

· 综 述 ·

磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路调控防治骨关节炎的研究进展

黄泽灵, 何俊君, 洪振强

(福建中医药大学中医学院, 福建 福州 350122)

摘 要 骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是临床常见的关节退行性疾病, 其发病率随年龄增大逐渐升高。自噬是维持细胞内稳态的重要机制, 能延缓组织变性, 对与年龄相关的 OA 具有重要意义。磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositol-3-kinases, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是重要的自噬负调控通路, 抑制该通路表达能提高自噬水平, 延缓 OA 进展。越来越多的研究者以 PI3K/Akt/mTOR 通路为切入点, 研究防治 OA 的药物对细胞自噬的调节作用。本文就自噬、OA、PI3K/Akt/mTOR 通路之间的关系, 抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路对 OA 的影响, 及运用现代医学和中国传统医学方法调控该通路防治 OA 的研究进展进行了综述。

关键词 骨关节炎; 自噬; PI3K/Akt/mTOR; 信号通路; 综述

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种与年龄相关的慢性退行性疾病, 以关节软骨逐渐退化伴周围组织 (包括韧带、滑膜和软骨下骨等) 改变为特点, 最终引起关节功能障碍, 严重者将导致残疾^[1]。在膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 早期, 软骨的浅层和浅中层出现软骨细胞凋亡; 随着 KOA 进展, 浅中层的软骨细胞中可以观察到高表达的凋亡因子和自噬因子^[2]。由自噬因子调控的自噬可以通过减弱软骨细胞对凋亡信号的敏感性来阻止凋亡的发生, 保护软骨细胞, 二者的平衡对软骨内环境稳态的维持具有重要作用^[3]。磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositol-3-kinases, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是重要的自噬负调控通路, 通过抑制该通路能提高机体自噬水平, 延缓 OA 进展^[4], 对该通路的调控已成为防治 OA 的新靶点。本文就自噬、OA、PI3K/Akt/mTOR 通路之间的关系, 抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路对 OA 的影响, 及运用现代医学和中国传统医学方法调控该通路防治 OA 的研究进展进行了综述, 以期通过调控该通路防治 OA 的后续研究提供借鉴。

1 自噬与 OA

自噬是一种维持细胞内稳态的机制, 能降解损伤或多余的细胞器、蛋白质和大分子等物质。当生物合

成过程中营养或能量缺乏时, 胞浆中出现大量游离的膜性结构, 并逐渐发展成双层膜结构, 包裹着变性坏死的细胞器和部分细胞浆, 形成自噬泡。自噬泡的外膜与溶酶体膜融合, 内膜及其包裹的物质进入溶酶体腔, 被溶酶体中的酶水解。此过程使进入溶酶体中的物质分解为其组成成分 (如蛋白质分解为氨基酸, 核酸分解为核苷酸), 实现细胞成分的循环利用, 维持细胞正常代谢所需的能量^[5]。

关节软骨退变是 OA 最早出现的结构性改变, 包括大量软骨细胞凋亡及细胞外基质过度降解^[6]。当软骨细胞新陈代谢异常或其中的线粒体、内质网等细胞器损伤时, 软骨细胞通过提升自噬水平, 清除和降解该细胞器, 从而抑制软骨细胞凋亡^[3]。自噬-溶酶体途径还能抑制软骨退变基因蛋白 [白细胞介素 (interleukin, IL)-1、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 等] 的表达, 从而影响软骨细胞外基质的降解^[7]。Caramés 等^[8]通过特异性激活 OA 小鼠软骨细胞自噬后, 发现 OA 小鼠软骨内 IL-1 β 的表达水平下降, 滑膜炎症反应相对减轻, 表明自噬可以通过清除活动期炎症细胞、抑制炎症反应, 影响炎症性疾病的病理进展。在 OA 发病过程中, 由于与年龄相关的线粒体变性或机械损伤引起机体氧化系统和抗氧化系统失衡, 导致软骨组织内氧环境改变, 引起细胞衰老与死亡加速。自噬是人类软骨细胞线粒体功能障碍的保护机制, 可以通过调节缺氧诱导因子表达, 维持

基金项目: 福建省自然科学基金项目 (2017J01830)

通讯作者: 洪振强 E-mail: 594710961@qq.com

软骨组织氧环境平衡,保护软骨细胞免受氧化应激损害^[9]。

总之,在健康成年人的关节软骨中,自噬维持着关节软骨的稳态;在 OA 早期,机体软骨细胞自噬水平增强,保护软骨细胞免受代谢异常、炎症刺激或氧化应激等因素的损害;随着人体衰老或 OA 的进展,机体的保护机制发生变化,软骨细胞中受损的细胞器和大分子逐渐积累,软骨细胞的抗氧化能力和自噬水平下降,导致软骨组织的修复能力降低^[10]。因此,自噬的药理激活对软骨组织的修复具有重要意义,有望成为一种有效的 OA 治疗方法。

2 PI3K/Akt/mTOR 通路与自噬

PI3K/Akt/mTOR 通路与细胞自噬、休眠、增殖、癌变和寿命直接相关,是调节细胞周期的重要细胞内信号通路^[4]。PI3K 是自噬的重要调节因子,具有丝氨酸/苏氨酸激酶和磷脂酰肌醇激酶的活性^[11],广泛存在于各种细胞的细胞质中,负责细胞内的信号传递和膜运动的调控。Akt 是丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶,在多种细胞生长过程(如葡萄糖代谢、细胞增殖、凋亡、转录和迁移)中发挥关键作用^[12]。mTOR 属于高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是一个重要的自噬抑制蛋白,也是多条信号通路汇合的枢纽,通过对信号的整合调节细胞的生长、周期及营养代谢^[13]。mTOR 信号传导主要由 PI3K/Akt/mTOR 通路激活,当机体受到刺激后,PI3K 活化,活化的 PI3K 磷酸化 Akt,信号通过 Akt 传递到下游不同的靶点,将转录因子 FoxO 定位于细胞质中,激活 mTOR,进一步调控下游蛋白(如自噬基因 Atg、p62、LC3 等),影响细胞内自噬泡的形成,此时细胞自噬水平受到抑制,对细胞生长、增殖、凋亡及细胞周期等多种生理功能产生影响^[14]。

3 抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路对 OA 的影响

3.1 延缓软骨退变

关节软骨降解是 OA 发病机制的核心,维持软骨细胞的健康状态是保护软骨组织和防止其退化的一个重要手段。自噬作为一种适应性反应,能保护软骨细胞免受各种环境变化的影响。Takayama 等^[15]发现,在关节内注射雷帕霉素可特异性抑制 mTOR 的表达,从而增强自噬,抑制软骨细胞凋亡及细胞外基质降解,延缓内侧半月板-胫骨韧带切断术诱导的实验性 KOA 小鼠关节软骨变性。阮丽萍等^[16]通过观察关节腔注射木瓜蛋白酶 OA 大鼠模

型关节软骨退变程度与自噬相关蛋白表达之间的关系,发现 OA 大鼠软骨组织中由于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路表达增强,自噬相关基因表达降低,软骨细胞自噬水平处于明显的抑制状态,此过程可能参与 OA 软骨病变。Xue 等^[17]分别用 PI3K 抑制剂联合 IL-1 β 、Akt 抑制剂联合 IL-1 β 、mTOR 抑制剂联合 IL-1 β 干预大鼠关节软骨细胞,培养 24 h 后分别检测每组软骨细胞的增殖率及自噬标记物(LC3, Beclin1 和 p62)和相关蛋白质的水平,发现抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路能提高关节软骨细胞的自噬水平,促进软骨细胞增殖。

3.2 抑制炎症反应

越来越多的证据表明,炎症介质在 OA 的进展中起着重要作用。Wanner 等^[18]发现,OA 患者关节液中 IL-6、IL-8 和 IL-18 等促炎性 ILs 的水平较健康人群急剧增加。炎性小体是含有一种或多种 Nod 样受体的多蛋白复合物,在细胞感染或应激后被激活,触发半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 活化、促进 IL-1 β 和 IL-18 的成熟,参与先天免疫防御^[19]。炎性小体能激活细胞内自噬体的形成,而自噬会通过炎性小体泛素化来捕获和降解炎性小体,自噬体对炎性小体活性的抑制还可以通过减少 ROS 的产生来实现^[20]。Shi 等^[21]发现,使用影响 PI3K 表达的 3-甲基腺嘌呤阻断自噬,会增加药物刺激的单核巨噬细胞中炎性小体的数量,表明通过调控 PI3K/Akt/mTOR 通路中的因子干预自噬,能影响 OA 炎症进展。Xue 等^[17]的体外实验表明,抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路促进软骨细胞自噬,可减轻 OA 大鼠的炎症反应,这可能与自噬抑制 IL-1 β 的表达有关。

3.3 维持软骨组织氧环境

关节软骨在整个生命过程中都处在低氧环境中,软骨中存在从关节表面约 6% 到深层 1% 的氧梯度^[22],软骨细胞适应了这种低氧的环境。低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)是响应细胞环境中可用氧水平降低的转录因子,由 2 种主要的 HIF 同种型(HIF-1 α 和 HIF-2 α)介导所有细胞对低氧的反应^[23],对在血管低氧状态下软骨细胞的存活、增殖和分化起关键作用。OA 发生时,HIF-1 α 可通过促进软骨细胞增殖、维持软骨细胞活力、支持软骨细胞适应低氧环境来保护关节软骨。HIF-1 α 同时也是血管内皮生长因子激活和滑膜血管新生的调节蛋白^[24],高表达的 HIF-1 α 通过促进滑膜血管新生参与滑膜炎的发生、发展过程^[25]。

Xiao 等^[26]观察到特异性抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路后, HIF-1 α 表达也随之降低, 这表明 HIF-1 α 可作为 PI3K/Akt/mTOR 的下游调节因子, 受该自噬通路的调节。OA 软骨中的 HIF-2 α 表达水平也高于正常软骨^[27], 而 HIF-2 α 已被证实是自噬的抑制因子。HIF-2 α 在小鼠软骨生长板中大量表达并抑制软骨细胞自噬, 而在 HIF-2 α 基因敲除小鼠的整个软骨生长板中自噬反应升高、Akt-1 和 mTOR 活性降低^[28], 表明 HIF-2 α 对自噬的调节与 PI3K/Akt/mTOR 通路密切相关。

4 通过调控 PI3K/Akt/mTOR 通路治疗 OA

4.1 运用现代医学方法调控 PI3K/Akt/mTOR 通路

随着对 PI3K/Akt/mTOR 通路与 OA 关系研究的深入, 研究者发现氨基葡萄糖等对 OA 的治疗作用与 PI3K/Akt/mTOR 通路有关。氨基葡萄糖作为临床上用于缓解 OA 症状的慢作用药物具有缓解疼痛症状、改善关节功能、延缓病程进展的作用^[29]。关于氨基葡萄糖与 OA 的体内外实验显示, 氨基葡萄糖抑制了关节软骨细胞中的 mTOR 信号传导途径, 且 mTOR 的上游调节因子 Akt 的磷酸化也随之降低^[30], 说明氨基葡萄糖能通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路增强自噬来治疗 OA。研究表明, 雷帕霉素和选择性 mTOR 激酶抑制剂能直接抑制 mTOR 表达, 激活软骨细胞自噬来延缓或阻止关节软骨退变^[31]。此外, 还有一些调控 PI3K/Akt/mTOR 通路的分子可以作为治疗 OA 的潜在靶点, 如 miRNA、DNA 损伤应答调节因子等。越来越多的证据表明, miRNA 与机体免疫应答、炎症反应、感染、细胞代谢、生长和迁移密切相关, 对许多疾病的进展具有潜在作用。miR-20^[32]、miR-206^[33]、miR-4262^[34] 均能通过激活 PI3K/Akt/mTOR 通路抑制软骨细胞的自噬, 促进 OA 的发生和发展, 而对上述 miRNA 的抑制则可能是 OA 的潜在治疗靶点。

现代医学凭借着迅速发展的现代科技目前在 OA 的防治中占据主流, 对致病机制的精准调控是现代医学的优势。今后可以继续以 PI3K/Akt/mTOR 通路及其上下游因子作为研究靶点, 为防治 OA 药物的研发提供新的思路。

4.2 运用中国传统医学方法调控 PI3K/Akt/mTOR 通路

OA 与中医学中的“痹证”“痿证”具有相似的表现。随着近年来对中医药治疗 OA 作用机制的深入研究, 研究者发现中医药可以通过调控 PI3K/Akt/

mTOR 通路, 影响自噬表达来治疗 OA。新风胶囊具有健脾益气、化湿通络的功效, 用于治疗 OA 已取得了较好的疗效。研究表明, 新风胶囊能调节 PI3K/Akt/mTOR 通路, 上调 KOA 大鼠自噬水平, 提升细胞清除损伤结构及氧自由基等活性氧化化合物的能力, 恢复细胞稳态^[35]。右归饮是补肾温阳的代表方, 具有补益肝肾的功效。对 OA 模型大鼠行右归饮灌胃治疗后, 大鼠滑膜 Beclin-1 表达上调、mTOR 表达下调, 凋亡蛋白 Bax、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 含量减少, 表明右归饮治疗 OA 模型大鼠的机制正是通过抑制 mTOR 通路, 诱导滑膜自噬表达上调, 从而减少细胞凋亡^[36]。孔甜等^[37]的研究表明, 养血益肾方联合非甾体类抗炎药可减轻 OA 小鼠关节肿胀及软骨损伤程度, 其机制可能与养血益肾方调控 PI3K/Akt/mTOR 通路, 抑制软骨细胞凋亡, 改善 OA 小鼠关节损伤有关。青藤碱是从青风藤中提取的单体生物碱, 具有祛风除湿、消肿止痛等功效。高剂量的青藤碱可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路活性, 上调兔 KOA 关节软骨自噬水平, 延缓兔 KOA 进展^[38]。姜辉等^[39-40]的研究表明, 五味温通除痹胶囊、骨痹方等方药治疗 OA 的部分机制就是通过调控 PI3K/Akt, 抑制 Bax、Bcl-2 及 FoxO1 调控的致细胞程序性死亡。PI3K/Akt/mTOR 通路主要与自噬泡的形成有关, 表明上述中药均能通过促进自噬泡的形成, 提高机体自噬水平, 但它们对自噬过程中其他环节的调控还有待进一步研究。

随着对中医药治疗 OA 具体机制研究的逐步深入, 中医药将在 OA 的治疗中发挥重要作用。今后中医药领域仍可以 PI3K/Akt/mTOR 通路为切入点, 在中医理论指导下探索中医药与细胞凋亡及自噬的关系, 为阐明中医药治疗 OA 的作用机制提供新的理论支持。

5 小结

随着人口老龄化和预期寿命的增加, OA 带来的社会负担逐年增加。自噬能维持细胞稳态、延缓组织变性, 对与年龄相关的 OA 具有重要意义。抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路, 能影响自噬相关因子表达, 调控机体自噬水平, 通过对损伤细胞器的再次分解与利用, 抑制软骨细胞凋亡及细胞外基质降解, 通过消除活动期炎症细胞及降解炎症小体抑制 OA 炎症反应, 通过影响 HIF 的表达维持软骨组织氧环境。临床上

许多被证明对 OA 具有明确治疗作用的药物,其部分治疗机制正是通过调控 PI3K/Akt/mTOR 通路来实现的。目前,靶向调控 PI3K/Akt/mTOR 通路激活自噬的研究已取得了一定的进展,但重点集中在对 mTOR 的抑制上^[31]。有研究表明,单纯抑制 mTOR 可能导致其上游 PI3K/Akt 途径的活性增强,而 Akt 可以激活核因子 κ B,使 MMP 表达增强,对软骨基质产生不利影响;PI3K 和 mTOR 的双重抑制剂比单独的雷帕霉素或 PI3K 抑制剂更能有效保护软骨组织^[41]。因此具有 PI3K 和 mTOR 双重抑制作用的药物未来更有可能被用来治疗 OA。

6 参考文献

- [1] CHEN D, SHEN J, ZHAO W, et al. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism[J]. Bone Research, 2017, 5(1): 16044.
- [2] ALMONTE - BECERRIL M, NAVARRO - GARCIA F, GONZALEZ - ROBLES A, et al. Cell death of chondrocytes is a combination between apoptosis and autophagy during the pathogenesis of osteoarthritis within an experimental model [J]. Apoptosis, 2010, 15(5): 631 - 638.
- [3] JEON H, IM G I. Autophagy in osteoarthritis [J]. Connect Tissue Res, 2017, 58(6): 497 - 508.
- [4] WANG R C, WEI Y, AN Z, et al. Akt - mediated regulation of autophagy and tumorigenesis through beclin 1 phosphorylation [J]. Science, 2012, 338(619): 956 - 959.
- [5] PARZYCH K R, KLIONSKY D J. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation [J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 20(3): 460 - 473.
- [6] LOESER R F, COLLINS J A, DIEKMAN B O. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(7): 412 - 420.
- [7] 刘宁, 宋玉文. 细胞自噬与退行性骨关节疾病 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2014, 29(5): 517 - 518.
- [8] CARAMÉS B, HASEGAWA A, TANIGUCHI N, et al. Autophagy activation by rapamycin reduces severity of experimental osteoarthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(4): 575 - 581.
- [9] LÓPEZ DE FIGUEROA P, LOTZ M K, BLANCO F J, et al. Autophagy activation and protection from mitochondrial dysfunction in human chondrocytes [J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(4): 966 - 976.
- [10] HUI W, YOUNG D A, ROWAN A D, et al. Oxidative changes and signalling pathways are pivotal in initiating age - related changes in articular cartilage [J]. Ann Rheum Dis, 2014, 75(2): 449 - 458.
- [11] SARRIS E G, SAIF M W, SYRIGOS K N. The biological role of PI3K pathway in lung cancer [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2012, 5(11): 1235 - 1264.
- [12] ZHONG J T, YU J, WANG H J, et al. Effects of endoplasmic reticulum stress on the autophagy, apoptosis, and chemotherapy resistance of human breast cancer cells by regulating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. Tumor Biol, 2017, 39(5): 1010428317697562.
- [13] ZHANG Y, VASHEGHANI F, LI Y H, et al. Cartilage - specific deletion of mTOR upregulates autophagy and protects mice from osteoarthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(7): 1432 - 1440.
- [14] 尹承龙, 劳学军. PI3K - AKT - mTOR 信号通路的研究进展 [J]. 中国医学创新, 2016, 13(1): 145 - 148.
- [15] TAKAYAMA K, KAWAKAMAI Y, KOOBAYASHI M, et al. Local intra - articular injection of rapamycin delays articular cartilage degeneration in a murine model of osteoarthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2014, 6(6): 482.
- [16] 阮雨萍, 刘健, 葛瑶, 等. 骨关节炎大鼠软骨 PI3K/Akt - mTOR 及 Beclin - 1 自噬通路的表达及相关性分析 [J]. 华中科技大学学报(医学版), 2015, 44(4): 429 - 433.
- [17] 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.
- [18] WANNER J, SUBBAIAH R, SKOMOROVSKA - PROK - VOLIT Y, et al. Proteomic profiling and functional characterization of early and late shoulder osteoarthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2013, 15(6): R180.
- [19] SCHRODER K, TSCHOPP J. The inflammasomes [J]. Cell, 2010, 140(6): 821 - 832.
- [20] TSCHOPP J, SCHRODER K. NLRP3 inflammasome activation: the convergence of multiple signalling pathways on ROS production? [J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(3): 210 - 215.
- [21] SHI C S, SHENDEROV K, HUANG N N, et al. Activation of autophagy by inflammatory signals limits IL - 1 beta production by targeting ubiquitinated inflammasomes for destruction [J]. Nat Immunol, 2012, 13(3): 256 - 263.
- [22] MILNER P I, FAIRFAX T A, BROWNING J A, et al. The effect of O₂ tension on pH homeostasis in equine articular chondrocytes [J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(11): 3523 - 3532.

- [23] SEMENZA G L. Hypoxia - Inducible factors in physiology and medicine[J]. Cell, 2012, 148(3): 399 - 408.
- [24] CURY V, MORETTI A I, ASSIS L A, et al. Low level laser therapy increases angiogenesis in a model of ischemic skin flap in rats mediated by VEGF, HIF - 1 alpha and MMP - 2 [J]. J Photochem Photobiol B, 2013, 125(4): 164 - 170.
- [25] 张晓军, 刘健, 万磊, 等. 基于缺氧诱导因子及 PI3K - AKT - mTOR 信号通路诱导佐剂关节炎滑膜血管新生的实验观察[J]. 中国临床保健杂志, 2018, 21(1): 84 - 87.
- [26] XIAO Y, PENG H, HONG C, et al. PDGF promotes the warburg effect in pulmonary arterial smooth muscle cells via activation of the PI3K/AKT/mTOR/HIF - 1 α signaling pathway[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 42(4): 1603 - 1613.
- [27] ZHANG F J, LUO W, LEI G H. Role of HIF - 1 α and HIF - 2 α in osteoarthritis[J]. Joint Bone Spine, 2015, 82(3): 144 - 157.
- [28] BOHENSKY J, TERKHORN S P, FREEMAN T A, et al. Regulation of autophagy in human and murine cartilage hypoxia-inducible factor 2 suppresses chondrocyte autophagy [J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(5): 1406 - 1415.
- [29] 林木南, 贾良良, 许丽梅, 等. 基于不均匀沉降理论的揉膝推髌点穴法联合口服盐酸氨基葡萄糖治疗早期膝骨关节炎[J]. 中医正骨, 2018, 30(9): 18 - 21.
- [30] CARAMES B, KIOSSES W B, AKASAKI Y, et al. Glucosamine activates autophagy in vitro and in vivo[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(7): 1843 - 1852.
- [31] 胡浩然, 谢雪涛, 张长青. 骨关节炎中软骨细胞自噬的研究进展[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2018, 12(6): 826 - 829.
- [32] HE W, CHENG Y. Inhibition of miR - 20 promotes proliferation and autophagy in articular chondrocytes by PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 97: 607 - 615.
- [33] YU Q, ZHAO B, HE Q, et al. microRNA - 206 is required for osteoarthritis development through its effect on apoptosis and autophagy of articular chondrocytes via modulating the phosphoinositide 3 - kinase/protein kinase B - mTOR pathway by targeting insulinlike growth factor - 1 [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(4): 5287 - 5303.
- [34] SUN W, LI Y, WEI S. miR - 4262 regulates chondrocyte viability, apoptosis, autophagy by targeting SIRT1 and activating PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in rats with osteoarthritis[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(1): 1119 - 1128.
- [35] 阮丽萍. 基于 PI3K/AKT - mTOR 及 Beclin - 1 通路探新风胶囊对骨关节炎免疫球蛋白的影响及机制[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2015.
- [36] 黄杨, 江浪清, 孔劲松, 等. 右归饮对骨性关节炎模型大鼠膝关节滑膜细胞自噬和凋亡相关蛋白及血清炎症因子的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(9): 739 - 742.
- [37] 孔甜, 何晓瑾. 养血益肾方联合非甾体抗炎药对骨关节炎小鼠软骨细胞损伤的影响及机制[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(4): 861 - 864.
- [38] 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.
- [39] 姜辉, 刘晓闯, 秦秀娟, 等. 五味温通除痹胶囊促进佐剂性关节炎大鼠滑膜组织细胞自噬活性及机制[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(5): 586 - 590.
- [40] 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.
- [41] CHEN J, CRAWFORD R, XIAO Y. Vertical inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway for the treatment of osteoarthritis[J]. J Cell Biochem, 2013, 114(2): 245 - 249.

(收稿日期: 2019-07-03 本文编辑: 李晓乐)

(上接第 39 页)

- [4] 冯鸣, 姜宏. 基于 MRI 上椎间盘突出程度预测腰椎间盘突出后重吸收的研究进展[J]. 中医正骨, 2018, 30(11): 59 - 62.
- [5] 吴以岭. 络病学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 52.
- [6] 黄仕荣, 詹红生, 石瑛. 石印玉“以气为主, 以血为先”辨治思想浅识[J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(12): 1 - 3.
- [7] 谢艳艳. 腰椎间盘突出症发病机理探讨[J]. 中医学报, 2013, 28(9): 1388 - 1389.
- [8] 姜宏, 刘锦涛, 惠初华, 等. 黄芪对破裂型椎间盘突出重吸收动物模型的影响[J]. 中国骨伤, 2009, 22(3): 205 - 207.
- [9] 刘颖. 浅议当归的化学成分与临床药理作用[J]. 中国医药指南, 2010, 8(27): 51 - 53.
- [10] 孔德平, 吴颖, 汤倩, 等. 当归 - 川芎配伍对急性血瘀证大鼠血液流变学的影响[J]. 江苏中医药, 2014, 46(12): 85 - 86.
- [11] 刘西强, 何峰, 孙飞虎, 等. 国医大师朱良春安全应用虫类药之经验[J]. 广州中医药大学学报, 2015, 32(4): 759 - 761.
- [12] 邓静, 王建华, 赵树进, 等. 木瓜凝乳蛋白酶椎间盘内注射的动物实验[J]. 广东医学, 2005, 26(3): 317 - 318.

(收稿日期: 2019-05-24 本文编辑: 时红磊)