

中药有效成分防治骨性关节炎的研究进展

韩 晗^{1,2}, 张媛媛^{1,2}, 潘 立^{1,2}, 陈正东^{1,2}, 薛漓轩^{1,2}, 余伯阳^{1,2}, 寇俊萍^{1,2*}

(中国药科大学¹江苏省中药评价与转化重点实验室;²中药学院, 南京 211198)

摘 要 骨性关节炎(osteoarthritis, OA)是临床上常见的慢性退行性关节疾病,其发病率随着年龄的增加逐渐上升,严重影响中老年患者的生活质量。现阶段对于 OA 的药物治疗如非甾体类抗炎药物(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)和镇痛药,虽能改善 OA 症状,但不能阻止 OA 的进展。中药有效成分在治疗 OA 疾病方面具有独特的优势。本文从中药有效成分抑制炎症相关因子的分泌、改善软骨基质合成及分解代谢失衡、抑制软骨细胞凋亡、促进软骨细胞增殖、调节雌激素水平等方面综述了近五年来国内外期刊报道的中药有效成分防治 OA 的研究进展,以期对 OA 的新药研发提供理论依据。

关键词 中药;骨性关节炎;作用机制

中图分类号 R965 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2018)03-0279-07

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20180304

引用本文 韩晗,张媛媛,潘立,等. 中药有效成分防治骨性关节炎的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2018, 49(3): 279–285.
Cite this article as: HAN Han, ZHANG Yuanyuan, PAN Li, et al. Advances of active ingredients of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of osteoarthritis[J]. J China Pharm Univ, 2018, 49(3): 279–285.

Advances of active ingredients of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of osteoarthritis

HAN Han^{1,2}, ZHANG Yuanyuan^{1,2}, PAN Li^{1,2}, CHEN Zhengdong^{1,2}, XUE Lixuan^{1,2}, YU Boyang^{1,2}, KOU Junping^{1,2*}

¹ Jiangsu Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Evaluation and Translational Research; ² School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract Osteoarthritis (OA), a common chronic degenerative joint disease, rises gradually with age, which seriously affects the quality of life of middle-aged and elderly patients. Currently, the therapeutic medications such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and analgesics might improve OA symptoms, but cannot prevent the development of OA. The active ingredients of traditional Chinese medicine (TCM) have unique advantages in the treatment of OA. This article reviews the research progress of active ingredients of TCM in the prevention and treatment of OA reported by domestic and foreign journals in the past five years from the aspects of inhibition of the secretion of inflammation-related factors, improvement of cartilage matrix synthesis and catabolic imbalance, inhibition of chondrocyte apoptosis, promotion of chondrocyte proliferation, and regulation of estrogen levels, with an attempt to provide a theoretical basis for the development of new drugs for OA.

Key words traditional Chinese medicine; active ingredients; osteoarthritis; mechanism

骨性关节炎(osteoarthritis, OA)是一种慢性退行性骨关节疾病,其主要病理特征包括关节软骨破坏、滑膜炎、骨赘形成、软骨下骨增厚及软骨细胞凋亡^[1]。OA 的病因涉及多种因素,年龄增加、机械负荷、遗传、肥胖、性激素等多方面因素均可能参

与^[2]。随着社会人口老龄化的加剧,OA 已成为中老年群体中最常见的关节疾病,其致残率高达 53%,严重影响中老年人的健康和生活方式。目前临床上用于 OA 治疗的药物主要有非甾体类抗炎药(NSAIDs)和镇痛药等。这些药物虽可以改善

OA 症状,但不能逆转 OA 的发展并伴有不可忽视的不良反应,如长期服用 NSAIDs 会引发卒中、上消化道溃疡出血,以及破坏软骨细胞等^[3]。尤其是对于老年患者,更是增加了心血管和胃肠道的双重风险。近年来,中药有效成分在防治 OA 的研究方面取得了很多进展,现就近五年中药有效成分防治 OA 的作用机制研究进展予以综述,以期 OA 的新药研发提供一定的参考依据和线索。

1 中药抑制炎症相关因子的分泌

炎症细胞因子如白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 在 OA 的发病机制中起关键作用。在病理状态下,炎症细胞因子可以激活 NF- κ B 等信号通路,诱导细胞分泌过量的基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs),造成软骨细胞外基质的过度降解,使关节软骨逐渐出现软化、剥脱、缺失等一系列退行性病变^[4]。

许多中药有效成分可以下调 OA 模型中炎症细胞因子的水平,延缓软骨退变,是潜在的 OA 治疗药物。研究表明,迷迭香酸 (50, 100 μ mol/L)、桃叶珊瑚苷 (1, 10, 20, 50 μ mol/L)、白花丹素 (2, 5, 10 μ mol/L) 及厚朴酚 (2.5, 5, 10 μ mol/L) 可以通过抑制 NF- κ B 信号通路的激活,下调 MMPs、一氧化氮合酶 (iNOS)、一氧化氮 (NO) 和前列腺素 E2 (PGE2) 等生成,抑制 IL-1 β 刺激下软骨细胞外基质降解,发挥抗炎作用^[5–8]。人参皂苷 Rg1 (1, 10 μ g/mL) 通过抑制 IL-1 β 诱导的人 OA 软骨细胞中炎症介质环氧合酶-2 (COX-2) 和 PGE2 的分泌发挥抗炎作用,并且连续灌胃给予 Rg1 (30, 60 mg/kg) 8 周可以阻止前交叉韧带切除术 (ACLT) 诱导的 OA 大鼠中 II 型胶原和聚集蛋白聚糖降解^[9]。

远志皂苷元在 2, 4, 8 μ mol/L 浓度时通过下调 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路减轻 IL-1 β 介导的人 OA 软骨细胞中 NO、PGE2 和 MMPs 的释放,抑制炎症反应的进行^[10]。龙胆苦苷 (50, 500, 1 500 μ g/mL) 及黄芩素 (5, 25, 50 μ mol/L) 通过下调 MAPK 信号通路抑制 IL-1 β 刺激的软骨细胞中 MMPs 的释放。此外,通过关节腔内注射黄芩素 (5, 25, 50 μ mol/L) 也可以改善 ACLT 诱导的兔 OA 模型的软骨损伤^[11–12]。体外给予隐丹参酮 (5, 10, 20 μ mol/L) 和黄芪苷 (20, 40, 80 μ g/mL) 可以通过

下调 NF- κ B 及 MAPK 信号通路抑制 IL-1 β 刺激下人 OA 软骨细胞炎症介质的释放,除此之外,黄芪苷还能够通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR- γ) 延缓 OA 进程^[13–14]。

天然的多酚类化合物白藜芦醇 (12.5, 100 μ mol/L) 通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的活化对 IL-1 β 诱导的人 OA 软骨细胞发挥抗炎作用^[15]。腹腔注射 25 mg/kg 表没食子儿茶素没食子酸酯 (EGCG) 可降低半月板切除术 (DMM) 诱导的 OA 小鼠中 IL-1 β 、TNF- α 及 MMPs 的分泌,并上调 MMPs 的抑制基因 Cbp/p300 相互作用反式激活因子 2 (Cited2) 的表达^[16]。体外给予淫羊藿苷 (20 μ mol/L) 及关节腔注射淫羊藿苷 (20 μ mol/L) 可通过抑制 MAPK 及 Wnt/ β -catenin 信号通路降低 MMP-13 的上调,发挥抗软骨退变的作用^[17]。在 IL-1 β 刺激的大鼠软骨细胞中,花姜酮 (4 μ mol/L) 可抑制 COX-2、MMP-13 的表达,同时经口给予 5 mg/kg 花姜酮 1 周可减轻碘乙酸钠 (MIA) 诱导的 OA 大鼠膝关节肿胀,说明其具有潜在的软骨保护活性^[18]。

2 中药改善软骨基质合成及分解代谢失衡

关节软骨细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 在调节软骨细胞代谢和功能中起着至关重要的作用。ECM 主要由 II 型胶原和蛋白聚糖 (Aggrecan 为主) 组成,其形成了保护并支持软骨细胞的细胞外纤维网架,当 ECM 成分及结构变化时会导致软骨基质微环境的改变,从而推动了软骨基质代谢不平衡,最终导致软骨破坏^[19]。研究表明鹰嘴豆芽素 A (5, 15, 25, 50 μ mol/L) 通过抑制 p65 的核转位可有效的减少 IL-1 β 刺激下大鼠软骨细胞中 MMPs 表达增加,同时膝关节腔注射鹰嘴豆芽素 A (5, 50 μ mol/L) 可减轻 ACLT 诱导的兔 OA 模型中软骨降解,改善软骨基质的分解代谢失衡^[20–21]。甘草查耳酮 A (5, 10 μ mol/L) 通过调节 NF- κ B 和 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制 IL-1 β 刺激引起的大鼠软骨细胞中 MMPs、ADAMTS 的表达,同时促进 ECM 中 II 型胶原的合成,对 OA 有潜在的治疗意义^[22]。 α -倒捻子素 (2.5, 5 μ g/mL) 同样通过抑制 NF- κ B 信号通路的激活降低 MMPs 的上调,同时腹腔注射 α -倒捻子素 (10 mg/kg) 可促进 DMM 大鼠软骨基质中 II 型胶原和蛋白聚糖的合

成,发挥抗软骨代谢失衡的作用^[23]。体外给予小檗碱(50 $\mu\text{mol/L}$)或膝关节腔注射小檗碱(14 $\mu\text{g/kg}$)可通过激活 Akt/p70S6K/S6 通路上调 II 型胶原和蛋白聚糖的表达水平,对软骨具有保护作用^[24]。人参皂苷 Rb1 通过下调 Notch 信号通路干预 MMP-13 表达,促进 II 型胶原的分泌,从而调节基质的合成分解代谢失衡^[25]。

补骨脂甲素(5, 10 $\mu\text{mol/L}$)、水晶兰苷(50, 100 $\mu\text{g/mL}$)、蛇床子素(6.25, 12.5, 25 $\mu\text{mol/L}$)可通过上调大鼠软骨细胞中 II 型胶原和蛋白聚糖的表达来促进细胞外基质合成,同时抑制 MMPs 的表达以减少基质降解,其有效的促合成性质可能在防治 OA 疾病中发挥重要作用^[26-28]。在 TNF- α 刺激的人软骨细胞中,松属素(10, 20, 50 $\mu\text{mol/L}$)通过抑制 p65 的核转位及 IkB α 降解,下调 MMPs 的表达,从而抑制软骨基质降解,发挥软骨保护作用^[29]。

3 中药抑制氧自由基损伤及软骨细胞凋亡

氧化应激损伤导致软骨细胞凋亡与 OA 发病机制密切相关。在病理情况下,OA 患者的关节滑液可产生过量的活性氧(ROS),在诱发细胞凋亡的同时加速软骨基质的降解,可引起关节软骨变薄,关节下骨增厚最终导致软骨损伤^[30]。因此,抑制氧自由基损伤及软骨细胞凋亡,是防治 OA 的关键途径之一。许多中药的有效成分可延缓软骨细胞的凋亡,发挥软骨保护作用。汉黄芩素(10, 25, 50 $\mu\text{mol/L}$)、6-姜酚(2, 5, 10 $\mu\text{mol/L}$)不仅可以抑制人 OA 软骨细胞中炎症介质 NO、PGE2 等的表达,还通过激活 Nrf2 信号通路,诱导 Nrf2 核转位与抗氧化反应元件(ARE)结合,发挥抗氧化作用^[31-32]。续断皂苷(50, 100 $\mu\text{g/L}$)可抑制兔 OA 软骨细胞中促凋亡蛋白 Bax、caspase-3、caspase-9 活力,促进抑凋亡蛋白 Bcl-2 表达从而抑制细胞凋亡^[33]。人参皂苷 Ro(50, 100, 200 $\mu\text{mol/L}$)、Rg1(10 $\mu\text{g/mL}$)通过抑制凋亡相关蛋白 Bax、Bad 水平及 caspase-3 活力,抑制 IL-1 β 诱导的大鼠软骨细胞凋亡,其中 Rg1 主要是通过激活 PI3K/Akt 信号通路发挥抗凋亡作用^[34-35]。

研究表明,NO 供体硝普钠(SNP)所衍生的 ROS 可以通过内源性凋亡途径参与软骨细胞凋亡。白藜芦醇(100 $\mu\text{mol/L}$)已被证明能够清除

SNP 诱导的 ROS 产生,抑制兔软骨细胞凋亡^[36]。使用原子力显微镜(AFM)观察可得,白藜芦醇(100 $\mu\text{mol/L}$)能够有效地抑制 SNP 诱导的兔软骨细胞变化,包括收缩、变圆、板状伪足收缩和细胞骨架聚集,细胞间黏附减少,细胞骨架蛋白如 F-actin 和 α -tubulin 的表达降低等,从而抑制细胞凋亡^[37]。另有研究证明,白藜芦醇(10 $\mu\text{mol/L}$)可以通过激活 Sirt1 的表达,降低 Bax 和 procaspase-3 表达水平,从而抑制人 OA 软骨细胞凋亡^[38]。小檗碱(25, 75 $\mu\text{mol/L}$)通过激活 AMPK 和抑制 p38 MAPK 信号通路,下调 iNOS 和 caspase-3 的表达,增加 Bcl-2/Bax 比率,从而逆转 SNP 诱导的大鼠细胞骨架重塑和软骨细胞凋亡^[39]。

在细胞因子、机械刺激等诱导下,关节软骨会产生过量的 ROS,而过氧化氢(H_2O_2)作为 ROS 的主要成分,能自由穿过细胞膜引起一系列损伤,诱发软骨细胞的凋亡。研究表明,黄芩苷(100 $\mu\text{mol/L}$)、桃叶珊瑚苷(100 $\mu\text{mol/L}$)可以显著降低 Bax, caspase-3 水平,从而抑制 H_2O_2 介导的大鼠终板软骨细胞及猪软骨细胞凋亡,发挥软骨保护作用^[40-41]。芦丁(10 $\mu\text{g/mL}$)通过激活 Sirt1 抑制 H_2O_2 介导的大鼠软骨细胞中 MAPK、NF- κB 信号通路上调,抑制 ROS、LDH、iNOS、COX-2、PGE2 等表达,发挥抗炎、抗氧化作用^[42]。体外实验表明当归多糖(5, 25, 125 $\mu\text{g/mL}$)可以显著抑制 MDA 水平以及 IL-1 β 、TNF- α 的表达,保护 H_2O_2 诱导的大鼠软骨细胞氧化应激损伤^[43]。

4 中药促进软骨细胞增殖

在 OA 的发病进程中,软骨细胞增殖缓慢也可能是加速 OA 进展的重要因素。因此,促进软骨细胞增殖也是防治 OA 的机制之一,许多中药的有效单体成分可促进软骨细胞增殖。多糖类中药有效成分牛膝多糖(100, 200 $\mu\text{g/mL}$)、狗脊多糖(100, 200, 400 $\mu\text{g/mL}$)通过促进 G_1/S 细胞周期转变,上调细胞周期蛋白依赖性激酶 4(CDK4)、细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)以及 II 型胶原等的表达,促进大鼠软骨细胞的增殖^[44-45]。

SOX9 是在软骨形成中发挥重要作用的一个早期转录因子,对于关节软骨的维持和修复都是不可或缺的,在 OA 的发病进程中,SOX9 的下调会抑制软骨的形成。原儿茶酸(62.5, 125, 250 $\mu\text{mol/L}$)

L)、补骨脂素(1,10,100 $\mu\text{mol/L}$)可以促进 II 型胶原、蛋白聚糖和 SOX9 的表达,以维持细胞表型并促进软骨细胞增殖^[46–47]。同时,补骨脂素(1,10,100 $\mu\text{mol/L}$)还可以通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,上调 Wnt-4、Frizzled-2、 β -catenin、Cyclin D1 的表达,促进软骨细胞的增殖,其可能在 OA 的治疗中发挥重要作用^[48]。

5 中药上调雌激素水平

近些年的研究表明,绝经后的妇女,其 OA 发病率显著高于男性,且程度也更为严重。鉴于雌激素受体主要表达在骨组织中且雌激素在骨骼发育中有着重要作用,不难推测内源性的雌激素减少可能是 OA 的发病因素之一。目前一些中药有效成分被证明具有雌激素样作用,其可以通过调节体内雌激素水平从而对 OA 有治疗作用。雌激素类似物 β -蜕皮甾酮(50,100,200 $\mu\text{mol/L}$)通过抑制 NF-

κB 通路的激活减少 caspase-3、Bax、p53 磷酸化水平,并促进 Bcl-xL 的表达,下调 MMP-3、MMP-9、COX-2 的水平以阻止 IL-1 β 诱导的大鼠软骨细胞凋亡和炎症反应^[49]。植物类雌激素香豆雌酚(10 $\mu\text{mol/L}$)可以抑制 IL-1 β 诱导的大鼠软骨细胞中 MMPs 的上调以及 COX-2、PGE2 等炎症介质的表达,发挥抗炎,抗分解代谢作用^[50]。

6 结语和展望

以上研究表明,运用中药有效成分治疗 OA 具有一定的科学依据,其在动物实验及细胞实验中已得到证实:中药有效成分能通过调节多条与 OA 相关的信号通路和受体抑制炎症相关因子分泌、改善软骨基质合成及分解代谢失衡、抑制软骨细胞凋亡并促进细胞增殖、上调雌激素水平等发挥防治 OA 的作用,其相关作用途径及机制归纳如图 1 和表 1 所示。

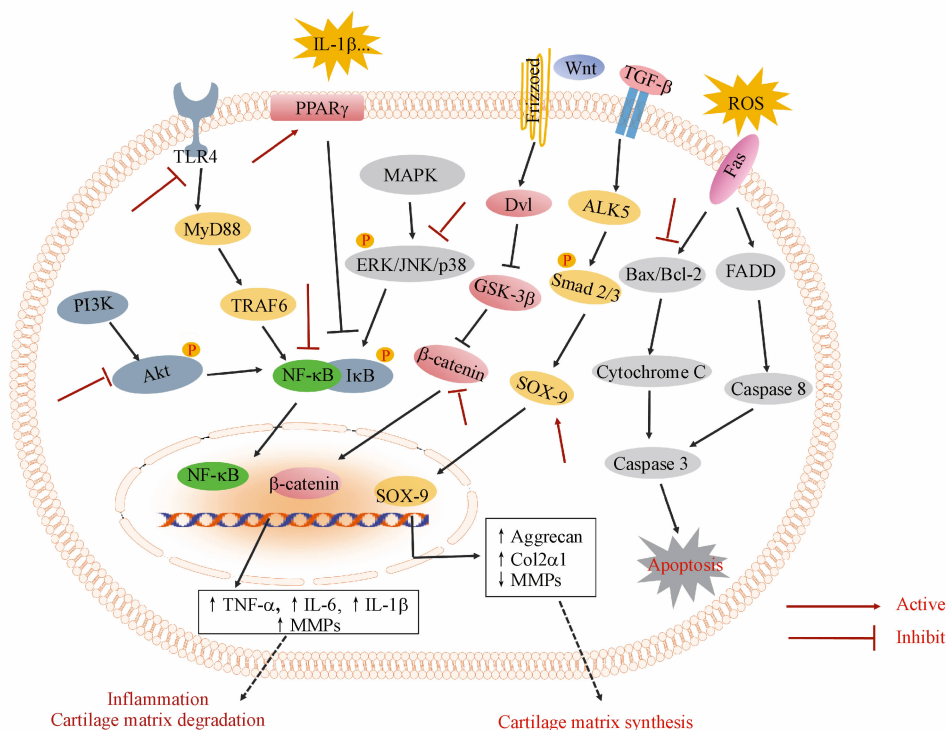


图 1 中药有效成分防治 OA 作用机制示意图

表 1 中药有效成分防治 OA 作用机制

类别	成分	动物/细胞系	作用机制	文献
黄酮类	黄芩素	人 OA 软骨细胞/ACLT 兔	↓ p38/ERK, ↓ MMPs	[12]
	黄芪苷	人 OA 软骨细胞	↓ NF- κB /MAPK, ↑ PPAR- γ	[14]
	淫羊藿苷	人软骨瘤细胞/ACLT 大鼠	↓ MAPK, ↓ Wnt/ β -catenin	[17]
	鹰嘴豆芽素 A	大鼠软骨细胞/ACLT 兔	↓ MMPs, ↓ ADAMTS5, ↑ TIMP-1	[20–21]
	甘草查耳酮 A	大鼠软骨细胞	↓ PGE2, ↓ COX-2, ↓ NF- κB	[22]

(续表)

类别	成分	动物/细胞系	作用机制	文献
萜类	补骨脂甲素	大鼠软骨细胞	↑ Aggrecan, ↑ Col2α1, ↓ MMPs	[26]
	松属素	人软骨细胞	↓ MMP-13, ↑ Aggrecan, ↓ NF-κB	[29]
	汉黄芩素	人 OA 软骨细胞	↓ COX-2, ↑ ROS/ERF/Nrf2	[31]
	黄芩苷	大鼠终板软骨细胞	↓ Bax, ↓ pro-caspase-3, ↓ MDA	[40]
	芦丁	大鼠软骨细胞	↑ Sirt1, ↓ ROS, ↓ MAPK/NF-κB	[42]
	龙胆苦苷	大鼠软骨细胞	↓ MAPK, ↓ MMPs, ↓ COX-2	[11]
	桃叶珊瑚苷	大鼠软骨细胞/猪软骨细胞	↓ NF-κB, ↓ MMPs, ↓ caspase-3, ↓ ROS	[6,41]
	花姜酮	大鼠软骨细胞/ MIA 大鼠	↓ COX-2, ↓ MMP-13	[18]
	水晶兰苷	大鼠软骨细胞	↑ Col2α1, ↓ MMP-3, ↓ MMP-13	[27]
皂苷类	人参皂苷 Rg1	人软骨细胞/ ACLT 大鼠	↑ Col2α1/Aggrecan, ↓ MMP-13,	[9]
		大鼠软骨细胞	↑ PI3K/Akt, ↑ Bcl-2/Bax	[35]
	人参皂苷 Rb1	人软骨瘤细胞/ ACLT 大鼠	↑ Col2α1, ↓ MMP-13, ↓ Notch	[25]
多酚类	人参皂苷 Ro	大鼠软骨细胞	↓ Bax, ↓ Bad, ↓ caspase-3	[34]
	远志皂苷元	人 OA 软骨细胞	↓ PI3K/Akt/NF-κB, ↓ PGE2	[10]
	续断皂苷	兔 OA 软骨细胞	↑ Bcl-2/Bax, ↓ caspase-3	[33]
	迷迭香酸	大鼠软骨细胞	↓ NF-κB/MAPK, ↓ MMPs	[5]
	和厚朴酚	人 OA 软骨细胞	↓ NF-κB, ↓ COX-2, ↓ MMP-13	[8]
	白藜芦醇	人 OA 软骨细胞	↓ TLR4/MyD88/NF-κB, ↑ Sirt1	[15,36]
		兔软骨细胞	↓ ROS, ↑ F-actin, ↑ α-tubulin	[37-38]
	表没食子儿茶素没食子酸酯	DMM 小鼠	↓ MMPs, ↓ ADAMTS-5, ↓ TNF-α, ↓ IL-1β, ↑ Cited2	[16]
	原儿茶酸	兔软骨细胞	↑ Col2α1, ↑ Aggrecan, ↑ SOX9	[46]
	α-倒捻子素	大鼠软骨细胞/DMM 大鼠	↓ NF-κB, ↓ Wnt/β-catenin	[23]
多糖类	6-姜酚	人 OA 软骨细胞	↑ Nrf-2, ↓ NO, ↓ PGE2	[32]
	当归多糖	大鼠软骨细胞	↓ MDA, ↓ IL-1β, ↓ TNF-α	[43]
	牛膝多糖	大鼠软骨细胞	↑ Wnt/β-catenin, ↑ cyclin D1	[44]
	狗脊多糖	大鼠软骨细胞	↑ cyclin D1, ↑ G1/S, ↑ CDK4	[45]
香豆素类	补骨脂素	大鼠软骨细胞	↑ Wnt/β-catenin, ↑ SOX9	[47-48]
	蛇床子素	大鼠软骨细胞	↓ Wnt7b/β-catenin, ↓ ADAMTS5	[28]
	香豆雌酚	大鼠软骨细胞	↓ MMPs, ↓ COX-2, ↓ PGE2	[50]
醌类	白花丹素	人软骨细胞	↓ NF-κB, ↓ iNOS, ↓ COX-2, ↓ NO	[7]
	隐丹参酮	人软骨细胞/DMM 小鼠	↓ NF-κB/MAPK, ↓ iNOS, ↓ COX-2	[13]
生物碱类	小檗碱	大鼠软骨细胞/ACLT 大鼠	↑ Akt/p70S6K/S6, ↑ Col2α1	[24]
			↑ AMPK, ↑ Bcl-2/Bax, ↓ caspase-3	[39]
甾体类	β-蜕皮甾酮	大鼠软骨细胞	↓ NF-κB, ↓ Bax/Bcl-xL, ↓ MMPs	[49]

目前中药有效成分可通过调节 MAPK、NF-κB、Wnt/β-catenin、PI3K/Akt 等信号通路以及 PPAR-γ 等受体延缓 OA 进程。其中以黄酮类、萜类、皂苷类、醌类、多酚类、多糖类、香豆素类、生物碱类、甾体类成分居多。黄酮类、萜类、醌类中药有效成分主要通过抑制 MAPK/NF-κB 信号通路,抑制炎症介质的分泌和 MMPs/TIMPs 的相对失衡,并提高Ⅱ型胶原和蛋白聚糖的合成,从而发挥抗炎、抗 ECM 合成及分解代谢失衡的作用,其中黄酮类化合物还可以通过激活 PPAR-γ 受体进一步抑制炎症因子的产生。皂苷类、生物碱类化合物主要通过调节 PI3K/Akt 等信号通路,上调 Bcl-2/Bax 比率发挥抗软骨细胞凋亡的作用。多酚类化合物可以通过抑制 MAPK 和 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通

路抑制炎症介质的表达,同时还可抑制 ROS 的产生,发挥抗炎、抗氧化的药理活性。多糖类、香豆素类化合物主要通过激活 Wnt/β-catenin 信号通路促进 G₁/S 细胞周期转变,上调 CDK4、Cyclin D1 等的表达,发挥促进软骨细胞增殖的作用。本课题组前期研究表明,从中药提取得到的皂苷类有效成分可通过抑制 MAPK/NF-κB 等信号通路的激活,抑制 H₂O₂ 介导的软骨细胞凋亡和 ECM 降解,同时体内研究证实了皂苷类有效成分可通过减轻 OA 大鼠关节内的炎症反应,改善软骨组织病理状态等发挥一定的软骨保护效应,本研究也为今后进一步研制开发抗 OA 的中药有效成分提供基础。

综上所述,中药有效成分防治 OA 的作用机制研究渐趋明朗,但目前仍存在问题:某些治疗

OA 的中药其安全性和有效性仍然存在矛盾和不确定性,需要临床进一步确证;某些中药有效成分的机制探索重复试验较多,指标水平不高,研究方法也仅仅停留在通过 Western blot 技术考察相关蛋白的表达,研究不够深入;基因表达谱技术在中药对 OA 的调控作用研究中得到越来越多的应用,但很多差异表达基因尚不明确;一些传统的中药复方成分复杂,中药有效成分之间存在复杂的相互作用,不利于进一步临床应用等。因此,今后在 OA 的研究中如何更好地将中医药理论与现代医学结合起来,结合实验研究和临床观察研究,并充分利用网络药理学、基因组学、蛋白组学等新兴药理研究方法,尽可能地进行定性、定量、客观研究,以指导临床用药,这些都是今后进一步开展中药有效成分防治 OA 的作用机制研究需要思考的问题。

参考文献

- [1] Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, et al. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, **64**(6): 1697–1707.
- [2] Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, et al. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, **18**(1): 24–33.
- [3] Mobasheri A. The future of osteoarthritis therapeutics: targeted pharmacological therapy[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2013, **15**(10): 1–13.
- [4] Troeberg L, Nagase H. Proteases involved in cartilage matrix degradation in osteoarthritis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, **1824**(1): 133–145.
- [5] Chen WP, Jin GJ, Xiong Y, et al. Rosmarinic acid down-regulates NO and PGE2 expression via MAPK pathway in rat chondrocytes[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, **22**(1): 346–353.
- [6] Wang SN, Xie GP, Qin CH, et al. Aucubin prevents interleukin-1 beta induced inflammation and cartilage matrix degradation via inhibition of NF- κ B signaling pathway in rat articular chondrocytes[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, **24**(2): 408–415.
- [7] Zheng W, Tao Z, Chen C, et al. Plumbagin prevents IL-1 β -induced inflammatory response in human osteoarthritis chondrocytes and prevents the progression of osteoarthritis in mice[J]. *Inflammation*, 2017, **40**(3): 849–860.
- [8] Chen YJ, Tsai KS, Chan DC, et al. Honokiol, a low molecular weight natural product, prevents inflammatory response and cartilage matrix degradation in human osteoarthritis chondrocytes[J]. *J Orthop Res*, 2014, **32**(4): 573–580.
- [9] Cheng W, Jing J, Wang Z, et al. Chondroprotective effects of ginsenoside Rg1 in human osteoarthritis chondrocytes and a rat model of anterior cruciate ligament transection[J]. *Nutrients*, 2017, **9**(3): 263.
- [10] Wang C, Zeng L, Zhang T, et al. Tenuigenin prevents IL-1 β -induced inflammation in human osteoarthritis chondrocytes by suppressing PI3K/AKT/NF- κ B signaling pathway[J]. *Inflammation*, 2016, **39**(2): 807–812.
- [11] Zhao L, Ye J, Wu GT, et al. Gentiopicroside prevents interleukin-1 beta induced inflammation response in rat articular chondrocyte[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, **172**: 100–107.
- [12] Chen WP, Xiong Y, Hu PF, et al. Baicalein inhibits MMPs expression via a MAPK-dependent mechanism in chondrocytes[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, **36**(1): 325–333.
- [13] Feng Z, Zheng W, Li X, et al. Cryptotanshinone protects against IL-1 β -induced inflammation in human osteoarthritis chondrocytes and ameliorates the progression of osteoarthritis in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, **50**: 161–167.
- [14] Ma Z, Piao T, Wang Y, et al. Astragaloside inhibits IL-1 β -induced inflammatory mediators production in human osteoarthritis chondrocyte by inhibiting NF- κ B and MAPK activation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, **25**(1): 83–87.
- [15] Liu L, Gu H, Liu H, et al. Protective effect of resveratrol against IL-1 β -induced inflammatory response on human osteoarthritic chondrocytes partly via the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway: an “in vitro study”[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, **15**(4): 6925–6940.
- [16] Leong DJ, Choudhury M, Hanstein R, et al. Green tea polyphenol treatment is chondroprotective, anti-inflammatory and palliative in a mouse posttraumatic osteoarthritis model[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, **16**(6): 508.
- [17] Zeng L, Wang W, Rong XF, et al. Chondroprotective effects and multi-target mechanisms of Icaritin in IL-1 beta-induced human SW 1353 chondrosarcoma cells and a rat osteoarthritis model[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, **18**(1): 175–181.
- [18] Chien TY, Huang KH, Lee CJ, et al. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of zerumbone against mono-iodoacetate-induced arthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, **17**(2): 249.
- [19] Gao Y, Liu S, Huang J, et al. The ECM-cell interaction of cartilage extracellular matrix on chondrocytes[J]. *Biomed Res Int*, 2014, **2014**(2): 648459.
- [20] Wu DQ, Zhong HM, Ding QH, et al. Protective effects of biochanin A on articular cartilage: in vitro and in vivo studies[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, **14**(1): 1–10.
- [21] Oh JS, Cho IA, Kang KR, et al. Biochanin-A antagonizes the interleukin-1 β -induced catabolic inflammation through the modulation of NF- κ B cellular signaling in primary rat chondrocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, **477**(4): 723–730.
- [22] Chen WP, Hu ZN, Jin LB, et al. Licochalcone A inhibits MMPs and ADAMTSs via the NF- κ B and Wnt/ β -catenin signaling pathways in rat chondrocytes[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, **43**(3): 937–944.

- [23] Pan T, Wu D, Cai N, *et al.* Alpha-Mangostin protects rat articular chondrocytes against IL-1 β -induced inflammation and slows the progression of osteoarthritis in a rat model [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, **52**:34–43.
- [24] Zhao H, Zhang T, Xia C, *et al.* Berberine ameliorates cartilage degeneration in interleukin-1 β -stimulated rat chondrocytes and in a rat model of osteoarthritis via Akt signalling [J]. *J Cell Mol Med*, 2014, **18**(2):283–292.
- [25] Wang W, Zeng L, Wang ZM, *et al.* Ginsenoside Rb1 inhibits matrix metalloproteinase 13 through down-regulating Notch signaling pathway in osteoarthritis [J]. *Exp Biol Med*, 2015, **240**(12):1614–1621.
- [26] Lee GJ, Cho IA, Kang KR, *et al.* Biological effects of the herbal plant-derived phytoestrogen bavachin in primary rat chondrocytes [J]. *Biol Pharm Bull*, 2015, **38**(8):1199–1207.
- [27] Wang F, Wu L, Li L, *et al.* Monotropein exerts protective effects against IL-1 β -induced apoptosis and catabolic responses on osteoarthritis chondrocytes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, **23**(2):575–580.
- [28] Du G, Song Y, Wei L, *et al.* Osthole inhibits proliferation and induces catabolism in rat chondrocytes and cartilage tissue [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, **36**(6):2480–2493.
- [29] Zhang D, Huang B, Xiong C, *et al.* Pinocembrin inhibits matrix metalloproteinase expression in chondrocytes [J]. *IUBMB Life*, 2015, **67**(1):36–41.
- [30] Lepetsos P, Papavassiliou AG. ROS/oxidative stress signaling in osteoarthritis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, **1862**(4):576–591.
- [31] Khan NM, Haseeb A, Ansari MY, *et al.* Wogonin, a plant derived small molecule, exerts potent anti-inflammatory and chondroprotective effects through the activation of ROS/ERK/Nrf2 signaling pathways in human osteoarthritis chondrocytes [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, **106**:288–301.
- [32] Abusarah J, Benabdoun HA, Shi Q, *et al.* Elucidating the role of protandim and 6-gingerol in protection against osteoarthritis [J]. *J Cell Biochem*, 2017, **118**(5):1003–1013.
- [33] Li XR, Li J, Ren Q, *et al.* The molecular mechanism of treating osteoarthritis with dipsacus saponins by inhibiting chondrocyte apoptosis [J]. *Exp Ther Med*, 2017, **14**(5):4527–4532.
- [34] Zhang XH, Xu XX, Xu T. Ginsenoside Ro suppresses interleukin-1 β -induced apoptosis and inflammation in rat chondrocytes by inhibiting NF- κ B [J]. *Chin J Nat Med (中国天然药物)*, 2015, **13**(4):283–289.
- [35] Huang Y, Wu D, Fan W. Protection of ginsenoside Rg1 on chondrocyte from IL-1 β -induced mitochondria-activated apoptosis through PI3K/Akt signaling [J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, **392**(1/2):249–257.
- [36] Liang Q, Wang XP, Chen TS. Resveratrol protects rabbit articular chondrocyte against sodium nitroprusside-induced apoptosis via scavenging ROS [J]. *Apoptosis*, 2014, **19**(9):1354–1363.
- [37] Jin H, Liang Q, Chen T, *et al.* Resveratrol protects chondrocytes from apoptosis via altering the ultrastructural and biomechanical properties: an AFM study [J]. *PLoS One*, 2014, **9**(3):e91611.
- [38] Liu S, Yang H, Hu B, *et al.* Sirt1 regulates apoptosis and extracellular matrix degradation in resveratrol-treated osteoarthritis chondrocytes via the Wnt/ β -catenin signaling pathways [J]. *Exp Ther Med*, 2017, **14**(5):5057–5062.
- [39] Zhou Y, Liu SQ, Yu L, *et al.* Berberine prevents nitric oxide-induced rat chondrocyte apoptosis and cartilage degeneration in a rat osteoarthritis model via AMPK and p38 MAPK signaling [J]. *Apoptosis*, 2015, **20**(9):1187–1199.
- [40] Pan Y, Chen D, Lu Q, *et al.* Baicalin prevents the apoptosis of endplate chondrocytes by inhibiting the oxidative stress induced by H₂O₂ [J]. *Mol Med Rep*, 2017, **16**(3):2985–2991.
- [41] Young IC, Chuang ST, Hsu CH, *et al.* Protective effects of aucubin on osteoarthritic chondrocyte model induced by hydrogen peroxide and mechanical stimulus [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, **17**(1):91.
- [42] Na JY, Song K, Kim S, *et al.* Rutin protects rat articular chondrocytes against oxidative stress induced by hydrogen peroxide through SIRT1 activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, **473**(4):1301–1308.
- [43] Zhuang C, Xu NW, Gao GM, *et al.* Polysaccharide from angelica sinensis protects chondrocytes from H₂O₂-induced apoptosis through its antioxidant effects in vitro [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, **87**:322–328.
- [44] Weng X, Lin P, Liu F, *et al.* Achyranthes bidentata polysaccharides activate the Wnt/ β -catenin signaling pathway to promote chondrocyte proliferation [J]. *Int J Mol Med*, 2014, **34**(4):1045–1050.
- [45] Fu C, Zheng C, Lin J, *et al.* Cibotium barometz polysaccharides stimulate chondrocyte proliferation *in vitro* by promoting G₁/S cell cycle transition [J]. *Mol Med Rep*, 2017, **15**(5):3027–3034.
- [46] Luo L, Wei Q, Liu L, *et al.* Protocatechuic acid benefits proliferation and phenotypic maintenance of rabbit articular chondrocytes: an *in vitro* study [J]. *Exp Ther Med*, 2015, **9**(5):1865–1870.
- [47] Xu K, Pan X, Sun Y, *et al.* Psoralen activates cartilaginous cellular functions of rat chondrocytes *in vitro* [J]. *Pharm Biol*, 2015, **53**(7):1010–1015.
- [48] Zheng W, Lin P, Ma Y, *et al.* Psoralen promotes the expression of cyclin D1 in chondrocytes via the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2017, **40**(5):1377–1384.
- [49] Zhang X, Xu X, Xu T, *et al.* β -Ecdysterone suppresses interleukin-1 β -induced apoptosis and inflammation in rat chondrocytes via inhibition of NF- κ B signaling pathway [J]. *Drug Dev Res*, 2014, **75**(3):195–201.
- [50] You JS, Cho IA, Kang KR, *et al.* Coumestrol counteracts interleukin-1 β -induced catabolic effects by suppressing inflammation in primary rat chondrocytes [J]. *Inflammation*, 2017, **40**(1):79–91.