

白藜芦醇通过调控信号通路治疗膝骨关节炎的研究进展

杨萍

甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050

摘要: 膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 为一种慢性退行性病变, 可导致关节功能减退、丧失, 严重影响人类生活质量。白藜芦醇是一种天然多酚类植物抗毒素, 是虎杖等药用植物中的主要活性成分, 具有保护血管、抗炎、抗癌、抗氧化等作用, 可通过调控核因子 E2 相关因子 2/血红素氧合酶-1/醌氧化还原酶 1 信号通路、Toll 样受体 4/髓样分化因子 88 信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路、核因子- κ B 信号通路、酪氨酸激酶 2/转录激活因子 3 信号通路、分泌型糖蛋白/ β -连环蛋白信号通路等发挥抗 KOA 作用。通过对白藜芦醇调控信号通路治疗 KOA 的分子机制进行综述, 为合理应用及药物开发提供依据。

关键词: 白藜芦醇; 膝骨关节炎; 信号通路; 分子机制; 氧化应激; 细胞凋亡

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)04-1311-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.04.032

Research progress on resveratrol in treatment of knee osteoarthritis by regulating signaling pathway

YANG Ping

Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

Abstract: Knee osteoarthritis is a chronic degenerative diseases, which can lead to joint dysfunction and loss, and seriously affect the quality of human life. Resveratrol is a natural polyphenol plant antitoxin, and is the main active ingredient of Huzhang (*Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc.), which has vascular protection, anti-inflammatory, anti-cancer and antioxidant effects. Anti-knee osteoarthritis can be induced by regulating nuclear factor erythroid-2-related factor 2/hemeoxygenase-1/NADPH quinone reductase 1 signaling pathway, Toll like receptor 4/myeloid differentiation factor 88 signaling pathway, phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B signaling pathway, nuclear factor- κ B signaling pathway, Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway, Wnt/ β -catenin signaling pathway. This paper reviews the molecular mechanism of resveratrol regulating signaling pathway in the treatment of knee osteoarthritis, and provides the basis for its rational application and drug development.

Key words: resveratrol; knee osteoarthritis; signaling pathway; molecular mechanism; oxidative stress; apoptosis

膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是一种以膝关节疼痛、活动受限、僵硬甚至畸形为主要症状的慢性退行性骨关节疾病^[1], 多发于中老年人群, 是临床中发病率较高的一种退行性膝关节疾患, 以膝关节软骨的变性、破坏及骨赘形成成为主要临床特征^[2]。据统计, 60 岁以上的老年人中, 约有 30%~50% 的人受 KOA 的影响^[3]。随着老龄化进程的日趋严峻, 如何防治 KOA 成为目前研究的热点^[4]。关于 KOA 的治疗方法临床主要是以减少关节疼痛、延缓其进展为主。化学药虽能缓解 KOA 症状, 但长期

使用常伴有一定的不良反应。近年来, 越来越多的天然化合物表现出明显的抗炎作用和较少的不良反应而逐渐引起人们的关注。

白藜芦醇是一种生物活性很强的天然多酚类物质, 又称为芪三酚, 化学名称为 3,4',5'-三羟基-1,2-二苯基乙烯, 纯品外观为白至淡黄色粉末, 无味, 难溶于水, 易溶于乙醚、三氯甲烷、甲醇、乙醇、丙酮、醋酸乙酯等有机溶剂^[5], 化学结构见图 1。其来源广泛, 在葡萄、虎杖、花生等药用植物中的含量较高^[6]。现代药理学研究表明, 白藜芦醇具有抗

收稿日期: 2022-08-15

作者简介: 杨萍 (1989—), 女, 硕士, 主管中药师, 从事中药复方及配伍药效机制研究。E-mail: yangping151@126.com

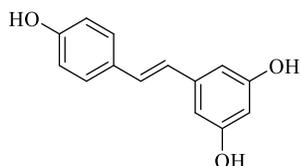


图1 白藜芦醇的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of resveratrol

癌、抗氧化、抗心血管疾病、保肝、抗菌、抗炎、抗衰老及雌激素样活性等作用^[7]，在药品、食品及保健品方面具有较高的应用价值。最新研究发现，白藜芦醇对 KOA 具有显著的治疗作用，可保护关节软骨细胞，调控软骨细胞中炎症因子表达，抑制软骨细胞凋亡，维持软骨下骨微环境平衡，抑制软骨细胞外基质降解。因此，本文旨在对白藜芦醇通过调控信号通路防治 KOA 的分子机制进行归纳总结，为其临床应用及新药开发提供参考。

1 白藜芦醇通过调控核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2) / 血红素氧合酶-1 (hemeoxygenase-1, HO-1) / 醌氧化还原酶 1 (NADPH quinoidoreductase 1, NQO1) 信号通路防治 KOA

Nrf2 是调节细胞氧化应激的重要转录因子，有利于改善氧化应激，促进细胞存活，维持细胞内氧化还原动态平衡^[8]。Nrf2 可促进血 HO-1 的转录，对细胞有保护作用^[9]，在体内被有毒、有害物质激活后转位进入细胞核并识别结合核酸序列上的抗氧化反应元件 (anti-oxidant response element, ARE)，从而启动下游 II 相解毒酶、抗氧化蛋白、抗氧化酶系等保护性基因转录，如 HO-1、NQO1、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 等，从而提高细胞应对氧化应激的抵抗能力进而产生细胞保护作用，抵抗各种刺激对机体产生的氧化应激损伤^[10]。相关研究已证实，氧化应激反应在 KOA 病理生理学中起重要作用，如活性氧可能导致软骨降解、关节炎、软骨细胞凋亡和氧化还原的改变^[11]。

白藜芦醇能够改善过氧化氢 (H_2O_2) 诱导的原代软骨细胞凋亡，增加细胞增殖活性；上调 Nrf2-HO-1/NQO-1 信号因子和 SOD-2、谷胱甘肽过氧化酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPx4) 和 CAT 的表达，降低 H_2O_2 诱导的活性氧和脂质氧化水平；降低 H_2O_2 诱导的炎症信号因子核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-

2) 和诱导型一氧化氮合酶 (induced nitric oxide synthase, iNOS) 的表达水平，降低炎症因子白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的释放^[12]。通过激活 Nrf2 和沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 表达上调抗氧化防御基因，抑制活性氧过量产生，减轻氧化损伤和炎症反应^[13]。研究表明，老年小鼠经白藜芦醇治疗后，胶原、骨基质形成和 SIRT1 表达显著增加，其可能是通过抑制细胞增殖、降低活性氧活性、提高 SOD 酶活性、提高谷胱甘肽浓度，上调 SOD1、胱氨酸/谷氨酸反向转运体、Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, RUNX2) 和骨钙素以及 SIRT1/Nrf2 的基因表达，发挥抗氧化应激和成骨能力^[14]。通过 Nrf2 介导的信号通路上调 HO-1 表达，白藜芦醇 5 mg/kg 可减少大鼠炎症相关蛋白的产生、破骨细胞的形成和循环活性氧的产生^[15]，从而保护关节软骨，延缓 KOA 病理进程，见图 2。

2 白藜芦醇通过抑制 Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4) / 髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 信号通路防治 KOA

TLR4 作为先天免疫应答的模式识别受体，广泛分布于人体中，如成骨细胞、破骨细胞、破骨前体细胞、骨巨噬细胞、骨髓间充质干细胞等，TLR4 能够介导骨髓细胞产生炎症因子作用于骨代谢^[16]。MyD88 是 TLR4 信号通路中重要的衔接蛋白^[17]，TLR4 信号传导主要依赖于 MyD88，并可介导 TLR4 信号通路下游 NF- κ B 活化，NF- κ B 是炎症反应中主要的转录因子，可以同时调控成骨细胞和破骨细胞，在维持骨稳态中发挥着重要的作用^[18]。

白藜芦醇可能在体外通过抑制 TLR4/MyD88 依赖性信号通路发挥抗 IL-1 β 诱导的人骨肉瘤 SW1353 细胞骨关节炎效应，显著下调培养基上清液中 IL-6 水平以及 SW1353 细胞中 TLR4 和 MyD88 蛋白的表达^[19]。白藜芦醇通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路下调 IL-1 β 诱导的人关节软骨细胞炎症因子表达，TLR4 及其下游靶分子 MyD88 和 TNF 受体相关蛋白 6 (TNF receptor-associated factor 6, TRAF6) 表达减少，阻止 NF- κ B 核移位^[20]。白藜芦醇 2、4、8 μ mol/L 可将 M1 型巨噬细胞极化为 M2 型巨噬细胞，并通过 TLR4/MyD88 受体途径进行调控，下调一氧化氮、IL-6、TNF- α 水平，从而减轻炎症反应^[21]，干预 KOA 发生。白藜芦醇可改善

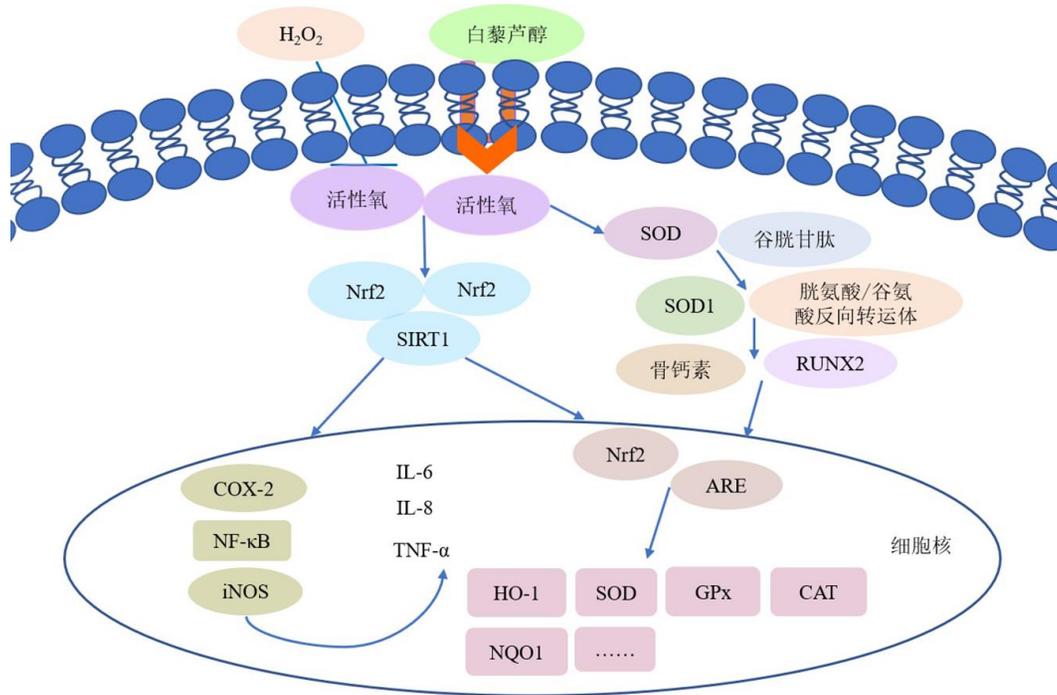


图2 白藜芦醇通过调控 Nrf2/HO-1/NQO1 信号通路干预 KOA 的分子机制

Fig. 2 Molecular mechanism of resveratrol in intervention of KOA by regulating Nrf2/HO-1/NQO1 signaling pathway

高脂小鼠关节软骨骨关节炎早期样改变，抑制软骨组织 TLR4 及自噬标记蛋白 (beclin 1)、自噬相关蛋白微管相关蛋白轻链 3II (microtubule-associated protein light chain 3II, LC3II) /LC3I 表达，表明白藜芦醇的抗骨关节炎作用可能与调节 TLR4 和自噬有关^[22]。白藜芦醇 50 μmol/L 可显著降低 IL-1β 诱导的 SW1353 细胞培养基上清 IL-6 水平及软骨细胞 TLR4、MyD88、β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白 (TIR-domain-containing adaptor inducing interferon-β, TRIF) 和 NF-κB 蛋白表达，激活 PI3K/Akt 失活叉头框转录因子 O 亚族 1 (forkhead box transcription factor O1, FoxO1) 抑制 TLR4/MyD88 依赖性和非依赖性信号通路，通过 TLR4/Akt/FoxO1 轴抑制 TLR4/NF-κB 信号通路发挥抗 IL-1β 诱导的 SW1353 细胞骨关节炎效应^[23]。白藜芦醇 45 mg/kg 连续 ig 12 周可以改善高脂饮食诱导的 C57BL/6J 小鼠骨关节炎症状，且在体内膝关节软骨中 TLR4 的表达显著降低^[24]，见图 3。

3 白藜芦醇通过调控磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路防治 KOA

关节软骨细胞过度凋亡是 KOA 发病机制的重要特征，会导致关节软骨损伤。PI3K/Akt 信号通路

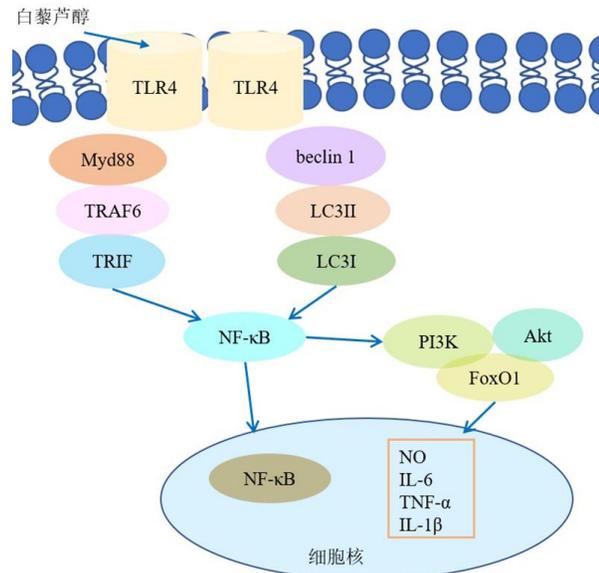


图3 白藜芦醇通过抑制 TLR4/MyD88 信号通路减缓 KOA 的分子机制

Fig. 3 Molecular mechanism of resveratrol slows down KOA by inhibiting TLR4/MyD88 signaling pathway

是 KOA 中与软骨细胞凋亡相关的经典抗凋亡信号通路，可影响多个下游效应因子如 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 的激活，并在抑制细胞凋亡和促进细胞增殖中发挥关键作用^[25]。PI3K 是由

1 个催化亚基和 1 个调节亚基组成的异源二聚体蛋白，其下游靶蛋白 Akt 是一种丝/苏氨酸蛋白激酶，激活后可通过磷酸化作用于多种相关下游靶分子如促凋亡蛋白(Bcl-2/Bcl-xL-associated death promoter, Bad)、NF-κB、雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(cystein-aspartate protease-3, Caspase-3)等调节软骨细胞存活、自噬与凋亡，介导软骨组织损伤过程^[26]。研究表明，位于炎症滑膜中的成纤维细胞样滑膜细胞(fibroblast-like synoviocytes, FLSs)可以产生大量的炎症细胞因子、趋化因子和基质降解分子 7、9, PI3K/Akt 的激活与滑膜炎的发展、软骨的退行性变和 KOA 的易感性密切相关^[27]。

白藜芦醇 100 μmol/L 可通过激活 PI3K/Akt 信号通路，增加体外培养的小鼠膝关节软骨细胞细胞外基质二型胶原、蛋白聚糖、Akt1 合成，起到保护关节软骨的作用^[28]。TLR4 和 PI3K/Akt 信号通路均在关节软骨中被激活，白藜芦醇可下调 TLR4 表达以及上调 PI3K/Akt 信号传导，而 TLR4 抑制剂 CLI-095 可减弱白藜芦醇对 PI3K/Akt 的活化作用；用 PI3K 抑制剂 LY294002 预处理的 IL-1β 诱导关节软骨细胞，发现白藜芦醇未能下调 TLR4 表达，表明白藜芦醇可通过激活 PI3K/Akt 信号通路抑制关节软骨细胞 TLR4 表达，发挥抗 KOA 作用^[29]。用 TLR4 siRNA、PI3K 抑制剂 LY294002 或 FoxO1 siRNA 处

理 IL-1β (10 ng/mL) 诱导的 SW1353 细胞，发现白藜芦醇 50 μmol/L 可显著上调 PI3K/Akt 磷酸化水平，并下调 FoxO1 表达，表明其通过激活关节软骨细胞 PI3K/Akt 信号传导来抑制 TLR4 和炎症因子表达^[30]，见图 4。

4 白藜芦醇通过抑制 NF-κB 信号通路防治 KOA

NF-κB 是一种诱导型转录因子，在免疫反应、炎症反应、细胞分化以及正常和恶性细胞的存活中起核心作用，参与软骨退化、滑膜炎、软骨下硬化等骨关节炎重要病理过程，与骨关节炎的发生和发展关系密切^[31]。NF-κB 通过位于基质金属蛋白酶 1(matrix metalloproteinase 1, MMP1)、MMP9、MMP3 和整合素样金属蛋白酶与凝血酶抗体 5(integrin-like metalloproteinase and thrombin antibody 5, ADAMTS5) 基因启动子中的 NF-κB 反应元件诱导分解代谢基因表达，促进主要促炎和抗炎介质的表达，包括 COX-2、前列腺素 E₂(prostaglandin E₂, PGE₂) 和 iNOS^[32]。NF-κB 的激活可导致一系列下游靶基因的转录，从而产生相关的生物学效应，如炎症因子的产生和软骨细胞凋亡的诱导，最终导致膝关节损伤的发展^[33]。在培养的软骨细胞中，用 NF-κB 抑制剂治疗可降低 IL-1β 诱导的分解代谢基因表达；在动物模型中，通过动脉注射特异性 siRNA，膝关节中 NF-κB p65 的敲低可减轻软骨损伤，骨关节炎滑液中 IL-1β 和 TNF-α 的浓度降低，IκB 激酶

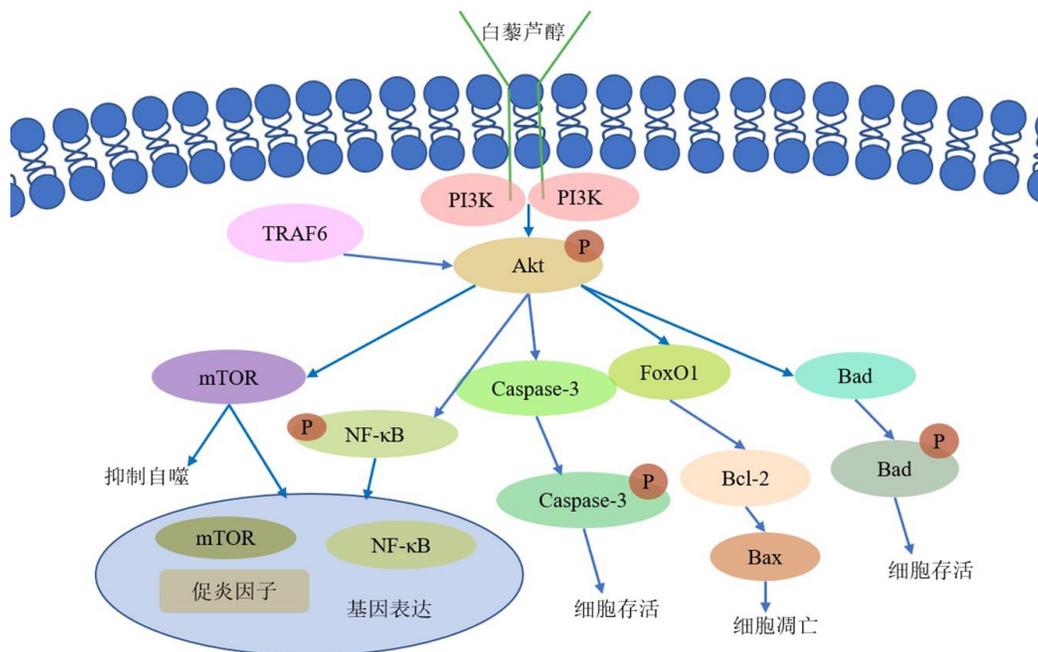


图 4 白藜芦醇通过调控 PI3K/Akt 信号通路干预 KOA 的分子机制

Fig. 4 Molecular mechanism of resveratrol in intervention of KOA by regulating PI3K/Akt signaling pathway

(inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase, IKK) 作为 NF-κB 激活机制的上游调节剂, 也与软骨细胞分解代谢和软骨退化有关^[34]。NF-κB 信号通路在调节促炎因子、黏附分子和趋化因子的表达中发挥重要作用, 在炎症、细胞增殖、分化和凋亡中发挥核心作用。

白藜芦醇可通过 NF-κB 信号通路影响软骨细胞 *IL-1β*、*TNF-α* mRNA 的表达, 进而降低软骨细胞炎症反应, 延缓关节软骨细胞退变^[35]。用过表达 SIRT1 的腺病毒转染小鼠胚胎成骨 MC3T3-E1 细胞, 以 *TNF-α* 诱导 MC3T3-E1 细胞, 发现 SIRT1 在细胞中的过表达通过抑制细胞凋亡、增加碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 活性、增加 *RUNX2*

和骨钙素 mRNA 表达, 显著减轻 *TNF-α* 诱导的细胞损伤及抑制 NF-κB 活化, 降低 iNOS 表达和一氧化氮形成, 白藜芦醇 10 μmol/L 对 *TNF-α* 诱导的 SIRT1 过表达细胞损伤具有保护作用^[36]。白藜芦醇激活 SIRT1 并诱导 SIRT1 与组蛋白乙酰转移酶 p300 在骨源性细胞和前成骨细胞中结合形成复合物, 导致 NF-κB 受体激活剂配体诱导的 NF-κB 去乙酰化, 抑制 NF-κB 转录激活和破骨细胞生成^[37]。白藜芦醇抑制参与炎症的 NF-κB 调节基因产物 (COX-2、MMP3、MMP9、血管内皮生长因子)、细胞凋亡 (Bcl-2、Bcl-xL 和 *TNF-α* 受体相关因子 1) 及 Caspase-3 的激活, 并通过抑制蛋白酶体来调节 NF-κB 途径^[38], 见图 5。

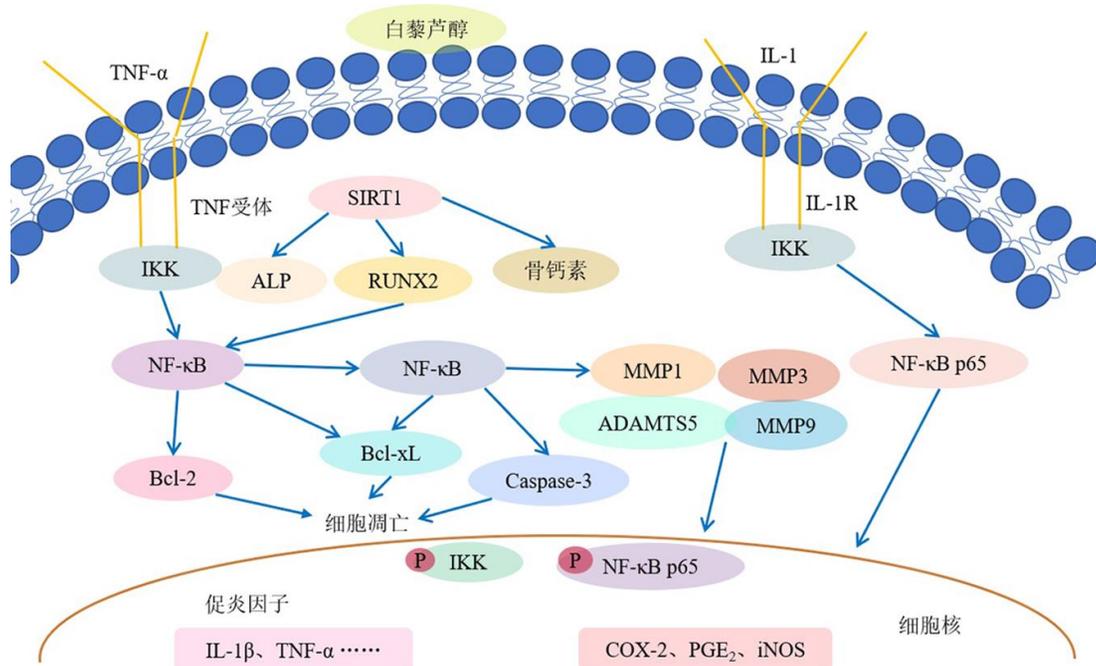


图 5 白藜芦醇通过抑制 NF-κB 信号通路防治 KOA 的分子机制

Fig. 5 Molecular mechanism of resveratrol in prevention and treatment of KOA by inhibiting NF-κB signaling pathway

5 白藜芦醇通过调控酪氨酸激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) /转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路防治 KOA

JAK2/STAT3 信号转导通路参与细胞增殖与凋亡的调控, 在骨关节炎软骨细胞增殖与凋亡过程中发挥着重要调控作用^[39]。其构成较单一, 主要包含激酶受体、JAK 及 STAT 3 个要件。在信号转导过程中, 细胞外配体与细胞膜上的受体相结合, 激活下游因子, 诸多受体由于本身无激酶活性, 因此只

能依赖于细胞内的结合位点去激活相关酶活性; JAK2 作为 JAK 4 种亚型之一, 主要功能是参与并介导细胞外配体和细胞膜上相关受体间的信号传导; STAT3 则为其家族中 7 个成员之一, 是 JAK 的下游激活蛋白^[40]。JAK2/STAT3 由细胞因子刺激信号转导通路, 其主要作用是将从细胞外的化学信号经一系列反应传递给细胞核, 导致与细胞增殖、分化、损伤、氧化应激、炎症反应、凋亡及免疫调节等许多相关重要基因 DNA 的转录和生物学表达^[41]。JAK2/STAT3 信号通路的激活受骨关节炎中炎性细

胞因子刺激的调节，抑制 JAK2/STAT3 通路可改善受损软骨细胞凋亡，在炎症过程中起重要作用^[42]。

给予雄性 C57BL/6J 小鼠喂食标准食物、高脂肪饮食或含白藜芦醇 45 mg/kg 的高脂肪饮食 22 周，发现白藜芦醇可抑制肥胖相关的骨关节炎并阻止其进展，下调软骨中 JAK2、STAT3、MMP13 和细胞因子信号通路抑制因子 3 (suppressor of cytokine signaling, SOCS3) 表达，显著抑制软骨中 JAK2/STAT3 信号通路，白藜芦醇在体外瘦素刺激 SW1353 细胞中表现出相同的效果，表明白藜芦醇通过抑制软骨中 JAK2/STAT3 信号通路活化发挥抗

肥胖相关骨关节炎的作用^[43]。白藜芦醇改善炎症性关节软骨和骨破坏，下调 *Wnt5a*、酪氨酸激酶 3 (mitogen-activated protein kinase, MAPK3)、Src 酪氨酸激酶和 *STAT3* mRNA 表达，表明白藜芦醇通过抑制 Src 激酶，STAT3 通路改善炎症性关节炎^[44]。研究表明，在软骨细胞/巨噬细胞共培养模型中软骨细胞和巨噬细胞之间的串扰机制揭示了白藜芦醇的抗炎特性，白藜芦醇显著抑制 IL-1 β 激活软骨细胞中 NF- κ B 诱导的 IL-6 分泌，进而抑制巨噬细胞中的 STAT3 蛋白激活，且 STAT3 能够正向调节 IL-6 的分泌^[45]，见图 6。

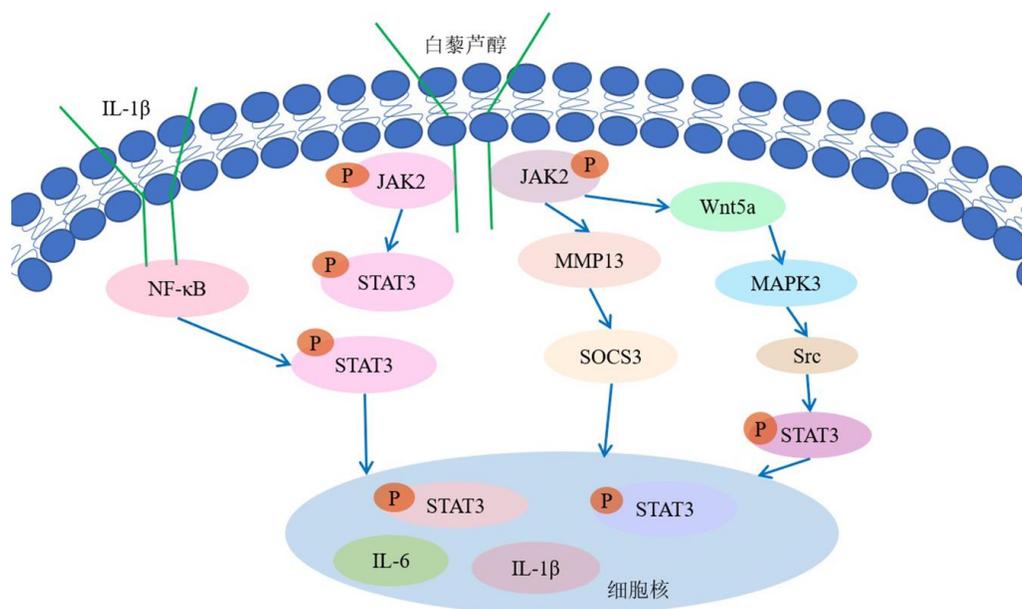


图 6 白藜芦醇通过调控 JAK2/STAT3 信号通路干预 KOA 的分子机制

Fig. 6 Molecular mechanism of resveratrol in intervention of KOA by regulating JAK2/STAT3 signaling pathway

6 白藜芦醇通过调控分泌型糖蛋白/β-连环蛋白 (Wnt/β-catenin) 信号通路防治 KOA

Wnt/β-catenin 信号通路是通过调节成骨细胞和软骨细胞分化，产生蛋白酶，参与 KOA 发病的经典途径^[46]。典型的 Wnt 通路通过调节细胞内 β-catenin 水平和亚细胞定位来触发其在细胞内的信号传导，在缺乏 Wnt 蛋白的情况下，β-catenin 水平保持在稳定状态。过量的 β-catenin 被糖原合成酶激酶-3β (glycogen synthase kinase-3β, GSK-3β) 与轴抑制蛋白 1 (Axin1) /Axin2、腺瘤性息肉病大肠杆菌 (adenomatous polyposis Coli, APC)、蓬乱蛋白和酪蛋白激酶 1 (casein kinase 1, CK1) 以磷酸化的方式在“破坏复合物”中降解，该蛋白复合物磷酸化 β-catenin 蛋白羧基末端的特定氨基酸残基，该氨基

酸残基由 β-catenin 基因的外显子 3 编码；当 Wnt 配体与其受体卷曲蛋白、低密度脂蛋白受体相关蛋白 (low density lipoprotein receptor related protein, LRP) 5 或 6 结合时，卷曲蛋白、LRP5 和 LRP6 受体的胞内部分与蓬乱蛋白、APC 和 Axin1/Axin2 蛋白相互作用，导致 β-catenin 从破坏复合体释放出来并易位到细胞核中，β-catenin 蛋白与转录因子/淋巴增强因子结合，并激活细胞核中 Wnt 下游靶基因的表达，调控相关细胞凋亡和代谢^[47]。

白藜芦醇显著增加骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 碱性磷酸酶活性和钙结节，抑制 GSK-3β 的功能，增加 β-catenin 的稳定性和核积累，上调成骨细胞相关标记基因表达，并引起细胞外调节蛋白激酶的快速活化，

表明白藜芦醇可通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进犬 BMSCs 的成骨细胞分化^[48]。用白藜芦醇处理的骨关节炎软骨细胞中, SIRT1 表达上调导致 Bax、Caspase-3/9 酶原、MMP1、MMP3、MMP13、Wnt3a、Wnt5a、Wnt7a 和 β -catenin 的表达水平降低以及 Bcl-2 水平增加, 其中 MMP13 是 Wnt/ β -catenin 信号通路下游的靶蛋白, Wnt3a、Wnt5a 和 Wnt7a 3 种 Wnt 蛋白是与骨关节炎发育有关的主要效应因子, 表明白藜芦醇可能通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调节骨关节炎软骨细胞凋亡和细胞外基质降解^[49]。白藜芦醇

在聚甲基丙烯酸甲酯 (polymethyl methacrylate, PMMA) 颗粒诱导的骨溶解小鼠模型中上调 β -catenin 和长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) KCNQ1 重叠转录物 1 (KCNQ1 overlapping transcript 1, KCNQ1OT1), 在体外 PMMA 颗粒刺激的小鼠间充质干细胞 (mouse mesenchymal stem cells, mMSCs) 实验中以剂量相关性促进 mMSCs 的成骨分化, 表明白藜芦醇通过 Wnt/ β -catenin 激活上调 lncRNA KCNQ1OT1 表达促进成骨细胞分化来缓解骨质溶解^[50], 见图 7。

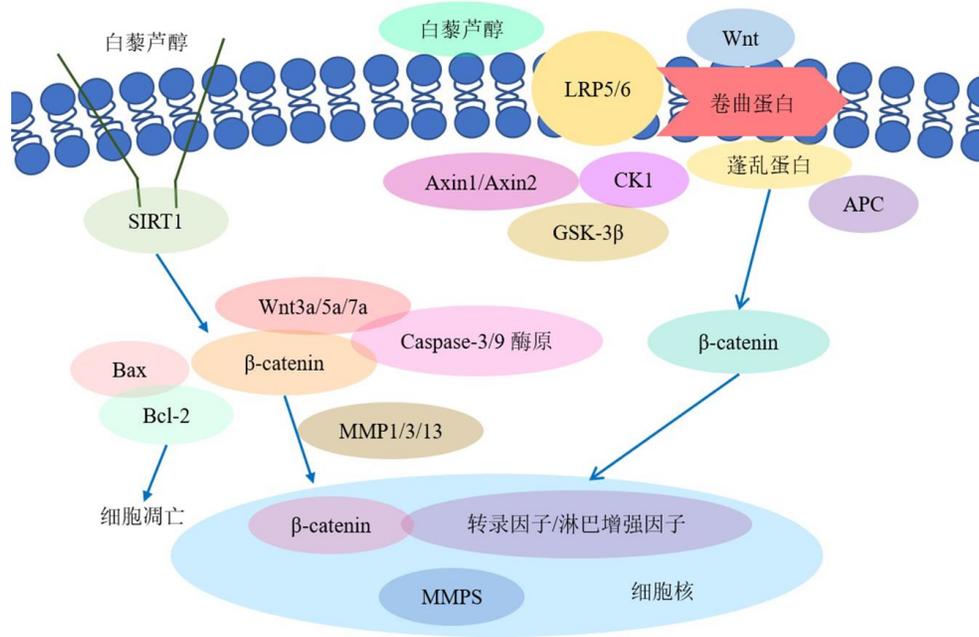


图 7 白藜芦醇通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路干预 KOA 的分子机制

Fig. 7 Molecular mechanism of resveratrol in intervention of KOA by regulating Wnt/ β -catenin signaling pathway

7 结语

KOA 是骨关节炎中最常见的类型, 具有发病率高、致残率高等特点, 极大损害患者的生活质量^[51]。其发病机制复杂, 目前临床尚无有效的控制措施, 主要以延缓病情进展为主。中药具有多成分、多靶点、多通路、临床疗效好等特点, 使其受到广泛学者的关注。白藜芦醇是一种天然活性成分, 是决明子、藜芦、虎杖、桑椹、何首乌等中药的主要药效成分, 药理作用广泛^[52-53]。在 KOA 的体外实验和动物模型中, 白藜芦醇表现出良好的软骨保护作用, 目前关于白藜芦醇在治疗 KOA 患者中均显示出良好的疗效^[54-55]。关于白藜芦醇治疗 KOA 的分子机制研究已较为深入, 见表 1。主要包括以下几点: (1) 通过调控 Nrf2/HO-1/NQO1 信号通路减轻氧化

应激反应, 减少活性氧过量产生, 提高 SOD 酶活性, 抑制关节软骨降解及关节炎因子表达; (2) 通过抑制 TLR4/MyD88 信号通路下调软骨细胞中炎症因子及一氧化氮水平, 减轻 KOA 关节软骨炎症反应, 抑制破骨细胞形成; (3) 通过调控 PI3K/Akt 信号通路减少下游效应因子如 Bcl-2、Bax 的表达, 抑制软骨细胞凋亡, 保护关节软骨; (4) 通过抑制 NF- κ B 信号通路下调软骨细胞炎症因子表达, 降低软骨细胞炎症反应, 抑制破骨细胞生成及软骨细胞凋亡, 延缓关节软骨退变; (5) 通过调控 JAK2/STAT3 信号通路促进软骨细胞增殖, 抑制其凋亡, 改善炎症性关节软骨和骨破坏; (6) 通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路促进成骨细胞分化, 抑制软骨细胞凋亡及细胞外基质降解, 维持关节内软

表1 白藜芦醇通过调控信号通路干预 KOA 的分子机制

Table 1 Molecular mechanism of resveratrol intervention in KOA

白藜芦醇剂量	动物/细胞系	作用机制	信号通路	文献
6.25, 12.5, 25, 50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	原代软骨细胞	减轻氧化应激反应, 减少活性氧过量产生, 提高	Nrf2/HO-1/NQO1	12-15
0.1~1000 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	人永生角质形成 HaCaT 细胞	SOD 酶活性, 抑制关节软骨降解及关节炎因子		
10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	人牙髓 hDPSCs 干细胞	表达		
20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	昆明种小鼠			
5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	SD 大鼠			
12.5, 50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	人软骨肉瘤 SW1353 细胞	下调软骨细胞中炎症因子及一氧化氮水平, 减轻	TLR4/MyD88	19-24
6.25~200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	人关节软骨细胞	KOA 关节软骨炎症反应, 抑制破骨细胞形成		
2, 4, 8 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	小鼠单核巨噬 RAW264.7 细胞			
45 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	C57BL/6J 雄性小鼠			
50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SW1353 细胞			
45 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	C57BL/6J 小鼠			
100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	小鼠膝关节软骨细胞	减少下游效应因子如 Bcl-2、Bax 的表达, 抑制软骨	PI3K/Akt	28-30
50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SW1353 细胞	细胞凋亡, 保护关节软骨		
50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	Wistar 大鼠	下调软骨细胞炎症因子表达, 降低软骨细胞炎症反	NF- κ B	34-38
100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	小鼠膝关节软骨细胞	应, 抑制破骨细胞生成及软骨细胞凋亡, 延缓关		
10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	小鼠前成骨 MC3T3-E1 细胞	节软骨退变		
5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	原代骨衍生细胞			
50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	原代人关节软骨细胞			
45 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	C57BL/6J 小鼠	促进软骨细胞增殖, 抑制其凋亡, 改善炎症性关节	JAK2/STAT3	43-45
20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	Wistar 大鼠	软骨和骨破坏		
10, 25, 50, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	人原代软骨细胞和巨噬细胞			
10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	人第二代软骨细胞	促进成骨细胞分化, 抑制软骨细胞凋亡及细胞外基	Wnt/ β -catenin	48-50
10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	C57BL/6J 小鼠	质降解, 维持关节内软骨内环境稳态, 保护 KOA		
40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	mMSCs 细胞	软骨与骨破坏		

骨内环境稳态, 保护 KOA 软骨与骨破坏。

由于白藜芦醇独特的生物活性和重要的治疗作用, 在医药行业和化妆品工业中被用作口服和/或局部外用药物, 但由于其溶解度和生物渗透性较差^[56], 严重影响其在临床上的开发应用, 因此, 借助现代制药技术对白藜芦醇进行结构改良具有重要意义。随着科学家们对白藜芦醇研究的不断深入, 越来越多的新的药理作用及分子机制将会被发现, 为其新药开发及临床应用提供更加有力的依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 吴鹏, 时孝晴, 廖太阳, 等. 羌活-独活治疗膝骨关节炎的作用机制 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(2): 262-268.
- [2] 李兴, 肖方骏, 李震, 等. 补肾活血方干预小鼠膝骨关

节炎软骨修复的机制 [J]. 中成药, 2022, 44(2): 582-586.

- [3] Xu X S, Wan Y, Gong L J, *et al.* Chinese herbal medicine Yanghe Decoction for knee osteoarthritis: A protocol for systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2020, 99(34): e21877.
- [4] 肖强, 郭子龙, 杨晓宏. 基于 Wnt/ β -catenin 信号通路探讨川芎嗪延缓膝骨关节炎软骨退变的机制 [J]. 中医药导报, 2022, 28(2): 37-42.
- [5] 张晓桐, 付慧敏, 周丽婷, 等. 白藜芦醇化学成分及药理作用的研究进展 [J]. 山东化工, 2021, 50(23): 58-60.
- [6] 张琪, 苏兰, 何龙希, 等. 白藜芦醇的药理作用及其临床应用的研究进展 [J]. 华西药学杂志, 2022, 37(2): 214-217.
- [7] 游国叶, 史琼. 白藜芦醇研究进展 [J]. 云南化工, 2021, 48(11): 26-28.
- [8] 向庆伟, 刘进进, 彭朗, 等. 温经活血方对糖尿病周围

- 神经病变大鼠 Nrf2/HO-1/NQO1 信号通路的影响 [J]. 中药药导报, 2022, 28(1): 31-35.
- [9] 黄朝露, 赵晓勇, 林丽丽, 等. 硫化氢调控 Nrf2-HO-1 信号通路对休克大鼠肺损伤的保护作用 [J]. 浙江医学, 2021, 43(11): 1155-1159.
- [10] 胡久略, 赵淼, 商健, 等. 温肾醒脑方干预对血管性痴呆大鼠 Nrf2-HO-1/NQO1 信号通路的影响 [J]. 南阳理工学院学报, 2020, 12(4): 106-112.
- [11] 辛兵, 李志君, 王永升, 等. 双氯芬酸钠对骨关节炎大鼠模型软骨细胞炎症和滑膜巨噬细胞极化的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(2): 129-134.
- [12] 杨波, 龙慧, 王郑钢, 等. 白藜芦醇激活 Nrf-2 信号抑制 H₂O₂ 诱导的骨关节炎软骨细胞凋亡、氧化损伤和炎症反应 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(19): 2359-2366.
- [13] Chen S, Tamaki N, Kudo Y, *et al.* Protective effects of resveratrol against 5-fluorouracil-induced oxidative stress and inflammatory responses in human keratinocytes [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2021, 69(3): 238-246.
- [14] Zhang J, Li R, Man K, *et al.* Enhancing osteogenic potential of hDPSCs by resveratrol through reducing oxidative stress via the Sirt1/Nrf2 pathway [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 501-508.
- [15] Bhattarai G, Poudel S B, Kook S H, *et al.* Resveratrol prevents alveolar bone loss in an experimental rat model of periodontitis [J]. *Acta Biomater*, 2016, 29: 398-408.
- [16] 林和风. BMSCs 抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路改善糖尿病大鼠肾纤维化的研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2020.
- [17] 陈俊, 林洁, 赵忠胜, 等. 乌头汤对膝骨关节炎模型大鼠滑膜组织 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(27): 4381-4386.
- [18] 朱道宇, 杨前昊, 高悠水, 等. TLR4 通路和激素性股骨头坏死关系的研究进展 [J]. 中国骨与关节杂志, 2019, 8(1): 75-79.
- [19] 刘旭丹, 于晓璐, 赵越, 等. 白藜芦醇通过 TLR4/MyD88 依赖性信号通路对 SW1353 细胞发挥抗骨关节炎作用的实验研究 [J]. 实用预防医学, 2017, 24(11): 1296-1299.
- [20] Liu L, Gu H, Liu H, *et al.* Protective effect of resveratrol against IL-1 β -induced inflammatory response on human osteoarthritic chondrocytes partly via the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway: An "in vitro study" [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(4): 6925-6940.
- [21] Huang S L, Fan Y, Li H, *et al.* Resveratrol attenuates inflammation by regulating macrophage polarization via inhibition of toll-like receptor 4/MyD88 signaling pathway [J]. *Phcog Mag*, 2021, 17(74): 321.
- [22] 董鑫, 孙应许, 姚嘉语, 等. 白藜芦醇通过 TLR4 调节自噬发挥抗骨关节炎作用 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2021, 30(1): 7-12.
- [23] 黄悦, 徐小磊, 刘旭丹, 等. 白藜芦醇通过 TLR4/Akt/FoxO1 轴抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路对 SW1353 细胞发挥抗骨关节炎作用的实验研究 [A] // 2018 环境与健康学术会议_精准环境健康: 跨学科合作的挑战论文汇编 [C]. 沈阳: 中国毒理学会, 2018: 351-352.
- [24] Jiang M Q, Li X Y, Yu X L, *et al.* Oral administration of resveratrol alleviates osteoarthritis pathology in C57BL/6J mice model induced by a high-fat diet [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 7659023.
- [25] Huang X S, Geng K, Luo S Y, *et al.* Mechanism of action of acupotomy in inhibiting chondrocyte apoptosis in rabbits with KOA through the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 4241917.
- [26] 邓欢, 吕艺蓁, 刘宣, 等. PI3K/Akt 信号通路调控骨关节疾病软骨细胞自噬及损伤的机制 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2022, 43(2): 309-314.
- [27] Ungsudechachai T, Honsawek S, Jittikoon J, *et al.* Clusterin exacerbates interleukin-1 β -induced inflammation via suppressing PI3K/Akt pathway in human fibroblast-like synoviocytes of knee osteoarthritis [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 9963.
- [28] 林健静, 曾晖, 肖德明, 等. 白藜芦醇激活 PI3K/Akt 信号通路对软骨细胞细胞外基质合成的影响 [J]. 中国矫形外科杂志, 2017, 25(13): 1220-1224.
- [29] Xu X L, Liu X D, Yang Y C, *et al.* Resveratrol inhibits the development of obesity-related osteoarthritis via the TLR4 and PI3K/Akt signaling pathways [J]. *Connect Tissue Res*, 2019, 60(6): 571-582.
- [30] Xu X L, Liu X D, Yang Y C, *et al.* Resveratrol exerts anti-osteoarthritic effect by inhibiting TLR4/NF- κ B signaling pathway via the TLR4/Akt/FoxO1 axis in IL-1 β -stimulated SW1353 cells [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 2079-2090.
- [31] 李辉, 谢兴文, 李建国, 等. NF- κ B 信号通路在骨关节炎中的作用 [J]. 生命的化学, 2021, 41(9): 1915-1919.
- [32] Choi M C, Jo J, Park J, *et al.* NF- κ B signaling pathways in osteoarthritic cartilage destruction [J]. *Cells*, 2019, 8(7): 734.
- [33] Guan T, Ding L G, Lu B Y, *et al.* Combined administration of curcumin and chondroitin sulfate alleviates cartilage injury and inflammation via NF- κ B pathway in knee osteoarthritis rats [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 882304.
- [34] Wei Y L, Jia J, Jin X, *et al.* Resveratrol ameliorates inflammatory damage and protects against osteoarthritis in a rat model of osteoarthritis [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1):

- 1493-1498.
- [35] 袁昊, 曾晖, 肖德明, 等. 白藜芦醇通过 NF- κ B 信号通路抑制软骨细胞炎症因子的表达 [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2016, 9(1): 75-79.
- [36] Huang W, Shang W L, Wang H D, *et al.* Sirt1 overexpression protects murine osteoblasts against TNF- α -induced injury *in vitro* by suppressing the NF- κ B signaling pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(5): 668-674.
- [37] Shakibaei M, Buhrmann C, Mobasheri A. Resveratrol-mediated SIRT-1 interactions with p300 modulate receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) activation of NF- κ B signaling and inhibit osteoclastogenesis in bone-derived cells [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(13): 11492-11505.
- [38] Csaki C, Mobasheri A, Shakibaei M. Synergistic chondroprotective effects of curcumin and resveratrol in human articular chondrocytes: Inhibition of IL-1 β -induced NF- κ B-mediated inflammation and apoptosis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(6): R165.
- [39] 高伟静, 林朋朝. 黄芪多糖通过 JAK2/STAT3 通路调控人膝关节炎软骨细胞增殖与凋亡 [J]. 医学研究杂志, 2022, 51(2): 67-71.
- [40] 宋国瑞. JAK2-STAT3 信号转导通路介导膝关节炎发病机制的实验研究 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2021.
- [41] 宋国瑞, 张晨, 刘子歌, 等. JAK2-STAT3 信号通路介导骨关节炎发病机制的研究进展 [J]. 医学综述, 2020, 26(7): 1278-1282.
- [42] Xu X L, Lv H, Li X D, *et al.* Danshen attenuates cartilage injuries in osteoarthritis *in vivo* and *in vitro* by activating JAK2/STAT3 and AKT pathways [J]. *Exp Anim*, 2018, 67(2): 127-137.
- [43] Jiang M Q, He J Y, Gu H L, *et al.* Protective effect of resveratrol on obesity-related osteoarthritis via alleviating JAK2/STAT3 signaling pathway is independent of SOCS3 [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 388: 114871.
- [44] Oz B, Yildirim A, Yolbas S, *et al.* Resveratrol inhibits Src tyrosine kinase, STAT3, and Wnt signaling pathway in collagen induced arthritis model [J]. *Biofactors*, 2019, 45(1): 69-74.
- [45] Limagne E, Lançon A, Delmas D, *et al.* Resveratrol interferes with IL1- β -induced pro-inflammatory paracrine interaction between primary chondrocytes and macrophages [J]. *Nutrients*, 2016, 8(5): 280.
- [46] 蔡鑫, 唐芳, 马武开, 等. 中医药调控 Wnt/ β -catenin 信号治疗膝关节炎的研究进展 [J]. 贵州中医药大学学报, 2020, 42(6): 81-85.
- [47] Zhou Y C, Wang T Y, Hamilton J L, *et al.* Wnt/ β -catenin signaling in osteoarthritis and in other forms of arthritis [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2017, 19(9): 53.
- [48] Zhao X E, Yang Z S, Zhang H, *et al.* Resveratrol promotes osteogenic differentiation of canine bone marrow mesenchymal stem cells through Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Cell Reprogram*, 2018, 20(6): 371-381.
- [49] Liu S, Yang H P, Hu B, *et al.* Sirt1 regulates apoptosis and extracellular matrix degradation in resveratrol-treated osteoarthritis chondrocytes via the Wnt/ β -catenin signaling pathways [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(5): 5057-5062.
- [50] Gao X R, Ge J, Li W Y, *et al.* LncRNA KCNQ1OT1 promotes osteogenic differentiation to relieve osteolysis via Wnt/ β -catenin activation [J]. *Cell Biosci*, 2018, 8: 19.
- [51] 刘朝晖, 马剑雄, 张顺, 等. 膝关节炎的现状及其治疗方法的研究进展 [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2020, 13(8): 688-693.
- [52] 韩思琪, 哈伟, 师彦平. 大黄及其有效成分抗炎作用的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(1): 303-316.
- [53] 梁春晓, 王珊珊, 陈淑静, 等. 虎杖化学成分及药理活性研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(4): 1264-1276.
- [54] 梁健钦, 严炯艺, 冯茵怡, 等. 瑶药四方藤小复方对类风湿性关节炎大鼠的作用及机制研究和 Q-marker 预测 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4705-4712.
- [55] Yang S L, Sun M L, Zhang X N. Protective effect of resveratrol on knee osteoarthritis and its molecular mechanisms: A recent review in preclinical and clinical trials [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 921003.
- [56] 刘子歌, 宋国瑞, 张晨, 等. 白藜芦醇药用价值的研究进展 [J]. 中国医学创新, 2021, 18(15): 181-184.

[责任编辑 赵慧亮]