

蓝萼甲素抑制骨关节炎软骨细胞炎症反应的研究*

朱伟东 刘岗 费国策 张勇鹏 张博 方毅 顾世勤 许立新*

[摘要] 目的 探究蓝萼甲素 (GLA) 对骨关节炎 (OA) 软骨细胞的影响。方法 根据体外炎症细胞模型构建 GLA 的不同应用浓度, 将人原代关节炎软骨细胞分为以下 5 组: 正常对照组, 不对细胞施加任何处理; 炎症模型组, 即 10 ng/mL 白细胞介素-1 β (IL-1 β) 处理软骨细胞 24 h; 梯度浓度 GLA (5、10、20 μ M) + IL-1 β 组, 即不同浓度 (5、10、20 μ M) GLA 处理软骨细胞 2 h, 然后用 10 ng/mL 的 IL-1 β 处理 24 h。采用 qRT-PCR、Western blot、ELISA 检测各组炎症相关分子 mRNA 和蛋白的表达; 采用 Western blot、免疫荧光检测各组 NF- κ B 信号通路蛋白的表达。结果 GLA 能抑制 IL-1 β 诱导的软骨细胞中诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 和环氧化酶-2 (COX-2) 的表达, 减少一氧化氮 (NO) 和前列腺 E2 (PGE2) 的释放; 同时, GLA 也抑制了 IL-1 β 诱导的软骨细胞中炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 的表达; 并且, GLA 还抑制了软骨细胞中 p-p65 的表达和 p65 的核转位, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 GLA 能够减轻骨关节炎软骨细胞的炎症反应, 这提示 GLA 可能成为一种治疗 OA 的有效药物。

[关键词] 蓝萼甲素; 骨关节炎; 软骨细胞

[中图分类号] R318

[文献标识码] A

Inhibitory effect of Glaucocalyxin A on inflammatory response in osteoarthritis chondrocytes

Zhu Weidong, Liu Gang, Fei Guoce, Zhang Yongpeng, Zhang Bo, Fang Yi, Gu Shiqin, Xu Lixin. NO. 215 Hospital of Shaanxi Nuclear Industry, Xianyang Shaanxi, 712000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the influence of Glaucocalyxin A (GLA), a natural biological compound, on osteoarthritis (OA) chondrocytes. **Methods** Primary human osteoarthritis chondrocytes were divided into 5 groups according to the establishment of inflammatory cell model *in vitro* and different application concentrations of GLA: Normal control group, in which no treatment was applied to the cells; inflammatory model group, in which chondrocytes were treated with 10 ng/mL interleukin-1 β (IL-1 β) for 24 h; gradient concentration of GLA (5, 10, 20 μ M) + IL-1 β groups, in which chondrocytes were treated with different concentrations (5, 10, 20 μ M) of GLA for 2 h, and then treated with 10 ng/mL IL-1 β for 24 h. The mRNA and protein expression of inflammation related factors was detected by qRT-PCR, Western blot and ELISA. The NF- κ B signal pathway protein expression was detected by Western blot and immunofluorescence in each group. **Results** GLA could inhibit the expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and cyclooxygenase-2 (COX-2) in chondrocytes induced by IL-1 β , and reduce the release of nitric oxide (NO) and prostaglandin E2 (PGE2). At the same time, GLA could also inhibit the production of inflammatory cytokines such as TNF- α , IL-6 and IL-8 in chondrocytes induced by IL-1 β . GLA also inhibited the expression of p-p65 and the nuclear translocation of p65 in chondrocytes, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). **Conclusion** GLA can alleviate the inflammatory response of OA chondrocytes, which suggests that GLA may be an effective drug for the treatment of OA.

[Key words] Glaucocalyxin A; Osteoarthritis; Chondrocyte

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是导致关节疼痛和功能障碍的严重疾病, 全球大约有 3 亿人患有 OA, 但目前仍缺乏有效的治疗 OA 的药物^[1]。既往研究发现, 慢性炎症在 OA 的发展中具有关键作用, 炎症参与了关节组织的降解、重塑和疼痛症状^[2]。蓝萼甲素 (Glaucocalyxin A, GLA) 是一种天然化合物, 具有包括抗炎活性在内的多种重要生物

学效能^[3-4]。其抗炎作用已在脓毒症休克、肺炎、动脉粥样硬化中得到初步证实^[5-7], 而 GLA 在 OA 中发挥的作用尚未见相关报道。本研究中, 笔者检测了 GLA 在软骨细胞炎症反应中的具体效应, 以期发掘 GLA 对 OA 的潜在治疗作用。

1 材料与方法

1.1 主要试剂与仪器

主要试剂: GLA (上海源叶生物科技有限公司); CCK-8 试剂盒 (美国 Promega 公司); Griess 试剂盒 (日本同仁化学研究所); 一抗: 抗 iNOS 抗体、抗 COX-2 抗

*基金项目: 陕西省核工业二一五医院院级科研基金项目 (215KYJJ-202019)

作者单位: 陕西省核工业二一五医院骨科, 陕西 咸阳, 712000

体、抗 β -actin抗体、HRP结合的二抗（美国Santa公司）；一抗：抗p65抗体，抗p-p65抗体，抗p-I κ B α 抗体，抗I κ B α 抗体（美国Abcam公司）；ELISA试剂盒（美国Boster Immunoleader公司）。

主要仪器：酶标仪（型号：PowerWave XS，美国BioTek公司）；化学发光成像系统（型号：5200，上海天能公司）；PCR仪（型号：Stepone，美国ABI公司）；激光共聚焦显微镜（型号：FV1000，日本Olympus公司）。

1.2 细胞培养与处理

人原代关节炎软骨细胞来源于行全膝关节置换术的OA患者的膝关节组织样本^[8]。分离出的软骨细胞离心后培养，用于后续实验。实验分为5个组进行：①正常对照组，不施加任何处理，正常培养软骨细胞；②白细胞介素-1 β （interleukin-1 β ，IL-1 β ）组：10 ng/mL的IL-1 β 处理软骨细胞24 h，以诱导软骨细胞的炎症反应，作为炎性模型组；③GLA（5 μ M）+IL-1 β 组：5 μ M的GLA处理软骨细胞2 h，然后用10 ng/mL的IL-1 β 处理24 h；④GLA（10 μ M）+IL-1 β 组：10 μ M的GLA处理软骨细胞2 h，然后用10 ng/mL的IL-1 β 处理24 h；⑤GLA（20 μ M）+IL-1 β 组：20 μ M的GLA处理软骨细胞2 h，然后用10 ng/mL的IL-1 β 处理24 h。本研究经陕西省核工业二一五医院科研伦理委员会批准（215EC-202001）。

1.3 细胞活力实验

采用CCK-8试剂盒进行细胞活力实验。当对细胞行GLA（0、5、10、20和40 μ M）处理24 h后，再对细胞行CCK-8处理4 h，然后测量450 nm处的吸光度值。

1.4 NO测定

采用不同浓度的GLA（0、5、10和20 μ M）处理人原代OA软骨细胞2 h，然后用IL-1 β （10 ng/mL）处理24 h。采用Griess试剂盒检测NO累积量。测量550 nm处的吸光度并用于计算NO的累积量。

1.5 qRT-PCR检测

使用反转录试剂盒由人原代OA软骨细胞的总RNA合成cDNA。获得的cDNA用于qRT-PCR检测。引物序列如下：一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）：上游5'-GAA ACT TCT CAG CCA CCT TGG-3'，下游5'-CCG TGG GGC TTG TAG TTG AC-3'；环氧酶2（cyclooxygenase-2，COX-2）：上游5'-GGT GAA AAC TGT ACT ACG CCG A-3'，下游5'-ACT CCC TTG AAG TGG GTC AG-3'；TNF- α ：上游5'-CAT CTT CTC AAA ATT CGA GTG ACA A-3'，下游5'-TGG GAG TAG ACA AGG TAC AAC CC-3'；IL-6：上游5'-AGA AAT CCC TCC TCG CCA AT-3'，下游5'-AAA TAG CGA ACG GCC CTC

A-3'；IL-8：上游5'-GCC CTC CTC CTG GTT TCA G-3'，下游5'-TGG CAC CGC AGC TCA TT-3'； β -actin：上游5'-ACT CTT CCA GCC TTC CTT CC-3'，下游5'-TGT TGG CGT ACA GGT CTT TG-3'。

1.6 Western blot检测

各组细胞裂解后提取蛋白先行SDS-PAGE电泳，再将蛋白条带转至PVDF膜，然后加封闭液封闭，先后使用一抗、二抗进行孵育与洗涤。之后，采用化学发光显色试剂盒显色，再用Image J软件分析蛋白条带。

1.7 ELISA检测

收集培养的软骨细胞的上清液，离心后冻存-80℃直到检测。前列腺素E2（Prostaglandin E2，PGE2），TNF- α 、IL-6和IL-8的含量由ELISA试剂盒测定。

1.8 免疫荧光染色

对处理完成后的软骨细胞进行固定，通透化，然后封闭1 h。使用抗p65一抗孵育过夜，再用Alexa Fluor 546结合的二抗孵育2 h。接着，再用DAPI染色细胞核。最后，用激光共聚焦显微镜观察p65蛋白的表达和分布。

1.9 统计学方法

采用SPSS 13.0软件对所得数据进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差表示，ANOVA用于分析组间差异。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 GLA对OA软骨细胞活性的影响

GLA的化学结构如图1A所示。经检测，5、10、20 μ M浓度的GLA对软骨细胞无明显的细胞毒性作用（见图1B）。因此，这3种处理浓度被用于后续实验。

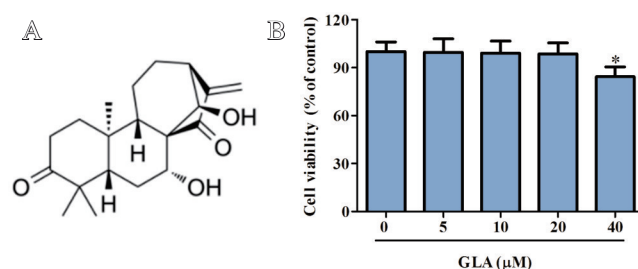


图1 A. GLA的化学结构；B. CCK-8实验检测不同浓度GLA对人原代OA软骨细胞活力的影响

注：实验重复3次。*表示与未添加GLA的组别比较， $P < 0.05$ 。

2.2 GLA对NO和PGE2生成的影响

在IL-1 β 诱导的软骨细胞中，NO的生成迅速增加，这一效应在GLA处理组中得以减轻（见图2A）。此外，在IL-1 β 诱导的软骨细胞中，PGE2的含量迅速上调，而GLA处理组的软骨细胞中PGE2的含量明显减少（见图2B）。

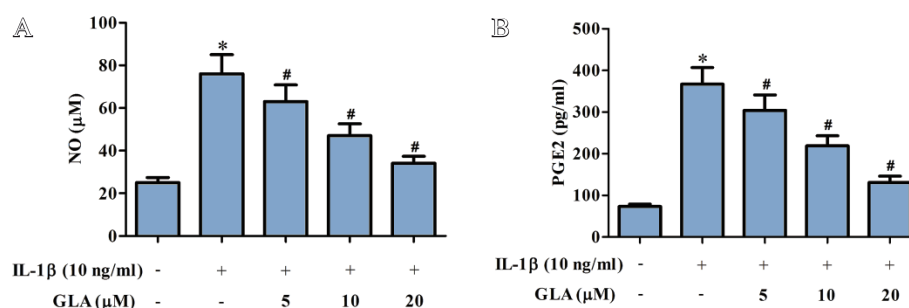


图2 A. Griess 反应评价 GLA 对 IL-1 β 刺激的 OA 软骨细胞中 NO 生成的影响；B. ELISA 检测 GLA 对 IL-1 β 刺激的 OA 软骨细胞培养上清液中 PGE2 含量的影响

注：实验重复 3 次。*表示与对照组比较， $P < 0.05$ ；#表示与 IL-1 β 组比较， $P < 0.05$ 。

2.3 GLA 对 iNOS 和 COX-2 表达的影响

IL-1 β 能够增加 iNOS 和 COX-2 的 mRNA 表达水平，这一效应能够被 GLA 逆转（见图 3A、3B）。IL-1 β 处理的软

骨细胞具有更高的 iNOS 和 COX-2 蛋白表达水平，GLA 的应用则能够降低 iNOS 和 COX-2 蛋白表达（见图 3C-E）。

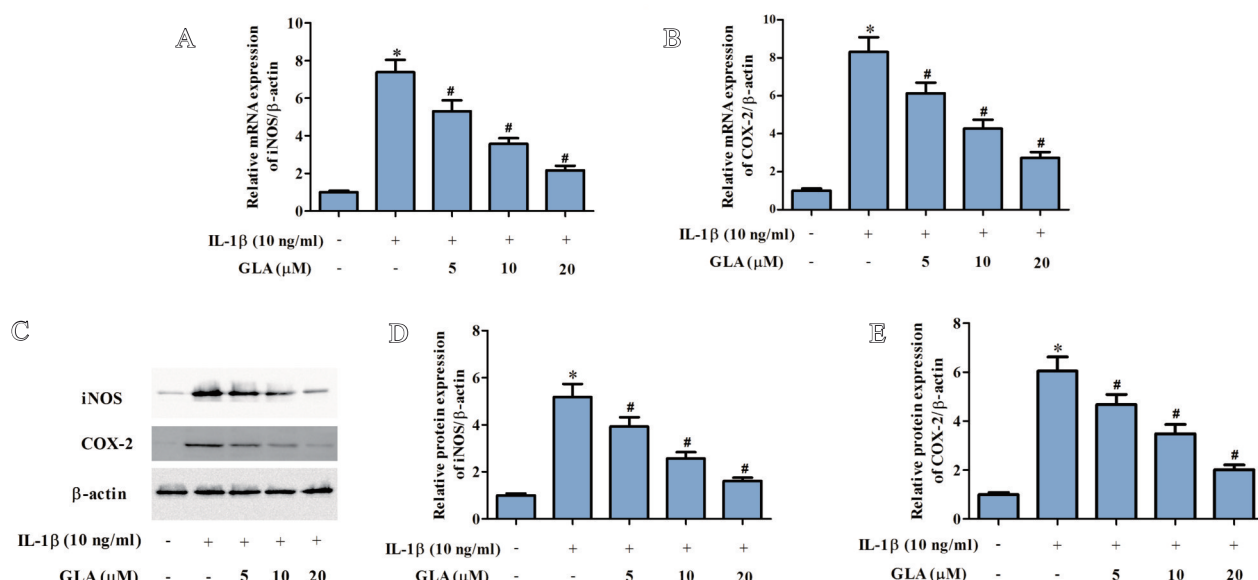


图3 A、B. qRT-PCR 检测 GLA 对 IL-1 β 刺激的 OA 软骨细胞中 iNOS 和 COX-2 的 mRNA 表达水平的影响；C-E. Western blot 检测 GLA 对 IL-1 β 刺激的 OA 软骨细胞中 iNOS 和 COX-2 的蛋白表达水平的影响

注：实验重复 3 次。*表示与对照组比较， $P < 0.05$ ；#表示与 IL-1 β 组比较， $P < 0.05$ 。

2.4 GLA 对炎症因子生成的影响

qRT-PCR 结果证实，IL-1 β 刺激组中 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 的表达均明显上调。然而，与 IL-1 β 组对比，GLA 处理的软骨细胞中，TNF- α 、IL-6 和 IL-8 的 mRNA 表达水平均明显下调（见图 4A-C）。类似地，各炎症因子的含量被 IL-1 β 诱导上调，这一效应在 GLA 组明显被抑制（见图 4D、F）。

2.5 GLA 对 NF- κ B 信号通路的影响

免疫荧光结果显示，IL-1 β 诱导了 p65 的细胞核累积，而 GLA 抑制了这一过程（见图 5A）。IL-1 β 增加了软骨细胞中 p65 和 I κ B α 的磷酸化水平，同时，IL-1 β 处理显著降

低了 I κ B α 表达水平。而 GLA 抑制了 IL-1 β 处理的软骨细胞中 NF- κ B 信号通路的活化（见图 5B-F）。

3 讨论

骨关节炎的主要特点为关节痛、自主活动受限甚至残疾，因而给家庭和社会带来了沉重的经济负担^[1]。尽管终末期骨关节炎可采取关节置换的手术治疗方法，但手术带来的风险和并发症（如疼痛、感染、关节功能较差）也同样不容忽视，而目前临床上常用的非甾体类抗炎药和类固醇类药物只能有限地缓解疼痛，而不能阻止疾病的进展，因此，控制 OA 进展的新型治疗药物的开发愈加重要^[9]。

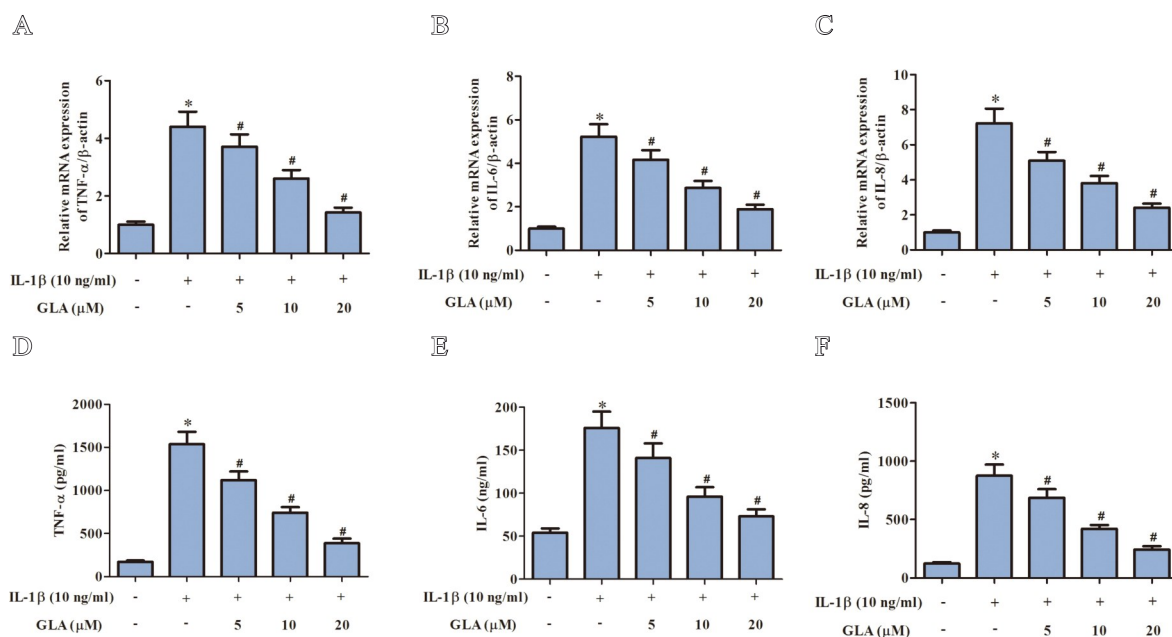
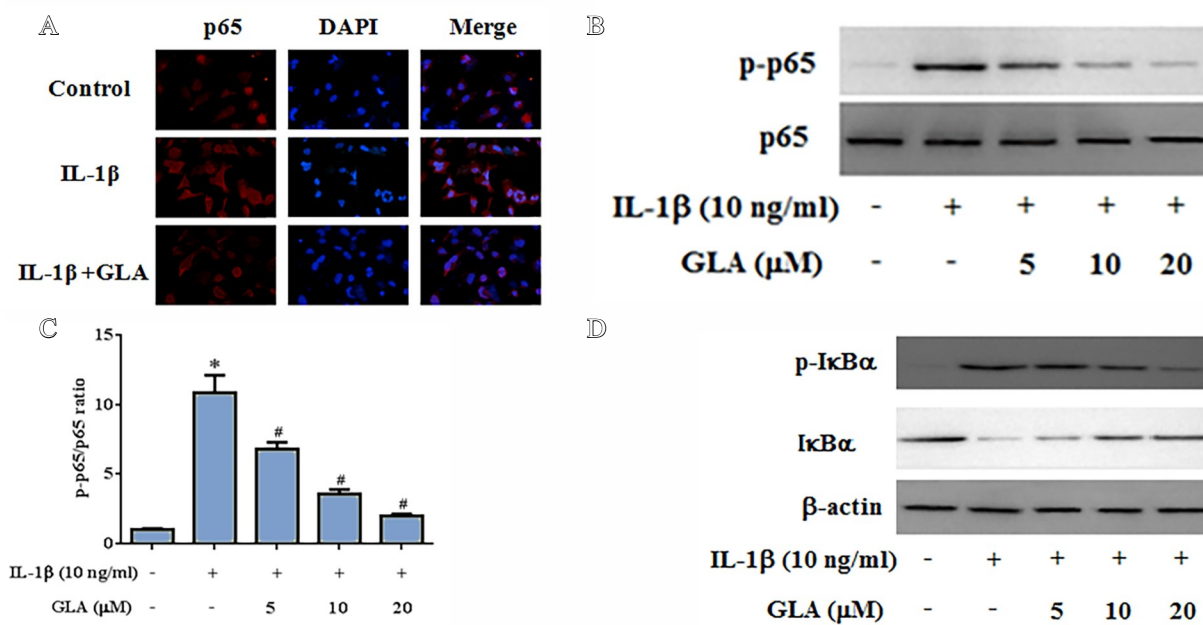


图4 A-C. qRT-PCR检测GLA对IL-1β刺激的OA软骨细胞中TNF-α、IL-6和IL-8的mRNA表达水平的影响；D、F. ELISA检测GLA对IL-1β刺激的OA软骨细胞培养上清液中TNF-α、IL-6和IL-8的蛋白表达水平的影响

注：实验重复3次。*表示与对照组比较， $P < 0.05$ ；#表示与IL-1β组比较， $P < 0.05$ 。



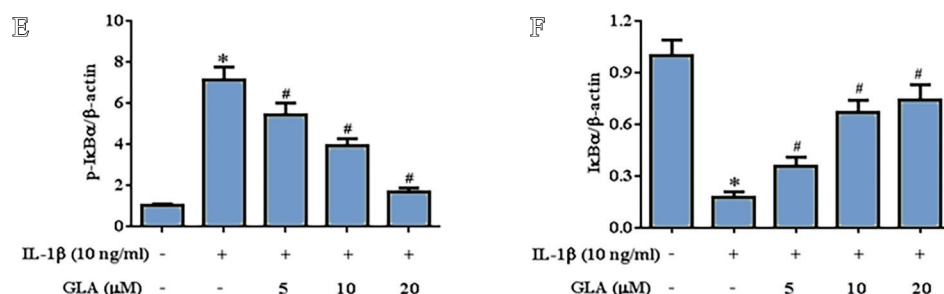


图5 A. 免疫荧光实验检测 GLA (20 μM) 对 IL-1 β 刺激的 OA 软骨细胞中 NF- κB 信号通路分子 p65 的核积聚的影响; B-F. Western blot 检测 GLA 对 IL-1 β 刺激的 OA 软骨细胞中 NF- κB 信号通路分子 p-p65、p65、p-I $\kappa\text{B}\alpha$ 和 I $\kappa\text{B}\alpha$ 的蛋白表达水平的影响

注: 实验重复 3 次。*表示与对照组相比, $P < 0.05$; #表示与 IL-1 β 组相比, $P < 0.05$ 。

IL-1 β 在 OA 的发病机制中扮演着至关重要的角色^[10]。在关节的各种解剖结构 (如滑液、滑膜、软骨和软骨下骨层) 中都可以观察到 IL-1 β 浓度的增加^[11]。因此, 本研究中, 笔者选用 IL-1 β 在软骨细胞中诱导体外炎症性 OA 模型^[10], 由此来探究 GLA 在 IL-1 β 处理下软骨细胞中的抗炎作用。

近年来, GLA 在多种炎症相关性疾病中发挥的抗炎作用得到初步证实, 而 GLA 对 OA 的潜在作用尚未见相关报道。本研究发现, GLA 能抑制 IL-1 β 诱导的软骨细胞中 iNOS 的表达和 NO 的释放。NO 由 iNOS 催化合成, 促炎介质 IL-1 β 等能有效刺激 iNOS 产生 NO^[3]; 而 NO 已被发现在 OA 软骨细胞和软骨组织中表达上调^[12], 通过抑制聚合蛋白和胶原蛋白的合成, 以及激活基质金属蛋白酶, 加速软骨基质的破坏和降解^[10]。本研究还发现, GLA 能抑制 IL-1 β 诱导的软骨细胞中 COX2 的表达和 PGE2 的释放。而 COX-2 和 PGE2 作为炎症相关蛋白, 也被发现参与了 OA 的发病机制^[13]。PGE2 是花生四烯酸级联反应过程中经 COX-2 催化生成的产物, 具有调节炎症和直接致痛作用, IL-1 β 是 COX-2 的刺激物之一, 同时, 在骨关节炎软骨细胞中, NO 还正性调控 COX-2 和 PGE2 的表达。此外, 本研究还证实 GLA 能抑制 IL-1 β 诱导的软骨细胞中炎症因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 的表达。IL-1 β 往往被认为是炎症级联事件的关键启动子, TNF- α 、IL-6 和 IL-8 则作为继发性炎症介质发挥增强炎症级联反应的作用; 亦有动物实验研究表明在 OA 早期病理生理变化中, 表达上调的 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 与 NO、iNOS 的表达呈正相关^[14]。至此, 本研究通过多种炎症相关指标的检测, 证实了 GLA 通过对抗 IL-1 β 诱发的炎症反应从而在 OA 体外细胞模型中发挥其抗炎活性作用。

NF- κB 信号通路在包括 OA 在内的多种炎症性疾病中发挥关键作用^[15]。NF- κB 信号通路通过介导软骨细胞的炎症反应, 导致细胞外基质持续不断地降解^[16]。IL-1 β 调控着 OA 软骨细胞中 NF- κB 通路的活化^[17]。因此, 笔者进一步评价了 GLA 对 IL-1 β 诱导的软骨细胞中 NF- κB 信号通路的

影响。静息状态下, NF- κB 通常以与 I κB 结合的非活化 p65 形式在细胞质存在, 在包括 IL-1 β 在内的各种刺激因素作用下, p65 与 I κB 解离, 向细胞核转位并发生磷酸化, 被激活后启动下游炎症相关基因表达^[18]。本研究发现, GLA 降低了 IL-1 β 诱导的软骨细胞中 p-p65 的表达和 p65 向细胞核的聚集, 说明 GLA 抑制了 IL-1 β 诱导的软骨细胞中 NF- κB 信号通路的激活。这一结果提示 GLA 在 IL-1 β 诱导的软骨细胞中发挥的抗炎作用可能与 GLA 对软骨细胞 NF- κB 信号通路的抑制有关。本研究为发掘 GLA 对 OA 潜在的治疗作用提供了一定的实验依据。

本研究最大的不足即本研究是基于体外实验得到的结果, 未来将通过相关体内水平的实验进一步确认 GLA 在 OA 中的作用; 其次, GLA 调控 NF- κB 通路的确切分子机制需要得到进一步研究。

综上, 本研究发现 GLA 减轻了 IL-1 β 诱导的软骨细胞的炎症反应, 这可能与 GLA 对软骨细胞 NF- κB 信号通路的抑制有关。因此, GLA 可能成为治疗 OA 的一个新型有效的策略。

参考文献

- [1] 赵青松, 李欢, 徐鹏, 等. 骨关节炎(OA)的发病机制研究现状[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2022, 19 (3): 77-80, 85.
- [2] Vilá S. Inflammation in osteoarthritis[J]. P R Health Sci J, 2017, 36(3): 123-129.
- [3] Jiang X, Zhang Z, Song C, et al. Glucocalyxin A reverses EMT and TGF- β 1-induced EMT by inhibiting TGF- β 1/Smad2/3 signaling pathway in osteosarcoma[J]. Chem Biol Interact, 2019, 307(5): 158-166.
- [4] Mao M, Zhang T, Wang Z, et al. Glucocalyxin A-induced oxidative stress inhibits the activation of STAT3 signaling pathway and suppresses osteosarcoma progression in vitro and in vivo[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(6): 1214-1225.
- [5] Hou X, Xu G, Wang Z, et al. Glucocalyxin A alleviates LPS-mediated septic shock and inflammation via inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 81(4): 1-19.
- [6] Cao J, Liu M, Feng S, et al. Glucocalyxin A alleviates lipopolysaccharide-induced inflammation and apoptosis in pulmonary microvascular endothelial cells and permeability injury by inhibiting

- STAT3 signaling[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(4): 313-322.
- [7] Zhu S, Zhang J, Lv Y. Glucocorticoid A inhibits hydrogen peroxide-induced oxidative stress and inflammatory response in coronary artery smooth muscle cells[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, 47(5): 765-770.
- [8] Scotece M, Conde J, Abella V, et al. Oleocanthol inhibits catabolic and inflammatory mediators in LPS-activated human primary osteoarthritis (OA) chondrocytes through MAPKs/NF- κ B pathways[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(6): 2414-2426.
- [9] Li Z, Dai A, Yang M, et al. p38MAPK signaling pathway in osteoarthritis: Pathological and therapeutic aspects[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15(2): 723-734.
- [10] Jenei-Lanzl Z, Meurer A, Zaucke F. Interleukin-1 β signaling in osteoarthritis - chondrocytes in focus[J]. *Cell Signal*, 2019, 53(9): 212-223.
- [11] Wojdasiewicz P, Poniatowski ŁA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 14(4): 59-78.
- [12] Abramson SB. Nitric oxide in inflammation and pain associated with osteoarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(10): 1-7.
- [13] Wan H, Li C, Yang Y, et al. Loganin attenuates interleukin-1 β -induced chondrocyte inflammation, cartilage degeneration, and rat synovial inflammation by regulating TLR4/MyD88/NF- κ B[J]. *J Int Med Res*, 2022, 50(8): 1-12.
- [14] 韦卓, 袁冰, 马琴, 等. 玻璃酸钠对兔骨关节炎早期 iNOS 炎症途径及炎症细胞因子表达影响的实验研究[J]. *生物骨科材料与临床研究*, 2017, 14(4): 15-19, 23, 82.
- [15] Choi MC, Jo J, Park J, et al. NF- κ B signaling pathways in osteoarthritic cartilage destruction[J]. *Cells*, 2019, 8(7): 734-755.
- [16] Roman-Blas JA, Jimenez SA. NF- κ B as a potential therapeutic target in osteoarthritis and rheumatoid arthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, 14(9): 839-848.
- [17] Xue EX, Lin JP, Zhang Y, et al. Pterostilbene inhibits inflammation and ROS production in chondrocytes by activating Nrf2 pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26): 41988-42000.
- [18] Roberti A, Chaffey LE, Greaves DR. NF- κ B signaling and inflammation-drug repurposing to treat inflammatory disorders? [J]. *Biology (Basel)*, 2022, 11(3): 372-404.
- [作者简介] 朱伟东(1990-)男, 硕士, 主治医师。研究方向: 骨关节病
*[通信作者] 许立新(1966-)男, 硕士, 主任医师。研究方向: 骨关节病。
(收稿日期: 2022-07-15)
- 本文引用格式:
朱伟东, 刘岗, 费国策, 等. 蓝萼甲素抑制骨关节炎软骨细胞炎症反应的研究[J]. *生物骨科材料与临床研究*, 2023, 20(1): 19-24.

上接第 18 页

- [17] Fischer V, Haffner-Luntzer M. Interaction between bone and immune cells: Implications for postmenopausal osteoporosis[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2022, 123: 14-21.
- [18] Zhang W, Dang K, Huai Y, et al. Osteoimmunology: The regulatory roles of T lymphocytes in osteoporosis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 465.
- [19] Zha L, He L, Liang Y, et al. TNF- α contributes to postmenopausal osteoporosis by synergistically promoting RANKL-induced osteoclast formation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102: 369-374.
- [20] Chow SK, Chim YN, Wang J, et al. Vibration treatment modulates macrophage polarisation and enhances early inflammatory response in oestrogen-deficient osteoporotic fracture healing[J]. *Eur Cell Mater*, 2019, 38: 228-245.
- [21] 褚赞波, 邹荣鑫, 黄海燕, 等. 破骨细胞功能调控与骨吸收抑制剂[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2018, 11(5): 509-514.
- [22] 李崇, 罗晓婷, 纪舒好, 等. 炎症因子在骨质疏松发病机理中的研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(10): 1516-1522.
- [23] 李辉, 谢兴文, 李宁, 等. 细胞因子在骨质疏松症中的作用及中医药干预研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(18): 227-233.
- [24] 赵净颖, 段小花, 王秋婷, 等. 动物骨代谢相关信号通路研究进展[J]. *遗传*, 2020, 42(10): 979-992.
- [25] Yoshitake F, Itoh S, Narita H, et al. Interleukin-6 directly inhibits osteoclast differentiation by suppressing receptor activator of NF- κ B signaling pathways[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(17): 11535-11540.
- [26] Huang J, Zhou L, Wu H. et al. Triptolide inhibits osteoclast formation, bone resorption, RANKL-mediated NF- κ B activation and titanium particle-induced osteolysis in a mouse model[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 5(399): 346-353.
- [27] Yin Z, Zhu W, Wu Q, et al. Glycyrrhizic acid suppresses osteoclast differentiation and postmenopausal osteoporosis by modulating the NF- κ B, ERK, and JNK signaling pathways[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 15(859): 172550.
- [28] Zhang Y, Ma C, Liu C, et al. NF- κ B promotes osteoclast differentiation by overexpressing MITF via down regulating microRNA-1276 expression[J]. *Life Sci*, 2020, 1(258): 118093.
- [29] Shi F, Ni L, Gao YM. Tetrandrine attenuates cartilage degeneration, osteoclast proliferation, and macrophage transformation through inhibiting P65 phosphorylation in ovariectomy-induced osteoporosis[J]. *Immunol Invest*, 2020, 51(3): 465-479.
- [作者简介] 胡昊(1983-)男, 博士, 副主任医师。研究方向: 中西医结合治疗骨质疏松症。
*[通信作者] 黄勇(1975-)男, 博士, 主任医师。研究方向: 中西医结合治疗骨质疏松症。
(收稿日期: 2022-01-10)
- 本文引用格式:
胡昊, 余田甜, 丰瑞兵, 等. 雷公藤甲素对去势小鼠骨质疏松模型破骨细胞分化的影响[J]. *生物骨科材料与临床研究*, 2023, 20(1): 13-18, 24.