

· 综述 ·

杜仲诱导骨髓间充质干细胞成骨分化防治骨质疏松症相关信号通路研究进展

赵继荣¹ 杨涛^{2*} 赵宁¹ 马同¹ 薛旭¹ 李伟农² 张立存²

1. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050

2. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730030

中图分类号: R285 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 12-1868-05

摘要: 骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 已成为全世界面临的重大公共卫生健康问题, 尤其随着我国人口老龄化进程的加速, 对其的防治已刻不容缓。近年来, 随着对我国传统中医药的挖掘与探索, 多项研究发现补肾中药杜仲对于骨质疏松症的防治效果明显。现代药理学研究表明, 杜仲有效成分可以通过调节雌激素水平、骨代谢相关细胞因子及护骨素的表达对成骨细胞、破骨细胞、骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 增殖分化综合作用, 有效防治骨质疏松。而 BMSCs 作为成骨细胞的前体细胞, 探索其分化机制对于指导防治骨质疏松症具有重大意义。本文对传统中药杜仲诱导 BMSCs 向成骨细胞分化的相关信号通路作以综述, 以期对 OP 的诊疗提供新思路。

关键词: 杜仲; 骨质疏松症; 骨髓间充质干细胞; 生物信息; 信号通路; 成骨分化

Research progress on osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells induced by eucommia ulmoides oliv. to prevent and cure osteoporosis related signal pathway

ZHAO Jirong¹, YANG Tao^{2*}, ZHAO Ning¹, MA Tong¹, XUE Xu¹, LI Weinong², ZHANG Licun²

1. Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou 730050, China

2. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China

* Corresponding author: YANG Tao, Email: 1395010574@qq.com

Abstract: Osteoporosis (OP) has become a major public health problem facing the whole world, especially with the acceleration of population aging in China, its prevention and treatment is urgent. In recent years, with the excavation and exploration of traditional Chinese medicine in China, many studies have found that Eucommia ulmoides Oliv, a kidney-tonifying traditional Chinese medicine, has obvious preventive and therapeutic effects on osteoporosis. Modern pharmacological research shows that the effective components of Eucommia ulmoides Oliv. can effectively prevent and treat osteoporosis by regulating estrogen level, expression of bone metabolism-related cytokines and osteoprotegerin, and comprehensive effect on proliferation and differentiation of osteoblasts, osteoclasts and bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs). As a precursor cell of osteoblasts, BMSCs, exploring its differentiation mechanism is of great significance for guiding the prevention and treatment of osteoporosis. This article reviews the signal pathways related to the differentiation of BMSCs into osteoblasts induced by traditional Chinese medicine Eucommia ulmoides, in order to provide new ideas for the diagnosis and treatment of OP.

Key words: eucommia ulmoides oliv.; osteoporosis; bone marrow mesenchymal stem cells; biological information; signal path; osteogenic differentiation

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种因骨密度降低和骨组织微结构破坏导致的骨骼强度减低而易

发生骨折的慢性骨代谢性疾病^[1]。现已成为全球主要的公共卫生问题, 具有较高的发病率和严重的死亡率。据统计, 全世界约 2 亿妇女受其影响, 由骨质疏松引发的骨折每年可高达 890 万次以上。而在中国, 骨质疏松症影响着近 700 万 50 岁以上的中国人, 并且每年会造成近 69 万例髋部骨折^[2]。因而对

基金项目: 甘肃省中医药管理局科研课题 (GZK-2019-2); 兰州市创新人才项目 (2018-RC-99); 国家自然科学基金 (81760877); 兰州市创新人才项目 (2018-RC-94)

* 通信作者: 杨涛, Email: 1395010574@qq.com

于 OP 的发病机制及诊疗方法的探究一直是一个研究热点。现代医学对 OP 研究已经深入到分子学水平,认为由破骨细胞介导的骨吸收与成骨细胞介导的骨形成的偶联平衡被打破致使骨吸收大于骨形成是引发骨质疏松的主要发病机制^[3]。故上调骨形成或抑制骨吸收是治疗 OP 的重要原则。中医将 OP 称之为“骨萎”,根据经典理论“肾主骨生髓”常治疗以“补肾益髓”之法。多年来,研究人员在此理论指导下结合骨组织工程及细胞培养等高新技术,在 OP 的基础研究及临床治疗方面成果显著。本文作者查阅大量国内外相关文献,兹就传统中药杜仲诱导骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)向成骨细胞分化从而防治 OP 的相关信号通路研究作以综述,以期为该病临床诊疗提供新思路,从而造福广大 OP 患者。

1 杜仲-骨质疏松症相关研究

杜仲为杜仲科植物杜仲(*Eucommia ulmoides* Oliv.)的干燥树皮,性甘温,归肝、肾经,具有补肝肾,强筋骨,安胎之效^[4]。作为我国传统中药,在临床实践中已使用两千多年,神农本草经列为上品,曰其“主治腰膝痛,补中,益精气,坚筋骨”^[5]。现代研究^[6]显示杜仲皮、叶、花、种子不同部位含有木脂素类、环烯醚萜类、黄酮类、萜类、甾体类、酚酸及多糖类等大约 205 种化学成分,并且现代药理学研究发现其具有预防骨质疏松、降血糖、控血压、调血脂、保肝、抗肿瘤、抗炎等多种药理活性。而近年来研究最多的则是其用于治疗骨质疏松症。大量研究表明杜仲的水、醇提取物或者含药血清能够促进成骨细胞增殖,激活骨重建,改善骨代谢,防治 OP。碱性磷酸酶(ALP)、骨钙素(BGP)、骨保护素(OPG)及 I 型前胶原 C-端前肽/N-端前肽(PICP/PINP)均为骨形成标志物,能够反映成骨细胞的活性^[7]。方宁等^[8]采用不同浓度梯度的杜仲叶提取物对大鼠成骨细胞进行干预,发现杜仲叶提取物可以通过促进骨钙素(BGP)的表达而影响成骨细胞的增殖,且呈现浓度依赖性。翁泽斌等^[9]使用杜仲及其盐制品对去卵巢雌性大鼠进行干预,发现杜仲生品及盐制品在抑制血钙降低的同时能够升高血磷、ALP 和 BGP,从而降低高骨转换率,发挥治疗 OP 的作用,且盐制杜仲效果更优。另外曹旭等^[10]采用杜仲不同浓度的含药血清对小鼠 MC3T3-E1 Subclone 14 成骨细胞进行干预,发现杜仲含药血清能够促进成骨细胞增殖,增加 ALP 的分泌,上调 OPG/RANKL 系统以改善骨

重建和骨平衡。胡倩影等^[11]研究发现杜仲有效成分松脂素二葡萄糖苷能够促进 OPG 的分泌来抗骨质疏松,松脂素则既能通过促进 OPG 分泌又能通过抑制 RANKL 表达来发挥作用。除了上述及大量研究证实了杜仲可作用于成骨细胞,促进成骨细胞增殖,增加其活性,发挥抗骨质疏松作用外,还有研究表明杜仲能够诱导 BMSCs 增殖及向成骨细胞定向分化,从而发挥抗骨质疏松作用,但是其具体分子机制及信号转导通路尚不清楚,存在争议。

2 杜仲-BMSCs 成骨分化-骨质疏松症相关信号通路研究

骨质疏松症发病机制主要是因为成骨细胞与破骨细胞平衡被打破,骨吸收大于骨形成,因而成骨细胞在抗骨质疏松中起至关重要的作用。研究发现成骨细胞主要来源于 BMSCs。20 世纪 70 年代 Friedenstein 等^[12]首次从大鼠骨髓中分离出 BMSCs,并发现此细胞可以向骨细胞分化,此后 Crapnell 等^[13]研究发现 BMSCs 可以很容易地在体外环境进行扩增,Bianco 等^[14]在体内实验中发现 BMSCs 具有较强的自我更新能力。后来研究^[15]发现 BMSCs 具有多项分化的潜能,在一定诱导条件下,可以分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、神经细胞、心肌细胞等。因为具有较强的自我更新能力,能够在离体条件下扩增且具有多项分化的潜能,BMSCs 成为了细胞治疗和组织工程中有用的工具。

近年来,使用中药制剂诱导 BMSCs 向成骨细胞分化来防治 OP 受到广泛的关注,成为临床研究和实验研究的热点之一。诱导 BMSCs 分化为成骨细胞是一个高度复杂且程序化的过程,在多种信号分子的共同作用下,BMSCs 首先产生骨前体细胞,随后依次形成骨原细胞、前成骨细胞、功能性骨形成细胞,最后形成成熟骨细胞^[16]。临床多使用地塞米松、 β -甘油磷酸钠和维生素 C 组合作为成骨诱导剂。而近年来研究发现传统补肾中药杜仲提取物或其含药血清可以作为 BMSCs 成骨分化的诱导剂,而其发挥作用的机制涉及 Wnt/ β -catenin、MAPK、RhoA/ROCK 等多种信号通路,下面对其进行阐述。

2.1 杜仲对 Wnt/ β -catenin 信号通路调控研究

Wnt 信号通路为目前骨代谢相关疾病发病机制的研究热点。Wnt 参与的信号通路包括经典的 Wnt/ β -catenin 途径以及非经典的 Wnt/PCP 与 Wnt/ Ca^{2+} 途径^[17]。其中经典 Wnt/ β -catenin 信号通路是调节骨骼发育和维持骨骼内稳态的重要信号调

节通路^[18]。该信号路由 Wnts 蛋白、低密度脂蛋白相关受体蛋白 5/6 (LPR5/6)、卷体蛋白 (frizzled, Frz)、糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)、散乱蛋白 (dishevelled, Dsh)、 β -链蛋白 (β -catenin)、结直肠癌瘤性息肉蛋白 (APC)、轴蛋白 (Axin) 和核内转录因子 T 细胞因子 (TCF)/淋巴样增强因子 (LEF) 等几种蛋白质构成^[19]。Wnt/ β -catenin 信号通路主要通过调控成骨细胞定向分化和特异性基因的表达, 增强成骨细胞的活性, 促进细胞外基质的矿化, 促进骨形成, 调控骨重建。

研究发现杜仲可以诱导 BMSCs 向成骨细胞分化来治疗 OP。张贤等^[20]用杜仲醇提取物对第 3 代 SD 大鼠 BMSCs 进行干预, 采用荧光定量 PCR 法检测杜仲诱导 BMSCs 向成骨细胞分化过程中 Wnt 信号通路中多种相关因子的表达变化, 发现与阴性对照组比较, 诱导 3 d 后 Fzd2 表达升高 11.86 倍, Fzd3 升高达到 2 倍; 诱导 7 d 后, Fzd2 表达升高 5.12 倍, Fzd3 恢复到正常水平; β -catenin 在诱导 3 d 时表达升高达 2 倍; WIF1 在诱导 3 d 和 7 d 后表达显著下降, 说明杜仲诱导 BMSCs 成骨分化主要与上调 Wnt/ β -catenin 信号通路中的 Fzd2、Fzd3、 β -catenin 蛋白受体, 下调 Wnt 蛋白抑制因子 WIF1 因子相关。汤军等^[21]采用杜仲醇提取物对大鼠 BMSCs 进行诱导, 发现 Fzd 受体参与了杜仲诱导 BMSCs 成骨分化的过程, 响应时间出现在第 3 天。综上所述, 杜仲诱导 BMSCs 成骨分化主要是通过对 Wnt/ β -catenin 信号通路的调控, 主要与 Fzd2 及 Fzd3 受体、 β -catenin 蛋白、WIF1 因子有关。

2.2 杜仲对 MAPK 信号通路调控研究

丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKs) 是存在于一系列哺乳动物中的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 是细胞外刺激到细胞核的重要传递者, 是参与细胞分化、细胞增殖、细胞死亡和细胞运动等多方面的重要信号转导酶^[22]。其家族包括细胞外信号调节激酶 (extracellular-signal regulated kinase, ERK1/2)、c-Jun 氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38MAPK 三种蛋白激酶^[23]。ERK 是最早被发现的 MAPK 信号通路, 包括 ERK1 及 ERK2 两种亚型, 两种均在成骨细胞中表达, p38MAPK 具有 p38 α 、p38 β 、p38 γ 和 p38 δ 四种亚型, JNK 信号通路共有 JNK1、JNK2、JNK3 三种亚型, 其中 JNK1 和 JNK2 普遍表达, 而 JNK3 的表达较局限, 主要存在于神经元中^[24]。MAPK 信号转导主要是通过三级酶促级联反应进行, 首先 MAP3K 磷酸化 MAP2K, 被磷酸化

激活的 MAP2K 中存在针对下游 MAPK128 的 MAPK 对接结构域, 确保了 MAP2K 磷酸化激活 MAPK 的特异性, 被活化的 MAPK 磷酸化激活下游多种靶基因的表达^[25]。近年来, 多项研究表明 MAPK 信号通路在促进 BMSCs 成骨分化改善 OP 的过程中发挥了至关重要的作用。Yang 等^[23]研究发现葛根中的主要异黄酮类化合物葛根素能够使 ERK1/2 和 p38 磷酸化, 从而诱导 BMSCs 成骨分化。Song 等^[26]研究发现淫羊藿主要活性黄酮苷即淫羊藿苷可迅速诱导 ERK 和 JNK 活化, 从而使成骨细胞增殖。

研究发现补肾中药杜仲诱导 BMSCs 成骨分化与 MAPK 信号通路密切相关。张立超等^[27]研究发现杜仲叶提取物可以激活 MAPK/ERK 磷酸化活性来促进大鼠成骨细胞增殖。陈林攀等^[28]用杜仲叶提取物槲皮素对 SD 大鼠第三代 BMSCs 进行干预, Western blot 结果显示槲皮素能够提高 ERK 的磷酸化水平, 在促进成骨细胞增殖的同时, 激活 Shp2, 活化 ERK 信号通路从而促进大鼠 BMSCs 增殖和成骨分化。

2.3 杜仲对 RhoA/ROCK 信号通路研究

在 BMSCs 成骨分化的进程中, 细胞骨架会发生改变, 而 Ras 同源基因/Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 (RhoA/ROCK) 信号通路是调控细胞骨架的关键信号通路之一。Rho 蛋白包括 Rho A、Rho B、Rho C、Rho D、Rho E 五种亚型, 属于小 G 蛋白家族, 其中 Rho(A-C) 具有高度同源性。当 Rho 与鸟嘌呤二核苷酸磷酸 (GDP) 结合时处于失活状态, 与鸟嘌呤三核苷酸磷酸结合时被激活, ROCK 是 Rho 的主要下游靶基质, 包括 ROCK1 和 ROCK2 两种亚型, 多项研究表明 RhoA/ROCK 信号通路在 BMSCs 成骨分化过程中发挥着重要作用。Zhang 等^[29]研究发现二甲氧甘氨酸通过激活 RhoA/ROCK 信号通路能够促进 BMSCs 成骨分化。Yang 等^[30]研究表明 RhoA/ROCK 信号通路可能通过介导细胞骨架变形来促进 BMSCs 的成骨分化。Saidova 等^[31]认为 RhoA/ROCK 信号通路无论是通过增加张力还是通过从动态微管中释放出的 FGF-H1 的激活都有利于成骨, 并抑制 BMSCs 向软骨细胞及脂肪细胞分化。

研究发现中药杜仲可通过 RhoA/ROCK 信号通路诱导 BMSCs 的成骨分化。林奇生等^[32]用杜仲醇提取物对 OP 大鼠模型进行灌胃干预, 发现杜仲中高剂量组大鼠 ROCK1、RhoA mRNA 表达量、BMSCs 成骨诱导后骨桥蛋白 (OPN)、Runt 相关转录因子 2

(Runx2)、骨钙素 (OCN) mRNA 表达显著升高,这表明杜仲醇提取物能够促进 BMSCs 增殖及成骨分化。

3 总结与展望

OP 作为全世界面临的重大公共卫生健康问题,现代分子生物学研究认为由成骨细胞介导的骨形成与破骨细胞介导的骨吸收形成的偶联平衡被打破致使骨吸收大于骨形成是其主要发病机制,故而促使成骨细胞增殖可有效防治 OP。而 BMSCs 作为一种多潜能干细胞,是成骨细胞的前体细胞,在一定诱导条件下可向成骨细胞定向分化。中国医药学是一个伟大的宝库,中医学称 OP 为“骨萎、骨枯、骨极”,在中医经典理论“肾主骨生髓”指导下,常用以补肾中药来治疗 OP。近年来,研究人员将此理论与骨组织工程及细胞培养等高新技术相结合,发现传统补肾中药杜仲能够有效防止 OP,其机制可能与诱导 BMSCs 增殖及向成骨细胞定向分化,重新建立骨吸收与骨形成的偶联平衡相关。而其诱导 BMSCs 成骨分化机制涉及 Wnt/ β -catenin、MAPK 及 RhoA/ROCK 等多种复杂的信号通路。目前研究发现杜仲能够上调 Wnt/ β -catenin 信号通路中的 Fzd2、Fzd3、 β -catenin 蛋白受体,下调 Wnt 蛋白抑制因子 WIF1 因子,能够激活 Shp2,活化 ERK 信号通路,并且能够影响 RhoA/ROCK 信号通路中 ROCK1、RhoA mRNA 表达量、BMSCs 成骨诱导后骨桥蛋白 (OPN)、Runt 相关转录因子 2 (Runx2)、骨钙素 (OCN) mRNA 表达,从而诱导 BMSCs 向成骨细胞定向分化,发挥防治 OP 的作用。

许多传统的中草药已经在临床实践中使用了数千年,它们被证明有效,适应症广泛,安全性高,但是其复杂的化学成分导致其物质基础及作用机制不明确,这成为制约中药走向世界的瓶颈问题。杜仲皮、叶、花、种子不同部位含有大约 205 种化学成分,其防治 OP 物质基础及作用机制有待进一步探索,这就需要结合现代科技手段,融合生物、化学、信息等多学科,发现其在治疗 OP 中的新靶点、新物质及新机制,让其走向世界,造福于人类。

【参 考 文 献】

[1] Fuggle NR, Curtis EM, Ward KA, et al. Fracture prediction, imaging and screening in osteoporosis [J]. *Nature Reviews. Endocrinology*, 2019, 15(9): 535-547.

[2] Oumer KS, Liu Y, Yu Q, et al. Awareness of osteoporosis among 368 residents in China: a cross-sectional study [J]. *BMC*

Musculoskeletal Disorders, 2020, 21(1): 197.

- [3] An J, Yang H, Zhang Q, et al. Natural products for treatment of osteoporosis: The effects and mechanisms on promoting osteoblast-mediated bone formation [J]. *Life Sciences*, 2016, 147: 46-58.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2015 年版 [M]. 一部. 中国医药科技出版社, 2015: 165-166.
- [5] 王度, 戴毅, 范彦博, 等. 中药杜仲补骨脂对去势鼠成骨细胞增殖以及 MMP3/OPN 通路蛋白表达的作用 [J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(8): 620-624.
- [6] 刘聪, 郭非非, 肖军平, 等. 杜仲不同部位化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(3): 497-512.
- [7] 张萌萌, 张秀珍, 邓伟民, 等. 骨代谢生化指标临床应用专家共识 (2020) [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(6): 1-31.
- [8] 方宁, 陈林攀, 邓鸣涛, 等. 杜仲叶对 SD 大鼠成骨细胞增殖及骨钙素表达水平的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2014, 25(11): 2574-2576.
- [9] 翁泽斌, 颜翠萍, 吴育, 等. 盐制对杜仲治疗去卵巢大鼠骨质疏松症影响的研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(12): 1457-1463.
- [10] 曹旭, 向文英, 陆苑, 等. 杜仲含药血清对成骨细胞的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(8): 3016-3019.
- [11] 胡倩影, 尹瑞林, 王一飞, 等. 杜仲中松脂素二葡萄糖苷和松脂素对成骨细胞中 OPG 和 RANKL 表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(10): 181-186.
- [12] Trohatou O. Mesenchymal stem/stromal cells in regenerative medicine: past, present and future [J]. *Cellular Reprogramming*, 2017, 19(4): 217-224.
- [13] Crapnell K, Blaesus R, Hastings A, et al. Growth, differentiation capacity, and function of mesenchymal stem cells expanded in serum-free medium developed via combinatorial screening [J]. *Experimental Cell Research*, 2013, 319(10): 1409-1418.
- [14] Bianco P, Cao X, Frenette PS, et al. The meaning, the sense and the significance: translating the science of mesenchymal stem cells into medicine [J]. *Nature Medicine*, 2013, 19(1): 35-42.
- [15] 周涛涛, 朱雪敏, 邓雯. Ghrelin 联合三氧化二砷对骨髓间充质干细胞增殖与成骨分化的影响 [J]. *中国细胞生物学报*, 2020, 42(2): 256-262.
- [16] 李文宝, 李刚. 补肾中药诱导骨髓间充质干细胞成骨分化研究进展 [J]. *实用中医药杂志*, 2013, 29(4): 324-326.
- [17] 鲁艳芹, 任秀智, 王延宙, 等. 成骨不全及其分子机制 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2015, 42(6): 511-518.
- [18] 任磊, 代光明, 林泉, 等. 骨细胞 Wnt/ β -Catenin 通过 Notch 信号促进 BMSCs 成骨分化 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(5): 600-605.
- [19] Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling and disease [J]. *Cell*, 2012, 149(6): 1192-1205.
- [20] 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.
- [21] 汤军, 蔡建平, 张贤. 杜仲提取物诱导大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化过程中 Fzd 受体系列相关基因表达的研究 [J]. *成都*

- 中医药大学学报, 2013, 36(1): 37-38, 69.
- [22] Song Y, Wu H, Gao Y, et al. Zinc silicate/nano-hydroxyapatite/collagen scaffolds promote angiogenesis and bone regeneration via the p38 MAPK pathway in activated monocytes [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12(14): 16058-16075.
- [23] Yang X, Yang Y, Zhou S, et al. Puerarin stimulates osteogenic differentiation and bone formation through the ERK1/2 and p38-MAPK signaling pathways [J]. Curr Mol Med, 2018, 17(7): 488-496.
- [24] 许灿宏, 陈跃平, 章晓云. 成骨信号通路在非创伤性股骨头坏死中的作用 [J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(14): 2235-2242.
- [25] Arthur JS, Ley SC. Mitogen-activated protein kinases in innate immunity [J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(9): 679-692.
- [26] Song L, Zhao J, Zhang X, et al. Icaritin induces osteoblast proliferation, differentiation and mineralization through estrogen receptor-mediated ERK and JNK signal activation [J]. Eur J Pharmacol, 2013, 714(1-3): 15-22.
- [27] 张立超, 邓鸣涛, 戴鹏, 等. 杜仲叶通过激活 ERK 及 AKT 磷酸化促进大鼠成骨细胞增殖的研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(3): 217-220.
- [28] 陈林攀, 邓鸣涛, 杜川, 等. 杜仲叶提取物槲皮素通过激活 ERK 磷酸化促进 BMSCs 增殖的研究 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(12): 2845-2847.
- [29] Zhang L, Jiang G, Zhao X. Dimethylxylglycine promotes bone marrow mesenchymal stem cell osteogenesis via Rho/ROCK signaling [J]. Cellular Physiology and Biochemistry, 2016, 39(4): 1391-1403.
- [30] Yang BJ, Xu HG, Xiao L, et al. Regulation of cell deformation induced by RhoA/ROCK signaling pathway in osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2019, 99(3): 212-217.
- [31] Saidova AA, Vorobjev IA. Lineage commitment, signaling pathways, and the cytoskeleton systems in mesenchymal stem cells [J]. Tissue Eng Part B Rev, 2020, 26(1): 13-25.
- [32] 林奇生, 邹学农, 曾瑞芬, 等. 杜仲醇提取物通过 RhoA/ROCK 信号通路调控大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化作用研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(2): 26-30.
- (收稿日期: 2020-04-25; 修回日期: 2020-05-24)

(上接第 1863 页)

- [16] Farshdousti Hag M, Noruzinia M, Mortazavi Y, et al. Different methylation patterns of RUNX2, OSX, Dlx5 and BSP in osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells [J]. Cell J, 2015, 17(1): 71-82.
- [17] 李斌, 曹金霞, 王保森, 等. 鹿茸多肽提取物抗去卵巢大鼠骨质疏松作用的研究 [J]. 吉林中医药, 2017, 37(3): 276-280.
- [18] 蒙海燕, 曲晓波, 李娜, 等. 鹿茸及鹿角胶对去卵巢大鼠骨质疏松症的影响 [J]. 中药材, 2009, 32(2): 179-182.
- [19] 王雪华, 赵海平, 孙伟丽, 等. 鹿茸复方对去卵巢骨质疏松大鼠骨代谢和骨钙磷含量的影响 [J]. 中国现代中药, 2019, 21(5): 583-589.
- [20] 王剑, 郑洪新, 张锦萍, 等. 鹿茸中药复方对去卵巢骨质疏松症大鼠肾组织 Msx2 mRNA 及蛋白表达的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(7): 800-802, 836.
- [21] 李凤才, 谢海泉, 邸琳, 等. 复方鹿茸健骨胶囊抗骨质疏松作用 [J]. 中草药, 2010, 41(5): 789-791.
- [22] 赵文海, 黄丹奇, 刘雪涛. 鹿茸生长素对维甲酸所致大鼠骨质疏松影响的实验研究 [J]. 中国骨伤, 2003, 8: 25-27.
- [23] 孙奇, 张国哲, 李可强, 等. 鹿茸提取物复方对骨质疏松症调节作用 [J]. 中国公共卫生, 2015, 31(2): 184-186.
- [24] 董莹莹. 复方鹿茸胶囊对地塞米松联合低钙饲料致大鼠骨质疏松的疗效研究 [D]. 吉林农业大学, 2019.
- [25] 赵长伟, 赵文海. 鹿茸多肽治疗骨质疏松症的临床观察 [J]. 吉林中医药, 2006, 26(2): 22.
- [26] 马海丽, 胡艳红, 李万森. 复方鹿茸健骨胶囊联合骨化三醇治疗老年骨质疏松症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(5): 1473-1477.
- [27] 罗宗键, 刘建国, 刘长剑, 等. 复方鹿茸健骨胶囊对原发性骨质疏松症患者骨密度及骨代谢生化指标的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2008, 6: 591-592.
- [28] 刘文众. 加味鹿茸四神汤治疗原发性骨质疏松症 (肝肾亏虚型) 的临床研究 [D]. 长春中医药大学, 2019.
- (收稿日期: 2020-02-16; 修回日期: 2020-05-19)