

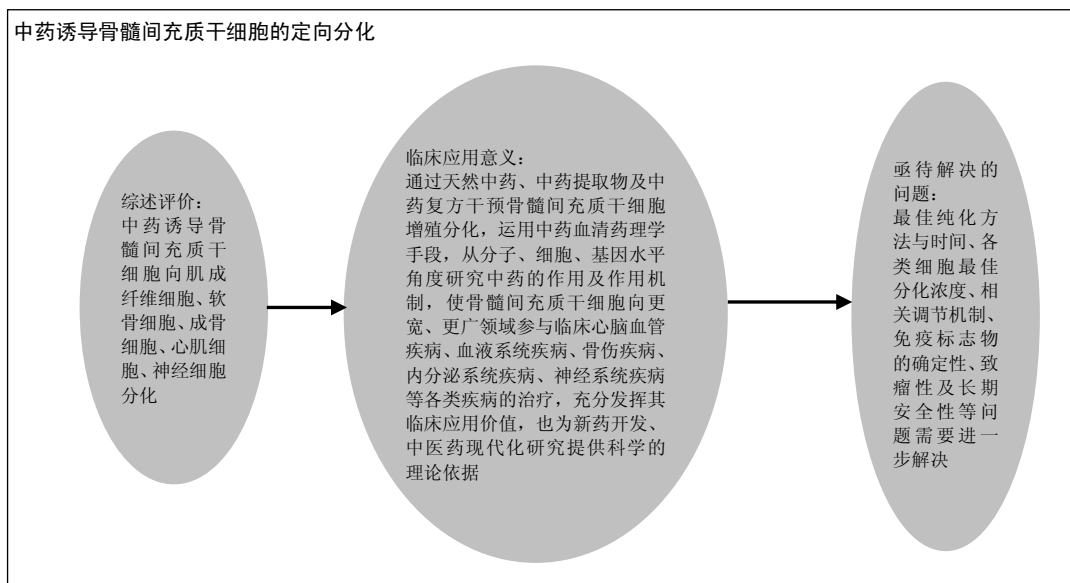
# 中药诱导骨髓间充质干细胞的定向分化：研究与进展

李 宁<sup>1</sup>, 李应福<sup>1</sup>, 谢兴文<sup>2</sup>, 宋 敏<sup>1</sup>, 徐世红<sup>2</sup>, 李鼎鹏<sup>2</sup>(<sup>1</sup>甘肃中医药大学, 甘肃省兰州市 730000; <sup>2</sup>甘肃省中医院, 甘肃省兰州市 730050)

引用本文: 李宁, 李应福, 谢兴文, 宋敏, 徐世红, 李鼎鹏. 中药诱导骨髓间充质干细胞的定向分化: 研究与进展[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(1):135-139.

DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2016.01.024 ORCID: 0000-0003-1212-1881(李应福)

文章快速阅读:



李宁, 女, 1974 年生, 河南省开封市人, 汉族, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事中医药对骨关节疾病的研究。

通讯作者: 李应福, 在读硕士, 甘肃中医药大学, 甘肃省兰州市 730000

中图分类号:R318  
文献标识码:A  
文章编号:2095-4344  
(2016)01-00135-05  
稿件接受: 2015-11-16  
<http://www.crter.org>

文题释义:

**细胞分化:** 在个体发育过程中, 细胞分化是程序控制的有序有规律过程, 程序的运行结果表现为不同发育阶段、不同组织部位的细胞表现出不同的形态、不同的生长方式和不同的生理功能。从分子水平上来看, 这一结果取决于细胞在基因表达上的时空差异。这种基因表达差异除由细胞内在发育程序决定外, 还受细胞外环境影响和调控, 且有时这种外部控制条件或环境对形成特定细胞有着决定性作用。

**含药血清实验:** 近年来, 含药血清实验方法开始引起越来越多研究者的重视。对于含药血清的制备方法, 一般认为药物和观察指标不同, 需要首先对含药血清的时效和量效进行研究, 以便确定给药剂量、采血时间、含药血清添加浓度等含药血清的制备和实验条件。

摘要

**背景:** 近年来, 对传统单味中药或提取物、复方中药及含药血清调控骨髓间充质干细胞定向分化为肌成纤维细胞、软骨细胞、成骨细胞、心肌细胞、神经细胞等研究的不断深入, 使中药或其提取物对骨髓间充质干细胞增殖、调控定向分化和移植等方面成为组织工程研究领域的一大亮点。

**目的:** 综述中药或其提取物诱导骨髓间充质干细胞定向分化的最新研究进展。

**方法:** 分别以“中药, 定向分化, 骨髓间充质干细胞”, “Chinese herb, directional differentiation, mesenchymal stem cells”为检索词, 由第一作者检索 2010 年 1 月至 2016 年 1 月中国期刊全文数据库、PubMed 数据库及万方数据库相关文章。排除缺乏原创性及重复性研究的文献, 计算机初检到 99 篇文献, 最终保留 43 篇进行归纳总结。

**结果与结论:** 骨髓间充质干细胞作为骨分化系统中最强的种子细胞, 具有广泛的定向分化潜能, 与中草药结合在临床治疗众多难治性疾病中凸显重要价值, 尤其对于治疗骨代谢疾病、骨缺损、骨折不愈合及迟缓愈合等疾病更加充分发挥其临床应用价值, 这既有利于进一步深层次, 多角度研究中药的作用及发生机制, 也使骨髓间充质干细胞向更宽、更广领域参与临床各类难治性疾病的治疗。

**关键词:**

干细胞; 培养; 中药; 骨髓间充质干细胞; 诱导分化; 研究进展; 骨伤疾病; 国家自然科学基金

**主题词:**

骨髓; 间质干细胞; 中草药; 骨疾病; 组织工程

**基金资助:**

国家自然科学基金资助项目(81460735); 甘肃省自然科学基金项目(1010RJZA217)

Li Ning<sup>1</sup>, Li Ying-fu<sup>1</sup>, Xie Xing-wen<sup>2</sup>, Song Min<sup>1</sup>, Xu Shi-hong<sup>2</sup>, Li Ding-peng<sup>2</sup> (<sup>1</sup>Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; <sup>2</sup>Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou 730050, Gansu Province, China)

Li Ning, M.D., Associate professor, Master's supervisor, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Corresponding author: Li Ying-fu, Studying for master's degree, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

**Subject headings:** Bone Marrow; Mesenchymal Stem Cells; Drugs, Chinese Herbal; Bone Diseases; Tissue Engineering  
**Funding:** the National Natural Science Foundation of China, No. 81460735; the Natural Science Foundation of Gansu Province, No. 1010RJZA217

## Directional differentiation of bone marrow mesenchymal stem cell induced by traditional Chinese Medicine

### Abstract

**BACKGROUND:** In recent years, in-depth studies that single Chinese herbs or extracts, compound traditional Chinese medicine and medicated serum are used to regulate the directional differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into myofibroblasts, chondrocytes, osteoblasts, myocardial cells and nerve cells, which have become a highlight in the tissue engineering research.

**OBJECTIVE:** To review the latest progress in the directional differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells induced by Chinese herbs or their extracts.

**METHODS:** The first author searched the CNKI, Wanfang and PubMed databases using the keywords of "Chinese herb, directional differentiation, mesenchymal stem cells" in Chinese and English, respectively, to retrieve relevant articles published from January 2010 to January 2016. Repetitive articles or those with no originality were eliminated. Totally 99 articles were searched initially, and then 43 articles were included in result analysis.

**RESULTS AND CONCLUSION:** As the strongest seed cells in the bone differentiation system, bone marrow mesenchymal stem cells have a wide range of directional differentiation potential, and highlight the important value in combination with Chinese herbs for clinical treatment of various refractory diseases, especially for treatment of metabolic bone diseases, bone defects, nonunion and delayed union, which is not only conducive to in-depth, multi-angle studies on effects and mechanisms of Chinese herbs, but also to clinical treatment of various refractory diseases using bone marrow mesenchymal stem cells.

**Cite this article:** Li N, Li YF, Xie XW, Song M, Xu SH, Li DP. Directional differentiation of bone marrow mesenchymal stem cell induced by traditional Chinese Medicine. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2016;20(1):135-139.

## 0 引言 Introduction

近年来, 基于细胞生物技术和分子生物学研究的不断发展, 以及研究者对成体干细胞研究的不断深入, 使骨髓间充质干细胞得到越来越广泛的关注, 因取材方便, 具有支持造血、调节免疫功能、低免疫原性、自我复制和自我更新能力及多分化潜能等优点而备受关注。由于异体间充质干细胞移植的安全性及有效性等问题, 加之中药具有引经理论、滋阴补阳、强身健体、抗衰老和免疫调节功能、毒副作用小、疗效好、价格低廉等特点<sup>[1]</sup>, 因此, 中药或其提取物对骨髓间充质干细胞动员、增殖、调控定向分化和移植等方面已成为组织工程研究领域的一大亮点。文章对骨髓间充质干细胞基本特性、中药诱导骨髓间充质干细胞定向分化及中药干预骨髓间充质干细胞在骨伤疾病中应用等方面的最新进展做一综合性阐述和总结, 希望对今后临床治疗提供理论依据和有力支撑。

## 1 资料和方法 Data and methods

**1.1 资料来源** 由第一作者检索2010年1月至2016年1月中国期刊全文数据库(CNKI)(<http://www.cnki.net/>)、PubMed数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>)及万方数据库(<http://www.wanfangdata.com.cn/>)相关文章, 检索词为“中药, 定向分化, 骨髓间充质干细胞”, “chinese herb, directional differentiation, mesenchymal stem cells”。检索文献类型为临床报道、综述。检索文献量总计99篇。

### 1.2 资料筛选及评价

**纳入标准:** ①中药、中药提取物及中药复方与骨髓

间充质干细胞增殖分化有关的文献。②中药干预骨髓间充质干细胞分化并治疗骨伤疾病密切相关的文献。

**排除标准:** ①重复性研究的文章。②缺乏可靠论据论点文章。

**1.3 资料提取与文献质量评价** 计算机初检得到99篇文献, 中文82篇, 英文17篇, 阅读标题和摘要进行初筛, 排除因研究目的与此文无关的39篇, 内容重复的17篇, 共保留43篇文献进行分析总结。

## 2 结果 Results

### 2.1 骨髓间充质干细胞概述

**2.1.1 骨髓间充质干细胞特性** 骨髓间充质干细胞具有易于分离、培养、增殖、可塑性等优点, 在生理条件下骨髓间充质干细胞生长缓慢, 并且随着年龄增加骨髓间充质干细胞的数量逐渐降低。对组织工程学应用的深入研究表明, 将骨髓间充质干细胞进行扩增意义重大<sup>[2]</sup>。骨髓间充质干细胞传代扩增后仍具有干细胞特性, 在一定诱导条件或微环境的影响下可分化为成纤维细胞、软骨细胞、成骨细胞、神经细胞和心肌细胞等多种组织细胞<sup>[3-5]</sup>。研究证明除了上述优点外, 骨髓间充质干细胞异体移植后基本无或仅有极其弱的排斥反应, 并且可以通过多种免疫学或分子生物学途径影响免疫、炎症、血管的再生途径<sup>[6]</sup>。

**2.1.2 骨髓间充质干细胞分离方法** 目前, 常用于分离骨髓间充质干细胞的方法有5种, 即①贴壁筛选法: 根据造血细胞呈悬浮生长而骨髓间充质干细胞呈贴壁生长的特性进行分离的方法。具有易操作、时间短、细胞损伤少且获得较多干细胞等优点, 但此法培养的细胞成分较复杂, 需要多次换液去除悬浮未贴壁细胞。②免疫学分选法:

如流式细胞仪法, 主要根据细胞固有特性及表面带有的抗原成分进行选择。此法纯化度相对较高, 有可能造成细胞损伤, 对实验条件要求高, 而且需要大量的骨髓。③密度梯度离心法: 根据细胞成分密度的不同, 采用Percoll或Ficoll分离液按照密度梯度法分离, 此法操作复杂, 细胞成活率低, 故一般不作为首选。④红细胞裂解液法: 通过红细胞裂解液溶解骨髓中的红细胞获得单个核细胞的方法, 此法骨髓间充质干细胞贴壁效率有很大提高。⑤特制培养板筛选法: 通过骨髓间充质干细胞形态大小及贴壁时间的不同, 设计一符合其特性的培养皿进行分离, 此法分离纯度相对较高, 但培养时间较长。

## 2.2 中药对骨髓间充质干细胞定向分化的影响

### 2.2.1 骨髓间充质干细胞向肌成纤维细胞分化

闫晓凤等<sup>[7]</sup>采用DMEM培养基将骨髓间充质干细胞培养至第3代, 然后依次加入转化生长因子 $\beta 1$ (5  $\mu\text{g/L}$ )诱导定向分化, 2周后通过免疫荧光、实时定量PCR法检测发现转化生长因子 $\beta 1$ 诱导组细胞 $\alpha$ -SMA阳性表达, 一贯煎组细胞 $\alpha$ -SMA表达显著降低, 证明经体外诱导骨髓间充质干细胞可以向肌成纤维细胞分化, 一贯煎可阻止骨髓间充质干细胞向肌成纤维细胞分化。

### 2.2.2 骨髓间充质干细胞向软骨细胞分化

近年来, 由于软骨细胞本身特性决定了其应用的局限性, 这使人们对关节软骨的再造和修复逐渐转向细胞疗法。Zuo等<sup>[8]</sup>将关节软骨细胞与骨髓间充质干细胞共同培养, 发现骨髓间充质干细胞具有刺激和支持关节软骨基质形成的作用。刘伯龄等<sup>[9]</sup>研究发现透骨消痛颗粒含药血清通过上调Sox9表达诱导骨髓基质干细胞向软骨细胞分化, 同时还能增加细胞的collagen II、collagen X表达。陈祁青等<sup>[10]</sup>采用免疫细胞化学法和甲苯胺蓝染色法检测右归饮含药血清定向诱导后骨髓间充质干细胞分泌II型胶原和蛋白聚糖情况, 证明低剂量组(5.35 g/kg)右归饮含药血清通过促进转化生长因子 $\beta 1$ 表达诱导骨髓间充质干细胞向成软骨细胞分化的效果最显著。徐凌霄等<sup>[11]</sup>发现左归丸含药血清同样能促进骨髓间充质干细胞增殖, 并且向软骨细胞分化的机制与增加II型胶原和蛋白多糖基因表达有关。

### 2.2.3 骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化

骨髓间充质干细胞在多种细胞因子和微环境的影响下产生成骨前体细胞, 然后形成骨原细胞、前成骨细胞、功能性骨形成细胞, 最后形成成骨细胞。武密山等<sup>[12]</sup>发现高(10  $\mu\text{mol/L}$ )、中(1  $\mu\text{mol/L}$ )浓度川续断皂苷VI具有促进大鼠骨髓间充质干细胞向成骨细胞增殖和分化的作用。侯费祎等<sup>[13]</sup>利用麝香酮含药血清体外干预骨髓间充质干细胞, 结果证明麝香酮有效成分可以促进骨髓间充质干细胞增殖及成骨分化。顾巧丽等<sup>[14]</sup>通过不同浓度姜黄素诱导大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化, 证明15  $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素可以有效促进大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化。谢兴文等<sup>[15]</sup>研究

证明羌活鱼研粉物及水提取物中剂量(0.45 mg/g)含药血清均可促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化。杨渊等<sup>[16]</sup>证明柚皮甙诱导后的兔骨髓间充质干细胞具有成骨细胞特性, 其富含碱性磷酸酶, 能合成I型胶原和骨桥蛋白, 并可形成钙化结节。徐世红等<sup>[17]</sup>、李会珍等<sup>[18]</sup>、魏国俊等<sup>[19]</sup>分别发现桃红四物汤含药血清、10  $\mu\text{mol/L}$ 淫羊藿含药血清、杜仲含药血清高剂量组均可促进成骨细胞的增殖及成骨分化。郭杨等<sup>[20]</sup>实验发现5%益肾通络复方(包括鹿角胶、骨碎补、三七粉、水蛭、土鳖虫、黄芪、当归、枸杞子、地龙、鸡血藤、杜仲、白术、白芍、桑寄生、淫羊藿、甘草)含药血清具有稳定促进兔骨髓间充质干细胞体外成骨分化的作用。

### 2.2.4 骨髓间充质干细胞向心肌细胞分化

如何从根本上修复坏死的心肌细胞、改善心肌功能以及提高心肌细胞利用率则是目前研究的一大亮点, 因干细胞自身具有多向分化潜能, 可通过微环境的改变定向诱导分化。加之传统天然中药在临床应用方面具有较高的安全性和有效性, 在一定条件下可诱导骨髓间充质干细胞跨谱系分化为心肌细胞<sup>[21]</sup>。武重阳等<sup>[22]</sup>以复方丹参滴丸含药血清作为诱导剂, 诱导大鼠骨髓间充质干细胞分化, 检测肌球蛋白重链(MHC)、 $\alpha$ -actinin、Desmin均呈强阳性表达, 此结果证实复方丹参滴丸含药血清能促使骨髓间充质干细胞分化为心肌样细胞。王艳等<sup>[23]</sup>报道三七总皂苷、黄芪甲苷、淫羊藿苷、丹酚酸B、加味丹参饮等中药、中药提取物或中药复方亦可诱导骨髓间充质干细胞向心肌样细胞分化。宋明官等<sup>[24]</sup>研究将骨髓间充质干细胞用丹参酮II A诱导分化, 通过免疫细胞化学技术和免疫荧光双标染色技术分别检测 $\alpha$ -横纹肌肌动蛋白( $\alpha$ -SCA-actin)和心肌特异性肌钙蛋白T(cTnT)的表达, 结果发现诱导组 $\alpha$ -横纹肌肌动蛋白和肌钙蛋白T分别为阳性红色和阳性绿色, 证实丹参酮II A可诱导骨髓间充质干细胞向心肌细胞分化, 正常心肌组织中cTnT呈强阳性表达, 若心肌组织受损害, 则肌钙蛋白T的表达将明显减弱<sup>[25]</sup>。王乐等<sup>[26]</sup>应用人参皂苷Rh2干预催产素诱导骨髓间充质干细胞, 发现人参皂苷Rh2能促进骨髓间充质干细胞增殖, 且具有剂量依赖性, 可能是通过人参皂苷Rh2增加DNA合成和促进有丝分裂的机制增强催产素诱导骨髓间充质干细胞向心肌细胞转化。

### 2.2.5 骨髓间充质干细胞向神经细胞分化

骨髓间充质干细胞向神经细胞分化主要体现在治疗神经性疾病中具有自体移植本能、易于被外源基因转染, 较低排异反应等诸多优点。据文献报道骨髓间充质干细胞在某一条条件下, 除了出现一些神经系统细胞的形态学特征, 还表达一些特有标志性蛋白<sup>[27-28]</sup>。董亚莉等<sup>[29]</sup>研究证明质量浓度为100, 200  $\mu\text{g/L}$ 的肉苁蓉总苷干预明显提高Nestin、NSE阳性表达率, 证实肉苁蓉总苷具有促进骨髓间充质干细胞增殖及诱导其向神经元样细胞

分化的双重特性。陈亚男等<sup>[30]</sup>研究发现通过PD98059和LY294002分别阻断EKR1/2和PI3K/AKT/mTOR信号通路可抑制红景天苷促进NSE、NES和 $\beta$ -Tubulin III mRNA和NSE蛋白的表达,证明红景天苷通过激活ERK1/2和PI3K/AKT/mTOR信号通路,促进骨髓间充质干细胞向神经细胞定向分化。研究表明丹参的有效成分中含有抗氧化剂,利用抗氧化作用可正向调节与骨髓间充质干细胞增殖相关基因(营养因子)的表达,最终促进骨髓间充质干细胞分化为神经元和血管内皮细胞<sup>[31]</sup>。郑蕊等<sup>[32]</sup>最近报道枸杞多糖、红花黄素、三七总皂苷等均能通过调节微环境的分子蛋白水平、神经生长因子,形成有利于移植细胞存活、增殖的微环境,并定向诱导干细胞向神经细胞分化。黄家贵等<sup>[33]</sup>研究证实白藜芦醇有诱导肿瘤细胞分化及保护心脑血管作用,同时对老年痴呆症也有很好的预防作用,可通过shh信号通路的激活和Nrf 2的活化作用,在体外诱导骨髓间充质干细胞定向分化为神经元样细胞。

**2.3 中药干预骨髓间充质干细胞对骨伤疾病的应用** 近年来,随着对骨髓间充质干细胞的不断深入研究,一些现在难治或难以治愈的疾病,将来很有可能采用一种全新的方法进行治疗。谢兴文等<sup>[34]</sup>证明浓度为42  $\mu$ L/kg的麝香酮更有效促进外源性干细胞的迁移,并促进大鼠颅骨骨缺损处的骨痂形成,加速骨折愈合,缩短愈合时间。赵永利等<sup>[35]</sup>与谢兴文等<sup>[36]</sup>研究均发现麝香促进骨髓间充质干细胞在大鼠体内向损伤部位迁移的机制与其促进骨缺损处基质细胞衍生因子1和单核细胞趋化蛋白1的表达有关。卞琴等<sup>[37]</sup>证明淫羊藿苷、补骨脂素、齐墩果酸补肾中药的有效成分均可增加骨髓间充质干细胞的细胞外基质迁移、增加磷酸蛋白磷酸酶抑制剂活性,发挥促骨髓间充质干细胞成骨分化的作用,实现治疗骨质疏松相关性疾病的疗效。涂强等<sup>[38]</sup>发现补肾壮骨颗粒含药血清明显提高骨髓间充质干细胞增殖能力,生长曲线差异有显著性意义,证明补肾壮骨颗粒含药血清能促进去势骨质疏松大鼠骨髓间充质干细胞的增殖。徐展望等<sup>[39]</sup>用骨碎补提取液干预、培养骨髓基质细胞,并植入大鼠骨质疏松性骨缺损处,结果显示中等浓度骨碎补提取液(0.002 g/mL)促进大鼠骨质疏松骨折愈合的效果最明显。谭旭仪等<sup>[40]</sup>利用股骨头坏死愈胶囊(鹿茸、杜仲、续断等药物组成)含药血清对大鼠骨髓间充质干细胞进行干预,结果显示随着中药血清低、中、高组剂量的相对增加,骨髓间充质干细胞存活率相对上升,差值越明显,说明股骨头坏死愈胶囊血清可有效提高大鼠骨髓间充质干细胞的存活率,具有抑制细胞凋亡的作用。张娟等<sup>[41]</sup>结果证实骨髓间充质干细胞联合加味四君子汤能在一定程度上逆转骨质疏松的加重趋势而延缓诱导的骨质疏松形成。潘建科等<sup>[42]</sup>报道龙螯胶囊通过影响体内干细胞的生物学特性与促进骨髓间充质干细胞增殖活

性的双重作用,起到免疫抗炎和修复作用,进而发挥治疗骨关节炎的作用。

骨髓间充质干细胞作为骨分化系统中最强的种子细胞具有自身特点,尤其对于加快患者骨折端的愈合,修复骨缺损及预防骨折的众多并发症都有着举足轻重的意义<sup>[43]</sup>。此项实验研究还不成熟,技术手段还不完善,治疗的长期有效性、安全性、诱导分化因子的选择、基因转染的方式等问题还需要长期深入的研究和探索。

### 3 展望 Prospects

骨髓间充质干细胞已成为医学领域乃至整个生命科学领域的一大研究热点,近年来已取得相对较快的发展,但其最佳纯化方法与时间、各类细胞最佳分化浓度、相关调节机制、免疫标志物的确定性、致癌性及长期安全性等问题需要进一步解决。中药具有多项优点,未来通过天然中药、中药提取物及中药复方干预骨髓间充质干细胞增殖分化,运用中药血清药理学手段,从分子、细胞、基因水平角度研究中药的作用及作用机制,使骨髓间充质干细胞向更宽、更广领域参与临床各类疾病的治疗,特别是将中药诱导骨髓间充质干细胞分化与治疗心脑血管疾病、血液系统疾病、骨伤疾病(骨代谢疾病、骨关节创伤、骨缺损、骨折不愈合及迟缓愈合)、内分泌系统疾病、神经系统疾病等相结合可能是中医药走向现代化的一个重要途径,充分发挥其临床应用价值,也为新药开发、中医药现代化研究提供科学的理论依据。

**作者贡献:** 构思并设计综述为第一作者,通讯作者和第三作者收集资料、分析并解析数据,所有作者共同起草。

**利益冲突:** 所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

**伦理问题:** 没有与相关伦理道德冲突的内容。

**文章查重:** 文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

**文章外审:** 本刊实行双盲外审制度,文章经国内小同行外审专家审核,符合本刊发稿宗旨。

**作者声明:** 文章第一作者对研究和撰写的论文中出现的不良行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁,可接受核查。

**文章版权:** 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

### 4 参考文献 References

- [1] 于海生,王宁. 促进骨髓间充质干细胞增殖方法的研究进展[J]. 中国药房,2014,25(37):3532-3534.
- [2] Mahmoudifar N, Doran PM. Chondrogenesis and cartilage tissue engineering: the longer road to technology development. Trends Biotechnol. 2012;30(3):166-176.

- [3] Mohammadian M, Shamsasenjan K, Lotfi Nezhad P, et al. Mesenchymal stem cells: new aspect in cell-based regenerative therapy. *Adv Pharm Bull.* 2013;3(2):433-437.
- [4] Yue Y, Yang X, Wei X, et al. Osteogenic differentiation of adipose-derived stem cells prompted by low-intensity pulsed ultrasound. *Cell Prolif.* 2013;46(3):320-327.
- [5] Wu Y, Zhang P, Dai Q, et al. Effect of mechanical stretch on the proliferation and differentiation of BMSCs from ovariectomized rats. *Mol Cell Biochem.* 2013;382(1-2): 273-282.
- [6] 文亚男, 郭明广, 邓锦波. 骨髓间充质干细胞研究进展[J]. 河南大学学报: 自然科学版, 2015, 45(1): 63-67.
- [7] 闫晓风, 叶目亭杰, 刘会洋, 等. 骨髓间充质干细胞向肌成纤维细胞转化及一贯煎的影响[J]. 中国实验方剂学, 2011, 17(22): 123-126.
- [8] Zuo Q, Cui W, Liu F, et al. Co-cultivated mesenchymal stem cells support chondrocytic differentiation of articular chondrocytes. *Int Orthop.* 2013;37(4):747-752.
- [9] 刘伯龄, 李西海, 肖丽春, 等. 透骨消痛颗粒含药血清诱导骨髓基质干细胞向软骨细胞分化[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(32): 5863-5870.
- [10] 陈祁青, 金红婷, 吴承亮, 等. 右归饮含药血清对TGF- $\beta$ 1诱导骨髓间充质干细胞向软骨细胞分化的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2015, 39(4): 304-311.
- [11] 徐凌霄, 王芳, 郭敦明, 等. 左归丸对间充质干细胞向软骨细胞分化过程中II型胶原及蛋白多糖基因表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(12): 1662-1668.
- [12] 武密山, 赵素芝, 任立中, 等. 川续断皂苷VI诱导大鼠骨髓间充质干细胞向成骨细胞方向分化的研究[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(2): 222-226.
- [13] 侯费祎, 谢兴文, 席芳琴, 等. 麝香酮含药血清对大鼠骨髓间充质干细胞的增殖、分化的影响[J]. 西安交通大学学报, 2013, 34(1): 110-114.
- [14] 顾巧丽, 蔡燕, 黄晨, 等. 姜黄素调控大鼠骨髓间充质干细胞的成骨分化[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(27): 5057-5061.
- [15] 谢兴文, 许伟, 李宁. 羌活鱼研粉物、水提及酸提物含药血清对骨髓间充质干细胞增殖及向成骨分化的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(36): 6767-6771.
- [16] 杨渊, 李小峰, 罗道明, 等. 柚皮甙诱导兔骨髓间充质干细胞的成骨特征[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(14): 2603-2608.
- [17] 徐世红, 谢兴文, 李宁, 等. 桃红四物汤含药血清对骨髓间充质干细胞增殖、成骨分化的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(29): 2713-2716.
- [18] 李会珍, 李蒙, 李瑞玉, 等. 淫羊藿对骨髓间充质干细胞成骨分化的影响[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(6): 979-984.
- [19] 魏国俊, 丁玉芬, 侯费祎. 中药杜仲含药血清对成骨细胞增殖、成骨性的影响[J]. 西部中医药, 2013, 26(3): 16-19.
- [20] 郭杨, 马勇, 成吉华, 等. 益肾通络复方含药血清对兔骨髓间充质干细胞体外增殖和成骨分化的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(5): 508-510.
- [21] Gao Q, Hu X, Jiang X, et al. Cardiomyocyte-like cells differentiation from non  $\beta$ -catenin expression mesenchymal stem cells. *Cytotechnology.* 2014;66(4):575-584.
- [22] 武重阳, 孙兰军, 赵英强, 等. 复方丹参滴丸含药血清诱导大鼠骨髓间充质干细胞分化为心肌样细胞[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(16): 2328-2330.
- [23] 王艳, 王海萍, 吕洋. 中药制剂诱导骨髓间充质干细胞向心肌细胞的分化[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(1): 155-160.
- [24] 宋明官, 吕洋, 王海萍, 等. 丹参酮IIA诱导骨髓间充质干细胞向心肌细胞分化的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(4): 412-415.
- [25] Saad Y, Shugman IM, Kumar M, et al. Safety and efficacy of same-day discharge following elective percutaneous coronary intervention, including evaluation of next day troponin T levels. *Heart Lung Circ.* 2015;24(4):368-376.
- [26] 王乐, 田立, 郑明奇, 等. 人参皂苷Rh2干预催产素诱导骨髓间充质干细胞向心肌细胞的转化[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(23): 3633-3638.
- [27] Peng Y, Zhang QM, You H, et al. Growth-associated protein 43 and neural cell adhesion molecule expression following bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation in a rat model of ischemic brain injury. *Neural Regen Res.* 2010;5(13):975-980.
- [28] Li Q, Geng YJ, Lu L, et al. Platelet-rich fibrin-induced bone marrow mesenchymal stem cell differentiation into osteoblast-like cells and neural cells. *Neural Regen Res.* 2011;6(31):2419-2423.
- [29] 董亚莉, 李剑锋. 不同质量浓度肉苁蓉总苷诱导大鼠骨髓间充质干细胞向神经细胞样细胞的定向分化[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(1): 103-106.
- [30] 陈亚男, 刘辉, 赵红斌, 等. 红景天苷诱导骨髓间充质干细胞向神经细胞定向分化的机制研究[J]. 药学报, 2013, 48(8): 1247-1252.
- [31] Wei L, Fraser JL, Lu ZY, et al. Transplantation of hypoxia preconditioned bone marrow mesenchymal stem cells enhances angiogenesis and neurogenesis after cerebral ischemia in rats. *Neurobiol Dis.* 2012;46(3):635-645.
- [32] 郑蕊, 廖承德, 丁莹莹. 体外诱导骨髓间充质干细胞向神经细胞分化的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(7): 1027-1029.
- [33] 黄家贵, 沈长波, 刘舒, 等. 白藜芦醇体外诱导大鼠骨髓基质细胞向神经元样细胞的分化[J]. 中国生物制品学杂志, 2013, 26(2): 200-204.
- [34] 谢兴文, 侯费祎, 李宁, 等. 不同浓度麝香酮对外源性骨髓间充质干细胞在体内迁移的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(7): 980-985.
- [35] 赵永利, 谢兴文, 李宁, 等. 麝香对颅骨骨缺损模型大鼠SDF-1表达的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(4): 386-390.
- [36] 谢兴文, 赵永利, 李宁, 等. 麝香对颅骨骨缺损模型大鼠单核细胞趋化蛋白1表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(5): 48-51.
- [37] 卞琴, 刘书芬, 黄建华, 等. 3种补肾中药有效成分对去卵巢骨质疏松大鼠骨髓间充质干细胞的调控作用[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(5): 889-893.
- [38] 涂强, 曹露, 丁煊文, 等. 补肾壮骨颗粒含药血清对骨质疏松大鼠骨髓间充质干细胞增殖的影响[J]. 中医学报, 2014, 29(11): 1619-1621.
- [39] 徐展望, 刘国岩. 骨碎补提取液培养 BMSCs 移植对模型大鼠骨质疏松性骨折愈合的影响[J]. 山东中医杂志, 2013, 32(9): 657-659.
- [40] 谭旭仪, 李刚, 高书图, 等. 股骨头坏死愈胶囊含药血清对大鼠骨髓间充质干细胞凋亡的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(3): 146-149.
- [41] 张娟, 林秀芹, 郑京, 等. 加味四君子汤合骨髓间充质干细胞对阿霉素肾病大鼠骨代谢的影响[J]. 中医药临床杂志, 2015, 27(4): 544-548.
- [42] 潘建科, 郭柏铭, 刘军, 等. 龙整胶囊对骨髓间充质干细胞增殖活性的影响[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(28): 4439-4444.
- [43] 王元, 李屹洲. 骨髓间充质干细胞在骨缺损中的研究进展[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2015, 30(5): 555-556.