·论著·

芦丁促进人乳牙牙髓干细胞的增殖及成骨分化

冯妮，李月红
（长沙市第四医院口腔科，长沙 410006）

摘要 目的 探讨芦丁对人乳牙牙髓干细胞（SHEDs）增殖及成骨分化的影响及其与Janus蛋白酪氨酸激酶2（JAK2）/信号转导及转录激活蛋白3（STAT3）通路的调节关系。**方法** 体外分离培养SHEDs，经鉴定后将SHEDs随机分为control组（正常培养），芦丁低、中、高剂量组（0.1、0.5、1 μmol/L）和抑制剂组（1 μmol/L芦丁+10 μmol/L JAK2/STAT3通路抑制剂AG490），茜素红染色检测矿化结节数量，MTT法检测细胞增殖情况，试剂盒检测细胞碱性磷酸酶（ALP）活性，实时定量PCR检测Runt相关转录因子2（*Runx2*）、骨钙素（*OCN*）、碱性磷酸酶（*ALP*）mRNA表达，Western blotting检测Runx2、OCN、ALP及JAK2/STAT3信号通路蛋白的表达。**结果** 与control组相比，芦丁低、中、高剂量组SHEDs光密度值、矿化结节数量、ALP活性、*Runx2*、*OCN*、*ALP* mRNA和蛋白水平、p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3显著升高（$P<0.05$）；JAK2/STAT3通路抑制剂AG490减弱了芦丁对SHEDs增殖和成骨分化能力的增强作用（$P<0.05$）。**结论** 芦丁可促进SHEDs增殖和成骨分化，其机制与激活JAK2/STAT3信号通路有关。

关键词 芦丁；Janus蛋白酪氨酸激酶2；信号转导及转录激活蛋白3；人乳牙牙髓干细胞；增殖；成骨分化
中图分类号 R459.9 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646（2025）04-0369-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250409.1645.014
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.04.015

Rutin promoting the proliferation and osteogenic differentiation of stem cells from human exfoliated deciduous teeth

FENG Ni，LI Yuehong
（Department of Stomatology，The Fourth Hospital of Changsha，Changsha 410006，China）

Abstract Objective To investigate the effects of rutin on the proliferation and osteogenic differentiation of stem cells from human exfoliated deciduous teeth（SHEDs）and its regulatory relationship with the Janus protein tyrosine kinase 2（JAK2）/signal transducer and activator transcription 3（STAT3）pathway. **Methods** SHEDs were isolated and cultured in vitro. After identification，SHEDs were randomly grouped into the control group（normal culture），low，medium，and high dose rutin groups（0.1，0.5，1 μmol/L），and the inhibitor group（1 μmol/L of rutin+10 μmol/L of the JAK2/STAT3 pathway inhibitor AG490）. Alizarin red staining was applied to detect the number of mineralized nodules，and the MTT method was utilized to detect cell proliferation. A commercial kit was used to detect cell alkaline phosphatase（ALP）activity，and quantitative real-time PCR was applied to detect the mRNA expression of Runt-related transcription factor 2（*Runx2*），osteocalcin（*OCN*），and alkaline phosphatase（*ALP*）. Western blotting was used to detect the expression of Runx2，OCN，ALP，and JAK2/STAT3 signaling pathway proteins. **Results** Compared to that of the control group，the optical density value of SHEDs cells，the number of mineralized nodules，ALP activity，*Runx2*，*OCN*，*ALP* mRNA and protein levels，and p-JAK2/JAK2 p-STAT3/STAT3 were all markedly increased in the low，medium，and high dose rutin groups（$P<0.05$）. Treatment with the JAK2/STAT3 pathway inhibitor AG490 attenuated the enhancement of rutin on the proliferation and osteogenic differentiation of SHEDs（$P<0.05$）. **Conclusion** Rutin promotes the proliferation and osteogenic differentiation of SHEDs，and its mechanism is related to the activation of the JAK2/STAT3 signaling pathway.

Keywords rutin；Janus protein tyrosine kinase 2；signal transducer and activator of transcription 3；stem cells from human exfoliated deciduous teeth；proliferation；osteogenic differentiation

牙周炎是以牙菌斑微生物膜为始动因子的慢性感染性疾病，主要病变为牙周袋形成和牙槽骨破坏。这些病变可引起牙周附着的丧失，使牙齿松动、脱落，从而导致患者生活质量下降。如何修复受损的牙周组织并获得再生是牙周炎治疗的关键[1]。人乳牙牙髓干细胞（stem cells from human exfoliated deciduous teeth，SHEDs）除了具有低免疫原性和多

基金项目：湖南创新型省份建设专项（2020ZK4073）
作者简介：冯妮（1983-），女，副主任医师，硕士.
通信作者：冯妮，E-mail：abc202312282023@163.com
收稿日期：2024-05-06
网络出版时间：2025-04-10 11:33:17

向分化潜能外，其增殖、血管生成及成骨分化能力强于骨髓间充质干细胞（bone marrow mesenchyml stem cells，BMSCs）及恒牙牙髓干细胞，与人成体牙髓干细胞和人成体牙周韧带干细胞相比，SHEDs成熟度更低，侵入性更小，伦理问题更少。因此，SHEDs被认为是组织工程和干细胞移植中有前景的细胞来源[2]。芦丁除了具有抗炎、抗肿瘤等多种生物学功能外，还可促进牙周韧带干细胞增殖和成骨细胞分化[3]。Janus蛋白酪氨酸激酶2（Janus protein tyrosine kinase 2，JAK2）/信号转导及转录激活蛋白3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）信号通路参与多种病理过程，其通路的抑制可降低小鼠BMSCs在体外的增殖和成骨分化[4]，而激活该通路可促进大鼠BMSCs成骨细胞分化[5]。本研究旨在探讨芦丁对SHEDs增殖与成骨分化的影响及与JAK2/STAT3信号通路的关系。

1　材料与方法

1.1　主要药品与试剂

芦丁（上海源叶生物科技有限公司）；AG490（北京康瑞纳生物科技有限公司）；MTT试剂盒（江苏麦格生物科技有限公司）；碱性磷酸酶（alkaline phospholipase，ALP）试剂盒（上海羽哚生物科技有限公司）；Runt相关转录因子2（Runt-relatedtranscription factor 2，Runx2）、骨钙素（osteocalcin，OCN）、ALP引物（广州市锐博生物科技有限公司）；RNA提取试剂盒（北京索莱宝科技有限公司）；PrimeScript RT reagent Kit with gDNA Eraser试剂盒（日本TaKaRa公司）；细胞蛋白提取试剂盒（北京凯诗源生物科技有限公司）；兔源一抗Runx2、OCN、ALP、JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3、β-actin，辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗（英国abcam公司）。

1.2　主要仪器

ELX800UV酶标仪购自北京百泰克生物技术有限公司；SIGMA 1-14K低温高速离心机购自普迈精医科技（北京）有限公司；CFX96实时定量PCR仪购自伯乐生命医学产品（上海）有限公司；CKX41倒置相差显微镜购自日本奥林巴斯公司。

1.3　临床样本收集

选取2020年3月至2021年12月于我院口腔科因正畸拔除的6~10岁儿童乳牙样本（至少剩余2/3牙根的新鲜乳牙，无龋齿、无牙髓炎和牙髓坏死等明显病变）。本研究获得我院伦理委员会批准，且经患儿及监护人知情同意并签署知情同意书。

1.4　SHEDs分离培养

将新鲜乳牙用75%乙醇冲洗3次，在无菌条件下取出乳牙的牙髓组织，用PBS反复冲洗，剪碎后接种于α-MEM培养基（含20%胎牛血清，1%青-链霉素）进行常规培养。消化、传代，收集3~5代SHEDs用于后续实验。

1.5　SHEDs的鉴定

将第3代SHEDs接种于24孔板（1×10^4/mL）培养，待细胞融合至80%时，室温下经多聚甲醛（4%）固定15 min、过氧化氢（0.3%）灭活10 min、FBS（10%）封闭20 min、加入波形蛋白和角蛋白抗体孵育2 h，严格按照试剂盒说明书进行染色。激光共聚焦显微镜下观察并拍照。茜素红染色证实SHEDs成骨分化能力。

1.6　细胞分组及处理

将SHEDs随机分成control组（正常培养），芦丁低、中、高剂量组（0.1、0.5、1 μmol/L干预24 h）[3]，抑制剂组（1 μmol/L的芦丁+10 μmol/L的JAK2/STAT3通路抑制剂AG490[6]干预24 h）。

1.7　细胞增殖实验

各组SHEDs接种于96孔板（1×10^4/孔），设有6个复孔。24、48、72 h后，每孔加入20 μL MTT溶液共同孵育4 h后离心，除去上清液，每孔加入100 μL二甲基亚砜，使用微振荡器轻轻振荡10 min。当所有紫色晶体完全溶解时，使用酶标仪测量490 nm处的光密度（optical density，OD）值。

1.8　茜素红染色

将SHEDs接种于6孔板（1×10^5/孔），用含有0.1、0.5、1 μmol/L芦丁及1 μmol/L的芦丁+10 μmol/L AG490成骨诱导培养液培养14 d，其间及时更换培养基。14 d后，各组SHEDs经PBS反复漂洗、多聚甲醛（4%）固定15 min、茜素红（2%）染色15 min、双蒸水冲洗，显微镜下观察显色情况。加入CPC溶液（10%）孵育30 min，在酶标仪上于562 nm处检测各孔的OD值，对矿化结节数量进行半定量分析。

1.9　ALP活性检测

收集成骨诱导后的各组SHEDs，用0.1% Triton X-100裂解液裂解SHEDs20 min，离心机1 000 r/min离心20 min，收集上清液，按照说明书检测ALP活性。

1.10　实时定量PCR检测*Runx2*、*OCN*、*ALP* mRNA表达水平

按照说明书使用TRIzol从各组SHEDs中提取总RNA，NanoDrop 2 000测量RNA浓度。反转录、配置反应体系，实时定量PCR仪进行扩增。*Runx2*引物序列，正向5'-GGCGGGTAACGATGAAAAT-3'，反向5'-AGGCGGTCAGAGAACAAACTA-3'；*OCN*引物序列，正向5'-GGCAGCGAGGTAGTGAAGAG-3'，反向5'-CTCACACACCTCCCTCCTG-3'；*ALP*引物序列，正向5'-ACTGTGGACTACCTCTTG-3'，反向5'-GGTCAGTGATGTTGTTCC-3'；*GAPDH*引物序列，正向5'-CAGGAGGCATTGCTGATGAT-3'，反向5'-GAAGGCTGGGGCTCATTT-3'。*Runx2*、*OCN*、ALP的相对表达量采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算。

1.11　Western blotting检测Runx2、OCN、ALP及JAK2/STAT3信号通路蛋白的表达

在SHEDS中加入RIPA缓冲液，冰上孵育30 min。离心后收集匀浆的上清液，用BCA蛋白检测试剂盒检测总蛋白浓度。50 μg样品用10% SDS-PAGE分离，之后将分离的蛋白转移到聚偏氟乙烯膜（0.45 mm）上，5%脱脂牛奶室温封闭2 h，分别加入Runx2（1∶1 000）、OCN（1∶2 000）、ALP（1∶2 000）、JAK2（1∶1 000）、p-JAK2（1∶1 000）、STAT3（1∶2 000）、p-STAT3（1∶1 000）、β-actin（1∶1 000）一抗4 ℃孵育过夜，用TBST洗涤3次，每次10 min，然后用山羊抗兔IgG二抗（1∶2 000）在室温下孵育1 h。用Imagepro Plus 6.0对蛋白质进行定量分析。

1.12　统计与分析

采用SPSS 25.0软件对数据进行统计分析，计量资料以$\bar{x} \pm s$表示。2组间比较采用独立样本*t*检验，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用SNK-*q*检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

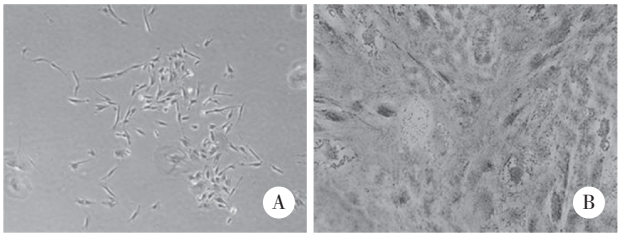
2　结果

2.1　SHEDs形态观察

牙髓组织块培养5~10 d后见细胞爬出，形态大多为纺锤形和长梭形，呈成纤维细胞状，见图1A。纯化培养后，细胞排列紧密、形态以纺锤形和长梭形为主，见图1B。

2.2　SHEDs的鉴定

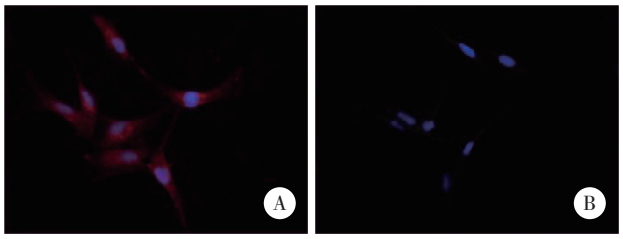
免疫组织化学染色结果显示，SHEDs可见波形蛋白染色呈阳性、胞质染成红色，角蛋白染色呈阴性，胞质无着色，见图2。茜素红染色结果显示，SHEDs成骨诱导14 d后，出现明显的矿化结节，见图3。



A，primary cells（×40）；B，3rd generation purified cells（×200）.

图1　SHEDs形态特征

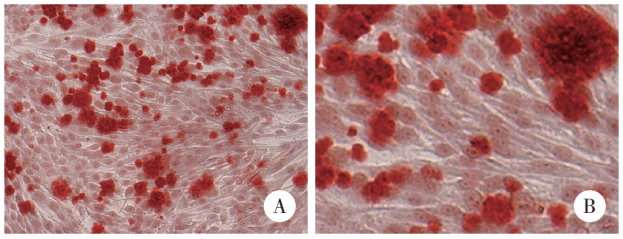
Fig.1　Morphological characteristics of SHEDs



A，vimentin staining was positive；B，keratin staining was negative.

图2　SHEDs免疫组织化学染色×200

Fig.2　Immunohistochemical staining of SHEDs×200



A，low-magnification visual field（×100）；B，high-power field of view（×400）.

图3　SHEDs茜素红染色

Fig.3　Alizarin red staining of SHEDs

2.3　芦丁对SHEDs增殖的影响

与control组比较，芦丁低、中、高剂量组SHEDs的OD值升高，且芦丁高剂量组SHEDs的OD值最高（$P<0.05$）；与芦丁高剂量组比较，抑制剂组SHEDs的OD值降低（$P<0.05$），见表1。

2.4　芦丁对SHEDs中矿化结节数量的影响

与control组（1.69 ± 0.12）比较，芦丁低、中、高剂量组SHEDs矿化结节数量（2.57 ± 0.14、3.11 ± 0.17、3.89 ± 0.21）显著增加，且芦丁高剂量组SHEDs矿化结节数量最多（$P<0.05$）；与芦丁高剂量组比较，抑

表1　各组SHEDs OD值比较（$\bar{x} \pm s$，$n = 6$）

Tab.1　Comparison of the OD values of SHEDs in each group（$\bar{x} \pm s$，$n = 6$）

Group	OD value at 490 nm		
	24 h	48 h	72 h
Control	0.32 ± 0.03	0.46 ± 0.05	0.65 ± 0.06
Low dose rutin	0.64 ± 0.07[1)]	0.78 ± 0.09[1)]	1.02 ± 0.10[1)]
Medium dose rutin	0.79 ± 0.09[1)]	0.85 ± 0.07[1)]	1.17 ± 0.12[1)]
High dose rutin	1.12 ± 0.11[1),2),3)]	1.34 ± 0.12[1),2),3)]	1.51 ± 0.13[1),2),3)]
Inhibitor	0.73 ± 0.05[4)]	0.81 ± 0.07[4)]	1.09 ± 0.09[4)]

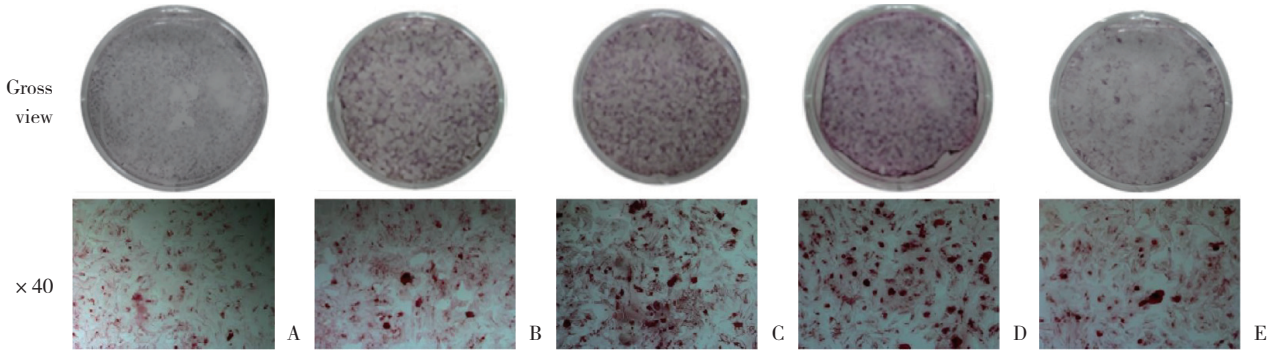
1）$P < 0.05$ vs. control group；2）$P < 0.05$ vs. low dose rutin group；3）$P < 0.05$ vs. medium dose rutin group；4）$P < 0.05$ vs. high dose rutin group.

制剂组（2.74 ± 0.15）SHEDs矿化结节数量显著降低（$P < 0.05$），见图4。

2.5　芦丁对ALP活性的影响

与control组（71.36 U/g ± 4.98 U/g）比较，芦丁低、中、高剂量组SHEDs ALP活性（96.29 U/g ± 5.41 U/g、118.35 U/g ± 6.27 U/g、146.72 U/g ± 7.35 U/g）显著升高，且芦丁高剂量组SHEDs ALP活性最强（$P < 0.05$）；与芦丁高剂量组比较，抑制剂组（105.96 U/g ± 5.39 U/g）SHEDs ALP活性显著降低（$P < 0.05$）。

2.6　芦丁对*Runx2*、*OCN*、*ALP* mRNA表达水平的影响



A，control group；B，low dose rutin group；C，medium dose rutin group；D，high dose rutin group；E，inhibitor group.

图4　各组SHEDs茜素红染色

Fig.4　Alizarin red staining of SHEDs in each group

与control组比较，芦丁低、中、高剂量组SHEDs *Runx2*、*OCN*、*ALP* mRNA表达升高，且芦丁高剂量组SHEDs *Runx2*、*OCN*、*ALP* mRNA表达最高（$P < 0.05$）；与芦丁高剂量组比较，抑制剂组SHEDs *Runx2*、*OCN*、*ALP* mRNA表达降低（$P < 0.05$），见表2。

2.7　芦丁对Runx2、OCN、ALP及JAK2/STAT3通路蛋

表2　各组SHEDs *Runx2*、*OCN*、*ALP* mRNA表达比较（$\bar{x} \pm s$，$n = 6$）

Tab.2　Comparison of *Runx2*，*OCN*，and *ALP* mRNA expression of SHEDs in each group（$\bar{x} \pm s$，$n = 6$）

Group	*Runx2* mRNA	*OCN* mRNA	*ALP* mRNA
Control	1.00 ± 0.10	1.01 ± 0.12	1.00 ± 0.11
Low dose rutin	1.38 ± 0.13[1)]	1.45 ± 0.13[1)]	1.36 ± 0.12[1)]
Medium dose rutin	1.82 ± 0.17[1),2)]	1.96 ± 0.18[1),2)]	1.78 ± 0.14[1),2)]
High dose rutin	2.59 ± 0.21[1),2),3)]	2.73 ± 0.25[1),2),3)]	2.46 ± 0.16[1),2),3)]
Inhibitor	1.46 ± 0.15[4)]	1.58 ± 0.16[4)]	1.42 ± 0.13[4)]

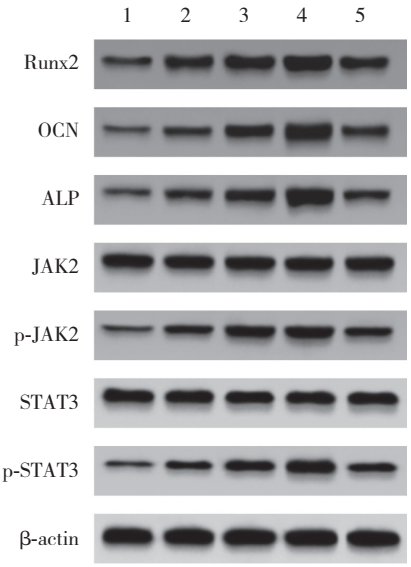
1）$P < 0.05$ vs. control group；2）$P < 0.05$ vs. low dose rutin group；3）$P < 0.05$ vs. medium dose rutin group；4）$P < 0.05$ vs. high dose rutin group.

白表达的影响

与control组比较，芦丁低、中、高剂量组SHEDs中Runx2、OCN、ALP、p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3表达显著升高，且芦丁高剂量组SHEDs中Runx2、OCN、ALP、p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3表达最高（$P<0.05$）；与芦丁高剂量组比较，抑制剂组SHEDs中Runx2、OCN、ALP、p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3显著降低（$P<0.05$），见图5、表3。

3　讨论

SHEDs可以修复包括牙槽骨缺损在内的多种组织缺损，是骨组织工程中理想的种子细胞[7]。本研究采用组织块法获得了SHEDs，细胞多为纺锤形和长梭形，呈成纤维细胞状，细胞抗波形蛋白阳性，抗角蛋白阴性，与岳二丽等[8]的研究结果一致，表明细胞为间充质来源的干细胞。同时，茜素红染色结果表明SHEDs具有明显的成骨细胞分化能力。



1，control group；2，low dose rutin group；3，medium dose rutin group；4，high dose rutin group；5，inhibitor group.

图5　Western blotting检测细胞中Runx2、OCN、ALP及JAK2/STAT3通路蛋白表达

Fig.5　The expressions of Runx2，OCN，ALP，and JAK2/STAT3 pathway proteins in cells by Western blotting

表3　各组SHEDs中Runx2、OCN、ALP及JAK2/STAT3通路蛋白表达比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

Tab.3　Comparison of Runx2，OCN，ALP，and JAK2/STAT3 pathway protein expressions of SHEDs in each group（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

Group	Runx2/β-actin	OCN/β-actin	ALP/β-actin	p-JAK2/JAK2	p-STAT3/STAT3
Control	0.24 ± 0.03	0.18 ± 0.02	0.21 ± 0.03	0.07 ± 0.01	0.12 ± 0.01
Low dose rutin	0.57 ± 0.04[1)]	0.46 ± 0.05[1)]	0.54 ± 0.05[1)]	0.36 ± 0.04[1)]	0.41 ± 0.05[1)]
Medium dose rutin	0.91 ± 0.08[1),2)]	0.85 ± 0.07[1),2)]	0.89 ± 0.09[1),2)]	0.68 ± 0.05[1),2)]	0.73 ± 0.08[1),2)]
High dose rutin	1.26 ± 0.12[1),2),3)]	1.35 ± 0.13[1),2),3)]	1.41 ± 0.15[1),2),3)]	0.98 ± 0.09[1),2),3)]	0.96 ± 0.10[1),2),3)]
Inhibitor	0.65 ± 0.07[4)]	0.57 ± 0.06[4)]	0.61 ± 0.06[4)]	0.41 ± 0.04[4)]	0.45 ± 0.05[4)]

1）$P<0.05$ vs. control group；2）$P<0.05$ vs. low dose rutin group；3）$P<0.05$ vs. medium dose rutin group；4）$P<0.05$ vs. high dose rutin group.

芦丁作为果蔬中常见的黄酮类化合物之一，已被证实能够促进细胞增殖并提高细胞中*ALP*、*Runx2*、骨桥蛋白的mRNA和蛋白表达，从而促进人牙周韧带干细胞、成骨细胞MC3T3-E1的成骨分化[9-10]。ALP在成骨分化的早期阶段分泌，促进早期钙和磷的沉积，ALP在一定程度上可反映细胞矿化及成骨分化能力，OCN是成骨分化过程中晚期阶段的标志物，可维持骨重建、吸收和矿化[11]。在细胞成骨分化早期，Runx2与其他因子相互作用从而启动成骨细胞分化标志基因（*ALP*、*OCN*、骨桥蛋白）的表达，还可以调节间充质干细胞向成骨细胞分化[12]。本研究发现，芦丁干预后SHEDs的OD值、ALP活性、矿化结节数量、*Runx2*、*OCN*、*ALP* mRNA和蛋白表达水平显著升高，与芦丁在人牙髓干细胞成骨分化中的作用类似[13]，提示芦丁提高SHEDs的增殖和成骨分化能力。

JAK2和下游STAT3信号通路在骨骼代谢中起关键作用。基质细胞衍生因子-1及其受体趋化因子受体4的活化，可通过激活JAK2/STAT3信号通路，增加BMSCs矿化结节数量，增强成骨分化能力[14]。高良姜素通过增强JAK2和STAT3的磷酸化，增加人羊膜间充质干细胞中ALP分泌和钙沉积，上调细胞中早期成骨细胞特异性标志物（ALP、Runx2和OSX）以及晚期成骨细胞特异性标志物（Ⅰ型胶原α1链蛋白、骨桥蛋白和OCN）表达，从而促进细胞的成骨分化[6]。然而，WANG等[15]报道柚皮苷通过抑

制JAK2/STAT3信号通路，促进大鼠BMSCs增殖和成骨分化，减少骨质疏松症的发生。这些研究表明，JAK2/STAT3信号在干细胞成骨分化中的确切作用较为复杂，可能与药物及细胞来源和种类、实验条件以及信号通路之间复杂的相互作用有关。本研究发现，芦丁能升高p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3表达水平，而使用该通路抑制剂后，则减弱了芦丁对p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3表达及SHEDs增殖和成骨分化能力的增强作用，提示芦丁可能通过激活JAK2/STAT3信号通路，提高SHEDs的增殖和成骨分化能力。

综上所述，芦丁可能通过激活JAK2/STAT3信号通路，提高SHEDs增殖和成骨分化能力，为SHEDs在牙周骨组织缺损修复的临床应用提供了新的参考。但本研究仍有一定局限性，仅在细胞水平上验证了芦丁的作用，并未进行体内实验，后续研究将会在体内水平进行深入探讨。

参考文献：

[1] YANG X，ZHAO Q，CHEN JW，et al. Graphene oxide quantum dots promote osteogenic differentiation of stem cells from human exfoliated deciduous teeth via the Wnt/β-catenin signaling pathway [J]. Stem Cells Int，2021，2021：8876745. DOI：10.1155/2021/8876745.

[2] CHEN YJ，ZHAO Q，YANG X，et al. Effects of cobalt chloride on the stem cell marker expression and osteogenic differentiation of stem cells from human exfoliated deciduous teeth [J]. Cell Stress Chaperones，2019，24（3）：527-538. DOI：10.1007/s12192-019-00981-5.

[3] ZHAO B，XIONG YX，ZHANG YP，et al. Rutin promotes osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells through the GPR30-mediated PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. Exp Biol Med（Maywood），2020，245（6）：552-561. DOI：10.1177/1535370220903463.

[4] YU X，LI Z，WAN QL，et al. Inhibition of JAK2/STAT3 signaling suppresses bone marrow stromal cells proliferation and osteogenic differentiation，and impairs bone defect healing [J]. Biol Chem，2018，399（11）：1313-1323. DOI：10.1515/hsz-2018-0253.

[5] CHEN L，ZHANG RY，XIE J，et al. STAT3 activation by catalpol promotes osteogenesis-angiogenesis coupling，thus accelerating osteoporotic bone repair [J]. Stem Cell Res Ther，2021，12（1）：108. DOI：10.1186/s13287-021-02178-z.

[6] XING Y，ZHANG MS，XIAO JH，et al. Galangin induces the osteogenic differentiation of human amniotic mesenchymal stem cells via the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. Eur J Pharmacol，2022，935：175326. DOI：10.1016/j.ejphar.2022.175326.

[7] NADERI F，MEHDIABADI M，KAMAREHEI F. The therapeutic effects of stem cells from human exfoliated deciduous teeth on clinical diseases：a narrative review study [J]. Am J Stem Cells，2022，11（2）：28-36.

[8] 岳二丽，李夏宁，赵红宇，等. 二氢杨梅素对SHED活性及其成骨分化能力的影响 [J]. 安徽医科大学学报，2019，54（2）：220-224. DOI：10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.02.012.

[9] ZHAO B，ZHANG YP，XIONG YX，et al. Rutin promotes the formation and osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cell sheets in vitro [J]. Int J Mol Med，2019，44（6）：2289-2297. DOI：10.3892/ijmm.2019.4384.

[10] LIU XW，MA B，ZI Y，et al. Effects of rutin on osteoblast MC3T3-E1 differentiation，ALP activity and Runx2 protein expression [J]. Eur J Histochem，2021，65（1）：3195. DOI：10.4081/ejh.2021.3195.

[11] MORSCZECK C. Mechanisms during osteogenic differentiation in human dental follicle cells [J]. Int J Mol Sci，2022，23（11）：5945. DOI：10.3390/ijms23115945.

[12] VIMALRAJ S，SARAVANAN S，SUBRAMANIAN R. Rutin-Zn（Ⅱ）complex promotes bone formation-A concise assessment in human dental pulp stem cells and zebrafish [J]. Chem Biol Interact，2021，349：109674. DOI：10.1016/j.cbi.2021.109674.

[13] HOU ZY，WANG Z，TAO YX，et al. KLF2 regulates osteoblast differentiation by targeting of Runx2 [J]. Lab Invest，2019，99（2）：271-280. DOI：10.1038/s41374-018-0149-x.

[14] XIONG W，GUO X，CAI XH. SDF-1/CXCR4 axis promotes osteogenic differentiation of BMSCs through the JAK2/STAT3 pathway [J]. Folia Histochem Cytobiol，2021，59（3）：187-194. DOI：10.5603/FHC.a2021.0020.

[15] WANG W，MAO J，CHEN Y，et al. Naringin promotes osteogenesis and ameliorates osteoporosis development by targeting JAK2/STAT3 signalling [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol，2022，49（1）：113-121. DOI：10.1111/1440-1681.13591.

（编辑　于　溪）