

· 综 述 ·

白藜芦醇影响骨髓间充质干细胞体外分化的研究进展

吴奕江¹, 章何陋¹, 高炆¹, 全仁夫²

(1. 浙江中医药大学第三临床医学院, 浙江 杭州 310053;

2. 杭州市萧山区中医院, 浙江 杭州 311201)

摘 要 骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC)是一种具有多向分化潜能的干细胞,是骨组织工程中理想的种子细胞。白藜芦醇是一种天然多酚化合物,对 BMSC 的体外分化有重要影响。本文从白藜芦醇的特点与安全性、白藜芦醇对体外培养 BMSC 分化的影响、白藜芦醇对体外培养 BMSC 衰老的影响及白藜芦醇影响体外培养 BMSC 向成骨细胞分化的作用机制 4 个方面对白藜芦醇影响 BMSC 体外分化的研究进展进行了综述。

关键词 骨髓间充质干细胞;成骨细胞;白藜芦醇;细胞分化;细胞衰老;综述

骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC)是一种具有多向分化潜能的干细胞,在特定的诱导条件下,能向成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、神经细胞等多种细胞定向分化^[1]。BMSC 具有取材方便、体外增殖能力强、免疫原性弱、易于基因操作等优势,是骨组织工程中理想的种子细胞。但在临床应用中 BMSC 存在移植后分化效果不理想的问题,目前主要通过选择合适的化学物质来增强 BMSC 的体内外分化能力,且有关化学物质的选择多处于研究阶段。白藜芦醇是一种天然多酚化合物,广泛存在于多种植物中,具有抗炎、抗氧化、抗癌、抗衰老等作用^[2]。研究表明,白藜芦醇对 BMSC 的体外分化有重要影响^[3-6]。本文从白藜芦醇的特点与安全性、白藜芦醇对体外培养 BMSC 分化的影响、白藜芦醇对体外培养 BMSC 衰老的影响、白藜芦醇影响体外培养 BMSC 向成骨细胞分化的作用机制 4 个方面对白藜芦醇影响 BMSC 体外分化的研究进展进行了综述。

1 白藜芦醇的特点与安全性

白藜芦醇又称芪三酚,是植物体在逆境或遇到病原侵害时分泌的一种抗毒素。白藜芦醇最早是在毛叶藜芦的根中发现,如今已发现其存在于虎杖、葡萄、花生和桑葚等多种植物中^[7-8]。白藜芦醇是一种非黄酮类多酚化合物,难溶于水、易溶于有机溶剂;其反式异构体较为稳定,是其在植物体内存在的主要形式。研究表明,植物体内的白藜芦醇能与葡萄糖形成白藜芦醇糖苷,而白藜芦醇糖苷在胃肠道中糖苷酶的

作用下又可产生白藜芦醇,进而发挥作用^[9]。

白藜芦醇作为植物产生的天然化合物,具有较高的安全性。Johnson 等^[10]研究口服白藜芦醇的安全性发现,当大鼠口服剂量低于每日 200 mg · kg⁻¹、比格犬口服剂量低于每日 600 mg · kg⁻¹时,无不良反应;而当大鼠口服剂量增加至每日 1000 mg · kg⁻¹、比格犬口服剂量增加至每日 1200 mg · kg⁻¹时,2 种动物体质量开始减少;但综合评估结果表明白藜芦醇安全性较高。Sergides 等^[11]研究白藜芦醇的生物利用度和安全性,15 名受试者在口服 500 mg 白藜芦醇 24 h 后,血液中游离的白藜芦醇含量为 (71.2 ± 42.4) ng · mL⁻¹,且受试者均无不良反应。Hussain 等^[12]采用白藜芦醇联合美洛昔康治疗膝骨关节炎,患者疼痛缓解、膝关节功能改善,且无不良反应。

2 白藜芦醇对体外培养 BMSC 分化的影响

成骨细胞和脂肪细胞来自相同的祖细胞, BMSC 向二者分化的机制密切相关^[13]。研究表明,脂肪细胞的大量生成往往伴随着骨量的减少^[14]。Peltz 等^[15]研究发现, BMSC 在含有白藜芦醇的基础培养基上分别培养 12 d 与 26 d 后,再诱导其向脂肪细胞分化,前者 BMSC 分化脂肪细胞数量较少,认为 BMSC 在含有白藜芦醇的基础培养基上培养的时间会影响其向脂肪细胞分化的能力。Caldarelli 等^[16]的研究发现,当培养基中白藜芦醇的浓度为 1 μmol · L⁻¹时,能促进 BMSC 向成骨细胞分化;而当培养基中白藜芦醇的浓度增加至 25 μmol · L⁻¹时, BMSC 分化出大量脂肪细胞;认为培养基中白藜芦醇的浓度对 BMSC 的分化方向有影响。Li 等^[17]采用载有白藜芦醇的多孔聚

己内酯支架(实验组)和无白藜芦醇的多孔聚己内酯支架(对照组)研究白藜芦醇对 BMSC 向成骨细胞分化的影响,结果表明实验组 BMSC 的碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性更高,且骨的矿化作用更强。此外,在特定的诱导条件下,白藜芦醇亦能影响 BMSC 向其他细胞转化。Wu 等^[18]研究发现,在软骨细胞诱导培养基中持续添加一定量的白藜芦醇,可抑制白细胞介素-1 β 介导的基质金属蛋白酶-13 的活化,增加软骨源性标志物的表达,抑制细胞肥大,提升 BMSC 向软骨分化的能力。在神经细胞诱导培养基中添加白藜芦醇,可增强 BMSC 中神经细胞特异性标记基因(巢蛋白基因和神经丝蛋白 M 基因)的表达,促进 BMSC 向神经细胞分化^[19]。BMSC 在标准神经细胞诱导培养基和添加了白藜芦醇的标准神经细胞诱导培养基中分化的神经细胞具有相似的形态,但后一种培养基中神经细胞的数量和神经突起的长度都显著增加,且神经祖细胞标记物的表达也明显上升^[20-21]。

3 白藜芦醇对体外培养 BMSC 衰老的影响

当 BMSC 在体外培养超过一定时间后,细胞自我更新能力下降、细胞衰老加速,导致其分化能力下降^[22-23]。研究表明白藜芦醇具有促进 BMSC 自我更新和分化、减缓 BMSC 衰老的作用^[24-25]。Corwin 等^[26]研究表明,白藜芦醇能够降低反复冻融对 BMSC 带来的不利影响,减缓 BMSC 衰老并维持其分化能力。Wang 等^[27]研究发现,当培养基中白藜芦醇的浓度 $< 2.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (silent information regulator factor 2 related enzyme 1, SIRT1) 的表达被激活, SIRT1 含量升高,抑制 p53、p16 等与细胞衰老相关蛋白的表达,发挥减缓细胞衰老的作用;而当培养基中白藜芦醇的浓度 $> 5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,会抑制 SIRT1 和增殖细胞核抗原的表达,并促进 p53 和 p16 蛋白的过表达,导致细胞衰老和凋亡。Zhou 等^[28]研究发现,在含有白藜芦醇的培养基中培养 BMSC 时,腺苷酸活化蛋白激酶的表达上调,使 BMSC 产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)减少,进而抑制 p16、p23、p51 等与细胞衰老相关蛋白的表达,减缓 BMSC 衰老。此外,白藜芦醇能促进线粒体膜内蛋白的表达,加速线粒体基因的转录与表达,恢复细胞代谢,减缓 BMSC 衰老,并增强其分化能力^[29]。Yoon 等^[30]研究发现,当 BMSC 培养至第 9 代

以后, SIRT1 蛋白的表达被抑制,即使在培养基中加入白藜芦醇也不能激活其表达,反而会促进细胞外信号调节激酶和糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase, GSK-3 β) 磷酸化,导致 β -连环蛋白(β -catenin)累积、ROS 增加,加速 BMSC 的衰老。

4 白藜芦醇影响体外培养 BMSC 向成骨细胞分化的作用机制

4.1 正常培养条件下 将白藜芦醇作为成骨细胞诱导因子添加在普通培养基中诱导 BMSC 的分化,其诱导分化效果不明显,反而使 BMSC 发生自噬;而将白藜芦醇添加在成骨细胞诱导培养基中,可协调诱导 AMPK-BECLIN-1 促自噬途径,达到加速 BMSC 向成骨细胞分化的目的^[31]。Song 等^[32]研究发现,培养基中添加浓度为 $10^{-8} \sim 10^{-6} \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的白藜芦醇能增加 BMSC 内一氧化氮和环鸟苷酸的含量,增强 ALP 活性,使 BMSC 的生长和向成骨细胞分化的能力显著增强。Bäckesjö 等^[33]研究发现,白藜芦醇能够上调 BMSC 细胞中 SIRT1 的表达,促进与 BMSC 向成骨细胞分化相关标记物的表达,同时还可以阻断与向脂肪细胞分化相关的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的信号传递,抑制 BMSC 细胞向脂肪细胞的分化。Dai 等^[34]研究发现,白藜芦醇可以通过活化细胞外信号调节激酶 1、细胞外信号调节激酶 2 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶来促进 BMSC 向成骨细胞分化。此外,白藜芦醇影响 BMSC 向成骨细胞分化还可能与 Wnt/ β -catenin 信号通路相关。Zhao 等^[35]研究发现,白藜芦醇能够抑制 GSK-3 β 磷酸化,进而激活向成骨细胞分化所必需的下游靶基因,促进 BMSC 向成骨细胞分化。Gao 等^[36]研究发现,白藜芦醇激活 Wnt/ β -catenin 信号通路后,长链非编码 RNA KCNQ10T1 过表达,缓解聚甲基丙烯酸甲酯颗粒对 BMSC 向成骨细胞分化的抑制作用。

4.2 特定培养条件下 白藜芦醇不仅能影响正常条件下体外培养的 BMSC 向成骨细胞分化,同时还能影响特定培养条件下体外培养的 BMSC 向成骨细胞分化。香烟烟雾提取物中含有的自由基能下调刺猬信号转录因子及其靶基因表达,影响 BMSC 初始纤毛的分布,从而抑制 BMSC 向成骨细胞分化;而在添加有香烟烟雾提取物的 BMSC 培养基中加入一定浓度的白藜芦醇,能显著减少培养基中自由基的含量,保护主要纤毛,促进 BMSC 向成骨细胞分化^[37]。香烟烟

雾中的有害物质苯并[a]芘 (benzo[a]pyrene, B[a]P) 和四氯二苯并-p-二恶英 (tetrachlorodibenzo-p-dioxin, TCDD) 能激活芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AHR) 信号通路, 抑制 BMSC 的分化, 而白藜芦醇是 AHR 的天然拮抗剂, 能避免 B[a]P 和 TCDD 对 BMSC 的损害, 且能增强 ALP 活性及与 BMSC 向成骨细胞分化相关基因的表达, 促进骨矿化^[38-39]。乙醇能抑制 BMSC 向成骨细胞分化、促使细胞衰老。Chen 等^[40]研究发现, 白藜芦醇能激活 SIRT1 的表达, 抑制细胞衰老, 缓解乙醇对 BMSC 分化的抑制作用, 并增强 BMSC 向成骨细胞分化的能力。研究表明, 25 ~ 100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的过氧化氢是 BMSC 的亚致死浓度, 能抑制 BMSC 的分化能力; 白藜芦醇激活 SIRT1 表达后, 可上调细胞内超氧化物歧化酶 2、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶 1 的表达, 从而发挥缓解氧化应激的作用, 恢复受到过氧化氢抑制的 BMSC 向成骨细胞分化的能力^[41]。骨质疏松患者的 BMSC 向成骨细胞分化的能力较正常人有所减弱, 而在含有一定量白藜芦醇的培养基中培养, 可增强骨质疏松患者的 BMSC 骨钙素、Runt 相关转录因子 2、ALP 和骨形成蛋白 4 等与 BMSC 向成骨细胞分化相关蛋白的表达, 增强 BMSC 向成骨细胞分化的能力^[42-43]。肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α) 能抑制 BMSC 向成骨细胞分化、促进其向破骨细胞分化, 进而破坏骨代谢平衡。Ornstrup 等^[44-45]研究发现, 白藜芦醇能激活 SIRT1 的表达, 进而激活了 Wnt/ β -catenin 信号通路, 促进 BMSC 向成骨细胞分化过程中的 β -catenin 在细胞核内积累, 从而保护 BMSC 不受 TNF- α 影响, 促进炎症环境中 BMSC 向成骨细胞分化。

5 小 结

白藜芦醇作为一种植物体分泌的天然多酚类化合物, 具有较高的安全性。对于体外培养的 BMSC, 在不同的诱导条件下, 白藜芦醇能促使其向成骨细胞、软骨细胞及神经细胞等多种细胞分化。白藜芦醇对体外培养 BMSC 的衰老具有抑制作用, 然而培养多代后, 白藜芦醇反而能加速细胞的衰老。不论在正常条件下还是在特定条件下, 白藜芦醇对体外培养的 BMSC 向成骨细胞分化均表现出较强的促进作用, 且作用机制较为复杂。目前关于白藜芦醇影响 BMSC 体外分化的研究多集中在 BMSC 向成骨细胞分化方

面, 且研究还不够深入。在对白藜芦醇影响体外培养的 BMSC 向成骨细胞分化机制深入研究的同时, 应积极开展白藜芦醇对体外培养的 BMSC 向其他方向分化的机制研究。通过全方位多角度的深入研究, 促进白藜芦醇在组织工程领域的应用。

参考文献

- [1] PITTENGER M F, MACKAY A M, BECK S C, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells[J]. Science, 1999, 284(5411): 143-147.
- [2] KO J H, SETHI G, UM J Y, et al. The role of resveratrol in cancer therapy[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(12): 2589.
- [3] RAUF A, IMRAN M, SULERIA H A R, et al. A comprehensive review of health perspectives of resveratrol[J]. Food Funct, 2017, 8(12): 4284-4305.
- [4] POULSEN M M, FJELDBORG K, ORNSTRUP M J, et al. Resveratrol and inflammation: challenges in translating pre-clinical findings to improved patient outcomes[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1852(6): 1124-1136.
- [5] CARRIZZO A, FORTE M, DAMATO A, et al. Antioxidant effects of resveratrol in cardiovascular, cerebral and metabolic diseases[J]. Food Chem Toxicol, 2013, 61: 215-226.
- [6] WANG Y J, ZHAO P, SUI B D, et al. Resveratrol enhances the functionality and improves the regeneration of mesenchymal stem cell aggregates[J]. Exp Mol Med, 2018, 50(6): 1-15.
- [7] VAUZOUR D. Dietary polyphenols as modulators of brain functions: biological actions and molecular mechanisms underpinning their beneficial effects[J]. Oxid Med Cell Longev, 2012, 2012(Special Issue): 914273.
- [8] BURNS J, YOKOTA T, ASHIHARA H, et al. Plant foods and herbal sources of resveratrol[J]. J Agric Food Chem, 2002, 50(11): 3337-3340.
- [9] CAMONT L, COTTART C H, RHAYEM Y, et al. Simple spectrophotometric assessment of the trans-/cis-resveratrol ratio in aqueous solutions[J]. Anal Chim Acta, 2009, 634(1): 121-128.
- [10] JOHNSON W D, MORRISSEY R L, USBORNE A L, et al. Subchronic oral toxicity and cardiovascular safety pharmacology studies of resveratrol, a naturally occurring polyphenol with cancer preventive activity[J]. Food Chem Toxicol, 2011, 49(12): 3319-3327.
- [11] SERGIDES C, CHIRILĂ M, SILVESTRO L, et al. Bioavailability and safety study of resveratrol 500 mg tablets in

- healthy male and female volunteers [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(1): 164 – 170.
- [12] HUSSAIN S A, MAROUF B H, ALI Z S, et al. Efficacy and safety of co-administration of resveratrol with meloxicam in patients with knee osteoarthritis: a pilot interventional study [J]. *Clin Interv Aging*, 2018, 13: 1621 – 1630.
- [13] SCHILLING T, EBERT R, RAAIJMAKERS N, et al. Effects of phytoestrogens and other plant-derived compounds on mesenchymal stem cells, bone maintenance and regeneration [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014, 139: 252 – 261.
- [14] JUSTESEN J, STENDERUP K, EBBESEN E N, et al. Adipocyte tissue volume in bone marrow is increased with aging and in patients with osteoporosis [J]. *Biogerontology*, 2001, 2(3): 165 – 171.
- [15] PELTZ L, GOMEZ J, MARQUEZ M, et al. Resveratrol exerts dosage and duration dependent effect on human mesenchymal stem cell development [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37162.
- [16] CALDARELLI I, SPERANZA M C, BENCIVENGA D, et al. Resveratrol mimics insulin activity in the adipogenic commitment of human bone marrow mesenchymal stromal cells [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 60: 60 – 72.
- [17] LI Y, DÅNMARK S, EDLUND U, et al. Resveratrol – conjugated poly – ϵ – caprolactone facilitates in vitro mineralization and in vivo bone regeneration [J]. *Acta Biomater*, 2011, 7(2): 751 – 758.
- [18] WU G, WANG L, LI H, et al. Function of sustained released resveratrol on IL – 1 β – induced hBMSC MMP13 secretion inhibition and chondrogenic differentiation promotion [J]. *J Biomater Appl*, 2016, 30(7): 930 – 939.
- [19] GENG Y W, ZHANG Z, LIU M Y, et al. Differentiation of human dental pulp stem cells into neuronal by resveratrol [J]. *Cell Biol Int*, 2017, 41(12): 1391 – 1398.
- [20] HUANG J G, SHEN C B, WU W B, et al. Primary cilia mediate sonic hedgehog signaling to regulate neuronal – like differentiation of bone mesenchymal stem cells for resveratrol induction in vitro [J]. *J Neurosci Res*, 2014, 92(5): 587 – 596.
- [21] JOE I S, JEONG S G, CHO G W. Resveratrol – induced SIRT1 activation promotes neuronal differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 584: 97 – 102.
- [22] 黄玉圣, 吕辰菲, 庄景桑, 等. 细胞传代对 SD 大鼠骨髓间充质干细胞衰老的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(9): 2189 – 2192.
- [23] LIAN J C, LV S J, LIU C, et al. Effects of serial passage on the characteristics and cardiac and neural differentiation of human umbilical cord Wharton's jelly – derived mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 9291013.
- [24] WANG H, HU Z X, WU J, et al. SIRT1 promotes osteogenic differentiation and increases alveolar bone mass via bmi1 activation in mice [J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34(6): 1169 – 1181.
- [25] CHOI S M, LEE K M, RYU S B, et al. Enhanced articular cartilage regeneration with SIRT1 – activated MSCs using gelatin – based hydrogel [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(9): 866.
- [26] CORWIN W L, BAUST J M, BAUST J G, et al. Characterization and modulation of human mesenchymal stem cell stress pathway response following hypothermic storage [J]. *Cryobiology*, 2014, 68(2): 215 – 226.
- [27] WANG X, MA S, MENG N, et al. Resveratrol exerts dosage-dependent effects on the self – renewal and neural differentiation of hUC – MSCs [J]. *Mol Cells*, 2016, 39(5): 418 – 425.
- [28] ZHOU T, YAN Y R, ZHAO C C, et al. Resveratrol improves osteogenic differentiation of senescent bone mesenchymal stem cells through inhibiting endogenous reactive oxygen species production via AMPK activation [J]. *Redox Rep*, 2019, 24(1): 62 – 69.
- [29] LV Y J, YANG Y, SUI B D, et al. Resveratrol counteracts bone loss via mitofilin-mediated osteogenic improvement of mesenchymal stem cells in senescence-accelerated mice [J]. *Theranostics*, 2018, 8(9): 2387 – 2406.
- [30] YOON D S, CHOI Y, CHOI S M, et al. Different effects of resveratrol on early and late passage mesenchymal stem cells through β – catenin regulation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 467(4): 1026 – 1032.
- [31] VIDONI C, FERRARESI A, SECOMANDI E, et al. Autophagy drives osteogenic differentiation of human gingival mesenchymal stem cells [J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 98.
- [32] SONG L H, PAN W, YU Y H, et al. Resveratrol prevents CsA inhibition of proliferation and osteoblastic differentiation of mouse bone marrow – derived mesenchymal stem cells through an ER/NO/cGMP pathway [J]. *Toxicol In Vitro*, 2006, 20(6): 915 – 922.
- [33] BÄCKESJÖ C M, LI Y, LINDGREN U, et al. Activation of SIRT1 decreases adipocyte formation during osteoblast differentiation of mesenchymal stem cells [J]. *Cells Tissues*

- Organs, 2006, 21(7): 993 – 1002.
- [34] DAI Z, LI Y, QUARLES L D, et al. Resveratrol enhances proliferation and osteoblastic differentiation in human mesenchymal stem cells via ER – dependent ERK1/2 activation[J]. Phytomedicine, 2007, 14(12): 806 – 814.
- [35] ZHAO X E, YANG Z S, ZHANG H, et al. Resveratrol promotes osteogenic differentiation of canine bone marrow mesenchymal stem cells through Wnt/Beta – Catenin signaling pathway[J]. Cell Reprogram, 2018, 20(6): 371 – 381.
- [36] GAO X, GE J, LI W, et al. LncRNA KCNQ1OT1 promotes osteogenic differentiation to relieve osteolysis via Wnt/ β – catenin activation[J]. Cell Biosci, 2018, 8: 19.
- [37] SREEKUMAR V, ASPERA – WERZ R, EHNERT S, et al. Resveratrol protects primary cilia integrity of human mesenchymal stem cells from cigarette smoke to improve osteogenic differentiation in vitro[J]. Arch Toxicol, 2017, 92(4): 1525 – 1538.
- [38] ZHOU Y Q, JIANG R, AN L Q, et al. Benzo[a]pyrene impedes self – renewal and differentiation of mesenchymal stem cells and influences fracture healing[J]. Sci Total Environ, 2017(587/588): 305 – 315.
- [39] SINGH S U, CASPER R F, FRITZ P C, et al. Inhibition of dioxin effects on bone formation in vitro by a newly described aryl hydrocarbon receptor antagonist, resveratrol[J]. J Endocrinol, 2000, 167(1): 183 – 195.
- [40] CHEN X, LI M, YAN J K, et al. Alcohol induces cellular senescence and impairs osteogenic potential in bone marrow – derived mesenchymal stem cells [J]. Alcohol Alcohol, 2017, 52(3): 289 – 297.
- [41] LI M, YAN J K, CHEN X, et al. Spontaneous up – regulation of SIRT1 during osteogenesis contributes to stem cells' resistance to oxidative stress [J]. J Cell Biochem, 2018, 119(6): 4928 – 4944.
- [42] LI J, XIN Z X, CAI M J. The role of resveratrol in bone marrow – derived mesenchymal stem cells from patients with osteoporosis[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(10): 16634 – 16642.
- [43] CHEN X H, SHI Z G, LIN H B, et al. Resveratrol alleviates osteoporosis through improving the osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(14): 6352 – 6359.
- [44] ORNSTRUP M J, HARSLØF T, SØRENSEN L, et al. Resveratrol increases osteoblast differentiation in vitro independently of inflammation [J]. Calcif Tissue Int, 2016, 99(2): 155 – 163.
- [45] FENG G J, ZHENG K, SONG D H, et al. SIRT1 was involved in TNF – α – promoted osteogenic differentiation of human DPSCs through Wnt/ β – catenin signal[J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2016, 52(10): 1001 – 1011.
- (收稿日期: 2020-04-08 本文编辑: 吕宁)

(上接第 46 页)

- [10] 李梦婷. 超声引导下针刀治疗膝骨关节炎的临床疗效观察[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2017.
- [11] 钟霆缓. 超声引导下针刀治疗膝骨性关节炎的疗效观察研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [12] DING Y, WANG Y, SHI X, et al. Effect of ultrasound – guided acupotomy vs electro – acupuncture on knee osteoarthritis: a randomized controlled study [J]. J Tradit Chin Med, 2016, 36(4): 450 – 455.
- [13] 丁宇, 王月香, 石现. 超声引导下针刀治疗脊柱关节病的对照研究[J]. 中国针灸, 2013, 33(11): 1028 – 1032.
- [14] 马彦红, 丁康. 超声引导技术在针刀治疗膝骨性关节炎中的应用[J]. 北京医学, 2013, 35(7): 545 – 547.
- [15] 邓中阳. 超声引导下针刀治疗膝骨关节炎的临床疗效及对临床症状的改善作用[J]. 临床医学工程, 2019, 26(8): 1025 – 1026.
- [16] 赵军, 王庆甫. 小针刀疗法结合功能锻炼治疗 Kellgren – Lawrance Ⅲ级膝骨关节炎[J]. 中医正骨, 2018, 30(2): 65 – 68.
- [17] 孙宁, 李永婷, 林璐璐, 等. 不同针灸疗法治疗膝骨关节炎的比较与分析[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(7): 3253 – 3255.
- [18] 朱婷, 肖礼祖, 姜伟, 等. 超声引导下注药联合针刀治疗鹅足滑囊炎[J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(8): 615 – 618.
- [19] 张雷, 吴昊, 杨琦. 高频超声评估针刀松解术对膝骨关节炎的治疗效果[J]. 临床超声医学杂志, 2019, 21(4): 319 – 320.
- [20] 江红艳, 刘守正, 葛恒清. 超声引导下针刀松解治疗拇长屈肌腱狭窄性腱鞘炎[J]. 中医正骨, 2019, 31(8): 59 – 61.
- [21] 金春峰, 潘太哲, 李佳. 针刀治疗引起不良反应的临床分析及预防[J]. 贵阳中医学院学报, 2011, 33(4): 53 – 54.
- [22] 马爱平. 针刀松解术联合肌骨超声治疗膝骨关节炎的临床效果[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(24): 29 – 30.
- (收稿日期: 2020-02-20 本文编辑: 李晓乐)