

中医药调控干细胞诱导分化的理论机制

https://doi.org/10.12307/2022.155

惠小珊¹, 白京^{1,2}, 周思远¹, 王阶¹, 张金生³, 何庆勇¹, 孟培培¹

投稿日期: 2020-09-04

送审日期: 2020-09-18

采用日期: 2020-10-22

在线日期: 2021-03-08

中图分类号:

R459.9; R318; R226

文章编号:

2095-4344(2022)07-01125-05

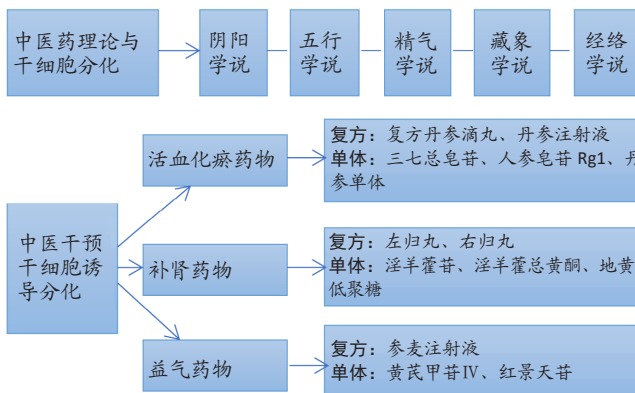
文献标识码: A

文章快速阅读:

文章特点一

△从中医药角度研究调控干细胞诱导分化的机制,对中药作为诱导剂进行干细胞诱导分化进行综述;

△从中医药层面揭示调控干细胞诱导分化的科学内涵,为中医药治疗相关疾病提供研究思路和导向。



文题释义:

干细胞诱导分化: 目前干细胞可以定向诱导出成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、神经细胞、心肌细胞、血管内皮细胞等。干细胞体外定向诱导分化的原理,就是选择适当的诱导剂和诱导模式,通过诱导物与细胞表面受体结合或使细胞发生轻度可逆性损伤等,使被诱导细胞按预定的细胞类型方向分化,然后将这些定向分化的细胞进行分离和培养传代,从而得到人们所需要的细胞类型。

干细胞诱导分化的途径: 目前实现诱导的途径主要包括外源性生长因子诱导干细胞分化、转基因诱导干细胞分化、通过将干细胞与其他细胞共培养的方式诱导干细胞分化等,其中添加外源因子是目前研究最多、成果最多的诱导方式。

摘要

背景: 近年来学者们在中医理论指导下,以中医药干预干细胞诱导分化为定向细胞和(或)组织取得了一定的进展,逐渐成为组织工程研究领域的亮点与热点。但目前针对中医药理论与干细胞诱导分化的综述文献较少。

目的: 以中医药理论为切入点探讨干细胞的诱导与分化,综述其研究与进展。

方法: 分别以“中医药,理论,诱导分化,干细胞”“traditional Chinese medicine, TCM, theory, induced differentiation, mesenchymal stem cells”等为检索词,检索1978年1月至2019年12月中国期刊全文数据库、维普中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库、PubMed、Web of Science数据库。以关键词结合主题词的全面检索方式,经过文题、摘要筛选,排除与研究目的相关性差及缺乏原创性、重复性研究的文献,对最终符合标准的57篇文献进行综述。

结果与结论: 中医药理论已运用于诸多干细胞的诱导分化研究中,尤其是中医药活血化瘀、益气、补肾填精等治法与方药在干细胞诱导分化研究中取得了一定的研究成果。以中医药理论为切入点探讨干细胞的诱导与分化,既可为干细胞的进一步深入研究开辟新的方向,亦可为中医药治疗相关疾病提供研究思路和导向,可能成为中医药走向现代化的一个标志,具有重大的现实意义。

关键词: 干细胞; 诱导; 分化; 中医药; 理论; 活血化瘀; 综述

Theoretical mechanism of traditional Chinese medicine on stem cell induced differentiation

Hui Xiaoshan¹, Bai Jing^{1,2}, Zhou Siyuan¹, Wang Jie¹, Zhang Jinsheng³, He Qingyong¹, Meng Peipei¹

¹Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; ²Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi Province, China; ³Third Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan Province, China

Hui Xiaoshan, Doctoral candidate, Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Bai Jing, Master candidate, Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi Province, China

Hui Xiaoshan and Bai Jing contributed equally to this article.

Corresponding author: Wang Jie, Doctoral supervisor, Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

¹ 中国中医科学院广安门医院, 北京市 100053; ² 陕西中医药大学, 陕西省咸阳市 712046; ³ 河南中医药大学第三附属医院, 河南省郑州市 450046

第一作者: 惠小珊, 女, 1992年生, 汉族, 中国中医科学院广安门医院在读博士, 主要从事中西医结合治疗心血管疾病方面的研究。

共同第一作者: 白京, 女, 1995年生, 汉族, 中国中医科学院广安门医院在读硕士, 主要从事中西医结合治疗心血管疾病方面的研究。

通讯作者: 王阶, 博士生导师, 中国中医科学院广安门医院, 北京市 100053

共同通讯作者: 张金生, 博士生导师, 河南中医药大学第三附属医院, 河南省郑州市 450046

https://orcid.org/0000-0002-0363-539X(惠小珊)

基金资助: 国家自然科学基金(81673893), 项目负责人: 张金生

引用本文: 惠小珊, 白京, 周思远, 王阶, 张金生, 何庆勇, 孟培培. 中医药调控干细胞诱导分化的理论机制[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(7):1125-1129.



Co-corresponding author: Zhang Jinsheng, Doctoral supervisor, Third Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan Province, China

Abstract

BACKGROUND: In recent years, under the guidance of the theory of traditional Chinese medicine, scholars have made certain progress in using traditional Chinese medicine to intervene stem cell induction and differentiation into directional cells and/or tissues, which has gradually become a highlight and hotspot in the field of tissue engineering research. However, there are few articles on traditional Chinese medicine theory and stem cell induced differentiation. **OBJECTIVE:** To discuss the induction and differentiation of stem cells from traditional Chinese medicine theory and summarize its research and progress. **METHODS:** “Traditional Chinese medicine, theory, induced differentiation, mesenchymal stem cells” were respectively used as search words to retrieve Chinese Journal Full-Text Database, VIP, CBMDisc, Wanfang database, PubMed, and Web of Science from January 1978 to December 2019. With the comprehensive retrieval method of keywords combined with subject words, through the selection of text title and abstract, the author excluded the articles that were not correlated with the research purpose and lacked original and repetitive research, and summarized the 57 articles that finally met the standard. **RESULTS AND CONCLUSION:** The combination of traditional Chinese medicine theory and stem cell differentiation has been applied in the research of induced differentiation of many cells and tissues. In particular, some research achievements have been made in the differentiation and differentiation of stem cells by traditional Chinese medicine therapies and formulas, such as activating blood circulation and removing blood stasis, invigorating *qi*, nourishing kidney and filling essence. To explore the induction and differentiation of stem cells from traditional Chinese medicine theory can not only open up new directions for further in-depth study of stem cells, but also provide research ideas and guidance for the treatment of related diseases by traditional Chinese medicine, which may become a sign of modernization of traditional Chinese medicine and has great practical significance. **Key words:** stem cells; induction; differentiation; traditional Chinese medicine; theory; promoting blood circulation to remove blood stasis; review

Funding: the National Natural Science Foundation of China, No. 81673893 (to ZJS)

How to cite this article: HUI XS, BAI J, ZHOU SY, WANG J, ZHANG JS, HE QY, MENG PP. Theoretical mechanism of traditional Chinese medicine on stem cell induced differentiation. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu.* 2022;26(7):1125-1129.

0 引言 Introduction

干细胞是指存在于胚胎直至成体的具有增殖、自我更新能力以及多分化潜能的原始细胞^[1]，在一定条件下可多向、跨胚层诱导分化为机体内有特化形态和特化功能的细胞^[2-3]，对机体损伤具有一定的反应和修复能力。随着组织细胞工程学和基因工程学的发展^[4]，将干细胞诱导分化为特定细胞或组织，运用于细胞因子替代治疗、基因治疗、细胞移植等方面的研究在如火如荼的进展中^[5-6]。在干细胞研究探索中，中医学者们将干细胞与中医药理论相结合，试从中医药层面揭示调控干细胞诱导分化的科学内涵，并取得了一定的进展，现对近年来中医理论和中药调控干细胞诱导分化的研究进展进行如下综述。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 由第一作者检索 1978 年 1 月至 2019 年 11 月中国期刊全文数据库 (China National Knowledge Infrastructure Database, CNKI)(<https://www.cnki.net/>)、万方数据库 (WANFANG DATA)(<http://www.wanfangdata.com.cn/>)、维普中文科技期刊数据库 (China Science and Technology Periodical Database, VIP)(<http://www.cqvip.com/>)、中国生物医学文献数据库 (Chinese Biomedical Literature Database, SinoMed)(<http://www.sinomed.ac.cn/>)、PubMed 数据库 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)、Web of Science 数据库 (<http://isiknowledge.com/wos>)，以关键词结合主题词的全面检索方式检索文献，设置中文检索式：主题 (TS)=(“中医药” OR “中医” OR “中药”)AND(“理论” OR “学说”)AND(“诱导分化” OR “诱导，分化” OR “诱导” OR “分化”)AND(“干细胞” OR “间充质干细胞” OR “骨髓间充质干细胞”)；PubMed 数据库检索策略见表 1，其余英文数据库检索策略，根据数据库设置略有调整。

1.2 纳入与排除标准

- 纳入标准：①中医药理论与干细胞诱导、分化相关研究；②中药、中药提取物、中药复方与干细胞诱导、分化相关研究；③中医药治法与干细胞诱导、分化相关研究。

排除标准：①重复性文章；②缺乏可靠论据支撑文章。

经过文题、摘要阅读后筛选，排除与研究目的不相关或相关性低及重复性文献，对最终符合标准的 57 篇文献进行综述。

表 1 | PubMed 数据库检索策略

Query	Search term
#1	Medicine, Chinese Traditional [Mesh]
#2	Traditional Chinese Medicine [All Fields] OR Chinese Traditional Medicine [All Fields] OR Traditional Medicine, Chinese [All Fields] OR Chinese Drugs [All Fields] OR Chinese Herbal
#3	#1 OR #2
#4	Gestalt Theory [Mesh]
#5	Gestalt Theories [All Fields] OR Theories, Gestalt [All Fields] OR Theory, Gestalt [All Fields] OR Theory [All Fields]
#6	#4 OR #5
#7	Cell Differentiation [Mesh]
#8	Differentiation, Cell [All Fields] OR Cell Differentiations [All Fields] OR Differentiations, Cell [All Fields]
#9	#7 OR #8
#10	Mesenchymal Stem Cells [Mesh]
#11	Stem Cell, Mesenchymal [All Fields] OR Mesenchymal Stem Cell [All Fields] OR Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells [All Fields] OR Multipotent Bone Marrow Stromal Cells
#12	#10 OR #11
#13	#3 AND #6 AND #9 AND #12

2 结果 Results

2.1 中医理论探索干细胞分化 (中医理论与干细胞分化的内在联系)

2.1.1 阴阳学说 《素问·生气通天论》云：“阴者藏精而起亟也，阳者卫外而为固也”。起亟，即起而应对各种突发变化。阴之用，则是为了保藏充当起亟作用的精，保障其应对各种突发变化的需求^[7]。生理状况下，干细胞处于休眠状态静藏于内，属阴；病理情况下，处于停止分裂静息状态的干细胞被激活唤醒，分化为组织定向细胞，参与局部损伤修复。由此可见，干细胞分化活动亦遵循阴阳变化的规律^[8]，在阴阳变化规律中不断更新发展。

2.1.2 五行学说 《孔子家语·五帝》：“天有五行，水、火、金、木、土，分时化育，以成万物”。五行是木、火、土、金、水五种物质的运动，是用以归纳万物及其相互作用关系的五种不同属性。生克制化，是指五行之间存在依次递相的促进和资助与间隔递相的克制和约束，用以维持协调平衡的关系。干细胞更新修复过程同样遵循生克制化规律^[9]，在生理状态下，保

持细胞和组织的自我更新,在机体损伤时分化成局部组织细胞,完成再生修复;在组织修复时调控制约,避免其过度生长,维持机体动态平衡。还有学者在研究中提出母代干细胞分化为子代干细胞似属五行相生之过程^[10],母代干细胞经分裂成为子体细胞,参与机体能量代谢和生命活动,完成代谢走向凋亡或死亡过程似属五行之相克。

2.1.3 精气学说 《灵枢·决气》云:“两神相搏,合而成形,常先身生,是谓精”,提出父精母血、两精相合而成的先天之精是个体生命发生、发展的起始,即其是构成胚胎发育的原始物质,其来源、分布、结构功能与现代医学的干细胞有极大相似性^[11]。先天之精封藏于肾,化生元气,经过后天脾胃水谷精微、肺中清气荣养,伴随气机升降出入,布散灌溉五脏而成“脏腑之精”,促进机体生长发育;“脏腑之精”可能类似于已发现的各个脏器组织中存在的自身内源性干细胞,其广泛分布在组织器官内,促进各个组织器官发育成熟,并参与其功能活动。目前在胰腺、脑、脂肪、肝脏、肾脏等组织均发现了成体干细胞的存在,大量实验研究也证实多能干细胞在特定培养环境下,可被诱导分化成不同脏器组织的干细胞^[12-13]。故有学者提出干细胞具有先天之精的属性,是先天之精在细胞层次的存在形式,这亦是中医精气学说的发展。

2.1.4 藏象学说 藏象学说是中医学理论的基础内容,其概念启于《周易》的爻象,“道有变动故曰爻”。所藏脏腑、精气变化通过外在表象而被感知,“夫藏在内,而形之于外者可阅,斯之谓藏象也”。藏隐于内,象显于外,此与干细胞的功能有相通之处:位置上,藏隐于内,干细胞亦潜藏人体器官组织中;生理上,藏为一身元气化生之源,干细胞是自体细胞分化之源;病理上,中医认为久病入“藏”之疾多迁延难愈,而干细胞层面病变相较组织细胞更为凶险,两者在病情严重程度、疾病治疗和预后等方面有极高相似性。有学者提出,久病入藏治疗时所需的时间较长^[14],这与成体干细胞分化产生各级健康细胞需要较长时间有相同之处。

2.1.5 经络学说 经络是人体运行气血、联络脏腑官窍、通内达外的通道,也是人体信息感应传导的通路。有学者将经络学说与干细胞巢取类比象相结合,认为经络腧穴是由众多干细胞巢依一定规律排列组合形成的群落^[15],腧穴中正常干细胞能经自我更新、分化产生健康细胞,维持经络及其循行的稳定性,这从一定程度上提示,通过针灸对特定治疗腧穴的刺激可激活唤醒巢内干细胞,诱导其向机体所需方向分化,从而达到干细胞诱导分化和治疗相关疾病的作用。

2.2 中药调控干细胞诱导分化研究 干细胞自我复制更新、多向分化的能力对组织器官修复、再生具有重要意义^[16],通过何种方法和(或)途径干预诱导干细胞分化成为所需细胞或组织,一直以来是干细胞研究领域的重点和难点。目前普遍运用的 β -巯基乙醇、二甲基亚砷、丁羟回醚等诱导剂均存在较大的细胞毒性,对干细胞诱导分化的后续研究可能存在潜在的影响。中医药拥有丰富药物资源,并且临床疗效稳定,诸多相关研究表明中药作为诱导剂或诱导方法具有较高的安全性和较强的普适性。回顾性文献研究发现,中医药介入干细胞调控在治法上以活血化瘀、益气、补肾填精等为主^[17]。中药复方、中药有效成分及中药单体得到广泛应用,以益气、活血化瘀、补肾填精等中药研究较为集中。

2.2.1 活血化瘀药物干预干细胞诱导分化 具有活血化瘀功效药物一直是中、西医各领域的研究热点,在动物、细胞、分子等层面均具有较为深入的研究,活血化瘀药物可通过干预干细胞生存的微环境影响干细胞局部的增殖、凋亡等细胞活动^[18-19],

亦可以通过微环境作用于调控干细胞分化的相关基因,调控其表达与分化。

(1) 活血化瘀中药复方干预干细胞诱导分化:骨髓间充质干细胞发现于哺乳动物的骨髓基质中,具有多向分化潜能,研究发现复方丹参滴丸可能通过多靶点诱导干预大鼠急性心肌梗死后植入的骨髓间充质干细胞向心肌样细胞分化^[20-21]。此类研究对于急性心肌梗死预后、修复受损心肌和延缓心脏重构具有重要意义。吴利^[22]研究丹参注射液对胎鼠大脑皮质神经干细胞体外增殖和分化的干预作用,发现神经干细胞经丹参注射液处理后,神经源性分化蛋白D1、 β III微管蛋白等神经元相关基因表达量显著上升,神经干细胞增殖能力较对照组明显增强。丹参注射液不仅可提高神经干细胞的增殖能力,同时可促进其向神经元方向分化。刘建军等^[23]采用黄芪、红花、丹参注射液分别对神经干细胞刺激培养,观察其分化状态,研究发现黄芪注射液组和红花注射液组具有明显促进神经干细胞分化倾向,黄芪组效果最佳,丹参对神经干细胞分化有毒性作用,可促进神经干细胞凋亡并呈量效依赖关系。蒋德菊等^[24]采用川芎含药血清与小鼠胚胎干细胞共培养以观察其对胚胎干细胞增殖和分化的影响,发现川芎含药血清对胚胎干细胞的生长无抑制作用,且心肌细胞特异性基因 β -MHC表达水平显著提高,表明川芎含药血清有促进胚胎干细胞向心肌样细胞分化的作用。

(2) 活血化瘀中药有效成分/单体干预干细胞诱导分化:中药单体成分具有多样性、结构明确、活性广泛等特点,伴随中药单体研究的日益深入,活血化瘀药物有效成分和(或)单体的探索逐渐成为研究领域的亮点。三七总皂苷是中药三七公认的主要有效成分之一,研究发现三七皂苷可诱导间充质干细胞向心肌样细胞、神经元样细胞和成骨样细胞分化^[25-29];此外三七皂苷还对CD34⁺造血干/祖细胞具有显著促进增殖的作用,并能够诱导其向粒系细胞定向分化^[30]。人参皂苷Rg1为三七皂苷主要成分之一,实验研究发现人参皂苷Rg1可以通过miRNA-124途径诱导脂肪干细胞的神经样分化^[31];此外,人参皂苷Rg1还可以促进人骨髓间充质干细胞向血管内皮细胞方向依赖性分化^[32]。

丹参是临床常用的活血化瘀中药。丹参在《神农本草经》中位列上品:“味苦微寒,主心腹邪气,肠鸣幽幽如走水,寒热积聚,破症除瘕,止烦满,益气”。《妇人明理论》论其功效“以丹参一物而有四物之功,补血生血,功过当归、地黄;调血敛血,力胜芍药;逐瘀生新,性倍川芎……”,故有“一味丹参,功同四物”之言。

丹参素、丹酚酸B、丹参酮I、丹参酮II B、隐丹参酮、丹参酮II A等作为丹参的单体成分,具有不同程度的抗炎、抗氧化等作用。陈嘉等^[33]采用丹酚酸B、5-氮胞苷、丹酚酸B联合5-氮胞苷分别定向诱导大鼠间充质干细胞分化,发现丹酚酸B可在体外诱导大鼠间充质干细胞定向分化为心肌样细胞,丹酚酸B联合5-氮胞苷诱导可明显增强间充质干细胞向心肌样细胞分化的能力。原清涛等^[34]体外研究证实,隐丹参酮可以诱导猴间充质干细胞分化为神经元样细胞。有学者研究对比不同丹参单体对干细胞诱导分化的差异,发现丹参酮和丹参素均可在体外诱导间充质干细胞分化为神经元样细胞,两者分别在5、10 mg/L时诱导作用最显著^[35-36]。

2.2.2 补肾药物干预干细胞诱导分化 《黄帝内经》论述肾:“藏精之所,主骨生髓”,后引申为“肾藏精生髓主骨”理论。以此为理论基础,诸多研究采用补肾药物诱导干细胞成骨分化等,取得一定进展,这也与中医“肾主骨生髓”理论相契合。

(1) 补肾中药复方干预干细胞诱导分化:左归丸和右归丸是

补肾的经典名方，均出自明代张景岳所著的《景岳全书》。张景岳以《内经》阴阳学说理论为基础，提出“善补阳者，必于阴中求阳，则阳得阴助，而生化无穷；善补阴者，必于阳中求阴，则阴得阳升，而泉源不竭”，被后世医家奉为阴阳补益的经典大纲。《难经·三十六难》云：“其左者为肾，右者为命门”，左归丸“左归”即是滋阴补肾，引阴（精）归源；右归丸“右归”即温阳补肾，引阳（元）归源。左归丸由熟地黄、山药、山茱萸、枸杞子、龟板、鹿角胶、牛膝、菟丝子组成，方以补阴药佐以补阳药，壮水济火，达“阳中求阴”之效；右归丸药用附子、肉桂、鹿角胶、牛膝、熟地黄、山药、山茱萸、枸杞子、菟丝子、杜仲，温阳药伍以滋阴药共奏温补肾阳之效，有“阴中求阳”之妙。

Runx2 是一种转录因子^[37]，在成骨细胞分化涉及的多种信号途径中起中心作用^[38]，有研究发现中药复方右归丸可明显上调脂肪干细胞内 Runx2 蛋白表达，说明右归丸中的有效成分可促进脂肪干细胞向成骨细胞分化^[17]。Osxter(OSX) 是 Runx2 重要的转录因子之一，亦是成骨细胞分化相关的关键基因，其主要作用是进一步影响软骨/成骨祖细胞向成骨细胞分化^[39-40]。研究证实中药骨碎补能够促进大鼠骨髓间充质干细胞的增殖和成骨分化^[41]。

有学者研究对比了左归丸全方与左归丸加减方（去鹿角胶、龟板胶）对成体骨髓源性干细胞向成骨细胞分化的影响，发现两者均可产生诱导分化作用，但左归丸全方的作用效果更为明显^[42]。

(2) 补肾中药有效成分/单体干预干细胞诱导分化：诱导性多能干细胞是经过细胞重编程、有类似胚胎干细胞自我更新和多向分化潜能的一种干细胞，且诱导性多能干细胞可直接由体细胞诱导，故取材便捷，也可避免自体免疫排斥和伦理争议^[43-44]，日渐成为器官移植和再生治疗等医学生物工程的关注热点。诱导性多能干细胞来源心肌细胞 (iPS derived cardiomyocytes, iPS-CMs) 的移植^[45]，在一定程度上可降低急性心肌梗死面积，改善梗死区的心功能。淫羊藿苷是中药淫羊藿的主要活性成分，可促进胚胎干细胞向心肌样细胞分化^[46]。研究发现淫羊藿苷和白藜芦醇联合诱导可能通过调控 miR-1 和 miR-133 的表达促进诱导性多能干细胞向心肌样细胞的分化^[47]；淫羊藿苷和白藜芦醇联合诱导较传统诱导方法更易使诱导性多能干细胞来源心肌细胞连接成片，对诱导后期搏动有利，可能会更好地促进心肌再生，改善心脏功能。

体内实验研究发现，淫羊藿总黄酮对骨髓间充质干细胞的分化具有双向调节作用。淫羊藿总黄酮可以促进骨质疏松模型大鼠骨髓间充质干细胞的成骨分化，并且可以抑制其成脂分化^[48]。

旁分泌效应一直是干细胞领域关注热点，旁分泌信号可在细胞进行信息传递和交换中诱导靶细胞表型和功能的改变^[49]。研究发现地黄低聚糖可诱导骨髓间充质干细胞定向分化为心肌样细胞^[50]，其机制可能与刺激骨髓间充质干细胞分泌某些调控因子有关。

2.2.3 益气药物干预干细胞诱导分化 《景岳全书》云：“脾为土脏，灌溉四旁，是以五脏中皆有脾气，而脾胃中亦有五脏之气，此其互为相使……故善治脾者，能调五脏，即所以治脾胃也。”脾胃乃生化之源、后天之本，常存在于诸多疾病的病程变化中。因此，健脾益气法是中医临床最常用的治法之一，临床用于治疗各种脾气虚证为主的胃肠道疾病，如纳呆腹胀、呕吐、大便稀溏；消瘦乏力、倦怠嗜卧、面色萎黄等，疗效显著。

(1) 益气中药复方干预干细胞诱导分化：小肠隐窝细胞是具有增殖潜能的未分化的肠上皮干细胞，小肠隐窝细胞的增殖、分化、迁移等是小肠黏膜维持自我更新或损伤修复的

生理基础^[51]。研究发现党参、黄芪、白术等益气健脾中药，可通过鸟氨酸脱羧酶和多胺机制作用于小肠隐窝干细胞靶点^[52]，促进小肠隐窝细胞增殖分化和移行，从而达到加速促进小肠黏膜修复的目的。

参麦注射液由人参、麦冬组成，具有益气养阴、敛阴固脱之效。研究发现参麦液提取物制作而成的参麦缓释微球可成功诱导骨髓间充质干细胞向神经样细胞方向分化^[53]，Wnt3a 参与的经典 Wnt 通路信号对其有明显促进作用。

(2) 益气中药有效成分/单体干预干细胞诱导分化：黄芪甲苷是中药黄芪中分离的一种三萜类化合物，具有较强的免疫刺激、抗炎、抗凋亡及保护神经细胞的作用^[54]。实验研究发现黄芪甲苷 IV 通过上调 Wnt3a 与 β -catenin 表达及下调 Notch-1 表达从而诱导骨髓间充质干细胞向神经样细胞分化^[55]；还有学者研究发现，黄芪甲苷可促进氧糖剥夺/再灌注环境下胎鼠海马神经干细胞分化为神经祖细胞和星形胶质祖细胞，并增强神经干细胞的增殖和更新，其机制与黄芪甲苷上调 HIF-1 α 信号通路有关^[56]。

红景天是一种珍稀名贵的药用植物，列为《神农本草经》右草上品七十三种之一：“为君，主养命以应天，无毒，多服，久服不伤人，欲轻身益气，不老延年”。明代李时珍《本草纲目》载录红景天“本经上品，祛邪恶气，补诸不足”。红景天苷（化学名：对羟基苯乙基- β -D-葡萄糖苷）为红景天的主要活性成分，其抗肿瘤、抗氧化等作用及机制备受研究者关注。还有学者将红景天苷引入到干细胞诱导分化研究中^[57]，发现红景天苷可诱导小鼠骨髓间充质干细胞表达与神经元相关的基因和蛋白，诱导小鼠骨髓间充质干细胞向神经样细胞定向分化。

3 展望 Prospects

中医药博大精深的文化和理论可能早已隐含了生命体修复与再生的精微奥义。近年来诸多学者在中医药理论的启发和指导下，逐步从中医药角度研究调控干细胞诱导分化的机制，用中药作为诱导剂进行干细胞诱导分化实验探究，并取得了一定的成果，这无疑为干细胞治疗疾病开辟了新方向，也为中医治疗相关疾病提供了新的研究思路。

中药可利用资源丰富、价格成本低廉，疗效显著稳定，利用中医药特色，寻找干细胞与中药及其有效组分的相应结合点，不仅可为当前重大疾病的治疗提供导向，也可为中医研究相关疾病奠定理论基础和研究依据，彰显了中医药不断与现代医学发展相结合的强大包容性与生命力。

中药复方或单味中药药物化学成分复杂，若将复方或单味中药直接简单地拆分成中药单体来研究，是否割裂了药物或组方作为一个有机整体的关联性，依据此研究方法形成的研究结果是否存在偏倚；研究时如何明确药物具体作用靶点、更精准地把握药物作用机制，则仍需更深入的研究探索。

此外，在实验研究过程中，药物浓度、剂量、作用时间、条件等与诱导细胞分化程度是否存在相关性，功效不同的中药对干细胞的诱导是否具有特异性，针对不同诱导细胞和药物是否可以确立标准化的诱导规范等，是值得深入思考并解决的问题，有待进一步研究。

作者贡献：惠小珊负责综述构思设计，白京负责文章写作校对，周思远、孟培培、何庆勇参与文献收集、分析总结，王阶、张金生负责项目指导。全体作者都阅读并同意最终的文本。

经费支持：该文章接受了“国家自然科学基金(81673893)”的资助。所有作者声明，经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南: 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。
文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。
文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发表宗旨。
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。
开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容进行编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] 裴雪涛. 干细胞生物学 [M]. 北京: 科学出版社, 2003:8.
- [2] CZYZ J, WIESE C, ROLLETSCHEK A, et al. Potential of embryonic and adult stem cells in vitro. *Biol Chem.* 2003;384(10-11):1391-1409.
- [3] JACKSON L, JONES DR, SCOTTING P, et al. Adult mesenchymal stem cells: differentiation potential and therapeutic applications. *J Postgrad Med.* 2007; 53(2):121-127.
- [4] DEBAIZE L, TROADEC MB. The master regulator FUBP1: its emerging role in normal cell function and malignant development. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(2): 259-281.
- [5] MIWA S, WATABE AM, SHIMADA Y, et al. Efficient engraftment of genetically modified cells is necessary to ameliorate central nervous system involvement of murine model of mucopolysaccharidosis type II by hematopoietic stem cell targeted gene therapy. *Mol Genet Metab.* 2020;130(4):262-273.
- [6] WANG Y, ZHANG J, ZHANG Y, et al. Generation of a human induced pluripotent stem cell line from a 65-year old healthy female donor with Chinese Han genetic background. *Stem Cell Res.* 2017;24:33-35.
- [7] 乔凯明, 安娜, 郑丽. 中医学阴阳观与人体干细胞 [J]. *四川中医*, 2011, 29(9):49-52.
- [8] 王波, 王洪武, 董明振, 等. 试论中医精气、阴阳五行对中医再生医学的启示 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2018, 25(7):5-7.
- [9] 温昊天, 隋华, 李琦, 等. 干细胞与中医理论关系的思考 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(4):1422-1424.
- [10] 肖党生, 俞玲娣, 余国友, 等. 试探干细胞与五行相生的相关性 [J]. *浙江中医杂志*, 2007, 42(11):669-671.
- [11] 杨明, 张军峰, 陈颖, 等. 基于中医现代认识进行干细胞与中医“精”的相似性探讨 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2011, 13(2):101-104.
- [12] CONDE MC, CHISINI LA, DEMARCO FF, et al. Stem cell-based pulp tissue engineering: variables enrolled in translation from the bench to the bedside, a systematic review of literature. *Int Endod J.* 2016;49(6):543-550.
- [13] GALBRAITH T, CLAFSHENKEL WP, KAWECKI F, et al. A Cell-Based Self-Assembly Approach for the Production of Human Osseous Tissues from Adipose-Derived Stromal/Stem Cells. *Adv Healthc Mater.* 2017;6(4):1600889.
- [14] 张建新. 从进化论角度探讨干细胞分化及其子细胞巢分布规律 [J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(50):7571-7578.
- [15] 张建新. 不同种类干细胞巢的有序分布构成中医经络系统 [J]. *中国临床康复*, 2006, 10(21):189-192.
- [16] 刘军, 曾令烽, 关梓桐, 等. 中医药干细胞研究及治疗与伦理学问题策略优化 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 6(4):1226-1232.
- [17] 张良登, 姚魁武, 王阶. 中医药参与干细胞研究相关文献的分析 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(49):9286-9289.
- [18] 张宝霞, 张金生, 张阳阳, 等. 三七总皂苷、红景天苷、黄芪有效组分对心肌梗死大鼠模型骨髓间充质干细胞动员作用研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(8):137-142.
- [19] 张金生, 张宝霞, 杜梅梅, 等. 体外心肌微环境下益气活血化痰方药诱导骨髓间充质干细胞向心肌细胞分化的研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2016, 39(2):106-112.
- [20] 武重阳, 孙兰军. 复方丹参滴丸含药血清体外诱导大鼠骨髓间充质干细胞分化为心肌样细胞特异基因 GATA-4 的表达 [J]. *国医论坛*, 2010, 25(3):40-43.
- [21] 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.
- [22] 吴利. 丹参注射液对胎鼠大脑皮层神经干细胞增殖和分化的影响及其机制的研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2019.
- [23] 刘建军, 姚忠祥, 秦茂林, 等. 单味黄芪红花丹参注射液对神经干细胞分化影响的初步研究 [J]. *第三军医大学学报*, 2006, 28(14):1470-1472.
- [24] 蒋德菊, 罗艺, 鲍倩, 等. 川芎含药血清对小鼠胚胎干细胞增殖和分化的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2017, 34(3):401-404.
- [25] 《中国组织工程研究与临床康复》杂志社中文部. 骨髓间充质干细胞向神经元样细胞的诱导分化: 形似与神似? [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(49):9769-9770.
- [26] 李志泉, 冼绍祥, 汪朝晖, 等. 三七总皂苷对骨髓间充质干细胞增殖和向心肌样细胞分化的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2007, 24(6):470-475.
- [27] 刘瑞玲, 李光来, 陈文超. 三七总皂苷对人骨髓间充质干细胞诱导分化后神经元样细胞生长状态的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2011, 9(3): 339-341.
- [28] 杨捷, 王东. 三七总皂苷在骨髓间充质干细胞分化为神经元样细胞中的调控作用研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2012, 30(4):891-893.
- [29] 尹利明, 王潇, 钱煦岱, 等. 三七总皂苷诱导小鼠骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化的研究 [C]. 丽水: 2012 年浙江省血液病学会年会, 2012.
- [30] 钱煦岱, 高端兰, 马珂, 等. 三七总皂苷对人骨髓 CD34+ 造血干/祖细胞的增殖分化作用 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2003, 11(2):120-123.
- [31] DONG J, ZHU G, WANG TC, et al. Endogenous Rg1 promotes neural differentiation of mouse adipose-derived stem cells via the miRNA-124 signaling pathway. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2017;18(5):445-448.
- [32] HE W, YANG XH, LIN QX. Effect of ginsenoside Rg1 on the microenvironment dependent differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cell to vaso-endotheloid formative cells in vitro. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 2010;30(11):1201-1205.
- [33] 陈嘉, 孙京臣, 邹移海, 等. 丹酚酸 B 诱导骨髓间充质干细胞向心肌细胞分化 [J]. *第四军医大学学报*, 2007, 28(23):2152-2155.
- [34] 原清涛, 邓宇斌, 刘晓刚, 等. 隐丹参酮诱导猴骨髓间充质干细胞分化为神经元样细胞 [J]. *中国病理生理杂志*, 2005, 21(5):993-996.
- [35] 余勤, 罗依, 鄂艳, 等. 丹参素定向诱导骨髓间充质干细胞分化为神经元样细胞的研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2005, 25(1):49-53.
- [36] 余勤, 罗依, 鄂艳, 等. 丹参酮诱导间充质干细胞分化为神经元样细胞的研究 [J]. *中医药学刊*, 2004, 22(8):1410-1413.
- [37] NAM SH, LEE Y, AHN JH, et al. Augmented osteogenesis of mesenchymal stem cells using a fragmented Runx2 mixed with cell-penetrating, dimeric a-helical peptide. *Eur J Pharm Sci.* 2020;144:105210.
- [38] LEE MH, WU X, ZHU Y. RNA-binding protein PUM2 regulates mesenchymal stem cell fate via repression of JAK2 and RUNX2 mRNAs. *J Cell Physiol.* 2020;235(4):3874-3885.
- [39] HE S, YANG S, ZHANG Y, et al. LncRNA ODIR1 inhibits osteogenic differentiation of hUC-MSCs through the FBXO25/H2BK120ub/H3K4me3/OSX axis. *Cell Death Dis.* 2019;10(12):947.
- [40] WANG Z, LIU Q, LIU C, et al. Mg²⁺ in β -TCP/Mg-Zn composite enhances the differentiation of human bone marrow stromal cells into osteoblasts through MAPK-regulated Runx2/Osx. *J Cell Physiol.* 2020;235(6):5182-5191.
- [41] 薛海鹏, 刘国岩, 吴燕, 等. 骨碎补促进骨髓间充质干细胞增殖及成骨分化 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2018, 26(11):1035-1040.
- [42] 黄勇, 黄秀深, 樊效鸿, 等. “左归丸”诱导大鼠骨髓源成体干细胞多向分化的实验研究 [J]. *成都中医药大学学报*, 2008, 31(3):40-42.
- [43] SHARLOW ER. Introduction to the iPS Cells for Ischemic Stroke, Traumatic Brain Injury, and Other Brain-Related Diseases Special Issue. *Assay Drug Dev Technol.* 2020;18(2):77.
- [44] YAMAMOTO Y, KOJIMA K, TAURA D, et al. Human iPS cell-derived mural cells as an in vitro model of hereditary cerebral small vessel disease. *Mol Brain.* 2020; 13(1):38.
- [45] MASUMOTO H, IKUNO T, TAKEDA M, et al. Human iPS cell-engineered cardiac tissue sheets with cardiomyocytes and vascular cells for cardiac regeneration. *Sci Rep.* 2014;4:6716.
- [46] SUN X, SUN X, JIN X, et al. Icaritin induces mouse embryonic stem cell differentiation into beating functional cardiomyocytes. *Mol Cell Biochem.* 2011; 349(1-2):117-123.
- [47] 宣守松, 罗志荣, 李涵, 等. 淫羊藿苷联合白藜芦醇促进诱导性多能干细胞向心肌细胞分化的作用及机制研究 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2020, 27(8):1-6.
- [48] PENG S, ZHANG G, HE Y, et al. Epimedium-derived flavonoids promote osteoblastogenesis and suppress adipogenesis in bone marrow stromal cells while exerting an anabolic effect on osteoporotic bone. *Bone.* 2009;45(3):534-544.
- [49] HASSANZADEH H, MATIN MM, NADERI-MESHKIN H, et al. Using paracrine effects of Ad-MSCs on keratinocyte cultivation and fabrication of epidermal sheets for improving clinical applications. *Cell Tissue Bank.* 2018;19(4):531-547.
- [50] 王新华, 王士雯, 李洪, 等. 地黄低聚糖诱导骨髓间充质干细胞向心肌样细胞分化的实验研究 [J]. *解放军医学杂志*, 2009, 34(4):412-414.
- [51] SHIMIZU H, OKAMOTO R, ITO G, et al. Distinct expression patterns of Notch ligands, Dll1 and Dll4, in normal and inflamed mice intestine. *PeerJ.* 2014;2:e370.
- [52] 张子理. 益气健脾中药小肠结肠干细胞分子药理研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2002.
- [53] 李志彬, 郭玉海, 邢庆嘉, 等. 参麦微球及其在 Wnt 信号通路下对骨髓间充质干细胞分化为神经元细胞的诱导作用 [J]. *广西医学*, 2019, 41(8):999-1003.
- [54] KONG XH, NIU YB, SONG XM, et al. Astragaloside II induces osteogenic activities of osteoblasts through the bone morphogenetic protein-2/MAPK and Smad1/5/8 pathways. *Int J Mol Med.* 2012;29(6):1090-1098.
- [55] 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的机制研究 [J]. *中药材*, 2019, 42(7):1640-1645.
- [56] 张艳丽, 万凤, 田沫, 等. 黄芪甲苷上调 HIF-1 α 表达促进糖酵解/再灌注豚鼠海马神经干细胞增殖和分化的作用 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(7): 3358-3362.
- [57] 郭超, 刘润, 赵红斌, 等. Wnt/ β -catenin 信号通路介导红景天苷诱导骨髓间充质干细胞向神经细胞定向分化研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(3): 349-354.

(责任编辑: MZH, ZN, JY)