

• 实验研究 •

杜鹃素上调靶向基因表达抑制白细胞介素-1 β 诱导的软骨细胞损伤

李贺伟¹ 吴燕茹² 阮锋^{1△} 赵映松³ 张光恒³

[摘要] **目的:**探讨杜鹃素对白细胞介素-1 β (IL-1 β)诱导的软骨细胞损伤的影响及其可能作用机制。**方法:**IL-1 β 诱导人正常软骨细胞建立细胞损伤模型,不同浓度的杜鹃素处理软骨细胞,miR-NC、miR-499a-5p mimics 分别转染至软骨细胞后加入 10 ng/mL IL-1 β 处理 24 h,anti-miR-NC、anti-miR-499a-5p 分别转染至软骨细胞后加入 90 μ mol/L 杜鹃素与 10 ng/mL IL-1 β 共同处理 24 h;ELISA 法检测 IL-6、TNF- α 、IFN- γ 的水平;流式细胞术检测细胞凋亡率;qRT-PCR 法检测 miR-499a-5p 的表达量;Western Blot 检测凋亡相关蛋白表达量。**结果:**杜鹃素处理后 IL-1 β 诱导的软骨细胞中 IL-6、TNF- α 、IFN- γ 的水平降低($P<0.05$),凋亡率、Cleaved-caspase3、Cleaved-caspase9 蛋白水平降低($P<0.05$),miR-499a-5p 的表达量升高($P<0.05$),且呈剂量依赖性;转染 miR-499a-5p mimics 后 IL-6、TNF- α 、IFN- γ 的水平降低($P<0.05$),凋亡率、Cleaved-caspase3、Cleaved-caspase9 蛋白水平降低($P<0.05$);转染 anti-miR-499a-5p 可降低杜鹃素对 IL-1 β 诱导的软骨细胞炎症反应和凋亡的影响。**结论:**杜鹃素可通过增加 miR-499a-5p 表达而抑制炎症反应及细胞凋亡从而减轻 IL-1 β 诱导的软骨细胞损伤。

[关键词] 软骨细胞;杜鹃素;miR-499a-5p;细胞凋亡;炎症

[中图分类号] R-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]**1005-0205(2022)09-0014-06

Study of Farrerol on the Inhibition of IL-1 β -induced Chondrocyte Injury by Upregulating miR-499a-5p Expression

LI Hewei¹ WU Yanru² RUAN Feng^{1△} ZHAO Yingsong³ ZHANG Guangheng³

¹ Department of Orthopedics, Liyuan Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430077, China;

² Department of Pathology, Liyuan Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430077, China;

³ Central Laboratory of Liyuan Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430077, China.

Abstract Objective: To explore the efficacy of farrerol on interleukin-1 β (IL-1 β)-induced chondrocyte damage and its possible mechanism. **Methods:** Human normal chondrocyte was induced by IL-1 β to establish a cell injury model. Chondrocyte was treated by different concentrations of farrerol. The miR-NC and miR-499a-5p mimics were transfected into chondrocytes and treated with 10 ng/mL IL-1 β for 24 h. The anti-miR-NC and anti-miR-499a-5p were transfected into chondrocytes and treated with 90 μ mol/L farrerol and 10 ng/mL IL-1 β for 24 h. ELISA method was used to detect the levels of IL-6, TNF- α , IFN- γ . Flow cytometry was used to detect the rate of apoptosis; qRT-PCR was used to detect the expression of miR-499a-5p. Western Blot was used to detect the protein expression of cleaved-caspase3 and cleaved-caspase9. **Results:** After farrerol treatment, the levels of IL-6, TNF- α and IFN- γ in chondrocytes induced by IL-1 β were decreased ($P<0.05$), and the apoptosis rate and the protein levels of cleaved-caspase3, cleaved-caspase9 were decreased ($P<0.05$), while

the expression of miR-499a-5p was increased ($P<0.05$), and was dose-dependent. After transfection of miR-499a-5p mimics, the levels of IL-6, TNF- α , and IFN- γ were decreased ($P<0.05$), and the rate of cell apoptosis and the protein levels of cleaved-caspase3, cleaved-caspase9 were decreased ($P<0.05$). Transfection of anti-miR-499a-5p could reduce

基金项目:武汉市中青年医学骨干人才项目(武卫通[2019]87号)

¹ 华中科技大学同济医学院附属梨园医院骨科(武汉,430077)

² 华中科技大学同济医学院附属梨园医院病理科

³ 华中科技大学同济医学院附属梨园医院中心实验室

[△]通信作者 E-mail:a787qm@163.com

the effect of farrerol on IL-1 β -induced inflammation and apoptosis of chondrocytes. **Conclusion:** Farrerol could inhibit the inflammation and apoptosis by up-regulating the expression of miR-499a-5p, thereby reducing IL-1 β -induced chondrocyte injury.

Keywords: chondrocytes; farrerol; miR-499a-5p; apoptosis; inflammation

骨关节炎是常见的一种慢性、进行性关节疾病,软骨细胞凋亡率升高与炎症因子分泌量增加可促使细胞损伤^[1-2]。中医药具有抗炎、抗氧化等作用,并可减轻软骨细胞损伤从而减缓骨关节炎发展进程^[3-4]。杜鹃素是从杜鹃花中提取的一种化合物,其具有抗炎、抗氧化等作用,研究表明,杜鹃素可以减轻血管内皮细胞的氧化应激损伤。表明杜鹃素具有减轻细胞损伤作用,但杜鹃素对骨关节炎软骨细胞损伤的研究相对较少,故而探究杜鹃素可通过调控哪种基因或信号通路而发挥抗骨关节炎作用具有重要意义。已知微小 RNA (miRNA) 可通过靶向靶基因的 3' UTR 而抑制其翻译,研究表明,miR-499a-5p 在脑缺血再灌注损伤中表达下调,上调其表达可减少脑梗死面积和细胞凋亡^[5]。但 miR-499a-5p 是否可作为治疗骨关节炎的潜在靶点尚未可知。因此,本研究采用白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 诱导软骨细胞并建立关节炎细胞损伤模型,主要探究杜鹃素是否通过调控 miR-499a-5p 影响 IL-1 β 诱导的软骨细胞损伤。

1 材料和方法

1.1 材料和试剂

IL-1 β 购自美国 Sigma (批号为 20181216); 杜鹃素购自上海源叶生物科技有限公司 (纯度 $\geq 98\%$, 批号为 20190103); 人正常软骨细胞 C28/I2 购自上海弘顺生物科技有限公司 (批号为 20191203); DMEM 培养基 (批号为 20190203)、胎牛血清 (批号为 20190115)、胰蛋白酶 (批号为 20190120) 购自美国 Gibco; 反转录 (批号为 20181116) 与荧光定量 PCR 试剂 (批号为 20181218) 购自北京天根生化; Trizol 试剂 (批号为 20190506)、LipofectamineTM 3000 Transfection Reagent (批号为 20190603) 购自美国 Invitrogen; miR-NC、miR-499a-5p mimics、anti-miR-NC、anti-miR-499a-5p 购自广州锐博生物科技有限公司; 细胞凋亡检测试剂盒 (批号为 20190405) 购自北京索莱宝; IL-6 (批号为 20190411)、TNF- α (批号为 20190518)、IFN- γ (批号为 20190503) 检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所; 兔抗人 Cleaved-caspase3 (批号为 20190409)、Cleaved-caspase9 抗体 (批号为 20190418)、HRP 标记的山羊抗兔 IgG 二抗 (批号为 20190423) 购自美国 CST。StepOnePlus 实时荧光定量 PCR 仪购自美国 ABI; FACS Calibur 流式细胞仪购自美国贝克曼库尔特; 电泳仪购自北京

六一仪器厂。

1.2 方法

1.2.1 实验处理及分组 将软骨细胞放在含 10% 胎牛血清的 DMEM 完全培养基中, 并放于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO₂ 培养箱内培养, 待细胞生长汇合度达到 80%, 加入含有浓度为 10 ng/mL IL-1 β 的 DMEM 培养基培养 24 h^[6], 记为 IL-1 β 组, 其中未经过 IL-1 β 处理软骨细胞记为 Con 组。加入含有不同浓度杜鹃素 (30 $\mu\text{mol/L}$ 、60 $\mu\text{mol/L}$ 、90 $\mu\text{mol/L}$) 与 10 ng/mL IL-1 β 的 DMEM 培养基培养 24 h, 分别记为 IL-1 β +杜鹃素-低组、IL-1 β +杜鹃素-中组、IL-1 β +杜鹃素-高组。采用脂质体转染法将 miR-NC、miR-499a-5p mimics 分别转染至软骨细胞, 加入 10 ng/mL IL-1 β 的 DMEM 培养基培养 24 h, 分别记为 IL-1 β +miR-NC 组、IL-1 β +miR-499a-5p 组。采用脂质体转染法将 anti-miR-NC、anti-miR-499a-5p 分别转染至软骨细胞, 加入 90 $\mu\text{mol/L}$ 杜鹃素与 10 ng/mL IL-1 β 的 DMEM 培养基培养 24 h, 分别记为 IL-1 β +杜鹃素+anti-miR-NC 组、IL-1 β +杜鹃素+anti-miR-499a-5p 组。

1.2.2 ELISA 法检测 IL-6、TNF- α 、IFN- γ 的水平 收集各组软骨细胞培养上清液, 采用 ELISA 法按照试剂盒说明书进行操作, 检测 IL-6、TNF- α 、IFN- γ 的水平。

1.2.3 流式细胞术检测细胞凋亡率 收集各组软骨细胞, 加入预冷 PBS 洗涤, 加入 500 μL Binding Buffer 重悬细胞, 分别加入 Annexin V-FITC (5 μL) 与 PI (5 μL), 室温避光孵育 10 min, 用 FACS Calibur 流式细胞仪检测细胞凋亡率。

1.2.4 qRT-PCR 检测 miR-499a-5p 的表达水平 软骨细胞中加入 1 mL Trizol 试剂后按照试剂说明书提取 RNA, 以 2 μg RNA 进行逆转录合成 cDNA, 以 2 μL cDNA 作为模板进行 qRT-PCR 扩增, 反应条件为 95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 2 min, 95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 60 s, 56 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 30 s, 共 40 次循环。应用美国 ABI StepOnePlus 实时荧光定量 PCR 仪检测, 采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算 miR-499a-5p 相对表达量。

1.2.5 Western Blot 检测 Cleaved-caspase3、Cleaved-caspase9 蛋白表达量 收集各组软骨细胞, 加入 RIPA 裂解液提取细胞总蛋白, 用 BCA 法测定蛋白浓度, SDS-PAGE 电泳后转膜、封闭 2 h, 分别加入 Cleaved-caspase3 (1 : 1 000)、Cleaved-caspase9 (1 : 1 000)、

GAPDH 抗体(1:3 000)稀释液,4 ℃ 孵育24 h,加入二抗稀释液(1:5 000)室温孵育 1 h,应用 Image J 软件分析各条带灰度值。

1.3 统计学方法

采用 SPSS21.0 统计学软件分析数据,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 形式表示,两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, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

表 1 杜鹃素对 IL-1β 诱导软骨细胞炎症因子表达的影响(ng/L, $\bar{x}\pm s$, *n*=9)

组别	IL-6	TNF-α	IFN-γ
Con	7.15±0.64	4.33±0.41	23.25±2.14
IL-1β	65.48±5.13 ¹⁾	55.15±4.12 ¹⁾	117.48±11.07 ¹⁾
IL-1β+杜鹃素-低	52.23±4.62 ²⁾	41.91±3.48 ²⁾	88.65±6.02 ²⁾
IL-1β+杜鹃素-中	38.06±3.20 ²⁾³⁾	26.21±2.22 ²⁾³⁾	65.51±5.08 ²⁾³⁾
IL-1β+杜鹃素-高	15.64±1.11 ²⁾³⁾⁴⁾	8.35±0.74 ²⁾³⁾⁴⁾	38.75±3.37 ²⁾³⁾⁴⁾
<i>F</i>	437.252	608.007	321.516
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

注:1)与 Con 组比较, $P<0.05$;2)与 IL-1β 组比较, $P<0.05$;3)与 IL-1β+杜鹃素-低组比较, $P<0.05$;4)与 IL-1β+杜鹃素-中组比较, $P<0.05$ 。

2.2 杜鹃素对 IL-1β 诱导软骨细胞凋亡的影响

与 Con 组比较,IL-1β 组细胞凋亡率、Cleaved-caspase3、Cleaved-caspase9 蛋白水平升高($P<0.05$);与

2 结果

2.1 杜鹃素对 IL-1β 诱导软骨细胞炎症因子表达的影响

与 Con 组比较,IL-1β 组 IL-6、TNF-α、IFN-γ 的水平升高($P<0.05$);与 IL-1β 组比较,IL-1β+杜鹃素-低组、IL-1β+杜鹃素-中组、IL-1β+杜鹃素-高组 IL-6、TNF-α、IFN-γ 的水平降低($P<0.05$),且呈剂量依赖性,见表 1。

IL-1β 组比较,IL-1β+杜鹃素-低组、IL-1β+杜鹃素-中组、IL-1β+杜鹃素-高组细胞凋亡率和 Cleaved-caspase3、Cleaved-caspase9 蛋白水平降低($P<0.05$),见图 1 及表 2。

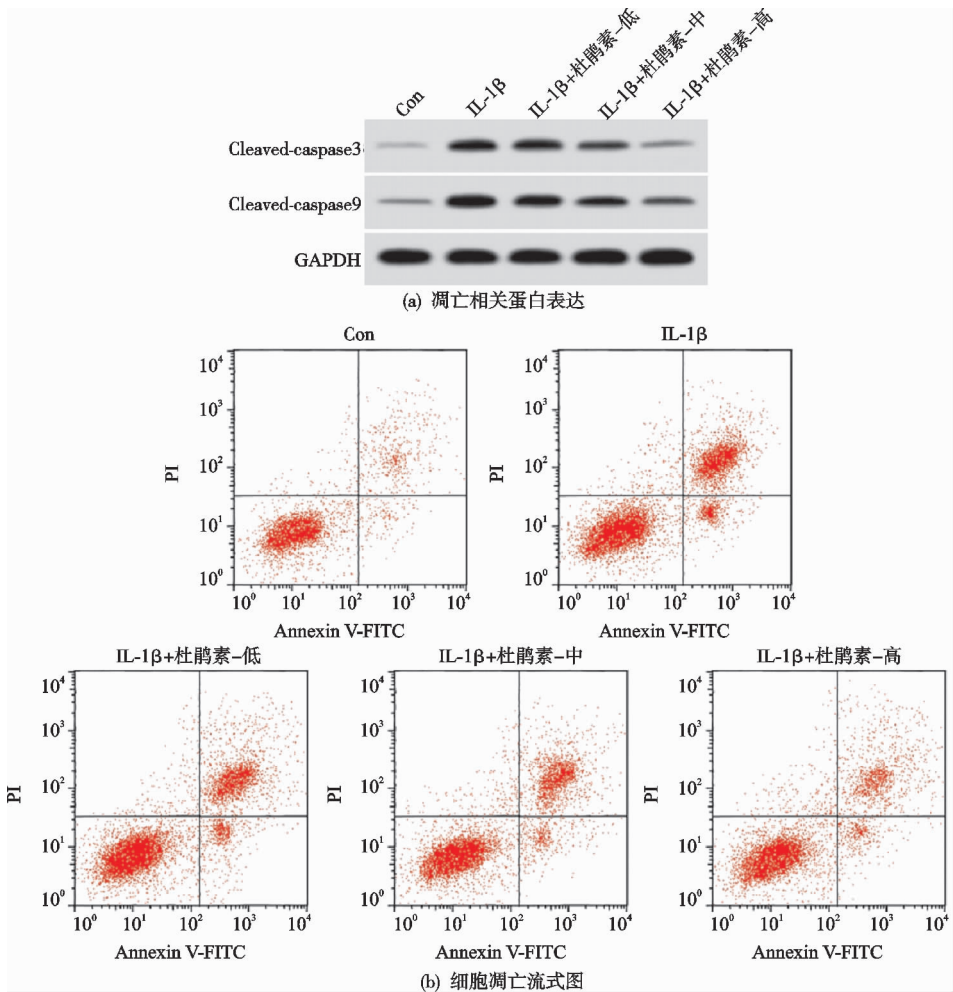


图 1 杜鹃素对 IL-1β 诱导软骨细胞凋亡的影响

表 2 杜鹃素对 IL-1β 诱导软骨细胞凋亡的影响($\bar{x}\pm s,n=9$)

组别	凋亡率/%	Cleaved-caspase3 蛋白	Cleaved-caspase9 蛋白
Con	6.17±0.56	0.13±0.02	0.21±0.02
IL-1β	30.51±2.79 ¹⁾	0.59±0.05 ¹⁾	0.71±0.05 ¹⁾
IL-1β+杜鹃素-低	22.86±2.12 ²⁾	0.44±0.04 ²⁾	0.57±0.04 ²⁾
IL-1β+杜鹃素-中	15.69±1.08 ²⁾³⁾	0.31±0.03 ²⁾³⁾	0.46±0.04 ²⁾³⁾
IL-1β+杜鹃素-高	9.25±0.74 ²⁾³⁾⁴⁾	0.19±0.02 ²⁾³⁾⁴⁾	0.29±0.03 ²⁾³⁾⁴⁾
F	311.306	270.931	265.629
P	<0.001	<0.001	<0.001

注:1)与 Con 组比较, $P<0.05$;2)与 IL-1β 组比较, $P<0.05$;3)与 IL-1β+杜鹃素-低组比较, $P<0.05$;4)与 IL-1β+杜鹃素-中组比较, $P<0.05$ 。

2.3 杜鹃素对 IL-1β 诱导软骨细胞 miR-499a-5p 表达的影响

与 Con 组比较,IL-1β 组 miR-499a-5p 的表达量降低($P<0.05$);与 IL-1β 组比较,IL-1β+杜鹃素-低组、IL-1β+杜鹃素-中组、IL-1β+杜鹃素-高组 miR-499a-5p 的表达量升高($P<0.05$),且呈剂量依赖性,见表 3。

表 3 杜鹃素对 IL-1β 诱导软骨细胞 miR-499a-5p 表达的影响($\bar{x}\pm s,n=9$)

组别	miR-499a-5p
Con	1.00±0.00
IL-1β	0.30±0.03 ¹⁾
IL-1β+杜鹃素-低	0.47±0.04 ²⁾
IL-1β+杜鹃素-中	0.62±0.06 ²⁾³⁾
IL-1β+杜鹃素-高	0.81±0.06 ²⁾³⁾⁴⁾
F	351.845
P	<0.001

注:1)与 Con 组比较, $P<0.05$;2)与 IL-1β 组比较, $P<0.05$;3)与 IL-1β+杜鹃素-低组比较, $P<0.05$;4)与 IL-1β+杜鹃素-中组比较, $P<0.05$ 。

2.4 miR-499a-5p 过表达对 IL-1β 诱导软骨细胞损伤的影响

与 IL-1β+miR-NC 组比较,IL-1β+miR-499a-5p 组 IL-6、TNF-α、IFN-γ 的水平降低($P<0.05$),细胞凋亡率、Cleaved-caspase3、Cleaved-caspase9 蛋白水平降低($P<0.05$),见图 2 及表 4。

2.5 下调 miR-499a-5p 表达逆转了杜鹃素(90 μmol/L)对 IL-1β 诱导软骨细胞损伤的作用

与 IL-1β+杜鹃素+anti-miR-NC 组比较,IL-1β+杜鹃素+anti-miR-499a-5p 组 IL-6、TNF-α、IFN-γ 的水平升高($P<0.05$),细胞凋亡率、Cleaved-caspase3、Cleaved-caspase9 蛋白水平升高($P<0.05$),见图 3 及表 5。

3 讨论

骨关节炎治疗常使用非甾体消炎药物,但会导致患者出现消化道出血等相关并发症,中医药可抑制骨关节炎的发展进程^[7]。骨关节炎中 miRNA 表达异常,可影响骨关节炎发生发展过程^[8]。但 miRNA 是

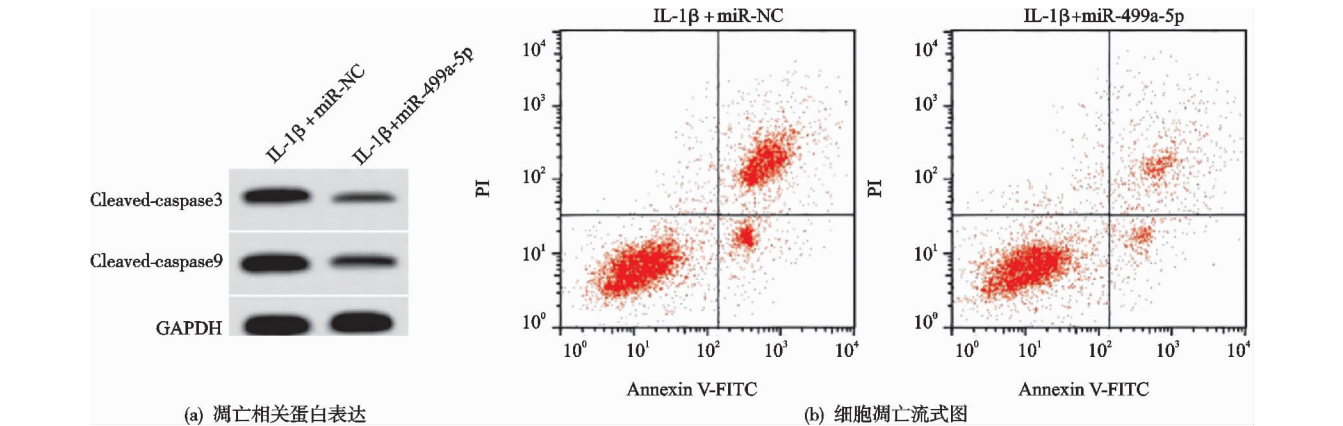


图 2 miR-499a-5p 过表达对 IL-1β 诱导软骨细胞凋亡的影响

表 4 miR-499a-5p 过表达对 IL-1β 诱导软骨细胞损伤的影响($\bar{x}\pm s,n=9$)

组别	miR-499a-5p	IL-6 /(ng·L ⁻¹)	TNF-α /(ng·L ⁻¹)	IFN-γ /(ng·L ⁻¹)	凋亡率 /%	Cleaved-caspase3 蛋白	Cleaved-caspase9 蛋白
IL-1β+miR-NC	1.00±0.00	66.04±5.13	58.11±5.21	114.32±11.46	31.55±3.19	0.58±0.05	0.73±0.06
IL-1β+miR-499a-5p	3.07±0.23 ¹⁾	21.88±2.07 ¹⁾	17.62±1.43 ¹⁾	45.92±4.62 ¹⁾	13.91±1.16 ¹⁾	0.24±0.02 ¹⁾	0.36±0.03 ¹⁾
t	27.000	23.948	22.483	16.607	15.591	18.941	16.547
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:1)与 IL-1β+miR-NC 组比较, $P<0.05$ 。

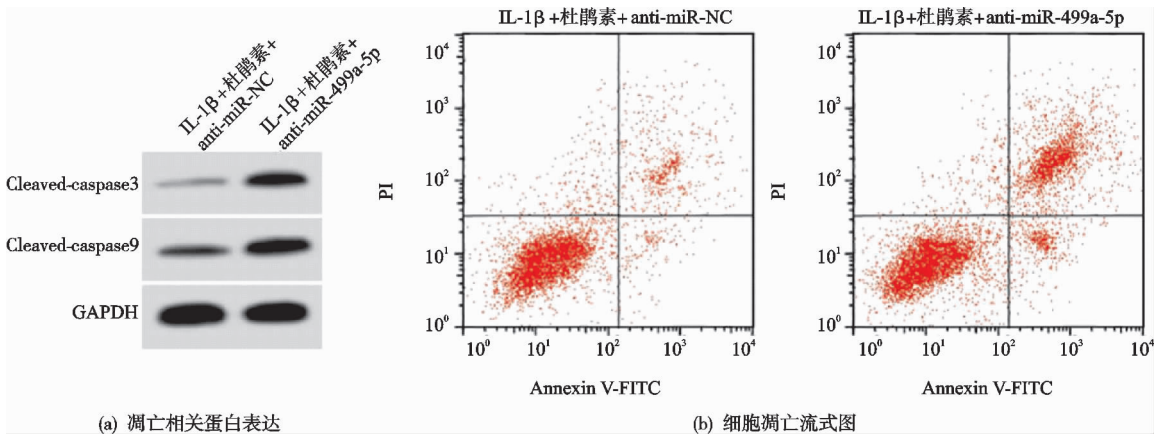


图 3 下调 miR-499a-5p 表达逆转了杜鹊素对 IL-1β 诱导软骨细胞凋亡的作用

表 5 下调 miR-499a-5p 表达逆转了杜鹊素对 IL-1β 诱导软骨细胞损伤的作用(̄x±s,n=9)

组别	miR-499a-5p	IL-6 /(ng·L ⁻¹)	TNF-α /(ng·L ⁻¹)	IFN-γ /(ng·L ⁻¹)	凋亡率 /%	Cleaved-caspase3 蛋白	Cleaved-caspase9 蛋白
IL-1β+杜鹊素+ anti-miR-NC	1.00±0.00	14.49±1.27	8.27±0.68	36.97±3.14	9.05±0.89	0.17±0.02	0.28±0.02
IL-1β+杜鹊素+ anti-miR-499a-5p	0.33±0.03 ¹⁾	54.94±5.43 ¹⁾	42.85±4.18 ¹⁾	91.02±7.74 ¹⁾	21.12±2.07 ¹⁾	0.47±0.04 ¹⁾	0.59±0.04 ¹⁾
<i>t</i>	67.000	21.761	24.496	19.413	16.070	20.125	20.795
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:1)与 IL-1β+杜鹊素+anti-miR-NC 组比较,*P*<0.05。

否可作为中医药治疗骨关节炎的潜在靶点尚需进一步探究。

目前杜鹊素对骨关节炎的治疗效果及其可能作用机制尚未明确。本研究发现,杜鹊素能够以浓度依赖性方式降低 IL-6、TNF-α、IFN-γ 的水平。已有研究表明,杜鹊素可抑制氧化应激及炎症反应从而减轻小胶质细胞损伤^[9]。杜鹊素可减轻高糖诱导的肾系膜细胞损伤^[10]。杜鹊素可减轻动脉血管内皮细胞氧化损伤^[11],提示杜鹊素可抑制炎症反应从而减轻 IL-1β 诱导的软骨细胞损伤。本研究结果显示,IL-1β 诱导软骨细胞后提高 IL-6、TNF-α、IFN-γ 的水平,与相关研究报道结果相似^[12],提示成功建立细胞损伤模型。本研究结果显示,IL-1β 诱导的软骨细胞凋亡增强,与相关研究报道结果相似^[13];杜鹊素可降低细胞凋亡率和 Cleaved-caspase3、Cleaved-caspase9 蛋白水平,提示杜鹊素可抑制 IL-1β 诱导的软骨细胞凋亡,表明杜鹊素可减轻 IL-1β 诱导的软骨细胞损伤。

本研究结果显示,IL-1β 诱导的软骨细胞 miR-499a-5p 表达降低。miR-499a-5p 在缺氧复氧诱导的心肌细胞损伤中表达降低,过表达 miR-499a-5p 可减轻缺氧复氧诱导的心肌细胞损伤^[14]。miR-499a-5p 在心血管疾病中表达下调,这表明对心肌细胞损伤有保护作用^[15-16]。随着杜鹊素浓度的增高 miR-499a-5p 的表达量升高,提示杜鹊素可能通过促进 miR-499a-5p 表达而减轻 IL-1β 诱导的软骨细胞损伤。本研究结果

显示,miR-499a-5p 过表达可抑制 IL-1β 诱导的软骨细胞炎症反应及细胞凋亡,而下调 miR-499a-5p 可拮抗杜鹊素对 IL-1β 诱导的软骨细胞炎症反应和凋亡的抑制作用,提示杜鹊素可通过上调 miR-499a-5p 表达影响 IL-1β 诱导的软骨细胞炎症反应和凋亡。

总之,杜鹊素可通过促进 miR-499a-5p 抑制炎症反应及凋亡从而减轻 IL-1β 诱导的软骨细胞损伤,可为骨关节炎治疗药物的研发提供新方向。本研究仅从细胞实验分析杜鹊素对骨关节炎软骨细胞损伤的影响及其可能作用机制,仍需进行体内实验与临床实验进一步验证杜鹊素对骨关节炎的治疗效果及其可能作用机制,为提高骨关节炎治疗效果及改善患者预后开拓新方向。

参考文献

[1] WANG Q,ZHUANG D,FENG W,et al. Fraxetin inhibits interleukin-1β-induced apoptosis, inflammation, and matrix degradation in chondrocytes and protects rat cartilage in vivo[J]. Saudi Pharm J,2020,28(12):1499-1506.
[2] LI W,WANG Y,TANG Y,et al. Quercetin alleviates osteoarthritis progression in rats by suppressing inflammation and apoptosis via inhibition of IRAK1/NLRP3 signaling[J]. J Inflamm Res,2021,14(1):3393-3403.
[3] HU J,ZHOU J,WU J,et al. Loganin ameliorates cartilage degeneration and osteoarthritis development in an osteoarthritis mouse model through inhibition of NF-κB activity and pyroptosis in chondrocytes[J]. J Ethnopharmacol,

- 2020,247(1):112261-112271.
 - [4] JU L, HU P, CHEN P, et al. Huoxuezhitong capsule ameliorates MIA-induced osteoarthritis of rats through suppressing PI3K/Akt/NF- κ B pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129(1):110471-110481.
 - [5] SHAN W, GE H, CHEN B, et al. Upregulation of miR-499a-5p decreases cerebral ischemia/reperfusion injury by targeting PDCD4[J]. Cell Mol Neurobiol, 2021, 9(1):1-12.
 - [6] 林燕云, 游纯秋, 蒋擎, 等. 独活寄生汤抑制白细胞介素-1 β 诱导的软骨细胞凋亡的作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(7):172-175.
 - [7] ZHANG Y, ZENG Y. Curcumin reduces inflammation in knee osteoarthritis rats through blocking TLR4/MyD88/NF- κ B signal pathway[J]. Drug Dev Res, 2019, 80(3):353-359.
 - [8] ZHAO G, GU W. Effects of miR-146a-5p on chondrocyte interleukin-1 β -induced inflammation and apoptosis involving thioredoxin interacting protein regulation[J]. J Int Med Res, 2020, 48(11):1-10.
 - [9] CUI B, ZHANG S, WANG Y, et al. Farrerol attenuates β -amyloid-induced oxidative stress and inflammation through Nrf2/Keap1 pathway in a microglia cell line[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109(1):112-119.
 - [10] CHEN Z, GAO H, WANG L, et al. Farrerol alleviates high glucose-induced renal mesangial cell injury through the ROS/Nox4/ERK1/2 pathway[J]. Chem Biol Interact, 2020, 316(1):108921-108931.
 - [11] YAN C, ZHANG X, MIAO J, et al. Farrerol directly targets GSK-3 β to activate Nrf2-ARE pathway and protect EA.hy926 cells against oxidative stress-induced injuries[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020(1):1-12.
 - [12] 刘伟军, 黎清波, 蔡磊, 等. 麝香酮通过调控微小 RNA-223 表达减轻白细胞介素-1 β 诱导的软骨细胞损伤[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(9):1744-1747.
 - [13] 郭秀珍, 高斌礼, 郭文, 等. LncRNA FGD5-AS1 靶向 miR-103a-3p 对 IL-1 β 诱导的关节软骨细胞凋亡的机制研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(6):832-837.
 - [14] ZHAO L, WANG B, ZHANG W, et al. Effect of miR-499a-5p on damage of cardiomyocyte induced by hypoxia-reoxygenation via downregulating CD38 protein[J]. J Cell Biochem, 2020, 121(2):996-1004.
 - [15] YAN F, CHEN Y, YE X, et al. miR-3113-5p, miR-223-3p, miR-133a-3p, and miR-499a-5p are sensitive biomarkers to diagnose sudden cardiac death[J]. Diagn Pathol, 2021, 16(1):67-77.
 - [16] LIU K, MA L, ZHOU F, et al. Identification of microRNAs related to myocardial ischemic reperfusion injury[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(7):11380-11390.
- (收稿日期:2021-11-11)
-
- (上接第 13 页)
- [19] ZHANG Z, LI X, LI D, et al. Asiaticoside ameliorates β -amyloid-induced learning and memory deficits in rats by inhibiting mitochondrial apoptosis and reducing inflammatory factors[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(2):413-420.
 - [20] 栾慧杰, 何莲花, 何娟, 等. 积雪草苷对 DBA/1 小鼠胶原诱导型关节炎中 Th17/Treg 细胞表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(4):76-83.
 - [21] DONELL S. Subchondral bone remodelling in osteoarthritis[J]. EFORT Open Rev, 2019, 4(6):221-229.
 - [22] WANG T, GUO Y, SHI X W, et al. Acupotomy contributes to suppressing subchondral bone resorption in KOA rabbits by regulating the OPG/RANKL signaling pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021(1):8168657-8168673.
 - [23] FU D, QIN K, YANG S, et al. Proper mechanical stress promotes femoral head recovery from steroid-induced osteonecrosis in rats through the OPG/RANK/RANKL system[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2020, 21(1):281-292.
- (收稿日期:2022-03-09)