

• 实验研究 •

柚皮苷结合骨髓间充质干细胞对软骨下骨重塑的影响

魏峰¹ 岳树锦² 陈婧³ 李鹏洋¹ 赵久丽¹ 周连新¹ 韩志华¹ 权英¹ 叶超^{1△}

[摘要] 目的:基于 Micro-CT 扫描技术,观察柚皮苷结合骨髓间充质干细胞(BMSCs)对兔膝关节软骨下骨重塑的影响。方法:将兔骨髓间充质干细胞进行体外增殖,兔膝关节进行关节损伤造模,将骨髓间充质干细胞植入关节损伤处,并以柚皮苷汤或去离子水灌胃,分为假手术组、模型组、骨髓间充质干细胞组、柚皮苷结合骨髓间充质干细胞组,于第 12 周后对修复组织进行 Micro-CT 扫描检测(以软骨损伤修复区域缺损处为中心,数据三维重建后,通过分析软件 CT Analyser 量化数据),苏木精-伊红(HE)染色,X 型胶原免疫组化染色。结果:从骨体积分数、骨小梁厚度及骨小梁数量看,柚皮苷结合骨髓间充质干细胞组高于模型组,且差异有统计学意义($P<0.05$)。从骨表面积骨体积比及骨小梁分离度看,柚皮苷结合骨髓间充质干细胞组低于模型组和骨髓间充质干细胞组,且差异有统计学意义($P<0.05$)。膝关节软骨下骨 Micro-CT 检测三维影像学比较,模型组的骨小梁明显减少,骨髓间充质干细胞组的骨小梁分布欠规律,柚皮苷结合骨髓间充质干细胞组的骨小梁数量增多,分布较密集,排列较规整。从 HE 染色看,柚皮苷结合骨髓间充质干细胞组可见软骨下骨修复处的骨小梁数量及密度增加,排列清晰。从 X 型胶原免疫组化看,柚皮苷结合骨髓间充质干细胞组可见关节软骨损伤修复处的 X 型胶原表达明显减少。结论:骨髓间充质干细胞具有促进兔膝关节损伤软骨下骨重塑的作用,加用柚皮苷能提高软骨下骨重塑的质量和数量,减少关节软骨 X 型胶原的表达,该效果的产生可能与柚皮苷激活 TGF- β /Smad 信号通路,促进骨髓间充质干细胞在软骨下骨处成骨方向的分化有关。

[关键词] 膝骨关节炎;软骨下骨;柚皮苷;微计算机断层扫描技术;骨髓间充质干细胞

[中图分类号] R-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2025)03-0007-05

DOI:10.20085/j.cnki.issn1005-0205.250302

Effects of Naringin Combined with Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells on Subchondral Bone Remodeling

WEI Feng¹ YUE Shujin² CHEN Jing³ LI Pengyang¹ ZHAO Jiuli¹
ZHOU Lianxin¹ HAN Zhihua¹ QUAN Ying¹ YE Chao^{1△}

¹Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;

²School of Nursing, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102401, China;

³Beijing University of Chinese Medicine Third Affiliated Hospital, Beijing 100029, China.

Abstract Objective: Based on micro-CT scanning technology, the effect of naringin combined with bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) on subchondral bone remodeling was observed. **Methods:** Between rabbit bone marrow mesenchymal stem cells in vitro proliferation, the rabbit knee joint defect building, planted bone marrow mesenchymal stem cells joint

defect, and with naringin soup or deionized water to fill the stomach, to set up sham operation group, model group, bone marrow mesenchymal stem cells group, naringin between bone marrow mesenchymal stem cells group, in the 12 weeks to repair tissue for Micro-CT scans, and look for areas of interest under the ROI through setting up the quantitative data. **Results:** In terms of BV/TV, Tb. Th and Tb. N, naringin between bone marrow mesenchymal stem cells group was higher than model group, and the difference was statistically

基金项目:中央高校基本科研业务费专项基金项目

(2018-JYBZZ-JS091, 2015-JYB-JSMS058)

国家自然科学基金青年科学基金项目(82104710)

¹北京中医药大学东直门医院(北京, 100700)

²北京中医药大学护理学院

³北京中医药大学第三附属医院

[△]通信作者 E-mail: yechao@bucm.edu.cn

significant ($P < 0.05$). In terms of BS/BV, Tb, Sp, naringin between bone marrow mesenchymal stem cells group was lower than model group and bone marrow mesenchymal stem cells group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). According to three-dimensional imaging comparison of knee subchondral bone Micro-CT, bone trabeculae in the model group were significantly reduced, while bone trabeculae in the bone marrow mesenchymal stem cells group were not regularly distributed, while bone trabeculae in the naringin between bone marrow mesenchymal stem cells group were increased, more densely distributed, and more orderly arranged. HE staining showed that naringin between bone marrow mesenchymal stem cells group increased the number and density of bone trabeculae in subchondral bone repair, and the arrangement was clear. According to the immunohistochemistry of type X collagen, naringin between bone marrow mesenchymal stem cells group showed a significant decrease in the expression of type X collagen at the repair site of articular cartilage injury. **Conclusion:** BMSCs can promote subchondral bone remodeling in rabbit knee defect. The addition of naringin can improve the quality and quantity of subchondral bone remodeling, reduce the expression of type X collagen of articular cartilage. This effect may be related to naringin activation TGF- β /Smad signaling pathway. Stimulation is associated with promoting osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells at subchondral bone defects.

Keywords: knee osteoarthritis; subchondral bone; naringin; Micro-CT scanning technique; bone marrow mesenchymal stem cells

软骨损伤是膝骨关节炎的主要病理特点, 软骨下骨重塑与软骨损伤的发生关系密切。软骨下骨在受力时可以缓冲约 30% 的关节负荷^[1]。前期研究发现, 柚皮苷(骨碎补的活性成分之一)结合骨髓间充质干细胞(BMSCs)可提高兔膝关节软骨损伤的修复质量^[2], 但该作用的发挥是否与改善软骨下骨重塑有关值得深入研究。本研究构建关节软骨合并软骨下骨损伤动物模型, 应用柚皮苷结合骨髓间充质干细胞干预, 为补肾强骨中药治疗膝骨关节炎提供实验依据, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 实验动物

本实验应用的实验动物为大耳白兔, 合格证号为 SCXL(京)2011-0010, 2~3 个月龄, 体重约 2.5 kg, 清洁级, 由北京市昌扬西山养殖场提供。饲养环境: 室温为 15~25℃, 湿度为 45%~60%, 明暗各 12 h, 遵守实验动物伦理规范。

1.2 实验药物及试剂

柚皮苷汤配置方法: 柚皮苷药物灌胃浓度(以动物体重计算)为 0.008 4 g/(kg·d), 购于上海金穗生物科技有限公司。浓度 0.008 4 g/(kg·d) 根据《中药药理研究方法学》人兔剂量换算方法进行换算, 以中药骨碎补(柚皮苷为骨碎补的主要活性成分)为计算依据, 白兔剂量为 60 kg 成人的等效剂量。各组兔均连续灌胃 12 周。

主要试剂: 柚皮苷(货号为 10236-47-2, 上海金穗生物科技有限公司), 苏木精-伊红(HE)染色试剂盒(货号为 G1120, 北京索莱宝科技有限公司), Collagen X Rabbit pAb(货号为 bs-0554R, 北京博奥森生物技术有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 动物造模方法 动物造模按本课题组前期研究基础进行手术^[3], 麻醉后用环钻在股骨髁滑车关节面钻孔, 深达软骨下骨。

1.3.2 动物分组及干预方法 将 12 只大耳白兔适应性喂养 1 周, 随机分为 4 组。1) 假手术组: 将关节囊切开后缝合, 不对膝关节进行处理。2) 模型组: 造模后, 去离子水灌胃。3) 骨髓间充质干细胞组: 造模后, 在关节损伤处植入骨髓间充质干细胞, 去离子水灌胃。4) 柚皮苷结合骨髓间充质干细胞组: 造模后, 在关节损伤处植入骨髓间充质干细胞, 柚皮苷汤灌胃。

1.3.3 Micro-CT 检查参数 各组于灌胃后第 12 周麻醉后处死, 解剖膝关节, 进行取材和制备标本。从大耳白兔取股骨远端标本, 去除股骨上的软组织, 予 4% 多聚甲醛固定液固定, 并用 Micro-CT 扫描仪(西门子, Inveon)进行影像学检查。根据标本的长轴进行扫描, 分析股骨远端的结构, 扫描分辨率为 10 μ m, 管电压为 50 kV, 管电流为 400 μ A。

选取股骨缺损造模处作为感兴趣区(ROI)进行分析, 通过 ROI 的建立量化下列数据, 物理参数为: 骨体积分数(BV/TV)、骨表面积骨体积比(BS/BV)、骨小梁厚度(Tb. Th)、骨小梁数量(Tb. N)、骨小梁分离度(Tb. Sp)。

1.3.4 关节软骨合并软骨下骨损伤标本的染色 应用 EDTA 缓冲溶液进行膝关节标本脱钙, 共计 4 周。脱钙满意后, 室温下应用 4% 甲缩醛固定, 石蜡包埋。1) 关节软骨下骨损伤修复区域被切成 4 μ m 切片, 进行 HE 染色。2) 关节软骨损伤修复区域被切成 4 μ m 切片, 进行 X 型胶原免疫组化染色。

1.4 统计学方法

相关数据应用 SPSS19.0 统计软件进行数据统计

处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,组间比较采用随机区组设计的单因素方差分析,两两比较采用 LSD 法检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。检验水准 $\alpha = 0.05$, 参数估计的置信区间为 95%。

2 结果

2.1 膝关节软骨下骨 Micro-CT 检测骨体积分数和骨表面积骨体积比的比较

从 BV/TV 数值看,骨髓间充质干细胞组高于模型组,柚皮苷结合骨髓间充质干细胞组高于模型组和骨髓间充质干细胞组,且差异有统计学意义 ($P < 0.05$);从 BS/BV 数值看,柚皮苷结合骨髓间充质干细胞组低于模型组及骨髓间充质干细胞组,且差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 膝关节软骨下骨 Micro-CT 检测 BV/TV 和 BS/BV 的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	(BV/TV)/%	(BS/BV)/mm ⁻¹
假手术组	0.365 2±0.006 3	14.633 4±0.840 1
模型组	0.168 9±0.003 1	16.699 5±0.156 5
骨髓间充质 干细胞组	0.188 1±0.009 6 ¹⁾	15.561 2±0.847 4
柚皮苷结合骨髓 间充质干细胞组	0.238 6±0.009 0 ¹⁾²⁾	14.141 2±0.154 7 ¹⁾²⁾
F	417.721	10.343
P	<0.001	0.004

注:1)与模型组比较, $P < 0.05$;2)与骨髓间充质干细胞组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 膝关节软骨下骨 Micro-CT 检测骨小梁厚度和骨小梁数量的比较

从 Tb. Th 数值看,柚皮苷结合骨髓间充质干细胞组高于模型组,且差异有统计学意义 ($P < 0.05$);从 Tb. N 数值看,柚皮苷结合骨髓间充质干细胞组高于模型组及骨髓间充质干细胞组,且差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 膝关节软骨下骨 Micro-CT 检测骨小梁厚度和骨小梁数量的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Tb. Th/mm	Tb. N/mm ⁻¹
假手术组	0.134 6±0.005 1	2.768 5±0.110 9
模型组	0.124 9±0.009 4	1.407 9±0.118 7
骨髓间充质 干细胞组	0.135 2±0.004 6	1.443 1±0.031 7
柚皮苷结合骨髓 间充质干细胞组	0.138 9±0.007 6 ¹⁾	1.629 8±0.020 4 ¹⁾²⁾
F	2.199	358.698
P	0.166	<0.001

注:1)与模型组比较, $P < 0.05$;2)与骨髓间充质干细胞组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 膝关节软骨下骨 Micro-CT 检测骨小梁分离度的比较

从 Tb. Sp 数值看,柚皮苷结合骨髓间充质干细胞

组低于模型组及骨髓间充质干细胞组,且差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

表 3 膝关节软骨下骨 Micro-CT 检测骨小梁分离度的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Tb. Sp/mm
假手术组	0.232 6±0.006 7
模型组	0.587 6±0.009 6
骨髓间充质干细胞组	0.528 9±0.043 9 ¹⁾
柚皮苷结合骨髓间充质干细胞组	0.479 8±0.005 6 ¹⁾²⁾
F	139.296
P	<0.001

注:1)与模型组比较, $P < 0.05$;2)与骨髓间充质干细胞组比较, $P < 0.05$ 。

2.4 膝关节软骨下骨 Micro-CT 检测三维影像学比较

Micro-CT 显示,模型组的骨小梁明显减少,结构严重紊乱,连接中断;骨髓间充质干细胞组的骨小梁分布欠规律,数量不足,分布稀疏紊乱,间距增加;柚皮苷结合骨髓间充质干细胞组的骨小梁数量增多,分布较密集,排列较规整,但较之假手术组仍有疏松表现,见图 1。

2.5 柚皮苷结合骨髓间充质干细胞对关节软骨下骨损伤 HE 染色的影响

模型组可见骨小梁结构稀疏,排列混乱,缺乏有效的连接表现;骨髓间充质干细胞组可见逐步恢复的骨小梁组织形态,但间距不等,结构欠清晰;柚皮苷结合骨髓间充质干细胞组可见骨小梁数量及密度增加,排列清晰,间距平均,结构比较稳定(见图 2)。

2.6 柚皮苷结合骨髓间充质干细胞对关节软骨损伤 X 型胶原免疫组化染色的影响

模型组和骨髓间充质干细胞组均可见软骨损伤修复组织表达的 X 型胶原,模型组更为明显。柚皮苷结合骨髓间充质干细胞组可见软骨损伤修复组织表达的 X 型胶原表达明显减少(见图 3)。

3 讨论

骨关节炎是一种慢性退行性疾病^[4],其主要特点包括软骨破坏损失、软骨下骨病变、骨赘形成等,是常见的多因素关节疾病。作为骨关节炎的常见类型之一,膝骨关节炎在我国平均患病率约为 15%,70 岁以上可达 80%^[5],是困扰中老年人群的常见骨伤科疾病之一^[6],其在治疗方面的基础和临床研究均得到了越来越多的关注。

膝骨关节炎是以软骨细胞、细胞外基质及软骨下骨三者失衡引起的退行性骨关节疾病^[7]。软骨下骨位于关节软骨下方,由软骨下骨板和软骨下骨小梁组成,和关节软骨作为紧密组合功能单位,维持关节内环境的平衡^[8]。软骨下骨结构、力学特性的变化均可使其

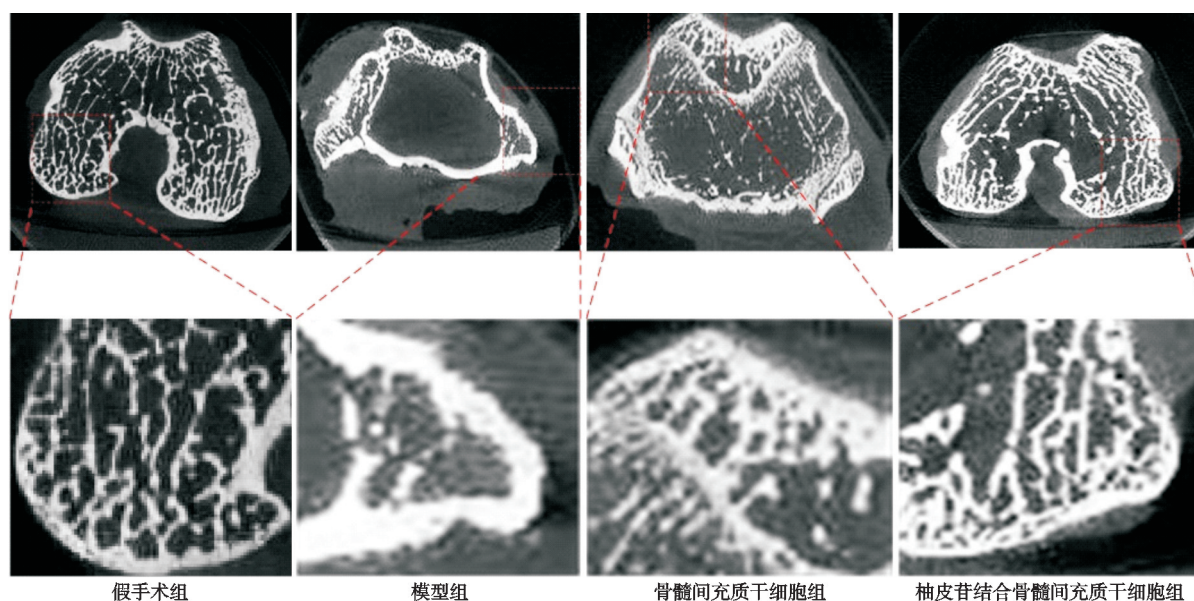
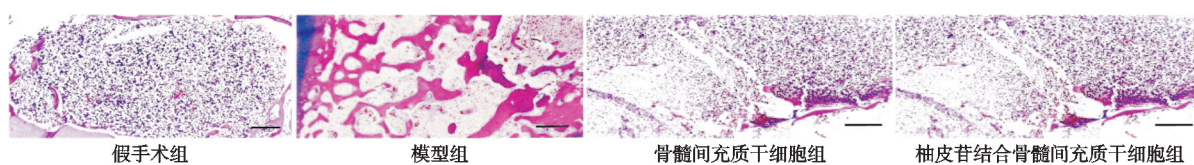
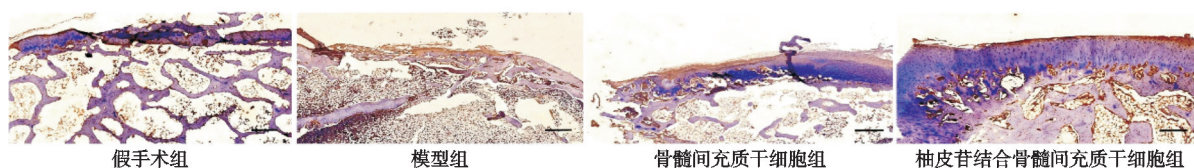


图 1 膝关节软骨下骨 Micro-CT 检测三维影像学比较

图 2 膝关节软骨下骨损伤 HE 染色比较(比例尺为 1 000 μm)图 3 膝关节软骨损伤 X 型胶原染色比较(比例尺为 1 000 μm)

支撑的软骨结构和功能发生变化。软骨下骨代谢、骨重塑与膝骨关节炎疾病存在密切关系^[9]。减少软骨下骨的骨量丢失可以减轻关节软骨的退变,被看作具有潜力治疗膝骨关节炎的作用靶点^[10]。

膝骨关节炎属于中医“膝痹”“痹证”的范畴,肝肾不足是主要中医病机。《张氏医通》有“膝痛无有不因肝肾虚者”的记载。肾精实满则骨坚髓壮,肝实充盈则筋韧带肉满。“补益肝肾法”是应用中医药疗法治疗膝骨关节炎的关键治法之一,广泛应用于临床,其中骨碎补是常用中药之一。研究发现骨碎补可刺激软骨细胞代偿性增生,改善关节软骨的退行性变^[11]。周荣魁等^[12]应用口服骨碎补总黄酮治疗膝骨关节炎,在临床症状改善中具有满意疗效。张金虎等^[13]发现在加用骨碎补总黄酮后,膝骨关节炎患者在症状、骨代谢和炎症因子方面,均取得了更优的治疗效果。柚皮苷是骨碎补中黄酮类的主要成分之一^[14]。

骨髓间充质干细胞来源于中胚层,在软骨缺损修复中起到重要作用,具有分化为骨细胞、软骨细胞等多方面作用,在再生修复中具有重要的作用^[15]。本课题组前期研究发现,应用骨髓间充质干细胞能修复兔膝

关节软骨缺损,加用柚皮苷口服后能促进软骨的修复和提高软骨的修复质量^[16]。复合应用基质载体时发现,加用柚皮苷能提高软骨损伤修复质量,该效果的产生可能与柚皮苷促进损伤处 Sox-9 的分泌有关^[8]。Micro-CT 是一种 3D 成像技术,对于检测样本无破坏性,分辨率可高达微米级别,其主要关注于软骨下骨缺损区再生组织的内部显微结构。通过 Micro-CT 扫描技术可以评估软骨下骨的重塑情况,通过影像学评估和量化,着重观察骨体积分数、骨表面积骨体积比等关键指标。软骨下骨具有支撑关节软骨、减轻关节负荷的重要作用,关节软骨退变的病因之一是软骨下骨的退变^[17]。软骨退化的进程与软骨下骨的骨重塑和硬化密切相关,软骨下骨的病变可能是骨关节炎发病的始发因素,在多项研究中均有发现^[18]。柚皮苷结合骨髓间充质干细胞对于关节软骨缺损的修复作用是否与其对于软骨下骨的重塑作用有关,本研究进行了初步探索。

骨体积分数是骨组织体积与总组织体积的比值,骨表面积骨体积比能体现单位体积骨组织的面积大小,骨髓间充质干细胞组上述两个指标虽较之模型组

有所好转,但与假手术组指标的差距较大,说明骨髓间充质干细胞在软骨下骨组织的再生过程中能发挥一定的作用,加用柚皮苷药物后能促进软骨下骨重塑过程中骨量增加,同时软骨下骨的骨组织面积也明显好转。骨小梁分离度一般用于评价骨小梁空间形态结构,在骨分解代谢大于骨合成代谢情况下数值出现增加。本研究发现单纯植入骨髓间充质干细胞时未得到明显改善,但加用柚皮苷后骨小梁分离度较模型组明显下降,说明软骨下骨的骨小梁空间结构发生好转。上述影像学特点在 HE 染色中得到了相应的证实。

X 型胶原为膝关节软骨细胞肥大的标志物之一,软骨变性与 X 型胶原的过表达有关^[19]。本研究发现应用柚皮苷结合骨髓间充质干细胞治疗后,关节软骨损伤修复区域的 X 型胶原表达减少,说明柚皮苷发挥关节软骨损伤修复作用与降低 X 型胶原表达的关系密切。

结合本课题组前期研究结果(柚皮苷结合骨髓间充质干细胞的治疗,可使得关节软骨损伤修复处 TGF- β 2、TGF- β 3 蛋白表达增高),推测柚皮苷发挥治疗作用的潜在机制可能是激活和持续调控 TGF- β /Smad 信号通路。TGF- β /Smad 信号通路在调节软骨细胞和骨细胞的活性方面作用重要,同时具有维持关节软骨和软骨下骨体内平衡的功能。Findlay 研究发现软骨与软骨下骨之间存在信息的交通和串扰,其间存在的孔隙可能是信息交换的路径。在关节炎疾病过程中,处于软骨下骨板上的空隙增加,同时活化的 TGF- β 可以促进间充质干细胞向骨重塑位点转移,耦合骨吸收和骨形成^[20]。从骨小梁厚度和骨小梁数的比较看,单纯植入间充质干细胞时,其对于骨小梁厚度并没有明显的促进修复作用,但复合应用柚皮苷时,上述两指标均有明显好转,说明植入软骨下骨处的骨髓间充质干细胞可能在柚皮苷的作用下,出现了定向的成骨分化对软骨下骨的损伤进行修复,进而可以提高膝关节的治疗效果。

本研究提示植入关节缺损处的骨髓间充质干细胞对于软骨下骨具有修复作用,配合药物柚皮苷口服后,促进软骨下骨重塑,能取得更好的修复效果。结合前期研究基础,该作用的产生可能与柚皮苷激活 TGF- β /Smad 信号通路,刺激骨髓间充质干细胞在软骨下骨缺损处成骨方面的分化有关,从组织学角度说明柚皮苷产生的治疗作用具有物质基础。

研究表明柚皮苷结合骨髓间充质干细胞对软骨下骨有修复作用,下一步可以考虑深入研究以下方面:1)柚皮苷诱导骨髓间充质干细胞成骨分化和成软骨分化的不同作用特点;2)柚皮苷激活 TGF- β /Smad 信号通路在骨髓间充质干细胞上的具体作用靶点;3)柚皮

苷诱导骨髓间充质干细胞对细胞分泌炎症因子浓度的影响。

参考文献

- [1] 王前源,刘水涛,卫小春,等. 软骨下骨在骨性关节炎进程中的作用[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2017,9(2):53-57.
- [2] 李春根,曲弋,叶超,等. 组织工程软骨与柚皮苷联合修复兔膝关节软骨缺损的组织学证实[J]. 中国组织工程研究,2014,18(20):3165-3171.
- [3] YE C, CHEN J, QU Y, et al. Naringin and bone marrow mesenchymal stem cells repair articular cartilage defects in rabbit knees through the transforming growth factor- β superfamily signaling pathway[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2020, 20(5):59-72.
- [4] YAO Q, WU X, TAO C, et al. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1):56.
- [5] 廖德发. 我国骨性关节炎流行病学调查现状[J]. 微创医学, 2017, 12(4):521-524.
- [6] 刘军,曾令烽,杨伟毅,等. 基于中医大健康理念探讨膝关节炎循证分期及阶梯治疗[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(4):1321-1327.
- [7] 牛烁,易军,朱凡茂,等. 内质网应激信号通路在骨关节炎中的研究进展[J]. 赣南医学院学报, 2024, 44(8):840-844.
- [8] LI G, YIN J, GAO J, et al. Subchondral bone in osteoarthritis: insight into risk factors and microstructural changes[J]. Arthritis Research & Therapy, 2013, 15(6):223.
- [9] 严铮,徐妍,刘应泉,等. 外泌体影响关节软骨再生修复及软骨下骨骨代谢平衡的研究进展[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2024, 32(5):92-96.
- [10] HU W, CHEN Y, DOU C, et al. Microenvironment in subchondral bone: predominant regulator for the treatment of osteoarthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2021, 80(4):413-422.
- [11] 朱孟铸,葛瑞彩,李梦迪. 补肾强督清化汤联合依那西普治疗肾虚湿热证强直性脊柱炎患者的疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2024, 19(7):1393-1397.
- [12] 周荣魁,陈昌红,李贺,等. 口服骨碎补总黄酮治疗膝关节炎患者的临床观察[J]. 中国医药导报, 2011, 8(2):77-78.
- [13] 张金虎. 骨碎补总黄酮联合硫酸氨基葡萄糖对膝关节炎患者症状、骨代谢和炎症因子的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(7):884-887.
- [14] 李晋玉,赵学千,孙旗,等. 骨碎补总黄酮的实验及临床研究概况[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(10):1357-1364.
- [15] 吴刚,童培建. 补肾活血汤含药血清干预体外培养大鼠骨髓间充质干细胞成软骨分化及补肾活血汤联合骨髓间充质干细胞治疗大鼠膝关节炎的实验研究[J]. 中医正骨, 2018, 30(1):6-11.

- [13] 王亚娜,许晓琳,马文华,等. 芍药苷调节 PI3K/AKT/NF- κ B 信号通路对血栓闭塞性脉管炎大鼠的治疗作用研究[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(6):854-858.
- [14] 李义,杨彦君,彭松云,等. 苗药九仙罗汉接骨汤干预胫骨骨折模型大鼠的成骨分化及骨折愈合[J]. 中国组织工程研究,2022,26(33):5350-5356.
- [15] SAUL D, KHOSLA S. Fracture healing in the setting of endocrine diseases, aging, and cellular senescence[J]. Endocr Rev, 2022, 43(6):984-1002.
- [16] WALTERS G, POUNTOS I, GIANNODIS P V. The cytokines and micro-environment of fracture haematoma: current evidence[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2018, 12(3):1662-1677.
- [17] LI J J, LI R K, WU X P, et al. An update on the potential application of herbal medicine in promoting angiogenesis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:928817.
- [18] LI H, YU W, YANG Y, et al. Combination of atractylenolide I, atractylenolide III, and paeoniflorin promotes angiogenesis and improves neurological recovery in a mouse model of ischemic stroke[J]. Chin Med, 2024, 19(1):32-36.
- [19] LIU H, CHANG Z, LIU S, et al. MEDAG expression in vitro and paeoniflorin alleviates bone loss by regulating the MEDAG/AMPK/PPAR γ signaling pathway in vivo[J]. Heliyon, 2024, 10(1):e24241.
- [20] 杜克群, 江华娟, 李敏敏, 等. 基于 UPLC-Q-Exactive Orbitrap/MS 和网络药理学的桃红四物汤促进骨折愈合潜在药效物质及作用机制研究[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(6):633-643.
- [21] 王一飞, 薛锋. 黄精多糖对胫骨骨折大鼠骨折愈合的作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(17):3803-3807.
- [22] LIAO F, ZHU Z, XIAO C, et al. Hydrogen sulfide inhibits calcium and phosphorus loss after fracture by negatively regulating glucocorticoid/glucocorticoid receptor α [J]. Life Sci, 2021, 274:119363.
- [23] HU X, GU Y, WU Q, et al. Celastrol enhances bone wound healing in rats[J]. Acta Biochim Pol, 2022, 69(4):839-845.
- [24] 王慧, 潘茂圣. 血根碱通过激活分泌型糖蛋白/ β -链蛋白信号通路促进脊柱骨折大鼠骨折愈合的实验研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2023, 31(8):13-18.
- [25] PFEIFFENBERGER M, BARTSCH J, HOFF P, et al. Hypoxia and mesenchymal stromal cells as key drivers of initial fracture healing in an equine in vitro fracture hematoma model[J]. PLoS One, 2019, 14(4):1548-1557.
- [26] LI F, TAN Q, LI F, et al. Hypoxia-induced Wnt/ β -catenin signaling activation in subchondral bone osteoblasts leads to an osteoarthritis-like phenotype of chondrocytes in articular cartilage[J]. Front Mol Biosci, 2023, 10(1):1057-1065.
- [27] CHEN W, WU P, YU F, et al. HIF-1 α regulates bone homeostasis and angiogenesis, participating in the occurrence of bone metabolic diseases[J]. Cells, 2022, 11(22):3552-3561.
- [28] ZHANG X, HOU L, LI F, et al. Piezo1-mediated mechanosensation in bone marrow macrophages promotes vascular niche regeneration after irradiation injury[J]. Theranostics, 2022, 12(4):1621-1638.
- [29] DUFRANE D. Impact of age on human adipose stem cells for bone tissue engineering[J]. Cell Transplant, 2017, 26(9):1496-1504.
- [30] CHEN X, HE S, DONG Y, et al. Cobalt-doped layered hydroxide coating on titanium implants promotes vascularization and osteogenesis for accelerated fracture healing[J]. Mater Today Bio, 2023, 24:100912.

(收稿日期:2024-06-09)

(上接第 11 页)

- [16] 李鹏洋,李春根,叶超,等. 中药柚皮苷结合兔骨髓间充质干细胞治疗兔膝关节软骨缺损实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(8):34-38.
- [17] 李建业,董金波,王继祥,等. miR-218-5p 与 SOST 在 OA 患者软骨下骨中的表达[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(19):4743-4745.
- [18] BELLIDO M, LUGO L, ROMANBLAS J A, et al. Improving subchondral bone integrity reduces progression of cartilage damage in experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2011, 19(10):1228-1236.
- [19] CHAWLA S, MAINARDI A, MAJUMDER N, et al. Chondrocyte hypertrophy in osteoarthritis: mechanistic studies and models for the identification of new therapeutic strategies[J]. Cells, 2022, 11(24):4034.
- [20] XU X, ZHENG L, YUAN Q, et al. Transforming growth factor- β in stem cells and tissue homeostasis[J]. Bone Research, 2018, 6(1):1-31.

(收稿日期:2024-10-05)