

· 综述 ·

骨髓基质干细胞成骨-成脂分化及补肾中药对其影响的研究进展

王明仁 吴纯标* 周晓红

湖北咸宁市中医医院骨伤科,湖北咸宁 437100

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 10-1240-05

摘要: 骨髓基质干细胞在不同条件的诱导下,可以分化为成骨细胞、软骨细胞、成纤维细胞、脂肪细胞、神经细胞等多种细胞系,在骨髓微环境中骨和脂肪形成之间的关系是复杂的,成骨细胞与脂肪细胞均来源于骨髓基质干细胞(MSCs),并且在其向成骨细胞和脂肪细胞分化之间存在相互逆转的关系和很大程度的可塑性。骨质疏松患者骨量减少与骨髓腔中脂肪组织增加有关,这可能与骨髓中 MSCs 分化失衡,过多向脂肪细胞分化有关。中医从“肾主骨”、“髓生骨”理论出发,认为肾精不足所致的骨髓空虚是骨质疏松症发病的关键,补肾中药通过影响骨髓基质干细胞成骨-成脂分化,从而防止骨质疏松症的发生。

关键词: 中医中药;补肾中药;骨髓基质干细胞;成骨-成脂分化

The research progress in the differentiation of osteoblasts/adipocytes by bone marrow mesenchymal stem cells and the effect of kidney-tonifying medicine

WANG Mingren, WU Chunbiao, ZHOU Xiaohong

Department of Orthopedics and Trauma, Chinese Medicine Hospital of Xianning City, Hubei 437100, China

Corresponding author: WU Chunbiao, Email: wubiao850404@163.com

Abstract: Under the different induction conditions, bone marrow mesenchymal stem cells (MSCs) can differentiate to osteoblasts, chondrocytes, fibroblasts, adipocytes, and nerve cells. In the bone marrow microenvironment the relation between the bone and fat tissue formation is complicated. Both osteoblasts and adipocytes derive from MSCs. During the osteoblast and adipocyte differentiation, the possibility of transformation and plasticity exists. Bone mass loss in osteoporotic patients is associated with the increase of fat tissue in the bone marrow. It is related to imbalance of MSCs differentiation and to the over differentiation of adipocytes. According to the theory of Chinese medicine, the kidney governs bones and the marrow generates bones. It is believed that the deficiency of kidney essence is the key reason of osteoporosis. The kidney-tonifying medicine can influence the differentiation from MSCs to osteoblasts/adipocytes, therefore prevent the occurrence of osteoporosis.

Key words: Traditional Chinese medicine; Kidney-tonifying medicine; MSCs; Differentiation of osteoblasts/ adipocytes

骨质疏松症是以骨量减少,骨组织微结构损坏为特征的一种全身骨骼疾病,伴有骨的脆性增加,易于发生骨折,特别是髋部、椎体骨折^[1]。骨质疏松症是一种常见病、多发病,它严重地威胁着中、老年人,尤其是绝经后女性的身体健康,由此引起的骨折等并发症,给患者本人造成极大的痛苦。有报导在女性患者中乳腺癌、中风和发作性心脏病 3 种疾病年发生率加起来还不如骨质疏松性骨折的患者人数多^[2];骨质疏松症给世界其他很多国家也带来了很大的负担。在中国,老年人的绝对数量占世界第一

位,并随着生活水平的提高和人口寿命的增长,我国的老龄人口正在急剧增多,骨质疏松症的诊断及其防治就显得十分重要。现代研究表明,骨质疏松症骨量减少与 MSCs 分化失衡,即成骨减少、成脂增多有关。因此,探讨骨髓中 MSCs 成骨成脂分化的影响因素,对骨质疏松症防治具有重要意义。

1 “肾主骨生髓”-MSCs 定向分化-骨质疏松症的相关性

中医学认为肾主骨生髓,如《素问·六节藏象论篇》所云:“肾主骨,生髓”。“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也。其华在发,其充在骨”。肾所藏之精可

*通讯作者: 吴纯标, Email: wubiao850404@163.com

以化生骨髓,髓藏于骨腔之内,滋养骨骼,肾精足则筋骨强健有力。所以骨的生长发育均依赖于肾脏精气的滋养与推动。从中医“肾主骨”、“髓生骨”理论出发,肾精不足所致的骨髓空虚是骨质疏松发病的关键。正如《医经精义》指出:“肾藏精,精生髓,髓生骨,故骨者肾之所合也;髓者,肾精所生,精足则髓足,髓在骨内,髓足则骨强。”若肾气虚,肾精亏则骨髓失养而痿软,髓无以得生。髓在骨内,髓不足则骨无所养而致骨质脆弱无力。骨的生长、发育、强劲、衰弱与肾精盛衰关系密切,肾-髓-骨三者之间存在内在的生理关系^[3]。

骨髓基质干细胞 (MSCs) 具有多向分化的潜能,能够分化为成骨细胞、软骨细胞、成纤维细胞、脂肪细胞、神经细胞等^[4,5]。随着细胞分子生物学研究的进展, MSCs 的分化方向及其调控机制在骨质疏松症发生中的意义引起高度关注。在骨髓微环境中骨和脂肪形成之间的关系是复杂的,成骨细胞与脂肪细胞均来源于 MSCs, MSCs 具有多向分化潜能,并且在其向成骨细胞和脂肪细胞分化之间存在相互逆转的关系和很大程度的可塑性。骨质疏松患者骨量减少与骨髓腔中脂肪组织增加有关,这可能与骨髓中 MSCs 分化失衡,过多向脂肪细胞分化有关。

各种致骨质疏松的原因通过一定的机理使 MSCs 向成骨细胞分化减少,而脂肪细胞的分化增加;脂肪细胞刺激更多的造血干细胞分化为破骨细胞,既而引起成骨细胞-破骨细胞的偶联失衡,最终导致骨量丢失、骨质疏松。这与《内经》阐述的肾主骨生髓理论描述颇多一致之处。

2 MSCs 成骨-成脂分化及其调控因素

MSCs 成骨成脂分化的影响因素主要有以下几点:①过氧化物酶体增殖物激活受体 (Peroxisomeproliferator-activated receptor PPAR γ) 与核心结合因子 2 (Runx2) 调节;②Wnt 信号通路调节;③脂联素促进成骨分化;④破骨细胞影响成骨细胞分化;⑤年龄;⑥力学刺激。产生于细胞内部的力学刺激是细胞对外部环境变化的反应,外部力学信号通过细胞外环境作用于细胞并决定 MSCs 的分化方向^[6]。

2.1 MSCs 成骨分化及其调控因素

MSCs 具有多向分化潜能,影响 MSCs 成骨细胞分化的因素很多,如骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、地塞米松、 β -

甘油磷酸钠、维生素 C、活性维生素 D(1,25-(OH) $_2$ -D $_3$ 等具有刺激 MSCs 向成骨细胞分化,起到正反馈的作用^[7]。

BMP-2 是目前研究最为广泛、诱导成骨活性最强的 BMP 之一骨形态发生蛋白 (BMP) 是多功能生长因子,属于转化生长因子 TGF- β 超家族,是一组具有类似结构的高度保守的功能蛋白,主要由成骨细胞合成和分泌^[8]。MSCs 在成骨成脂分化的过程中, BMP-2 是已知的成骨细胞分化的早期标志物^[9]。BMP-2 从两方面促进骨形成^[10]: (1) 促进成骨细胞分化。骨基质中的 BMP-2 可募集骨髓干细胞并诱导骨髓干细胞分化为成骨细胞及软骨细胞,再通过钙盐沉积形成新骨。BMP-2 在骨的再生和修复过程中能起到促进成骨细胞的分化并抑制其凋亡的作用。BMP-2 还具有诱导间叶细胞中成骨细胞的分化及幼骨的重塑的作用。(2) 促进其他成骨因子的表达, BMP-2 能够增加骨桥素 (OPN)、转录因子核心结合因子 $\alpha 1$ (Cbfa1)、骨涎蛋白 (BSP)、碱性磷酸酶 (ALP)、脂肪酸偶联蛋 4 (fabp4) 等成骨细胞标志基因表达,这些基因的相应蛋白在成骨细胞分化中起非常关键的作用。孙健等^[11]研究认为 BMP-2 通路增强了细胞黏附及相关成骨分化因子的表达,可明显促进大鼠骨髓间充质干细胞向成骨细胞定向分化。张为西等^[12]研究发现 BMP-2 促进体外培养的小鼠 MSCs 向成骨细胞方向分化。大量基础研究证实,在各种类型的骨质疏松中,髓腔内脂肪细胞增多,成骨细胞减少, BMP-2 信号通路参与成骨细胞分化和骨细胞细胞外基质合成与分泌,促进骨形成,增加骨量。

β -甘油磷酸钠可以和维生素 C 一起加速 MSCs 向成骨细胞分化,促进钙化结节的形成。 β -甘油磷酸钠可以为骨细胞分化和增殖提供磷原子,能增加碱性磷酸酶在成骨细胞中的表达,从而促进生理性钙盐的沉积,促进钙化,是骨髓间充质干细胞发生矿化结节沉积的必要条件^[13]。

维生素 C 是细胞合成胶原的必需物质,能够促进培养细胞形成钙化,并能调节 ATP、ALP 的活性和非胶原基质蛋白的合成。

TGF- β 超家族是重要的骨诱导因子,能够诱导间充质细胞合成软骨特异性蛋白聚糖和 II 型胶原,刺激成骨细胞的增殖及胶原合成^[14]。TGF- β 虽无异位成骨能力,但它能增加 BMP 诱导成骨的量。TGF- β 主要通过促进 MSCs 分裂增殖,为 BMP 提供丰富的靶细胞;促进软骨细胞、骨细胞的分裂增殖;

促进骨细胞产生 I 型胶原,抑制软骨细胞产生 II 型胶原;促进骨连接、骨桥蛋白及 ALP 合成;增强基质钙化以及对周围的成骨细胞的趋化作等,从而增加 BMP 的诱导成骨能力。

2.2 MSCs 成脂分化及其调控因素

脂肪细胞是骨髓基质系统的一个重要组成部分,脂肪细胞来自于朝向脂肪细胞分化的前脂肪细胞或是通过外来刺激而被诱导分化为脂肪细胞的骨髓基质干细胞。骨髓间充质干细胞体外诱导成脂肪细胞其分化过程包括干细胞、脂肪母细胞、前体脂肪细胞、不成熟脂肪细胞和成熟脂肪细胞五个阶段^[15]。常用的体外成脂诱导剂有异丁基-甲基黄嘌呤、糖皮质激素、胰岛素、吡嗪美辛等,脂肪分化相关蛋白(ADRP)、脂蛋白脂酶(LPL)和 PPAR γ 也被认为是脂肪细胞分化的主要标志^[16]。

骨髓基质细胞表面存在糖皮质激素受体,糖皮质激素可双向调节骨髓基质细胞的分化,低浓度的糖皮质激素促进 MSCs 成骨分化,高浓度时则促进 MSCs 成脂分化。当激素与受体结合后激活了一种促脂肪转录因子-增强子结合蛋白(CCAAT/enhancer-binding proteins, C/EBP δ),C/EBP δ 能特异性连接在 PPAR γ 启动子区和反式作用因子上激活 PPAR γ 基因表达,从而诱导骨髓基质细胞分化为脂肪细胞,使骨髓中脂肪堆积^[17]。在骨髓间充质干细胞成脂分化的转录因子中,PPAR γ 是一组配体活化的转录因子,属于核受体超家族,广泛存在于人体内。其 PPAR γ 2 亚型是脂肪细胞分化的关键调控因子,并对骨髓干细胞的分化方向起重要的调控作用。骨髓腔中脂肪细胞与成骨细胞具有同源性,两者存在着此消彼长的关系,PPAR γ 介导 MSCs 成脂分化可直接影响成骨细胞的分化,原因包括:(1) PPAR γ 2 可以抑制 Cbfa1/Runx 2 及其他成骨分化标志物的表达,抑制成骨分化,促进成脂分化;(2) PPAR γ 与 TGF- β /Smad 3 信号相互作用,抑制骨形成;(3) PPAR γ 与 Wnt 信号相互作用^[18]。

PPAR γ 的配体—罗格列酮通过激活 PPAR γ 转录活性,明显增加骨髓内脂肪组织量,同时减少骨密度和骨小梁面积。Lazarenko 等^[19]给小鼠应用罗格列酮后,表现为成骨细胞数目减少,骨髓脂肪细胞数目增加,破骨细胞数目增加,同时具有多分化潜能的 MSC 减少,而取自 PPAR γ 缺陷的纯合子小鼠胚胎干细胞进行培养时,则发现成骨活动增加,脂肪生成减少。PPAR γ 敲除的 ES 细胞不能分化成脂肪细胞,却可以自发地分化成成骨细胞,当再植入

PPAR γ 基因后这种功能得以恢复^[20]。充分说明高表达 PPAR γ 的 MSCs 向脂肪细胞转化,同时抑制成骨细胞分化而减少成骨细胞生成。

近来研究发现,随增龄骨小梁体积降低,骨髓脂肪体积增加,骨质疏松症表现更加明显,而且脂肪细胞体积增加和骨形成率呈负相关。PPAR γ 促进 MSCs 向脂肪细胞的分化抑制成骨细胞的生成,提示 PPAR γ 可能与骨质疏松症存在相关性^[21]。所以控制 PPAR γ 2 的活化,可以控制间充质干细胞向脂肪细胞分化、促进其向成骨细胞分化,促进新骨形成,并为治疗老年性骨质疏松提供新的靶点。

3 中药对 MSCs 分化影响的研究

3.1 单味中药或其活性成分对 MSCs 分化的影响

徐展望等^[22]采用不同浓度的骨碎补乙醇提取液对 MSCs 培养,进行形态学鉴定。结果显示中、低浓度药物促进了 MSCs 在体外向成骨细胞分化,说明该药含有诱导 MSCs 向成骨细胞分化的成分。杜仲含药血清对大鼠 MSCs 增殖、成骨分化的影响研究发现,单独杜仲(包括水提物、醇提物)含药血清能诱导 MSCs 向成骨细胞分化,在经典成骨诱导组(地塞米松、L-抗坏血酸钠和甘油磷酸钠)中使用杜仲水提物、醇提物含药血清培养,也显著地促进 MSCs 向成骨细胞分化^[23]。吴涛等^[24]体外分离培养羊 MSCs,通过 MTT 法检测发现淫羊藿苷可明显促进 MSCs 增殖,利用 ALP 试剂盒测定和放免法检测发现淫羊藿苷可促进羊 MSCs 中碱性磷酸酶活性和骨钙素表达。Zhang 等^[25]研究发现淫羊藿总黄酮可促进 MSCs 向成骨细胞分化,同时抑制其向破骨细胞分化。吴昊等^[26]通过研究淫羊藿苷(icariin, ICA)对 BMSCs 增殖和骨向分化能力的影响发现 ICA 能促进 MSCs 骨向分化;在 MSCs 骨向分化过程中,上调 TGF- β 1、BMP-2 的表达量可能是各干预药物促进 MSCs 骨向分化的作用机制之一。黄芪含药血清具有增进 MSCs 增殖和成骨分化的作用^[27]。女贞子提取物也能够提高 MSCs 碱性磷酸酶活性,缩短矿化结节形成时间,具有促进 MSCs 成骨分化的作用^[28]。这说明单味补肾中药均有不同程度促进 MSCs 骨向分化的作用。

3.2 中药复方对 MSCs 分化的影响

杨丽^[29]运用不同浓度补肾活血复方的药物含药血清促进 SD 大鼠 MSCs 增殖和骨向分化,发现补肾活血复方能增强 ALP 活性,能促进 SD 大鼠 MSCs 增殖及向成骨分化。吴云刚等^[30]将右归饮含

药血清加入人 MSCs 诱导分化成骨细胞的培养体系中,发现对成骨细胞增殖具有明显的促进作用,并通过钙结节染色及细胞内碱性磷酸酶活性测定证明右归饮对成骨细胞的活性亦具有促进作用。阎德文等^[31]研究了补肾填精中药“龟丝补”复方对大鼠 MSCs 成骨分化的影响,发现该方可增加骨钙素分泌,增强 ALP 活性,加速钙盐沉积,促进 MSCs 向成骨细胞分化、成熟。胡黎平等^[32]观察补肾方剂对地塞米松促骨髓基质干细胞成脂作用的影响,发现补肾方剂不能干预地塞米松对 MSCs 增殖的抑制作用,但具有抑制地塞米松促进 MSCs 向成脂方向分化的作用。中药骨康低含药血清可以减少骨质疏松大鼠 MSCs 分化脂肪细胞的数量,降低 PPAR- γ mRNA 及其蛋白表达,从而起到阻止骨质疏松大鼠 MSCs 成脂分化,促进其成骨分化^[33]。王斌等^[34]采用不同浓度的补肾中药骨康方含药血清联合诱导剂对大鼠 MSCs 定向诱导分化,观察 MSCs 诱导前后形态学变化,也发现骨康方具有促进大鼠体外 MSCs 向成骨细胞增殖和分化的作用。余兴华^[35]发现骨疏康含药血清能加速成骨细胞周期,促进成骨细胞增殖。

4 结语

近年来,中医药对 MSCs 分化影响的研究从开始起步到逐渐深入,国内学者采用中药对 MSCs 进行定向诱导分化,并对中药干预、影响的药理学机制进行了较为深入的研究与探讨,取得了一定的突破和较满意的成果。运用 MSCs 具有向脂肪细胞和成骨细胞方向分化的双向分化潜能特点,以补肾填精法为主的中药通过抑制 MSCs 向脂肪细胞分化,促进 MSCs 向成骨细胞分化,或诱导脂肪细胞转化为成骨细胞,肾精得以补养,则骨髓生化有源,骨骼得以滋养,从而防止骨质疏松症的发生。

【参 考 文 献】

- [1] China Gerontological Society of Osteoporosis Committee. Chinese population Osteoporosis Prevention Handbook, 2010.
- [2] Chinese Medical Association of Osteoporosis and Bone Mineral Disease Branch, Primary osteoporosis treatment guidelines 2011, 2011, 3.
- [3] Wang B, Hu NH, Luo YW. From the “kidney bone”, “bone marrow” theory for prevention and treatment of osteoporosis [J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2008, 10(03): 3-4.
- [4] Kentaro Akiyama, Yong-Ouk You, Takayoshi Yamaza, et al. Characterization of bone marrow derived mesenchymal stem cells in suspension [J]. Stem Cell Research Therapy, 2012, 3(40): 546-558.
- [5] Odic O, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cell Sregene rate infareted myocardium [J]. Nature, 2001, 410(6829): 701-705.
- [6] Qian B, Li YK. Advances in bone marrow induce adipogenic differentiation mechanism of bone [J]. International Journal of Orthopaedic Surgery, 2011, 32(5): 300-313.
- [7] Zou D, Han W, You S, et al. *In vitro* study of enhanced osteogenesis induced by HIF-1 α -transduced bone marrow stem cells [J]. Cell Proliferation, 2011, 44: 234-243.
- [8] Duke PT, Fu JY, Schaap P, et al. Signal Transduction of Bone Morphogenetic Proteins in Osteoblast Differentiation [J]. JBJS, 2003, 85(3): 34-38.
- [9] Corina Vater, Philip Kasten, Maik Stiehler. Culture media for the differentiation of mesenchymal stromal cells [J]. Acta Biomaterialia, 2010, 7(2011): 463-477.
- [10] Shao HY, Li ZR. Advance of bone morphogenetic protein-2 and anti-osteoporosis drugs [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2008, 17(5): 365-374.
- [11] Yu YC, Gu ZY. Effect of BMP-2 on osteoporosis of bone mesenchymal stem cells in rats [J]. Shanghai Journal of Stomatology, 2011, 20(4): 352-357.
- [12] Zhang WX, Chen SL, Yao XL. Effects of BMP-2 and FGF-2 on osteoblast differentiation of murine MSCs *in vitro* [J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2008, 24(11): 1062-1065.
- [13] Marie PJ, Fromigu O. Osteogenic differentiation of human marrow derived mesenchymal stem cells [J]. Regen Med, 2006, 1(4): 539-548.
- [14] Yu Y, Yang JL, Chapman-Sheath PJ, et al. TGF- β , BMPs, and the ir signal transducing mediators, Sm ads, intrafracture healing [J]. J Biomed Mater Res, 2002, 60(3): 392-397.
- [15] Lv ZW, Zhang L. Nuclear translation factor: peroxisome proliferators-activated receptor γ and osteoporosis [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2007, 13(12): 884-889.
- [16] Kakudo N, Shimotsuna A, Kusumoto K, et al. Fibroblast growth factor-2 stimulates adipogenic differentiation of human adipose-derived stem cells [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2007, 359(2): 239-244.
- [17] Duque G. Will reducing adipogenesis in bone increase bone mass PPAR- γ 2 as a key target in the treatment of age-related bone loss [J]. Drug News Perspect, 2003, 16(6): 341-342.
- [18] Zhu YK, Qiao ZH. Effects of PPAR γ on the differentiation of bone mm-row stem cell and the etiopathogenesis of osteoporosis [J]. International Journal of Endocrinology and Metabolism, 2006, 26(2): 131-134.
- [19] Lazarenko OP, Rzonca SO, Hogue WR, et al. Rosiglitazone induces decreases in bone mass and strength that are reminiscent of aged bone [J]. Endocrinology, 2007, 148(6): 2669-2680.
- [20] Akune T, Ohba S, Kamekura S, et al. PPAR- γ insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. J Clin Invest, 2004, 113: 846-855.

[21]

Li JY, Dong J. Research progress on PPAR γ & its ligand and osteoporosis[J], Chinese Journal of Osteoporosis, 2007, 13(12): 892-896.

[22]

Xu ZW, Zhang JX, Tan GQ, et al. Influence of “gusuibu” (drynaria baronii)-extracted liquid on *in-vitro* osteogenetic differentiation of rabbit marrow stromal cells[J]. The Journal of Traditional Chinese Orthopedics and Traumatology, 2006;18(6): 15-16.

[23]

Zhang X, Cai JP, Zhang YH, et al. Expression of osteogenesis- and adipogenesis-related transcription factors during osteogenic differentiation of rat mesenchymal stem cells induced by eucommia bark [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2010, 14(19): 3523-3526.

[24]

Wu T, Xu JC, Nan KH, et al. Icarin enhances proliferation and osteogenic differentiation of goat bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2009, 13(19): 3725-3729.

[25]

Zhang JF, Li G, Meng CL, et al. Total flavonoids of HerbaEpimedii improves osteogenesis and inhibits osteoclastogenesis of human mesenchymal stem cells[J]. Phytomedicine, 2009, 16(6-7): 521-529.

[26]

Wu H, Zha ZG, Yao P, et al. Experimental Study of Icarin in Inducing Bone Marrow Mesenchymal stem Cell Differentiation [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2010, 30(4): 410-415.

[27]

Xu CJ, Yi XC, Cheng HQ, et al. Astragalus on the Proliferation of Rabbit Bone Marrow Stromal Cells and Osteoblastic Differentiation [J]. Journal of Central South University (Medical Sciences), 2004, 29(4): 489-491.

[28]

Li G, Zhang XA, Zhang JF, et al. Ethanol extract of Fructus LigustriLucidi promotes osteogenesis of mesenchymal stem cells [J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2009, 17(5): 1294-1300.

[29]

Yang L, Zhu XF, Zhang RH. Time-effect and dose-effect relationships study on the effect of tonifying kidney and activating blood formulas contained serum on mscs proliferation and osteogenic differentiation [J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2012, 35(2): 259-263.

[30]

Wu YG, Zhang ZP, You GY. Containing serum on human bone marrow stromal stem cells differentiate into osteoblasts influence [J]. Jiangxi Journal of Traditional Chinese Medicine, 2006, 37(7): 57-58.

[31]

Yan DW, Li HY, Wu QP, et al. Serum containing experimental recipe-gsb enhances proliferation and differentiation of rat marrow mesenchymal stem cells *in vitro* [J]. Chin J Osteoporos, 2007, 13(7): 481-485.

[32]

Hu LP, Zhou JM, Tu PS, et al. Effect of Bushenfang antagonistic dexamethasone on MSCs to experiment on the adipogenic differentiation [J]. Chin J Osteoporos, 2007, 13(8): 576-579.

[33]

Liu HJ. Effects of drug-containing serum of Gukang on expression in the progress of the osteoporotic MSCs adipogenic differentiation [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2011.

[34]

Wang B, Luo YW, Hu NH. The experimental study on the drug serum of Gukang induced MSCs osteogenic cells differentiation in rats [J]. China Journal of Traumatology, 2007, 15(11): 32-36.

[35]

Yu XH, Effect of the serum containing Gushukang on proliferation and cells cycle [J]. Beijing Journal of Traditional Chinese Medicine, 2010, 12(29): 953-955.

(收稿日期: 2014-03-05; 修回日期: 2014-06-27)

(上接第 1235 页)

Xu JB, Fan QX, Wang H, et al. Clinical study of drug combination treatment for postmenopausal primary osteoporosis in Xinjiang area. China J Osteoporos, 2013, 19, (1): 34-38.

[10]

Li J, Mori S, Kaji Y, et al. Concentration of bisphosphonate (ineadronate) in calls area and its effects on fracture healing in rats[J]. Bone Miner Res, 2000, 15(10): 2042-2051.

[11]

Li C, Mori S, Li J, et al. Long-term effect of ineadronate disodium (YM2175) on fracture healing of femoral shaft in growing rats. [J] Bone Miner Res, 2001, 16(3): 429-436.

[12]

Solomon DH, Hoehberg MC, Mogun H, et al. The relation between bisphosphonate use and non-union of fractures of the humeri in older adults [J]. Osteoporos International, 2009, 20: 895-901.

[13]

Horizon EC, Nordsletten L, Olson S, et al. Association between timing of zoledronic acid infusion and hip fracture healing [J]. Osteoporos Int, 2011, 22: 2329-2336.

(收稿日期: 2014-01-04; 修回日期: 2014-02-14)

骨髓基质干细胞成骨-成脂分化及补肾中药对其影响的研究进展



展

作者: [王明仁](#), [吴纯标](#), [周晓红](#), [WANG Mingren](#), [WU Chunbiao](#), [ZHOU Xiaohong](#)
作者单位: [湖北咸宁市中医医院骨伤科, 湖北咸宁, 437100](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2014(10)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201410023.aspx