

· 综述 ·

# 丹参素干预糖皮质激素诱导的骨发育障碍的作用机制研究进展<sup>※</sup>

陈 玫<sup>1,2</sup> 陈子诺<sup>1,2</sup> 贺 媛<sup>1,2</sup> 王彩华<sup>1,2</sup> 黄冠玉兰<sup>1,2</sup> 李金会<sup>1,2</sup> 尤梅桂<sup>1,2</sup>▲

**摘要 目的:**探讨丹参素对糖皮质激素(Glucocorticoids, GCs)诱导的骨发育障碍的防治作用,并系统阐述其潜在的分子机制,为开发新型抗骨发育障碍药物提供科学依据。**方法:**文中通过综述近期研究,系统分析了丹参素在调控成骨细胞与破骨细胞功能、影响关键信号通路(如 Wnt/ $\beta$ -catenin、NF- $\kappa$ B、Nrf2/GPX4等)以及其抗氧化、抗炎、改善骨微循环等方面的药理作用。**结果:**丹参素通过多种途径对骨代谢产生调节作用,包括抑制破骨细胞活性、促进成骨细胞分化、调节氧化应激和改善骨微环境。其作用机制涉及 Wnt/ $\beta$ -catenin、NF- $\kappa$ B、Nrf2/GPX4等信号通路,展现出对 GCs 诱导骨发育障碍的良好防治效果。**结论:**丹参素在防治 GCs 诱导的骨发育障碍中具有显著潜力,其多靶点作用机制为开发新型抗骨发育障碍药物提供了新思路。然而,其最佳给药方案、长期安全性及确切的临床疗效仍需通过更深入的动物实验和临床试验予以验证。

**关键词** 丹参素;糖皮质激素;骨发育障碍;骨代谢失衡;作用机制

骨发育障碍指在胚胎期或出生后骨骼形成、塑形或代谢过程中,因基因突变、激素失衡、营养缺乏、机械应力异常或其他病理因素引起的骨骼发育异常。这些异常可影响软骨内化骨、膜内化骨或骨重塑过程,导致骨骼畸形、生长迟缓、易骨折等表现的出现。目前,儿童因治疗疾病长期或大剂量使用糖皮质激素而引起的糖皮质激素性骨发育障碍,表现出成骨细胞功能被抑制、破骨细胞活性增强、骨骼微环境失衡,最终引发骨发育障碍、骨坏死等并发症。越来越多的研究表明<sup>[1]</sup>,糖皮质激素性骨发育障碍已成为危害社会和患者身体健康的主要风险之一。目前仍未找到有效治疗该疾病的理想方法,因此如何防治糖皮质激素引起的儿童骨发育障碍,是国内外学者面对的巨大挑战,也对社会有重大意义。

作为丹参的主要水溶性活性成分,丹参素不仅可

显著改善 GCs 诱导的未成年大鼠胫骨长度与生长板结构损伤,更能通过调节信号通路、促进成骨分化、抑制破骨增殖及抗氧化应激等多途径调控骨代谢,从而展现出防治 GCs 所致骨发育障碍的良好潜力<sup>[2]</sup>。目前,丹参素在 GCS 相关骨发育障碍中的作用机制及临床应用仍缺乏系统性总结。本文基于 GCS 对骨骼系统的病理影响及丹参素的药理特性,从成骨细胞与破骨细胞功能调节、信号通路及分子机制等层面,综述丹参素防治 GCS 相关骨发育障碍的研究进展,以期为该领域的深入研究及临床药物开发提供参考。

## 1 GCs 诱导的骨发育障碍病理机制

GCS 在临床中应用广泛,但长期超生理剂量使用会导致儿童发生糖皮质激素性骨发育障碍这一严重不良反应。该病症主要表现为纵向骨生长受限、生长板结构破坏等骨发育障碍性改变,对患者骨骼健康构成显著威胁<sup>[3]</sup>。GCS 通过影响 T 细胞内的 MiR-155/SOCS1 调节回路、直接调控 BMSCs/OB/OC 的功能以及 Treg 细胞的数量与活性等多重途径,破坏骨代谢平衡。这种骨形成抑制与骨吸收增强的失衡,最终导致持续的净骨丢失,从而加速骨坏死(ONFH)的病理进程<sup>[4-5]</sup>。

※基金项目 机能与临床转化福建省高校重点实验室开放课题(No. XMMC-OP2024011);厦门市医疗卫生指导项目(No.3502Z20244ZD1155);厦门医学院大学生创新创业训练项目(No.202412631071; No.202512631028)

▲通信作者 尤梅桂,女,实验师。主要从事药理实验教学。E-mail: ymg0501@163.com

•作者单位 1.厦门医学院基础医学院(福建 厦门 361023);2.机能与临床转化福建省高等学校重点实验室(福建 厦门 361023)

**1.1 GCs对成骨细胞的影响** GCS的过度使用会导致T细胞内MiR-155表达的促进和SOCS1的抑制,进而改变GCS作用下的MiR-155/SOCS1调节回路,这一机制的异常激活了STAT5/FoxP3信号通路,进而促进了Treg细胞(调节性T细胞)的活化。在Treg细胞的调控下,骨免疫调控成骨的过程受到影响,导致骨修复的障碍,这对骨发育障碍的进展起到了关键作用<sup>[4]</sup>。GCS还能直接影响骨髓间充质干细胞(BMSCs)的增殖和成骨分化,导致成骨细胞(OB)的数量和活性降低<sup>[6]</sup>。

在GCS抑制成骨分化的机制中,Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路起着关键作用<sup>[7]</sup>。正常情况下,Wnt蛋白与细胞膜上的受体结合,激活胞内信号传递,促使 $\beta$ -连环蛋白在胞内积累并进入细胞核,与转录因子Runx2(成骨分化的关键转录因子)结合,启动成骨相关基因(如骨钙素、I型胶原)的表达。然而,研究表明GCS可通过诱发氧化应激激活FoxO转录,进而抑制Wnt/ $\beta$ -连环蛋白通路下游的TCF/LEF转录活性,最终阻碍成骨细胞分化、增殖及相关基因表达,导致骨形成减少<sup>[9]</sup>。除Wnt通路外,成骨细胞特异性转录因子Osterix也是骨生成的关键调节因子。Osterix受BMP-2信号的间接调控,可激活成骨相关蛋白的表达,进而促进成骨细胞分化<sup>[8]</sup>。因此,BMP-2信号通路的异常(如基因突变)也会影响成骨细胞形成,成为加重骨发育障碍的风险因素<sup>[7]</sup>。

长期使用糖皮质激素除抑制BMP-2表达以阻碍成骨分化外,还会以剂量依赖的方式影响成骨细胞存活。研究证实,长期使用GCS可诱导成骨细胞自噬,导致细胞凋亡水平异常升高<sup>[8]</sup>;后续研究进一步证实,高剂量GCS能直接诱发细胞凋亡<sup>[9]</sup>。

**1.2 GCs对破骨细胞的影响** 近年研究显示,GCS通过NF- $\kappa$ B通路,促进成骨细胞分泌RANKL,进而提高破骨前体细胞的分化效率<sup>[10]</sup>。破骨前体细胞表面的受体RANK(核因子 $\kappa$ B受体活化因子)一旦与成骨细胞分泌的RANKL(核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体)结合后,便可通过NF- $\kappa$ B通路诱导破骨前体细胞的分化、增殖,进而使其分化成熟为破骨细胞。此外,骨保护素(OPG)会与RANKL竞争结合位点,抑制RANK和RANKL的相互作用,导致破骨前体细胞信号转导受阻,最终形成对破骨细胞的负调控作用。而当GCS等因素下调RANKL/OPG比值后,该保护机制被削弱,破骨细胞被过度激活、数量增加,引发骨吸收与骨形

成的比值失衡<sup>[11]</sup>。

长期使用GCS的患者,会出现骨骼生长发育迟缓、OPG血清含量降低的现象,导致严重不良反应。重要的是,OPG对破骨细胞的分化成熟有关键的调控作用。当OPG分泌减少时,其对骨吸收的抑制作用随之减弱,导致骨密度降低,从而加速糖皮质激素性骨发育障碍的进展。此外,GCS还能诱导骨髓间充质细胞(BMSCs)向脂肪细胞分化,造成脂肪代谢紊乱并挤占骨形成空间,减少新骨生成<sup>[12]</sup>。有研究<sup>[13]</sup>发现,软骨细胞通过IHH信号通路使骨OPG的表达上调,能间接促进成骨,因此,抑制IHH通路会下调OPG的表达,同时上调RANKL的表达,从而破坏骨稳态,形成不利于骨形成的微环境。

**1.3 GCs对骨骼微环境的影响** 在骨代谢调控领域,白细胞介素-18(IL-18)的作用是研究热点。研究表明<sup>[14]</sup>,IL-18水平的升高可下调Wnt-10b蛋白(Wnt-10b)、Runt相关转录因子2(Runx-2)和骨形态发生蛋白2(BMP-2)等关键成骨因子的表达,从而抑制成骨细胞分化,致使骨微环境受到影响。这说明IL-18可能通过直接抑制成骨细胞功能,参与骨稳态的破坏。

除直接作用外,IL-18还能通过免疫调节间接影响骨代谢。IL-18可激活T淋巴细胞,尤其是促进TH17细胞亚群的应答,促使其分泌IL-17。TH17细胞既能直接作用于破骨细胞前体细胞,通过调控RANKL/RANK/OPG通路,促进破骨细胞成熟;也能通过IL-17间接上调RANKL的表达,进一步增强破骨细胞的骨吸收能力。破骨细胞的过度活跃会导致骨组织被异常分解,加剧骨代谢失衡<sup>[14-15]</sup>。

## 2 丹参素在GCs相关骨发育障碍防治中的作用

丹参素作为一种重要的天然水活性成分,来源于中药丹参,其主要药理作用包括活血化瘀、抗炎、抗氧化等<sup>[4]</sup>。近年研究<sup>[3,16-17]</sup>发现,丹参素不仅能改善血液循环,促进微循环的恢复,而且能通过多种机制作用对骨发育障碍产生积极影响。

**2.1 丹参素的抗氧化作用** 许多研究<sup>[18-20]</sup>表明,氧化应激是骨发育障碍发生、发展的一个重要因素。而丹参素作为从丹参中分离并提纯出来的最主要的有效成分之一,有天然的抗氧化作用<sup>[21]</sup>。自由基是一类具有高反应性的化学物质,能够损害细胞,包括骨组织细胞的DNA、蛋白质和细胞膜,从而导致细胞功能受

损并可能促进多种疾病的发生,包括与骨组织相关的退行性疾病。研究<sup>[22-23]</sup>表明,丹参素能够通过多种途径来减轻自由基介导的氧化应激。例如,丹参素能够抑制活性氧(ROS)的生成,减少超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽(GSH)的消耗。这些物质是体内重要的抗氧化酶/物质,其消耗的减少意味着机体清除自由基、抵御氧化损伤的能力得到保全。

此外,研究发现丹参素可拮抗氧化应激诱导的成骨细胞的凋亡,其中,磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)通路在这个过程中发挥关键作用<sup>[24]</sup>。

**2.2 丹参素对微循环和血管生成的影响** 丹参素通过激活 Nrf2/GPX4 信号通路来改善骨骼微循环,促进骨生长。该通路的激活不仅能上调 GPX4 等抗氧化酶的表达,有效清除 ROS、减轻氧化应激;还能促进血管内皮生长因子(VEGF)的表达<sup>[25]</sup>,进而通过促进血管生成改善骨骼微循环,为骨组织提供充足血供。

丹参素可以刺激血管内皮细胞的增殖和迁移,为血管生成提供必要的细胞基础。丹参素能够激活细胞内的信号转导通路,如丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路和 PI3K/Akt 通路,促进血管内皮细胞的 DNA 合成和细胞分裂。研究发现,在体外培养的人脐静脉内皮细胞中,加入丹参素后,细胞的增殖能力明显增强,且呈剂量依赖性<sup>[26]</sup>。

另外,丹参素通过调节 AKT 磷酸化及 SDF-1 $\alpha$ /CXCR4 信号轴,优化内皮祖细胞(EPC)在缺氧环境中的存活与增殖能力,从而促进血管再生<sup>[27]</sup>。其增加 VEGF 及碱性成纤维细胞生长因子表达,进一步刺激新生血管生成,改善骨骼微循环,为骨修复创造有利环境。

**2.3 丹参素对成骨细胞的保护与促进作用** 丹参素可降低 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等炎症因子表达,减轻骨组织的炎症反应,抑制铁离子累积导致的细胞铁死亡<sup>[28]</sup>,促进 BMSCs 成骨分化,增强骨组织合成能力。

FoxO/Wnt 通路是一个涉及多种生物学过程的复杂信号传导网络。FoxO/Wnt- $\beta$ -catenin 通路介导成骨细胞分化与骨形成<sup>[29]</sup>。杨亚军等<sup>[30]</sup>的研究表明,丹参素可通过调控 FoxO/Wnt 通路来拮抗氧化应激对成骨分化的影响,其具体机制包括直接上调经典的 Wnt/ $\beta$ -catenin/Tcf 信号通路,以及通过抑制 FoxO3a 信号通路来间接促进 Wnt 通路活化,从而协同调控成骨细胞分化,改善骨发育障碍。

此外,成骨细胞的活性与骨发育障碍的发生、发展相关<sup>[16]</sup>。研究表明,转化生长因子- $\beta$  可直接或间接地作用于成骨细胞而抑制破骨细胞,其在骨吸收过程中起到了关键的作用;而丹参素被证实有促进成骨样细胞碱性磷酸酶(ALP)活性的作用,进而增强骨细胞的活性,促进成骨增殖形成新骨<sup>[31]</sup>。

**2.4 丹参素对破骨细胞的抑制作用** 研究表明,丹参素通过直接与间接双重途径抑制破骨细胞。在直接途径中,丹参素通过阻断 MAPK 及 NF- $\kappa$ B 信号通路,下调 c-Fos、NFATc1 等关键转录因子,从而抑制 RANKL 诱导的破骨细胞分化、骨架重构及骨吸收活性<sup>[32]</sup>。在间接途径中,丹参素通过调节 MiR-155/SOCS1 回路及 STAT5/FoxP3 信号通路,促进 Treg 细胞活化,并凭借其抗炎作用降低 RANKL/OPG 比值,进而间接抑制破骨细胞<sup>[33]</sup>。

### 3 丹参素防治 GCs 相关骨生长发育障碍的机制探讨

**3.1 丹参素的多通路协同作用** 丹参素的作用机制并非局限于单一靶点,而是呈现多通路协同的特点。

研究<sup>[34-36]</sup>表明,在 GCs 的病理状态下,丹参素可通过抑制滑膜细胞的异常增殖来发挥治疗作用。具体表现为,丹参素能显著降低 Ki67、PCNA、CyclinD1 等促增殖相关蛋白的表达,从而有效抑制细胞增殖。该作用与抑制 NF- $\kappa$ B/HIF-1 $\alpha$  信号通路有关。在 GCS 的发展中,NF- $\kappa$ B 的活化和 HIF-1 $\alpha$  的表达是缺氧环境下的关键细胞反应,这些反应会促进炎症介质的产生和滑膜细胞的增殖<sup>[37]</sup>。丹参素通过抑制这一信号通路,降低了这些细胞因子和增殖相关蛋白的表达,从而改善了 GCS 引起的微环境变化。

丹参素还可通过调节特定分子机制来改善骨生长发育,比如影响特定基因的表达。研究<sup>[38-39]</sup>表明,丹参素能够影响 T 细胞内的一种活性成分 MiR-155 的表达,进而调控 SOCS1。在传统医学中,这一调控过程广泛应用于抑制和治疗包括糖皮质激素(GCs)作用下的心血管疾病(CHD)等多种疾病。随着科学技术的发展,对 MiR-155/SOCS1 调节回路异常的系统研究尤为重要。药理学研究<sup>[17,40-42]</sup>表明,丹参素的作用机制能够激活 STAT5/FoxP3 信号通路,促进调节性 T 细胞(Treg)的活化,从而对骨骼的免疫和成骨产生影响。

综上所述,丹参素通过多个机制改善 GCS 引起的

微环境变化,包括降低炎症因子的表达、减少组织降解相关因子的生成以及抑制滑膜细胞的过度增殖等。这些作用的共同结果是减轻了GCS的病理改变,为GCS的治疗提供了新的策略和潜在的治疗药物。然而,目前的研究主要集中在细胞水平,其临床应用潜力亟待通过动物实验和临床试验加以验证。

**3.2 丹参素与其他药物的相互作用** 同时,丹参素与其他药物联合使用也是重要研究方向。已有研究表明,丹参素与其他药物联合使用可能产生协同效应,这种协同效应或许是通过多条信号通路共同作用实现的。例如,丹参素与NF- $\kappa$ B抑制剂BAY11-7082联用可协同抑制滑膜细胞增殖及炎症因子表达,展现出联合治疗的潜力<sup>[35]</sup>;丹参素与化疗药物联合使用,可能通过调控PI3K/Akt、MAPK等信号通路发挥作用<sup>[43]</sup>。这为丹参素在促进骨修复和生长发育方面的临床应用研究提供了有价值的理论基础。

## 4 未来研究方向

**4.1 新的干预靶点** 尽管丹参素在防治GCs诱导的骨发育障碍方面显示出一定的潜力,但其作用机制尚未完全明确,因此未来的研究应进一步探索丹参素在骨代谢中的新靶点。例如,GCs所致骨发育障碍与骨髓微环境改变密切相关,其中BMSCs分化受阻是导致成骨障碍的核心因素,故未来的研究应重点聚焦于丹参素是否通过改善BMSCs微环境,进而调控其成骨分化并间接影响破骨细胞活性,从而阐明其防治GCs骨损伤的新机制。

此外,GCs对成骨细胞的表观遗传学的影响也日益受到重视。表观遗传学的研究<sup>[44]</sup>表明,DNA甲基化和组蛋白修饰的改变可对成骨细胞内基因的表达和功能产生深远影响。丹参素是否能够通过调节这些表观遗传机制来影响骨细胞的基因表达,从而改善骨代谢,也是值得深入研究的方向。

这些新的干预靶点的发现将为丹参素的临床应用提供更坚实的理论基础。

**4.2 丹参素的剂量和给药方案** 目前,丹参素在防治GCs诱导的骨发育障碍中的最佳剂量和给药方案尚未明确。未来的研究需要通过系统的药代动力学和药效学研究,结合临床试验,来确定其在人体中的有效剂量和安全剂量范围。药代动力学研究将阐明丹参素在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程;而药效学分析则用于评估丹参素在不同剂量水平下的疗效。

此外,考虑到GCs诱导的骨发育障碍的长期性和复杂性,未来的研究还应探索适合长期使用的给药方式,如缓释制剂或靶向给药系统。缓释制剂可以减少服药次数,延长药物在体内的作用时间,从而提高患者的依从性。靶向给药系统则可将药物直接输送到骨组织,提高局部药物浓度,最大限度地减少全身副作用。与此同时,针对不同年龄、性别和疾病状态的患者,开发个性化的剂量调整方案也是未来研究的重要方向。

**4.3 临床应用前景** 丹参素作为一种天然药物成分,在防治GCs诱导的骨发育障碍中展现出良好的应用前景,但其临床应用仍面临诸多挑战。未来需要通过广泛的多中心、随机对照临床试验,系统评估其在不同患者群体中的疗效与安全性,并涵盖剂量探索、给药方案优化及长期用药观察,从而为临床转化提供坚实依据。

此外,考虑到GCs诱导的骨发育障碍的复杂性,单一药物可能难以实现理想的治疗效果。因此,探索丹参素与其他药物(如双膦酸盐、维生素D等)的联合应用方案,评估其协同作用和潜在优势,也是未来研究的重要方向。该研究有望为开发更有效的联合治疗策略、最终改善患者预后奠定基础。

## 参考文献

- [1] COSMAN F, DE BEUR S J, LEBOFF M S, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis[J]. *Osteoporosis Int*, 2015, 26(7): 2045-2047.
- [2] 陈向荣, 陆京伯, 石汉平. 丹参的药理作用研究新进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2001, 21(1): 44-45.
- [3] 陈景锋, 罗世英, 崔燎. 丹参素对糖皮质激素诱导骨丢失大鼠胫骨近端骨密度和骨微结构的影响[J]. *中国药理学通报*, 2015, 31(12): 1681-1687.
- [4] 邓立庆, 罗月, 康鹏德. 骨免疫调控成骨在激素性股骨头坏死的作用[J]. *中国矫形外科杂志*, 2023, 31(21): 1972-1976.
- [5] 张悦, 李运峰. 骨质疏松症动物模型研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(1): 152-156.
- [6] ZHANG S, WANG H, MENG Q, et al. Recent advances in osteonecrosis of the femoral head: a focus on mesenchymal stem cells and adipocytes[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 592.
- [7] 陈金晶, 王真, 李电东. 促进成骨细胞分化和骨生成的多重信号通路及相关节点蛋白[J]. *国际老年医学杂志*, 2011, 32(4): 156-161.
- [8] YAO W, DAI W, JIANG J X, et al. Glucocorticoids and osteocyte autophagy[J]. *Bone*, 2013, 54(2): 279-284.
- [9] XI H, CHEN H, FU J, et al. Traditional Chinese medicine Youguiyin decoction ameliorate glucocorticoid-induced osteonecrosis in rat by modulat-

- ing ROS/PHD2/HIF-1 $\alpha$  oxidative stress signaling pathway in bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Chin Med, 2025, 20(1): 55.
- [10] 赵富丽. Helenalin通过NF- $\kappa$ B非经典信号通路抑制破骨细胞生成和炎性骨破坏的研究[D]. 江苏: 南京师范大学, 2021.
- [11] 任辉, 魏秋实, 江晓兵, 等. 糖皮质激素性骨质疏松的研究新进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014(9): 1138-1142.
- [12] 江园. PEMF通过PPAR $\gamma$ -Axin2-Wnt信号轴调节GIOP大鼠骨髓脂质代谢及其影响骨代谢的机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [13] 李家乐, 罗达胜, 郑刘杰, 等. 人骨关节炎软骨细胞上调成骨细胞中骨保护素的作用途径[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(26): 4194-4201.
- [14] 胡康一, 曹林忠, 万超超, 等. NLRP3炎性小体在激素性股骨头坏死骨代谢及其稳态中的作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(5): 701-706.
- [15] 胡文慧, 邓金霞, 苏展鹏, 等. T细胞免疫在骨重建和骨再生中的研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版), 2024, 53(4): 450-459.
- [16] 陈诗鸿. 糖皮质激素性骨质疏松症研究进展[J]. 山东大学学报(医学版), 2021, 59(6): 33-37.
- [17] 屈涛, 甄平, 杨成伟, 等. 丹参素对去势大鼠骨质量的影响[J]. 浙江大学学报(医学版), 2016, 45(6): 587-591.
- [18] LEE S, TAIRABUNE M, NAKAMURA Y, et al. Effects of psychogenic stress frequency during the growth stage on oxidative stress, organ and bone development[J]. J Bone Metab, 2024, 31(3): 196-208.
- [19] ZOU J, CHEN H, FAN X, et al. Garcinol prevents oxidative stress-induced bone loss and dysfunction of BMSCs through NRF2-antioxidant signaling[J]. Cell Death Discov, 2024, 10(1): 82.
- [20] EL AMROUSY D, EL-AFIFY D, SHABANA A. Relationship between bone turnover markers and oxidative stress in children with type 1 diabetes mellitus[J]. Pediatr Res, 2021, 89(4): 878-881.
- [21] MARCHINI V, PARADISI F. Self-sufficient biocatalytic cascade for the continuous synthesis of danshensu in flow[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2025, 109(1): 13.
- [22] WANG W, LI S S, XU X F, et al. Danshensu alleviates pseudo-typed SARS-CoV-2 induced mouse acute lung inflammation[J]. Acta Pharmacol Sin, 2022, 43(4): 771-780.
- [23] 付新, 周霖, 许成燕, 等. 丹参素通过Nrf2/HO-1通路减轻心肌缺血/再灌注大鼠心肌损伤的作用机制[J]. 现代药物与临床, 2025, 40(2): 261-268.
- [24] 张天怡, 江川, 施力, 等. 丹参-葛根不同配伍比例对体外抗氧化活性的影响[J]. 扬州大学学报(农业与生命科学版), 2024, 45(4): 36-41.
- [25] SHI Y S, CHEN J C, LIN L, et al. Dendrobine rescues cognitive dysfunction in diabetic encephalopathy by inhibiting ferroptosis via activating Nrf2/GPX4 axis[J]. Phytomedicine, 2023, 119: 154993.
- [26] 李自波, 郑亚秋. 丹参及其有效成分调控血管内皮细胞功能的药理作用机制研究进展[J]. 中草药, 2025, 56(14): 5324-5332.
- [27] YIN Y, DUAN J, GUO C, et al. Danshensu accelerates angiogenesis after myocardial infarction in rats and promotes the functions of endothelial progenitor cells through SDF-1 $\alpha$ /CXCR4 axis[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 814: 274-282.
- [28] 申晓秋, 王振涛, 邱月清, 等. 中药单体调控铁死亡对抗心肌缺血再灌注损伤[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(20): 4333-4340.
- [29] 母伟林, 邵欣欣, 弭志成, 等. 丹参及其药对的药理研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(11): 158-163.
- [30] 杨亚军. 丹参素通过调控FoxO/Wnt通路抑制氧化应激介导骨质疏松的作用及机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2014.
- [31] 张晓燕, 刘运新, 吴铁. 丹参素对牙槽骨成骨细胞细胞核因子- $\kappa$ B受体活化因子配体/骨保护素表达的影响研究[J]. 口腔医学研究, 2019, 35(9): 894-897.
- [32] MA C, WANG Z, MO L, et al. Tanshinone I attenuates estrogen-deficiency bone loss via inhibiting RANKL-induced MAPK and NF- $\kappa$ B signaling pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 127: 111322.
- [33] 戴娜, 王从安, 师彬. 丹参活性成分防治骨关节炎作用机制的研究进展[J]. 环球中医药, 2023, 16(10): 2147-2152.
- [34] 中国中医科学院望京医院(中国中医科学院骨伤科研究所). 丹参素在制备缓解腰椎小关节骨关节炎发生和发展的药物中的应用: CN202011101492.5[P]. 2020-12-22.
- [35] 杨帆, 曹姗, 吕章明, 等. 丹参素对缺氧诱导成纤维样滑膜细胞损伤的影响及作用机制研究[J]. 世界中医药, 2024, 19(23): 3625-3631.
- [36] 刘青松, 朱兴春, 李君安, 等. 丹参注射液对血清培养类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞增殖的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(5): 674-678.
- [37] MAO, H., ZHAO, X. & SUN, et al. NF- $\kappa$ B in inflammation and cancer[J]. Cell Mol Immunol, 2025, 22: 811-839.
- [38] WANG D, TANG M, ZONG P, et al. MiRNA-155 regulates the Th17/Treg ratio by targeting SOCS1 in severe acute pancreatitis[J]. Front Physiol, 2018, 9: 686.
- [39] 陈嘉敏, 沈子豪, 李培洁, 等. 中药调控沉默信息调节因子1相关信号通路干预心肌缺血再灌注损伤的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2024, 32(9): 73-80.
- [40] LI J, CHEN Z, LIAO H, et al. Anti-osteogenic effect of Danshensu in ankylosing spondylitis: an *in Vitro* study based on integrated network pharmacology[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 772190.
- [41] SUN G, WANG Z, TI Y, et al. STAT3 promotes bone fracture healing by enhancing the FOXP3 expression and the suppressive function of regulatory T cells[J]. APMIS, 2017, 125(8): 752-760.
- [42] GOLDSTEIN J D, BURLION A, ZARAGOZA B, et al. Inhibition of the JAK/STAT signaling pathway in regulatory T cells reveals a very dynamic regulation of foxp3 expression[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0153682.
- [43] KUMAR V B, LIN S H, MAHALAKSHMI B, et al. Sodium Danshensu inhibits oral cancer cell migration and invasion by modulating p38 signaling pathway[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 568436.
- [44] HU M, FAN Z. Role and mechanisms of histone methylation in osteogenic/odontogenic differentiation of dental mesenchymal stem cells [J]. Int J Oral Sci, 2025, 17(1): 24.

(收稿日期: 2025-05-03)

(本文编辑: 蒋艺芬)