

# 淫羊藿诱导ADSCs成骨分化作用于骨质疏松症防治的研究进展



刘海全<sup>1,2</sup>, 吴梅剑宗<sup>1,2</sup>, 蒙祖玉<sup>3</sup>

1. 广州中医药大学惠州医院骨科 (广东惠州 516000)
2. 惠州市中医医院骨科 (广东惠州 516000)
3. 暨南大学中医学院 (广州 510000)

**【摘要】**骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种慢性、全身性骨病, 伴随着老龄化社会的到来, 对于该疾病防治的研究日益增多, 寻找有效药物诱导脂肪间充质干细胞 (adipose-derived mesenchymal stem cells, ADSCs) 成骨分化是目前研究较为热门的 OP 防治策略。过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ ) 为调控脂肪细胞分化的关键蛋白, 研究证实应用淫羊藿干预骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs), 能抑制 PPAR $\gamma$  表达, 从而抑制 BMSCs 成脂分化, 促进其成骨分化。Hippo 信号通路通过激酶级联控制 YAP/TAZ 转录辅活化因子的活性, 抑制 PPAR $\gamma$  活性, 进而抑制 ADSCs 向脂肪细胞分化。Ajuba 是细胞成脂分化的重要调节剂, 是一种新型的 PPAR $\gamma$  相互作用蛋白, 在细胞增殖过程中能够限制 Hippo 信号通路活性。中药淫羊藿在 OP 防治方面具有独特的优势, 前期研究发现淫羊藿可促进 ADSCs 成骨分化, 抑制其成脂分化。在 OP 发病机制中, PPAR $\gamma$ 、Hippo 通路、Ajuba 三者之间存在着密切的关联性。结合前期实验研究, 本文旨在对中药淫羊藿作用于 ADSCs 防治 OP 的作用机制进行综述, 以为临床新药研发提供参考。

**【关键词】**淫羊藿; 骨质疏松; 脂肪间充质干细胞; 成骨分化; PPAR $\gamma$ /Hippo/Ajuba 通路

## Research Progress on the osteogenic differentiation of ADSCs induced by epimedium in the prevention and treatment of osteoporosis

Hai-Quan LIU<sup>1,2</sup>, Mei-Jian-Zong WU<sup>1,2</sup>, Zu-Yu MENG<sup>3</sup>

1. Department of Orthopaedics, Huizhou Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Huizhou 516000, Guangdong Province, China
  2. Department of Orthopaedics, Huizhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huizhou 516000, Guangdong Province, China
  3. School of Traditional Chinese Medicine, Jinan University, Guangzhou 510000, China
- Corresponding author: Hai-Quan LIU, Email: liuhaiq1977@163.com

**【Abstract】**Osteoporosis (OP) is a chronic, systemic bone disease. With the arrival of the aging society, the research on the prevention and treatment of this disease is increasing.

DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202303044](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202303044)

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82174147); 广东省基础与应用基础研究基金项目 (2021A1515011271, 2023A515011686); 广东省中医药局科研项目 (20213019)

通信作者: 刘海全, 博士, 主任中医师, Email: liuhaiq1977@163.com

Finding effective drugs to induce osteogenesis and differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells (ADSCs) is currently a more focused strategy for prevention and treatment of OP. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) is the key protein of adipocyte differentiation. Studies have confirmed that the intervention of epimedium on bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) can inhibit the expression of PPAR $\gamma$ , thus inhibits adipogenic differentiation of BMSCs and promotes their osteogenic differentiation. Hippo signal pathway controls the activity of YAP/TAZ transcriptional coactivator through kinase cascade and inhibiting PPAR $\gamma$ , which can inhibit ADSCs from differentiating into adipocytes. Ajuba is an important regulator of adipogenic differentiation of cells and a new PPAR $\gamma$  interacting proteins which can limit the activity of Hippo signaling pathway during cell proliferation. Epimedium has unique advantages in the prevention and treatment of OP. Previous studies found that epimedium can promote the osteogenic differentiation of ADSCs and inhibit their lipogenic differentiation. PPAR $\gamma$ , Hippo pathway and Ajuba are closely related in the pathogenesis of OP. According to previous research, this paper is purposed to review the mechanism of epimedium in ADSCs for the prevention and treatment of OP, and to provide a reference for the development of new clinical drugs.

**【Keywords】** Epimedium; Osteoporosis; ADSCs; Osteogenic differentiation; PPAR $\gamma$ / Hippo/Ajuba pathway

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 严重影响患者的健康水平, 该病是一种全身性骨病, 以骨量低下、骨微结构损坏、骨脆性增加为主要病理变化。OP 主要致病因素包括成骨潜能减弱和破骨潜能增强, 原发性骨重塑失衡最终导致骨破坏<sup>[1]</sup>。目前, 针对 OP 防治的研究更倾向于阻止骨髓基质干细胞向脂肪细胞分化, 增强其向成骨细胞分化的能力<sup>[2]</sup>。因此, 脂肪间充质干细胞 (adipose-derived mesenchymal stem cells, ADSCs) 成骨分化是治疗 OP 的潜在策略。中医将 OP 归属于“骨痿”范畴, 其主要病机是肾虚精亏, 辨证论治以补肾为主。淫羊藿具有补肾阳、强筋骨之功, 含有多种化学成分及微量元素, 如淫羊藿苷、淫羊藿素、淫羊藿多糖等, 具有抗炎、抗氧化、抗骨质疏松、抗肿瘤、抗抑郁等作用, 临床应用广泛<sup>[3-4]</sup>。前期研究证实, 中药淫羊藿可促进骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)、ADSCs 的成骨分化<sup>[5]</sup>, 其作用机制可能与过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ )、Ajuba、Hippo 信号通路相关。现就淫羊藿防治 OP 与 Ajuba/Hippo/PPAR $\gamma$  信号轴的相关性, 以及可能存在的作用机制作如下综述, 旨在初步阐明淫羊藿防治 OP 相关分子的作用机制。

## 1 淫羊藿治疗骨质疏松症的概述

### 1.1 中医关于骨质疏松症的概述

中医学中无“OP”这一病名, 历代中医文献记载中的“骨痿”“骨枯”等证的描述与现代医学 OP 的临床表现及发病机制颇为相似。《素问·痿论》曰: “肾主身之骨髓, 肾气热, 则腰脊不举, 肾枯而髓减, 发为骨痿”。肾藏精, 主骨生髓, 精化髓, 骨赖髓以充养, 肾精充足则髓充而骨坚韧; 肾精不足, 骨髓空虚, 骨失其养而脆弱无力, 不耐久立和劳作。目前中医将其归属于骨痿范畴, 其主要病机是肾虚精亏, 辨证论治以补肾为主。

### 1.2 淫羊藿概述

淫羊藿性味辛甘性温, 归肝、肾经; 功善补肾阳、强筋骨、祛风湿, 用于肾阳虚衰、阳痿遗精、筋骨痿软、风湿痹痛、麻木拘挛等症。该药功效古籍中亦有记载, 《本草纲目》中称其有“益精气, 坚筋骨, 补腰膝, 强心力”之功效; 《日华子本草》载“治一切冷风劳气, 补腰膝, 强心力, 丈夫绝阳不起, 女子绝阴无子, 筋骨挛急, 四肢不任, 老人昏耄, 中年健忘”。淫羊藿作为防治 OP 最常用的中药之一, 其安全性和有效性已被证实<sup>[6-7]</sup>。研究表明, 淫羊藿具有抗 OP、调节免疫、抗氧化、延缓衰老、抗肿瘤等作用, 淫羊藿植物、酮类物质

及活性单体多次被证明具有类雌激素样作用<sup>[8-9]</sup>。淫羊藿还参与调节大量与细胞因子、肿瘤、免疫、自噬、凋亡、神经传导、雌激素相关信号通路及生物过程<sup>[10-11]</sup>。

### 1.3 淫羊藿促进骨细胞成骨分化

淫羊藿有效成分淫羊藿苷可促进成骨细胞增殖与分化、矿化结节形成与骨形成。同时,还能降低破骨细胞中钙离子浓度,减少细胞内超氧阴离子自由基,导致吸收陷窝面积减小,抑制破骨细胞的骨吸收。淫羊藿苷作用机制包括:抑制膜铁转运蛋白1(ferroportin 1, FPN1)表达,调节铁死亡通路,促进成骨细胞增殖及分化<sup>[12]</sup>;保护高糖诱导的成骨细胞,促进其增殖,作用机制可能与调控成骨细胞 ISR1/AKT/Runx2 信号通路有关<sup>[13]</sup>;促进负调控因子 Gα13 的表达,从而抑制其下游 Akt-GSK3β-NFATc1 信号通路以抑制破骨细胞形成<sup>[14]</sup>;上调 Nrf2/HO-1 信号传导通路,促进破骨细胞氧化应激改变,增加破骨细胞内 ROS 水平,提高破骨细胞内亚铁离子水平,下调铁代谢相关的 GPX4 基因表达,进而调控破骨细胞内铁代谢水平,增加其氧化应激损伤,从而抑制破骨细胞形成和骨吸收<sup>[15]</sup>;增加去卵巢骨质疏松大鼠骨密度和骨矿含量,改善血清 BGP、ALP、Ca 水平,抑制成骨细胞凋亡;其机制可能与上调骨组织 OPG mRNA 表达、下调 RANKL mRNA、RANK mRNA 表达有关<sup>[16]</sup>。

### 1.4 淫羊藿促进脂肪间充质干细胞成骨分化

淫羊藿苷可直接抑制破骨细胞,促进成骨细胞增殖,改善骨组织微结构。多项研究表明,浓度为  $10^{-7}$  mol/L 的淫羊藿苷具有促进雄性小鼠 ADSCs 成骨分化的作用<sup>[17-18]</sup>。此外,淫羊藿可促进 BMSCs 成骨分化,抑制其向脂肪分化<sup>[19-20]</sup>。相较于 BMSCs, ADSCs 在来源、取材方法以及成果分化和繁殖速度等方面有更多优势<sup>[21-22]</sup>。因此,淫羊藿调控 ADSCs 成骨分化的研究和应用价值更大。

研究发现,淫羊藿可促进 ADSCs 成骨分化,抑制成脂分化<sup>[5]</sup>。进一步通过 RNA 测序分析筛选出 *Ajuba* 基因,发现其在淫羊藿组诱导后表达明显降低。同时结合基因集富集分析发现 *Ajuba* 与干细胞相关,结合测序结果中差异基因的通路分析,结果发现调节 Hippo 信号通路的差异基因占有较大比例;同时通过荧光素酶活性检测发现,

*Ajuba* 高表达, Hippo 信号通路活性受到抑制。

## 2 脂肪间充质干细胞对骨细胞的成骨分化作用

目前公认的 OP 发病机制是成骨细胞和破骨细胞在塑造过程中失衡,成骨细胞数量和活性降低,破骨细胞数量及活性增加,导致骨吸收大于骨形成,造成骨质疏松。此前研究多集中在 BMSCs 成骨分化方面,但是 BMSCs 体外培养对取材要求高,需从骨髓腔中取材,取材困难,且其来源少,更重要的是细胞增殖速度较慢,限制了其广泛应用。ADSCs 是从脂肪组织中分离得到的一种多向分化的干细胞,可分泌包括血管内皮细胞生长因子、脑源性神经营养因子及肝细胞生长因子等多种细胞因子<sup>[23]</sup>。ADSCs 具有体内储存量大、可反复取材、容易获取及增殖能力较强的特点,且具有免疫原性较低、成瘤性较低、移植排斥反应较少的特点,是理想的种子细胞来源<sup>[2, 24]</sup>。既往研究证实,应用 SDF-1、NELL-1 单独转染,或两者共转染 ADSCs,特别是两种基因共同转染,可显著增强 ADSCs 的体外成骨效果<sup>[25]</sup>;合适的应力刺激可以提高 ADSCs 内成骨相关 mRNA 表达,并促进其向成骨细胞分化<sup>[26-27]</sup>。卓丽丹等研究证实, BMSCs 和 ADSCs 生物学性状稳定,均具有成骨分化潜能;细胞增殖实验显示 P3 代 ADSCs 的增殖能力强于 BMSCs<sup>[28]</sup>。上述研究表明 ADSCs 在受到物理、化学等刺激时可通过不同机制加强 ADSCs 成骨分化倾向。

## 3 *Ajuba*蛋白调控Hippo通路参与脂肪间充质干细胞成骨分化

### 3.1 PPAR $\gamma$ 与骨质疏松症发病机制、干细胞成脂分化关系

PPAR $\gamma$  主要在脂肪组织中表达,调控脂肪细胞的分化,其中 PPAR $\gamma$ 2 较特异地在脂肪组织中表达,被诱导后启动脂肪细胞基因转录,是促进脂肪细胞分化最关键的调控因子。研究发现活化 PPAR $\gamma$  可促进 ADSCs 向脂肪细胞分化,抑制成骨分化<sup>[29]</sup>。Sirtuin 蛋白家族是一类高度保守的、NAD<sup>+</sup> 依赖的蛋白去乙酰化酶和 ADP 核糖基转移酶,在卡路里限制、细胞寿命调控和多种糖脂代谢中起重要作用。其中 Sirt1 为 Sirtuin 蛋白家族重要成员之一,调控多种细胞转录因子,具有平

衡干细胞的静息与增殖、维持干细胞自我更新功能、缓解年龄相关性成体干细胞功能下降和抑制成体干细胞分化紊乱的作用。研究发现 Sirt1 是 PPAR $\gamma$ 2 的上游调控因子,可使 PPAR $\gamma$ 2 乙酰化,从而抑制其活性<sup>[30]</sup>。应用淫羊藿含药血清干预去势大鼠 BMSCs,能够有效上调 Sirt1 表达水平,抑制 PPAR $\gamma$  表达,促进 BMSCs 成骨分化、抑制其成脂分化的作用,从而发挥淫羊藿对 OP 的防治作用<sup>[31-32]</sup>。

### 3.2 Hippo 通路与骨质疏松症发病机制

进化上高度保守的 Hippo 信号通路是细胞正常生命活动的重要调节器,其在调控器官发育、肿瘤发生发展和组织稳态方面具有重要作用。近年来,Hippo 信号通路调节骨代谢的潜在生物学机制成为该领域又一研究热点。哺乳动物 Yes 相关蛋白(yes-associated protein, YAP)/携带 PDZ 结合基序的转录辅助激活物(transcriptional coactivator, TAZ)为 Hippo 信号通路核心组件,在其上下游多种转录因子的介导下,Hippo 信号通路调控成骨细胞、破骨细胞、软骨细胞等细胞的生理活动。研究发现,Hippo 途径通过激酶级联控制 YAP/TAZ 转录辅助活化因子的活性,这一途径在细胞分化和组织生长中起着关键作用<sup>[33]</sup>。YAP 和 TAZ 是两种促进细胞增殖、干细胞维持和组织稳态的同源转录辅助活化因子。Hippo 通路参与成骨分化,TAZ 能与 Runx2 结合入核,促进成骨相关基因表达,从而促进成骨分化<sup>[34]</sup>。胡佳安等研究发现,ADSCs 体外成骨分化过程中 TAZ 表达上调,而在成脂分化中其表达降低<sup>[35]</sup>;TAZ 激动剂 TM-25659 可以促进 ADSCs 中 TAZ 的表达,并增强 ADSCs 体内成骨及骨生成能力;当 TAZ 通过 WW 结构域与 PPAR $\gamma$  的 PPXY 模体结合后,抑制 PPAR $\gamma$  活性,进而抑制 ADSCs 向脂肪细胞分化,促进其向成骨细胞分化<sup>[36]</sup>。同时,YAP 也有类似的作用。磷酸化的 YAP 可在细胞核内与 Runx2 结合,促进 BMSCs 成骨分化,抑制其成脂分化,且其成骨分化程度与细胞骨架密度呈正相关<sup>[37]</sup>。

### 3.3 Ajuba 与 PPAR $\gamma$ 、Hippo 信号通路相关性

Ajuba 分子属于 Zyxin/Ajuba 家族,作为支架蛋白或衔接蛋白参与细胞黏附、增殖、迁移等功能,其在调节器官发育过程中的细胞增殖反应、修复受损组织和早期癌症发展中发挥关键作用,并在细胞增殖过程中限制 Hippo 信号通路活

性<sup>[38]</sup>。YAP1 是 Hippo 信号通路下游的主要效应因子。在哺乳动物和果蝇细胞中,Ajuba 可以通过抑制细胞内的 Hippo 激酶复合物,使 YAP1 去磷酸化,抑制 Hippo 信号通路,从而促进细胞增殖<sup>[39]</sup>。Ajuba 是细胞成脂分化的重要调节剂,是一种新型的 PPAR $\gamma$  相互作用蛋白。Ajuba 与 LPL 启动子的结合在很大程度上取决于 PPAR $\gamma$  的存在,进而可以增强 Ajuba 和 PPAR $\gamma$  的 DNA 结合,Ajuba 通过其 preLIM 区域直接结合 PPAR $\gamma$  的 DNA 结合结构域,需要 Ajuba 才能最大程度地激活 PPAR $\gamma$ ,Ajuba 和 PPAR $\gamma$  协同作用激活靶基因的表达。此外,Ajuba 通过与 C/EBP $\beta$  的相互作用促进 C/EBP $\beta$  与 PPAR $\gamma$  和 C/EBP $\alpha$  启动子结合促进脂肪生成<sup>[40]</sup>。Ajuba 可以免疫沉淀内源性 p300 和 CBP,是 PPAR $\gamma$  有效募集 p300/CBP 所必需的目标染色质,可通过其 LIM 域将 p300/CBP 募集到 PPAR $\gamma$ ,表明 PPAR $\gamma$  与 Ajuba 成员选择性相互作用<sup>[41]</sup>。

根据上述研究可以初步推断,在 OP 发病机制中,PPAR $\gamma$ 、Hippo 通路、Ajuba 三者之间存在着密切的关联性;结合前期实验研究,中药淫羊藿作用于 ADSCs 防治 OP 的作用机制,可能与其通过 Ajuba/Hippo/PPAR $\gamma$  通路诱导 ADSCs 成骨分化有关。

## 4 结语

间充质干细胞成骨分化减少、成脂分化增加导致的骨平衡失稳是 OP 发生的重要因素之一,通过促进 ADSCs 成骨分化、增加骨形成可以作为 OP 的潜在治疗方案<sup>[42-43]</sup>。此外,还有研究表明通过移植 ADSCs 可以改善去势大鼠的骨量流失<sup>[44]</sup>;通过淫羊藿干预可以提高复合支架共培养 ADSCs 的存活率并促进其成骨分化<sup>[45]</sup>。然而,ADSCs 具有多种分化潜能,其中的调控机制尚不十分明确。结合前期工作及目前研究情况,故推测淫羊藿诱导 ADSCs 成骨分化,抑制其成脂分化,可能通过调控 Ajuba/Hippo/PPAR $\gamma$  信号轴发挥相关作用。Ajuba/Hippo/PPAR $\gamma$  信号轴在淫羊藿刺激诱导 ADSCs 成骨及成脂的分化过程中起着重要的作用,探明其作用相关分子机制将为淫羊藿干预 ADSCs 的临床干细胞治疗提供实验数据,明确淫羊藿促进 ADSCs 成骨分化的分子机制,为淫羊藿防治 OP 的临床应用提供实验依据。同

时, 临床应用 ADSCs 治疗 OP 仍存在许多问题, 如治疗途径、移植治疗后细胞迁移及归巢等。下一步研究中, 将致力于药物干预后干细胞临床治疗的相关研究, 以获得更为有效的 OP 诊疗方法。

## 参考文献

- Lan C, Long L, Xie K, et al. miRNA-429 suppresses osteogenic differentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cells under oxidative stress via targeting SCD-1[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(6): 384. DOI: [10.3892/etm.2022.11311](https://doi.org/10.3892/etm.2022.11311).
- 赖文涛, 张晓璐, 张春阳, 等. 脂肪干细胞转染 Bmp2 后成骨能力变化的研究 [J]. *生物骨科材料与临床研究*, 2022, 19(1): 15-19. [Lai WT, Zhang XL, Zhang CY, et al. Study in the changes of osteogenic capacity of adipose stem cells after transfection with Bmp2[J]. *Orthopaedic Biomechanics Materials and Clinical Study*, 2022, 19(1): 15-19.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-5972.2022.01.004](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-5972.2022.01.004).
- Fu Y, Liu H, Long M, et al. Icariin attenuates the tumor growth by targeting miR-1-3p/TNKS2/Wnt/ $\beta$ -catenin signaling axis in ovarian cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 940926. DOI: [10.3389/fonc.2022.940926](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.940926).
- Gao J, Fu Y, Song L, et al. Proapoptotic effect of icariin on human ovarian cancer cells via the NF- $\kappa$ B/PI3K-AKT signaling pathway: a network pharmacology-directed experimental investigation[J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(2): 589-619. DOI: [10.1142/S0192415X22500239](https://doi.org/10.1142/S0192415X22500239).
- 吴梅剑宗, 秦佳佳, 刘海全. 不同浓度淫羊藿苷对大鼠脂肪干细胞成骨分化相关因子的体外研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2022, 45(12): 1249-1256. [Wu MJZ, Qin JJ, Liu HQ. Effect of icariin on osteogenic differentiation of rat adipose-derived stem cells *in vitro*[J]. *Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine*, 2022, 45(12): 1249-1256.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-2157.2022.12.021](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-2157.2022.12.021).
- 段小云, 仲瑞雪, 吴传红, 等. 基于数据挖掘和网络药理学探讨中医药治疗骨质疏松症的用药规律及机制 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2023, 23(2): 162-168. [Duan XY, Zhong RX, Wu CH, et al. Regularity and mechanism of traditional chinese medicine in the treatment of osteoporosis based on data mining and network pharmacology[J]. *Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China*, 2023, 23(2): 162-168.] DOI: [10.14009/j.issn.1672-2124.2023.02.007](https://doi.org/10.14009/j.issn.1672-2124.2023.02.007).
- 张莎, 闫平慧, 张淑珍, 等. 补肝肾活血类中药防治老年性骨质疏松症的 Meta 分析 [J]. *中医药导报*, 2019, 25(19): 75-80, 99. [Zhang S, Yan PH, Zhang SZ, et al. A meta-analysis on the prevention and treatment of senile osteoporosis with traditional chinese medicine of tonifying liver and kidney and promoting blood circulation[J]. *Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacology*, 2019, 25(19): 75-80, 99.] DOI: [10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2019.19.019](https://doi.org/10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2019.19.019).
- He C, Wang Z, Shi J. Pharmacological effects of icariin[J]. *Adv Pharmacol*, 2020, 87: 179-203. DOI: [10.1016/bs.apha.2019.10.004](https://doi.org/10.1016/bs.apha.2019.10.004).
- 李艳, 于涛, 苗明三. 淫羊藿的化学、药理与临床应用分析 [J]. *中医学报*, 2017, 32(4): 619-622. [Li Y, Yu T, Miao MS. Analysis of chemistry, pharmacology and clinical application of Yinyanghuo[J]. *China Journal of Chinese Medicine*, 2017, 32(4): 619-622.] DOI: [10.16368/j.issn.1674-8999.2017.04.162](https://doi.org/10.16368/j.issn.1674-8999.2017.04.162).
- Verma A, Aggarwal K, Agrawal R, et al. Molecular mechanisms regulating the pharmacological actions of icariin with special focus on PI3K-AKT and Nrf-2 signaling pathways[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(9): 9023-9032. DOI: [10.1007/s11033-022-07778-3](https://doi.org/10.1007/s11033-022-07778-3).
- 张润桐, 吴海宁, 于桂红, 等. 基于网络药理学的淫羊藿防治疾病的优效组分及信号通路研究 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(23): 4709-4717. [Zhang RT, Wu HN, Yu GH, et al. Effective components and signaling pathways of epimedium brevicornum based on network pharmacology[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2018, 43(23): 4709-4717.] DOI: [10.19540/j.cnki.cjemm.20180905.001](https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjemm.20180905.001).
- 付殷, 刘宇洲, 胡晓阳, 等. 基于铁死亡通路研究淫羊藿苷对大鼠成骨细胞增殖分化的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(9): 2100-2103. [Fu Y, Liu YZ, Hu XY, et al. Effect of icariin on proliferation and differentiation of rat osteoblasts based on ferroptosis pathway[J]. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research*, 2022, 33(9): 2100-2103.] [https://xueshu.baidu.com/usercenter/paper/show?paperid=1b5j0ak0t91h00d08c4002507q593410&site=xueshu\\_se&hitarticle=1](https://xueshu.baidu.com/usercenter/paper/show?paperid=1b5j0ak0t91h00d08c4002507q593410&site=xueshu_se&hitarticle=1).
- 王绪平, 张扬, 黄孝闻, 等. 补肾健骨类中药活性成分对高糖诱导成骨细胞的保护作用及机制研究 [J]. *浙江中医杂志*, 2021, 56(4): 241-244. [Wang XP, Zhang Y,

- Huang XW, et al. Effects of active ingredients of kidney-tonifying Traditional Chinese Medicine on proliferation of osteoblasts in high glucose rats[J]. Zhejiang Journal of Traditional Chinese Medicine, 2021, 56(4): 241-244.] DOI: 10.3969/j.issn.0411-8421.2021.04.003.
- 14 李志伟, 任然悦, 李孟伟, 等. 淫羊藿苷通过促进负调控因子  $G\alpha 13$  的表达抑制破骨细胞形成[J]. 骨科, 2022, 13(2): 155-159. [Li ZW, Ren RY, Li MW, et al. Icarin inhibits osteoclast formation by promoting the expression of negative regulator  $G\alpha 13$ [J]. Orthopaedics, 2022, 13(2): 155-159.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573.2022.02.012.
  - 15 李倩楠, 陈大琴, 吕春明, 等. 淫羊藿苷通过 Nrf2/HO-1/GPX4 信号通路调节破骨细胞铁代谢的机制研究[J]. 上海中医药大学学报, 2022, 36(S1): 232-239. [Li QN, Chen DQ, Lyu CM, et al. Mechanism study of icariin on regulating iron metabolism in osteoclast through Nrf2/HO-1/GPX4 signal pathway[J]. Academic Journal of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2022, 36(S1): 232-239.] DOI: 10.16306/j.1008-861x.2022.S1.048.
  - 16 吴峻. 淫羊藿苷对去卵巢骨质疏松大鼠骨细胞凋亡及骨组织 OPG、RANKL mRNA 表达影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(2): 19-22. [Wu J. Effect of Icarin on apoptosis of bone cells and expression of OPG, RANKL and mRNA in bone tissue of ovariectomized rats with osteoporosis[J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2019, 21(2): 19-22.] DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2019.02.005.
  - 17 刘宁, 郭芳, 黄硕. 淫羊藿苷对小鼠脂肪干细胞成骨分化的促进作用[J]. 山西医科大学学报, 2019, 50(9): 1249-1253. [Liu N, Guo F, Huang S. Effect of icariin on osteogenic differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells[J]. Journal of Shanxi Medical University, 2019, 50(9): 1249-1253.] DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2019.09.013.
  - 18 Ye Y, Jing X, Li N, et al. Icarin promotes proliferation and osteogenic differentiation of rat adipose-derived stem cells by activating the RhoA-TAZ signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 88: 384-394. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.01.075.
  - 19 迟利业, 原超, 卢义, 等. 淫羊藿含药血清对 BMSCs 中 Sirt1 mRNA 的表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(11): 2575-2577. [Chi YL, Yuan C, Lu Y, et al. Experimental study on the expression of Sirt1 mRNA in the BMSCs of rats with osteoporosis by epimedium medicated serum[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2018, 29(11): 2575-2577.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2018.11.006.
  - 20 刘海全, 秦佳佳, 吴倩. 淫羊藿对骨质疏松 MSCs 成脂分化 PPAR $\gamma$  mRNA 表达的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(4): 382-385. [Liu HQ, Qin JJ, Wu Q. Effect of herb epimedium on expression of PPAR $\gamma$  mRNA of MSCs during adipogenesis in postmenopausal osteoporosis rats[J]. Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology, 2013, 24(4): 382-385.] DOI: CNKI:SUN:ZYXY.0.2013-04-017.
  - 21 Si Z, Wang X, Sun C, et al. Adipose-derived stem cells: Sources, potency, and implications for regenerative therapies[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 114: 108765. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108765.
  - 22 Chen HT, Lee MJ, Chen CH, et al. Proliferation and differentiation potential of human adipose-derived mesenchymal stem cells isolated from elderly patients with osteoporotic fractures[J]. J Cell Mol Med, 2012, 16(3): 582-593. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01335.x.
  - 23 Kocan B, Maziarz A, Tabarkiewicz J, et al. Trophic activity and phenotype of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as a background of their regenerative potential[J]. Stem Cells Int, 2017, 2017: 1653254. DOI: 10.1155/2017/1653254.
  - 24 Liu N, Wang G, Zhen Y, et al. Factors influencing myogenic differentiation of adipose-derived stem cells and their application in muscle regeneration[J]. Chinese Journal of Plastic and Reconstructive Surgery, 2022, 4(3): 126-132. DOI: 10.1016/J.CJPRS.2022.06.006.
  - 25 郭延伟, 王永曼, 杨世茂, 等. SDF-1/NELL-1 双基因转染促进脂肪干细胞体外成骨[J]. 中国矫形外科杂志, 2022, 30(17): 1597-1602. [Guo YW, Wang YM, Yang SM, et al. SDF-1 and NELL-1 co-transfection promotes osteogenesis differentiation of rabbit adipose stem cells *in vitro*[J]. Orthopedic Journal of China, 2022, 30(17): 1597-1602.] DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.17.11.
  - 26 李建卫, 李焕焕, 杨勇, 等. 张应力作用下小鼠脂肪间充质干细胞骨向分化过程中成骨相关微小 RNA 表达模式[J]. 滨州医学院学报, 2021, 44(4): 247-251. [Li JW, Li HH, Yang Y, et al. Osteogenesis-

- related microRNA expression pattern analysis during osteogenic differentiation of murine adipose-derived mesenchymal stem cells under tensile stress[J]. Journal of Binzhou Medical University, 2021, 44(4): 247–251.] DOI: [10.19739/j.cnki.issn1001-9510.2021.04.002](https://doi.org/10.19739/j.cnki.issn1001-9510.2021.04.002).
- 27 Zhang L, Wang Y, Zhou N, et al. Cyclic tensile stress promotes osteogenic differentiation of adipose stem cells via ERK and p38 pathways[J]. Stem Cell Res, 2019, 37: 101433. DOI: [10.1016/j.scr.2019.101433](https://doi.org/10.1016/j.scr.2019.101433).
- 28 卓丽丹, 冯顶丽, 芦笛, 等. 大鼠骨髓间充质干细胞和脂肪干细胞体外成骨能力的比较 [J]. 实用口腔医学杂志, 2018, 34(6): 730–735. [Zhuo LD, Feng DL, Lu D, et al. Comparison of the osteogenic ability of rat bone marrow stem cells and adipose stem cells *in vitro*[J]. Journal of Practical Stomatology, 2018, 34(6): 730–735. DOI: [10.3969/j.issn.1001-3733.2018.06.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-3733.2018.06.002).
- 29 Naderi N, Griffin MF, Mosahebi A, et al. Adipose derived stem cells and platelet rich plasma improve the tissue integration and angiogenesis of biodegradable scaffolds for soft tissue regeneration[J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(3): 2005–2013. DOI: [10.1007/s11033-020-05297-7](https://doi.org/10.1007/s11033-020-05297-7).
- 30 Liu X, Xu Q, Long X, et al. Silibinin-induced autophagy mediated by PPAR $\alpha$ -sirt1-AMPK pathway participated in the regulation of type I collagen-enhanced migration in murine 3T3-L1 preadipocytes[J]. Mol Cell Biochem, 2019, 450(1–2): 1–23. DOI: [10.1007/s11010-018-3368-y](https://doi.org/10.1007/s11010-018-3368-y).
- 31 汪盛玉, 陈超, 张文财, 等. 淫羊藿含药血清对骨质疏松大鼠 BMSCs 的 Sirt1 及 PPAR $\gamma$  mRNA 表达的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(3): 296–300. [Wang SY, Chen C, Zhang WC, et al. Experimental study of epimedium medicated serum on the expression of Sirt1 mRNA and PPAR $\gamma$  mRNA in the BMSCs of rats with osteoporosis[J]. Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology, 2019, 30(3): 296–300.] DOI: [10.19378/j.issn.1003-9783.2019.03.005](https://doi.org/10.19378/j.issn.1003-9783.2019.03.005).
- 32 刘海全, 秦佳佳. 淫羊藿含药血清对骨质疏松大鼠骨髓基质干细胞成脂分化 PPAR $\gamma$  mRNA 表达的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(9): 611–614. [Liu HQ, Qin JJ. Influence of medicated serum of Yinyanghuo (Herba Epimedii) on expression of PPAR $\gamma$  mRNA in MSCs after adipogenic differentiation in rats with osteoporosis[J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2012, 35(9): 611–614.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/bjzyydx201209008>.
- 33 Lavado A, Park JY, Paré J, et al. The Hippo pathway prevents YAP/TAZ-driven hypertranscription and controls neural progenitor number[J]. Dev Cell, 2018, 47(5): 576–591. DOI: [10.1016/j.devcel.2018.09.021](https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.09.021).
- 34 徐娇, 曹秀萍, 唐子娟, 等. Hippo 信号通路主要分子与卵巢生殖干细胞相关因子在人和小鼠卵巢衰退过程中的表达相关 [J]. 生理学报, 2019, 71(3): 405–414. [Xu J, Cao XP, Tang ZJ, et al. Expression relationship of Hippo signaling molecules and ovarian germline stem cell markers in the ovarian aging process of women and mice[J]. Acta Physiologica Sinica, 2019, 71(3): 405–414.] DOI: [10.13294/j.aps.2019.0034](https://doi.org/10.13294/j.aps.2019.0034).
- 35 胡佳安, 吴亚平, 黄蓉, 等. TAZ 激动剂 TM-25659 促进人脂肪干细胞成骨的体内外研究 [J]. 南京医科大学学报 (自然科学版), 2019, 39(7): 971–977. [Hu JA, Wu YP, Huang R, et al. The TAZ chemical activator TM-25659 facilitates osteogenic differentiation of human ADSCs *in vitro* and *in vivo*[J]. Journal of Nanjing Medical University, 2019, 39(7): 971–977.] DOI: [10.7655/NYDXBNS20190705](https://doi.org/10.7655/NYDXBNS20190705).
- 36 El Ouarrat D, Isaac R, Lee YS, et al. TAZ is a negative regulator of PPAR $\gamma$  activity in adipocytes and TAZ deletion improves insulin sensitivity and glucose tolerance[J]. Cell Metab, 2020, 31(1): 162–173. DOI: [10.1016/j.cmet.2019.10.003](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.10.003).
- 37 Pan H, Xie Y, Zhang Z, et al. YAP-mediated mechanotransduction regulates osteogenic and adipogenic differentiation of BMSCs on hierarchical structure[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2017, 152: 344–353. DOI: [10.1016/j.colsurfb.2017.01.039](https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.01.039).
- 38 Jagannathan R, Schimizzi GV, Zhang K, et al. AJUBA LIM proteins limit Hippo activity in proliferating cells by sequestering the hippo core kinase complex in the cytosol[J]. Mol Cell Biol, 2016, 36(20): 2526–2542. DOI: [10.1128/MCB.00136-16](https://doi.org/10.1128/MCB.00136-16).
- 39 Misra JR, Irvine KD. The Hippo signaling network and its biological functions[J]. Annu Rev Genet, 2018, 52: 65–87. DOI: [10.1146/annurev-genet-120417-031621](https://doi.org/10.1146/annurev-genet-120417-031621).
- 40 Yan H, Li Q, Li M, et al. Ajuba functions as a co-activator of C/EBP $\beta$  to induce expression of PPAR $\gamma$  and C/EBP $\alpha$  during adipogenesis[J]. Mol Cell Endocrinol, 2022, 539: 111485. DOI: [10.1016/j.mce.2021.111485](https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111485).
- 41 Li Q, Peng H, Fan H, et al. The LIM protein Ajuba

- promotes adipogenesis by enhancing PPAR $\gamma$  and p300/CBP interaction[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(1): 158–168. DOI: [10.1038/cdd.2015.83](https://doi.org/10.1038/cdd.2015.83).
- 42 Park JS, Kim D, Hong HS. Priming with a combination of FGF2 and HGF restores the impaired osteogenic differentiation of adipose-derived stem cells[J]. *Cells*, 2022, 11(13): 2042. DOI: [10.3390/cells11132042](https://doi.org/10.3390/cells11132042).
- 43 Zhou YH, Xie Q. Total glycosides from eucommia ulmoides seed promoted osteogenic differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells and bone formation in ovariectomized rats through regulating Notch signaling pathway[J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 660. DOI: [10.1186/s13018-021-02797-5](https://doi.org/10.1186/s13018-021-02797-5).
- 44 李广章, 蒋召芹, 刘志新. 脂肪源干细胞移植骨质疏松模型大鼠骨密度及骨形态计量学指标的变化 [J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(32): 4825–4830. [Li GZ, Jiang ZQ, Liu ZX. Adipose-derived stem cell transplantation for osteoporosis rats: evaluation by bone mineral density and histomorphometry measurement[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2016, 20(32): 4825–4830. DOI: [10.3969/j.issn.2095-4344.2016.32.017](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4344.2016.32.017).
- 45 杨天赤, 李卫华, 王震. 淫羊藿苷对与复合支架共培养脂肪干细胞成骨分化的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(1): 30–33. [Yang TC, Li WH, Wang Z. Effect of icariin on osteogenic differentiation of adipose-derived stem cells co-cultured with composite scaffolds[J]. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2020, 29(1): 30–33.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-8849.2020.01.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-8849.2020.01.007).

收稿日期: 2023 年 03 月 29 日 修回日期: 2023 年 04 月 17 日  
本文编辑: 任 炼 桂裕亮

引用本文: 刘海全, 吴梅剑宗, 蒙祖玉. 淫羊藿诱导ADSCs成骨分化作用于骨质疏松症防治的研究进展[J]. *医学新知*, 2023, 33(5): 381–388. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202303044](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202303044)  
Liu HQ, Wu MJZ, Meng ZY. Research Progress on the osteogenic differentiation of ADSCs induced by epimedium in the prevention and treatment of osteoporosis[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2023, 33(5): 381–388. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202303044](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202303044)