

滋阴补肾中药通过巨噬细胞和骨髓间充质干细胞的交互作用促进腱骨愈合的研究进展^Δ

张 鹏^{1,2*}, 曹国瑞^{2#}, 谭红略², 赵任坤³, 张洛洋^{2,4}, 谢东东^{2,5}, 余伟豪^{1,2}[1. 湖南中医药大学研究生院, 长沙 410208; 2. 河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)膝关节外科中心, 河南 洛阳 471002; 3. 中国中医科学院望京医院脊柱二科, 北京 100102; 4. 河南中医药大学骨伤学院, 郑州 450046; 5. 福建中医药大学护理学院, 福州 350122]

中图分类号 R285.5;R686.1;Q813.11
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.12.23

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2026)12-1654-07



摘 要 巨噬细胞和骨髓间充质干细胞(BMSCs)的交互作用在调节腱骨愈合过程中发挥着重要作用。基于“肾在体合骨,生髓”的中医理论,现代药理学研究发现滋阴补肾中药可促进BMSCs向成骨细胞分化、巨噬细胞由M1型向M2型极化,进而促进腱骨愈合。多种滋阴补肾的中药单体(如薯蓣皂苷、齐墩果酸等)、中药提取物/有效部位(如人工虎骨粉、骨碎补总黄酮等)和中药复方(如六味地黄丸、续筋接骨液、独活寄生汤等)可通过调控Wnt/ β -连环蛋白信号通路、核因子 κ B信号通路、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B/雷帕霉素靶蛋白信号通路、转化生长因子 β /Smad信号通路等诱导巨噬细胞和BMSCs的交互作用,并进一步发挥抗炎、抗氧化和促进骨形成等作用,从而有效促进腱骨愈合。但目前证据限于多为动物实验,存在模型与临床损伤类型适配性不足、单一通路研究为主、活性成分不清等局限。未来学者可通过完善动物模型及大样本随机对照试验,解析多通路之间的交叉网络并分离滋阴补肾中药的核心活性物质,以推动中药精准化应用。

关键词 腱骨愈合;滋阴补肾;巨噬细胞;骨髓间充质干细胞;交互作用;信号通路

Research progress on the regulation of macrophage-bone marrow mesenchymal stem cell interactions by yin-nourishing and kidney-tonifying Chinese herbal medicines to promote tendon-bone healing

ZHANG Peng^{1,2}, CAO Guorui², TAN Honglüe², ZHAO Renkun³, ZHANG Mingyang^{2,4}, XIE Dongdong^{2,5}, YU Weihao^{1,2}[1. Graduate School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 2. Dept. of Knee Surgery, Luoyang Orthopedic Hospital of Henan Province (Orthopedic Hospital of Henan Province), Henan Luoyang 471002, China; 3. Second Dept. of Spine, Wangjing Hospital of China, Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China; 4. School of Orthopedics and Traumatology, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 5. School of Nursing, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China]

ABSTRACT The crosstalk between macrophages and bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) plays a vital role in regulating tendon-bone healing. Based on the traditional Chinese medicine (TCM) theory that the kidney governs the bones and generates marrow, yin-nourishing and kidney-tonifying Chinese medicines can promote the osteogenic differentiation of BMSCs and the M1-to-M2 polarization of macrophages, thereby facilitating tendon-bone healing. A variety of related medicinal monomers (such as diosgenin and oleanolic acid), extracts and effective fractions (such as artificial tiger bone powder and total flavonoids of *Drynaria fortunei*), as well as compound prescriptions (such as Liuwei dihuang pill, Xujin jiegu decoction and Duhuo jisheng

decoction), can modulate the crosstalk between macrophages and BMSCs by regulating the Wnt/ β -catenin, nuclear factor κ -B, phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin and transforming growth factor- β /Smad signaling pathways. They further exert anti-inflammatory, antioxidant and osteogenic effects to effectively accelerate tendon-bone healing. However, current evidence

Δ 基金项目 国家自然科学基金青年项目(No.82104896);河南省自然科学基金项目(No.262300420146);河南省中医药科学研究专项课题(No.2024ZY3067);河洛青年人才托举工程项目(No.2024HLTJ-17);河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)科研课题(No.2024BS02)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:中医药防治膝骨关节炎病。E-mail:1550947614@qq.com

通信作者 主治医师,硕士生导师。研究方向:中医药防治膝骨关节炎病。E-mail:825118087@qq.com

was limited to animal experiments exhibiting such as limitations insufficient alignment between animal models and clinical injury types, research focusing mostly on single signaling pathways, and unclear core active ingredients. Future studies shall optimize animal models and carry out large-sample randomized controlled trials, clarify the interactive networks of multiple signaling pathways, and isolate the core active substances of yin-nourishing and kidney-tonifying Chinese medicines, so as to advance the precise application of traditional Chinese medicines.

KEYWORDS tendon-bone healing; yin-nourishing and kidney-tonifying; macrophages; bone marrow mesenchymal stem cells; crosstalk; signaling pathways

腱骨又称腱骨结合或腱骨附着部,是指肌腱与骨骼的连接处,该部位损伤极易引起受累部位疼痛及活动受限^[1]。腱骨界面损伤多见于肩袖、前交叉韧带(anterior cruciate ligament, ACL)和跟腱等关节活动处,其愈合过程复杂,通常会经历炎症期、增殖期、基质合成期、重塑期4个阶段^[2],涉及改善局部血供、减少炎症反应,以及促进成骨细胞和成软骨细胞向腱骨界面的生长等多个方面^[3]。

中医学认为,腱骨愈合属于“筋骨病”范畴,其病位在于筋和骨。筋与骨协同构成关节结构,共同约束骨骼、主持关节的屈伸运动。肾在体合骨,生髓;若肾精不足,则骨髓失养,继而易发生骨病。因此,在治疗上,中医多选用具有补肾功效的中药来促进腱骨修复。目前已有大量文献报道,滋阴补肾中药可促进腱骨愈合^[4],但机制尚不明确。现代医学研究发现,滋阴补肾中药可促进骨髓间充质干细胞(bone marrow stem cells, BMSCs)向成骨细胞分化,有效促进腱骨愈合^[5]。在此过程中, BMSCs可调节巨噬细胞向修复型(M2型)极化,而巨噬细胞M2型的极化又可促进BMSCs成骨分化,两者的细胞交互作用在腱骨愈合过程中发挥着极其重要的作用^[6]。

目前,滋阴补肾中药通过调控巨噬细胞和BMSCs的交互作用来促进腱骨愈合的研究逐渐增多,但其相关机制尚不明确,存在多种假说。本研究通过对滋阴补肾中药进行分类,总结其促进腱骨愈合的作用机制,以期后续学者开展相关研究提供参考。

1 巨噬细胞和BMSCs的交互作用

巨噬细胞主要包括促炎型(M1型)和M2型两类,二者在腱骨愈合的不同阶段发挥着差异化调控作用^[7]。腱骨损伤发生后,机体炎症微环境可诱导巨噬细胞向M1型极化。在损伤早期,适度活化的M1型巨噬细胞会释放肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6等促炎因子,清除坏死组织与病原体。但若炎症刺激持续存在,M1型巨噬细胞会处于持续活化状态,进而抑制BMSCs中成骨关键因子Runt相关转录因子2(Runt-related transcription factor 2, Runx2)的表达,阻碍腱骨愈合^[8]。在愈合中

后期,M2型巨噬细胞成为主导,其通过促进IL-10、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)等抗炎因子的分泌来抑制过度炎症,同时释放骨形态发生蛋白2(bone morphogenetic protein 2, BMP-2)、抑瘤素M(oncostatin-M, OSM)等促成骨因子,借助外泌体激活胞外信号调节激酶通路,直接推动BMSCs向成骨细胞分化,且可抑制趋化因子配体2等抑成骨因子分泌,优化成骨微环境^[9]。

BMSCs兼具成骨分化与免疫调节双重功能,其可通过多途径调控巨噬细胞的表型。BMSCs释放的外泌体可被巨噬细胞内吞,限制巨噬细胞向M1型极化并促进其向M2型转化^[10];外泌体携带的微小核糖核酸(micro RNA, miR)-132-3p可通过tribbles假激酶1/核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号通路,抑制M1型巨噬细胞中促炎因子的表达,诱导巨噬细胞向M2型极化^[11];同时,BMSCs自身可通过旁分泌细胞因子或直接接触,进一步强化巨噬细胞的抗炎修复表型,形成良性炎症微环境^[12]。

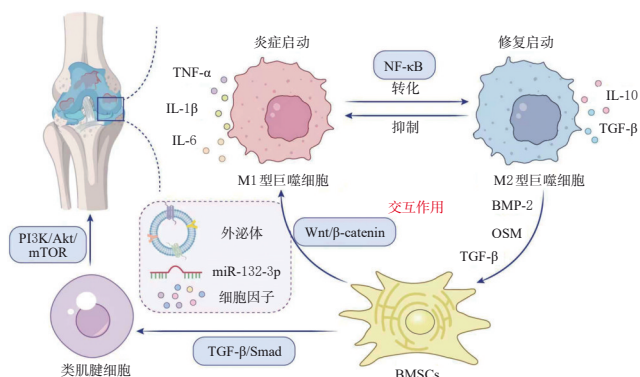
可见,巨噬细胞与BMSCs之间的交互可形成一种动态网络:M2型巨噬细胞分泌的促成骨因子可增强BMSCs成骨活性,而活化的BMSCs可通过多种途径进一步促进巨噬细胞由M1型向M2型极化;同时,BMSCs可抑制M1型巨噬细胞过度活化,避免炎症迁延,维持愈合稳态。因此,该动态网络失衡会导致腱骨界面愈合延迟或不良,是干预腱骨愈合损伤的核心靶点。两类靶细胞的交互作用机制图如图1所示。

2 滋阴补肾中药通过调控两类靶细胞交互促进腱骨愈合的机制

2.1 中药单体

2.1.1 薯蓣皂苷

薯蓣皂苷作为穿山龙的核心天然皂苷类化合物,可通过提升骨应力、促进成骨细胞增殖等方式参与腱骨愈合过程。徐天波等^[13]通过切断大鼠ACL构建膝骨性关节炎模型(该模型同时伴随腱骨界面损伤,可用于评价腱骨修复效应),发现薯蓣皂苷可通过抑制巨噬细胞向M1型极化,减少TNF- α 、IL-1 β 和IL-6等促炎因子释放,



PI3K:磷脂酰肌醇3激酶;Akt:蛋白激酶B;mTOR:哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;β-catenin:β-连环蛋白。

图1 巨噬细胞与BMSCs的交互作用机制

同时增强BMSCs的软骨分化潜能;还能通过上调Ⅱ型胶原蛋白(collagen-Ⅱ, Col-Ⅱ)和下调基质金属蛋白酶13(matrix metalloproteinases-13, MMP-13)的表达抑制软骨基质降解。颜国标等^[14]与邱冠军等^[15]均通过BMSCs与巨噬细胞共培养模型,证实薯蓣皂苷可诱导巨噬细胞向M2型极化并释放抗炎修复因子,通过激活Hedgehog信号通路、上调Runx2表达促进BMSCs成骨分化,且BMSCs可反向维持巨噬细胞的M2型抗炎表型。此外,上述研究进一步揭示,薯蓣皂苷能通过下调溶质载体家族1成员2、磷酸化mTOR及磷酸化核糖体蛋白S6激酶β₁等关键蛋白的表达,促进巨噬细胞向M2型极化以解除炎症因子对BMSCs成骨分化的抑制,并能缓解炎症微环境对BMSCs增殖的负面影响。

由上可见,薯蓣皂苷可通过协同调节炎症反应等方式实现对腱骨愈合的综合调控。未来需聚焦通路间的交叉调控、细胞间的旁分泌作用,方能更全面地阐释其作用规律,并为临床应用提供更具针对性的理论依据。

2.1.2 齐墩果酸

齐墩果酸是从女贞子等药用植物中提取的五环三萜类化合物,其抗炎、抗氧化及肝肾保护的药理活性早已应用于中医“滋补肝肾,清解虚热”的临床实践,近年来研究逐步发现其在腱骨愈合与骨重建调控中也具有潜在价值。马天文等^[16]通过切除大鼠ACL和半月板构建骨关节炎大鼠模型,证实齐墩果酸可通过与Kelch样ECH相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)结合,解除Keap1对核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)的抑制,推动Nrf2入核,并激活抗氧化反应元件介导的NAD(P)H醌脱氢酶1、血红素加氧酶1(heme oxygenase-1, HO-1)转录;活化的Nrf2及其下游的抗氧化蛋白既可直接抑制IL-1β、IL-6等促炎因子表达,以缓解氧化损伤与疼痛反应,又能借助M2型巨噬细胞旁分泌的TGF-β、

IL-10等因子实现BMSCs增殖与成骨分化的正向调控,同时协同Nrf2信号通路纠正骨钙素(osteocalcin, OCN)、Ⅰ型胶原交联C端肽的异常表达以改善骨重建。明康文等^[17]则通过体外RAW264.7巨噬细胞与BMSCs共培养模型,研究了齐墩果酸与淫羊藿苷的联合用药效应。该研究发现,二者可通过雌激素受体(estrogen receptor, ER)介导的级联调控发挥促成骨作用:当齐墩果酸与巨噬细胞表面的ER结合后,可协同脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)促进RAW264.7巨噬细胞迁移及M1型极化,且该效应可被ER拮抗剂阻断;而当ER被拮抗时,巨噬细胞M1型极化受到抑制,使炎症微环境改善,该过程可间接推动BMSCs的细胞外基质与蛋白质合成,进而促进成骨分化。可见,齐墩果酸对巨噬细胞极化的调控方向随给药配伍发生改变:单独给药时,齐墩果酸可通过激活Nrf2通路抑制促炎信号的固有属性,主导巨噬细胞向M2型极化;联合淫羊藿苷后,两者在LPS诱导的炎症环境中可协同增强促炎信号,从而表现出促M1极化的特征。

由上可见,齐墩果酸可通过抗炎、抗氧化及调控细胞行为在腱骨愈合与骨再生中发挥多靶点、多层次的调控作用,与其他活性成分的协同效应更拓展了骨代谢疾病的治疗思路。

2.2 中药提取物/有效部位

2.2.1 人工虎骨粉

人工虎骨粉以狗骨、鹿骨等多种动物骨药材为原料药,采用酶解、分离纯化等现代提取工艺富集其有效活性组分而得。作为天然虎骨的法定替代药材,其调控腱骨愈合、介导巨噬细胞与BMSCs交互的药理机制逐步被阐明。武义钐等^[18]通过构建腱骨损伤动物模型证实,人工虎骨粉可通过上调Wnt1与β-catenin的mRNA及蛋白表达,减少MMP-13的表达,并上调Col-Ⅱ表达,同时抑制巨噬细胞来源的TNF-α、IL-1β释放,减少其对BMSCs的抑制,为BMSCs成骨分化营造稳定的微环境。Zhuang等^[19]采用ACL离断模型证实,人工虎骨粉可通过抑制NF-κB来抑制蛋白α的磷酸化与p65核移位,呈剂量依赖性地遏制破骨细胞分化、活化及骨吸收功能,且对丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路无显著影响;同时发现,其可通过减少促炎因子释放,减少活性氧(reactive oxygen species, ROS)积累,解除炎症微环境对BMSCs成骨分化的抑制,并通过ROS介导的巨噬细胞极化调控强化抗炎与成骨的协同效应。

由上可知,人工虎骨粉在成骨分化、炎症抑制与破骨活性调控中具有综合效应,展现出在腱骨界面修复与骨代谢疾病治疗方面的潜在价值。

2.2.2 骨碎补总黄酮

骨碎补总黄酮是中药骨碎补的核心活性组分,其促进 BMSCs 成骨分化的作用已被证实是腱骨愈合调控的关键机制之一。张新涛等^[20]构建了关节外骨隧道-游离肌腱移植腱骨损伤动物模型,证实骨碎补总黄酮可通过升高核糖体蛋白 S6 水平,降低磷酸化真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1 表达,激活肌腱干细胞中的 mTOR 通路,进而启动 Runx2、OCN 等成骨基因及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的转录表达,并增强碱性磷酸酶的活性。其中,VEGF 表达增强可诱导巨噬细胞向 M2 型极化,进而分泌 TGF- β 、IL-10 等因子,强化成骨效应;而 mTOR 信号通路的激活,不仅能介导细胞外基质的合成,还能优化 BMSCs 黏附增殖的微环境,进而协同上调 OCN 等成骨标志物、改善骨组织异常重塑,最终促进腱骨界面 Sharpey 纤维生成、新生骨与微血管形成,提高腱骨愈合的生物力学强度与愈合质量。Han 等^[21]则将研究转向 VEGF 分泌的另一通路:在小鼠 ACL 重建腱骨损伤模型中发现,骨碎补总黄酮可通过雌激素相关受体 1/2-高尔基体相关 γ -衔接蛋白结构域蛋白 1-TGF- β /MAPK 信号通路,直接促进 BMSCs 分泌 VEGF,进而刺激血管内皮细胞增殖迁移以改善局部血供,同时 VEGF 还可进一步诱导巨噬细胞向 M2 型极化。此外,王军松等^[22]通过构建 BMSCs 与巨噬细胞的共培养模型,进一步证实骨碎补总黄酮可抑制成脂关键因子过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的表达,阻断 BMSCs 向脂肪细胞分化以推动其定向成骨;活化的 BMSCs 可进一步分泌 TGF- β 等活性因子,诱导巨噬细胞向 M2 型极化;同时, M2 型巨噬细胞又可分泌抗炎因子,解除炎症对 BMSCs 分化的抑制。

由上可知,骨碎补总黄酮在腱骨愈合中展现出显著的促进效应,但现有研究仍存在局限性,例如,VEGF 介导的血管免疫调控网络深层机制尚不明确,无法构建完整的分子调控网络等。建议后续研究聚焦于相关通路的交互验证和体内动态调控分析,为骨碎补总黄酮促血管生成的独特优势提供完整的证据支持。

2.3 中药复方

2.3.1 六味地黄丸

六味地黄丸源于宋代钱乙《小儿药证直诀》,为滋阴补肾的经典方。依托其“三补三泻”配伍理论,六味地黄丸在腱骨愈合研究中表现出明确的调控作用。杨伟毅等^[23]对 ACL 离断新西兰兔开展了动物实验研究,结果发现,六味地黄丸一方面可抑制病灶中 M1 型巨噬细胞的过度活化、减少 TNF- α 等促炎因子的释放,改善炎性环境对 BMSCs 的成骨抑制作用;另一方面可诱导巨噬细胞

向 M2 型极化, M2 型巨噬细胞分泌的 TGF- β 、IL-10 等抗炎因子可提高 BMSCs 的增殖与成骨能力,整体促进腱骨愈合效果优于金匮肾气丸等温补肾阳类方药,为 ACL 重建术后肾阴亏虚证型的中医辨证施治提供了组织学依据。刘幸明等^[24]通过构建 BMSCs 与巨噬细胞共培养细胞模型,对比了六味地黄丸、金匮肾气丸与健骨二仙丸等补肾中成药对 BMSCs 分化的调控差异,结果发现,六味地黄丸可直接调控 BMSCs 信号通路,上调具有促成骨分化作用的含 PDZ 结合基序的转录共激活因子(transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ)及成骨因子,下调成脂因子,同时抑制巨噬细胞向 M1 型极化,改善成骨微环境;且其对 Runx2、OCN 的上调及对 CCAAT 增强子结合蛋白 β 的抑制作用较其他中成药更显著。

然而,目前研究尚未明确六味地黄丸“三补三泻”各组分的协同机制,建议后续可开展拆方验证研究,以进一步挖掘其药用价值、推动中医辨证施治的现代化。

2.3.2 续筋接骨液

续筋接骨液为中医筋骨损伤常用复方,可通过调补肝肾、畅通气血促进组织修复。金久楚等^[25]通过大鼠腱骨损伤模型证实,该方可在上游抑制巨噬细胞向 M1 型极化,减少 TNF- α 释放,并阻断 IL-6 级联放大,减轻腱骨界面炎症损伤。在下游,该方可通过上调 TGF- β_1 、血小板衍生生长因子 BB(platelet-derived growth factor BB, PDGF-BB)的表达,启动成骨修复——TGF- β_1 可激活 Smad 2/3 通路,促进 BMSCs 软骨分化与骨基质分泌;PDGF-BB 可激活 PI3K/Akt 信号通路,诱导 BMSCs 定向迁移,并诱导内皮祖细胞增殖,促进血管生成。TGF- β_1 和 PDGF-BB 可协同诱导巨噬细胞向 M2 型极化,通过 IL-10 强化 BMSCs 成骨分化,并抑制破骨细胞过度活化。郑含笑等^[26]构建了大鼠跟腱急性损伤模型,发现续筋接骨液可在上游抑制 TGF- β_1 和碱性成纤维细胞生长因子的过表达;在中游,可下调 PI3K、Akt mRNA 表达,阻断信号传导;在下游,可抑制 mTOR 异常活化,解除其对成纤维细胞的促增殖作用及对 BMSCs 向腱系细胞分化的抑制作用,推动 BMSCs 定向分化为腱细胞并分泌腱生蛋白 C;同时,腱细胞分泌趋化因子 CXC 亚家族配体 12(CXC subfamily ligand 12, CXCL12)可招募 M2 型巨噬细胞,进一步强化抗炎修复效应。值得注意的是,两个模型在 PI3K/Akt 信号通路调控上的差异,源于中药复方对骨界面和肌腱的不同调控效应:金久楚等^[25]的研究中,修复核心为促进骨界面愈合,PI3K/Akt 信号通路的适度激活,可促进骨再生;郑含笑等^[26]的研究中,修复核心为抑制肌腱纤维化、异常增殖及异位骨化,抑制异

常活化的PI3K/Akt信号通路,解除其对腱系分化的抑制,以减轻粘连。

由上可知,续筋接骨液通过抑制局部炎症、调控干细胞成骨及腱系分化等多条途径发挥整合调控作用,体现了中药复方多靶点、整体调节的治疗优势。

2.3.3 独活寄生汤

独活寄生汤具有补益肝肾、益气养血、祛风除湿、通痹止痛之效,常用于筋骨痿痹证。董家赫等^[27]通过改良Hulth法构建大鼠腱骨损伤模型,证实独活寄生汤可下调p53蛋白表达,促进溶质载体家族7成员11介导的胱氨酸摄取与谷胱甘肽合成,增强谷胱甘肽过氧化物酶4活性以清除软骨细胞内的脂质过氧化物,抑制软骨细胞铁死亡与凋亡;同时改善氧化应激状态,促进巨噬细胞向M2型极化,诱导BMSCs向腱骨界面迁移分化为软骨细胞,加速腱骨界面软骨化与结构整合。郑文伟等^[28]采用相同动物模型,研究了独活寄生汤的软骨保护作用,发现其可以明显延缓骨关节炎软骨的退变,其作用机制可能是通过激活G蛋白偶联信号传导通路而抑制软骨基质降解,从而使受损的软骨组织修复。吴广文等^[29]也采用相同动物模型,证实独活寄生汤可靶向miR-146a和miR-155,进而抑制NF- κ B、p38/MAPK信号通路,降低诱导型一氧化氮合酶、环氧合酶2、MMP-3、MMP-13等炎症与基质降解因子水平,减轻关节局部炎症;其还能通过促进滑膜巨噬细胞向M2型极化,促进滑膜巨噬细胞分泌IL-10等抗炎因子,解除炎性微环境对BMSCs的分化抑制,活化的BMSCs又可反向下调MMP-3和MMP-13、减少胶原降解,共同促进腱骨愈合。

由上可知,独活寄生汤可通过抑制软骨细胞凋亡、促进基质形成、优化炎症微环境等机制,为筋骨痿痹相关腱骨损伤治疗提供了实验支撑。其中,miRNA介导的表观遗传调控是新的研究切入点,建议未来学者可进一步解析滋阴补肾中药促进腱骨愈合的表观遗传机制。

2.3.4 其他中药复方

除上述明确的滋阴补肾类复方外,临床还有多种兼具活血化瘀、补肾强筋功效的中药复方在腱骨愈合研究中展现出良好潜力,其核心机制均围绕调控巨噬细胞极化与BMSCs功能交互展开,按功效可分为活血化瘀为主、兼顾补肾强筋类,以及滋阴补肾与活血化瘀兼顾类。

(1)活血化瘀为主、兼顾补肾强筋类复方以改善局部血供、清除血瘀为核心,能间接优化腱骨愈合微环境,与滋阴补肾中药形成协同作用,典型代表有桃红四物汤、跳骨片、丹紫康膝冲剂、荣筋拈痛方等。其中,桃红四物汤由当归、川芎、桃仁、红花等活血药配伍而成,可经IL-4/信号转导与转录激活因子6(signal transducer

and activator of transcription 6, STAT6)通路诱导巨噬细胞向M2型极化,进而分泌IL-10以解除炎症对BMSCs的分化抑制;同时,激活Nrf2信号通路,发挥抗氧化作用,进一步促进巨噬细胞向M2型极化,诱导BMSCs定向成骨分化,优化腱骨修复微环境^[30-31]。跳骨片含红花、三七等活血成分,可通过抑制NF- κ B信号通路的激活,减少巨噬细胞向M1型极化及抑制TNF- α 、IL-6释放,同时上调BMSCs中Runx2、OCN的表达,促进成骨分化,并改善腱骨界面血供与修复微环境^[32-33]。丹紫康膝冲剂的核心药味为丹参、紫草等,其活性成分可靶向调控巨噬细胞IL-10/STAT6信号通路,促进其向M2型极化并分泌抗炎因子;同时通过PI3K/Akt信号通路诱导BMSCs向损伤部位迁移,抑制软骨细胞凋亡,在膝关节腱骨损伤修复中发挥抗炎与成骨双重作用^[34-35]。荣筋拈痛方含当归、乳香等活血通络药,可通过下调MMP-13、上调TGF- β_1 表达,抑制巨噬细胞向促炎型极化,同时促进BMSCs向腱细胞分化,维持腱骨界面基质稳态,缓解筋骨疼痛^[36-37]。

(2)滋阴补肾与活血化瘀兼顾类复方同时具备滋阴补肾和活血功效,可直接聚焦腱骨愈合的核心病理环节,典型代表有新止骨增生丸、千草方、益肾活络逐痛汤等。其中,新止骨增生丸含熟地黄、骨碎补等补肾活血成分,可通过激活Nrf2/HO-1信号通路清除ROS,抑制巨噬细胞氧化应激介导的M1型极化,同时促进BMSCs分泌BMP-2,加速成骨与软骨分化,抑制骨增生相关的腱骨界面退变^[38-39]。千草方由枸杞、赤芍等补肾活血药配伍而成,可通过调控巨噬细胞CXCL12/趋化因子CXC亚家族受体4轴,招募M2型巨噬细胞至损伤部位,同时激活BMSCs中的Wnt/ β -catenin信号通路,促进成骨相关因子表达,推动腱骨界面软骨化与结构整合^[40-41]。益肾活络逐痛汤含杜仲、鸡血藤等补肾活血药,可通过抑制巨噬细胞p38/MAPK通路的激活,减少促炎因子释放,同时上调BMSCs中TAZ的表达,平衡成骨与成脂分化,改善肾虚血瘀型腱骨损伤的修复微环境^[42-43]。

3 总结与展望

滋阴补肾中药促进腱骨愈合的核心机制在于精准调控巨噬细胞与BMSCs的交互网络,通过促进BMSCs成骨分化、诱导巨噬细胞向M2型极化、抑制过度炎症、改善血供,为腱骨愈合营造适宜微环境。

现代研究表明,滋阴补肾中药能通过多信号通路协同发力,各通路功能与巨噬细胞、BMSCs的交互紧密相关:Wnt/ β -catenin通路负责调控 β -catenin降解及MMP-13、Col-II的表达,维持腱骨界面基质平衡;NF- κ B通路随损伤修复进程阶段性抑制过度炎症反应,促进M1型

巨噬细胞向M2型转化,强化BMSCs软骨分化;PI3K/Akt/mTOR通路可激活软骨细胞自噬与增殖,借助TGF- β /IL-10介导巨噬细胞极化,增强BMSCs向成纤维软骨细胞分化的能力;TGF- β /Smad通路则可促进软骨细胞增殖与基质合成,优化细胞交互微环境。这些通路协同调控骨细胞增殖分化、血管生成及基质合成,发挥抗炎、抗氧化及促成骨效应。总之,滋阴补肾中药干预腱骨愈合的应用前景广阔,已成为腱骨愈合临床治疗的重要方法。

尽管上述研究为滋阴补肾中药在腱骨愈合的临床应用提供了理论支持,但仍存在不足之处:(1)在腱骨愈合的不同阶段中,中药调控信号通路的上游及下游具体机制尚不明确;(2)现有研究多为动物实验,且模型与临床损伤类型适配性不足(如大鼠跟腱离断模型无法完全匹配急性撕裂或慢性退变等病理特征),使得现有的证据链不完整;(3)目前的基础研究多局限于单一通路,各信号通路间的交互联动与双向调节作用尚不明确;(4)现有文献多从复方整体药效开展验证,针对中药有效组分、单体化合物的靶向机制研究偏少,介导腱骨修复的药效物质基础尚未阐明。

针对上述不足,建议未来学者可从多方面推进相关研究。第一,基于腱骨愈合四阶段病理特点,可进行分阶段动态调控:炎症期,重点抑制NF- κ B、适度调控Wnt/ β -catenin,遏制巨噬细胞的M1型极化;增殖期,通过激活PI3K/Akt/mTOR及TGF- β /Smad通路,促进BMSCs的增殖与分化;基质合成期,通过调控Wnt/ β -catenin、TGF- β /Smad通路,下调MMP-13表达、促进Col-Ⅱ合成;重塑期,通过协同各通路整合腱骨界面。但上述过程需通过动态监测、时序给药来进行验证。第二,构建更贴近临床的动物模型(如慢性退变合并急性损伤模型),或开展多中心、大样本随机对照试验来分层验证疗效与安全性。第三,解析Wnt/ β -catenin、NF- κ B等通路交叉协同拮抗机制,明确其双向调控潜能,构建完整的分子网络。第四,基于复方分离鉴定核心活性成分,结合辨证论治开展证型导向的机制研究,推动中药标准化与精准化。

参考文献

[1] STELTZER S S, ABRAHAM A C, KILLIAN M L. Interfacial tissue regeneration with bone[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2024, 22(2): 290-298.

[2] CHEN Z, JIN M C, HE H Y, et al. Mesenchymal stem cells and macrophages and their interactions in tendon-bone healing[J]. *J Orthop Transl*, 2023, 39: 63-73.

[3] LIAO H R, YU H P, SONG W, et al. Amorphous calcium phosphate nanoparticles using adenosine triphosphate as

an organic phosphorus source for promoting tendon-bone healing[J]. *J Nanobiotechnol*, 2021, 19(1): 270.

[4] 陈柯伊,李光,贾后怡,等. 补肾中药促进腱骨愈合的药理机制研究进展[J]. *黑龙江中医药*, 2025, 54(6): 429-430.

[5] 李沂霖,王花欣,田硕,等. 补肾中药调控骨髓间充质干细胞成骨分化的RNA m6A修饰作用研究[J]. *世界中医药*, 2024, 19(2): 261-266.

[6] FAN S Y, SUN X, SU C C, et al. Macrophages-bone marrow mesenchymal stem cells crosstalk in bone healing[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1193765.

[7] LI X F, LIU Y B, YANG Q N, et al. Injectable piezoelectric hydrogel promotes tendon-bone healing via reshaping the electrophysiological microenvironment and M2 macrophage polarization[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2025, 17(15): 22210-22231.

[8] HOTEIT L, LOUGHRAN P, HALDEMAN S, et al. Macrophage switching: polarization and mobilization after trauma[J]. *Shock*, 2023, 59(2): 232-238.

[9] 李克朋,沈振国,刘向东,等. 巨噬细胞极化对牙周膜干细胞增殖、迁移、成骨分化的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(8): 1392-1398.

[10] 吴昱成,雷晓亭,王振宇,等. 骨髓间充质干细胞外泌体对巨噬细胞M1型炎症表型的调控作用研究[J]. *甘肃中医药大学学报*, 2024, 41(6): 1-7.

[11] 邓乐秀,王苑娣,常建亮,等. BMSCs通过miR-132-3p调控巨噬细胞M2型极化减轻脓毒症诱导的急性肺损伤[J]. *海南医科大学学报*, 2025, 31(18): 1418-1426.

[12] ZHANG F F, HAO Y, ZHANG K X, et al. Interplay between mesenchymal stem cells and macrophages: promoting bone tissue repair[J]. *World J Stem Cells*, 2024, 16(4): 375-388.

[13] 徐天波,刘德国,顾增辉,等. 薯蓣皂苷对膝骨性关节炎模型大鼠关节软骨的保护作用及机制研究[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2024, 34(7): 598-603.

[14] 颜国标,宋浩民,林南星. 薯蓣皂苷通过信号通路对大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的影响[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2023, 31(7): 1-5.

[15] 邱冠军,林有为,李晓阳. 薯蓣皂苷介导SLC1A2/mTORC1调节巨噬细胞极化改善LRP5缺失导致的骨折愈合障碍[J]. *解剖科学进展*, 2025, 31(3): 322-326.

[16] 马天文,吕良钰,于跃,等. 齐墩果酸抑制骨关节炎大鼠肌肉氧化损伤及软骨下骨异常骨重建[J]. *畜牧兽医学报*, 2022, 53(11): 4081-4088.

[17] 明康文,洪创雄,姜涛,等. 淫羊藿苷联合齐墩果酸对RAW264.7小鼠巨噬细胞迁移和M1极化的影响[J]. 广

州中医药大学学报,2016,33(3):366-371.

- [18] 武义钊,张盛庭,郭澳,等. 人工虎骨粉通过 Wnt/ β -catenin 通路治疗膝骨关节炎的疗效[J]. 中国现代医生,2025,63(16):62-68,98.
- [19] ZHUANG C Y, WANG Z X, CHEN W, et al. Jintiang capsules ameliorate osteoarthritis by modulating subchondral bone remodeling and protecting cartilage against degradation[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:762543.
- [20] 张新涛,江华基,梁祖儒,等. 骨碎补总黄酮通过激活 mTOR 信号通路促进大鼠腱骨愈合的实验研究[J]. 中国骨伤,2018,31(3):248-253.
- [21] HAN L, WANG C F, WANG T, et al. Total flavonoids of *Rhizoma Drynariae* improves tendon-bone healing for anterior cruciate ligament reconstruction in mice and promotes the osteogenic differentiation of bone mesenchymal stem cells by the ERR1/2-G α 1-TGF- β /MAPK pathway[J]. *Environ Toxicol*, 2024, 39(1):106-119.
- [22] 王军松,李佳,刘桂奇. 骨碎补总黄酮对大鼠骨髓间充质干细胞倍增反应和分化的作用机制实验[J]. 解放军医学院学报,2021,42(2):202-206.
- [23] 杨伟毅,潘建科,谢辉,等. 补肾中药促进兔前交叉韧带重建术后腱-骨愈合的组织学观察[J]. 世界中西医结合杂志,2016,11(5):636-639,666.
- [24] 刘幸明,赵永杰,蔡俊笙,等. 补肾中药对老化间充质干细胞内外微环境改变及其分化方向调控的影响[J]. 中成药,2019,41(9):2233-2236.
- [25] 金久楚,唐婕,邝高艳,等. 续筋接骨液对兔肩袖损伤修补术后腱骨愈合的影响及相关机制研究[J]. 辽宁中医杂志,2025,52(3):5-10.
- [26] 郑含笑,谢先敏,王鹏,等. 续筋接骨液促进急性肌腱损伤修复的机制研究[J]. 中国中医骨伤科杂志,2024,32(6):25-29.
- [27] 董家赫,田勇,王孝辉,等. 独活寄生汤调控软骨细胞氧化应激延缓大鼠膝骨关节炎软骨退变[J]. 中国中医骨伤科杂志,2024,32(5):9-13,17.
- [28] 郑文伟,翁霞萍,黄绥心,等. 独活寄生汤对骨关节炎软骨退变的影响及其作用机制[J]. 中医正骨,2017,29(7):5-11.
- [29] 吴广文,刘淑如,陈俊,等. 独活寄生汤治疗膝骨关节炎的作用机制[J]. 中国组织工程研究,2019,23(19):2965-2971.
- [30] 陈建发,马思雯,向孝兵. 桃红四物汤调控巨噬细胞极化对肩袖损伤的机制研究[J/OL]. 中华关节外科杂志(电子版), 2022, 16(3):315-320. (2022-10-10) [2026-02-06]. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zhgjwkzz20220-3009>. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-134X.2022.03.009.
- [31] 段航,曾凡,王林华,等. 桃红四物汤调控 Nrf2/Keap1/HO-1 信号通路介导的铁死亡在膝骨关节炎中的作用机制[J]. 中药药理与临床,2024,40(7):10-15.
- [32] 何晓娟,郑文伟,贾良良,等. 跳骨片调控 Wnt/ β -catenin 信号通路延缓骨关节炎关节软骨退变的机制研究[J]. 风湿病与关节炎,2019,8(2):5-9.
- [33] 郑文伟,马玉环,陈后煌,等. 跳骨片抑制大鼠膝骨关节炎 Wnt/ β -catenin 信号转导通路介导炎症反应的机制研究[J]. 国际骨科学杂志,2017,38(1):60-64.
- [34] 何花,董大立. 丹紫康膝冲剂通过抑制 IKK/I κ B/NF- κ B 信号通路改善膝骨关节炎大鼠关节软骨、血瘀状态的作用研究[J]. 中医药导报,2021,27(10):42-48.
- [35] 唐琦,董大立. 基于 IKK β /NF- κ B 信号通路探讨丹紫康膝冲剂对大鼠膝骨关节炎的影响[J]. 中国中医药现代远程教育,2018,16(22):86-88.
- [36] 谢新宇,林晴,黄艳峰,等. 基于 lncRNA MGC-Mirg 与 PERK 通路探讨荣筋拈痛方延缓膝骨关节炎小鼠软骨退变[J]. 福建中医药,2024,55(2):31-35.
- [37] CHEN J, CHEN N, ZHANG T, et al. Rongjin niantong fang ameliorates cartilage degeneration by regulating the SDF-1/CXCR4-p38MAPK signalling pathway[J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1):2253-2265.
- [38] 马楠,金连峰,武爽. 论新止骨增生丸通过抑制 IL-1 β 对 TGF- β /Smad 信号通路下 TGF- β R1、Smad2 表达影响及作用机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2022,24(3):22-26.
- [39] 金连峰,顾炜,马楠. 新止骨增生丸基于 miR-146a 对 TGF- β /SMAD 信号转导通路下 TGF- β 、SMAD4 表达的影响及治疗骨性关节炎的作用机制研究[J]. 中华中医药学刊,2022,40(2):141-145.
- [40] 李宏军,施源,何敏,等. 千草方熏洗对膝骨关节炎大鼠软骨的保护作用及相关机制[J]. 广州中医药大学学报,2021,38(8):1673-1678.
- [41] 李宏军,施源,何敏,等. 千草方熏洗对膝骨关节炎大鼠软骨 YAP/Smad3 表达的影响[J]. 中国病理生理杂志,2019,35(5):933-939.
- [42] 杨雨旸,李继安,王萌,等. 基于 Wnt/ β -catenin 信号通路探讨益肾活络逐痛汤对膝骨关节炎大鼠软骨组织细胞分解代谢的影响[J]. 中成药,2025,47(4):1321-1325.
- [43] 杨清林,杨雨旸,王萌,等. 益肾活络逐痛汤对膝骨关节炎大鼠软骨损伤及骨微结构的影响[J]. 中成药,2023,45(7):2158-2166.

(收稿日期:2026-02-06 修回日期:2026-06-11)

(本文责编:孙冰)