

基于“引经理论”探讨中药调控 SDF-1/CXCR4 信号通路影响骨髓间充质干细胞归巢及分化的科学内涵

孙 钰¹, 刘恩旭¹, 李兆勇¹, 杨少锋^{2*}

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208

2. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007

摘 要:“引经理论”为中医基础理论的重要内容与“归经理论”同源发展。骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cells, BMSCs) 广泛分布于骨髓及各种结缔组织中, 具有极强的多向分化、自我复制与自我更新能力。基质细胞衍生因子-1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1) /CXC 型趋化因子受体 4 (C-X-C motif chemokine receptor 4, CXCR4) 信号通路为目前学界公认的影响 BMSCs 归巢及分化的热点通路。基于 SDF-1/CXCR4 信号通路, 以 BMSCs 归巢及分化为切入点, 将中医“引经理论”与细胞靶向迁移学说相结合、使宏观中医理论具体化, 进而从分子生物学角度深入探讨中医“引经理论”的科学性与可行性, 为引经药物靶向干预 BMSCs 的临床应用提供充分的理论依据。

关键词: 引经理论; 骨髓间充质干细胞; SDF-1/CXCR4; 细胞归巢及分化; 细胞靶向迁移学说

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)20-7172-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.20.032

Scientific connotation of regulating SDF-1/CXCR4 signaling pathway by traditional Chinese medicine in bone marrow mesenchymal stem cell homing and osteogenic differentiation based on meridian guide theory

SUN Yu¹, LIU Enxu¹, LI Zhaoyong¹, YANG Shaofeng²

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China

Abstract: Meridian guide theory is an important element of the basic theory of traditional Chinese medicine (TCM), which is homologous to the theory of attribution of meridians. Bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) are widely distributed in bone marrow and various connective tissues, and have strong multi-directional differentiation, self-replication and self-renewal abilities, and the SDF-1/CXCR4 signaling pathway is currently recognised as a hotspot signaling pathway that affects the homing and differentiation of BMSCs. Based on the SDF-1/CXCR4 signaling pathway, this paper takes BMSCs homing and differentiation as an entry point, and combines the TCM meridian guide theory with cell-targeted migration theory to make the macroscopic TCM theory concrete, and then discusses the scientific validity and feasibility of TCM meridian guide theory in depth from the perspective of molecular biology. We also discussed the scientific validity and feasibility of the TCM meridian guide theory from the perspective of molecular biology, and provided sufficient theoretical basis for the application of meridian-inducing drug-targeting intervention in BMSCs.

Key words: meridian guide theory; bone mesenchymal stem cells; SDF-1/CXCR4; cell homing and differentiation; cell-targeted migration theory

骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cells, BMSCs) 起源于中胚层, 广泛分布于骨髓及结缔组织中, 具有很高的增殖分化潜能, 能够分化为软骨细胞、成骨细胞、脂肪细胞和基质细胞等,

收稿日期: 2024-02-17

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82174402); 湖南省自然科学基金项目 (2023JJ60345; 2023JJ60342); 湖南省教育厅科学研究项目 (21C0233); 湖南省卫健委科研计划项目 (202204074858); 湖南省博士研究生科研创新课题项目 (CX20220807)

作者简介: 孙 钰, 男, 博士研究生, 研究方向为中医骨伤学。E-mail: 973056995@qq.com。

*通信作者: 杨少锋, 男, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师。E-mail: 575996487@qq.com。

故又被称为骨髓基质干细胞或间充质祖细胞^[1-2]。作为组织工程研究与细胞研究中最理想的种子干细胞,其被广泛运用于多种疾病的治疗中,尤其在骨骼疾病方面^[3]。当机体组织受损后,BMSCs 穿过细胞龛进入血液循环,并经由血管壁至靶组织,完成损失修复^[4-6]。然而 BMSCs 的这一生理过程较为复杂,迁移过程中可能受多种因素影响,包括机械因素(施加于血管壁的剪应力与压力、血液循环拉伸等)和化学因素(生长因子及趋化因子等)。因此在诊疗疾病过程中,单纯 BMSCs 靶向迁移仍面临 3 大难题:成骨分化效率低、体内存活率低及细胞归巢数不理想^[7],故寻找到合适载体提高 BMSCs 的归巢及分化率显得尤为重要。

趋化因子是影响 BMSCs 生理功能的重要调控因子。众多研究表明,基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)通过与 CXC 型趋化因子受体 4(C-X-C motif chemokine receptor 4, CXCR4)相互作用,在影响干细胞、祖细胞、间充质细胞靶向迁移及多向分化过程中至关重要^[8-9],基于此,SDF-1/CXCR4 信号通路已成为近年干细胞研究领域的热点。尽管 CXCR4 在骨髓内的 BMSCs 中存在高度表达,但研究发现,BMSCs 在离体扩增期间表达水平显著降低^[10],这极大程度上影响了其对损伤部位发出归巢信号的响应能力。

“引经理论”为中医基础理论的重要组成部分,引经药能够引导药物到达作用部位、促进药物吸收,增强药物疗效。现代医学认为:引经药为中药中具有独特靶点效应与较强趋向性的一类药物,作为其他药物的载体,引经药能够在保证药物疗效的基础上,降低非靶向药物的^[11]。同时发现,SDF-1/CXCR4 信号通路、BMSCs 归巢及分化与中医“引经理论”三者间有着密不可分的联系,将现代靶向研究与中医“引经理论”相结合是对该理论的创新。

1 “引经理论”概述

1.1 “引经理论”的发展

类似于中药归经理论,“引经理论”在其基础上进一步发展而来,引经是中药归经和中药配伍的融合。古代对引经药的阐释最早可追溯于《素问·宣明五气篇》,其中提出的“五走”和“五入”概念成为“引经理论”的理论基础^[12]。而后南唐时期,陈士良在《食性本草》中提出了某些中药能够增强其他药物药效的论述^[13]。至金元时期,“引经理论”在张元素所著的《医学启源》被首次提及,其明确了归经

理论与引经理论的区别,并进一步单独分列出十二经中的引经药物,出现了诸如:“太阳膀胱经为羌活之引”等论述,由此创立了“引经报使”学说,标志着引经理论进入成体系阶段^[14]。至清代,吴鞠通在《温医病书》中首次对引经药物的导向性做了详细描述,曰“药之有引经,如人之不识路径者用向导也”。同时期的医家姚澜与沈金鳌分别在《本草分经》和《要药分剂》中将引经药物进行了分类对比,进一步细化了引经药物的种类,出现了专科专属的引经药,使引经理论更加精确化^[15]。

1.2 “归经”与“引经”理论探讨

归经与引经虽概念不同,但二者之间存在密切关联。药物的五味常作为药物归经划分依据,正如《素问·至真要大论》云:“五味入胃,各归所喜”,在此处“归”可理解为药物的“聚拢”关系。相比而言:引经药在运用过程中多为引导性作用,可分类归属于多条经络,但在此需明确的是归属的“经”与所引的“经”二者并非完全一致。在不同理论指导下,将同种药物的归经与引经进行划分,虽然“经”与“经”之间存在密切关联,但二者本质不同。引经中的经既包括经络理论中的十二经,同时也涵盖了六经辨证中脏腑、部位等相关概念,而归经中的经仅指经络理论中的十二经。故“引经理论”不仅以“归经理论”作为基础,还是其与方剂、中药配伍等理论的融合。从古籍的记载中可窥得引经与归经之异同,见表 1。

2 引经理论、引经药与 BMSCs 的现代靶向治疗关系

传统医学认为,引经药能够为方剂中其余诸药提供引导,加快药物进入病变脏腑经络,从而起到增强药效的作用。而现代医学研究发现:引经药作为一种特异性载体,通过促进其他药物在靶器官的聚集,进而提高其生物利用度,同时能够减少药物对正常组织的不良反应^[16-17]。笔者认为,中药引经是体内内源性物质与药物自身有效成分间一系列复杂的反应过程,究其本质而言,中药发挥其作用的物质基础是中药的有效成分,而引经理论的实质是体内靶器官的微环境变化对中药外在效果的体现。

具体而言,川芎作为“血中之气药”,具有祛风止痛、行气活血的功效。《本草分经》对川芎的特性进行了详细描述,曰:“川芎升浮,为胆经之引……为治上之要药”。同时亦有“头痛必用川芎”之说,其有效成分为川芎嗪^[18]。研究发现,川芎嗪可选择性的将药物靶向传递,通过增加血脑屏障通透率,提

表 1 常见药物的引经、归经及古籍记载情况

Table 1 Introduction and attribution of common drugs to meridians and ancient records

品名	归经	引经	出处	文献记载
槟榔	胃、大肠	下焦	能坠诸药至下极	《本草备要》
桂枝	心、肺、膀胱	上肢	能引诸药横行手臂	《本草纲目》
升麻	肺、脾、胃、大肠	肺经	引阳明清气上行	《本草纲目》
川芎	肝、胆、心包经	头、脑	此药上行，专治头脑诸疾	《本草纲目》
牛膝	肝、肾	下焦	能引诸药下行	《本草衍义补遗》
香附	肝、三焦	肺经	引至气分而生血	《本草衍义补遗》
独活	肝、肾、膀胱	肝、肾经	独行下焦而下理	《本草求真》
辛夷	肺、胃经	头目	头目之病……此为之引	《神农本草经百种录》
木瓜	肝、脾经	腰膝	疗腰膝无力……引经不可缺	《景岳全书》
酒	心、肝、肺、胃	体表	通一身之表，引药至极高之分	《本草备要》

高药物的生物利用度，达到调节免疫状态、抗血小板聚集、双向引导细胞生长因子表达等作用。在治疗运动系统、呼吸系统与心脑血管等方面发挥着重要作用^[19]。戴儒丽等^[20]通过将川芎嗪靶向干预大鼠 BMSCs 后发现：其可增加 SDF-1 mRNA 表达水平，促进 SDF-1 靶向迁移至病变部位，进而提高 BMSCs 的归巢率，这与中医基础理论中“引药上行”理论相吻合。

牛膝具有补肝肾、利关节、引血下行的功效。《本经逢原》云：“牛膝引诸药下行，筋骨疼痛于下者宜加之”。现代研究发现，牛膝中的活性成分牛膝皂苷可显著影响 BMSCs 的增殖与分化，主要表现在激活丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases, MAPK）/细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase, ERK）信号通路，阻断蛋白磷酸化过程，从而上调骨形态发生蛋白-2（bone morphogenetic protein-2, BMP-2）、runt 相关转录因子-2（runt-related transcription factor-2, RUNX2）等趋化因子的 mRNA 表达^[21-22]。牛膝皂苷还可通过干预骨保护素（osteoprotegerin, OPG）/核因子-κB 受体活化因子配体（receptor activator of nuclear factor-κB ligand, RANKL）/核因子-κB 受体活化因子（receptor activator of nuclear factor-κB, RANK）通路调控 BMSCs 的迁移与分化，起到增加骨密度与骨强度的作用^[23]。

麝香具有醒神、开窍、透肌骨、通经络之功，广泛应用于多种临床方剂中。相关研究发现，麝香酮作为麝香的有效成分可通过刺激周围组织趋化因子的表达，促进 BMSCs 在体内的靶向迁移，起到增加骨密度、修复骨缺损的作用。李应福等^[24]研究发现，不同浓度的麝香含药血清可以刺激 BMSCs 增殖，促进 BMSCs 体外迁移，起到增加骨密度的作

用，其中以低浓度组干预后效果最佳。与之类似，姜朝阳^[25]运用麝香配伍补肾壮骨方探讨其对骨质疏松模型大鼠骨小梁微结构及骨代谢相关蛋白表达影响，结果发现，麝香作为引经药配伍补肾壮骨方较单用补肾壮骨方药效更佳，其作用机制可能与麝香通过 SDF-1 协同 BMP-2/RUNX2 信号通路促进 BMSCs 的募集和成骨分化，从而加速骨形成相关。

骨碎补具有活血续伤、补肾强骨之效。《本草纲目》云：“骨碎补，足少阴经之引。故能入骨，入牙”，为骨伤科疾病的常用引经药。陈云刚等^[26]通过将骨碎补含药血清干预大鼠骨髓间充质干细胞后发现，其具有显著的成骨分化及增殖促进效应，进一步研究发现，此过程可能与活化无翅型 MMTV 整合位点家族/β-连环蛋白（wingless type MMTV integration site family/β-catenin, Wnt/β-catenin）信号通路密切相关。此外，张峻玮^[27]在“肾-髓-骨”理论及 Wnt/β-catenin 信号通路指导下，深入探讨了骨碎补对去卵巢大鼠的骨保护作用，结果发现，骨碎补可激活 Wnt/β-catenin 信号通路，调节 β-catenin 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ（peroxisome proliferator-activated receptor, PPARγ）相互关系，从而影响 BMSCs 分化，促进骨形成。牟林^[28]和李如义^[29]同样将骨碎补干预大鼠骨质疏松模型后得出类似结论。

黄芪入肺经，能通调肺胃之气，为肺经之引。《长沙药解》云黄芪：“善达皮腠，专通肌表”，解释了黄芪作为引经药的特征。现代研究表明，黄芪可通过上调维生素 D 的水平，从而促进 BMSCs 的归巢及成骨分化^[30]。具体机制可能与抑制维生素 D 灭活酶，同时诱导维生素 D 活化酶，调节血清表达，为 BMSCs 成骨分化提供了必要条件相关。引经药靶向 BMSCs 相关研究见表 2。

表 2 引经药靶向 BMSCs 作用及机制的现代研究

Table 2 Modern studies on effects and mechanisms of meridian-inducing drugs targeting BMSCs					
引经药	引经	古籍	与 BMSCs 相关的现代研究	作用	文献
川芎	头、脑	此药上行，专治头脑诸疾	增加 SDF-1 mRNA 表达水平，调节免疫状态、抗血小板聚集、双向引导细 促进 SDF-1 靶向迁移，从而 提高 BMSCs 的归巢率	胞生长因子表达、促进成骨细胞分化等	18-20
牛膝	下焦	牛膝引诸药下行，筋骨疼痛 于下者宜加之	激活 ERK/MAPK 信号通路， 阻断蛋白磷酸化过程、调节 OPG/RANKL/RANK 通路等	提高 BMSCs 的迁移率与活性程度、增加 骨密度与骨强度	21-23
麝香	上焦	凡香皆生于草木，而麝香独 出于精血……辛温散温 行，善走窜上焦	刺激周围组织趋化因子的表达，增加骨密度、修复骨缺损 通过调节 SDF-1 协同 BMP-2/ SMAD 信号通路，促进 BMSCs 的募集和成骨分化		24-25
骨碎补	肾	骨碎补，足少阴经之引。故 能入骨，入牙	活化 Wnt/ β -catenin 等信号通 路，促进 BMSCs 成骨分化	显著的成骨分化及增殖促进作用，改善成 骨分化率，增强骨密度。	26-29
黄芪	肺	善达皮腠，专通肌表	抑制维生素 D 灭活酶，同时 诱活化酶，调节血清表达	促进 BMSCs 的归巢及成骨分化	30

3 SDF-1/CXCR4 信号通路与 BMSCs 归巢及迁移相关性探讨

损伤组织中炎症的发生引起细胞因子释放，上调了内皮细胞中血管细胞黏附分子(vascular cellular adhesion molecule-1, VCAM-1)的表达，同时激活了整合素极晚期抗原(very late activating antigen-4, VLA-4)，导致内皮表面 BMSCs 初始停滞^[31]。此外，BMSCs 还表达多种归巢受体及相应的配体，这些受体-配体的相互作用调节 BMSCs 和内皮细胞间的细胞-细胞接触^[32-33]。在这一过程中相比于其他信号通路，SDF-1/CXCR4 通路的研究更为广泛。

如上所述，SDF-1 作为一种趋化因子蛋白，可与 CXCR 4 靶向结合，在器官发育、细胞分化等过程中扮演重要作用^[34-35]。研究发现，SDF-1/CXCR4 信号通路能够调控 BMSCs 在氧化应激环境下的归巢及分化过程^[36-37]。在骨重建中，SDF-1 还能加速钙盐沉积，调节 Runx2、BMP-2 及骨钙素(osteocalcin, OCN)等多种成骨因子表达，增强碱性磷酸酶活性，进而协助 BMSCs 迁移至受损组织调节骨代谢^[38-39]。同时，SDF-1/CXCR 4 通路在影响 BMSCs 向骨折部位迁移过程中至关重要。研究发现：在骨折愈合初期，CXCR 4 刺激干细胞发出迁移信号，通过诱导 BMSCs 迁移与分化参与骨折部位的修复与再生^[40]。与之类似，SDF-1 能够在受损骨的骨膜中被诱导，通过将 BMSCs 募集到损伤部

位促进软骨内骨重塑^[41-42]。进一步体外研究表明，BMSCs 中 SDF-1a 过表达可上调成骨相关蛋白和血管生成相关蛋白分泌，从而促进成骨分化^[43]。BMSCs 跨内皮向损伤组织迁移的简要机制见图 1。

综上，SDF-1/CXCR4 信号通路可通过改善细胞迁移、重塑和存活以响应应激刺激，在调节 BMSCs 归巢分化及迁移等诸多方面发挥重要作用。然而由于 BMSCs 在归巢及迁移过程中受多种受体掠夺反应的影响，这一定程度上影响了关键归巢受体 CXCR4 的表面表达水平与应急环境下响应归巢的能力。因此，有必要采用多种途径，探索出全新的受体刺激剂以增强机体组织受损后 BMSCs 的归巢及分化效率。

4 “引经理论”与 BMSCs 及 SDF-1/CXCR4 信号通路相关性探讨

现代研究认为中医“引经理论”与西医靶向给药思路具有相似之处，近年来随着基因组学与分子生物学的不断发展，为西医靶向给药思想与中医引经理论间的相关性提供了充足依据。目前，BMSCs 广泛应用于运动系统、呼吸及心血管系统等多种疾病的治疗中^[44]，然而缺少足够 BMSCs 迁移至病变区域成为影响总体疗效的主要原因。此外，随着诸多调控 BMSCs 归巢及分化信号通路的不断探索，在此基础上，研究人员进一步衍生出了众多药物载体，通过靶向目标信号通路来影响干细胞归巢及分

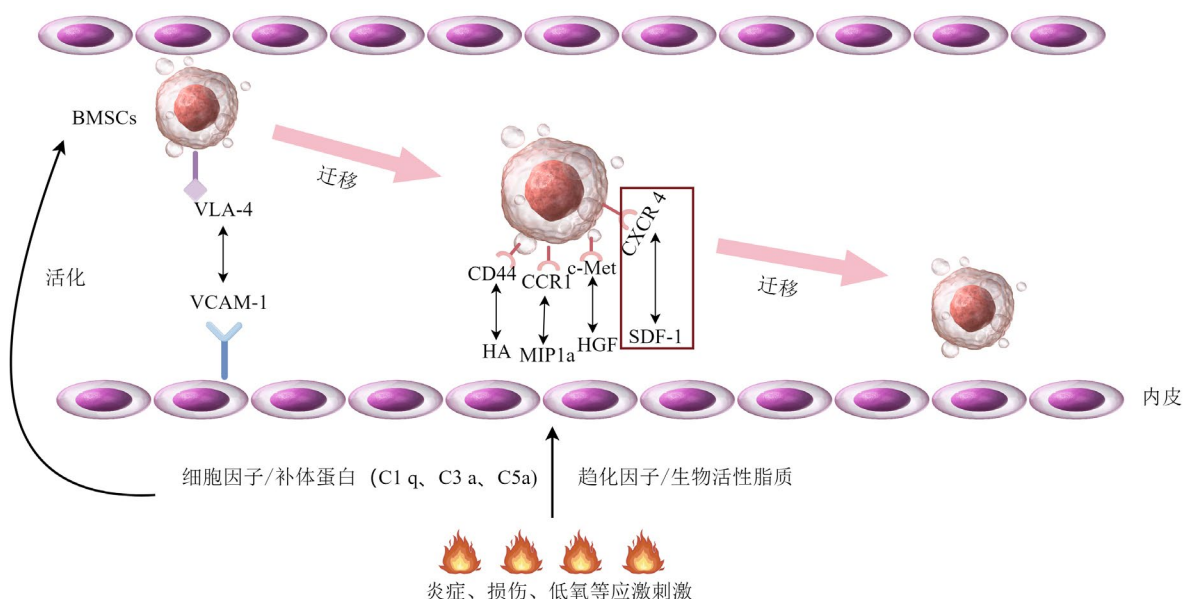


图 1 BMSCs 跨内皮向损伤组织迁移的简要机制

Fig. 1 Brief mechanism of migration of BMSCs across endothelium to injured tissue

化效率。作为中医理论框架中的重要分支，“引经理论”在上述过程中的载体干预作用也愈发明确，这为引经药的临床应用提供了可靠的理论基础，引经药靶向 BMSCs 归巢及分化机制概述见图 2。

姜微^[45]通过将麝香酮应用于颅骨骨缺损模型

大鼠，观察对模型大鼠外源性 BMSCs 体内回植后归巢及分化率的影响，结果发现，麝香酮能显著提升模型大鼠骨缺损处 CXCR4、SDF-1 的表达水平，这表明麝香酮可能通过靶向 SDF-1/CXCR4 信号通路，促进 BMSCs 向损伤部位的迁移，发挥骨修复

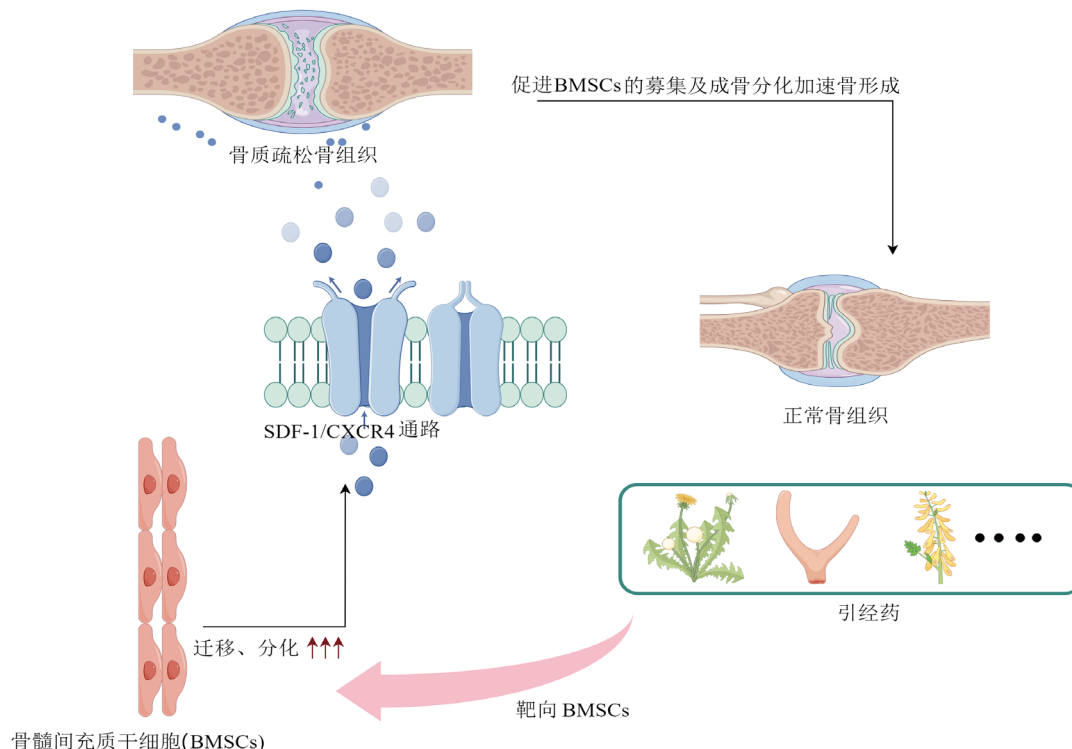


图 2 引经药靶向 BMSCs 归巢及分化机制

Fig. 2 Mechanisms of homing and differentiation of BMSCs targeted by meridian-inducing drugs

作用。与之类似,李应福^[46]通过将不同浓度的麝香 ig 大鼠,获得不同浓度含药血清,在加入多种信号阻断剂后,运用 Transwell 小室对 BMSCs 细胞迁移及成骨分化率进行检测,结果发现,麝香对 BMSCs 增殖及成骨分化有促进作用,这可能与影响多种转录因子表达水平,激活 SDF-1/CXCR4 与磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路相关。同样作为引经药的代表,川芎中的主要成分川芎嗪亦被引入与干细胞的研究中,曲铁兵^[47]运用提纯后的川芎嗪对 BMSCs 进行预处理,探究其在 BMSCs 迁移过程中的分子生物学机制。结果发现,预处理 24 h 后, CXCR4 mRNA 和蛋白表达水平显著升高,这可能与川芎嗪激活了 SDF-1/CXCR4 信号通路相关。李琳^[48]运用相同方式干预 BMSCs,探究其对大鼠脑缺血区域迁移及分化的详细机制,结果显示川芎嗪预处理能够促进 BMSCs 向脑缺血损伤区迁移,促进神经功能恢复,缩小脑梗死面积,机制可能与上调脑缺血周边区 SDF-1、CXCR4 的表达,促进脑缺血周边区血管生成相关。梁慧琪等^[49]将川芎嗪靶向干预 BMSCs 后,探究其对迁移分化的影响。结果表明川芎嗪可通过增加 CXCR 4 的表达,下调 miR-139-5p,促进 BMSCs 迁移分化。此外,槲皮素作为桑寄生的主要活性成分在 BMSCs 增殖与分化过程中起重要作用,研究发现:槲皮素可以上调 CXCR4 蛋白和 mRNA 的表达,并通过靶向 CXCR4 促进人 BMSCs 的迁移^[50]。黄芪皂苷为黄芪的有效成分,研究发现:黄芪皂苷 IV 可促进 BMSCs 表面 CXCR4 表达,通过增强 SDF-1/CXCR4 信号轴促进 BMSCs 归巢及分化^[51]。

5 结语与展望

本文以 SDF-1/CXCR 4 信号通路为切入点,全面阐述了“引经理论”指导下引经药对 BMSCs 归巢及分化机制影响的科学内涵。综上,引经药作为中药载体能够调控 SDF-1/CXCR4 信号通路,促进 BMSCs 归巢及分化。然而引经药在上述过程中也存在一些问题亟待解答。首先,对于引经药作为载体的靶向性和疗效目前尚未有明确区分,同时由于中药的成分较为复杂,而发挥载体作用的成分往往具有特异性,然而确定中药中优势载体成分往往难度较大,这一定程度上局限了该方向上的拓展研究。此外,目前大多数研究仅针对引经药同其他药物的联合用药,通过检测相关指标变化评价引经药物的

靶向性,证明手段较为单一,且缺少中药引经理论同现代靶向治疗之间的临床转化研究。最后,由于引经药作为载体干预干细胞迁移过程中,对于作用剂量的研究较少,这影响了引经药对靶组织趋化因子分布及受体表达机制的说服力。

随着现代医学与分子生物学的不断发展,中医引经理论已逐步从宏观走向微观,充分利用现代科学技术,在引经理论的指导下,将现代靶向用药思想与其结合,展开多途径、多层次、多靶点的动态研究,从分子生物学角度进一步验证中医“引经理论”的科学性与可行性,这对该理论的继承和发展及中医基础理论框架的现代医学阐释具有深远意义,同时也为临床新药的开发及在中医理论框架下的中药临床转化提供新策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Liu F, Yuan Y J, Bai L, *et al.* LRRc17 controls BMSC senescence via mitophagy and inhibits the therapeutic effect of BMSCs on ovariectomy-induced bone loss [J]. *Redox Biol*, 2021, 43: 101963.
- [2] Zhang P, Zhang H G, Lin J L, *et al.* Insulin impedes osteogenesis of BMSCs by inhibiting autophagy and promoting premature senescence via the TGF- β_1 pathway [J]. *Aging*, 2020, 12(3): 2084-2100.
- [3] Wang R X, Wang Y, Zhu L S, *et al.* Epigenetic regulation in mesenchymal stem cell aging and differentiation and osteoporosis [J]. *Stem Cells Int*, 2020, 2020: 8836258.
- [4] Zhou C C, Zhang B Y, Yang Y Q, *et al.* Stem cell-derived exosomes: Emerging therapeutic opportunities for wound healing [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 107.
- [5] Kin K, Yasuhara T, Date I. Encapsulation of mesenchymal stem cells: Dissecting the underlying mechanism of mesenchymal stem cell transplantation therapy [J]. *Neurosci Insights*, 2020, 15: 2633105520959064.
- [6] Dama G, Du J, Zhu X X, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells: A promising therapeutic option for the treatment of diabetic foot ulcers [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2023, 195: 110201.
- [7] Yang Q K, Zou Y C, Wei X Y, *et al.* PTP1B knockdown alleviates BMSCs senescence via activating AMPK-mediated mitophagy and promotes osteogenesis in senile osteoporosis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(7): 166795.
- [8] Xiu G H, Li X L, Yin Y Y, *et al.* SDF-1/CXCR4 augments the therapeutic effect of bone marrow mesenchymal stem cells in the treatment of lipopolysaccharide-induced liver

- injury by promoting their migration through PI3K/akt signaling pathway [J]. *Cell Transplant*, 2020, 29: 963689720929992.
- [9] Zhang H L, Li X J, Li J F, *et al.* SDF-1 mediates mesenchymal stem cell recruitment and migration via the SDF-1/CXCR4 axis in bone defect [J]. *J Bone Miner Metab*, 2021, 39(2): 126-138.
- [10] Wang G D, Liu Y X, Wang X, *et al.* The SDF-1/CXCR4 axis promotes recovery after spinal cord injury by mediating bone marrow-derived from mesenchymal stem cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(7): 11629-11640.
- [11] 张明霞, 魏韶锋, 郑琴, 等. 常见引经中药在现代靶向治疗中的应用 [J]. *中成药*, 2021, 43(12): 3422-3426.
- [12] 吴承杰, 马勇, 郭杨. 浅析磁石与引经药之关联 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(1): 378-381.
- [13] 尚志钧. 《食性本草》考 [J]. *安徽中医学院学报*, 1984, 3(1): 58-59.
- [14] 马英明, 焦强, 裴树亮. 刍议引经药理论与守经隧理念 [J]. *四川中医*, 2023, 41(11): 59-63.
- [15] 李应福, 谢兴文, 李宁, 等. 引经理论与骨髓间充质干细胞、信号通路的相关性 [J]. *中医杂志*, 2019, 60(6): 477-481.
- [16] 刘树民, 王秋月, 卢芳, 等. 中药引经药性理论溯本寻源与现代研究评述 [J]. *中草药*, 2020, 51(19): 5099-5104.
- [17] 柯仲成, 侯雪峰, 贾晓斌. 基于现代中药制剂发展的核心内容探讨引经药的研究思路 [J]. *中草药*, 2016, 47(14): 2545-2548.
- [18] 尹丹丹, 杨沫, 王运来, 等. 基于川芎内生枯草杆菌初步研究川芎中川芎嗪的来源 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(19): 3893-3898.
- [19] 赵君利, 程菊, 陈建军, 等. 川芎嗪类衍生物药理活性的研究进展 [J]. *华西药学杂志*, 2023, 38(3): 340-344.
- [20] 戴儒丽, 闫福曼, 周乐全, 等. 川芎嗪对大鼠骨髓间充质干细胞 SDF-1 表达的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2011, 27(5): 29-31.
- [21] 岳宗进, 刘汝银, 于露, 等. 牛膝总皂苷调控 Nampt/NAD/Sirt1 轴诱导骨髓间充质干细胞向髓核样细胞分化 [J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(9): 1313-1318.
- [22] 徐鹏, 于栋华, 周琦, 等. 牛膝引经功效与骨髓间充质干细胞相关性研究进展 [J]. *中药药理与临床*, 2024, 40(7): 118-123.
- [23] 权祯, 秦大平, 张晓刚, 等. 基于“肝主筋、肾主骨”理论探讨 OPG/RANKL/RANK 信号轴与绝经后骨质疏松症的筋骨相关性 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(6): 890-894.
- [24] 李应福, 谢兴文, 李宁, 等. 不同浓度麝香含药血清对骨髓间充质干细胞迁移影响的实验研究 [J]. *中国骨质*
- 疏松杂志, 2019, 25(2): 156-162.
- [25] 姜朝阳. 基于引经理论探讨麝香配伍补肾壮骨方对骨质疏松症的影响及其机制研究 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2022.
- [26] 陈云刚, 谭国庆, 任维龙, 等. 骨碎补含药血清经 wnt/ β -catenin 信号通路对大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(6): 830-836.
- [27] 张峻玮. 基于“肾-髓-骨”理论及 BMSCs Wnt/ β -catenin 信号通路探讨骨碎补对去卵巢大鼠的骨保护作用 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2019.
- [28] 牟林. 基于“补肾壮骨”理论的骨碎补对去卵巢大鼠 BMSCs 中 Wnt 信号通路抑制因子 SOST、DKK-1 水平影响及临床观察 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2019.
- [29] 李如义. 基于“髓枯骨痿”探讨骨碎补对骨质疏松大鼠 OPG/RANKL 表达影响及临床观察 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2019.
- [30] 王焕珍, 田永松, 杨殿忠, 等. 黄芪含药血清对 D-半乳糖诱导大鼠衰老骨髓间充质干细胞维生素 D-FGF23-Klotho 轴的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(8): 1833-1836.
- [31] Zhang P, Zhang H G, Lin J L, *et al.* Insulin impedes osteogenesis of BMSCs by inhibiting autophagy and promoting premature senescence via the TGF- β 1 pathway [J]. *Aging*, 2020, 12(3): 2084-2100.
- [32] Lu G D, Cheng P, Liu T, *et al.* BMSC-derived exosomal miR-29a promotes angiogenesis and osteogenesis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 608521.
- [33] Shi Y X, Kang X, Wang Y J, *et al.* Exosomes derived from bone marrow stromal cells (BMSCs) enhance tendon-bone healing by regulating macrophage polarization [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e923328.
- [34] Li G J, Yun X D, Ye K S, *et al.* Long non-coding RNA-H19 stimulates osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells via the microRNA-149/SDF-1 axis [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(9): 4944-4955.
- [35] Zhuang X M, Zhou B, Yuan K F. Role of p53 mediated miR-23a/CXCL12 pathway in osteogenic differentiation of bone mesenchymal stem cells on nanostructured titanium surfaces [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108649.
- [36] Periyasamy-Thandavan S, Burke J, Mendhe B, *et al.* MicroRNA-141-3p negatively modulates SDF-1 expression in age-dependent pathophysiology of human and murine bone marrow stromal cells [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2019, 74(9): 1368-1374.
- [37] Barzelay A, Weisthal Algor S, Niztan A, *et al.* Adipose-derived mesenchymal stem cells migrate and rescue RPE in the setting of oxidative stress [J]. *Stem Cells Int*, 2018,

- 2018; 9682856.
- [38] Pajarinen J, Lin T, Gibon E, *et al.* Mesenchymal stem cell-macrophage crosstalk and bone healing [J]. *Biomaterials*, 2019, 196: 80-89.
- [39] Yu X, Li Z, Wan Q L, *et al.* Inhibition of JAK2/STAT3 signaling suppresses bone marrow stromal cells proliferation and osteogenic differentiation, and impairs bone defect healing [J]. *Biol Chem*, 2018, 399(11): 1313-1323.
- [40] Toupadakis C A, Wong A, Genetos D C, *et al.* Long-term administration of AMD3100, an antagonist of SDF-1/CXCR4 signaling, alters fracture repair [J]. *J Orthop Res*, 2012, 30(11): 1853-1859.
- [41] Xue Y H, Li Z K, Wang Y, *et al.* Role of the HIF-1 α /SDF-1/CXCR4 signaling axis in accelerated fracture healing after craniocerebral injury [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(4): 2767-2774.
- [42] Kawakami Y, Ii M, Matsumoto T, *et al.* SDF-1/CXCR4 axis in Tie2-lineage cells including endothelial progenitor cells contributes to bone fracture healing [J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(1): 95-105.
- [43] Yang F, Xue F, Guan J J, *et al.* Stromal-cell-derived factor (SDF) 1- α overexpression promotes bone regeneration by osteogenesis and angiogenesis in osteonecrosis of the femoral head [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(6): 2561-2575.
- [44] Fu X R, Liu G, Halim A, *et al.* Mesenchymal stem cell migration and tissue repair [J]. *Cells*, 2019, 8(8): 784.
- [45] 姜徽. 基于“引经”理论探索麝香酮对外源性大鼠骨髓间充质干细胞在体内迁移的作用及其机制 [D]. 兰州: 甘肃中医学院, 2014.
- [46] 李应福. 基于引经理论探讨麝香促进骨髓间充质干细胞迁移的信号通路研究 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2017.
- [47] 曲铁兵. 川芎嗪预处理促进骨髓间充质干细胞迁移的体外研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2014.
- [48] 李琳. 川芎嗪预处理促进骨髓间充质干细胞向损伤区迁移提高脑缺血的治疗作用 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2015.
- [49] 梁慧琦, 李琳, 杨琰, 等. 川芎嗪调控 miR-139-5p/CXCR4 通路促进骨髓间充质干细胞迁移 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2023, 47(7): 703-711.
- [50] 陈双, 席志鹏, 王楠, 等. 槲皮素靶向 CCR1、CXCR4 促进人骨髓间充质干细胞的迁移 [J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(31): 4945-4950.
- [51] 王莹, 李文媛, 李明秋, 等. 黄芪皂甙 IV 联合骨髓间充质干细胞对脑缺血再灌注大鼠血管生成的影响 [J]. *解剖学研究*, 2011, 33(5): 323-326.

[责任编辑 王文倩]