

中药防治膝骨性关节炎的作用机制研究进展

郭子文^{1,2} 彭锐^{1△} 宋建东²

[关键词] 膝骨性关节炎; 中药; 机制; 综述

[中图分类号] R684.3 [文献标志码] A [文章编号] 1005-0205(2021)12-0085-04

膝骨性关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)是一种以慢性退行性病理改变为基础的疾患,是造成全球中老年人疼痛和致残的主要原因之一^[1-2]。膝关节的局部损伤及炎症和慢性劳损引起关节软骨变性、韧带附着部位或软骨下骨反应性增生及骨赘形成、半月板及滑膜破坏等病理改变,导致膝关节出现疼痛、僵硬、活动障碍等一系列临床表现。研究表明 60 岁以上中老年人中,10%的女性和 13%的男性会出现膝部的症状^[3]。本文对中药治疗膝骨性关节炎的作用机制进行归纳整理,总结出中药通过影响基质金属蛋白酶、凋亡因子、炎性因子、生长因子、信号通路等,发挥减少软骨基质降解,减轻炎症反应,促进软骨细胞增殖修复、抑制其凋亡等作用,具体综述如下。

1 影响基质降解酶

中药可降低对软骨细胞外基质有降解破坏作用的基质金属蛋白酶的活性,增加基质金属蛋白酶抑制剂的活性,从而减少基质的降解,保护软骨细胞。

细胞外基质是软骨细胞的结构支持,由蛋白多糖和Ⅱ型胶原组成,基质的降解主要由基质金属蛋白酶(MMP)调节,该酶由关节软骨细胞、成纤维细胞、滑膜细胞等合成和分泌,参与细胞外基质的降解、成骨和软骨发育等。如基质金属蛋白酶-13(MMP-13)可以高特异性降解软骨基质中特异性且大量分布的蛋白质—Ⅱ型胶原,破坏软骨细胞^[4]。有证据表明骨关节炎患者的软骨和滑膜标本中基质金属蛋白酶 1、3、9 和 13 的水平显著升高,它们能降解胶原蛋白和其他基质成分^[5]。单鹏程^[6]发现温阳益髓中药可以有效抑制基质金属蛋白酶 1、3、13 的表达,减少软骨基质的降解,保护关节软骨。基质金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP)与

基质紧密结合,具有抑制软骨损失的潜力^[7],孙志涛^[8]发现中药鹿茸可促进 TIMP-3 的表达,阻止 MMP 对基质的降解。

2 抑制凋亡因子

中药可通过调节与细胞凋亡相关的基因或分子如半胱天冬酶、凋亡基因等来抑制软骨细胞的凋亡。作为关节软骨中唯一的细胞类型,关节软骨细胞正常情况下的增殖与凋亡处于动态平衡状态,保持了软骨细胞数量、形态和功能的总体稳定,已经证实软骨细胞的过度凋亡是膝骨性关节炎的病理因素之一^[9]。

半胱天冬酶(Caspase)作为起始物或效应器介导调节细胞凋亡,可使细胞存活途径失活,并特异性活化其他促细胞凋亡因子。Caspase-3 是细胞死亡最终途径中的关键蛋白酶,作用于凋亡途径的下游,参与切割重要的底物^[10]。金连峰^[11]研究发现骨碎补可下调凋亡执行因子 Caspase-3,抑制软骨细胞过度凋亡,改善膝骨关节炎软骨病理损害。B 细胞淋巴瘤 2(Bcl-2)是抗凋亡基因,而 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)是促凋亡基因,Bax 通过从线粒体释放细胞色素 c 来激活级联反应,继而激活半胱天冬酶,最终导致细胞凋亡,Bcl-2 可阻止 Bax 释放细胞色素 c,从而限制凋亡^[12]。柯俊泉^[13]对膝骨性关节炎家兔予以加味补阳还五汤处理,发现此方可上调 Bcl-2、下调 Bax 的基因表达,抑制软骨细胞凋亡,延缓关节退变和破坏。一氧化氮(NO)也在软骨细胞凋亡中起作用,促进凋亡的启动,它与软骨细胞培养后可使 Caspase-3 和 Caspase-7 基因表达增加,使 Bcl-2 mRNA 水平下调^[14]。洪振强^[15]发现马钱子总碱可通过抑制一氧化氮和超氧化物歧化酶(SOD)的生成及表达来减少软骨细胞的凋亡,减轻软骨损害。软骨细胞凋亡的另一个生物标志物是死亡受体 Fas,它在与 Fas 配体(Fas-L)连接后诱导细胞凋亡^[14]。罗利飞^[16]发现续断可能通过降低滑膜细胞凋亡蛋白 Bcl-2 和 Fas-L 表达,从而阻止关节进一步破坏。

基金项目:湖北省卫健委中医药科研项目(ZY2021F016)

¹ 湖北中医药大学针灸骨伤学院(武汉,430061)

² 湖北中医药大学附属新华医院(湖北省中西医结合医院)

△通信作者 E-mail:974831374@qq.com

3 调节细胞因子

3.1 降低损伤性因子

中药方对某些损害性细胞因子如促炎因子、低氧诱导因子有抑制作用,可减轻炎症,减少软骨破坏,延缓疾病进展。虽然骨关节炎传统上被认为是一种非炎症性疾病,但越来越多的证据表明其临床过程可能是由全身和局部炎症引起的^[17],且炎症被认为是促进滑膜炎以及骨关节炎软骨和骨破坏进展的关键因素^[18]。细胞因子是参与免疫和炎症反应的细胞的分子,可参与软骨细胞的破坏,软骨基质的降解、滑膜的反应性炎症、骨赘形成等过程³,其中白细胞介素 1、6、8、10,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等在其中起主要作用,阻断这些促炎因子的表达可以抑制软骨损伤。李广广^[19]研究证明通络治痹汤可降低 IL-1 β 、TNF- α 水平,促进软骨修复,改善关节生理功能。杜旭召^[20]用白芍总苷处理骨关节炎软骨细胞,发现白芍总苷可以抑制炎症因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 等的表达,改善软骨功能。骨关节炎的标志是关节软骨的破坏,软骨是无血管组织,会产生缺氧的微环境,低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)是细胞对缺氧反应和发育反应的主要转录调节因子,与其靶点血管内皮生长因子(VEGF)结合后作用于软骨细胞^[20]。李明等^[21]也发现骨碎补总黄酮可抑制 HIF-1 α 和 VEGF 的表达,减少缺氧反应,缓解关节软骨肿胀及破坏程度。

3.2 增加保护性因子

某些保护性生长因子如转化生长因子、胰岛素样生长因子、成纤维细胞生长因子可直接或间接促进软骨修复,中药可上调这些因子的水平,正向调控软骨代谢。生长因子是具有合成和抗分解代谢作用的生物活性多肽,可调节软骨生成以及软骨细胞代谢和分化,潜在的促进关节软骨修复^[22]。转化生长因子(TGF)有助于细胞外基质的合成,可通过多途径刺激软骨细胞增殖分化与胶原的合成,逆转软骨细胞多糖的分解,加强软骨的修复。王功国^[23]研究发现舒筋接骨汤可使 KOA 患者血清中 TGF- β 上升,可以缓解关节炎临床症状,具有良好疗效。胰岛素样生长因子-1(IGF-1)可以上调软骨基质生物合成,在某些情况下抑制细胞因子刺激的分解代谢过程,还提供了促存活信号,并被证明可挽救由胶原降解和机械损伤诱导的软骨细胞凋亡^[24]。白斌^[25]研究发现丹参可增强白介素-6 和 IGF-1 对关节软骨的修复。成纤维细胞生长因子-2(FGF-2)可增强软骨细胞增殖,成纤维细胞生长因子-18(FGF-18)可增加蛋白多糖和 II 型胶原的产生^[26]。赵鹏飞^[27]发现加味四妙散可上调 bFGF 的表达,并降低 IL-6 的表达,从而减轻关节炎软骨基质的降解,促进损伤软骨的修复。

4 调控信号通路

信号通路的作用全面而广泛,细胞外的某些分子信号(配体)如激素、生长因子、细胞因子、神经递质以及其他小分子化合物等特异性的结合细胞内的受体,继而细胞内的一系列蛋白就会依次对下游蛋白的活性进行激活或抑制,从而将外界的信号进行逐步放大、传递,最终产生一系列综合性的细胞应答,此即为信号通路作用过程。

Wnt/ β -catenin、P13K/Akt、JAK2/STAT 3、NF- κ B、MAPK、Notch 信号通路是与膝关节炎相关性最高的几条,中药是通过调节这些通路上游或下游的效应因子来干预信号通路,做出应答,发挥促进软骨细胞增殖、抗软骨细胞凋亡、减轻关节炎症反应等作用,最终延缓关节损伤,缓解症状。

4.1 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt/ β -catenin 信号通路激活后, β -连环蛋白(β -catenin)在细胞质中积累,然后转移到细胞核,随后与某些促进细胞周期进程的因子结合来促进软骨细胞增殖^[28]。严可^[29]研究证明加味独活寄生汤是通过调控 Wnt3a、 β -catenin、MMP-13 等因子和 Wnt/ β -catenin 信号通路来减少软骨细胞凋亡,促进增殖,且抑制炎症反应。

4.2 P13K/Akt 信号通路 P13K

信号转导通路的激活是细胞抗凋亡和诱导异常增殖的重要机制之一,Akt 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是 P13K/Akt 信号通路的效应器,可诱导广泛的生物效应,并调节凋亡、增殖、代谢、生长和转化等多种细胞功能^[30-34],发现当归-牛膝药对是通过促进 P13K/Akt 信号转导通路的激活,来发挥抗软骨细胞凋亡作用,从而减轻膝关节炎病理损害。

4.3 JAK2/STAT3 信号通路

细胞因子或生长因子与受体结合后可以磷酸化激活 JAK,使转录因子 STAT 以二聚体的形式进入细胞核内与靶基因结合,调控下游基因的转录,调节细胞的增殖、分化、凋亡过程。JAK2/STAT3 信号通路在骨关节炎软骨细胞中被激活,阻断 JAK2/STAT3 通路可抑制基质金属蛋白酶的过度表达和胶原蛋白的降解。山茱萸新苷 I 可抑制白细胞介素 6/JAK2/STAT3 信号通路介导的炎症反应,减少细胞外基质和关节软骨的破坏,延缓膝骨关节炎诱导的软骨组织退变。

4.4 NF- κ B 信号通路

炎症主要与活化 B 细胞(NF- κ B)信号通路的核因子 κ 的激活和放大炎症过程的化合物有关,继而触发软骨基质的合成与降解,在临床模型中,抑制 NF- κ B 或活性蛋白酶已被证明能减缓关节退化。陈伟达^[35]

发现川续断总皂苷可抑制 NF- κ B mRNA 和蛋白,进而可减轻骨性关节炎炎症反应。

4.5 MAPK 信号通路

MAPK 组的成员较多,涉及膝骨性关节炎的通路主要包括 p38MAPK、JNK、ERK1/2 信号通路,在软骨细胞的增殖、分化、凋亡,炎性因子和疼痛物质的产生等方面发挥作用^[36]。林嘉辉等^[37]研究发现龟甲胶和鹿角胶可下调鼠骨关节炎软骨细胞内 JNK 和 p38 MAPK 基因的表达,抑制相关通路,促进软骨细胞的增殖,抑制其凋亡,在一定程度上延缓关节炎进展。

4.6 Notch 信号通路

Notch 信号通路是保证软骨细胞在不同环境下的表型,调节软骨细胞的增殖分化,影响软骨基质代谢,其激活可影响 MMP-13、VEGFA 的表达,最终导致关节软骨破坏^[38]。姚弘毅^[39]发现羟基红花黄色素 A 可通过抑制 Notch 通路激活而降低炎性反应,减轻软骨损伤。

5 小结

综上所述,相较于现代医学的手术、抗炎镇痛药、物理疗法等,传统中医药疗法作用在膝骨性关节炎的防治方面有着广阔前景。笔者总结了中药作用于 KOA 的相关机制,这些实验研究结果在一定程度上肯定了中药对 KOA 的治疗效果,也为中药方的临床应用提供了依据和参考。

参考文献

- [1] LONG M J, PAPI E, DUFFEU L. Predicting knee osteoarthritis risk in injured populations[J]. *Clinical Biomechanics*, 2017, 47: 87-95.
- [2] HART H F, CROSSLEY K M, HUNT M A. Do gait patterns differ based on radiographic patellofemoral osteoarthritis disease severity in individuals with mild tibiofemoral osteoarthritis? [J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2017, 25(1): S349.
- [3] MARTA I, TARGINO R A, HSING W T, et al. Concentration of cytokines in patients with osteoarthritis of the knee and fibromyalgia[J]. *Clinical Interventions in Aging*, 2014, 9: 939-944.
- [4] ZHANG H, SONG B, PAN Z X. Downregulation of microRNA-9 increases matrix metalloproteinase-13 expression levels and facilitates osteoarthritis onset[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3): 3708-3714.
- [5] OZLER K, AKTAS E, ACAY C, et al. Serum and knee synovial fluid matrix metalloproteinase-13 and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with late-stage osteoarthritis[J]. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, 2016, 50(3): 356-361.
- [6] 单鹏程. 温阳益髓中药干预兔膝关节软骨基质金属蛋白酶的表达[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(7): 997-1002.

- [7] LU W, HE Z Y, SHI J, et al. AMD3100 attenuates post-traumatic osteoarthritis by maintaining transforming growth factor- β 1-induced expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-3 via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10(10): 1554.
- [8] 孙志涛. 单味药鹿茸调节骨关节炎模型兔软骨细胞外基质主要成分 ADAMTS-4/TIMP-3 基因的表达[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(32): 5133-5138.
- [9] FU D, SHANG X, NI Z, et al. Shikonin inhibits inflammation and chondrocyte apoptosis by regulation of the PI3K/Akt signaling pathway in a rat model of osteoarthritis[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(4): 2735-2740.
- [10] YASSIN A M, ABUBAKR H, ABDEL GALIL A I, et al. COL2A1 and Caspase-3 as promising biomarkers for osteoarthritis prognosis in an equus asinus model[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 354.
- [11] 金连峰. 单味中药骨碎补对兔膝关节软骨细胞凋亡作用的实验研究[J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(7): 1699-1703.
- [12] WANG Z, FNAG J, XIAO J. Correlation of the expression of inflammatory factors with expression of apoptosis-related genes Bax and Bcl-2, in burned rats[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2019, 17(3): 1790-1796.
- [13] 柯俊泉. 加味补阳还五汤对兔膝关节炎的治疗作用及机制[J]. *山东医药*, 2020, 60(28): 45-49.
- [14] MUSUMECI G. Biomarkers of chondrocyte apoptosis and autophagy in osteoarthritis[J]. *IJMS*, 2015, 16(9): 20560-20575.
- [15] 洪振强. 马钱子总碱对兔膝关节炎模型软骨损伤修复作用及机制[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(8): 991-996.
- [16] 罗利飞. 续断对兔膝关节炎模型滑膜细胞凋亡蛋白 Bcl-2 和 Fas-L 表达影响的实验研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30(11): 1322-1324.
- [17] ZHU Z, OTAHA P, WANG B, et al. Longitudinal associations between serum inflammatory cytokines and knee bone marrow lesions in patients with knee osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2017, 25(4): 499-505.
- [18] MALEMUD C J. Biologic basis of osteoarthritis; state of the evidence[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2015, 27(3): 289-294.
- [19] 李广广. 通络治痹汤对兔膝关节软骨形态改变和炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 水平的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2018, 24(4): 467-470.
- [20] 杜旭召. 白芍总苷对骨关节炎软骨细胞增殖及分泌表达的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(11): 1375-1379.
- [21] 李明, 李君, 付昆. 骨碎补总黄酮对膝骨关节炎模型兔 HIF-1 α 和 VEGF 表达的影响[J]. *中国药房*, 2018, 29(18): 2484-2488.
- [22] SMIT Y, MARAIS H J, THOMPSON P N, et al. Clinical findings, synovial fluid cytology and growth factor concentrations after intra-articular use of a platelet-rich product in horses with osteoarthritis[J]. *Journal of the South*

- African Veterinary Association, 2019, 90:1-9.
- [23] 王功国. 舒筋接骨汤治疗膝关节关节炎的临床研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(10):1329-1332.
- [24] LI Y, WANG Y, CHUBINSKAYA S, et al. Effects of insulin-like growth factor-1 and dexamethasone on cytokine-challenged cartilage; relevance to post-traumatic osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2015, 23(2):266-274.
- [25] 白斌. 丹参对兔骨性关节炎关节软骨白介素-1 β 、白介素-6和胰岛素样生长因子-I表达的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30(10):990-994.
- [26] EL-SEAUDI A, KADER T A E, NISHIDA T, et al. Catabolic effects of FGF-1 on chondrocytes and its possible role in osteoarthritis[J]. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 2017, 11(3):255-263.
- [27] 赵鹏飞. 加味四妙散对兔膝关节炎 IL-6 和 bFGF 的影响[J]. 中医学报, 2015, 30(8):1166-1169.
- [28] LU J, JI M L, ZHANG X, et al. Epigenetic silencing of MIR-375 promotes cartilage degradation by targeting JAK2/STAT 3 signaling pathway in knee osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2017. DOI: 10. 1016/j. joca. 2017. 02. 491.
- [29] 严可. 加味独活寄生汤对兔膝关节炎软骨细胞凋亡的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2019, 27(4):1-6.
- [30] ZHANG Y, XU S, HUANG E, et al. MicroRNA-130a regulates chondrocyte proliferation and alleviates osteoarthritis through PTEN/PI3K/Akt signaling pathway[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2018, 41(6):30-32.
- [31] 杨安群, 谢获. 当归-牛膝对兔骨关节炎 PI3K/AKT 通路的影响[J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(05):526-529.
- [32] JO S, WANG S E, LEE Y L, et al. IL-17A induces osteoblast differentiation by activating JAK2/STAT3 in ankylosing spondylitis[J]. *BioMed Central*, 2018, 20(1):115.
- [33] 李虎业, 窦增花, 孔德元, 等. 山茱萸新苷 I 干预膝关节关节炎模型大鼠抑制白细胞介素 6 介导的炎症反应[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(02):211-215.
- [34] WEI L, DING Z F, LIU F, et al. Dopamine delays articular cartilage degradation in osteoarthritis by negative regulation of the NF- κ B and JAK2/STAT 3 signaling pathways[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapie*, 2019, 119:109419.
- [35] 陈伟达. 川续断皂苷调节 miR-19a 对大鼠骨关节炎软骨细胞 SOX9/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中国药师, 2020, 23(5):824-829.
- [36] PENG H Z, YUN Z, WANG W, et al. Dual specificity phosphatase 1 has a protective role in osteoarthritis fibroblast-like synoviocytes via inhibition of the MAPK signaling pathway[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2017, 16(6):8441-8447.
- [37] 林嘉辉. 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.
- [38] PENG W X, XIE W P, BI F, et al. Quercetin suppresses apoptosis of chondrocytes induced by IL-1 β via inactivation of p38 MAPK signaling pathway[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2021, 21(5):468.
- [39] 姚弘毅. 羟基红花黄色素 A 对骨性关节炎模型大鼠炎症因子水平及 Notch 信号通路的影响[J]. 中国医药, 2020, 15(6):927-931.

(收稿日期:2021-04-06)

(上接第 84 页)

- [7] 张明才, 詹红生, 石印玉, 等. “骨错缝、筋出槽”理论梳理[J]. 上海中医药杂志, 2009, 43(11):59-62.
- [8] 张开勇, 庄园, 詹红生, 等. 棘突不共线在颈椎“骨错缝、筋出槽”诊断中的临床应用[J]. 中国骨伤, 2013, 26(1):47-49.
- [9] 周春香, 孟俊非. 寰枢关节脱位的影像诊断[J]. 国际医学放射学杂志, 2017, 40(4):441-449.
- [10] 《中华外科杂志》编辑部. 寰枢关节是否存在半脱位及其相关问题[J]. 中华外科杂志, 2006, 44(20):1369-1375.
- [11] 郭健, 刘玉玲, 王松松, 等. 寰枢关节半脱位影像学诊断指标在法医鉴定中的应用[J]. 青岛医药卫生, 2015, 47(4):286-287.
- [12] 周志强, 贺文俊, 郑玉兰, 等. 正常人齿状突生长偏移与双侧 LADI 不对称的 CT 测量意义[J]. 中国辐射卫生, 2013, 22(1):124-125.
- [13] 郁万江, 孙咏梅, 徐爱德. 正常人寰枢关节间隙的 CT 研究[J]. 医学影像学杂志, 2001, 11(5):325-328.
- [14] 熊轶喆, 胡零三, 陈元川, 等. 詹红生教授“四以相和”论治颈椎病验案举隅[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(7):1745-1746.
- [15] 胡零三, 詹红生, 熊轶喆, 等. 詹红生诊治颈椎病经验[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(7):26-28.
- [16] 邓真, 王辉昊, 王宽, 等. 石氏伤科颈椎定位旋转扳法的动力学参数在体测量[J]. 中医正骨, 2018, 30(3):17-21.
- [17] 邓真, 沈知彼, 詹红生, 等. 石氏定位旋扳法治疗神经根型颈椎病的疗效观察[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2020, 28(5):5-9.
- [18] DENG Z, WANG K, WANG H, et al. A finite element study of traditional Chinese cervical manipulation[J]. *European Spine Journal*, 2017, 26(9):2308-2317.
- [19] WANG H, WANG K, DENG Z, et al. Effects of facet joint degeneration on stress alterations in cervical spine C₅-C₆: a finite element analysis[J]. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 2019, 16(6):7447-7457.

(收稿日期:2021-07-03)