013, 22(11):710-713.
- [10] Anastas JN, Moon RT. WNT signalling pathways as therapeutic targets in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(1):11-26.
- [11] 阮立奇, 黄波. Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在去睾丸小鼠骨质疏松发病中的作用 [J]. *温州医科大学学报*, 2017, 47(7):519-522.
- [12] Li B, Zhang H, Zeng M, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells protect alveolar macrophages from lipopolysaccharide-induced apoptosis partially by inhibiting the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2015, 39(2):192-200.
- [13] Lu XM, Zhao H, Wang EH. A high-fat diet induces obesity and impairs bone acquisition in young male mice [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(4):1203-1208.
- [14] Glassd A, Karsenty G. In vivo analysis of Wnt sig-naling in bone [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(6):2630-2634.
- [15] 李建国, 谢兴文, 李鼎鹏, 等. 中药淫羊藿治疗骨质疏松症的研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(3):389-393.
- [16] Zhang JF, Li G, Chan CY, et al. Flavonoids of *HerbaEpimedii* regulate osteogenesis of human mesenchymal stem cells through BMP and Wnt /  $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 314(1):70-74.
- [17] Li XF, Xu H, Zhao YJ, et al. Icarin augments bone formation and reverses the phenotypes of osteoprotegerin deficient mice through the activation of Wnt /  $\beta$ -Catenin-BMP signaling [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013:652317.
- [18] 涂艳, 熊莉娜, 柳湘洁, 等. 淫羊藿对成骨细胞成骨分化的影响及 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号系统的关系研究 [J]. *中国中医急症*, 2017, 26(3):448-450, 466.
- [19] 曾建春, 曾意荣, 樊粤光, 等. 淫羊藿甙诱导 MSCs 向成骨细胞分化过程中对 Wnt 信号通路的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2014, 31(4):607-611.
- [20] 袁真, 闵璐, 王恺, 等. 杜仲黄酮类 3 种药物成分治疗大鼠骨质疏松的比较研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(2):244-248.
- [21] 汤军. 杜仲醇提取物诱导大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化中 Wnt 信号通路研究 [D]. 南京中医药大学, 2013.
- [22] 张贤, 朱丽华, 钱晓伟, 等. 杜仲醇提取物诱导骨髓间充质干细胞成骨分化中的 Wnt 信号途径 [J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(45):8520-8523.
- [23] 唐德志, 侯炜, 周泉, 等. 蛇床子素通过激活并转入  $\beta$ -Cate-nin-BMP 信号途径而促进成骨细胞分化和骨形成 [C]. 第八届全国骨矿研究学术会议暨第十届国际骨质疏松研讨会论文集, 2010, 11.
- [24] 郑苏阳. 基于内质网应激与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路研究蛇床子素对成骨细胞增殖与分化的影响及机制 [D]. 南京中医药大学, 2017.
- [25] 李玲慧, 丁道芳, 杜国庆, 等. 蛇床子素对新生大鼠成骨细胞增殖的影响及相关机制研究 [J]. *中国骨伤*, 2013, 26(5):419-422.
- [26] 郭英, 李佩芳, 舒晓春, 等. 骨碎补总黄酮对骨髓间充质干细胞成骨分化过程中 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(32):2288-2291.
- [27] Ma X, Lv J, Sun X, et al. Naringin ameliorates bone loss induced by sciatic neurectomy and increases Semaphorin 3A expression in

- denervated bone[J]. Sci Rep, 2016, 6: 24562.
- [28] Lv J, Sun X, Ma J, et al. Involvement of periostin-sclerostin-Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in the prevention of neurectomy-induced bone loss by naringin [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 468 (4): 587-593.
- [29] Wang D, Ma W, Wang F, et al. Stimulation of Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling to Improve Bone Development by Naringin via Interacting with AMPK and Akt [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 36(4): 1563-1576.
- [30] 陈云刚, 谭国庆, 任维龙, 等. 骨碎补含药血清经 wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路对大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的影响[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(6): 830-836.
- [31] 洪郭驹, 陈鹏, 韩晓蕊, 等. 复方贞术调脂胶囊调控 MEKK2-Wnt 偶联拮抗  $\beta$ -catenin 泛素化改善大鼠糖皮质激素骨质疏松症[J]. 中国实验动物学报, 2018, 26(1): 36-44.
- [32] 沈霖, 马陈, 帅波, 等. 青娥丸对绝经后骨质疏松症患者  $\beta$ -catenin 和 DKK-1 表达水平的影响[J]. 中西医结合研究, 2016, 8(6): 281-284.
- [33] 杨军, 莫新民. 壮骨止痛方对骨质疏松大鼠 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路、血清 Sclerostin 水平的影响[J]. 中医药通报, 2017, 16(3): 67-69.
- [34] 马苟平. 基于经典 Wnt- $\beta$ -catenin 通路六味地黄丸抗去势大鼠骨质疏松作用的机制研究[D]. 浙江中医药大学, 2015.
- [35] 李建国, 谢兴文, 李宁, 等. 中医非药物治疗原发性骨质疏松症的临床研究概况[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(9): 1250-1254.
- [36] 刘海龙, 卫荣. 绝经后骨质疏松症中医临床治疗进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(14): 1594-1596.
- [37] Tohda C, Nagata A. Epimedium koreanum Extract and Its Constituent Icarin Improve Motor Dysfunction in Spinal Cord Injury [J]. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2012, 7(9): 1208.
- [38] 李翠娟, 巩振东, 崔馨文, 等. Wnt 信号通路骨质疏松症发病关系及中医药治疗研究进展[J]. 现代中医药, 2016, 36(2): 97-100.

(收稿日期: 2018-04-25; 修回日期: 2018-05-19)

#### (上接第 549 页)

- [25] Erhart S, Schmoelz W, Blauth M, et al. Biomechanical effect of bone cement augmentation on rotational stability and pull-out strength of the Proximal Femur Nail Antirotation [J]. Injury, 2011, 42(11): 1322-1327.
- [26] Sermon A, Boner V, Schwieger K, et al. Biomechanical evaluation of bone-cement augmented Proximal Femoral Nail Antirotation blades in a polyurethane foam model with low density [J]. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2012, 27(1): 71-76.
- [27] Dall'Oca C, Maluta T, Moscolo A, et al. Cement augmentation of intertrochanteric fractures stabilised with intramedullary nailing [J]. Injury, 2010, 41(11): 1150-1155.
- [28] Lee PC, Hsieh PH, Chou YC, et al. Dynamic hip screws for unstable intertrochanteric fractures in elderly patients--encouraging results with a cement augmentation technique[J]. J Trauma, 2010, 68(4): 954-964.
- [29] 程兴东, 孙强, 刘忠厚, 等. 充填材料对经皮椎体后凸成形术疗效影响的观察[J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(2): 157-161.
- [30] 包利, 唐海, 王炳强, 等. CPC/PMMA 双向骨水泥性能及生物相容性的初步研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(5): 420-424.
- [31] Li M, Liu X, Liu X, et al. Calcium phosphate cement with BMP-2-loaded gelatin microspheres enhances bone healing in osteoporosis: a pilot study[J]. Clin Orthop Relat Res, 2010, 468(7): 1978-1985.
- [32] Zhang J, Chen SG, Habaerxi K, et al. Reinforcing effect of calcium sulfate cement bovine bone morphogenetic protein on vertebral in the rabbit model of osteoporosis[J]. Asian Pac J Trop Med, 2014, 7(5): 382-385.
- [33] Nauth A, Miclau T, Bhandari M, et al. Use of osteobiologics in the management of osteoporotic fractures[J]. J Orthop Trauma, 2011, 25 (Suppl 2): S51-S55.
- [34] Pountos I, Georgouli T, Henshaw K, et al. The effect of bone morphogenetic protein-2, bone morphogenetic protein-7, parathyroid hormone, and platelet-derived growth factor on the proliferation and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells derived from osteoporotic bone[J]. J Orthop Trauma, 2010, 24(9): 552-556.
- [35] Zhang Y, Cheng N, Miron R, et al. Delivery of PDGF-B and BMP-7 by mesoporous bioglass/silk fibrin scaffolds for the repair of osteoporotic defects [J]. Biomaterials, 2012, 33 (28): 6698-6708.
- [36] Liu HY, Wu AT, Tsai CY, et al. The balance between adipogenesis and osteogenesis in bone regeneration by platelet-rich plasma for age-related osteoporosis[J]. Biomaterials, 2011, 32(28): 6773-6780.
- [37] Wei B, Huang C, Zhao M, et al. Effect of Mesenchymal Stem Cells and Platelet-Rich Plasma on the Bone Healing of Ovariectomized Rats[J]. Stem Cells Int, 2016, 2016: 9458396.
- [38] Cho AR, Kim HK, Kwon JY, et al. The incorporation of platelet-rich plasma into calcium phosphate cement enhances bone regeneration in osteoporosis[J]. Pain Physician, 2014, 17(6): E737-E745.
- [39] Sakata M, Tonomura H, Itsuji T, et al. Bone Regeneration of Osteoporotic Vertebral Body Defects Using Platelet-Rich Plasma and Gelatin beta-Tricalcium Phosphate Sponges[J]. Tissue Eng Part A, 2018, 24(11-12): 1001-1010.

(收稿日期: 2018-05-07; 修回日期: 2018-07-29)