

• 综 述 •

中药及其单体对骨髓间充质干细胞诱导分化的研究进展

杨 斌¹, 王 楠¹, 谭 睿², 王 琴^{1*}, 顾 健^{1*}

1. 西南民族大学药学院, 四川 成都 610041

2. 西南交通大学生命科学与工程学院, 四川 成都 611756

摘 要: 骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 是骨髓内的非造血干细胞, 具有自我更新能力和多向分化潜能, 在一定条件下可以分化为成骨细胞、心肌细胞、神经细胞和肝细胞, 是目前组织工程、基因工程较为理想的种子细胞。通过归纳总结现有文献, 主要从 BMSCs 的生物学特性、中药及其单体诱导 BMSCs 多向分化进行探讨, 以期后续的研究提供一定的理论依据。

关键词: 中药; 单体; 骨髓间充质干细胞; 成骨细胞; 心肌细胞; 神经细胞; 肝细胞

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)24-7915-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.24.029

Research progress on induction and differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells by traditional Chinese medicine and its monomers

YANG Bin¹, WANG Nan¹, TAN Rui², WANG Qin¹, GU Jian¹

1. College of Pharmacy, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China

2. College of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 611756, China

Abstract: Bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) are non-hematopoietic stem cells in bone marrow with self-renewal ability and multidirectional differentiation potential, which can differentiate into osteoblast, myocardial cells, nerve cells, and hepatic cells under certain conditions. It is an ideal seed cell for tissue engineering and genetic engineering. By summarizing the existing literature, biological characteristics of BMSCs, traditional Chinese medicine and its monomers to induce BMSCs multidirectional differentiation were mainly discussed in this review, in order to provide a certain theoretical basis for the follow-up research.

Key words: traditional Chinese medicine; monomer; bone marrow mesenchymal stem cells; osteoblast; myocardial cells; nerve cells; hepatic cells

间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是一种存在于体内多种组织和器官间充质中的一种成体干细胞, 具有自我更新、高繁殖能力、低免疫原性等特点^[1]。MSCs 主要来源于骨髓和脂肪组织, 临床上常用于受损组织的修复与再生^[2-5]。其中, 在骨髓中被发现分离的 MSCs 称为骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)。在

一定诱导条件下, BMSCs 可分化为成骨细胞、心肌细胞、神经细胞和肝细胞等^[6]。BMSCs 自 Friedenstein 等^[7]发现以来引起了广泛的关注。BMSCs 具有取材方便、易于分离、在体外易于培养、分化能力强且不存在配型及免疫排斥反应、多次传代甚至 50 代后仍具有干细胞的特性等特点, 使其持续成为组织工程和基因工程等领域的研究热点^[8]。通过显微镜

收稿日期: 2022-06-07

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82174083); 四川省重点研发项目 (20ZDYF3291); 四川省科技厅项目 (2019YFS0157); 教育部重点实验室开放课题 (KF2020009)

作者简介: 杨 斌, 硕士研究生, 主要从事中药药理学研究。E-mail: 1633039945@qq.com

*通信作者: 王 琴, 讲师, 博士, 主要从事 DNA 的表观遗传修饰及相关分子生物学技术研究。Tel: (028)85752465 E-mail: 1058081409@qq.com
顾 健, 教授, 博士生导师, 主要从事中药及民族药创新药物研究与开发。Tel: (028)85523968 E-mail: gujiancd@163.com

观察, BMSCs 在形态上呈现出纤维细胞样, 主要是梭形和纺锤形结构, 细胞体积小, 核浆较大, 贴壁生长, 增殖可形成群落。在人体内, BMSCs 的含量很低, 仅占有骨髓中单个核细胞的 0.001%~0.01%^[9-10]。为了获得更多的 BMSCs 满足组织工程、基因工程等领域的需求, 可通过建立一种提取、分离、纯化和体外扩增 BMSCs 的方法, 确保在有限的时间内获得大量及纯度较高的 BMSCs。目前, 从骨髓中分离 BMSCs 的方法主要有贴壁分离法、骨组织离心法、密度离心法、流式细胞仪分选法和磁珠分选法^[11-14]。BMSCs 不属于永生细胞, 其增殖能力和分化能力也会收到其他因素, 如来源患者的年龄、受损部位的程度、体外培养的环境等的调控^[15-18]。目前尚未发现 BMSCs 的特异性表面标记分子, 国际细胞治疗协会对 BMSCs 的鉴定提出以下标准^[11,19]: (1) BMSCs 能够在体外贴附于塑料表面, 有贴壁生长的特点; (2) 在标准的体外诱导条件下, 可以分化为软骨细胞、成骨细胞和脂肪细胞; (3) 在流式细胞术的检测下, BMSCs 能够稳定表达 CD73、CD90、CD105 等表面标志物。BMSCs 的提取、分离及鉴定见图 1。

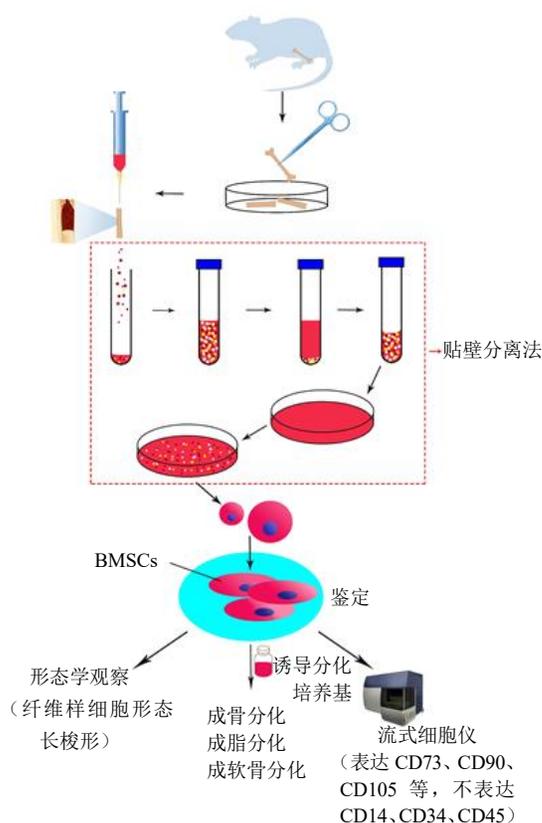


图 1 BMSCs 的提取、分离及鉴定

Fig. 1 Extraction, isolation and identification of BMSCs

BMSCs 具有强大的自我更新能力和多向分化潜能, 是研究最早的、最深入的成体干细胞之一。在特定的刺激和诱导下可以分化为成骨细胞、心肌细胞、神经细胞和肝细胞等。BMSCs 的分化受到多种因素的调控, 如生长因子、化学物质、基因编辑和物理因素等。BMSCs 是治疗成骨分化相关疾病、神经系统疾病、心血管疾病和肝脏修复等疾病的种子细胞, 可为此类疾病的治疗提供一种新方法。在体外培养时, 转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)^[20]、碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF)^[21]和表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)^[22]等能够促进 BMSC 的成骨分化。在一定条件下, 5-氮杂胞苷可诱导 BMSCs 不同程度的向心肌细胞分化治疗心肌梗死、减轻心肌缺血和心肌损伤等疾病^[23-25]。进一步研究发现, 5-氮杂胞苷和剪切应力、其他机械力、超重力等联合诱导 BMSCs 心肌分化时, 可以增强心脏基因的表达并获得更成熟的心肌细胞样细胞^[26-27]。然而, 5-氮杂胞苷具有一定的毒性和致癌性^[28], 已逐渐被其他诱导方式所取代。微核糖核酸 (microRNAs, miRs) 是内源性短非编码 RNA, 广泛应用于生物过程中, 具有调节干细胞的增殖、迁移和分化等作用^[29]。miRs 对 BMSCs 的神经分化发挥着重要的调节作用, 一些 miRs 有助于修复受损的神经组织并参与神经细胞的再生。研究发现, 携带 miRs 的外泌体对受损的神经组织具有关键的修复作用, 如移植 miR-133b 转染的 BMSCs 可减轻脑出血大鼠的损伤^[30]。此外, 物理因素能诱导 BMSCs 向肝细胞分化, 其操作方法简便安全、对 BSMCs 的损伤小、具有很强的可控性。Sun 等^[31]采用超声靶向微泡破坏技术诱导 BMSCs 向肝细胞分化; 在此过程中联合肝细胞生长因子 (hematopoietic growth factor, HGF), 可提高 BMSCs 的肝归巢效率, 抑制肝细胞凋亡及促进肝细胞增殖, 进一步促进急性肝损伤和肝纤维化的修复。研究表明, BMSCs 和中药及其单体的相互作用能够调节干细胞的分化方向并影响干细胞的功能, 故而在很大程度上影响 BMSCs 的分化方向和分化能力。BMSCs 具有高度的可塑性, 其增殖和分化的特异性是其自身特性和不同体外环境联合作用的结果, 其中体外环境起主导作用。在不同的体外环境下, BMSCs 可以分化为各种组织细胞, 如可分化为中胚层的成骨细胞、心肌细胞; 还可以跨越胚层界限, 分化为外胚层的神经细胞和

内胚层的肝细胞。BMSCs 的分化潜能可在组织工程、基因工程等领域应用最为广泛,成为多种疾病治疗的种子细胞。大量研究选用中药及其单体作为诱导剂与传统的诱导剂相比,能选择的作用靶点更广泛,且价格更低廉。详细了解 BMSCs 和中药及其单体相互作用以及定向调控 BMSCs 的分化可以显著提高 BMSCs 的治疗效果。

《素问·金匱真言论》中记载:“夫精者,身之本也。故藏于精者,春不病温。夏暑汗不出者,秋成风症。此平人脉法也”。中医认为“夫精者”中的“精”有 2 层含义:其一为“先天之精”,是生命繁衍最基本的物质;其二为“后天之精”,是维持生命中各个器官组织所需的基本物质并促进其生长繁殖^[32]。现代医学表明干细胞可在不同的诱导条件下分化为各种组织细胞。因此,中医认为中医学的“精”与干细胞有很大的相关性,将干细胞归结于中医所说的“人体之精”^[33]。目前,一些中药及其单体成分能有效诱导 BMSCs 向成骨细胞、心肌细胞、神经细胞和肝细胞分化。中药诱导 BMSCs 分化的主要研究方向是复方中药、单味中药和中药有效成分的提取物等方面。运用中药及其单体研究其对 BMSCs 的诱导作用,这为中药在干细胞的发展奠定了坚实的基础。本文结合近几年国内外对 BMSCs 的相关研究,从中药及其单体诱导 BMSCs 的分化等方面的研究进展进行分析和探讨,以期为后续的研究提供一定的理论依据。

1 中药及其单体诱导 BMSCs 分化为成骨细胞

中药诱导 BMSCs 向成骨细胞分化的研究已有长足进展。中药及其单体有温阳补肾、强筋健骨等功效,可作为成骨细胞分化的诱导剂,为中药治疗骨科疾病的临床应用提供新的科学依据。淫羊藿苷具有补肾壮阳、祛风湿、强筋骨等作用。研究发现,不同浓度的淫羊藿苷可诱导 BMSCs 增殖分化为成骨细胞,并能提高碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性和增加钙化结节数^[34-36]。进一步研究表明,淫羊藿苷诱导 BMSCs 的成骨细胞分化是通过激活 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路上调基因[如 *Hes1*、*Runt* 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, *Runx2*)]、蛋白(如尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 1、CBF1、Jagged-1)的表达来实现的^[37-38]。更深入的研究表明,氯化锂与淫羊藿苷联合调控 Wnt 信号通路诱导 BMSCs 向成骨细胞分化治疗骨质疏松症的潜力优于单独治疗骨质疏松症

的潜力,其机制是通过调节 Wnt 信号通路糖原合成酶激酶-3 β 的磷酸化从而抑制胞质内 β -catenin 的磷酸化和降解,进而增加胞质内 β -catenin 聚集并转入细胞核来实现的^[39]。除此之外,淫羊藿总黄酮在治疗骨科疾病方面具有骨修复和骨再生的作用,其单体成分如朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C、淫羊藿次苷起主要治疗作用。研究发现朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C、淫羊藿次苷在 BMSCs 的成骨细胞分化中具有促进作用,其中朝藿定 C、淫羊藿次苷的作用效果更显著,作用机制可能是调控骨形态蛋白-2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2) /RunX2/成骨相关转录因子 (osterix, OSX) 信号通路促进 BMSCs 定向成骨细胞分化^[40-41]。补骨脂是常用的补肾壮阳药,其主要有效成分为香豆素类物质。雌激素可以预防骨吸收和募集成骨细胞的祖细胞来增加骨形成。王振涛等^[42]用补骨脂素联合 17 β -雌二醇在体外诱导 BMSCs 分化为成骨细胞,酶联免疫吸附测定和聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 检测结果表明成骨标志物 I 型胶原、关键因子 RunX2 的表达水平均上调,这说明 17 β -雌二醇和补骨脂素具有促进 BMSCs 增殖和成骨细胞分化的作用,并且 RunX2 参与了该调控过程。补肾活血方由鹿角胶、补骨脂、淫羊藿、丹参、黄芪、熟地黄、白芍等中药组成,利用其诱导 BMSCs 分化为成骨细胞,经 ALP 鉴定胞浆呈蓝色,经茜素红染色细胞呈红色钙结节,有典型的成骨细胞表达,最终实现对 BMSCs 成骨细胞分化的促进作用^[43]。利用补肾类复方中药的含药血清诱导 BMSCs,发现其均表现出成骨细胞特征^[44-47]。李小冬等^[48]用活骨灌注液对激素在体外诱导大鼠 BMSCs 定向分化为成骨细胞,结果表明活骨灌注液不仅能有效促进 BMSCs 增殖分化,还可以提高基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 的表达,并促进 BMSCs 向坏死区迁移,同时促进沉默调节蛋白 1 (recombinant sirtuin 1, Sirt1) 核转移和微管相关蛋白轻链 3 蛋白介导自噬泡形成,使细胞自噬水平增加,可介导 Sirt1 激活 BMSCs 自噬拮抗地塞米松对成骨细胞分化的抑制作用。研究发现,补肾类单味和复方中药对 BMSCs 向成骨细胞分化的促进作用与中医辨证理论相吻合,其中复方中药更能体现 BMSCs 向成骨细胞分化的中医理论。

2 中药及其单体诱导 BMSCs 分化为心肌细胞

随着中药提纯技术的不断提高和血清药理学的

不断发展,一些复方中药、单味中药和中药单体成分能有效诱导 BMSCs 定向分化为心肌细胞,对心血管疾病有一定的改善作用,为应用中药及其单体作为心肌分化的诱导剂奠定坚实的基础。丹参酚酸 B 和丹参酮 II_A 分别是丹参最主要的活性成分^[49]。研究发现,丹参酚酸 B 和 BMP-2 可联合诱导大鼠 BMSCs 心肌分化,通过 RT-PCR 检测发现 GATA 结合蛋白 4 基因和转录因子 *Nkx2.5* 基因表达增强,联合诱导 14 d 后,细胞开始表达 α -心肌肌球蛋白重链 (myosin heavy chain α , α -MHC) 基因,证明丹参酚酸 B 联合 BMP-2 诱导 BMSCs 可分化为心肌样细胞,且联合诱导效果明显优于二者单独使用^[50-51]。进一步研究发现,丹参酮 II_A 联合 5-氮杂胞苷诱导大鼠 BMSCs 定向分化,5-氮杂胞苷作为对照组,联合组细胞呈现长圆柱状排列更加紧密,免疫细胞化学显示各诱导组心肌肌钙蛋白 T (cardiac troponin T, cTnT)、结蛋白 (desmin)、 α -横纹肌肌动蛋白 (α -SCA-actin) 均为阳性表达,证明 5-氮杂胞苷联合丹参酮 II_A 共同诱导 BMSCs 向心肌细胞分化的阳性率明显高于 5-氮杂胞苷和丹参酮 II_A 单独诱导分化的阳性率,联合诱导的方式更加高效^[52]。丹参酮 II_A 和丹参酚酸 B 联合其他中药也能促进 BMSCs 向心肌细胞分化,丹参酮 II_A 和丹参酚酸 B 联合川芎嗪体外诱导 BMSCs 向心肌样细胞分化也具有相似的效果^[53-54]。因此,丹参酮 II_A 和丹参酚酸 B 可以联合传统心肌缺血类中药诱导 BMSCs 向心肌细胞分化,还可以联合化学药物诱导 BMSCs 向心肌细胞分化,对心肌梗死和心肌缺血具有改善作用,表明丹参酮 II_A 和丹参酚酸 B 可在体外诱导大鼠 BMSCs 定向分化为心肌样细胞。除此之外,地黄多糖^[55]、黄芪甲苷^[56]、葛根素^[57]和淫羊藿苷^[58]等中药单体具有预防心肌缺血再灌注损伤和改善心肌缺血的作用,可诱导 BMSCs 向心肌细胞分化,为今后中药单体体外诱导 BMSCs 提供了实验基础。柴胡三参胶囊对心律失常、心肌急性损伤具有保护作用^[59]。柴胡三参胶囊含药血清诱导 BMSCs 向心肌细胞分化,结果显示柴胡三参胶囊含药血清能促进 BMSCs 的增殖和心肌分化,其作用机制是通过激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) / 蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路介导 BMSCs 向心肌细胞分化^[60-61]。加味丹参饮是在《时方歌括》中丹参饮药方基础上演化而来的,对缺血性心脏病、动脉粥样硬化、心肌缺

血有较好的疗效^[62];加味丹参饮及其含药血清在体内和体外均能诱导 BMSCs 向心肌细胞分化,对心肌缺血再灌注损伤有保护作用,随着时间的延长保护作用越明显,可见加味丹参饮诱导 BMSCs 移植促心肌血管新生具有协同和促进作用^[63-65]。秦厉梅^[66]用血府逐瘀汤含药血清体外诱导大鼠 BMSCs 向心肌细胞分化,免疫细胞化学法显示 desmin、actin 和 cTnI 呈阳性,RT-PCR 显示诱导后的细胞中有心肌细胞标志物 α -MHC、 β -MHC 基因的表达,证实血府逐瘀汤含药血清可以体外诱导大鼠 BMSCs 分化为心肌样细胞。黄淼鑫^[67]利用丹参通络解毒汤联合 BMSCs 移植治疗心肌梗死,可发现丹参通络解毒汤联合 BMSCs 移植可以明显提高心肌组织中血管内皮细胞蛋白 C 受体、血栓调节蛋白的表达,降低血管性假性血友病因子蛋白表达,降低血清内皮素-1 水平,升高一氧化氮水平,从而减少胶原纤维产生,保护心肌缺血,达到治疗心肌梗死的疗效。独参汤联合 BMSCs 移植治疗心肌梗死也有类似的效果^[68-69]。上述中药复方和单体都具有抗心肌缺血和预防心肌再灌注损伤等作用,均能诱导 BMSCs 向心肌细胞分化,这些研究为 BMSCs 向心肌细胞分化的研究提供了依据。但具体的作用机制需进一步研究,可能与其刺激 BMSCs 微环境中分泌各种促进心肌分化的细胞因子有关,通过高表达心肌分化相关基因,从而影响 BMSCs 向心肌细胞分化蛋白水平的表达。

3 中药及其单体诱导 BMSCs 分化为神经细胞

中药及其单体对机体的作用是紧密地与神经、内分泌、免疫调节网络相联系的,通过免疫调节、抗氧化、诱导细胞凋亡及影响神经递质而发挥治疗自身免疫病的作用^[70]。一些复方、单味中药及中药单体对神经元具有一定的保护作用,可以诱导 BMSCs 分化为神经细胞促进神经元的修复和神经元再生,为神经系统性疾病的临床治疗提供实验依据。黄芪多糖是黄芪的主要活性成分,可促进 BMSCs 的增殖和分化。刘永琦等^[71]利用黄芪多糖诱导 BMSCs 48 h 后, BMSCs 增殖明显,甲苯胺蓝染色为阳性,Western blotting 法检测神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific-enolase, NSE) 为阳性表达,证明黄芪多糖可诱导大鼠 BMSCs 定向分化为神经细胞。更深入的研究发现,黄芪多糖对电离辐射后 BMSCs 向神经分化具有保护作用,表明电离辐射可以影响 BMSCs 向神经细胞分化的能力,同时也减轻了电离辐射对 BMSCs 向神经细胞分化的影响,

从而为 BMSCs 移植治疗神经系统疾病提供了实验依据,但其保护机制尚不明确^[72]。黄芪甲苷 IV 和三七总皂苷分别是我国传统中药黄芪和三七的主要成分,是心脑血管疾病保护效应的有效组分,并能诱导 BMSCs 向神经细胞分化、修复神经、促进神经功能缺损的修复^[73-75]。李艳玲等^[76]和刘晓丹等^[77]用黄芪甲苷 IV 配伍三七总皂苷对缺血性脑损伤大鼠进行 BMSCs 移植,结果表明移植后的 BMSCs 可以对受损的神经元进行修复,促进神经元再生,改善脑缺血后脑内局部微环境,且联合用药效应优于单用药物和单用 BMSCs 移植。地黄多糖是传统中药地黄的有效成分之一,具有补血滋阴、益精填髓之功效,传统医学认为肾藏精主生殖、肾主骨生髓化血通于脑,同中医界理论相符合,中医学的“精”与干细胞有很大的相关性,而且许多补肾益精中药可以促进干细胞的增殖分化^[78]。Western blotting 法和免疫细胞化学染色检测表明地黄多糖诱导 BMSCs 向神经细胞分化中巢蛋白(nestin)、NSE 等蛋白表达均为阳性,且地黄多糖诱导分化 nestin、NSE 的阳性细胞率高于化学诱导和神经生长因子(nerve growth factor, NGF)诱导,说明地黄多糖是神经分化的强诱导剂^[79-81]。此外,沙苑子总黄酮^[82]、木香烃内酯^[83]、隐丹参酮^[84]、黄豆苷^[85]、人参皂苷 Rg1^[86]均能诱导 BMSCs 向神经细胞分化。川芎嗪可以保护缺血性脑损伤、减少神经元凋亡、对神经细胞具有保护作用。研究表明川芎嗪联合 BMSCs 移植均可促进脑缺血大鼠脑组织中 nestin 和 NSE 蛋白表达,这表明川芎嗪促进 BMSCs 定向分化时主要形成神经元样细胞,且诱导分化后的细胞可以更稳定地维持神经元样细胞形态^[87]。另外研究可知,川芎嗪联合脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)诱导 BMSCs 神经分化,通过 PCR 技术和免疫细胞化学法鉴定诱导后细胞内 nestin、NSE 表达均为阳性,证明川芎嗪联合 BDNF 可明显提高 BMSCs 向神经细胞分化的效率和存活率,且川芎嗪早期诱导 BMSCs 向神经细胞分化的效果最佳^[88-89]。红景天苷是中国传统藏药红景天的主要活性成分,具有强抗氧化性和保护神经功能的作用,已有研究证明红景天苷对 BMSCs 向神经细胞分化有促进作用^[90],但其机制尚不清楚。最近研究发现红景天苷能诱导 BMSCs 分化为具有多巴胺功能的神经细胞,其作用机制通过激活细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated

kinase 1/2, ERK1/2) 和 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路促进 BMSCs 向神经细胞分化^[91-92]。右归丸含药血清^[93]、熟地含药血清^[94]和左归丸含药血清^[95]等诱导 BMSCs 分化也能得到类似效果。通过中药复方及其单体诱导 BMSCs 向神经细胞分化可以更好地促进神经元的修复和神经元再生、促进缺血性脑卒中神经功能的恢复,但对其作用机制的研究并不够深入,中药联合 BMSCs 移植在神经系统性疾病中的防治及提高 BMSCs 移植效率方面仍面临巨大挑战。

4 中药及其单体诱导 BMSCs 分化为肝细胞

随着中医药研究的不断发展,其被广泛应用于肝病的临床治疗,特别是对中晚期各种肝病的治疗。研究发现中药及其单体可诱导 BMSCs 分化为肝细胞治疗终末期肝病,明显改善患者的临床症状。柔肝化纤颗粒是根据肝硬化的病因、病机以及治疗法则,在壮肝逐瘀煎和的基础上组方而成的,具有补肾柔肝、活血化瘀的功效。吕艳杭等^[96]通过柔肝化纤颗粒对大鼠 BMSCs 归巢于肝脏治疗肝纤维化进行研究,发现柔肝化纤颗粒处理的 BMSCs 能使甲胎蛋白、白蛋白、细胞角蛋白 18 (cytokeratin18, CK18) 的表达上调,并能降低肝纤维化程度,修复受损肝组织。进一步研究发现,柔肝化纤颗粒是通过上调基质细胞衍生因子-1 α (stromal cell-derived factor-1 α , SDF-1 α) /趋化因子受体 4 (chemokine receptor 4, CXCR4) 信号通路诱导 BMSCs 分化为肝样细胞,修复受损的肝脏组织并治疗肝纤维化等疾病^[97]。中医理论认为冬虫夏草具有滋补强身、补肺益肾的功效,现代药理研究显示其具有保肝、抗肝纤维化等作用,对肝脏有多重保护作用。虫草多糖是从冬虫夏草中提取的一种多糖,是冬虫夏草的主要活性成分。刘江凯等^[98]通过实验发现虫草多糖单独诱导 BMSCs 可分化为类肝细胞样细胞,且具有安全性和长期有效性,有可能与细胞移植相结合用于治疗急性肝衰竭、肝硬化失代偿期等肝脏疾病。人参皂苷有抑制炎症反应、组织钙离子内流和改善微循环等作用,可以通过人参皂苷诱导 BMSCs 显著改善急性肝功能衰竭大鼠的肝功能,其作用机制是通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路加速肝细胞再生^[99]。大黄素是大黄的一种主要有效成分,具有抑制肿瘤、抗炎、保肝等作用,研究发现大黄素联合 BMSCs 能治疗急性肝衰竭大鼠肝功能并促进肝细胞再生^[100]。白藜芦醇^[101]、大麻素受体^[102]诱导 BMSCs 也有类

似效果。《素问·阴阳应象大论》中“肾生骨髓，髓生肝”的精辟论断与现代药理研究中的补益类中药和补肾益精相关的方剂可促进 BMSCs 向肝样细胞分化相符合。左归丸和一贯煎具有补肾益精、滋阴疏肝等功效，是临床上治疗肝硬化的首选方剂。李瀚旻等^[103]对左归丸诱导 BMSCs 分化为肝细胞进行研究，通过左归丸在体内可诱导移植小鼠 BMSCs 表达白蛋白，表明左归丸能够促进 BMSCs 分化为肝细胞。平键等^[104]用一贯煎含药血清诱导 BMSCs 向肝细胞分化，经糖原染色、高碘酸-希夫染色、甲胎蛋白、白蛋白和 CK18 阳性表达均显著提高，初步证明一贯煎含药血清联合 HGF 能够促进 BMSCs 向

肝细胞分化，其机制是通过下调 Wnt/ β -catenin 信号通路和 SDF-1/CXCR4 信号通路诱导 BMSCs 分化。此研究证明了“补肾生髓成肝”理论为中医理论的认识提供了实验依据，为 BMSCs 在肝病中的临床应用奠定了实验基础。

综上所述，具有“补肾”“益精”“壮阳”“补气”“补血”等作用的中药可作为诱导剂促进 BMSCs 向成骨细胞、心肌细胞、神经细胞和肝细胞分化，并取得显著的效果，见图 2。但其作用机制尚不完全清楚，目前认为中药及其单体作为诱导剂的机制主要与抗氧化的作用相关。总之，中药诱导 BMSCs 分化的机制报道较少，还需要进一步的研究。

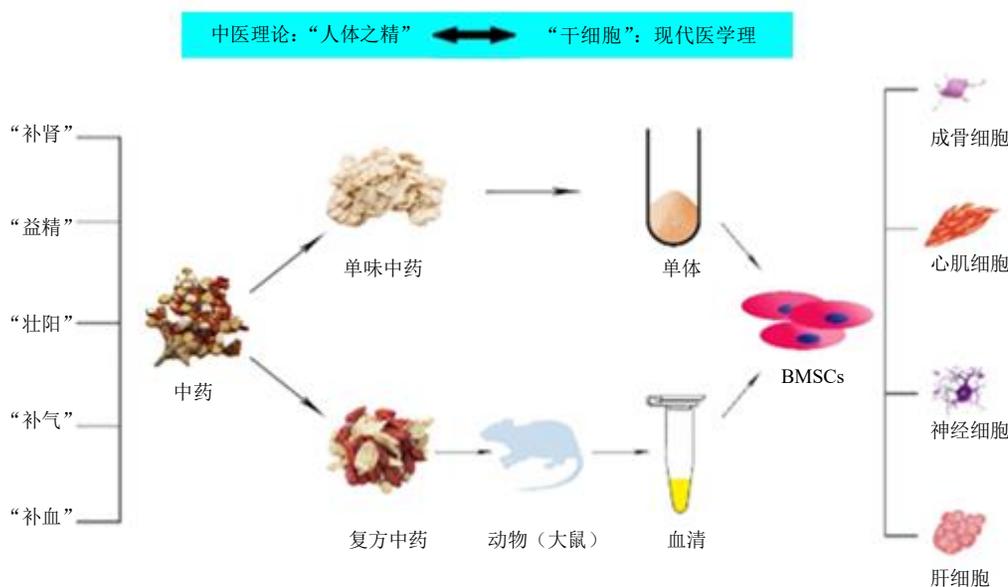


图 2 中药诱导 BMSCs 的多向分化

Fig. 2 Traditional Chinese medicine induced multidirectional differentiation of BMSCs

5 结语与展望

BMSCs 自身具有免疫调节能力、分泌多种细胞因子能力、抗氧化性、自我增殖以及分化为各种组织细胞的潜能，其是改善并治疗骨质疏松症、心肌梗死、阿尔茨海默病和肝纤维化等疾病最具有广阔前景的成体干细胞之一。除单独使用治疗各种疾病外，BMSCs 分化能力也会受到其他因素的调控，如化学药物、物理刺激、基因编辑、细胞因子、复方中药及其单体等因素均可诱导 BMSCs 分化为不同的组织细胞，为临床运用 BMSCs 移植治疗终末期疾病提供了重要的理论依据，并为重症患者带来希望。

中药诱导 BMSCs 多向分化相较于单纯诱导 BMSCs 分化或单纯使用中药治疗各种疾病具有更好的疗效，作用机制可能包括促进 BMSCs 的归巢、

增殖和多向分化等。Wnt 信号通路和 PI3K/Akt 信号通路分别是成骨细胞分化、肝细胞分化、心肌细胞分化和神经细胞分化的重要信号通路，相关基因是 Wnt 信号通路和 PI3K/Akt 信号通路的重要转录因子。进一步通过 Wnt 信号通路和 PI3K/Akt 信号通路深化开展具有“补肾”“益精”“壮阳”“补气”“补血”等作用的中药干预 BMSCs 分化为目标细胞的相关研究，从而为中药干预 BMSCs 更好地运用于临床提供新的理论依据。

中药联合细胞因子促进 BMSCs 多向分化的研究重点，除了促进 BMSCs 的多向分化，还可以调控分化过程中相关基因的表达。这体现了中药诱导 BMSCs 多向分化的多途径和多靶点的优势，但目前只涉及了少量信号通路，对中药诱导 BMSCs 多向分

化的研究不够深入,未来需要进一步探索中药与细胞因子之间的联系和通路的研究。外泌体是目前干细胞研究的热点问题,中药联合 BMSCs 的外泌体相较于单纯使用 BMSCs 的外泌体治疗更具优势^[105-107]。但目前相关研究较少,需要进一步深入研究。

中药是我国传统医学的瑰宝,具有独特的优势,其内涵博大精深。大部分中药具有补肾健脾、益精填髓之功效。中医认为肾藏精主生殖、肾主骨生髓化血通于脑,同中医理论相符合,中医学的“精”与干细胞有很大的相关性,可将现代医学中的 BMSCs 与中医“髓”的概念相呼应,如许多补肾益精类中药可以促进 BMSCs 增殖分化。中药及其单体在诱导 BMSCs 分化的研究中取得了很大的进展,包括对通路机制的探讨。但仍存在一些不足之处:其一,部分同种中药及其单体能有效诱导 BMSCs 多向分化,但其分子机制尚未研究清楚,亟需进一步阐明。其二,中药复方、单体是通过药物的何种有效成分起到诱导 BMSCs 向各种组织细胞分化,其分化效率以及机制仍需进一步探索。其三,体外实验证明能诱导 BMSCs 多向分化的中药及其单体是否在动物体内具有多向分化能力,其分化效率是否提高等问题仍需深入研究。应将传统中医药理论与现代医学理论结合起来,在总结前人研究的基础上,寻找诱导作用效果更好、不良反应更小、价格更低廉的中药及其单体诱导 BMSCs 多向分化,使中医药诱导干细胞分化迈上更高的台阶,为中药及其单体诱导 BMSCs 多向分化提供更多、更可靠的理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Friedenstein A J, Chailakhjan R K, Lalykina K S. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of Guinea-pig bone marrow and spleen cells [J]. *Cell Tissue Kinet*, 1970, 3(4): 393-403.
- [2] Zhou W Y, Lin J X, Zhao K, et al. Single-cell profiles and clinically useful properties of human mesenchymal stem cells of adipose and bone marrow origin [J]. *Am J Sports Med*, 2019, 47(7): 1722-1733.
- [3] Kern S, Eichler H, Stoeve J, et al. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue [J]. *Stem Cells*, 2006, 24(5): 1294-1301.
- [4] Augello A, de Bari C. The regulation of differentiation in mesenchymal stem cells [J]. *Hum Gene Ther*, 2010, 21(10): 1226-1238.
- [5] Arabpour M, Saghadzadeh A, Rezaei N. Anti-inflammatory and M2 macrophage polarization-promoting effect of mesenchymal stem cell-derived exosomes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 97: 107823.
- [6] Lin Z Y, He H B, Wang M, et al. microRNA-130a controls bone marrow mesenchymal stem cell differentiation towards the osteoblastic and adipogenic fate [J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(6): e12688.
- [7] Friedenstein A J, Gorskaja J F, Kulagina N N. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs [J]. *Exp Hematol*, 1976, 4(5): 267-274.
- [8] Sreejit P, Dilip K B, Verma R S. Generation of mesenchymal stem cell lines from murine bone marrow [J]. *Cell Tissue Res*, 2012, 350(1): 55-68.
- [9] Danet G H, Luongo J L, Butler G, et al. C1qRp defines a new human stem cell population with hematopoietic and hepatic potential [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(16): 10441-10445.
- [10] Bhatia M, Bonnet D, Murdoch B, et al. A newly discovered class of human hematopoietic cells with SCID-repopulating activity [J]. *Nat Med*, 1998, 4(9): 1038-1045.
- [11] Pittenger M F. Mesenchymal stem cells from adult bone marrow [J]. *Methods Mol Biol*, 2008, 449: 27-44.
- [12] 石云, 张晓英. 小鼠骨髓间充质干细胞 (BMSCs) 的体外分离扩增及鉴定 [J]. 长治医学院学报, 2012, 26(3): 164-166.
- [13] Zohar R, Sodek J, McCulloch C A. Characterization of stromal progenitor cells enriched by flow cytometry [J]. *Blood*, 1997, 90(9): 3471-3481.
- [14] Chu D T, Phuong T N T, Tien N, et al. An update on the progress of isolation, culture, storage, and clinical application of human bone marrow mesenchymal stem/stromal cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 708.
- [15] 唐杰, 周贤梅. 不同血清微环境对 C57BL/6 小鼠骨髓间充质干细胞体外培养的影响 [J]. 江苏医药, 2017, 43(22): 1589-1593.
- [16] Ren J Q, Ward D, Chen S, et al. Comparison of human bone marrow stromal cells cultured in human platelet growth factors and fetal bovine serum [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 65.
- [17] 王慧, 刘佳星, 周燕, 等. 肝细胞生长因子对人脐带间充质干细胞体外增殖的影响 [J/OL]. [2021-12-17]. 华东理工大学学报: 自然科学版, <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1691.TQ.20211216.1033.001.html>.
- [18] Ballard V L T, Edelberg J M. Stem cells for cardiovascular repair-the challenges of the aging heart [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 45(4): 582-592.
- [19] Dominici M, le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria

- for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement [J]. *Cytotherapy*, 2006, 8(4): 315-317.
- [20] Zimmermann G, Henle P, Küsswetter M, et al. TGF-beta1 as a marker of delayed fracture healing [J]. *Bone*, 2005, 36(5): 779-785.
- [21] Zhao L M, Jiang S, Hantash B M. Transforming growth factor beta1 induces osteogenic differentiation of murine bone marrow stromal cells [J]. *Tissue Eng Part A*, 2010, 16(2): 725-733.
- [22] Della Bella E, Pagani S, Giavaresi G, et al. Uremic serum impairs osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stromal cells [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(8): 2201-2209.
- [23] 宋忠阳, 张志明, 雍文兴, 等. 诱导骨髓间充质干细胞向心肌细胞分化研究进展 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2019, 28(5): 456-461.
- [24] 王婷婷, 周雪颖, 刘黎青, 等. 骨髓间充质干细胞诱导分化为心肌细胞的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(4): 1144-1145.
- [25] 王文华, 刘洋, 吕洋, 等. 骨髓间充质干细胞向心肌细胞分化的研究进展 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2021, 50(6): 811-816.
- [26] Ling S K, Wang R, Dai Z Q, et al. Pretreatment of rat bone marrow mesenchymal stem cells with a combination of hypergravity and 5-azacytidine enhances therapeutic efficacy for myocardial infarction [J]. *Biotechnol Prog*, 2011, 27(2): 473-482.
- [27] Izadpanah P, Golchin A, Firuzyar T, et al. The effect of shear stress on cardiac differentiation of mesenchymal stem cells [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(4): 3167-3175.
- [28] Alagesan S, Griffin M D. Autologous and allogeneic mesenchymal stem cells in organ transplantation: What do we know about their safety and efficacy? [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2014, 19(1): 65-72.
- [29] Francis N, Moore M, Asan S G, et al. Changes in microRNA expression during differentiation of embryonic and induced pluripotent stem cells to definitive endoderm [J]. *Gene Expr Patterns*, 2015, 19(1/2): 70-82.
- [30] Shen H T, Yao X Y, Li H Y, et al. Role of exosomes derived from miR-133b modified MSCs in an experimental rat model of intracerebral hemorrhage [J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 64(3): 421-430.
- [31] Sun T, Gao F, Li X, et al. A combination of ultrasound-targeted microbubble destruction with transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells promotes recovery of acute liver injury [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 356.
- [32] 张悦, 江夏薇, 叶卫江, 等. 中药诱导干细胞向肝细胞分化的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(4): 1934-1936.
- [33] 李利清, 张新光, 虞坚尔. 中医藏象精气与干细胞关系研究 [J]. 环球中医药, 2010, 3(1): 39-41.
- [34] 李磊, 郑怀亮, 寇玉, 等. 淫羊藿苷诱导骨髓间充质干细胞成骨细胞分化的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(6): 2599-2601.
- [35] 蒋绍艳, 宋丹妮, 史玉朋, 等. 淫羊藿苷对大鼠骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化的影响 [J]. 海南医学院学报, 2009, 15(10): 1198-1200.
- [36] 傅淑平, 杨丽, 洪浩, 等. 淫羊藿苷促 SD 大鼠骨髓间充质干细胞骨向分化作用的实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(7): 839-846.
- [37] 邓宇, 陈廖斌. 淫羊藿苷通过激活 Notch 信号通路促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化的实验研究 [J]. 中医学报, 2017, 32(12): 2393-2398.
- [38] 涂艳, 熊莉娜, 柳湘洁, 等. 淫羊藿苷对成骨细胞成骨分化的影响及 Wnt/-catenin 信号系统的关系研究 [J]. 中国中医急症, 2017, 26(3): 448-450.
- [39] 付殷, 孙贵才, 欧阳玉龙, 等. 氯化锂联合淫羊藿苷对成骨细胞增殖分化的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(9): 1221-1225.
- [40] 梁广胜, 陈伟才, 殷嫦嫦, 等. 淫羊藿总黄酮对大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化过程 BMP-2/RunX2/OSX 通路的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(5): 614-618.
- [41] 许静, 张晶晶, 郭非非, 等. 淫羊藿黄酮类主要成分促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞增殖分化作用及机制的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(14): 113-120.
- [42] 王振涛, 刘金钊. 17 β -雌二醇及补骨脂素对骨髓间充质细胞向成骨细胞分化的诱导作用 [J]. 世界中医药, 2021, 16(13): 1972-1976.
- [43] 卫荣, 魏琴, 孟庆才. 补肾活血方诱导大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(8): 1807-1810.
- [44] 宋永周, 童九辉, 刘会玲, 等. 含抗骨增生胶囊血清预处理骨髓间充质干细胞的增殖和成骨分化 [J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(9): 1439-1443.
- [45] 邓悦宁, 周达岸, 马贤德. 中西医结合诱导大鼠 BMSCs 增殖、骨向分化能力的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(8): 1965-1968.
- [46] 陈德喜, 万修阳, 李沂红, 等. 壮骨颗粒含药血清对兔骨髓基质干细胞体外增殖及分化的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(4): 575-577.
- [47] 张文贤, 周红, 刘涛, 等. 健骨益痹方含药血清对骨髓间充质干细胞体外增殖及成骨分化的影响 [J]. 时珍国

- 医国药, 2019, 30(7): 1584-1586.
- [48] 李小冬, 刘旭卓, 任天琦, 等. 活骨灌注液对激素诱导的骨髓间充质干细胞成骨分化及 Sirt1/LC3 基因表达的影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(6): 29-33.
- [49] 王怡, 高秀梅, 邢永发, 等. 丹参酚酸 B、丹参酮治疗心血管疾病的药理学研究进展 [J]. 上海中医药杂志, 2010, 44(7): 82-87.
- [50] 高辰玮. 骨形态蛋白 2 联合丹酚酸 B 诱导大鼠骨髓间充质干细胞向心肌样细胞分化的研究 [D]. 张家口: 河北北方学院, 2012.
- [51] Lv Y, Gao C W, Liu B, *et al.* BMP-2 combined with salvianolic acid B promotes cardiomyocyte differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2017, 33(10): 477-485.
- [52] 宋明官. 5-氮胞苷联合丹参酮 II_A 诱导骨髓间充质干细胞向心肌细胞定向分化的研究 [D]. 张家口: 河北北方学院, 2015.
- [53] 李旭. 丹酚酸 B、丹参酮 II_A 联合体外诱导 BMSCs 分化为心肌样细胞的研究 [D]. 张家口: 河北北方学院, 2013.
- [54] 李玉冰. 丹参酮 II_A、川芎嗪联合体外诱导 BMSCs 分化为心肌样细胞的研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2011.
- [55] 杜红阳. 地黄多糖通过 Notch 信号通路诱导 BMSCs 分化为神经样细胞作用的实验研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2012.
- [56] 赵静苗, 胡继宏, 王秋萍. 黄芪甲苷诱导大鼠骨髓间充质干细胞向心肌样细胞分化的研究 [J]. 中国全科医学, 2017, 20(21): 2635-2639.
- [57] 王雪姣. 葛根素诱导骨髓间充质干细胞分化为心肌样细胞的研究 [D]. 张家口: 河北北方学院, 2020.
- [58] 刘韶英. 淫羊藿苷对骨髓间充质干细胞增殖及向心肌细胞分化的影响 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2008.
- [59] 刘建和, 赵吉锐, 雷娄芳, 等. 柴胡三参胶囊含药血清对骨髓间充质干细胞分化为心肌细胞过程中 PI3K/Akt 信号通路干预 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(8): 15-18.
- [60] 雷娄芳. 柴胡三参胶囊含药血清对 P38MAPK 通路介导 BMSCs 向心肌细胞分化的干预研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2017.
- [61] 赵吉锐. 柴胡三参胶囊对 BMSCs 分化为心肌细胞过程中 PI3K/Akt 信号通路的干预 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2017.
- [62] 韩析言. 加味丹参饮体外诱导骨髓间充质干细胞向心肌样细胞分化的实验研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(11): 43-48.
- [63] 谢静. 加味丹参饮联合 BMSCs 移植对 IRI 大鼠心肌细胞的保护作用及机制研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2012.
- [64] 赵鸿. 加味丹参饮含药血清体外诱导的 BMSCs 移植对心肌 IRI 模型大鼠血管新生影响的研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2012.
- [65] 谭琦. 加味丹参饮诱导骨髓间充质干细胞分化为心肌样细胞的研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2011.
- [66] 秦厉梅. 血府逐瘀汤含药血清体外诱导骨髓基质干细胞成心肌样细胞的研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2012.
- [67] 黄淼鑫. 丹参通络解毒汤联合骨髓干细胞移植对急性心肌梗死大鼠内皮保护作用研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2017.
- [68] 王祺. 独参汤联合骨髓间充质干细胞治疗急性心肌梗死大鼠的相关研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2011.
- [69] 王艳春. 独参汤强化骨髓间充质干细胞心肌移植治疗心肌梗死的实验研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2011.
- [70] 胡军祥, 申屠垠, 殷舒, 等. 中药对间质干细胞分化为神经细胞的影响 [J]. 中草药, 2006, 37(5): 783-785.
- [71] 刘永琦, 李静雅, 蔡玲, 等. 黄芪多糖诱导大鼠骨髓间充质干细胞分化的特性 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(6): 60-64.
- [72] 卢志伟, 王磊, 张利英, 等. 黄芪多糖对电离辐射骨髓间充质干细胞向神经分化潜能的影响 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(7): 950-955.
- [73] 高志红, 左亚奇, 李鹏涛, 等. 黄芪甲苷 IV 诱导小鼠骨髓间充质干细胞向神经细胞分化机制的研究 [J]. 中药材, 2019, 42(7): 1640-1645.
- [74] 李鹏涛, 高志红, 段晓亮, 等. 黄芪甲苷 IV 诱导 SAMR1 小鼠骨髓间充质干细胞分化为神经细胞的实验研究 [J]. 河北医科大学学报, 2018, 39(11): 1338-1343.
- [75] 张震宇, 章春红, 李学东, 等. 三七总皂苷对大鼠骨髓基质细胞分化为神经样细胞中 NGF 表达的影响 [J]. 医学研究杂志, 2009, 38(7): 41-43.
- [76] 李艳玲, 丁煌, 傅馨莹, 等. 黄芪甲苷配伍三七总皂苷对脑缺血大鼠 BMSCs 移植后神经修复的影响 [J]. 中草药, 2021, 52(21): 6537-6544.
- [77] 刘晓丹, 丁煌, 邓常清. 黄芪甲苷配伍三七总皂苷对 OGD/R 大鼠骨髓间充质干细胞增殖、凋亡、迁移及神经分化的影响 [J]. 中草药, 2019, 50(23): 5795-5801.
- [78] 童晓云, 杨忠奇, 冼绍祥, 等. 补肾益精中药在干细胞研究中的应用进展 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(5): 1216-1219.
- [79] 杜红阳, 付海燕, 包翠芬, 等. 地黄多糖对大鼠骨髓间充质干细胞向神经样细胞诱导分化作用的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6): 133-137.
- [80] 杜红阳, 付海燕, 马刚, 等. 地黄多糖在诱导大鼠骨髓间充质干细胞向神经样细胞分化过程中对 Notch1 蛋白

- 表达的影响 [J]. 广东医学, 2012, 33(9): 1202-1206.
- [81] 付海燕, 杜红阳, 包翠芬. 地黄多糖诱导大鼠 BMSCs 向神经元样细胞分化及对 Notch1 和 Jagged1 蛋白表达的影响 [J]. 解放军医学杂志, 2014, 39(6): 448-453.
- [82] 沈骅睿, 张旗, 王立胜, 等. 沙苑子总黄酮对骨髓间充质干细胞向神经细胞分化潜能的影响 [J]. 中国中医急症, 2019, 28(10): 1726-1729.
- [83] 江羽, 王叶叶, 梁晨, 等. 经木香炔内酯诱导的骨髓间充质干细胞用于治疗脑缺血再灌注损伤的研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(4): 573-579.
- [84] 倪广晓, 韩晓勇, 周宏斌, 等. 隐丹参酮体外诱导骨髓间充质干细胞向神经细胞分化的实验研究 [J]. 河北中医药学报, 2018, 33(6): 47-51.
- [85] Zhan J, Li X, Luo D, *et al.* Polydatin promotes the neuronal differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells *in vitro* and *in vivo*: Involvement of Nrf2 signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(9): 5317-5329.
- [86] Bao C F, Wang Y, Min H M, *et al.* Combination of ginsenoside Rg1 and bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in the treatment of cerebral ischemia reperfusion injury in rats [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(3): 901-910.
- [87] 刘云云, 赵兴绪, 赵红斌, 等. 川芎嗪体外诱导小鼠骨髓间充质干细胞分化为神经元样细胞的研究 [J]. 生物学杂志, 2010, 27(6): 21-24.
- [88] 苏立宁, 宋小青, 朱登祥, 等. 川芎嗪联合脑源性神经营养因子诱导大鼠骨髓间充质干细胞向神经样细胞分化 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(1): 28-31.
- [89] 杜晓鸣, 魏会平, 张爱兰, 等. 川芎嗪对大鼠骨髓间充质干细胞长期诱导效应的研究 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(13): 157-158.
- [90] 裴晶晶, 吴润, 赵红斌, 等. Ca²⁺信号介导红景天苷促进小鼠骨髓间充质干细胞向神经细胞的定向分化 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(10): 1808-1812.
- [91] 张明, 荔志云, 赵红斌, 等. 红景天苷诱导间充质干细胞向多巴胺神经分化 [J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2012, 11(6): 503-507.
- [92] 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]. 药学学报, 2013, 48(8): 1247-1252.
- [93] 刘黎青, 李娟, 王媛, 等. 右归丸含药血清诱导骨髓基质干细胞分化的最佳浓度探索 [J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(9): 1884-1886.
- [94] 黄勇, 吴建军, 刘凯, 等. 熟地含药血清对骨髓间质干细胞向神经细胞分化的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(20): 3979-3981.
- [95] 康湘萍, 梁超, 蒋嘉烨, 等. 左归丸对骨髓间充质干细胞向神经样细胞分化的影响 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(12): 2837-2840.
- [96] 吕艳杭, 吴姗姗, 温智稀, 等. 柔肝化纤颗粒动员骨髓间充质干细胞归巢治疗肝纤维化大鼠的机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(10): 146-149.
- [97] 吕艳杭, 吴姗姗, 王振常, 等. 柔肝化纤颗粒诱导骨髓间充质干细胞转化为肝细胞的作用 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(12): 2856-2861.
- [98] 刘江凯, 宋雅芳, 刘友章, 等. 虫草多糖体外诱导大鼠骨髓间充质干细胞分化为类肝细胞样细胞 [J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(49): 9221-9225.
- [99] 毛云, 张兆瑞. 人参皂苷诱导骨髓间充质干细胞对急性肝功能衰竭大鼠肝组织再生及 Wnt/ β -catenin 信号表达的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(5): 503-510.
- [100] 王凤玲, 金茜, 于盈, 等. 大黄素联合骨髓间充质干细胞治疗大鼠急性肝衰竭 [J]. 中国现代医生, 2016, 54(14): 23-26.
- [101] Hajinejad M, Pasbakhsh P, Omidi A, *et al.* Resveratrol pretreatment enhanced homing of SDF-1 α -preconditioned bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a rat model of liver cirrhosis [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(3): 2939-2950.
- [102] Wang L, Yang L, Tian L, *et al.* Cannabinoid receptor 1 mediates homing of bone marrow-derived mesenchymal stem cells triggered by chronic liver injury [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(1): 110-121.
- [103] 李瀚旻, 高翔, 晏雪生, 等. 左归丸促进骨髓形成肝细胞的研究 [J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13(24): 2818-2822.
- [104] 平键, 陈红云, 周扬, 等. 一贯煎诱导骨髓间充质干细胞分化为肝细胞样细胞的实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(3): 348-354.
- [105] Yang J H, Gao F, Zhang Y K, *et al.* Buyang Huanwu Decoction (BYHWD) enhances angiogenic effect of mesenchymal stem cell by upregulating VEGF expression after focal cerebral ischemia [J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 56(4): 898-906.
- [106] 王剑, 李想, 张宇, 等. 异补骨脂素干预后 BMSCs 源性外泌体调控 MC3T3-E1 成骨分化的研究 [J]. 内蒙古医学杂志, 2021, 53(4): 397-399.
- [107] 白晓丹. 芎归方协同 BMSCs-exosomes 干预缺血性脑损伤神经重塑的作用研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2020.