

正骨紫金丸对骨关节炎大鼠软骨组织的保护作用及其机制

刘吉斌¹ 周宇¹ 于庆瑞^{1△}

[摘要] **目的:**探讨正骨紫金丸对骨关节炎大鼠软骨组织的保护作用及其机制。**方法:**将 Wistar 大鼠随机分为对照组、模型组、阳性组、正骨紫金丸组、正骨紫金丸+3-甲基腺嘌呤组(正骨紫金丸+3-MA 组),每组 10 只。苏木精-伊红(HE)染色观察大鼠关节软骨组织情况;TUNEL 染色检测关节软骨组织的细胞凋亡率;ELISA 检测血清中白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的含量;Kit 试剂盒检测 MDA 含量和 SOD 活性;Western Blot 检测软骨组织中 PI3K/AKT/mTOR 信号通路相关蛋白的表达。**结果:**与对照组相比,模型组大鼠关节软骨损伤明显,软骨细胞排列不规则,细胞聚集明显,软骨细胞凋亡率、促炎因子 IL-6、TNF- α 、iNOS、MDA 含量及 PI3K、AKT 和 mTOR 蛋白的磷酸化升高,SOD 活性、ULK1、Beclin1 及 LC3 II / I 的比值显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$);阳性组和正骨紫金丸组中大鼠关节软骨组织损伤减轻,细胞排列整齐,细胞聚集明显减少,软骨细胞凋亡率、促炎因子 IL-6、TNF- α 、iNOS、MDA 含量及 PI3K、AKT 和 mTOR 蛋白的磷酸化表达降低,SOD 活性、ULK1、Beclin1 及 LC3 II / I 的比值显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$);自噬抑制剂 3-MA 逆转了正骨紫金丸对关节软骨的保护作用,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**正骨紫金丸能够抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,对骨关节炎大鼠的软骨组织发挥保护作用。

[关键词] 正骨紫金丸;骨关节炎;软骨组织;作用机制

[中图分类号] R-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2023)08-0007-06

DOI:10.20085/j.cnki.issn1005-0205.230802

Protective Effect of Zhenggu Zijin Pill on Cartilage Tissue in Osteoarthritis Rats and Its Mechanism

LIU Jibin¹ ZHOU Yu¹ YU Qingrui^{1△}

¹ Department of Orthopedics, Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian 116000, Liaoning China.

Abstract Objective: To investigate the protective effect of Zhenggu Zijin pill on cartilage tissue in osteoarthritis rats and elucidate its underlying mechanism. **Methods:** Wistar rats were randomly divided into five groups: control group, model group, positive group, Zhenggu Zijin pill group, and Zhenggu Zijin pill + 3-methyladenine group (Zhenggu Zijin pill + 3-MA), with 10 rats in each group. HE staining was used to observe the articular cartilage, while TUNEL staining was employed to detect the apoptosis rate of articular cartilage. The levels of serum interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor (TNF- α), and inducible nitric oxide synthase (iNOS) were measured using ELISA. The content of malondialdehyde (MDA) and the activity of superoxide dismutase (SOD) were determined using a Kit. Western Blot analysis was performed to detect the expression of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway-related proteins in cartilage. **Results:** Compared with the control group, the model group showed obvious damage to the articular cartilage, irregular arrangement of chondrocytes, and prominent cell clustering. The apoptosis rates of chondrocytes, as well as the levels of proinflammatory factors IL-6, TNF- α , iNOS, and MDA, were significantly increased in the model group. Additionally, the phosphorylation of PI3K, AKT, and mTOR proteins was elevated, while the SOD activity, ULK1, Beclin1, and the ratio of LC3 II / I were decreased ($P<0.05$). In contrast, the cartilage tissue damage was reduced in the positive group and Zhenggu Zijin pill group, with orderly arrangement of cells and reduced cell aggregation. Moreover, the apoptosis rates of chondrocytes, levels of proin-

flammatory factors, and the phosphorylation of PI3K, AKT, and mTOR proteins were decreased, while the SOD activity, ULK1, Beclin1, and the ratio of LC3 II / I were increased

¹ 大连大学附属中山医院骨科(辽宁 大连, 116000)

[△]通信作者 E-mail:147627437@qq.com

($P < 0.05$). Notably, the protective effect of Zhenggu Zijin pill on articular cartilage was reversed by the autophagy inhibitor 3-MA ($P < 0.05$). **Conclusion:** Zhenggu Zijin pill exhibits a protective role in cartilage tissue of osteoarthritis rats by inhibiting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. These findings provide valuable insights for the potential therapeutic application of Zhenggu Zijin pill in osteoarthritis treatment.

Keywords: Zhenggu Zijin pill; osteoarthritis; cartilage tissue; mechanism

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)是一种关节软骨的进行性退化疾病,是常见的风湿性疾病,主要特征是关节软骨破坏、软骨下骨改变、滑膜炎等,能够导致关节疼痛、僵硬、畸形等症状^[1-2]。从《黄帝内经》中可知骨关节炎在中医上属于“骨痹”范畴,即因气血亏虚,风、寒、湿、热等外邪侵袭人体,闭阻经络,导致气血运行不畅、筋骨失养,可通过补益肝肾、调和气血,祛湿散寒,利湿清热,活血化瘀,化痰通络来治疗。正骨紫金丸源自《医宗金鉴·正骨心法要旨》,书载:治跌打扑坠闪挫损伤,并一切疼痛,瘀血凝聚。正骨紫金丸是书中使用最广泛的内服药物,研究显示正骨紫金丸可以促进创伤性骨折患者的软骨组织修复^[3]。已知正骨紫金丸由丁香、莲子、熟地黄、儿茶、白芍、血竭、牡丹皮、当归、木香、茯苓、红花、甘草组成,方中血竭、牡丹皮与熟地黄、儿茶联合具有活血化瘀、疗伤止痛之功,丁香、木香能够行气散寒止痛,当归、白芍有补血活血、养血柔肝之效,莲子、茯苓两者能够健脾益肾、宁心安神。因此,本研究猜测正骨紫金丸对骨关节炎有一定的治疗作用。磷脂酰肌醇 3 激酶(The Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)是一种胞内磷脂酰肌醇激酶,可促进磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸(Phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate, PIP3)的生成,丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B(The Serine/threonine Protein Kinase, AKT)是 PI3K 信号传导中的重要信使, mTORC1 是 AKT 的一个关键下游分支,磷酸化 AKT 可以在 Ser2448 处磷酸化 mTORC1^[4-5]。有研究已经证明淫羊藿苷可以抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,对骨关节炎软骨组织进行保护^[6]。因此,基于上述报道,本研究旨在探讨正骨紫金丸是否能够通过调节 PI3K/AKT/mTOR 信号通路对关节炎大鼠的软骨组织发挥保护作用,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级 Wistar 大鼠,8 周龄,体重为 180~220 g,购于辽宁长生生物技术股份有限公司,许可证号为 SCXK(辽)2020-0002。

1.2 实验药品和试剂

正骨紫金丸(沈阳东新药业有限公司,国药准字 Z20093095);硫酸氨基葡萄糖片(新兴同仁药业有限公司,国药准字 H20041317);3-甲基腺嘌呤(3-MA,货

号为 HY-19312,美国 MedChemExpress 公司);HE 染色试剂盒(货号为 E-IR-R117,武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司);TUNEL 细胞凋亡检测试剂盒(货号为 40306ES20,翌圣生物科技股份有限公司);白细胞介素(IL)-6,肿瘤坏死因子(TNF)- α ,诱导型一氧化氮合酶(iNOS)ELISA 试剂盒(货号为 YK-07378、YK-07342、YK-10010,北京伊塔生物科技有限公司);丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)检测试剂盒(货号为 ml3020、mlE2337,上海酶联生物科技有限公司);ULK1、Beclin1、LC3、PI3K、p-PI3K、AKT、p-AKT、mTOR、p-mTOR 一抗(货号为 ab167139、ab207612、ab128025、ab302959、ab278545、ab8805、ab38449、ab32028、ab109268,英国 Abcam 生物公司);山羊抗兔 IgG(货号为 WLA023,沈阳万类生物科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 大鼠模型制备及分组 将所有大鼠随机分为对照组、模型组、阳性组、正骨紫金丸组、正骨紫金丸+3-甲基腺嘌呤组(正骨紫金丸+3-MA),每组 10 只。除对照组外,其余组均参照文献^[7]方法诱导骨关节炎大鼠模型,在右膝关节内注射 2 mg 碘乙酸(MIA)以诱导膝关节骨关节炎,对照组注射等量生理盐水。在诱导第 7 天,阳性组以 0.17 g/kg 剂量灌胃硫酸氨基葡萄糖^[8];正骨紫金丸组根据大鼠与人的用药剂量换算后以 0.36 g/kg 的剂量进行灌胃^[3];正骨紫金丸+3-MA 组灌胃 0.36 g 的正骨紫金丸,同时腹腔注射 1.5 mg/kg 的自噬抑制剂 3-MA^[9];对照组和模型组灌胃等体积的生理盐水。2 次/d,持续 28 d。

1.3.2 苏木精-伊红(HE)染色观察大鼠关节软骨组织情况 所有大鼠麻醉后处死,取右后肢膝关节并分离其关节软骨组织冻存于-80℃。然后每组随机取 5 个组织在 4%多聚甲醛中固定过夜,然后石蜡包埋切片,经过二甲苯和乙醇脱蜡后进行 HE 染色,再次用乙醇脱水和二甲苯透明,最后树脂封片,并在光学显微镜下观察软骨组织形态。

1.3.3 TUNEL 染色检测关节软骨组织的细胞凋亡率 取 1.3.2 节中的石蜡切片,先进行脱蜡和水化,然后将切片放入含有蛋白酶 K 的溶液中孵育 30 min。PBS 清洗后将切片用提前配好的 TUNEL 工作液染色,37℃避光 1 h,再用 DAPI 溶液复染 15 min, PBS

清洗后封片。用荧光显微镜观察细胞凋亡情况。

1.3.4 ELISA 检测血清中白细胞介素(IL)-6,肿瘤坏死因子(TNF)- α ,诱导型一氧化氮合酶(iNOS)含量 在大鼠被处死之前,对所有大鼠进行腹腔采血 2 mL,4 $^{\circ}$ C,1 000g 离心 10 min,收集上清液。根据 ELISA 检测试剂盒操作步骤检测血清中 IL-6、TNF- α 、iNOS 含量。

1.3.5 检测关节软骨组织中 MDA 含量和 SOD 活性 在冻存的软骨组织中每组随机选取 5 个样本并研磨,然后在 4 $^{\circ}$ C 下 3 000g 离心 10 min,取上清液并利用试剂盒检测 MDA 的含量以及 SOD 的活性。

1.3.6 Western Blot 检测关节软骨组织中自噬相关蛋白及 PI3K/AKT/mTOR 信号通路相关蛋白 取 1.3.2 节中冻存的关节软骨组织,加入蛋白裂解液提取总蛋白,BCA 测定蛋白质浓度。然后用 SDS-PAGE 分离蛋白并转至 PVDF 膜。接着将 PVDF 膜用 5% 的脱脂牛奶封闭过夜,第 2 天用一抗稀释液(ULK1、Beclin1、LC3、PI3K、p-PI3K、mTOR、p-mTOR 比例 1:1 000,AKT、p-AKT 比例为 1:500)在室温下孵育

1 h,再用羊抗兔二抗稀释液(稀释比例为 1:2 000)在室温下孵育 1 h,然后 ECL 显色,用膜扫描仪成像并拍照,以 GAPDH 为内参蛋白,用 Image J 软件分析目的蛋白条带灰度值。

1.4 统计学方法

利用 GraphPad Prism 8.0 统计软件对实验数据进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,多组比较用 one-way ANOVA,两两多重比较用 q 检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 正骨紫金丸对骨关节炎大鼠关节软骨组织病理形态的影响

苏木精-伊红染色结果显示,与对照组相比,模型组大鼠关节软骨损伤明显,软骨软化,表面粗糙,染色强度不均匀,软骨细胞排列不规则,细胞聚集明显;与模型组相比,阳性组和正骨紫金丸组大鼠软骨损伤减轻,软骨细胞排列整齐,细胞聚集明显减少;与正骨紫金丸组相比,正骨紫金丸+3-MA 组大鼠软骨损伤加重,见图 1。

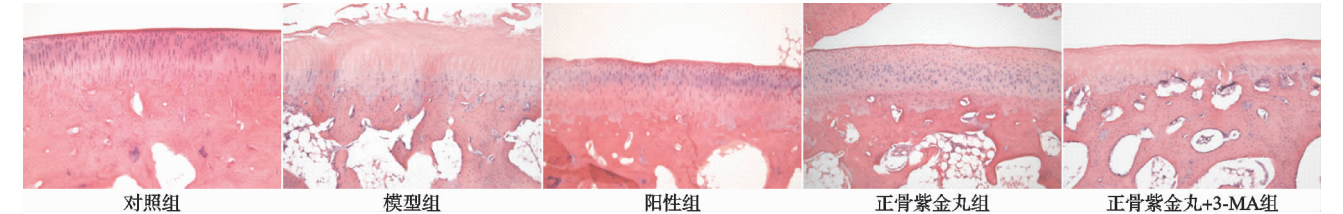


图 1 各组大鼠关节软骨组织的病理损伤(HE 染色, $\times 100$)

2.2 正骨紫金丸对骨关节炎大鼠关节软骨细胞凋亡的影响

与对照组相比,模型组大鼠关节软骨中细胞凋亡升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组相比,阳性组和正骨紫金丸组关节软骨中细胞凋亡降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),且两组间差异无统计学

意义($P > 0.05$);与正骨紫金丸组相比,正骨紫金丸+3-MA 组关节软骨中细胞凋亡升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 2 和表 1。

2.3 正骨紫金丸对骨关节炎大鼠血清中 IL-6、TNF- α 、iNOS 含量的影响

与对照组相比,模型组血清中 IL-6、TNF- α 、iNOS

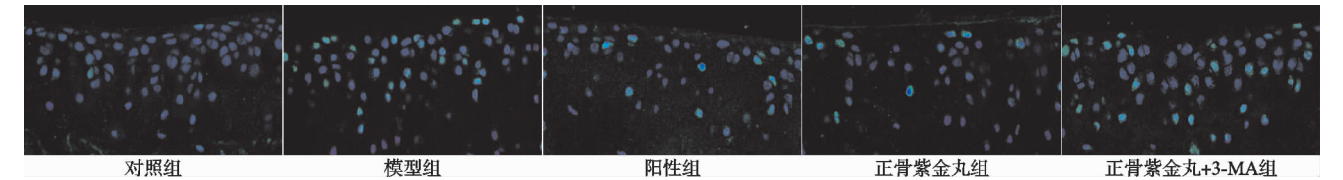


图 2 各组大鼠关节软骨细胞凋亡情况(TUNEL 染色, $\times 200$)

表 1 各组大鼠关节软骨组织的细胞凋亡率($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	细胞凋亡率/%
对照组	1.23 \pm 0.11
模型组	32.74 \pm 1.37 ¹⁾
阳性组	11.48 \pm 0.56 ¹⁾²⁾
正骨紫金丸组	12.06 \pm 0.75 ¹⁾²⁾
正骨紫金丸+3-MA 组	26.91 \pm 1.13 ¹⁾²⁾³⁾

注:1)与对照组相比, $P < 0.05$;2)与模型组相比, $P < 0.05$;3)与正骨紫金丸组相比, $P < 0.05$ 。
的含量升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组相

比,阳性组和正骨紫金丸组血清中 IL-6、TNF- α 、iNOS 的含量降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),且两组间差异无统计学意义($P > 0.05$);与正骨紫金丸组相比,正骨紫金丸+3-MA 组血清中 IL-6、TNF- α 、iNOS 的含量升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.4 正骨紫金丸对骨关节炎大鼠关节软骨组织中 MDA、SOD 水平的影响

与对照组相比,模型组软骨组织中 MDA 的含量升高,SOD活性降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);

表 2 各组大鼠血清中 IL-6、TNF-α、iNOS 的含量 (pg/mL, $\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	IL-6	TNF-α	iNOS
对照组	8.92±1.23	32.68±2.16	15.92±1.38
模型组	48.62±2.57 ¹⁾	91.57±3.82 ¹⁾	32.74±1.37 ¹⁾
阳性组	12.65±1.54 ¹⁾²⁾	45.89±2.73 ¹⁾²⁾	12.48±0.56 ¹⁾²⁾
正骨紫金丸组	13.20±1.38 ¹⁾²⁾	46.26±2.54 ¹⁾²⁾	13.20±0.75 ¹⁾²⁾
正骨紫金丸+3-MA 组	37.91±1.96 ¹⁾²⁾³⁾	78.35±3.25 ¹⁾²⁾³⁾	26.91±1.13 ¹⁾²⁾³⁾

注:1)与对照组相比, $P < 0.05$; 2)与模型组相比, $P < 0.05$; 3)与正骨紫金丸组相比, $P < 0.05$ 。

与模型组相比, 阳性组和正骨紫金丸组软骨组织中 MDA 的含量降低, SOD 活性升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与正骨紫金丸组相比, 正骨紫金丸+3-MA 组软骨组织中 MDA 的含量升高, SOD 活性降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 各组关节软骨组织中 MDA 含量和 SOD 活性 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	MDA/($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)	SOD/($\text{U} \cdot \text{mg}^{-1}$)
对照组	1.78±0.12	39.15±3.24
模型组	6.39±0.45 ¹⁾	15.87±1.38 ¹⁾
阳性组	2.45±0.24 ¹⁾²⁾	31.76±3.16 ¹⁾²⁾
正骨紫金丸组	2.36±0.18 ¹⁾²⁾	32.18±2.96 ¹⁾²⁾
正骨紫金丸+3-MA 组	5.61±0.38 ¹⁾²⁾³⁾	24.35±1.52 ¹⁾²⁾³⁾

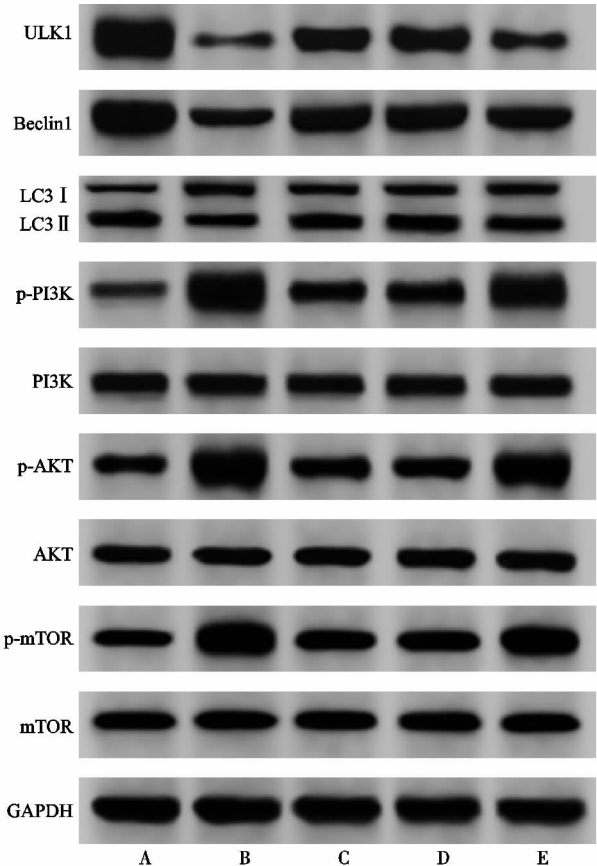
注:1)与对照组相比, $P < 0.05$; 2)与模型组相比, $P < 0.05$; 3)与正骨紫金丸组相比, $P < 0.05$ 。

2.5 正骨紫金丸对骨关节炎大鼠软骨组织中自噬相关蛋白以及 PI3K/AKT/mTOR 通路相关蛋白表达的影响

与对照组相比, 模型组中软骨组织中 ULK1、Beclin1、LC3 II / I 表达降低, p-PI3K、p-AKT、p-mTOR 表达升高 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 阳性组和正骨紫金丸组软骨组织中 ULK1、Beclin1、LC3 II / I 表达升高, p-PI3K、p-AKT、p-mTOR 表达降低 ($P < 0.05$), 且两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与正骨紫金丸组相比, 正骨紫金丸+3-MA 组软骨组织中 ULK1、Beclin1、LC3 II / I 表达降低, p-PI3K、p-AKT、p-mTOR 表达升高 ($P < 0.05$), 见图 3 及表 4。

3 讨论

骨关节炎是老年人中最常见的退行性关节疾病, 最常发生在膝关节, 会导致严重的关节疼痛和残疾。



注:A为对照组; B为模型组; C为阳性组; D为正骨紫金丸组; E为正骨紫金丸+3-MA组

图 3 各组大鼠关节软骨组织中自噬及 PI3K/AKT/mTOR 通路相关蛋白的条带

表 4 各组大鼠关节软骨组织中自噬及 PI3K/AKT/mTOR 通路相关蛋白的相对表达量($\bar{x}\pm s,n=5$)

组别	ULK1	Beclin1	LC3 II/I	p-PI3K	p-AKT	p-mTOR
对照组	2.68±0.17	2.31±0.19	3.18±0.28	0.79±0.12	1.08±0.09	0.97±0.08
模型组	0.23±0.02 ¹⁾	0.56±0.06 ¹⁾	1.14±0.13 ¹⁾	2.58±0.23 ¹⁾	2.89±0.24 ¹⁾	2.38±0.20 ¹⁾
阳性组	1.75±0.20 ¹⁾²⁾	1.72±0.16 ¹⁾²⁾	2.52±0.21 ¹⁾²⁾	1.35±0.14 ¹⁾²⁾	1.45±0.12 ¹⁾²⁾	1.34±0.12 ¹⁾²⁾
正骨紫金丸组	1.84±0.15 ¹⁾²⁾	1.69±0.15 ¹⁾²⁾	2.58±0.24 ¹⁾²⁾	1.41±0.13 ¹⁾²⁾	1.47±0.13 ¹⁾²⁾	1.37±0.11 ¹⁾²⁾
正骨紫金丸+3-MA 组	0.59±0.06 ¹⁾²⁾³⁾	0.98±0.08 ¹⁾²⁾³⁾	1.77±0.18 ¹⁾²⁾³⁾	2.14±0.18 ¹⁾²⁾³⁾	2.37±0.21 ¹⁾²⁾³⁾	2.03±0.18 ¹⁾²⁾³⁾

注:1)与对照组相比, $P<0.05$;2)与模型组相比, $P<0.05$;3)与正骨紫金丸组相比, $P<0.05$ 。

在病理学上,骨关节炎的特征主要包括关节软骨退化、软骨下骨硬化、边缘骨赘形成和滑膜炎^[10]。已知骨关节炎属中医“骨痹”范畴,年老体弱,气血失和,肝血肾精渐亏,筋骨失养是骨关节炎发生的内在基础。正骨紫金丸是治疗跌打损伤、瘀血肿痛等多种炎症反应性疾病的中药小水丸剂,该药方的成分具有活血化瘀、行气散寒、补血活血、健脾益肾、强筋健骨等功效^[11]。因此,本研究探讨了正骨紫金丸是否对骨关节炎产生治疗作用。本研究通过建立骨关节炎大鼠模型进行体内实验,苏木精-伊红染色结果发现模型组大鼠关节软骨损伤明显,软骨细胞凋亡率升高,表明骨关节炎大鼠模型建立成功。而阳性组和正骨紫金丸组中大鼠关节软骨组织损伤较模型组有所减轻,软骨细胞排列整齐,细胞聚集明显减少,揭示正骨紫金丸可以减轻骨关节炎大鼠关节软骨的病理性损伤。

炎症和氧化应激是促进骨关节炎发展的主要发病机制,两者相互依存。炎症介质如 IL-6、TNF- α 和 iNOS 在骨关节炎关节中高表达并诱导活性氧(ROS)的产生,而过度的炎症反应诱导的软骨细胞凋亡也是关节炎中软骨损伤的主要机制^[12-13]。氧化应激是活性氧的产生和抗氧化防御系统对其清除之间不平衡的结果,活性氧在骨关节炎软骨中过度积累,也是慢性炎症的主要原因。SOD 是细胞抗氧化应激的防御酶之一,可以清除体内氧自由基,维持代谢平衡。MDA 是脂质过氧化的产物,被认为是氧化应激强度的标志^[14-15]。本研究通过对炎症和氧化应激因子的分析发现,与模型组相比,阳性药物和正骨紫金丸处理后大鼠血清中的炎症介质 IL-6、TNF- α 、iNOS 以及 MDA 含量降低,SOD 活性升高,揭示正骨紫金丸可以减轻骨关节炎大鼠关节软骨的炎症和氧化应激损伤,其作用与阳性药物无显著差异。

大量研究已经证明 PI3K/AKT/mTOR 通路是细胞内必不可少的信号通路,其对自噬活性是负向调控的作用,并且该通路在炎症反应、软骨细胞凋亡、代谢等过程中起着关键作用^[16-17]。自噬是一种应激防御机制,通过形成自噬体降解受损细胞和细胞器,维持细胞的稳定状态^[18]。ULK1 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,是人体细胞中必不可少的自噬相关基因。此外,Beclin1 和 LC3 也是参与自噬过程的生物标志物,由于

可溶性 LC3(LC3 I)向自噬囊泡相关形式(LC3 II)的转化参与自噬体形成,因此 LC3 II / I 的比率是自噬的重要标志^[19-20]。本研究结果显示,阳性药物和正骨紫金丸处理组大鼠软骨组织中 ULK1、Beclin1 蛋白表达及 LC3 II / I 的比值显著高于模型组,PI3K、AKT 和 mTOR 蛋白的磷酸化表达显著低于模型组,且阳性组和正骨紫金丸组无显著差异;而进一步加入自噬抑制剂 3-MA 后,提高了 PI3K、AKT 和 mTOR 蛋白的磷酸化表达,且逆转了正骨紫金丸对关节软骨的保护作用,揭示正骨紫金丸能够促进软骨细胞的自噬,减轻软骨组织损伤,其可能是通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路介导的。

综上所述,正骨紫金丸能够抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,对关节炎大鼠的软骨组织发挥保护作用,本研究为骨关节炎的治疗提供了新的药物和研究方向。正骨紫金丸是中药小水丸剂,具有成分多、治疗靶点多等优点,因此,其保护关节炎软骨组织的更多其他机制还需要进一步深入研究。

参考文献

[1] COLLETTI A,CICERO A F G. Nutraceutical approach to chronic osteoarthritis:from molecular research to clinical evidence[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (23): 12920-12942.

[2] TANG J,LIU T,WEN X,et al. Estrogen-related receptors:novel potential regulators of osteoarthritis pathogenesis[J]. Mol Med,2021,27(1):5-17.

[3] 景希强,徐杰. 正骨紫金丸对创伤性骨折患者软组织修复及骨折愈合的影响[J]. 中国社区医师,2021,37(10):57-59.

[4] MIRICESCU D,TOTAN A,STANESCU-SPINU I I,et al. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer:from molecular landscape to clinical aspects[J]. Int J Mol Sci,2020,22(1):173-197.

[5] SUN K,LUO J,GUO J,et al. The PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in osteoarthritis;a narrative review[J]. Osteoarthritis Cartilage,2020,28(4):400-409.

[6] TANG Y,LI Y,XIN D,et al. Icarin alleviates osteoarthritis by regulating autophagy of chondrocytes by mediating PI3K/AKT/mTOR signaling [J]. Bioengineered, 2021,12(1):2984-2999.

[7] KIMMERLING K A,GOMOLL A H,FARR J,et al.

- Amniotic suspension allograft modulates inflammation in a rat pain model of osteoarthritis[J]. *J Orthop Res*, 2020, 38(5):1141-1149.
- [8] 曾智,李浩,王晓旭,等. 罗汉果皂苷 VI 对膝关节炎大鼠模型的治疗作用及其机制探讨[J]. *免疫学杂志*, 2022, 38(9):804-809.
- [9] 秦娜,魏立伟,张虹. 桃仁膝康丸通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路激活软骨细胞自噬抗膝骨性关节炎的机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(4):165-169.
- [10] LI B, CHEN K, QIAN N, et al. Baicalein alleviates osteoarthritis by protecting subchondral bone, inhibiting angiogenesis and synovial proliferation[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(11):5283-5294.
- [11] 杜洋,李石头. 正骨紫金丸联合手术治疗桡骨远端骨折的临床效果[J]. *河南医学研究*, 2022, 31(6):1107-1110.
- [12] ANSARI M Y, AHMAD N, HAQQI T M. Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis; Role of polyphenols[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129(1):1-24.
- [13] ZHAO Z, DAI X S, WANG Z Y, et al. MicroRNA-26a reduces synovial inflammation and cartilage injury in osteoarthritis of knee joints through impairing the NF- κ B signaling pathway[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(4):1-12.
- [14] GUAN T, DING L G, LU B Y, et al. Combined administration of curcumin and chondroitin sulfate alleviates cartilage injury and inflammation via NF- κ B pathway in knee osteoarthritis rats[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13(1):1-11.
- [15] ESTAKHRI F, REZA PANJEHSHAHIN M, TANIDEH N, et al. Efficacy of combination therapy with apigenin and synovial membrane-derived mesenchymal stem cells on knee joint osteoarthritis in a rat model[J]. *Iran J Med Sci*, 2021, 46(5):383-394.
- [16] TANG Y, MO Y, XIN D, et al. β -ecdysterone alleviates osteoarthritis by activating autophagy in chondrocytes through regulating PI3K/AKT/mTOR signal pathway[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(11):7174-7186.
- [17] JIANG L, ZHOU X, XU K, et al. miR-7/EGFR/MEGF9 axis regulates cartilage degradation in osteoarthritis via PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1):8622-8634.
- [18] GE X, ZHOU G. Protective effects of naringin on glucocorticoid-induced osteoporosis through regulating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(6):6330-6341.
- [19] CHEN Y, PAN X, ZHAO J, et al. Icariin alleviates osteoarthritis through PI3K/AKT/mTOR/ULK1 signaling pathway[J]. *Eur J Med Res*, 2022, 27(1):204-215.
- [20] PAN X, SHAN H, BAI J, et al. Four-octylitaconate improves osteoarthritis by enhancing autophagy in chondrocytes via PI3K/AKT/mTOR signalling pathway inhibition[J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1):641-651.
- (收稿日期:2022-12-11)
-
- (上接第 6 页)
- [14] LAIRD M H, RHEE S H, PERKINS D J, et al. TLR4/MyD88/PI3K interactions regulate TLR4 signaling[J]. *J Leukoc Biol*, 2009, 85(6):966-977. [15] 张旭东,刘宏岩. 乌梅丸对溃疡性结肠炎大鼠 TLRs/NF- κ B/MyD88 信号通路影响的研究进展[J]. *吉林中医药*, 2019, 39(3):410-413.
- [16] YOON Y D, HAN S B, KANG J S, et al. Toll-like receptor 4 dependent activation of macrophages by polysaccharide isolated from the radix of platycodon grandiflora[J]. *Int Immunopharmacol*, 2003, 3(13/14):1873-1882.
- [17] ANDO I, TSUKUMO Y, WAKABAYASHI T, et al. Safflower polysaccharides activate the transcription factor NF- κ B via Toll-like receptor 4 and induce cytokine production by macrophages[J]. *Int Immunopharmacol*, 2002, 2(8):1155-1162.
- [18] 陈谱,阮安民,周俊,等. 通络止痛凝胶治疗膝骨性关节炎的实验研究[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2020, 28(9):1-5.
- [19] 金益,濮宗进,唐于平,等. 当归-红花药对活血功效相互作用研究[J]. *中草药*, 2017, 48(10):2087-2092.
- [20] 刘立,段金赓,朱振华,等. 当归-红花药物组合效应物质基础研究[J]. *中草药*, 2011, 42(5):929-934.
- [21] 礼梅,许世伟,苏玉娟. 红花药物分析、化学成分及现代药理研究进展[J]. *中医药信息*, 2017, 34(2):123-125.
- [22] 侯晓丽,孙铭学,高焕焕,等. 抗炎天然产物活性成分研究进展[J]. *药学实践杂志*, 2015, 33(1):20-27.
- [23] 宋锦叶,孟立强,李晓玫. 黄芩与当归在肾脏微血管病变中的治疗应用前景[J]. *中国中西医结合杂志*, 2008, 28(9):859-861.
- [24] 马晓娟,殷惠军,陈可冀. 血瘀证与炎症相关性的研究进展[J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(7):669-672.
- [25] 崔向宁,李玉波,李妍,等. 活血、利水中药对脑出血大鼠脑组织肿瘤坏死因子- α 、核转录因子- κ B 及水通道蛋白-4 表达的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(2):203-208.
- (收稿日期:2023-01-06)