

中药有效成分调控氧化应激防治骨关节炎的研究进展

张爽¹, 毕映燕^{1*}, 刘晓婷^{2*}, 宫玉锁¹, 刘学睿¹, 元宝华², 禄成龙², 陈绪帆²,
王莹¹, 光佳如³

(1. 甘肃省中医院, 兰州 730000;

2. 甘肃中医药大学, 兰州 730000;

3. 宁夏回族自治区体育科学技术中心, 银川 750001)

[摘要] 骨关节炎(OA)是常见的退行性关节疾病,发病率逐年攀升,治疗常以镇痛类及非甾体抗炎药为主,长期使用易造成胃肠损伤,出现病情反复的现象。中药防治OA历史悠久,应用广泛、不良反应少,具有治疗范围广、多靶点、多途径等独特优势。中药有效成分通过干预氧化应激(OS)反应生物标志物丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)表达,降低活性氧(ROS)含量,减轻OS损伤,增加机体的抗氧化能力,通过调控核因子E₂相关因子2(Nrf2)/血红素氧合酶-1(HO-1)、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)、核转录因子-κB(NF-κB)、c-Jun氨基末端激酶(JNK)、NOD样受体蛋白3(NLRP3)和骨保护素(OPG)等信号通路,下调白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1β(IL-1β)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等炎症因子表达,有效缓解关节局部炎症反应,保护软骨细胞与骨组织,抑制软骨细胞凋亡,进一步缓解OA疾病发展进程。目前OA医学研究现状与发展趋势仍存在一定局限,需要继续发展中医药事业,该文对中药有效成分调控OS反应以防治OA的相关文献报道进行综述,为后续研究提供新的方向和思路。

[关键词] 中药有效成分; 氧化应激; 抗氧化; 骨关节炎

[中图分类号] R2-0;R33;G353.11;R816.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)11-0282-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20232436 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240118.1536.003>

[网络出版日期] 2024-01-18 17:46:55

Effective Ingredients of Chinese Medicine in Prevention and Treatment of Osteoarthritis by Regulating Oxidative Stress: A Review

ZHANG Shuang¹, BI Yingyan^{1*}, LIU Xiaoting^{2*}, GONG Yusuo¹, LIU Xuerui¹, YUAN Baohua²,
LU Chenglong², CHEN Xufan², WANG Ying¹, GUANG Jiaru³

(1. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), Lanzhou 730000, China;

2. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

3. Ningxia Hui Autonomous Region Sports Science and Technology Center, Yinchuan 750001, China)

[Abstract] Osteoarthritis (OA) is a common degenerative joint disease with a rising incidence rate year by year. Treatment often relies on analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which can lead to gastrointestinal damage with long-term use and the recurrence of symptoms. Chinese medicine has a long history of preventing and treating OA, with widespread application and fewer side effects. It offers unique advantages such as a broad treatment scope, multiple targets, and pathways. The effective components of

[收稿日期] 2023-10-07

[基金项目] 甘肃省自然科学基金项目(23JRRA1239、22JR11RA197、23JRRA1237);甘肃省重点人才项目和陇原青年创新创业人才(团队)项目(甘组通字[2022]77号)

[第一作者] 张爽, 硕士, 主治医师, 从事中医骨伤科疾病研究, E-mail: 119244946@qq.com.

[通信作者] * 毕映燕, 硕士, 主管药师, 从事中药制剂研发及质量控制研究, E-mail: mediumhao@163.com;

* 刘晓婷, 住院医师, 从事中医骨伤科疾病研究, Email: lxt2742@163.com.

Chinese medicine can reduce the content of reactive oxygen species (ROS), relieve oxidative stress (OS) damage, and increase the antioxidant capacity of the body by interfering with the expression of biomarkers of OS response such as malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD). Through the modulation of signaling pathways such as nuclear factor E₂-related factor 2 (Nrf2)/heme oxygenase-1 (HO-1), phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt), nuclear factor kappa B (NF- κ B), c-Jun N-terminal kinase (JNK), NOD-like receptor protein 3 (NLRP3), and osteoprotegerin (OPG), they downregulated the expression of inflammatory factors such as interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β), and tumor necrosis factor- α (TNF- α), thereby effectively relieving local joint inflammation, protecting chondrocytes and bone tissue, inhibiting chondrocyte apoptosis, and further alleviating the progression of OA. Currently, there are still certain limitations in the medical research status and development trends of OA, necessitating the continued advancement of traditional Chinese medicine. This paper reviewed the literature on the regulation of OS response by effective components of Chinese medicine for the prevention and treatment of OA, providing new directions and ideas for future research.

[Keywords] active ingredients of Chinese medicine; oxidative stress; anti-oxidation; osteoarthritis

骨关节炎(OA)主要累及全身滑膜关节,临床主要表现为关节肿胀、疼痛、活动僵硬等症状,严重者甚至影响患者的生活质量^[1]。随着人口老龄化,OA患病人数日渐上涨,影响全球超过2.4亿人^[2]。创伤、肥胖、关节负荷加重是导致OA发生的常见原因,氧化应激(OS)和活性氧(ROS)的过度产生会导致OA进一步的发生和发展^[3]。长期口服非甾体抗炎及保护软骨等药物治疗OA时,会出现心血管及胃肠道损伤等不良反应事件^[4-5]。而OA发展到终末期,多选用关节置换术、截骨等手术治疗^[6],但存在术后感染、关节翻修等问题^[7]。

中医学认为,OA的致病因素为机体肝肾亏虚、气血不足,外邪侵袭筋脉骨节,致使寒邪入体,久滞成瘀,气机运行不畅,痹阻经脉,最终导致肢体关节疼痛,功能活动发生障碍。中药治疗历史悠久,是中华最璀璨的瑰宝之一。随着现代科学技术的快速发展,从传统中药中提取有效成分的技术日益成熟,中药有效成分治疗OA领域的热点,检索相关文献报道也表明中药有效成分能有效缓解OA的临床症状,且不良反应少^[8-9],可作为治疗OA的补充和替代疗法^[10]。中药有效成分治疗OA具有针对性,且经临床实验多次证实了其有效性,本文就中药有效成分干预OS反应以防治OA的研究进展做一综述,为后续临床中OA的相关治疗提供方向和参考。

1 OS与OA

ROS是含有氧分子的自由基,包括过氧化氢(H₂O₂)、超氧阴离子(O₂⁻)和一氧化氮(NO)等。ROS参与多种细胞生理功能,在正常的信号传导中充当细胞信使,调控软骨细胞衰老和凋亡、合成和

降解细胞外基质(ECM)、滑膜炎症及骨组织代谢异常等方面,同时干预细胞内氧化还原状态和蛋白质的氧化修饰。ROS的水平随着年龄的增加、炎症因子、机械刺激等因素而逐渐增长^[11]。过量的ROS诱导基质降解蛋白酶及细胞表面蛋白,减少ECM合成,致使软骨和骨组织代谢异常,软骨发生变性、降解^[12],加剧了软骨细胞和成骨细胞损伤、凋亡及退化。当细胞抗氧化能力不足以化解ROS时,ROS破坏蛋白质、DNA和脂质结构,可能产生OS反应,进而加快细胞凋亡速度^[13-14]。OS反应是机体内ROS等氧自由基过度积累,抗氧化能力失去平衡,最终形成细胞损伤^[15]。

OS反应生物标志物超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)和NO的表达水平与OA息息相关。当MDA水平提高、SOD水平下降时,激发OS反应,细胞的抗氧化能力下降^[16],破坏软骨内稳态,诱导OA进一步发展。OA中存在的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6等炎性细胞因子和在OS过程中可能被激活,进一步加重OS反应,出现蛋白性质改变^[17]。相关信号通路内细胞因子、蛋白发生变化,干预OS反应,如激发核因子E₂相关因子2(Nrf2)/血红素氧合酶-1(HO-1)信号通路活性, TNF- α 、IL-1 β 、IL-6表达和Nrf2、HO-1、NQO1蛋白水平均有所下降^[18],提高谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)表达,减轻OS反应,减少细胞损伤^[19]。在OA大鼠体内,促进SOD表达,降低ROS和基质金属蛋白酶-13(MMP-13)水平,减少ECM降解,激发Nrf2/HO-1信号活性,增加抗氧化能力,延缓OA软骨退变^[20-21]。调控磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋

白激酶 B (Akt)、信号通路,抑制 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平,减轻炎症反应,增加机体对 ROS 和 OS 的抵御能力,减轻 OS 反应,保护受损细胞^[22]。抑制核转录因子- κ B (NF- κ B) 和信号转导蛋白 2/3 (Smad2/3) 信号通路,均可明显提高机体内 SOD 和 GSH-Px 水平,降低 TNF- α 、IL-6、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 及 MDA 水平,减轻 OS 及炎症反应^[23-24]。通过下调 NO 和 γ 干扰素 (IFN- γ) 的表达水平及 OA 小鼠软骨细胞中 ROS 含量,降低 ECM 降解及软骨细胞损伤^[25]。抑制细胞外调节蛋白激酶 (ERK1/2) 和 NF- κ B p65 通路蛋白的磷酸化以降低信号活性,提高 SOD 活性,降低 MDA 表达,减轻机体内 OS 反应^[26]。抑制 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 信号通路,降低磷酸化 (p)-JNK/JNK、p-c-Jun/c-Jun 表达,提高 SOD 活性,可显著降低 MDA 及胱天蛋白酶-3 (Caspase-3) 蛋白表达,进而减轻 OS 反应^[27]。抑制 NF- κ B 受体活化因子配体 (RANKL) 蛋白表达,增强成骨细胞中骨保护素 (OPG) 水平,促进破骨细胞的骨吸收和成骨细胞的骨形成,胶原 C 端肽 (CTX)-1 和 MDA 水平明显降低, SOD 活性增强,提示调控 OPG/RANKL 信号通路可增强机体的抗氧化能力^[28]。研究表明,通过降低 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体及 Caspase-1 p20 蛋白表达,机体中的线粒体损伤程度得到明显改善, ROS 水平和 MDA 含量明显下调, GSH-Px 和 SOD 活性增强,这提示 NLRP3 炎症小体可干预降低 OS 反应,增加机体抗炎能力^[29]。提高 OA 大鼠机体内 SOD 和 GSH-Px 的活性,抑制 MDA、MMP-1 表达,增加机体抗氧化能力,减少 OS 反应,保护软骨组织。因此,稳定细胞中氧化还原能力可以延缓 OA 发展^[30]。

2 中药有效成分治疗 OA 的研究

OA 属于“中医骨痹、痹症”等范畴,《黄帝内经·素问·痹论》提出:“风寒湿三气杂至,合而为痹”,虚瘀毒痹阻经络,气血运行不畅所致痹症^[31]。OA 发病率逐年升高。研究发现,临床中常见治疗 OA 的中药复方中含有的有效成分具有对抗 OS 反应的能力,可抑制 OS 反应,增加机体抗氧化能力,减少软骨细胞及骨组织损伤,保护骨与周围组织,有效达到治疗 OA 的目的。本文就中药有效成分的分类、作用靶点及作用机制总结如下,为临床应用提供参考和新的方向。

2.1 酚类 白藜芦醇是一种天然的多酚类化合物,在虎杖、三七、厚朴、桑白皮等药物中含量较多,具有

抗氧化、抗炎抑菌^[32]、减少细胞凋亡和保护神经等作用。白藜芦醇能降低 H₂O₂ 诱导的 OA 软骨细胞中 Nrf2/HO-1/NADPH 醌氧化还原酶 (NQO1) 及 NF- κ B 信号活性,抑制 p65、环氧合酶-2 (COX-2) 和一氧化氮合酶 (iNOS) 表达,下调 TNF- α 和 IL-6 等炎症因子表达^[33]。膳食补充剂纹状兰中提取的纹状多糖可提高白藜芦醇的生物有效性,增加白藜芦醇的衰变时间,两者通过抑制 COX-2 以干预 OA 软骨细胞,激发磷酸化 Smad2/3 (p-Smad2/3) 和磷酸化 ERK1/2 (p-ERK1/2) 信号活性,降低 IL-1 β 细胞增殖分化^[34],共同缓解早期 OA 中 OS 反应,保护软骨细胞,减少凋亡,促进增殖分化,增加抗氧化及抗炎能力。白藜芦醇还能促进提高 OA 小鼠机体内沉默信息调节因子 1 (Sirt1) 水平,增加 B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 表达,抑制 p38、Jun 氨基末端激酶 (JNK) 信号和细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 磷酸化,降低 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、MMP-1 和 MMP-13 增殖分化,减缓 OA 软骨细胞凋亡和 ECM 降解^[35-36]。同时白藜芦醇降低 OA 大鼠 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达水平,降低 Caspase-3/9 活性^[37],提示白藜芦醇改善 OA 大鼠模型的炎症损伤、OS 反应和神经元凋亡,通过参加自噬过程^[38],平衡 OA 中的骨稳态,可作为早期 OA 的一种替代治疗方法,具有广泛的应用前景。紫檀芪属于多酚类物质,多存在于紫檀、蓝莓、葡萄等植物中,生物利用率较高,具有脂溶和强大的抗氧化能力^[39]。紫檀芪可有效减人软骨细胞损伤,进一步增殖、分化软骨细胞,激发其活性,提高聚集蛋白聚糖 (Acan)、II 型胶原酶 1 的表达,增加蛋白聚糖的积聚,促进软骨组织修复,增加了人软骨细胞的抗氧化能力,减少 OS 损伤,为紫檀芪治疗 OA 的有效性提供理论依据^[40]。

2.2 黄酮类 木芙蓉叶味辛,具有凉血解毒,排痛止痛之效^[41],木芙蓉叶乙酸乙酯部位含有黄酮类有效成分。研究表明,高浓度含量的木芙蓉叶有效成分可降低角质形成细胞 (HaCaT) 细胞的存活,但是当药物浓度达到 200 mg·L⁻¹ 时,可增强 H₂O₂ 诱导下 HaCaT 细胞的保护机制,抑制 ROS 表达,减少 OS 反应,增强抗氧化能力。同时相同浓度下的木芙蓉叶可抑制细胞中 TNF- α 、IL-6、iNOS 和 COX-2 mRNA 的表达,抑制炎症反应,增加抗炎效力^[42]。黄芪中含有的黄芪总黄酮有效成分,具有纯天然的抗氧化特性,可提高免疫能力^[43]。黄芪总黄酮可增强细胞培养后的人软骨细胞活性,通过调控 NF- κ B 信号,下调 IL-6 和 IL-10 水平以减少炎症细胞增殖,降低

MMP-13 表达以抑制 ECM 降解,提高 SOD 和 GSH-Px 表达以增强细胞抗氧化能力,减轻 OS 反应对机体细胞带来的损伤,达到抗炎镇痛,增强机体保护骨关节的目的^[44]。另有细胞实验表明,黄芪有效成分黄芪甲苷通过 NLRP3 信号可降低 OS 反应,增加抗氧化能力^[45]。同时降低 IL-1 β 、TNF- α 和 Caspase-1 的增殖,促进软骨细胞分化成熟,进一步减缓 OA 进展^[46]。黄杞苷是中药黄杞、土茯苓的主要成分之一,属于黄酮类化合物,具有明显的抗氧化功效^[47]。黄杞苷干预炎症细胞模型后发现,黄杞苷可减少 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 细胞增殖,减轻炎症反应。同时调控 NF- κ B 信号以减少 ROS/活性氮簇(RNS)的释放,降低蛋白质和脂类物质的 OS 反应,增加抗氧化能力,减少细胞凋亡率^[48]。葛根素是从葛根中提取的有效活性物质,通过调控 Nrf2/HO-1 信号通路^[49],降低 MDA、MMP-3、MMP-13 和血友病因子裂解酶(ADAMTS-4)增殖分化,增强抗氧化能力,减轻 OS 损伤。同时抑制 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 炎症反应,减少 II 型胶原 C 端肽(CTX-II)和软骨寡聚基质蛋白(COMP)的代谢,改善创伤后 OA 大鼠的软骨退变^[50]。白杨素主要存在于中药木蝴蝶中,具有抗氧化能力,被广泛应用于关节退行性疾病中^[51]。白杨素可降低 OA 大鼠软骨细胞损伤后 ROS 水平,抑制 Beclin-1、微管相关蛋白 1 轻链 3 II(LC3 II)自噬蛋白表达,改善软骨细胞的自噬水平。同时白杨素可干预 PI3K/Akt 信号,表现在机体内磷酸化 PI3K(p-PI3K)和磷酸化 Akt(p-Akt)的蛋白表达降低,提示白杨素具有干预 PI3K/Akt 信号的能力,用以减轻 OS 损伤,抑制炎症反应的作用,保护软骨细胞,改善 OA^[52]。橙皮素存在于中药枳实,属天然黄酮类化合物,具有抗氧化、抗炎症反应等作用^[53]。橙皮素干预 OA 大鼠后,提示软骨细胞内 ROS 含量下降,总谷胱甘肽(GSH)表达提高,II 型胶原降解明显减少,减轻 OS 反应。同时软骨细胞内 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 表达降低,有效减轻炎症反应,说明橙皮素可影响 OA 大鼠体内抗氧化能力,有效保护软骨细胞,抑制 OA 进一步发展^[54]。

2.3 萜类 七叶皂苷 A 是七叶树种子提取的活性物质,属三萜皂苷类化合物,具有增加抗炎和免疫力调节等能力^[55]。七叶皂苷 A 可抑制 OA 小鼠软骨细胞中 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的表达水平,下调 MMP-13、ADAMTS-5 mRNA 和 MMP-9 蛋白表达水平,并上调 II 型胶原蛋白(Collagen II)表达水平,减轻炎症反应和 ECM 降解程度。经过七叶皂苷 A

干预后的 OA 软骨细胞中 MDA 水平明显降低,SOD 和过氧化氢酶(CAT)活性明显增强,提示机体内抗氧化能力提高,降低 OS 反应损伤。同时七叶皂苷 A 降低低氧诱导因子-2 α (HIF-2 α)表达,OA 小鼠骨密度较实验干预前明显提高,这提示该药物充分发挥了抗氧化性,延缓 OA 进展^[56]。薄荷性寒,芳香走窜,力透筋骨,其提取物薄荷油,容易挥发,属环类单萜类物质^[57]。薄荷油可降低 OA 实验兔体内甲状腺素(T4)水平,减少 OS 损伤,明显改善 OA 兔精神萎靡、反应迟钝和蜷缩喜卧等阳虚特征,这可能与薄荷油的抗 OS 反应及抗炎镇痛作用有关,目前还需进一步证实^[58]。人参中主要的活性成分是人参皂苷,属三萜类物质^[59]。研究表明,人参皂苷 Rb₂对 H₂O₂ 诱导的软骨细胞损伤具有强大的修复与保护作用,抑制细胞凋亡进一步发展,降低 Caspase-3 和 Caspase-9 活性,提高机体的抗氧化能力,减少 OS 损伤,达到防治 OA 的目的^[60]。

2.4 多糖类 川牛膝始载于《神农本草经》,有补益肝肾、活血化瘀之效,可抑制软骨基质降解,其有效成分川牛膝多糖物质,具有一定的清除自由基能力^[61]。川牛膝可降低 OA 大鼠血清中 TNF- α 和 MMP-3 的含量,抑制炎症反应,减缓 ECM 降解。平衡精氨酸水平以保护软骨细胞,降低瓜氨酸含量以参与尿素循环,同时维持烟酰胺、核黄素和脱氧胞苷代谢平衡,干预 NO 合成,抑制其增殖分化,增强抗氧化防御能力,减轻 OS 反应损伤^[62]。人参多糖是中药人参的有效成分,属多糖类物质^[63]。人参多糖可降低 OA 大鼠血清中前列腺素 E₂(PGE₂)、IL-1 β 和 COX-2 表达以抑制炎症反应,SOD 及糖胺聚糖(GAG)表达含量升高以增加机体抗氧化能力,减轻 OS 损伤,有效保护软骨组织,延缓 OA 进程^[64]。银耳多糖由银耳中提取所得,具有调节免疫、降糖降脂等作用^[65]。银耳多糖通过干预 OA 人软骨细胞 T/C-28a2 后发现,银耳多糖促进软骨细胞增殖,降低 NF- κ B 信号活性,抑制 IL-6 表达,减少 Bax 蛋白产生,上调骨保护因子 OPG 的表达,增加抗炎能力和细胞增殖能力。同时阻止大量 ROS 释放以损伤细胞,保护并增加细胞的抗氧化能力^[66]。

2.5 其他 菊苣酸是蒲公英、紫锥菊、菊苣中提取出来的苯丙酸类化合物^[67]。菊苣酸可减少 OA 大鼠机体内 Collagen II 蛋白及叉头框蛋白 O4(FoxO4)蛋白的流失,降低 IL-1 β 和 TNF- α 诱导的炎症,减少细胞增殖分化。OA 大鼠体内 MDA 和 NO 含量明显降低,SOD 表达增加,提示菊苣酸具有延缓 OA 症状的

作用^[68]。钩藤碱是中药钩藤的有效成分之一,增加抗氧化、抗炎能力^[69]。钩藤碱在OA大鼠软骨细胞中具有提高Nrf2和HO-1水平的能力,激发Nrf2/HO-1通路活性,减少细胞凋亡,降低IL-1 β 表达,MMP-3和MMP-13蛋白增殖能力减弱,Collagen II表达明显提高,降低ECM分解,改善细胞氧化还原状态。经钩藤碱处理后的细胞中发现PGE₂、COX-1和TNF- α 表达下调,降低MDA和ROS水平,减缓细胞损伤,提高抗炎、抗氧化能力,保护软骨细胞^[70]。虾青素是一种含氧的类胡萝卜素,属萜烯类物质,广泛存在于虾、蟹等生物中^[71]。虾青素可改善C28/12细胞损伤,减少细胞凋亡,增加Collagen II和蛋白聚糖表达,降低MMP-13含量,下调ROS和MDA表达,激活SOD活性,增加抗氧化能力,减轻OS损伤,有效保护细胞。同时降低IL-6、IL-1 β 和TNF- α 水平,抑制炎症反应,为虾青素改善OA提供了理论基础^[72]。彝药血满草,在云南分布广泛,主要用于治疗骨折、跌打损伤、关节炎等疾病,其活性部位水提取物和二氯甲烷提取物可促进成骨细胞增殖、分化^[73]。血满草干预OA大鼠后,抑制大鼠血清中MDA产生,提高SOD表达,下调大鼠体内TNF- α 水平,提示血满草提取物具有抗氧化及抑制炎症反应的能力,抑制OS损伤及炎症反应。PGE₂的水平也能明显下降,减轻OA大鼠的疼痛及延缓OA进展。血满草提取物具有保护软骨层的作用,保护关节软骨蛋白聚糖流失,抑制ECM降解,改善OA的病理状态^[74]。鹿茸多肽含有天然的抗氧化剂,属于名贵中药材鹿茸的有效成分,对软骨细胞具有显著增殖作用,可促进细胞损伤修复^[75]。网络药理学分析表明鹿茸多肽与TGF- β /Smad通路有相关性,参与修复受损的软骨组织。实验证明,鹿茸多肽干预氧化损伤的RAW 264.7细胞后提示细胞活力明显增强,存活率上升,同时降低细胞内TNF- α 的表达水平,抑制炎症反应,提示鹿茸多肽对细胞具有保护作用,增强抗氧化能力^[76]。大黄素是中药大黄的主要活性成分,属于羟基蒽醌类化合物,具有增强免疫能力、抑制炎症和抵抗病毒等多种作用^[77]。大黄素干预OA大鼠软骨细胞后发现,软骨细胞活性明显增强,细胞内SOD、CAT、GSH-Px和Bcl-2蛋白表达水平明显提高,MMP-9、MMP-3、ROS含量及MDA表达下调,细胞凋亡率降低,提示大黄素可增强OA大鼠体内抗氧化能力,抑制细胞凋亡,减少ECM降解,有效减少软骨细胞进一步受损,延缓OA进程^[78]。

3 小结

中药有效成分调控OS反应生物标志物MDA和SOD、相关蛋白、炎性细胞因子及信号通路等以降低因OS反应对软骨细胞及骨组织造成的损伤,在缓解OA疾病发展过程中具有重要作用。

中药有效成分通过干预MDA和SOD水平,以增加机体内抗氧化能力,减轻OS反应对机体的损伤。调控NF- κ B、Nrf2/HO-1、PI3K/Akt、NLRP3、JNK和OPG等信号通路,减少IL-6、IL-10、IL-1 β 和TNF- α 等炎症细胞因子增殖、分化,抑制炎症水平,降低致痛因子PGE₂表达,达到增强抗炎镇痛的作用,有效缓解关节局部炎症,缓解疼痛。为了缓解ECM进一步分解,中药有效成分可干预机体内MMP-3和MMP-13蛋白,使其增殖能力减弱,显著上调Collagen II蛋白表达,有效保护软骨细胞与骨组织,抑制软骨细胞凋亡。中药有效成分总结见增强出版附加材料。

本综述所归纳的研究中,通过传统中药影响OS反应干预治疗OA的中药单体多数拥有活血化瘀、消肿止痛、清热解毒等功效,有效增强抗氧化能力,预防OA,但部分文献报道存在实验设计简单、观察指标不客观等问题,未明确讲述所研究的中药有效成分与OS反应及炎性细胞表达的相关机制研究,这部分内容还需进一步探索加强。网络药理学研究表明,菟丝子^[79]、鹿茸^[80]、独活^[81]和骨碎补^[82]等中药有效成分具有抗炎、抗氧化作用,保护关节软骨细胞,这类中药的有效成分可能参与到了延缓OA进程中。但是检索文献发现,这类中药的有效成分针对OA的治疗仍停留在理论阶段,相关实验性研究报告稀少,在未来探索中还需进一步验证此类中药干预OS反应与OA之间的作用机制。

传统中药历经千锤百炼,众多名家医者运用中药单体组合成方后治疗OA的临床疗效明确。在未来研究中,仍需深度挖掘中华医药的巨大宝藏,通过设计规范、科学的体内及体外实验进行验证,探讨不同的中药干预OS反应与OA之间的相关作用机制,这对于指导OA临床用药指明方向,具有更加深刻的作用意义。目前多数研究还在止步于实验阶段,个别中药仍未投入针对OA的临床治疗中,临床应用经验较少,在未来研究中,需要相继参与到OA的治疗中,相互配合以减轻症状、缓解疼痛,增加针对OA患者的治疗手段,为OA患者谋福利,也为进一步探索临床实验研究机制以指引方向。

[参考文献]

- [1] ZHAKHINA G, GUSMANOV A, SAKKO Y, et al. The regional burden and disability-adjusted life years of knee osteoarthritis in kazakhstan 2014-2020 [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(1):216.
- [2] HUNTER D J, BIERMA-ZEINSTRAS S. Osteoarthritis [J]. *Lancet*, 2019, 393(10182): 1745-1759.
- [3] LEPETSOS P, PAPAVALASSILOU A G. ROS/oxidative stress signaling in osteoarthritis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(4):576-591.
- [4] ZENG M, WU Z, LIANG J, et al. Efficacy and safety of sodium hyaluronate combined with celecoxib for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis [J]. *Asian J Surg*, 2024, 47(3): 1331-1338.
- [5] DASH S, SINGH P A, BAJWA N, et al. Why pharmacovigilance of non-steroidal anti-inflammatory drugs is important in India? [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2023: 1-6.
- [6] SALIS Z, DRIBAN J B, MCALINDON T E, et al. Evaluation of a measure of end-stage knee osteoarthritis compared to total knee replacement: An observational study using multicohort data [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2024, 64: 152336.
- [7] SINGH J, RASSIR R, SIEREVELT I N, et al. Total knee arthroplasty in the post-traumatic knee: Revision risks and functional outcomes compared to osteoarthritic knees. A report of primary procedures from the dutch arthroplasty register [J]. *J Arthroplasty*, 2024, 39(2):363-367.
- [8] 张旭明, 孙春全, 赵晓晓, 等. 如意珍宝丸治疗骨关节炎的临床综合评价 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(21):5957-5964.
- [9] 何晓红, 史玉媛, 周晓莉, 等. 通络开痹片治疗关节炎(类风湿关节炎、膝骨关节炎)疗效及安全性的真实世界研究 [J]. *中草药*, 2023, 54(17):5657-5664.
- [10] ZHANG R, HAN L, LIN W, et al. Mechanisms of NLRP3 inflammasome in rheumatoid arthritis and osteoarthritis and the effects of traditional Chinese medicine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 321: 117432.
- [11] BOLDUC J A, COLLINS J A, LOESER R F. Reactive oxygen species, aging and articular cartilage homeostasis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 132: 73-82.
- [12] ZHENG L, ZHANG Z, SHENG P, et al. The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of osteoarthritis [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 66: 101249.
- [13] MOBASHERI A, MATTA C, ZÁKÁNY R, et al. Chondrosenescence: Definition, hallmarks and potential role in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Maturitas*, 2015, 80(3):237-244.
- [14] KIMBALL J S, JOHNSON J P, CARLSON D A. Oxidative stress and osteoporosis [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2021, 103(15):1451-1461.
- [15] MARCHEV A S, DIMITROVA P A, BURNS A J, et al. Oxidative stress and chronic inflammation in osteoarthritis: can NRF2 counteract these partners in crime? [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2017, 1401(1): 114-135.
- [16] 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.
- [17] CHENG X M, HU Y Y, YANG T, et al. Reactive oxygen species and oxidative stress in vascular-related diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, doi: 10.1155/2022/7906091.
- [18] 易宇光, 刘昌平, 何佳佳. 基于Nrf2/HO-1信号通路探讨虾青素对创伤性脑损伤模型大鼠氧化应激和炎症反应的影响 [J]. *中国药房*, 2023, 34(20):2490-2496.
- [19] 刘静, 李玉燕, 伊俊豪, 等. 淫羊藿苷联合针灸对深静脉血栓大鼠氧化应激、TXB2/6-Keto-PGF1 α 及Nrf2/HO-1信号通路的作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(21):5304-5308.
- [20] 周鑫烽. 褪黑素通过激活miR-146a/NRF2/HO-1信号轴改善骨关节炎大鼠软骨退变的机制研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2023.
- [21] CHEN B, HE Q, CHEN C, et al. Combination of curcumin and catalase protects against chondrocyte injury and knee osteoarthritis progression by suppressing oxidative stress [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, doi: 10.1016/j.biopha.2023.115751.
- [22] 马露, 杨雷, 邓常清, 等. 基于PI3K/Akt通路研究内皮祖细胞来源分泌体协同丹参酮II $_A$ 对血管内皮细胞氧化损伤的保护作用 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(23):6423-6433.
- [23] 陈明环, 王咏兰, 李相国, 等. 鬼箭羽醇提取物通过阻止氧化应激和抑制TNF- α -NF- κ B及TBR1-Smad2/3通路减轻肾缺血再灌注损伤 [J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(4):688-697.
- [24] 艾奇渊, 王勇, 徐瑞春, 等. 苦荞黄酮提取物通过抑制NF- κ B信号通路减轻蛛网膜下腔出血模型大鼠神经炎症和氧化应激 [J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(10):2132-2137.
- [25] 李宁博, 骆晓飞, 尹夏, 等. 杜仲多糖通过抑制NF- κ B通路减轻IL-1 β 诱导的软骨细胞损伤 [J]. *中国骨伤*,

- 2022,35(7):661-668.
- [26] 黎明,王妹芳,吴宝珍,等. 白芷乙素通过抑制 ERK1/2和NF- κ B p65的活化缓解心肌缺血再灌注大鼠心肌损伤和氧化应激[J]. 安徽医科大学学报, 2021,56(2):249-255.
- [27] 方述美,孔琼琼,陈潇潇,等. 基于JNK信号通路探讨左乙拉西坦对癫痫大鼠海马神经元保护作用[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(18):2664-2668.
- [28] 郑鹏骥,陆杨,张象,等. 吡咯喹啉酮通过降低氧化应激和RANKL/OPG比率减少去卵巢大鼠骨量流失研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2020,26(10):1431-1435, 1440.
- [29] 宋超,付长其,皇甫和平,等. 姜黄素对玉米赤霉烯酮致小鼠肝脏氧化应激和NLRP3炎症小体活化的影响[J]. 中国兽医学报,2023,43(9):1898-1904.
- [30] 周志洁,张兰云,李凤国,等. 复方双氯芬酸钠对骨关节炎大鼠软骨形态及氧化应激的影响[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(26): 4154-4160.
- [31] 欧梁,卢敏,张永辉,等. 基于“虚、瘀、毒”病理理论的膝痹病证结合模型的建立及评价[J]. 中国实验动物学杂志,2023,31(5):590-597.
- [32] ZHOU J W, CHEN T T, TAN X J, et al. Can the quorum sensing inhibitor resveratrol function as an aminoglycoside antibiotic accelerant against *Pseudomonas aeruginosa*? [J]. Int J Antimicrob Agents,2018,52(1):35-41.
- [33] 杨波,龙慧,王郑钢,等. 白藜芦醇激活Nrf-2信号抑制H₂O₂诱导的骨关节炎软骨细胞凋亡、氧化损伤和炎症反应[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(19): 2359-2366.
- [34] 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.
- [35] 顾海伦,徐小磊,刘旭丹,等. 白藜芦醇通过失活FoxO1及激活Sirt1在IL-1 β 处理的SW1353细胞中发挥抗骨关节炎效应[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志,2019,28(4):311-317.
- [36] DENG Z, LI Y, LIU H, et al. The role of sirtuin 1 and its activator, resveratrol in osteoarthritis [J]. Biosci Rep, 2019, doi: 10.1042/BSR20190189.
- [37] WEI Y, JIA J, JIN X, et al. Resveratrol ameliorates inflammatory damage and protects against osteoarthritis in a rat model of osteoarthritis [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(1): 1493-1498.
- [38] 董鑫,孙应许,姚嘉语,等. 白藜芦醇通过TLR4调节自噬发挥抗骨关节炎作用[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志,2021,30(1):7-12.
- [39] LIU Y, YOU Y, LU J, et al. Recent advances in synthesis, bioactivity, and pharmacokinetics of pterostilbene, an important analog of resveratrol [J]. Molecules,2020,25(21):5166.
- [40] 林义才,吴正远,罗颖丽,等. 紫檀芪干预人软骨细胞的氧化应激性凋亡[J]. 中国组织工程研究,2020,24(32):5092-5096.
- [41] 夏晓旦,黄婷,薛嫚,等. 木芙蓉化学成分与药理作用的研究进展[J]. 中成药,2017,39(11):2356-2360.
- [42] 黄李璐,夏厚林,冯丽萍,等. 木芙蓉叶乙酸酯部位抗氧化与抗炎作用研究及UPLC-Q-Orbitrap HRMS分析[J]. 天然产物研究与开发, 2023, 35(9): 1528-1539.
- [43] 侯敏娜,侯少平,胡亚茹,等. 黄芪总黄酮体外抗氧化性及抑菌活性的研究[J]. 华西药理学杂志, 2022, 37(4): 380-384.
- [44] 任伟亮,焦永伟,张健,等. 黄芪总黄酮对骨关节炎软骨细胞氧化应激和炎症因子分泌的影响[J]. 郑州大学学报:医学版,2019,54(4):603-606.
- [45] ZHAO Y, LI Q, ZHAO W, et al. Astragaloside IV and cycloastragenol are equally effective in inhibition of endoplasmic reticulum stress-associated TXNIP/NLRP3 inflammasome activation in the endothelium [J]. J Ethnopharmacol,2015,169:210-218.
- [46] 余素姣,谭慧. 黄芪甲苷通过炎症小体活化影响软骨细胞炎症因子的表达[J]. 中国组织工程研究,2019, 23(11):1652-1656.
- [47] 谢雨露,黄毓珖,李熙灿. 黄杞苷保护DNA氧化损伤的活性及其可能机制[J]. 中国现代应用药学,2018, 35(9):1333-1336.
- [48] 李姗,周志文,刘湘花,等. 黄杞苷干预NF- κ B信号通路抑制巨噬细胞炎症反应及氧化应激[J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(4): 383-390.
- [49] 安晋阳,蒋娜,刘进进,等. 葛根素通过核因子E₂相关因子2通路对骨髓间充质干细胞氧化损伤的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(5): 684-688.
- [50] 陈鸿,阮红日,马天文,等. 葛根素干预软骨氧化应激和Nrf2/HO-1通路改善PTOA大鼠软骨退变的机制[J]. 畜牧兽医学报, 2023, 54(9): 3951-3963.
- [51] 李红侠,吴超,钱玉梅,等. 白杨素衍生物抗氧化活性的研究[J]. 药物分析杂志, 2020, 40(6): 1005-1010.
- [52] 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.

- [53] 蔡文君,石敬依,林文栋,等.基于化学计量学的麸炒枳实与烫枳实比较研究[J].中国现代应用药学,2022,39(11):1395-1403.
- [54] 罗善超,唐继仁.橙皮素抑制氧化应激影响软骨细胞的炎性退变[J].中国组织工程研究,2024,28(26):4184-4188.
- [55] 官泽宇,宋涛,余朝文,等.七叶皂苷钠对氧化型低密度脂蛋白诱导的血管平滑肌细胞增殖和迁移的影响[J].中国临床药理学杂志,2023,39(5):639-643.
- [56] 王森,万锐杰,刘伟,等.七叶皂苷A在小鼠软骨细胞及骨关节炎中的作用及相关分子机制[J].中国中西医结合外科杂志,2021,27(2):189-197.
- [57] 费枫,刘锐.薄荷提取物对热应激下断奶仔猪生长性能、血清抗氧化能力及炎症因子的影响[J].饲料研究,2023,46(4):25-30.
- [58] 郭蕾,张赫,刘俊昌,等.薄荷油叠加气候箱建立阳虚寒凝型膝痹模型兔[J].中国组织工程研究,2020,24(23):3696-3701.
- [59] 张浩然,叶安琪,张跃伟,等.人参皂苷衍生化及生物活性研究进展[J].中草药,2022,53(14):4554-4567.
- [60] 黎立,李晓旭,司裕,等.人参皂苷Rb₂保护关节软骨细胞对抗氧化应激的作用机制研究[J].中国矫形外科杂志,2018,26(9):845-849.
- [61] 张培全,刘盈萍,张超.川牛膝提取物清除自由基作用的研究[J].中药材,2013,36(3):458-461.
- [62] 刘双晶,李建朋,王彦志,等.基于代谢组学的川牛膝治疗膝骨关节炎的作用机制研究[J].中国中药杂志,2022,47(22):6199-6206.
- [63] 田耀博,赵大庆,李香艳,等.人参多糖通过抑制ROS水平和凋亡保护H₂O₂诱导的心肌细胞氧化应激损伤[J].华中师范大学学报:自然科学版,2018,52(2):240-247.
- [64] 许晓伟,王凯.人参多糖联合塞来昔布对骨关节炎大鼠的影响研究[J].中国临床药理学杂志,2020,36(4):437-440.
- [65] 王昭晶,罗巖辉,曾亚威.4种银耳属多糖的理化特征、微观结构及其抗氧化和抗炎作用研究[J].中国药学杂志,2019,54(21):1788-1793.
- [66] 谭敏颖,戴川景,卢学敏,等.银耳多糖对人软骨细胞的增殖效应和抗炎作用[J].食品工业科技,2024,45(1):1-8.
- [67] 洪昕,曾悦,袁永俊.蒲公英中菊苣酸的溶出特性及其抗氧化活性[J].食品研究与开发,2023,44(7):77-82.
- [68] 贺翎,王度,米萍.菊苣酸对大鼠软骨关节炎的作用及机制[J].中国医院药学杂志,2022,42(17):1782-1787.
- [69] 安畅,张颖,马阮昕,等.钩藤中钩藤碱对肿瘤坏死因子- α 诱导人星型胶质细胞炎症模型作用机制研究[J].河南师范大学学报:自然科学版,2019,47(2):98-104.
- [70] 王西彬,左瑞庭,王新立,等.钩藤碱通过Nrf2/HO-1信号通路抑制IL-1 β 诱导的软骨细胞损伤[J].中国骨质疏松杂志,2023,29(7):966-970,986.
- [71] 张晶,田乐,赵云,等.虾青素对IPEC-J2细胞抗氧化、抗炎和抗凋亡能力的影响[J].动物营养学报,2023,35(9):5983-5993.
- [72] 朱春晖,张宜,宋黄鹤,等.虾青素对叔丁基过氧化氢诱导软骨细胞损伤的保护作用[J].中国组织工程研究,2022,26(11):1648-1655.
- [73] 武海波,赵奕宁,李冬梅,等.血满草化学成分研究[J].天然产物研究与开发,2013,25(3):345-348.
- [74] 郑俭彬,陆玉春,江自鲜,等.彝药斯赤列甲醇提取物对骨关节炎模型大鼠的治疗作用及靶点预测[J].中国组织工程研究,2024,28(23):3627-3635.
- [75] 李朝政,徐岩,黄晓巍.鹿茸多肽对神经细胞损伤修复的研究进展[J].中国老年学杂志,2016,36(3):763-765.
- [76] 郭子奕,杨扬,何忠梅,等.基于网络药理学的鹿茸治疗骨关节炎作用的机制[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(4):194-204.
- [77] 吴丛宇,周悦,上官璐茜,等.大黄素的药理作用机制研究进展[J].中国药科大学学报,2023,54(5):634-643.
- [78] 陈晨,郑润泉,张贵春.大黄素对骨关节炎软骨细胞增殖、凋亡和氧化应激的影响[J].中国组织工程研究,2024,28(28):4528-4534.
- [79] 张天栋,彭青平,刘欢,等.菟丝子治疗骨关节炎:网络药理学分析和实验验证[J].中国组织工程研究,2024,28(28):4516-4521.
- [80] 郭子奕,杨扬,何忠梅,等.基于网络药理学的鹿茸治疗骨关节炎作用的机制[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(4):194-204.
- [81] 程晓平,郑文伟,倪国新.基于网络药理学的独活治疗骨关节炎的作用机制研究[J].中国组织工程研究,2019,23(11):1641-1646.
- [82] 骆帝,许波,李刚,等.骨碎补治疗骨关节炎的网络药理学研究[J].中草药,2018,49(15):3516-3522.

[责任编辑 孙丛丛]