

引用:郭逸尔,李民,丁怀利. 巴戟天-牛膝治疗骨关节炎的计算机模拟分析研究[J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(12): 126-133.

巴戟天-牛膝治疗骨关节炎的计算机模拟分析研究

郭逸尔¹, 李 民^{2,3}, 丁怀利²

(1. 福建中医药大学附属康复医院, 福建 福州, 350003;

2. 福建省儿童医院, 福建 福州, 350014;

3. 福建省妇幼保健院, 福建 福州, 350005)

[摘要] 目的:基于网络药理学技术挖掘及佐证巴戟天-牛膝药对切合骨关节炎(OA)治则的效应机制。方法:在TCMSP数据库中筛选巴戟天-牛膝药对的所有成分,借助UniProt数据库将药对中显效物质成分所靶向关联的效用点进行筛选,对OA的疾病靶点进行联合检索、收集与分析。将筛选出的显效靶标与OA靶点进行交联分析,将其共有靶标作为巴戟天-牛膝药对治疗OA的预测靶基因。将预测靶基因通过蛋白质-蛋白质互作关系(PPI)网络显示,筛选核心基因,构建“药物-成分-疾病-靶点”网络。联合基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,探究巴戟天-牛膝药对切合OA治则的药效基础及效应机制。结果:经筛选分析得出槲皮素可能在巴戟天-牛膝药对治疗OA中发挥主导作用,观察预测靶基因之间的PPI关系,发现网络中转录因子AP-1(JUN)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT1)、丝裂原活化蛋白激酶1(MAPK1)、V-Rel网状内皮增生病毒癌基因同源物A(RELA)、白细胞介素-6(IL-6)5个核心基因度值较高。GO功能和KEGG通路富集分析提示巴戟天-牛膝药对治疗OA主要涉及抗炎、抗氧化以及白细胞介素-17(IL-17)、肿瘤坏死因子(TNF)信号通路、细胞凋亡途径。在大鼠体外实验中,模型组与正常组比较,RELA、IL-17、IL-6蛋白表达升高($P < 0.01$);经过槲皮素治疗后RELA、IL-17、IL-6蛋白表达降低($P < 0.01$)。结论:巴戟天-牛膝药对治疗OA的潜在机制是通过槲皮素降低RELA、IL-17、IL-6蛋白表达,抑制炎症反应,从而延缓关节软骨退变。

[关键词] 骨关节炎;巴戟天;牛膝;网络药理学;计算机模拟分析

[中图分类号]R274.943 **[文献标识码]**A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2022.12.033

A computer simulation analysis of *Morinda officinalis*-*Radix*

Achyranthis Bidentatae in treatment of osteoarthritis

GUO Yier¹, LI Min^{2,3}, DING Huaili²

(1. The Affiliated Rehabilitation Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine,

Fuzhou 350003, Fujian, China;

2. Fujian Provincial Children's Hospital, Fuzhou 350014, Fujian, China;

3. Fujian Provincial Maternal and Child Health Hospital, Fuzhou 350005, Fujian, China)

[Abstract] Objective: To investigate the effect mechanism of *Morinda officinalis*-*Radix Achyranthis Bidentatae* drug combination in fitting in with the principle of treatment of osteoarthritis (OA) based on network pharmacology. Methods: TCMSP database was used to screen out all components of *Morinda officinalis*-*Radix Achyranthis Bidentatae* drug combination, and UniProt database was used to screen out the effect points targeted

第一作者:郭逸尔,女,主治医师,研究方向:骨性关节炎的中西医结合治疗

通信作者:李民,男,主任医师,研究方向:关节和脊柱康复,E-mail:664263919@qq.com

by the markedly effective components in this drug combination. The disease targets of OA were searched, collected, and analyzed. A cross-linking analysis was performed for the markedly effective targets and the OA targets screened out, and the intersecting targets were used as the predictive target genes for *Morinda officinalis*-*Radix Achyranthis Bidentatae* drug combination in the treatment of OA. The predictive target genes were displayed in protein-protein interaction (PPI) network, core genes were screened out, and a “drug-component-disease-target” network was established. Gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses were performed to investigate the pharmacodynamic material basis and effect mechanism of *Morinda officinalis*-*Radix Achyranthis Bidentatae* drug combination in fitting in with the principle of treatment of OA. Results: Screening and analysis showed that quercetin might play a leading role in the treatment of OA by *Morinda officinalis*-*Radix Achyranthis Bidentatae* drug combination, and the PPI network of predictive target genes showed that the five core genes of JUN, AKT1, MAPK1, RELA, and IL-6 had a relatively high value. GO functional and KEGG pathway enrichment analyses showed that *Morinda officinalis*-*Radix Achyranthis Bidentatae* drug combination mainly involved the anti-inflammatory pathway, the antioxidant pathway, the interleukin-17 (IL-17) pathway, the tumor necrosis factor signaling pathway, and the cell apoptosis pathway in the treatment of OA. The in vitro experiment in rats showed that compared with the normal group, the model group had significant increases in the expression of RELA, IL-17, and interleukin-6 (IL-6) ($P < 0.01$), and there were significant reductions in the expression of RELA, IL-17, and IL-6 after quercetin treatment ($P < 0.01$). Conclusion: *Morinda officinalis*-*Radix Achyranthis Bidentatae* drug combination exerts a therapeutic effect on OA possibly by reducing the protein expression of RELA, IL-17, and IL-6, inhibiting inflammatory response, and delaying articular cartilage degeneration.

[**Keywords**] osteoarthritis; *Morinda officinalis*; *Radix Achyranthis Bidentatae*; network pharmacology; computer simulation analysis

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种常见的软骨退变性疾病, 以关节软骨丢失、软骨下骨增厚和炎症反应等为主要特征。在 OA 的发展过程中, 软骨的结构和功能发生了显著变化^[1-2]。OA 的致病因素复杂多样, 尤其以年龄为主要原因^[3]。目前对于 OA 的发病机制尚未完全阐明, 仍缺乏有效的治疗药物, 临床治疗策略主要为控制症状和减轻疼痛。

巴戟天 (*Morinda officinalis radix*) 味辛、甘, 性微温, 具有祛风湿、强筋骨的功效, 临床上常用于治疗风寒湿痹、肢体关节痿软无力^[4-5]。近年来, 巴戟天常用于 OA 的治疗, 其可通过抑制白细胞介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的表达而发挥抗炎镇痛的作用^[6-8]。牛膝 (*Achyranthis bidentatae radix*) 味苦、酸, 性平, 有补肝肾、强筋骨、活血止痛之效^[9]。诸多研究证明, 牛膝的多种活性成分可有效治疗 OA, 减轻滑膜炎与软骨退变^[10-12]。巴戟天-牛膝药对配伍治疗 OA 的记载最早可追溯至孙思邈的《备急千金要方》, 二者合用可增强补肝肾、

祛风湿之效。

本研究应用网络药理学方法, 构建“OA-药对-有效化合物-靶点”网络, 并分析网络中的核心靶点以及相应的功能富集和信号通路, 以阐明巴戟天-牛膝药对治疗 OA 的药理作用机制, 同时通过动物体外实验进行验证, 为巴戟天-牛膝药对治疗 OA 提供实验依据。

1 资料与方法

1.1 数据库和软件 采用 Cytoscape 3.7.1 (<https://cytoscape.org/>)、GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)、OMIM 数据库 (<https://omim.org/>)、R3.6.3 (<https://www.r-project.org/>)、STRING 数据库 (<https://string-db.org/>)、中药系统药理学数据库和分析平台 (TCMSP, <http://tcmsp.com/tcmsp.php/>)、UniProt 数据库 (<http://www.UniProt.org/>)。

1.2 软骨细胞 将大鼠于 5.0% 异氟醚麻醉下颈椎脱臼处死, 转移膝关节上分离的关节软骨于含有青霉素和链霉素的磷酸盐 (PBS) 缓冲液中, 洗涤

3次,洗涤后将其轻轻切成 1 mm^3 的部分并消化,最后将获得的软骨细胞在含有10%胎牛血清(FBS)和5%二氧化碳(CO_2)的4 ml DMEM培养基中培养,将软骨细胞传代培养至二代后进行II型胶原免疫细胞化学染色鉴定,之后将其随机分成5组,即正常组、模型组[白细胞介素-1 β (IL-1 β)10 ng/ml]、槲皮素低剂量组(IL-1 β 10 ng/ml+槲皮素4 μm)、槲皮素中剂量组(IL-1 β 10 ng/ml+槲皮素8 μm)、槲皮素高剂量组(IL-1 β 10 ng/ml+槲皮素12 μm)。

1.3 主要试剂 槲皮素(上海源叶生物技术有限公司,批号:C01J10Y91727,纯度 $\geq 98\%$);低糖型DMEM(美国HyClone公司,批号AD21573269);SDS-PAGE凝胶制备试剂盒(Beyotime Biotechnology,货号:P0012A,批号:120319191203);快速封闭液(苏州新赛美生物科技有限公司,货号:P30500,批号:20201103);Super Lumina ECL HRP底物试剂盒(Abbkine Biotechnology,货号:K22020,批号:AT-TAU1101);B(RELA)抗体(proteintech,货号:10745-1-AP,批号:00085044);IL-6抗体(BIOSS,货号:bs-0782R,批号:BJ02266329);白细胞介素-17(IL-17)抗体(proteintech,货号:13082-1-AP,批号:00075621); β -肌动蛋白(β -actin, proteintech, 货号:20536-1-AP,批号:00093908);山羊抗兔二抗(proteintech,批号:20000258);异氰醚(RWD公司,批号:R510-22)。

2 实验方法

2.1 巴戟天-牛膝药对有效化合物及靶点筛选

巴戟天-牛膝药对的所有成分经由中药系统药理学数据库和分析平台TCMSP获取,设定阈值获得巴戟天-牛膝药对的有效化合物与蛋白[口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$,类药性(DL) ≥ 0.18],筛选后的蛋白通过UniProt数据库转化为基因名进行后续分析。

2.2 OA靶点的获取 在GeneCards检索框以及OMIM中的Gene map输入关键词“osteoarthritis”进行已知的OA靶点检索。

2.3 OA-药对-有效化合物-靶点网络的构建 采用R3.6.3的VennDiagram包将巴戟天-牛膝药对靶点和OA靶点取交集作为预测靶基因,通过Cytoscape 3.7.1软件构建OA-药对-有效化合物-靶点网络。

2.4 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建 在STRING数据库Multiple proteins中导入预测靶基因,选择物种“Homo sapiens”,为了更清晰地寻找网络中的核心基因,在minimum required interaction score中选择highest confidence 0.900;network display options中勾选hide disconnected nodes in the network,对获得的网络通过Cytoscape软件的cyto-Hubba插件进行度值排名,列出前30位。

2.5 基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 将2.3项获得的预测靶基因进行GO功能和KEGG通路富集分析,通过R3.6.3的ClusterProfiler包进行操作,获得巴戟天-牛膝药对治疗OA的功能富集信息和KEGG信号通路,并绘制柱状图和气泡图。

2.6 槲皮素对软骨细胞干预 软骨细胞经10 ng/ml IL-1 β 预处理24 h后,再予以槲皮素(0、4、8、12 μm)干预24 h^[13]。

2.7 Western Blot检测软骨细胞中RELA、IL-17、IL-6蛋白的表达 提取各组软骨细胞蛋白,BCA试剂盒测定蛋白质浓度并制作标准曲线。根据配胶试剂盒配制12%SDS-PAGE凝胶,上样后电泳分离总蛋白质,设置80V 30 min,120V 60 min。电泳结束后通过“三明治结构”置于冰上转膜,转膜时间根据分子量大小进行适当调整,使蛋白转移到PVDF膜上。将PVDF膜浸泡在快速封闭液中,室温摇床封闭10 min。结束后分别放入一抗溶液和 β -actin溶液中,在4 $^{\circ}\text{C}$ 下摇床孵育过夜,隔天TBST洗涤后放入二抗溶液,在室温下孵育1 h后TBST洗涤3次。通过Super Lumina ECL HRP底物试剂盒检查抗体结合蛋白条带,并使用Kodak图像站400R(Kodak, Rochester, NY, USA)捕获图像结果。

2.8 统计学方法 采用SPSS 26.0统计学软件进行统计分析,统计检验均采用双侧检验,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,当结果显示差异有统计学意义时,进行多重比较,方差齐时采用LSD分析法,方差不齐时采用Games Howell法。

3 结果

3.1 巴戟天-牛膝药对的有效化合物和作用靶点 在TCMSP中共检测到巴戟天-牛膝药对有效

化合物 40 种,其中巴戟天和牛膝各 20 种。对应靶基因 185 个(牛膝 183 个,巴戟天 36 个,两者存在交集 34 个)。(见图 1)

3.2 OA 靶点 用 2.2 项下的方法共检索到 OA 相关靶点 2873 个。将 2873 个 OA 靶点与巴戟天-牛膝药对的 185 个靶点基因做韦恩图,获得 118 个交集基因,以此作为巴戟天-牛膝药对治疗 OA 的预测靶基因。(见图 2)

3.3 OA-药对-有效化合物-靶点网络 将 OA-药对-有效化合物-靶点网络导入 Cytoscape 3.7.1 进行可视化处理,结果见图 3。该网络共有 148 个节点,412 条边。网络中包含 28 个有效化合物,度值排名前 3 位的有槲皮素、山柰酚和汉黄芩素,分别为 96、35、33。槲皮素在网络中的度值显著高于其他化合物,提示槲皮素可能在巴戟天-牛膝药对治疗 OA 中发挥主要作用。

3.4 巴戟天-牛膝药对治疗 OA 预测靶基因的 PPI 网络 118 个靶点基因基于 STRING 数据库的 PPI 网络,隐藏游离节点,置信度 0.9(见图 4)。网络由节点和边组成,与节点相接的边越多,则说明该节点在网络中越重要。将该网络导入 Cytoscape 软件,并通过 cytoHubba 插件列出度值排名前 30 的基因(见图 5、6)。由图可知转录因子 AP-1(JUN)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT1)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK1)、RELA、IL-6 度值明显高于其余靶点,提示其可能是巴戟天-牛膝药对与 OA 产生关联的关键作用靶点。

3.5 GO 功能富集分析 GO 功能富集分析包括生物过程(BP)、细胞组分(CC)和分子功能(MF)。118 个预测靶基因共涉及 2198 个 GO 条目,其中以 BP 为主,包含 2041 个条目。巴戟天-牛膝药对治疗 OA 的 BP 主要涉及脂多糖反应、细菌源性分子的反应、氧化应激反应、对活性氧的反应、细胞对氧化应激的反应等(见图 7)。说明巴戟天-牛膝药对主要是通过抗炎、抗氧化途径发挥治疗 OA 的作用。

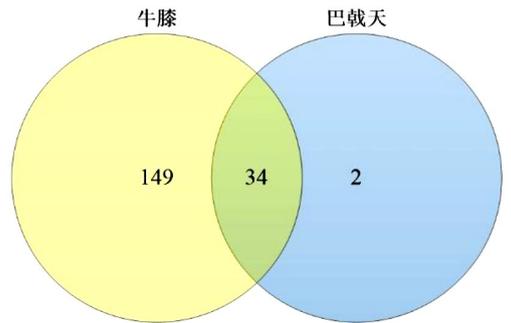


图 1 巴戟天-牛膝韦恩图

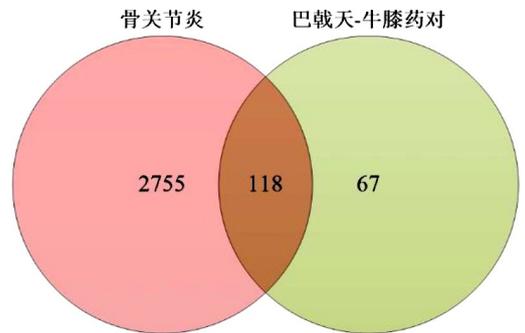
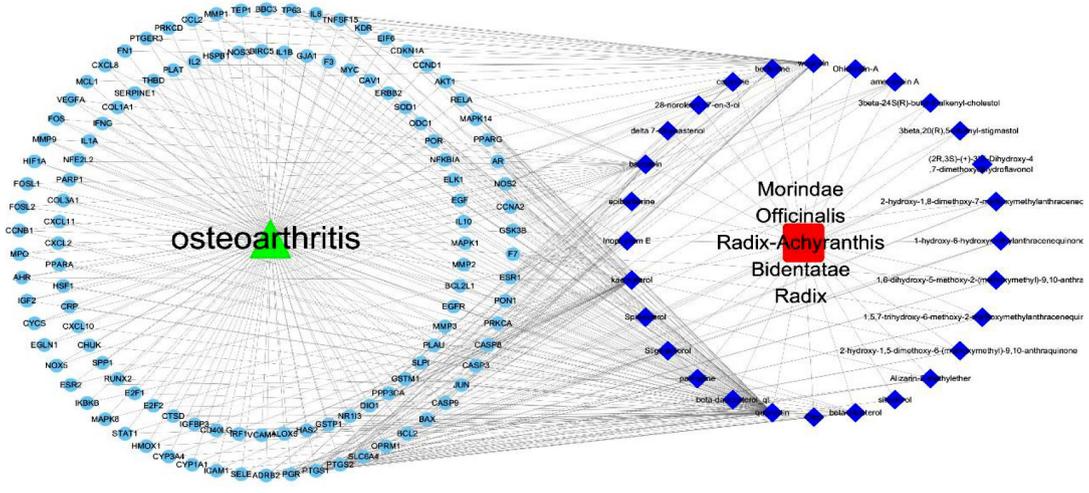


图 2 疾病-药物韦恩图



注:绿色代表 OA,红色代表巴戟天-牛膝药对,深蓝色代表活性化合物,浅蓝色代表预测靶点。

图 3 OA-药对-有效化合物-靶点网络图

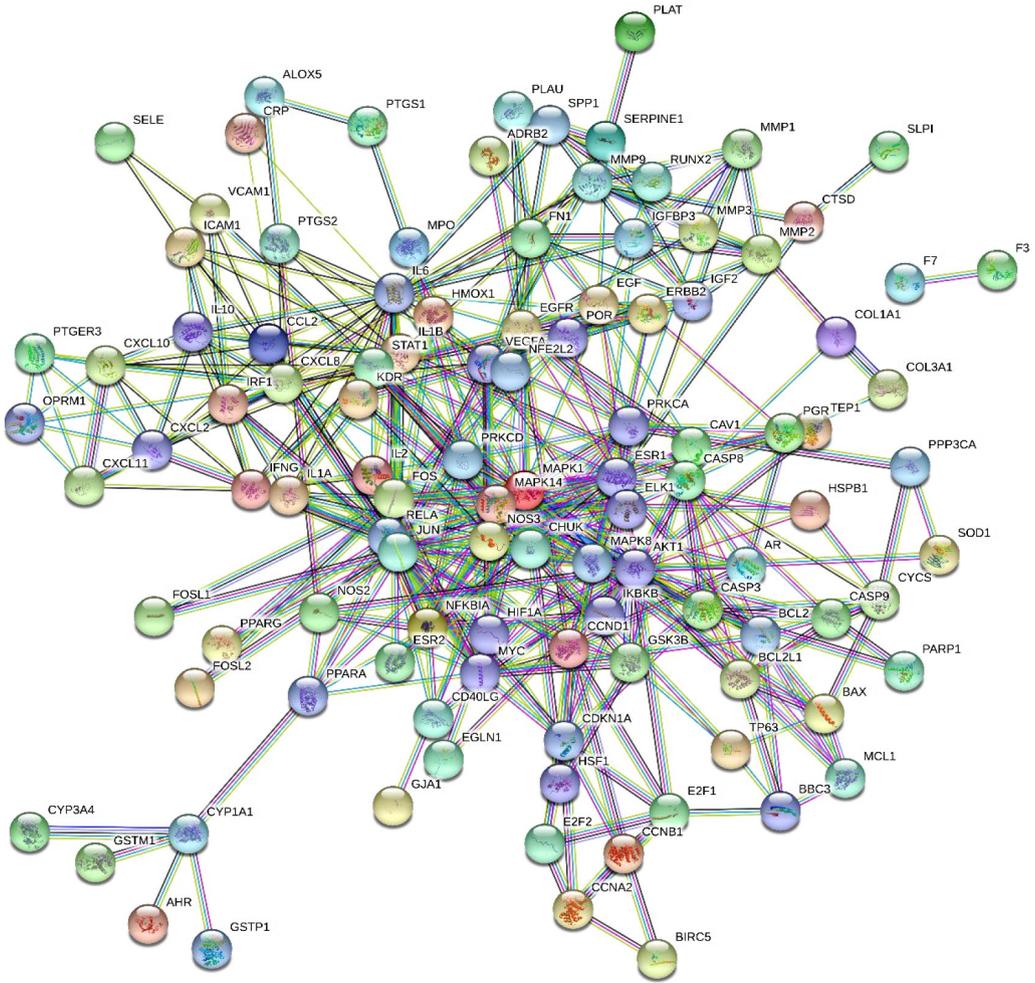
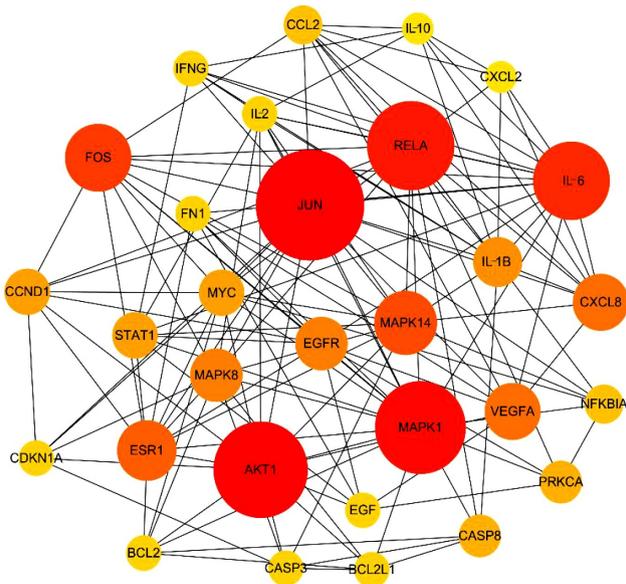


图4 预测靶基因构建的 PPI 网络



注:颜色越深、节点越大,代表度值越高。

图5 PPI 网络中的核心基因

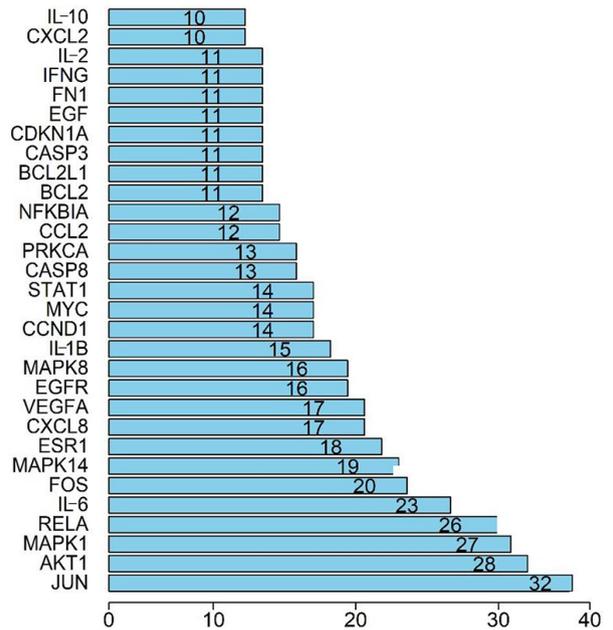


图6 PPI 网络中的核心基因(排名前30位的基因)

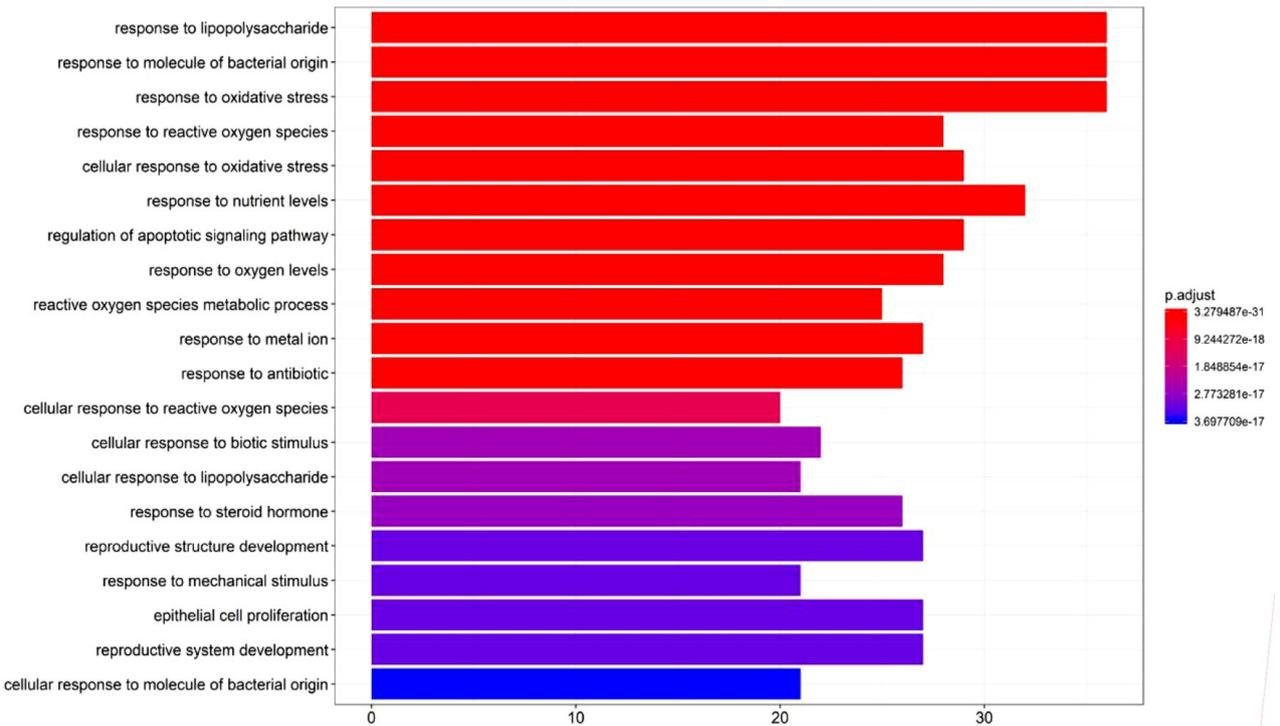


图 7 生物学过程柱状图

3.6 KEGG 信号通路分析 检测巴戟天-牛膝药对治疗 OA 的信号通路(见表 2),排除其他疾病通路的影响,结果显示主要有 3 条基因显著富集的通路可能是巴戟天-牛膝药对治疗 OA 的作用途径,即 IL-17 信号通路、TNF 信号通路、细胞凋亡。

表 2 KEGG 信号通路

ID	Description	p. adjust	Count
hsa04657	IL-17 signaling pathway	6.89E-23	24
hsa04668	TNF signaling pathway	3.35E-21	24
hsa04210	Apoptosis	9.81E-16	21

3.7 大鼠软骨细胞鉴定 将软骨细胞传代培养至二代后进行 II 型胶原免疫细胞化学鉴定,二者均可见蓝色细胞核,模型组可见胞浆区着色明显呈棕黄色(见图 8-1),正常组胞浆区呈无色透明(见图 8-2)。

3.8 各组软骨细胞 RELA、IL-17、IL-6 蛋白表达情况 与正常组相比,模型组 RELA、IL-17、IL-6 蛋白表达量升高,差异有统计学意义($P < 0.01$);与模型组相比,槲皮素组 RELA、IL-17、IL-6 蛋白表达量降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。相比于 $4 \mu\text{m}$ 和 $12 \mu\text{m}$,当槲皮素浓度为 $8 \mu\text{m}$ 时效果最佳。(见图 9)

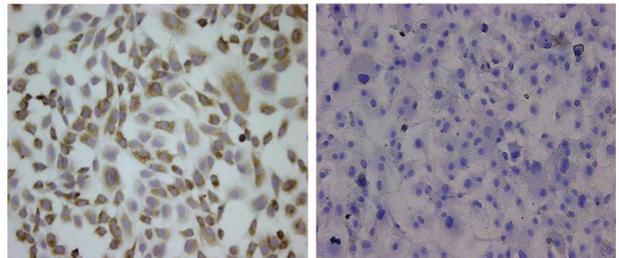


图 8-1 模型组 图 8-2 正常组

图 8 大鼠软骨细胞 II 型胶原免疫细胞鉴定($\times 100$)

4 讨 论

OA 属于中医学“痹证”范畴,中医古籍上对该类疾病的命名或取之病位,或取之病因病机,如“骨痹”“行痹”“痛痹”“着痹”等。肝属筋,肾主骨,肝肾亏虚是 OA 的内在病因,肝肾不足则筋骨虚弱,骨痿膝痛。药对是将两味中药进行固定配伍,使其产生协同作用,从而达到更好疗效和更小毒副作用的药物组合^[14]。巴戟天与牛膝均有祛风除痹、补益肝肾之功效,为进一步阐明巴戟天-牛膝药对作为有效治疗 OA 的物质基础,并确定其有效分子机制,本研究采用网络药理学方法,整合来自 TCMSp、GeneCards 和 OMIM 数据库的巴戟天-牛膝药对治疗 OA 的预测靶基因,并通过动物体外实验进行验证。

由 GO 功能和 KEGG 通路富集分析可知,巴戟天-牛膝治疗 OA 主要涉及炎症反应以及相关炎症信号通路。Rhee J 等^[15]通过药物抑制 C-JUN 的转录活性,可降低基质降解酶的表达,防止 OA 软骨破坏。Fisch KM 等^[16]通过 RNA-seq 识别正常和 OA 软骨之间差异表达的基因,C-JUN 和 RELA 在 OA 中大量失调,可能是潜在的治疗靶点。Kobayashi H 等^[17]的研究发现,在关节软骨细胞中 RELA 具有双向调节作用,可参与影响 OA 软骨细胞分解代谢与凋亡。此外,RELA 可通过多种机制激活 IL-1 β 刺激的软骨细胞中的 MMP-1 启动子^[18],并且可激活软骨细胞中 ADAMTS5 参与 OA 发展^[19]。

MAPK1 参与生长因子信号传导,可调节细胞增殖与凋亡。在软骨细胞中 MAPK1 由 IL-1 β 诱导而激活^[20],敲除 MAPK1 可显著逆转软骨细胞中基质金属蛋白酶-3 (MMP-3)、基质金属蛋白酶 13 (MMP-13)、II 型胶原和聚集蛋白多糖的表达改变^[21]。MAPK1 作为治疗 OA 的潜在靶点可参与抗炎、抗软骨细胞凋亡、抑制细胞外基质降解和免疫调节^[22]。IL-17 是参与炎症性疾病的多效性细胞因子,其可增强软骨细胞分解代谢因子的表达,加剧关节软骨破坏^[23]。此外,IL-17 促进 OA 软骨细胞中 TNF- α 和 IL-6 等关键的炎症细胞因子,进一步刺激软骨破坏^[24]。TNF- α 和 IL-6 是 OA 病理生理学中紊乱过程的关键介质,可促进炎症以及关节软骨基质的退化^[25]。在炎症过程中,TNF- α 作为主要细胞因子,刺激 IL-6 的释放,使软骨细胞释放分解代谢蛋白酶,从而进一步诱导 MMP-13 的释放,最终导致细胞凋亡^[26]。

在 OA-药对-化合物-靶点网络中可以看出,槲皮素在活性化合物中含量最丰富,其度值为 96,显著高于其他化合物,说明巴戟天-牛膝药对治疗 OA 时主要由槲皮素发挥作用,因此在后续体外实验研究中使用槲皮素进行干预治疗。并结合 KEGG 信号通路与 PPI 网络分析,选择了与炎症反应相关的 RELA、IL-17、IL-6 进行大鼠体外实验验证。研究结果表明,在 OA 软骨中,RELA、IL-17、IL-6 的表达升高,且经过槲皮素干预后,这些蛋白的表达均显著降低。因此,巴戟天-牛膝药对治疗 OA 可以通过槲皮素抑制 RELA、IL-17、IL-6 的表达发挥抗炎作用,延缓关节软骨退变。

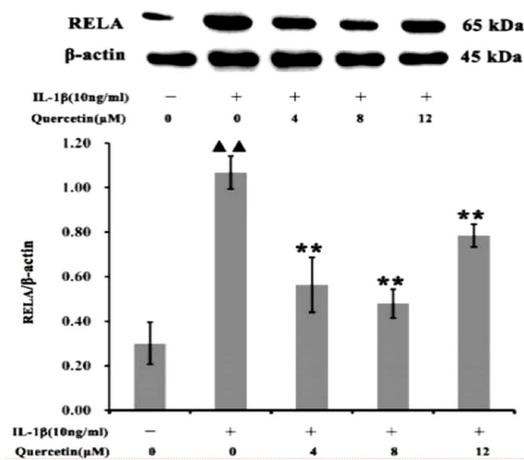


图 9-1 RELA 蛋白表达

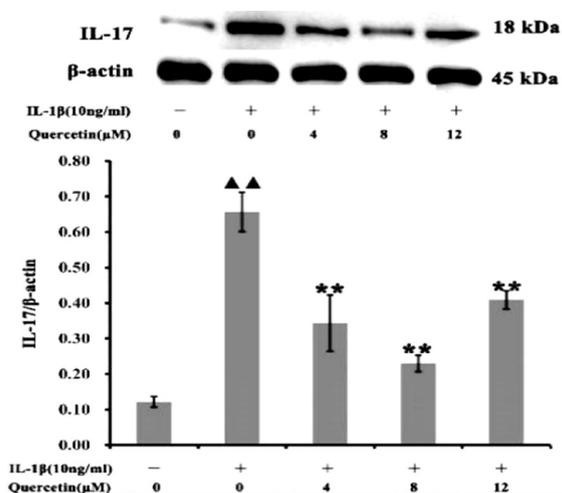


图 9-2 IL-17 蛋白表达

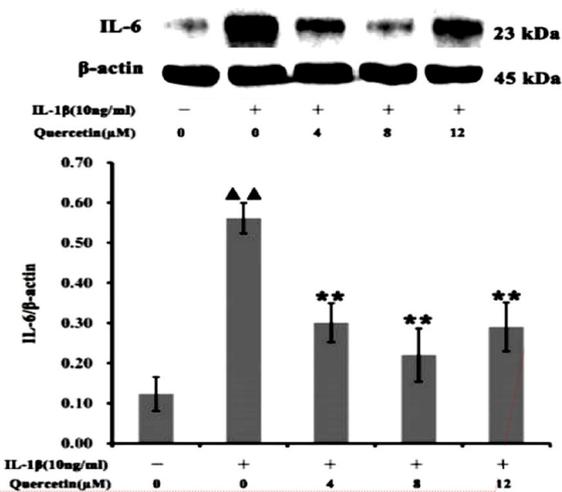


图 9-3 IL-6 蛋白表达

图 9 各组软骨细胞 RELA、IL-17、IL-6 蛋白表达情况

参考文献

- [1] 王为,汤翔宇,易智谦,等. 骨关节炎诱导软骨细胞凋亡和细胞外基质降解的机制[J]. 中国组织工程研究,2022,26(20):3133-3140.
- [2] WANARATNA K, MUANGPAISAN W, KUPTNIRATSAIKUL V, et al. Prevalence and factors associated with frailty and cognitive frailty among community-dwelling elderly with knee osteoarthritis [J]. Journal of Community Health, 2019, 44(3): 587-595.
- [3] SUN X, ZHEN X, HU X, et al. Osteoarthritis in the middle-aged and elderly in China: Prevalence and influencing factors [J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2019, 16(23): 4701.
- [4] 倪建成, 卢柱华, 莫舒云, 等. 巴戟天化学成分的研究 [J]. 中成药, 2021, 43(5): 1212-1216.
- [5] 林立, 王建荣, 郑燕梅. 巴戟天醇提物的提取优化及其抗氧化活性研究 [J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(12): 42-46.
- [6] 黄江海, 王亚非, 柏立群, 等. 巴戟天汤剂治疗膝骨关节炎的临床疗效 [J]. 医学综述, 2018, 24(4): 816-819.
- [7] 张辽, 邓颖萍, 金甬, 等. 基于数据挖掘法的叶海教授治疗膝骨关节炎用药规律研究 [J]. 中医正骨, 2020, 32(2): 36-41.
- [8] 孙仁光, 梁彬彬. 补肾活血方对老年膝骨关节炎的疗效及对细胞因子的影响 [J]. 中医临床研究, 2020, 12(26): 97-99.
- [9] 廖彭莹, 王东, 杨崇仁, 等. 菟科牛膝资源植物的化学成分研究进展 [J]. 中草药, 2013, 44(14): 2019-2026.
- [10] 肖伟, 彭力平, 林栋栋. 牛膝醇提物透入疗法对膝骨性关节炎的疗效观察 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2015, 23(8): 37-40.
- [11] 胡烈奎, 王立新, 彭力平, 等. 牛膝对人软骨细胞体外增殖的影响 [J]. 中医药导报, 2019, 25(3): 42-45.
- [12] 余闰, 彭力平, 马笃军, 等. 牛膝总皂苷对实验兔膝骨关节炎滑膜组织的影响 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2017, 25(6): 1-5.
- [13] HU Y, GUI Z, ZHOU Y, et al. Quercetin alleviates rat osteoarthritis by inhibiting inflammation and apoptosis of chondrocytes, modulating synovial macrophages polarization to M2 macrophages [J]. Free Radic Biol Med, 2019, 145: 146-160.
- [14] 马天翔, 顾志荣, 沈丹丹, 等. 近 10 年药对配伍机制研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(12): 132-136.
- [15] RHEE J, PARK S, KIM S, et al. Inhibition of BATF/JUN transcriptional activity protects against osteoarthritic cartilage destruction [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2017, 76(2): 427-434.
- [16] FISCH KM, GAMINI R, ALVAREZ-GARCIA O, et al. Identification of transcription factors responsible for dysregulated networks in human osteoarthritis cartilage by global gene expression analysis [J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2018, 26(11): 1531-1538.
- [17] KOBAYASHI H, CHANG SH, MORI D, et al. Biphasic regulation of chondrocytes by RelA through induction of anti-apoptotic and catabolic target genes [J]. Nature Communications, 2016, 7(1): 13336.
- [18] RAYMOND L, ECK S, HAYS E, et al. RelA is required for IL-1beta stimulation of Matrix Metalloproteinase-1 expression in chondrocytes [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2007, 15(4): 431-441.
- [19] KOBAYASHI H, HIRATA M, SAITO T, et al. Transcriptional induction of ADAMTS5 protein by nuclear factor- κ B (NF- κ B) family member relA/p65 in chondrocytes during osteoarthritis development [J]. Journal of Biological Chemistry, 2013, 288(40): 28620-28629.
- [20] MARTIN G, BOGDANOWICZ P, DOMAGALA F, et al. Rhein inhibits interleukin-1 beta-induced activation of MEK/ERK pathway and DNA binding of NF-kappa B and AP-1 in chondrocytes cultured in hypoxia: A potential mechanism for its disease-modifying effect in osteoarthritis [J]. Inflammation, 2003, 27(4): 233-246.
- [21] WANG X, LI F, FAN C, et al. Effects and relationship of ERK1 and ERK2 in interleukin-1beta-induced alterations in MMP3, MMP13, type II collagen and aggrecan expression in human chondrocytes [J]. Int J Mol Med, 2011, 27(4): 583-589.
- [22] QU Y, ZHANG C, LIU R, et al. Rapid characterization the chemical constituents of *Bergenia purpurascens* and explore potential mechanism in treating osteoarthritis by ultra high performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry combined with network pharmacology [J]. Journal of Separation Science, 2020, 43(16): 3333-3348.
- [23] NA HS, PARK J, CHO K, et al. Interleukin-1-Interleukin-17 signaling axis induces cartilage destruction and promotes experimental osteoarthritis [J]. Frontiers in Immunology, 2020, 11(4): 262-274.
- [24] HONORATI MC, BOVARA M, CATTINI L, et al. Contribution of interleukin 17 to human cartilage degradation and synovial inflammation in osteoarthritis [J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2002, 10(10): 799-807.
- [25] KAPOOR M, MARTEL-PELLETIER J, LAJEUNESSE D, et al. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2011, 7(1): 33-42.
- [26] NAMBI G. Does low level laser therapy has effects on inflammatory biomarkers IL-1 β , IL-6, TNF- α , and MMP-13 in osteoarthritis of rat models—a systemic review and meta-analysis [J]. Lasers in Medical Science, 2021, 36(3): 475-484.

(收稿日期:2022-04-04)

大便黏腻当健脾(二)

大便不成形,还经常会黏住马桶冲不走,中医称之为大便黏腻。为什么会出现这种情况呢?其实大便黏腻的根源在于脾虚,常由饮食不节诱发,如过食生冷油腻、甜食等。

脾为后天之本,人体摄取的饮食物经过胃的腐熟消化之后,在脾升清降浊的运化作用下,食糜进入小肠,通过泌别清浊,营养精微物质被人体吸收利用,糟粕经过大肠排出体外。脾的功能正常,运化机能健全,精微物质就能被充分吸收,携有代谢废物的水分和糟粕通过二便排出体外。(李武强, <http://www.cntcm.com.cn/news.html?aid=210301>)