

中药干预细胞自噬防治骨关节炎研究进展

柴居堂¹, 杨倩^{1*}, 宁红霞², 刘文娟¹, 刘涛³, 魏晓涛⁴, 刘小钰⁴

(1. 河北省中医院, 石家庄 050000; 2. 石家庄市中医院, 石家庄 050000;

3. 甘肃省中医院, 兰州 730000; 4. 甘肃中医药大学, 兰州 730000)

[摘要] 骨关节炎(OA)作为一种常见的慢性、高发性、致痛、致残的关节退行性病变,因其关节活动障碍、关节疼痛剧烈等临床症状和亟待优化、完善的治疗方案,给社会医疗、患者心理与经济带来了沉重的负担。既往研究表明,OA发病与关节软骨功能障碍、软骨细胞细胞外基质(ECM)的合成和降解紊乱、关节炎炎症密切相关。同时有研究证实,适度的自噬可恢复受损软骨细胞的功能、调控软骨细胞凋亡、促进ECM的合成与代谢、减轻OA关节的炎症反应,延缓OA的发生和进展。此外,根据OA临床症状可将其归属为中医学“痹症”的范畴,中医药在中医学“整体观念、辨证论治、个体化诊疗”等理论指导下治疗OA的临床有效性在数千年的实践中得到了充分验证,并具有不良反应少、患者耐受性好、接受程度高的特点和优势。因此,该文以期通过简单阐述自噬及其相关调控蛋白Unc-51样自噬激活激酶1(ULK1)、Beclin-1、微管相关蛋白轻链3(LC3)等在OA中的作用,并详细总结中药干预自噬及其相关标志物在防治OA的最新研究成果,为中药干预自噬防治OA的深入研究的提供一定方向和思路,同为临床上使用中医药防治OA提供文献参考和依据。

[关键词] 骨关节炎; 自噬; 中医药; 研究进展

[中图分类号] R285;R289;R287;R22;R2-031;R33;R24 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)02-0287-12

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20231312

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20231010.1346.003>

[网络出版日期] 2023-10-11 14:17:53

Traditional Chinese Medicine Regulates Autophagy to Prevent and Treat Osteoarthritis: A Review

CHAI Jutang¹, YANG Qian^{1*}, NING Hongxia², LIU Wenjuan¹, LIU Tao³, WEI Xiaotao⁴, LIU Xiaoyu⁴

(1. Hebei Provincial Hospital of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050000, China;

2. Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shijiazhuang 050000, China;

3. Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou 730000, China;

4. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] Osteoarthritis (OA) is a common chronic, highly prevalent, painful, and disabling degenerative joint disease. It has imposed a heavy burden on social healthcare and patients' psychology and economy due to its clinical symptoms such as impaired joint mobility and severe joint pain and the immature therapies. Studies have shown that OA is closely associated with articular cartilage dysfunction, synthesis and degradation disorders of chondrocyte extracellular matrix (ECM), and joint inflammation. Moderate autophagy can restore the function of damaged chondrocytes, regulate chondrocyte apoptosis, and promote the synthesis and metabolism of ECM to alleviate the inflammation of joints and delay the onset and progression of OA. According to the clinical symptoms, OA can be classified into the category of impediment in traditional Chinese

[收稿日期] 2023-07-17

[基金项目] 河北省中医药管理局科研计划项目(2021044);国家自然科学基金项目(81860863,81660802)

[第一作者] 柴居堂, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合防治骨关节疾病研究, E-mail: chajutang@outlook.com

[通信作者] * 杨倩, 主任医师, 教授, 博士生导师, 从事中医内科学脾胃病方向研究, E-mail: yang0311qian@126.com

medicine. With the theories of holistic conception, treatment based on syndrome differentiation, and individualised diagnosis and treatment, traditional Chinese medicine has demonstrated definite effects in the treatment of OA in thousands of years of practice. Moreover, traditional Chinese medicine causes mild adverse reactions, and the patients have high tolerance and acceptance. This paper briefly explains the roles of autophagy and the related regulatory proteins, such as Unc-51-like autophagy-activated kinase 1 (ULK1), Beclin-1, and microtubule-associated protein light chain 3 (LC3), and details the latest research achievements in the prevention and control of OA by traditional Chinese medicines and its related markers via the regulation of autophagy, so as to provide a idea for the in-depth research in this field and the clinical application of traditional Chinese medicine in preventing and treating OA.

[Keywords] osteoarthritis; autophagy; traditional Chinese medicine; research progress

骨关节炎(OA)作为一种慢性、高发性关节退行性病变,其主要病理改变是进行性关节软骨变性、关节炎症反应^[1],主要的临床症状是关节疼痛、关节活动障碍、关节僵硬,严重者可出现关节畸形^[2-3]。且OA作为一种最常见的致痛、致残病因,正伴随着人口老龄化程度的不断加深,逐渐成为全世界范围内的常见疾病^[4]。OA的高发病率和有效治疗方式的缺乏给社会医疗、患者心理和经济带来了沉重的负担。当前对于OA的治疗尚不尽人意,亟待优化和完善。根据OA的分级管理,最先使用对乙酰氨基酚、非甾体类抗炎药和阿片类药物等治疗来缓解OA症状,然后再进行更具侵入性和昂贵的治疗^[5]。但临床上常用于治疗OA的雷帕霉素、葡糖胺、糖皮质激素等药物,均存在着肝或肾损伤性、胃肠道反应等严重的不良反应或并发症^[6],这导致部分终末期OA患者迫于无奈选择关节置换作为最终治疗手段^[7]。这些因素提醒人们开发高效低毒的抗OA药物的迫切性。因此,显著改善OA临床症状、有效防治OA、极大提高患者生活质量是当前医学领域研究的重点和热点。同时,OA发病机制复杂,与多种因素相关,具体病因尚未彻底阐述。当前研究显示,OA的发病主要与关节软骨细胞功能障碍、变性、软骨细胞细胞外基质(ECM)的合成和降解紊乱、关节炎症相关^[8-9]。既往研究表明,自噬作为一种维持细胞内能量代谢稳定状态的细胞内降解系统,其的减少导致受损的细胞器和大分子在软骨细胞中堆积,从而影响软骨细胞的生存,最终导致OA^[10]。因此,适当的自噬水平可恢复受损软骨细胞的功能、调控软骨细胞凋亡、促进ECM的合成代谢、减轻OA关节的炎症反应,延缓OA的发生和进展^[11-12],是OA防治中有效且重要的靶点和策略。

近年来,有中医药相关研究证实,中医药不仅可通过调控细胞自噬水平,发挥适度自噬的作用,

显著延缓OA的发生和进展,还可对其他基础病症起到一定的调控作用,能够极大地缓解OA患者病痛、减轻OA患者经济及心理负担^[13-14]。与此同时,中医药在中医学“整体观念、辨证论治、个体化诊疗”等理论指导下防治OA历史悠久,其临床有效性在数千年的实践中得到了充分验证,并且中医药防治OA具有不良反应少、患者耐受性好、接受程度高的特点和优势^[15-16]。因此,深入中医药防治OA研究和大力推广临床上使用中医药防治OA极具前景和必要。本文通过阐述自噬及其相关因子Unc-51样自噬激活激酶1(ULK1)、Beclin-1、微管相关蛋白轻链3(LC3)等在OA中发挥的重要作用、总结中药提取物干预自噬及其相关标志物在防治OA的最新研究成果,旨为自噬作为有效防治靶点及中药干预自噬在OA防治的深入研究提供一定方向和思路,同为临床上使用中医药防治OA提供参考和依据。

1 自噬及其相关调控蛋白在骨关节炎中的作用

OA是一种涉及关节软骨进行性退变及关节炎症反应的关节疾病,其发病机制复杂,与多种因素相关,其具体病因目前尚未彻底阐述,但其病理变化主要围绕着软骨细胞的凋亡和功能障碍^[17]。自噬作为一种维持细胞内能量代谢稳定状态的细胞内降解系统,既往研究已证实适度自噬可以恢复受损软骨细胞的功能、抑制ECM降解与软骨细胞的凋亡^[18],激活自噬可以有效缓解动物模型中OA的发展,通过恢复自噬作用,可有效减轻OA症状,延缓OA早期和晚期的病理进展^[19]。软骨细胞自噬关键因子是ULK1、自噬相关靶向基因(Atg)、Beclin-1和LC3^[20],自噬正调控蛋白Atg3、Atg5、Atg7和Beclin-1等表达水平的上调及LC3 I与LC3 II比例的增加反映了自噬过程的增强^[21]。通常,正常人软骨中自噬调节因子ULK1、Beclin-1和LC3 II等均处

于一种高表达状态^[22]。而在OA患者中,软骨细胞的自噬水平显著降低,ULK1、Beclin-1和LC3的表达被抑制^[23]。处于磷酸化状态的ULK1一直被认为是自噬起始的关键信号。Unc-51样自噬激活激酶1/2(ULK1/2)是自噬信号通路中具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性的核心蛋白,可与Atg13、Atg101形成ULK复合物,介导自噬信号通路的激活^[24]。Beclin-1是酵母哺乳动物酵母的同源物,是一种由自噬相关基因编码的蛋白质。磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)和Beclin-1形成复合物,促进自噬体的形成,从而诱导自噬^[25]。在OA大鼠体内,促进ULK1、Beclin-1表达能够激发软骨细胞自噬泡形成,提高软骨细胞自噬水平,有效地改善软骨损伤与退变,促进OA软骨的修复^[26]。自噬过程由Atg蛋白介导,LC3(哺乳动物酵母Atg8的同系物)与Beclin-1作为常用的自噬标记物,参与自噬体的生物合成^[27]。有研究发现,OA关节软骨中钙化的内皮细胞包裹着LC3等自噬相关蛋白^[28]。在OA早期,软骨细胞自噬短暂的代偿性增加,LC3、Beclin-1等自噬标志物的表达也随之出现应激性的高表达状态^[29]。但随着OA病理进程的不断加深,软骨细胞损伤、甚至凋亡将会导致LC3、Beclin-1等自噬标志物表达被抑制,无法激活自噬,进而无法保护软骨细胞和软骨,最终可能OA不断地发展^[30]。OA软骨中自噬水平不仅与ULK1、Beclin-1、LC3的表达减少有关,更是与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的过度表达密切联系^[31]。激活mTOR可以抑制磷酸化Atg13与Atg1(ULK1)的结合,阻碍自噬体的形成,从而抑制自噬过程。抑制mTOR可通过提高大鼠软骨细胞的自噬水平来抑制软骨细胞的凋亡^[32]。鉴于自噬在OA发病机制中的关键作用,中医药靶向调控自噬防治OA,为OA的治疗提供了一个新的方向。

2 中医学对骨关节炎的认识

根据OA临床症状可将其归属为中医学“痹证”的范畴,是一类好发于膝关节、髋关节、脊柱及手指关节的关节退行性病变,其中将发于膝关节的骨关节炎被称为“膝痹”,发生在其他部位的骨关节炎统称为“骨痹”^[33]。痹证发病机制主要是包括外感邪气入侵和内在脏腑不足两方面^[34]。具体来讲,外感六淫“风、寒、湿”邪侵犯四肢关节经络,可使经筋束骨而关节屈伸不利,引起筋骨肌肉疼痛,甚至关节变形。正如《黄帝内经·素问·痹论》所讲:“风、寒、湿三气杂至,合为痹也,其风气盛者为行痹,寒气盛者为痛痹,湿气盛者为着痹”。另一方面,肝肾不足

是发生OA的内在病因。《圣济总录》中记载“肾主腰,肝主筋,筋聚于膝。若肾脏虚损,肝元伤疲,则筋骨受病,故腰膝为之不利”。肝藏血,肾藏精,肝肾同源,肾精不足,生血乏源,则肝无血可藏。同时,肾主骨,肝主筋,筋骨同源。肝主筋,膝为筋之府,筋不束骨,筋骨失养,肝血亏虚,筋失濡养,肝气衰,筋不能动,则出现筋脉拘挛,关节活动不利。肾为“先天之本”,肾主骨生髓,肾藏精,精生髓,髓养骨,肾精不足,则骨失所养而发为痹证。二者同调同治,则精、血充调,阴阳平和,而关节通利、筋骨充实。近年来,诸多著名医家在临床防治OA中将“补益肝肾”与“祛邪扶正”有机结合,取得了良好的治疗效果^[35]。岭南骨伤名家黄宪章结合岭南气候特点及临床经验将OA常分为脾虚湿邪偏胜型、脾虚湿热阻络型等5型,并为其专门组方,在临床实践中取得了显著的疗效,为众多患者解决了病痛折磨^[36]。朱克俭教授立足肝肾不足理论,以祛痰通络止痛兼强筋健骨为法,自拟止痛健骨方及通络缓痛方,在治疗膝骨关节炎方面疗效确切,能够迅速缓解关节肿痛症状^[37]。除此之外,师彬、王麟鹏、崔振儒、孟河医派等众多著名医家在中医学理论指导下,以“补益肝肾”与“祛邪扶正”有机结合为治疗原则防治OA,临床疗效显著,帮助了无数OA患者,减轻了社会、国家及个人的经济或心理负担^[38-41]。

但在中医药临床使用中,尤其是中药复方形成了一个非线性复杂的体系,并且该体系具有多个特点,如①中药复方由多成分组合作用,不同成分相互作用,产生协同效应,从而影响整体药效^[42],如独活寄生汤相关研究证实其可有效防治膝关节OA^[43],同时其中含有中药有效活性成分154种并作用于膝关节OA相关靶点63个^[44];②中药复方作用靶点多、调控通道多,中药复方的多种成分可涉及多个生物学途径和分子机制^[42],不同成分可以通过调节细胞信号传导、基因表达、代谢途径等多种途径来影响生理过程,从而达到治疗的效果,如独活寄生汤可通过调控蛋白激酶R样内质网激酶(PERK)/免疫球蛋白结合蛋白(Bip)^[45]、分泌型糖蛋白/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)^[46]、肿瘤坏死因子(TNF)- α 及其信号通路^[47]等靶点、通道来发挥防治OA的作用;③中药复方作用效果具有非线性特点,中药成分之间的相互作用表现出的药效不是简单的线性叠加关系,而是呈现出非线性效应,这使得中药的药效预测和剂量确定变得复杂,如加味独活寄生汤可通过调控细胞自噬及凋亡防治兔膝关节

OA^[48]。综合上述特点,中医中药的复方体系是一个高度复杂的系统,其药效的产生和作用机制涉及多种因素的综合影响。因此,对于中药复方的研究和应用需要综合考虑多种因素,并采用系统性的方法进行研究,以更好地理解其药效和作用机制。

3 中药干预自噬防治骨关节炎

中医药历经千年临床有效性实践,在治疗骨关节炎等诸多疾病上有着天然的优势^[49]。同时,随着近年来中医药现代化的发展,中药有效成分相关研

究正处于指数级上升阶段,中药有效成分防治骨关节疾病更是研究热点^[50-51]。既往研究显示,中医药调控细胞自噬在防治OA方面有着巨大的挖掘价值和广阔的应用前景^[52]。因此,推进中医药现代化、解决中医药历史性短板与不足,需要用创新的思维和方法,利用现代技术、手段明确阐释中药有效成分防治OA的作用机制,才能开创中医药防治OA新局面,故本文对中药干预自噬防治OA的最新研究成果进行一总结,见表1。

表1 中药提取物调控自噬防治骨关节炎作用靶点及机制总结
Table 1 Summary of targets and mechanisms of traditional Chinese medicine extract regulating autophagy in prevention and treatment of OA

结构类型	名称	实验对象	作用靶点与机制	参考文献
倍半萜内酯类	青蒿素	OA大鼠	增强Atg5、Atg7、LC3、Beclin-1表达,下调基质金属蛋白酶(MMP)-3、MMP-13和人金属肽酶含血小板反应蛋白基元5(ADAMTS5)、肿瘤坏死因子配体超家族成员11(TNFSF11)、PI3K、Akt、mTOR、磷酸化(p)-PI3K、p-Akt、p-mTOR的表达,减少ECM降解	[53]
		OA大鼠软骨细胞	抑制PI3K、Akt、mTOR、p-PI3K、p-Akt、p-mTOR表达,增强LC3、Beclin-1、p62表达,促进Ⅱ型胶原(ColⅡ)表达,抑制MMP-3和MMP-13表达,抑制TNF-α刺激的软骨降解,减少糖胺聚糖(GAG)的释放	[54]
多酚类	姜黄素	OA大鼠与软骨细胞	增加磷酸酯酶与张力蛋白同源物(PTEN)诱导激酶1(PINK1)、Parkin、LC3B、p62和Beclin-1和ColⅡ和mRNA表达,抑制MMP-13、IL-1β表达	[5]
		OA大鼠软骨细胞	增加LC3BⅡ、Beclin-1、Atg5蛋白表达,逆转IL-1β介导核转录因子-κB(NF-κB)p65和糖原合成酶激酶(GSK)-3β的磷酸化水平的提高和β-catenin的磷酸化水平的降低,抑制NF-κBp65和Wnt/β-catenin通路的激活,减少乳酸脱氢酶(LDH)的释放	[55]
	安石榴苷	OA小鼠	增强Atg5、LC3Ⅱ/I、Beclin-1、B细胞淋巴瘤(Bcl)-2的水平及ULK1的磷酸化,降低Bcl-2相关X的蛋白质(Bax)、Caspase-3、ADAMTS5、MMP-3、MMP-13的水平,抑制ECM降解	[56]
		OA大鼠	上调叉头框蛋白(Fox)O1、ULK1、Beclin-1、LC3、Prg4、缺氧诱导因子3α(HIF3α)、Aggrecan、ColⅡ、p-FoxO1、p-ULK1、p-Beclin-1和LC3Ⅱ/I表达水平,降低p62水平,抑制IL-1β、TNF-α表达	[57]
	丹酚酸B	OA小鼠软骨细胞	调控kcq10t1/miR-128-3p/SIRT1信号通路,下调Janus激活激酶2(JAK2)、信号转导和转录激活因子3(STAT3)磷酸化水平,上调LC3Ⅱ/I和Beclin-1的表达水平,下调p62表达,减少TNF-α、IL-6和前列腺素E ₂ (PGE ₂)的分泌	[58]
		OA患者软骨细胞	激活SIRT1,增加p-FoxO1和FoxO1的表达,增加LC3、Atg5、Beclin-1、聚集蛋白和SOX9的蛋白和mRNA表达水平,降低MMP-13、ADAMTS5、Caspase-3、Bcl-2的蛋白和mRNA表达水平	[59]
	淫羊藿苷	OA大鼠	增强Beclin-1、LC3、Atg7表达,抑制p-PI3K、p-Akt、p-mTOR表达,降低软骨细胞凋亡率	[60]
		SW1353软骨细胞	抑制PI3K/Akt/mTOR/ULK1信号通路表达,降低PI3K、Akt、mTOR磷酸化水平,增加ULK1的产生,增强ULK1、Beclin-1、LC3Ⅱ/I表达,下调p62表达,减少MMP-3过量产生,增加ColⅡ的表达	[61]
	槲皮素	OA大鼠	抑制Rheb、p-mTOR、p-YLK1和p62的表达,促进结节性硬化症复合物Ⅱ(TSC2)、LC3BⅡ的表达,抑制MMP-13表达的增加及ColⅡ、Aggrecan表达的减少	[62]
		OA患者软骨细胞	增强LC3Ⅱ、金属蛋白酶组织抑制剂1(TIMP1)表达,激活自噬,抑制IL-1β、TNF-α、MMP-13的表达	[63]
	木蝴蝶乙素	OA小鼠软骨细胞	下调p-PI3K、p-Akt、p-mTOR水平,抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路,增强Atg3、Atg5、Atg7、Beclin-1和LC3Ⅱ/I表达,减少p62,逆转Aggrecan、ColⅡ、MMP-3、MMP-13、ADAMTS5的表达水平,下调诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、环氧合酶(COX)-2、TNF-α、IL-6和IL-1β表达	[64]
	黄芩苷	OA患者软骨细胞	上调Beclin-1表达和LC3Ⅱ/I,降低Bax、Caspase-3的表达,上调Bcl-2表达,增加ACAN、ColⅡA水平,下调MMP-13表达,抑制ECM降解	[65]
		OA大鼠	上调Bcl-2、Beclin-1、LC3Ⅱ/I、p-Drp1、PINK1和Parkin的水平,下调Bax、Caspase-3、p62、p-PI3K/PI3K、p-mTOR/mTOR和Drp1的水平	[66]

续表 1

结构类型	名称	实验对象	作用靶点与机制	参考文献
	葛根素	OA小鼠	增加 Beclin-1、Atg7 和 Atg12 蛋白水平,提高 Col II 和 ACAN mRNA 水平	[67]
	白杨素	OA 大鼠 与软骨细胞	抑制 PI3K、Akt、p-PI3K、p-Akt、Beclin-1 及 LC3 II 的蛋白表达,抑制 PI3K 和 Akt 的磷酸化	[68]
	芒果苷	OA 小鼠	增加 p-AMPK 的表达,降低 p-mTOR 的表达,提高自噬因子 Atg5 表达和 LC3 II/I,抑制 p62 表达,降低凋亡蛋白 Bax 和 Caspase-3 的表达,提高抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,增加 Aggrecan 和 Col II 合成,减少 MMP-13 表达	[69]
萘醌类	紫草素	OA 小鼠 软骨细胞	降低 ADAMTS5、MMP-1 mRNA 和蛋白水平,逆转 IL-1 β 诱导的 Aggrecan、Col II 的下调,上调 Beclin-1、AMPK、LC3 和 LC3 II/I 表达,下调 p62 表达	[70]
多糖类	当归多糖	OA 患者 软骨细胞	增加肾素-血管紧张素(Ras)、Raf、p-MEK1/2 和 p-ERK1/2 的表达来诱导自噬,升高 LC3 II、Beclin-1、Atg5 水平升高,剂量依赖性的调控 LC3 II、Atg5 和 p62 的表达	[71]
	莽草酸	SW1353 软骨细胞	抑制 p-ERK、p-p3、磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶(p-JNK)、p-IKK α/β 和 p-p65 表达,阻断 MAPK、NF- κ B 信号通路的激活,降低 iNOS、COX-2、MMP-3、MMP-13 的表达,增加 ADAMTS-5、Col II、p62、Col II、Atg7、Beclin-1、LC3 表达	[72]
香豆素类	蛇床子素	OA 大鼠 软骨细胞	提高 Col II A1、LC3 II/I、p-AMP 依赖的蛋白激酶(AMPK)和 p-ULK1 的表达,下调 ADAMTS5、MMP-13、p62 的表达,增强 AMPK/ULK1 信号通路	[73]
三萜类	三七皂苷	OA 大鼠	降低 PI3K、Akt 和 mTOR 的磷酸化,上调 LC3 II/I、Beclin-1 表达,下调 p62 表达,抑制 Col II 降解,降低 MMP-3、MMP-13 表达,增强抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达水平,降低 Bax 和 Caspase-3 的表达	[74]
	科罗索酸	OA 大鼠 软骨细胞	抑制 PI3K、Akt 和 mTOR 磷酸化水平,激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,增强 LC3 B 表达,逆转 IL-1 β 诱导的 Aggrecan 和 Col II 的降解及 MMP-13 和 ADAMTS5 的高表达,增加 Col II A1 和 ACAN 的 mRNA 表达,降低 MMP-13、ADAMTS5 表达	[75]
	灵仙新苷	OA 患者 软骨细胞	增强 Beclin-1、LC3 B、Bcl-2 蛋白表达,提高 LC3 B II/I,下调 Bax、Caspase-3 表达,降低 IL-6 和 IL-8 水平	[76]
其他类	β -蜕皮酮	OA 大鼠 与软骨细胞	抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,下调 PI3K、p-Akt、p-mTOR、p-p70S6K、Caspase-3、IL-1 β 、IL-6、NO 和 TNF- α 水平,促进 LC3 II/I 的表达	[77]
	没食子酸甲酯	OA 小鼠 软骨细胞	抑制 Bax 和 Caspase-3 的表达,促进 SIRT3、Bcl-2、Col II、Aggrecan、LC3 II/I 和 Atg7 的表达,抑制 ADAMTS5、MMP-13、p62 的表达	[78]
	桑皮苷 A	OA 小鼠 与软骨细胞	下调 p-PI3K、p-Akt、p-mTOR、p-JNK、p-ERK、p-p38、p-p65、p62、MMP-3、MMP-13、ADAMTS4、ADAMTS5、iNOS、COX-2、IL-6 蛋白及 mRNA 表达,增强 Atg3、Atg5、Atg7、Atg12、Beclin-1、LC3 II/I、Aggrecan、Col II、SOX9 表达	[79]
	表儿茶素没食子酸酯	OA 大鼠	降低 mTOR 的表达,增强 LC3、Beclin-1 和下调 p62 的表达,减少 COX-2 和 MMP-13 分泌	[80]

3.1 内酯类 LI等^[53]实验发现,青蒿素可增强自噬相关标志物 Atg5、Atg7、LC3、Beclin-1 的水平,下调软骨降解相关蛋白 MMP-3、MMP-13 和 ADAMTS5 的表达和蛋白水平,抑制 TNFSF11、PI3K、蛋白激酶 B (Akt)、mTOR、p-PI3K、磷酸化蛋白激酶 B (p-Akt)、磷酸化雷帕霉素靶蛋白(p-mTOR)的表达,减少 ECM 降解。这表明,青蒿素可通过减少软骨中 TNFSF11 表达、抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路来激活自噬,以达到缓解 OA,从而为 OA 提供新的视角和治疗策略。

3.2 多酚类 HAN等^[54]在姜黄素联合普罗布考保护软骨细胞实验中表明,无论二者联用还是单用均可以剂量依赖性方式促进软骨细胞增殖并保护软

骨细胞免受炎症因子引起的应激损伤和凋亡,抑制 PI3K、Akt、mTOR、p-PI3K、p-Akt、p-mTOR 表达,阻断自噬负调节信号通路 PI3K/Akt/mTOR 通路,上调 LC3、Beclin-1、p62 表达,增强软骨细胞自噬,促进 Col II 表达,抑制 MMP-3 和 MMP-13 表达,抑制 TNF- α 刺激的软骨降解,减少 OA 软骨中 ECM 中 GAG 的释放,减轻 OA 的严重程度。这表明,姜黄素与普罗布考的联合治疗可通过在体外和体内抑制自噬相关的 PI3K/Akt/mTOR 通路来保护软骨细胞免受炎症细胞因子应激,这可能会对 OA 预防和治疗具有潜在的药用价值。同时实验发现,姜黄素还可通过增加线粒体自噬 PINK1、Parkin、LC3 B、p62、Beclin-1 和 Col II 的表达、抑制 OA 炎症标志物

MMP-13 和 IL-1 β 表达以促进 OA 大鼠及软骨细胞中腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK)/PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬对骨关节炎发挥软骨保护作用^[55]。此外, CHEN 等^[55]实验证实, 姜黄素可增加软骨细胞 LC3 B II、Beclin-1、Atg5 蛋白表达, 增强关节软骨细胞的自噬, 逆转 IL-1 β 介导的 NF- κ B p65 和糖原合成激酶 (GSK)-3 β 的磷酸化水平的提高和关节软骨细胞中 β -catenin 的磷酸化水平的降低, 抑制关节软骨细胞中 NF- κ B p65 和 Wnt/ β -catenin 通路的激活, 减少软骨细胞中 LDH 的释放, 降低 IL-1 β 诱导的关节软骨细胞凋亡。KONG 等^[56]实验发现, 安石榴苷可增强自噬相关标志物 Atg5、LC3 II/I、Beclin-1、Bcl-2 的水平及 ULK1 的磷酸化, 降低 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、胱天蛋白酶-3 (Caspase-3)、ADAMTS5、MMP-3、MMP-13 的水平, 抑制 ECM 降解, 增强 OA 小鼠软骨细胞活力, 保持关节软骨弹性。这表明, 安石榴苷是通过激活自噬抑制软骨细胞凋亡和 ECM 降解来改善 OA、预防 OA 的进展。同时, LIU 等^[57]实验发现, 安石榴苷可上调叉头框蛋白 (Fox) O1 mRNA 和蛋白水平, 显著增强 ULK1、Beclin-1 和 LC3 mRNA 表达, 提高糖蛋白 4 (Prg4)、缺氧诱导因子 3 α (HIF3 α)、聚集蛋白聚糖 (Aggrecan)、Col II、p-FoxO1、ULK1、p-Beclin-1 和 LC3 II/I 表达水平, 降低 p62 水平, 抑制促炎因子 IL-1 β 、TNF- α 表达。这表明, 安石榴苷通过 FoxO1/Prg4/HIF3 α 信号通路促进骨关节炎模型大鼠自噬, 抑制炎症和 ECM 降解, 减轻了骨关节炎模型的炎症损伤, 是防治 OA 的一种具有前景的候选药物。SUN 等^[58]实验证实, 丹酚酸 B 能够通过调控 kcnq10t1/miR-128-3p/沉默信息调节因子 (SIRT)1 信号通路, 下调软骨细胞中 JAK2、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 磷酸化水平, 上调 LC3 II/I 和 Beclin-1 的表达水平, 下调 p62 表达, 激活肥胖 OA 小鼠软骨细胞自噬, 减少 TNF- α 、IL-6 和前列腺素 E₂ (PGE₂) 的分泌, 并呈剂量依赖性的减轻 PA 诱导的 ATDC5 细胞损伤, 减少软骨细胞凋亡。这表明, 丹酚酸 B 通过上调 kcnq10t1 发挥软骨保护作用, 这提示丹酚酸 B 可作为肥胖相关性 OA 的治疗剂。LIANG 等^[59]实验发现, 白藜芦醇可通过激活 OA 软骨细胞中的 SIRT1, 增加 p-FoxO1 和 FoxO1 的表达, 增加 LC3、Atg5、Beclin-1、聚集蛋白和 SOX9 的蛋白和 mRNA 表达水平, 降低 MMP-13、ADAMTS-5、Caspase-3、Bcl-2 的蛋白和 mRNA 表达水平, 促进软骨细胞自噬水平的恢复, 促进软骨细胞增殖, 减少细胞凋亡, 减轻关节炎症,

有效缓解 IL-1 β 诱导的软骨细胞损伤, 维持软骨细胞稳态。这表明, 白藜芦醇通过激活 SIRT1/FoxO1 通路, 减轻 OA 软骨细胞 ECM 的破坏, 促进 OA 软骨细胞自噬的恢复, 抑制 OA 软骨细胞凋亡, 这提示白藜芦醇可能是一种有意义的预防和治疗 OA 的药物。

3.3 黄酮类 TANG 等^[60]实验发现, 淫羊藿苷增强 Beclin-1、LC3、Atg7 表达, 抑制 p-PI3K、p-Akt、p-mTOR 表达, 降低软骨细胞凋亡率, 改善软骨变性, 显著改善 OA 大鼠的病理症状。这表明, 淫羊藿苷可通过介导 PI3K/Akt/mTOR 信号传导调节软骨细胞自噬来缓解 OA。同时, CHEN 等^[61]实验发现, 淫羊藿苷还可通过抑制软骨细胞 PI3K/Akt/mTOR/ULK1 信号通路表达, 降低 PI3K、Akt 和 mTOR 磷酸化水平, 增加 ULK1 的产生, 诱导自噬相关蛋白 ULK1、Beclin-1、LC3 II/I 增强表达, 下调 p62 表达, 减少 MMP-3 过量产生, 增加 Col II 的表达, 达到明显缓解缓解 IL-1 β 诱导的 OA。LV 等^[62]实验表明, 槲皮素可通过抑制 OA 大鼠中脑 Ras 同源蛋白 (Rheb)、p-mTOR 和 p62 的表达、促进结节性硬化症复合物 II (TSC2) 和 LC3 B II 的表达、减轻 OA 大鼠的关节损伤、抑制 MMP-13 表达的增加及 Col II 和 Aggrecan 表达的减少、缓解由 IL-1 β 引起的细胞活力下降和细胞凋亡增加, 最终发挥显著改善膝关节 OA 的疗效。此外, 徐斌等^[63]实验发现, 槲皮素可增强 LC3 II、金属蛋白酶组织抑制剂 1 (TIMP1) 表达, 激活自噬, 抑制脂多糖 (LPS) 诱导的软骨细胞 IL-1 β 、TNF- α 、MMP-13 的表达, 增强软骨细胞增值能力, 减轻关节炎症。这表明, 槲皮素通过激活细胞自噬, 促进软骨细胞增殖, 调控软骨细胞外基质合成与代谢平衡, 抑制炎症反应, 恢复软骨细胞功能, 可有效防治 OA 的发生发展。LU 等^[64]实验证实, 木蝴蝶乙素可通过下调 p-PI3K、p-Akt、p-mTOR 水平, 抑制 IL-1 β 诱导的 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的激活, 增强 Atg3、Atg5、Atg7、Beclin-1 和 LC3 II/I 表达, 减少自噬负调节蛋白 p62, 逆转 IL-1 β 诱导的软骨细胞中合成代谢相关蛋白 (Aggrecan 和 Col II) 和分解代谢相关蛋白 (MMP-3、MMP-13 和 ADAMTS5) 的表达水平, 下调 iNOS、COX-2、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 表达, 最终达到增强自噬、调节软骨合成代谢、抑制关节炎症反应、减轻软骨退化、防治 OA 的治疗目的。LI 等^[65]在黄芩苷保护人 OA 软骨细胞实验中发现, 黄芩苷可通过上调自噬标志物 Beclin-1 表达和 LC3 II/I, 促进自噬通量, 从而

促进自噬,降低细胞凋亡率和IL-1 β 诱导的促凋亡蛋白Bax、Caspase-3的表达,上调抗凋亡Bcl-2表达,增加聚蛋白聚糖(ACAN)、Col II A水平,下调了MMP-13的表达,抑制ECM降解,保护人OA软骨细胞免受IL-1 β 诱导的凋亡和ECM降解。这表明,黄芩苷可以保护人OA软骨细胞免受IL-1 β 诱导的凋亡和自噬抑制,促进OA患者恢复。同时,HE等^[66]实验发现,黄芩苷还可上调OA大鼠软骨细胞中Bcl-2、Beclin-1、LC3 II/I、磷酸化动力相关蛋白1(p-Drp1)、PINK1和Parkin的水平,下调Bax、Caspase-3、p62、p-PI3K/PI3K、p-mTOR/mTOR和Drp1的水平,促进OA大鼠软骨细胞的细胞活力、自噬和线粒体自噬,提高线粒体膜电位,抑制细胞凋亡。这表明,黄芩苷还可通过抑制PI3K/Akt/mTOR通路,激活PINK1/Parkin和PINK1/Drp-1通路,激活OA软骨细胞的线粒体自噬,从而减轻软骨细胞损伤,是OA防治的有效治疗药物。LI等^[67]实验中发现,葛根素可增加Beclin-1、Atg7和Atg12蛋白水平,增加软骨细胞中自噬体的数量,同时还可显著提高软骨细胞中Col II和ACAN mRNA水平,最终显著改善OA小鼠实验模型基质生成缺失。该实验证实,葛根素可促进软骨细胞自噬,促进的OA小鼠ECM合成,增加软骨生成,维持OA关节软骨增生的特征,自噬抑制剂和Beclin-1抑制剂可逆转葛根素保护的软骨细胞。杨阳等^[68]在白杨素抑制LPS诱导的软骨细胞自噬发现,白杨素能够抑制OA大鼠及其软骨细胞PI3K、Akt、p-PI3K、p-Akt、Beclin-1及LC3 II的蛋白表达,抑制PI3K和Akt的磷酸化,通过抑制过度激活的软骨细胞自噬来增加软骨细胞活力,保护软骨细胞。LI等^[69]实验证实,芒果苷可增加p-AMPK的表达,降低p-mTOR的表达,呈剂量依赖性的提高自噬因子Atg5表达和LC3 II/I,抑制p62表达,降低凋亡蛋白Bax和Caspase-3的表达,提高抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,增加Aggrecan和Col II合成,减少MMP-13表达,来达到改善小鼠骨关节炎的作用。这表明,芒果苷是通过激活AMPK信号通路来增强自噬,进而发挥抗软骨细胞凋亡和抑制ECM降解、促进ECM合成的保护作用,是OA防治方面具有巨大的潜能。

3.4 萘醌类 WANG等^[70]实验发现,紫草素可通过自噬激活治疗OA,在IL-1 β 诱导的OA细胞模型实验中,紫草素可降低ADAMTS-5、MMP-1 mRNA和蛋白水平,逆转IL-1 β 诱导的Aggrecan和Col II的下调,上调自噬相关标记基因Beclin-1、AMPK、LC3

和LC3 II/I在软骨细胞中的表达,下调p62的表达,最终激活了细胞自噬,减轻了OA小鼠软骨降解程度,发挥了在体外促进软骨细胞胞外基质的合成、在体内防止软骨退变的作用。

3.5 多糖类 XU等^[71]实验发现,当归多糖可通过细胞外调节激酶1/2(ERK1/2)途径显著增加Ras、Raf、磷酸化蛋白激酶激酶1/2(p-MEK1/2)和p-ERK1/2的表达来诱导自噬,经当归多糖处理后软骨细胞中LC3 II、Beclin-1、Atg5水平升高,LC3 II、Atg5和p62的表达以剂量依赖性的方式受到调节,同时促进软骨细胞增殖、减少骨关节炎软骨细胞凋亡。这表明,当归多糖介导的软骨细胞自噬与ERK1/2信号通路有关,有望成为促进关节软骨恢复、改善OA的有效药物和途径。YOU等^[72]实验表明,莽草酸预处理SW1353人软骨细胞可通过显著抑制p-ERK、p-p3、p-JNK、p-I κ B激酶(IKK) α/β 和p-p65表达,阻断丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、NF- κ B信号通路的激活,降低iNOS、COX-2、MMP-3、MMP-13的表达,增加ADAMTS5、X型胶原蛋白(Col X)、p62、Col II、Atg7、Beclin-1、LC3表达,增加自噬通量,减弱软骨细胞变性和基质破坏,抑制ECM降解,减轻OA关节炎症,达到了改善软骨退变、减轻OA的进展的目的。

3.6 香豆素类 MA等^[73]实验发现,蛇床子素可提高软骨细胞中Col II、LC3 II/I、p-AMPK和p-ULK1的表达,下调ADAMTS5、MMP-13、p62的表达,发挥了激活自噬、减少细胞凋亡和抑制软骨基质降解的作用。这表明,蛇床子素可通过增强AMPK/ULK1信号通路激活软骨细胞自噬来抑制膝关节OA的发展。

3.7 三萜类 ZHANG等^[74]实验表明,三七皂苷可降低PI3K、Akt和mTOR的磷酸化,上调LC3 II/I、Beclin-1表达,下调p62表达,抑制Col II降解,降低MMP-3、MMP-13表达,增强抗凋亡蛋白Bcl-2的表达水平,降低Bax和Caspase-3的表达水平,显著抑制OA软骨细胞的衰老和凋亡,防止线粒体膜电位下降和线粒体通透性过度,从而减轻OA中软骨破坏。这表明,三七皂苷通过抑制OA软骨细胞自噬负向控信号通路PI3K/Akt/mTOR通路来激活软骨细胞自噬、延缓关节软骨的降解、保护OA软骨细胞、预防衰老和抑制细胞凋亡,以达到改善OA的治疗目的。HAN等^[75]实验发现,科罗索酸可通过抑制PI3K、Akt和mTOR磷酸化水平,激活PI3K/Akt/mTOR信号通路,增强LC3 B表达,促进自噬,逆转

IL-1 β 诱导的聚集蛋白和Col II的降解及MMP-13和ADAMTS5的高表达,增加Col II A1和ACAN的mRNA表达,降低MMP-13、ADAMTS5的mRNA表达,抑制ECM降解。这表明,科罗索酸通过PI3K/Akt/mTOR通路激活自噬,保护大鼠软骨细胞免受IL-1 β 诱导的ECM降解,改善大鼠骨关节炎。李纳平等^[76]实验证实,灵仙新苷可增强OA患者膝关节软骨细胞中Beclin-1、LC3 B、Bcl-2蛋白表达,提高LC3 B II/I,促进软骨细胞自噬,下调Bax、Caspase-3表达,减轻软骨细胞凋亡,降低IL-6和IL-8水平,减轻软骨细胞炎症。这表明,灵仙新苷能够通过激活自噬来达到改善OA病理改变、防治OA的作用。

3.8 其他类 TANG等^[77]实验发现, β -蜕皮酮能够通过调节PI3K/Akt/mTOR信号通路,下调PI3K、p-Akt1、p-mTOR、p-p70S6K和Caspase-3,促进LC3 II/I的表达,激活软骨细胞自噬,减少软骨细胞凋亡,降低OA大鼠软骨组织中IL-1 β 、IL-6和TNF- α 水平,显著改善OA大鼠的病理和炎症反应,最终达到缓解OA的作用。LI等^[78]实验证实,没食子酸甲酯可显著抑制Bax和cleaved Caspase-3的表达,促进SIRT3、Bcl-2、Col II、Aggrecan、LC3 II/I和Atg7的表达,抑制ADAMTS5、MMP-13、p62的表达,激活自噬,抑制细胞凋亡,减轻ECM,再给予自噬抑制剂后,Aggrecan和Col II的表达显著降低,MMP-13和ADAMTS5的表达明显增加。这表明,没食子酸甲酯通过上调SIRT3表达增强自噬,抑制没食子酸甲酯对自噬的激活作用,可使其失去对软骨细胞抗凋亡和ECM合成的保护作用。LU等^[79]实验发现,桑皮苷A可下调OA小鼠和OA软骨细胞中p-PI3K、p-Akt、p-mTOR、p-JNK、p-ERK、p-p38、p-p65、p62、MMP-3、MMP-13、ADAMTS4、ADAMTS5、iNOS、COX-2、IL-6蛋白及mRNA表达,增强Atg3、Atg5、Atg7、Atg12、Beclin-1、LC3 II/I、Aggrecan、Col II、SOX9表达,激活软骨细胞自噬,减轻关节炎症,促进软骨细胞合成代谢,抑制ECM,改善OA小鼠关节病理改变和OA进程。这表明,桑皮苷A通过激活自噬和抑制MAPK/NF- κ B/PI3K/Akt/mTOR信号通路来改善OA。HUANG等^[80]实验发现,在创伤后OA大鼠关节内注射表儿茶素没食子酸酯可降低mTOR的表达,增强LC3、Beclin-1和下调p62的表达,激活细胞保护性自噬,从而调节软骨细胞凋亡,进而显著改善软骨的功能性能,减少软骨退化,同时表儿茶素没食子酸酯还可减少

COX-2和MMP-13分泌,减轻滑膜组织和软骨的炎症。这表明,表儿茶素没食子酸酯通过激活自噬来减少软骨细胞凋亡,抑制关节炎症和软骨退化,从而提高关节功能,可能是一种潜在的疾病改善药物,可预防OA进展。

4 总结与展望

综上所述,自噬及其相关调控蛋白在OA防治中发挥着重要作用,尤其是在软骨细胞功能、关节软骨修复和保护方面。同时,本文利用大量篇幅详细总结了众多中药有效成分在OA患者、实验动物、软骨细胞中通过调控自噬等相关靶点和通路来防治OA的作用效果和机制,为后续中药更多有效成分防治OA提供了参考,同是揭示了中药调控自噬防治OA的广阔前景和深远意义^[81-82]。更重要的是,随着我国及世界老年人口数量的不断增加和老年化程度的不断加深,OA等相关骨关节疾病患病率、患病人数也在逐年增加,这导致了个人、国家和社会经济成本和医疗负担也相应逐年大幅增加,大力推广中医药防治OA可有效减轻成本和缓解负担与压力,对中医药现代化和走向世界意义重大。

中医药防治OA具有千年的临床实践经验,在中医学“整体观念、辨证论治”防治理念指导下防治OA具有作用靶点、途径与机制多样、不良反应少、患者耐受性好等的优势。同时,基于自噬在OA发病机制中发挥的关键作用,靶向调控自噬途径为OA的治疗提供了一个新的方向,继续扩大寻找OA相关的自噬靶点,可作为更全面地治疗目标或诊断生物标志物。但是软骨细胞自噬在OA中的自噬活性之间的关系还需要阐明。值得注意的是,OA的发病机制很复杂,与炎症、衰老、增殖和细胞凋亡密切相关,这些发病因素在调控软骨细胞功能方面有不同的自噬需求,故在临床应用中医药靶向自噬防治OA前,还需要进行相应深入且全面研究。此外,依据中药临床有效性,基于中药活性成分进行新药研制是我国中药研究的优势和特色,但目前中药临床使用过程中仅积累了部分循证医学相关数据,当下仍存在药效物质作用靶点和机制不明确的问题,这极大限制了中药相关新药的研发,导致目前我国中药药物的原创性研发和具有临床转化意义的创新性成果的缺乏。因此,未来可通过与现代技术(网络药理学、蛋白组学、代谢组学、基因组学等)相结合,进一步明确作用机制,推动中医药大范围使用,并借此研制出疗效更好、机制更明确的中药类药物,给OA患者带去“简、便、廉”的药物。最后,推进中医药

现代化,一定要抓住中医药发展的薄弱环节,找准影响中医药发展的关键问题,用创新的思维和方法去有效的解决当前问题,开创发展新局面。

[参考文献]

- [1] YAO Q, WU X, TAO C, et al. Osteoarthritis: Pathogenic signaling pathways and therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):56.
- [2] ROEMER F W, KWOH C K, FUJII T, et al. From early radiographic knee osteoarthritis to joint arthroplasty: Determinants of structural progression and symptoms [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018, 70(12):1778-1786.
- [3] SUN Y, ZUO Z, KUANG Y. An emerging target in the battle against osteoarthritis: Macrophage polarization [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22):8513.
- [4] HUNTER D J, MARCH L, CHEW M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: A lancet commission [J]. *Lancet*, 2020, 396(10264):1711-1712.
- [5] D'ARCY Y, MANTYH P, YAKSH T, et al. Treating osteoarthritis pain: Mechanisms of action of acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, opioids, and nerve growth factor antibodies [J]. *Postgrad Med*, 2021, 133(8):879-894.
- [6] LEHTOLA T, NUMMENMAA E, TUURE L, et al. Dexamethasone attenuates the expression of MMP-13 in chondrocytes through MKP-1 [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7):3880.
- [7] HUNTER D J, BIERMA-ZEINSTRAS S. Osteoarthritis [J]. *Lancet*, 2019, 393(10182):1745-1759.
- [8] NEDUNCHEZHIAN U, VARUGHESE I, SUN A R, et al. Obesity, inflammation, and immune system in osteoarthritis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:907750.
- [9] YU H, HUANG Y, YANG L. Research progress in the use of mesenchymal stem cells and their derived exosomes in the treatment of osteoarthritis [J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 80:101684.
- [10] LV X, ZHAO T, DAI Y, et al. New insights into the interplay between autophagy and cartilage degeneration in osteoarthritis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:1089668.
- [11] LIAO S, ZHENG Q, SHEN H, et al. HECTD1-mediated ubiquitination and degradation of rubicon regulates autophagy and osteoarthritis pathogenesis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2023, 75(3):387-400.
- [12] ZHAO C, LI X, SUN G, et al. CircFoxO3 protects against osteoarthritis by targeting its parental gene FoxO3 and activating PI3K/Akt-mediated autophagy [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(11):932.
- [13] 李辉, 李宁, 谢兴文, 等. 中医药干预基质金属蛋白酶表达治疗膝骨性关节炎研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(1):120-123, 138.
- [14] 马涛, 张晓刚, 赵永利, 等. 骨性关节炎软骨细胞自噬中医药研究进展 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2020, 27(3):137-140.
- [15] 易腾达, 李玉丽, 梁宇, 等. 经典名方身痛逐瘀汤的古今文献分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(2):28-36.
- [16] 冯晨曦, 殷澳, 侯相竹, 等. 中药多糖治疗骨质疏松症和骨关节炎作用机制的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(10):264-273.
- [17] FUJII Y, LIU L, YAGASAKI L, et al. Cartilage homeostasis and osteoarthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11):6316.
- [18] PREIN C, BEIER F. ECM signaling in cartilage development and endochondral ossification [J]. *Curr Top Dev Biol*, 2019, 133:25-47.
- [19] ZHENG W, LI X, LIU D, et al. Mechanical loading mitigates osteoarthritis symptoms by regulating endoplasmic reticulum stress and autophagy [J]. *FASEB J*, 2019, 33(3):4077-4088.
- [20] DUAN R, XIE H, LIU Z Z. The role of autophagy in osteoarthritis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:608388.
- [21] XU Y, WAN W. Acetylation in the regulation of autophagy [J]. *Autophagy*, 2023, 19(2):379-387.
- [22] LUO P, GAO F, NIU D, et al. The role of autophagy in chondrocyte metabolism and osteoarthritis: A comprehensive research review [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:5171602.
- [23] CARAMÉS B, TANIGUCHI N, OTSUKI S, et al. Autophagy is a protective mechanism in normal cartilage, and its aging-related loss is linked with cell death and osteoarthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(3):791-801.
- [24] MIZUSHIMA N. The role of the Atg1/ULK1 complex in autophagy regulation [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2010, 22(2):132-139.
- [25] JAKHAR R, PAUL S, BHARDWAJ M, et al. Astemizole-histamine induces Beclin-1-independent autophagy by targeting p53-dependent crosstalk between autophagy and apoptosis [J]. *Cancer Lett*, 2016, 372(1):89-100.
- [26] 卢曼, 黄小双, 孟德鸿, 等. 针刀对膝关节骨关节炎大鼠 mTOR/Atg/ULK1/Beclin-1 轴及软骨细胞自噬的影响 [J]. *中国针灸*, 2022, 42(1):59-65.
- [27] LIAO F X, HUANG F, MA W G, et al. The new role

- of sirtuin1 in human osteoarthritis chondrocytes by regulating autophagy [J]. *Cartilage*, 2021, 13 (2_suppl):1237S-1248S.
- [28] YAN J, SHEN M, SUI B, et al. Autophagic LC3⁺ calcified extracellular vesicles initiate cartilage calcification in osteoarthritis [J]. *Sci Adv*, 2022, 8 (19):eabn1556.
- [29] LAN C N, CAI W J, SHI J, et al. MAPK inhibitors protect against early-stage osteoarthritis by activating autophagy[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(6):829.
- [30] BARRANCO C. Osteoarthritis: Activate autophagy to prevent cartilage degeneration[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11(3):127.
- [31] D'ADAMO S, CETRULLO S, MINGUZZI M, et al. MicroRNAs and autophagy: Fine players in the control of chondrocyte homeostatic activities in osteoarthritis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 3720128.
- [32] KIM J, KUNDU M, VIOLLET B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1 [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13 (2):132-141.
- [33] 刘宾,程传浩,张延武,等. 经典名方甘草附子汤治疗骨关节病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20232293.
- [34] 张健哲,杨永菊,张宇,等. 膝关节炎中医辨证存在的问题与对策[J]. 中华中医药学刊, 2023, doi: 21.1546.R.20230627.1028.012.
- [35] 李宁,王拥军. 施杞从肝肾论治膝骨性关节炎[J]. 中医杂志, 2013, 54(3):197-200.
- [36] 钟露斌,曹学伟,李俊,等. 岭南骨伤名家黄宪章治疗膝骨关节炎经验总结[J]. 时珍国医国药, 2017, 28 (4):946-948.
- [37] 张堃. 朱克俭辨治骨性关节炎学术经验总结[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(2):104-106.
- [38] 王从安,张波,孙国栋,等. 师彬教授“三阶梯疗法”治疗膝骨性关节炎经验[J]. 时珍国医国药, 2019, 30 (7):1741-1742.
- [39] 王少松,孙敬青,张帆,等. 王麟鹏运用逐邪通络针刺法分期治疗痹证经验[J]. 中医杂志, 2023, 64(12): 1200-1203.
- [40] 姜德友,肖诚浦,马琳,等. 崔振儒辨治寒地痹证经验[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(7):1179-1181.
- [41] 常俊杰,刘亦冰,戴文昊,等. 孟河医派费氏治疗痹证用药规律研究[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(4): 102-106.
- [42] 杜一峰,刘元禄,郑浩,等. 右归丸组方单体对骨关节炎影响机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(2):212-221.
- [43] 陈文锦,庄胤,彭伟,等. 独活寄生汤通过调节免疫功能发挥对膝骨关节炎小鼠软骨损伤的缓解作用[J]. 中成药, 2023, 45(8):2726-2731.
- [44] 石淇允,谭旭仪,李无阴,等. 基于网络药理学独活寄生汤治疗膝骨关节炎的分子机制[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(5):704-709.
- [45] 赵林灿,李薇薇,吴毅明,等. 独活寄生汤对膝骨关节炎模型大鼠 PERK/Bip 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(9):18-24.
- [46] 赵文婷,朱兴旺,宣亚男,等. 独活寄生汤对膝骨关节炎模型大鼠中 Wnt/ β -catenin 信号通路相关蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(7): 823-829.
- [47] 贾子跃,张少卓. 调控肿瘤坏死因子及其信号通路的中药治疗骨性关节炎的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(20):250-257.
- [48] 曾凡,陈柏屹,王康,等. 加味独活寄生合剂对膝骨关节炎模型兔膝关节软骨组织细胞自噬及凋亡相关蛋白的影响[J]. 中医杂志, 2022, 63(8):773-780.
- [49] 张团庄,宋渊,何志军,等. 中药干预 NLRP3 炎症小体治疗骨关节相关疾病研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20230508.
- [50] 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.
- [51] 李辉,谢兴文,李宁,等. 肠道菌群与骨关节疾病的关系及中医药调节研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(7):268-275.
- [52] 李金鹏,刘涛,何志军,等. 消肿止痛合剂对大鼠膝骨性关节炎软骨中 AMPK/mTOR 信号通路影响的实验研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(2): 231-235.
- [53] LI J, JIANG M, YU Z, et al. Artemisinin relieves osteoarthritis by activating mitochondrial autophagy through reducing TNFSF11 expression and inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling in cartilage [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27(1):62.
- [54] HAN G, ZHANG Y, LI H. The combination treatment of curcumin and probucol protects chondrocytes from TNF- α induced inflammation by enhancing autophagy and reducing apoptosis via the PI3K-Akt-mTOR pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5558066.
- [55] CHEN T, ZHOU R, CHEN Y, et al. Curcumin ameliorates IL-1 β -induced apoptosis by activating autophagy and inhibiting the NF- κ B signaling pathway in rat primary articular chondrocytes[J]. *Cell Biol Int*,

- 2021,45(5):976-988.
- [56] KONG J, WANG J, GONG X, et al. Punicalagin inhibits Tert-Butyl hydroperoxide-induced apoptosis and extracellular matrix degradation in chondrocytes by activating autophagy and ameliorates murine osteoarthritis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 5521-5533.
- [57] LIU F, YANG H, LI D, et al. Punicalagin attenuates osteoarthritis progression via regulating FoxO1/Prg4/HIF3 α axis[J]. *Bone*, 2021, 152:116070.
- [58] SUN T, WANG F, HU G, et al. Salvianolic acid B activates chondrocytes autophagy and reduces chondrocyte apoptosis in obese mice via the KCNQ1 OT1/miR-128-3p/SIRT1 signaling pathways [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2022, 19(1):53.
- [59] LIANG C, XING H, WANG C, et al. Resveratrol protection against IL-1 β -induced chondrocyte damage via the SIRT1/FOXO1 signaling pathway[J]. *J Orthop Surg Res*, 2022, 17(1):406.
- [60] TANG Y, LI Y, XIN D, et al. Icariin alleviates osteoarthritis by regulating autophagy of chondrocytes by mediating PI3K/Akt/mTOR signaling [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1):2984-2999.
- [61] 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.
- [62] LV S, WANG X, JIN S, et al. Quercetin mediates TSC2-RHEB-mTOR pathway to regulate chondrocytes autophagy in knee osteoarthritis[J]. *Gene*, 2022, 820: 146209.
- [63] 徐斌, 李盛华, 周明旺, 等. 槲皮素通过激活自噬对LPS诱导的软骨细胞基质代谢及炎症的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(14):92-98.
- [64] LU R, HE Z, ZHANG W, et al. Oroxin B alleviates osteoarthritis through anti-inflammation and inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and enhancement of autophagy [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:1060721.
- [65] LI Z, CHENG J, LIU J. Baicalin protects human OA chondrocytes against IL-1 β -induced apoptosis and ECM degradation by activating autophagy via MiR-766-3p/AIFM1 Axis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14:2645-2655.
- [66] HE J, HE J. Baicalin mitigated IL-1 β -induced osteoarthritis chondrocytes damage through activating mitophagy[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2023, 101(6): 1322-1334.
- [67] LI G, RAO H, XU W. Puerarin plays a protective role in chondrocytes by activating Beclin1-dependent autophagy [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2021, 85(3):621-625.
- [68] 杨阳, 何宇, 史于传, 等. 白杨素通过PI3K/Akt信号通路抑制LPS诱导的软骨细胞自噬[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(5):662-668.
- [69] LI Y, WU Y, JIANG K, et al. Mangiferin prevents TBHP-induced Apoptosis and ECM degradation in mouse osteoarthritic chondrocytes via restoring autophagy and ameliorates murine osteoarthritis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:8783197.
- [70] WANG A, FANG S, ZHONG L, et al. Shikonin, a promising therapeutic drug for osteoarthritis that acts via autophagy activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 106:108563.
- [71] XU C, NI S, ZHUANG C, et al. Polysaccharide from *Angelica sinensis* attenuates SNP-induced apoptosis in osteoarthritis chondrocytes by inducing autophagy via the ERK1/2 pathway [J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1):47.
- [72] YOU H, ZHANG R, WANG L, et al. Chondro-protective effects of shikimic acid on osteoarthritis via restoring impaired autophagy and suppressing the MAPK/NF- κ B signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:634822.
- [73] MA T, WANG X, QU W, et al. Osthole suppresses knee osteoarthritis development by enhancing autophagy activated via the AMPK/ULK1 pathway[J]. *Molecules*, 2022, 27(23):8624.
- [74] ZHANG Y, CAI W, HAN G, et al. *Panax notoginseng* saponins prevent senescence and inhibit apoptosis by regulating the PI3K/Akt/mTOR pathway in osteoarthritic chondrocytes [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(4):1225-1236.
- [75] HAN H, CHEN M, LI Z, et al. Corosolic acid protects rat chondrocytes against IL-1 β -induced ECM degradation by activating autophagy via PI3K/Akt/mTOR pathway and ameliorates rat osteoarthritis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16:2627-2637.
- [76] 李纳平, 涂杜鑫, 邝高艳, 等. 灵仙新苷对膝关节炎软骨细胞凋亡和自噬的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(3):96-101.
- [77] 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.
- [78] LI Y, SHEN B, LV C, et al. Methyl gallate prevents oxidative stress induced apoptosis and ECM

- degradation in chondrocytes via restoring Sirt3 mediated autophagy and ameliorates osteoarthritis progression [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114: 109489.
- [79] LU R, WEI Z, WANG Z, et al. Mulberroside A alleviates osteoarthritis via restoring impaired autophagy and suppressing MAPK/NF- κ B/PI3K-Akt-mTOR signaling pathways[J]. *iScience*, 2023, 26(2): 105936.
- [80] HUANG H T, CHENG T L, HO C J, et al. Intra-articular injection of (-)-epigallocatechin 3-gallate to attenuate articular cartilage degeneration by enhancing autophagy in a post-traumatic osteoarthritis rat model [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 10(1): 8.
- [81] 周芷聿, 师伟. 中药单体调控自噬干预胚胎植入的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(04): 253-262. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20230112.
- [82] 李志超, 薛海鹏, 苏辉等. 中药单体通过靶向自噬治疗骨质疏松症的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(03): 194-202.
- [责任编辑 顾雪竹]

· 书讯 ·

能谱CT检测对结石梗阻性肾盂积脓术前的诊断 ——评《能谱CT临床应用与进展》

肾积脓是由上尿路结石梗阻尿道并发尿道感染引起的,肾积脓的发病原因和尿路梗阻有关,而尿路梗阻可能是泌尿结石、急性肾盂肾炎导致的。患者会出现腰痛、感染、发热等症状,如果没有及时采用正确的方式治疗,整个肾脏都会受到损害。有很多人患有泌尿系统结石却不自知,因为大多结石嵌顿梗阻在输尿管处不会有明显症状,因此一经发现就已经肾脏重度积水丧失功能或者肾积脓的患者大有人在。结石梗阻性肾积脓最主要的症状为脓尿,在输尿管与脓肾相通时,可出现持续性肉眼脓尿,也可呈间歇性脓尿。肾积脓最常见的检查是超声,金标准为经皮肾穿刺引出脓液,而经皮肾穿刺检查为有创检查。结石梗阻性肾积脓的血液检查中,白细胞明显升高,尿常规大量脓细胞,但如上尿路已完全梗阻,尿常规反而没有明显异常,尿细菌培养也可呈阴性。B型超声检查可显示肾脏内有液性暗区。CT检查可显示肾实质中形态不一、边缘模糊的混合密度肿块,中央为低密度。增强扫描显示肾实质增强明显降低,肾盂肾盏不显影。结石梗阻性肾积脓需要尽快诊断,尽早进行干预,使疾病得到控制。泌尿系统基因检测是诊断和治疗泌尿系统疾病的重要手段,现阶段临床对于结石梗阻性肾积脓的诊断主流理念推荐能谱CT,即利用物质在不同能量下产生的不同的吸收,提供比常规CT更多的影像信息。在能谱技术应用下,能够使得所得图像满足临床诊断需求,帮助结石梗阻性肾积脓更好的显现结石。

《能谱CT临床应用与进展》由周俊林,毛俊杰主编,人民军医出版社2016年12月出版。全书共为六章,编者以大量临床病例应用的体会和经验为基础,结合相关实验研究,参考最新文献,对能谱CT的发展史、基本原理和能谱CT的应用技术进行系统全面概述,对全身各个系统能谱CT检查病例进行了分析。文章中介绍了能谱CT目前的临床应用与进展,普通CT采用单能X射线源和单能探测器进行成像,只能获得组织对特定X射线能量的吸收情况,难以区分组织特异性,而能谱CT采用多能X射线源和多能探测器,可以获取一定能量范围内的X射线能谱信息,能够较好地组织特异性。指出能谱CT与单一参数的常规普通CT对比,具有基物质图像、单能量图像、能谱曲线等多参数成像的优质特征。能谱CT的多参数成像模式与常规普通CT诊断模式有很大的不同,能谱CT对于测量尿路结石的诊断效果较普通CT较高效,一般普通的CT单靠CT值来鉴别不同成分的结石,但各类结石CT值存在一定的重叠,因此准确性不高。泌尿系结石的化学成份包括晶体和基质两类物质。能谱CT成像不仅可以提高结石梗阻性肾积脓小病灶的检出率,同时能谱分析可对泌尿系病变进行鉴别诊断,通过初步的物质分析,提高影像诊断的水平。能谱CT的优点在于具有很高的密度分辨力,能够早期发现病变并且较为准确显示病变范围。能谱CT给临床结石梗阻性肾积脓的诊断带来了诸多前所未有的突破,为临床应用和临床科研提供了无限广阔的前景。随着能谱CT技术的不断发展和完善,其对于临床诊断和应用逐步深入,能够作为一种临床应用的新方法,能谱CT在全身各系统疾病的定性、定量诊断及预后评估方面必将得到更快的发展,在结石梗阻性肾积脓诊断中发挥主要作用。以新的视角带给我们CT设备的不断改进和完善过程,展现出能谱CT在临床结石梗阻性肾积脓领域的应用,提高了临床工作对能谱CT在泌尿系统领域应用价值的认识水平。能谱CT能够满足结石梗阻性肾积脓的诊断,可以显示泌尿系器官的结构,有助于发现微小病灶,对病变的性质、同源性及其差异性进行判断,从而能够达到区分和鉴别物质成分的目的,为临床诊断带来更充分的数据支持,提高结石梗阻性肾积脓病变处的检出率。

《能谱CT临床应用与进展》是编者在临床一线的亲身体会,可作为能谱CT或能量CT影像科同行们的入门读物,也可作为从事或有志于了解CT成像技术进展的各科医生或医学影像专业学生的参考书,为临床实践和科研提供更为广阔的发展空间。

[基金项目] 宁波市医学科技计划项目(2020Y59)

(作者苏翼,刘毅,姚立锋,刘厚先,奉化区人民医院医共体总院,浙江 宁波 315500)