

中药基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路治疗膝骨关节炎*

王笑甜¹, 陈唤楠¹, 孙福平¹, 周友龙²

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第三临床医学院, 河南 郑州 450008

摘要: 磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, 又称 AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路在膝骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 的形成、发展和治疗中起着关键作用, 其在软骨增殖与凋亡、软骨下骨重塑和滑膜炎中扮演重要角色。抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号传导, 能够促进自噬, 减轻关节炎症反应, 恢复关节稳态; 激活 PI3K/AKT/mTOR 信号传导, 可以促进软骨细胞增殖分化, 减少凋亡。以中药单体和中药复方为研究对象, 依据中药基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路分析其促进软骨细胞增殖、减少凋亡、抑制炎症反应、增强软骨细胞自噬、恢复关节稳态、减轻关节损伤等方面的机制, 以期为 KOA 的临床治疗及基础研究提供思路。

关键词: 膝骨性关节炎; 中药; PI3K/AKT/mTOR 信号通路

DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2024.01.015

中图分类号: R274.19 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-8999(2024)01-0084-08

Traditional Chinese Medicine Treatment of Knee Osteoarthritis Based on PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway

WANG Xiaotian¹, CHEN Huannan¹, SUN Fuping¹, ZHOU Youlong²

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450046; 2. The Third Clinical School of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450008

Abstract: The phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (PKB/AKT)/mammalian rapamycin target protein (mTOR) signaling pathway plays a crucial role in the formation, development, and treatment of knee osteoarthritis (KOA). It plays an important role in cartilage proliferation and apoptosis, subchondral bone remodeling, and synovitis. Inhibiting PI3K/AKT/mTOR signaling can promote autophagy, alleviate joint inflammation, and restore joint homeostasis; Activating PI3K/AKT/mTOR signaling can promote chondrocyte proliferation and differentiation, and reduce apoptosis. Based on the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway analysis of traditional Chinese medicine, this study focuses on the promotion of chondrocyte proliferation, reduction of apoptosis, inhibition of inflammatory response, enhancement of chondrocyte autophagy, restoration of joint homeostasis, and reduction of joint injury. The aim is to provide ideas for the clinical treatment and basic research of KOA.

Key words: knee osteoarthritis; traditional Chinese medicine; PI3K/AKT/mTOR signaling pathway

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种常见的慢性退行性关节疾病, 主要临床症状是慢性疼痛和功能活动受限, 严重者可以致残^[1]。OA 最常发生于膝关节, 其中 86.8% 的经济负担来自于膝骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA)^[2], 给患者、医疗体系乃至

社会经济产生了不可预估的影响。尽管 KOA 的基础研究已经取得诸多成果, 但其发病机制尚不能完全阐明。有研究表明, KOA 会导致整个关节进行性退化和功能障碍, 并伴有软骨细胞丢失、炎症反应和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 稳态失衡^[3]。复杂信号通路参与调节这一过程, 特别是磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白

* 基金项目: 河南省特色骨干学科建设项目 (STG-ZYX02-202115)

激酶 B (protein kinase B, PKB, 又称 AKT) / 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路, 与 KOA 的发病密切相关。

KOA 治疗方法众多, 一些侵入性操作如消毒不规范, 极易将外界细菌带入关节腔内, 并发膝关节化脓性感染^[4-5]。中药以其非侵入性、不良反应少、安全性高、多成分、多靶点等优点在治疗 KOA 方面取得了显著疗效^[6]。其在缓解 KOA 引起的疼痛、改善僵硬、提高功能活动度等方面疗效显著^[7]。PI3K/AKT/mTOR 信号通路作为 KOA 的新兴诊疗靶点, 日益受到研究者的关注, 但目前尚未见关于中药通过调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路治疗 KOA 的具体作用与靶点的系统整理方面的相关文献。因此, 本文详述了 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的特性、该通路 with KOA 的关系以及中药单体与中药复方基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路对 KOA 的治疗作用及可能的作用机制。

1 PI3K/AKT/mTOR 信号通路

PI3K 是 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的起始因子^[8]。许多细胞外信号如生长因子和细胞因子, 通过与受体酪氨酸激酶和 G-蛋白偶联受体结合激活 PI3K, 从而启动 PI3K/AKT/mTOR 信号传导^[9]。被激活的 PI3K 将磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸酯磷酸化, 生成磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸酯^[10]。磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸酯作为 AKT 的对接点, 促进磷脂酰肌醇依赖性激酶 1 和 AKT 的相互作用, 从而启动 AKT 在 Thr308 位点的磷酸化^[11]。哺乳动物雷帕霉素复合物 2 (mammalian target of rapamycin C2, mTORC2) 是 AKT 的下游分支, 同时也参与激活 AKT 的另一关键途径。mTORC2 和其他潜在激酶在 Ser473 位点将 AKT 磷酸化。激活后的 AKT 从细胞膜转运到其他细胞区, 以磷酸化 B 淋巴细胞瘤-2、糖原合成激酶 3、FoxO 转录因子等多个下游底物, 影响并调控糖代谢、细胞存活、增殖和分化等一系列的细胞生理过程^[12]。mTORC1 是 AKT 一个非常重要的下游分支。AKT 激活 mTORC1 主要通过两种方式: 磷酸化 Ser2448 位点的 mTOR 直接激活 mTORC1; 或者磷酸化结节性硬化症复合体 2 间接激活 mTORC1^[13]。mTORC1 是自噬的主要负调节因子, 其活性的改变影响着包括 S6 激酶-1、翻译起始因子 4E 结合蛋白-1 和自噬启动蛋白 1 (unc-51-like kinase 1, ULK1) 在内的效应器^[14]。

2 PI3K/AKT/mTOR 信号通路 with OA

2.1 PI3K/AKT/mTOR 信号通路对 OA 软骨细胞凋亡的调节 软骨细胞过度凋亡是软骨退变的常见表现, 如何拮抗细胞凋亡也已成为治疗 OA 的关键问题^[15]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 是一种促炎因子, 能够抑制软骨胶原、蛋白聚糖等的合成^[16-17], 而激活 PI3K/AKT 通路可以阻断 TNF- α 和脂多糖诱导的 OA 软骨细胞的凋亡^[18]。关节软骨细胞中一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的产生可以通过调节 PI3K/AKT 信号转导过程诱导细胞凋亡^[19], 使 PI3K 和 AKT 活性降低, 而胰岛素样生长因子通过激活 PI3K 和 AKT 阻断这一过程^[20]。越来越多的证据表明, 多种生长因子如成纤维细胞生长因子 18^[21]、血小板衍生生长因子^[22], 可以通过激活 PI3K/AKT 通路减轻白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 诱导的细胞凋亡。综上所述, 在多种病理条件下 PI3K/AKT 信号对软骨细胞的凋亡具有负向调节作用, 该通路的激活可以减少软骨细胞的凋亡。

2.2 PI3K/AKT/mTOR 信号通路对 OA 滑膜炎症的调节 OA 患者软骨细胞和滑膜细胞会过度产生许多炎性介质 (例如 IL-1 β 、TNF- α 、NO 等)^[23]。这些炎症介质分散到软骨中, 进一步刺激软骨细胞和滑膜细胞分泌损伤介质, 加重滑膜炎症和软骨破坏。有研究表明, 抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路可以减轻大鼠关节软骨细胞的炎症反应^[24]。IL-1 β 可以促进 PI3K 和 AKT 的磷酸化, 通过激活 PI3K/AKT 信号触发强烈的炎症反应^[25], 而一些生物和化学化合物对 IL-1 β 诱导的 PI3K、AKT 和 NF- κ B 的磷酸化和炎症反应都有抑制作用^[26], 表明 PI3K/AKT/NF- κ B 通路可能介导了炎症反应的启动。

2.3 PI3K/AKT/mTOR 信号通路对软骨下骨的调节 软骨下骨是关节软骨的机械组成部分, 软骨下骨出现病变时, 其微结构发生变化, 造成软骨的不稳定, 进一步导致关节软骨的退变^[27]。研究发现, 创伤后 OA 模型小鼠软骨下骨中 AKT 的磷酸化增加, 从而刺激成骨分化和成骨细胞增殖, 导致异常的骨形成, 而 PI3K/AKT 的抑制剂 (LY294002) 可以通过减少 OA 模型小鼠的成骨作用抑制软骨下骨硬化和软骨退变, 对关节软骨起到保护作用^[28]。OA 患者和 OA 模型小鼠软骨下前成骨细胞中的 mTORC1 激活, 产生趋化因子, 刺激骨硬化, 导致异常骨形成,

促进软骨降解,从而加重了骨关节炎,而通过破坏 Raptor(一种 mTORC1 特异性成分)抑制 mTORC1 可以延缓软骨下骨形成和软骨退变^[29]。同时, PI3K/AKT/mTOR 通路的激活能够促进成骨细胞和骨髓间充质干细胞的成骨分化,靶向抑制 PI3K/AKT 信号通路,可以减少骨形成^[30-31]。

3 中药基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路治疗 KOA

3.1 中药单体有效成分

3.1.1 黄酮类 淫羊藿苷是一种类黄酮醇苷类化合物,是淫羊藿的主要活性成分。骨髓间充质干细胞分化紊乱会导致 OA 的发生^[32],而淫羊藿苷能够激活 PI3K/AKT/mTOR 通路,逆转铁超载效应,调控线粒体融合与分裂,对铁负荷所致的骨髓间充质干细胞功能障碍具有保护作用^[33]。另有研究发现,淫羊藿苷治疗后,OA 大鼠软骨细胞凋亡率明显降低,软骨细胞自噬基因表达增加,软骨组织的严重病理状态大幅缓解,而这是伴随着软骨组织中自噬的激活和 PI3K 信号的抑制^[34]。这些发现表明,淫羊藿苷通过介导 PI3K/AKT/mTOR 信号调节软骨细胞的自噬,从而缓解 OA。染料木素是一种大豆异黄酮类植物雌激素,具有多种药理效应。研究发现,染料木素可降低 OA 兔软骨细胞中 MMP-13、Bax 表达,显著增加 p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT、p-mTOR/mTOR 和 COL2、Bcl-2 表达,减少软骨细胞凋亡,并且 PI3K/AKT/mTOR 通路抑制剂(LY294002)可逆转染料木素对 OA 兔软骨细胞凋亡的抑制作用^[35]。以上表明,染料木素可有效激活 OA 兔软骨细胞 PI3K/AKT/mTOR 通路,抑制软骨退变。野黄芩苷是来源于中药半枝莲、灯盏花以及黄芩的一种黄酮类化合物。Ju 等^[36]发现,在 IL-1 β 诱导的 SW1353 细胞中,AKT、p-AKT、mTOR 和 p-mTOR 的表达以及 p-mTOR/mTOR 的比例增加。然而,用野黄芩苷处理后,这些蛋白的水平明显受到抑制,AKT、p-AKT、mTOR 和 p-mTOR 的蛋白表达水平下降, MMP-13 表达减少, II 型胶原蛋白表达增加。这表明野黄芩苷通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路调节 OA。槲皮苷是蔬菜和水果中常见的一种黄酮类化合物。Guo 等^[37]研究发现,在 OA 患者软骨中 p110 α 的基因表达水平明显下降,而槲皮苷通过靶向 p110 α 激活 PI3K/AKT/mTOR 信号传导,延迟细胞外基质降解而发挥抗 OA 的作用。

3.1.2 萜类 芍药苷是从白芍中提取的一种单萜

糖苷。姚旭等^[38]发现,芍药苷干预后软骨细胞中受损的自噬蛋白得到一定程度恢复,p-PI3K、p-AKT 和 TNF- α 、IL-6 的表达减少,通过抑制 PI3K/AKT 信号通路,抑制炎症细胞因子活性,增强软骨细胞自噬,减轻炎症反应和软骨细胞损伤。马钱苷是从山茱萸、马钱子等中草药中提取的一种环烯醚萜苷。马钱苷能够抑制 IL-1 β 诱导的软骨细胞的凋亡,减少分解酶的释放和 ECM 的降解。PI3K/AKT 信号的抑制剂(LY294002)可降低马钱苷对软骨细胞的治疗作用^[39]。这表明马钱苷通过调控 PI3K/AKT 信号不仅能够抑制细胞凋亡,同时能够部分减弱软骨退化。青蒿素是从药用植物黄花蒿中分离的一种倍半萜内酯。有研究证明,青蒿素能够明显抑制 IL-1 β 诱导的 PI3K/AKT/mTOR 通路底物的磷酸化,包括 p-PI3K、p-AKT 和 p-mTOR,同时以剂量依赖的方式激活线粒体^[40],表明青蒿素通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号,激活线粒体自噬,从而减轻软骨退化和缺损。

3.1.3 皂苷类 黄芪皂苷为黄芪所含有的主要活性成分之一。颜春鲁等^[41]发现,富硒黄芪皂苷能显著降低大鼠软骨细胞 PI3K、AKT、mTOR 的基因表达,通过调节 mTOR 信号途径,增加 II 型胶原蛋白表达,减少细胞凋亡,促进软骨细胞自噬,恢复关节稳态,延缓骨关节炎进展。夏鹏飞等^[42]发现,富硒黄芪皂苷能够降低退变软骨细胞 PI3K 和 AKT 的基因表达,减少 Bax、Capase-3 的表达,促进 Bcl-2 的表达,增加 II 型胶原蛋白,进一步证实了黄芪皂苷通过 PI3K/AKT 途径促进软骨细胞增殖,减少凋亡。续断是川续断科植物川续断的干燥根,皂苷是续断中含量较高的成分。PI3K/AKT/mTOR 信号传导的过度活化会导致软骨细胞的正常自噬受到抑制,从而加快 KOA 的进程,而续断总皂苷能降低软骨组织中 p-PI3K、p-AKT 和 p-mTOR 表达,抑制该信号通路的过度激活,促进软骨细胞自噬,缓解病情^[43]。三七总皂苷是中药三七的有效成分。体内实验结果表明,三七总皂苷能够显著抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,抑制 II 型胶原降解,减少软骨细胞基质金属蛋白酶-3(matrix metallo proteinase-3, MMP-3)和 MMP-13 的表达,减少软骨细胞线粒体损伤和衰老,延缓 OA 的发展^[44]。

3.1.4 酚类 红景天苷是红景天属植物中常见的一种酚类化合物,因其具有促增殖、抗炎、抗细胞凋亡等多种作用而被广泛研究。有研究发现,红景天苷能够清除软骨细胞中过多的 ROS 和 NO,促进

Bcl2 的表达,下调 Bax 的表达,抑制 Caspase3/9 的产生和 PI3K、AKT 的磷酸化,通过失活 PI3K/AKT 通路降低促炎症细胞因子水平,减少细胞凋亡,促进软骨细胞增殖^[45]。姜黄素是从姜黄属植物中提取出来的一种橙黄色色素。研究发现,姜黄素通过抑制 AKT/mTOR 途径增强软骨细胞自噬能力,抑制软骨细胞凋亡和软骨基质降解,延缓自然衰老和手术诱导的 OA 模型小鼠关节软骨退化现象^[46]。虎杖苷作为一种天然植物成分应用于许多疾病的治疗。有报道发现,虎杖苷能明显下调 OA 模型大鼠 p - PI3K/PI3K 和 p - AKT/AKT 的比例,抑制促炎症趋化因子的分泌,增强软骨细胞的活力和增殖^[47]。这表明虎杖苷通过抑制 PI3K/AKT 信号恢复软骨细胞自噬,减轻关节损伤。

3.1.5 萘醌类 紫草素是提取自中药紫草的一种天然萘醌成分,生物活性广泛。紫草素对 OA 模型大鼠血清中 IL - 1 β 、TNF - α 和诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase,iNOS)水平有明显的抑制作用,并能明显降低环氧合酶 - 2(cyclooxygenase - 2,COX - 2)的表达和 Caspase - 3 的活性,同时使 AKT 的磷酸化得到明显恢复,通过调控

PI3K/AKT 信号途径抑制 KOA 炎症反应及软骨细胞凋亡^[48]。

3.1.6 苯丙素类 肉桂醛是一种醛类有机化合物,存在于肉桂等植物体内。Wu 等^[49]发现,IL - 1 β 诱导的软骨细胞经不同浓度的反式肉桂醛处理后,IL - 8、TNF - α 和 PGE2 的蛋白水平均明显降低。此外,软骨细胞中 MMP - 13、iNOS、COX - 2 和 ADAMTS - 5 的基因表达水平随着肉桂醛浓度增高而降低,磷酸化 AKT、PI3K 表达减少。反式肉桂醛通过 PI3K/AKT 途径抑制 IL - 1 β 诱导的炎症反应,这表明肉桂醛可能作为一种潜在的治疗剂用于骨关节炎治疗。

3.1.7 生物碱类 青藤碱是从中药清风藤中提取的一种生物碱单体。郑洁等^[50]发现,中剂量、高剂量的青藤碱可显著上调 OA 模型兔关节软骨中自噬相关蛋白 Atg - 5、Atg - 12、LC3 - II 和 Beclin - 1 的表达,下调 PI3K、AKT 和 mTOR 等关键分子的表达,提示中剂量、高剂量的青藤碱可通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路促进 OA 模型兔关节软骨自噬。上述中药单体通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路治疗 KOA 的具体作用见表 1。

表 1 中药单体基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路对 KOA 的调节作用

类别	成分	作用机制	文献
黄酮类	淫羊藿苷	上调 Atg7、LC3 基因和蛋白表达,下调 PI3K、p - AKT1、p - mTOR、p - p70S6K 表达	[34]
	染料木素	降低 MMP - 13、Bax 表达,显著增加 p - PI3K/PI3K、p - AKT/AKT、p - mTOR/mTOR 和 COL2、Bcl - 2 表达	[35]
	野黄芩苷	下调 AKT、p - AKT、mTOR 和 p - mTOR、MMP - 13 表达,增加 II 型胶原蛋白表达,抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路	[36]
	槲皮素	靶向 p110 α 激活 PI3K/AKT/mTOR 信号	[37]
萜类	芍药苷	下调 p - PI3K、p - AKT 和 TNF - α 、IL - 6 的表达,抑制 PI3K/AKT 信号通路	[38]
	马钱苷	上调 Bcl - 2 的表达,下调 Caspase - 3 和 Bax 表达,增加 p - AKT/t - AKT 的比率,减少细胞外基质降解	[39]
	青蒿素	下调 p - PI3K、p - AKT 和 p - mTOR 表达,激活线粒体自噬	[40]
皂苷类	黄芪皂苷	下调 PI3K 和 AKT 的基因表达和 Bax、capase - 3 表达,上调 Bcl - 2、II 型胶原蛋白表达	[42]
	续断皂苷	下调 p - PI3K、p - AKT、p - mTOR 表达	[43]
	三七总皂苷	下调 MMP - 3、MMP - 13、Bax、Caspase - 3 表达,上调 Bcl - 2 表达,减少 PI3K、AKT 和 mTOR 的磷酸化	[44]
酚类	红景天苷	清除过多的 ROS 和 NO,上调 Bcl - 2 的表达,下调 Bax、Caspase - 3/9 表达,抑制 PI3K、AKT 的磷酸化	[45]
	姜黄素	上调 LC I / II、Beclin - 1 表达,下调 mTOR、AKT、p - P70S6k 表达	[46]
	虎杖苷	下调 p - PI3K/PI3K、p - AKT/AKT 的比例,增加 Beclin - 1 表达和 LC3 - II/LC3 - I 比率,促进软骨细胞增殖	[47]
萘醌类	紫草素	下调 IL - 1 β 、TNF - α 、iNOS、COX - 2、Caspase - 3 表达,恢复 AKT 的磷酸化	[48]
苯丙素类	肉桂醛	下调 MMP - 13、iNOS、COX - 2 和 ADAMTS - 5 基因表达,减少磷酸化的 AKT、PI3K	[49]
生物碱类	青藤碱	上调 Atg - 5、Atg - 12、LC3 - II、Beclin - 1 的表达,下调 PI3K、AKT、mTOR 表达	[50]

3.2 中药复方 中药复方治疗 KOA 效果显著,多以补肾益气、活血祛瘀类为多。独活寄生汤来源于《备急千金要方》,是治疗“膝痹”的经典名方^[51]。既往研究发现,独活寄生汤能促进软骨细胞生长,抑制其凋亡^[52]。吕欣荣等^[53]运用独活寄生汤干预大鼠软骨细胞模型,发现独活寄生汤能够提高软骨细胞活力,促进 PI3K、AKT 蛋白及其 mRNA 的表达水平,减少软骨细胞炎症介质分泌,促进软骨细胞增殖,对受损软骨细胞具有治疗作用。颜春鲁等^[54]发现,右归丸能够明显改善大鼠 Mankin 评分,促进软骨组织自噬及相关蛋白表达,抑制炎症因子和 MMP 表达,降低 PI3K、p - AKT、p - mTOR 的蛋白表达。这表明右归丸通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,增强自噬,达到减轻 KOA 症状、缓解病情的目的。张付民等^[55]发现,给予模型大鼠桂枝芍药知母汤灌胃能够上调大鼠膝关节软骨中 PI3K、AKT、mTOR 的基因和蛋白表达水平,同时软骨层脱落和软骨细胞丢失减少,脱落处促炎性因子表达减少,病理形态明显改善,KOA 症状明显缓解。秦娜等^[56]发

现,桃仁膝康丸能增加软骨组织中 ULK1、Beclin - 1 蛋白表达和 LC3 - II / I 比值,降低 PI3K、AKT、mTOR 基因表达水平,降低磷酸化 PI3K、AKT 和 mTOR 蛋白与相应总蛋白的比值,通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,增强软骨细胞自噬,延缓软骨退化。敬胜伟等^[57]证实,消肿止痛合剂可降低 PI3K、AKT、Caspase - 3 基因及蛋白表达,显著减少 KOA 模型大鼠血清和软骨中炎症细胞因子数量,通过调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,抑制软骨细胞的分解代谢,提高其合成代谢,对软骨损伤有一定的修复作用,延缓关节软骨退化。骨痹方是国医大师周仲瑛所创的治疗 KOA 的经验方,临床研究证实,骨痹方能够增强 AKT 的活性,降低 Bax 表达,增强下游靶蛋白 Bcl - 2 活化,通过调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,减少 KOA 软骨凋亡,改善膝关节组织形态,保护关节软骨^[58]。上述中药复方通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路治疗 KOA 的具体作用机制见表 2。

表 2 中药复方基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路对 KOA 的调节作用

中药复方	组成	作用机制	文献
独活寄生汤	独活、桑寄生、杜仲、牛膝、细辛、秦艽、茯苓、肉桂心、防风、川芎、人参、甘草、当归、芍药、干地黄	下调 TNF - α 表达,上调 PI3K、AKT 基因与蛋白表达,提高软骨细胞的活力	[53]
右归丸	肉桂、附子、鹿角胶、杜仲、菟丝子、山茱萸、熟地黄、枸杞子、当归、山药	下调 IL - β 、MMP - 3、MMP - 13、PI3K、p - AKT、p - mTOR,上调 Beclin - 1 表达	[54]
桂芍知母汤	桂枝、芍药、甘草、麻黄、生姜、白术、知母、防风、附子	上调 PI3K、AKT、mTOR 基因和蛋白表达	[55]
桃仁膝康丸	桃仁、当归、熟地黄、川芎、白芍、独活、防风、桑寄生、牛膝	上调 ULK1、Beclin - 1 表达,增加 LC3 - II / I 比值,下调 PI3K、AKT、mTOR mRNA 表达,降低 p - PI3K、p - AKT 和 p - mTOR 蛋白与相应总蛋白的比值,提高软骨细胞自噬	[56]
消肿止痛合剂	当归、生地黄、川芎、白芍、桃仁、红花、三七、青皮、木香、泽兰	下调 TNF - α 、IL - 1 β 、iNOS、PI3K、AKT、Caspase - 3 表达,抑制软骨细胞分解代谢,促进合成代谢	[57]
骨痹方	鸡血藤、桑寄生、骨碎补、怀牛膝、川续断、油松节、千年健、土鳖虫	下调 Bax 表达,增强 AKT 的活性和 Bcl - 2 活化,减少软骨凋亡	[58]

4 结语

中药单体有效成分及复方调节 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的途径包括以下两个方面:(1)阻断 PI3K/AKT/mTOR 信号传导,可促进软骨细胞自噬,抑制炎症因子分泌,减轻炎症反应,恢复关节稳态,减轻关节损害;(2)激活 PI3K/AKT/mTOR 信号传导,可以减少软骨细胞凋亡,促进软骨细胞增殖与分化,修复关节损伤,从而延缓疾病的发展。PI3K/

AKT/mTOR 信号通路在 KOA 的发病及治疗中起着至关重要的作用,是 KOA 治疗的一个新兴通路。无论是中药单体有效成分还是中药复方均可较好地通过抑制或激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,延缓 KOA 进展,为临床治疗 KOA 提供新的思路。

虽然相关研究越来越多,但仍存在一定的不足:(1)目前该方面的研究主要集中在细胞和动物实验,缺乏临床试验,中药有效成分对 KOA 患者的具体临床疗效不得而知;(2)目前关于中药治疗 KOA

的基础研究仅局限于单一通路,对于不同信号通路之间的交互作用和协同作用仍需深入研究;(3)中药对 PI3K/AKT/mTOR 信号通路是否具有双向调节作用尚不明确;(4)中药复方药物成分复杂,其有效成分及体内代谢产物的具体作用靶点、准确作用剂量的量效仍需进一步深入研究;(5)膝痹不同证型临床表现不同,治法治则亦不同。中药对于不同证型的 KOA 是否都通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路发挥作用需要更进一步研究证实。针对以上问题,应在细胞和动物实验研究的基础上,充分利用基因编辑动物,如基因敲除、过表达小鼠等方法,通过影响某一条通路,从而明确中药有效成分及体内代谢产物的作用靶点和量效关系,阐明不同通路之间的协同关系。通过设立不同证型的 KOA 模型,明确中药基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路对不同证型 KOA 的治疗作用。随后逐步增加临床试验样本量,明确中药有效成分对 KOA 患者的临床疗效,为临床医生运用中药更加精准安全地治疗 KOA 提供理论参考,充分发挥中药治疗 KOA 的优势。

参考文献:

[1] PRIETO – ALHAMBRA D, JUDGE A, JAVAID M K, et al. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis; influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73 (9): 1659 – 1664.

[2] GBD 2017 DISEASE AND INJURY INCIDENCE AND PREVALENCE COLLABORATORS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990 – 2017; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2018, 392(10159): 1789 – 1858.

[3] RAHMATI M, NALESSO G, MOBASHERI A, et al. Aging and osteoarthritis; central role of the extracellular matrix [J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 40: 20 – 30.

[4] 杨勇, 郭庆华, 陈志辉. 膝关节关节炎合并化脓性关节炎患者感染控制后行全膝关节置换术的疗效观察[J]. *新乡医学院学报*, 2022, 39(4): 358 – 361.

[5] GREENE M A, LOESER R F. Aging – related inflammation in osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(11): 1966 – 1971.

[6] 王诗婷, 孔伟华, 温乐乐, 等. 中药三萜类成分防治膝关节关节炎作用机制研究进展[J]. *中草药*, 2023, 54(18):

6128 – 6138.

[7] 韩升龙, 孔令俊, 李万潭, 等. 中药单体及复方干预膝关节骨性关节炎疼痛相关信号通路研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29(10): 1490 – 1495.

[8] 张琪, 郑曙光, 王琳, 等. PI3K/Akt/mTOR 信号通路在骨性关节炎中的研究进展[J]. *贵州中医药大学学报*, 2021, 43(3): 98 – 103.

[9] 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.

[10] GUO H F, GERMAN P, BAI S S, et al. The PI3K/AKT pathway and renal cell carcinoma[J]. *J Genet Genomics*, 2015, 42(7): 343 – 353.

[11] GUO H F, GERMAN P, BAI S S, et al. The PI3K/AKT pathway and renal cell carcinoma[J]. *J Genet Genomics*, 2015, 42(7): 343 – 353.

[12] 吴雨蒙, 王莹, 吴琪, 等. 二仙汤对过氧化氢诱导的成骨细胞蛋白组学及 PI3K 信号通路的影响[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(15): 3934 – 3942.

[13] MANNING B D, TOKER A. AKT/PKB signaling: navigating the network[J]. *Cell*, 2017, 169(3): 381 – 405.

[14] PARK J M, JUNG C H, SEO M, et al. The ULK1 complex mediates MTORC1 signaling to the autophagy initiation machinery via binding and phosphorylating ATG14[J]. *Autophagy*, 2016, 12(3): 547 – 564.

[15] ANSARI M Y, KHAN N M, AHMAD I, et al. Parkin clearance of dysfunctional mitochondria regulates ROS levels and increases survival of human chondrocytes[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(8): 1087 – 1097.

[16] 宗华, 王凡, 邹嵩. 关节镜下清理术联合三联针关节注射对老年骨性关节炎患者膝关节功能及复发的影响[J]. *新乡医学院学报*, 2023, 40(5): 453 – 457.

[17] ORELLANA C, CALVET J, BERENGUER – LLERGO A, et al. Synovial adiponectin was more associated with clinical severity than synovial leptin in women with knee osteoarthritis [J]. *Cartilage*, 2021, 13(1 – suppl): 1675S – 1683S.

[18] VASHEGHANI F, ZHANG Y, LI Y H, et al. PPAR γ deficiency results in severe, accelerated osteoarthritis associated with aberrant mTOR signalling in the articular cartilage [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(3): 569 – 578.

[19] KIM S J, HWANG S G, KIM I C, et al. Actin cytoskeletal architecture regulates nitric oxide – induced apoptosis, dedifferentiation, and cyclooxygenase – 2 expression in articular chondrocytes via mitogen – activated protein kinase and protein kinase C pathways [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278

- (43):42448-42456.
- [20] 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.
- [21] YAO X D, ZHANG J M, JING X Z, et al. Fibroblast growth factor 18 exerts anti-osteoarthritic effects through PI3K-AKT signaling and mitochondrial fusion and fission[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 139:314-324.
- [22] MONTASERI A, BUSCH F, MOBASHERI A, et al. IGF-1 and PDGF-bb suppress IL-1 β -induced cartilage degradation through down-regulation of NF- κ B signaling: involvement of Src/PI-3K/AKT pathway[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12):e28663.
- [23] ROBINSON W H, LEPUS C M, WANG Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(10):580-592.
- [24] 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]. *Biomedicine Pharmacother*, 2017, 89:1252-1261.
- [25] PARK C, JEONG J W, LEE D S, et al. Sargassum serratifolium extract attenuates interleukin-1 β -induced oxidative stress and inflammatory response in chondrocytes by suppressing the activation of NF- κ B, p38 MAPK, and PI3K/akt[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8):2308.
- [26] LU C, LI Y Q, HU S Y, et al. Scoparone prevents IL-1 β -induced inflammatory response in human osteoarthritis chondrocytes through the PI3K/Akt/NF- κ B pathway[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2018, 106:1169-1174.
- [27] 李东东, 陈光友, 朱凯, 等. 自拟骨痹散对膝关节骨性关节炎兔软骨组织中 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(11):2790-2795.
- [28] LIN C X, 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.
- [29] LIN C X, LIU L L, ZENG C, et al. Activation of mTORC1 in subchondral bone preosteoblasts promotes osteoarthritis by stimulating bone sclerosis and secretion of CXCL12[J]. *Bone Res*, 2019, 7:5.
- [30] BAKER N, SOHN J, TUAN R S. Promotion of human mesenchymal stem cell osteogenesis by PI3-kinase/Akt signaling, and the influence of caveolin-1/cholesterol homeostasis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6:238.
- [31] LAUZON M A, DREVELLE O, DAVIAU A, et al. Effects of BMP-9 and BMP-2 on the PI3K/akt pathway in MC3T3-E1 preosteoblasts[J]. *Tissue Eng Part A*, 2016, 22(17/18):1075-1085.
- [32] 贺宪, 孔畅, 曾巧, 等. 淫羊藿苷对骨性关节炎家兔 BMSCs 增殖及软骨定向分化影响的实验研究[J]. *湖南中医杂志*, 2017, 33(3):140-143.
- [33] YAO X D, JING X Z, GUO J C, et al. Icarin protects bone marrow mesenchymal stem cells against iron overload induced dysfunction through mitochondrial fusion and fission, PI3K/AKT/mTOR and MAPK pathways[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:163.
- [34] TANG Y H, LI Y F, XIN D W, et al. Icarin alleviates osteoarthritis by regulating autophagy of chondrocytes by mediating PI3K/AKT/mTOR signaling[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1):2984-2999.
- [35] 朱浩玮, 史德军, 李盛州. 染料木素通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制骨性关节炎兔软骨细胞退变[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2022, 43(3):394-398.
- [36] JU S H, TAN L R, LIU P W, et al. Scutellarin regulates osteoarthritis in vitro by inhibiting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(1):83.
- [37] GUO H L, YIN W F, ZOU Z L, et al. Quercitrin alleviates cartilage extracellular matrix degradation and delays ACLT rat osteoarthritis development: an in vivo and in vitro study[J]. *J Adv Res*, 2021, 28:255-267.
- [38] 姚旭, 王清华, 茹艺, 等. 芍药苷抑制 PI3K/AKT 信号促进细胞自噬治疗骨关节炎[J]. *吉林中医药*, 2020, 40(8):1076-1079.
- [39] YANG Y, GU Y T, ZHAO H, et al. Loganin attenuates osteoarthritis in rats by inhibiting IL-1 β -induced catabolism and apoptosis in chondrocytes via regulation of phosphatidylinositol 3-kinases (PI3K)/akt[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:4159-4168.
- [40] LI J, JIANG M Q, YU Z T, 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.
- [41] 颜春鲁, 安方玉, 金华, 等. 富硒黄芪皂苷对 IL-1 β 诱导大鼠退变软骨细胞 mTOR 信号通路的影响[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2021, 14(4):382-388.
- [42] 夏鹏飞, 颜春鲁, 安方玉, 等. 富硒黄芪皂苷对大鼠退变软骨细胞增殖的影响及其机制研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(6):639-642.
- [43] 商连斌, 金连峰, 王哲, 等. 续断总皂苷对膝关节炎大

鼠软骨组织中 PI3K/AKT/mTOR 信号通路影响的实验研究[J]. 辽宁中医杂志,2021,48(5):188-191,222.

[44] ZHANG Y B, CAI W S, HAN G T, 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.

[45] DING X R, WANG W L, CHEN J W, et al. Salidroside protects inner ear hair cells and spiral ganglion neurons from manganese exposure by regulating ROS levels and inhibiting apoptosis[J]. Toxicol Lett, 2019, 310; 51 - 60.

[46] ZHANG G W, CAO J Q, YANG E Z, et al. Curcumin improves age - related and surgically induced osteoarthritis by promoting autophagy in mice [J]. Biosci Rep, 2018, 38 (4) ;BSR20171691.

[47] WU Z Y, LUAN Z W, ZHANG X H, et al. Chondro - protective effects of polydatin in osteoarthritis through its effect on restoring dysregulated autophagy via modulating MAPK, and PI3K/Akt signaling pathways [J]. Sci Rep, 2019, 9 (1) :13906.

[48] FU D J, SHANG X F, NI Z, et al. Shikonin inhibits inflammation and chondrocyte apoptosis by regulation of the PI3K/Akt signaling pathway in a rat model of osteoarthritis [J]. Exp Ther Med, 2016, 12(4) :2735 - 2740.

[49] WU J R, ZHONG W J, CHEN Z D, et al. The protective impact of Trans - Cinnamaldehyde (TCA) against the IL - 1b induced inflammation in in vitro osteoarthritis model by regulating PI3K/AKT pathways[J]. Folia Histochem Cytobiol, 2020, 58(4) :264 - 271.

[50] 郑洁, 袁普卫, 赵莉平, 等. 青藤碱通过 PI3K/Akt - mTOR 信号通路调节膝 OA 兔软骨自噬水平机制研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(8) :30 - 33.

[51] 冯小波, 朱思刚. 独活寄生汤对髌骨软化症髌骨软骨及膝关节液中 IL - 1, MMP - 1, GAG 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(17) :156 - 160.

[52] 孙鹏, 李建, 樊炜骏, 等. 独活寄生汤含药血清对膝骨性关节炎大鼠关节软骨细胞凋亡及 GRP78, CHOP, HIRA 及 ASFla 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(13) :158 - 163.

[53] 吕欣荣, 杨一帆, 林创坚. 独活寄生汤对 IL - 1 β 诱导软骨细胞 TNF - α 分泌与 PI3K、AKT 表达的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(12) :2412 - 2418.

[54] 颜春鲁, 李盛华, 安方玉, 等. 右归丸通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对膝骨关节炎模型鼠软骨组织保护作用的研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(3) :318 - 322, 327.

[55] 张付民, 张岱阳. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路研究桂枝芍药知母汤治疗膝骨关节炎模型大鼠的作用机制 [J]. 湖北中医药大学学报, 2019, 21(6) :21 - 25.

[56] 秦娜, 魏立伟, 张虹. 桃仁膝康丸通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路激活软骨细胞自噬抗膝骨性关节炎的机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(4) :165 - 169.

[57] 敬胜伟, 刘涛, 宋渊, 等. 消肿止痛合剂对大鼠膝骨性关节炎软骨中 PI3K/Akt 信号通路影响的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(1) :40 - 42.

[58] 何晓瑾, 王磊, 王瑞瑞, 等. 骨痹方对大鼠膝骨关节炎 PI3K/Akt 信号通路及组织形态学的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(2) :157 - 161.

收稿日期:2023 - 08 - 23

作者简介:王笑甜(1996 -),女,河南周口人,硕士研究生,研究方向:针刺镇痛的基础与临床研究。

通信作者:周友龙(1966 -),男,河南信阳人,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:针刺镇痛的基础与临床研究。E - mail:zhou - youlong@hactcm. edu. cn

编辑:秦小川