doi:10.11659/jjssx.05E024084

·基础研究·

姜黄素调控HO-1改善高糖环境下骨髓间充质干细胞的成骨分化

魏咸亭[1],陈宝康[1],董 鑫[2],闫 康[2],张小平[2],廖 博[2] (1.空军军医大学基础医学院,陕西 西安 710032;2.空军军医大学第二附属医院骨科,陕西 西安 710038)

[摘 要] **目的** 探讨姜黄素对高糖环境下人骨髓间充质干细胞(hBMSCs)成骨分化的影响及其机制。**方法** 将培养的hBMSCs分为正常组、高糖组和高糖+姜黄素组。通过检测碱性磷酸酶(ALP)活性评估各组细胞早期成骨分化水平;茜素红染色评估成骨分化晚期矿化结节的形成情况;RT-PCR检测成骨诱导分化21 d后成骨相关基因Runt相关转录因子2(Runx2)、骨钙素(OCN)和Ⅰ型胶原蛋白(COL-1)的表达;采用Western blot检测各组细胞中血红素氧合酶-1(HO-1)的表达;进一步构建HO-1小干扰RNA(siRNA)模型并检测干扰效率,对比高糖+姜黄素组和高糖+姜黄素+siHO-1组成骨相关蛋白(Runx2、OCN和COL-1)的表达水平。**结果** 与正常组比较,高糖组细胞ALP活性降低,矿化结节形成减少,成骨相关基因(Runx2、OCN、COL-1)表达下降,HO-1的表达受到抑制($P<0.05$);与空载体组相比,siHO-1组HO-1表达显著下降,表明siRNA干扰成功($P<0.01$)。相比高糖+姜黄素组,高糖+姜黄素+siHO-1组成骨相关蛋白(OCN、COL-1和Runx2)的表达水平均下降($P<0.05$)。**结论** 姜黄素可改善高糖环境下hBMSCs的成骨分化能力,且与HO-1的表达有关。

[关键词] 姜黄素;人骨髓间充质干细胞;成骨分化;血红素氧合酶-1
[中图分类号] R285.5;R329.2 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-05-17

Curcumin promotes osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells under high glucose environment by regulating HO-1

WEI Xian-Ting[1], CHEN Bao-Kang[1], DONG Xin[2], YAN Kang[2], ZHANG Xiao-ping[2], LIAO Bo[2] (1. School of Basic Medical Sciences, Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi 710032, China; 2. Department of Orthopaedics, the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi 710038, China)

Abstract: Objective To study the effect of curcumin on osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells (hBMSCs) in high glucose condition and its mechanism. **Methods** The cultured hBMSCs were divided into the normal group, high glucose

[基金项目] 国家自然科学基金(82174166);陕西省自然科学基础研究计划项目(2023-JC-JQ-70)
[通信作者] 廖 博,E-mail:liaobo@fmmu.edu.cn

[12] 徐 斐,敖虎山.盐酸右美托咪定的临床应用[J].中国循环杂志,2015,17(4):401-403. doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2015.04.025.
[13] Bao N, Tang B. Organ-protective effects and the underlying mechanism of dexmedetomidine[J]. Mediators Inflamm,2020,2020:6136105. doi:10.1155/2020/6136105.
[14] Gao X, Wu Y. Perioperative acute kidney injury: the renoprotective effect and mechanism of dexmedetomidine[J]. Biochem Biophys Res Commun,2024,695:149402. doi:10.1016/j.bbrc.2023.149402.
[15] Sun M, Wang R, Xia R, et al. Amelioration of myocardial ischemia/reperfusion injury in diabetes: a narrative review of the mechanisms and clinical applications of dexmedetomidine[J]. Front Pharmacol, 2022,13:949754. doi:10.3389/fphar.2022.949754.
[16] Li J, Chen Q, He X, et al. Dexmedetomidine attenuates lung apoptosis induced by renal ischemia-reperfusion injury through α(2)AR/PI3K/Akt pathway[J]. J Transl Med, 2018, 16(1): 78. doi: 10.1186/s12967-018-1455-1.
[17] Si Y, Bao H, Han L, et al. Dexmedetomidine attenuation of renal ischaemia-reperfusion injury requires sirtuin 3 activation[J]. Br J Anaesth, 2018, 121(6): 1260-1271. doi: 10.1016/j.bja.2018.07.007.
[18] Zhu S, Lu Y. Dexmedetomidine suppressed the biological behavior of HK-2 cells treated with LPS by down-regulating ALKBH5[J]. Inflammation, 2020, 43(6): 2256-2263. doi: 10.1007/s10753-020-01293-y.
[19] 贾莉莉,王 菲,翁亦齐,等.右美托咪定对肝缺血再灌注诱发大鼠肾损伤的影响[J].中华麻醉学杂志,2016,36(2):223-226. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2016.02.026.
[20] Nagata S. Apoptosis and clearance of apoptotic cells[J]. Annu Rev Immunol, 2018, 36: 489-517. doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053010.
[21] Seo J, Nam YW, Kim S, et al. Necroptosis molecular mechanisms: recent findings regarding novel necroptosis regulators[J]. Exp Mol Med,2021,53(6):1007-1017. doi:10.1038/s12276-021-00634-7.
[22] Pasparakis M, Vandenabeele P. Necroptosis and its role in inflammation[J]. Nature, 2015, 517(7534): 311-320. doi: 10.1038/nature14191.

(编辑:魏 源)

group, and high glucose+curcumin group. The early osteogenic differentiation level of the cells in each group was assessed by detecting alkaline phosphatase (ALP) activity. Alizarin red staining was used to evaluate the formation of mineralized nodules in the late stage of osteogenic differentiation. The expression of osteogenic-related genes, including Runt-related transcription factor 2 (Runx2), osteocalcin (OCN), and type Ⅰ collagen (COL-1), was detected by RT-PCR after 21 days of osteogenic induction. Western blot was used to detect the expression of heme oxygenase-1 (HO-1) in each group. Furthermore, an HO-1 small interfering RNA (siRNA) model was constructed and its interference efficiency was assessed. The expression levels of osteogenesis-related proteins (Runx2, OCN, and COL-1) between the high glucose+curcumin group and high glucose+curcumin+siHO-1 group were compared. **Results** Compared with the normal group, the high glucose group showed decreased ALP activity, reduced formation of mineralized nodules, decreased expression of osteogenic-related genes (Runx2, OCN, and COL-1), and inhibited expression of HO-1 ($P<0.05$). Compared with the empty vector group, the siHO-1 group showed significantly reduced expression of HO-1 in cells, indicating successful siRNA interference ($P<0.01$). Compared with the high glucose+curcumin group, the expression levels of osteogenesis-related proteins (OCN, COL-1, and Runx2) were all decreased in the high glucose+curcumin+siHO-1 group ($P<0.05$). **Conclusion** Curcumin can promote osteogenic differentiation of hBMSCs under high glucose environment, which is related to the expression of HO-1.

Keywords: curcumin; human bone marrow mesenchymal stem cells; osteogenic differentiation; heme oxygenase-1

糖尿病发展到晚期常常伴随着诸多并发症，如糖尿病肾病、视网膜病变、神经病变等，而糖尿病性骨质疏松症却常常被忽视[1-2]。糖尿病性骨质疏松症的主要特征为单位体积骨量减少、骨组织显微结构受损、骨脆性增加、易发生骨折等。流行病学数据表明，糖尿病患者继发糖尿病性骨质疏松症的概率约为60%[3]。骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells，BMSCs)因具有多向分化潜能、增殖能力强等特性，在组织工程学领域受到高度关注[4-5]。但其自发诱导成骨分化能力不足，如何提高成骨分化率，对骨质疏松症的治疗具有重要意义。

姜黄素是从姜黄的根茎中分离出来的酚类天然物质，是姜黄中的活性药物成分，具有生物活性。研究表明，姜黄素具有抗炎、抗氧化应激、抗感染和促成骨等药理学活性[6-7]。越来越多的证据表明，姜黄素会影响骨骼的重建与代谢。文献报道，姜黄素在体外能够有效抑制炎症反应和氧化应激，减少细胞凋亡，调节破骨细胞和成骨细胞的活性[8-9]。不仅如此，姜黄素还可减少脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激引起的成骨细胞凋亡，改善线粒体功能，增加骨密度，缓解骨质疏松症[10]，其具体机制仍未完全明确。姜黄素对高糖环境下BMSCs成骨能力的影响尚需进一步探讨。本研究将从细胞层面探讨姜黄素是否能够促进高糖环境下BMSCs的成骨分化、成骨相关基因及蛋白的表达，阐明姜黄素在高糖环境下促进成骨分化的潜在机制，以期为糖尿病性骨质疏松症的治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 细胞、仪器、药品与试剂

细胞：hBMSCs购自中国科学院上海生科院细胞资源中心。

仪器：生物安全柜(上海力康仪器有限公司，型号：HFsafe1500LC)；CO_2培养箱(美国赛默飞公司，型号：SERIES 3 Forma 4111)；全波长酶标仪(瑞士Tecan公司，型号：Spark infinite 200 pro)；超微量核酸蛋白定量仪(美国赛默飞公司，型号：Nanodrop2000)；聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)仪(瑞士Roche公司，型号：Light-Cycler 480)；垂直电泳槽、转膜仪、电泳仪均购自美国Bio-rad公司。

药品与试剂：姜黄素对照品(成都曼思特生物科技有限公司，批号：20191022，纯度：≥96%)；柱式Trizol总RNA提取试剂盒(上海生工生物工程股份有限公司，批号：Y1411)；反转录试剂盒(日本Takara公司，批号：M5304150)；逆转录聚合酶链式反应(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)试剂盒(日本Takara公司，批号：A25415)；胰酶(美国Gibco公司，批号：2616999)；α-改良Eagle(alpha minimum essential medium, α-MEM)完全培养基(美国Gibco公司，批号：M431168)、PBS(武汉普诺赛生命科技有限公司，批号：230423S)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司，批号：2193430)；hBMSCs诱导分化培养基(苏州赛业生物科技有限公司，批号：2659043)；血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)抗体(英国Abcam公司，批号：84562)、骨钙素(osteocalcin antibody, OCN)抗体(英国Abcam公司，批号：15654)、Runt相关转录因子2(Runt-related transcription factor 2, Runx2)抗体(英国Abcam公司，批号：95874)、双缩脲酸(bicinchoninic acid, BCA)蛋白试剂盒(美国赛默飞公司，批号：M23227)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与传代 取冻存的hBMSCs，于37 ℃水浴锅中快速溶解后转移至离心管中，加适量的α-MEM完全培养基(含有10%胎牛血清和1%青霉

素-链霉素),800 r/min离心3 min。弃去上清,加1 mL完全培养基重悬,接种至培养皿中,于37 ℃、5%CO_2培养箱中培养,细胞融合度为70%~80%时传代。

1.2.2 实验分组及成骨诱导分化培养 实验分为3组,正常组:葡萄糖浓度为5.5 mmol/L;高糖组:葡萄糖浓度为25 mmol/L;高糖+姜黄素组:姜黄素浓度为1 μmol/L,葡萄糖浓度为25 mmol/L。取P4代hBMSCs,接种至6孔板中,密度为5×10^4/mL,待细胞融合度为60%后,将培养基更换为成骨诱导培养基,并按分组向各组中加入相应量的葡萄糖和/或姜黄素,每2 d换液1次,诱导培养21 d。

1.2.3 ALP定量检测 各组细胞诱导分化至7 d,冷PBS清洗3次,每孔加入1% TritonX-100 150 μL,利用细胞刮刀将细胞从孔板底部完全刮除,使用移液枪将细胞裂解液收集至1.5 mL EP管中,4 ℃冰箱静置30 min;4 ℃下以12 000 r/min离心10 min。使用BCA蛋白试剂盒检测各样品的蛋白浓度,用分光光度计检测562 nm波长处各样品的ALP光密度(optical density,OD)值。

1.2.4 茜素红染色 细胞诱导至21 d,弃去原培养基,PBS清洗3次,4%聚全氟烷氧基固定20 min后PBS清洗3次;每孔加入500 μL茜素红染液室温染色5 min,弃染液,PBS清洗至无浮色,拍照。每孔加入1 mL 10%(w/v)十六烷基三甲基溴化铵溶液,于37 ℃恒温振荡摇床溶解1 h使钙化结节中的茜素红充分溶出。各孔取100 μL于562 nm波长处测定OD值。

1.2.5 RT-PCR检测成骨相关基因表达 收集各组细胞,使用RNA提取试剂盒提取各组总RNA,超微量核酸蛋白定量仪测定RNA浓度,用反转录试剂盒逆转录合成cDNA,进行RT-PCR;反应条件为:95 ℃预变性15 min,1个循环;95 ℃变性10 s,60 ℃退火延伸32 s,共40个循环。引物序列见表1。以GAPDH为内参对照,其相对表达量设为1,采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算目的基因mRNA的相对表达水平。

表1 基因引物序列

基因名称		引物序列
GAPDH	正向引物	5′-GACATGCCGCCTGGAGAAAC-3′
	反向引物	5′-AGCCCAGGATGCCCTTTAGT-3′
Runx2	正向引物	5′-GCCGGGAATGATGAGAACTA-3′
	反向引物	5′-GGACCGTCCACTGTCACTTT-3′
OCN	正向引物	5′-GCAAATAAGGTAGTGAACAGACTCC-3′
	反向引物	5′-GTTTGTAGGCGGTCTTCAAGC-3′
COL-1	正向引物	5′-GCTGATGATGCCAATGTGGTT-3′
	反向引物	5′-CCAGTCAGAGTGG CACATCTTG-3′

1.2.6 Western blot检测HO-1蛋白的表达 取诱导培养了21 d的细胞,离心收集细胞,提取蛋白,BCA试剂盒测定细胞蛋白浓度,各孔上样量为40 μg,12%聚丙烯酰胺凝胶电泳进行蛋白分离,然后在25 V、2.5 A条件下转膜7 min,将膜于5%脱脂奶粉中室温封闭1 h。TBST洗膜3次,每次8 min;分别加入GAPDH和HO-1抗体,4 ℃孵育过夜;加对应二抗,室温孵育1 h,TBST洗膜3次,每次8 min,ECL显影,Image J软件分析蛋白条带灰度值。

1.2.7 siHO-1载体的构建 由上海拓然公司构建能够干扰HO-1的siRNA载体(siHO-1),将hBMSCs接种于12孔板中,密度为1×10^5/孔,当细胞融合度达到85%时进行转染,设置空载体组(转染空载体)、siHO-1组(转染siHO-1)、高糖+姜黄素+siHO-1组(高糖和姜黄素条件下转染siHO-1),siHO-1载体(或空载体)和转染试剂按1∶1混合后与细胞共培养24 h,Western blot检测干扰效率。

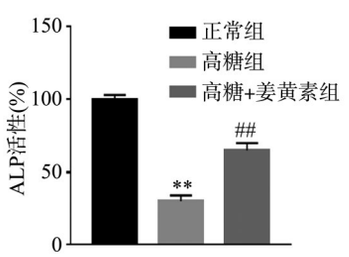
1.3 统计学处理

采用GraphPad Prime 10.2.1软件进行数据分析,对量化数据先使用*Kolmogorov-Smirnova*进行正态性验证,正态分布的数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本t检验比较2组间差异。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 姜黄素对高糖环境下细胞早期成骨分化的影响

各组细胞诱导分化7 d后,检测ALP活性发现,与正常组相比,高糖组细胞ALP活性明显降低,差异有统计学意义($P<0.01$);与高糖组相比,高糖+姜黄素组细胞ALP活性明显提高,差异有统计学意义($P<0.01$),见图1。

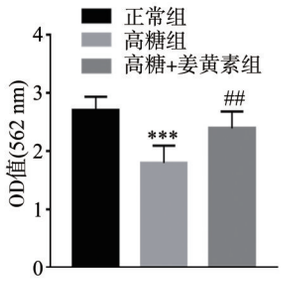


**:与正常组比较,$P<0.01$;##:与高糖组比较,$P<0.01$

图1 各组细胞诱导分化7 d后ALP活性比较

2.2 姜黄素对高糖环境下细胞晚期成骨分化的影响

各组细胞诱导分化21 d后,茜素红染色结果显示,正常组可见大量矿化结节,高糖组茜素红染色颜色变浅,矿化结节减少,而高糖+姜黄素组染色颜色较高糖组深,矿化结节形成增加。定量分析发现:与正常组比较,高糖组矿化结节减少,差异有统计学意义($P<0.001$);与高糖组比较,高糖+姜黄素组矿化结节增加,差异有统计学意义($P<0.01$),见图2。



***:与正常组比较,$P<0.001$;##:与高糖组比较,$P<0.01$

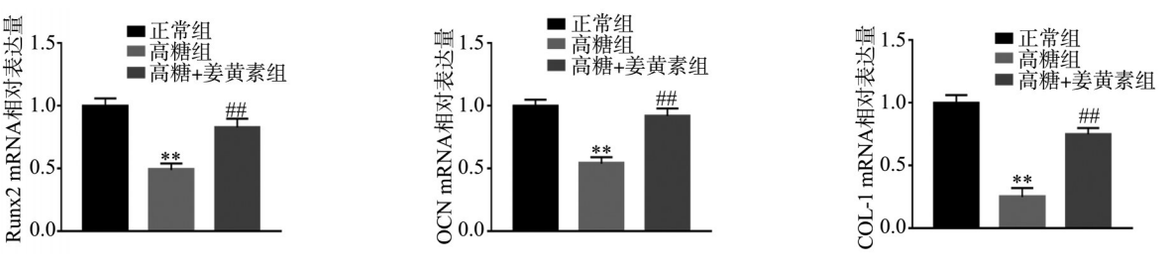
图2 各组细胞诱导分化21 d茜素红染色定量分析

2.3 姜黄素对高糖环境下各成骨分化相关基因表达的影响

细胞诱导培养21 d后,RT-PCR结果显示:高糖组成骨相关基因Runx2、OCN、COL-1的表达均较正常组下降,差异具有统计学意义($P<0.01$);而高糖+姜黄素组上述3种基因的表达较高糖组均明显升高,差异具有统计学意义($P<0.01$),见图3。

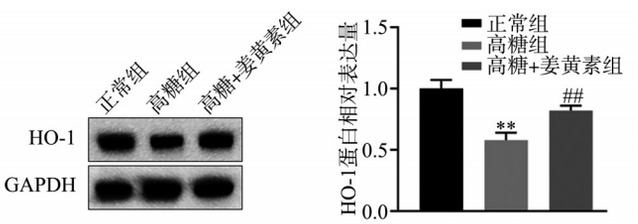
2.4 姜黄素对高糖环境下HO-1表达的影响

Western blot结果显示,与正常组比较,高糖组HO-1蛋白表达降低,差异有统计学意义($P<0.01$);与高糖组比较,高糖+姜黄素组HO-1蛋白表达升高,差异有统计学意义($P<0.01$),见图4。与空载体组比较,siHO-1组HO-1蛋白表达明显降低,差异具有统计学意义($P<0.01$),证明siHO-1成功构建(图5a)。与高糖+姜黄素组比较,高糖+姜黄素+siHO-1组OCN、COL-1和Runx2蛋白表达水平均下降,差异有统计学意义($P<0.01$),见图5b。



**:与正常组比较,$P<0.01$;##:与高糖组比较,$P<0.01$

图3 各组成骨相关基因表达情况



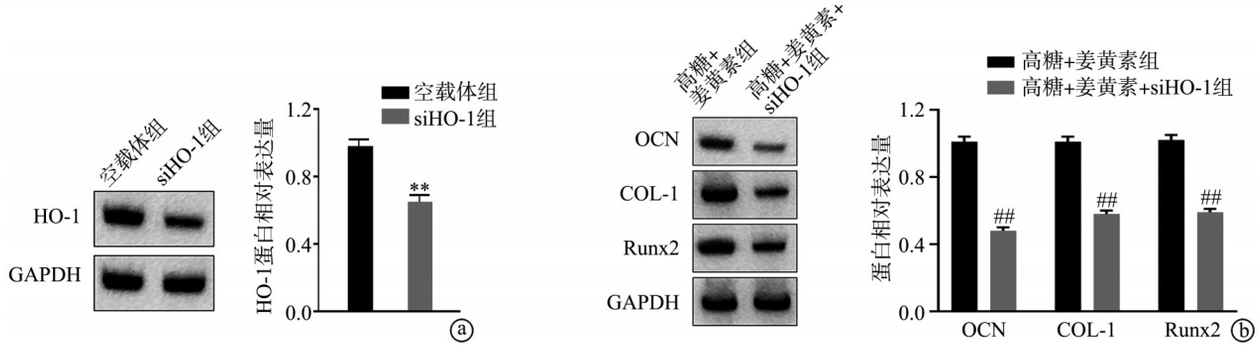
**:与正常组比较,$P<0.01$;##:与高糖组比较,$P<0.01$

图4 各组细胞HO-1蛋白相对表达量

3 讨论

BMSCs是一种来源于中胚层的干细胞,具备自我更新和多向分化潜能,能够诱导分化为成骨细胞、脂肪细胞、软骨细胞等。研究表明,糖尿病来源的BMSCs成骨能力低于正常来源的BMSCs[11],说明高糖环境可能会导致BMSCs成骨分化功能降低,打破骨组织的自我修复和再生平衡,从而诱发骨质疏松症。

姜黄素是姜黄根茎中分离得到的一种天然酚类产物,并且其在实验和临床应用中均被认为是一种安全有效的化合物。姜黄素能诱导破骨细胞的凋亡,阻止破骨细胞的形成[12],保护间充质干细胞免受氧化应激引起的成骨抑制,减少骨吸收,对骨质疏松症有较好的治疗作用。同时,姜黄素还可改善肥胖小鼠与肥胖相关炎症和糖尿病,提高高脂诱导肥胖小鼠的骨强度[13]。姜黄素在骨形成的调控中起着关键性的作用[14]。因此,姜黄素对BMSCs成骨作用的影响,尤其



a、b:Western blot检测HO-1及成骨相关蛋白的表达 **:与空载体组比较,$P<0.01$;##:与高糖+姜黄素组比较,$P<0.01$

图5 姜黄素对高糖环境下成骨细胞中HO-1及成骨相关蛋白表达的影响

是对高糖环境下成骨作用的影响,值得深入探究。

本研究探讨姜黄素对高糖环境下hBMSCs成骨作用的影响,重点监测了成骨诱导分化早期和晚期的两个重要的指标:ALP活性和钙结节形成(茜素红染色),结果显示:在高糖环境下,hBMSCs的ALP活性降低、矿化结节形成减少,说明其成骨分化能力受到抑制;而姜黄素处理后,能在一定程度上提高其成骨分化的能力。为了进一步证实姜黄素在高糖环境下对hBMSCs的促成骨作用,本研究通过RT-PCR对成骨相关基因Runx2、OCN及COL-1的表达水平进行了检测,结果显示,高糖环境下成骨相关基因的表达均受到了抑制,而姜黄素处理能逆转这一现象。另有研究表明,姜黄素能够促进内皮细胞表达HO-1[15],而HO-1在hBMSCs的分化过程中具有重要作用,由此推测姜黄素促进成骨分化与HO-1的表达有关,而高糖环境下姜黄素是否依旧能够提高HO-1的表达促进hBMSCs的分化需进一步证实。本研究Western blot结果显示,高糖环境下HO-1的表达受到抑制,而姜黄素处理后能明显提高细胞中HO-1的表达水平,故推测姜黄素可能是通过上调HO-1的表达逆转高糖对hBMSCs成骨能力的抑制。为了验证这一假设,本实验成功构建HO-1干扰模型,结果显示,通过靶向干扰HO-1后,成骨相关蛋白Runx2、OCN和COL-1的表达均降低,说明姜黄素促成骨分化的作用受到抑制,同时也证实了我们的推测,HO-1参与了姜黄素对高糖环境下hBMSCs成骨分化能力的改善过程。

综上所述,本研究证实了姜黄素能够在一定程度上逆转高糖环境对hBMSCs成骨能力的抑制作用,且HO-1在该过程中发挥着重要作用,这对hBMSCs在糖尿病性骨质疏松症的临床治疗中具有一定的指导意义。

[参考文献]

[1] Chen Y, Zhao W, Hu A, et al. Type 2 diabetic mellitus related osteoporosis: focusing on ferroptosis[J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 409. doi:10.1186/s12967-024-05191-x.

[2] Wu B, Fu Z, Wang X, et al. A narrative review of diabetic bone disease: characteristics, pathogenesis, and treatment[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13:1052592. doi:10.3389/fendo.2022.1052592.

[3] 何文涛,余学锋. 糖尿病性骨质疏松发病情况及机制新认识[J]. 诊断学理论与实践, 2018, 17(1): 10-15. doi: 10.16150/j.1671-2870.2018.01.002.

[4] Lin H, Sohn J, Shen H, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells: aging and tissue engineering applications to enhance bone healing[J]. Biomaterials, 2019, 203: 96-110. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.06.026.

[5] Wang Z, Han L, Sun T, et al. Extracellular matrix derived from allogenic decellularized bone marrow mesenchymal stem cell sheets for the reconstruction of osteochondral defects in rabbits[J]. Acta Biomater, 2020, 118: 54-68. doi: 10.1016/j.actbio.2020.10.022.

[6] Ishtaya GA, Anabtawi YM, Zyoud SH, et al. Osteoporosis knowledge and beliefs in diabetic patients: a cross sectional study from Palestine[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2018, 19(1): 43-51. doi: 10.1186/s12891-018-1961-6.

[7] Chen YC, Shie MY, Wu YA, et al. Anti-inflammation performance of curcumin-loaded mesoporous calcium silicate cement[J]. Taiwan Yi Zhi, 2017, 116(9): 679-688. doi: 10.1016/j.jfma.2017.06.005.

[8] Ke D, Xu H, Han J, et al. Curcumin suppresses RANKL-induced osteoclast precursor autophagy in osteoclastogenesis by inhibiting RANK signaling and downstream JNK-BCL2-Beclin1 pathway[J]. Biomed J, 2024, 47(1): 100605. doi: 10.1016/j.bj.2023.100605.

[9] 李广悦,尹东青,徐 凌,等. 姜黄素调控脂多糖诱导成骨细胞线粒体功能改变及凋亡研究[J]. 重庆医科大学学报, 2019, 44(5): 581-587. doi: 10.13406/j.cnki.cyxb.001957.

[10] 蒋 琪,朱冰玉,德 维. 姜黄素对去势骨质疏松大鼠下颌骨和股骨EZH2基因表达的影响[J]. 上海口腔医学, 2019, 28(3): 241-245. doi: 10.19439/j.sjos.2019.03.004.

[11] Xiong J, Hu H, Guo R, et al. Mesenchymal stem cell exosomes as a new strategy for the treatment of diabetes complications[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 646233. doi: 10.3389/fendo.2021.646233.

[12] Wang N, Wang F, Gao Y, et al. Curcumin protects human adipose-derived mesenchymal stem cells against oxidative stress-induced inhibition of osteogenesis[J]. J Pharmacol Sci, 2016, 132(3): 192-200. doi: 10.1016/j.jphs.2016.10.005.

[13] 马如风,莫芳芳,牛建昭,等. 姜黄素通过调节组织蛋白酶K改善高脂诱导C57BL/6J小鼠骨结构和骨质量的实验研究[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(10): 1446-1451. doi: 10.3969/j.issn.1001-1978.2011.10.029.

[14] Son HE, Kim EJ, Jang WG. Curcumin induces osteoblast differentiation through mild-endoplasmic reticulum stress-mediated such as BMP2 on osteoblast cells[J]. Life Sci, 2018, 193: 34-39. doi: 10.1016/j.lfs.2017.12.008.

[15] Jin W, Botchway BOA, Liu X. Curcumin can activate the Nrf2/HO-1 signaling pathway and scavenge free radicals in spinal cord injury treatment[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2021, 35(7): 576-584. doi: 10.1177/15459683211011232.

(编辑:杨 颖)