

穿心莲内酯促进骨折骨愈合作用机制的研究进展

谢加舒¹, 刘卫峰², 朱桃燕³

1. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院(无锡市太湖医院) 麻醉科, 江苏 无锡 214000

2. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院(无锡市太湖医院) 骨科, 江苏 无锡 214000

3. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院(无锡市太湖医院) 手术室, 江苏 无锡 214000

摘要: 骨折后的愈合状态直接影响患者的生活质量, 如何提高骨折患者骨愈合效果是亟待解决的问题。穿心莲内酯是穿心莲中主要活性成分, 可能通过促进成骨细胞增殖, 抑制核因子 κB (NF- κB) 信号通路激活, 激活 Wnt/ β -连环蛋白 (Wnt/ β -catenin) 信号通路, 调节护骨素/细胞核因子 κB 受体活化因子配基 (OPG/RANKL) 信号通路, 调节成骨基因表达产物, 改善软骨细胞功能, 抑制雌激素相关受体 α (ERR α) 信号通路等多途径促使骨愈合。总结了穿心莲内酯促进骨折骨愈合作用及其作用机制, 希望为穿心莲内酯的临床使用提供依据。

关键词: 穿心莲内酯; 骨愈合; 成骨细胞增殖; 核因子 κB 信号通路; Wnt/ β -连环蛋白信号通路; 护骨素/细胞核因子 κB 受体活化因子配基信号通路; 软骨细胞功能

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)02-0488-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.02.044

Research progress on mechanism of andrographolide in promoting bone healing of fracture

XIE Jia-shu¹, LIU Wei-feng², ZHU Tao-yan³

1. Department of Anesthesiology, The 904th Hospital of the Joint Service Support Force of the Chinese People's Liberation Army (Wuxi Taihu Hospital), Wuxi 214000, China

2. Department of Orthopedics, The 904th Hospital of the Joint Service Support Force of the Chinese People's Liberation Army (Wuxi Taihu Hospital), Wuxi 214000, China

3. Operation Room, The 904th Hospital of the Joint Service Support Force of the Chinese People's Liberation Army (Wuxi Taihu Hospital), Wuxi 214000, China

Abstract: Healing state after fracture directly affects the quality of life of patients, and how to improve the bone healing effect of fracture patients is an urgent problem to be solved. Andrographolide is the main active component in *Andrographis Herba*, which may promote osteoblast proliferation, inhibit the activation of NF- κB signaling pathway, activate Wnt/ β -catenin signaling pathway, regulate OPG/RANKL signaling pathway, regulate the expression product of osteoblast gene, improves the function of chondrocytes, inhibit estrogen related receptors α signal path, and other multiple ways to promote bone healing. This article summarized the effect and its mechanism of andrographolide in promoting bone healing of fracture, hoping to provide evidence based support for the clinical use of andrographolide.

Key words: andrographolide; fracture healing; osteoblast proliferation; NF- κB signaling pathway; Wnt/ β -catenin signaling pathway; OPG/RANKL signaling pathway; function of chondrocyte

骨折是威胁居民健康的主要原因之一, 近年来随着交通事故和老龄化加剧, 意外损伤引起的骨折发病人群逐渐增多^[1]。虽然临床治疗骨折的医疗技术不断发展, 但术后骨不连、下肢深静脉血栓等发生率仍较高^[2]。骨折后的愈合状态直接影响患者的

生活质量, 如何提高骨折患者骨愈合效果是亟待解决的问题。穿心莲内酯是穿心莲中主要活性成分, 属于二萜类内酯, 化学式为 $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5$, 相对分子质量为 350。现代药理研究表明, 穿心莲内酯具有抗炎、抗肿瘤、促进骨代谢和免疫调节等作用, 可用

收稿日期: 2022-11-30

作者简介: 谢加舒 (1990—), 女, 护师, 本科, 研究方向为临床护理。E-mail: xjs900420@163.com

于痢疾、肠炎、蠕虫病、疱疹、消化性溃疡、皮肤感染、呼吸道感染、咽炎、肺炎、扁桃体炎、阴道炎等疾病的治疗^[3]。临床研究已经验证了穿心莲内酯在关节炎相关疾病治疗中的安全性,因此穿心莲内酯可作为治疗肌肉骨骼疾病的潜在药物^[4]。穿心莲内酯对软骨组织具有保护作用,能有效地减轻软骨细胞氧化应激损伤,可用于退行性关节疾病^[5]。穿心莲内酯可能通过促进成骨细胞增殖,抑制核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路激活,激活 Wnt/ β -连环蛋白 (Wnt/ β -catenin) 信号通路,调节护骨素/细胞 NF- κ B 受体活化因子配基 (OPG/RANKL) 信号通路,调节成骨基因表达产物,改善软骨细胞功能,抑制雌激素相关受体 α (ERR α) 信号通路等多途径促使骨愈合。本文总结了穿心莲内酯促进骨折骨愈合作用及其作用机制,希望为穿心莲内酯的临床使用提供依据。

1 促进成骨细胞增殖

成骨细胞来源于骨髓间充质干细胞,通过分泌骨基质材料在骨构建过程中发挥重要作用。成骨细胞数量的减少会导致骨形成和骨吸收之间的不平衡,导致骨折愈合交叉、骨质疏松、牙周炎、多发性骨髓瘤等^[6]。骨的生长和积累受控于成骨细胞分化多种生长因子、激素、细胞因子和环境因子。细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 信号通路在骨细胞中也发挥着重要作用,尤其是在成骨细胞的增殖和分化过程中,ERK 的激活可能通过细胞促进信号转导^[7]。

Chantrapomma 等^[8]对小鼠成骨细胞 MC3T3-E1 进行体外实验,结果显示 0.01~10 μ g/mL 穿心莲内酯可呈剂量相关性促进 MC3T3-E1 细胞增殖,且无细胞毒性。Li 等^[9]采集新生大鼠的颅骨中的成骨细胞进行体外实验,结果显示 1、3、5、10、20、30、40 mmol/L 穿心莲内酯能显著促使成骨细胞增殖,以 20 mmol/L 浓度增殖速度最快,PCNA、Ki67 mRNA 和碱性磷酸酶 (ALP)、羟脯氨酸在此浓度下表达也最高,还能显著提高核结合因子 α 1 (Cbf α 1)、Coll、OSX、ERK 等信号通路相关蛋白的表达,改善成骨细胞的生长形态,其机制与穿心莲内酯上调 ERK 信号通路促进成骨细胞增殖有关。

2 抑制 NF- κ B 信号通路激活

NF- κ B 活化对破骨细胞的发育尤其重要,核因子 κ B 抑制因子 α (IkB α) 的磷酸化和降解可促使 NF- κ B 蛋白进入细胞核,并与 DNA 靶位点结合,随后启动多种炎症基因的表达,从而诱导骨吸收的

功能,并促进破骨细胞形成,破骨细胞过度形成和骨吸收会延缓骨折的愈合^[10]。抑制 NF- κ B 激活是抑制破骨细胞形成的有效途径^[11]。

Zhai 等^[12]选取小鼠股骨和胫骨中提取的骨髓巨噬细胞 (RAW264.7) 进行体外实验,结果表明,2.5、5、10 mmol/L 穿心莲内酯呈剂量相关性抑制破骨细胞生成,显著降低骨吸收的面积,抑制端粒酶调节相关蛋白 (TRAP)、降钙素受体 (CTR)、组织蛋白酶 K (Ctsk)、树突状细胞特异性跨膜蛋白 (DC-STAMP) 等破骨细胞特异性基因的表达,抑制了 IkB α 的磷酸化和降解,降低脂多糖引导的骨质溶解,升高骨体积 (BV/TV)、骨表面/体积比 (BS/BV)、骨矿物质密度 (BMD)、骨皮质骨厚度 (Cor.Th)、小梁分离 (Tb.Sp.)、小梁厚度 (Tb.Th.) 和小梁数 (Tb.N),其机制为穿心莲内酯抑制 RANKL 诱导的 NF- κ B 信号传导和 ERK/MAPK 信号通路,减轻破骨细胞引起的体内骨质流失。Ren 等^[13]研究发现,0.4~10 mmol/L 穿心莲内酯能显著抑制鼠巨噬细胞对破骨细胞的影响,降低破骨细胞的活力,降低 TRAP 阳性破骨细胞的数量,其机制与穿心莲内酯下调 NF- κ B 信号通路激活以抑制破骨细胞形成有关。丁丁等^[14]选取 1 月龄大鼠股骨中骨髓间充质干细胞 (BMSCs) 进行体外细胞实验,结果发现,10 μ mol/L 穿心莲内酯能促进成骨分化早期、晚期的 ALP 水平,降低 TNF- α 对成骨细胞的抑制作用,提高矮小相关转录因子 2 (Runx2)、骨桥蛋白 (Opn) 和 Col1 等成骨分化标志物的表达,减轻 TNF- α 诱导的 NF- κ B 信号通路激活,其机制与穿心莲内酯抗炎活性和对成骨分化具有保护作用有关。

3 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路

典型的 Wnt/ β -catenin 通路不仅是控制骨稳态最重要的信号通路之一,而且还参与骨折的愈合进程。Wnt/ β -catenin 通路的激活是调节细胞分化的常见信号通路,可防止炎症,促进成骨细胞功能,促使 BMSCs 向成骨细胞谱系转变^[15]。ALP、骨钙素 (OCN)、骨涎蛋白 (BSP)、骨形态发生蛋白 2 (BMP2) 是成骨细胞前分化的明确标志物之一,在成骨形成和骨矿化中起重要作用^[16]。

Jiang 等^[17]选取新生小鼠分离出成骨细胞进行体外实验,研究表明,4.46、8.92、17.84 mmol/L 穿心莲内酯能显著促进成骨细胞增殖,提高 ALP 活性,促使成骨细胞外基质的沉积,上调 ALP、OCN、BSP、BMP2、Runx2、 β -连环蛋白、Wnt4、糖原合

酶激酶 3 β (GSK3 β)、WNT5a 和 Fzd2 等相关成骨表达,其机制与穿心莲内酯激活 Wnt/ β -连环蛋白信号通路促成骨细胞生成有关。Phunikom 等^[18]选取分娩母体胎盘组织中骨髓的间充质干细胞 (PL-hMSCs) 进行体外实验,结果表明,1~10 mmol/L 穿心莲内酯能促使 CD73、CD90、CD105 等细胞表面标志物的表达,提高 PL-hMSCs 的细胞活力,促进 β -连环蛋白、c-myc、Axin-2、Cyclin D1 和生存素 (survivin) 靶基因的表达,促使 ALP 的表达,并增强其活性,促成骨细胞分化和基质矿化,增强 RUNX2、OSX、Col1a1 mRNA 和骨钙素的表达,参与成骨的分化的各个阶段,促进 COL1A1、COL1A2、COL5A1、COL5A2、FGF2、FGF7、IGF1R、VEGFA 等与成骨相关的基因表达,其机制与穿心莲内酯通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进 PL-hMSCs 的增殖和骨分化有关。

4 调节 OPG/RANKL 信号通路

成骨细胞分泌的 OPG 是一种重要的 RANKL 调节分子,RANKL 被刺激后,RANK 结合 TRAF6 并诱导 TRAF6、TAK1、衔接蛋白 TAB2 等蛋白质复合物的形成,然后激活 IKK 复合物,并导致 NF- κ B 途径的激活^[19]。OPG 可作为 RANKL 的可溶性受体拮抗剂,阻止其与 RANK 结合,并减少破骨形成。骨的形态改变和重塑取决于形成骨的成骨细胞和吸收骨的破骨细胞的综合活性,成骨细胞产生的 OPG 在防止 RANKL 过度激活破骨细胞方面起着至关重要的作用,可维持骨稳态,OPG/RANKL 比值可用于指示成骨细胞在调节骨重塑过程中的潜力,OPG/RANKL 比值下调刺激成骨细胞骨形成^[20]。

Tantikanlayaporn 等^[21]采集小鼠成骨细胞系 (MC3T3-E1) 进行体外实验,结果发现 0.1~50 mmol/L 穿心莲内酯呈剂量相关性提高 MC3T3-E1 成骨细胞的活性,促使细胞外基质矿化,提高成骨细胞中 ALP、Colla1、OPG、RANKL mRNA 的表达,调节 OPG/RANK/RANKL 轴功能,100 mg/kg 穿心莲内酯用于手术建立的骨丢失大鼠模型,穿心莲内酯能降低骨小梁骨质流失,改善骨小梁微结构,提高血清骨钙素、酒石酸抗酸性磷酸酶 (TRAP) 的水平,其机制与穿心莲内酯调节 OPG/RANKL 信号通路促成骨细胞分化和矿化有关。Zhai 等^[12]选取小鼠股骨和胫骨的骨髓巨噬细胞进行体外实验,结果显示,2.5、5、10 mmol/L 穿心莲内酯能剂量相关性抑制破骨细胞的形成,抑制 TRAP、降钙素受

体 (CTR)、Ctsk、树突状细胞特异性跨膜蛋白 (DC-STAMP) 和 ATP6V0D2 等破骨细胞相关基因的表达,抑制 IkB α 的磷酸化和降解,降低炎症引起的骨质流失和破骨细胞数量,其机制与穿心莲内酯在体外抑制 RANKL 诱导的破骨形成有关。

5 调节成骨基因表达产物

成骨分化可将先前存在的间充质组织转化为成软骨细胞、成骨细胞,或将植入的间充质干细胞分化成成骨细胞和软骨细胞,以修复早期损伤的软骨^[22]。成骨分化的重要标志物是 Runx2 和 OPN,其中 Runx2 是成骨重要的晚期标志物,OPN 是成骨分化的中间阶段标志物,可促进基质成熟和基质矿化,加快成骨形成^[23]。

Kulsirrat 等^[24]选取人体髌骨上脂肪垫组织提取的间充质干细胞 (MSCs) 进行体外实验,结果显示,1.56~12.5 mmol/L 穿心莲内酯能提高 MSCs 的活力,浓度高于 12.5 mmol/L 时可能会抑制 MSCs 的生长,10 mmol/L 穿心莲内酯明显上调 Runx2 和 OPN 等成骨标志物的表达,降低过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 2 (PPAR γ 2) 和脂蛋白脂肪酶 (LPL) 的水平,提高 SRY 相关转录因子 9 (Sox9) 和 Aggrecan 等软骨特异性基因表达,其机制与穿心莲内酯增强间充质干细胞的成骨细胞和软骨组织的形成有关。Kulsirrat 等^[25]研究还发现,低于 12.5 mmol/L 穿心莲内酯能显著提高 CD29、CD73 等间充质干细胞表面标志物的表达,提高间充质干细胞的活力,可诱导成骨、软骨的形成,与穿心莲内酯调节骨细胞特异性标志物 (Runx2、OPN) 和软骨细胞特异性标志物 (Sox9、Aggrecan) 的活性有关。

6 改善软骨细胞功能

关节软骨因疾病、衰老或创伤发生结构破坏或退化,再生能力较差,恢复不良可导致骨性关节炎的发生^[26]。在骨折发展过程中,大量的分解代谢因子 (如促炎细胞因子) 被激活,诱导软骨逐渐自毁,并抑制软骨细胞分化,影响骨折愈合的恢复^[27]。

Luo 等^[28]选取 1 周龄新西兰兔软骨切片进行体外实验,结果发现 1.5、3、6 mmol/L 穿心莲内酯能促进成骨细胞生长和增殖,进一步促使软骨特异性糖胺聚糖的沉积,增强成骨细胞的活力,促使软骨细胞体外增殖,加快 I、II 型胶原蛋白的分泌,上调聚集蛋白聚糖、胶原 II 和 SOX9 基因的表达,其机制与穿心莲内酯增强软骨细胞功能有关。Li 等^[29]选取大鼠的关节软骨进行实验,发现 0.625、2.5 μ g/mL

穿心莲内酯能促进软骨细胞增殖, 提高 SOD、CAT 水平, 降低 MMP-13、IL-6 等炎症因子的分泌, 下调 *Sod1*、*Cat*、*MDA* 等氧化应激特异性基因的表达, 其机制与穿心莲内酯激活 Keap1-Nrf2-Are 信号通路、减轻软骨细胞氧化应激损伤有关。

7 抑制 $ERR\alpha$ 信号通路

$ERR\alpha$ 是一种重要的雌激素受体, 控制参与多种代谢途径的靶基因的表达。 $ERR\alpha$ 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1α (PGC- 1α) 共同激活可调节线粒体生物发生所需的基因表达, $ERR\alpha$ /PGC- 1α 通路促进 EerbB2⁺ 乳腺癌成骨过程中谷氨酰胺代谢基因的表达, $ERR\alpha$ /PGC- 1α 在调节谷氨酰胺代谢中发挥作用, 可增强骨裂形成过程中的线粒体生物发生和氧化磷酸化^[30]。

Huang 等^[31]在穿心莲内酯干预手术建立骨丢失小鼠模型、小鼠股骨和胫骨离体骨髓单核细胞/巨噬细胞的体外实验发现, 50 mg/kg 穿心莲内酯能抑制雌激素相关受体 α 的活性, 有效抑制破骨进程相关基因线粒体基因 *Nur77* 下游基因 2 (*Ndg2*)、异柠檬酸脱氢酶 3 (*Idh3a*)、ATP 合酶 5b (*Atp5b*)、*Trap*、组织蛋白酶 K 基因 *CtsK* 的表达, 呈剂量相关性抑制谷氨酰胺酶 (*Gls*) 的表达, 抑制 $ERR\alpha$ 和 PGC- 1β 的活性, 提高小鼠骨密度、每总体积小梁骨容积、小梁骨数和小梁骨厚度, 其机制与穿心莲内酯破坏 $ERR\alpha$ /PGC- 1β 转录调节以抑制破骨细胞分化有关。

8 结语

骨折愈合是由多种物质、多信号通路参与的修复过程, 与多种因素有关^[32]。目前中药单药用于骨折愈合的研究较少, 尚缺乏严谨的科学实验和临床证据。本研究从细胞分子水平, 总结了穿心莲内酯可能通过促进成骨细胞增殖、抑制 NF- κ B 信号通路激活、激活 Wnt/ β -catenin 信号通路、调节 OPG/RANKL 信号通路、调节成骨基因表达产物、改善软骨细胞功能、抑制 $ERR\alpha$ 信号通路多途径, 促使骨愈合。但目前穿心莲内酯用于骨愈合大部分停留于体外等基础实验阶段, 尚缺乏用于骨折的相关临床报道。基于穿心莲内酯促骨愈合的多种机制, 今后应加大相关实验研究和临床研究, 为骨愈合提供更多依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Elsoe R, Ceccotti A A, Larsen P. Population-based epidemiology and incidence of distal femur fractures [J].

Int Orthopaed, 2018, 42(1): 191-196.

- [2] Gericke L, Fritz A, Osterhoff G, et al. Percutaneous operative treatment of fragility fractures of the pelvis may not increase the general rate of complications compared to non-operative treatment [J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2022, 48(5): 3729-3735.
- [3] 吕巧莉, 涂国刚, 王嘉琦, 等. 穿心莲内酯的研究进展及临床应用 [J]. 南昌大学学报: 医学版, 2013, 53(1): 83-86.
- [4] Wang S, Li H, Chen S, et al. Andrographolide induces apoptosis in human osteosarcoma cells via the ROS/JNK pathway [J]. *Int J Oncol*, 2020, 56(6): 1417-1428.
- [5] Zhang L, Chen Q, Wang H, et al. Andrographolide mitigates IL-1 β induced human nucleus pulposus cells degeneration through the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(6): 5427-5436.
- [6] Ahmad M, Krüger B T, Kroll T, et al. Inhibition of Cdk5 increases osteoblast differentiation and bone mass and improves fracture healing [J]. *Bone Res*, 2022, 10(1): 1-13.
- [7] Sun P, Wang M, Yin G Y. Endogenous parathyroid hormone (PTH) signals through osteoblasts via RANKL during fracture healing to affect osteoclasts [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 525(4): 850-856.
- [8] Chantrapromma S, Boonnak N, Pitakornpreecha T, et al. Absolute configuration of andrographolide and its proliferation of osteoblast cell lines [J]. *Crystallogr Rep*, 2018, 63(3): 412-417.
- [9] Li B, Hu R Y, Sun L, et al. Potential role of andrographolide in the proliferation of osteoblasts mediated by the ERK signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 1335-1344.
- [10] Lin T H, Pajarinen J, Lu L, et al. NF- κ B as a therapeutic target in inflammatory-associated bone diseases [J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2017, 107: 117-154.
- [11] Xu M X, Sun X X, Li W, et al. LPS at low concentration promotes the fracture healing through regulating the autophagy of osteoblasts via NF- κ B signal pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22: 1569-1579.
- [12] Zhai Z J, Li H W, Liu G W, et al. Andrographolide suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis *in vitro* and prevents inflammatory bone loss *in vivo* [J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(3): 663-675.
- [13] Ren Y Q, Zhou Y B. Inhibition of andrographolide in RAW 264.7 murine macrophage osteoclastogenesis by downregulating the nuclear factor-kappaB signaling pathway [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 15955-15961.
- [14] 丁丁, 车千红, 徐樱溪, 等. 穿心莲内酯通过抑制

- TNF- α 活化的 NF-KB 信号途径保护和促进成骨分化 [J]. 解剖科学进展, 2019, 25(3): 316-319.
- [15] Dong J, Xu X, Zhang Q, *et al.* The PI3K/AKT pathway promotes fracture healing through its crosstalk with Wnt/ β -catenin [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 394(1): 112137.
- [16] Zhou X P, Li Q W, Shu Z Z, *et al.* TP53-mediated miR-2861 promotes osteogenic differentiation of BMSCs by targeting Smad7 [J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(1): 283-293.
- [17] Jiang T, Zhou B, Huang L, *et al.* Andrographolide exerts pro-osteogenic effect by activation of Wnt/ β -Catenin signaling pathway *in vitro* [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(6): 2327-2339.
- [18] Phunikom N, Boonmuen N, Kheolamai P, *et al.* Andrographolide promotes proliferative and osteogenic potentials of human placenta-derived mesenchymal stem cells through the activation of Wnt/ β -catenin signaling [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 1-13.
- [19] Sun P, Wang M, Yin G Y. Endogenous parathyroid hormone (PTH) signals through osteoblasts via RANKL during fracture healing to affect osteoclasts [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 525(4): 850-856.
- [20] Varley I, Hughes D C, Greeves J P, *et al.* RANK/RANKL/OPG pathway: genetic associations with stress fracture period prevalence in elite athletes [J]. *Bone*, 2015, 71: 131-136.
- [21] Tantikanlayaporn D, Wichit P, Suksen K, *et al.* Andrographolide modulates OPG/RANKL axis to promote osteoblastic differentiation in MC3T3-E1 cells and protects bone loss during estrogen deficiency in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110763.
- [22] Wang T, Zhang X, Bikle D D. Osteogenic differentiation of periosteal cells during fracture healing [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(5): 913-921.
- [23] Zhu J, Liu Y, Chen C, *et al.* Cyasterone accelerates fracture healing by promoting MSCs migration and osteogenesis [J]. *J Orthopaed Translat*, 2021, 28: 28-38.
- [24] Kulsirirat T, Honsawek S, Takeda-Morishita M, *et al.* Novel dose dependent effects of andrographolide on the enhancement of chondrogenesis and osteogenesis in human mesenchymal stem cells [J]. *Authorea Preprints*, 2020, 21:1783.
- [25] Kulsirirat T, Honsawek S, Takeda-Morishita M, *et al.* The effects of andrographolide on the enhancement of chondrogenesis and osteogenesis in human suprapatellar fat pad derived mesenchymal stem cells [J]. *Molecules*, 2021, 26(7): 1831.
- [26] Stolberg-Stolberg J, Sambale M, Hansen U, *et al.* Cartilage trauma induces necroptotic chondrocyte death and expulsion of cellular contents [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4204.
- [27] Vas W J, Shah M, Blacker T S, *et al.* Decellularized cartilage directs chondrogenic differentiation: Creation of a fracture callus mimetic [J]. *Tissue Eng Part A*, 2018, 24(17): 1364-1376.
- [28] Luo L K, Wei Q J, Liu L, *et al.* Andrographolide enhances proliferation and prevents dedifferentiation of rabbit articular chondrocytes: An *in vitro* study [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 21: 984850.
- [29] Li B, Jiang T, Liu H, *et al.* Andrographolide protects chondrocytes from oxidative stress injury by activation of the Keap1-Nrf2-Are signaling pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 234(1):561-571.
- [30] Feng C, Xu Z, Tang X, *et al.* Estrogen-related receptor α : A significant regulator and promising target in bone homeostasis and bone metastasis [J]. *Molecules*, 2022, 27(13): 3976.
- [31] Huang T L, Fu X K, Wang N, *et al.* Andrographolide prevents bone loss via targeting estrogen-related receptor- α -regulated metabolic adaption of osteoclastogenesis [J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(21): 4352-4367.
- [32] Einhorn T A, Gerstenfeld L C. Fracture healing: mechanisms and interventions [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11(1): 45-54.

【责任编辑 解学星】