DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.09.022

基于再生医学探讨鹿茸及其干细胞在骨科中的应用

胡星荣[1,2],魏国俊[1],叶丙霖[1],李盛华[1],钟建春[1],田继东[1],李辉明[1]
(1.甘肃省中医院,甘肃 兰州 730050;2.甘肃省中医药研究院,甘肃 兰州 730050)

摘要:如何促进肌骨系统快速再生是治疗复杂疑难骨科疾患中亟待解决的问题,而鹿茸是迄今为止发现的唯一可再生的哺乳动物器官,鹿茸及其干细胞对骨组织、软骨、神经、血管及皮肤均具有良好再生的作用。故通过应用局部或全身应用鹿茸相关药物,并结合骨科多种微创技术,有望解决达到骨科患者早期康复的目的。就鹿茸相关制品的作用及在临床中的应用进行总结,为骨科再生医学治疗模式提供新思路。

关键词:鹿茸干细胞;胰岛素样生长因子;骨折;软骨;骨质疏松症;骨关节炎;骨坏死;骨不连
中图分类号:R285.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)09-0125-05

Exploring Lurong(Cervi Cornu Pantotrichum) and Their Stem Cell Applications in Orthopedics Based on Regenerative Medicine

HU Xingrong[1,2],WEI Guojun[1],YE Binglin[1],LI Shenghua[1],ZHONG Jianchun[1],TIAN Jidong[1],LI Huiming[1]
(1. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine,Lanzhou 730050,Gansu,China;
2. Gansu Provincial College of Traditional Chinese Medicine,Lanzhou 730050,Gansu,China)

Abstract:How to promote rapid regeneration of the musculoskeletal system is an urgent problem to be solved in the treatment of complex and difficult orthopedic diseases. Lurong(Cervi Cornu Pantotrichum) is the only reproducible mammalian organ discovered so far,and its stem cells have efficient regenerative effects on bone tissue,cartilage,nerves,blood vessels and skin. The application of Lurong(Cervi Cornu Pantotrichum) related drugs locally or systemically,combined with various minimally invasive techniques in orthopedics,is expected to achieve the goal of early rehabilitation for orthopedic patients. This paper reviewed the functions and clinical applications of Lurong(Cervi Cornu Pantotrichum) related products,providing new ideas for regenerative medicine treatment models in the orthopedic fields.

Keywords:Lurong(Cervi Cornu Pantotrichum) stem cell;insulin-like growth factor;fractures;cartilage;osteoporosis;osteoarthritis;osteonecrosis;nonunion

再生医学是指开发用于替代、修复、重建或再生人体各种组织器官的理论与技术[1]。克隆羊"多利"的成功诞生证明了生命再生的可行性,我国卢世璧院士最早提出了软骨的再生理论,但肌骨系统的再生至今仍是医学界的难题。鹿茸是迄今为止发现的唯一可再生的哺乳动物器官,因可人工饲养取茸,是再生医学研究和应用的良好供体。药用鹿茸为雄性马鹿或梅花鹿未骨化的幼角软骨,中医学认为鹿茸入肝、肾经,具有补督脉,助肾阳,生精髓,强筋骨作用。《本草纲目》载:"生精补髓,养血益阳,强筋健骨,治一切虚损……"。现代医学也研究证实鹿茸干细胞可促进骨骼、皮肤等的再生,但是将其应用于骨科临床中仍鲜有报道,为此开发鹿茸相关药物具有广泛的应用前景。

基金项目:国家自然科学基金项目(81860861);国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目(203);甘肃省自然科学基金项目(22JR5RA640,23JRRA1679)
作者简介:胡星荣(1984-),男,甘肃定西人,主治医师,博士,研究方向:中医药防治骨与关节疾病。
通讯作者:李盛华(1959-),男,山东菏泽人,教授、主任医师,博士研究生导师,学士,研究方向:中医药防治骨与关节疾病。E-mail:978689567@qq.com。

1 鹿茸周期性再生特点

鹿茸由软骨、骨和神经、血管、茸皮等组成,调控鹿茸再生的因素复杂。触发鹿茸周期性再生的细胞主要是周期性自我更新的鹿茸干细胞(antler stem cells,AnSC),它包含了位于生茸区的骨膜干细胞(antler periosteum stem cells,APc)和角柄区的骨膜细胞(pedicle periosteum cells,PPc)[2-4]。初次新生鹿茸始发于额顶部生茸区骨膜下,春季在雄性激素的刺激下萌发[5],夏季随着睾酮水平的下降和胰岛素样生长因子-1(insulin growth factor-1,IGF-1)的升高鹿茸进入快速生长期[6]。研究表明:低水平雄激素的生物学作用可能使鹿角细胞对IGF刺激效应更敏感[5]。在自然情况下,进入秋季后睾酮激素再次升高鹿茸出现骨化现象。直至冬季结束,骨化的鹿角自然脱落,遗留角柄残桩为来年春季鹿茸的周期性再生奠定基础。但当人工鹿茸在钙化前采集截断后体内IGF-1再次迅速升高,

促进鹿茸再次生长,这进一步证实鹿茸内存在 IGF-1 受体[2,7-8]。而 IGF-1 对于鹿茸再生的作用主要通过自分泌和旁分泌两种方式,其中旁分泌过程中甲状旁腺素发挥了同化作用[9]。研究表明:骨形成蛋白 4(bone morphogenetic protein,BMP4)具有一定的促进 AnSC 成软骨分化的作用,提升Ⅰ型和Ⅹ型胶原蛋白的表达量,并与睾酮、IGF-Ⅰ、胰岛素样生长因子 β3(insulin growth factor β3,TGF-β3)有协同促进作用,对不同生长发育阶段的软骨内成骨发挥着协同或抑制的作用[10]。

2 AnSC 在骨科领域的应用

AnSC 既能表达间充质干细胞(mesenchymal stem cells,MSCs)标记物 CD29、CD90、核蛋白(nucleoprotein,NPM1),也能表达胚胎干细胞(embryonal stem cell,ESC)标记物 CD9,以及波形蛋白(vimentin,VIM)(神经原性)[11]。同时可以表达调控 PPc 干细胞增殖能力和分化速度的关键 ESC 标记基因 Octamer-binding transcription factor(Oct4)基因、SRY-like HMG box(SOX2)家族基因和 Nanog 基因[12-13],因此 AnSC 同时兼备 ESC 和 MSCs 二者的再生能力。具有触发分化、促进增殖、加速组织修复和抑制炎症等作用,可加速伤口愈合、促进骨与软骨再生。这为开放性损伤中皮肤缺损、伤口延迟愈合;骨缺损、骨不连、骨坏死、骨质疏松症以及软骨损伤和退变等骨科疾病的治疗提供了新方法[14-15]。

2.1 AnSC 加速伤口愈合 RONG 等[16]发现,通过在大鼠尾静脉直接注射 AnSC 可有效缩短因辐射诱导的伤口愈合时间,且愈合伤口处无瘢痕形成。甚至,在皮肤伤口局部应用含有 AnSC 的条件培养液可以有效地诱导伤口再生愈合[17]。此外,LI[18]在大鼠全层皮肤伤口的治疗中,无论直接向大鼠体内注射 AnSC,还是在伤口上局部应用 AnSC 的培养基,都可以有效诱导伤口无瘢痕化愈合。这与中医学中内服或外用鹿茸均能“托疮毒”,治疗“恶创痈肿”的功效完全符合。

2.2 AnSC 促进骨与软骨再生 CEGIELSKI[19]进行了一项为期 2 年的随访研究显示:在兔的下颌骨缺损处植入富含生长期马鹿鹿角干细胞的海绵,24 个月后组织学和免疫组化评估显示,异体基因细胞参与了再生过程,且植入物无排异反应,骨缺损被新形成的厚纤维骨组织取代,这些骨组织进行了矿化,随后被重塑成板层骨。同一研究小组在切除部分兔耳软骨,植入悬浮在海绵上含有鹿茸干细胞后,4 周后缺损软骨出现密集重建,透明软骨损伤被新的纤维软骨所取代,且移植物无排异反应。

CEGIELSKI 的另一项研究也证实:该细胞匀浆和细胞培养上清液在修复兔下颌骨骨缺损方面有潜力[20-21]。兔实验的结果证实即使具有抗原性的鹿角干细胞也可以用于其他动物的骨与软骨组织重建。通过对基因鉴定,发现:基因骨骼肌快肌肌钙蛋白Ⅰ(troponin Ⅰ type 2,Tnni2)、2 型肌球蛋白轻多肽基因(myosin light polypeptide 2,Mylpf)、轻肽肌球蛋白(myosin light polypeptide,Myll)、辅肌动蛋白 α3(actinin Alpha 3,Actn3)、干扰素诱导的跨膜蛋白 6(Interferon Induced Transmembrane Protein 6,Ifitm6)及松弛素家族基因(Relaxin-2,Retnlg)是鹿茸治疗骨关节炎的关键位点[22]。

AnSC 能够修复牙槽骨缺损,这可能与鹿角间充质干细胞培养液(RMC-CM)通过调节磷酸化 γ 型磷脂酶 C-钙离子信号通路(phospholipase γ C-phosphorylation-Ca^{2+},CPLCγ-IP3-Ca^{2+})进而抑制破骨细胞分化、促进牙槽骨骨缺损再生的作用,磷脂酰肌醇特异性磷酯酶 Cγ2(phosphatidylinositol specific phosphoesterase Cγ2,PLCG2)、活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T-cells,NFATc1)、组织蛋白酶 K(Cathepsin K,CTSK)和抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate resistant acid phosphatase,TRAP)等多种因子均参与有关[23-24]。利用含有 APc 细胞培养液的支架可使膝关节软骨缺损模型大鼠软骨得到修复,12 周后有软骨细胞产生,缺损部分修复的软骨和边缘的正常软骨结合良好,修复的软骨厚度与正常软骨厚度一样,表面光滑平整,软骨下骨修复与正常软骨下骨相似[25]。因此,鹿茸干细胞修复骨与软骨损伤的方法可行,且无排异反应,更便于临床的应用。

2.3 AnSC 参与骨代谢相关的信号通路 鹿茸的活性成分较多:鹿茸蛋白、鹿茸多肽、性激素、氨基酸、鹿茸多糖。其中鹿茸蛋白,具有稳定的分子结构特征,其中包含丰富的谷氨酸、赖氨酸、天冬氨酸和亮氨酸等氨基酸成分可能是鹿茸蛋白具有良好的骨保护作用的基础。鹿茸蛋白可同时上调 Runt 相关转录因子 2(runt-related Transcription Factor 2,Runx2)和 BMP 水平,激活下游 Smad1 信号通路,促进成骨细胞中 MC3T3-E1 系细胞的增殖和矿化能力[26-27]。但也有研究认为:通过 Ca^{2+} 信号通路抑制破骨细胞[28]。鹿茸蛋白还可以通过抑制炎症因子 TNFα 水平,降低凋亡相关信号通路中 Caspase-3 表达进一步使成骨细胞凋亡降低[26]。鹿茸血冻干粉可调控 Wnt/β-catenin 信号通路,延长原代成骨细胞的 S 期和 G2/M 期介导原代成骨细胞的增殖和分化[29]。另外,鹿茸提取液(鹿茸冻干粉与细胞培养基混合)能够上调 Runx2 和 Hippo 信号通路中哺乳动物 STE20 样激酶 1(mammalian sterile20-like kinase,Mst)和 YAP 蛋白(Yes-Associated Protein,YAP)相关蛋白进而促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞的转化[30]。

梅花鹿胸腺素(thymosin β4,Tβ4)是一种淋巴生成因子,具有骨再生和骨生成作用。有研究通过对 Tβ4 蛋白转录组测序,筛选 Tβ4 蛋白处理后促成骨细胞相关的候选基因和通路,发现梅花鹿 Tβ4 通过调控细胞周期信号通路中细胞分裂周期分子 20(Cell division cycle molecules,CDC20)和 Polo 样激酶(Polo-like Kinase 1,PLK1)和 p53 信号通路中的细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase,Cdk)等关键基因促进成骨细胞增殖的功能[31]。

鹿茸多肽(Velvet antler polypeptides,DAPs)能通过 TLR4 信号通路、BMP-2/Runx2 信号通路抑制骨髓巨噬细胞分化为破骨细胞,并抑制骨吸收来治疗绝经期骨质疏松症[27,32]。DAPs 对于关节软骨可能通过干预 TGF-β/Smad 信号通路发挥抗氧化、抗凋亡及抗炎作用,延缓软骨退变[33]。

总之,鹿茸的活性成分可以通过多种信号通路网络发挥促成骨作用。

3 AnSC 衍生物在骨科疾病的应用

3.1 鹿茸多肽(DAPs)[34] DAPs 的提取有多种方法,包括水提法、酶解法、化学水解法、有机溶剂法、发酵法和超声波辅助

提取。传统药物使用是通过水提取法[35]。水提取很容易进行,但生物活性成分的回收率极低,因当水用作提取介质时难以破坏蛋白质折叠,限制了对水提取物中 DAPs 的利用。

由于酶或者提取方案的不同,产生具有不同生物功能的 DAPs。用碱性蛋白酶提取的 DAPs 具有很强的抗氧化和抗炎活性[36-37]。枯草杆菌蛋白酶复合蛋白酶(Protamex)水解鹿角多肽具有抑制脂肪生成和减肥能力[38]。超声波辅助胃蛋白酶提取的 DAPs 可促进成骨细胞增殖和分化[39]。用胃蛋白酶和胰蛋白酶提取后的 DAPs 可以模拟胃肠道消化过程,在抗氧化、抗炎、促进细胞增殖和减轻神经退行性疾病方面发挥一定的功能[40]。

有研究表明:给予鹿茸多肽-胶原蛋白/壳聚糖复合材料治疗家兔下颌骨缺损,给药 4 周后缺损处已形成结构相对良好的新生骨组织,骨缺损愈合现象明显;并且复合材料浸提液无溶血现象,未引起小鼠急性不良反应,体内植入炎症反应轻微[41]。YAO B[42-43]研究鹿角水提取物对新生小鼠肋软骨细胞干预后,发现快速生长阶段的梅花鹿新鲜鹿角提取物能显著提高软骨细胞活力,并使其持续增殖;同时鹿角提取物可以增强软骨细胞对抗氧化、炎症和免疫应激的能力。DAPs 治疗小鼠模型的关节炎,可显著降低 TNFα 和中性内肽酶活性,缓解关节炎症状[44]。

DAPs、鹿茸多糖通过促进成骨细胞与 MSCs 的增殖,上调成骨细胞内骨碱性磷酸酶蛋白酶活性等环节起到抗骨质疏松症作用,且 DAPs 作用优于鹿茸多糖[45-46]。利用包封 BMSCs 的负载 DAPs 温敏胶原基水凝胶进行兔膝关节软骨缺损修复,术后 3 月修复区软骨组织接近正常软骨,且与正常软骨的边界线模糊不清,具有明显的修复效果[47]。另外,DAPs 可通过促进人脐静脉内皮细胞的增殖加速伤口愈合[48]。聚丙交酯-乙交酯[Poly(lactide-co-glycolide),PLGA]微球搭载 DAPs 联合 BMSCs 可促进受损坐骨神经的修复,其作用机制可能与抑制内质网应激有关[49]。故 DAPs 对骨缺损、软骨损伤、骨质疏松症及神经损伤均有促进修复作用,预期将来应成为骨科修复的重要药物。

3.2 搭载鹿茸生物降解材料 无论鹿茸药物、鹿茸干细胞或者细胞培养液直接植入在人体骨质缺损处或软骨损伤处都无法固定,为此研究人体可降解生物高分子材料搭载鹿茸相关制品成为必不可少的步骤。现已研究较多的可降解生物材料主要有:聚乳酸-羟基乙酸共聚物,并已应用于临床,如可吸收螺钉,医用缝合线等。但聚 L 乳酸 poly-L-lactide 材料降解时间较长(约 12 周),影响了关节软骨的恢复,且修复后软骨组织的质量和数量差异化较大,作为关节软骨组织的载体并不适用[50]。

另外,聚羟基乙酸(polyglycolic acid,PGA)也用于软骨修复材料的载体,但单纯 PGA 存在软骨细胞吸附能力低、生长能力弱,塑形较差的弊端[51]。经吴利标[52]改进为胶原包埋的 PGA 支架后对细胞的吸附能力增强,细胞单个或呈团状吸附于支架上。因此包埋胶原的聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid),PLGA]支架搭载 DAPs 有望解决降解时间长及吸附细胞能力弱的缺点。

近年热诱导相分离技术和静电纺丝技术也应用于软骨细胞的支架制备中,使得软骨修复技术大大提升[53-54]。现已成功研发多种人工复合材料和仿生材料搭载诸多生长因子修复骨与软骨损伤,如构建搭载半乳糖凝集素 3(Galectin-3,Gal-3)的胶原基材料(含 FGF2 和 IGF-1)具有定向释放作用,定向释放胶原基材料可以调控软骨和软骨下骨的基因表达;长期随访发现该材料可以显著促进软骨、软骨下骨的再生修复,并且显著改善新生软骨组织的整合性[55-56]。在联合搭载血管化鹿茸软骨组织多种技术的应用下,可大大提高支架的力学性能、生物相容性和生物活性,为关节软骨修复提供参考[57]。

4 鹿茸单方及复方在骨科疾病的应用

鹿茸归肝、肾经,能生精补髓,养血益阴,强筋健骨。鹿茸的药效成分较复杂,但其中含量最多者为硫酸软骨素,其对软骨损伤的治疗效果已明确且有大量文献报道。现收载的鹿源药材中硫酸软骨素的含量按照鹿茸、鹿角胶、鹿角、鹿角霜依次递减[58]。二杠茸中硫酸软骨素含量高于三杈茸[59]。

对含有鹿茸的补肾方研究证实:该方通过骨和性腺两个靶点治疗骨质疏松症,从而发挥了“归经”作用[60]。鹿茸通过归经靶向作用上调软骨细胞膜上 TGF-β 受体的表达,促进 TGF-β/smad 信号通路的转导,促进了软骨修复[61]。鹿角胶含药血清对豚鼠膝骨关节炎软骨细胞增殖及其丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(amino acid protein kinase,MKK)基因表达均具有上调作用,且较盐酸氨基葡萄糖作用强[62]。鹿茸通过抗炎及抗氧化活性治疗骨关节炎[63]。

鹿茸对骨坏死也具有治疗作用,鹿茸粉能通过增加骨形成,改善脂肪代谢和增加血管形成来治疗激素性股骨头坏死模型大鼠[64]。鹿茸中药饮片促进骨与软骨组织修复的功效已被大多学者公认,但与之相配伍的其他中药发挥何种协同作用仍不明确,且鲜有研究。

5 其他中药对关节软骨的作用

除了鹿茸外,牛膝、淫羊藿、阿胶、人参、龟甲胶、川芎、丹参等通过抑制炎症介质(TNF-α、IL-1β、MMP-13)的释放、提高 IGF-1 和 TGF-β 促进软骨细胞外基质合成,并增加Ⅱ型胶原蛋白及蛋白多糖的含量,减少水分丢失,这一系列作用均可对关节软骨的修复发挥协同作用[62,65-69]。此类药物常与鹿茸配伍应用,如独活寄生汤、龟鹿二仙胶、荣筋拈痛汤、壮骨活血汤、补肾壮筋汤等均具有类似的协同作用[70-73]。将来可以探索相关方剂协助鹿茸加强骨与软骨修复的作用机制,探索通过搭载有鹿茸干细胞的高分子材料,联合全身或局部应用含有鹿茸制品的药物(提取物或中药方剂)的模式以微创技术解决骨科难题[74]。

6 结语

我国对骨折治疗从力学固定方式原则到生物学固定方式理念,技术从开放到微创,发展日新月异,疗效取得显著成效。但诸多技术仅提供了损伤部位的解剖结构,注重手术技巧,但对损伤后骨骼肌软组织的生长状态和功能恢复研究较为薄弱,只能通过自身的再生能力,如何达到损伤器官的功能再生和恢复仍是骨科领域的棘手问题。如:骨折愈合时间过长或者不愈合,关节软骨损伤后再生和修复困难,神经损伤后无法修复如

初,皮肤肌肉软组织缝合后以瘢痕组织替代等一系列问题。近年来随着3D打印技术、细胞培养(再生)等技术的发展,再次聚焦于再生医学。而鹿茸干细胞的特殊再生能力结合多种现代医学技术,将有望为骨科再生医学的应用提供新的研究思路。

参考文献

[1] 裴雪涛. 再生医学——理论与技术[M]. 北京: 科学出版社, 2010:812.
[2] 褚文辉,王大涛,鲁晓萍,等. 基于干细胞的器官再生研究模型-鹿茸[J]. 中国组织工程研究,2013,17(45):7961-7967.
[3] GAO X,YANG F,ZHAO H,et al. Antler transformation is advanced by inversion of antlerogenic periosteum implants in sika deer (Cervus nippon)[J]. The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology,2010,293(10):1787-1796.
[4] WANG D,LANDETE-CASTILLEJOS T. Stem cells drive antler regeneration[J]. Science,2023,379(6634):757-758.
[5] BARTOŠ L,SCHAMS D,KIERDORF U,et al. Cyproterone acetate reduced antler growth in surgically castrated fallow deer[J]. J Endocrinol,2000,164(1):87-95.
[6] 李春义. 鹿茸完全再生机制研究进展[J]. 农业生物技术学报,2017,25(1):1-10.
[7] 丁军莉. IGF1对梅花鹿鹿茸间充质细胞增殖分化的调控[D]. 长春:吉林大学,2019.
[8] LI C,YANG F,SHEPPARD A. Adult stem cells and mammalian epimorphic regeneration-insights from studying annual renewal of deer antlers[J]. Curr Stem Cell Res Ther,2009,4(3):237-251.
[9] 肖锦秀,陶大勇,汪强荣,等. 胰岛素样生长因子-Ⅰ对鹿茸生长影响的研究进展[J]. 当代畜牧,2019,42(11):22-24.
[10] 林伟欣,赵静宇,张争明,等. BMP4、IGF-Ⅰ、TGF-β3和睾酮对鹿茸间充质细胞作用的研究[J]. 中华中医药学刊,2022,40(11):242-246.
[11] BA H,WANG D,WU W,et al. Single-cell transcriptome provides novel insights into antler stem cells,a cell type capable of mammalian organ regeneration[J]. Funct Integr Genomics,2019,19(4):555-564.
[12] LI C. Deer antler regeneration: A stem cell-based epimorphic process[J]. Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews,2012,96(1):51-62.
[13] 谭遥,刘宇,邓银,等. Nanog、Oct-4、Sox-2基因在3种间充质干细胞中的表达[J]. 基因组学与应用生物学,2020,39(6):2857-2865.
[14] LIU Q,LI J,CHANG J,et al. The characteristics and medical applications of antler stem cells[J]. Stem Cell Research & Therapy,2023,14(1):225.
[15] 曹占鸿,白浩楠,安昱,等. 鹿茸干细胞及其药理作用的研究进展[J]. 中药材,2023:1-5.
[16] RONG X,ZHANG G,YANG Y,et al. Transplanted antler stem cells stimulated regenerative healing of radiation-induced cutaneous wounds in rats[J]. Cell Transplantation,2020,29:1-13.
[17] RONG X,CHU W,ZHANG H,et al. Antler stem cell-conditioned medium stimulates regenerative wound healing in rats[J]. Stem Cell Research & Therapy,2019,10(1):326.
[18] LI C. Antler stem cells sustain regenerative wound healing in deer and in rats[J]. Journal of Regenerative Biology and Medicine,2020,14(1):236.
[19] CEGIELSKI M,DZIEWISZEK W,ZABEL M,et al. Experimental xenoimplantation of antlerogenic cells into mandibular bone lesions in rabbits: two-year follow-up[J]. In Vivo,2010,24(2):165-172.
[20] CEGIELSKI M,DZIEWISZEK W,ZABEL M,et al. Experimental application of xenogenous antlerogenic cells in replacement of auricular cartilage in rabbits[J]. Xenotransplantation,2008,15(6):374-383.
[21] DABROWSKA N,KIEŁBOWICZ Z,NOWACKI W,et al. Antlerogenic stem cells: molecular features and potential in rabbit bone regeneration[J]. Connect Tissue Res,2016,57(6):539-554.
[22] 卢耀鸣. 鹿茸对关节炎大鼠基因表达作用研究[D]. 广州:广州中医药大学,2020.
[23] 林泓兵. 鹿茸间充质干细胞条件培养基促进牙槽骨再生的作用及机制研究[D]. 长春:吉林大学,2022.
[24] GUO Q,ZHENG J,LIN H,et al. Conditioned media of deer antler stem cells accelerate regeneration of alveolar bone defects in rats[J]. Cell Prolif,2023,56(5):e13454.
[25] 王玉俗,褚文辉,李久波,等. 干细胞ECM修复软骨缺损与鹿茸干细胞ECM的研究进展[J]. 特产研究,2020,42(1):64-68.
[26] 潘黛安. 鹿茸蛋白的结构表征及改善肾阳虚大鼠骨质疏松的作用机制研究[D]. 长春:长春中医药大学,2023.
[27] 孙成涛,杨鹍祥,于冬冬,等. 基于BMP-2/Runx2信号通路探讨鹿茸多肽防治PMOP机制研究[J]. 中华中医药学刊,2019,37(8):1943-1946.
[28] 段冷昕,马吉胜,翁梁,等. 鹿茸总多肽对维A酸致骨质疏松大鼠的防治作用[J]. 中国药学杂志,2007(4):264-267.
[29] 王婷婷. 鹿茸血冻干粉成分分析及抗骨质疏松活性作用机制研究[D]. 长春:长春中医药大学,2023.
[30] 王重一,邓洋洋,高巳东,等. 基于Hippo信号通路探讨鹿茸提取液对BMSCs成骨分化的影响[J]. 中国骨质疏松杂志,2022,28(10):1496-1500.
[31] 薛东明,慧芳,孙天霞,等. 基于转录组测序筛选鹿茸胸腺素促成骨细胞增殖基因[J]. 中国骨质疏松杂志,2023,29(1):17-22.
[32] 李博. 鹿茸多肽通过TLR4信号通路抑制破骨细胞生成和骨吸收[D]. 长春:吉林大学,2021.
[33] 侯雅婷. 鹿茸多肽对骨关节炎软骨细胞的保护作用[D]. 大连:大连理工大学,2020.
[34] 杨敏,杨春,刘莹,等. 鹿茸多肽药理作用的研究进展[J]. 特产研究,2019,41(4):108-112.
[35] XIA P,LIU D,JIAO Y,et al. Health effects of peptides extracted from deer antler[J]. Nutrients,2022,14(19):4183.
[36] DING Y,KO S C,MOON S H,et al. Protective effects of novel antioxidant peptide purified from alcalase hydrolysate of velvet antler against oxidative stress in chang liver cells in vitro and in a zebrafish model in vivo[J]. Int J Mol Sci,2019,20(20):5187.
[37] LEE S H,YANG H W,DING Y,et al. Anti-inflammatory effects of enzymatic hydrolysates of velvet antler in RAW 264.7 cells in vitro and zebrafish model[J]. EXCLI J,2015,14:1122-1132.
[38] DING Y,WANG Y,JEON B T,et al. Enzymatic hydrolysate from

velvet antler suppresses adipogenesis in 3T3 - L1 cells and attenuates obesity in high - fat diet - fed mice[J]. EXCLI J,2017,16:328 - 339.

[39] GUAN S W,DUAN L X,LI Y Y,et al. A novel polypeptide from Cervus nippon Temminck proliferation of epidermal cells and NIH3T3 cell line[J]. Acta Biochim Pol,2006,53(2):395 - 397.

[40] ZHAO L,WANG X,ZHANG X L,et al. Purification and identification of anti - inflammatory peptides derived from simulated gastrointestinal digests of velvet antler protein (Cervus elaphus Linnaeus)[J]. J Food Drug Anal,2016,24(2):376 - 384.

[41] 朱文赫,钟秀宏,徐俊杰,等. 某复合材料的生物安全性及对家兔下颌骨骨折愈合的促进作用研究[J]. 毒理学杂志,2016,30(4):302 - 304.

[42] YAO B,ZHANG M,LENG X,et al. Antler extracts stimulate chondrocyte proliferation and possess potent anti - oxidative,anti - inflammatory,and immune - modulatory properties[J]. In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal,2018,54(6):439 - 448.

[43] 高宏伟. 鹿茸提取物调控软骨细胞的生物学机制研究[D]. 长春:长春中医药大学,2020.

[44] SUH S,KIM K,LEE A,et al. Prevention of collagen - induced arthritis in mice by Cervus korean TEMMINCK var. mantchuricus Swinhoe[J]. Environmental Toxicology and Pharmacology,2007,23(2):147 - 153.

[45] 龚伟,郑洪新,杨鹆祥,等. 鹿茸不同组分对去卵巢骨质疏松症大鼠骨组织的作用及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(20):36 - 42.

[46] 张博,冯天璞,刘元媛. 鹿茸多糖对 MC3T3 - E1 成骨细胞与 BMSCs 骨髓间充质干细胞增殖与分化的作用研究[J]. 中国民族民间医药,2022,31(10):10 - 14.

[47] 黄晨光. 负载鹿茸多肽温敏胶原基水凝胶调控软骨缺损修复的研究[D]. 福州:福州大学,2023.

[48] 何秀娟. 疡愈涂剂对愈合迟缓性皮肤伤口的愈合作用及局部免疫调节机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2005.

[49] 龚庆,宋秋莹,邱莉晶,等. 聚丙交酯 - 乙交酯微球搭载鹿茸多肽联合骨髓间充质干细胞对大鼠坐骨神经损伤的修复作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版),2018,44(6):1174 - 1178.

[50] B? STMAN,VILJANEN J,SALMINEN S,et al. Response of articular cartilage and subchondral bone to internal fixation devices made of poly - L - lactide: a histomorphometric and microradiographic study on rabbits[J]. Biomaterials,2000,21(24):2553 - 2560.

[51] VACANTI C A,UPTON J. Tissue - engineered morphogenesis of cartilage and bone by means of cell transplantation using synthetic biodegradable polymer matrices[J]. Clin Plast Surg,1994,21(3):445 - 462.

[52] 吴利标,许建衡,刘婉秀,等. 经胶原包埋、修饰的聚羟基乙酸与软骨细胞体外培养的实验研究[J]. 中国美容医学,2002,11(6):517 - 518.

[53] CONOSCENTI G,SCHNEIDER T,STOELZEL K,et al. PLLA scaffolds produced by thermally induced phase separation (TIPS) allow human chondrocyte growth and extracellular matrix formation dependent on pore size[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl,2017,80:449 - 459.

[54] WANG Z,WANG Y,YAN J,et al. Pharmaceutical electrospinning and 3D printing scaffold design for bone regeneration[J]. Adv Drug Deliv Rev,2021,174:504 - 534.

[55] 杨文裕. 用于关节软骨损伤修复的胶原基材料的研究[D]. 北京:北京协和医学院,2018.

[56] 张本妥,杨昕. 人工生物材料在关节软骨损伤修复中的应用[J]. 中国组织工程研究,2024,28(10):1599 - 1605.

[57] 付晶,褚文辉,孙红梅,等. 血管化鹿茸软骨组织与骨组织修复[J]. 中国组织工程研究,2016,20(46):6970 - 6977.

[58] 宫瑞泽,王燕华,陈宝,等. 2015 年版《中华人民共和国药典》收载的鹿源药材中硫酸软骨素含量分析[J]. 药物分析杂志,2018,38(10):1711 - 1718.

[59] 陆雨顺,张燕停,李志满,等. 不同规格鹿茸和鹿角中的硫酸软骨素含量测定及在质量评价中的应用[J]. 中国中药杂志,2022,47(19):5203 - 5208.

[60] 武密山,李恩,赵素芝,等. 补肾方药归经与靶器官雌激素受体的相关性[J]. 中国临床康复,2006,10(35):38 - 41.

[61] 牛维,孙志涛,林定坤,等. 鹿茸归经与早期骨关节炎软骨靶器官 TGF - β 受体的相关性研究[J]. 中华中医药杂志,2014,29(11):3626 - 3629.

[62] 陈炳艺,陈泽华,林嘉辉,等. 龟甲胶、鹿角胶调控 MKK 基因表达促进豚鼠 OA 软骨细胞增殖的研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2016,22(7):805 - 808.

[63] 郭子奕,杨扬,何忠梅,等. 基于网络药理学的鹿茸治疗骨关节炎作用的机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(4):194 - 204.

[64] 帕力哈提·白克吐尔逊,彭昊,李彬彬,等. 鹿茸粉对股骨头缺血性坏死模型大鼠的治疗作用(英文)[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2011,15(24):4541 - 4544.

[65] 林嘉辉,陈炳艺,龙美兵,等. 龟甲胶和鹿角胶含药血清对豚鼠骨关节炎软骨细胞 JNK 及 p38 MAPK 基因表达的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志,2016,24(10):1 - 4.

[66] 李娜,胡亚楠,王晓雪,等. 鹿角胶化学成分、药理作用及质量控制研究进展[J]. 中药材,2021,44(7):1777 - 1783.

[67] 洛佳,关雪峰. 单味中药对膝骨性关节炎软骨细胞凋亡的作用述略[J]. 中国骨质疏松杂志,2015,21(10):1282 - 1286.

[68] 李远栋,王世坤,杨东元,等. 淫羊藿苷防治膝骨性关节炎作用机制的研究进展[J]. 中草药,2023,54(8):2652 - 2658.

[69] 杨帅,鲁婷婷,周祖英,等. 阿胶化学成分和药理作用及质量控制研究进展[J]. 中国新药杂志,2023,32(8):806 - 816.

[70] 林嘉辉,陈炳艺,李楠. 龟鹿二仙胶治疗骨关节炎的研究概况[J]. 中华中医药杂志,2017,32(12):5509 - 5512.

[71] 李楠,黄远鹏,杜江,等. 龟鹿二仙胶及其拆方对体外培养豚鼠软骨细胞活性的影响[J]. 福建中医药大学学报,2012,22(5):18 - 21.

[72] 许云腾,陈达,谭雪,等. 补肾壮筋汤抑制膝骨关节炎软骨退变机制研究[J]. 中华中医药杂志,2021,36(7):4178 - 4181.

[73] 莫坚,叶森涛,章晓云. 中药单体及复方在膝骨关节炎中的治疗进展[J]. 中国组织工程研究,2024,28(11):1756 - 1761.

[74] 张璇,肖玉梅,王茹,等. 淫羊藿苷对胶原支架中软骨细胞生长及胞外基质分泌的影响[J]. 中药药理与临床,2010,26(6):25 - 27.