

# 中药有效成分结合支架材料促进骨组织再生

董心雨, 董馨月, 王婉婷, 范海霞, 程焕芝

<https://doi.org/10.12307/2024.385>

投稿日期: 2023-05-23

采用日期: 2023-07-04

修回日期: 2023-07-26

在线日期: 2023-08-10

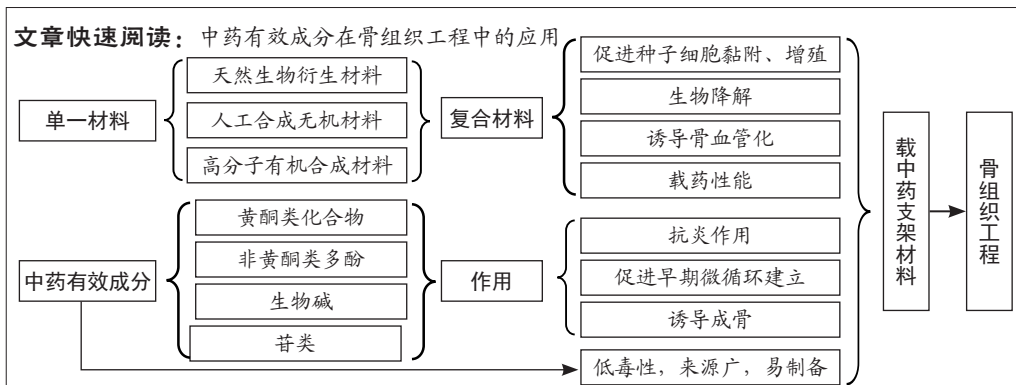
中图分类号:

R459.9; R319; R-1

文章编号:

2095-4344(2024)20-03240-06

文献标识码: A



## 文题释义:

**中药有效成分:** 中药材所含有的具有一定生物活性和治疗作用, 可以用分子式和结构式表示, 并具有一定物理常数(如熔点、沸点、旋光度、溶解度等)的单体化合物, 称为中药有效成分。比如青蒿素是从中药黄花蒿中提取的一种抗疟有效成分, 具有抗白血病和免疫调节功能。

**骨组织工程:** 主要由3部分组成: ①成骨细胞、骨髓间充质干细胞等具有成骨分化潜能的种子细胞; ②具有良好生物相容性且可在人体中被降解吸收的细胞支架; ③可以引导和促进种子细胞分化生长的生长因子。将其植入骨缺损部位, 在生物材料逐步降解的同时种植的骨细胞不断增殖, 可修复骨组织缺损。

## 摘要

**背景:** 随着淫羊藿苷、黄连素等中药被证实可以促进骨再生, 研究者将中药活性成分与骨组织工程相结合, 发现其在骨缺损的修复中具有独特优势。

**目的:** 从促进成骨的中药有效成分出发, 筛选其与不同载药支架材料有效结合的案例, 归纳总结有潜力应用于骨组织工程的中药有效成分。

**方法:** 应用计算机检索中国知网、万方、PubMed、Web of Science等数据库, 以“骨组织工程, 骨组织工程支架材料, 骨缺损, 骨修复, 骨再生, 中医药”为中文检索词, 以“bone tissue engineering, bone tissue-engineered scaffold materials, bone defect, bone repair, bone regeneration, traditional Chinese medicine”为英文检索词, 检索时限限定为2000–2023年, 根据纳入和排除标准进行筛选, 最终纳入87篇文献进行综述。

**结果与结论:** 促进骨再生的中药有效成分种类繁多, 主要包括黄酮类化合物、非黄酮类多酚、生物碱、苷类, 有消炎止痛、促进成骨细胞和抑制破骨细胞以及促进血管早期生成的作用。中药有效成分与骨组织工程结合后在抗炎、加速胶原蛋白和骨骼形成、促进成骨基因表达等方面效果显著, 为中药在骨组织再生中的应用提供了理论依据, 同时为骨缺损修复提供了新的思路。

**关键词:** 中药有效成分; 骨缺损; 骨再生; 骨组织工程; 支架材料; 血管生成

## The effective components of Chinese medicine combined with scaffold materials promote bone tissue regeneration

Dong Xinyu, Dong Xinyue, Wang Wanting, Fan Haixia, Cheng Huanzhi

School of Stomatology, Jining Medical University, Jining 272000, Shandong Province, China

Dong Xinyu, School of Stomatology, Jining Medical University, Jining 272000, Shandong Province, China

**Corresponding author:** Cheng Huanzhi, Master, School of Stomatology, Jining Medical University, Jining 272000, Shandong Province, China

## Abstract

**BACKGROUND:** With the proven ability of traditional Chinese medicine such as icariin and berberine to promote bone regeneration by regulating various mechanisms and targets, researchers have combined active ingredients of traditional Chinese medicine with bone tissue engineering and found that they have unique advantages in treating bone defects.

**OBJECTIVE:** Starting from the active ingredients of traditional Chinese medicines that promote bone formation, to screen cases of their effective combination with different drug-carrying scaffold materials, and summarize the active ingredients of traditional Chinese medicines that have the potential to be applied to

济宁医学院口腔医学院, 山东省济宁市 272000

第一作者: 董心雨, 女, 2002年生, 山东省德州市人, 汉族, 济宁医学院在读本科, 主要从事口腔医学研究。

通讯作者: 程焕芝, 硕士, 济宁医学院口腔医学院, 山东省济宁市 272000

<https://orcid.org/0009-0001-4157-1235> (董心雨); <https://orcid.org/0009-0006-1951-9736> (程焕芝)

基金资助: 济宁市重点研发计划项目(2021YXNS019), 项目负责人: 范海霞; 济宁医学院教育教学研究项目(Y2020023), 项目负责人: 程焕芝

引用本文: 董心雨, 董馨月, 王婉婷, 范海霞, 程焕芝. 中药有效成分结合支架材料促进骨组织再生 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(20):3240-3245.



bone tissue engineering.

**METHODS:** CNKI, WanFang, PubMed, and Web of Science were searched for relevant literature published from 2000 to 2023, using the keywords of “bone tissue engineering, bone tissue-engineered scaffold materials, bone defect, bone repair, bone regeneration, traditional Chinese medicine” in Chinese and English. According to the inclusion and exclusion criteria, 87 papers were finally included for review.

**RESULTS AND CONCLUSION:** There are various kinds of active ingredients of traditional Chinese medicine to promote bone regeneration, mainly including flavonoids, non-flavonoid polyphenols, alkaloids, glycosides. These active ingredients have anti-inflammatory and analgesic effects, promote osteoblasts, inhibit osteoclasts and promote early angiogenesis. The combination of active ingredients of traditional Chinese medicine with bone tissue engineering is effective in anti-inflammation, accelerating collagen and bone formation, and promoting the expression of osteogenic genes, which provides a theoretical basis for the application of traditional Chinese medicine in bone tissue regeneration, and at the same time provides a new idea for the repair of bone defects.

**Key words:** active ingredients of traditional Chinese medicine; bone defect; bone regeneration; bone tissue engineering; scaffold material; angiogenesis

**Funding:** Jining Key Research and Development Project, No. 2021YXNS019 (to FHX); Jining Medical University Educational Teaching Research Project, No. Y2020023 (to CHZ)

**How to cite this article:** DONG XY, DONG XY, WANG WT, FAN HX, CHENG HZ. The effective components of Chinese medicine combined with scaffold materials promote bone tissue regeneration. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2024;28(20):3240-3245.

## 0 引言 Introduction

骨是由骨组织和骨膜构成的坚硬器官,有运动、支持和保护的功能,各种原因引起的骨完整性被破坏,可造成缺损部位形态异常、功能障碍以及被保护组织的损伤<sup>[1]</sup>。在骨组织工程出现之前,自体骨移植是公认的治疗骨缺损金标准,但自体移植的供体骨组织较难获得,且多次手术可导致供体部位继发损伤及瘢痕形成。同种异体移植和异种移植植物较自体移植植物相对易得,但容易引发免疫排斥反应<sup>[2]</sup>。

骨组织工程技术为治疗骨缺损提供了新的思路。骨组织工程技术的3要素为:生长因子、种子细胞、支架载体。支架载体为种子细胞以及诱导分化的成骨细胞提供生长增殖的场所,种子细胞被各种生长因子诱导分化为成骨细胞,进而矿化为新骨,完成骨组织再生<sup>[3-4]</sup>。载药支架材料是中药用于骨组织工程的必要条件,新型复合生物材料支架的载药性能有了巨大进展<sup>[5-6]</sup>。中医药已被证实可以通过多种机制促进骨再生,中药有效成分在促进成骨细胞生长分化、血管早期生成、抑菌抗炎方面有明显成效<sup>[7]</sup>。基于中药促进骨再生的作用以及骨组织工程支架材料的发展,中药有效成分在骨组织工程中的应用越来越受到学者们的关注<sup>[8]</sup>。该文就载药支架材料、中药的成骨作用及其在骨组织工程中的应用进行梳理总结,以期发现中药在骨组织工程中的潜在作用。

## 1 资料和方法 Data and methods

### 1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 由第一作者在2023年2月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 2000年1月至2023年2月。

1.1.3 检索数据库 中国知网、万方、PubMed、Web of Science 数据库。

1.1.4 检索词 英文检索词为“bone tissue engineering, bone tissue-engineered scaffold materials, bone defect, bone repair, bone regeneration, traditional Chinese medicine”,中文检索词为“骨组织工程,骨组织工程支架材料,骨缺损,骨修复,骨再生,中医药”。

1.1.5 检索文献类型 图书、期刊、研究原著。

1.1.6 手工检索情况 无。

1.1.7 检索策略 中英文数据库的检索策略,见图1。

PubMed 数据库	中国知网
#1 Flavonoid	#1 中药
#2 alkaloids	#2 中医药
#3 non-flavonoid polyphenols	#3 骨组织工程
#4 glycosides	#4 骨缺损
#5 bone defect	#5 骨再生
#6 bone regeneration	#6 骨修复
#7 bone repair	#7 类黄酮类化合物
#8 bone tissue engineering	#8 生物碱
#9 (#1 OR #2 OR #3 OR #4)	#9 非黄酮类多酚
AND (#5 OR #6 OR #7 OR #8)	#10 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6)
	#11 (#7 OR #8 OR #9 OR 10) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6)

图1 | 中英文数据库检索策略

1.1.8 检索文献量 共检索相关文献730篇,其中中文文献597篇、英文文献133篇。

### 1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①与骨组织工程相关的文献;②与中药有效成分促进骨再生相关的文献;③中药有效成分联合骨组织工程促进骨再生的适用条件、最新研究进展、应用效果好且关联度高的相关文献;④影响因子稍高、具有新颖性和代表性的文献。

1.2.2 排除标准 ①内容相关性小、陈旧性、重复性文献;②逻辑不严谨,可信度差的文献;③论据不充分、论点不明确的文献。

1.3 质量评估与数据提取 共检索到文献730篇,排除与研究目的相关性差及内容陈旧、重复的文献643篇,选择与文章内容相关性大且新颖,并具有价值的87篇文章进行综述,其中中文文献25篇、英文文献62篇。文献筛选流程见图2。

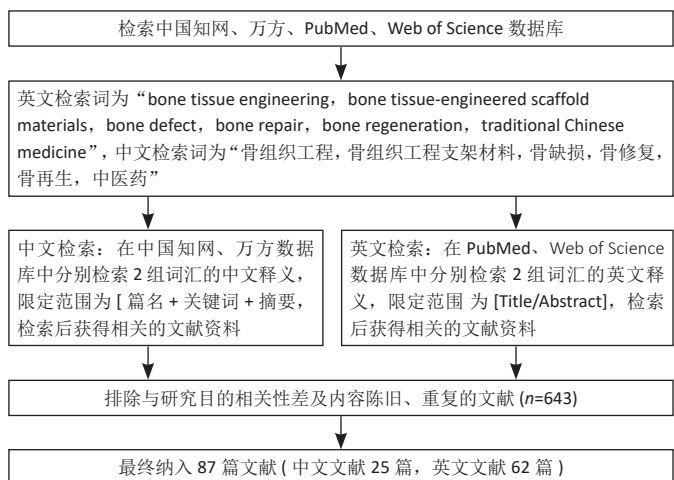


图2 | 文献筛选流程图

## 2 结果 Results

2.1 支架材料 骨组织工程中理想的载中药支架材料应该满足:①具有良好的生物相容性;②能够填补骨缺损;③拥有载药能力和控释能力;④具有骨传导性。支架材料为特定的细胞提供结构支撑作用,可引导组织再生和控制组织结构。理想的支架材料是中药及其有效成分可以应用到骨组织工程的前提。支架材料从单一生物材料到复合材料的发展,为搭载中药提供了可能性。单一生物材料可以分为天然生物衍生材料、人工合成无机材料、高分子有机合成材料三大类。

天然生物衍生材料有胶原、壳聚糖、藻酸盐、珊瑚骨、天然骨、糖胺聚糖等<sup>[9]</sup>,具有接近人体的网架结构、力学性能和部分活性因子,骨传导性良好,具有促进成骨的作用<sup>[10]</sup>。壳聚糖有抗微生物活性,可促进血管生成<sup>[11]</sup>。这些材料来源丰富、制作简便、价格低廉,然而此类材料的纯净度和最终质量很难控制,且机械支撑能力差。

人工合成无机材料主要包括磷酸钙水泥、羟基磷灰石、β-磷酸三钙、生物活性玻璃陶瓷等,其取材便利且制备方法简单,具有良好的骨传导性,在机体中有一定的降解度,且降解产物一般对人体无害。但此类材料有各自不足之处:β-磷酸三钙刚性及脆性高、加工困难<sup>[12]</sup>;生物活性玻璃陶瓷韧性差且不易降解;碳酸钙的机械性能不足;羟基磷灰石的



力学强度低于正常骨且无骨诱导作用，只能作为充填材料<sup>[13]</sup>。

高分子有机合成材料包括聚乳酸、聚甲基丙烯酸甲酯、聚羟基乙酸等，材料性质稳定、可塑性好、降解周期可以调节，在实验研究中也表现出良好的成骨作用。但是，临床应用的纯高分子有机合成材料骨传导性差，表现出欠佳的力学性能，降解后产生的酸性物质易引起炎症反应，以上缺陷限制了某些高分子有机合成材料在组织工程中的应用<sup>[14-15]</sup>。

单一生物材料在机械强度、免疫原性、降解度等方面均有各自的缺陷，无法达到骨组织工程对载药支架材料的要求。通过不同生物材料的有机结合，加持新的制作工艺，研究者制备了不同的复合材料。复合材料在生物降解性、载药性能、抗炎作用以及增强种子细胞黏附、增殖和分化与诱导骨血管化等方面有了改善，为搭载中药有效成分提供了更多的可能。

壳聚糖-β-甘油磷酸盐水凝胶是一种智能药物系统，在室温下呈液体形式，随着温度的升高可变成凝胶<sup>[16]</sup>，其具有三维和高度多孔的结构，可以为骨再生过程中各种细胞的生长和增殖提供合适的环境<sup>[17]</sup>，并且可以存储大量药物，在特定位置以受控速率将其释放到环境中<sup>[18]</sup>；加入不同的成分，可以控制其形成凝胶的时间、温度和pH值。通过在壳聚糖-β-甘油磷酸盐水凝胶中添加明胶、聚乙烯醇和氧化石墨烯等其他化合物，可以改变药物释放速率和凝胶形成时间。柳玉梅<sup>[19]</sup>将黄连素负载于壳聚糖-β-甘油磷酸盐水凝胶上证明了其控释效果。宁钰等<sup>[20]</sup>利用溶液铸造-粒子滤沥法构建载淫羊藿苷/凹凸棒石/I型胶原/聚己内酯复合支架，发现其具有多孔性和表面积大的特点，孔隙直径为1-500 μm，该孔隙有助于细胞的迁入和营养物质的交换，而表面积大则有利于细胞黏附、生长和分化，实验结果表明此支架可以控制药物微量长效释放。纳米材料和3D打印技术的出现使支架材料的各种性能有了进一步提升，可以精细控制孔隙率和内部结构，从而在促进血管化和调整支架降解速度方面取得重大突破<sup>[21-22]</sup>，载药功能也有一定的提升。

**2.2 中药成分** 中医药已被世界卫生组织列为有效的全球医学项目，其成分错综复杂，主要通过抗炎、促进早期血管的生成和诱导成骨促进骨再生。与西药相比，中药具有低毒性和多效性。将中药成分依托支架材料在病灶处缓慢释放，可长时间维持有效浓度。与典型的口服给药途径相比，局部给药方式可以避免肝脏和肠道酶的首过效应，降低全身不良反应。中药按照有效活性成分可分为黄酮类化合物、非黄酮类多酚、生物碱、苷等种类。该文对中药的成骨作用及其搭载不同支架材料后在骨组织工程的应用及疗效进行总结。

**2.2.1 黄酮类化合物** 黄酮类化合物广泛存在于自然界的植物中，属植物次生代谢产物。黄酮类化合物是以黄酮(2-苯基色原酮)为母核而衍生的一类化合物，其中包括黄酮的同分异构体及其氢化和还原产物，也即以C6-C3-C6为基本碳架的一系列化合物。

黄酮类化合物可双向调节成骨细胞：①一方面，通过上调碱性磷酸酶、增加骨形成蛋白的表达诱导成骨细胞的形成。表没食子儿茶素，黄酮酚、淫羊藿苷可以促进矮小相关转录因子2的表达，从而刺激骨髓间充质干细胞的分化<sup>[23-25]</sup>。橙皮素、水飞蓟素能通过SMAD蛋白通路增加成骨细胞的形成<sup>[26-27]</sup>。②另一方面，抑制破骨细胞活性。黄酮类药物被证明具有雌激素作用，通过与雌激素受体结合可有效上调成骨细胞分泌骨保护素的含量并减少破骨细胞分化因子，与骨保护素相作用的破骨细胞分化因子无法再与破骨细胞结合，从而抑制破骨细胞的活化<sup>[28-30]</sup>。另外，槲皮素、淫羊藿苷也可以通过减少自噬抑制破骨细胞的活化<sup>[31]</sup>。

此外，黄酮类化合物有显著的抗炎能力，是炎性递质(环氧合酶或脂氧合酶)的显著抑制剂，可降低肿瘤坏死因子α、白细胞介素1β、白细胞介素6等炎性因子的水平。黄酮类化合物通过抑制磷脂酶A2、环氧合酶或脂氧合酶的活性来减少类花生酸的产生。黄酮类化合物是磷酸二酯酶、蛋白激酶、组胺释放的抑制剂，也是抗炎活性的基因转录的调节剂，例如：槲皮素可以抑制核因子κB/核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3信号通路<sup>[32]</sup>；黄酮酚可通过NRF2抗氧化信号通路和上调下游因子血红素氧合酶1发挥抗炎作用<sup>[33]</sup>。

类黄酮的供氧能力决定了它们的抗氧化应激特性，此类药物具有显著的自由基清除能力，这主要归因于其中羟基取代基的高反应性，从而能够保护身体免受活性氧的损害。另外，黄酮类化合物的雌激素样作用可以通过非经典信号通路在骨细胞中作为活性氧作用的拮抗剂<sup>[34]</sup>。类黄

酮可促进血管的生成，柚皮苷通过上调趋化因子、趋化因子受体的表达水平激活PI3K/Akt信号通路，从而激发了内皮祖细胞的增殖，促进新生血管的生成<sup>[35]</sup>。然而，黄酮酚可通过抑制内皮细胞的核因子κB和Akt通路来抑制血管的生成，这对于骨再生的血供起消极作用<sup>[36]</sup>。

基于黄酮类化合物诱导成骨细胞分化、抑制破骨细胞形成的促成骨作用，以及其显著的抗炎、抗氧化应激的特性，凸显了其在骨缺损的修复中的应用潜能。研究者将类黄酮类中药负载于各种支架材料，证明了载药支架材料在分子水平、细胞水平和组织水平促进成骨的作用较未载药支架材料明显提高(表1)。同时在动物实验中，采用口服黄酮类化合物可促进复合支架材料在骨组织工程中的成骨作用，提示黄酮类化合物及黄酮类化合物复合支架材料在骨组织工程中有明显的促进成骨作用。

表1 | 类黄酮类中药成分在骨组织工程中的研究<sup>[37-46]</sup>

中 支 架 药	结 论	作 者
淫 淫 羊 藿 苷 / 纳 米 羟 基 磷 灰 石 支 架	脂肪干细胞复合载淫羊藿苷支架材料、淫羊藿苷/纳米羟基磷灰石材料、单纯羟基磷灰石材料的骨缺损修复效果依次递减	宁兆荣等 <sup>[37]</sup>
淫 甘 多 孔 聚 丙 烯 支 架	载淫羊藿苷多孔聚丙烯支架对成骨细胞和成骨前细胞增殖的促进作用优于对照复合支架	XIA等 <sup>[38]</sup>
羟 基 磷 灰 石 / 海 藻 酸 盐 复 合 支 架	羟基磷灰石/海藻酸盐多孔复合支架原位负载淫羊藿苷后在促进骨再生方面具有很好的应用前景	XIE等 <sup>[39]</sup>
柚 静 电 纺 丝 纳 米 支 架	控释柚皮苷纳米支架在成骨细胞黏附、增殖、分化和矿化方面表现了优势，并抑制破骨细胞的形成	Ji等 <sup>[40]</sup>
柚 柚 皮 苷 / 明 胶 微 球 / 纳 米 羟 基 磷 灰 石 / 丝 素 蛋 白 支 架	在体外表现出比其他支架更大的促成骨分化潜力。在体内观察到新骨形成，空白组骨形成受限，骨缺损明显	YU等 <sup>[41]</sup>
水 鸭 脚 衍 生 胶 原 / 飞 羟 基 磷 灰 石 海 绵 支 架	水飞蓟素/鸭脚衍生胶原/羟基磷灰石海绵复合支架具有适合细胞向内生长的相互连接的孔隙率和更高的抗压强度，支架内水飞蓟素含量对细胞增殖和碱性磷酸酶活性正向调节	SONG等 <sup>[42]</sup>
静 电 纺 聚 乳 酸 / 碳 纳 米 管 支 架	水飞蓟素加静电纺聚乳酸/碳纳米管支架/细胞组比单纯支架组、支架孔隙中新近形成的骨量更高	KHOUBI等 <sup>[43]</sup>
海 藻 酸 盐 / 明 胶 支 架	水飞蓟素的持续和延长释放具有促进骨形成的潜力，海藻酸盐/明胶支架与含有水飞蓟素的壳聚糖纳米颗粒结合用于体外骨形成	LEENA等 <sup>[44]</sup>
槲 α- 硫 酸 钙 半 水 / 皮 纳 米 羟 基 磷 灰 石 支 架	含槲皮素的α-硫酸钙半水/纳米羟基磷灰石在体外具有优异的骨传导性和骨诱导性能，并介导增强体内整体修复效果和骨重建	REN等 <sup>[45]</sup>
掺 镁 硅 酸 钙 陶 瓷 的 静 电 纺 丝 支 架	槲皮素有抗菌、促成骨活性、促氧化、抗氧化活性及金属螯合能力，槲皮素偶联掺镁硅酸钙增强了成骨潜能，减少细菌的黏附和增殖	PREETHI等 <sup>[46]</sup>

**2.2.2 非黄酮类多酚** 除了上述黄酮类化合物，多酚中的其他化合物——白藜芦醇和姜黄素具有抗炎、抗氧化、促进骨生成的作用<sup>[47-48]</sup>。白藜芦醇和姜黄素可通过抑制核因子κB通路减少前列腺素2的产生。白藜芦醇可通过激活Sirt1/AMPK(腺嘌呤核糖核苷酸依赖的蛋白激酶)和Nrf2等信号通路来下调氧化酶的表达和活性，减少活性氧的生成<sup>[49-50]</sup>。姜黄素能降低脂多糖刺激下的大鼠牙龈成纤维细胞中骨保护素/核因子κB受体活化因子配体比率，并减少炎性因子白细胞介素1β和肿瘤坏死因子α的产生<sup>[51]</sup>。

在骨生成中，白藜芦醇和姜黄素通过雌激素受体依赖机制和与细胞外信号调节激酶激活的耦合来刺激骨髓间充质干细胞的增殖和成骨细胞分化<sup>[52-53]</sup>。白藜芦醇可通过SIRT1/FOXO3A轴上调矮小相关转录因子2基因表达来促进人类间充质干细胞的成骨分化<sup>[54]</sup>。此外，白藜芦醇既可以减少趋化因子巨噬细胞炎性蛋白1α的产生，又能防止破骨细胞前体骨细胞前体细胞的迁移，最终使破骨细胞的形成受到有效抑制<sup>[55]</sup>。姜黄素能通过早期生长应答因子1促进人类牙周韧带干细胞的成骨分化，并增强人牙周膜干细胞在体内的活力和骨骼修复能力<sup>[52, 56]</sup>。白藜芦醇能基于间充质干细胞的热休克蛋白70启动子驱动的血管内皮生长因子A诱导促进小鼠模型中的血管生成<sup>[57]</sup>。但是姜黄素对血管有双重作用，在较低剂量下观察到姜黄素的促血管生成作用，而在较高剂量下抗血管生成<sup>[58]</sup>，这提示在应用姜黄素时需要严格把握药物的浓度。

非黄酮类多酚以白藜芦醇和姜黄素为代表，有抗氧化、促进成骨、促进血管生成的作用。非黄酮类多酚复合支架材料的结合可以起到抗炎杀菌、促进骨组织再生的作用，在临床治疗骨缺损中有着较大的应用潜力(表2)。

表 2 | 非黄酮类多酚中药成分在骨组织工程中的研究<sup>[59-61]</sup>

中药 支架	结论	文献
姜黄素 的 3D 打印磷酸盐支架	将姜黄素掺入具有设计孔隙率的 3D 打印磷酸钙支架上, 从该支架释放的脂质体姜黄素对体外骨肉瘤细胞有显著的细胞毒性, 并且促进了成骨细胞的活力和增殖	SARKA 等 <sup>[59]</sup>
聚乙内酯纳米纤维 维支架	负载维生素 D 和姜黄素的多功能纳米纤维膜处理的缺损, 在 1 个月后被新形成的骨填充, 可用于潜在的骨再生治疗	AL-BISHARI <sup>[60]</sup>
白藜芦醇 固体脂质纳米颗粒 / 明胶甲基丙烯酸酯支架	明胶甲基丙烯酸酯水凝胶支架载白藜芦醇固体脂质纳米颗粒具有良好的生物相容性、骨传导和骨诱导能力, 可增强骨髓间充质干细胞的成骨分化和骨再生	WEI 等 <sup>[61]</sup>

2.2.3 生物碱 生物碱大多数有复杂的环状结构, 是中草药中重要的有效成分之一, 可以促进间充质干细胞的增殖、改善成骨细胞增殖并抑制破骨细胞形成, 目前已经成为主流的抗骨质疏松药物, 同时具有显著的抗炎作用<sup>[62]</sup>。由于其促进成骨细胞活化及抗炎作用, 已成为骨组织工程研究关注的药物。

黄连素属于生物碱, 能抑制炎症的形成和发展, 其可以通过相关信号通路降低环氧化酶 2 和前列腺素 E2 的合成, 并抑制炎症反应中的白细胞介素 1、组胺、一氧化氮等的形成。同时, 黄连素在传统医学中被广泛用作抗感染药物<sup>[63]</sup>, 目前已被证明对多种细菌具有抗菌活性, 包括无乳链球菌<sup>[64]</sup>、胸膜肺炎放线杆菌<sup>[65]</sup>、不同的葡萄球菌菌株和痢疾志贺氏菌。黄连素还有效防止了表皮葡萄球菌生物膜在钛盘表面上的形成, 并且是用于治疗假体周围感染的潜在药剂<sup>[66-67]</sup>。

黄连素通过降低骨质疏松小鼠血清肿瘤坏死因子  $\alpha$  和白细胞介素 6 的水平来抑制骨吸收<sup>[68]</sup>, 还可以通过增加  $\beta$ -连环蛋白 / T 细胞因子的转录活性促进骨髓间充质干细胞的成骨分化<sup>[69]</sup>, 上调磷酸化 p38 MAPK (促分裂素原活化蛋白激酶 / 促分裂素原活化蛋白激酶) 的表达促进成骨细胞分化<sup>[70]</sup>; 此外, 其可以抑制核转录因子核因子  $\kappa$ B 和蛋白激酶 B 信号传导, 从而抑制破骨细胞的活性<sup>[71]</sup>。

黄连素同时被发现具有促进血管生成的作用。BANAEI 等<sup>[72]</sup>发现用 10 mg/kg 富含黄连素的提取物 (每周 5 d 通过管饲法) 治疗显著减小了心肌梗死的大小, 并增加了心肌缺血再灌注损伤大鼠血管生成促进因子的表达, 包括重组人源血管内皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子 2 和血小板反应素 1。ZHU 等<sup>[73]</sup>在心肌梗死损伤小鼠中用黄连素治疗, 结果显示可导致 miR-29b 升高可激活蛋白激酶 B(Akt) 信号通路, 从而促进血管生成和细胞增殖和迁移。研究者目前研究了黄连素与载药支架结合后应用于骨组织工程的效果, 证明了其在抑菌和促进成骨方面的作用 (表 3)。

表 3 | 生物碱类中药成分——黄连素在骨组织工程中的研究<sup>[74-76]</sup>

支架	结论	文献
壳聚糖温敏水凝胶支架	含黄连素的壳聚糖 / $\beta$ -甘油磷酸钠温敏水凝胶对牙周致病菌具有明确的抑菌作用, 可以作为慢性牙周炎局部用药治疗的候选制剂	柳玉梅 <sup>[74]</sup>
壳聚糖多孔干凝胶支架	壳聚糖 / 黄连素干凝胶具有明显抑菌效果及对损伤组织的凝血效果, 可作为抗凝血止血材料	汪芳等 <sup>[75]</sup>
聚己内酯 / 胶原蛋白支架	聚己内酯 / 胶原蛋白支架在体内的骨修复作用优于聚己内酯 / 胶原蛋白, 在骨再生治疗中具有良好的应用前景	MA 等 <sup>[76]</sup>

2.2.4 苷类 三七总皂苷通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路蛋白的表达影响血管内皮生长因子和缺氧诱导因子 1 $\alpha$  水平, 从而对机体组织新生血管的形成产生影响, 促进骨痂组织新生血管的形成<sup>[77]</sup>。柳毅等<sup>[78]</sup>将三七总皂苷用于骨缺损的动物模型, 相比对照组, 实验组模型骨痂面积、外骨痂厚度均得到了有效增加, 表明三七总皂苷可能通过诱导骨痂增生从而加快成骨进程; 此外, 还发现三七总皂苷也可诱导小鼠间充质干细胞向成骨细胞分化。

人参皂苷 Rb1 可通过上调矮小相关转录因子 2 基因蛋白表达调节 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 促进成骨细胞分化。研究发现, 人参皂苷 Rb1 通过作用于体外培养的小鼠胚胎成骨细胞前体细胞 (MC3T3-E1) 可激活其中的骨形成标志物, 如矮小相关转录因子 2 基因、I 型胶原蛋白、碱

性磷酸酶和骨钙素, 提高细胞内碱性磷酸酶活性、刺激成骨细胞分化。此外, 人参皂苷 Rb1 也可促进小鼠胚胎成骨细胞前体细胞的矿化<sup>[79]</sup>。

苷类可以促进机体组织新生血管的形成, 有明确的促成骨作用, 将苷类中药负载于骨组织工程的支架上, 可以促进成骨分化和血管生成, 具有良好的骨修复效果, 同时提高人牙髓干细胞成骨相关蛋白的表达, 促进硬组织的再生 (表 4)。

表 4 | 苷类中药有效成分——人参皂苷在骨组织工程中的应用<sup>[80-81]</sup>

支架	结论 (与空白对照相比)	文献
锶-硫酸钙 半水合物支 架	人参皂苷 / 明胶微球 / 锶- $\alpha$ -硫酸钙具有良好的生物相容性, 体外具有促进成骨分化和血管生成的能力, 人参皂苷和锶的协同作用使其具有良好的骨修复和再生效果	LUO 等 <sup>[80]</sup>
介孔硅酸钙 / 硫酸钙支 架	负载人参皂苷 Rb1 的介孔硅酸钙 / 硫酸钙支架可提高人牙髓干细胞的增殖能力和成骨相关蛋白表达, 可有效促进硬组织再生	CHEN 等 <sup>[81]</sup>

### 3 总结与讨论 Conclusion and discussion

3.1 既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题 骨组织工程是临床修复骨缺损的重要手段。对于体积较大的支架结构, 能否建立将氧气和营养物质及时有效输送给细胞的功能性血管网络, 是影响支架植入成功率的关键<sup>[82]</sup>。骨组织工程不能广泛用于临床的原因就是早期血管化的问题未能彻底解决, 当前的解决办法主要包括细胞共培养、添加生长因子和设计个性化支架材料<sup>[83]</sup>。支架材料负载中药分子的思路与添加生长因子类似, 但在诱导血管生成中表现出巨大的潜力, 中药与各类支架结合或许能进一步解决血管化的问题。淫羊藿、三七等可以通过促进成骨细胞的增殖分化、诱导血管形成、抑制破骨细胞活化等途径促进骨修复。多种补肾益骨、活血化痰中药活性成分可以与支架材料结合, 起到更好的骨修复效用。整理相关文献时也发现了一些不足之处: 尽管已经在体外实验和动物实验中验证不同种类中药有效成分的成骨成血管作用及其搭载支架材料用于骨修复, 但研究均停留在实验研究阶段, 若要将中药有效成分用于临床上骨缺损的治疗, 尚需进一步探究其在体内的药代动力学、生物安全性以及能够搭载中药有效成分的支架材料。

3.2 作者综述区别与他人他篇的特点 骨组织工程为修复骨缺损提供了新的思路, 骨组织工程诱导骨组织重塑及再生的研究是临床修复骨缺损的基础, 目前骨组织工程的研究主要集中在种子细胞、组织工程材料及物理化学生物因子这 3 个要素的改变上。中药及其有效成分是中医学治疗的关键, 具有毒副作用少、价格低廉、作用靶点多等基本优势, 基于中药在抗炎、促血管生成、促成骨等方面的作用, 有学者尝试将某种中药和 / 或其有效成分与支架材料结合制备复合支架, 用于骨组织工程, 但是目前综述性文章主要是中药与骨再生。该文从不同种类的中药及有效成分出发, 对相关研究进行分类, 总结中药有效成分的成骨作用及中药有效成分搭载不同的支架材料在骨组织工程中的应用, 为中药用于骨缺损的治疗提供参考。

3.3 综述的局限性 文章对研究结果的表述不够深入, 中药用于骨再生的作用靶点和药理学机制研究还处于细胞和动物水平; 中药种类复杂多样, 该综述将中药有效成分分为 4 类进行综述, 存在可能遗漏其他有关中药与骨相关研究的问题, 传统中药往往以合剂的形式存在, 比如“外伤圣药”云南白药<sup>[84]</sup>, 也被证明可以在小鼠体内促进骨损伤的修复, 但以合剂形式存在的中药并未纳入此文中。因为不同化学成分之间的相互影响将使得作用机制更加复杂, 中药合剂在成骨及骨组织再生中的应用效果难以确定, 因此如果想充分发挥中医药在骨组织再生中的作用, 依然任重而道远。

3.4 综述的重要意义与展望 该文对中药有效成分的成骨作用及与骨组织工程中的复合支架结合的研究进行综述, 中药按照有效活性成分可分为黄酮类化合物、非黄酮类多酚、生物碱、苷等, 中药有效成分在促进成骨细胞生长分化、血管早期生成、抑菌抗炎方面有明显成效。载中药支架材料在骨组织再生中利用度高、作用时间长、不良反应少, 中药及中药复合支架材料在骨组织再生中起到了显著作用, 为中药在骨组织再生中的应用提供了理论依据, 同时为骨缺损的修复提供了新的思路。随着中医药与代谢组学<sup>[85]</sup>、微生物组学<sup>[86]</sup>、蛋白质组学<sup>[86]</sup>、基因组学的进一步结合<sup>[87]</sup>, 更多的中医药作用分子靶点被阐明, 将进一步推动中医



药向精准医学方向发展。为中药用于骨组织再生提供了更大的空间，为未来中药复合支架材料用于骨组织工程实现临床骨组织缺损修复提供了可能。

**作者贡献:** 董心雨、董馨月、王婉婷负责文献阅读和综述撰写；范海霞负责文章修改和平台支持；程焕芝负责综述设计和审核。

**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。

**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。

**版权转让:** 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

**出版规范:** 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。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。

#### 4 参考文献 References

[1] 梁健, 苏睿, 宋泉生, 等. 柚皮苷对骨细胞的作用以及负载柚皮苷的羟基磷灰石复合支架治疗骨缺损的研究 [J]. 医学研究杂志, 2023,52(5):18-20,110.

[2] 陈泽驹, 冯少龙, 刘桂宏, 等. 基于骨组织工程的骨再生策略 [J]. 中国医药生物技术, 2022,17(5):440-444.

[3] 刘迪. 三七皂苷调控 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号传导促进牵张成骨新骨形成的机制研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2020.

[4] ROSETI L, PARISI V, PETRETTA M, et al. Scaffolds for Bone Tissue Engineering: State of the art and new perspectives. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017;78:1246-1262.

[5] 关德强, 于波, 李欣, 等. 中药促进骨再生的研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2018,29(4):956-958.

[6] 王伟佳, 唐硕, 马应钧, 等. 纳米羟基磷灰石复合材料在骨组织工程支架中的研究现状 [J]. 湖南师范大学自然科学学报, 2022,45(4):123-129.

[7] 陈艺菲, 郑赛男, 阙林. 3D 打印复合材料骨组织工程支架及其在颌面骨再生中的研究进展 [J]. 山东医药, 2022,62(25):83-86.

[8] 熊伟, 袁灵梅, 钱国文, 等. “补肾壮骨”中药应用于骨组织工程支架修复节段性骨缺损 [J]. 中国组织工程研究, 2023,27(21):3438-3444.

[9] BROVOLD M, ALMEIDA JI, PLA-PALACIN I, et al. Naturally-Derived Biomaterials for Tissue Engineering Applications. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1077:421-449.

[10] INSUASTI-CRUZ E, SUAREZ-JARAMILLO V, MENA UK, et al. Natural Biomaterials from Biodiversity for Healthcare Applications. *Adv Healthc Mater*. 2022;11(1):e2101389.

[11] VENKATESAN J, KIM SK. Chitosan composites for bone tissue engineering--an overview. *Mar Drugs*. 2010;8(8):2252-2266.

[12] 杨为中, 周大利, 尹光福, 等. 骨组织工程支架材料磷酸钙双相生物陶瓷的研究进展 [J]. 硅酸盐学报, 2004,32(9):1143-1149.

[13] 李慎松, 文益民, 李志琳, 等. 骨髓基质干细胞复合羟基磷灰石-磷酸三钙修复骨缺损过程中的微循环变化 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007,10(35):7050-7052.

[14] JING Y, QUAN C, LIU B, et al. A Mini Review on the Functional Biomaterials Based on Poly(lactic acid) Stereocomplex. *Polym Rev*. 2016;56(2):262-286.

[15] KIM DY, KWON DY, KWON JS, et al. Stimuli-Responsive Injectable In situ-Forming Hydrogels for Regenerative Medicines. *Polym Rev*. 2015;55(3): 207-452.

[16] CHENITE A, CHAPUT C, WANG D, et al. Novel injectable neutral solutions of chitosan form biodegradable gels in situ. *Biomaterials*. 2000;21(21): 2155-2161.

[17] AHMADI R, DE BRUIJN JD. Biocompatibility and gelation of chitosan-glycerol phosphate hydrogels. *J Biomed Mater Res A*. 2008;86(3):824-832.

[18] SELIKTAR D. Designing cell-compatible hydrogels for biomedical applications. *Science*. 2012;336(6085):1124-1128.

[19] 柳玉梅. 负载黄连素的壳聚糖温敏水凝胶的制备及体外抑菌研究 [D]. 南京: 南京大学, 2020.

[20] 宁钰, 秦文, 任亚辉, 等. 载淫羊藿苷/凹凸棒石/ I 型胶原/聚己内酯复合支架修复兔胫骨缺损的实验研究 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2019,33(9):1181-1189.

[21] 丁焕文, 涂强, 王迎军, 等. 数字化骨科手术新方法的建立及其临床广泛应用 [J]. 中国骨科临床与基础研究杂志, 2010,2(2):92-97.

[22] 周静, 冯卓卓, 罗洁, 等. 纳米支架材料在骨组织工程应用中的优势 [J]. 临床口腔医学杂志, 2018,34(10):633-635.

[23] 姜涛, 凌翠敏, 陈庆真, 等. 淫羊藿苷通过提高自噬促进成骨细胞分化防治骨质疏松 [J]. 中国组织工程研究, 2021,25(17):2643-2649.

[24] JEONG HM, HAN EH, JIN YH, et al. Xanthohumol from the hop plant stimulates osteoblast differentiation by RUNX2 activation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;409(1):82-89.

[25] LIN SY, KANG L, WANG CZ, et al. (-)-Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) Enhances Osteogenic Differentiation of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. *Molecules*. 2018;23(12):3221.

[26] XUE D, CHEN E, ZHANG W, et al. The role of hesperetin on osteogenesis of human mesenchymal stem cells and its function in bone regeneration. *Oncotarget*. 2017;8(13):21031-21043.

[27] YING X, SUN L, CHEN X, et al. Silibinin promotes osteoblast differentiation of human bone marrow stromal cells via bone morphogenetic protein signaling. *Eur J Pharmacol*. 2013;721(1-3):225-230.

[28] CHEN C, WU M, LEI H, et al. A Novel Prenylflavonoid Icariside I Ameliorates Estrogen Deficiency-Induced Osteoporosis via Simultaneous Regulation of Osteoblast and Osteoclast Differentiation. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2023;6(2):270-280.

[29] GUO AJ, CHOI RC, ZHENG KY, et al. Kaempferol as a flavonoid induces osteoblastic differentiation via estrogen receptor signaling. *Chin Med*. 2012;7:10.

[30] WU GJ, CHEN KY, YANG JD, et al. Naringin Improves Osteoblast Mineralization and Bone Healing and Strength through Regulating Estrogen Receptor Alpha-Dependent Alkaline Phosphatase Gene Expression. *J Agric Food Chem*. 2021;69(44):13020-13033.

[31] 张波, 胡凌云, 苟林, 等. 槲皮素对人骨髓间充质干细胞增殖和成骨分化的影响及分子机制 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2022,28(12):1765-1769.

[32] 张文静. 槲皮素对炎症状态下牙周膜干细胞成骨损伤的改善作用及机制探究 [D]. 济南: 山东大学, 2021.

[33] LEE IS, LIM J, GAL J, et al. Anti-inflammatory activity of xanthohumol involves heme oxygenase-1 induction via NRF2-ARE signaling in microglial BV2 cells. *Neurochem Int*. 2011;58(2):153-160.

[34] WEAVER CM, ALEKEL DL, WARD WE, et al. Flavonoid intake and bone health. *J Nutr Gerontol Geriatr*. 2012;31(3):239-253.

[35] 张敏, 张晓明, 刘童斌. 柚皮苷在骨组织再生领域的应用潜力 [J]. 中国组织工程研究, 2023,27(5):787-792.

[36] ALBINI A, DELL'EVA R, VENE R, et al. Mechanisms of the antiangiogenic activity by the hop flavonoid xanthohumol: NF- $\kappa$ B and Akt as targets. *FASEB J*. 2006;20(3):527-529.

[37] 宁兆荣, 郭延伟, 李松, 等. 脂肪干细胞复合载淫羊藿苷支架材料对兔下颌骨缺损的修复 [J]. 实用口腔医学杂志, 2013,29(5):611-615.

[38] XIA L, LI Y, ZHOU Z, et al. Icarin delivery porous PHBV scaffolds for promoting osteoblast expansion in vitro. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2013;33(6):3545-3552.

[39] XIE Y, SUN W, YAN F, et al. Icarin-loaded porous scaffolds for bone regeneration through the regulation of the coupling process of osteogenesis and osteoclastic activity. *Int J Nanomedicine*. 2019;14: 6019-6033.

[40] JI Y, WANG L, WATTS DC, et al. Controlled-release naringin nanoscaffold for osteoporotic bone healing. *Dent Mater*. 2014;30(11):1263-1273.

[41] YU X, SHEN G, SHANG Q, et al. A Naringin-loaded gelatin-microsphere/nano-hydroxyapatite/silk fibroin composite scaffold promoted healing of critical-size vertebral defects in ovariectomized rat. *Int J Biol Macromol*. 2021;193(Pt A):510-518.

[42] SONG JE, JEON YS, TIAN J, et al. Evaluation of silymarin/duck's feet-derived collagen/hydroxyapatite sponges for bone tissue regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019;97:347-355.

- [43] KHOABI MM, NADDAF H, HOVEIZI E, et al. Silymarin effect on experimental bone defect repair in rat following implantation of the electrospun PLA/carbon nanotubes scaffold associated with Wharton's jelly mesenchymal stem cells. *J Biomed Mater Res A*. 2020;108(9):1944-1954.
- [44] LEENA RS, VAIRAMANI M, SELVAMURUGAN N. Alginate/Gelatin scaffolds incorporated with Silibinin-loaded Chitosan nanoparticles for bone formation in vitro. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2017;158:308-318.
- [45] REN M, WANG X, HU M, et al. Enhanced bone formation in rat critical-size tibia defect by a novel quercetin-containing alpha-calcium sulphate hemihydrate/nano-hydroxyapatite composite. *Biomed Pharmacother*. 2022;146:112570.
- [46] PREETHI AM, BELLARE JR. Concomitant Effect of Quercetin- and Magnesium-Doped Calcium Silicate on the Osteogenic and Antibacterial Activity of Scaffolds for Bone Regeneration. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(10):1170.
- [47] MURGIA D, MAUCERI R, CAMPISI G, et al. Advance on Resveratrol Application in Bone Regeneration: Progress and Perspectives for Use in Oral and Maxillofacial Surgery. *Biomolecules*. 2019;9(3):94.
- [48] 王海英, 张宇琪, 孙昊天, 等. 姜黄素及其衍生物的作用及机制 [J]. *生理科学进展*, 2022, 53(4):271-275.
- [49] XIA N, DAIBER A, FORSTERMANN U, et al. Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol*. 2017;174(12):1633-1646.
- [50] TAMAKI N, CRISTINA OR, INAGAKI Y, et al. Resveratrol improves oxidative stress and prevents the progression of periodontitis via the activation of the Sirt1/AMPK and the Nrf2/antioxidant defense pathways in a rat periodontitis model. *Free Radic Biol Med*. 2014;75:222-229.
- [51] XIAO CJ, YU XJ, XIE JL, et al. Protective effect and related mechanisms of curcumin in rat experimental periodontitis. *Head Face Med*. 2018;14(1):12.
- [52] TAN L, CAO Z, CHEN H, et al. Curcumin reduces apoptosis and promotes osteogenesis of human periodontal ligament stem cells under oxidative stress in vitro and in vivo. *Life Sci*. 2021;270:119125.
- [53] DAI Z, LI Y, QUARLES LD, et al. Resveratrol enhances proliferation and osteoblastic differentiation in human mesenchymal stem cells via ER-dependent ERK1/2 activation. *Phytomedicine*. 2007;14(12):806-814.
- [54] TSENG PC, HOU SM, CHEN RJ, et al. Resveratrol promotes osteogenesis of human mesenchymal stem cells by upregulating RUNX2 gene expression via the SIRT1/FOXO3A axis. *J Bone Miner Res*. 2011;26(10):2552-2563.
- [55] LIANG Z, XUE Y, WANG T, et al. Curcumin inhibits the migration of osteoclast precursors and osteoclastogenesis by repressing CCL3 production. *BMC Complement Med Ther*. 2020;20(1):234.
- [56] SHI W, LING D, ZHANG F, et al. Curcumin promotes osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells by inducing EGR1 expression. *Arch Oral Biol*. 2021;121:104958.
- [57] CHEN YB, LAN YW, HUNG TH, et al. Mesenchymal stem cell-based HSP70 promoter-driven VEGFA induction by resveratrol promotes angiogenesis in a mouse model. *Cell Stress Chaperones*. 2015;20(4):643-652.
- [58] HOSSAIN DM, BHATTACHARYYA S, DAS T, et al. Curcumin: the multi-targeted therapy for cancer regression. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2012;4(1):335-355.
- [59] SARKAR N, BOSE S. Liposome-Encapsulated Curcumin-Loaded 3D Printed Scaffold for Bone Tissue Engineering. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2019;11(19):17184-17192.
- [60] AL-BISHARI AM, AL-SHAAOBI BA, AL-BISHARI AA, et al. Vitamin D and curcumin-loaded PCL nanofibrous for engineering osteogenesis and immunomodulatory scaffold. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:975431.
- [61] WEI B, WANG W, LIU X, et al. Gelatin methacrylate hydrogel scaffold carrying resveratrol-loaded solid lipid nanoparticles for enhancement of osteogenic differentiation of BMSCs and effective bone regeneration. *Regen Biomater*. 2021;8(5):b44.
- [62] LI S, LIU X, CHEN X, et al. Research Progress on Anti-Inflammatory Effects and Mechanisms of Alkaloids from Chinese Medical Herbs. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:1303524.
- [63] BOBEREK JM, STACH J, GOOD L. Genetic evidence for inhibition of bacterial division protein FtsZ by berberine. *PLoS One*. 2010;5(10):e13745.
- [64] PENG L, KANG S, YIN Z, et al. Antibacterial activity and mechanism of berberine against *Streptococcus agalactiae*. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(5):5217-5223.
- [65] KANG S, LI Z, YIN Z, et al. The antibacterial mechanism of berberine against *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Nat Prod Res*. 2015;29(23):2203-2206.
- [66] WANG X, QIU S, YAO X, et al. Berberine inhibits *Staphylococcus epidermidis* adhesion and biofilm formation on the surface of titanium alloy. *J Orthop Res*. 2009;27(11):1487-1492.
- [67] WANG X, YAO X, ZHU Z, et al. Effect of berberine on *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(1):60-66.
- [68] HE XF, ZHANG L, ZHANG CH, et al. Berberine alleviates oxidative stress in rats with osteoporosis through receptor activator of NF-kB/receptor activator of NF-kB ligand/osteoprotegerin (RANK/RANKL/OPG) pathway. *Bosn J Basic Med Sci*. 2017;17(4):295-301.
- [69] TAO K, XIAO D, WENG J, et al. Berberine promotes bone marrow-derived mesenchymal stem cells osteogenic differentiation via canonical Wnt/beta-catenin signaling pathway. *Toxicol Lett*. 2016;240(1):68-80.
- [70] LEE HW, SUH JH, KIM HN, et al. Berberine promotes osteoblast differentiation by Runx2 activation with p38 MAPK. *J Bone Miner Res*. 2008;23(8):1227-1237.
- [71] HU JP, NISHISHITA K, SAKAI E, et al. Berberine inhibits RANKL-induced osteoclast formation and survival through suppressing the NF-kappaB and Akt pathways. *Eur J Pharmacol*. 2008;580(1-2):70-79.
- [72] BANAEI P, NAZEM F, NAZARI A, et al. Preconditioning Effect of High-Intensity Interval Training (HIIT) and Berberine Supplementation on the Gene Expression of Angiogenesis Regulators and Caspase-3 Protein in the Rats with Myocardial Ischemia-Reperfusion (IR) Injury. *Biomed Res Int*. 2020;2020:4104965.
- [73] ZHU ML, YIN YL, PING S, et al. Berberine promotes ischemia-induced angiogenesis in mice heart via upregulation of microRNA-29b. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(7):672-679.
- [74] 柳玉梅. 负载黄连素的壳聚糖温敏水凝胶的制备及体外抑菌研究 [D]. 南京: 南京大学, 2020.
- [75] 汪芳, 李云平, 苏香萍. 抗菌止血壳聚糖/黄连素多孔干凝胶的制备及其表征 [J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(6):899-905.
- [76] MA L, YU Y, LIU H, et al. Berberine-releasing electrospun scaffold induces osteogenic differentiation of DPSCs and accelerates bone repair. *Sci Rep*. 2021;11(1):1027.
- [77] 张晓军, 刘健, 万磊, 等. 基于缺氧诱导因子及 PI3K-AKT-mTOR 信号通路诱导佐剂关节炎滑膜血管新生的实验观察 [J]. *中国临床保健杂志*, 2018, 21(1):84-87.
- [78] 柳毅, 陈建治. 三七总皂苷及其诱导成骨的试验和机制 [J]. *国际口腔医学杂志*, 2015, 42(1):75-78.
- [79] KIM HM, KIM DH, HAN HJ, et al. Ginsenoside Re Promotes Osteoblast Differentiation in Mouse Osteoblast Precursor MC3T3-E1 Cells and a Zebrafish Model. *Molecules*. 2016;22(1):42.
- [80] LUO P, YU L, LIN Q, et al. Strontium Modified Calcium Sulfate Hemihydrate Scaffold Incorporating Ginsenoside Rg1/Gelatin Microspheres for Bone Regeneration. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:888.
- [81] CHEN CY, SHIE MY, LEE AK, et al. 3D-Printed Ginsenoside Rb1-Loaded Mesoporous Calcium Silicate/Calcium Sulfate Scaffolds for Inflammation Inhibition and Bone Regeneration. *Biomedicines*. 2021;9(8):907.
- [82] 秦宇星, 任前贵, 沈佩锋, 等. 组织工程技术治疗骨缺损: 应用于临床还有多远? [J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(29):4703-4708.
- [83] 陈凯, 张超, 王路, 等. 骨组织工程中促进血管化策略的研究进展 [J]. *中国骨伤*, 2015, 28(4):383-388.
- [84] 余晓宏. 云南白药对体内植入人牙周膜成纤维细胞-Bio-Oss Collagen 成骨分化的组织学研究 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2014.
- [85] WU GS, LI HK, ZHANG WD. Metabolomics and its application in the treatment of coronary heart disease with traditional Chinese medicine. *Chin J Nat Med*. 2019;17(5):321-330.
- [86] SUO T, WANG H, LI Z. Application of proteomics in research on traditional Chinese medicine. *Expert Rev Proteomics*. 2016;13(9):873-881.
- [87] XIN T, ZHANG Y, PU X, et al. Trends in herbgenomics. *Sci China Life Sci*. 2019;62(3):288-308.

(责任编辑: LCH, GW, ZN, WL, )