

- 研究[J]. 中国药师, 2014, 17(4): 534-537.
- [40] Watanabe A, Kumagai M, Mishima T, et al. Toddaculin, isolated from *Toddalia asiatica* (L.) Lam., inhibited osteoclastogenesis in RAW 264 cells and enhanced osteoblastogenesis in MC3T3-E1 cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0127158.
- [41] Ni J Y, Zhao Y X, Su J, et al. Toddalolactone protects lipopolysaccharide-induced sepsis and attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory response by modulating HMGB1-NF- κ B translocation [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 109.
- [42] Reinhardt J K, Zimmermann-Klemd A M, Danton O, et al. Compounds from *Toddalia asiatica*: immunosuppressant activity and absolute configurations [J]. *J Nat Prod*, 2020, 83(10): 3012-3020.
- [43] Takomthong P, Waiwut P, Yenjai C, et al. Structure-activity analysis and molecular docking studies of coumarins from *Toddalia asiatica* as multifunctional agents for Alzheimer's disease [J]. *Biomedicines*, 2020, 8(5): 107.
- [44] 涂星, 周昌园, 文德鉴, 等. 六味参花颗粒剂的制备及质量标准研究 [J]. 湖北民族学院学报 (医学版), 2016, 33(1): 56-59.
- [45] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [46] 彭任, 陆兔林, 胡立宏, 等. 中药饮片质量标志物 (Q-marker) 研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2603-2610.
- [47] 黄敏, 叶先文, 张金莲, 等. 江西特产中药茶芎研究进展及其质量标志物预测分析 [J]. 世界中医药, 2023, 18(12): 1657-1666.
- [48] 傅睿. 中药药性理论辛味功效及物质基础研究思路初探 [J]. 亚太传统医药, 2014, 10(9): 55-56.
- [49] 赖昌生, 张蕙纓. 苦味中药性能及功效特点分析 [J]. 河南中医, 2015, 35(1): 166-170.
- [50] 彭敏, 符映均, 童晓东, 等. 高压液相色谱法同时测定泌感合剂中6种黄酮类成分研究 [J]. 世界中医药, 2022, 17(10): 1368-1370; 1376.

基于 Keap1/Nrf2/ARE 通路的中医药干预骨关节炎研究进展

段航^{1,2}, 曾凡^{1,2}, 卢敏^{2*}

(1. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南长沙 410007; 2. 湖南中医药大学, 湖南长沙 410208)

摘要: 骨关节炎是临床上常见的一种慢性筋骨疾病, 其病程缠绵, 反复发作, 发病机制复杂, 与氧化应激反应相关。Keap1/Nrf2/ARE 信号通路是细胞氧化应激反应中的关键通路, 其调控的下游抗氧化蛋白/酶在细胞防御保护中发挥重要作用。骨关节炎的病程中 Nrf2、NQO1、HO-1 等关键蛋白表达受到抑制, 组织抗氧化及抗炎能力减弱, 软骨细胞损伤, 软骨结构破坏。目前西医的治疗侧重于缓解症状, 但不能逆转骨关节炎的进展, 急需有效的非手术策略来延缓骨关节炎的病理过程。近年来, 大量基础及临床试验表明 Keap1/Nrf2/ARE 通路是中医药治疗骨关节炎的潜在靶点之一。基于骨关节炎本虚标实的病机, 中医药以补虚、化瘀、解毒等法调控 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路, 在发挥抗氧化及抗炎作用同时, 还能调节软骨细胞外基质的稳态, 发挥对骨关节炎的治疗作用。本文总结了中医药靶向干预 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路防治骨关节炎的作用机制, 旨在为中医药更合理的运用临床防治骨关节炎提供理论基础。

关键词: 中医药; 骨关节炎; Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1/核转录因子 E2 相关因子/血红素加氧-1 (Keap1/Nrf2/ARE) 信号通路

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2024)02-0517-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.02.026

骨关节炎是由关节不稳定引起的一种常见的老年性疾病^[1], 常表现出关节疼痛、肿胀等典型临床特征, 随着病情进展, 最终可以导致关节功能障碍, 降低生活质量^[2]。其主要病理变化是关节软骨退变和继发的骨质增生^[3], 与

之相关的危险因素包括性别、年龄、机械压力、遗传、创伤、肥胖等^[4-7]。然而, 骨关节炎的生理机制尚未完全阐明, 临床治疗上多以阿片类药物口服和透明质酸关节腔注射为主, 侧重于缓解症状, 但不能逆转骨关节炎的病程进

收稿日期: 2023-06-05

基金项目: 国家自然科学基金 (81874476, 82274543); 第六批名老中医药专家学术经验继承指导项目 (rsk-011-14); 湖南省研究生创新课题 (CX20220804, CX20220814); 湖南省中医药管理局“十四五”第一批中医药领军人才培养项目 (rsk-023-01)

作者简介: 段航 (1994—), 男, 博士生, 研究方向为中医药防治骨与关节损伤。Tel: 15111232126, E-mail: 1067989312@qq.com

*通信作者: 卢敏 (1962—), 男, 硕士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 研究方向为中医药防治骨与关节损伤。Tel: 13808450222, E-mail: lumin6563@163.com

展^[8-10]。因此,迫切需要通过有效的非手术策略来延缓骨关节炎的病理过程。

骨关节炎的发病机制可能为氧化应激,其导致骨关节炎的风险增加,通过诱导软骨细胞凋亡,加重骨关节炎的损伤^[11-12]。核转录因子E2相关因子(Nrf2)是Kelch样环氧氧丙烷相关蛋白-1(Keap1)/Nrf2/抗氧化反应元件(ARE)信号通路上负责抗氧化反应的关键转录因子,通过细胞保护基因来调节抗氧化防御系统,以响应亲电和氧化应激^[13-14],由其激活的Keap1/Nrf2/ARE信号通路能够保护机体免受各种炎症刺激和氧化应激的侵袭。使用中药调控Keap1/Nrf2/ARE信号通路来延缓骨关节炎的发展是目前研究的热点^[15],Nrf2信号通路的激活具有软骨保护潜力^[16]。故本文围绕该通路在骨关节炎中的作用机制进行阐述,以期为今后更深入研究中医药治疗骨关节炎提供参考。

1 Keap1/Nrf2/ARE通路的生物学特性

氧化应激是由于组织内活性氧(ROS)的产生不能被抗氧化系统所清除,造成原有的平衡被破坏所致^[17],通过产生高水平的活性氧使核酸、脂质、蛋白质受损,导致细胞凋亡。氧化应激与许多年龄相关疾病的发病机制有关,包括关节软骨退变^[18-19]。已知Nrf2是Cap'N'Collar家族的成员,在人体组织和器官中广泛表达^[20],通过亮氨酸拉链结构,Nrf2被ARE激活,ARE启动多种抗氧化反应,从而调节身体的抗氧化系统抵抗氧化应激,对细胞内的氧化和蛋白毒性提供适应性保护^[21-22]。当软骨细胞暴露在由氧化应激所产生的活性氧或活性氮的环境时,Nrf2可以通过抗氧化反应维持细胞内稳态。Keap1在结构上拥有E3泛素连接酶的底物支架,作为Nrf2的受体,可以诱导Nrf2的泛素蛋白酶降解^[17],影响其表达。生理条件下,Nrf2位于细胞质中,在静息状态下与Keap1结合^[23],Nrf2-Keap1复合物通过泛素-蛋白酶体途径快速降解。但在氧化应激刺激下,Nrf2迅速入核,形成具有共激活因子的复合物,并与启动子区域ARE结合,诱导细胞保护和调节抗氧化基因的转录和翻译^[24],以对抗氧化应激并调节氧化还原平衡^[20]。由此可知,Keap1/Nrf2/ARE信号轴是中和活性氧并恢复细胞氧化还原平衡的中心枢纽^[25],对于防御氧化应激至关重要,如果该机制途径被破坏,与氧化应激和炎症相关的疾病就会随之产生,包括骨关节炎^[26]。

2 Keap1/Nrf2/ARE通路在骨关节炎中的作用

骨关节炎的发病机制复杂,涉及多种分子机制,研究表明,氧化应激参与骨关节炎发病及病理过程,其中线粒体功能障碍与关节软骨退变有关^[27],因为线粒体是细胞内ROS的主要来源,氧化应激过程中会产生大量的ROS,加之人体抗氧化系统中活性氧的清除功能减弱,破坏了活性氧生成和清除之间的动态平衡,引起组织及细胞损伤^[7]。Keap1/Nrf2/ARE通路是氧化应激主要的效应通路^[28],当其被激活后,释放各种抗氧化因子来调控骨关节炎的氧化应激状态,与抗炎、免疫调控、细胞凋亡、软骨代谢存在

一定相关性^[29-30]。Nrf2作为细胞保护机制的主调控因子,从多个方面控制骨关节炎的病理生理机制,Singh等^[31]在骨关节炎软骨病灶组织中检测到Keap1、Nrf2及其靶基因HO-1、醌氧化还原酶1(NQO1)、线粒体超氧化物歧化酶(SOD2)表达升高,并且同一例患者的骨关节炎软骨组织的光滑区域比受损区域的表达也升高,提示骨关节炎中软骨组织损伤可能与氧化应激反应激活相关。Ahmed等^[32]使用白细胞介素-1 β (IL-1 β)干预人软骨细胞后,细胞产生了强大的Keap1/Nrf2/ARE生物活性,Nrf2低表达能够升高骨关节炎软骨细胞的基础活性氧和IL-1 β 诱发的活性氧水平,上清液中炎症因子水平升高,且Nrf2的异位表达抑制了IL-1 β 诱导的活性氧的生成及炎症因子水平,提示Keap1/Nrf2/ARE信号减弱,抗氧化能力下降,继发炎症反应,形成恶性循环。此外,Nrf2水平升高可以抑制IL-1 β 诱导的外源性和内源性凋亡途径的激活,这是通过抑制DNA片段,激活caspase-3、caspase-8、caspase-9、多聚ADP-核糖聚合酶(PARP)裂解及抑制骨关节炎软骨细胞线粒体功能障碍和线粒体ROS生成来实现的^[33-34]。Cai等^[35]将正常小鼠和Nrf2基因敲除小鼠使用碘乙酸单钠(MIA)关节腔注射和内侧半月板失稳(DMM)手术制备骨关节炎模型,发现Nrf2基因敲除小鼠在MIA和DMM模型中均表现出更严重的软骨损伤,其肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 、白细胞介素-6(IL-6)水平升高,骨关节炎相关蛋白基质金属蛋白酶1(MMP1)、MMP3、MMP13表达降低,表明骨关节炎小鼠中Keap1/Nrf2/ARE通路传导与关节软骨退变有关。

综上所述,骨关节炎中Keap1/Nrf2/ARE信号通路被抑制可能是骨关节炎发生发展的关键因素之一。随着骨关节炎的病程进展及所处的疾病分期的改变,Keap1/Nrf2/ARE信号通路及下游相关的因子水平也会随之发生改变,Keap1/Nrf2/ARE信号通路在对骨关节炎的病情与预后的判断上有一定的价值,Nrf2水平变化可作为膝骨关节炎的预判指标之一^[16]。因此,促进Keap1/Nrf2/ARE通路信号的传导可以增强机体的抗氧化能力和抗炎能力,缓解氧化损伤和软骨组织基质降解,达到延缓关节软骨退变的目的,这可能成为治疗骨关节炎的新热点。

3 中医药对骨关节炎中Keap1/Nrf2/ARE通路的干预

祖国医学将骨关节炎归属于中医“痹证”“鹤膝风”的范畴,其机制的复杂性说明其防治的困难性,故不断阐明其发病机制是防治骨关节炎的长期任务。根据中医基础理论及病因病机学,骨关节炎的发病病因应分内外两端,风寒湿热邪(外毒)为痹证的外因,正气不足、痰饮、瘀血等病理产物(内毒)是痹证之内因^[36]。《类证治裁》记载“痹证由营卫亏虚,不能卫外,风寒湿热等毒邪乘虚侵袭,正为邪遏,流行不畅,阻滞经脉,气血凝结所致”^[37]。本病的病机应为本虚标实,其本内虚,表现为脏腑(肝脾肾)不足、气血虚弱;脏腑功能不足,一者不能卫外,风寒湿热等毒邪乘虚而入,痹阻经脉,二者调节功能减弱,

内生病理产物痰湿、瘀血等，故治疗上多用补益肝肾、调和气血、祛风除湿、活血通络、清热利湿等法，考虑补益类药物的滋腻恶胃，祛风除湿类药物的燥烈之性，常常配伍化湿和中之品以兼顾胃气^[38]。中医药治疗骨关节炎具有适应症广、多靶点、多途径调节的优势，能够更广泛而有效地运用于骨关节炎的防治^[39]，根据骨关节炎传统治疗方法，可以将靶点对骨关节炎中 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路的中医药分为补益肝肾益精、散寒除湿止痛、活血行气通络、清热利湿解毒、综合辨治这 5 种类型。

3.1 补益肝肾益精 年过五旬，阴气自半，肝肾不足，精血亏虚，无力滋养筋骨，筋骨失养，不荣则痛，当以补益肝肾益精为法。桑寄生长于补肝肾、强筋骨，又兼能祛风除湿，是临床治疗骨关节炎的要药，药理研究与临床实践已证实桑寄生具有抗炎、抗肿瘤等作用^[40]，网络药理学研究发现桑寄生治疗骨关节炎的主要作用成分为槲皮素、谷甾醇^[41]，其中槲皮素能通过激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路，降低 IL-1 β 刺激的软骨细胞中一氧化氮合成酶 (iNOS)、环氧化物酶 2 (COX-2) 表达，抑制一氧化氮 (NO)、前列腺素 E₂ (PGE₂) 的生成和 NF- κ B 信号通路传导，以保护软骨免受破坏^[42]。桑葚是中医临床常用的滋补肝肾之品，味甘，性寒，入肝、肾经，具有滋阴补血、明目生津的功效，研究表明桑葚具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等作用^[43]，且桑葚中白藜芦醇的含量较高，是开发提取天然白藜芦醇的原材料^[44]，网络药理学研究发现桑葚抗骨关节炎的主要活性成分包括白藜芦醇、山奈酚等^[45]，其中白藜芦醇能激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路，抑制骨关节炎大鼠炎症因子水平，如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-18 等，降低 caspase-3/9 活性，抑制 H₂O₂ 诱导的 ROS 水平升高，缓解 H₂O₂ 导致的软骨细胞损伤，亦能联合 NF- κ B 信号通路改善骨关节炎大鼠的炎症损伤，对骨关节炎起到保护作用^[46-47]。枸杞多糖是从枸杞中提取的一种蛋白多糖类化合物，长于滋补肝肾、养阴明目，《食疗本草》记载其能坚筋耐老、补益筋骨^[48]，枸杞多糖通过激活 Keap1/Nrf2/HO-1/NF- κ B 信号通路，降低炎症蛋白 NF- κ B、COX-2 和促炎细胞因子 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 表达，增强抗氧化防御机制和减少氧化应激，提升软骨细胞活力，发挥软骨保护作用^[49]。淫羊藿长于温阳，尤以温肾阳为主，善治筋骨痿软，其有效成分淫羊藿苷能激活 Keap1/Nrf2/ARE 通路，减轻 IL-1 β 诱导的基质降解，消除 ROS，从而促进谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 和超氧化物歧化酶 (SOD) 活性，使骨关节炎模型小鼠软骨组织得到保护和治疗^[50]。

3.2 散寒除湿止痛 正气不足，不能卫外，风寒湿等外邪乘虚而入，侵袭筋脉，痹阻经络，随着病情迁延，深入筋骨骨髓，出现关节重着、疼痛、屈伸活动受限等症状，治疗上应祛风除湿，散寒止痛。白芥子长于温中散寒，通络止痛，又兼能除痰，其有效成分芥子酸通过激活 Keap1/Nrf2/HO-1 通路，促进小鼠膝关节退变软骨 HO-1、Nrf2 蛋白表达，抑制 IL-6、PGE₂、NO、TNF- α 、MMP-1、MMP-3、

MMP-13、血小板反应蛋白解整合素金属肽酶 4 (ADAMTS4)、ADAMTS5 表达，从而发挥软骨保护作用^[51]。熊果苷是从鹿衔草中提出的氢醌苷类化合物，长于祛风湿，强筋骨，能激活 Keap1/Nrf2/ARE 通路的抗氧化应激作用，抑制 NF- κ B 信号传导的抗炎作用和调节软骨细胞外基质的稳态，减少关节软骨中的炎症和氧化应激，从而减缓骨关节炎小鼠模型的疾病进展^[52]。桑枝长于祛风湿、利关节，多用于风湿痹病，关节酸痛麻木，其有效成分桑黄素能激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路，升高 Nrf2、HO-1 表达，减轻 IL-1 β 诱导的炎症反应，抑制 NO、PGE₂、MMP1、MMP3、MMP13 表达，并能抑制下游 NF- κ B 通路活化，发挥软骨保护作用^[53]。豨薟草长于祛风湿、利筋骨，是祛风除湿兼活血之要药，其有效成分豨薟苷能激活 Keap1/Nrf2/HO-1 通路，促进 Nrf2 的表达，从而升高下游靶点 HO-1 表达^[54]。青藤碱是从青风藤提取的一种生物碱，通过激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路，升高大鼠关节及滑膜中 Nrf2、HO-1、NQO1 表达，降低炎症反应对软组织的损伤，延缓骨关节炎的进展^[55]。

3.3 活血行气通络 邪阻筋络，痹阻血脉，阻滞气机，气机不通，不通则痛，瘀、痛、痹渐而成，早期成瘀，瘀先于痹，中晚期瘀滞，发为痹证^[56]，治疗上应当以活血行气通络。苏木长于活血祛瘀、消肿止痛，其有效成分苏木酮 A 能促进 IL-1 β 处理软骨细胞中 Keap1/Nrf2/HO-1 活化，抑制 IL-1 β 诱导的骨关节炎软骨细胞的炎症反应，减少 NO、PGE₂、iNOS、COX-2、TNF- α 、IL-6、IL-8 的分泌，抑制基质金属蛋白酶 MMPs 及 ADAMTS 家族因子水平，从而延缓软骨退变^[57]。姜黄擅走四肢，治祛风湿痹证尤为突出，能行气破瘀、通经止痛，其有效成分姜黄素通过激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路，抑制炎症、氧化应激和软骨细胞的基质降解，升高 IL-1 β 干预后软骨合成代谢因子 II 型胶原 (COL2A1) 和蛋白聚糖 (ACAN) mRNA 表达，从而发挥软骨保护作用^[58-59]。鞣花酸是从赤芍中提取的多酚二内酯，通过 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路升高 Nrf2 及其下游靶点 NQO1、HO-1 表达，降低促炎因子水平和金属蛋白酶活性，改善氧化应激诱导的软骨细胞功能障碍，促进软骨基质分泌，抑制细胞凋亡和衰老^[60]。乳香长于活血行气、通经止痛，与没药相配，是通络止痛的常用的药对，其有效成分乳香酸通过调控 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路，抑制炎症因子 (IL-1 β 、IL-6、TNF- α) 水平及基质金属蛋白酶 (MMP-1、MMP-3、MMP-13、ADAMTS4、ADAMTS5) 活性，来发挥保护软骨功能^[61]。

3.4 清热利湿解毒 痹证日久，湿邪郁而化热，湿热互结，痹阻经络，可见关节红肿疼痛，治疗上应清热利湿解毒。汉黄芩素、野黄芩苷同属黄酮类化合物，两者亦均是黄芩的有效成分，长于清热利湿、泻火解毒，汉黄芩素通过激活骨关节炎软骨细胞 Keap1/Nrf2/ARE 信号轴，阻断 Keap1 蛋白中 Nrf-2 的结合位点来破坏 KEAP-1/Nrf-2 的相互作用，抑制 IL-1 β 刺激的骨关节炎软骨细胞中炎症介质

的产生和软骨细胞中基质降解蛋白酶的活性，发挥保护软骨作用^[62]，野黄芩苷通过与 Nrf2 高亲和力结合，介导 HO-1 表达升高，来抑制 NF- κ B 信号通路的激活，抑制软骨细胞在 IL-1 β 刺激下炎症因子水平及分解代谢，抑制关节软骨细胞外基质的丢失与降解^[63]。黄柏长于清热解暑、泻火除蒸，善泻下焦之热，其有效成分柠檬苦素通过调节 Keap1/Nrf2/HO-1/NF- κ B 信号通路，降低 IL-1 β 诱导的促炎细胞因子水平，包括 iNOS、COX-2、PGE₂、NO、TNF- α 、IL-6 等，减少软骨分解代谢酶 MMP1 和 ADAMTS5 的生物合成，对骨关节炎发挥保护作用^[64]。白桦脂醇长于清热解暑利湿，其有效成分白桦脂醇通过激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号轴减轻 IL-1 β 诱导的骨关节炎的炎症反应，包括减少 COX-2、iNOS 生成，并升高 COL2A1、ACAN 表达，降低 MMP-13、ADAMTS-5 表达，表明白桦脂醇可以抑制细胞外基质的降解，从而延缓骨关节炎的病程进展^[65]。大黄长于清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经，其有效成分大黄素能激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路，减缓 H₂O₂ 诱导的氧化应激反应，减轻骨关节炎大鼠膝关节病理变化，抑制软骨细胞外基质降解，保护关节软骨，从而延缓骨关节炎进展^[66]。

3.5 综合辨治 骨关节炎的病机复杂，往往都是虚实夹杂，在内多归于正气不足，又继发形成痰湿、瘀血等病理产物，在外多归于风寒湿热等毒邪侵袭所致，治疗上应当根据病机，综合辨治。中药复方是基于中医基础理论和病因病机学，通过辨证论治来整体调节的。四妙丸具有清热利湿功效，研究证实，其能调节 Keap1/Nrf2/ARE 通路介导的抗氧化和抗炎作用，升高关节和膝关节滑膜组织 Nrf2、HO-1 蛋白表达，抑制髓过氧化物酶（MPO）、丙二醛（MDA）活性，增强 SOD、过氧化氢酶（CAT）活性，降低滑膜组织 TNF- α 、IL-6、PGE₂ 表达，从而发挥关节保护作用^[67]。荣筋拈痛方来源于《清宫配方集成》，是治疗骨关节炎的有效方剂，功擅补肝肾、强筋骨、祛风湿、通经络，荣筋拈痛方能升高 Nrf2 信号及抗氧化信号分子表达，降低促氧化信号分子表达，抑制氧化应激水平，并下调 lncRNA NEAT1 表达，延缓骨关节炎大鼠软骨退变^[68]。独活寄生汤是治疗痹证的临床常用方，兼顾标本，长于祛风湿、止痹痛、益肝肾、补气血，能激活 Keap1/Nrf2/HO-1 信号途径，促进 Nrf2 核转位，升高 HO-1 表达，增强骨关节炎模型小鼠的抗炎及抗氧化应激的能力^[69]。通络生骨胶囊是常用的治疗骨关节炎的中成药，属天然药物，已在临床使用多年，毒副作用小、安全可靠，具有活血健骨、化痰止痛功效，能激活 Keap1/Nrf2/HO-1 信号通路，抑制 IL-1 β 诱导的 Wnt/ β -catenin 信号通路的活化，降低 IL-1 β 等炎症因子以及 MMP-13、ADAMTS4 等基质金属蛋白酶的分泌，从而提高软骨组织的抗损伤能力^[70]。

中医药对骨关节炎中 Keap1/Nrf2/ARE 通路的调节具有独特优势，通过前期文献调研与分析，发现其功效主要以补益肝肾益精、散寒除湿止痛、活血行气通络、清热利湿解毒和综合辨治等为主，这与骨关节炎的虚（肝肾亏

虚、气血不足），毒（风寒湿外毒、痰湿内毒），瘀（血瘀）等发病机制相契合，具体见表 1。中医药可通过调节 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路、增强软骨组织抗炎及抗氧化应激的能力、调节软骨细胞外基质（ECM）的稳态，减少关节软骨中的炎症，保护关节软骨免受破坏，延缓骨关节炎的进展，机制见图 1。

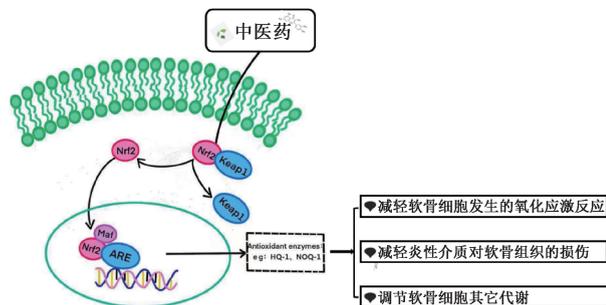


图 1 中医药干预软骨细胞 Keap1/Nrf2/HO-1 通路治疗骨关节炎的机制

4 结语与展望

近年来，氧化应激成为影响关节软骨变性和骨关节炎发展的重要因素之一^[71]，Keap1/Nrf2/ARE 轴作为抗氧化信号机制中一条重要的通路，目前的临床及基础实验研究均初步证实该通路的抑制是导致骨关节炎发病的重要机制之一^[72-73]。中医药在防治骨关节炎上扮演着重要的角色，尤其在早期干预延缓骨关节炎进展是西医无法比拟的。作为目前的研究热点，中医药对调节骨关节炎中 Keap1/Nrf2/ARE 通路展现出独特的优势。本文就目前通过调控 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路来治疗骨关节炎的相关中医药研究进行总结，发现其能作用于通路中重要的靶点蛋白发挥作用，并在治疗上多以补益肝肾益精、散寒除湿止痛、活血行气通络、清热利湿解毒、综合辨治为主，这与骨关节炎的中医发病机制基本一致，以黄芩、槲皮素为代表的黄酮类及黄酮醇类化合物与及以黄柏、乳香为代表的三萜类化合物使用最频繁，中药复方能综合论治，兼顾标本，但其组成药物较多，活性成分复杂，往往难以明确起作用的主要药物。基于中医基础理论及中医病因病机学，准确把握疾病的发病机制，才能辨证施治，才能更精准地了解中医药防治骨关节炎的作用机制。

目前中医药干预 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路治疗骨关节炎主要体现在以下几个方面：①通过软骨细胞过度的氧化应激直接激活骨关节炎软骨细胞中 Keap1/Nrf2/ARE 信号轴，阻断 Keap1 蛋白中 Nrf-2 的结合位点来破坏 Keap1/Nrf2 的相互作用，抑制 MPO、MDA 生成，增强 SOD、CAT 活性，并促进下游 HO-1、NQO-1 表达，清除过量的 ROS，来减轻软骨细胞发生的氧化应激反应；②通过增强 Keap1/Nrf2/ARE 信号，介导 HO-1 表达增强，通过调节 NF- κ B、Wnt/ β -catenin 等信号通路，抑制炎症因子 NO、IL-6、PGE₂、iNOS、TNF- α 、COX-2 水平及分解代谢，降低 MMPs、ADAMTS 等基质金属蛋白酶的分泌，最终减轻炎症

表1 中医药对骨关节炎中 Keap1/Nrf2/ARE 通路的干预作用

类型	名称	分类/组成	作用机制	文献
补益肝肾益精	槲皮素	黄酮醇类	激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号传导通路,降低 iNOS、COX-2 表达及 NO、PGE ₂ 分泌,减弱 NF-κB 信号传导	[42]
	白藜芦醇	非黄酮类多酚	激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路,降低 ROS 水平,抑制 TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-18 水平,降低 caspase-3/9 活性,抑制 NF-κB 信号通路活化	[46-47]
	枸杞多糖	蛋白多糖类	激活 Keap1/Nrf2/HO-1/NF-κB 信号通路,提高软骨细胞的细胞活力,增强抗氧化防御机制和减少氧化应激,降低炎症蛋白(NF-κB、COX-2)表达和促炎细胞因子(IL-6、TNF-α、IL-1β)水平	[4]
	淫羊藿苷	8-异戊烯基黄酮苷类	激活 Keap1/Nrf2/ARE 通路,减轻 IL-1β 诱导的基质降解,消除 ROS,增加 GSH-Px、SOD 的生成	[50]
散寒除湿止痛	芥子酸	苯基丙烷类	激活 Keap1/Nrf2/HO-1 通路,升高 Nrf2、HO-1 表达,抑制 IL-6、PGE ₂ 、NO、TNF-α、MMP-1、MMP-3、MMP-13、ADAMTS4、ADAMTS5 表达	[51]
	熊果苷	氢醌苷类	激活 Keap1/Nrf2/HO-1 通路的抗氧化应激作用,抑制 NF-κB 信号传导的抗炎作用和调节软骨细胞外基质的稳态	[52]
	桑黄素	黄酮类	激活 Keap1/Nrf2/HO-1 信号通路,升高 Nrf2、HO-1 表达,抑制 NO、PGE ₂ 、MMP1、MMP3、MMP13 的表达,抑制 NF-κB 信号通路活化	[53]
	豨莶苷	二萜类	调节 Keap1/Nrf2/HO-1 信号通路,促进 Nrf2 表达,从而上调下游靶点 HO-1 的表达	[54]
	青藤碱	生物碱类	激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路,升高 Nrf2、HO-1、NQO1 表达	[55]
	苏木酮 A	高异黄酮类	促进 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路,抑制 NO、PGE ₂ 、iNOS、COX-2、TNF-α、IL-6、IL-8 表达,抑制 MMP-3、MMP-13、ADAMTS-4、ADAMTS-5 表达	[57]
	姜黄素	多酚类	激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路,抑制炎症、氧化应激和软骨细胞的基质降解,升高软骨合成代谢因子 COL2A1、ACAN mRNA 表达	[58-59]
活血行气通络	鞣花酸	多酚二内酯类	激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路,升高 Nrf2 及其下游靶点 NQO1、HO-1 表达,降低促炎因子水平和金属蛋白酶活性	[60]
	乳香酸	五环三萜类	调控 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路,降低 TNF-α、IL-1β、IL-6、MMP-1、MMP-3、MMP-13、ADAMTS4、ADAMTS5 水平	[61]
	汉黄芩素	O-甲基化黄酮类	激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号轴,破坏 KEAP-1/Nrf-2 的相互作用,抑制 IL-6、COX-2、PGE ₂ 、iNOS、NO 炎症介质的表达和产生,抑制基质降解蛋白酶的表达	[62]
	野黄芩苷	黄酮类	激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路,促进 HO-1 表达,抑制 NF-κB 信号通路,减少炎症因子水平及细胞外基质的丢失与降解	[63]
	柠檬苦素	三萜类	促进 Keap1/Nrf2/HO-1/NF-κB 通路,降低 iNOS、COX-2、PGE ₂ 等炎性因子水平,降低 MMP1、ADAMTS5 表达	[64]
清热利湿解毒	白桦脂醇	五环三萜类	调节 Keap1/Nrf2/ARE 信号轴,抑制 COX-2、iNOS 的生成,降低 MMP-13、ADAMTS-5 表达,升高 COL2A1、ACAN 表达	[65]
	大黄素	蒽醌类	激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路,减少细胞外基质降解及关节病理变化	[66]
	四妙丸	苍术、黄柏、牛膝、薏苡仁	调控 Keap1/Nrf2/ARE 通路,升高 Nrf2、HO-1 蛋白表达,抑制 MPO、MDA 的生成,增强 SOD、CAT 活性,降低 TNF-α、IL-6、PGE ₂ 表达	[67]
	荣筋拈痛方	牛膝、当归、独活、羌活、防风、甘草	升高 Nrf2 信号及抗氧化信号分子表达,降低促氧化信号分子表达,抑制氧化应激水平,降低 lncRNA NEAT1 水平	[68]
综合辨治	独活寄生汤	独活、槲寄生、秦艽、当归、茯苓、防风、川芎、牛膝、细辛、生地黄、杜仲、肉桂、人参、甘草、白芍	激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路,升高 Nrf2 表达,从而促进其下游靶点 HO-1 的表达	[69]
	通络生骨胶囊	木豆叶水提物	调控 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路,抑制 Wnt/β-catenin 信号通路的活化,降低 IL-1β 等炎症因子水平,减少 MMP-13、ADAMTS4 等基质金属蛋白酶的分泌	[70]

反应对软骨的损伤;③通过调控 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路,在发挥抗氧化及抗炎作用同时,还能调节软骨细胞外基质的稳态、促进软骨细胞自噬、改善软骨细胞凋亡等,

通过多方面共同作用,以保护软骨细胞能应对各种环境变化,延缓软骨退变的进程。中医药治疗膝骨关节炎因其成分复杂,故适应症广,具有多途径多靶点调节的特点^[74],

但治疗的具体生物学机制尚未完全阐明,需要更加深入而广泛的研究,目前可以借助人工智能及大数据等现代科技成果,筛选出着实有效的活性成分进行研究可能推动以骨关节炎在内的慢性筋骨系统难题的解决,为新的治疗药物开发提供坚实的保障。

参考文献:

[1] Bannuru R R, Osani M C, Vaysbrot E E, *et al.* OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(11): 1578-1589.

[2] Wang B, Tontonoz P. Phospholipid remodeling in physiology and disease[J]. *Annu Rev Physiol*, 2019, 81(10): 165-188.

[3] Bruni A, Pepper A R, Pawlick R L, *et al.* Ferroptosis-inducing agents compromise *in vitro* human islet viability and function[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6): 595-605.

[4] Camacho A, Simão M, Ea H K, *et al.* Iron overload in a murine model of hereditary hemochromatosis is associated with accelerated progression of osteoarthritis under mechanical stress [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(3): 494-502.

[5] Carroll G J, Bredahl W H, Bulsara M K, *et al.* Hereditary hemochromatosis is characterized by a clinically definable arthropathy that correlates with iron load[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(1): 286-294.

[6] Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, *et al.* Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.

[7] Doll S, Proneth B, Tyurina Y Y, *et al.* ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition [J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 91-98.

[8] Yang W S, Stockwell B R. Ferroptosis: death by lipid peroxidation[J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(3): 165-176.

[9] Yao X D, Jing X Z, Guo J C, *et al.* Icaritin protects bone marrow mesenchymal stem cells against iron overload induced dysfunction through mitochondrial fusion and fission, PI3K/AKT/mTOR and MAPK pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10(2): 163-177.

[10] Yao X D, Sun K, Yu S N, *et al.* Chondrocyte ferroptosis contribute to the progression of osteoarthritis [J]. *J Orthop Translat*, 2020, 27(12): 33-43.

[11] Loboda A, Damulewicz M, Pyza E, *et al.* Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(12): 3221-3247.

[12] Rueda B, Oliver J, Robledo G, *et al.* HO-1 promoter polymorphism associated with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(12): 3953-3958.

[13] Liu G H, Qu J, Shen X. NF- κ B/p65 antagonizes Nrf2-ARE pathway by depriving CBP from Nrf2 and facilitating recruitment of HDAC3 to MafK [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1783(5): 713-727.

[14] Zúñiga-Toalá A, Zatarain-Barrón Z L, Hernández-Pando R,

et al. Nordihydroguaiaretic acid induces Nrf2 nuclear translocation *in vivo* and attenuates renal damage and apoptosis in the ischemia and reperfusion model [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(10): 775-779.

[15] Yu M, Li H, Liu Q M, *et al.* Nuclear factor p65 interacts with Keap1 to repress the Nrf2-ARE pathway [J]. *Cell Signal*, 2011, 23(5): 883-892.

[16] Tkachev V O, Menshchikova E B, Zenkov N K. Mechanism of the Nrf2/Keap1/ARE signaling system [J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2011, 76(4): 407-422.

[17] Li X B, Lin J, Ding X X, *et al.* The protective effect of sinapic acid in osteoarthritis: *In vitro* and *in vivo* studies [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(3): 1940-1950.

[18] Andersen A N, Landsverk O J, Simonsen A, *et al.* Coupling of HIV-1 antigen to the selective autophagy receptor SQSTM1/p62 promotes T-cell-mediated immunity [J]. *Front Immunol*, 2016, 7(10): 167-180.

[19] Jain A, Lamark T, Sjøttem E, *et al.* p62/SQSTM1 is a target gene for transcription factor NRF2 and creates a positive feedback loop by inducing antioxidant response element-driven gene transcription [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(29): 22576-22591.

[20] Cao T H, Jin S G, Fei D S, *et al.* Artesunate protects against sepsis-induced lung injury *via* heme oxygenase-1 modulation [J]. *Inflammation*, 2016, 39(2): 651-662.

[21] Li B Z, Guo B, Zhang H Y, *et al.* Therapeutic potential of HO-1 in autoimmune diseases [J]. *Inflammation*, 2014, 37(5): 1779-1788.

[22] Wruck C J, Fragoulis A, Gurzynski A, *et al.* Role of oxidative stress in rheumatoid arthritis: insights from the Nrf2-knockout mice [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(5): 844-850.

[23] Roh J L, Kim E H, Jang H, *et al.* Nrf2 inhibition reverses the resistance of cisplatin-resistant head and neck cancer cells to artesunate-induced ferroptosis [J]. *Redox Biol*, 2017, 11(4): 254-262.

[24] Duleh S, Wang X, Komirenko A, *et al.* Activation of the Keap1/Nrf2 stress response pathway in autophagic vacuolar myopathies [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, 4(1): 115-129.

[25] Lau A, Wang X J, Zhao F, *et al.* A noncanonical mechanism of Nrf2 activation by autophagy deficiency: direct interaction between Keap1 and p62 [J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(13): 3275-3285.

[26] Maicas N, Ferrándiz M L, Brines R F, *et al.* Deficiency of Nrf2 accelerates the effector phase of arthritis and aggravates joint disease [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(4): 889-901.

[27] Vaamonde-Garcia C, Courties A, Pigenet A, *et al.* The nuclear factor-erythroid 2-related factor/heme oxygenase-1 axis is critical for the inflammatory features of type 2 diabetes-associated osteoarthritis [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(35): 14505-14515.

- [28] Alcaraz M J, Ferrándiz M L. Relevance of Nrf2 and heme oxygenase-1 in articular diseases [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 157(9): 83-93.
- [29] Jing X Z, Du T, Li T, et al. The detrimental effect of iron on OA chondrocytes: Importance of pro-inflammatory cytokines induced iron influx and oxidative stress [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(12): 5671-5680.
- [30] Fan M L, Li Y N, Yao C H, et al. DC32, a Dihydroartemisinin derivative, ameliorates collagen-induced arthritis through an Nrf2-p62-Keap1 feedback loop [J]. *Front Immunol*, 2018, 9(11): 2762-2776.
- [31] Singh B, Ronghe A M, Chatterjee A, et al. MicroRNA-93 regulates NRF2 expression and is associated with breast carcinogenesis [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(5): 1165-1172.
- [32] Ahmed S M, Luo L, Namani A, et al. Nrf2 signaling pathway: Pivotal roles in inflammation [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(2): 585-597.
- [33] Yang M H, Yao Y, Eades G, et al. MiR-28 regulates Nrf2 expression through a Keap1-independent mechanism [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 129(3): 983-991.
- [34] Sun K, Luo J H, Jing X Z, et al. Astaxanthin protects against osteoarthritis via Nrf2: a guardian of cartilage homeostasis [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(22): 10513-10531.
- [35] Cai D W, Yin S S, Yang J, et al. Histone deacetylase inhibition activates Nrf2 and protects against osteoarthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(9): 269-280.
- [36] 段航, 卢敏, 王林华, 等. 卢敏教授治疗膝关节炎的用药经验总结 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2018, 26(10): 80-82.
- [37] 林珮琴. 类证治裁 [M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2010.
- [38] 邝高艳, 严可, 陈国茜, 等. 从“虚、瘀、毒”论治膝关节骨性关节炎的临床研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(2): 334-336.
- [39] Marí-Alexandre J, Sánchez-Izquierdo D, Gilabert-Estellés J, et al. miRNAs regulation and its role as biomarkers in endometriosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(1): 93-109.
- [40] 吴楠, 袁嘉欢, 王文辛, 等. 超快速液相色谱-三重四极杆-线性离子阱质谱法同时测定桑寄生中多元活性成分 [J]. 分析测试学报, 2022, 41(8): 1153-1162.
- [41] 罗孟雄, 毕亦飞, 王象鹏, 等. 桑寄生治疗骨性关节炎作用机制的网络药理学研究 [J]. 山东中医药大学学报, 2022, 46(2): 227-233.
- [42] Chen Y, Bi Q, Zhu Z G, et al. *Lycium barbarum* polysaccharides exert an antioxidative effect on rat chondrocytes by activating the nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 signaling pathway [J]. *Arch Med Sci*, 2018, 16(4): 964-973.
- [43] 朱翠玲, 陈铭, 汪孟涵, 等. 桑葚提取物体外抗炎作用及机制的研究 [J]. 现代食品科技, 2017, 33(4): 61-66; 37.
- [44] 王蓉, 杜鸿, 曲都, 等. 不同处理方式桑葚提取物活性成分差异研究 [J]. 四川蚕业, 2022, 50(3): 44-46; 48.
- [45] 钟雪, 李倩, 宋昱, 等. 基于网络药理学的桑葚药理功能定位及作用机制分析 [J]. 天津师范大学学报 (自然科学版), 2022, 42(4): 46-51; 63.
- [46] 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.
- [47] 杨宽. NRF2-ARE 信号通路在过氧化氢致 MC3T3-E1 细胞成骨分化损伤中的作用与白藜芦醇的干预研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2022.
- [48] 杨力, 胡献国. 新食疗本草 [M]. 青岛: 青岛出版社, 2019.
- [49] Sun W C, Xie W, Huang D X, et al. Caffeic acid phenethyl ester attenuates osteoarthritis progression by activating NRF2/HO-1 and inhibiting the NF- κ B signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2022, 50(5): 134-148.
- [50] Zuo S, Zou W, Wu R M, et al. Icarin alleviates IL-1 β -induced matrix degradation by activating the Nrf2/ARE pathway in human chondrocytes [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13(11): 3949-3961.
- [51] Cai D W, Huff T W, Liu J, et al. Alleviation of cartilage destruction by sinapic acid in experimental osteoarthritis [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019(2): 5689613-5689622.
- [52] Jin J L, Liu Y, Jiang C, et al. Arbutin-modified microspheres prevent osteoarthritis progression by mobilizing local anti-inflammatory and antioxidant responses [J]. *Mater Today Bio*, 2022, 16(7): 100370-100382.
- [53] Qu Y L, Wang C L, Liu N, et al. Morin exhibits anti-inflammatory effects on IL-1 β -stimulated human osteoarthritis chondrocytes by activating the Nrf2 signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(4): 1830-1838.
- [54] 孙冠男, 于雪峰, 陈水林, 等. 基于 Nrf2/HO-1 信号通路探讨豨莶草对尿酸钠诱导的滑膜细胞作用机制 [J]. 中药学报, 2018, 46(1): 44-47.
- [55] 周海松. 基于 Nrf2-ARE 通路研究青藤碱及苯甲酰乌头原碱对 AIA 模型大鼠的治疗作用机制 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [56] 储永良, 黄清春. 痹病从痰论治 [J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(4): 7-8.
- [57] Zhang Z, Zhang N Z, Li M, et al. Sappanone a alleviated IL-1 β -induced inflammation in OA chondrocytes through modulating the NF- κ B and Nrf2/HO-1 pathways [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022(9): 2380879-2380889.
- [58] Jiang C, Luo P, Li X, et al. Nrf2/ARE is a key pathway for curcumin-mediated protection of TMJ chondrocytes from oxidative stress and inflammation [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2020, 25(3): 395-406.
- [59] 宋永周, 童九辉, 李明, 等. 姜黄素对骨关节炎软骨细胞氧化应激和基质金属蛋白酶 13、白细胞介素-6 分泌的影响 [J]. 河北中医, 2016, 38(9): 1344-1347; 1352.
- [60] Zhu W R, Tang H, Li J C, et al. Ellagic acid attenuates

interleukin-1 β -induced oxidative stress and exerts protective effects on chondrocytes through the Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1)/Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) pathway [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 9233-9247.

- [61] 丁一. 中药药效物质乳酸及鞣花酸“化瘀解毒”治疗血瘀证的作用及机制[D]. 西安: 第四军医大学, 2015.
- [62] Guo Z, Lin J M, Sun K, et al. Deferoxamine alleviates osteoarthritis by inhibiting chondrocyte ferroptosis and activating the Nrf2 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13(3): 791376-791391.
- [63] 卞宇杰. 基于Nrf2/NF- κ B轴探讨野黄芩苷对鼠骨关节炎的作用及机制研究[D]. 温州: 温州医科大学, 2021.
- [64] Jin J, Lv X H, Wang B, et al. Limonin inhibits IL-1 β -induced inflammation and catabolism in chondrocytes and ameliorates osteoarthritis by activating Nrf2[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021(11): 7292512-7292527.
- [65] Ren C H, Jin J, Hu W, et al. Betulin alleviates the inflammatory response in mouse chondrocytes and ameliorates osteoarthritis via AKT/Nrf2/HO-1/NF- κ B axis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12(10): 754038-754052.
- [66] 马园强. 大黄素对大鼠软骨细胞氧化应激损伤保护作用的研究[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2020.
- [67] 沈盼, 巴鑫, 黄瑶, 等. 四妙丸调控Nrf2/HO-1/

PTEN通路介导的抗炎和抗氧化应激治疗胶原诱导性关节炎的机制研究[C] //第15届中国中西医结合学会基础理论专业委员会学术年会暨第二届广东省中西医结合学会转化医学专业委员会年会论文集. 广州: 中国中西医结合学会, 2019: 49-50.

- [68] 付长龙, 谢新宇, 邱志伟, 等. 基于lncRNA NEAT1与Nrf2/ARE通路研究荣筋拈痛方延缓膝关节软骨退变作用机制[J]. *康复学报*, 2022, 32(4): 332-337.
- [69] 高晓鹏, 鲁贵生. 独活寄生汤改善佐剂性关节炎大鼠氧化应激机制探讨[J]. *广州中医药大学学报*, 2018, 35(4): 683-689.
- [70] 李译, 林惠渥, 陈妮, 等. 络生骨胶囊对骨关节炎的治疗作用及其分子机制研究[J]. *中医药信息*, 2020, 37(1): 6-11.
- [71] 赵洪升, 顾玲丽, 肖勇洪. 中医药外治法治疗骨关节炎研究进展[J]. *世界中医药*, 2023, 18(13): 1923-1927.
- [72] 吴登颖. 三白草酮对白介素介导小鼠软骨细胞损伤的保护作用及相关机制的研究[D]. 温州: 温州医科大学, 2019.
- [73] Xue X H, Xue J X, Hu W, et al. Nomilin targets the Keap1-Nrf2 signalling and ameliorates the development of osteoarthritis [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(15): 8579-8588.
- [74] 朱瑞征, 李述文, 李文龙, 等. 基于真实世界的藤黄健骨片治疗膝骨关节炎患者临床特征及用药分析[J]. *世界中医药*, 2023, 18(17): 2504-2508.

逍遥散及其活性成分抗阿尔茨海默病作用的研究进展

朱美薇, 杨芳芳, 聂泽卉, 周小影, 刘字萌, 代晓芳, 管庆霞*
(黑龙江中医药大学, 黑龙江哈尔滨 150040)

摘要: 阿尔茨海默病是一种与年龄高度相关的神经退行性疾病, 其共病基础广, 治疗周期长, 治疗费用昂贵, 给患者家庭和社会带来沉重负担。目前, 阿尔茨海默病的临床治疗药物大多靶点单一, 对症治疗也无法完全对抗阿尔茨海默病的疾病进程。与此同时, 中药经典名方逍遥散的抗阿尔茨海默病作用取得了初步进展, 其具有多成分、多靶点、多机制辨证治疗阿尔茨海默病的优势。基于此, 本文以中药复方协同起效的最小单元活性成分为起点, 从成方、单味药的角度进行深入挖掘与探索, 对逍遥散及其主要活性成分防治阿尔茨海默病的药理作用及机制研究进行系统性的论述, 以期以中药复方在阿尔茨海默病疾病领域的深入发展奠定理论基础。

关键词: 逍遥散; 活性成分; 阿尔茨海默症; 作用机制; 慢性应激

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2024)02-0524-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.02.027

收稿日期: 2023-07-25

基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目(LH2022H085); 黑龙江省自然科学基金面上项目(H2016076); 黑龙江省中医药科研项目(ZHY2022-111); 黑龙江中医药中青年科技攻关项目(ZQG-039); 黑龙江省教育厅科学技术研究项目(12531624)

作者简介: 朱美薇(1996—), 女, 硕士生, 研究方向为中药递药系统及中药新药开发。Tel: 13624604523, E-mail: 1050247684@qq.com

* **通信作者:** 管庆霞(1974—), 女, 博士, 副教授, 从事中药纳米递药系统及中药新药开发研究。Tel: (0451) 87266893, E-mail: 546105832@qq.com