



Research Progress on Osteogenic Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells induced by Traditional Chinese Medicine Monomer

Yin Mengxing^{1*}, Zhou Dezhi², Li Xiufang², Su Xiaosan², Watchala Thanusin³, Jia Fu^{2, #}

¹ Yunnan University of Chinese Medicine, Yunnan Province 650500, CHINA

² Yan'an Hospital of Kunming City, Yunnan Province 650051, CHINA

³ Mea Fah Luang University Hospital, Chiang-Rai 57100, THAILAND

Received June 30th, 2022

Accepted July 13th, 2022

Published July 21st, 2022

*Conference presenter:

Yin Mengxin

Corresponding author:

Jia Fu, Yan'an Hospital of
Kunming City, Yunnan Province
650051, China

E-mail: 524821887@qq.com

© 2022, Yin, M., et al.

This is an Open Access article
published under a Creative
Commons (CC BY-NC-ND 0.4)
license.



ABSTRACT

As the population ages, osteoporosis has become a global bone disease, increasing the risk of fractures and seriously affecting human health. Bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) have the potential to differentiate in different directions. Inducing osteogenesis and inhibiting adipogenic differentiation are key to preventing and treating osteoporosis. Traditional Chinese medicine (TCM) is a bone metabolic disease with obvious therapeutic effects. Research results show that the part between traditional Chinese medicine and its purification material can effectively induce bone marrow mesenchymal stem cells to osteoblast differentiation. Focusing on the physiological characteristics of BMSCs, this paper summarized the mechanism of TCM monomers in osteogenic differentiation.

Keywords: bone marrow mesenchymal stem cells; Osteoblasts; Traditional Chinese medicine (TCM); differentiation

Introduction

骨髓间充质干细胞 (one marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 被称为多能细胞, 由于自身可通过不断更新、分化被广泛应用于治疗各类疾病, 具有分化为多种细胞类型的潜能, 如成骨细胞 (Osteoblast, OB)、软骨细胞、脂肪细胞、骨细胞、成肌细胞等 [1], 其中成骨细胞参与骨形成。有研究显示, 随着年龄的增长, BMSCs 更倾向于分化为脂肪细胞而不是成骨细胞并发生衰老, 导致骨形成减少从而成为骨质疏松 [2]。BMSCs在一定条件下可诱导分化成为OB, 主要负责骨基质的合成、分泌和矿化, 从而实现骨的再生。

现如今寻找一种快速简便的方法从BMSCs中获取成骨细胞是一个热门研究话题, 因此从BMSCs成骨诱导剂着手, 可能有助于寻找新的方案。目前 BMSCs成骨诱导剂多使用细胞因子、激素类、生物材料等, 通过体外培养 BMSCs或移植等外源性途径诱导其向成骨方向分化, 有助于维持骨代谢动力平衡, 但缺乏最佳培养条件以及移植数量的不确定性, 同时考虑费用

昂贵的问题, 使其应用受到一定限制。长久以来中药治疗骨代谢疾病疗效显著, 有研究表明部分中药及其有效成分对于BMSCs向OB增殖和分化具有促进作用, 且在一定条件下, 促BMSCs分化为OB方面优于雌激素 [3]。目前中药诱导成骨疗效好且安全性高, 但其具体机制仍不清晰, 同时中药成分众多, 使对中药单体诱导 BMSCs 向成骨分化的研究较少, 特对此相关研究作一总结。

Literature review

中药单体诱导BMSCs成骨分化

1. 淫羊藿苷

淫羊藿苷 (Icariin, ICA) 是中药淫羊藿的主要活性成分之一, 具有补肾阳、强筋骨、抗衰老等功效。

ICA 具有多种药理活性, 包括类激素、抗肿瘤、免疫调节和抗氧化作用 [4]。研究表明淫羊藿苷能够有效防止骨丢失、增加骨再生, 从而具有调节骨代谢的作用 [5]。Xue, L等 [6]通过相关研究指出淫羊藿苷是用于治

疗骨质疏松症的多靶标化合物，涉及启动成骨细胞生成并抑制脂肪生成和防止破骨细胞分化。

淫羊藿苷发挥活性作用的途径之一就是诱导 BMSCs 成骨分化，Yang A 等 [4] 认为 ICA 在 BMSCs 中的主要作用是促进增殖和成骨，并通过多种信号途径介导，包括 MAPK/ERK/p38、Wnt/ β -catenin、PI3K/Akt/eNOS/NO/cGMP/PKG、MAPK 等途径作用于成骨细胞，此外，ICA 通过 PI3K、ERK1/2 和 EGF-EGFR 途径促进血管生成，并通过 MAPK 途径促进 BMSCs 迁移。研究者指出 ICA 通过 PI3K/Akt/eNOS 信号传导途径，不仅在体外激活内皮血管生成，而且在体内直接刺激血管生成 [7]，从而促进 BMSCs 向 OB 分化、抑制其成脂分化，以促进 OB 的成骨活性。Zhang, S [8] 等发现 ICA 可以抑制成骨细胞-破骨细胞共培养物中 BMSCs 的成脂分化，并促进成骨细胞分化并抑制破骨细胞分化。

2. 骨碎补总黄酮

骨碎补(Rhizoma Drynariae)为骨科常用中药，最早记载于《本草拾遗》，其性温、味苦，归肾、肝经，有补肾强骨、散瘀止痛等功效，常用于治疗肾虚腰痛、骨折筋伤、牙齿松动等。研究显示，骨碎补能够有效促进骨形成，在防治骨代谢疾病方面效果显著，其有效活性成分骨碎补总黄酮(Total flavonoids of Rhizoma Drynariae, TFRD)已被证明可有效治疗骨质疏松、骨折、骨缺损以及骨关节炎 [9]。TFRD 能够通过多条信号途径促进 BMSCs 成骨分化、OB 成熟并抑制破骨细胞活性来有效地促进骨形成，现已将此开发上市，成为中药二类新药(强骨胶囊)，临床疗效也得到广泛肯定 [10]，相关证据证实 TFRD 在改善骨质量方面有一定作用 [11]。史岩等 [12] 通过实验得出结论：TFRD 对骨质疏松性骨折的治疗作用，很可能是通过活化 Wnt/ β -catenin 信号通路，从而促进 BMSCs 向成骨分化而实现的。孙奇峰等 [13] 在模拟失重状态下，发现 TFRD 能够激活 MAPK/ERK 通路使 BMSCs 向 OB 增殖、分化成熟。TFRD 也可通过阻断 BMPR-1A 信号传导和增强 BMPR-1B 信号传导来抑制 BMP-2 和 BMPR-1A 的结合，从而控制细胞分化 [14]。

骨碎补提取物中，柚皮苷(Naringin)是一种明确具有应用潜力的物质结构，柚皮苷可增加骨形态发生蛋白(BMP)的体外表达以及 Wnt/ β -catenin 和细胞外信号相关激酶(Erk)通路的激活，从而促进了 OB 的增殖和分化，同时还具有通过修饰 RANK/RANKL 相互作用并在体外诱导破骨细胞凋亡来抑制破骨细胞生成的作用 [15]。Lin, F X 等 [16] 研究表明，柚皮苷通过 IHH 信号通路上调 Foxc2，促进 BMSCs 向成骨分化。也有相关研究显示 50mg/mL 的柚皮苷可以增加成骨基因的 mRNA 水平和 Notch1 表达，同时降低 PPAR γ 2 mRNA 的水平，表明柚皮苷的成骨作用部分涉及 Notch 信号传导途径影响 BMSC 成骨分化 [17]。

3. 大黄素

大黄素(Emodin, ED)是大黄、何首乌和虎杖的主要有效成分，具有抗菌、抗肿瘤、抗炎、保护器官等多种药理作用 [18]，除此之外 ED 还具有骨重塑的作用 [19]，一部分作用来自诱导 BMSCs 分化，且分化

后的细胞具有 OB 特点。有研究直接显示 ED 可以抑制 BMSCs 成脂分化，促进成骨分化，增加去卵巢小鼠的 OB 数量，骨矿物质密度(BMD)，骨小梁体积分数(BV/TV)，小梁数(Tb.N)和连接密度(Conn.D)，减少骨髓脂肪组织和脂肪细胞，诸如 Runx2、Osterix、I 型胶原、骨钙蛋白(OCN)或碱性磷酸酶(ALP)等成骨标记的基因和蛋白质的表达上调，同时，参与脂肪形成的基因和蛋白质，PPAR γ 、C/EBP α 和 lip2 被下调 [20]。有研究者分析其原因，认为 ED 诱导成骨分化可能是通过调节细胞周期的分布，细胞凋亡和血小板生成素的表达来促进 BMSCs 的增殖 [21]。Lee, SU 等 [22] 发现低浓度 ED 可以通过激活 PI3K/Akt 信号通路，诱导 BMP-2 mRNA 表达、ALP 的表达和矿化，ED 也可通过激活 BMP-Smad 信号轴，诱导 BMP-9 mRNA 表达，从而增强 OB 的分化 [18]。从何首乌中提取的 Emodin-8-O- β -D-glucoside 也被证实可刺激 MC3T3-E1 的增殖和分化 [23]。

4. 补骨脂素和异补骨脂素

中药补骨脂具有温肾助阳、纳气平喘、温脾止泻的作用，补骨脂素(Psoraleen, PRN)和异补骨脂素(Isopsoraleen, IPRN)为补骨脂中的主要化学活性成分，两者具有多种生物学作用，包括抗骨质疏松作用。PRN 通过刺激 BMSCs 向成骨分化，在卵巢切除术引起的骨质疏松大鼠中具有抗骨质疏松作用 [24]，有研究证实其作用来自 PRN 激活 BMP，MAPK 和 IRE1 信号途径以此促进 OB 的增殖和分化 [25]。IPRN 作为 PRN 的异构体，可通过充当 AhR 拮抗剂并通过 AhR/ER α 轴促进 OB 分化，以此增加骨强度和骨小梁结构 [26]。同时 IPRN 也可从多种水果和蔬菜中分离得到，通过对骨形成的刺激作用，促进 BMSCs 的成骨分化 [27]。Wang, J 等 [28] 在 IPRN 处理卵巢切除小鼠后，观察到 ALP、OCN 和 Runx2 的表达水平上调，而 PPAR γ 和 C/EBP β 的表达下调，同时在体外和体内，mTORC1 信号转导也受到抑制，可以认为 IPRN 促进 BMSCs 的成骨分化而抑制成脂分化。相关研究也表明 IPRN 浓度为 1*10⁻⁵mol/xL-1 可以促进 BMSCs 向 OB 的分化 [29]。

5. 黄精多糖

黄精多糖(Polygonatum sibiricum polysaccharide, PSP)是中药黄精的主要活性成分之一，目前已证实黄精具有抗氧化、抗骨质疏松、抗肿瘤等治疗功效，在其抗骨质疏松的机制中，通过多种信号途径达到促 BMSCs 成骨分化、促 OB 矿化以及抑制破骨细胞生成的作用 [30]，已被广泛研究。Du, L 等 [31] 通过实验认为 PSP 可以通过增加 β -catenin 的积累来促进小鼠 BMSCs 中的 OB 分化并阻断破骨细胞的生成，且认为 PSP 是通过 ERK/GSK-3 β / β -catenin 信号通路在体外促进 OB 分化和矿化 [32]。Zong, S 等 [33] 实验结果表明，PSP 可显著升高 ALP、骨钙素(Osteocalcin, OC)、I 型胶原蛋白(PINP)和 BMP-2 的表达水平，认为 PSP 可促进成骨分化过程中 BMSC 的增殖并增强其生存能力，以此达到治疗骨质疏松的作用。

6. 蛇床子素

中药蛇床子，有燥湿祛风、杀虫止痒、温肾壮阳之功效，其主要活性物质蛇床子(Osthol,Os)在以往研究中已被证实具有抗炎镇痛、骨保护、促进骨形成的作用 [34]，在防治骨质疏松方面具有一定成效。相关文献报道Ost防治骨质疏松的机制是通过介导骨保护素/受体激活剂核因子 κ B 配体(OPG/RANKL)、Wnt/ β -连环蛋白、骨形态发生蛋白(BMP)及 Notch 信号通路相关 [35]。体外研究表明，Ost 可激活 Wnt/ β -catenin 信号传导，增加BMP-2的表达并刺激OB分化，研究者还发现 β -catenin 和 Bmp2 基因的靶向删除消除了分化过程中的刺激作用，建议Ost通过 β -catenin-BMP信号传导来促进成骨分化 [36]。有一研究通过观察 Ost 对小鼠成骨 MC3T3-E1 细胞和小鼠股骨骨折修复的骨促进作用，认为 Ost 介导的成骨作用与 cAMP/CREB 信号通路的激活和下游因子 osterix 的表达有关，无论在体外还是体内，Ost 显示出明显的促成骨作用 [37]。Zheng, X 等 [38]实验结果表明Ost可以上调自噬相关基因 Beclin1 和 LC3 的蛋白质和 mRNA 表达水平以此增加 BMSCs 自噬，从而促OB分化。

7. 白藜芦醇

白藜芦醇(Resveratrol, Res)广泛存在于中药虎杖、花生、葡萄以及浆果等自然植物中，具有抗氧化、抗肿瘤、调节血脂等作用，同时能与雌激素受体结合而发挥作用 [39]，被视为植物雌激素，对绝经后骨质疏松症的治疗有一定功效。在最近的一项研究中，数据表明低剂量Res的补充可显著改善绝经后妇女的腰椎和股骨颈骨密度，并降低骨吸收标记物 CTX 的表达 [40]。近年来也有相关研究表明Res在BMSCs的细胞活力、增殖、凋亡、多能性和成骨成脂分化中起着至关重要的作用 [41]，Res不仅参与了体外MSC的成骨、脂肪形成和神经调节，且会增加NO的产生和cGMP的含量并激活ER介导的细胞外信号，最终导致MSC的生长和成骨分化呈剂量依赖性增加 [42]。但是Res对MSC的培养具有矛盾作用，根据其细胞传代和SIRT1的表达对其呈现相反的作用，通过对 β -catenin 的调节可增强早期传代的 MSC 自我更新潜能和多能性，也可加速晚期传代的MSC细胞衰老，故Res可有效应用于早期传代的 MSC 培养，并在此过程中应考虑到细胞传代和 SIRT1 表达等因素 [43]。

8. 其他

其他天然植物中有部分也具有促BMSCs的成骨作用，如从多味补肾中药中均能提取到的槲皮素，已被证实能够在骨分化中起重要作用。研究表明槲皮素糖苷Q3G分别通过Wnt/ BMP和PPAR γ 途径刺激了人骨髓间充质干细胞中的OB分化并抑制了脂肪细胞分化 [44]。还有从芦荟中提取出的芦荟素也发挥着同样的作用，在成骨诱导条件下会芦荟素会增加 ALP 活性，促进BMSCs 矿化，同时增加成骨相关基因的表达，最终结果表明芦荟素通过激活ERK1/2-Runx2信号通路来促进BMSCs的成骨分化 [45]。也有部分研究者将目光放在姜黄素的骨代谢调节作用上，除了抗氧化、抗炎、抗肿瘤和神经保护的特性外，有研究表明姜黄素对BMSCs具有良好的调节作用 [46]，在5mmol/L姜黄素处理后能够有效抑制人骨髓间充质干细胞的成脂分化

并增强成骨分化 [47]，目前对此研究相对较少，仍需更多的数据支持和临床验证。

Discussion and conclusion

不足

1.虽然有很多诱导因素可诱导BMSCs 分化成为OB，但其分化机理并没有完全清楚，特别是对于 BMSCs 定向分化的调节和控制；2.对分化诱导出的OB鉴定标准仍有待人们深入研究和探索；3.目前促 BMSCs 向 OB 分化增殖的相关研究中，中医药对其干预作用的研究还远远不够，对各种中药产生作用的生物学机制和具体有效成分的分析仍相对不足，以及副作用和相关影响因素的发现需要更多的研究。

展望

以往研究从不同角度对BMSCs的成骨分化的具体机制及分化调控进行了深入的研究，取得了较大的进展，可以看出骨髓间充质干细胞在骨组织工程中有着很好的应用前景。中药在化学结构和生物活性上表现出更多的多样性，并且毒性更低。因此，中药可能作为具有应用潜力的成骨诱导剂新来源。在今后的相关研究中，中药诱导 BMSCs 向成骨分化时，应进行对比研究，筛选出影响最明显的药物，继而深入到单体和有效成分的角度并对其分子结构进行研究，在机制方面要对影响的基因和蛋白组学进行研究，以便明确其信号转导通路和具体作用机制。

通过上述相关研究，从现代科学角度支持和解释中医药，为我国传统中医药治疗骨质疏松提供了科学依据。同时，也有望在中医药领域开发出能够促进 BMSCs 成骨分化的有效药物，为骨质疏松的防治提供新的治疗方法。

References

- [1] Li Y, Yang F, Gao M, et al. miR-149-3p Regulates the Switch between Adipogenic and Osteogenic Differentiation of BMSCs by Targeting FTO[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2019,17:590-600.
- [2] Qadir A, Liang S, Wu Z, et al. Senile Osteoporosis: The Involvement of Differentiation and Senescence of Bone Marrow Stromal Cells[J]. Int J Mol Sci, 2020,21(1).
- [3] Qiu X M, Wang L, Gui Y Y, et al. BSNXD modulates mesenchymal stem cell differentiation into osteoblasts in a postmenopausal osteoporotic mouse model[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015,8(5):4408-4417.

- [4] Yang A, Yu C, Lu Q, et al. Mechanism of Action of Icariin in Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells[J]. *Stem Cells Int*, 2019,2019:5747298.
- [5] Wei Q, He M, Chen M, et al. Icariin stimulates osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal stem cells by increasing TAZ expression[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017,91:581-589.
- [6] Xue L, Jiang Y, Han T, et al. Comparative proteomic and metabolomic analysis reveal the antiosteoporotic molecular mechanism of icariin from *Epimedium brevicornu maxim*[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016,192:370-381.
- [7] Chung B H, Kim J D, Kim C K, et al. Icariin stimulates angiogenesis by activating the MEK/ERK- and PI3K/Akt/eNOS-dependent signal pathways in human endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008,376(2):404-408.
- [8] Zhang S, Feng P, Mo G, et al. Icariin influences adipogenic differentiation of stem cells affected by osteoblast-osteoclast co-culture and clinical research adipogenic[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017,88:436-442.
- [9] Shen Z, Chen Z, Li Z, et al. Total Flavonoids of *Rhizoma Drynariae* Enhances Angiogenic-Osteogenic Coupling During Distraction Osteogenesis by Promoting Type H Vessel Formation Through PDGF-BB/PDGFR-beta Instead of HIF-1alpha/ VEGF Axis[J]. *Front Pharmacol*, 2020,11:503524.
- [10] 陈丽辉. 骨碎补总黄酮(强骨胶囊)治疗老年骨质疏松症的效果及对骨密度的影响[J]. *临床合理用药杂志*, 2018,11(11):60-61.
- [11] Zhang Y, Jiang J, Shen H, et al. Total flavonoids from *Rhizoma Drynariae* (Gusuibu) for treating osteoporotic fractures: implication in clinical practice[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017,11:1881-1890.
- [12] 史岩, 马秋野, 喻一东, 等. 骨碎补总黄酮促进骨质疏松性骨折愈合中参与 Wnt/ β -catenin 信号通路的初步研究[J]. *中医药学报*, 2018,46(02):49-52.
- [13] 孙奇峰, 尹文哲, 高原, 等. 失重下骨碎补总黄酮经 MAPK 通路促间充质干细胞向成骨细胞分化研究[J]. *中医药学报*, 2016,44(04):10-13.
- [14] Dong G C, Ma T Y, Li C H, et al. A study of *Drynaria fortunei* in modulation of BMP-2 signalling by bone tissue engineering[J]. *Turk J Med Sci*, 2020,50(5):1444-1453.
- [15] Yu K E, Alder K D, Morris M T, et al. Re-appraising the potential of naringin for natural, novel orthopedic biotherapies[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2020,12:1759720X-20966135X.
- [16] Lin F X, Du S X, Liu D Z, et al. Naringin promotes osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells by up-regulating Foxc2 expression via the IHH signaling pathway[J]. *Am J Transl Res*, 2016,8(11):5098-5107.
- [17] Yu G Y, Zheng G Z, Chang B, et al. Naringin Stimulates Osteogenic Differentiation of Rat Bone Marrow Stromal Cells via Activation of the Notch Signaling Pathway[J]. *Stem Cells Int*, 2016,2016:7130653.
- [18] Chen X, Zhang S, Chen X, et al. Emodin promotes the osteogenesis of MC3T3-E1 cells via BMP-9/Smad pathway and exerts a preventive effect in ovariectomized rats[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2017,49(10):867-878.
- [19] Kang D M, Yoon K H, Kim J Y, et al. CT imaging biomarker for evaluation of emodin as a potential drug on LPS-mediated osteoporosis mice[J]. *Acad Radiol*, 2014,21(4):457-462.
- [20] Yang F, Yuan P W, Hao Y Q, et al. Emodin enhances osteogenesis and inhibits adipogenesis[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014,14:74.
- [21] Liu M, Wei J, Bai J, et al. [Effect of emodin on rat bone marrow mesenchymal stem cell proliferation and mRNA expressions of hematopoietic growth factors][J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2014,34(5):736-739.
- [22] Lee S U, Shin H K, Min Y K, et al. Emodin accelerates osteoblast differentiation through phosphatidylinositol 3-kinase activation and bone morphogenetic protein-2 gene expression[J]. *Int Immunopharmacol*, 2008,8(5):741-747.
- [23] Xiang M X, Xu Z, Su H W, et al. Emodin-8-O-beta-D-glucoside from *Polygonum amplexicaule* D. Don var. *sinense* Forb. promotes proliferation and differentiation of osteoblastic MC3T3-E1 cells[J]. *Molecules*, 2011,16(1):728-737.
- [24] Yuan X, Bi Y, Yan Z, et al. Psoralen and Isopsoralen Ameliorate Sex Hormone Deficiency-Induced Osteoporosis in Female and Male Mice[J]. *Biomed Res Int*, 2016,2016:6869452.
- [25] Ren Y, Song X, Tan L, et al. A Review of the Pharmacological Properties of Psoralen[J]. *Front Pharmacol*, 2020,11:571535.
- [26] Ge L, Cui Y, Cheng K, et al. Isopsoralen Enhanced Osteogenesis by Targeting AhR/ERalpha[J]. *Molecules*, 2018,23(10).
- [27] 常培学, 李海波, 方其超, 等. 异补骨脂素联合锌治疗对 1 型糖尿病大鼠骨量、骨密度及骨强度的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020,26(10):1470-1474.
- [28] Wang J, Li S F, Wang T, et al. Isopsoralen-mediated suppression of bone marrow adiposity and attenuation of the adipogenic commitment of bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *Int J Mol Med*, 2017,39(3):527-538.
- [29] Ming L, Ge B, Chen K, et al. [Effects of isopsoralen on bone marrow stromal stem cells

- differentiate and proliferate in vitro][J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2011,36(15):2124-2128.
- [30] Hong-Min R, Ya-Ling D, Jin-Lian Z, et al. [Research progress on processing history evolution, chemical components and pharmacological effects of Polygonati Rhizoma][J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2020,45(17):4163-4182.
- [31] Du L, Nong M N, Zhao J M, et al. Polygonatum sibiricum polysaccharide inhibits osteoporosis by promoting osteoblast formation and blocking osteoclastogenesis through Wnt/beta-catenin signalling pathway[J]. Sci Rep, 2016,6:32261.
- [32] Peng X, He J, Zhao J, et al. Polygonatum Sibiricum Polysaccharide Promotes Osteoblastic Differentiation Through the ERK/GSK-3beta/beta-Catenin Signaling Pathway In Vitro[J]. Rejuvenation Res, 2018,21(1):44-52.
- [33] Zong S, Zeng G, Zou B, et al. Effects of Polygonatum sibiricum polysaccharide on the osteogenic differentiation of bone mesenchymal stem cells in mice[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015,8(6):6169-6180.
- [34] Chern C M, Zhou H, Wang Y H, et al. Osthole ameliorates cartilage degradation by downregulation of NF-kappaB and HIF-2alpha pathways in an osteoarthritis murine model[J]. Eur J Pharmacol, 2020,867:172799.
- [35] Lin J, Zhu J, Wang Y, et al. Chinese single herbs and active ingredients for postmenopausal osteoporosis: From preclinical evidence to action mechanism[J]. Biosci Trends, 2017,11(5):496-506.
- [36] Tang D Z, Hou W, Zhou Q, et al. Osthole stimulates osteoblast differentiation and bone formation by activation of beta-catenin-BMP signaling[J]. J Bone Miner Res, 2010,25(6):1234-1245.
- [37] Zhang Z R, Leung W N, Li G, et al. Osthole Enhances Osteogenesis in Osteoblasts by Elevating Transcription Factor Osterix via cAMP/CREB Signaling In Vitro and In Vivo[J]. Nutrients, 2017,9(6).
- [38] Zheng X, Yu Y, Shao B, et al. Osthole improves therapy for osteoporosis through increasing autophagy of mesenchymal stem cells[J]. Exp Anim, 2019,68(4):453-463.
- [39] Alexander I M. Pharmacotherapeutic management of osteoporosis and osteopenia[J]. Nurse Pract, 2009,34(6):30-40, 41.
- [40] Wong R H, Thaung Z J, Xian C J, et al. Regular Supplementation With Resveratrol Improves Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Randomized, Placebo-Controlled Trial[J]. J Bone Miner Res, 2020,35(11):2121-2131.
- [41] Li J, Xin Z, Cai M. The role of resveratrol in bone marrow-derived mesenchymal stem cells from patients with osteoporosis[J]. J Cell Biochem, 2019,120(10):16634-16642.
- [42] Hu C, Li L. The application of resveratrol to mesenchymal stromal cell-based regenerative medicine[J]. Stem Cell Res Ther, 2019,10(1):307.
- [43] Yoon D S, Choi Y, Choi S M, et al. Different effects of resveratrol on early and late passage mesenchymal stem cells through beta-catenin regulation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015,467(4):1026-1032.
- [44] Oh J H, Karadeniz F, Seo Y, et al. Effect of Quercetin 3-O-beta-D-Galactopyranoside on the Adipogenic and Osteoblastogenic Differentiation of Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells[J]. Int J Mol Sci, 2020,21(21).
- [45] Li P, Kong J, Chen Z, et al. Aloin promotes osteogenesis of bone-marrow-derived mesenchymal stem cells via the ERK1/2-dependent Runx2 signaling pathway[J]. J Nat Med, 2019,73(1):104-113.
- [46] Yang Z, He C, He J, et al. Curcumin-mediated bone marrow mesenchymal stem cell sheets create a favorable immune microenvironment for adult full-thickness cutaneous wound healing[J]. Stem Cell Res Ther, 2018,9(1):21.
- [47] Yang Q, Leong S A, Chan K P, et al. Complex effect of continuous curcumin exposure on human bone marrow-derived mesenchymal stem cell regenerative properties through matrix metalloproteinase regulation[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2021,128(1):141-153.