

· 综述 ·

中药单体调控骨髓间充质干细胞促进 腱骨愈合机制的研究进展

孟祥喆¹, 田观明², 韩雷³, 王拓³

(1. 浙江中医药大学附属江南医院, 浙江 杭州 311201; 2. 杭州萧山永信医院, 浙江 杭州 311223; 3. 浙江中医药大学附属江南医院 杭州市萧山中医院骨科, 浙江 杭州 311201)

【摘要】 腱骨界面愈合是一个复杂的动态过程, 涉及多种细胞和分子信号通路的相互作用。骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)具有分化为多种细胞的潜能, 包括成骨细胞、成软骨细胞和脂肪细胞等, 并具有再生受损组织的潜能, 是促进腱骨愈合的潜在种子细胞。如何精确调控 BMSCs 的增殖和分化来加速腱骨愈合的进程是目前研究的热点。中药单体可通过调控 Wnt/ β -catenin、BMP/Smad 等信号通路诱导 BMSCs 成骨、成软骨分化而促进腱骨愈合。通过相关信号通路对腱骨愈合的调控作用、中药单体及其调控 BMSCs 促进腱骨愈合的机制等方面的综述, 以为促进腱骨愈合提供新的思路。

【关键词】 腱骨愈合; 中药单体; 骨髓间充质干细胞; 中医药; 综述

中图分类号: R274.9

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.20240899

Mechanism of traditional Chinese medicine monomers on regulating bone marrow mesenchymal stem cells to promote tendon-bone healing

MENG Xiang-zhe¹, TIAN Guan-ming², HAN Lei³, WANG Tuo³ (1. Jiangnan Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 311201, Zhejiang, China; 2. Xiaoshan Yongxin Hospital, Hangzhou 311223, Zhejiang, China; 3. Department of Orthopaedics, Jiangnan Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University Hangzhou Xiaoshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 311201, Zhejiang, China)

ABSTRACT The healing of the tendon-bone interface is a complex dynamic process involving the interaction of multiple cellular and molecular signaling pathways. Bone mesenchymal stem cells (BMSCs) have the potential to differentiate into various types of cells, including osteoblasts, chondrocytes and adipocytes, etc., and have the potential to regenerate damaged tissues. They are potential seed cells for promoting tendon-bone healing. How to precisely regulate the proliferation and differentiation of BMSCs to accelerate the process of tendon-bone healing is a current research hotspot. Monomers of traditional Chinese medicine can promote tendon-bone healing by regulating signaling pathways such as Wnt/ β -catenin and BMP/Smad to induce osteogenic and chondrogenic differentiation of BMSCs. This article reviews from several aspects such as the regulatory role of related signaling pathways on tendon-bone healing, traditional Chinese medicine monomers and their mechanism of regulating BMSCs to promote tendon-bone healing in order to providing new ideas for promoting tendon-bone healing.

KEYWORDS Tendon-bone healing; Traditional Chinese medicine monomer; Bone mesenchymal stem cells; Traditional Chinese medicine; Review

腱骨界面损伤多见于肩袖、前交叉韧带和跟腱等关节活动处, 其愈合过程复杂, 通常可经历 4 个阶段, 即炎症反应期、增殖期、基质合成期、重塑期^[1]。近年来有研究表明, 在增殖期与基质合成期恢复纤维软骨层的完整性对腱骨界面的愈合至关重要^[2]。

腱骨愈合过程涉及多个方面, 包括改善局部血供、减少炎症反应, 以及促进成骨和成软骨细胞向腱骨界面的生长等。在此背景下, 外泌体、富血小板血浆以及干细胞等生物技术逐渐引起了广泛关注, 并在促进腱骨愈合的临床应用中取得了显著疗效。骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)作为组织工程中最具发展潜力的种子细胞, 可以在诱导下定向分化为成软骨细胞、成骨细胞及成脂细胞等, 并通过分泌生物活性因子促进细胞外基质的形成和局部修复, 从而促进腱骨愈合^[3]。然而, 如何精确调控 BMSCs 的增殖和分化, 仍是亟待解决的

基金项目: 浙江省自然科学基金(编号: LTGY24H270008; QN25H270007); 浙江医药卫生科技计划(编号: 2023KY231)

Fund program: Zhejiang Provincial Natural Science Foundation (No. LT-GY24H270008; QN25H270007)

通信作者: 韩雷 E-mail: hallen505@163.com

Corresponding author: HAN Lei E-mail: hallen505@163.com

难题。

中药单体具有多靶点、低毒副作用和良好的生物活性,在调控 BMSCs 的增殖、分化、迁移和免疫调节等方面有显著的作用。目前,针对中药单体调控 BMSCs 促进腱骨愈合的研究逐渐增多,但相关机制尚不明确。本研究旨在对近年来中药单体调控 BMSCs 促进腱骨愈合的研究进展进行综述,阐述中药单体的作用机制及其在腱骨愈合中的潜在应用价值,以期为临床应用提供理论依据。

1 文献检索策略

本文以“中药”“中药单体”“骨髓间充质干细胞”“腱骨愈合”等为检索词在中国知网数据库中检索;以“Traditional Chinese medicine”“Monomer”“Bone marrow mesenchymal stem cells”“BMSCs”“Tendon bone healing”等为检索词在 PubMed 数据库中检索。文献检索时间为 2014 年 1 月至 2024 年 9 月的相关文献,以主题词和自由词相结合的方式检索,限定检索文章语言种类为中文和英文。文献纳入标准:该文献与腱骨愈合、中药单体、骨髓间充质干细胞相关;同一领域内若内容相近文章则选择最新发表在权威杂志上的文献。排除标准:内容重复或较陈旧的文献;不符合研究目标的文献。按照检索策略共检索到 582 篇中文文献和 425 篇英文文献,阅读标题和摘要后初步筛选,排除 980 篇研究目的与此文无关的文献,并根据文章需要手动补录 3 篇,最终纳入 30 篇文献。

2 相关信号通路对腱骨愈合的调控作用

信号通路作为细胞间信息传递的关键机制,在腱骨愈合的各个阶段中发挥着核心调控作用。近年来的研究显示,Wnt/ β -catenin、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)及 PI3K/AKT 等经典信号通路,在调节细胞的增殖、分化以及细胞外基质的合成等方面具有显著作用,直接参与腱骨愈合过程,进而影响腱骨界面的结构重建与功能恢复。因此,系统梳理上述信号通路的激活机制及其在腱骨愈合过程中的调控作用,对于深入理解中药单体促进腱骨愈合的作用机制、推动相关研究向临床转化具有重要的理论价值。

2.1 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt/ β -catenin 信号通路是 Wnt 信号传导途径中的一种,通过 Wnt 蛋白与 Frizzled 受体和低密度脂蛋白受体 5/6 共受体结合,抑制糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)激酶的活性,导致 β -catenin 在细胞质中积累并转移至细胞核,激活特定基因的转录^[4]。Wnt/ β -catenin 信号通

路在腱骨愈合过程中具有多层次调控作用,包括促进成骨前细胞分化、增强成骨谱系细胞的增殖、调控成熟成骨细胞的骨基质蛋白表达,研究表明 Wnt/ β -catenin 信号通路可促进腱骨界面的骨组织修复,增强腱骨界面强度^[5]。另有研究^[6]发现,高强度红光 LED 照射后可激活干细胞中的 Wnt/ β -catenin 信号通路,进而增强细胞中碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性,促进骨钙素(osteocalcin, OCN)分泌及钙化结节形成,进一步促进 BMSCs 的成骨分化与矿化过程,有利于增强腱骨组织的强度。

2.2 BMP 信号通路

BMP 是骨基质中的酸性糖蛋白,可调控多种细胞的增殖、分化和凋亡。BMP 与其受体结合并招募信号激酶 Smad,随后启动磷酸化过程,最后使形成的复合物易位到细胞核从而调控下游成骨基因 Runx2 的表达,促进成骨分化^[7]。有研究发现,使用一种新型生物材料 CS-FS 可有效激活 BMP/Smad/Runx2 信号通路,进而刺激腱骨界面的多种细胞分化并表达出多样的生物活性,形成有利于腱骨愈合的微环境条件^[8]。另有研究^[9]发现,改良的 BMP-2 化学修饰 mRNA (chemically modified mRNA, cmRNA)通过增强稳定性和翻译效率,可显著提高 BMP-2 蛋白表达,促进成骨分化与矿化;进一步研究发现, BMP-2 cmRNA 构建的转录激活基质可促进软骨样组织生成并逐渐向矿化骨组织转化,该研究提示 BMP-2 可对 BMSCs 向骨细胞、软骨细胞转化起到诱导和促进作用,调控腱骨界面的软骨及骨组织修复,为腱骨愈合提供了潜在可能性。

2.3 TGF- β 信号通路

在腱骨愈合过程中, TGF- β 信号通路扮演着重要且复杂的调控角色。TGF- β 家族包括 TGF- β 1、TGF- β 2 及 TGF- β 3 等多个亚型,其通过经典的 Smad 信号通路以及非经典的 MAPK、PI3K/Akt 等通路共同参与细胞的迁移、增殖、分化及细胞外基质的合成调控^[10]。研究发现,上调 TGF- β 表达可激活 MAPK 通路中的 p-ERK1/2、p-p38 及 p-JNK 信号,增加腱骨界面的成纤维细胞、软骨细胞及胶原纤维含量,促进了腱骨界面的组织重建^[11]。

2.4 PI3K/AKT 信号通路

PI3K/AKT 信号通路通过调节细胞增殖、分化、凋亡以及细胞周期等过程,参与骨与软骨组织的再生促进腱骨界面的愈合。PI3K 通过其催化亚基 p110 将 PIP2 磷酸化为 PIP3, PIP3 激活下游 AKT,从而调控多种靶基因的表达^[12]。有研究发现^[13],神经生长因子可通过激活 PI3K/AKT 信号通路,降低 I 型胶原和 Runx2 表达,促进 BMSCs 成软骨分化,具有修复

腱骨界面软骨组织的潜在可能性。

3 中药单体及其调控 BMSCs 促进腱骨愈合的机制

中药单体能够改善机体微环境,促进腱骨界面的细胞增殖、分化,本研究将临床常用于筋骨病的中药单体进行细述,探讨其通过调控 BMSCs 促进腱骨愈合的机制。

3.1 淫羊藿苷

淫羊藿具有补肾阳、强筋骨之效。淫羊藿苷是一种从淫羊藿中提取的黄酮类化合物,展现出多方面的生物学活性,包括抑制细胞凋亡、促进 BMSCs 成骨分化和成软骨分化,及增强腱骨界面的机械性能。

3.1.1 促进 BMSCs 成骨分化和成软骨分化 淫羊藿苷对 BMSCs 的作用主要体现在其成骨和成软骨分化上。GAO 等^[14]研究发现,淫羊藿苷在第 4、7、14 天时显著上调 BMSCs 中成骨相关基因(如 β -catenin、Runx2)的表达,并恢复硬化蛋白对细胞增殖和碱性磷酸酶活性的抑制作用;提高了 BMSCs 中 ALP 的含量和活性,促进了细胞内钙化结节的形成;该研究表明淫羊藿苷通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路介导 BMSCs 的增殖和成骨分化,并能促进局部骨量增加,同时,也可逆转硬化蛋白的抗成骨活性,为淫羊藿苷促进腱骨愈合的应用研究提供了理论依据。此外,ZHANG 等^[15]发现,淫羊藿苷可以提高 BMSCs 的活力和 ALP 活性,以剂量依赖形式激活 BMP-2/Smad5 信号通路并上调该信号通路下游基因 Runx2 的表达,显著升高了 OCN 和骨特异性碱性磷酸酶(bone-specific alkaline phosphatase, BALP)表达水平。结果表明淫羊藿苷可诱导 BMSCs 成骨分化和调节骨代谢来加速腱骨愈合。訾慧等^[16]研究发现淫羊藿苷衍生物淫羊藿次苷 I 和淫羊藿次苷 II 可通过激活 BMP/Smad 信号通路,上调 Runx2 及其下游靶基因 Osterix 的表达,促进 BMSCs 成骨分化。两者在对 BMSCs 的干预结局中均提高了 BMP-2、ALP、OCN 和 I 型胶原蛋白的表达,但对 Osterix 的作用强度有所差异,提示其在骨形成过程中可能通过不同的途径发挥作用。但两者之间调节差异的机制仍需进一步研究。

淫羊藿苷的另一个重要作用是促进 BMSCs 的成软骨分化。汪健样等^[17]研究发现,淫羊藿苷的衍生物——淫羊藿素,能够使 BMSCs 中 Wnt 信号通路相关基因及 β -catenin mRNA 的表达量升高,以提高与成软骨分化相关的基因(如 Col2、Sox9)的表达,同时,也增加 II 型胶原蛋白表达量。因此,淫羊藿素可能激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进 BMSCs 成软骨分化,但是否存在其他信号通路的协同作用仍需进一步研究。因此,淫羊藿苷及其衍生物通过激活多条

信号通路(如 Wnt/ β -catenin、BMP/Smad 等)介导 BMSCs 的成骨分化和成软骨分化,不仅有助于骨质的形成,还能促进软骨组织的修复,推动腱骨愈合进程。

3.1.2 增强腱骨界面机械性能 淫羊藿苷在促进 BMSCs 增殖和分化的过程中,能够提升新生组织的矿化及纤维化程度,增强腱骨界面的机械性能。这对于腱骨愈合至关重要,因为腱骨界面不仅需要形成新骨组织,还要求新生组织具备足够的机械强度,以承受运动和负重带来的压力。研究表明,淫羊藿苷能增加细胞中的钙化结节、II 型胶原和糖胺聚糖的数量^[18]。钙化结节是骨细胞分化过程中的重要标志,其形成标志着 BMSCs 向成骨细胞转化的成功,而 II 型胶原和糖胺聚糖是软骨组织和基质的重要成分,在腱骨界面修复和功能恢复中起着关键作用。淫羊藿通过促进这些成分的合成,不仅影响腱骨界面的初步形成,也为腱骨界面提供了必要的结构支持和力学稳定性。

3.2 骨碎补黄酮及柚皮苷

骨碎补中的有效成分骨碎补黄酮和柚皮苷,不仅能够促进 BMSCs 的增殖和成骨分化,还能改善局部血供,进一步促进腱骨愈合。

3.2.1 促进 BMSCs 增殖和成骨分化 王军松等^[19]研究发现,骨碎补黄酮不仅能通过介导 Wnt/ β -catenin 信号通路上调 Runx2 的表达、促进 BMSCs 成骨分化,并且能抑制 PPARG 的表达,减弱 BMSCs 成脂分化能力;该研究还发现,骨碎补黄酮的浓度与对 BMSCs 的促增殖作用之间存在一定的对数关系,在低浓度时骨碎补黄酮对 BMSCs 的促增殖作用随着骨碎补黄酮浓度升高而增强,然而,当浓度到达一定程度后促增殖作用趋于平稳。

此外,柚皮苷作为骨碎补的另一重要单体,也表现出促进 BMSCs 增殖和成骨分化的作用。王雷等^[20]研究发现,柚皮苷能够改善局部血运条件,并通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,促进 BMSCs 的增殖和成骨分化;该研究还揭示了柚皮苷在一定剂量下对 BMSCs 的增殖作用呈剂量依赖性,但过高浓度会导致细胞凋亡,显示出其具有一定的毒性作用。该研究初步证明了柚皮苷可能通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路介导 BMSCs 的成骨分化,这一特性可参与到腱骨愈合过程当中,但仍需要进一步研究论证 BMSCs 表面是否存在柚皮苷相关受体及柚皮苷调控 Wnt/ β -catenin 信号通路的发挥作用的具体机制。

SUN 等^[21]研究发现,骨碎补黄酮能够显著升高血清中 BMP-2 的含量,增强 BMSCs 中 Smad 磷酸化水平,促进 BMSCs 的增殖,并显著提高 ALP 活性;体

外试验发现,在含有骨碎补黄酮的血清诱导下,BMSC 有效大量增殖,并且 ALP 活性在诱导第 10 天时达到峰值,第 21 天时产生钙化结节的数量最多。根据上述研究可知,骨碎补黄酮可通过激活 BMP-2/Smad 信号通路诱导 BMSCs 成骨分化。但高浓度的骨碎补黄酮反而会造成 BMSCs 的萎缩和凋亡,因此,确定合适的骨碎补黄酮浓度将对腱骨愈合提供最佳的指导基础。

综上,骨碎补黄酮、柚皮苷通过 Wnt/ β -catenin 和 BMP-2/Smad 信号通路在不同浓度下促进 BMSCs 的增殖和成骨分化,在腱骨愈合领域具有潜在研究价值,但需要进一步优化剂量和机制研究。

3.2.2 改善局部血供 骨碎补黄酮和柚皮苷可调控 BMSCs 分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),刺激血管内皮细胞的增殖和迁移,从而促进血管生成^[22]。VEGF 作为一种重要的促血管生成因子,在调节血管的发育和修复中发挥着核心作用,改善腱骨界面的血供,促进细胞的生长和分化,加速愈合过程。此外,足够的血供还能够有效清除炎症介质,减少瘢痕形成,进一步优化愈合环境,有利于腱骨界面组织的恢复。这一机制为临床治疗腱骨损伤提供了新的思路,表明骨碎补黄酮和柚皮苷不仅在促进骨组织修复方面具有潜力,还能通过改善血供,增强腱骨愈合过程中的多种生物学效应。

3.3 三七总皂苷

三七具有散瘀止血、消肿定痛之功效,三七总皂苷为三七中提取的一类活性单体成分,具有抗炎、抗氧化、促进血管生成等作用。在调控 BMSCs 促进腱骨愈合过程中,其作用主要体现在促进 BMSCs 的增殖和成骨分化。

三七总皂苷在促进腱骨愈合的过程中,发挥着促进 BMSCs 增殖和成骨分化的关键作用。LIU 等^[23]研究发现,三七总皂苷能显著上调 BMSCs 中 Runx2 和 ALP 的表达,提示三七总皂苷能够促进 BMSCs 的成骨分化;研究进一步揭示,三七总皂苷能抑制 PPM1A 对 Smad 去磷酸化作用,增强 TGF- β /Smad 通路信号传导,从而促进 BMSCs 向腱骨损伤界面迁移,并发挥成骨分化功能。这一发现为三七总皂苷在腱骨愈合中的应用提供了理论依据。唐弈遥等^[24]研究发现三七总皂苷能显著提高 BMSCs 中 TGF- β 的 mRNA 表达水平,并且钙化结节数量明显增加,表明其促进了 BMSCs 的成骨分化。然而,三七总皂苷对 BMSCs 增殖的影响并不显著,提示其主要通过促进 BMSCs 成骨分化而非增殖作用,来加速腱骨界面骨组织的修复。因此,三七总皂苷在促进腱骨愈合方面

的作用主要体现在调节 TGF- β 的表达和激活 Smad 信号通路,以促进 BMSCs 的成骨分化,改善腱骨界面的骨质修复,从而有助于腱骨愈合过程的顺利进行。上述研究为三七总皂苷作为治疗腱骨损伤的新型药物提供了理论依据,并为其临床应用提供了潜在的治疗方向。然而,三七总皂苷在促进 BMSCs 成骨分化以加速腱骨愈合过程中是否还作用于其他信号通路,以及其剂量和治疗时机等问题,仍需进一步研究。

3.4 补骨脂素

补骨脂是一味具有补肾助阳功效的中药,而补骨脂素是从中提取的活性单体成分。在腱骨愈合的过程中,补骨脂素通过激活多个信号通路,调控 BMSCs 的增殖和成骨分化,展现了显著的治疗潜力。

王成龙等^[25]研究发现,补骨脂素能够显著提高 BMSCs 中 Wnt1 和 Wnt4 的表达,尤其对 Wnt4 的提升作用更为明显,且伴随 β -catenin 表达量的提高。此外,补骨脂素能够逆转环磷酰胺对成骨基因 Runx2 和细胞增殖相关蛋白(CyclinD1)表达的抑制作用,提高 BMSCs 中骨保护素 mRNA 的表达量。表明补骨脂素可通过激活 Wnt4/ β -catenin 信号通路,促进 BMSCs 增殖和成骨分化,抑制破骨作用,促进腱骨愈合。韩宇等^[26]研究发现,补骨脂素可提高 BMSCs 中 Hedgehog 信号通路的启动蛋白 Shh 和核内转录促进因子 Gli1 的表达量,下调该通路的目的基因 Ptch1 mRNA 及其蛋白质表达,其中,Shh 是 Hedgehog 信号通路的关键启动因子,Gli1 则是该通路激活程度的标志物。该研究提示补骨脂素可通过介导 Hedgehog 信号通路调控 BMSCs 的增殖和成骨分化来影响腱骨愈合。

以上研究表明,补骨脂素通过激活 Wnt4/ β -catenin 和 Hedgehog 信号通路,调控 BMSCs 的增殖、成骨分化以促进腱骨愈合中的骨生成过程,同时抑制破骨作用,维持骨的稳态。补骨脂素的这些作用使其在腱骨愈合中展现了巨大的应用潜力,能够为腱骨修复提供良好的生物学基础,加速腱骨愈合的过程。

3.5 其他中药单体

除上述几种中药单体外,黄芩苷、梓醇等中药成分也在促进 BMSCs 增殖、成骨分化及血管生成方面展现了积极作用。黄芩苷是黄芩中提取的黄酮类活性物,具有抗炎、抗氧化作用。在调控 BMSCs 促进腱骨愈合过程中,其主要发挥促进 BMSCs 增殖和成骨分化、促进血管生成的作用。李晨睿等^[27]研究发现,黄芩苷能够显著提高大鼠 BMSCs 中 Wnt10a 和 LEF1 mRNA 表达,增加 β -catenin 的基因表达量,促进 BMSCs 的成骨分化。同时,黄芩苷通过激活 Wnt/

β -catenin 信号通路, 增加 BMSCs 中钙化结节的面积和数量, 推动钙化过程, 随着浓度的升高, 成骨分化的作用逐渐加强。然而, 当黄芩苷浓度达到 $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 成骨分化的作用开始趋于平稳。该研究提示黄芩苷可通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进 BMSCs 的成骨分化, 其效应可随黄芩苷浓度变化, 但黄芩苷在腱骨愈合过程中通过 Wnt/ β -catenin 信号通路发挥作用的机制和剂量仍需要进一步研究, 并需要更多的相关研究来证明黄芩苷对于腱骨愈合的效果。翟晓艳等^[28]研究发现, 黄芩苷能够显著促进 BMSCs 分泌血管生成因子, 如 VEGF、成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factors, FGF2)、细胞因子样蛋白 1 (cytokine-like protein 1, CYTL1), 其中 VEGF 的分泌量显著增加, 该作用进一步增强了 BMSCs 的血管新生能力。因此, 黄芩苷不仅在成骨分化中发挥重要作用, 还能够改善腱骨愈合区域的血供, 进一步加速愈合过程。

梓醇是由女贞子等中药中提取的单体成分, 具有促进 BMSCs 成骨分化的显著作用。赖满香等^[29]研究发现, 梓醇能够显著提高 BMSCs 分化过程中 ALP 水平和钙化结节数目, 并且可分别上调 Hedgehog 信号通路中启动因子 Shh 和核内转录因子 Gli1 的表达。结果表明梓醇可通过激活 Hedgehog 信号通路促进 BMSCs 成骨分化进程, 为腱骨愈合的治疗选择提供了新的实验理论基础。

川续断具有补肝肾、强筋骨、续折伤的功效, 川续断皂苷是川续断中提取的活性单体成分, 可能从调控 BMSCs 成骨分化的机制上发挥促进腱骨愈合的作用。黄媛等^[30]研究发现, 川续断皂苷 VI 处理大鼠 BMSCs 后, 成骨细胞数量明显增加, 并且 OCN 表达量和 ALP 活性均有升高, 而在加入 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal Kinase, JNK) 的抑制剂后 BMSCs 中 ALP 活性明显降低、成骨分化进程受阻。由此可以推测 JNK 信号通路的激活是川续断皂苷 VI 促进 BMSC 成骨分化的机制之一, 尽管该研究为川续断皂苷促进腱骨愈合的作用提供了初步证据, 但仍需更多实验数据验证其机制和临床应用前景。

4 总结和展望

中药单体促进腱骨愈合可通过多种机制协同作用, 主要体现在促进 BMSCs 的增殖与成骨分化, 改善局部血供以及抑制炎症反应等方面。尽管上述研究为中药单体在腱骨愈合中的应用提供了理论支持, 但仍存在不足之处。首先, 研究多集中在体外试验和动物模型, 临床验证较少; 因此, 需要更多的临床试验以验证这些中药成分的安全性和有效性。其次, 虽然部分中药单体通过特定信号通路调控 BM-

SCs 促进腱骨愈合, 但不同信号通路之间的相互作用、最佳治疗剂量以及治疗时机等仍需进一步探讨。未来可从以下几个方面进行拓展: 首先, 加强对中药单体在腱骨愈合中多通路联合调控机制的研究, 以进一步优化治疗方案; 其次, 开展更多临床研究, 验证中药单体在腱骨愈合中的临床疗效和安全性; 最后, 探索中药单体与现代生物技术的联合应用, 为腱骨愈合提供更加全面和有效的治疗方法。

利益冲突: 所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献: 孟祥喆负责文献收集与分析、论文撰写; 田观明负责论文审阅; 韩雷负责论文指导与审阅; 王拓负责论文修改。

参考文献

- [1] 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.
- [2] LIAO H, 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 Nanobiotechnology, 2021, 19(1): 270.
- [3] HOU M J, TIAN B X, BAI B S, et al. Dominant role of in situ native cartilage niche for determining the cartilage type regenerated by BMSCs[J]. Bioact Mater, 2022, 13: 149–160.
- [4] NUSSE R, CLEVERS H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities[J]. Cell, 2017, 169(6): 985–999.
- [5] KOMORI T. Bone development by hedgehog and Wnt signaling, Runx2, and Sp7[J]. J Bone Miner Metab, 2025, 43(1): 33–38.
- [6] RUAN Y R, KATO H, TAGUCHI Y, et al. Irradiation by high-intensity red light-emitting diode enhances human bone marrow mesenchymal stem cells osteogenic differentiation and mineralization through Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Lasers Med Sci, 2021, 36(1): 55–65.
- [7] CHEN J, SHI Z D, JI X, et al. Enhanced osteogenesis of human mesenchymal stem cells by periodic heat shock in self-assembling peptide hydrogel[J]. Tissue Eng Part A, 2013, 19(5/6): 716–728.
- [8] HAN F, LI T, LI M M, et al. Nano-calcium silicate mineralized fish scale scaffolds for enhancing tendon-bone healing[J]. Bioact Mater, 2023, 20: 29–40.
- [9] ZHANG W, DE LA VEGA R E, COENEN M J, et al. An improved, chemically modified RNA encoding BMP-2 enhances osteogenesis in vitro and in vivo[J]. Tissue Eng Part A, 2019, 25(1/2): 131–144.
- [10] HATA A, CHEN Y G. TGF- β signaling from receptors to smads[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016, 8(9): a022061.
- [11] WANG R, XU B, XU H G. Up-regulation of TGF- β promotes tendon-to-bone healing after anterior cruciate ligament reconstruction using bone marrow-derived mesenchymal stem cells through the TGF- β /MAPK signaling pathway in a New Zealand white rabbit model[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(1): 213–226.
- [12] ERSAHIN T, TUNCBAG N, CETIN-ATALAY R. The PI3K/AKT/mTOR interactive pathway[J]. Mol BioSyst, 2015, 11(7): 1946–1954.
- [13] LU Z H, LEI D Q, JIANG T M, et al. Nerve growth factor from Chinese cobra venom stimulates chondrogenic differentiation of mes-

- enchymal stem cells[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(5):e2801.
- [14] GAO J L, XIANG S Y, WEI X, et al. Icarin promotes the osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells through regulating sclerostin and activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021:6666836.
- [15] ZHANG X Y, CHEN Y P, ZHANG C, et al. Effects of icariin on the fracture healing in young and old rats and its mechanism[J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1):1245-1255.
- [16] 晔慧, 范颖, 蒋宁, 等. 淫羊藿次苷 I 及淫羊藿次苷 II 通过 BMP/Runx2/Osx 信号通路促进大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的实验研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(5):690-695.
- ZI H, FAN Y, JIANG N, et al. The study of Icariside I and Icariside II on promoting osteogenic differentiation by BMSCs through BMP/Runx2/Osx signaling pathway[J]. *Chin J Osteoporos*, 2019, 25(5):690-695. Chinese.
- [17] 汪建祥, 殷娉娉, 武翠翠, 等. 淫羊藿素通过 Wnt/ β -catenin 信号通路促进 BMSCs 成软骨分化[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(4):694-649.
- WANG J Y, YIN C C, WU C C, et al. Icaritin promotes chondrogenic differentiation of BMSCs by Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *China J Chin Materia Medica*, 2016, 41(4):694-699. Chinese.
- [18] 吴曦, 彭锐. 不同浓度淫羊藿苷对人骨髓间充质干细胞成骨分化的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(5):669-674.
- WU X, PENG R. Icarin with different concentrations promotes osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2018, 22(5):669-674. Chinese.
- [19] 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.
- WANG J S, LI J, LIU G Q. Mechanism of total flavonoids of rhizoma drynariae in multiplication response and differentiation of BMSCs in rats[J]. *Acad J Chin PLA Med Sch*, 2021, 42(2):202-206. Chinese.
- [20] 王雷, 李文, 余德涛. 柚皮苷通过 Wnt/ β -catenin 信号通路促进大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化[J/OL]. *解剖科学进展*, 2024, 1-6.
- WANG L, LI W, YU D T. Naringin promotes osteogenic differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells through Wnt/ β -catenin signaling pathway[J/OL]. *Progress of Anato Sci*, 2024, 1-6. Chinese.
- [21] SUN W P, LI M Y, ZHANG Y, et al. Total flavonoids of rhizoma drynariae ameliorates bone formation and mineralization in BMP-Smad signaling pathway induced large tibial defect rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 138:111480.
- [22] SHEN Z, DONG W, CHEN Z H, et al. Total flavonoids of Rhizoma Drynariae enhances CD31hiEmenhi vessel formation and subsequent bone regeneration in rat models of distraction osteogenesis by activating PDGF-BB/VEGF/RUNX2/OSX signaling axis[J]. *Int J Mol Med*, 2022, 50(3):112.
- [23] LIU D, ZHAO Z C, JIANG W D, et al. Panax notoginseng saponin promotes bone regeneration in distraction osteogenesis via the TGF- β 1 signaling pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:2895659.
- [24] 唐弈遥, 周诺, 郭宇航, 等. 三七总皂苷对兔 BMSCs 的成骨分化及 TGF- β 1 表达的影响[J]. *口腔颌面外科杂志*, 2014, 24(4):261-265.
- TANG Y Y, ZHOU N, GUO Y H, et al. Panax notoginseng saponins mediate rabbit bone marrow mesenchymal stem cells osteodifferentiation[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2014, 24(4):261-265. Chinese.
- [25] 王成龙, 杨志烈, 常君丽, 等. 补骨脂素对环磷酸腺苷抑制小鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的恢复作用[J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(1):16-23.
- WANG C L, YANG Z L, CHANG J L, et al. Restoration of osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells in mice inhibited by cyclophosphamide with psoralen[J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2025, 29(1):16-23. Chinese.
- [26] 韩宇, 郭晏华, 于艳. 补骨脂素介导 Hedgehog 信号通路促进骨髓 MSC 成骨分化作用研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(6):1133-1137.
- HAN Y, GUO Y H, YU Y. Effects of psoralen on regulating differentiation of bone marrow MSC by mediating hedgehog signaling pathway[J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2019, 46(6):1133-1137. Chinese.
- [27] 李晨睿, 孟志远, 牛银波, 等. 黄芩苷通过 Wnt/ β -catenin 信号通路对大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的促进作用[J]. *中国药理学通报*, 2015, 31(7):919-924.
- LI C R, MENG Z Y, NIU Y B, et al. Baicalin induces osteogenic differentiation of rat bone marrow derived mesenchymal stem cells via Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2015, 31(7):919-924. Chinese.
- [28] 翟晓艳, 裴亮, 杨李旺, 等. 黄芩苷对老年人骨髓间充质干细胞血管新生能力的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(14):1579-1582, 1602.
- ZHAI X Y, PEI L, YANG L W, et al. Effect of baicalin on angiogenesis of the aged human bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2022, 38(14):1579-1582, 1602. Chinese.
- [29] 赖满香, 廖利平, 林基伟, 等. 梓醇调控 Hedgehog 信号通路促进 BMSCs 向成骨分化的实验研究[J]. *免疫学杂志*, 2019, 35(11):921-926, 933.
- LAI M X, LIAO L P, LIN J W, et al. Catalpol accelerates the osteogenic differentiation of BMSCs by hedgehog signaling pathway[J]. *Immunol J*, 2019, 35(11):921-926, 933. Chinese.
- [30] 黄媛, 徐艳, 易学良, 等. 川续断皂苷 VI 通过 JNK 信号通路促进骨髓间充质干细胞成骨分化[J]. *广州中医药大学学报*, 2018, 35(5):887-893.
- HUANG Y, XU Y, YI X L, et al. Asperosaponin VI promoting differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into osteoblasts through JNK signaling pathway[J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2018, 35(5):887-893. Chinese.

(收稿日期: 2025-04-27 本文编辑: 李宜)