doi:10.11659/jjssx.06E024072

·基础研究·

α-倒捻子素改善大鼠软骨细胞的凋亡和炎症反应的作用机制

孟晓源,安梦宇,王志刚,马 乐 (新疆维吾尔自治区人民医院骨科中心关节运动病区,新疆 乌鲁木齐 830001)

[摘 要] **目的** 探索α-倒捻子素(α-MG)对脂多糖(LPS)诱导的体外大鼠软骨细胞骨关节炎(OA)和巨噬细胞M1型极化的影响。**方法** 用LPS诱导大鼠软骨细胞体外OA模型。将大鼠软骨细胞和巨噬细胞分为对照组(正常培养)、LPS组(使用1 μg/mL LPS刺激24 h)、LPS+α-MG组(使用40 μmol/L α-MG联合1 μg/mL LPS刺激细胞24 h)、LPS+α-MG+si-NC组(使用70 μg/mL si-NC转染并联合40 μmol/L α-MG及1 μg/mL LPS共同刺激细胞24 h)、LPS+α-MG+si-BDNF组(使用70 μg/mL si-BDNF转染并联合40 μmol/L α-MG及1 μg/mL LPS共同刺激细胞24 h)。CCK-8法检测各组软骨细胞和巨噬细胞增殖活性,流式细胞术检测软骨细胞的凋亡和巨噬细胞极化。ELISA法检测各组软骨细胞中白细胞介素(IL)-1β、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)-α水平。Western blot检测软骨细胞和巨噬细胞中BDNF、PI3K、Akt表达。**结果** 在软骨细胞中,与对照组比较,LPS组的细胞增殖率降低,细胞凋亡率增加,BDNF、PI3K、Akt蛋白表达下调,而IL-1β、IL-6、TNF-α水平上调($P<0.05$);与LPS组比较,LPS+α-MG组细胞增殖率增加,细胞凋亡率降低,BDNF、PI3K、Akt蛋白表达上调,而IL-1β、IL-6、TNF-α水平下调($P<0.05$);与LPS+α-MG+si-NC组比较,LPS+α-MG+si-BDNF组细胞增殖率降低,细胞凋亡率增加,BDNF、PI3K、Akt蛋白表达下调,而IL-1β、IL-6、TNF-α水平均升高($P<0.05$)。在巨噬细胞中,与对照组比较,LPS组细胞增殖率降低,M1型细胞比例增加,而BDNF、PI3K、Akt蛋白表达下调($P<0.05$);与LPS组比较,LPS+α-MG组细胞增殖率增加,M1型细胞比例降低,而BDNF、PI3K、Akt蛋白表达上调($P<0.05$);与LPS+α-MG+si-NC组比较,LPS+α-MG+si-BDNF组细胞增殖率降低,M1型细胞比例增加,而BDNF、PI3K、Akt蛋白表达水平下调($P<0.05$)。**结论** α-MG通过激活BDNF/PI3K/Akt信号通路抑制巨噬细胞M1型极化,改善大鼠软骨细胞的凋亡和炎症。

[关键词] α-倒捻子素;BDNF/PI3K/Akt信号通路;巨噬细胞极化;软骨细胞;凋亡;炎症反应
[中图分类号] R684.3 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-06-18

Mechanism of alpha-mangostin improving apoptosis and inflammatory response in rat chondrocytes

MENG Xiao-yuan, AN Meng-yu, WANG Zhi-gang, MA Le (Joint Movement Ward of Orthopedic Center, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi Xinjiang 830001, China)

Abstract: Objective To explore the effects of alpha-mangostin (α-MG) on the in vitro osteoarthritis (OA) in rat chondrocytes induced by lipopolysaccharide (LPS) and the M1 polarization of macrophages. **Methods** An in vitro OA model of rat chondrocytes was induced by LPS. Both rat chondrocytes and macrophages were divided into the control group (normal culture), LPS group (stimulated with 1 μg/mL LPS for 24 hours), LPS+α-MG group (stimulated with 40 μmol/L α-MG combined with 1 μg/mL LPS for 24 hours), LPS+α-MG si-NC group (transfected with 70 μg/mL si-NC and stimulated with 40 μmol/L α-MG and 1 μg/mL LPS for 24 hours), and LPS+α-MG+si-BDNF group (transfected with 70 μg/mL si-BDNF and stimulated with 40 μmol/L α-MG and 1 μg/mL LPS for 24 hours). CCK-8 assay was used to detect the proliferative viability of chondrocytes and macrophages in each group, and flow cytometry was used to detect the apoptosis of chondrocytes and the polarization of macrophages. ELISA was used to detect the levels of interleukin (IL)-1β, IL-6, and tumor necrosis factor (TNF)-α of chondrocytes in each group. Western blot was used to detect the expression of BDNF, PI3K, and Akt in chondrocytes and macrophages. **Results** In chondrocytes, compared with the control group, the LPS group had decreased cell proliferation rate, increased cell apoptosis rate, down-regulated expression of BDNF, PI3K and Akt proteins, and up-regulated levels of IL-1β, IL-6 and TNF-α ($P<0.05$); compared with the LPS group, the LPS+α-MG group showed increased cell proliferation rate, decreased cell apoptosis rate, up-regulated expression of BDNF, PI3K and Akt proteins, and down-regulated levels of IL-1β, IL-6 and TNF-α ($P<0.05$); compared with the LPS+α-MG+si-NC group, the LPS+α-MG si-BDNF group demonstrated decreased cell proliferation rate, increased cell apoptosis rate, down-regulated expression of BDNF, PI3K and Akt proteins, and increased levels of IL-1β, IL-6 and TNF-α ($P<0.05$). In macrophages, compared with the control group, the LPS group had decreased cell proliferation rate, increased proportion of M1 cells, and down-regulated expression of BDNF, PI3K and Akt proteins ($P<0.05$); compared with the LPS group, the LPS+α-MG group showed increased cell proliferation rate, decreased proportion of M1 cells, and up-regulated expression of BDNF, PI3K and Akt proteins ($P<0.05$); compared with the LPS+α-MG+

[基金项目] 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2023D01C409)
[通信作者] 王志刚,E-mail:13899809527@163.com

si-NC group, the LPS+α-MG+si-BDNF group showed decreased cell proliferation rate, increased proportion of M1 cells, and down-regulated expression of BDNF, PI3K and Akt proteins ($P<0.05$). **Conclusion** α-MG inhibits the M1 polarization of macrophages to improve the apoptosis and inflammation of rat chondrocytes by activating the BDNF/PI3K/Akt signaling pathway.

Keywords: alpha-mangostin; BDNF/PI3K/Akt signaling pathway; macrophage polarization; chondrocytes; apoptosis; inflammatory response

骨关节炎(osteoarthritis,OA)是一种严重的退行性疾病,随着年龄的增长而不断恶化,其主要特征是关节软骨退变和关节炎症反应[1]。软骨细胞的炎症变化和凋亡在OA的发病过程中起重要作用[2]。目前,OA的分子机制仍未明确,寻找更好的治疗靶点以开发有效的治疗方案具有重要意义。近年来,越来越多的研究证实,巨噬细胞的极化状态对炎症反应的调节至关重要[3-5]。在OA中,M1型巨噬细胞的极化状态增加会促进炎症因子释放,进而加剧疾病进展[6]。因此,抑制M1型巨噬细胞的极化可能成为治疗OA的一个重要策略。

近年来,食源性植物和中草药中的化学物质,如白藜芦醇、丹酚酸B和姜黄素都具有治疗OA的潜在价值[7-9]。α-倒捻子素(alpha-mangostin,α-MG)是从山竹中纯化得到的主要酮类单体化合物,其具有抗炎、抗氧化和抗菌的作用[10-11]。研究表明,α-MG已广泛用于治疗皮肤感染、痢疾和慢性伤口等[12],但其是否能通过调节软骨细胞凋亡和巨噬细胞极化对OA发挥作用尚未明确。值得注意的是,脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)/磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)信号通路在调控细胞存活、增殖和炎症反应中扮演关键角色,并与软骨细胞退变OA病理进程密切相关[13-15]。本研究旨在研究α-MG对脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的体外大鼠软骨细胞OA模型和巨噬细胞M1型极化的影响,并基于BDNF/PI3K/Akt信号通路初步探讨其潜在机制。

1 材料与方法

1.1 试剂与耗材

α-MG(纯度:HPLC≥98%)购自浙江博迈科生物医药研发有限公司。大鼠软骨细胞购自赛百慷(上海)生物技术股份有限公司。大鼠巨噬细胞RMa-bm购自深圳豪地华拓生物科技有限公司。Annexin V-FITC/PI细胞凋亡试剂盒、胎牛血清、LPS、ECL试剂、白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-1β和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α的ELISA试剂均购自上海碧云天生物科技有限公司。DMEM和1%青霉素-链霉素购自美国Gibco公司。沉默BDNF的小干扰RNA重组质粒(si-BDNF)及其阴性对照(si-NC)均购自上海吉玛公司。Lipofectamine 3000试剂购自美国Invitrogen公司。放射免疫沉淀裂解缓冲液、BCA蛋白定量试剂盒购自美国ThermoFisher公司。兔抗GAPDH、兔抗藻红蛋白(phycoerythrin, PE)偶联的F4/80抗体、兔抗异硫氰酸荧光素偶联的诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)抗体、兔抗BDNF、兔抗PI3K、兔抗Akt的一抗和IgG偶联的二抗均购自美国Cell Signaling Technology公司。

1.2 大鼠软骨细胞和巨噬细胞的培养

将大鼠软骨细胞置于添加10%胎牛血清的DMEM中,然后在37 ℃、5% CO_2的湿润培养箱中培养,每2 d换1次培养基。大鼠巨噬细胞RMa-bm置于添加10%胎牛血清和1%青霉素-链霉素的DMEM中,然后于37 ℃、5% CO_2的湿润培养箱中培养,每1.5 d换1次培养基。取对数生长期的细胞进行后续实验。

1.3 细胞分组

将软骨细胞和巨噬细胞分为对照组、LPS组、LPS+α-MG组、LPS+α-MG+si-NC组、LPS+α-MG+si-BDNF组,其中对照组用新鲜培养基培养,LPS组使用1 μg/mL LPS刺激24 h[16],LPS+α-MG组使用40 μmol/L α-MG[17]联合1 μg/mL LPS刺激细胞24 h,LPS+α-MG+si-NC组使用70 μg/mL si-NC[18]转染细胞并联合40 μmol/L α-MG及1 μg/mL LPS共同刺激细胞24 h,LPS+α-MG+si-BDNF组严格按照生产商提供的说明书使用70 μg/mL si-BDNF[18]转染细胞并联合40 μmol/L α-MG及1 μg/mL LPS共同刺激细胞24 h。

1.4 CCK-8法检测细胞的增殖活力

分别取生长状态良好的软骨细胞和巨噬细胞,以5×10^4个/孔接种至96孔板中,按照1.3中的方法处理各组细胞24 h后,每孔加入10 μL的CCK-8试剂继续在细胞培养箱中孵育2 h,然后根据试剂盒说明书在微板测量仪上测量每孔在450 nm波长处的吸光度值。

1.5 流式细胞术检测软骨细胞的凋亡情况和巨噬细胞的极化

根据Annexin V-FITC细胞凋亡检测试剂说明书检测各组软骨细胞的凋亡率。软骨细胞用胰酶消化,在流式细胞仪室中收集,调整浓度为1×10^5/mL。在暗环

境下,将5 μL Annexin V-FITC和10 μL PI加入流动管中混合,保持反应15~30 min,然后采用流式细胞术检测细胞凋亡率。

选择PE偶联的F4/80抗体和异硫氰酸荧光素偶联的iNOS抗体标记巨噬细胞群。根据抗体说明书在流式细胞仪中分析$F4/80^{+}/iNOS^{+}$的细胞亚群(即M1型巨噬细胞亚群)所占比例。

1.6 ELISA检测软骨细胞中炎症因子水平

各组软骨细胞在干预24 h后,取上清液,4 ℃下以1 000 r/min离心5 min;然后根据ELISA试剂盒说明书检测上清液中IL-6、IL-1β和TNF-α水平。

1.7 Western blot检测软骨细胞和巨噬细胞中BDNF、PI3K、Akt的表达

用磷酸盐缓冲盐溶液清洗软骨细胞和巨噬细胞3次,然后加入含有1%蛋白酶和磷酸酶抑制剂的放射免疫沉淀裂解缓冲液,在冰上反应约20 min后提取总蛋白,然后以15 000 r/min于4 ℃下离心30 min,弃沉淀,用BCA法测定蛋白浓度。采用15%SDS-PAGE凝胶进行电泳,然后将条带转移到PVDF膜上。5%牛血清白蛋白封闭膜1 h,然后加入BDNF(1∶500)、PI3K(1∶800)、Akt(1∶1 000)一抗于4 ℃孵育过夜;加入对应的IgG二抗孵育2 h,并用含Tween-20的Tris缓冲盐溶液清洗3次,每次5 min;加入ECL试剂后在凝胶成像系统中对膜进行显色。以GAPDH作为内参蛋白,利用Image J软件分析蛋白条带的灰度值。

1.8 统计学分析

使用Graphpad Prism v. 5.0软件进行分析。计量数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,2组间的差异采用独立样本t检验,多组间比较采用单因素方差分析(*ANOVA*)和*Dunnett*事后检验。所有实验重复3次。以$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 α-MG激活BDNF/PI3K/Akt信号通路

在软骨细胞和巨噬细胞中,与对照组比较,LPS组BDNF、PI3K、Akt蛋白表达水平均下调($P<0.05$);与LPS组比较,LPS+α-MG组的BDNF、PI3K、Akt蛋白表达水平均上调($P<0.05$);与LPS+α-MG+si-NC组比较,LPS+α-MG+si-BDNF组的BDNF、PI3K、Akt蛋白表达水平均下调($P<0.05$),见图1。

2.2 α-MG通过激活BDNF/PI3K/Akt信号通路增强软骨细胞的增殖活性

与对照组比较,LPS组软骨细胞的增殖率降低($P<0.05$);与LPS组比较,LPS+α-MG组软骨细胞的增殖率增高($P<0.05$);与LPS+α-MG+si-NC组比较,LPS+α-MG+si-BDNF组软骨细胞的增殖率降低($P<0.05$),见图2。

2.3 α-MG通过激活BDNF/PI3K/Akt信号通路抑制软骨细胞凋亡

与对照组比较,LPS组软骨细胞的凋亡率增高($P<0.05$);与LPS组比较,LPS+α-MG组软骨细胞的凋亡率降低($P<0.05$);与LPS+α-MG+si-NC组比较,LPS+α-MG+si-BDNF组软骨细胞的凋亡率增高($P<0.05$),见图3。

2.4 α-MG通过激活BDNF/PI3K/Akt信号通路抑制软骨细胞的炎症反应

与对照组比较,LPS组软骨细胞中IL-1β、IL-6、TNF-α水平均升高($P<0.05$);与LPS组比较,LPS+α-MG组软骨细胞中IL-1β、IL-6、TNF-α水平均降低($P<0.05$);与LPS+α-MG+si-NC组比较,LPS+α-MG+si-BDNF组软骨细胞中IL-1β、IL-6、TNF-α水平均升高($P<0.05$),见图4。

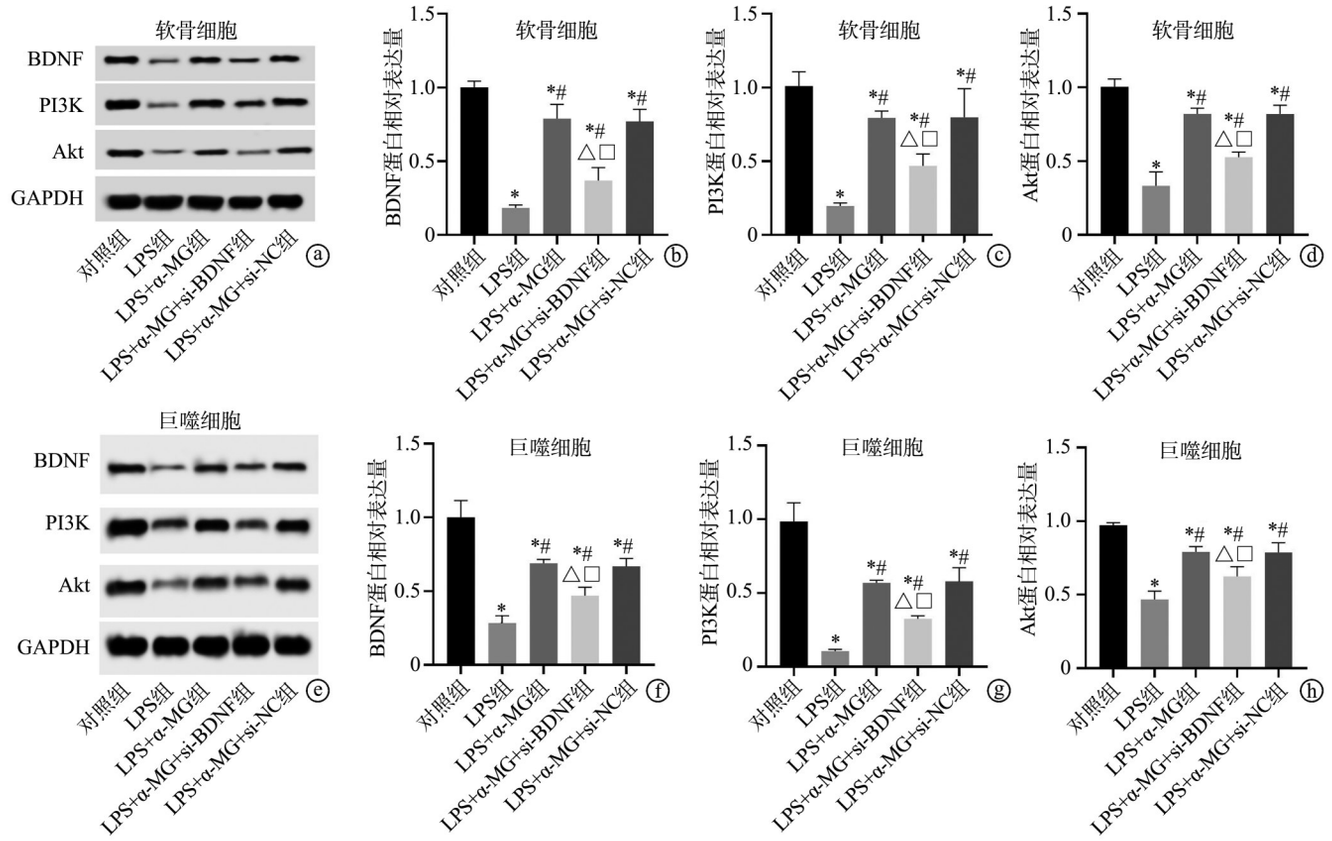
2.5 α-MG通过激活BDNF/PI3K/Akt信号通路促进巨噬细胞的增殖和M1型极化

与对照组比较,LPS组巨噬细胞增殖率降低,M1型巨噬细胞比例增加,差异均有统计学意义($P<0.05$);与LPS组比较,LPS+α-MG组巨噬细胞增殖率增加,M1型巨噬细胞比例降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);与LPS+α-MG+si-NC组比较,LPS+α-MG+si-BDNF组巨噬细胞增殖率降低,而M1型巨噬细胞比例增加,差异均有统计学意义($P<0.05$),见图5。

3 讨论

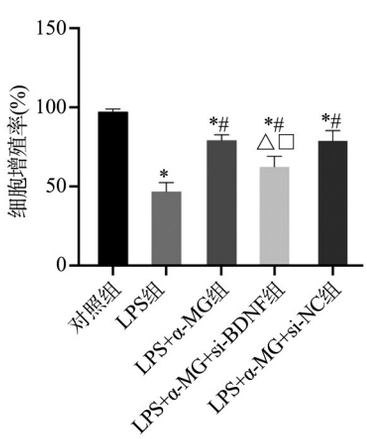
软骨细胞是关节软骨中唯一的驻留细胞,负责维持软骨细胞外基质中的合成代谢和分解代谢之间的平衡[19-20]。然而,软骨细胞自我修复和再生的能力较差。已有研究证明,软骨细胞的增殖、凋亡和炎症反应在OA的进展中起着关键作用[21]。目前,已有许多药物用于治疗OA,如类固醇和非甾体抗炎药、透明质酸、氨基葡萄糖和软骨素等[22]。然而,这些药物仍无法阻止OA的进展。

越来越多的研究调查了植物来源天然化合物对人类疾病的治疗效果[23-24]。这些植物来源药物具有潜在的治疗效果和较少的副作用,已成为治疗OA的理想药物。α-MG是山竹果皮的主要成分,已被证实具有抗凋亡、抗炎和抗氧化作用[25],其在抗肠道菌群紊乱[26]以及抗肿瘤[27]中具有重要作用,但其是否还有其他药理作用值得深入研究。在一项研究OA的报道



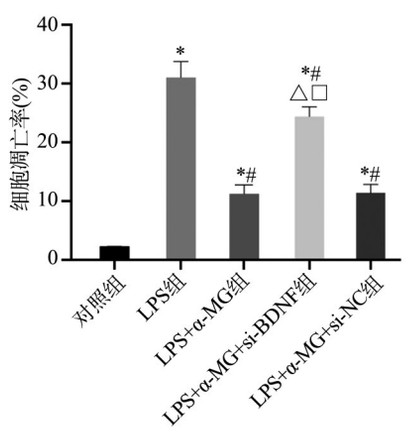
a~d:Western blot检测软骨细胞中BDNF、PI3K、Akt的蛋白表达水平;e~h:Western blot检测巨噬细胞中BDNF、PI3K、Akt蛋白表达水平 *:与对照组比较,$P<0.05$;#:与LPS组比较,$P<0.05$;△:与LPS+α-MG组比较,$P<0.05$;□:与LPS+α-MG+si-NC组比较,$P<0.05$

图1 各组软骨细胞和巨噬细胞中BDNF/PI3K/Akt信号通路蛋白表达



*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与LPS组比较,$P<0.05$;△:与LPS+α-MG组比较,$P<0.05$;□:与LPS+α-MG+si-NC组比较,$P<0.05$

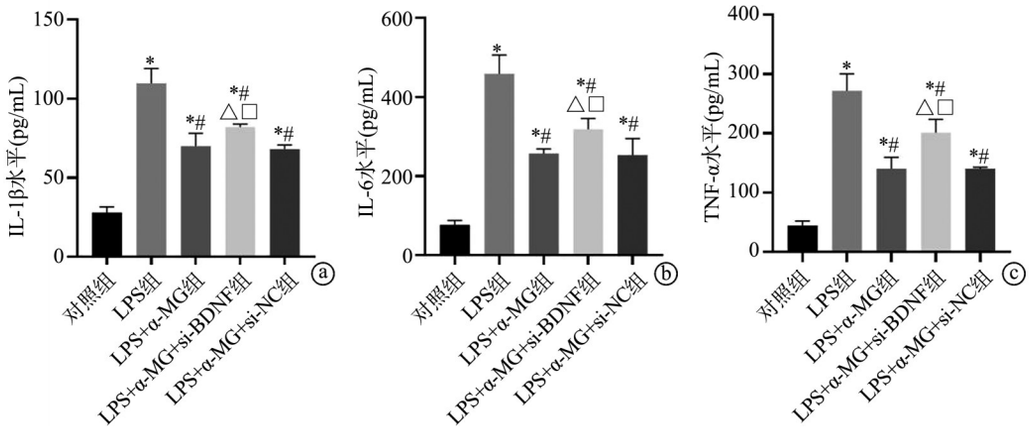
图2 各组软骨细胞的增殖率变化



*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与LPS组比较,$P<0.05$;△:与LPS+α-MG组比较,$P<0.05$;□:与LPS+α-MG+si-NC组比较,$P<0.05$

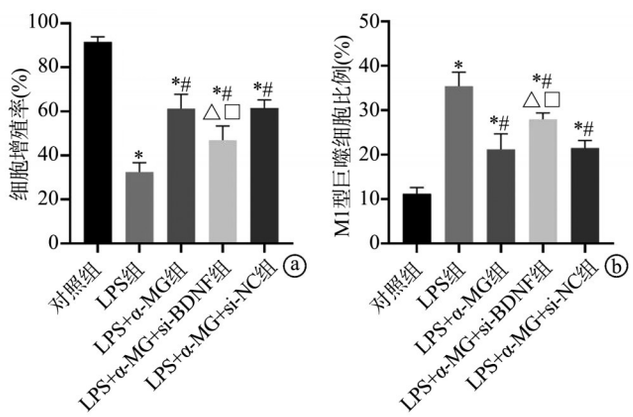
图3 各组软骨细胞凋亡率的变化

中,α-MG(10 mg/kg)可抑制IL-1β刺激下软骨细胞中M1极化标志物iNOS的表达,并下调炎症反应相关蛋白NF-κB的磷酸化和p65的核易位,且α-MG处理后OA的软骨退行性改变明显减轻[28]。本研究亦证实了α-MG抑制了LPS诱导的大鼠软骨细胞炎症反应和凋亡,表明α-MG可能延缓OA的进展。本研究发现,α-MG激活了LPS抑制的软骨细胞和巨噬细胞中的BDNF/PI3K/Akt信号通路,从而抑制LPS诱导下大鼠软骨细胞的凋亡,增强软骨细胞和巨噬细胞的增殖活力,减少软骨细胞中IL-1β、IL-6、TNF-α的分泌,抑制了巨噬细胞的M1型极化。这表明α-MG可通过BDNF/PI3K/Akt信号通路对大鼠软骨细胞发挥抗凋



a~c:ELISA法检测软骨细胞中IL-1β、IL-6、TNF-α的水平　*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与LPS组比较,$P<0.05$;△:与LPS+α-MG组比较,$P<0.05$;□:与LPS+α-MG+si-NC组比较,$P<0.05$

图4　各组软骨细胞中炎症因子水平的变化



a:CCK-8法检测巨噬细胞的增殖率;b:流式细胞术检测M1型巨噬细胞比例　*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与LPS组比较,$P<0.05$;△:与LPS+α-MG组比较,$P<0.05$;□:与LPS+α-MG+si-NC组比较,$P<0.05$

图5　各组巨噬细胞增殖率和M1型巨噬细胞极化

亡、促增殖并抑制炎症的作用。

软骨细胞凋亡在OA发病中起着关键作用,目前主流的观点是IL-1β水平增加触发了软骨细胞凋亡,导致软骨进一步退行性改变[29]。也有研究认为,IL-1β激活了OA软骨细胞炎症反应,增加软骨细胞炎性损伤[19],这是OA最突出的特征之一。为验证α-MG处理是否抑制IL-1β对OA软骨细胞炎症反应和炎性损伤的促进作用,本研究进行了流式细胞术和ELISA分析发现,α-MG处理后可显著抑制IL-1β等促炎因子分泌,同时降低软骨细胞凋亡率。本研究采用沉默BDNF的方法抑制软骨细胞中BDNF/PI3K/Akt信号通路后,显著逆转了α-MG对IL-1β等促炎因子以及软骨细胞凋亡的作用。这提示α-MG通过激活软骨细胞中BDNF/PI3K/Akt信号通路缓解了LPS诱导下软骨细胞的凋亡和炎症反应,表明α-MG可作为抑制OA中软骨细胞凋亡和炎症的潜在药物。

越来越多的证据表明,巨噬细胞在OA的进展中必不可少[30-31]。M1型巨噬细胞分泌大量促炎因子(如IL-1β、IL-6、TNF-α),从而加重滑膜炎和软骨细胞的退变[5]。因此,巨噬细胞可能是OA治疗的新靶点。本研究发现,LPS诱导可使巨噬细胞增殖率降低,并促进M1型巨噬细胞比例增加;而α-MG处理后巨噬细胞增殖率显著增加,而M1型巨噬细胞比例降低;当抑制巨噬细胞中BDNF/PI3K/Akt信号通路后,α-MG的作用部分消失。这提示α-MG可能通过激活BDNF/PI3K/Akt信号通路降低M1型巨噬细胞比例,从而减轻OA中的炎症反应。以上结果表明,α-MG具有抑制巨噬细胞M1型极化的作用,BDNF/PI3K/Akt信号通路的激活在其中具有关键作用。

本研究具有一定局限性,尚未在体内进行验证,且可能存在其他未被发现的分子机制。因此,未来的研究应在体内验证α-MG对OA的治疗作用,进行更全面的研究分析其分子机制,以明确α-MG的作用原理和潜在的治疗价值。

综上所述,α-MG在大鼠软骨细胞中具有显著的抗凋亡作用,其可能通过激活BDNF/PI3K/Akt信号通路实现;此外,其还能抑制大鼠巨噬细胞M1极化,从而改善因巨噬细胞极化失衡引起的炎症环境,这为其作为OA的潜在治疗药物提供了科学依据。

[参考文献]

[1] Emami A, Namdari H, Parvizpour F, et al. Challenges in osteoarthritis treatment [J]. Tissue Cell, 2023, 80: 101992. doi: 10.1016/j.tice.2022.101992.

[2] Wang S, Li W, Zhang P, et al. Mechanical overloading induces GPX4-regulated chondrocyte ferroptosis in osteoarthritis via Piezo1 channel facilitated calcium influx [J]. J Adv Res, 2022, 41: 63-75. doi: 10.1016/j.jare.2022.01.004.

[3] Musumeci G, Castrogiovanni P, Trovato FM, et al. Biomarkers of chondrocyte apoptosis and autophagy in osteoarthritis[J]. Int J Mol Sci, 2015,16(9): 20560-20575. doi: 10.3390/ijms160920560.

[4] Lv Z, Xu X, Sun Z, et al. TRPV1 alleviates osteoarthritis by inhibiting M1 macrophage polarization via Ca(2+)/CaMKII/Nrf2 signaling pathway [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(6): 504. doi: 10.1038/s41419-021-03792-8.

[5] Yao Z, Qi W, Zhang H, et al. Down-regulated GAS6 impairs synovial macrophage efferocytosis and promotes obesity-associated osteoarthritis [J]. Elife, 2023, 12: e83069. doi: 10.7554/eLife.83069.

[6] Dong L, Zhao Y, Sun C, et al. ASIC1a-CMPK2-mediated M1 macrophage polarization exacerbates chondrocyte senescence in osteoarthritis through IL-18[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 124(Pt A): 110878. doi: 10.7554/eLife.83069.

[7] Sun T, Wang F, Hu G, et al. Salvianolic acid B activates chondrocytes autophagy and reduces chondrocyte apoptosis in obese mice via the KCNQ1OT1/miR-128-3p/SIRT1 signaling pathways[J]. Nutr Metab, 2022,19(1): 53. doi: 10.1186/s12986-022-00686-0.

[8] Deng Z, Li Y, Liu H, et al. The role of sirtuin 1 and its activator, resveratrol in osteoarthritis[J]. Biosci Rep, 2019, 39(5): BSR20190189. doi: 10.1042/BSR20190189.

[9] Jin Z, Chang B, Wei Y, et al. Curcumin exerts chondroprotective effects against osteoarthritis by promoting AMPK/PINK1/Parkin-mediated mitophagy[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 151: 113092. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113092.

[10] Meylina L, Muchtaridi M, Joni IM, et al. Nanoformulations of α-mangostin for cancer drug delivery system[J]. Pharmaceutics, 2021,13(12): 1993. doi: 10.3390/pharmaceutics13121993.

[11] Yang A, Liu C, Wu J, et al. A review on α-mangostin as a potential multi-target-directed ligand for Alzheimer's disease[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 897: 173950. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.173950.

[12] Suharyani I, Muchtaridi M, Mohammed AFA, et al. α-Mangostin/γ-Cyclodextrin inclusion complex: formation and thermodynamic study[J]. Polymers, 2021, 13(17): 2890. doi: 10.3390/polym13172890.

[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-κB and NLRP3/caspase-1/GSDMD signaling [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 158: 114118. doi: 10.1016/j.biopha.2022.114118.

[14] Shafiek MS, Mekky RY, Nassar NN, et al. Vortioxetine ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis model of multiple sclerosis in mice via activation of PI3K/Akt/CREB/BDNF cascade and modulation of serotonergic pathway signaling[J]. Eur J Pharmacol, 2024, 982: 176929. doi: 10.1016/j.ejphar.2024.176929.

[15] Ao X, Li K, Chen Y, et al. Inhibition of TrkB-BDNF positive feedback loop attenuates intervertebral disc degeneration and low back pain in a composite mouse model[J]. Brain Behav Immun, 2025, 128: 37-53. doi: 10.1016/j.bbi.2025.03.029.

[16] Yan W, Yu H, Liu B, et al. Andrographolide suppresses osteoarthritis progression by regulating circ_Rapgef1/miR-383-3p/NLRP3 signaling axis[J]. Transpl Immunol, 2022, 71: 101548. doi: 10.1016/j.trim.2022.101548.

[17] Nguyen PTM, Nguyen MTH, Bolhuis A. Inhibition of biofilm formation by alpha-mangostin loaded nanoparticles against Staphylococcus aureus [J]. Saudi J Biol Sci, 2021, 28(3): 1615-1621. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.11.061.

[18] Liu B, Zhang Y, Yang Z, et al. ω-3 DPA protected neurons from neuroinflammation by balancing microglia M1/M2 polarizations through inhibiting NF-κB/MAPK p38 signaling and activating neuron-BDNF-PI3K/AKT pathways[J]. Mar Drugs, 2021, 19(11): 587. doi: 10.3390/md19110587.

[19] Fujii Y, Liu L, Yagasaki L, et al. Cartilage homeostasis and osteoarthritis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(11): 6316. doi: 10.3390/ijms23116316.

[20] Wu X, Liyanage C, Plan M, et al. Dysregulated energy metabolism impairs chondrocyte function in osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2023, 31(5): 613-626. doi: 10.1016/j.joca.2022.11.004.

[21] Bertrand J, Kräft T, Gronau T, et al. BCP crystals promote chondrocyte hypertrophic differentiation in OA cartilage by sequestering Wnt3a[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(7): 975-984. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216648.

[22] Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2019, 27(11): 1578-1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.

[23] Fu X, He S, Wang L, et al. Madecassic acid ameliorates the progression of osteoarthritis: an in vitro and in vivo study[J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16: 3793-3804. doi: 10.2147/DDDT.S383632.

[24] Lee H, Jang D, Jeon J, et al. Seomae mugwort and jaceosidin attenuate osteoarthritic cartilage damage by blocking IκB degradation in mice [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(14): 8126-8137. doi: 10.1111/jcmm.15471.

[25] Chen J, Bian M, Pan L, et al. α-Mangostin protects lipopolysaccharide-stimulated nucleus pulposus cells against NLRP3 inflammasome-mediated apoptosis via the NF-κB pathway[J]. J Appl Toxicol, 2022, 42(9): 1467-1476. doi: 10.1002/jat.4306.

[26] Yang S, Liu G, Xia X, et al. α-Mangostin suppresses ethanol-induced gastric ulceration by regulating the Nrf2/HO-1 and NF-κB/NLRP3/caspase-1 signaling pathways and gut microbiota[J]. Heliyon, 2024, 10(2): e24339. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e24339.

[27] Zhu X, Li J, Ning H, et al. α-Mangostin induces apoptosis and inhibits metastasis of breast cancer cells via regulating RXRα-AKT signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 739658. doi: 10.3389/fphar.2021.739658.

[28] Pan T, Wu D, Cai N, et al. Alpha-Mangostin protects rat articular chondrocytes against IL-1β-induced inflammation and slows the progression of osteoarthritis in a rat model[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 52: 34-43. doi: 10.1016/j.intimp.2017.08.010.

[29] Bao J, Chen Z, Xu L, et al. Rapamycin protects chondrocytes against IL-18-induced apoptosis and ameliorates rat osteoarthritis[J]. Aging, 2020, 12(6): 5152-5167. doi: 10.18632/aging.102937.

[30] Zhang H, Cai D, Bai X. Macrophages regulate the progression of osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2020, 28(5): 555-561. doi: 10.1016/j.joca.2020.01.007.

[31] Lu J, Zhang H, Pan J, et al. Fargesin ameliorates osteoarthritis via macrophage reprogramming by downregulating MAPK and NF-κB pathways[J]. Arthritis Res Ther, 2021, 23(1): 142. doi: 10.1186/s13075-021-02512-z.

(编辑:龙小芬)