

· 综述 ·

中药提取物在骨科生物材料中应用的研究进展[※]

潘瑞林^{1,2,3} 赵 静^{4,5} 李绍平^{4,5} 浦文俊⁶ 郑小飞^{1,2,3} 朱晓峰^{7,8,9} 王华军^{1,2,3▲}

摘要 部分中药提取物具有与生长因子类似的功能,对组织修复及再生等都具有显著的促进作用,因此中药提取物在骨科生物材料中的应用引起国内外研究者的关注。姜黄素、淫羊藿苷、人参皂苷、川续断皂苷VI、肉桂醛等中药提取物具有促进成骨、保护及修复软骨和抗炎等多种药理作用,可将其添加到骨科生物材料中达到提高材料治疗效果的目的。

关键词 中药;中药提取物;骨科;生物材料;组织工程

近年来,由于创伤、骨质疏松、骨肿瘤及关节退变等骨科疾病发病率迅速增加^[1-4],以及材料学迅速发展,生物材料已被广泛应用于骨科疾病的治疗。与2007年相比,估计2030年美国全髋关节置换术的数量将增加174%(57.2万次手术),全膝关节置换术的数量也将增加673%(348万次手术)^[5]。在临床需求的推动下,骨科生物材料越来越受到关注。

骨科生物材料主要有金属材料、非金属材料和高分子材料等。理想情况下,生物材料应具有生物相容性、生物活性和生物可降解性等性能,为细胞粘附、增殖和分化提供一种良好的环境,实现促进组织修复或再生^[6,7]。为实现上述条件,主要策略之一是把生长因子、生长因子类似物及肽类等生物活性分子加入生物

材料中。

中药是几千年来的伟大成果,部分中药提取物具有与生长因子类似的功能,对组织或器官的修复、再生等都具有重要的促进作用,同时中药理化性质相对稳定,因此中药提取物在骨科生物材料中的应用得到国内外研究者的广泛关注。

将中药提取物应用于生物材料时,主要是使生物材料增强或添加某种性能,以达到加强临床疗效的目的。例如,大黄素和姜黄素均可以改善聚乳酸薄膜在治疗血栓时的抗凝血活性^[8];含有百里香草酚的纤维素水凝胶可促进成纤维细胞的生长并改善烧伤创面愈合^[9]。可见,中药提取物在生物材料中应用具有巨大潜力,但关于中药提取物在骨科生物材料中应用的证据仍然较少。本文通过回顾文献,选取几种在骨科生物材料中具有应用潜力的中药提取物,对其研究进展进行简要介绍。

1 姜黄素

姜黄素是一种生物活性多酚和天然溴化二苯醚,主要从姜黄的根茎中提取,占姜黄提取物的77%^[10]。其具有众多药理作用,已被用于治疗癌症、糖尿病、肥胖症、骨关节炎、心血管和自身免疫性疾病等^[11]。

1.1 保护及修复关节软骨 姜黄素对软骨细胞和关节软骨有显著的保护作用,特别是在骨关节炎的治疗中尤为有效^[12]。姜黄素通过抑制白细胞介素-1 β (IL-1 β)诱导的转录因子核因子- κ B(NF- κ B)的激活,从而减少NF- κ B介导的炎症因子,如环氧化酶-2(COX-2)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的合成,进而下调关节软骨细胞中的促炎信号通路;姜黄素还能通过抑制

※ 基金项目 国家自然科学基金面上项目(No. 82572762; No. 82172440);广州市校(院)企联合资助项目(No. 2024A03J0971);广东省自然科学基金项目(No. 2023A1515011860; No. 2022A1515110595; No. 2023A1515110657);澳门特别行政区科学技术发展基金资助项目(No. FDCT0032/2022/AGJ; No. FDCT 0009/2021/AMMJ);广东省速度能力研究重点实验室开放基金资助项目(No. 2023B1212010009);广东省脊柱脊髓功能重建工程技术与材料重点实验室开放课题资助课题(No. 2023B121203001)

▲ 通信作者 王华军,男,主任医师,副教授,博士研究生导师。研究方向:运动损伤的中西医结合治疗。E-mail:whj323@126.com

• 作者单位 1. 暨南大学附属第一医院运动医学科(广东 广州 510630); 2. 广州市精准骨科与再生医学重点实验室(广东 广州 510630); 3. 广东省速度能力研究重点实验室(广东 广州 510630); 4. 澳门大学中药质量研究国家重点实验室(澳门 999078); 5. 澳门大学中药糖工程与检测技术联合实验室(澳门 999078); 6. Department of Orthopedic Surgery, Centro Hospitalar Conde de Sao Januario, Macau, China; 7. 暨南大学附属第一医院(广东 广州 510632); 8. 暨南大学中医学院(广东 广州 510632); 9. 广东省中医药信息化重点实验室(广东 广州 510632)

半胱天冬酶-3来阻断IL-1 β 、TNF- α 和TNF- β 诱导的软骨细胞凋亡,从而进一步保护软骨细胞;此外,IL-1 β 会导致透明软骨中硫酸化糖胺多糖(sGAG)的丢失,TNF- β 则抑制II型胶原 α 1(COL2A1)、软骨特异性蛋白多糖和 β 1整合素的合成,而姜黄素能够抑制IL-1 β 和TNF- β 的产生,从而展现出对关节软骨的保护和修复作用(sGAG、COL2A1、软骨特异性蛋白多糖和 β 1整合素这些物质对关节软骨具有保护和修复作用)^[13-18]。

关节软骨缺乏血管、淋巴管和神经,损伤后难以自我修复,而传统的关节软骨修复技术都有一定的局限性,目前软骨组织工程技术的发展给关节软骨修复带来希望^[19]。由于姜黄素可通过多种机制对软骨细胞及软骨组织产生有利影响,众多研究者已将其应用到软骨组织工程支架中,以期获得一种可对关节软骨层进行有效修复的组织工程支架。Kim等^[20]制备了由姜黄素和丝素蛋白构成的支架,并将该支架植入大鼠关节软骨缺损处,在相应时间对支架表面的干细胞增殖活性、sGAG及细胞因子含量等进行分析,结果显示,与单纯丝素蛋白构成的支架相比,软骨细胞在姜黄素/丝素蛋白支架中表现出更高的增殖和细胞外基质形成能力,姜黄素/丝素蛋白支架周围的sGAG含量显著增高而IL-1 β 和TNF- α 的含量也更低,这与前述的姜黄素具有软骨保护作用的说法一致。此外,间充质干细胞是一种可以无限增殖出具备不同功能的子代细胞,并可沿着多种谱系分化,是一类有前景应用于组织修复和再生的细胞,也是一种被用在组织工程中的种子细胞。Golchin等^[21]使用双电纺技术制备主要由壳聚糖(CS)和聚乙烯醇(PVA)组成的纳米纤维支架,同时把姜黄素和间充质干细胞(MSCs)加载到CS/PVA纤维支架中,通过扫描电子显微镜、拉伸测量、水合和起皱测试等对支架进行了全面的检测并在14 d时对支架上的MSCs进行MTT试验以测量细胞活力。结果表明,与不含姜黄素的支架相比,载有姜黄素的纳米纤维支架可促进干细胞的增殖,并具有更适宜的吸水和机械性能及组织相容性,这些特点有助于为软骨形成提供一个良好的微环境,达到促进软骨损伤修复的目的。

1.2 促进成骨 在促进成骨作用方面,姜黄素具有与骨形态发生蛋白-2(BMP-2)类似的活性,可通过上调Runx2相关转录因子2(Runx2)、碱性磷酸酶(ALP)和骨钙素(OCN)等成骨相关基因的表达来诱导间充质

干细胞向成骨细胞分化^[22];同时,姜黄素还可以通过抑制NF- κ B来抑制骨吸收^[23]。根据姜黄素的成骨作用,Li等^[24]将载有姜黄素的羟基磷灰石支架和纯羟基磷灰石支架植入2型糖尿病大鼠的颅骨缺损中,结果发现,负载姜黄素的支架比单纯支架植入的骨缺损部位骨再生更为明显。这提示姜黄素可明显增强体内骨再生的能力。此外,另一项组织工程研究还发现,3D打印支架局部释放的姜黄素虽然对体外骨肉瘤细胞表现出明显细胞毒性,但其促进了成骨细胞的活力和增殖^[25]。

1.3 抗炎 姜黄素还有明显的抗氧化和自由基清除作用,因此被认为具有抗炎、抗癌和抗辐射等多种功能^[26]。Li等^[24]不仅发现载有姜黄素的羟基磷灰石支架具有促进骨再生能力,还发现从支架上持续释放的姜黄素明显抑制了糖尿病血清引起的间质干细胞活性氧的过度产生。这提示,姜黄素可同时通过抗炎及促进成骨来发挥作用。另外,Chen等^[27]将一种载有姜黄素的水凝胶用于大鼠肩袖撕裂的修复,并进行生物力学测试和组织学分析,结果表明,复合水凝胶可介导姜黄素持续原位释放,而后者通过抗炎和促分化作用有效地促进了肩袖撕裂处的腱-骨愈合。

2 淫羊藿苷

淫羊藿苷俗称角质山羊草或阴阳火,是一种从传统中药淫羊藿中分离出的类黄酮成分,具有广泛的功能,如骨保护、神经保护、心血管保护、抗癌、抗炎和免疫保护作用等^[28-29]。

2.1 保护及修复关节软骨 淫羊藿苷与姜黄素类似,同样具有透明软骨保护及修复作用。一方面,淫羊藿苷可通过抑制MMP的合成以减少关节软骨细胞外基质的破坏,发挥其保护作用^[30]。另一方面,其还可以通过上调软骨细胞中COL2A1、AGC和SOX9等透明软骨形成相关基因的表达,并下调I型胶原(纤维软骨形成相关)基因的表达,来促进软骨细胞的增殖并增强sGAG的分泌,发挥软骨修复或保护作用^[31]。

基于上述,淫羊藿苷可能是治疗关节软骨损伤的有效药物,故有学者将淫羊藿苷应用到软骨组织工程支架中。Kankala等^[32]通过3D打印方法制备了一种具有适宜机械性能的多孔三维海藻酸钠/凝胶支架,随后对该支架的细胞相容性以及淫羊藿苷对软骨细胞的影响等方面进行研究。结果发现,支架上的软骨细胞的粘附和增殖情况良好,sGAG含量逐渐增加;将淫羊藿苷添加到支架表面后,软骨细胞的增殖显著增

强, sGAG分泌也明显加快。然而, 该作者没有将该载有淫羊藿苷的多孔三维海藻酸钠/凝胶支架植入动物模型中验证支架对软骨损伤的修复作用。在另一项研究中, Li等^[33]将载有淫羊藿苷的细胞水凝胶支架和单纯细胞水凝胶支架植入兔股骨远端骨-软骨缺损处, 一段时间后对支架上的软骨细胞及损伤修复情况进行分析, 结果发现, 与单纯细胞水凝胶支架相比, 载有淫羊藿苷的细胞水凝胶支架中软骨细胞的sGAG、II型胶原和SOX9的含量明显增加。同时, Li等^[33]还在动物实验中观察到, 将载有淫羊藿苷的支架植入兔骨-软骨缺损处, 其软骨组织的形成更多, 修复效率更高且新软骨组织与软骨下骨层的整合也更好。上述体外和体内研究的结果表明, 淫羊藿苷可作为一种生长因子类似物用于软骨组织工程中, 以促进透明软骨再生。

2.2 促进成骨 淫羊藿苷具有明显的促成骨作用。该物质可通过雌激素样作用调控OPG/RANK/RANKL系统及MAPK、BMP-2/Smad4信号转导通路(上述均为调节骨代谢的重要通路)来诱导Cbfa1/Runx2、OPG、RANKL的表达, 最终促进BMP-4和NO的合成, 发挥强大的促成骨作用^[34-37]。另外, 淫羊藿苷可在生物材料中持续稳定地局部释放, 这提示其可用于生物材料, 以促进骨修复。

目前, 已有研究人员将淫羊藿苷用于骨科生物材料中。多孔 β -磷酸三钙陶瓷(β -PTCP)是一种广泛用于修复骨缺损的材料, 若想增强该材料的骨缺损修复能力, 可以在材料中加入淫羊藿苷。研究^[38]表明, 将载有淫羊藿苷的 β -PTCP和单纯 β -PTCP分别植入大鼠背部肌肉内3个月, 结果表明, 单纯 β -PTCP植入的区域内无明显的成骨现象, 但负载淫羊藿苷的 β -PTCP植入的肌肉内可观察到新骨形成, 由此可见, 载有淫羊藿苷的 β -PTCP比单纯 β -PTCP更有利于成骨细胞的增殖和成骨分化。此外, 骨髓间充质干细胞属于间充质干细胞中的一种, 主要来源于骨髓, 也具有多向分化潜能, 可以向成骨、软骨细胞分化, 还能向神经细胞、心肌细胞等分化, 同时具有增殖迅速及植入后能与组织整合良好等特点, 故是一种在组织工程中最为常用的种子细胞。Xie等^[39]在一项体外研究中, 制备了一种负载淫羊藿苷的羟基磷灰石/海藻酸盐(HAA)多孔复合组织工程支架, 并将该支架浸入含有兔骨髓间充质干细胞(rBMSCs)的培养液中以得到有rBMSCs粘附的工程支架, 对rBMSCs进行检测后发

现, 该支架对rBMSCs非但不存在细胞毒性, 还促进了rBMSCs的增殖。另外, 该作者还将这种支架植入兔桡骨缺损处, 4 w及12 w后检测骨缺损修复情况, 结果发现, 与单纯支架相比, 负载淫羊藿苷的支架促骨再生能力更强。该实验还表明, 淫羊藿苷不仅提高了成骨基因和Wnt信号通路基因的表达水平, 还抑制了破骨细胞的活动。上述这些结果均表明, 淫羊藿苷具有促进成骨的功能, 可添加到骨科生物材料中以促进骨缺损修复。

2.3 促血管生成 淫羊藿苷除了具有促进成骨和软骨修复等功能外, 还可以促进血管生成, 而血管生成有助于组织修复^[40]。以往研究显示, 淫羊藿苷可以上调BMSCs中包括血管内皮生长因子在内的多种血管生成基因的表达, 同时其结构与雌激素结构相似, 故淫羊藿苷还可以与雌激素受体结合并通过MEK/ERK和PI3K/Akt信号通路刺激血管生成^[41]。在一项动物研究中, 研究者利用低温3D打印技术制备了聚乳酸-羟基乙酸共聚物/ β -磷酸钙/淫羊藿苷支架, 并将其植入兔类固醇相关的骨坏死区域, 结果发现, 与无淫羊藿苷负载的聚乳酸-羟基乙酸共聚物/ β -磷酸钙支架相比, 载有淫羊藿苷的支架可以改善植入区域内的血管生成及新骨组织的硬度^[42]。目前, 用于促进血管生成的淫羊藿苷负载生物材料研究有限, 其促进血管生成的机制也仍需进一步探索。

3 人参皂苷

人参被视为中药之王, 在中国被用于治疗多种疾病^[43]。人参皂苷是人参中的主要活性成分, 具有抗氧化、抗菌、抗病毒和促进成骨等多种功能^[44]。由于人参皂苷具备多种功能, 故其同样具有潜力被用在骨科生物材料中。

3.1 促进成骨 人参皂苷是另一种具有促进成骨作用的中药提取物。与其他中药促进成骨的机制类似, 人参皂苷主要通过上调成骨相关标志物表达及抑制破骨细胞形成来促进成骨。一方面, 人参皂苷可增强BMP-2/Runx2信号通路活动水平, 促进ALP、OCN和I型胶原蛋白等成骨标志物的表达^[45]。另一方面, 这种中药提取物还可以通过抑制核因子 κ B受体活化因子配体(RANKL)诱导的JNK、MAPKs以及NF- κ B通路的激活, 从而阻断前破骨细胞中c-Fos和NFATc1(两者为破骨细胞形成的关键转录因子)的表达, 最终抑制破骨细胞形成^[46-47]。

目前众多骨组织工程研究的复合支架具有良好

的促成骨作用,能对骨缺损起到修复作用,但支架的促成骨功能仍有进一步改善空间。Chen等^[48]通过3D打印制备了一种载有人参皂苷的间充质干细胞/聚己内酯复合支架,经一系列试验后发现,该支架促进了间充质干细胞的粘附、增殖、成骨分化及成骨相关标记物如ALP、OCN和骨桥蛋白(OPN)的表达,并促进羟基磷灰石聚集。随后,作者将载有人参皂苷的间充质干细胞/聚己内酯复合支架和单纯间充质干细胞/聚己内酯复合支架分别植入兔股骨骨缺损处,并在4 w和8 w后对骨缺损修复情况进行分析,结果发现,与无人参皂苷的复合支架相比,人参皂苷负载支架植入处有更多的胶原蛋白和羟基磷灰石形成,修复面积比例也更大。作者认为这种载有人参皂苷的支架具有良好的临床应用潜力,可以作为未来骨组织工程的研究方向。

3.2 抗炎 人参皂苷具有良好的抗炎作用,可通过多种途径抑制炎症过程。如人参皂苷可抑制活性氧(ROS)、丙二醛及炎症标志物等炎性介质的产生,并提高线粒体内超氧化物歧化酶等抗氧化酶的活性,最终发挥抗氧化及抗炎特性^[44, 49-50]。

骨关节炎等引起的软骨损伤可诱导炎性细胞因子产生,导致关节内软骨基质降解和关节炎症,而这又进一步破坏关节软骨,最终导致恶性循环。因此,正如前述,软骨修复需要一个良好微环境,这包括无炎症反应。根据人参皂苷的抗炎特性,Wu等^[51]设计了一种新型的人参皂苷/转化生长因子(TGF)- β 1负载的丝纤维素-明胶多孔支架,并将大鼠骨髓间充质干细胞接种到支架中,随后将该支架植入大鼠膝关节软骨缺损处,12 w后对缺损修复情况进行检查发现,与其他组支架相比,这种新型支架抑制了炎症基因的表达,创造了有利于软骨再生的微环境并有效促进透明软骨的再生(组织学还发现再生软骨与周围组织整合良好)。综上所述,人参皂苷可以通过抗炎作用为软骨修复提供一种有利环境,最终有效地促进软骨修复,因此载有人参皂苷的软骨组织工程支架是一种新型、有前景的骨科生物材料。

3.3 促血管生成 除了上述作用外,人参皂苷还具有雌激素样作用,可通过影响内皮细胞来调控血管生成^[52-53]。基于人参皂苷的促血管生成潜力,研究人员成功将该中药提取物用于促进糖尿病伤口中血管生成以加速伤口愈合,同时还表示上述作用主要是通过增加诱导型一氧化氮合酶的活性以促进NO合成来实

现^[54]。另外,还有研究将该中药提取物用于骨科生物材料中。Salarian等^[55]将人参皂苷封装到富马酸聚丙烯(PPF)微球(一种用于填充组织缺陷的骨科生物材料)中,以期获得一种能局部缓释人参皂苷以促进血管生成的微球,同时,通过对该材料进行体外试验后发现,PPF微球释放的人参皂苷能保持促血管生成作用,因此有望将这种材料用于促进组织修复。上述结果表明,人参皂苷可在骨科生物材料中实现刺激血管生成的作用,但目前关于人参皂苷促进血管生成的具体相关机制有待进一步阐明,今后仍需更多分子机制研究来为人参皂苷应用于骨科生物材料奠定基础。

4 其他

除了上述提到的几种中药提取物外,还有许多其他具有能被应用于骨科生物材料潜力的提取物。例如,从中药续断中提取的川续断皂苷VI可以通过诱导OCN和Runx2等骨形成相关蛋白的表达来促进脂肪源性干细胞的成骨分化,从而发挥促成骨作用^[56]。此外,从桂皮中提取的肉桂醛是生物活性肉桂精油,是一种具有多功能的提取物。最近,研究人员发现肉桂醛可以通过JAK-STAT信号通路抑制关节炎滑膜细胞中促炎症细胞因子的分泌^[57],体内研究结果也显示,肉桂醛能被用于改善大鼠关节炎情况。这提示,肉桂醛可被应用于骨科生物材料中,使材料增强或获得抗炎特性。另外一些研究表明,部分中药提取物虽然不直接提供治疗效果,但可以改善生物材料特性,如用源自葡萄的原花青素处理脱矿质的牙本质胶原纤维后,胶原纤维变得更密集,孔隙率也变得更低^[58]。最后,熊果酸、白藜芦醇、山柰酚、生姜和柚皮苷等诸多中药和中药提取物也被用于骨科生物材料的制备中。

5 总结与展望

生物材料可用于治疗目前骨科多种疾病,而组织工程支架、骨水泥及磷酸钙陶瓷等骨科生物材料可通过添加中药提取物以增强或获得某种性能,达到提高材料治疗效果的目的。虽然将中药提取物应用于骨科生物材料已成为研究热点,但仍然需要考虑各种问题存在,如中药的质量问题可能影响中药提取物的药效,不同时节、地点、部位的中药的提取物可能效果不同,以及中药提取物的提纯等。即使存在种种问题,但目前诸多关于将中药提取物应用于骨科生物材料的研究已经取得初步成果,因此随着骨科生物材料的

不断改善及对中药及相关成分研究的不断深入,相信中药及中药提取物在骨科生物材料中的应用将会有广阔的前景。

参考文献

- [1] CHE X, ZHANG C, ZHUO Y, et al. Serum TSP-1 is a useful biomarker in severity assessment and the diagnosis of osteoarthritis [J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 987.
- [2] ZHANG Y, PAN R, LI K, et al. HSPD1 supports osteosarcoma progression through stabilizing ATP5A1 and thus activation of AKT/mTOR signaling[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(13): 5162-5190.
- [3] PAN R, ZHANG Y, CHENG Y, et al. Identification of UNC5B as a novel aggressive biomarker for osteosarcoma based on basement membrane genes[J]. *Gene*, 2024, 930: 148871.
- [4] GNALL K E, JOCHIMSEN K N, BREWER J R, et al. Pain catastrophizing and pain anxiety mediate changes in physical function in a mind-body intervention for adults with traumatic orthopedic injuries [J]. *Pain*, 2025, 166(6): 1418-1424.
- [5] RADAKOVITS P, KNAHR K. Clinical and radiological results following revision surgery of metal-on-metal articulation in total hip arthroplasty [M]. *Tribology in Total Hip and Knee Arthroplasty*, 2014: 153-161.
- [6] KIRADZHIYSKA D D, MANTCHEVA R D. Overview of biocompatible materials and their use in medicine [J]. *Folia Med (Plovdiv)*, 2019, 61(1): 34-40.
- [7] MU L, WU L, WU S, et al. Progress in chitin/chitosan and their derivatives for biomedical applications: Where we stand [J]. *Carbohydrate polymers*, 2024, 343: 122233.
- [8] TANG H, HOSEIN A, MATTIOLI-BELMONTE M. Traditional Chinese Medicine and orthopedic biomaterials: Host of opportunities from herbal extracts [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 120: 111760.
- [9] JIJI S, UDHAYAKUMAR S, ROSE C, et al. Thymol enriched bacterial cellulose hydrogel as effective material for third degree burn wound repair [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 122: 452-460.
- [10] LEE P C, LI C Z, LU C T, et al. Microcurrent cloth-assisted transdermal penetration and follicular ducts escape of curcumin-loaded micelles for enhanced wound healing [J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 8077-8097.
- [11] AYDIN B S, SAGIROGLU A A, OZTURK CIVELEK D, et al. Development of curcumin and turmerone loaded solid lipid nanoparticle for topical delivery: optimization, characterization and skin irritation evaluation with 3D tissue model [J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 1951-1966.
- [12] SUN J, DU J, LIU X, et al. Chondroitin sulfate-modified tragacanth gum-gelatin composite nanocapsules loaded with curcumin nanocrystals for the treatment of arthritis [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 270.
- [13] CLUTTERBUCK A L, MOBASHERI A, SHAKIBAEI M, et al. Interleukin-1beta-induced extracellular matrix degradation and glycosaminoglycan release is inhibited by curcumin in an explant model of cartilage inflammation [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1171: 428-435.
- [14] SHAKIBAEI M, JOHN T, SCHULZE-TANZIL G, et al. Suppression of NF-kappaB activation by curcumin leads to inhibition of expression of cyclo-oxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 in human articular chondrocytes: Implications for the treatment of osteoarthritis [J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 73(9): 1434-1445.
- [15] BUHRMANN C, SHAYAN P, AGGARWAL B B, et al. Evidence that TNF-beta (lymphotoxin alpha) can activate the inflammatory environment in human chondrocytes [J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(6): R202.
- [16] SHAKIBAEI M, SCHULZE-TANZIL G, JOHN T, et al. Curcumin protects human chondrocytes from IL-11beta-induced inhibition of collagen type II and beta1-integrin expression and activation of caspase-3: an immunomorphological study [J]. *Ann Anat*, 2005, 187(5-6): 487-497.
- [17] WANG X, YU H, ZHANG Y, et al. Curcumin alleviates osteoarthritis through the p38MAPK pathway: network pharmacological prediction and experimental confirmation [J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 5039-5056.
- [18] BUHRMANN C, BROCKMUELLER A, MUELLER A L, et al. Curcumin attenuates environment-derived osteoarthritis by Sox9/NF-kB signaling axis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7645.
- [19] ASGARI N, BAGHERI F, ESLAMINEJAD M B, et al. Dual functional construct containing kartogenin releasing microtissues and curcumin for cartilage regeneration [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 289.
- [20] KIM D K, KIM JIN, SIM B R, et al. Bioengineered porous composite curcumin/silk scaffolds for cartilage regeneration [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 78: 571-578.
- [21] GOLCHIN A, HOSSEINZADEH S, STAJI M, et al. Biological behavior of the curcumin incorporated chitosan/poly (vinyl alcohol) nanofibers for biomedical applications [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9): 15410-15421.
- [22] SON H E, KIM E J, JANG W G. Curcumin induces osteoblast differentiation through mild-endoplasmic reticulum stress-mediated such as BMP2 on osteoblast cells [J]. *Life Sci*, 2018, 193: 34-39.
- [23] YANG C, ZHU K, YUAN X, et al. Curcumin has immunomodulatory effects on RANKL-stimulated osteoclastogenesis in vitro and titanium nanoparticle-induced bone loss in vivo [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2): 1553-1567.
- [24] LI Y, ZHANG Z Z. Sustained curcumin release from PLGA microspheres improves bone formation under diabetic conditions by inhibiting the reactive oxygen species production [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 1453-1466.
- [25] SARKAR N, BOSE S. Liposome-encapsulated curcumin-loaded 3D printed scaffold for bone tissue engineering [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(19): 17184-17192.
- [26] HASANZADEH S, READ M I, BLAND A R, et al. Curcumin: an inflammasome silencer [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159: 104921.
- [27] CHEN B, LIANG Y, ZHANG J, et al. Synergistic enhancement of tendon-to-bone healing via anti-inflammatory and pro-differentiation effects caused by sustained release of Mg(2+)/curcumin from injectable self-healing hydrogels [J]. *Theranostics*, 2021, 11(12): 5911-5925.
- [28] JIN J, WANG H, HUA X, et al. An outline for the pharmacological effect of icariin in the nervous system [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 842: 20-32.

- [29] ZHAO Z, YUAN Y, LI S, et al. Natural compounds from herbs and nutraceuticals as glycogen synthase kinase-3 β inhibitors in Alzheimer's disease treatment [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(8): e14885.
- [30] YU Y, KIM S M, PARK K, et al. Therapeutic nanodiamonds containing icariin ameliorate the progression of osteoarthritis in rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15977.
- [31] ZHANG J, ZHANG D, WU C, et al. Icariin-conditioned serum engineered with hyaluronic acid promote repair of articular cartilage defects in rabbit knees [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 155.
- [32] KANKALA R K, LU F J, LIU C G, et al. Effect of icariin on engineered 3D-printed porous scaffolds for cartilage repair [J]. *Materials (Basel)*, 2018, 11(8): 1390.
- [33] LI D, YUAN T, ZHANG X, et al. Icariin: a potential promoting compound for cartilage tissue engineering [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012, 20(12): 1647-1656.
- [34] HSIEH T P, SHEU S Y, SUN J S, et al. Icariin isolated from *Epimedium pubescens* regulates osteoblasts anabolism through BMP-2, SMAD4, and Cbfa1 expression [J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(6): 414-423.
- [35] ZHAO J, OHBA S, SHINKAI M, et al. Icariin induces osteogenic differentiation in vitro in a BMP- and Runx2-dependent manner [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 369(2): 444-448.
- [36] LIANG W, LIN M, LI X, et al. Icariin promotes bone formation via the BMP-2/Smad4 signal transduction pathway in the hFOB 1.19 human osteoblastic cell line [J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30(4): 889-895.
- [37] WANG Z, DING L, ZHANG S, et al. Effects of icariin on the regulation of the OPG-RANKL-RANK system are mediated through the MAPK pathways in IL-1 β -stimulated human SW1353 chondrosarcoma cells [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34(6): 1720-1726.
- [38] ZHANG X, GUO Y, LI D X, et al. The effect of loading icariin on biocompatibility and bioactivity of porous beta-TCP ceramic [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2011, 22(2): 371-379.
- [39] XIE Y, SUN W, YAN F, et al. Icariin-loaded porous scaffolds for bone regeneration through the regulation of the coupling process of osteogenesis and osteoclastic activity [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 6019-6033.
- [40] ZHENG S, HU G Y, LI J H, et al. Icariin accelerates bone regeneration by inducing osteogenesis-angiogenesis coupling in rats with type 1 diabetes mellitus [J]. *World J Diabetes*, 2024, 15(4): 769-782.
- [41] CHUNG B H, KIM J D, KIM C K, et al. Icariin stimulates angiogenesis by activating the MEK/ERK- and PI3K/Akt/eNOS-dependent signal pathways in human endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 376(2): 404-408.
- [42] ZHANG S, FENG P, MO G, et al. Icariin influences adipogenic differentiation of stem cells affected by osteoblast-osteoclast co-culture and clinical research adipogenic [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 88: 436-442.
- [43] MOHANAN P, YANG T J, SONG Y H. Genes and regulatory mechanisms for ginsenoside biosynthesis [J]. *J Plant Biol*, 2023, 66(1): 87-97.
- [44] CHEN H, DONG M, HE H, et al. Ginsenoside re prevents depression-like behaviors via inhibition of inflammation, oxidative stress, and activating BDNF/TrkB/ERK/CREB signaling: an in vivo and in vitro study [J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(36): 19838-19851.
- [45] SIDDIQI M H, SIDDIQI M Z, AHN S, et al. Ginsenoside Rh1 induces mouse osteoblast growth and differentiation through the bone morphogenetic protein 2/runx2-related gene 2 signalling pathway [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, 66(12): 1763-1773.
- [46] SUN M, JI Y, ZHOU S, et al. Ginsenoside Rb3 inhibits osteoclastogenesis via ERK/NF- κ B signaling pathway in vitro and in vivo [J]. *Oral Dis*, 2023, 29(8): 3460-3471.
- [47] LEE S H, PARK S Y, KIM J H, et al. Ginsenoside Rg2 inhibits osteoclastogenesis by downregulating the NFATc1, c-Fos, and MAPK pathways [J]. *BMB reports*, 2023, 56(10): 551-556.
- [48] CHEN C Y, SHIE M Y, LEE A K, et al. 3D-printed ginsenoside Rb1-loaded mesoporous calcium silicate/calcium sulfate scaffolds for inflammation inhibition and bone regeneration [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(8): 907.
- [49] CAI J, ZHAN Y, HUANG K, et al. Integration of network pharmacology and proteomics analysis to identify key target pathways of Ginsenoside Re for myocardial ischemia [J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155728.
- [50] CUI Y, WU J, WANG Y, et al. Protective effects of ginsenoside F (2) on isoproterenol-induced myocardial infarction by activating the Nrf2/HO-1 and PI3K/Akt signaling pathways [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155637.
- [51] WU T, CHEN Y, LIU W, et al. Ginsenoside Rb1/TGF- β 1 loaded biodegradable silk fibroin-gelatin porous scaffolds for inflammation inhibition and cartilage regeneration [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 111: 110757.
- [52] LI J, ZHAO J, WANG X, et al. Ginsenoside - a promising natural active ingredient with steroidal hormone activity [J]. *Food Funct*, 2024, 15(4): 1825-1839.
- [53] WU T, QI W, SHAN H, et al. Ginsenoside Rg1 enhances the healing of injured tendon in achilles tendinitis through the activation of IGF1R signaling mediated by oestrogen receptor [J]. *J Ginseng Res*, 2022, 46(4): 526-535.
- [54] CAI H A, HUANG L, ZHENG L J, et al. Ginsenoside (Rg-1) promoted the wound closure of diabetic foot ulcer through iNOS elevation via miR-23a/IRF-1 axis [J]. *Life Sci*, 2019, 233: 116525.
- [55] SALARIAN M, SAMIMI R, XU W Z, et al. Microfluidic synthesis and angiogenic activity of ginsenoside Rg (1)-Loaded PPF microspheres [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2016, 2(11): 1872-1882.
- [56] DING X, LI W, CHEN D, et al. Asperosaponin VI stimulates osteogenic differentiation of rat adipose-derived stem cells [J]. *Regen Ther*, 2019, 11: 17-24.
- [57] LUO P, YU L, LIN Q, et al. Strontium modified calcium sulfate hemihydrate scaffold incorporating ginsenoside Rg1/Gelatin microspheres for bone regeneration [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 888.
- [58] EPASINGHE D J, BURROW M F, YIU C K Y. Effect of proanthocyanidin on ultrastructure and mineralization of dentine collagen [J]. *Arch Oral Biol*, 2017, 84: 29-36.

(收稿日期: 2024-06-29)

(本文编辑: 金冠羽)