

丹参酮II_A防治骨性关节炎的研究进展

夏晓晓, 黄耀凯, 李中琼*

重庆市大足区人民医院 骨科, 重庆 402360

摘要: 骨性关节炎是以软骨细胞去分化、软骨退化和软骨缺损为特征的致残性疾病, 目前尚缺乏有效的药物, 临床治疗以延缓病情为主。丹参酮II_A是丹参中脂溶性成分, 具有多种药理作用, 可降低炎症反应、保护软骨组织以防治骨性关节炎。综述了丹参酮II_A防治骨性关节炎的研究进展, 总结其作用机制, 为丹参酮II_A临床治疗骨性关节炎提供参考。

关键词: 丹参酮II_A; 骨性关节炎; 炎症反应; 软骨组织; 作用机制

中图分类号: R285; R982

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2024)05-1365-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.05.048

Research progress of tanshinone II_A in prevention and treatment of osteoarthritis

XIA Xiaoxiao, HUANG Yaokai, LI Zhongqiong

Department of Orthopaedics, The People's Hospital of Dazu, Chongqing, Chongqing 402360, China

Abstract: Osteoarthritis is a disabling disease characterized by dedifferentiation of chondrocytes, cartilage degeneration, and cartilage defects. At present, there is a lack of effective drugs, and clinical treatment mainly focuses on alleviating symptoms. Tanshinone II_A is a lipophilic component from *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, which has multiple pharmacological effects. Tanshinone II_A can reduce inflammation and protect cartilage tissue to prevent and treat osteoarthritis. This article summarizes the research progress of tanshinone II_A in prevention and treatment of osteoarthritis, summarizes its mechanism, and provides reference for the clinical treatment of osteoarthritis with tanshinone II_A.

Key words: tanshinone II_A; osteoarthritis; inflammation; cartilage tissue; mechanism

骨性关节炎是以软骨细胞去分化、软骨退化和软骨缺损为特征的致残性疾病, 目前尚缺乏有效的药物来促进骨性关节炎患者软骨缺损的修复, 临床治疗以延缓病情为主^[1]。骨性关节炎涉及髌下脂肪垫和滑膜、关节周围肌肉、韧带、软骨下骨, 尤其是关节软骨周围的各种组织学病变^[2]。关节软骨主要由软骨细胞及其产生的大量细胞外基质组成, 软骨细胞负责维持细胞外基质合成代谢和分解代谢之间的平衡, 然而炎性细胞因子、异常机械刺激、软骨细胞凋亡和氧化应激等多种因素会破坏软骨细胞生理学和基质转换的平衡, 进而导致基质丢失和组织变性, 从而导致骨性关节炎的发生^[3]。丹参属于传统的活血祛瘀中药, 丹参酮II_A是丹参中脂溶性成分, 具有抗炎、抗氧化、抗血小板聚集、抗肿瘤、雌激素样活性等多种药理作用, 临床广泛用

于心脑血管疾病、糖尿病、肝病、肿瘤等多种疾病的治疗^[4]。丹参酮II_A可降低炎症反应、保护软骨组织以防治骨性关节炎。本文综述了丹参酮II_A防治骨性关节炎的研究进展, 总结其作用机制, 为丹参酮II_A临床治疗骨性关节炎提供参考。

1 降低炎症反应

1.1 阻止 Tol 样受体 4/髓分化因子 88/核因子-κB (TLR4/Myd88/NF-κB) 信号通路激活

TLR4/Myd88/NF-κB 信号通路通过促进多种炎症因子的表达参与骨性关节炎的炎症反应进程, 可造成软骨组织炎症损伤, 加快软骨退变进程^[5]。张金锋等^[6]使用丹参酮II_A治疗前交叉韧带切断术建立膝骨性关节炎大鼠模型, 结果显示, 10、20、50 mg/kg 丹参酮II_A能显著提高大鼠步态行为和热刺激缩足反应潜伏期, 降低机械刺激缩足反应阈值,

收稿日期: 2024-02-26

基金项目: 重庆市大足区科技发展项目 (DZKJ2023JSYJ-KWXM1042)

作者简介: 夏晓晓 (1984—), 女, 主管护师, 本科, 从事骨科护理。E-mail: 515297054@qq.com

*通信作者: 李中琼 (1987—), 女, 主管护师, 本科, 从事骨科护理。

显著改善大鼠软骨厚度、滑膜厚度和 Mankin 评分, 显著减轻软骨表明粗糙、断裂、溃疡等病理损伤, 显著降低外周血清和关节组织中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-1 β 、IL-6、胶原羧基端交联肽 (CTX)-I、CTX-II 的水平, 显著降低 NF- κ B p65 蛋白的表达, 表明丹参酮 II_A 可通过阻止 TLR4/Myd88/NF- κ B 信号通路激活以降低骨性关节炎的炎症反应。洪瑛等^[7]使用丹参酮 II_A 干预小鼠原代软骨细胞, 30、60、90、120、150、180、210、240、270、300、400 μ mol/L 丹参酮 II_A 呈浓度和时间相关性降低 IL-1 β 引起的原代细胞的增殖抑制率, 显著阻止 NF- κ B p65、TRAF6 蛋白和基因的表达, 结果证实丹参酮 II_A 通过阻止 NF- κ B 信号通路激活以减轻软骨细胞的炎症损伤。

1.2 抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/核因子- κ B (PI3K/Akt/NF- κ B) 信号通路激活

PI3K/Akt/NF- κ B 是介导骨性关节炎的重要信号通路, 激活后可诱导 IL-6、基质金属蛋白酶 (MMP)、TNF- α 等多种下游炎症因子的分泌, 参与骨性关节炎的病理进程, 可诱导软骨组织降解, 降低软骨的抗应能力^[8]。孟如丹等^[9]研究使用丹参酮 II_A 干预大鼠原代软骨细胞, 发现 6.25、12.5、25、50 μ mol/L 丹参酮 II_A 能促进软骨细胞增殖, 12.5、25、50 μ mol/L 丹参酮 II_A 对 IL-1 β 的干预能促使软骨细胞增殖, 还能抑制软骨细胞中前列腺素 E₂ (PGE₂)、IL-6、TNF- α 、一氧化氮 (NO) 的分泌, 以及 MMP-13、环氧化酶-2 (COX-2)、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、ADAMTS-5 基因和蛋白表达, 结果证实丹参酮 II_A 可通过抑制 PI3K/Akt/NF- κ B 的激活以阻止软骨细胞的炎症反应, 降低软骨组织的降解, 对软骨组织发挥保护作用。

1.3 调节微小 RNA (miR) -155/叉头框蛋白 O3 (FOXO3) 轴的表达

miR 是一类进化上保守的单链非编码小 RNA 分子, 在转录后水平调控基因表达, miR-155 在骨性关节炎软骨细胞中显著上调, 参与骨性关节炎的发病机制, 可靶向促使 FOXO3 的 3'UTR 的表达下调, 进而加剧骨性关节炎组织间的炎症反应, 促进软骨细胞凋亡^[10]。Zhou 等^[11]使用丹参酮 II_A 干预乙酰半胱氨酸处理的人原代软骨细胞, 发现 5、10 μ mol/L 丹参酮 II_A 能显著降低软骨细胞中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 蛋白和基因的表达, 显著降低 miR-155-5p 的表达和提高 FOXO3 的表达, 通过下调 caspase-

3-9 的表达以抑制软骨细胞凋亡, 通过 miR-155 抑制剂反向验证丹参酮 II_A 对 miR-155 的靶向抑制作用, 表明丹参酮 II_A 可靶向调节 miR-155/FOXO3 轴的表达显著降低骨关节炎的炎症反应。

1.4 上调 β -arrestin2 的表达

β -arrestin2 是 NF- κ B 信号通路的上游因子, 过表达能阻止 TLR4/NF- κ B 信号通路激活, 继而介导多种炎症因子的分泌, 诱导并加剧软骨组织的炎症损伤^[12]。张建业等^[13]使用 IL-1 β 诱导软骨细胞炎症反应并使用 Hulth 法建立膝骨性关节炎大鼠模型, 结果 100 μ mol/L 丹参酮 II_A 能逆转 IL-1 β 引起的软骨细胞活力下降, 降低 IL-1 β 引起的软骨细胞中 COX-2、iNOS、PGE₂、NO、MMP、p65 表达的升高, 呈浓度相关性促进 β -arrestin2、聚集蛋白聚糖、II 型胶原蛋白的表达, 经 0.5 mg/kg 丹参酮 II_A 治疗后, 大鼠的软骨骨质变薄、粗糙、软骨细胞排列紊乱的病理获得明显改善, 还能降低 Mankin 评分, 结果证实丹参酮 II_A 可通过上调 β -arrestin2 的表达来降低软骨组织的炎症反应, 进而控制骨性关节炎的病情发展。

1.5 抑制炎症因子的表达

炎性细胞因子引发炎症反应, 参与骨性关节炎的发生、发展, 其中多种促炎细胞因子 (IL-1 β 、TNF- α 和 iNOS) 的水平显著升高, 进而诱导软骨细胞凋亡和增加软骨组织降解^[14]。Jia 等^[15]使用前交叉韧带横断术和内侧面半月板切除术建立骨性关节炎大鼠模型, 使用 0.5 mg/kg 丹参酮 II_A 进行治疗, 结果发现丹参酮 II_A 能有效抑制大鼠软骨降解和软化, 降低大鼠的 Mankin 评分, 有助于降低半月板切除引起的滑膜内膜崩解和炎症细胞积累, 抑制软骨细胞凋亡, 促进基质金属蛋白酶组织抑制因子 1 (TIMP-1) 的表达和降低 MMP-13 的表达, 降低大鼠血清中 TNF- α 、IL-1 β 和 iNOS 的水平, 促进软骨细胞中骨形态发生蛋白 2 (BMP-2) 和人转化生长因子 β 1 (TGF- β 1) 蛋白的表达, 证实丹参酮 II_A 可通过降低炎症因子的表达以阻止软骨细胞的降解, 用于骨性关节炎的治疗。

2 保护软骨组织

2.1 调节 Wnt/ β -连环蛋白 (Wnt/ β -catenin) 信号通路表达

Wnt/ β -catenin 参与关节软骨形成和分化的调节, β -catenin 可促使多种降解酶的表达, 加快细胞外基质的降解和软骨组织损伤, Wnt 的过表达可增

加关节内蛋白酶的活性,促进胶原蛋白的分泌和细胞外基质的形成^[16]。宋奕等^[17]使用丹参酮II_A干预大鼠原代软骨细胞,发现6.25、12.5、25、50 μmol/L丹参酮II_A可呈浓度相关性提高软骨细胞的II型胶原蛋白和II型胶原的分泌,并降低β-catenin蛋白的表达,表明丹参酮II_A通过调节Wnt/β-catenin信号通路以促进软骨细胞II型胶原蛋白的表达,对关节软骨发挥保护作用。

2.2 上调长链非编码RNA(lncRNA)的表达

lncRNA在骨性关节炎中起着重要作用,与富核丰度转录本1(NEAT1)相互作用,影响软骨细胞增殖、迁移和凋亡以及细胞外基质分泌,NEAT1_2在软骨细胞对炎症因子和去分化引起的应激的反应中起着关键作用^[18]。Sun将^[19]丹参酮II_A用于IL-1β干预兔软骨细胞,发现2 μg/mL丹参酮II_A能提高兔软骨细胞中NEAT1_2的表达,显著提高细胞中SOX9、ACAN mRNA水平和COL II/COL I比率,继而增强软骨细胞表型基因的转录,有效减轻IL-1β和TNF-α诱导的软骨细胞凋亡,阻断细胞应激的加重,与软骨细胞共同培养能促进软骨组织再生,证实丹参酮II_A通过上调lncRNA NEAT1_2有效促进软骨再生,可望成为治疗骨性关节炎的新策略。

2.3 抑制铁死亡

铁死亡是一种细胞死亡形式,由铁依赖性脂质过氧化引发,活性氧(ROS)过度分泌会破坏氧化还原稳态,增加促死亡元素(如Bax、Bid),并降低促生存因子(如Bcl-2)的表达,谷胱甘肽(GSH)耗竭或谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)失活引起的脂质过氧化是细胞铁死亡的典型特征,铁死亡可加重软骨细胞损伤,加剧骨性关节炎的病情发展^[20]。Xu等^[21]使用丹参酮II_A干预小鼠软骨细胞系ATDC5,发现40、100 μmol/L丹参酮II_A能显著降低脂多糖诱导的ATDC5细胞凋亡,逆转脂多糖引起的Bax蛋白增加和Bcl-2蛋白降低,降低MMP13、ADAMTS5 mRNA的水平,提高Col II mRNA和蛋白的水平,通过提高ATDC5细胞中GSH、GPX-4的水平,降低ROS水平,缓解脂多糖诱导的炎症反应,降低软骨细胞铁死亡,结果证实丹参酮II_A通过抑制铁死亡来改善软骨细胞凋亡和软骨变性,并可能成为骨性关节炎的潜在治疗剂。

2.4 促进软骨组织形成

关节软骨覆盖了人体滑膜关节的所有关节表

面,由细胞外基质和极少数位于该组织内的软骨细胞组成,由于软骨内缺乏血管,极大地限制了关节软骨的自我修复能力,软骨组织工程技术生产的支架是目前临床促进软骨修复的主要治疗手段^[22]。

Chen等^[23]通过冷冻干燥法制备丹参酮II_A递送丝素蛋白支架,通过5、10、20、40 μg/mL丹参酮II_A制成不同质量浓度的支架,发现10 μg/mL丹参酮II_A组成的支架(SF/T10)促使软骨细胞中COL II/COL I的表达升高,程度优于其他质量浓度,还能显著促进软骨样细胞外基质的生成和软骨形成,将SF/T10用于裸鼠的皮下区域后发现移植区域均生长出软骨样组织,将SF/T10用于兔软骨缺损修复的实验发现可促使缺损部位完全修复,再生组织与周围软骨相似,结果证实丹参酮II_A递送丝素蛋白支架能促进软骨组织形成。

2.5 阻止软骨细胞去分化

软骨细胞在骨性关节炎病理进程中可发生去分化,失去其软骨生成特征,并显示成纤维细胞样形态,通常从多边形变为纺锤形,软骨细胞去分化程度与骨性关节炎的骨损伤程度呈正相关^[24]。Zhang等^[25]将100 μg/mL丹参酮II_A与软骨细胞进行体外培养,结果丹参酮II_A能促使软骨细胞早期迅速增殖,促使糖胺聚糖的表达,上调Col II、SOX6 mRNA的表达,基于网络药理学发现丹参酮II_A发挥作用机制的5 020个潜在靶基因,COL2A1、COL10A1、ADAMTS5、MMP13、COMP、GDF5、SOX6 7个枢纽基因是关键靶点,结果证实丹参酮II_A可阻止软骨细胞去分化,可能成为骨性关节炎的候选药物。

3 结语

丹参酮II_A可通过阻止TLR4/Myd88/NF-κB信号通路激活,抑制PI3K/Akt/NF-κB信号通路激活,调节miR-155/FOXO3轴的表达,调节Wnt/β-catenin信号通路表达,上调β-arrestin2的表达,上调lncRNA的表达,抑制炎症因子的表达,抑制铁死亡,促进软骨组织形成,阻止软骨细胞去分化等多种途径发挥降低炎症反应和软骨组织保护作用,以防治骨性关节炎。目前丹参酮II_A用于骨性关节炎多以基础研究或动物研究为主,在人体的药理作用尚需试验验证,并且丹参酮II_A的量效关系、药物安全性还需进一步确认,但是丹参酮II_A用于骨性关节炎具有较好前景,值得深入探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Vina E R, Kwok C K. Epidemiology of osteoarthritis: Literature update [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30(2): 160-167.
- [2] Mobasheri A, Batt M. An update on the pathophysiology of osteoarthritis [J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2016, 59(5-6): 333-339.
- [3] Berenbaum F, Wallace I J, Lieberman D E, et al. Modern-day environmental factors in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14(11): 674-681.
- [4] Guo R, Li L, Su J, et al. Pharmacological activity and mechanism of tanshinone II_A in related diseases [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 4735-4748.
- [5] Cai D, Zhang J, Yang J, et al. Overexpression of FTO alleviates osteoarthritis by regulating the processing of miR-515-5p and the TLR4/MyD88/NF- κ B axis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114: 109524.
- [6] 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]. *中国药学杂志*, 2021, 56(23): 1918-1926.
- [7] 洪瑛, 晏为华, 刘修树. 丹参酮 II_A 下调 NF- κ B 信号通路发挥对 IL-1 β 所致软骨细胞损伤的保护作用 [J]. *海峡药学*, 2021, 33(6): 4-8.
- [8] Hou C H, Tang C H, Chen P C, et al. Thrombospondin 2 promotes IL-6 production in osteoarthritis synovial fibroblasts via the PI3K/AKT/NF- κ B pathway [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 5955-5967.
- [9] 孟如丹, 胡张捷, 毛强. 丹参酮 II_A 抑制 PI3K/AKT/NF- κ B 通路对炎性软骨细胞的保护作用 [J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(10): 1166-1173.
- [10] Zhang X, Zhao S, Zhang H. miR-155-5p improves knee osteoarthritis rats through SOCS1-STAT3 signaling pathway [J]. *Panminerva Med*, 2023, 65(3): 433-434.
- [11] Zhou B, Li L H, Tan L M, et al. Tanshinone II_A ameliorates inflammation response in osteoarthritis via inhibition of miR-155/FOXO3 axis [J]. *Pharmacology*, 2021, 106(1): 20-28.
- [12] Cao C, Zhang Y, Cheng J, et al. β -Arrestin2 inhibits the apoptosis and facilitates the proliferation of fibroblast-like synoviocytes in diffuse-type tenosynovial giant cell tumor [J]. *Cancer Genom Proteom*, 2021, 18(3): 461-470.
- [13] 张建业, 张卫华, 韩俊, 等. 丹参酮 II_A 抑制软骨细胞炎症、软骨基质降解的机制及对大鼠骨关节炎的影响 [J]. *解放军医药杂志*, 2021, 33(3): 10-16.
- [14] Wang T, He C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2018, 44: 38-50.
- [15] Jia P T, Zhang X L, Zuo H N, et al. Articular cartilage degradation is prevented by tanshinone II_A through inhibiting apoptosis and the expression of inflammatory cytokines [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 6285-6289.
- [16] Li W, Xiong Y, Chen W, et al. Wnt/ β -catenin signaling may induce senescence of chondrocytes in osteoarthritis [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(3): 2631-2638.
- [17] 宋奕, 朱寅, 丁道芳. 丹参酮 II_A 对软骨细胞 II 型胶原及 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2018, 26(9): 1-4.
- [18] Sun H, Peng G, Ning X, et al. Emerging roles of long noncoding RNA in chondrogenesis, osteogenesis, and osteoarthritis [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(1): 16-30.
- [19] Sun J, Chen W, Zhou Z, et al. Tanshinone II_A facilitates efficient cartilage regeneration under inflammatory factors caused stress via upregulating lncRNA NEAT1_2 [J]. *Biomedicine*, 2023, 11(12): 3291.
- [20] Miao Y, Chen Y, Xue F, et al. Contribution of ferroptosis and GPX4's dual functions to osteoarthritis progression [J]. *EBioMedicine*, 2022, 76: 103847.
- [21] Xu J, Zhi X, Zhang Y, et al. Tanshinone II_A alleviates chondrocyte apoptosis and extracellular matrix degeneration by inhibiting ferroptosis [J]. *Open Life Sci*, 2023, 18(1): 20220666.
- [22] Buckwalter J A, Mankin H J, Grodzinsky A J. Articular cartilage and osteoarthritis [J]. *Instr Course Lect*, 2005, 54: 465-480.
- [23] Chen W, Xu Y, Li H, et al. Tanshinone II_A delivery silk fibroin scaffolds significantly enhance articular cartilage defect repairing via promoting cartilage regeneration [J]. *ACS Appl Mater Inter*, 2020, 12(19): 21470-21480.
- [24] Charlier E, Deroyer C, Ciregia F, et al. Chondrocyte dedifferentiation and osteoarthritis (OA) [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 165: 49-65.
- [25] Zhang Y, Sun L, Liu X, et al. Investigating the protective effect of tanshinone II_A against chondrocyte dedifferentiation: A combined molecular biology and network pharmacology approach [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(3): 249.

[责任编辑 解学星]