

中药基于核因子- κ B 信号通路 治疗骨关节炎作用机制的研究进展

易林, 热米拉·艾买提, 张文豪, 向文远, 邓迎杰, 方锐

(新疆医科大学附属中医医院, 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要 骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种临床上常见的慢性退行性关节疾病。核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路参与机体的免疫应答、炎症反应、细胞分化、细胞凋亡等多种生物过程,与 OA 的发生发展关系密切。中药在改善 OA 症状方面疗效显著,而中药治疗 OA 的作用机制与抑制 NF- κ B 信号通路的异常激活关系密切。本文概述了 NF- κ B 信号通路,探讨了 NF- κ B 信号通路与 OA 的关系,对中药基于 NF- κ B 信号通路治疗 OA 作用机制的研究进展进行了综述。

关键词 骨关节炎;中药;NF- κ B;信号传导;综述

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种以软骨退化、软骨下骨硬化、滑膜炎、韧带钙化和关节边缘骨质增生等为主要病理特点的骨关节疾病^[1]。目前,临床上多采用口服非甾体抗炎药或关节腔注射玻璃酸钠、糖皮质激素、医用臭氧等药物治疗 OA^[2]。尽管这些方法能够缓解临床症状,但均不能有效遏制或逆转 OA 的进展。OA 的发生发展与软骨细胞的合成分解代谢失衡导致关节软骨进行性破坏密切相关^[3]。核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路参与机体的免疫应答、炎症反应、细胞分化、细胞凋亡等多种生物过程,与 OA 的发生发展关系密切^[4]。相关研究表明,中药能够通过调控 NF- κ B 信号通路发挥治疗 OA 的作用^[5]。本文概述了 NF- κ B 信号通路,探讨了 NF- κ B 信号通路与 OA 的关系,对中药基于 NF- κ B 信号通路治疗 OA 作用机制的研究进展进行了综述。

1 NF- κ B 信号通路概述

NF- κ B 是细胞内重要的核转录因子,在机体新陈代谢、免疫应答、细胞凋亡等生物过程中发挥重要作用^[6]。NF- κ B 家族成员包括 p50、p52、p65、c-Rel 和 RelB,这些家族成员以二聚体的形式发挥激活相关靶基因转录的作用。在静息状态下, NF- κ B 与核因子- κ B 抑制蛋白(inhibitor of nuclear factor- κ B, I κ B)在细胞质中结合,处于抑制状态。当细胞接收到化学或机械刺激信号时, I κ B 被 I κ B 激酶磷酸化,并通过泛素

蛋白酶系统降解;游离 NF- κ B 数量显著增加,并从细胞质转移至细胞核中,进而调控调节多种生长因子、趋化因子、促炎性细胞因子和免疫调节因子的转录^[7-9]。

2 NF- κ B 信号通路 & OA 的关系

2.1 NF- κ B 信号通路 & 关节软骨破坏 关节软骨由软骨细胞及细胞外基质组成^[10]。软骨细胞合成并分泌 II 型胶原、蛋白聚糖等物质,维持细胞外基质的稳定,进而维持软骨正常的结构和功能^[11]。OA 患者软骨细胞中炎症因子表达量增加,进而激活 NF- κ B 信号通路^[12];而 NF- κ B 信号通路的激活能够引起基质金属蛋白酶(matrix metallo proteinase, MMP)等表达上调,引起软骨细胞外基质分解,加重软骨破坏^[13]。

2.2 NF- κ B 信号通路 & 软骨下骨硬化 软骨下骨为软骨提供机械支撑和营养供给。OA 早期,破骨细胞活性增加,导致骨吸收和骨形成之间的平衡被打破,软骨下骨微结构改变,进而对软骨造成不利影响^[14-17]。炎症因子会刺激成骨细胞,促使成骨细胞过量表达并分泌核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL), RANKL 与破骨细胞表面的核因子- κ B 受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)受体结合,激活破骨细胞 NF- κ B 信号通路,导致骨吸收异常,引起软骨下骨硬化^[18]。

2.3 NF- κ B 信号通路 & 滑膜炎 OA 滑膜炎与 NF- κ B 信号通路激活密切相关^[19]。OA 滑膜细胞中的细胞因子和细胞外基质降解产物通过 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)和趋化因子表面受体激活

NF- κ B 信号通路^[20]。NF- κ B 信号通路激活后, NF- κ B 进入细胞核促使相关趋化因子、炎症因子的表达, 进而增加滑膜炎症^[21-23]。因此, NF- κ B 信号通路的激活在加重滑膜炎症中扮演重要角色。

3 中药基于 NF- κ B 信号通路治疗 OA 的作用机制

中医学认为 OA 的病因为肝肾亏虚、经络痹阻。因此, 临床上治疗 OA 多以补肝肾、强筋骨、通经络、止痹痛为基本治则, 用药也多以补肝肾、通经络药物为主。中药制剂成分复杂, 治疗 OA 具有多靶点、多途径的特点, 而 NF- κ B 信号通路是中药治疗 OA 的重要靶向通路。

3.1 中药复方 右归丸出自《景岳全书》, 是治疗 OA 的常用方剂。安方玉等^[24]研究发现, 采用右归丸干预大鼠 OA 模型能够降低大鼠软骨组织中炎症因子、MMP 的表达, 进而缓解大鼠炎症反应、抑制软骨降解, 且其作用机制与抑制 NF- κ B 通路相关蛋白的表达有关。金连峰等^[25]研究发现, 右归丸能够下调 OA 模型大鼠 TLR4、I κ B 激酶、白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 的蛋白表达, 提示其可能通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路发挥保护软骨、抑制炎症反应的作用。刘海龙等^[26]研究发现, 补肾通络方可降低 OA 大鼠血清中 IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 的含量, 上调滑膜组织中骨保护素的蛋白表达, 下调 p65、RANKL、RANK 的蛋白表达, 提示补肾通络方可能通过抑制 NF- κ B/RANK/RANKL 信号通路来抑制炎症因子的表达, 进而缓解大鼠关节炎症。壮骨健膝方能够有效缓解 OA 患者关节疼痛、肿胀等症状^[27]。陈鹏等^[28]采用壮骨健膝方含药血清干预脂多糖诱导的 A 型滑膜细胞, 结果显示干预组 A 型滑膜细胞中 p50、p65 蛋白表达量下调, 而肝 X 受体 (liver X receptor, LXR) α 和核受体辅助抑制因子 (nuclear receptor co-repressor, N-CoR) 的蛋白表达上调, 提示壮骨健膝方能够通过激活 LXR α 和 N-CoR 来抑制 NF- κ B 信号通路, 进而抑制 OA 滑膜炎症反应。钱佳佳等^[29]研究发现, 温经通络汤能够减少 OA 模型小鼠软骨组织诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 阳性细胞, 上调 II 型胶原的蛋白表达, 减轻炎症反应, 其作用机制可能与抑制 NF- κ B 信号通路有关。钱凯等^[30-31]采用甘草附子汤干预 OA 模型小鼠, 能够减轻关节软骨破坏,

并下调 p65 的蛋白表达, 提示其可能通过干预 NF- κ B 信号通路发挥治疗 OA 的作用。三仁汤出自《温病条辨》, 是治疗湿温的代表方。胡锋等^[32]研究发现, 三仁汤缓解 OA 大鼠关节疼痛和减轻软骨损伤的作用机制与抑制 NF- κ B 信号通路相关蛋白的表达关系密切。

3.2 中药单体 中药成分复杂, 中药治疗 OA 的作用机制研究困难重重。探究中药有效成分治疗 OA 的作用机制对于逐步揭示中药治疗 OA 的作用机制意义重大。丹参酮 I 是中药丹参的重要有效成分, 具有抗炎、改善微循环的作用。Wang 等^[33]研究发现, 采用丹参酮 I 干预 IL-1 β 诱导的软骨细胞, 能够缓解甚至逆转 II 型胶原、聚集蛋白聚糖的降解, 其作用机制与抑制 NF- κ B 信号通路有关。丹参酮 II A 具有改善血液循环的功效, 能够抑制 OA 大鼠的软骨退变, 改善大鼠膝关节功能, 且其可能通过抑制 TLR4/Myd88/NF- κ B 信号通路相关蛋白表达发挥作用^[34]。芍药苷是从赤芍、白芍中提取的具有抗炎镇痛功效的中药单体。陈谱等^[35]研究发现, 芍药苷能够通过抑制 IL-6、TNF- α 及 MMP13 的表达水平, 发挥延缓关节软骨退变的作用, 且与抑制 NF- κ B 信号通路相关蛋白表达关系密切。杜仲多糖是杜仲的主要药效成分。李宁博等^[36]研究发现, 杜仲多糖能够通过抑制 NF- κ B 通路的激活抑制 IL-1 β 诱导的小鼠软骨细胞的凋亡和炎症反应。矢车菊素具有抗炎、抗氧化的作用。Jiang 等^[37]研究发现, 其能有效抑制 TNF- α 、iNOS 的表达, 抑制损伤软骨细胞中聚集蛋白聚糖和 II 型胶原的降解; 作用机制分析发现, 矢车菊素通过抑制 NF- κ B 信号通路发挥上述作用, 且与沉默信息调节因子 (silence information regulator, SIRT)6 的激活有关, 提示矢车菊素可能通过调控 SIRT6/NF- κ B 信号通路发挥保护软骨细胞的作用。连翘苷元是从连翘中提取的糖苷类化合物, 具有抗氧化应激及抗炎的作用。胡芯源等^[38]研究发现, 连翘苷元能有效减轻 OA 大鼠软骨组织损伤, 抑制软骨细胞外基质的降解, 其作用机制与抑制 TLR4 介导的 NF- κ B 信号通路激活有关。

4 小 结

OA 的发病机制复杂, 涉及多条信号通路, 其中 NF- κ B 信号通路与 OA 关系密切。NF- κ B 信号通路的异常激活与软骨破坏、软骨下骨硬化及滑膜炎症等密切相关。多种中药复方和中药单体能够发挥治疗

OA 的作用,而其作用机制多为靶向抑制 NF- κ B 信号通路的异常激活。中药通过调控 NF- κ B 信号通路发挥了减轻炎症反应、抑制细胞凋亡、抑制骨吸收、抗氧化等作用,进而改善 OA 症状,发挥治疗 OA 的作用。关于中药治疗 OA 的作用机制研究虽然取得了一定的成果,但仍存在以下两方面问题:一方面,目前关于中药治疗 OA 的作用机制多通过细胞实验、动物实验等基础研究进行,缺少相关的临床试验研究,而中药在人体内发挥治疗 OA 的作用机制与基础研究的结论是否一致,尚需进一步验证;另一方面,目前的研究多针对单一信号通路,缺少多条信号通路共同参与治疗 OA 的研究,且对信号通路的传导途径及调控靶点的探索也不够深入。因此,仍需要开展更多的高质量基础研究和临床研究进一步深入探索。

参考文献

- [1] 中国中医药研究促进会骨伤科分会. 膝关节炎中医诊疗指南(2020 年版)[J]. 中医正骨, 2020, 32(10): 1-14.
- [2] 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.
- [3] RHEE J, PARK S H, KIM S K, et al. Inhibition of BATF/JUN transcriptional activity protects against osteoarthritic cartilage destruction[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(2): 427-434.
- [4] CHOI M C, JO J, PARK J, et al. NF- κ B signaling pathways in osteoarthritic cartilage destruction[J]. Cells, 2019, 8(7): 734.
- [5] 袁普卫, 李小群, 康武林, 等. 罂粟胶对豚骨关节豚鼠关节软骨组织形态及滑膜中 Toll 样受体 4、NF- κ B p65 及肿瘤坏死因子- α 表达的影响[J]. 中医正骨, 2016, 28(9): 5-12.
- [6] AQDAS M, SUNG M H. NF- κ B dynamics in the language of immune cells[J]. Trends Immunol, 2023, 44(1): 32-43.
- [7] SAITO T, TANAKA S. Molecular mechanisms underlying osteoarthritis development: Notch and NF- κ B[J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1): 94.
- [8] GLOIRE G, PIETTE J. Redox regulation of nuclear post-translational modifications during NF-kappaB activation, antioxidant[J]. Antioxid Redox Signal, 2009, 11(9): 2209-2222.
- [9] OECKINGHAUS A, HAYDEN M S, GHOSH S. Crosstalk in NF- κ B signaling pathways[J]. Nat Immunol, 2011, 12(8): 695-708.
- [10] EVERS B J, VAN DEN BOSCH M H J, BLOM A B, et al. Post-traumatic knee osteoarthritis; the role of inflammation and hemarthrosis on disease progression[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 973870.
- [11] YU Y W, LI S Y, ZHANG L J, et al. Retinoic acid receptor gamma (RAR) promotes cartilage destruction through positive feedback activation of NF-B pathway in human osteoarthritis[J]. Mediators Inflamm, 2022: 1875736.
- [12] ZHENG W, TAO Z, CAI L, et al. Chrysin attenuates IL-1 β -Induced expression of inflammatory mediators by suppressing NF- κ B in human osteoarthritis chondrocytes[J]. Inflammation, 2017, 40(4): 1143-1154.
- [13] XUE H, TU Y, MA T, et al. MiR-93-5p attenuates IL-1 β -induced chondrocyte apoptosis and cartilage degradation in osteoarthritis partially by targeting TCF4[J]. Bone, 2019, 123: 129-136.
- [14] HU Y, CHEN X, WANG S, et al. Subchondral bone micro-environment in osteoarthritis and pain[J]. Bone Res, 2021, 9(1): 20.
- [15] ZHAO C, LIU Q, WANG K. Artesunate attenuates ACLT-induced osteoarthritis by suppressing osteoclastogenesis and aberrant angiogenesis[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 96: 410-416.
- [16] WU Z, YUAN K, ZHANG Q, et al. Antioxidant PDA-PEG nanoparticles alleviate early osteoarthritis by inhibiting osteoclastogenesis and angiogenesis in subchondral bone[J]. J Nanobiotechnology, 2022, 20(1): 479.
- [17] ZHU M, SHAN J, XU H, et al. Glucocorticoid suppresses osteoclastogenesis induced by RANKL and osteoporosis induced by ovariectomy by inhibiting the NF- κ B and Akt pathways[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 276(2): 114176.
- [18] LIU C, HE Y, XU X, et al. The study of natural compounds targeting RANKL signaling pathway for the treatment of bone diseases[J]. Curr Drug Targets, 2020, 21(4): 344-357.
- [19] NYGAARD G, FIRESTEIN G S. Restoring synovial homeostasis in rheumatoid arthritis by targeting fibroblast-like synoviocytes[J]. Nat Rev Rheumatol, 2020, 16(6): 316-333.
- [20] NISHIYAMA S, HIROSE N, YANOSHITA M, et al. AN-GPT2 induces synovial inflammation via LILRB2[J]. Inflammation, 2021, 44(3): 1108-1118.
- [21] LIU-BRYAN R, TERKELTAUB R. Emerging regulators of the inflammatory process in osteoarthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2015, 11(1): 35-44.
- [22] SUANTAWEE T, TANTAVISUT S, ADISAKWATTANA S,

- et al. Upregulation of inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine expression in primary knee osteoarthritis [J]. J Med Assoc Thai, 2015, 98 (Suppl 1): S91 - 97.
- [23] HOU S M, HOU C H, LIU J F. CX3CL1 promotes MMP-3 production via the CX3CR1, c-Raf, MEK, ERK, and NF- κ B signaling pathway in osteoarthritis synovial fibroblasts [J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19 (1): 282.
- [24] 安方玉, 颜春鲁, 张艳霞, 等. 右归丸对膝关节炎大鼠 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2019, 12 (5): 479 - 487.
- [25] 金连峰, 顾伟, 刘子闻, 等. 基于 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路探讨左、右归丸影响骨关节炎模型的作用机制研究 [J/OL]. 中华中医药学刊, 2023 [2023 - 04 - 04]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20230517.1742.016.html>.
- [26] 刘海龙, 王钢, 王佳, 等. 补肾通络方抑制 NF- κ B/RANK/RANKL 通路减轻胶原蛋白诱导关节炎 (CIA) 大鼠骨破坏 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2021, 37 (3): 205 - 211.
- [27] 陈宝军, 闫虎, 张庆, 等. 壮骨健膝方治疗肝肾亏虚、风寒湿痹型膝关节炎 76 例临床观察 [J]. 福建中医药大学学报, 2013, 23 (6): 3 - 5.
- [28] 陈鹏, 郭洁梅, 肖艳, 等. 基于 LXR α /NF- κ B 信号通路对 A 型滑膜细胞的调控探讨壮骨健膝方的作用机制 [J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42 (9): 1087 - 1094.
- [29] 钱佳佳, 许奇, 许伟民, 等. 温经通络汤对膝关节炎模型小鼠膝关节软骨组织 HMGB1/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 中医杂志, 2023, 64 (9): 939 - 947.
- [30] 钱凯, 郑雪霞, 李海鸿, 等. 甘草附子汤调控 NF- κ B 信号通路抑制胶原诱导型关节炎小鼠骨质破坏的作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28 (23): 1 - 9.
- [31] 赵杰, 苏启表, 李之琛, 等. 甘草附子汤对膝关节骨关节炎大鼠 NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 广东药科大学学报, 2022, 38 (6): 68 - 73.
- [32] 胡锋, 胡小军, 李建伟, 等. 三仁汤调控骨关节炎大鼠关节疼痛和软骨损伤机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33 (6): 1348 - 1350.
- [33] 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.
- [34] 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骨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.
- [35] 陈谱, 阮安民, 周俊, 等. 基于 NF- κ B 信号通路探讨芍药苷对 LPS 诱导的人软骨细胞炎症及退变的作用机制 [J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43 (11): 903 - 909.
- [36] 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.
- [37] JIANG C, SUN Z M, HU J N, et al. Cyanidin ameliorates the progression of osteoarthritis via the Sirt6/NF- κ B axis in vitro and in vivo [J]. Food Funct, 2019, 10 (9): 5873 - 5885.
- [38] 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.

(收稿日期: 2023-04-04 本文编辑: 吕宁)