

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research基于 NF- κ B/NLRP3/caspase-1 信号轴探讨
牛膝皂苷 I 抑制软骨细胞焦亡的研究Research of Achyranthoside I inhibiting pyroptosis in chondrocytes based on the
NF- κ B/NLRP3/caspase-1 signaling axis刘泽萱^{1a}, 韩易言^{1a}, 关雪峰²,
张宇^{1a}, 戴俭宇^{1a,1b}

(1. 辽宁中医药大学, a. 针灸推拿学院; b. 辽宁省教育厅针灸生物学重点实验室, 辽宁 沈阳 110847; 2. 沈阳药科大学 党政办公室, 辽宁 沈阳 110016)

LIU Ze-xuan^{1a}, HAN Yi-yan^{1a},
GUAN Xue-feng², ZHANG Yu^{1a},
DAI Jian-yu^{1a,1b}(1. a. College of Acupuncture and
Massage; b. Key Laboratory of
Acupuncture and Meridian Biology of
Education Department of Liaoning,
Liaoning University of Traditional Chinese
Medicine, Shenyang 110847, Liaoning
Province, China; 2. Party and
Government Office, Shenyang
Pharmaceutical University, Shenyang
110016, Liaoning Province, China)

基金项目: 国家重点研发计划基金资助项目
(2021YFC1712800); 国家资助博士
后研究人员计划基金资助项目
(GZC20231025); 辽宁省科学技术计
划项目创新能力提升联合基金资助
项目(2022-NLTS-13-02); 辽宁
省教育厅基本科研基金资助项目
(JYTQN2023458)

作者简介: 刘泽萱(1998-), 女, 硕士研究生, 主
要从事于中医药防治骨性关节炎的
相关研究

通信作者: 戴俭宇, 副教授, 硕士生导师

Tel: (024) 31203572

E-mail: daijy2009boshi@163.com

摘要:目的 探索牛膝皂苷 I 通过核因子 κ B (NF- κ B)/DON 样受体蛋白 3 (NLRP3)/半胱氨酸蛋白酶-1 (caspase-1) 信号传导途径抑制软骨细胞发生焦亡的作用机制。方法 将小鼠原代软骨细胞分为空白组(加入等体积的磷酸盐缓冲溶液)、模型组[10 ng·mL⁻¹ 白细胞介素 1 β (IL-1 β)], 对照组(10 ng·mL⁻¹ IL-1 β + 20 μ mol·L⁻¹ 塞来昔布)和实验组(10 ng·mL⁻¹ IL-1 β + 3 μ g·mL⁻¹ 牛膝皂苷 I)。干预 24 h 后, 用细胞计数试剂盒 8 法检测细胞增殖能力, 用酶联免疫吸附试验法检测细胞上清液中超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、IL-1 和 IL-6 水平, 用蛋白质印迹法检测 NF- κ B p65、NLRP3 和 caspase-1 的表达水平。结果 实验组、对照组、模型组和空白组的细胞凋亡率分别为(13.34 $\pm$ 0.61)%、(15.64 $\pm$ 1.01)%、(21.81 $\pm$ 1.10)%和 0, SOD 水平分别为(147.03 $\pm$ 16.49)、(130.09 $\pm$ 7.33)、(122.03 $\pm$ 10.71)和(164.40 $\pm$ 22.74) nU·mL⁻¹, MDA 水平分别为(6.43 $\pm$ 0.71)、(7.63 $\pm$ 1.01)、(8.89 $\pm$ 1.84)和(5.69 $\pm$ 0.81) nmol·L⁻¹, IL-1 水平分别为(338.69 $\pm$ 40.95)、(361.78 $\pm$ 32.15)、(391.44 $\pm$ 30.59)和(289.23 $\pm$ 25.19) pg·mL⁻¹, IL-6 水平分别为(89.96 $\pm$ 8.81)、(101.10 $\pm$ 11.59)、(120.39 $\pm$ 14.71)和(60.29 $\pm$ 6.03) pg·mL⁻¹, NF- κ B p65 蛋白相对表达水平分别为 0.68 $\pm$ 0.05、0.97 $\pm$ 0.05、1.26 $\pm$ 0.05 和 0.57 $\pm$ 0.05, NLRP3 蛋白相对表达水平分别为 0.71 $\pm$ 0.08、1.02 $\pm$ 0.10、1.50 $\pm$ 0.06 和 0.31 $\pm$ 0.05, caspase-1 蛋白相对表达水平分别为 0.70 $\pm$ 0.07、1.29 $\pm$ 0.08、1.66 $\pm$ 0.07 和 0.51 $\pm$ 0.07。实验组的上述指标与模型组相比, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结论 牛膝皂苷 I 可以改善 IL-1 β 诱导软骨细胞炎症的氧化应激状态, 降低 NF- κ B 信号通路相关蛋白的表达, 减少 caspase-1 依赖性细胞焦亡的发生, 从而对软骨细胞起到保护作用。

关键词: 牛膝皂苷 I; 软骨细胞; 氧化应激; 半胱氨酸蛋白酶-1 依赖性; 细胞焦亡

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.02.010

中图分类号: R28

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)02-0198-05

Abstract: Objective To investigate the mechanism of Achyranthoside I inhibits pyroptosis in chondrocytes through the nuclear factor- κ B (NF- κ B)/NOD receptor protein structure domain related proteins 3 (NLRP3)/cystine containing aspartate specific proteins-1 (caspase-1) signaling pathway. **Methods** Primary mouse chondrocytes were divided into blank group (phosphate buffered solution with the same volume), model group [10 ng·mL⁻¹ interleukin-1 β (IL-1 β)], control group (10 ng·mL⁻¹ IL-1 β + 20 μ mol·L⁻¹ celecoxib) and experimental group (10 ng·mL⁻¹ IL-1 β + 3 μ g·mL⁻¹ Achyranthoside I). After

24 hours of intervention, the cell proliferation was measured by cell counting kit 8, the levels of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), IL-1 and IL-6 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, the protein expression levels of NF- κ B p65, NLRP3 and caspase-1 were detected by Western Blot. **Results** The apoptosis rates in experimental, control, model and blank groups were $(13.34 \pm 0.61)\%$, $(15.64 \pm 1.01)\%$, $(21.81 \pm 1.10)\%$ and 0; the SOD levels were (147.03 ± 16.49) , (130.09 ± 7.33) , (122.03 ± 10.71) and (164.40 ± 22.74) $\text{nU} \cdot \text{mL}^{-1}$; the MDA levels were (6.43 ± 0.71) , (7.63 ± 1.01) , (8.89 ± 1.84) and (5.69 ± 0.81) $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$; the IL-1 levels were (338.69 ± 40.95) , (361.78 ± 32.15) , (391.44 ± 30.59) and (289.23 ± 25.19) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; the IL-6 levels were (89.96 ± 8.81) , (101.10 ± 11.59) , (120.39 ± 14.71) and (60.29 ± 6.03) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; the relative expression levels of NF- κ B p65 were 0.68 ± 0.05 , 0.97 ± 0.05 , 1.26 ± 0.05 and 0.57 ± 0.05 ; the relative expression levels of NLRP3 were 0.71 ± 0.08 , 1.02 ± 0.10 , 1.50 ± 0.06 and 0.31 ± 0.05 ; the relative expression levels of caspase-1 were 0.70 ± 0.07 , 1.29 ± 0.08 , 1.66 ± 0.07 and 0.51 ± 0.07 , respectively. Compared with the model group, the differences of above indexes were statistically significant in the experimental group (all $P < 0.05$). **Conclusion** Achyranthoside I can improve the oxidative stress status induced by IL-1 β in chondrocytes, reduce the expression of proteins related to the NF- κ B signaling pathway, and thereby decrease the occurrence of caspase-1 dependent pyroptosis, providing a protective effect on chondrocytes.

Key words: Achyranthoside I; chondrocytes; oxidative stress; caspase-1-dependent; pyroptosis

膝骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是一种慢性疾病, 其表现在关节软骨的持续退化^[1]。KOA 的发病机制可能与细胞的氧化应激反应、焦亡等相关。在中医学中, KOA 被归类为“骨痹”, 其病变在骨骼和关节^[2]。牛膝常用于治疗腰膝疼痛症状^[3], 其主要药理成分为牛膝皂苷 I, 具有抗软骨细胞炎症、促进软骨细胞增殖、抑制软骨细胞死亡等作用, 并且能够减少活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的生成^[4]。本研究用小鼠原代软骨细胞作为研究对象, 通过白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 诱导的方式, 观察不同处理条件下软骨细胞的氧化应激状态、炎症因子的表达以及及与焦亡相关蛋白的表达情况, 旨在探究牛膝皂苷 I 如何通过核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B)/DON 样受体蛋白 3 (NOD receptor protein structure domain related proteins 3, NLRP3)/半胱氨酸蛋白酶-1 (caspase-1) 信号通路来抑制软骨细胞的焦亡过程。

材料与方法

1 材料

细胞 小鼠原代软骨细胞, 购自美森细胞生物科技有限公司。

药品与试剂 牛膝皂苷 I, 规格: 每瓶 10 mg, 纯度: 95%~99%, 批号: 151161-58-1, 购自成都普瑞法科技开发有限公司; IL-1 β , 规格: 每瓶 50 μg , 纯度: 90%, 批号: P0169, 购自武汉菲恩生物科技有限公司; 塞来昔布, 规格: 每瓶 100 mg, 纯度: 99.71%, 批

号: 169590-42-5, 购自上海伟寰生物科技有限公司。超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、IL-1、IL-6 试剂盒, 均由北京安迪华泰科技有限公司生产; NF- κ B p65 抗体、NLRP3 抗体、caspase-1 抗体、消皮素 D (gasdermin D, GSDMD) 抗体、肌动蛋白多克隆抗体 (beta actin polyclonal antibody, β -actin)、HRP 兔抗小鼠免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 抗体, 均由武汉三鹰生物技术有限公司生产。

仪器 DSZ2000X 倒置生物显微镜, 北京中显恒业仪器仪表有限公司产品; EPS-600 电泳仪、VE-180 电泳槽、VE-186 转膜仪, 均为上海天能生命科学有限公司产品; MB-530 多功能酶标分析仪, 深圳市汇松科技发展有限公司产品。

2 实验方法

2.1 细胞培养^[5]

将软骨细胞加入含 10% 胎牛血清的 DMEM 高糖培养基中, 在 5% CO_2 、37 $^{\circ}\text{C}$ 的培养箱中常规培养。

2.2 模型构建、细胞分组与处置方法^[6]

取对数生长期的软骨细胞, 调整密度为每孔 1×10^5 个细胞接种至 96 孔板中, 随机分为空白组 (加入与诱导剂同体积的磷酸盐缓冲溶液)、模型组 ($10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ IL-1 β)、对照组 ($10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ IL-1 β + $20 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 塞来昔布)、实验组 ($10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ IL-1 β + $3 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 牛膝皂苷 I)。将各处理组细胞置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中培养 24 h, 待培养结束后, 收集各组细胞进行后续实验研究。

2.3 CCK-8 检测细胞增殖能力^[7]

调整细胞密度为 $1 \times 10^5 \text{ mL}^{-1}$, 接种至 D/F12 型的完整培养基中, 按“2.2”的方法进行分组和处置, 每组设 8 个复孔。将细胞悬液均匀分配至 96 孔培养板中, 每个孔加入细胞悬液 0.1 mL, 置于 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 、5% CO_2 的环境中进行过夜培养。用酶标仪在 450 nm 处对细胞进行检测, 计算抑制率。

2.4 酶联免疫吸附试验法检测 SOD、MDA、IL-1 和 IL-6 水平^[8]

将细胞样本置于 $2 \sim 8\text{ }^\circ\text{C}$ 中, 以 $3\,000\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 15 min, 获取细胞上清液, 备用。严格按照酶联免疫吸附试验试剂盒说明书的步骤进行操作, 用酶标仪在 450 nm 处测量各孔的光密度 (optical density, OD) 值。

2.5 蛋白质印迹法检测小鼠软骨细胞 NF- κB p65、NLRP3、caspase-1 和 GSDMD 蛋白的表达水平^[9]

提取软骨细胞总蛋白, 加入 RIPA 裂解液 1 mL 并进行混合, 提取上清液, 用 BCA 法检测总蛋白浓度。取适量的蛋白样品, 加入 5 倍的上样缓冲液。将样品置于 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 的水浴中加热 10 min 使蛋白变性。根据试剂盒指南进行电泳、转膜与封闭, 将 NF- κB p65、NLRP3、caspase-1、GSDMD 一抗置于 $4\text{ }^\circ\text{C}$ 孵育过夜。第 2 天, 加入二抗, 室温孵育 1 h 后, 涂抹 ECL 显色液, 曝光后获取图像, 以 β -actin 为内参, 用 Image J 软件分析目的蛋白的灰度值。

2.6 荧光染色法检测软骨细胞焦亡情况^[10]

从培养器中取出细胞爬片, 用磷酸盐缓冲溶液清洗后置于 4% 多聚甲醛中固定 30 min, 烘烤 12 h, 然后进行脱蜡、清洗、抗原修复。封闭后, 用 TdT 孵育缓冲液 $50\text{ }\mu\text{L}$ 在 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 的环境中孵育 60 min, 然后滴加一抗 (GSDMD) 在 $4\text{ }^\circ\text{C}$ 孵育过夜。第 2 天, 加入兔抗免疫球蛋白 G 标记的荧光抗体 $50 \sim 100\text{ }\mu\text{L}$, $37\text{ }^\circ\text{C}$ 孵育 90 min。随后, 在 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 下, 用 DAPI 工作液对细胞核进行染色, 持续 10 min 后, 用甘油进行封片处理, 在荧光显微镜下对切片进行观察和分析。

3 统计学处理

用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组组间比较用单因素方差分析, 组间多重比较时用 LSD- t 检验方法。

结 果

1 4 组软骨细胞中细胞凋亡能力的比较

实验组给予 $10\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ IL-1 β + $3\text{ }\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 牛膝皂苷 I; 对照组基于 $10\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ IL-1 β + $20\text{ }\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 塞来昔布; 模型组给予 $10\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ IL-1 β ; 空白组给予等体积磷酸盐缓冲溶液。

实验组、对照组、模型组和空白组的细胞凋亡率分别为 $(13.34 \pm 0.61)\%$ 、 $(15.64 \pm 1.01)\%$ 、 $(21.81 \pm 1.10)\%$ 和 0。实验组和对照组的细胞凋亡率均较模型组显著降低 (均 $P < 0.05$); 实验组的细胞凋亡率较对照组显著降低 ($P < 0.05$)。

2 4 组软骨细胞中 SOD、MDA、IL-1 和 IL-6 水平的比较

实验组和对照组的 SOD 水平均显著高于模型组, MDA、IL-1 和 IL-6 水平均显著低于模型组, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 且实验组的上述指标与对照组比较, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。结果见表 1。

3 4 组软骨细胞 NF- κB p65、NLRP3、caspase-1 和 GSDMD 蛋白表达水平的比较

如图 1 所示: 实验组、对照组、模型组和空白组的 NF- κB p65 蛋白相对表达水平分别为 0.68 ± 0.05 、 0.97 ± 0.05 、 1.26 ± 0.05 和 0.57 ± 0.05 , NLRP3 蛋白相对表达水平分别为 0.71 ± 0.08 、 1.02 ± 0.10 、 1.50 ± 0.06 和 0.31 ± 0.05 , caspase-1 蛋白相对表达水平分别为 0.70 ± 0.07 、 1.29 ± 0.08 、 1.66 ± 0.07 和 0.51 ± 0.07 , GSDMD 蛋白相对表达水平分别为 1.13 ± 0.05 、 1.45 ± 0.06 、 2.06 ± 0.08 和 0.98 ± 0.06 。实验组和对照组的上述蛋白相对表达水平均较模型组显著降低 (均 $P < 0.05$), 实验组的上述蛋白相对表

表 1 4 组软骨细胞超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 和白细胞介素 (IL) 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and interleukin (IL) levels in chondrocytes among four groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	SOD($\text{nU} \cdot \text{mL}^{-1}$)	MDA($\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-1($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	IL-6($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)
Blank	8	164.40 ± 22.74	5.69 ± 0.81	289.23 ± 25.19	60.29 ± 6.03
Model	8	122.03 ± 10.71	8.89 ± 1.84	391.44 ± 30.59	120.39 ± 14.71
Control	8	$130.09 \pm 7.33^*$	$7.63 \pm 1.01^*$	$361.78 \pm 32.15^*$	$101.10 \pm 11.59^*$
Experimental	8	$147.03 \pm 16.49^{* \#}$	$6.43 \pm 0.71^{* \#}$	$338.69 \pm 40.95^{* \#}$	$89.96 \pm 8.81^{* \#}$

Blank group: Phosphate buffered solution; Model group: $10\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ interleukin (IL)-1 β ; Control group: $10\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ IL-1 β + $20\text{ }\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ celecoxib; Experimental group: $10\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ IL-1 β + $3\text{ }\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ Achyranthoside I; Compared with model group, * $P < 0.05$, Compared with control group, $^\#P < 0.05$

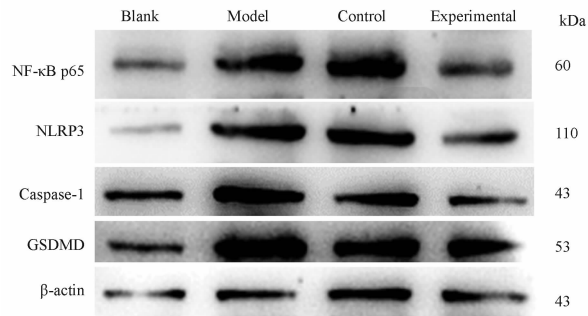


图 1 用蛋白质印迹法检测 4 组细胞中核因子 κ B p65 (NF- κ B p65)、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3)、胱天蛋白酶-1 (caspase-1) 和消皮素 D (GSDMD) 的表达情况

Figure 1 The protein expression of nuclear factor κ B p65 (NF- κ B p65), NOD receptor protein structure domain related proteins 3 (NLRP3), caspase-1 and gasdermin D (GSDMD) in articular chondrocytes among four groups were measured by Western blot

达水平均较对照组显著降低(均 $P < 0.05$)。

4 4 组软骨细胞中 GSDMD 的表达情况

实验组、对照组、模型组和空白组的 GSDMD 荧光表达水平分别为 1.58 ± 0.06 、 2.56 ± 0.07 、 3.31 ± 0.15 和 0.30 ± 0.04 。实验组和对照组的 GSDMD 荧光表达水平均较模型组显著降低(均 $P < 0.05$)，实验组的 GSDMD 荧光表达水平较对照组显著降低($P < 0.05$)。

讨 论

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种慢性的、退行性疾患,由多种致病因素共同导致,其典型病理变化包括关节软骨的退化、磨损以及硬化等现象^[11]。在中医学的体系中,肝肾两虚型是 OA 中最为常见的证型。肾虚导致筋骨失去滋养,进而引发筋挛骨弱,使得外邪容易侵入关节并停滞,形成瘀血和痰浊痹阻经脉,从而使痹症变得难以治愈^[12]。在 KOA 的病理过程中,关节的分子损伤机制会引发关节腔内的透明软骨逐渐退化,其基本生物学特性包括细胞的增殖、凋亡和焦亡等,这些变化共同促成了 OA 的发展。细胞焦亡是一种由 caspase-1 触发的程序性细胞死亡方式,其与炎症的紧密联系,可能与 OA 的病理过程息息相关^[13]。细胞焦亡的特征包括细胞膜的破裂、细胞体积的增大、快速的分解以及促炎因子的释放,这些特性与传统的细胞死亡方式有所区别,并且在 OA 的病理过程中可能扮演着至关重要的角色^[10,13]。

软骨细胞作为关节中的机械感受细胞,能够在体

内受到多方向力学负荷的影响下,产生多样的物理和化学信号,进而调节细胞的生长、发育和死亡过程^[14]。GSDMD 是执行细胞焦亡的关键因子,其活化对于不同类型的炎症体的激活起着至关重要的作用^[15]。在软骨细胞中,当 IL-1 β 增多时, caspase-1 的活化会引发 GSDMD 的显著分解,并释放其 N 端结构域,从而聚合并嵌入细胞膜,形成孔洞,最终导致细胞死亡^[16]。这说明通过抑制 caspase-1 的激活,能够有效地遏制炎症因子的活化,并阻止细胞焦亡的过程。本研究发现,在软骨细胞中,与细胞焦亡密切相关的炎症因子(如 caspase-1 和 GSDMD)表达水平均显著上升,这揭示了其在软骨细胞炎症反应中的重要作用^[17]。进一步研究表明,体内过度的炎症反应可能对细胞和组织造成损害,引发细胞死亡,尤其是通过细胞焦亡的方式。细胞焦亡是一种特殊类型的细胞死亡,其允许释放出能够激发免疫反应的分子。这一过程主要由 caspase-1、caspase-4/5/11 介导的 2 条关键信号通路所推动。caspase-1 作为一种在炎症反应、细胞保护和组织修复中发挥关键作用的蛋白酶,能够促使炎症因子的裂解和激活。在 caspase-1 介导的细胞焦亡过程中,损伤相关的分子模式或病原体相关分子模式会激活炎症小体,进而导致 caspase-1 的活化。活化后的 caspase-1 进一步裂解 GSDMD, 释放其 N 端结构域,形成寡聚体并嵌入细胞膜,最终导致细胞膜的穿孔和细胞焦亡的发生^[18]。此外,脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)结合腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)诱导的软骨细胞损伤激活了 caspase-1,这一过程促进了软骨细胞的焦亡,并对软骨细胞中炎症因子的分泌产生了显著影响。当 LPS 诱导软骨细胞损伤后, caspase-1、GSDMD 等炎症因子表达水平均显著提高,并激活了 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 焦亡小体。NF- κ B 作为转录因子,在炎症和免疫反应中扮演着重要角色,其也能诱导细胞焦亡的发生。

本研究提示,牛膝皂苷 I 能够显著降低 IL-1 与 IL-6 水平,同时改善氧化应激状态,提示牛膝皂苷 I 可能是通过调节 ROS 水平来改善细胞的炎症状态;同时,牛膝皂苷 I 能够下调 NF- κ B p65、NLRP3、caspase-1 和 GSDMD 蛋白表达水平,提示牛膝皂苷 I 通过 NF- κ B/NLRP3/caspase-1 信号轴,抑制 GSDMD 的表达,减少细胞焦亡。

参考文献:

- [1] 张洪美. 膝骨关节炎的规范诊治与阶梯治疗[J]. 中国骨伤, 2019, 32(5): 391—395.

- [2] 李莉,詹红生. 参蝎止痛胶囊联合董氏奇穴对寒湿痹阻型膝骨关节炎患者的临床疗效[J]. 中成药,2024,46(3):821—825.
- [3] 邢海峰,董林,胡星荣,等. 独活寄生汤治疗膝骨关节炎的研究进展[J]. 内蒙古中医药,2024,43(3):154—158.
- [4] WANG S, ZENG M, LI B, *et al.* Raw and salt - processed *Achyranthes bidentata* attenuate LPS - induced acute kidney injury by inhibiting ROS and apoptosis *via* an estrogen - like pathway [J]. *Biomed Pharmacother*,2020,9(129):110403.
- [5] 孟延丰,唐敏,任国卫,等. 甘草素调控 *miR* - 155 对骨关节炎软骨细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(10):1310—1314.
- [6] 许奇,许炜民,赵佩茹,等. 温经通络汤含药血清通过 PI3K/AKT 信号通路对 IL - β 诱导软骨细胞凋亡的影响[J]. 时珍国医国药,2022,33(11):2583—2587.
- [7] ZUO D, TAN B, JIA G, *et al.* A treatment combined prussian blue nanoparticles with low - intensity pulsed ultrasound alleviates cartilage damage in knee osteoarthritis by initiating PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Am J Transl Res*,2021,13(5):3987—4006.
- [8] MAO H, HAN B, LI H, *et al.* FABP4 knockdown suppresses inflammation, apoptosis and extracellular matrix degradation in IL - β - induced chondrocytes by activating PPAR γ to regulate the NF - κ B signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*,2021,24(6):855.
- [9] 彭程,高明利,于静,等. 基于 NLRP3/caspase - 1 信号通路影响软骨细胞焦亡探讨独活寄生汤干预防类风湿关节炎作用机制[J]. 辽宁中医药大学学报,2021,23(9):32—36.
- [10] QIANJ, FU P, LI S, *et al.* *miR* - 107 affects cartilage matrix degradation in the pathogenesis of knee osteoarthritis by regulating caspase - 1 [J]. *J Orthop Surg Res*,2021,16(1):40.
- [11] 刘举,苏彬,潘琦,等. 闹羊花毒素Ⅲ介导氧化应激途径对创伤后骨关节炎大鼠软骨损伤的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(7):1034—1038.
- [12] 闫乾,陈锋,张弛,等. 陈锋教授从肺、脾、肾三脏论治筋骨痹经验[J]. 福建中医药,2023,54(12):36—39.
- [13] LIU J, JIA S, YANG Y, *et al.* Exercise induced meteorin - like protects chondrocytes against inflammation and pyroptosis in osteoarthritis by inhibiting PI3K/Akt/NF - κ B and NLRP3/caspase - 1/GSDMD signaling [J]. *Biomed Pharmacother*,2023,2(158):114118.
- [14] SZWEDOWSKI D, SZCZEPANEK J, PACZESNY Ł, *et al.* The effect of platelet - rich plasma on the intra - articular microenvironment in knee osteoarthritis [J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(11):5492.
- [15] ZHANG L, QIU J, SHI J, *et al.* MicroRNA - 140 - 5p represses chondrocyte pyroptosis and relieves cartilage injury in osteoarthritis by inhibiting cathepsin B/Nod - like receptor protein 3 [J]. *Bioengineered*,2021,12(2):9949—9964.
- [16] ZU Y, MU Y, LI Q, *et al.* Icaritin alleviates osteoarthritis by inhibiting NLRP3 - mediated pyroptosis [J]. *J Orthop Surg Res*,2019,14(1):307.
- [17] YAN Z, QI W, ZHAN J, *et al.* Activating Nrf2 signalling alleviates osteoarthritis development by inhibiting inflammasome activation [J]. *J Cell Mol Med*,2020,24(22):13046—13057.
- [18] JIN X, DONG X, SUN Y, *et al.* Dietary fatty acid regulation of the NLRP3 inflammasome *via* the TLR4/NF - κ B signaling pathway affects chondrocyte pyroptosis [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*,2022,4:3711371. 2022 - 03 - 04 [2024 - 05 - 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35571243/>.

(收稿日期 2024 - 07 - 21;本文编辑 戴荣源)

· 科学文摘 ·

非那利酮用于近期出现过心力衰竭恶化患者的临床研究

引自:DESAI A S, *et al.* Finerenone in patients with a recent worsening heart failure event: The FINEARTS - HF trial [J/OL]. *J Am Coll Cardiol*,2024:S0735 - 1097(24)08452 - 3. 2024 - 09 - 25 [2024 - 11 - 26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39352340/>.

FINEARTS - HF 是一项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验,研究对象为左心室射血分数 $\geq 40\%$ 的心力衰竭患者。根据从心力衰竭恶化(worsening heart failure, WHF)事件发生到随机化的时间(发生期间或 7 d 内、7 d 至 3 个月、超过 3 个月、无 WHF 史),评估非奈利酮相较于安慰剂对心血管事件风险的影响,以及患者的治疗反应。主要结局是总(首次和复发)WHF 事件及心血管死亡。

该研究结果显示:主要复合结局事件的发生率与 WHF 事件发生时间成反比,在 WHF 发生期间或 7 d 内的患者相比于 WHF 后超过 3 个月或无 WHF 史的患者,其危险比高出 2 倍以上。非奈利酮与安慰剂相比,能够降低主要复合结局:在 WHF 发生期间或 7 d 内、7 d 至 3 个月的患者中效果显著(风险比分别为 0.74 和 0.79),但在 WHF 后超过 3 个月或无 WHF 史的患者中效果不显著(风险比为 0.99)。然而,未能确认显著的治疗 - 时间交互作用($P > 0.05$)。非奈利酮在近期 WHF 患者中的绝对风险降低幅度更大(趋势 $P < 0.05$)。在接受非奈利酮治疗的患者中,近期 WHF 患者的高钾血症和肾功能恶化等不良事件风险并未增加。

该研究提示,非奈利酮用于近期(< 3 个月)发生过 WHF 事件且左心室射血分数 $\geq 40\%$ 的心力衰竭患者可能会带来更大的绝对治疗获益。

(戴荣源 摘录)