

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.02.040

· 专论与综述 ·

促进老年退行性关节炎软骨内源性修复的化合物研究进展*

安琪儿 张 帅 江文字 周光前[△]

(深圳大学医学院 广东 深圳 518061)

摘要:老年退行性关节炎(OA)是由关节损伤、肥胖和衰老等因素引起的一种退行性疾病,最终引起关节软骨损伤,导致运动功能障碍。软骨细胞及细胞外基质是软骨组织的主要成分,它们的损伤是引起OA的根本原因。目前OA的治疗仅限于缓解症状,而随着干细胞的发现及对软骨细胞的深入认识,开发增强软骨内源性修复的药物是OA治疗的重要方向。目前研究发现,kartogenin等化合物可以促进间充质干细胞选择性的分化为软骨细胞而起到修复作用,此外,一些化合物还可以调控软骨细胞的信号通路,起到促进软骨细胞增殖、抑制软骨细胞凋亡、抑制基质金属蛋白酶活性、增加细胞外基质合成等作用,从而维持软骨细胞的数量、促进软骨基质的合成而抑制其降解。这些方法比常规通过微创刺激内源性干细胞或移植自体细胞更加安全、有效。本文就化合物对促进老年退行性关节炎软骨内源性修复的研究进行综述,为发现更多的有效化合物提供基础。

关键词:退行性关节炎;软骨;干细胞;软骨细胞;化合物

中图分类号:R684.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)02-383-06

Progress of Compounds Promoting Endogenous Repair of Cartilage in Osteoarthritis*

AN Qi-er, ZHANG Shuai, JIANG Wen-yu, ZHOU Guang-qian[△]

(Health Science Center of Shenzhen University, Shenzhen University, Shenzhen, Guangdong, 518061, China)

ABSTRACT: Osteoarthritis (OA) is a degenerative disease caused by joint damage, obesity and aging. OA can cause articular cartilage damage and motor dysfunction. Cartilage injury is the main reason of OA due to the key role of chondrocytes and extracellular matrix (ECM) in cartilage. The current treatment of OA is limited to symptomatic relief. However, more studies about stem cells and chondrocytes provides many evidences of enhancing endogenous cartilage repair, which is an important method of OA treatment. Compounds can promote the specific differentiation of mesenchymal stem cells to chondrocytes. In addition, the compounds can also promote chondrocyte proliferation, inhibit chondrocyte apoptosis, inhibit matrix metalloproteinase activity and increase ECM synthesis by regulating multiple signal pathways, which play important role in maintaining the number of chondrocytes, promoting the ECM synthesis and inhibiting ECM degradation. These methods are safer and more effective than the stimulation of endogenous stem cells or autologous cells by minimally invasive procedures. So, this review summarizes the studies about compounds that promote cartilage endogenous repair of senile degenerative osteitis, and provides the basis for finding more effective compounds.

Key words: Osteoarthritis; Cartilage; Stem cells; Chondrocytes; Compounds

Chinese Library Classification(CLC): R684.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)02-383-06

前言

老年退行性关节炎(osteoarthritis, OA)是一种常见的退行性关节疾病^[1],由关节损伤、肥胖和衰老等因素引发^[2],逐步引起关节软骨损伤,最终导致疼痛、炎症、关节功能丧失,甚至致残^[3]。关节软骨附着于关节表面,起到承载负重、减少关节间摩擦的作用^[4]。软骨由软骨细胞和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)组成,其中ECM主要包括胶原蛋白和蛋白聚糖,对

维持细胞环境和软骨结构的稳态具有重要作用^[5]。软骨细胞不仅分泌ECM,也表达蛋白聚糖酶、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等多种蛋白水解酶,对维持ECM的平衡具有重要作用^[6,7]。生理条件下,软骨细胞合成和分解代谢保持平衡,这是维持软骨结构和功能完整性所必需的^[8],但在OA发病进程中,软骨细胞数量减少使得ECM的分泌减少;除此之外,软骨细胞产生的蛋白水解酶大量增加,ECM的降解大于合成,最终导致软骨损伤^[9]。因此,增强软骨内源性修复成为OA

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81472126,81701195);深圳市科技计划项目(JCYJ20160226192924528);

深圳市基础研究项目(JCYJ20150324141711672)

作者简介:安琪儿(1992-),硕士研究生,主要研究方向:抗衰老与再生医学,电话:13728893052, E-mail: 1370497251@qq.com

△ 通讯作者:周光前, E-mail: gqzhou@szu.edu.cn

(收稿日期:2018-02-23 接受日期:2018-03-18)

治疗的重要方向^[9]。

由于软骨代谢活性低,再生能力差,所以 OA 的治疗充满挑战^[9]。目前,对于 OA 患者尚缺乏有效的治疗手段,比如:锻炼、服用非甾体类抗炎药、关节腔内注射透明质酸、关节置换等,这些仅能缓解症状而不能阻断 OA 病人关节软骨退行性变的进程^[9]。近年来,再生医学和组织工程领域开始通过移植多潜能干细胞,如间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)或内源软骨细胞来治疗 OA^[4]。这种细胞再生疗法与传统的药物治疗、物理治疗和手术治疗等方法相比有一些优势,如:取材方便、组织相容性好、表型稳定^[9]。但是由于细胞移植操作复杂、软骨细胞培养时寿命缩短且软骨再生能力低下,所以尚无满意的治疗结果^[9]。而利用化合物特异性促进 MSCs 的成软骨分化、促进内源性软骨细胞增殖、抑制软骨细胞凋亡、促进内源性 ECM 的合成、抑制 ECM 降解将避免上述缺点,为 OA 病人提供更加方便、有效的治疗方法^[10]。

芝麻素、小檗碱等能促进 MSCs 选择性的分化为软骨细胞、促进内源性软骨细胞增殖、抑制软骨细胞凋亡,进而维持内源性软骨细胞的数量;萝卜硫素、淫羊藿苷等能促进内源性 ECM 合成、抑制 ECM 降解,进而维持内源性 ECM 含量稳定。这些有利于 OA 疾病的根本上治疗。因此,发现能促进软骨内源性修复的化合物是治疗 OA 的重要方向^[4]。根据目前已有研究,本文从维持内源性软骨细胞数量、维持内源性 ECM 数量两个方面,对增强老年退行性骨关节炎软骨内源性修复能力的化合物进行综述。

1 维持内源性软骨细胞数量稳定的化合物

OA 的主要特征是软骨细胞明显减少和软骨基质降解,因此维持软骨细胞和软骨基质数量的稳定是治疗 OA 的关键^[11]。软骨细胞是成熟软骨中唯一的细胞类型,它分散于软骨基质中,对维持软骨组织结构的完整性和关节运动功能方面起到重要作用。软骨细胞可以合成和分解 ECM 的活性分子^[6]。正常情况下,软骨细胞的合成代谢和分解代谢保持平衡,维持软骨组织结构和功能的完整性^[7]。在 OA 进程中,软骨细胞数量大量减少导致软骨退化^[12]。目前,已报道化合物可以通过促进干细胞分化为软骨细胞而增加软骨细胞的数量;还有部分化合物可以直接促进内源性软骨细胞增殖、抑制软骨细胞凋亡而维持软骨细胞数量的稳定。

1.1 促进干细胞分化为软骨细胞的化合物

再生医学和组织工程技术是实现 OA 软骨内源性修复的重要手段,该技术的有效性受特定的细胞微环境和有特定潜能的细胞类型等因素影响^[13]。研究表明:MSCs 是组织工程的重要细胞来源^[9]。MSCs 存在于骨髓及其它多种组织中,能够增殖并可分化成软骨细胞、骨细胞和脂肪细胞^[14]。目前研究发现 4 种小分子化合物:芝麻素、KGN、磺胺类小分子 6、TD-198946,它们选择性的诱导不同来源的 MSCs 分化为软骨细胞,维持软骨细胞数量的稳定,是 OA 治疗的潜在药物。尤其是芝麻素,不仅可以促进干细胞向软骨细胞分化,还可以抑制 MMP-1、3 和 13 的表达(表 2),抑制 ECM 的降解,发挥软骨保护作用。所以芝麻素是一种有前途的 OA 治疗的潜在药物。

1.1.1 芝麻素 芝麻素是一种木脂素类化合物,存在于五加科植

物根和芝麻种子中,有杀菌、抗氧化、抗病毒等作用,可以促进脂肪间充质干细胞向骨细胞分化。Suteera Narakornsaka 研究发现芝麻素可诱导羊水来源的间充质干细胞向软骨细胞分化^[9]。

在羊水来源的 MSCs 培养过程中,加入 1.25 μ M 芝麻素后软骨细胞特异性基因:SOX9 转录因子(SOX9 transcription factor, SOX9)、聚集蛋白聚糖核心蛋白(Aggregan core protein, AGC)、II 型胶原、XI 型胶原、软骨寡聚基质蛋白(Cartilage oligomeric matrix protein, COMP)的表达明显增加。作者进一步发现芝麻素促进羊水来源的 MSCs 分泌细胞外基质,且促进 MSCs 的成软骨分化。尽管关于芝麻素促进 MSCs 成软骨分化的机制尚不清楚,但芝麻素显著促进羊水间充质干细胞分化为软骨细胞,为治疗软骨损伤的骨关节炎疾病提供了潜在新型药物。

1.1.2 kartogenin (KGN) Kristen Johnson 等模仿天然配体对细胞信号传导和分化的影响,筛选了 22000 个杂环化合物^[3],结果显示,KGN 可以促进 MSCs 分化为软骨细胞。在 MSCs 培养过程中加入 KGN,发现 II 型胶原、蛋白聚糖、SOX9 的基因和蛋白表达增加,基质金属蛋白酶抑制剂表达上调,证实 KGN 促进 MSCs 向软骨细胞分化,同时抑制细胞外基质降解,进而促进软骨修复,发挥软骨保护作用^[13]。进一步将牛原代关节软骨细胞和软骨外植体培养在含有肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 的环境中,模拟炎症因子诱导 OA 损伤,培养过程中加入 KGN,发现促炎性一氧化氮的释放明显被抑制,研究再次证明 KGN 具有软骨保护作用^[4]。在胶原酶 VII 诱导的慢性关节损伤模型和手术诱导膝关节内侧半月板不稳定的急性手术模型中评价 KGN 的体内疗效^[4]。两种模型多次关节腔注射 KGN,发现关节软骨再生能力显著增加、血清中软骨分解物的水平降低^[9]。所以,KGN 具有软骨修复和保护作用^[4]。

胞浆蛋白细丝蛋白 A(filamin A, FLNA)是 KGN 的配体,它可以结合肌动蛋白调节细胞骨架结构,而细胞骨架重排可诱导成软骨分化。正常情况下,转录因子 CBF β (core-binding factor β subunit, CBF β)存在于细胞质中与 FLNA 的羧基端结合,但是在 MSCs 培养过程中加入 KGN 后,KGN 结合 FLNA 的羧基端,置换了原本结合于此的 CBF β 。CBF β 释放进入了细胞核,在核内与 DNA 结合转录因子 RUNX1(Runt-related transcription factor 1, RUNX1)结合,CBF β -RUNX1 参与软骨分化蛋白的转录,增加软骨基质成分的合成,保护软骨免受应激因素的影响。CBF β -RUNX1 的激活对 MSCs 向软骨细胞分化起到非常重要的作用,是发挥软骨修复和保护作用必要分子^[13]。

润滑素是软骨细胞分泌的一种粘性糖蛋白,缺乏时会导致关节软骨损伤加快。转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)和骨形态发生蛋白 7(bone morphogenetic protein-7, BMP-7)是软骨分化必不可少的细胞因子。通过 TGF- β 1、BMP-7 和 / 或 KGN 的不同组合处理大鼠骨髓间充质干细胞,发现 TGF- β 1、BMP-7、KGN 同时存在时,细胞中润滑素相关蛋白质水平和基因水平表达最高,即糖胺聚糖(glycosaminoglycan, GAG)含量最高,并且促进骨髓间充质干细胞分化为软骨细胞。在再生医学方向,通过利用生长因子和小分子药物的协同作用可以补充润滑素,对 OA 有潜在预防作用^[9]。

综上所述,这些研究表明化合物 KGN 不仅能促进 MSCs 向软骨细胞分化,促进软骨修复,还能抑制细胞外基质降解,发

挥软骨保护作用^[1]。KGN 与生长因子如 TGF β 1、BMP-7 的协同效应使得润滑素的含量增加^[9]。

1.1.3 磺胺类小分子 6 (small molecule 6 with sulfonamide) Eunhyun Choi 等在以前的研究中已经证实了蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 抑制剂 H-89 (N-[2-(p-bromo-cinnamylamino)ethyl]-5-isoquinolinesulfonamide.2HCl) 能诱导 MSCs 向软骨细胞分化。目前为了发现一种促进成软骨分化的新型化合物, 他们设计并合成了一系列基于 H-89 结构的磺胺类衍生物。在人脂肪间充质干细胞(human adipose-derived MSCs, hASCs)的培养基中加入 H-89 结构的磺胺类衍生物, 发现化合物 6 处理后, hASCs 聚集蛋白聚糖的表达最高, 促进 hASCs 向软骨细胞分化。在此过程中, ERK 的磷酸化水平逐渐增加。这表明化合物 6 通过激活细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 途径促进软骨形成。

在 II 型胶原酶诱导的慢性 OA 大鼠模型中, 分别进行关节腔内注射化合物 6 和 / 或 hASCs 的不同组合。研究结果显示 hASCs 细胞注射组聚集蛋白聚糖的水平略有增加, 而注射化合物 6 的 hASCs 实验组和化合物 6 单独注射组的聚集蛋白聚糖表达水平明显增加且软骨厚度恢复正常。所以, 磺胺类小分子化合物 6 是一种新型治疗 OA 的候选药物, 为软骨缺损的恢复提供了新方法^[4]。

1.1.4 TD-198946 在发掘防治 OA 的药物中, Fumiko Yano 等筛选了 2500 个化合物, 他们发现 TD-198946 (1-甲基-8-[4-(2-quinolinylmethoxy)苯氧基]-4,5-二氢-1H-噻吩并[3,4-g]呋唑-6-甲酰胺) 可以强烈的诱导小鼠胚胎间充质干细胞 (C3H10T1/2 cells) 向软骨细胞分化。TD-198946 不仅呈剂量依赖性的促进软骨细胞内源性标记物 II 型胶原的表达, 还可以通过剂量和时间依赖的方式增加 C3H10T1/2 cells 蛋白多糖的含量, 增加软骨基质的合成。在 OA 模型中, 关节腔注射 TD-198946 可以降低骨关节炎炎症, 增加蛋白多糖含量^[14]。所以, TD-198946 可以预防和修复关节软骨退变。

Fumiko Yano 利用基因芯片技术研究 TD-198946 的作用机制及其分子靶点, 发现在 C3H10T1/2 cells 培养中加入 TD-198946 后与促进分化作用有关的基因表达上调, 如: RUNX1、SOX5、SOX6 等。首先体外培养 C3H10T1/2 cells 时加入 TD-198946, 发现 RUNX1 的 mRNA 表达增加, 且 II 型胶原和蛋白多糖的含量增加。关节腔注射 TD-198946, 发现 OA 小鼠软骨中 RUNX1、SOX9、SOX6 和 SOX5 表达增加, 并发现 OA 患者软骨中 RUNX1、SOX9、SOX6 和 SOX5 的表达相比于正常人明显下调^[14]。这项研究表明 TD-198946 可通过调控 RUNX1 发挥防治 OA 的作用, 该化合物是治疗 OA 的新型候选药物。由于其独特的作用机制, 它可以单独使用或与其它药物联合使用。此外, 在以后的研究中以 RUNX1 为靶向分子, 可以发现更多治疗 OA 的药物^{[14][5]}。利用细胞片层技术培养间充质干细胞时加入 TD-198946, 可以无创地收获大量的软骨细胞, 将其作为可移植的细胞片, 移植到动物缺陷模型中, 可以进行无支架关节软骨重建, 修复关节软骨从而达到治疗 OA 的重要目的^[10]。

1.2 促进内源性软骨细胞增殖、抑制软骨细胞凋亡的化合物

维持内源性软骨细胞数量的稳定是治疗 OA 的关键之一^[16]。

除了芝麻素、KGN、磺胺类小分子 6、TD-198946 可以诱导 MSCs 特异的分化为软骨细胞, 维持软骨细胞数量稳定之外, 近几年文献中报道了另外 4 种化合物: 羟基酪醇、小檗碱、3,4,5-Trihydroxy-N-[4-(thiazol-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-benzamide (JEZ-C)、Sulfonamido-Based Gallate-ZXHA-TC, 它们可以直接促进内源性软骨细胞增殖、抑制软骨细胞凋亡。表 1 对这 4 种化合物进行了汇总, 其中羟基酪醇可以通过减轻软骨细胞的氧化应激而发挥促增殖和抗凋亡作用, 这为发现新的维持内源性软骨细胞数量稳定的化合物提供了思路, 可通过研究对软骨细胞的氧化应激反应起抑制作用的化合物, 进一步发现治疗 OA 的潜在药物。值得注意的是: 小檗碱可以通过激活 AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 信号通路、抑制 p38 MAPK (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 活性, 抑制软骨细胞凋亡; 而表 2 中芝麻酚和 Sulfonamido-Based Gallate ZXHA-TC 均可以通过抑制 MAPK 信号通路来抑制 MMPs 的活性, 抑制 ECM 的降解, 发挥软骨保护作用。由此可知: 抑制 MAPK 信号通路对治疗 OA 起到重要作用。所以, 可以通过筛选抑制 MAPK 信号通路的化合物发现治疗 OA 的潜在药物。

2 维持内源性 ECM 含量稳定的化合物

关节软骨是一种具有很强耐受力的组织, 由软骨细胞和 ECM 组成^[17]。ECM 由蛋白多糖和胶原纤维组成, 是软骨细胞间的填充物质和软骨组织的支架。软骨细胞合成和分解 ECM 中的大分子, 而 ECM 维持软骨细胞环境和软骨结构的稳态^[18]。在 OA 中, ECM 的降解超过其合成, ECM 的成分如: 蛋白多糖、聚集蛋白聚糖和 II 型胶原等被破坏, 导致软骨侵蚀^[7]。这一过程的主要原因是 MMPs 的活性增加, 它能够降解 ECM, 使得 ECM 数量减少。所以预防和治疗 OA 的关键之一在于维持内源性 ECM 数量的稳定: 抑制 ECM 降解、增加内源性 ECM 合成。目前, 已经有诸多化合物被报道, 它们可以通过直接或间接调控特定信号通路而抑制 MMPs 对细胞外基质的降解而发挥软骨保护作用; 还有部分化合物可以促进内源性 ECM 的合成而发挥软骨修复作用^[19]。

2.1 抑制 ECM 降解发挥软骨保护作用的化合物

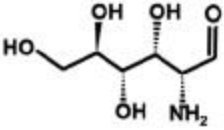
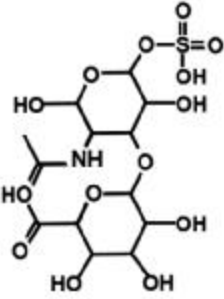
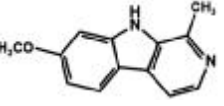
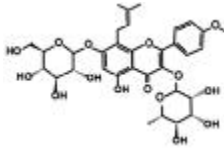
MMPs 活性的增加是引起 OA 的一个重要原因^[7]。MMPs 是一组锌依赖性的蛋白水解酶, 可以降解 ECM。目前, 已知大约 27 种 MMPs, 根据其分子量大小和底物的不同可以将其分为胶原酶、明胶酶、基质溶解素、膜式基质金属蛋白酶和新型基质金属蛋白酶亚家族。参与 OA 发病机制的主要是胶原酶、明胶酶和基质溶解素, 它们具有降解蛋白多糖和变性胶原的能力。例如: 基质溶解素-1 (MMP-3) 可破坏蛋白聚糖中的蛋白质; 胶原酶-3 (MMP-13) 是 II 型胶原降解的主要介质。因此抑制基质金属蛋白酶的表达或活性的化合物可以有效的发挥软骨保护作用。表 2 对近几年文献中抑制 ECM 降解的化合物进行汇总, 发现有 13 种 / 类化合物具有抑制 ECM 降解的作用, 其中萝卜硫素可以通过抑制炎症细胞因子如: 白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α) 等来抑制 MMPs 的活性, 所以抑制软骨细胞中炎症因子的表达可以保护软骨基质, 为今后治疗 OA 提供方向; 芝

麻酚、桃叶珊瑚甙、Sulfonamido-Based Gallate-ZXHA-TC 可以通过抑制 MAPK 和 / 或 NF- κ B (Nuclear factor kappa beta, NF- κ B)、PI3K/AKT 信号通路来发挥软骨保护作用, 所以可以通过筛选抑制这些信号通路的化合物, 从而发现治疗 OA 的潜在药物。这 13 种化合物均可以抑制 MMPs 家族中的一种或者几种成员的活性, 尤其是 MMP-13, 大部分化合物均可以通过抑制 MMP-13 的表达而发挥软骨保护作用, 因此 MMP-13 可以作为研发 OA 药物的一个重要靶点进行深入研究。值得一提的是 3,4,5-Trihydroxy-N-[4-(thiazol-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-benzamide (JEZ-C) 和 Sulfonamido-Based Gallate-ZXHA-TC 均由没食子酸与磺胺类化合物合成, 它们不仅可以促进软骨细胞增殖 (表 1), 还可以抑制 ECM 降解, 是 OA 治疗的潜在药物。3,4,5-Trihydroxy-N-[4-(thiazol-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-benzamide (JEZ-C) 和 Sulfonamido-Based Gallate-ZXHA-TC 为开发其他由没食子酸与磺胺类化合物为原料, 合成新型化合物治疗 OA 提供有力依据。

2.2 促进内源性 ECM 合成发挥软骨修复作用的化合物

表 1 促进内源性 ECM 合成的化合物

Table 1 Compounds promoting endogenous ECM synthesis

名称	分子式 / 化学式	化合物简介	作用对象 / 动物模型	作用机制
氨基葡萄糖	$C_6H_{13}O_5N$ 	可合成糖基化蛋白质和脂类, 可作为膳食补充剂	人软骨细胞 /	可刺激蛋白多糖的合成, 抑制蛋白水解酶的合成 ^[36]
硫酸软骨素	$C_{14}H_{21}NO_{14}$ 	一种硫酸化糖胺聚糖, 是细胞外基质的主要成分	人软骨细胞 /	可刺激蛋白多糖和透明质酸的合成, 抑制蛋白水解酶和一氧化氮的合成 ^[36]
去氢骆驼蓬碱	$C_{13}H_{12}N_2O$ 	β - 吡啶生物碱类化合物	人软骨细胞系 (HCS-2 / 8 细胞)、骨关节炎关节软骨细胞	可增加蛋白多糖、SOX9、II 型胶原蛋白的表达 ^[37]
淫羊藿苷	$C_{33}H_{40}O_{15}$ 	源自箭叶淫羊藿等茎叶	新西兰白兔软骨细胞 / 新西兰兔软骨缺损模型	可增加蛋白聚糖、SOX9、II 型胶原表达 ^[38]

3 总结与展望

近年来, 人们在研究化合物促进 OA 软骨内源性修复方面

OA 患者 ECM 的降解超过其合成, 使得软骨基质如蛋白多糖、聚集蛋白聚糖和 II 型胶原数量减少, 导致软骨侵蚀^[29]。因此促进内源性 ECM 合成的化合物可以有效的治疗 OA, 抑制软骨损伤, 发挥软骨修复作用^[20]。表 1 对文献中促进内源性 ECM 合成的化合物进行汇总, 发现有 4 种重要的化合物, 除了已经被广泛用于软骨基质补充的化合物氨基葡萄糖和硫酸软骨素外, 还有去氢骆驼蓬碱和淫羊藿苷。氨基葡萄糖和硫酸软骨素均可促进蛋白多糖的合成、抑制蛋白水解酶的合成, 而去氢骆驼蓬碱和淫羊藿苷不仅可以增加蛋白多糖的表达, 还可以增加 SOX9、II 型胶原蛋白的表达。已有研究证明: 将氨基葡萄糖和硫酸软骨素联合使用, 可使促进内源性 ECM 合成的效果更佳。这为 OA 的治疗提供了新思路: 是否可以将氨基葡萄糖、硫酸软骨素、去氢骆驼蓬碱和淫羊藿苷这 4 种化合物通过一定程度的联合使用, 使得 OA 治疗效果更好的发挥? 在今后的研究中, 通过验证这一思路更好的促进内源性 ECM 合成, 促进内源性软骨修复, 为 OA 的治疗提供方向。

取得了很大的进步, 随着再生医学的进一步发展, OA 有望被治愈。这些化合物如图 1 所示, 通过作用于特定的信号通路, 能够有效促进多潜能间充质干细胞定向分化为软骨细胞、促进内源

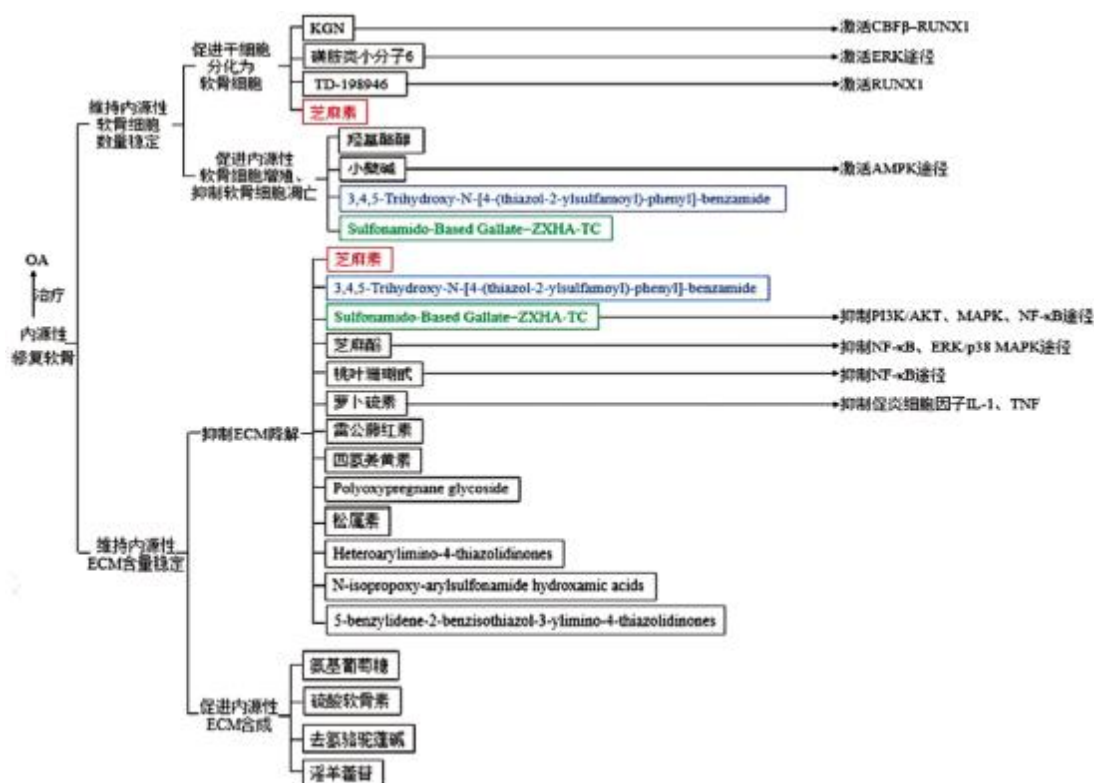


图1 促进软骨内源性修复的化合物及其作用机制

Fig.1 Compounds promoting endogenous cartilage repair and their mechanism of action

性软骨细胞增殖、抑制软骨细胞凋亡、抑制 MMPs 的活性、增加 ECM 的合成,从而修复软骨损伤,为我们使用再生医学手段治疗 OA 提供了可能。尤其是存在几种化合物均对某一信号通路如:MAPK 和 NF- κ B 通路,这为寻找 OA 药物的作用靶点奠定了基础。尽管在研究中依然存在各种各样的问题亟待解决,如:多数化合物的作用机制有待研究、部分化合物作用靶点尚明等等。但是,随着对治疗 OA 化合物的深入研究,化合物的作用机制将逐渐明确,这些化合物将成为治疗 OA 的新型药物。

参考文献(References)

- [1] Johnson K, Zhu S, Tremblay M S, et al. A stem cell-based approach to cartilage repair[J]. Science, 2012, 336(6082): 717-721
- [2] Lin T H, Tang C H, Wu K, et al. 15-deoxy-Delta (12, 14)-prostaglandin-J2 and ciglitazone inhibit TNF-alpha-induced matrix metalloproteinase 13 production via the antagonism of NF-kappaB activation in human synovial fibroblasts [J]. Journal of cellular physiology, 2011, 226(12): 3242-3250
- [3] Marini J C and Forlino A Replenishing cartilage from endogenous stem cells [J]. The New England journal of medicine, 2012, 366(26): 2522-2524
- [4] Choi E, Lee J, Lee S, et al. Potential therapeutic application of small molecule with sulfonamide for chondrogenic differentiation and articular cartilage repair [J]. Bioorganic & medicinal chemistry letters, 2016, 26(20): 5098-5102
- [5] Yapp C, Carr A J, Price A, et al. H3K27me3 demethylases regulate in vitro chondrogenesis and chondrocyte activity in osteoarthritis [J]. Arthritis research & therapy, 2016, 18(1): 158
- [6] Tong K M, Chen C P, Huang K C, et al. Adiponectin increases MMP-3 expression in human chondrocytes through AdipoR1 signaling pathway[J]. Journal of cellular biochemistry, 2011, 112(5): 1431-1440
- [7] Panico A M, Vicini P, Geronikaki A, et al. Heteroarylimino-4-thiazolidinones as inhibitors of cartilage degradation [J]. Bioorganic chemistry, 2011, 39(1): 48-52
- [8] Narakornsak S, Aungsuchawan S, Pothacharoen P, et al. Sesamin encouraging effects on chondrogenic differentiation of human amniotic fluid-derived mesenchymal stem cells [J]. Acta histochemica, 2017, 119(5): 451-461
- [9] Liu C, Ma X, Li T, et al. Kartogenin, transforming growth factor-beta1 and bone morphogenetic protein-7 coordinately enhance lubricin accumulation in bone-derived mesenchymal stem cells [J]. Cell biology international, 2015, 39(9): 1026-1035
- [10] Yano F, Hojo H, Ohba S, et al. Cell-sheet technology combined with a thienoinazole derivative small compound TD-198946 for cartilage regeneration[J]. Biomaterials, 2013, 34(22): 5581-5587
- [11] Khansai M, Boonmaleerat K, Pothacharoen P, et al. Ex vivo model exhibits protective effects of sesamin against destruction of cartilage induced with a combination of tumor necrosis factor-alpha and oncostatin M[J]. BMC complementary and alternative medicine, 2016, 16: 205
- [12] Roach B L, Kelmendi-Doko A, Balutis E C, et al. Dexamethasone Release from Within Engineered Cartilage as a Chondroprotective Strategy Against Interleukin-1alpha [J]. Tissue engineering Part A, 2016, 22(7-8): 621-632
- [13] Zheng W, Zhang H, Jin Y, et al. Butein inhibits IL-1beta-induced inflammatory response in human osteoarthritis chondrocytes and slows the progression of osteoarthritis in mice [J]. International immunopharmacology, 2017, 42: 1-10
- [14] Yano F, Hojo H, Ohba S, et al. A novel disease-modifying os-

- teoarthritis drug candidate targeting Runx1[J]. Annals of the rheumatic diseases, 2013, 72(5): 748-753
- [15] Yano F, Ohba S, Hosaka Y, et al. Disease-modifying effects of TD-198946 on progressed osteoarthritis in a mouse model[J]. Annals of the rheumatic diseases, 2014, 73(11): 2062-2064
- [16] Yuan X, Li L, Shi W, et al. TMF protects chondrocytes from ER stress-induced apoptosis by down-regulating GSK-3 β [J]. Biomedicine & pharmacotherapy, 2017, 89: 1262-1268
- [17] Wu L, Liu H, Li L, et al. 5,7,3',4'-Tetramethoxyflavone exhibits chondroprotective activity by targeting beta-catenin signaling in vivo and in vitro [J]. Biochemical and biophysical research communications, 2014, 452(3): 682-688
- [18] Chu J G, Dai M W, Wang Y, et al. Strontium ranelate causes osteophytes overgrowth in a model of early phase osteoarthritis [J]. BMC musculoskeletal disorders, 2017, 18(1): 78
- [19] Chin K Y The spice for joint inflammation: anti-inflammatory role of curcumin in treating osteoarthritis [J]. Drug design, development and therapy, 2016, 10: 3029-3042
- [20] Masutani T, Tanaka Y T, Kojima H, et al. Cynaropicrin is dual regulator for both degradation factors and synthesis factors in the cartilage metabolism[J]. Life sciences, 2016, 158: 70-77
- [21] Yimam M, Lee Y C, Kim T W, et al. UP3005, a Botanical Composition Containing Two Standardized Extracts of Uncaria gambir and Morus alba, Improves Pain Sensitivity and Cartilage Degradations in Monosodium Iodoacetate-Induced Rat OA Disease Model [J]. Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM, 2015, 2015: 785638
- [22] Facchini A, Cetrullo S, D'Adamo S, et al. Hydroxytyrosol prevents increase of osteoarthritis markers in human chondrocytes treated with hydrogen peroxide or growth-related oncogene alpha [J]. PloS one, 2014, 9(10): e109724
- [23] Zhou Y, Liu S Q, Yu L, et al. Berberine prevents nitric oxide-induced rat chondrocyte apoptosis and cartilage degeneration in a rat osteoarthritis model via AMPK and p38 MAPK signaling[J]. Apoptosis: an international journal on programmed cell death, 2015, 20 (9): 1187-1199
- [24] Wei S, Lu Z, Zou Y, et al. A Novel Synthesized Sulfonamido-Based Gallate-JEZ-C as Potential Therapeutic Agents for Osteoarthritis[J]. PloS one, 2015, 10(6): e0125930
- [25] Lu Z, Wu H, Lin X, et al. Chondro-Protective and Antiarthritic Effects of Sulfonamido-Based Gallate-ZXHA-TC in Vitro and in Vivo [J]. ACS chemical biology, 2016, 11(6): 1613-1623
- [26] Facchini A, Stanic I, Cetrullo S, et al. Sulforaphane protects human chondrocytes against cell death induced by various stimuli[J]. Journal of cellular physiology, 2011, 226(7): 1771-1779
- [27] Lu Y C, Jayakumar T, Duann Y F, et al. Chondroprotective role of sesamol by inhibiting MMPs expression via retaining NF-kappaB signaling in activated SW1353 cells [J]. Journal of agricultural and food chemistry, 2011, 59(9): 4969-4978
- [28] Santamaria S, Nuti E, Cercignani G, et al. N-O-isopropyl sulfonamido-based hydroxamates: kinetic characterisation of a series of MMP-12/MMP-13 dual target inhibitors [J]. Biochemical pharmacology, 2012, 84(6): 813-820
- [29] Ding Q H, Cheng Y, Chen W P, et al. Celastrol, an inhibitor of heat shock protein 90 β potentially suppresses the expression of matrix metalloproteinases, inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in primary human osteoarthritic chondrocytes [J]. European journal of pharmacology, 2013, 708(1-3): 1-7
- [30] Wang S N, Xie G P, Qin C H, et al. Aucubin prevents interleukin-1 beta induced inflammation and cartilage matrix degradation via inhibition of NF-kappaB signaling pathway in rat articular chondrocytes [J]. International immunopharmacology, 2015, 24(2): 408-415
- [31] Zhang D, Huang B, Xiong C, et al. Pinocembrin inhibits matrix metalloproteinase expression in chondrocytes [J]. IUBMB life, 2015, 67 (1): 36-41
- [32] Crasci L, Vicini P, Incerti M, et al. 2-Benzisothiazolylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones as protective agents against cartilage destruction [J]. Bioorganic & medicinal chemistry, 2015, 23 (7): 1551-1556
- [33] Phitak T, Pothacharoen P, Settakorn J, et al. Chondroprotective and anti-inflammatory effects of sesamin [J]. Phytochemistry, 2012, 80: 77-88
- [34] Park S, Lee L R, Seo J H, et al. Curcumin and tetrahydrocurcumin both prevent osteoarthritis symptoms and decrease the expressions of pro-inflammatory cytokines in estrogen-deficient rats[J]. Genes & nutrition, 2016, 11: 2
- [35] Itthiarbha A, Phitak T, Sanyacharemkul S, et al. Polyoxypregnane glycoside from Dregea volubilis extract inhibits IL-1 β -induced expression of matrix metalloproteinase via activation of NF-kappaB in human chondrocytes [J]. In vitro cellular & developmental biology. Animal, 2012, 48(1): 43-53
- [36] Sherman A L, Ojeda-Correal G and Mena J Use of glucosamine and chondroitin in persons with osteoarthritis [J]. PM & R: the journal of injury, function, and rehabilitation, 2012, 4(5 Suppl): S110-116
- [37] Hara E S, Ono M, Kubota S, et al. Novel chondrogenic and chondroprotective effects of the natural compound harmine[J]. Biochimie, 2013, 95(2): 374-381
- [38] Li D, Yuan T, Zhang X, et al. Icaritin: a potential promoting compound for cartilage tissue engineering[J]. Osteoarthritis and cartilage, 2012, 20(12): 1647-1656