

[文章编号] 1007-7669(2024)10-0784-06

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.10.10

虫草素对大鼠骨关节炎的保护作用

任伟亮^{1a}, 焦永伟^{1a}, 张健^{1a}, 胡志勇², 曹利红^{1b}

(1. 河北省中医院/河北中医学院第一附属医院 a. 骨伤三科, b. 中医科, 河北 石家庄 050000;
2. 河北省沧州中西医结合医院东院区 骨伤三科, 河北 沧州 061000)

[关键词] 虫草素; 骨关节炎; 氧化性应激; 炎症; 软骨

[摘要] 目的 探讨虫草素对大鼠骨关节炎软骨修复、血清炎症因子和氧化应激的影响。方法 45 只 SD 大鼠随机分为对照组、模型组和虫草素低、中、高剂量 (10、20、50 mg·kg⁻¹·d⁻¹) 组, 采用 Hulth 法建立大鼠膝关节骨关节炎模型, 于造模 1 周后, 灌胃给予对应剂量的虫草素, 持续 28 d。HE 染色和阿利新蓝染色观察比较各组软骨形态组织学; 微计算机断层扫描技术检测并计算骨体积分数、骨面积分数、骨小梁厚度、骨小梁数目; Western blot 法检测软骨基质蛋白的表达; ELISA 法检测大鼠血清白细胞介素 (IL)-6、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、单核细胞趋化蛋白 (MCP)-1 和 IL-10 含量; 比色法检测血清中氧化应激标志物的水平。结果 与对照组相比, 模型组软骨组织明显病理损伤, 骨体积分数和骨面积分数增大, 骨小梁厚度、骨小梁数目减小 ($P<0.05$); 性别决定区 Y 框蛋白 9 (SOX-9)、蛋白聚糖 (aggrecan)、II 型胶原蛋白 (collagen II) 表达水平降低 ($P<0.05$); 血清中 IL-6、TNF- α 和 MCP-1 水平升高, SOD 和 GSH 活性降低, MDA 含量升高 (均 $P<0.05$)。与模型组相比, 虫草素中、高剂量组膝关节软骨组织病理变化显著改善, 骨体积分数和骨面积分数显著减小, 骨小梁厚度、骨小梁数目增大, SOX-9、aggrecan、collagen II 蛋白表达水平升高, 血清 IL-6、TNF- α 、MCP-1 含量降低, IL-10 含量升高, MDA 含量显著降低, SOD 和 GSH 活性升高 (均 $P<0.05$), 呈剂量依赖趋势。结论 虫草素可通过降低炎症和氧化应激减轻大鼠骨关节炎软骨损伤。

[中图分类号] R684.3; R961

[文献标志码] A

Protective effect of cordycepin on osteoarthritis in rats

REN Wei-liang^{1a}, JIAO Yong-wei^{1a}, ZHANG Jian^{1a}, HU Zhi-yong², CAO Li-hong^{1b}

(1. a. The Third Department of Bone Injury, b. Department of Encephalopathy, Hebei Hospital of Traditional Chinese Medicine/the First Affiliated Hospital of Hebei College of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang HEBEI 050000, China; 2. The Third Department of Bone Injury, East Hospital of Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of Hebei Province, Cangzhou HEBEI 061000, China)

[KEY WORDS] cordycepin; osteoarthritis; oxidative stress; inflammatory; cartilage

[ABSTRACT] AIM To investigate the effects of cordycepin on cartilage repair, serum inflammatory factors and oxidative stress in rats with osteoarthritis. METHODS Forty-five rats were randomly divided into control group, model group and low-, medium-, and high-dose cordycepin groups (10, 20, and 50 mg·kg⁻¹·d⁻¹ by gavage). The knee osteoarthritis model has been established using Hulth method. One week after modeling, rats in each group were administered the corresponding doses

[收稿日期] 2023-03-23 [接受日期] 2024-08-27

[基金项目] 河北省中医药管理局科研计划项目 (2020008)

[作者简介] 任伟亮, 男, 副主任医师, 硕士, 主要从事骨与关节疾病的研究, E-mail: renweiliang1982@sohu.com。曹利红, 女, 主治医师, 硕士, 主要从事中医内科的研究, E-mail: 1229160554@qq.com

[责任作者] 曹利红

of cordycepin by gavage for 28 days. HE staining and Alcian blue staining were used to observe and compare the cartilage morphology of each group. MicroCT was used to detect and calculate the bone volume fraction, bone area fraction, trabecular bone thickness and trabecular bone number. The expression of cartilage matrix protein was detected by Western blot. The contents of interleukin (IL) -6, tumor necrosis factor (TNF) - α , monocyte chemotactic protein (MCP) -1 and IL-10 in serum of rats were determined by ELISA. The levels of oxidative stress markers in serum were detected by the kits. RESULTS Compared with the control group, cartilage tissue were showed significant pathological damage in the model group, bone volume fraction and bone area fraction were increased, and trabecular thickness and number were decreased ($P<0.05$); the protein expression levels of sex determining region Y-frame protein 9 (SOX-9), aggrecan, and collagen II were decreased ($P<0.05$); the levels of IL-6, TNF- α , and MCP-1 in serum were increased, SOD and GSH activity were decreased, and MDA content was increased (all $P<0.05$). Compared with the model group, the pathological damage of knee cartilage tissue were significantly alleviated in the medium- and high-dose cordycepin groups, the bone volume fraction and bone area fraction were decreased, and trabecular thickness and number were increased ($P<0.05$); the protein expression levels of SOX-9, aggrecan, and collagen II were increased ($P<0.05$); serum IL-6, TNF- α , MCP-1 contents were decreased, IL-10 content was increased, MDA content was decreased, and SOD and GSH activity were increased (all $P<0.05$), showing a dose-dependent trend. CONCLUSION Cordycepin can reduce cartilage damage in rats with osteoarthritis by reducing inflammation and oxidative stress.

骨关节炎是一种慢性致残性退行性关节疾病, 涉及关节软骨的破坏、软骨下骨的硬化或腐蚀、骨赘的形成和滑膜的慢性炎症^[1]。骨关节炎的特点是发病率和致残率高, 药物治疗无效, 治疗费用昂贵^[2]。因此, 了解关节损伤的病理机制, 开发新的药物来预防和治疗骨关节炎尤为重要。虫草素 (cordycepin) 是从虫草中分离的核苷衍生物^[3], 在虫草素药理作用的各种研究中, 发现其具有抗炎^[4]、抗血管生成^[5]、抗衰老^[6]、抗肿瘤^[3, 7]等多种特性, 这表明虫草素有较高的临床应用价值。一项体外研究发现, 虫草素可防止白细胞介素 (IL) -1 β 诱导的骨关节炎原代软骨细胞的软骨失能和炎症反应, 提示虫草素可能是预防骨关节炎的潜在候选药物^[8]。然而, 针对虫草素对骨关节炎的研究鲜有报道。本研究通过建立大鼠骨关节炎模型, 探究虫草素对大鼠骨关节炎的保护作用。

材料与方 法

药品、试剂和仪器 虫草素 (纯度 $\geq 99.0\%$, 美国 Sigma 公司)。性别决定区 Y 框蛋白 9 (SOX-9)、蛋白聚糖 (aggrecan)、II 型胶原蛋白 (collagen II) 小鼠源单克隆抗体、辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的山羊抗小鼠 IgG 购自英国 Abcam 公司; RIPA 裂解液、BCA 蛋白检测试剂盒和 ECL 发光试剂盒购自上海碧云天公司; IL-6、肿瘤坏死因子 (TNF) - α 、单核细胞趋化蛋白 (MCP) -1、IL-10 ELISA 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司; 总超氧化物歧化酶 (SOD) 试剂盒、丙二醛 (MDA) 试剂盒、谷胱甘肽 (GSH) 试剂盒购自南京建成生物工程研究所。Leica DMI3000B 倒置生物

显微镜 (德国徕卡公司), 5425R 高速低温离心机 (德国 Eppendorf 公司), Synergy H1 多功能微孔板检测仪 (美国 BioTEK), 电泳槽、电转仪 (北京六一仪器厂), Tanon 5200 系列全自动化学发光 (上海天能生命科学有限公司), CT100 扫描仪 (瑞士 Scanco Medical 公司)。**实验动物与分组** 45 只 SPF 级雄性 SD 大鼠由河北医科大学提供, 鼠龄 6~8 个月, 体重 160~240 g, 许可证号: SCXK (冀) 2020-001。在标准化动物房内饲养, 随机分为 5 组 ($n=9$): 对照组, 模型组, 虫草素低、中、高剂量组。动物实验遵照美国国立卫生研究院的实验动物护理和使用指南, 并获得本院伦理委员会的批准 (HBZY2022-KY-029-01)。

建模与药物干预 所有大鼠禁食固体和液体 12 h, 然后通过腹腔注射 2% 戊巴比妥 ($0.2 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$) 进行麻醉。对照组大鼠从关节内侧切开, 分离肌肉和韧带, 露出关节腔, 然后缝合切口。模型组和虫草素低、中、高剂量组大鼠采用改良 Hulth 法^[9]制作大鼠膝关节骨关节炎模型。每只大鼠从关节内侧切开, 分离肌肉和韧带, 露出关节腔; 随后, 切断内侧副韧带, 移除内侧半月板并切除前交叉韧带, 对切口进行逐层缝合。每只大鼠在术后连续 3 d 注射青霉素。造模 1 周后, 虫草素低、中、高剂量组大鼠灌胃给予虫草素 10、20、50 $\text{mg} \cdot \text{kg} \cdot \text{d}^{-1}$, 对照组和模型组给予等量蒸馏水, 每日 1 次, 持续 28 d。最后一次灌胃 12 h 后处死各组大鼠, 解剖取全膝关节, 并从腹主动脉采集血样, 标记后保存备用。

观察指标

1 软骨组织学形态结构 HE 染色: 用 4% 多聚甲醛

固定大鼠全膝关节,脱钙,石蜡包埋并进行常规切片,用二甲苯脱蜡,然后用梯度乙醇重新水化,HE染色后在光学显微镜下观察病理变化。

阿利新蓝(Alcian)染色:将软骨组织分离、固定、脱钙和切片,然后将各组样本切片进行阿利新蓝染色。pH 2.5 的 1% 阿利新蓝染液浸染 60 min,流水冲洗 10 min,在 95% 乙醇中洗去浮色,流水冲洗后入核固红染液浸染 3 min,流水冲洗 10 min,用 1% 盐酸乙醇分化数秒,再流水冲洗返蓝 10 min,封片后在显微镜下观察并拍照。

2 软骨组织形态计量学参数 采用微计算机断层扫描技术(microCT)检测。将骨关节软骨标本置于 10% 福尔马林溶液进行组织固定 48 h 后,放入 microCT 样品杯中固定。在相同条件下,各组标本在高分辨率微型 CT 扫描仪中用电压 60 kV、电流 220 μA、曝光时间 1 500 ms、有效像素大小 8.89 μm 条件进行三维显微分析及重建。观察大鼠骨微结构变化,分析骨体积分数、骨面积分数、骨小梁厚度、骨小梁数目等骨组织形态计量学参数^[10]。

3 软骨基质蛋白表达 采用 Western blot 法。将切除的软骨切成薄片,在 RIPA 缓冲液中 4 ℃ 下保持 45 min,然后 12 000 × g 离心 10 min 使裂解产物中无碎片。采用 BCA 蛋白检测试剂盒测定上清液中蛋白质的浓度。蛋白质样品(30 μg)在 8%~10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶上电泳分离,随后转移到 PVDF 膜上。在室温下用 5% 脱脂牛奶封闭膜 2 h。在 4 ℃ 下用 SOX-9(1:1 000)、aggrecan(1:1 000)、collagen II(1:1 000)以及内参 GAPDH(1:3 000)一抗孵育过夜。然后与 HRP 标记的二抗室温下孵育 1 h,采用 ECL 发光试剂盒观察蛋白质条带。

4 血清中 IL-6、TNF-α、MCP-1 和 IL-10 含量 采用 ELISA 法检测。从颈动脉采集大鼠血样,以 4 000 × g 离

心 25 min,分离上清液,根据 ELISA 试剂盒说明书操作。5 血清中 SOD、MDA 和 GSH 水平 根据试剂盒说明书操作,采用比色法检测血清 SOD、GSH 活性和 MDA 含量。

统计学分析 使用 Graphpad Prism 6.0 分析数据,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为有显著差异。

结 果

软骨病理变化 HE染色显示,对照组大鼠膝关节软骨表面光滑,结构清晰;模型组膝关节软骨层变薄,软骨细胞排列紊乱;虫草素低剂量组与模型组接近;虫草素中、高剂量组膝关节软骨组织病理变化较模型组减轻,见图 1A。阿利新蓝染色显示,对照组关节面光滑,软骨层完整排列;模型组的关节缺损表现为软骨层厚度减少,表面区、中间区和桡骨区缺失,缺损处未发现任何修复组织;虫草素低剂量组与模型组接近;虫草素中、高剂量组尽管表面的不规则性变得更加光滑,但软骨缺损处沉积的组织一般呈细胞状,未被摄取,病理学改善均呈剂量依赖趋势,见图 1B。

软骨组织形态计量学参数 与对照组比较,模型组骨体积分数和骨面积分数显著增大($P < 0.05$),骨小梁厚度、骨小梁数目均显著减小($P < 0.05$)。与模型组比较,虫草素中、高剂量组骨体积分数和骨面积分数显著减小($P < 0.05$),骨小梁厚度、骨小梁数目均显著增大($P < 0.05$),呈剂量依赖趋势。见表 1。

软骨基质蛋白表达 与对照组比较,模型组 SOX-9、aggrecan、collagen II 蛋白表达水平均显著降低($P < 0.05$)。与模型组比较,虫草素中、高剂量组 SOX-9、aggrecan、collagen II 蛋白表达水平均显著升高($P < 0.05$),且呈剂量依赖趋势。见图 2、表 2。

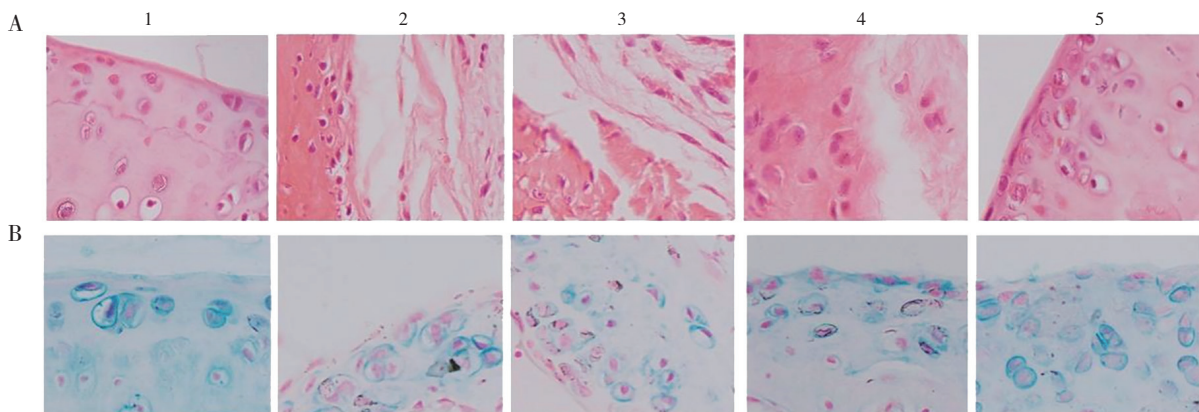


图1 各组软骨组织病理学变化(×400) A: HE染色, B: 阿利新蓝染色, 1: 对照组, 2: 模型组, 3: 虫草素低剂量组, 4: 虫草素中剂量组, 5: 虫草素高剂量组

表 1 各组软骨组织形态计量学参数

组别	骨体积分数 /%	骨面积分数 /%	骨小梁厚度 /mm	骨小梁数目 / 个 · mm ⁻¹
对照	0.22 ± 0.02	57.8 ± 8.84	0.04 ± 0.01	6.24 ± 0.48
模型	6.24 ± 0.48 ^b	69.2 ± 7.50 ^b	0.02 ± 0.00 ^b	0.02 ± 0.00 ^b
虫草素低剂量	0.22 ± 0.03 ^d	67.9 ± 9.32 ^d	0.03 ± 0.02 ^d	3.35 ± 0.41 ^d
虫草素中剂量	0.20 ± 0.03 ^e	62.0 ± 5.90 ^e	0.03 ± 0.01 ^e	4.87 ± 0.32 ^e
虫草素高剂量	0.12 ± 0.02 ^e	58.2 ± 6.90 ^e	0.04 ± 0.01 ^e	5.91 ± 0.27 ^e

经方差分析: 与对照组比较, ^b*P*<0.05; 与模型组比较, ^d*P*>0.05, ^e*P*<0.05

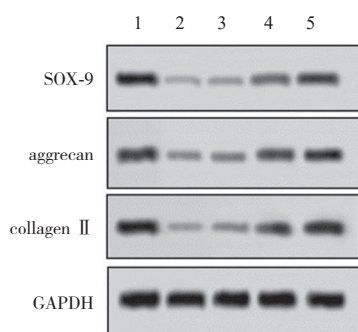


图 2 各组 SOX-9、aggrecan 和 collagen II 蛋白印迹图 1: 对照组, 2: 模型组, 3: 虫草素低剂量组, 4: 虫草素中剂量组, 5: 虫草素高剂量组

表 2 各组 SOX-9、aggrecan 和 collagen II 蛋白表达水平

组别	SOX-9	aggrecan	collagen II
对照	0.53 ± 0.06	0.38 ± 0.07	0.79 ± 0.09
模型	0.02 ± 0.01 ^b	0.04 ± 0.02 ^b	0.01 ± 0.00 ^b
虫草素低剂量	0.03 ± 0.01 ^d	0.05 ± 0.02 ^d	0.04 ± 0.01 ^d
虫草素中剂量	0.14 ± 0.03 ^e	0.19 ± 0.05 ^e	0.14 ± 0.04 ^e
虫草素高剂量	0.42 ± 0.06 ^e	0.45 ± 0.05 ^e	0.65 ± 0.07 ^e

经方差分析: 与对照组比较, ^b*P*<0.05; 与模型组比较, ^d*P*>0.05, ^e*P*<0.05

血清中 IL-6、TNF-α、MCP-1 和 IL-10 含量 与对照组比较, 模型组 IL-6、TNF-α 和 MCP-1 水平均显著升高 (*P*<0.05)。与模型组比较, 虫草素中、高剂量组 IL-6、TNF-α、MCP-1 水平均显著降低 (*P*<0.05), IL-10 水平显著升高 (*P*<0.05), 且呈剂量依赖趋势。见表 3。

SOD、MDA 和 GSH 水平 与对照组比较, 模型组血清中 SOD 和 GSH 活性降低, MDA 含量升高 (*P*<0.05)。与模型组比较, 虫草素中、高剂量组 SOD 和 GSH 活性均显著升高 (*P*<0.05), MDA 含量均显著降低 (*P*<0.05), 且呈剂量依赖趋势。见表 4。

表 3 各组白细胞介素 (IL)-6、肿瘤坏死因子 (TNF)-α、单核细胞趋化蛋白 (MCP)-1 和 IL-10 含量

组别	IL-6	TNF-α	MCP-1	IL-10
对照	21.14 ± 4.21	27.44 ± 9.29	25.47 ± 5.66	2.14 ± 0.32
模型	95.02 ± 9.18 ^b	176.84 ± 8.36 ^b	129.12 ± 17.58 ^b	2.96 ± 0.28 ^a
虫草素低剂量	92.08 ± 10.43 ^d	168.33 ± 10.21 ^d	125.66 ± 15.32 ^d	3.02 ± 0.17 ^d
虫草素中剂量	58.11 ± 7.32 ^e	113.26 ± 16.74 ^e	84.33 ± 10.91 ^e	5.97 ± 0.77 ^e
虫草素高剂量	37.47 ± 6.81 ^e	137.27 ± 19.49 ^e	84.55 ± 11.26 ^e	9.33 ± 1.26 ^e

经方差分析: 与对照组比较, ^a*P*>0.05, ^b*P*<0.05; 与模型组比较, ^d*P*>0.05, ^e*P*<0.05

表 4 各组超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 和谷胱甘肽 (GSH) 含量

组别	SOD/U · mL ⁻¹	MDA/mmol · mL ⁻¹	GSH/U · mL ⁻¹
对照	5.23 ± 0.42	1.48 ± 0.49	48.86 ± 5.96
模型	0.64 ± 0.07 ^b	5.09 ± 0.57 ^b	22.49 ± 6.03 ^b
虫草素低剂量	0.98 ± 0.09 ^d	4.94 ± 0.64 ^d	24.55 ± 5.27 ^d
虫草素中剂量	2.38 ± 0.54 ^e	3.18 ± 0.42 ^e	33.42 ± 6.13 ^e
虫草素高剂量	4.76 ± 0.43 ^e	1.91 ± 0.67 ^e	43.39 ± 5.04 ^e

经方差分析: 与对照组比较, ^a*P*>0.05, ^b*P*<0.05; 与模型组比较, ^d*P*>0.05, ^e*P*<0.05

讨 论

骨关节炎是一种病因不明的复杂疾病, 影响多种不同的关节, 是常见的致残性疾病。大量研究发现虫草素在神经炎症、肿瘤、糖尿病、肾病等多种疾病中均有良好的治疗作用^[4, 7, 11, 12]。然而, 虫草素在骨关节炎中的作用仍不清楚, 本研究通过建立大鼠动物模型, 研究虫草素对骨关节炎大鼠软骨修复、血清炎症因子和氧自由基的作用。

研究发现膝关节内注射虫草素 4 至 8 周可改善骨关节炎小鼠的软骨损伤^[13]。本研究病理切片染色结果发现虫草素减缓了骨关节炎大鼠的软骨病理损伤, 表明虫草素能促进骨关节炎大鼠软骨的修复。此外, 研究还发现虫草素通过增加去卵巢小鼠股骨远端骨密度、骨小梁体积分数、小梁数量, 从而防止骨丢失^[14]。本研究发现虫草素能明显降低骨面积分数和骨体积分数, 增加骨小梁厚度和骨小梁数目, 表明虫草素可促进新骨形成, 减少骨丢失。以上研究结果表明, 虫草素能够减缓骨关节炎大鼠的软骨损伤并促进新骨形成, 对骨关节炎具有一定的治疗作用。

SOX-9、aggrecan、collagen II 是典型的软骨生成

标记物, 其基因表达增加可以促进生成更健康的细胞外基质^[15]。CAO 等^[16]研究发现在虫草素治疗后, 包括 SOX-9 和 collagen II 在内的软骨生成标记物上调, 促进软骨形成。此外, 虫草素通过激活自噬诱导 aggrecan、collagen II 上调, 从而保护软骨免受降解^[17]。本研究发现虫草素处理后, 骨关节炎模型大鼠 SOX-9、aggrecan、collagen II 蛋白表达水平均明显升高, 表明虫草素能诱导骨关节炎大鼠软骨修复。

炎症反应与炎症因子释放密切相关。当炎症反应产生时, 促炎性细胞因子 IL-6、TNF- α 和 MCP-1 的表达升高; 而 IL-10 作为抗炎细胞因子, 能抑制炎症因子的分泌。研究发现虫草素能抑制脓毒症小鼠血清中 TNF- α 和 MCP-1 的释放, 并促进 IL-10 分泌^[18]。在骨关节炎的相关研究中发现, 虫草素能有效抑制 IL-1 β 刺激的骨关节炎软骨细胞中基质金属蛋白酶-13 (MMP-13) 和 IL-6 的表达, 表明虫草素可作为软骨细胞的有效抗炎剂^[19]。本研究发现, 虫草素降低了骨关节炎模型大鼠血清中 IL-6、TNF- α 、MCP-1 的含量, 升高了血清中 IL-10 的含量, 表明虫草素在骨关节炎中具有抗炎作用。

MDA 是脂质过氧化的重要产物, SOD 和 GSH 在体内起着重要的抗氧化剂的作用, 它们的失衡会导致机体氧化应激的发生。之前的研究发现虫草素是一种有效的抗氧化剂^[20], 虫草素预处理能逆转胸主动脉瘤模型小鼠中 GSH 和 MDA 的异常表达^[21]。WANG 等^[22]研究发现, 虫草素能提高双酚 A 致生殖损伤的成年 SD 大鼠睾丸 SOD 和 GSH 的活性, 降低血清 MDA 的含量, 表明虫草素可抑制脂质过氧化, 起到降低氧化应激的作用。本研究发现, 虫草素显著提高骨关节炎模型大鼠血清中的 SOD 和 GSH 活性, 并降低 MDA 含量, 提示虫草素能通过降低氧化应激在骨关节炎中发挥抗氧化作用。

综上所述, 本研究通过建立大鼠膝关节骨关节炎模型, 发现虫草素可以降低氧化应激, 发挥抗炎作用, 减轻骨关节炎大鼠软骨损伤, 对骨关节炎具有缓解作用, 为虫草素预防和治疗骨关节炎提供了理论基础。

[参考文献]

- [1] PAN Y, YANG Y, FAN MP, *et al.* Progranulin regulation of autophagy contributes to its chondroprotective effect in osteoarthritis [J]. *Genes Dis*, 2023,10 (4) : 1582–1595.
- [2] RICE SJ, BEIER F, YOUNG DA, *et al.* Interplay between genetics and epigenetics in osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16 (5) : 268–281.
- [3] WEI C, KHAN MA, DU J, *et al.* Cordycepin inhibits triple-negative breast cancer cell migration and invasion by regulating EMT-TFs SLUG, TWIST1, SNAIL1, and ZEB1 [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 898583.
- [4] LIU P, PAN L, CUI L, *et al.* Cordycepin ameliorates acute hypobaric hypoxia induced blood-brain barrier disruption, and cognitive impairment partly by suppressing the TLR4/NF- κ B/MMP-9 pathway in the adult rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 924: 174952.
- [5] LIN YT, LIANG SM, WU YJ, *et al.* Cordycepin suppresses endothelial cell proliferation, migration, angiogenesis, and tumor growth by regulating focal adhesion kinase and p53 [J]. *Cancers (Basel)*, 2019,11 (2) : 168.
- [6] ZUO SQ, LI C, LIU YL, *et al.* Cordycepin inhibits cell senescence by ameliorating lysosomal dysfunction and inducing autophagy through the AMPK and mTOR-p70S6K pathway [J]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11 (10) : 2705–2714.
- [7] XU J, SHEN X, SUN D, *et al.* Cordycepin suppresses the malignant phenotypes of colon cancer cells through the GSK3 β / β -catenin/cyclin D1 signaling pathway [J]. *Cell J*, 2022, 24 (5) : 255–260.
- [8] HU P, CHEN W, BAO J, *et al.* Cordycepin modulates inflammatory and catabolic gene expression in interleukin-1 β -induced human chondrocytes from advanced-stage osteoarthritis: an *in vitro* study [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7 (10) : 6575–6584.
- [9] LI Z, ZOU Y, FAN D, *et al.* The mechanism of medial collateral ligament repair in knee osteoarthritis based on the TLR4/MyD88/NF- κ B inflammatory signaling pathway [J]. *J Musculoskeletal Neuronal Interact*, 2020, 20 (3) : 398–403.
- [10] KORMENDI S, VECSEI B, AMBRUS S, *et al.* Evaluation of the effect of vitamin D3 on mandibular condyles in an ovariectomized mouse model: a micro-CT study [J]. *BMC Oral Health*, 2021, 21 (1) : 627.
- [11] SRISUKSAI K, PARUNYAKUL K, PHAONAKROP N, *et al.* The effect of cordycepin on brain oxidative stress and protein expression in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *J Vet Med Sci*, 2021, 83 (9) : 1425–1434.
- [12] DONG J, CAO M, YU H, *et al.* Network pharmacology-based exploration of the therapeutic mechanisms of cordyceps cicadae in renal ischemia/reperfusion [J]. *Ann Transplant*, 2022, 27: e937469.
- [13] ASHRAF S, RADHI M, GOWLER P, *et al.* The polyadenylation inhibitor cordycepin reduces pain, inflammation and joint pathology in rodent models of osteoarthritis [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1) : 4696.
- [14] DOU C, CAO Z, DING N, *et al.* Cordycepin prevents bone loss through inhibiting osteoclastogenesis by scavenging ROS generation [J]. *Nutrients*, 2016, 8 (4) : 231–231.
- [15] MAZOR M, LESPESSAILLES E, BEST TM, *et al.* Gene expression

- and chondrogenic potential of cartilage cells: osteoarthritis grade differences [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (18) : 10610.
- [16] CAO Z, DOU C, LI J, *et al.* Cordycepin inhibits chondrocyte hypertrophy of mesenchymal stem cells through PI3K/Bapx1 and notch signaling pathway [J]. *BMB Rep*, 2016, 49 (10) : 548–553.
- [17] XIA C, CHEN P, MEI S, *et al.* Photo-crosslinked HAMA hydrogel with cordycepin encapsulated chitosan microspheres for osteoarthritis treatment [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (2) : 2835–2849.
- [18] ZHANG Y, CHENG J, SU Y, *et al.* Cordycepin induces M1/M2 macrophage polarization to attenuate the liver and lung damage and immunodeficiency in immature mice with sepsis via NF- κ B/p65 inhibition [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2022, 74 (2) : 227–235.
- [19] YING X, PENG L, CHEN H, *et al.* Cordycepin prevented IL-beta-induced expression of inflammatory mediators in human osteoarthritis chondrocytes [J]. *Int Orthop*, 2014, 38 (7) : 1519–1526.
- [20] CHAI X, PAN M, WANG J, *et al.* Cordycepin exhibits anti-fatigue effect via activating TIGAR/SIRT1/PGC-1 α signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 637: 127–135.
- [21] ZHOU M, ZHA Z, ZHENG Z, *et al.* Cordycepin suppresses vascular inflammation, apoptosis and oxidative stress of arterial smooth muscle cell in thoracic aortic aneurysm with VEGF inhibition [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 116: 109759.
- [22] WANG J, CHEN C, JIANG Z, *et al.* Protective effect of cordyceps militaris extract against bisphenol A induced reproductive damage [J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2016, 62 (4) : 249–257.

《中国新药与临床杂志》2025 年征订 《中国新药与临床杂志》(原名《新药与临床》)由中国药学会和上海市食品药品监督管理局科技情报研究所共同主办,为全国性医药学术期刊、统计源期刊,连续 10 版被确认为全国中文核心期刊(药学)。连续 3 次获中国科学技术协会“精品科技期刊工程”项目资助。荣获首届国家期刊奖、第 2 届国家期刊奖提名奖,分别荣获第 2 届全国、中国科协、上海市优秀科技期刊一等奖。

《中国新药与临床杂志》报道国内外新药,着重报道新药的临床研究、合理用药和不良反应,适用于医师、药师、医药教学和科研人员等阅读和参考。《中国新药与临床杂志》具有新药密切结合临床的特色,强调实用性,强调新药的临床应用,以提高医务人员的药物治疗水平,博得了全国医师、药师等的好评。

《中国新药与临床杂志》1982 年创刊,月刊,每月 25 日出版。向国内外公开发行人,欢迎向当地邮局订阅。邮发代号:4-347。国外发行:中国国际图书贸易集团有限公司(北京 399 信箱)。国外代号:M5892。编辑部地址:上海市愚园路 532 弄 50 号 207 室。邮政编码:200040。网址为 <https://publish.cnki.net/xyyl>。电话:021-64511836。E-mail:xyyle_tougao@126.com。