

# p38 MAPK 信号通路在膝关节骨性关节炎中医药诊疗中的作用

谢文鹏<sup>1</sup>, 徐龙进<sup>2</sup>, 王象鹏<sup>1</sup>, 宋绪钰<sup>1</sup>, 毕荣修<sup>1,3\*</sup>

(1. 山东中医药大学, 济南 250355; 2. 山东省疾病预防控制中心, 济南 250014;  
3. 山东中医药大学附属医院, 济南 250011)

**[摘要]** 骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是以关节软骨进行性退变、滑膜炎症和疼痛为主要特征的关节类疾病。其发病机制目前尚未完全明确,一般认为是年龄、性别、肥胖、创伤、炎症、遗传易感性等力学及生物学因素共同作用导致软骨细胞、细胞外基质以及软骨下骨三者降解和合成偶联失衡的结果。近年来,信号通路在KOA软骨细胞增殖、凋亡的研究中成为了热点,且信号通路在KOA发病机制和靶向治疗的研究也逐渐起步,通常会涉及KOA软骨细胞中细胞因子、相关基因和蛋白的表达等。这些关于信号通路与KOA的研究主要集中在软骨细胞的增殖和凋亡、细胞外基质的合成和降解以及软骨下骨的硬化等方面,其中研究比较多的是p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen activated protein kinase, p38 MAPK)信号通路。文献研究表明,p38 MAPK信号通路可调控软骨细胞增殖、凋亡,维持细胞外基质代谢平衡,调节基质金属蛋白酶、促炎症因子的产生,参与胶原蛋白和蛋白多糖降解,在KOA病理进程中起重要的调控作用。而以整体观念和辨证施治理论为指导的中医药疗法治疗该病针对性强,疗效显著,可以从根本上控制病情的发展,为治本之道。本文从p38 MAPK与KOA发病机制的关系入手,对p38 MAPK信号通路在KOA中医药诊疗中的研究进展作一综述,为KOA的临床诊疗提供新的分子靶点。

**[关键词]** p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK); 膝骨性关节炎; 信号通路; 中医药诊疗

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R287; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)08-0219-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20190529

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181116.1459.004.html>

**[网络出版时间]** 2018-11-19 11:00

## Effect of p38 MAPK Signaling Pathway in Diagnosis and Treatment of Knee Osteoarthritis by Traditional Chinese Medicine

XIE Wen-peng<sup>1</sup>, XU Long-jin<sup>2</sup>, WANG Xiang-peng<sup>1</sup>, SONG Xu-yu<sup>1</sup>, BI Rong-xiu<sup>1,3\*</sup>

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ji'nan 250355, China;  
2. Shandong Centers for Disease Control and Prevention, Ji'nan 250014, China;  
3. The Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Ji'nan 250011, China)

**[Abstract]** Knee osteoarthritis (KOA) is a kind of joint disease characterized by progressive degeneration of articular cartilage, synovitis and pain. Its pathogenesis is not yet completely clear. Generally, it is believed that age, sex, obesity, trauma, inflammation, genetic susceptibility and other mechanical and biological factors together lead to the degradation and synthetic coupling imbalance of cartilage cells, extracellular matrix and subchondral bone. In recent years, signaling pathway has become a hot spot in the research of KOA chondrocyte proliferation and apoptosis, and the research of signal pathway in the pathogenesis and targeted therapy of KOA also began. It usually involves the expressions of cytokines, relevant genes and proteins in KOA chondrocyte. These researches mainly focus on the proliferation and apoptosis of chondrocytes, the synthesis and degradation of extracellular matrix, and the sclerosis of subchondral bone. More studies focus on p38 mitogen-activated protein kinase

**[收稿日期]** 20181106(007)

**[基金项目]** 山东省中医药科技发展计划项目(2017-064);济南市科技计划项目(201805044)

**[第一作者]** 谢文鹏,博士,从事骨与关节损伤的临床与基础研究,E-mail:xiewenpeng0925@163.com

**[通信作者]** \*毕荣修,博士,教授,博士生导师,从事骨与关节损伤的临床与基础研究,E-mail:birongxiu@163.com

(p38 MAPK) signaling pathway. Literatures show that p38 MAPK signaling pathway can regulate the proliferation and apoptosis of chondrocytes, maintain the balance of extracellular matrix metabolism, regulate the production of matrix metalloproteinases and pro-inflammatory factors, participate in the degradation of collagen and proteoglycan, and play an important regulatory role in the pathological process of KOA. Traditional Chinese medicine (TCM) therapy under the guidance of holistic concept and dialectical treatment theory has a strong pertinence and remarkable curative effect, and can control the development of the disease fundamentally. Starting with the relationship between p38 MAPK and the pathogenesis of KOA, this paper summarizes the research progress of p38 MAPK signaling pathway in the diagnosis and treatment of KOA by TCM, and provides new targets for the clinical diagnosis and treatment of KOA.

**[Key words]** p38 mitogen activated protein kinase (p38 MAPK); knee osteoarthritis (KOA); signal pathway; diagnosis and treatment of traditional Chinese medicine (TCM)

膝骨性关节炎(KOA)是由于诸多因素引起的关节软骨退化损伤、关节边缘骨赘形成、关节间隙狭窄,并伴有不同程度滑膜炎的一种慢性、进行性关节疾病<sup>[1]</sup>,属于中医学的“骨痹”“鹤膝风”“膝痹”等范畴。其病因及发病机制至今尚未完全明确,一般认为是年龄、性别、肥胖、创伤、炎症、遗传易感性等力学及生物学因素共同作用导致软骨细胞、细胞外基质以及软骨下骨三者降解和合成偶联失衡的结果<sup>[2]</sup>(图1)。近年来,随着全球范围内人口老龄化的加重和人类平均寿命的延长,关节炎(OA)的发病率也在逐年增高。据流行病学研究显示,不同年龄段人群 OA 发病情况有显著差异,18~44 岁人群 OA 患病率大约为 7.6%,45~64 岁人群 OA 患病率为 29.8%,可以看出随着年龄的增长,OA 发病率呈现增高的趋势,在 65 岁以上的人群中,约有一半的人患有 OA,该病的致残率甚至可高达 53%。据流行病学专家预测,到 2030 年在欧洲及美国将有五分之一的人口患有 OA<sup>[3-4]</sup>。目前我国还缺乏 OA 的总体流行病学调查资料,但是如果根据国际认可的 OA 发病率进行粗略换算,我国 OA 的患者可高达 1 亿人<sup>[5]</sup>。

学说,关节力学改变学说<sup>[6]</sup>,基质金属蛋白酶(MMP)学说<sup>[7]</sup>,细胞因子学说<sup>[8]</sup>,免疫反应学说<sup>[9]</sup>,自由基学说<sup>[10]</sup>,内皮素学说<sup>[11]</sup>,性激素学说<sup>[12]</sup>等。本课题组前期动物实验研究发现 KOA 患者关节液中一氧化氮(NO),白细胞介素-1(IL-1),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的含量明显升高,同时 MMPs 的活性也显著增强<sup>[13-16]</sup>。诸多研究表明,p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号通路可以激活 KOA 软骨细胞内的应激反应和炎性反应,从而加重软骨细胞的破坏和降解,IL-1, TNF- $\alpha$ , MMPs 等因子的表达与 p38 MAPK 信号通路的激活有密切的关系<sup>[17-20]</sup>。因此,猜想 p38 MAPK 信号通路 with KOA 的发生发展有着重要的联系,提出了靶向抑制 p38 MAPK 通路的激活可以有效保护 KOA 关节软骨的假说。本文以 p38 MAPK,膝骨性关节炎,信号通路为关键词,检索国内外数据库中的相关文献,对 KOA 的发病机制及 p38 MAPK 信号通路在 KOA 中医药诊疗中的研究进展作一综述,以期探讨 KOA 的具体发病机制并为 KOA 的临床诊疗提供新的分子靶点。

### 1 信号通路在 KOA 实验研究中的进展

随着人口老龄化的不断加剧,KOA 患者的数量也呈现出逐渐增高的趋势,且危害越来越大,严重影响患者的生活质量和身体健康。近些年 KOA 的发病机制及靶向治疗成为了研究的热点,主要集中于细胞因子、炎症因子、蛋白组学、微小 RNA(microRNA)及长链非编码 RNA(lncRNA)等基因表达和信号通路等方面的研究,这其中信号通路 with KOA 软骨细胞增殖、凋亡的关系比较密切,且信号通路在 KOA 发病机制和靶向治疗的研究相对比较复杂,是一个桥梁,综合性较强,通常会涉及 KOA 软骨细胞中细胞因子、基因和蛋白的表达等。这些信号通路的研究主要集中在软骨细胞的增殖和凋

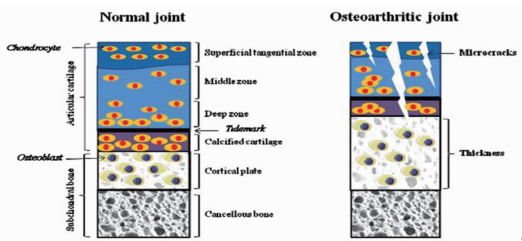


图1 正常膝关节与 OA 膝关节的关节软骨与软骨下骨解剖示意<sup>[2]</sup>  
Fig.1 Anatomical map of articular cartilage and subchondral bone of normal knee joint and OA knee joint

目前学者认同的 KOA 的发病机制主要有以下

亡、细胞外基质的合成和降解、软骨细胞的合成和代谢以及软骨下骨的硬化等方面,但具体的机制尚不明确<sup>[22]</sup>。而且目前的研究主要是通过动物实验和细胞实验进行的,关于各条信号通路之间相互作用的研究也很罕见。

目前已经证实的与 KOA 软骨细胞增殖有关的信号通路主要有 Notch 信号通路, Wnt 信号通路;与软骨细胞凋亡有关的信号通路主要是 TLR4 信号通路, 基质细胞衍生因子 1/趋化因子受体 4 信号通路, MAPKs 信号通路;对软骨细胞增殖和凋亡起双向调节作用的信号通路主要是 Hippo-YAP 信号通路, 细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 信号通路;此外, 骨保护素/RANK/RANKL 信号通路, 整合素/肌动蛋白信号通路, 转化生长因子- $\beta$  信号通路等也参与了 KOA 发病的调节<sup>[23]</sup>。

近些年,随着信号通路在 KOA 发病机制中的深入研究,发现 MAPKs 信号通路在 KOA 发病机制中发挥关键性作用,涉及软骨损伤的一系列改变,是介导骨关节炎软骨损伤最重要的信号转导系统<sup>[24]</sup>。MAPKs 家族包括 ERK1/2, c-jun N 端激酶 (JNK)/应急激活的蛋白激酶 (SAPK), p38 MAPK, ERK5/BMK1 4 个亚型<sup>[25]</sup>。目前已经证实参与 KOA 发病的有 JNK, p38 MAPK 及 ERK<sup>[26-27]</sup>, 其中在研究 p38 MAPK 信号转导途径活化与 KOA 病理性改变方面已经取得了很大的进步,揭示了 p38 MAPK 参与降解软骨细胞外基质,介导炎症反应,并且涉及上下游多种激酶及底物,为进一步研究 KOA 病理机制打下了坚实的基础, p38 MAPK 信号通路已经成为了 KOA 诊疗的潜在分子生物靶点。

## 2 p38 MAPK 信号通路的生物学特性

1993 年 Brewster 等<sup>[28]</sup>在高渗环境的真菌中首次发现了 p38 这种物质,其是由 360 个氨基酸分子按照一定的序列构成的相对分子质量为 38 kDa 的蛋白质,与 JNK 属于同一大类,是组成 MAPK 的主要成员之一。p38 MAPK 属丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是一类广泛分布于细胞质中的具有丝氨酸和酪氨酸双重磷酸化功能的蛋白激酶。p38 MAPK 主要有 4 个亚型<sup>[29-30]</sup>, 即 p38 $\alpha$ , p38 $\beta$ , p38 $\gamma$ , p38 $\delta$ , 其中 p38 $\alpha$ , p38 $\beta$  又分为 p38 $\alpha_1$ /p38 $\alpha_2$ , p38 $\beta_1$ /p38 $\beta_2$  2 种异构体。各种同源激酶的氨基酸序列是非常相近的,均包含有“Thr-Xaa-Tyr”三肽序列,但同源激酶在体内的分布是不同的, p38 $\alpha$  和 p38 $\beta$  分布广泛,各种组织中均有分布, p38 $\gamma$  主要存在于骨骼肌组织中, p38 $\delta$  主要存在于肺、肾、睾丸和胰腺等组织中。

细胞内通过磷酸化级联反应激活 MAPK 通路, MAPK 激酶 (MAPKK) 或者 ERK 激酶 (ERKK) 作用于酪氨酸和苏氨酸残基处,使其发生磷酸化进而激活 MAPK。研究发现,激活 p38 MAPK 的主要是 MAPKK3 和 MAPKK6。典型的 MAPK 级联反应包括 3 个细胞内蛋白激酶的依次激活, MAPKK 激酶 (MAPKKK) 的激活,随之 MAPKK 被磷酸化并激活,最后激活 MAPK。研究表明,不同的细胞外刺激因素可以活化不同的 MAPK 通路,从而引起细胞内不同的生理反应。多种细胞外刺激因素如关节液中的炎性细胞因子 (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , NO, SOD)、细胞外渗透压的改变、生物应力的改变、各种射线、细菌病原体之类的微生物等,均可以激活关节软骨细胞内的 p38 MAPK 信号通路,通过较为复杂且高度保守的三级激酶“级联”程序转导信号<sup>[31]</sup>。p38 MAPK 激活后差异表达的下流底物对于确定 p38 MAPK 信号通路的生理功能很重要,激活不同的底物可以产生不同的功能。

## 3 基于 p38 MAPK 信号通路防治 KOA 的中医药研究进展

p38 MAPK 是 MAPK 信号通路中的重要组成部分,且 p38 MAPK 信号通路参与降解软骨细胞外基质,介导炎症反应,并且涉及上下游多种激酶及底物,是介导软骨细胞凋亡和退变的重要信号通路之一,在 KOA 发病中发挥重要的作用,是近年来研究的热点。

### 3.1 p38 MAPK 信号通路在软骨细胞中的作用

p38 MAPK 信号通路在 KOA 关节软骨细胞中被高度激活,是介导 KOA 病理进展的重要信号通路。FAN 等<sup>[32]</sup>研究表明, KOA 患者体内关节软骨内的磷酸化的 p38 含量与正常关节软骨组织相比,表达量明显升高,与 ERK 表达趋势一致。Rasheed 等<sup>[33]</sup>应用聚合酶链式反应 (PCR), 蛋白免疫印迹法 (Western blot) 等方法在 OA 软骨细胞内检测到了 p38 $\alpha$ , p38 $\gamma$ , p38 $\delta$  表达,但未检测到 p38 $\beta$  表达;同时 IL-1 $\beta$  可以显著提高 p38 $\alpha$ , p38 $\gamma$  的磷酸化水平,但对 p38 $\delta$  的磷酸化确没有显著作用。李博宁<sup>[34]</sup>通过动物实验表明 p38 MAPK 磷酸化产物在 KOA 动物模型中表达量明显上升,解释了 KOA 的发病确实与 p38 MAPK 信号转导通路的激活有密切的关系。林嘉辉<sup>[35]</sup>也通过动物实验揭示了龟甲胶、鹿角胶有效减轻豚鼠 OA 软骨细胞的退变,延缓豚鼠 OA 的病理进程机制是下调软骨细胞 JNK, p38 MAPK mRNA 和蛋白表达。XU 等<sup>[36]</sup>应用 Western blot 阐

明了 p38 MAPK 信号通路在 OA 软骨细胞凋亡中具有十分重要的作用。同时,在炎症软骨基质中,p38 MAPK 信号通路的激活可以诱导炎症细胞因子(TNF- $\alpha$ ,IL-1 $\beta$ ,NO,SOD)的分泌、基质金属蛋白酶(MMP-3,MMP-9,MMP-13)和带有血小板凝血酶敏感蛋白结构域的解聚素与金属蛋白酶(ADAMTS-4,ADAMTS-5)等的表达,导致 II 型胶原蛋白的降解,进而引发软骨细胞的凋亡,加速 KOA 的病理进程。

**3.2 p38 MAPK 信号通路**与细胞炎性因子的中医药研究进展 关节软骨细胞的增殖、凋亡需要诸多细胞因子的参与,其中炎性细胞因子(TNF- $\alpha$ ,IL-1 $\beta$ ,NO,SOD)可以加速软骨细胞凋亡。诸多研究表明,激活 p38 MAPK 信号通路可以促进炎性细胞因子的分泌,加速软骨细胞的破坏和凋亡。IL-1 $\beta$ ,TNF- $\alpha$ 在 OA 病理进展中发挥着重要的作用,是激活 p38 MAPK 信号通路的重要细胞因子,同时作为 p38 MAPK 信号通路的下游因子,激活该通路后又可以导致其本身的分泌,加速软骨退变。

以整体观念和辨证论治为主要特点的中医药疗法凭借其简、便、效、廉等优势,在 KOA 的诊疗中一直发挥着重要的作用<sup>[37-39]</sup>。贾峻等<sup>[40]</sup>发现独活寄生汤含药血清可以显著降低 KOA 大鼠软骨细胞中 MMP-3,MMP-13 的表达,同时上调 II 型胶原蛋白的表达,来增加软骨细胞合成代谢、抑制分解代谢而保护关节软骨。苏友新等<sup>[41]</sup>通过实验证明了壮骨健膝方中的主要成分柚皮苷促进软骨细胞增殖的机制可能是抑制 caveolin/p38 MAPK 信号通路的激活,进而减少通路下游 IL-1 $\beta$  及 TNF- $\alpha$  mRNA 表达。SUN 等<sup>[42]</sup>通过实验表明抑制 p38 MAPK 信号通路可以显著抑制 OA 软骨细胞凋亡和促炎性细胞因子(IL-1,IL-6,TNF- $\alpha$ )的表达。摆雪等<sup>[43]</sup>通过动物实验表明膝痹膏配合推拿手法可以有效地降低 KOA 大白兔血清中 IL-6,IL-1 $\beta$ ,TNF- $\alpha$  浓度,从而有效抑制软骨基质降解和关节软骨的破坏。梁学振等<sup>[44]</sup>研究表明,中医药治疗 KOA 主要从促进软骨细胞凋亡和抑制软骨细胞增殖两方面发挥作用,具有多成分、多靶点的特点,分子作用机制复杂多样,与多条信号通路均存在直接或间接的关系。

由此可见,TNF- $\alpha$ ,IL-1 $\beta$ ,NO,SOD 等炎性因子在中医药治疗 KOA 中发挥着重要的作用,p38 MAPK 信号通路作为非常重要的一条炎性信号通路,在介导 KOA 炎症反应上具有重要的作用,炎症因子不仅可以作为上游因子激活该通路,还能作为该通路的下游因子进一步加剧 KOA 的病理进展。

**3.3 p38 MAPK 信号通路**与软骨细胞破坏的中医药研究进展 研究表明,在关节软骨的凋亡和退变等病理进程中,MMP 几乎能降解全部的软骨细胞外基质(诸如胶原蛋白和聚蛋白多糖等),破坏软骨细胞进而导致其凋亡和蜕变,其中以 MMP-1,MMP-3,MMP-13 的作用更为明显。同时,近几年研究发现带有血小板凝血酶敏感蛋白结构域的解聚素与金属蛋白酶(ADAMTS-4,ADAMTS-5)在降解软骨细胞外基质,加速软骨细胞凋亡、蜕变方面的作用也很强大。祁雷等<sup>[45]</sup>在大鼠骨关节炎模型软骨中检测到了 MMP-13,ADAMTS-5 的高表达,且在 KOA 病理进展的不同时期表达量差异比较明显。ZHENG 等<sup>[46]</sup>也通过体内实验联合体外实验的方法检测到了退变关节软骨组织和细胞中 MMP-13,ADAMTS-5 的高表达,揭示了其与 KOA 发病的密切联系。LIU 等<sup>[47]</sup>认为促炎性细胞因子(如 IL-1 $\beta$ )的过度生成在 OA 发病机制中起着关键作用,而且发现生长素可以降低 IL-1 $\beta$  诱导退变关节软骨细胞中 MMP-3,MMP-13,ADAMTS-4,ADAMTS-5 的表达,改善 IL-1 $\beta$  诱导的 II 型胶原和聚集蛋白聚糖的降解,从而有效保护关节软骨。

KOA 本质上还是一种关节内的无菌性炎症,炎症因子在其发病和病理变化过程中发挥着重要的作用。p38 MAPK 信号通路作为重要的细胞炎性信号通路之一,在 KOA 的预防、发病和治疗中发挥着重要的作用。CHEN 等<sup>[48]</sup>发现 p38 MAPK 信号通路在骨性关节炎动物模型中被高度激活,而应用栀子苷灌胃可以有效保护关节软骨,改善 KOA 动物模型的关节功能,其机制就是栀子苷可以抑制 p38 MAPK 信号通路的激活,进而抑制关节液中 IL-1,TNF- $\alpha$ ,NO,MMP-13 等的表达。相关研究揭示了抑制 p38 MAPK 信号通路的激活在保护关节软骨、抑制软骨细胞凋亡和细胞外基质降解方面作用显著,对 KOA 的发生、发展以及治疗具有重要的作用<sup>[49-53]</sup>。

#### 4 p38 MAPK 信号通路抑制剂与激动剂的研究进展

**4.1 p38 MAPK 信号通路抑制剂** p38 MAPK 信号通路的激活加速了关节软骨细胞的破坏和细胞外基质的降解,在 KOA 病理进程中发挥着重要的作用,因此 p38 MAPK 信号通路阻断剂或许可以成为 KOA 治疗的靶向药物。但是只有应用特异性的阻断剂才可以避免产生毒性反应的可能性,p38 MAPK 信号通路的选择性专一阻断剂为吡啶异咪唑类衍生物,目前已知的包含 30 多种,其中以第一代

SB202190, SB203580, SB216995, SB220025 和第二代 SB239063 应用最为广泛, 尽管他们都可以阻断 p38 MAPK 信号通路, 但是不同的抑制剂可特异抑制 p38 MAPK 家族中不同的成员<sup>[54]</sup>。SB203580 作为特异性 p38 MAPK 抑制剂, 半抑制浓度 (IC<sub>50</sub>) 为 0.3 ~ 0.5 μmol·L<sup>-1</sup>, 特异性较强, 目前应用最为广泛。有众多学者均在实验过程中应用 SB203580 作为特异性 p38 MAPK 抑制剂, 且取得了满意的效果<sup>[55-57]</sup>。

**4.2 p38 MAPK 信号通路激动剂** 为了实验设计更加合理, 一般会应用信号通路激动剂作为对照, 但遗憾的是目前尚未发现 p38 MAPK 信号通路的特异性激动剂。有相关研究曾应用 Invitrogen 公司和 Calbiochem 公司生产的 P79350 作为 p38 MAPK 信号通路特异性激动剂<sup>[58-60]</sup>, 但该产品目前已经停产, 且无相关资料可查阅。也有应用 Dehydrocorydaline chloride<sup>[61]</sup>, 茴香毒素<sup>[62]</sup> 等试剂作为 p38 MAPK 信号通路激动剂, 但这些均不具有特异性, 很难保证实验结果的可靠性, 均未得到广泛应用。近年来随着基因沉默和过表达技术的日益成熟, 采用该技术来激动 p38 MAPK 信号通路变得简便易行, 因此对该通路特异性激动剂的研发也止步不前。

## 5 不足与展望

p38 MAPK 信号通路的激活在保护关节软骨、抑制软骨细胞凋亡和细胞外基质降解方面作用显著, 对 KOA 的发生、发展以及治疗具有重要的作用。而且靶向调控 p38 MAPK 信号通路来治疗 KOA 已成为目前研究的热点和焦点。但是目前研究还存在诸多不足, ①KOA 的病理进展是多条信号通路之间交互作用的结果, 目前关于 p38 MAPK 信号通路与其他信号通路调控关系的研究还是空白; ②KOA 的发病是细胞外基质、关节软骨以及软骨下骨三者合成偶联失衡导致的, 但是目前还缺乏 p38 MAPK 信号通路与软骨下骨病理改变的研究以及 p38 MAPK 信号通路调控三者相互影响的研究; ③p38 MAPK 信号通路特异性阻断剂的应用比较泛滥, 且缺乏特异性的 p38 MAPK 信号通路激动剂。

总之, 目前关于 p38 MAPK 信号通路与 KOA 防治的研究尚处于起步阶段, 深入系统进行此方面研究有助于从分子生物学角度来探讨 KOA 的发病机制, 并为研发安全性高、疗效可靠的治疗 KOA 的靶向药物提供了新思路。

## [参考文献]

- [1] Lane N E, Shidara K, Wise B L. Osteoarthritis year in review 2016: clinical [J]. *Osteoarth Cartil*, 2017, 25 (2): 209-215.
- [2] CHEN D, SHEN J, ZHAO W, et al. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism [J]. *Bone Res*, 2017, 5(1): 1-13.
- [3] Musumeci G, Szychlinska M A, Mobasheri A. Age-related degeneration of articular cartilage in the pathogenesis of osteoarthritis: molecular markers of senescent chondrocytes [J]. *Histol Histopathol*, 2015, 30 (1): 1-12.
- [4] van der Kraan P, Matta C, Mobasheri A. Age-related alterations in signaling pathways in articular chondrocytes: implications for the pathogenesis and progression of osteoarthritis—a mini-review [J]. *Gerontology*, 2017, 63(1): 29-35.
- [5] 哈承志. 硫化氢在膝关节骨性关节炎发病机制中的作用研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2016.
- [6] Neville S R, Brandon S C E, Brown M J, et al. Validation of method for analysing mechanics of unloader brace for medial knee osteoarthritis [J]. *J Biomech*, 2018, 25(76): 253-258.
- [7] 张贤杰, 王昌兴, 王伟东, 等. 中医药治疗骨性关节炎与基质金属蛋白酶关系的研究进展 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2015, 23(1): 65-68.
- [8] 任红革, 崔逢德. 细胞因子在骨性关节炎中的表达与应用 [J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16 (52): 9828-9835.
- [9] 林梅琴. 不同运动方式对膝骨性关节炎患者血清免疫相关指标的影响 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2017.
- [10] 李朝军, 韩丽, 李小健, 等. 自拟补肾活血方对膝关节骨性关节炎血清 SOD、NO 及 MDA 水平的影响 [J]. *四川中医*, 2016, 34(2): 101-102.
- [11] WU R, WANG W, HUANG G, et al. Endothelin-1 induces oncostatin M expression in osteoarthritis osteoblasts by transactivating the oncostatin M gene promoter via Ets-1 [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(4): 3559-3566.
- [12] Hussain S M, Cicuttini F M, Alyousef B, et al. Female hormonal factors and osteoarthritis of the knee, hip and hand: a narrative review [J]. *Climacteric*, 2018, 21 (2): 132-139.
- [13] 宋阳, 毕荣修, 王仁辉. 关节止痛胶囊治疗膝骨性关节炎的实验研究 [J]. *山东中医药大学学报*, 2011, 35 (6): 535-537.
- [14] 毕荣修. 关节止痛胶囊干预实验性膝骨性关节炎的

- 作用机理及临床研究[D]. 南京:南京中医药大学,2010.
- [15] 毕荣修. 关节止痛胶囊对膝骨性关节炎血清、关节液自由基水平影响的研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2009,17(7):11-13.
- [16] 毕荣修,殷惠芬,王式鲁. 关节止痛胶囊对兔膝骨性关节炎模型血清和关节液中自由基水平的影响[J]. 中医正骨,2004,16(11):3-4,63.
- [17] HU ZC, XIE Z J, TANG Q, et al. Hydroxysafflower yellow A (HSYA) targets the NF- $\kappa$ B and MAPK pathways and ameliorates the development of osteoarthritis[J]. Food Funct, 2018,9(8):4443-4456.
- [18] HUANG X, PAN Q, MAO Z, et al. Kaempferol inhibits interleukin-1 $\beta$  stimulated matrix metalloproteinases by suppressing the MAPK-associated ERK and p38 signaling pathways[J]. Mol Med Rep, 2018,18(3):2697-2704.
- [19] GUO Y, MIN Z, JIANG C, et al. Downregulation of HS6ST2 by miR-23b-3p enhances matrix degradation through p38 MAPK pathway in osteoarthritis[J]. Cell Death Dis,2018,9(6):699-714.
- [20] 宋文豪. FADIINS 抑制 IL-1 $\beta$  激活的信号通路并抑制小鼠骨性关节炎进展的研究[D]. 济南:山东大学,2018.
- [21] Sharma A R, Jagga S, Lee S S, et al. Interplay between cartilage and subchondral bone contributing to pathogenesis of osteoarthritis[J]. Int J Mol Sci,2013,14(10):19805-19830.
- [22] 李龙滕,李彦林,王坤,等. 信号通路在骨性关节炎发病中的作用[J]. 昆明医科大学学报,2017,38(4):137-141.
- [23] 王华敏,宓轶群,刚嘉鸿. 信号通路在膝骨关节炎实验研究中的进展[J]. 中国组织工程研究,2016,20(2):267-272.
- [24] FENG Z, LI X, LIN J, et al. Oleuropein inhibits the IL-1 $\beta$ -induced expression of inflammatory mediators by suppressing the activation of NF- $\kappa$ B and MAPKs in human osteoarthritis chondrocytes[J]. Food Funct, 2017,8(10):3737-3744.
- [25] 高世超,殷海波,刘宏潇,等. MAPK 信号通路在骨关节炎发病机制中的研究进展[J]. 中国骨伤,2014,27(5):441-444.
- [26] Fecher L A, Amaravadi R K, Flaherty K T. The MAPK pathway in melanoma[J]. Curr Opin Oncol, 2008,20(2):183-189.
- [27] Kimura H, Yukitake H, Suzuki H, et al. The chondroprotective agent ITZ-1 inhibits interleukin-1 $\beta$ -induced matrix metalloproteinase-13 production and suppresses nitric oxide-induced chondrocyte death[J]. J Pharmacol Sci, 2009,110(2):201-211.
- [28] Brewster J L, de Valoir T, Dwyer N D, et al. An osmosensing signal transduction pathway in yeast[J]. Science, 1993,259(5102):1760-1763.
- [29] XIA P, SHEN S, LIN Q, et al. Low-intensity pulsed ultrasound treatment at an early osteoarthritis stage protects rabbit cartilage from damage via the integrin/focal adhesion kinase/mitogen-activated protein kinase signaling pathway[J]. J Ultrasound Med, 2015,34(11):1991-1999.
- [30] Mehr R N, Kheirollah A, Seif F, et al. Reactive oxygen species and p38 MAPK have a role in the Smad2 linker region phosphorylation induced by TGF- $\beta$ [J]. Iran J Med Sci,2018,43(4):401-408.
- [31] 于波,朱振安. 骨关节炎治疗靶点 p38 MAPK 信号通路研究进展[J]. 国际骨科学杂志,2011,32(6):343-345.
- [32] FAN Z, Söder S, Oehler S, et al. Activation of interleukin-1 signaling cascades in normal and osteoarthritic articular cartilage[J]. Am J Pathol,2007,171(3):938-946.
- [33] Rasheed Z, Akhtar N, Haqqi T M. Pomegranate extract inhibits the interleukin-1 $\beta$ -induced activation of MKK-3, p38 $\alpha$ -MAPK and transcription factor RUNX-2 in human osteoarthritis chondrocytes[J]. Arthritis Res Ther, 2010,12(5):R195.
- [34] 李博宁. 基于 p38 MAPK 信号传导通路健骨方干预大鼠膝关节骨性关节炎的实验研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2017.
- [35] 林嘉辉. 龟甲胶、鹿角胶对豚鼠骨关节炎软骨细胞内 JNK、p38 MAPK 表达的影响[D]. 福州:福建中医药大学,2017.
- [36] XU L, ZHAI L, GE Q, et al. Vacuolar protein sorting 4B (VPS4B) regulates apoptosis of chondrocytes via p38 mitogen-activated protein kinases (MAPK) in osteoarthritis[J]. Inflammation, 2017,40(6):1924-1932.
- [37] 贺蓉,杨依靠,徐启华,等. 疔痹片对骨性关节炎模型动物膝关节组织形态学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(5):142-148.
- [38] 孙鹏,李建,樊炜骏,等. 独活寄生汤含药血清对膝骨性关节炎大鼠关节软骨细胞凋亡及 GRP78, CHOP, HIRA 及 ASFla 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(13):158-163.
- [39] 黄娴慈,马勇. 中医外治膝骨性关节炎的用药规律探析[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(2):195-199.
- [40] 贾峻,荣兵,李建,等. 独活寄生汤含药血清对膝骨性

- 关节炎大鼠软骨细胞代谢, BMP-7 及 SIRT1 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23 (17): 159-165.
- [41] 苏友新, 闫虎, 陈宝军, 等. 壮骨健膝方含药血清中药物成分骨碎补柚皮苷对 IL-1 $\beta$  诱导兔退变软骨细胞 “caveolin-p38 MAPK” 信号通路的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(12): 1492-1498.
- [42] SUN H Y, HU K Z, YIN Z S. Inhibition of the p38-MAPK signaling pathway suppresses the apoptosis and expression of proinflammatory cytokines in human osteoarthritis chondrocytes [J]. Cytokine, 2017, doi: 10.1016/j.cyt.2016.11.002.
- [43] 摆雪, 刘俊昌, 王新军, 等. 膝痹膏摩法对膝骨性关节炎兔血清 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平的影响 [J]. 吉林中医药, 2018, 38(4): 435-438.
- [44] 梁学振, 许波, 李刚, 等. 基于网络药理学和生物信息学研究补肾活血胶囊治疗骨性关节炎分子机制 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(5): 2084-2088.
- [45] 祁雷, 姚运峰, 李子煜, 等. 大鼠骨关节炎模型的建立及软骨组织中 MMP-13 和 ADAMTS-5 的表达 [J]. 局解手术学杂志, 2018, 27(3): 157-163.
- [46] ZHENG G, ZHAN Y, TANG Q, et al. Monascin inhibits IL-1 $\beta$  induced catabolism in mouse chondrocytes and ameliorates murine osteoarthritis [J]. Food Funct, 2018, 9(3): 1454-1464.
- [47] LIU J, CAO L, GAO X, et al. Ghrelin prevents articular cartilage matrix destruction in human chondrocytes [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 98: 651-655.
- [48] CHEN Y, SHOU K, GONG C, et al. Anti-inflammatory effect of geniposide on osteoarthritis by suppressing the activation of p38 MAPK signaling pathway [J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 1-11.
- [49] ZHOU Y, MING J, LI Y, et al. Surfactant protein D attenuates nitric oxide-stimulated apoptosis in rat chondrocyte by suppressing p38 MAPK signaling [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 495 (1): 526-532.
- [50] Coricor G, Serra R. TGF- $\beta$  regulates phosphorylation and stabilization of Sox9 protein in chondrocytes through p38 and Smad dependent mechanisms [J]. Sci Rep, 2016, doi: 10.1038/srep38616.
- [51] 赵宝祥. 基于 IL-1 $\beta$ /MAPKs 通路探讨威灵仙总皂苷对骨关节炎软骨细胞凋亡的影响 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2016.
- [52] 郭静, 勾向博, 张文丽, 等. 骨关节炎患者膝关节软骨和滑膜中 p38 MAPK、NF- $\kappa$ B 的表达及其意义 [J]. 河北联合大学学报: 医学版, 2013, 15(6): 749-751.
- [53] 田佳, 王文雅, 张柳. 参与骨关节炎的 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路 [J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(28): 5243-5248.
- [54] 林学义, 苏友新. p38 MAPK 信号转导通路在骨关节炎中的相关研究 [J]. 福建中医药, 2013, 44(1): 62-64.
- [55] LIN Y, ZHANG J C, YAO C Y, et al. Critical role of astrocytic interleukin-17? A in post-stroke survival and neuronal differentiation of neural precursor cells in adult mice [J]. Cell Death Dis, 2016, 7(6): 1-13.
- [56] 严晓苓. 降钙素对软骨细胞炎症反应及 p38 MAPK 信号通路的影响 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2015.
- [57] ZHOU W D, YANG H M, WANG Q, et al. SB203580, a p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor, suppresses the development of endometriosis by down-regulating proinflammatory cytokines and proteolytic factors in a mouse model [J]. Hum Reprod, 2010, 25(12): 3110-3116.
- [58] GUO K, GAN L, ZHANG S, et al. Translocation of HSP27 into liver cancer cell nucleus may be associated with phosphorylation and O-GlcNAc glycosylation [J]. Oncol Rep, 2012, 28(2): 494-500.
- [59] QU B, XIA X, YAN M, et al. miR-218 is involved in the negative regulation of osteoclastogenesis and bone resorption by partial suppression of p38 MAPK-c-Fos-NFATc1 signaling: potential role for osteopenic diseases [J]. Exp Cell Res, 2015, 338(1): 89-96.
- [60] GE G F, SHI W W, YU C H, et al. Baicalein attenuates vinorelbine-induced vascular endothelial cell injury and chemotherapeutic phlebitis in rabbits [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2017, 318: 23-32.
- [61] 郭学文, 李良. p38 MAPK 信号通路的激活促进 SH-SY5Y 细胞内  $A\beta$  生成 [J]. 基础医学与临床, 2011, 31(6): 683-687.
- [62] Yoo M, Lee S J, Kim Y K, et al. Dehydrocorydaline promotes myogenic differentiation via p38 MAPK activation [J]. Mol Med Rep, 2016, 14(4): 3029-3036.

[责任编辑 张丰丰]