

中药调控膝骨关节炎相关信号通路的研究进展

傅永升¹, 谭茗月¹, 王卫国^{1,2*}, 赵明华¹, 李琦¹, 徐小东¹, 赵建鹏¹, 赵文卓¹

(1. 山东中医药大学, 济南 250013;

2. 山东中医药大学附属医院, 济南 250011)

[摘要] 随着中医药对膝骨关节炎(KOA)研究的不断深入,现代学者发现诸多中药可从分子层面干预信号通路延缓膝骨关节炎的进展。文中所述中药及其活性成分在干预膝骨关节炎的机制中与信号通路有着密切关系。中药及有效成分可在不同信号通路的传导下调控相应的靶向分子水平,抑制软骨炎性因子、细胞凋亡、软骨基质降解及促进软骨细胞自噬,以达到减轻滑膜炎性水肿和延缓软骨退变的目的。现对国内外中药干预KOA的研究进行系统性总结:黄芩素等可通过阻断磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路,减少软骨细胞炎性因子、凋亡及促进自噬;山茱萸新苷 I 等成分降低 Janus 激酶 2/信号转导和转录激活因子 3(JAK2/STAT3)通路磷酸化活性改善滑膜炎、延缓软骨基质退变;丹酚酸 A 等中药活性成分可通过抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)通路磷酸化,减轻炎症与软骨基质降解;大黄素等有效成分可降低 Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)通路活性,抑制胶原蛋白与蛋白多糖分解;肉豆蔻苷等通过阻断 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号传导,抑制细胞凋亡;木通皂苷 D 等可增强核因子 E₂ 相关因子 2/血红素加氧酶 1(Nrf2/HO-1)通路活性,抑制软骨细胞氧化应激;牛膝总皂苷等通过增强转化生长因子- β (TGF- β)/Smad 信号传导,减少软骨基质降解;藏红花素通过激发河马/Yes 相关蛋白(Hippo/YAP)活性抑制软骨炎症与凋亡因子增加;川芎嗪阻断 Notch 通路改善软骨细胞形态与异常;齐墩果酸等通过发挥雌激素信号通路,减轻软骨基质破坏与退变。以上总结旨在为今后开展 KOA 临床与实验研究提供借鉴。

[关键词] 中药; 膝骨关节炎; 信号通路; 活性成分; 炎症因子; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R33;R684.3;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)22-0231-13

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20231238

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230901.0847.002>

[网络出版日期] 2023-09-01 11:50:30

Chinese Medicine Regulates Knee Osteoarthritis-related Signaling Pathways: A Review

FU Yongsheng¹, TAN Mingyue¹, WANG Weiguo^{1,2*}, ZHAO Minghua¹, LI Qi¹, XU Xiaodong¹,
ZHAO Jianpeng¹, ZHAO Wenzhuo¹

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Jinan 250013, China;

2. Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Jinan 250011, China)

[Abstract] As the research of traditional Chinese medicine (TCM) on knee osteoarthritis (KOA) is progressing, researchers have discovered that a variety of Chinese medicines can delay the progress of KOA by regulating signaling pathways at the molecular level. The Chinese medicines and their active ingredients mentioned in this article are associated with the signaling pathways in KOA. They can regulate the levels of targeted molecules via different signaling pathways to inhibit cartilage inflammatory cytokine, apoptosis, and cartilage matrix degradation and promote chondrocyte autophagy, so as to reduce the synovial inflammatory

[收稿日期] 2023-07-06

[基金项目] 中国中医药研究促进会项目(2021年第18号);济南市临床医学科技创新计划项目(202019115);山东省中医药科技项目(2021M173)

[第一作者] 傅永升,在读硕士,从事膝骨关节炎、骨质疏松症等中医骨伤临床与基础研究,E-mail:fysheng_6@163.com

[通信作者] *王卫国,博士,副教授,副主任医师,从事骨关节炎、骨质疏松症、中医康复等骨伤病临床与基础研究,E-mail:wjbbwg@hotmail.com

edema and delay cartilage degeneration. This paper systematically reviews the studies about the TCM intervention of KOA. Baicalein can reduce the inflammatory cytokines and apoptosis and promote the autophagy of chondrocytes by blocking the phosphatidylinositol-3 kinase/protein kinase (PI3K/Akt) signaling pathway. Cornuside I can decrease the phosphorylation activity of Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 (JAK2/STAT3) pathway to reduce synovial inflammation and delay cartilage matrix degeneration. Salvianolic acid A can reduce inflammation and cartilage matrix degradation by inhibiting the phosphorylation of the nuclear factor- κ B (NF- κ B) pathway. Emodin can reduce the activity of Wnt/ β -catenin pathway to inhibit the decomposition of collagen and proteoglycan. Myristicoside can inhibit apoptosis by blocking the p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK) signaling pathway. Akebia saponin D can enhance the activity of nuclear factor E₂-related factor 2/heme oxygenase 1(Nrf2/HO-1) pathway to inhibit oxidative stress in chondrocytes. The saponins in *Achyranthis Bidentatae Radix* reduce cartilage matrix degradation by enhancing the transforming growth factor- β (TGF- β)/Smad signaling pathway. Crocin inhibits the cartilage inflammation and apoptosis factor increase by stimulating the activity of hippo-Yes-associated protein (Hippo-YAP). Ligustrazine blocks the Notch pathway to improve the morphology and abnormality of chondrocytes. Oleanolic acid reduces the destruction and degeneration of cartilage matrix via the estrogen signaling pathway. The above summary aims to provide references for future clinical and experimental research on KOA.

[Keywords] Chinese medicine; knee osteoarthritis; signaling pathway; active ingredients; inflammatory cytokines; research progress

膝骨关节炎(KOA)是一种常见的退行性骨关节疾病,其病理以软骨损伤、滑膜炎及骨赘形成为主要特征,致使患者出现膝部疼痛、关节水肿与功能障碍等临床表现,严重者可致残,从而影响患者生活质量^[1]。研究调查显示,随着老龄化的加重,国内 KOA 人群总体患病率为 8.1%,女性为 10.3%,男性患病率约为 5.7%,女性显著高于男性^[2]。肥胖、女性及运动损伤是造成 KOA 发生的常见病理因素^[3]。国际骨关节炎研究学会(OARSI)强调了骨关节炎保守疗法的重要作用^[4]。KOA 药物治疗以镇痛药与非甾体类抗炎药(NSAIDs)为主,虽可缓解临床症状,但长期应用易导致严重的胃肠道反应,无法逆转疾病进展^[5-6]。因此,寻找靶向作用于 KOA 的高效治疗药物成为现代中医药研究者重点关注的问题^[7]。

KOA 在中医学中隶属“膝痹”“骨痹”范畴,其病机为肝肾亏虚,气血不足,外感风寒湿邪,局部筋脉痹阻而发病^[8]。中药治疗 KOA 的方式多样,口服以补虚药为主,辅以活血化瘀药和祛风湿药,经对症治疗可延缓病情的进一步发展,具有低花费、少副作用与高疗效等独特优势^[9-10]。研究表明,中药及其有效成分^[11-13]应用于 KOA 治疗,其作用机制集中于改善局部微循环,从分子层面调节炎性细胞因子水平、软骨细胞凋亡与自噬及改善软骨性能方面,加速修复受损的关节软骨组织,缓解患者关节疼

痛。针对膝骨关节炎的治疗有愈加广泛的效应靶点与信号通路,本文将通过检索国内外中药及活性成分治疗 KOA 的相关文献,以期为今后开展基础实验、中药临床诊疗与药物开发提供借鉴。

1 磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶(PI3K/Akt)信号通路

1.1 PI3K/Akt 信号通路与 KOA 的关系 PI3K/Akt 信号通路在介导细胞自噬和凋亡中起重要作用^[14]。细胞外因子如白细胞介素-1 β (IL-1 β),在受体酪氨酸激酶(RTK)和 G 蛋白偶联受体(GPCR)作用下,可使 PI3K 发生磷酸化,磷酸化后的 PI3K 将磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PIP₂)转化为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP₃),PIP₃ 分别在肌醇依赖性激酶-1(PDK1)与雷帕霉素复合物 2(mTORC2)作用下激活 Akt,活化后的 Akt 转移至胞核中,进而调控下游相关的凋亡与自噬转录因子^[15]。研究表明,抑制 KOA 中 PI3K、Akt 磷酸化水平,具有多重软骨保护机制,可减少 KOA 中的炎性因子、细胞凋亡并促进细胞自噬^[16]。

1.2 中药干预 KOA 与 PI3K/Akt 信号通路 黄芩素^[17]与金丝桃苷^[18]均为黄酮类化合物,具有抗炎、抗肿瘤与抗抑郁等作用,二者均可通过抑制 PI3K、Akt 磷酸化水平,减少软骨炎症与基质降解。其中,黄芩素^[19]可降低 KOA 小鼠中一氧化氮合成酶(iNOS)、B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、聚蛋白多糖酶-5

(ADAMTS-5)和白细胞介素-6(IL-6)表达,抑制软骨细胞凋亡,减轻滑膜炎。三七皂苷^[20]与淫羊藿苷^[21]是分别从小檗科植物淫羊藿与人参属植物三七中提取出的活性成分,均可阻断Akt下游靶点哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)活性,增强软骨细胞自噬活性。淫羊藿苷^[21]还可通过上调Unc-51样激酶1(ULK1)活性促进自噬。青蒿素^[22]具有抗疟、抗炎和抗肿瘤的药理作用,可抑制肿瘤坏死因子配体超家族成员11(TNFSF11)过表达,降低IL-1 β 与基质金属蛋白酶-13(MMP-13)含量,维持细胞外基质(ECM)稳态。甘草甜素是从甘草中分离出的三萜类化合物,与栀子苷、槐果碱均有抗菌、抗炎与抗肿瘤的药理作用,三者中药成分可抑制Akt磷酸化及下游核转录因子- κ B(NF- κ B)表达,减少炎症因子生成与蛋白多糖的分解^[23]。其中,栀子苷^[24]可减少促细胞凋亡因子Bax、Cyto C与胱天蛋白酶-3(Caspase-3)表达,增加Bcl-2含量,增强软骨细胞抗凋亡水平。槐果碱^[25]是从苦参中提取出的生物碱活性成分,可促进蛋白多糖和SRY-Box转录因子-9(SOX-9)生成,抑制软骨ECM分解。上述中药活性成分干预KOA时,均针对降低PI3K/Akt磷酸化水平,抑制及下游因子表达阻断KOA信号通路,以达到减少炎症、防止软骨降解、抗软骨细胞凋亡及促进细胞自噬的作用。

2 Janus 激酶 2/信号转导和转录激活因子 3(JAK2/STAT3)信号通路

2.1 JAK2/STAT3 信号通路 与 KOA 的关系 炎症因子的大量释放可过度激活 Janus 激酶 2/信号转导和转录激活因子 3(JAK2/STAT3)通路,促进细胞侵袭因子的增殖与转移,影响肿瘤微环境的形成,激发肿瘤细胞的合成和进展^[26]。而研究发现,KOA 与 JAK2/STAT3 信号通路发生磷酸化有关^[27]。JAK 家族中的 JAK2 在多种组织中参与细胞的分化、凋亡和免疫调节,其可在侵袭因子作用下磷酸化转为 p-Akt,与细胞质中的转录因子 STAT3 相结合,形成二聚体转移至细胞核,影响下游因子转录与蛋白合成,诱导炎症反应与细胞凋亡,致使滑膜炎性细胞增生,影响软骨基质合成代谢,造成软骨下骨微结构恶化^[28]。

2.2 中药干预 KOA 与 JAK2/STAT3 信号通路 山茱萸新苷 I^[29]是从山茱萸中提取出来的主要活性成分,在免疫抑制中发挥抗炎与抗氧化作用,运用 IL-6 诱导大鼠 KOA 产生后,发现其活性成分可降低 p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达,抑制软骨中 IL 及相关

MMP 水平,进而延缓 KOA 软骨组织退变。青蒿琥酯^[30]又称青蒿酯,是从双氢青蒿素中提取出的弱酸性药物成分,可通过上调 KOA 小鼠肿瘤抗原(MTA1)表达,增强与脂毒素 A4(LXA4)靶点结合力,促进 LXA4 的转录激活以阻断 JAK2/STAT3 信号通路,改善 KOA 软骨损伤。白藜芦醇^[31]具有抗炎、抗癌、抗氧化、心脏保护和抗阿尔茨海默病等药理作用,可降低 KOA 小鼠软骨中的 JAK2、STAT3 蛋白表达,减轻肥胖性 KOA 进展。这表明山茱萸新苷 I、青蒿琥酯与白藜芦醇通过抑制 JAK2 磷酸化,从而阻断 JAK2/STAT3 信号通路,抑制下游炎症细胞与凋亡因子的生长,这对于深入理解 KOA 的发病机制具有重要的理论和实际价值。

3 NF- κ B 信号通路

3.1 NF- κ B 信号通路 与 KOA 的关系 NF- κ B 信号通路作为 PI3K/Akt 下游通路,在参与软骨细胞增殖、分化和退变等过程中发挥重要作用^[32]。NF- κ B 通路分为经典通路与非经典通路,经典通路在 KOA 进展中发挥重要作用。经典途径中,细胞受 I κ B 激酶(IKK)复合物调节,炎症介质激活 IKK β 后,IKK β 磷酸化 I κ B α 抑制剂,I κ B α 被 26S 蛋白酶降解,释放 NF- κ B p65 与 NF- κ B p50 亚基进入胞核,作用于下游转录因子 TNF- α 、缺氧诱导因子-2 α (HIF-2 α)和环氧合酶-2(COX-2)等,介导下游其他炎症信号通路表达,引起软骨炎症与基质降解^[33-34]。而 NF- κ B 通路过度激活,可持续刺激炎症因子反馈于该通路,形成恶性循环,加重软骨损伤^[35]。

3.2 中药干预 KOA 与 NF- κ B 信号通路 丹参具有活血祛瘀、通经止痛、凉血消痈等功效,丹参素、丹酚酸 A 与丹参酮 I 均是其有效活性成分。丹参素^[36]与丹酚酸 A^[37]可降低 KOA 软骨中 IL-1 β 与 ADAMTS-5 的表达,抑制 p65 磷酸化,促进胶原蛋白 II 和蛋白多糖的生成。丹参酮 I^[38]不仅抑制小鼠促炎因子和 ECM 降解产物生成,还可上调 SOX-11 水平,减缓 KOA 软骨退变。黄芪甲苷^[39]是从豆科植物蒙古黄芪中分离出的三萜皂苷类化合物,具有抗炎、抗病毒和抗细胞凋亡的作用,其可降低 iNOS 在软骨细胞中产生过量一氧化氮(NO),拮抗 p65 入核,减少 COX-2、MMP-13 与 ADAMTS-5 含量,促进软骨基质合成。LI 等^[40]在运用黄芪甲苷 IV 干预 KOA 软骨细胞时,发现可下调 NF- κ B 上游编码 miR-203 及靶基因髓样分化因子 88(MyD88)表达,抑制 I κ B、p65 入核表达,减少炎症因子合成。川芎嗪是从川芎中分离出的生物碱类化合物,具有改善

脑缺血/再灌注损伤、心绞痛等药理作用,其可抑制骨关节炎患者软骨细胞NF- κ B p65磷酸化水平的升高,减弱细胞凋亡的增加,抑制II型胶原蛋白(Collagen II)与蛋白多糖分解^[41]。红景天苷^[42]是红景天属植物主要有效成分,具有抗疲劳、抗肿瘤和清除活性氧自由基等药理活性,其可逆转KOA软骨中NO、iNOS、PGE₂、COX-2表达升高,阻断NF- κ B p65入核表达与I κ B α 降解。SA等^[43]运用红景天苷治疗KOA大鼠时,发现滑膜中Collagen II与蛋白多糖合成增多。马钱苷和莫诺苷^[44]是从山茱萸中提取出的环烯醚萜苷类化合物,具有抗衰老、心脑血管保护、抗肝损伤和提高免疫力等作用。马钱苷^[45]可下调KOA小鼠中的I κ B、p65磷酸化活性,抑制Caspase-1升高,减少骨赘、细胞凋亡与软骨下病理性血管生成。莫诺苷^[46]除降低小鼠损伤软骨细胞内MMP-1、MMP-3表达外,还可抑制NOD样受体蛋白3(NLRP3)活性,促进软骨细胞增殖以改善软骨退化。姜黄素^[47]是姜科植物中的一种双阿魏酰甲烷化合物,具有抗炎、抗糖尿病、抗癌和抗衰老的治疗效果,可通过降低上游Toll样受体4(TLR4)、MyD88分子中生长因子- β 活化激酶1(TAK1)活性,阻断下游TNF- α 、IL-1 β 和IL-6表达,减轻KOA大鼠关节炎症与水肿。QIU等^[48]在干预KOA细胞时,发现运用姜黄素可通过阻断上游miR-143和miR-124水平,抑制NF- κ B磷酸化。姜黄素还通过下调大鼠损伤关节中的I κ B、p65活性,抑制下游软骨分化细胞Hif-2 α 、MMP-3与血管内皮生长因子(VEGF)升高,减少血管增生与骨赘形成,维持ECM代谢平衡^[49]。黄芩素^[50]通过下调miR-126分子活性,抑制p65和I κ B α 的磷酸化水平,保护软骨细胞免受IL-1 β 诱导的炎症损伤,减轻炎症与细胞凋亡。青蒿琥酯^[51]可降低小鼠体内MMP-5、MMP-2、Caspase-3与Caspase-7含量,增加Bcl-2表达,减缓细胞凋亡。金丝桃苷^[18]可下调p65水平,逆转iNOS、MMP-3表达升高。

除上述活性成分的单独应用外,还有中药活性成分联用的情况。朝藿定C^[52]又称为淫羊藿素C,是从淫羊藿属植物中分离得到的黄酮醇苷类化合物,具有抗炎、抗肿瘤和增强免疫功能的作用。香草酸是从草果、胡黄连等药物中分离出的有效生物活性成分,具有抗炎、抗肿瘤、降血糖及免疫调节的作用^[53-54]。ZIADLOU等^[55]发现运用上述两种药物可抑制KOA中炎症因子,增加Collagen II中Col2A1和ACAN表达,降低IKK、I κ B α 磷酸化活性,促进

ECM合成和关节软骨修复。因此,中药活性成分均通过抑制I κ B磷酸化,阻断NF- κ B信号活性以降低炎症因子、软骨基质降解酶释放,达到治疗KOA目的。

TLR4是Toll样受体之一,可感知细菌病毒多种外源性与内源性配体,通过Toll/IL-1受体同源结构域(TIR)募集下游因子与MyD88介导下游白细胞介素1受体关联激酶(IRAK)相关因子转录衔接,IRAK1与肿瘤坏死因子受体相关因子6(TRAF6)复合物引起IKK酶磷酸化,激活转化生长因子 β 活化激酶1(TAK1),作用于NF- κ B抑制蛋白酶(IKK)磷酸化、降解,NF- κ B激活后进入细胞核转录,引起一系列相关基因表达及分泌,最后产生炎症因子,引起OA的发生^[56]。柠檬苦素、丹参酮II_A与连翘苷元均可抑制KOA大鼠软骨中TLR4及下游MyD88/NF- κ B通路活性以减轻炎症损伤^[57-58]。其中,连翘苷元^[59]可通过抑制TLR4与下游MyD88/NF- κ B信号通路降低Caspase-9、Caspase-3蛋白水平,上调Collagen II与蛋白多糖水平促进软骨基质合成,并减少MCP-1趋化炎症因子含量。

4 Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)信号通路

4.1 Wnt/ β -catenin信号通路与KOA的关系 Wnt/ β -catenin信号作为KOA重要传导路径,可影响软骨细胞增殖、分化与骨骼生长重塑^[60]。经典Wnt信号通路依赖于细胞内分子 β -catenin的激活^[61]。 β -catenin通常在糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)在轴蛋白(Axin)和腺瘤性大肠息肉病(APC)的复合物中磷酸化,在胞质外蛋白酶体作用下迅速降解。而Wnt蛋白与Fz1受体及脂蛋白受体相关蛋白(LRP)形成复合物时,可激活下游 β -catenin,抑制糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)活性并在胞质内积累转移至胞核,以复合物形式诱导IL-1 β 、MMP-等下游转录基因表达^[62-63]。研究表明,下调Wnt/ β -catenin水平可抑制软骨细胞肥大分化,延缓KOA早期进展^[64]。Wnt蛋白联合 β -catenin的信号通路在不同KOA信号传导中起核心作用,可诱发关节炎症、释放分解代谢因子并降解软骨基质^[65]。

4.2 中药干预KOA与Wnt/ β -catenin信号通路 大黄素^[66]是从蓼科植物大黄根茎部分离出来的一种天然蒽醌类化合物,可逆转KOA大鼠软骨IL-1 β 、 β -catenin蛋白的上调,促进Collagen II生成,抑制MMP、ADAMTS-4与ADAMTS-5活性,同时还可通过阻断NF- κ B信号通路防止软骨退变。IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子可增强ADAMTS-4、ADAMTS-5

的活性,抑制 Collagen II 与蛋白多糖合成,破坏软骨 ECM 稳定性^[67]。薯蓣皂苷元^[68]是一种植物自然合成的甾体皂苷元,具有抗炎、抗氧化、免疫调节和促进骨骼形成等药理活性,其可下调损伤软骨中 Wnt3a、 β -catenin 水平的升高,增强 PPAR γ 因子活性以抑制 β -catenin 磷酸化,减少活性氧(ROS)诱导的氧化应激,防止发生细胞凋亡。黄芩素^[69]可下调 Wnt3a、跨膜受体 Frizzled7 表达,抑制 KOA 小鼠 β -catenin 磷酸化,促进 Collagen II 和蛋白多糖的生成。青蒿素^[70]可抑制炎症因子升高,下调 Wnt5a、GSK-3 β 与 LRP 水平,防止软骨基质降解。这些结果表明,上述中药活性成分可通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的多个分子靶点来增加软骨细胞对 GSK-3 β 的敏感性,这些结果为中药有效成分在治疗 KOA 的应用提供了理论依据。

5 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号通路

5.1 p38 MAPK 信号通路与 KOA 的关系 MAPK 在 p38 MAPK、细胞外信号相关激酶(ERK1/2)和 Jun 氨基末端激酶(JNK)传导作用下,参与细胞增殖、分化、衰老和凋亡等过程^[71]。p38 MAPK 是一类分布于细胞质中的具备丝氨酸和酪氨酸样双重磷酸化功能的蛋白激酶^[72]。p38 MAPK 在非磷酸化状态中无活性,而在内外细胞应激、炎症因子(TNF- α 、IL-1 β)和细菌病毒等微生物侵袭下,经过丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶(MAPKKK)、丝裂原活化蛋白激酶激酶(MAPKK)与 MAPK 三层激酶级联反应被激活,活化后的 p38 MAPK 进入胞核或迁移至其他靶点,诱导下游底物发生不同生物反应^[73]。研究表明,抑制 p38 MAPK 信号活性可阻断下游 PI3K/Akt、NF- κ B 等传导通路炎症损伤、降解软骨基质的作用^[74]。

5.2 中药干预 KOA 与 p38 MAPK 信号通路 肉豆蔻苷是从肉豆蔻科植物中分离出的黄酮类化合物,具有抗菌、抗炎、抗氧化与抑制乙酰胆碱酯酶等药理活性,可拮抗 IL-1 β 诱导能力,抑制 p38 MAPK 活性,降低小鼠软骨细胞中 MMP-3、MMP-13 和 ADAMTS-5 水平,抑制炎症细胞分泌,延缓软骨基质降解^[75]。槲皮素^[76],是广泛存在于植物中的黄酮类化合物,具有抗炎、抗病毒与抗氧化及清除自由基等作用,运用槲皮素可使 KOA 大鼠退行性软骨中 TNF- α 、MMP-13 与 ADAMTS-4 水平降低,抑制 p38 MAPK 磷酸化,促进 Collagen II 生成,加速退变软骨细胞的修复。丹酚酸 A^[37]、姜黄素与双氢青蒿素^[77]

均可降低 p38 MAPK 水平,减轻炎症,保护关节软骨免于退化。其中,姜黄素^[78]上调 miR126 活性表达,影响 p38 MAPK 入核表达,减少软骨基质降解。淫羊藿苷可促进 KOA 兔的骨髓来源的间充质干细胞(BMSC)增殖,减少内质网应激(ERs)表达和抗自噬效应,免受血清剥夺(OGD)诱导的细胞凋亡^[79]。

ERK1/2 信号通路是 MAPK 途径传导的最终磷酸化部分,在介导免疫受体下游因子起着重要作用,可通过引发炎症基因表达以造成细胞或组织损伤^[80]。炎症因子可激发软骨细胞中 ERK1/2 的活性,致使线粒体功能障碍,抑制软骨细胞增殖,诱导软骨细胞凋亡与软骨基质降解^[81]。白藜芦醇^[82]与姜黄素均可通过抑制 ERK1/2 磷酸化水平以减轻 KOA 软骨细胞炎症与 ECM 降解。其中,姜黄素^[78]可下调 p38 MAPK、ERK1/2 通路活性降低, Caspase-3、Caspase-7 表达,减少患者软骨细胞凋亡,且通过上调 miR-126-3p 水平抑制 ERK1/2 途径磷酸化。

6 核因子 E₂ 相关因子 2/血红素加氧酶-1(Nrf2/HO-1)信号通路

6.1 Nrf2/HO-1 信号通路与 KOA 的关系 Nrf2/HO-1 作为 MAPK、PI3K/Akt 的下游信号通路,参与抗氧化应激反应过程^[83-84]。正常生理状态中, Nrf2 在 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1(Keap1)作用下于胞质外降解。受到应激后, Nrf2 发生磷酸化与 Keap1 发生分离进入胞核中, Nrf2 激活抗氧化反应元件(ARE),增加下游 HO-1 转录,并启动 ROS 清除系统以减少对软骨 Collagen II 与蛋白多糖的降解,维持正常氧化还原状态。Nrf2 激活 HO-1 可抑制 NF- κ B 转录活性,负反馈调节 NF- κ B 的活性^[85-86]。激活 Nrf2/HO-1 信号通路活性可增强软骨细胞抗氧化蛋白表达,减少炎症和氧化应激,保护软骨基质免于氧化损伤^[87]。

6.2 中药干预 KOA 与 Nrf2/HO-1 信号通路 木通皂苷 D^[88]是从川续断中提取出的三萜皂苷类化合物,具有抗炎、镇痛、抗肿瘤与保护骨组织等作用,木通皂苷 D 可通过上调小鼠异常软骨 Nrf2、HO-1 表达,降低 NF- κ B 介导的炎症反应,抑制 ADAMTS-5、MMP-13 等蛋白表达,防止软骨变性。银杏内酯 C^[89]主要提取于银杏叶和根中的二萜内酯,临床广泛运用于抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡与抗血小板聚集等方面,其应用可上调大鼠 Nrf2、HO-1 水平,抑制 p65 磷酸化,发挥软骨细胞抗凋亡与抗炎作用。柠檬苦素^[90]与红景天苷^[91]均可上调软骨中 Nrf2/HO-1 磷酸化表达,减少炎症和 ECM 降解。其中,红

景天苷可减少KOA大鼠关节中Ⅱ型胶原羧基端肽(CTX-Ⅱ)、软骨寡聚基质蛋白(COMP)升高,促进CollagenⅡ及抑制炎症因子NLRP3诱导的细胞凋亡,提高软骨抗氧化应激能力。金丝桃苷^[18]可通过增强Nrf2通路活性减少ROS生成,抑制氧化应激反应。因此,中药活性成分可通过增强Nrf2、HO-1活性,降低ROS活性,抑制下游因子转录激发氧化应激,减缓软骨基质损伤。

7 转化生长因子- β (TGF- β)/Smad信号通路

7.1 TGF- β /Smad信号通路与KOA关系 TGF- β /Smad信号调节软骨ECM蛋白合成与降解、控制软骨细胞的增殖分化及抑制软骨肥大细胞的成熟,增强Smad2磷酸化活性可减缓软骨基质降解与退化^[92]。TGF- β_1 可在Ⅱ型受体激发Ⅰ型受体激活素受体样激酶5(ALK5)作用下被激活,使下游Smad蛋白物2/3(Smad2/3)发生磷酸化,磷酸化后的Smad2/3与介体Smad4形成异三聚体复合物,进入胞核内与其他转录因子发生作用,拮抗分解代谢因子,维持软骨基质稳态^[93-94]。TGF- β_2 需在Ⅲ型受体作用下,传递至Ⅱ型、ALK5受体并形成复合物,进而与Smad2/3、Smad4发生磷酸化,转录至下游底物^[95]。若阻断TGF- β /Smad通路信号,可降低KOA进展中Smad2/3磷酸化,抑制软骨细胞增殖与蛋白多糖合成^[96]。

7.2 中药干预KOA与TGF- β /Smad信号通路 牛膝总皂苷^[97]具有抗炎、抗肿瘤与免疫调节的临床效果,孙雪莲等运用牛膝总皂苷治疗KOA兔时,发现牛膝总皂苷可下调IL-1 β 水平,促进TGF- β_1 合成,保护软骨结构完整性,抑制软骨细胞退变。鹿茸^[98]可增强TGF- β /Smad信号磷酸化活性上调Smad2、Smad3蛋白表达,促进KOA大鼠软骨细胞的增殖及细胞外基质合成。卢贺等^[99]在干预KOA大鼠软骨发现,鹿茸降低了TGF- β 拮抗因子Smad6、Smad7的表达从而促进了关节软骨的修复。川芎嗪^[100]与槲皮素均可增强TGF- β /Smad磷酸化水平。其中,槲皮素^[101]可显著下调KOA大鼠软骨iNOS、COX-2与PGE-2表达,促进滑膜巨噬细胞M1激活M2增加滑液中TGF- β_1 、TGF- β_2 含量,减少ROS的过度产生,恢复线粒体膜电位,逆转Caspase-3升高,抑制软骨细胞的凋亡。因此,上述中药及活性成分抑制关节炎及保护软骨基质可能是通过上调TGF- β /Smad表达活性的结果。

8 河马(Hippo)/Yes相关蛋白(YAP)信号通路

8.1 Hippo/YAP信号通路与KOA的关系 Hippo

信号通路已被证明在调节细胞增殖和凋亡、维持组织稳态方面发挥重要作用,YAP是该信号的核心调控因子^[102]。Hippo信号在机械应力与其他生物因素作用下被激活,使MST1/2与Sav发生磷酸化,激发下游激酶LATS1/2活性,LATS1/2与MOB1A/B相结合后发生级联反应,转录并磷酸化YAP/TAZ激活剂,致使YAP与TAZ蛋白酶体于细胞质外降解^[103]。若该信号途径失活,YAP去磷酸化并与转录因子TEA结构家族成员(TEAD 1-4)结合发挥强效转录共激活剂的作用,促进下游靶基因转录^[104]。研究发现,YAP/TAZ过表达可消除TAK1与IKK α 、IKK β 间的相互磷酸化作用,抑制I κ B α 降解,阻断NF- κ B信号传导以减轻软骨基质降解与炎症因子释放^[105]。

8.2 中药干预KOA与Hippo/YAP信号通路 藏红花又称为西红花,其分离分出的有效活性成分藏红花素具有抗氧化、抗焦虑、抗肿瘤、保肝利胆以及防治糖尿病等多种药理作用,藏红花素可抑制KOA大鼠软骨组织中YAP蛋白表达、上调p-YAP蛋白水平以降低血清中的IL-1 β 、MMP-13炎症介质,下调Caspase-3与促进B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)合成以增强软骨细胞抗凋亡趋势,且药物浓度愈高,其抗凋亡趋势越明显^[106]。总之,藏红花素可以作为一种潜在的有效活性成分,通过增强Hippo/YAP信号通路磷酸化活性来阻断KOA的软骨炎症反应。

9 Notch信号通路

9.1 Notch信号通路与KOA的关系 Notch信号作为高度保守的传导感应通路,通过细胞表面的受体与配体相结合方式协调相邻细胞之间的分化及转录,调控生物体的生理病理发展^[107]。在哺乳动物中Notch通路由Notch1、Notch2、Notch3、Notch4四个受体与Jagged1、Jagged2、Delta样配体(Dll)1、Dll3与Dll4 5个配体组成^[108]。其具有促进配体-受体结合的细胞外表皮生长因子(EGF)结构,受到级联激活信号后配体与受体相结合,ADAM10和 γ 分泌酶可介导NOTCH受体进行两次裂解,将NICD释放到细胞核中,促进转录因子CSL和其他因子结合激发下游转录^[109]。Notch信号成分大多数存在于关节的软骨细胞内,作为软骨稳态的关键调节因子,在OA进展中起双重机制,软骨细胞中正常生理下或短暂的Notch信号传导有利于成骨细胞合成,维持血管新生和软骨基质合成分解间的平衡,而Notch通路的活性丧失或持续刺激将抑制软骨基因表达并诱导分解代谢因子引发软骨病理反应^[110]。

9.2 中药干预 KOA 与 Notch 信号通路 谢平金等^[111]在干预 KOA 大鼠时,发现川芎嗪可抑制 Notch1 介导的血管新生,上调过表达 miR-20b-5p 可通过抑制血管内皮生长因子,在一定程度上改善了病理滑膜与软骨组织炎性细胞浸润,减少了软骨基质的流失。该研究证明,川芎嗪通过 Notch 信号通路发挥抑制 KOA 血管增生效应,为川芎嗪在膝骨关节炎治疗中的应用补充了理论依据。

10 雌激素信号通路

10.1 雌激素信号通路与 KOA 的关系 雌激素(Estrogen)信号通路在女性生理中具有多种调控功能,尤其在调节生殖、骨密度与绝经后软骨退化中发挥重要作用^[112]。雌激素相关受体(ER α)与雌激素相关受体(ER γ)在雌激素反应元件(ERE)作用下可与 KOA 靶基因特异性结合,参与软骨细胞的生成与分化。ER α 对软骨细胞具有双向调节作用。ER α 通过调节软骨分化和 SOX-9 生成,促进软骨前体细胞分化为成熟软骨细胞,但 ER α 在炎症因子诱导下激活 PGE₂/cAMP/PKA 信号,加速 MMP 相关因子合成,造成软骨基质降解^[113]。雌二醇(E₂)缺失可致使雌激素水平降低,造成关节表面的蛋白多糖丢失、滑膜增厚及软骨下骨流失,加重骨关节炎退变^[114]。

10.2 中药干预 KOA 与雌激素信号通路 齐墩果酸^[115]是广泛存在于桔梗、女贞子与槲木属植物中的五环三萜类皂苷,具有抗菌抗炎、抗肿瘤与降血糖等诸多药理作用,其可通过上调 ER α 蛋白,降低 RANK 表达升高,抑制破骨细胞分化和骨吸收,维持骨细胞代谢平衡。天然异黄酮化合物广泛存在于豆科植物中,大部分具有植物雌激素样效应,在抗肿瘤、神经保护与维持骨基质代谢的动态平衡中发挥重要作用^[116]。大豆异黄酮^[117]、大豆苷元与染料木黄酮均可提高雌激素水平,减少软骨中蛋白多糖的丢失与软骨变性。其中,大豆苷元^[118]可拮抗 KOA 中小鼠 IL-6、ADAMTS-5、COX-2 的增加,减少小鼠 ECM 组分降解,改善软骨退变。染料木黄酮^[119]抑制 KOA 大鼠软骨细胞炎症反应,降低 VEGF 含量阻断滑膜组织中的血管增生。以上活性成分通过干预雌激素通路,抑制软骨炎症与基质降解,预防 KOA 发生。因此,中药活性成分预发挥雌激素样作用,促进 E₂ 生成、增强 ER α 磷酸化,减少炎症因子释放,延缓 KOA 进展。

11 小结与展望

KOA 作为一种退行性骨关节疾病,其发病因素

较为复杂,机制尚不明确。现阶段认为滑膜炎症、软骨退变、软骨下骨代谢异常及肌肉韧带病变是其主要发病机制。现代医学以镇痛药、非甾体抗炎药及糖皮质激素等药物治疗 KOA 延缓病情进展,虽可缓解部分症状,但存在一定的副作用^[120-121]。中药作为一种含多种活性成分与靶点的药物,可通过调控多种信号通路干预膝骨关节炎的发生与进展。相对于单一靶点药物,中药多靶点有效成分在治疗 KOA 中发挥了抗炎、抑制疼痛、抗软骨细胞凋亡、抗氧化应激、促进自噬与抑制细胞外基质降解多种药理作用,提高了临床疗效^[122]。多种基础实验与临床应用也证实了中药干预 KOA 的优良效果。

综上所述,中药通过调控不同信号通路的多个靶点分子抑制 KOA 的进展,如干预 PI3K/Akt、JAK2/STAT3、NF- κ B、Wnt/ β -catenin、p38 MAPK、Hippo/YAP、Notch 信号通路具有抑制炎症细胞因子、调控细胞凋亡及软骨基质降解的作用,Nrf2/HO-1 信号通路可调节软骨细胞氧化应激反应,TGF- β /Smad 与雌激素信号通路可促进软骨细胞增殖、抑制软骨细胞分化及调控肥大细胞增生。基于对上述信号通路的认识,中医药对 KOA 的信号靶点及分子机制有了更深的认识,在干预 KOA 进展主要以补益肝肾、散寒祛湿、活血止痛及理气药为主,与中医 KOA“本虚标实”的病因病机相对应。淫羊藿苷、三七皂苷等通过 PI3K/Akt 通路抑制炎症因子与细胞凋亡,丹参及其活性成分与黄芪甲苷等降低 NF- κ B 信号活性以减少关节炎症与软骨基质降解,红景天苷、五味子苷、牛膝总皂苷及大豆苷元等可分别通过调节 Wnt/ β -catenin、p38 MAPK、Nrf2/HO-1、TGF- β /Smad 与雌激素通路保护软骨基质。此外,研究发现黄芩素、金丝桃苷、淫羊藿苷、姜黄素与槲皮素等多种中药活性成分可以多个交叉信号通路干预 KOA 分子机制,进而遏制 KOA 进展,体现了中药具有多组分、多靶点、多途径的特性,发挥了中医药在治疗本病时的优势。中药调控 KOA 相关信号通路、交叉信号通路及分子靶点见增强出版附加材料。

MicroRNA (miRNA) 是一种多功能非编码 RNA 分子,具有 22-25 个由内源基因编码的碱基,通过与 mRNA 3'-非编码区(3'-UTR)相结合调节 mRNA 的稳定性,抑制相关靶基因表达,调节下游信号与转录因子^[123]。miRNA 可以作为骨疾病诊断和进展的生物标志物,在调节 OA 软骨细胞增殖凋亡、细胞外基质代谢、炎症细胞因子与细胞自噬等

生物学功能发挥重要作用^[124]。miRNA还可通过调节信号通路间生物学传递,调控骨关节炎的病理过程,达到防治KOA的目的。黄芪甲苷通过下调miR-203、姜黄素抑制miR-143和miR-124表达阻断NF- κ B通路磷酸化,黄芩素、姜黄素降低miR-126水平分别抑制NF- κ B与p38 MAPK信号通路,齐墩果酸上调miR-503增强雌激素信号活性,进而抑制炎症因子与分解代谢因子表达,以维持关节软骨的稳态。外泌体(exosome)是由细胞分泌的小细胞外双浆膜结构囊泡,膜中含有蛋白质分子、mRNA、miRNA及lncRNA等信号物质,通过自身分泌靶控向近端细胞或远端细胞转录,完成细胞间信息交换^[125]。外泌体携带miRNA可控制OA的炎症、免疫调节、血管新生及软骨修复等方面,可改变软骨受体细胞的生理或病理过程以及下游转录功能^[126],但有较少相关中药干预此通路的相关研究,因此外泌体信号通路未来可能成为骨关节炎性疾病机制研究的新靶点。

中药通过调控信号通路治疗KOA具有潜在优势,但仍存在一些不足之处:首先,中药及其活性成分干预多条信号通路的研究缺乏深入性,其多个药理干预机制与作用途径尚不明确,如目前尚未发现中药及其有效成分干预Hippo/TAZ信号方面的研究、雌激素与其他信号通路间具体作用机制缺乏理论依据。未来应从多个靶点与信号通路研究阐明中药干预机制,为进一步开发KOA靶向药物提供理论依据。其次,多数研究停留在动物体内外实验阶段,对于中药调控人体信号的临床机制及代谢效应缺乏了解,可结合现代先进的生物技术,增加大样本、多层次临床研究试验,增强中药在防治KOA中的疗效与安全性。最后,中医诊治疾病注重“整体观念”与“辨证论治”,未来需将药物分子靶点与辨证分型相统一,提高中药在防治骨关节炎中的临床实践水平。

[参考文献]

- [1] KULKARNI P, MARTSON A, VIDYA R, et al. Pathophysiological landscape of osteoarthritis[J]. *Adv Clin Chem*, 2021, 100: 37-90.
- [2] 赵金龙,潘建科,李嘉晖,等. 苗医弩药针治疗膝骨关节炎临床疗效及安全性的Meta分析[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2022, 24(12): 4777-4786.
- [3] HAWKER G A. Osteoarthritis is a serious disease[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 37 Suppl 120(5): 3-6.
- [4] BANNURU R R, OSANI M C, VAYSBRÖT E E, et

- al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(11): 1578-1589.
- [5] JANG S, LEE K, JU J H. Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2619.
- [6] JONES I A, TOGASHI R, WILSON M L, et al. Intra-articular treatment options for knee osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(2): 77-90.
- [7] WANG L, ZHANG X F, ZHANG X, et al. Evaluation of the therapeutic effect of traditional Chinese medicine on osteoarthritis: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Pain Res Manag*, 2020, 2020: 5712187.
- [8] 谭旭仪,邝高艳,卢敏. 膝骨关节炎的“虚、瘀、毒”病机特点探析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(24): 201-206.
- [9] 陈丹丹,武晏屹,姬叔梅,等. 基于文献分析的治疗膝骨关节炎中药应用规律分析[J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(4): 186-191.
- [10] 张潇斌,马玉宁,魏晓岑,等. 基于数据挖掘探讨中药敷贴治疗膝骨关节炎的用药规律及敷剂溶剂研究[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2023, 25(2): 763-775.
- [11] JIN Z, CHANG B, WEI Y, et al. Curcumin exerts chondroprotective effects against osteoarthritis by promoting AMPK/PINK1/Parkin-mediated mitophagy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151: 113092.
- [12] SONG X Y, ZHAO M, ZHANG P, et al. Cangxitongbi capsules protect the articular cartilage in the rat knee through the long non-coding RNA HOTAIR/p38 MAPK pathway [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(1): 23.
- [13] XIE W, QI S, DOU L, et al. Achyranthoside D attenuates chondrocyte loss and inflammation in osteoarthritis via targeted regulation of Wnt3a [J]. *Phytomedicine*, 2023, 111: 154663.
- [14] ZHANG Q, LAI S, HOU X, et al. Protective effects of PI3K/Akt signal pathway induced cell autophagy in rat knee joint cartilage injury[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(3): 762-770.
- [15] 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.
- [16] XUE J F, SHI Z M, ZOU J, et al. Inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway promotes autophagy of articular chondrocytes and attenuates inflammatory response in rats with osteoarthritis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 1252-1261.

- [17] WANG W, LI J, LI F, et al. Scutellarin suppresses cartilage destruction in osteoarthritis mouse model by inhibiting the NF- κ B and PI3K/Akt signaling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 77: 105928.
- [18] SUN K, LUO J, JING X, et al. Hyperoside ameliorates the progression of osteoarthritis: An *in vitro* and *in vivo* study[J]. *Phytomedicine*, 2021, 80: 153387.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] JIANG R H, XU J J, ZHU D C, et al. Glycyrrhizin inhibits osteoarthritis development through suppressing the PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Food Funct*, 2020, 11(3): 2126-2136.
- [24] PAN T, SHI X, CHEN H, et al. Geniposide suppresses interleukin-1 β -induced inflammation and apoptosis in rat chondrocytes via the PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway [J]. *Inflammation*, 2018, 41(2): 390-399.
- [25] WU D, ZHU X, KANG X, et al. The protective effect of sophocarpine in osteoarthritis: An *in vitro* and *in vivo* study [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 145-151.
- [26] HUANG B, LANG X, LI X. The role of IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway in cancers [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1023177.
- [27] LI J, YIN Z, HUANG B, et al. Stat3 signaling pathway: A future therapeutic target for bone-related diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 897539.
- [28] CHEN B, NING K, SUN M L, et al. Regulation and therapy, the role of JAK2/STAT3 signaling pathway in OA: A systematic review [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 67.
- [29] 李虎业, 窦增花, 孔德元, 等. 山茱萸新苷 I 干预膝关节炎模型大鼠抑制白细胞介素 6 介导的炎性反应 [J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(2): 211-215.
- [30] ZHAO C, ZHAO L, ZHOU Y, et al. Artesunate ameliorates osteoarthritis cartilage damage by updating MTA1 expression and promoting the transcriptional activation of LXA4 to suppress the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Hum Mol Genet*, 2023, 32(8): 1324-1333.
- [31] JIANG M, HE J, GU H, et al. Protective effect of resveratrol on obesity-related osteoarthritis via alleviating JAK2/STAT3 signaling pathway is independent of SOCS3 [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 388: 114871.
- [32] LIN C, SHAO Y, ZENG C, et al. Blocking PI3K/Akt signaling inhibits bone sclerosis in subchondral bone and attenuates post-traumatic osteoarthritis [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(8): 6135-6147.
- [33] JIMI E, FEI H, NAKATOMI C. NF- κ B signaling regulates physiological and pathological chondrogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6275.
- [34] YAO Q, WU X, TAO C, et al. Osteoarthritis: Pathogenic signaling pathways and therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 56.
- [35] MARCU K B, OTERO M, OLIVOTTO E, et al. NF- κ B signaling: Multiple angles to target OA [J]. *Curr Drug Targets*, 2010, 11(5): 599-613.
- [36] XU Z, KE T, ZHANG Y, et al. Danshensu inhibits the IL-1 β -induced inflammatory response in chondrocytes and osteoarthritis possibly via suppressing NF- κ B signaling pathway [J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 80.
- [37] FENG S, CONG H, JI L. Salvianolic acid A exhibits anti-inflammatory and antiarthritic effects via inhibiting NF- κ B and p38/MAPK pathways [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 1771-1778.
- [38] WANG X, FAN J, DING X, et al. Tanshinone I inhibits IL-1 β -induced apoptosis, inflammation and extracellular matrix degradation in chondrocytes CHON-001 cells and attenuates murine osteoarthritis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 3559-3568.
- [39] LI H, PENG Y, WANG X, et al. Astragaloside inhibits IL-1 β -induced inflammatory response in human osteoarthritis chondrocytes and ameliorates the progression of osteoarthritis in mice [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2019, 41(4): 497-503.
- [40] LI D, LI G, CHEN Y, et al. Astragaloside IV protects ATDC5 cells from lipopolysaccharide-caused damage through regulating miR-203/MyD88 [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 89-97.

- [41] 朱海泉,刘子敏,孟祥圣,等. 川芎嗪抑制NF- κ B p65磷酸化对LPS诱导的骨关节炎软骨细胞凋亡和炎症反应的调节作用[J]. 中国免疫学杂志,2019,35(2):181-185.
- [42] ZHANG Y, ZHAO Q. Salidroside attenuates interleukin-1 β -induced inflammation in human osteoarthritis chondrocytes[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(2):1203-1209.
- [43] SA L, WEI X, HUANG Q, et al. Contribution of salidroside to the relieve of symptom and sign in the early acute stage of osteoarthritis in rat model[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 259:112883.
- [44] 崔永霞,王利丽,孙孝亚,等. 山茱萸环烯醚萜苷类成分的研究进展[J]. 中华中医药杂志,2021,36(5):2869-2874.
- [45] HU J, ZHOU J, WU J, et al. Loganin ameliorates cartilage degeneration and osteoarthritis development in an osteoarthritis mouse model through inhibition of NF- κ B activity and pyroptosis in chondrocytes[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 247:112261.
- [46] YU H, YAO S, ZHOU C, et al. Morroniside attenuates apoptosis and pyroptosis of chondrocytes and ameliorates osteoarthritic development by inhibiting NF- κ B signaling[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 266:113447.
- [47] 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.
- [48] QIU B, XU X, YI P, et al. Curcumin reinforces MSC-derived exosomes in attenuating osteoarthritis via modulating the miR-124/NF- κ B and miR-143/ROCK1/TLR9 signalling pathways[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(18):10855-10865.
- [49] ZHOU Y, MING J, DENG M, et al. Chemically modified curcumin (CMC2. 24) alleviates osteoarthritis progression by restoring cartilage homeostasis and inhibiting chondrocyte apoptosis via the NF- κ B/HIF-2 α axis[J]. J Mol Med (Berl), 2020, 98(10):1479-1491.
- [50] YANG X, ZHANG Q, GAO Z, et al. Baicalin alleviates IL-1 β -induced inflammatory injury via down-regulating miR-126 in chondrocytes [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 99:184-190.
- [51] LI Y, MU W, REN J, et al. Artesunate alleviates interleukin-1 β -induced inflammatory response and apoptosis by inhibiting the NF- κ B signaling pathway in chondrocyte-like ATDC5 cells, and delays the progression of osteoarthritis in a mouse model[J]. Int J Mol Med, 2019, 44(4):1541-1551.
- [52] 史阔豪,张光财,武康雄,等. 4种淫羊藿黄酮苷类主要成分体外药理活性比较[J]. 陕西科技大学学报, 2021, 39(2):56-61.
- [53] 尚明越,王嘉乐,代国娜,等. 草果化学成分、药理作用、临床应用研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中草药, 2022, 53(10):3251-3268.
- [54] 金诚,吴飞,郑晓,等. 胡黄连的化学成分和质量分析及药理作用研究进展[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(3):292-302.
- [55] ZIADLOU R, BARBERO A, MARTIN I, et al. Anti-inflammatory and chondroprotective effects of vanillic acid and epimedin C in human osteoarthritic chondrocytes[J]. Biomolecules, 2020, 10(6):932.
- [56] 韩宪富,李宁,谢兴文,等. TLR4/MyD88信号通路在膝关节炎滑膜炎中的作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(11):1690-1694.
- [57] 陈应奇,朱振标,张少明. 柠檬苦素对膝关节炎大鼠软骨损伤的影响及机制研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2023, 25(3):1162-1167.
- [58] 张金锋,徐志龙,吴梦,等. 丹参酮II_A通过抑制信号通路延缓膝关节炎大鼠软骨退变及抑制局部炎症的研究[J]. 中国药理学杂志, 2021, 56(23):1918-1926.
- [59] 胡芯源,曹珊,陈文明,等. 连翘苷元通过抑制TLR4介导的NF- κ B信号通路减轻大鼠骨关节炎软组织损伤和基质降解[J]. 免疫学杂志, 2021, 37(2):115-121.
- [60] TIAN J, GAO S G, LI Y S, et al. The β -catenin/TCF-4 pathway regulates the expression of OPN in human osteoarthritic chondrocytes [J]. J Orthop Surg Res, 2020, 15(1):344.
- [61] CHENG J, LI M, BAI R. The Wnt signaling cascade in the pathogenesis of osteoarthritis and related promising treatment strategies [J]. Front Physiol, 2022, 13:954454.
- [62] MAEDA K, KOBAYASHI Y, KOIDE M, et al. The regulation of bone metabolism and disorders by Wnt signaling[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(22):5525.
- [63] WU Q, ZHU M, ROSIER R N, et al. Beta-catenin, cartilage, and osteoarthritis [J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1192(1):344-350.
- [64] HELD A, GLAS A, DIETRICH L, et al. Targeting β -catenin dependent Wnt signaling via peptidomimetic inhibitors in murine chondrocytes and OA cartilage[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2018, 26(6):818-823.
- [65] DE SANTIS M, DI MATTEO B, CHISARI E, et al. The role of Wnt pathway in the pathogenesis of OA and its potential therapeutic implications in the field of regenerative medicine [J]. Biomed Res Int, 2018,

- 2018;7402947.
- [66] DING Q H, YE C Y, CHEN E M, et al. Emodin ameliorates cartilage degradation in osteoarthritis by inhibiting NF- κ B and Wnt/ β -catenin signaling *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 61: 222-230.
- [67] LI T, PENG J, LI Q, et al. The mechanism and role of ADAMTS protein family in osteoarthritis [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(7):959.
- [68] LU J, ZHANG T, SUN H, et al. Protective effects of dioscin against cartilage destruction in a monosodium iodoacetate (MIA) -induced osteoarthritis rat model [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108:1029-1038.
- [69] LIU F, LI L, LU W, et al. Scutellarin ameliorates cartilage degeneration in osteoarthritis by inhibiting the Wnt/ β -catenin and MAPK signaling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 78:105954.
- [70] ZHONG G, LIANG R, YAO J, et al. Artemisinin ameliorates osteoarthritis by inhibiting the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(6):2575-2590.
- [71] SUN Y, LIU W Z, LIU T, et al. Signaling pathway of MAPK/ERK in cell proliferation, differentiation, migration, senescence and apoptosis [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2015, 35(6):600-604.
- [72] 谢文鹏,徐龙进,王象鹏,等. p38 MAPK 信号通路在膝关节骨性关节炎中医药诊疗中的作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(8):219-225.
- [73] COULTHARD L R, WHITE D E, JONES D L, et al. p38 (MAPK) : Stress responses from molecular mechanisms to therapeutics [J]. *Trends Mol Med*, 2009, 15(8):369-379.
- [74] HOSSAIN M A, ADITHAN A, ALAM M J, et al. IGF-1 facilitates cartilage reconstruction by regulating PI3K/Akt, MAPK, and NF- κ B signaling in rabbit osteoarthritis [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14:3555-3568.
- [75] YAN Z, LIN Z, WU Y, et al. The protective effect of myricitrin in osteoarthritis: An *in vitro* and *in vivo* study [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84:106511.
- [76] 王象鹏,谢文鹏,毕亦飞,等. 基于p38 MAPK 信号通路分析槲皮素保护骨性关节炎关节软骨的机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(7):169-177.
- [77] DING D, YAN J, FENG G, et al. Dihydroartemisinin attenuates osteoclast formation and bone resorption via inhibiting the NF- κ B, MAPK and NFATc1 signaling pathways and alleviates osteoarthritis [J]. *Int J Mol Med*, 2022, 49(1):4.
- [78] LI S, STÖCKL S, LUKAS C, et al. Curcumin-primed human BMSC-derived extracellular vesicles reverse IL-1 β -induced catabolic responses of OA chondrocytes by upregulating miR-126-3p [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):252.
- [79] LIU D, TANG W, ZHANG H, et al. Icarin protects rabbit BMSCs against OGD-induced apoptosis by inhibiting ERs-mediated autophagy via MAPK signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2020, 253:117730.
- [80] LUCAS R M, LUO L, STOW J L. ERK1/2 in immune signalling [J]. *Biochem Soc Trans*, 2022, 50(5):1341-1352.
- [81] ANSARI M Y, NOVAK K, HAQQI T M. ERK1/2-mediated activation of DRP1 regulates mitochondrial dynamics and apoptosis in chondrocytes [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, 30(2):315-328.
- [82] LIN T C, LIN J N, YANG I H, et al. The combination of resveratrol and Bletilla striata polysaccharide decreases inflammatory markers of early osteoarthritis knee and the preliminary results on LPS-induced OA rats [J]. *Bioeng Transl Med*, 2023, 8(4):e10431.
- [83] 赵继荣,蒋鹏,陈文,等. Nrf2/HO-1 信号通路在骨质疏松症中的作用及中药干预研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(20):241-249.
- [84] HAN D, CHEN W, GU X, et al. Cytoprotective effect of chlorogenic acid against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in MC3T3-E1 cells through PI3K/Akt-mediated Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9):14680-14692.
- [85] LOBODA A, DAMULEWICZ M, PYZA E, et al. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: An evolutionarily conserved mechanism [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(17):3221-3247.
- [86] WANG L, HE C. Nrf2-mediated anti-inflammatory polarization of macrophages as therapeutic targets for osteoarthritis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:967193.
- [87] CHEN Z, ZHONG H, WEI J, et al. Inhibition of Nrf2/HO-1 signaling leads to increased activation of the NLRP3 inflammasome in osteoarthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1):300.
- [88] GU M, JIN J, REN C, et al. Akebia Saponin D suppresses inflammation in chondrocytes via the NRF2/HO-1/NF- κ B axis and ameliorates osteoarthritis in mice [J]. *Food Funct*, 2020, 11(12):10852-10863.
- [89] MA T, JIA L, ZHAO J, et al. Ginkgolide C slows the progression of osteoarthritis by activating Nrf2/HO-1 and blocking the NF- κ B pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:1027553.
- [90] JIN J, LV X, WANG B, et al. Limonin inhibits IL-1 β -induced inflammation and catabolism in

- chondrocytes and ameliorates osteoarthritis by activating Nrf2 [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:7292512.
- [91] 杨科,周祖山,何彦春,等. 红景天苷通过激活 Nrf2/HO-1 通路减轻 KOA 大鼠软骨退变的作用机制研究[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2023, 25(4): 1408-1415.
- [92] LING H, ZENG Q, GE Q, et al. Osteoking decelerates cartilage degeneration in DMM-induced osteoarthritic mice model through TGF- β /smad-dependent manner [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:678810.
- [93] LIU J, CHEN Q, ALKAM E, et al. Association between gene polymorphisms of TGF- β and Smad3 and susceptibility to arthritis: A meta-analysis [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2020, 16(9):943-954.
- [94] HE J, CAO W, AZEEM I, et al. Epigenetics of osteoarthritis: Histones and TGF- β_1 [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 510:593-598.
- [95] DUAN M, WANG Q, LIU Y, et al. The role of TGF- β_2 in cartilage development and diseases [J]. *Bone Joint Res*, 2021, 10(8):474-487.
- [96] ROMAN-BLAS J A, STOKES D G, JIMENEZ S A. Modulation of TGF-beta signaling by proinflammatory cytokines in articular chondrocytes [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2007, 15(12):1367-1377.
- [97] 孙雪莲,刘渊,周红海. 牛膝总皂苷对兔膝关节炎软骨组织形态变化及关节液中 IL-1 β 、TGF- β_1 含量的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2016, 27(3): 321-326.
- [98] 牛维,孙志涛,曹学伟,等. 单味药鹿茸调控大鼠骨关节炎软骨组织 Smad2、3 表达的研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(2):209-213.
- [99] 卢贺,顾一帆,梁桂平,等. 鹿茸调控骨关节炎大鼠软骨 Smads 基因/蛋白表达水平的作用研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(11):2667-2671, 后插 11.
- [100] 谢平金,史桐雨,梁桂洪,等. 川芎嗪对膝骨性关节炎大鼠软骨 BMP-2、Smad1 及 BMP-2 mRNA、Smad1 mRNA 表达的影响 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(6):727-731, 825.
- [101] HU Y, GUI Z, ZHOU Y, et al. Quercetin alleviates rat osteoarthritis by inhibiting inflammation and apoptosis of chondrocytes, modulating synovial macrophages polarization to M2 macrophages [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 145:146-160.
- [102] SU S, JIANG W, WANG X, et al. Resolvin D₁ inhibits the proliferation of osteoarthritis fibroblast-like synoviocytes through the Hippo-YAP signaling pathway [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2022, 23(1):149.
- [103] WANG S, ZHOU L, LING L, et al. The crosstalk between Hippo-YAP pathway and innate immunity [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:323.
- [104] YIN F, DONG J, KANG L I, et al. Hippo-YAP signaling in digestive system tumors [J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(6):2495-2507.
- [105] DENG Y, LU J, LI W, et al. Reciprocal inhibition of YAP/TAZ and NF- κ B regulates osteoarthritic cartilage degradation [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):4564.
- [106] 邓新超,钱亮,邹曼. 藏红花素调节 Hippo-YAP 信号通路抑制膝关节炎大鼠软骨细胞凋亡 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29(4):538-543, 598.
- [107] SPRINZAK D, BLACKLOW S C. Biophysics of Notch signaling [J]. *Annu Rev Biophys*, 2021, 50: 157-189.
- [108] GARIS M, GARRETT-SINHA L A. Notch signaling in B cell immune responses [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:609324.
- [109] SHEN W, HUANG J, WANG Y. Biological significance of NOTCH signaling strength [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:652273.
- [110] ZIEBA J T, CHEN Y T, LEE B H, et al. Notch signaling in skeletal development, homeostasis and pathogenesis [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(2):332.
- [111] 谢平金,罗臻,卢启贵,等. 川芎嗪和过表达 miR-20b-5p 干预早期膝关节炎模型大鼠滑膜、软骨和软骨下骨血管新生的组织学变化 [J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(2):237-245.
- [112] FUENTES N, SILVEYRA P. Estrogen receptor signaling mechanisms [J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2019, 116:135-170.
- [113] ROMAN-BLAS J A, CASTAÑEDA S, LARGO R, et al. Osteoarthritis associated with estrogen deficiency [J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(5):241.
- [114] FENG C, XU Z, TANG X, et al. Estrogen-related receptor α : A significant regulator and promising target in bone homeostasis and bone metastasis [J]. *Molecules*, 2022, 27(13):3976.
- [115] CORCIULO C, SCHEFFLER J M, HUMENIUK P, et al. Physiological levels of estradiol limit murine osteoarthritis progression [J]. *J Endocrinol*, 2022, 255(2):39-51.
- [116] XIE B P, SHI L Y, LI J P, et al. Oleanolic acid inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis via ER α /miR-503/RANK signaling pathway in RAW264.7 cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117:109045.
- [117] 李超,刘艾林,杜冠华. 天然异黄酮类化合物的药理学研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(12):1415-1420.
- [118] TODA T, SUGIOKA Y, KOIKE T. Soybean isoflavone

- can protect against osteoarthritis in ovariectomized rats [J]. J Food Sci Technol, 2020, 57(9): 3409-3414.
- [119] WANG W, YANG R, ZHANG M, et al. Glycitin suppresses cartilage destruction of osteoarthritis in mice [J]. Inflammation, 2020, 43(4): 1312-1322.
- [120] LIU F C, WANG C C, LU J W, et al. Chondroprotective effects of genistein against osteoarthritis induced joint inflammation [J]. Nutrients, 2019, 11(5): 1180.
- [121] 李述文, 李瑞涵, 贾雁, 等. 真实世界藤黄健骨片联合非甾体抗炎药治疗膝关节关节炎临床研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(15): 110-118.
- [122] 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.
- [123] WU Y, LU X, SHEN B, et al. The Therapeutic potential and role of miRNA, lncRNA, and circRNA in osteoarthritis [J]. Curr Gene Ther, 2019, 19(4): 255-263.
- [124] PERTUSA C, TARÍN J J, CANO A, et al. Serum microRNAs in osteoporotic fracture and osteoarthritis: A genetic and functional study [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 19372.
- [125] CHENG X, ZHANG G, ZHANG L, et al. Mesenchymal stem cells deliver exogenous miR-21 via exosomes to inhibit nucleus pulposus cell apoptosis and reduce intervertebral disc degeneration [J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(1): 261-276.
- [126] 王刘欣, 王贺林, 张勉. 外泌体在骨关节炎发病及治疗中的作用和机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(18): 63-69.
- [责任编辑 孙丛丛]

• 书讯 •

潮气呼吸肺功能检测患儿支气管肺炎哮喘的功能 ——评《小儿呼吸系统疑难重症病例解析》

支气管肺炎主要是因细菌、病毒、支原体、衣原体等各种病原体感染肺部所引起的,是临床呼吸科常见的感染性疾病,主要以发热、咳嗽、咳痰、胸闷为临床表现。病情严重的患儿会发生心力衰竭或呼吸衰竭等并发症,对患儿的身心安全带来严重的影响。支气管肺炎患儿如果没有得到及时有效的治疗,病情反复发作,会导致支气管痉挛,部分患儿可以发展成支气管哮喘,并在一定程度上影响患儿正常生长发育,严重时可危及生命。有效地预防小儿支气管肺炎进展为哮喘,减少或避免相应危险因素是医务工作者应共同努力应对的问题。近年来,随着空气与环境污染不断加深以至于促使小儿支气管肺炎的发病,严重威胁其生命安全。支气管肺炎又称小叶肺炎,是儿科最为常见的一种呼吸系统疾病,也是婴幼儿死亡的主要病因。儿童年龄限制了常规的肺功能测试,而潮气呼吸功能检测不需要特殊的配合,在婴幼儿静呼吸状态下检测,操作较为简单,有自主呼吸、无需吸氧的人群均适用,因此在诊断与治疗婴幼儿喘息性疾病中有巨大潜力。

《小儿呼吸系统疑难重症病例解析》由尚云晓,蔡栩栩主编,人民卫生出版社2022年11月出版。本书将理论基础与临床实践密切结合,并从临床医疗实践出发,所有病例均来自于临床工作中的真实病例,具有真实性、可读性和有效性等特点。书中每个病例都阐述详实,并在此基础上,详细分析了诊治经过及诊断思路。并包含了典型的影像学资料及支气管镜等相关图像,临床归纳和总结了重点病例的诊治体会,全方位地解读了儿科呼吸系统的疑难及重症病例。支气管肺炎疾病通常采取潮气呼吸肺功能等临床诊断检查方式,潮气呼吸肺功能检查方式其主要是在患儿处于自主呼吸平静状态下实施临床诊断检查的一种措施,不会对患儿配合有特殊要求,尤其是对年龄比较小的患儿临床诊断过程中优点显著。

潮气呼吸肺功能检测是最常用的婴幼儿肺功能检测方法,对于年龄较低的患儿而言,小儿潮气呼吸肺功能检查可以明确气道是否有阻塞,并可了解小儿肺部疾患的严重程度,肺功能损害,为治疗效果提供客观的临床指标。潮气呼吸肺功能检查患儿呼气流速峰值容积和呼气容积之比,均可表现出小儿呼吸道的阻塞状况,导致支气管肺炎患儿呼吸系统阻塞一定程度和年龄较大的患儿呼吸系统功能比较薄弱有关。由于患儿气道和支气管自身的腔道比较狭窄并且分泌物相对其他年龄段而言比较少,患儿纤毛运动性能也比较低,所以当肺炎疾病出现或可能促使患者分泌物对气道造成阻塞,黏膜组织出现肿胀等不良情况,单纯根据潮气呼吸肺功能相关指标没有办法对患儿的疾病进行判断。本书的亮点之一是书中的每个病例编者都重点归纳和总结了自己对于该病例的临床诊治体会,希望以此能为广大儿科医生在临床诊断过程中提供更多更好的临床经验。与此同时,对于典型病例,编者还查阅大量相关文献,详细讲解了不同疾病在诊断、治疗等方面的最新研究进展。本书内容新颖,全方位地解读了儿科呼吸系统的疑难及重症病例,为积累更多的儿科呼吸系统疾病的疑难及重症的临床诊治能力,拓展临床诊治思路,提高临床诊治水平提供一定的帮助。潮气呼吸肺功能检测在哮喘支气管肺炎患儿气道是否有阻塞、阻塞存在的部位、阻塞程度判定上具有重要的参考价值,对患儿恢复情况、病情评估有较高的临床指导价值,逐步应用于婴幼儿哮喘支气管肺炎的诊断和治疗中,患儿定期进行潮气呼吸肺功能测定,动态观察病情变化,在疾病康复中发挥积极作用。

《小儿呼吸系统疑难重症病例解析》能为广大儿科医生提供更多更好的临床经验。同时针对典型病例,本书从疾病诊断与治疗的角度,探讨医学中一些新的进展。本书的出版能够为各级儿科医生、全科医生切实提高诊疗水平的理想参考书,为积累更多的儿科呼吸系统疾病的疑难及重症的临床诊治能力,提高临床诊治水平提供一定的帮助。

(作者杨立群,田建梅,内蒙古医科大学附属医院,呼和浩特 010059)