

# 红景天苷调控骨关节炎相关信号通路的研究进展

陈权, 周金依, 肖鲁伟, 童培建, 吴承亮, 阮红峰

(浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053)

**摘要** 因骨关节炎(osteoarthritis, OA)的发生发展机制尚不清楚,有效药物的开发和应用受到制约。越来越多的基础和临床研究表明,软骨细胞凋亡、炎症反应是 OA 发生发展的关键,而 Toll 样受体 4(Toll-like receptor, TLR4)/核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路与 OA 软骨细胞凋亡、炎症反应相关。红景天苷可通过调控上述信号通路而发挥抗炎、抗细胞凋亡作用,减少 OA 带来的损伤。本文对红景天苷调控与 OA 相关的 TLR4/NF- $\kappa$ B、低氧诱导因子信号通路的研究进展进行了综述,为 OA 的药物研究提供新的思路。

**关键词** 骨关节炎;红景天;红景天苷;信号传导;Toll 样受体 4;NF- $\kappa$ B;低氧诱导因子;综述

骨关节炎(osteoarthritis, OA)作为一种退行性骨关节病,已经成为一个全球性的公共健康问题,其临床主要表现为缓慢发展的关节疼痛、肿胀、畸形等。目前有关该病的发病机理尚未明确,仍有待进一步研究。学者们普遍认为 OA 是由衰老、环境、力学与生物学等因素共同作用所致,其中软骨细胞凋亡、炎症反应等是 OA 发病的关键因素<sup>[1]</sup>。最新研究表明, Toll 样受体 4(Toll-like receptor, TLR4)/核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)等信号通路与 OA 的发生发展密切相关,这些信号通路通过影响关节组织局部炎症反应的发生,以及细胞外基质的降解和软骨细胞的增殖、分化和凋亡等细胞生物学行为,共同参与调控 OA 的进展<sup>[2-3]</sup>。但目前尚未发现一种能有效阻断 OA 病理进程的方法。大量药理学研究表明,红景天苷(salidroside, SAL)可通过介导相关通路发挥调控软骨细胞凋亡、减少炎症介质产生的作用,因此其具备成为 OA 治疗药物的潜能。目前已经发现 SAL 参与调控的、与 OA 相关的信号通路主要有 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路和 HIF 信号通路。本文对 SAL 调控骨关节炎相关信号通路的研究进展进行了综述,以期

为 OA 的药物研究提供新的思路。效的生物活性成分之一<sup>[4-5]</sup>。SAL 及其代谢产物与炎症反应的发生密切相关,而参与炎症反应调节的靶点主要包括前列腺素 G/H 合成酶 1(prostaglandin G/H synthase 1, PTGS1)、PTGS2、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)等。其中 PTGS1 和 PTGS2 被认为是 OA 重要的潜在基因靶点<sup>[6]</sup>。白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )可以通过上调 PTGS1、PTGS2、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等炎症相关基因的表达,激活软骨细胞和关节滑膜内的炎症反应,加快 OA 进展<sup>[7-8]</sup>。已有研究发现, SAL 通过减少 OA 软骨细胞中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)、iNOS 等的表达而发挥抗炎作用<sup>[9-11]</sup>;另一方面, SAL 通过抑制炎症因子诱导的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)、Caspase3 等的表达,增加 II 型胶原蛋白和聚集蛋白聚糖的含量,减轻软骨细胞损伤,从而发挥抗细胞凋亡的作用。这些作用主要是 SAL 通过调控 TLR4/NF- $\kappa$ B、HIF 等信号通路实现的<sup>[12-13]</sup>。

## 2 SAL 调控与 OA 相关的 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路

### 2.1 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路对 OA 发生发展的作用

**机制** 人类 TLR 包括 TLR1 至 TLR10,是一类细胞表面信号传导跨膜受体,它通过识别病原相关分子模式启动天然免疫反应。其中 TLR4 因参与 OA 的发生发展而受到广泛关注<sup>[14-15]</sup>。王欢等<sup>[16]</sup>发现, TLR4、NF- $\kappa$ B 在 OA 模型组中的表达均显著升高,且 NF-

## 1 SAL 的作用

红景天是我国传统中药,早在《名医别录》中就有“景天主治寒热风痹”的记载。SAL 是红景天中最有

基金项目:中国博士后科学基金面上资助项目(2018M632154)

通讯作者:阮红峰 E-mail:rhf@zcmu.edu.cn

$\kappa\text{B}$  的表达与 OA 造模时间呈正相关,提示 TLR4/NF- $\kappa\text{B}$  信号通路与 OA 的发生密切相关。进一步研究发现,TLR4 通过 MyD88 和 TRIF 依赖性的途径使 NF- $\kappa\text{B}$  抑制蛋白 (inhibitor of NF- $\kappa\text{B}$ , I $\kappa\text{B}$ ) 发生磷酸化,继而解除 I $\kappa\text{B}$  对 NF- $\kappa\text{B}$  的抑制作用,而 NF- $\kappa\text{B}$  通过促进血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症因子的表达,加快新血管的形成及炎症反应,进而参与 OA 的发生<sup>[17]</sup>。另外,受 NF- $\kappa\text{B}$  激活而表达上调的 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等可进一步活化 NF- $\kappa\text{B}$ ,促进 IL-6 和 IL-8 等释放,加剧炎症反应<sup>[18]</sup>。TLR4/NF- $\kappa\text{B}$  信号通路对骨关节炎发生发展的作用机制见图 1<sup>[19]</sup>。

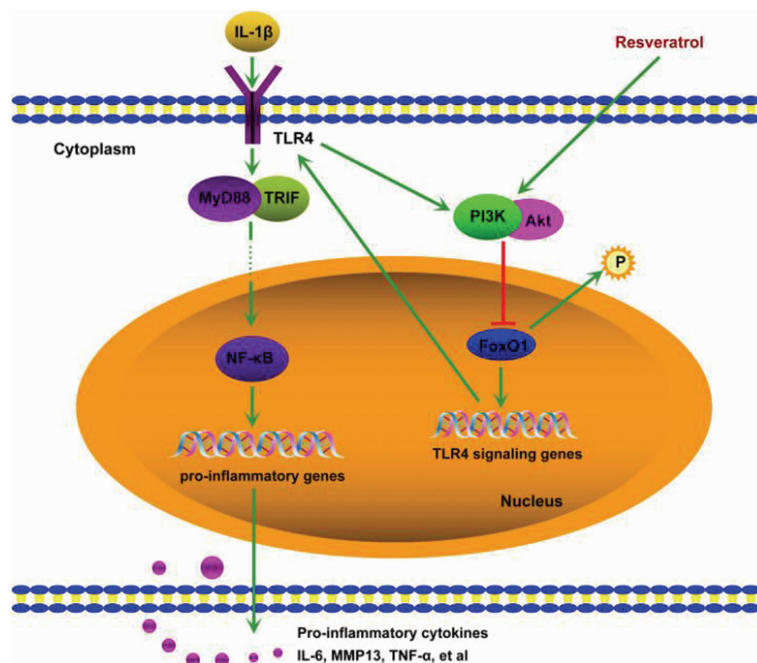
**2.1.1 对 OA 炎性反应的作用机制** 有研究表明<sup>[20]</sup>,通过调控 TLR4 信号通路及其下游关键因子 NF- $\kappa\text{B}$  的表达,可减少炎症相关因子的产生,抑制炎症反应,延缓 OA 的进展。IL-1 $\beta$  与 NF- $\kappa\text{B}$  之间存在正反馈调节机制。IL-1 $\beta$  是诱发 OA 的主要炎症因子,其通过诱导 I $\kappa\text{B}$  发生磷酸化,激活 NF- $\kappa\text{B}$  通路,引起下游炎症因子 TNF- $\alpha$ 、PGE2、环氧合酶 2 (cyclooxygenase 2, COX2) 和一氧化氮的产生与表达,加重 OA 炎症反应<sup>[21-22]</sup>。而通过抑制 NF- $\kappa\text{B}$  信号通路激活,可以降低软骨细胞中炎症因子 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  mRNA 的表达,起到抑制炎症反应和延缓 OA

进展的作用<sup>[23-25]</sup>。

**2.1.2 对 OA 软骨细胞凋亡的作用机制** MMPs 是一类在 OA 相关软骨破坏中起关键作用的蛋白水解酶,其表达的增多可加快软骨基质的降解而加重 OA 进展,其中 MMP13 与 OA 的发生发展关系密切<sup>[26]</sup>。研究发现,抑制软骨细胞中 MMP13 的分泌,可增加软骨 II 型胶原蛋白和聚集蛋白聚糖的含量,进而发挥促进软骨细胞增殖和抗细胞凋亡的作用<sup>[27]</sup>。而 TLR4/NF- $\kappa\text{B}$  信号通路过度活化会提高 MMP13 的表达水平,加重细胞外基质损伤和关节软骨细胞破坏,加快 OA 进程<sup>[28]</sup>。此外,IL-1 $\beta$  可刺激 NF- $\kappa\text{B}$  发生磷酸化,使 MMPs 分泌增加并引起软骨细胞凋亡,而通过抑制 IL-1 $\beta$  诱导的 NF- $\kappa\text{B}$  信号通路激活,能有效起到对软骨细胞的保护作用,减缓 OA 的发展<sup>[29-30]</sup>。

**2.2 SAL 调控 TLR4/NF- $\kappa\text{B}$  信号通路对 OA 的潜在治疗作用**

**2.2.1 抑制炎症反应** 相关体外实验发现<sup>[9,11]</sup>,用 SAL 预处理软骨细胞,可预防细胞中 IL-1 $\beta$  诱导的 NF- $\kappa\text{B}$  活化,并下调一氧化氮、PGE2、COX2、IL-6 和 TNF- $\alpha$  等炎症因子含量,显著减轻软骨细胞炎症损伤。进一步的体内动物实验研究证实<sup>[31-32]</sup>,SAL 可下调心肌缺血再灌注损伤大鼠和肾间质纤维化小鼠体内 TLR4/NF- $\kappa\text{B}$  信号通路开放程度,减少血清



IL-1 $\beta$ :白细胞介素-1 $\beta$ ; Cytoplasm:细胞质; TLR4:Toll样受体4; NF- $\kappa\text{B}$ :核因子- $\kappa\text{B}$ ; PI3K/Akt:磷脂酰肌醇3激酶/丝氨酸-苏氨酸激酶; TLR4 signaling genes:Toll样受体4信号基因; pro-inflammatory genes:促炎症基因; Nucleus:细胞核; pro-inflammatory cytokines:促炎症性细胞因子; MMP13:基质金属蛋白酶13; TNF- $\alpha$ :肿瘤坏死因子- $\alpha$

图1 Toll样受体4/核因子- $\kappa\text{B}$ 信号通路对骨关节炎发生发展的作用机制示意图

中的炎症因子  $\text{TNF}-\alpha$ 、 $\text{IL}-1\beta$  和  $\text{IL}-6$  的含量,从而发挥抗炎作用。此外,与 OA 相关的在体实验发现<sup>[5]</sup>,SAL 可减轻大鼠 OA 急性期的疼痛和关节肿胀,其机制可能与 SAL 抑制滑膜中  $\text{NF}-\kappa\text{B}$  的活化,减少滑液中白细胞数量,下调炎症因子  $\text{IL}-1\beta$ 、 $\text{IL}-6$  和  $\text{TNF}-\alpha$  的表达有关。

**2.2.2 减少软骨细胞凋亡** 有关细胞体外培养和动物模型的实验研究均发现<sup>[33-34]</sup>,SAL 可以通过抑制  $\text{TLR4}/\text{NF}-\kappa\text{B}$  信号通路,降低  $\text{IL}-1\beta$ 、 $\text{IL}-6$ 、转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ,  $\text{TGF}-\beta$ ) 和  $\text{TNF}-\alpha$  等炎症因子的产生,进而提高细胞活力,减少细胞凋亡,促进细胞增殖。蔡艳春<sup>[35]</sup> 研究结果显示,大鼠软骨细胞中  $\text{IL}-1\beta$  的减少可下调 MMPs 的分泌水平,增加 II 型胶原蛋白的含量,在减轻关节软骨损伤的同时,促进关节软骨的修复。与此类似,最近的动物实验研究表明<sup>[13]</sup>,SAL 不仅能上调 OA 大鼠关节软骨中 II 型胶原蛋白和聚集蛋白聚糖的水平,还可通过降低  $\text{IkB}\alpha$  水平抑制  $\text{NF}-\kappa\text{B}$  信号通路的激活,从而促进软骨细胞增殖,抑制胶原纤维化,减轻软骨变性。

因此,SAL 可以通过抑制  $\text{TLR4}/\text{NF}-\kappa\text{B}$  信号通路减少  $\text{TNF}-\alpha$ 、 $\text{IL}-1\beta$  和  $\text{IL}-6$  等炎症因子的分泌,减轻炎症反应;同时降低 MMPs 的表达水平,增加 II 型胶原蛋白和聚集蛋白聚糖的含量,促进软骨细胞增殖,增强细胞活力,发挥抗细胞凋亡的作用,这为其应

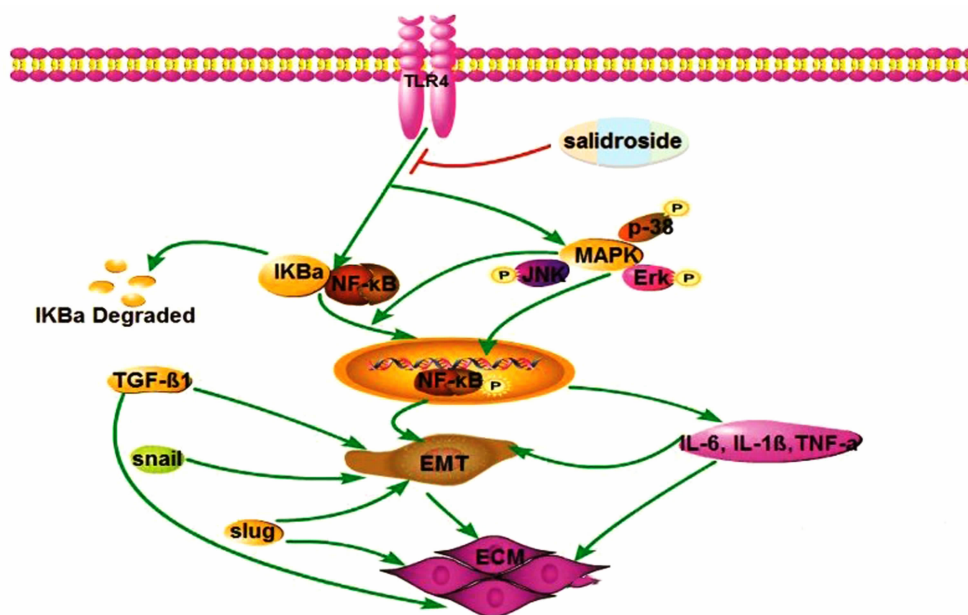
用于 OA 的临床治疗提供了潜在的理论依据。SAL 调控  $\text{TLR4}/\text{NF}-\kappa\text{B}$  信号通路的作用机制见图 2<sup>[31]</sup>。

### 3 SAL 调控与 OA 相关的 HIF 信号通路

#### 3.1 HIF 信号通路对 OA 发生发展的作用机制

HIF 属于转录因子家族成员,是由  $\text{HIF}-\alpha$  和  $\text{HIF}-\beta$  组成的异源二聚体。其中  $\alpha$  亚基是主要的功能亚基,可分为  $\text{HIF}-1\alpha$ 、 $\text{HIF}-2\alpha$ 、 $\text{HIF}-3\alpha$ 。在常氧条件下, $\text{HIF}-1\alpha$  会被快速降解;而在缺氧条件下, $\text{HIF}-1\alpha$  的降解被抑制,并且其含量会增加,进入细胞核内与相应的亚基结合,形成活性  $\text{HIF}-1\alpha$  转录因子,维持缺氧软骨细胞表型和促进自噬,对关节软骨起到保护作用。与此相反, $\text{HIF}-2\alpha$  通过抑制自噬,上调基质降解酶的表达,同时增强 X 型胶原、VEGF、MMPs 等因子表达,从而导致关节软骨破坏。 $\text{HIF}-3\alpha$  为  $\text{HIF}-1\alpha$  和  $\text{HIF}-2\alpha$  的负调节因子<sup>[36-37]</sup>。

**3.1.1 对 OA 炎性反应的作用机制** VEGF 作为促进血管生成的主要因素,参与血管生成的各个环节,而关节软骨中血管的产生被认为是促进 OA 发展的重要因素之一。OA 软骨细胞能分泌 VEGF,诱导邻近正常软骨细胞分泌 MMPs、 $\text{IL}-1\beta$  和其他炎性细胞因子,加剧 OA 进程<sup>[38]</sup>。缺血再灌注、机械应力等可以诱导 OA 关节软骨中  $\text{HIF}-2\alpha$  的表达增多,进而反式激活 VEGF,并释放炎症因子信号,加剧 OA 炎性反应<sup>[39]</sup>。同样,过强的机械应力或缺氧环境也可诱导



TLR4: Toll 样受体 4; salidroside: 红景天苷;  $\text{NF}-\kappa\text{B}$ : 核因子- $\kappa\text{B}$ ; 核因子- $\kappa\text{B}$  抑制蛋白;  $\text{IkB}\alpha$  Degraded: 核因子- $\kappa\text{B}$  抑制蛋白降解;  $\text{TGF}-\beta 1$ : 转化生长因子- $\beta 1$ ; JNK: Jun N-末端激酶; P-38 MAPK: P-38 有丝分裂原激活蛋白激酶; Erk: 细胞外信号调节激酶; EMT: 上皮间质转化;  $\text{IL}-6$ : 白细胞介素-6;  $\text{TNF}-\alpha$ : 肿瘤坏死因子- $\alpha$

图 2 红景天苷调控 Toll 样受体 4/核因子- $\kappa\text{B}$  信号通路的作用机制示意图



HIF-1 $\alpha$  活化,使通路下游的 VEGF 大量表达,改变软骨细胞的新陈代谢,加重 OA 病情<sup>[40]</sup>。与此相反,促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)作为一种以刺激骨髓造血为主要功能的糖蛋白类激素,可通过与靶细胞膜表面的 EPO 受体结合而显著减少 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等炎症因子的释放,减轻炎症细胞的浸润<sup>[41]</sup>。同时 EPO 作为 HIF-1 $\alpha$  通路下游重要的靶基因之一而受其调控。缺氧条件下, HIF-1 $\alpha$  以二聚体的形式与 EPO 基因上的低氧反应元件位点结合以触发转录,促进 EPO 的产生,发挥抗炎作用<sup>[42-43]</sup>。

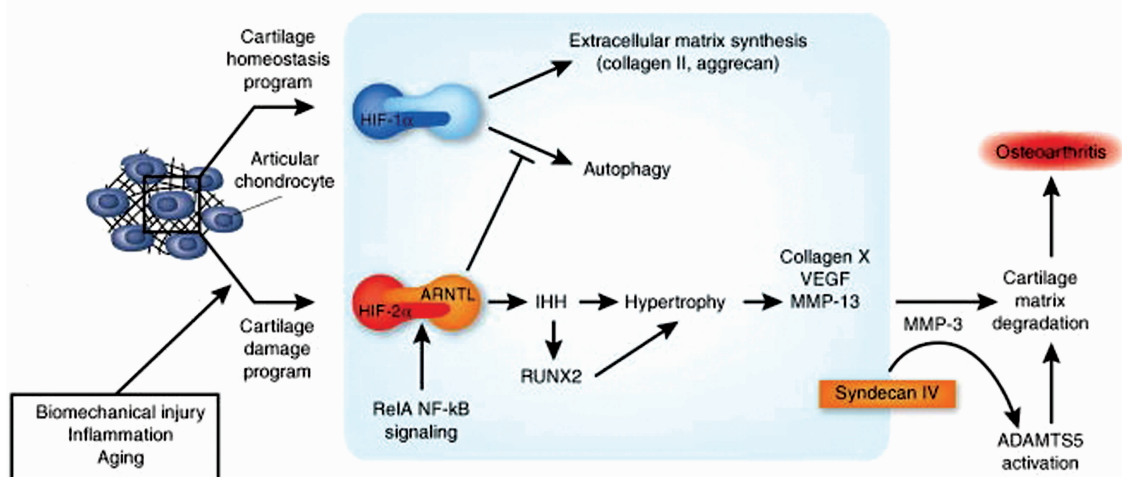
**3.1.2 对 OA 软骨细胞凋亡的作用机制** HIF-1 $\alpha$  在 OA 软骨中的表达增加后,通过增加糖酵解,减轻缺氧环境对软骨细胞的损害,维持软骨细胞活性并促进细胞外基质合成,延缓 OA 的进展<sup>[44]</sup>。而软骨细胞外基质主要由 II 型胶原蛋白和聚集蛋白聚糖组成,两者对维持关节软骨的稳态具有重要意义<sup>[45]</sup>。有研究报道<sup>[46]</sup>,高表达的 HIF-1 $\alpha$  能上调 II 型胶原蛋白和聚集蛋白聚糖的表达,而敲除 HIF-1 $\alpha$  基因的软骨细胞中 II 型胶原和聚集蛋白聚糖表达显著降低,细胞凋亡数增多。已有研究发现 HIF 的表达与软骨细胞凋亡存在一定联系。关节腔注射某些中药提取物可以有效延缓 OA 小鼠关节软骨的退化并促进对损伤软骨细胞的自噬,其部分机制是通过调控 HIF-1 $\alpha$  和

HIF-2 $\alpha$  的表达,同时抑制 HIF-1 $\alpha$  向 HIF-2 $\alpha$  的转化而实现的<sup>[47]</sup>。此外, MicroRNA-365 通过抑制 IL-1 $\beta$  诱导的原代软骨细胞中 HIF-2 $\alpha$  的上调,减少了 COX2、MMP3、MMP13 等因子的表达,阻止细胞外基质丢失,减少软骨细胞凋亡<sup>[48]</sup>。

总之,在炎症反应方面, HIF-2 $\alpha$  可以加剧炎症反应,而 HIF-1 $\alpha$  通过调控 VEGF 和 EPO 对炎症反应起双相调节作用;在软骨细胞凋亡方面, HIF-1 $\alpha$  具有保护软骨细胞的功能,而 HIF-2 $\alpha$  则加剧软骨退化,加快 OA 的进展。此外, HIF-1 $\alpha$  向 HIF-2 $\alpha$  的大量异常转变可能是 OA 发生发展的机制之一<sup>[49]</sup>。HIF 信号通路对 OA 发生发展的作用机制见图 3<sup>[50]</sup>。

### 3.2 SAL 调控 HIF 通路对 OA 的潜在治疗作用

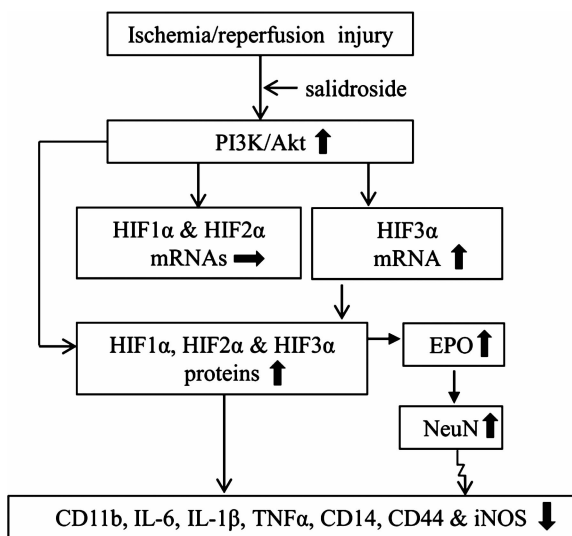
**3.2.1 抑制炎症反应** Zheng 等<sup>[51]</sup>实验发现, SAL 可减少人胚胎肾成纤维细胞中 HIF-1 $\alpha$  的降解,而 HIF-1 $\alpha$  的升高可激活 EPO 基因,进而发挥抗炎作用。Wei 等<sup>[52]</sup>进一步研究证实, SAL 可通过 HIF-1 $\alpha$ /EPO 途径降低炎症因子 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的水平,而 HIF 抑制剂可有效解除 SAL 对 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等炎症介质的抑制作用,进而加重炎症反应。TNF- $\alpha$  被认为是参与 OA 发生发展的重要炎症细胞因子,其通过推动炎症级联反应,诱导细胞炎症因子、趋化因子的产生;此外 TNF- $\alpha$  还可以诱导与 OA 相



Cartilage homeostasis program: 软骨稳态程序; Articular chondrocyte: 关节软骨细胞; Cartilage damage program: 软骨损伤程序; Biomechanical injury: 生物力学损伤; Inflammation: 炎症; Aging: 衰老; Extracellular matrix synthesis (collagen II, aggrecan): 细胞外基质合成(胶原 II, 聚蛋白多糖); HIF-1 $\alpha$ : 低氧诱导因子-1 $\alpha$ ; Autophagy: 自噬; ARNTL: 芳香烃受体核转运体异二聚体; RelA NF- $\kappa$ B signaling: RelA 核因子- $\kappa$ B 信号; RUNX2: runt 相关转录因子-2; Hypertrophy: 肥大; Collagen X: 胶原 X; VEGF: 促血管内皮生产因子; MMP-13: 基质金属蛋白酶-13; Osteoarthritis: 骨关节炎; Cartilage matrix degradation: 软骨基质降解; Syndecan IV: 黏结蛋白聚糖 IV; ADAMTS5 activation: 整合素样金属蛋白酶与凝血酶 5 活化

图 3 低氧诱导因子信号通路对骨关节炎发生发展的作用机制示意图

关的其他炎性细胞因子(如 IL-6 等)的产生,诱发滑膜炎的出现,促使 OA 发病<sup>[53]</sup>。SAL 调控 HIF 信号通路发挥抗炎作用的机制见图 4<sup>[52]</sup>。



Ischemia/reperfusion injury: 缺血/再灌注损伤; salidroside: 红景天苷; HIF-1α: 低氧诱导因子-1α; EPO: 促红细胞生成素; NeuN: 神经元核蛋白; CD11b: 分化抗原簇 11b; IL-6: 白细胞介素-6; TNFα: 肿瘤坏死因子 α; iNOS: 诱导型一氧化氮合酶  
图 4 红景天苷调控低氧诱导因子信号通路发挥抗炎作用的机制示意图

**3.2.2 减少软骨细胞凋亡** SAL 能促进成骨细胞中 HIF-1α 的转录活性, 激活 HIF-1α 通路; 同时 HIF-1α 通路的激活可保持 OA 中正常软骨细胞的活力, 降低细胞分化和矿化的程度, 从而发挥抗细胞凋亡的作用<sup>[54-55]</sup>。丁童等<sup>[56]</sup>研究发现, SAL 能有效减轻大鼠软骨细胞损伤和纤维增生, 且此作用呈剂量依赖性; 其机制可能与 SAL 上调 HIF-1α 表达、增加细胞增殖因子 Ki67 含量、降低细胞凋亡相关因子 Caspase 3 和 MMP13 表达水平有关。

综上可知, SAL 可以通过激活 HIF-1α 信号通路, 抑制炎性介质的表达, 减少炎症反应; 同时减少 MMPs、Caspase3 等的水平, 保护软骨细胞外基质, 抑制软骨细胞凋亡, 从而延缓 OA 关节软骨退变。

#### 4 小结

在与 OA 发生发展相关的因素(软骨细胞的增殖、分化和凋亡, 细胞外基质的降解, 炎症反应, 关节缺氧环境等)中, TLR4/NF-κB、HIF 信号通路均发挥了重要作用; 但 OA 的发病机制非常复杂, 涉及信号通路众多, 且各条通路间相互协调、相互影响, 其具体的机制尚不明确。目前研究仍以细胞实验、动物实验为主, 大量实验研究已证实 SAL 可以通过影响与 OA

发生相关的 TLR4/NF-κB、HIF 信号通路而发挥抑制炎症反应和调控细胞凋亡的作用, 然而其具体作用靶点仍不明确, 有待进一步的研究。

#### 参考文献

- [1] CHOW Y Y, CHIN K Y. The role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis [J/OL]. MediatorsInflamm, 2020;8293921 [2020-06-15] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7072120/>.
- [2] ZHANG Y, ZENG Y. Curcumin reduces inflammation in knee osteoarthritis rats through blocking TLR4/MyD88/NF-κB signal pathway[J]. Drug Dev Res, 2019, 80(3):353-359.
- [3] CHERN C M, ZHOU H, WANG Y H, et al. Osteohole ameliorates cartilage degradation by downregulation of NF-κB and HIF-2α pathways in an osteoarthritis murine model[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 867:172799.
- [4] MAGANI S K J, MUPPARTHI S D, GOLLAPALLI B P, et al. Salidroside - Can it be a multifunctional drug? [J/OL]. Curr Drug Metab, 2020 [2020-06-15] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32520682/>.
- [5] 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.
- [6] ZHANG W J, HUAI Y, MIAO Z P, et al. Systems pharmacology approach to investigate the molecular mechanisms of herb Rhodiola rosea L. radix [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2019, 45(3):456-464.
- [7] CLOCKAERTS S, BASTIAANSEN - JENNISKENS Y M, FEIJT C, et al. Cytokine production by infrapatellar fat pad can be stimulated by interleukin 1β and inhibited by peroxisome proliferator activated receptor α agonist [J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(6):1012-1018.
- [8] SUN T W, WU Z H, WENG X S. Celecoxib can suppress expression of genes associated with PGE2 pathway in chondrocytes under inflammatory conditions[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(7):10902-10910.
- [9] ZHANG Y, ZHAO Q. Salidroside attenuates interleukin-1β-induced inflammation in human osteoarthritis chondrocytes[J/OL]. J Cell Biochem, 2018 [2020-06-15] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30270563/>.
- [10] CHEN D, LU D, LIU H, et al. Pharmacological blockade of PCAF ameliorates osteoarthritis development via dual inhibition of TNF-α-driven inflammation and ER stress[J]. EBioMedicine, 2019, 50:395-407.

- [11] LIU M, ZHANG J, LIU W, et al. Salidroside protects ATDC5 cells against lipopolysaccharide - induced injury through up-regulation of microRNA - 145 in osteoarthritis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 441 - 448.
- [12] WU M Z, HU R, WANG J W, et al. Salidroside Suppresses IL - 1 $\beta$ -Induced Apoptosis in Chondrocytes via Phosphatidylinositol 3-Kinases (PI3K)/Akt Signaling Inhibition [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 5833 - 5840.
- [13] GAO H, PENG L, LI C, et al. Salidroside alleviates cartilage degeneration through nf -  $\kappa$ b pathway in osteoarthritis rats [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 1445 - 1454.
- [14] CUI Y, WANG Y, ZHAO D, et al. Loganin prevents BV - 2 microglia cells from A $\beta$ 1 - 42 - induced inflammation via regulating TLR4/TRAFF6/NF -  $\kappa$ B axis [J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(12): 1632 - 1642.
- [15] MILLERAND M, BERENBAUM F, JACQUES C. Danger signals and inflammaging in osteoarthritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 37 Suppl 120(5): 48 - 56.
- [16] 王欢, 王庆甫, 石鑫超, 等. TLRs 与 NF -  $\kappa$ B 在大鼠骨关节炎滑膜中的表达及意义 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2016(6): 4 - 8.
- [17] NICOTRA L, LORAM L C, WATKINS L R, et al. Toll - like receptors in chronic pain [J]. *Exp Neurol*, 2012, 234(2): 316 - 329.
- [18] WU H F, LIU H S, ZHAO X Y, et al. IKIP Negatively Regulates NF -  $\kappa$ B Activation and Inflammation through Inhibition of IKK $\alpha$ / $\beta$  Phosphorylation [J]. *J Immunol*, 2020, 204(2): 418 - 427.
- [19] XU X L, LIU X, YANG Y C, et al. Resveratrol exerts anti - osteoarthritic effect by inhibiting TLR4/NF -  $\kappa$ B signaling pathway via the TLR4/Akt/FoxO1 axis in IL - 1 $\beta$  - Stimulated SW1353 Cells [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 2079 - 2090.
- [20] 杨黎黎. 基于 TLRs/MyD88 信号通路探讨通络止痛方对膝骨关节炎滑膜炎的作用机制 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [21] LI Y, WANG J, SONG X, et al. Effects of baicalein on IL - 1 $\beta$  - induced inflammation and apoptosis in rat articular chondrocytes [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(53): 90781 - 90795.
- [22] KANG S, ZHANG J, YUAN Y. Abietic acid attenuates IL - 1 $\beta$  - induced inflammation in human osteoarthritis chondrocytes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 64: 110 - 115.
- [23] DING Y J, WANG L, ZHAO Q, et al. MicroRN - 93 inhibits chondrocyte apoptosis and inflammation in osteoarthritis by targeting the TLR4/NF -  $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(2): 779 - 790.
- [24] QIU W J, XU M Z, ZHU X D, et al. MicroRNA - 27a alleviates IL - 1 $\beta$  - induced inflammatory response and articular cartilage degradation via TLR4/NF -  $\kappa$ B signaling pathway in articular chondrocytes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 76: 105839.
- [25] PAPATHANASIOU I, BALIS C, TRACHANA V, et al. The synergistic function of miR - 140 - 5p and miR - 146a on TLR4 - mediated cytokine secretion in osteoarthritic chondrocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 522(3): 783 - 791.
- [26] SCOTECE M, CONDE J, ABELLA V, et al. Oleocanthal inhibits catabolic and inflammatory mediators in lps - activated human primary osteoarthritis (OA) chondrocytes through mapks/nf -  $\kappa$ b pathways [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(6): 2414 - 2426.
- [27] LIU Y, LIN L, ZOU R, et al. MSC - derived exosomes promote proliferation and inhibit apoptosis of chondrocytes via lncRNA - KLF3 - AS1/miR - 206/GIT1 axis in osteoarthritis [J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(21/22): 2411 - 2422.
- [28] WANG J S, XIAO W W, ZHONG Y S, et al. Galectin - 3 deficiency protects lipopolysaccharide - induced chondrocytes injury via regulation of TLR4 and PPAR -  $\gamma$  - mediated NF -  $\kappa$ B signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6): 10195 - 10204.
- [29] YU T, QU J, WANG Y, et al. Ligustrazine protects chondrocyte against IL - 1 $\beta$  induced injury by regulation of SOX9/NF -  $\kappa$ B signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(9): 7419 - 7430.
- [30] JIA Y W, HE W, ZHANG H X, et al. Morusin ameliorates IL - 1 $\beta$  - induced chondrocyte inflammation and osteoarthritis via NF -  $\kappa$ B signal pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 1227 - 1240.
- [31] ZHU L P, WEI T T, GAO J, et al. The cardioprotective effect of salidroside against myocardial ischemia reperfusion injury in rats by inhibiting apoptosis and inflammation [J]. *Apoptosis*, 2015, 20(11): 1433 - 1443.
- [32] LI R, GUO Y, ZHANG Y, et al. Salidroside ameliorates renal interstitial fibrosis by inhibiting the TLR4/NF -  $\kappa$ B and MAPK signaling pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1103.
- [33] JINGYAN L, YUJUAN G, YIMING Y, et al. Salidroside attenuates LPS - induced acute lung injury in rats [J]. *Inflammation*, 2017, 40(5): 1520 - 1531.

- [34] FENG J, CHEN K, XIA Y, et al. Salidroside ameliorates autophagy and activation of hepatic stellate cells in mice via NF- $\kappa$ B and TGF- $\beta$ 1/Smad3 pathways [J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 1837-1853.
- [35] 蔡艳春. 红景天苷对骨关节炎大鼠关节软骨的保护作用[D]. 杭州: 浙江大学, 2019.
- [36] CHARLIER E, RELIC B, DERoyer C, et al. Insights on molecular mechanisms of chondrocytes death in osteoarthritis [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(12): 2146.
- [37] FERNÁNDEZ - TORRES J, ZAMUDIO - CUEVAS Y, MARTÍNEZ - NAVA G A, et al. Hypoxia - inducible factors (HIFs) in the articular cartilage: a systematic review [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(12): 2800-2810.
- [38] KO J Y, LEE M S, LIAN W S, et al. MicroRNA - 29a counteracts synovitis in knee osteoarthritis pathogenesis by targeting VEGF [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 3584.
- [39] MINO - OKA A, IZAWA T, SHINOHARA T, et al. Roles of hypoxia inducible factor - 1 $\alpha$  in the temporomandibular joint [J]. Arch Oral Biol, 2017, 73: 274-281.
- [40] OUYANG S, YAO Y H, ZHANG Z M, et al. Curcumin inhibits hypoxia inducible factor - 1 $\alpha$  - induced inflammation and apoptosis in macrophages through an ERK dependent pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(4): 1816-1825.
- [41] ZHANG C Y, DU J, ZHANG R, et al. Erythropoietin attenuates propofol - induced hippocampal neuronal cell injury in developing rats by inhibiting toll - like receptor 4 expression [J]. Neurosci Lett, 2020, 716: 134647.
- [42] RANKIN E B, WU C, KHATRI R, et al. The HIF signaling pathway in osteoblasts directly modulates erythropoiesis through the production of EPO [J]. Cell, 2012, 149(1): 63-74.
- [43] DEL BALZO U, SIGNORE P E, WALKINSHAW G, et al. Nonclinical characterization of the hypoxia - inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat, a novel treatment of anemia of chronic kidney disease [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2020, 374(2): 342-353.
- [44] WANG P Z, XIONG X F, ZHANG J L, et al. Icaritin increases chondrocyte vitality by promoting hypoxia - inducible factor - 1 $\alpha$  expression and anaerobic glycolysis [J]. Knee, 2020, 27(1): 18-25.
- [45] 吴刚, 童培建. 补肾活血汤含药血清干预体外培养大鼠骨髓间充质干细胞成软骨分化及补肾活血汤联合骨髓间充质干细胞治疗大鼠膝关节关节炎的实验研究 [J]. 中医正骨, 2018, 30(1): 6-11.
- [46] LIU Z C, LI C W, MENG X C, et al. Hypoxia - inducible factor - 1 $\alpha$  mediates aggrecan and collagen II expression via NOTCH1 signaling in nucleus pulposus cells during intervertebral disc degeneration [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 488(3): 554-561.
- [47] QIN N, WEI L, LI W, et al. Local intra - articular injection of resveratrol delays cartilage degeneration in C57BL/6 mice by inducing autophagy via AMPK/mTOR pathway [J]. J Pharmacol Sci, 2017, 134(3): 166-174.
- [48] HWANG H S, PARK S J, LEE M H, et al. MicroRNA - 365 regulates IL - 1 $\beta$  - induced catabolic factor expression by targeting HIF - 2 $\alpha$  in primary chondrocytes [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 17889.
- [49] SAITO T, KAWAGUCHI H. HIF - 2 $\alpha$  as a possible therapeutic target of osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2010, 18(12): 1552-1556.
- [50] HUSA M, LIU - BRYAN R, TERKELTAUB R. Shifting HIFs in osteoarthritis [J]. Nat Med, 2010, 16(6): 641-644.
- [51] ZHENG K Y, ZHANG Z X, GUO A J, et al. Salidroside stimulates the accumulation of HIF - 1 $\alpha$  protein resulted in the induction of EPO expression: a signaling via blocking the degradation pathway in kidney and liver cells [J]. Eur J Pharmacol, 2012, 679(1/3): 34-39.
- [52] WEI Y, HONG H, ZHANG X, et al. Salidroside Inhibits inflammation through PI3K/Akt/HIF signaling after focal cerebral ischemia in rats [J]. Inflammation, 2017, 40(4): 1297-1309.
- [53] HAN P F, WEI L, DUAN Z Q, et al. Contribution of IL - 1 $\beta$ , 6 and TNF -  $\alpha$  to the form of post - traumatic osteoarthritis induced by "idealized" anterior cruciate ligament reconstruction in a porcine model [J]. Int Immunopharmacol, 2018, 65: 212-220.
- [54] LI L, QU Y, JIN X, et al. Protective effect of salidroside against bone loss via hypoxia - inducible factor - 1 $\alpha$  pathway-induced angiogenesis [J]. Sci Rep, 2016, 6: 32131.
- [55] GUO X Q, QI L, YANG J, et al. Salidroside accelerates fracture healing through cell - autonomous and non-autonomous effects on osteoblasts [J]. Cell Tissue Res, 2017, 367(2): 197-211.
- [56] 丁童, 周彦鹏, 冯立平. 红景天苷对骨关节炎大鼠软组织损伤和免疫失衡的调节作用 [J]. 沈阳药科大学学报, 2020, 37(3): 268-274.

(收稿日期: 2020-08-01 本文编辑: 时红磊)