

本文引用: 詹和道, 姚江凌, 崔红旺. 连翘酯苷 A 对 IL-1 β 诱导的软骨细胞损伤的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(8): 1402-1407.

连翘酯苷 A 对 IL-1 β 诱导的软骨细胞损伤的影响

詹和道, 姚江凌, 崔红旺*

海南医学院第一附属医院, 海南 海口 570102

〔摘要〕 **目的** 探讨连翘酯苷 A 对白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)诱导的软骨细胞损伤的影响及其可能的作用机制。**方法** 采用 50 mg/L IL-1 β 诱导人关节软骨细胞建立细胞损伤模型, 记为模型组; 另取未处理细胞为对照组。采用 1.25、2.5、5.0 μ mol/L 不同浓度的连翘酯苷 A 处理软骨细胞, 依次记为连翘酯苷 A 低、中、高剂量组。ELISA 法检测炎症因子[IL-1 β 、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)]水平; 采用流式细胞术检测细胞凋亡率, qRT-PCR 检测 circ-SERPINE2 表达量。pcDNA、pcDNA-circSERPINE2 转染至软骨细胞后用 IL-1 β 处理, si-NC、si-circSERPINE2 分别转染至软骨细胞后用连翘酯苷 A 与 IL-1 β 共同处理 24 h, 采用 ELISA 法检测 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平; 流式细胞术检测细胞凋亡率; Western blot 法检测 Bax、Bcl-2 蛋白表达量。**结果** 连翘酯苷 A 作用于 IL-1 β 诱导的软骨细胞后, 炎症因子(IL-1 β 、IL-6、TNF- α)水平、细胞凋亡率、Bax 蛋白水平降低($P < 0.05$), Bcl-2 蛋白、circSERPINE2 表达水平升高($P < 0.05$); 转染 pcDNA-circSERPINE2 后炎症因子(IL-1 β 、IL-6、TNF- α)表达水平及细胞凋亡率、Bax 蛋白水平降低($P < 0.05$), Bcl-2 蛋白水平升高($P < 0.05$); 转染 si-circSERPINE2 后, 炎症因子(IL-1 β 、IL-6、TNF- α)水平、细胞凋亡率、Bax 蛋白水平升高($P < 0.05$), Bcl-2 蛋白水平降低($P < 0.05$)。**结论** 连翘酯苷 A 可通过上调 circSERPINE2 表达而抑制细胞炎症因子表达及细胞凋亡, 从而减轻 IL-1 β 诱导的关节软骨细胞损伤。

〔关键词〕 连翘酯苷 A; circSERPINE2; 白细胞介素-1 β ; 人关节软骨细胞; 炎症; 细胞凋亡; Bax 蛋白; Bcl-2 蛋白

〔中图分类号〕R285.5 **〔文献标志码〕**A **〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.08.009

Effects of forsythoside A on IL-1 β -induced chondrocyte injury

ZHAN Hedao, YAO Jiangling, CUI Hongwang*

The First Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570102, China

〔Abstract〕 Objective To investigate the effects of forsythoside A on IL-1 β -induced chondrocyte injury and its possible mechanism of action. **Methods** Cell injury models of Human articular chondrocytes were established using 50 mg/L interleukin-1 β (IL-1 β), which were denoted as model group. The untreated chondrocytes were taken as control group. Chondrocytes treated with 1.25, 2.5 and 5.0 μ mol/L forsythoside A were recorded as low-, medium- and high-dose forsythoside A groups, respectively. The levels of inflammatory factors [IL-1 β , interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α)] were measured by ELISA; the apoptosis rate was determined by flow cytometry; the expression of circSERPINE2 was measured by qRT-PCR. The pcDNA and pcDNA-circSERPINE2 were separately transfected into chondrocytes which were treated with IL-1 β for 24 h afterwards; the si-NC and si-circSERPINE2 were separately transfected into chondrocytes which were co-treated with forsythoside A and IL-1 β for 24 h afterwards. Then, the levels of IL-1 β , IL-6, and TNF- α were determined by ELISA; the apoptosis rate was measured by flow cytometry; the protein expression levels of Bax and Bcl-2 were determined by Western blot. **Results** After forsythoside A acting on

〔收稿日期〕2023-05-29

〔基金项目〕国家自然科学基金项目(81760620);海南省重点研发计划项目(ZDYF2021SHFZ084)。

〔第一作者〕詹和道,男,主治医师,研究方向:创伤救治与骨关节损伤、创面修复。

〔通信作者〕* 崔红旺,男,博士,副主任医师, E-mail:cqchw2013@sina.com。

IL-1 β -induced chondrocytes, the levels of inflammatory factors (IL-1 β , IL-6, and TNF- α), apoptosis rate, and Bax protein level decreased ($P<0.05$), while the expression levels of Bcl-2 protein and circSERPINE2 increased ($P<0.05$). After transfection of pcDNA-circSERPINE2, the levels of inflammatory factors (IL-1 β , IL-6, and TNF- α), apoptosis rate and Bax protein level decreased ($P<0.05$), while Bcl-2 protein level increased ($P<0.05$). After transfection of si-circSERPINE2, the levels of inflammatory factors (IL-1 β , IL-6, and TNF- α), apoptosis rate and Bax protein level increased ($P<0.05$), while Bcl-2 protein level decreased ($P<0.05$). **Conclusion** Forsythoside A could reduce IL-1 β -induced chondrocyte injury by up-regulating circSERPINE2 expression and thus inhibiting the expressions of cellular inflammatory factors and apoptosis.

[**Keywords**] forsythoside A; circSERPINE2; interleukin-1 β ; human articular chondrocytes; inflammation; apoptosis; Bax protein; Bcl-2 protein

骨关节炎是常见的一种骨关节疾病,常发生于中老年人中,关节软骨细胞凋亡是造成细胞损伤的重要原因^[1-2]。目前,尚缺乏有效治疗骨关节炎的方法。研究表明,中医药及其活性成分可通过抑制软骨细胞凋亡从而达到治疗骨关节炎的目的^[3-4]。连翘属于我国传统中药,被广泛用于治疗炎症、发热等疾病。连翘酯苷 A 是从连翘中分离出的主要活性成分之一,具有抗炎、抗氧化等作用,可抑制由巨噬细胞活化引起的炎症及氧化性疾病^[5]。然而,连翘酯苷 A 对骨关节炎的治疗效果及其可能的作用机制尚未可知。失调的环状 RNA(circRNA)与骨关节炎的发展有关^[6]。据报道,circRNA 丝氨酸蛋白酶抑制剂家族 E 成员 2(circSERPINE2)在骨关节炎中表达下调,其过表达可减弱白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)引起的软骨细胞凋亡和细胞外基质降解,是骨关节炎治疗的新靶点^[7-8]。本研究通过 IL-1 β 诱导建立人关节软骨细胞损伤模型,探讨连翘酯苷 A 是否可通过调控 circSERPINE2 表达影响 IL-1 β 诱导的软骨细胞损伤。

1 材料与方法

1.1 主要药物、试剂及仪器

连翘酯苷 A(上海诗丹德标准技术服务有限公司,批号:20191201,纯度 $\geq 98\%$);人关节软骨细胞(上海中乔新舟生物科技有限公司,批号:20191006);IL-1 β (美国 Sigma 公司,批号:20190819);DMEM 培养液(上海碧云天公司,批号:20200225);胎牛血清(美国 Gibco 公司,批号:20200114);Trizol 试剂、Lipofectamine™ 3000 转染试剂(美国 Invitrogen 公司,批号:20190907、20190903);反转录和荧光定量 PCR 试剂盒(美国 Thermo Fisher 公司,批号:20191106);

pcDNA、pcDNA-circSERPINE2、si-NC、si-circSERPINE2(上海吉玛制药技术有限公司,批号:20190828、20190817、20200108、20200112);IL-1 β 、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)检测试剂盒(美国 Abcam 公司,批号:20190206、20200324、20190907);细胞凋亡检测试剂盒(北京索莱宝公司,批号:20190706)。流式细胞仪(美国 BD 公司,型号:FACS-Calibur);高速离心机(赛默飞世尔科技公司,型号:Micro17R);PCR 仪(美国 ABI 公司,型号:HT9700)。

1.2 方法

1.2.1 分组及处理 于 6 孔板(1×10^4 个/孔)接种软骨细胞,用含 50 mg/L IL-1 β 的 DMEM 培养基培养 24 h^[9],记为模型组,未处理细胞作为对照组。用含 1.25、2.5、5.0 $\mu\text{mol/L}$ 连翘酯苷 A^[10]与 50 mg/L IL-1 β 的 DMEM 培养基培养 24 h,依次记为连翘酯苷 A 低剂量组、连翘酯苷 A 中剂量组、连翘酯苷 A 高剂量组。

1.2.2 细胞转染 于 6 孔板(1×10^4 个/孔)接种软骨细胞,培养 24 h,待细胞融合至 80%时,参照转染试剂操作说明书分别将 pcDNA、pcDNA-circSERPINE2、si-NC、si-circSERPINE2 转染至软骨细胞,实验分为 IL-1 β +pcDNA 组(转染 pcDNA 后,用含 50 mg/L IL-1 β 的 DMEM 培养基培养 24 h)、IL-1 β +pcDNA-circSERPINE2 组(转染 pcDNA-circSERPINE2 后,用含 50 mg/L IL-1 β 的 DMEM 培养基培养 24 h)、IL-1 β +连翘酯苷 A+si-NC 组(转染 si-NC 后,用含 5.0 $\mu\text{mol/L}$ 连翘酯苷 A 与 50 mg/L IL-1 β 的 DMEM 培养基培养 24 h)、IL-1 β +连翘酯苷 A+si-circSERPINE2 组(转染 si-circSERPINE2 后,用含 5.0 $\mu\text{mol/L}$ 连翘酯苷 A 与 50 mg/L IL-1 β 的 DMEM 培养基培

养 24 h)。转染后收集各组细胞行后续实验。

1.3 观察指标

1.3.1 ELISA 法检测 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平 将各组细胞培养上清液离心(350 \times g、10 min),取上清液,利用 IL-1、IL-6、TNF- α ELISA 试剂盒检测 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平。严格根据试剂盒说明书进行实验,各组细胞离心后取上清液行后续检测,按照倍比稀释制作标准品。将各组细胞上清液加入 96 孔板,分别加入样品及标准品后洗板,加入生物素化抗体 100 μ L/孔,室温下孵育 60 min,洗板 5 次后加入辣根过氧化物酶标记的链霉亲和素 100 μ L/孔,孵育 20 min 后洗板 5 次,加入显色剂 TMB 溶液 100 μ L/孔孵育 20 min,加入终止液 50 μ L/孔后检测 450 nm 处的吸光度(A)值,通过标准品曲线计算浓度。

1.3.2 流式细胞术检测细胞凋亡 收集各组细胞并悬浮在 1 \times 结合缓冲液中,然后加入 5 μ L 的 AnnexinV-FITC 溶液和 10 μ L PI(1 g/mL),在室温和黑暗条件下对细胞进行 15 min 染色。采用流式细胞仪检测细胞凋亡的比例,计算细胞凋亡率。细胞凋亡率(%)=早期细胞的凋亡比例+晚期细胞的凋亡比例。

1.3.3 Western blot 法检测 Bax、Bcl-2 蛋白表达量

提取各组细胞中总蛋白,BCA 法测定蛋白质浓度后,将总蛋白(30 μ g)通过 10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离后,转至聚偏二氟乙烯膜,用 5%脱脂牛奶封闭 1 h 后,将膜分别与 Bax(1:1 000)、Bcl-2(1:1 000)、GAPDH 一抗(1:2 000)在 4 $^{\circ}$ C 下孵育 12 h,洗膜,再与辣根过氧化物酶偶联的二抗(1:3 000)在室温下孵育 1 h。使用增强的化学发光试剂显影,曝光,Tanon600 图像分析蛋白条带灰度值,以 GAPDH 为内参计算目的蛋白的相对表达量。

1.3.4 qRT-PCR 法检测 circSERPINE2 的表达水平

取 Trizol 试剂提取各组细胞中总 RNA,反转录为 cDNA,随后,将该 cDNA 与 SYBR Green 和特异性引物一起在 qRT-PCR 仪上进行 PCR 扩增。反应系统(20 μ L):10 μ L SYBR[®] Premix Ex TaqTM(2 \times),0.8 μ L PCR 正向引物(10 μ mol/L),0.8 μ L PCR 反向引物(10 μ mol/L),2 μ L cDNA(200 ng/ μ L)和 6.4 μ L 无菌水。PCR 反应条件如下:95 $^{\circ}$ C,30 s(预变性);95 $^{\circ}$ C,5 s(变性),55 $^{\circ}$ C,10 s(退火),72 $^{\circ}$ C,15 s(延伸),共计 40 个循环。GAPDH 为 circSERPINE2

的内参基因,采用 2^{- $\Delta\Delta$} 法分析 circSERPINE2 相对 GAPDH 的表达水平。引物序列如下:circSERPINE2,正向 5'-CGGGAAATCCTATCAAGTGC-3',反向 5'-ATTGAAGTGGGAGCAGATGG-3';GAPDH,正向 5'-GAAAGCCTGCCGGTACTAA-3',反向 5'-TTCCCGTTCTCAGCCTTGAC-3'。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件进行数据分析,各检测指标均为计量资料,以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示。多组间比较采用单因素方差分析;组间比较采用 SNK 检验;两组间均数比较采用 *t* 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 连翘酯苷 A 抑制 IL-1 β 诱导的软骨细胞中炎症因子表达

与对照组比较,模型组 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平升高($P<0.05$);与模型组比较,连翘酯苷 A 低、中、高剂量组 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平随剂量升高而降低($P<0.05$)。详见表 1。

表 1 连翘酯苷 A 对软骨细胞中炎症因子表达水平的影响(pg/mL, $\bar{x}\pm s$, $n=9$)

组别	IL-1 β	IL-6	TNF- α
对照组	30.22 \pm 5.13	74.68 \pm 7.15	101.64 \pm 6.84
模型组	242.43 \pm 25.73*	260.23 \pm 35.89*	399.21 \pm 23.56*
连翘酯苷 A 低剂量组	207.78 \pm 13.04 [#]	211.68 \pm 12.21 [#]	326.34 \pm 14.61 [#]
连翘酯苷 A 中剂量组	161.42 \pm 7.36 [●]	156.30 \pm 18.59 [●]	227.29 \pm 13.57 [●]
连翘酯苷 A 高剂量组	90.92 \pm 8.11 ^{●Δ}	105.33 \pm 7.61 ^{●Δ}	142.17 \pm 14.78 ^{●Δ}

注:与对照组相比,* $P<0.05$;与模型组相比,[#] $P<0.05$;与连翘酯苷 A 低剂量组相比,[●] $P<0.05$;与连翘酯苷 A 中剂量组相比, ^{Δ} $P<0.05$ 。

2.2 连翘酯苷 A 抑制 IL-1 β 诱导的软骨细胞凋亡

与对照组比较,模型组细胞凋亡率、Bax 蛋白水平升高($P<0.05$),Bcl-2 蛋白水平降低($P<0.05$);与模型组比较,连翘酯苷 A 低、中、高剂量组细胞凋亡率、Bax 蛋白水平随剂量升高而降低($P<0.05$),Bcl-2 蛋白水平随剂量升高而升高($P<0.05$)。详见图 1、表 2。

2.3 连翘酯苷 A 对 IL-1 β 诱导的软骨细胞中 circSERPINE2 表达的影响

与对照组比较,模型组 circSERPINE2 表达量降低($P<0.05$);与模型组比较,连翘酯苷 A 低、中、高剂量组 circSERPINE2 的表达量升高($P<0.05$)。详

表6 各组软骨细胞中炎症因子、细胞凋亡率及相关蛋白表达比较($\bar{x}\pm s, n=9$)

组别	IL-1 β /(pg/mL)	IL-6/(pg/mL)	TNF- α /(pg/mL)	凋亡率/%	Bax 蛋白	Bcl-2 蛋白
IL-1 β +连翘酯苷 A+si-NC 组	92.49 \pm 10.02	128.26 \pm 17.15	146.38 \pm 16.28	12.30 \pm 0.67	0.29 \pm 0.04	0.68 \pm 0.04
IL-1 β +连翘酯苷 A+si-circSERPINE2 组	233.35 \pm 17.52	238.84 \pm 16.88	342.38 \pm 35.25	21.82 \pm 1.01	0.64 \pm 0.05	0.23 \pm 0.02
<i>t</i> 值	20.937	13.786	15.144	23.564	16.398	30.187
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.6 抑制 circSERPINE2 对软骨细胞中炎症因子表达及细胞凋亡的影响

与 IL-1 β +连翘酯苷 A+si-NC 组比较, IL-1 β +连翘酯苷 A+si-circSERPINE2 组炎症因子(IL-1 β 、IL-6、TNF- α)水平、细胞凋亡率、Bax 蛋白水平升高($P<0.05$), Bcl-2 蛋白水平降低($P<0.05$)。详见表 6、图 3。

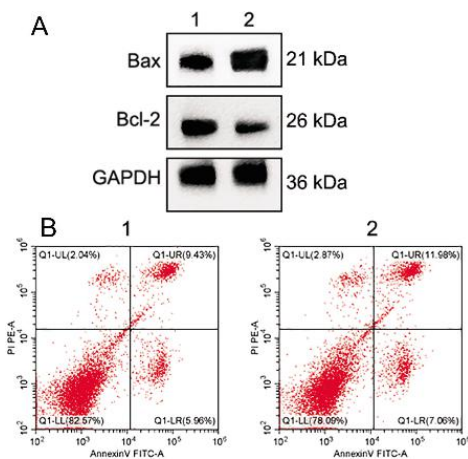


图3 各组软骨细胞中炎症因子表达及细胞凋亡情况

注:A. Bax、Bcl-2 蛋白表达条带图;B.细胞凋亡流式图;1. IL-1 β +连翘酯苷 A+si-NC 组;2. IL-1 β +连翘酯苷 A+si-circSERPINE2 组。

3 讨论

IL-1 β 属于促炎细胞因子,可诱导软骨细胞产生过度炎症反应,甚至凋亡,促进骨关节炎的发生和发展,被广泛应用于骨关节炎的病理生理学研究^[11-12]。骨关节炎属中医学“痹病”范畴,与“痹病”中“鹤膝风”“骨痹”“筋痹”相类似。膝关节骨性关节炎的发病与肝、脾、肾亏虚,风、寒、湿及瘀血客于局部有关,最终都导致局部血瘀气滞、经络痹阻不通而发病。研究表明,中医药及其活性成分具有抗骨关节炎作用^[13]。circRNA 可充当 miRNA 的海绵分子调节软骨细胞增殖及凋亡,进而参与骨关节炎发生及发展过程^[14]。但 circRNA 是否可作为中医药治疗骨关节炎的潜在靶点尚未阐明。

连翘是一种传统中药材,由于其抗氧化、抗菌和

抗病毒活性,在治疗发热、炎症和溃疡等疾病方面发挥着重要作用^[15]。连翘酯苷 A 是从连翘中提取的主要生物活性成分,具有多种生物学特性,尤其是抗炎特性^[16]。据报道,连翘酯苷 A 可抑制高葡萄糖诱导的足细胞氧化应激和炎症损伤^[17]。在脂多糖诱导的急性肺损伤中,连翘酯苷 A 可通过上调 miR-124 表达,抑制 TNF- α 和 IL-6 的产生,在体外和体内减轻脂多糖诱导的炎症反应,进而减轻肺损伤^[18]。本研究结果显示,IL-1 β 处理可促进软骨细胞炎症反应的发生和软骨细胞凋亡的增加,与既往研究报道结果相似^[19-20]。给予连翘酯苷 A 干预后,随着浓度的升高,IL-1 β 诱导的软骨细胞上清液中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平降低,同时细胞凋亡率和 Bax 蛋白水平降低,Bcl-2 表达水平升高,提示连翘酯苷 A 可抑制 IL-1 β 诱导的软骨细胞凋亡。

circSERPINE2 源自 SERPINE2 基因,已被证实是骨关节炎中的保护性 circRNA^[6-7]。本研究检测了 IL-1 β 处理的软骨细胞中 circSERPINE2 的表达,发现 circSERPINE2 表达水平降低,circSERPINE2 过表达可抑制 IL-1 β 诱导的软骨细胞炎症反应及细胞凋亡,表明 circSERPINE2 的减少可能与 IL-1 β 诱导的软骨细胞损伤有关。给予连翘酯苷 A 处理后,IL-1 β 诱导的软骨细胞中 circSERPINE2 的表达量升高,提示连翘酯苷 A 可能通过上调 circSERPINE2 表达而减轻 IL-1 β 诱导的软骨细胞损伤。为进一步验证 circSERPINE2 是否介导连翘酯苷 A 的抗骨关节炎作用,本研究在 IL-1 β 诱导的软骨细胞中敲低 circSERPINE2,进行功能回复实验。结果显示,抑制 circSERPINE2 表达可拮抗连翘酯苷 A 对 IL-1 β 诱导的软骨细胞损伤的作用。

综上所述,连翘酯苷 A 对 IL-1 β 诱导的软骨细胞炎症因子表达及细胞凋亡具有抑制作用,这可能与上调 circSERPINE2 表达有关。本研究表明,连翘酯苷 A 具有治疗骨关节炎的潜在价值,但连翘酯

昔A作用的circSERPINE2下游调控通路尚需进一步探究。

参考文献

- [1] YU H, YAO S, ZHOU C C, et al. Morroniside attenuates apoptosis and pyroptosis of chondrocytes and ameliorates osteoarthritic development by inhibiting NF- κ B signaling[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2021, 266: 113447.
- [2] JIN J, LV X H, WANG B, et al. Limonin inhibits IL-1 β -induced inflammation and catabolism in chondrocytes and ameliorates osteoarthritis by activating Nrf2[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021: 7292512.
- [3] 陈永健, 吴晶金, 钱富艳, 等. 益气养血方抗兔膝关节炎模型软骨退变的作用及机制研究[J]. *湖北中医药大学学报*, 2017, 19(4): 5-9.
- [4] LI S, XIE F Q, SHI K W, et al. Gossypol ameliorates the IL-1 β -induced apoptosis and inflammation in chondrocytes by suppressing the activation of TLR4/MyD88/NF- κ B pathway via downregulating CX43[J]. *Tissue & Cell*, 2021, 73: 101621.
- [5] 唐赫鹏, 车楠, 刘函晔, 等. 连翘酯苷A通过抑制PI3K/Akt通路并激活Nrf2/HO-1通路抑制LPS诱导的炎症及氧化应激[J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(5): 390-396.
- [6] 乔凌晖, 袁涛, 韩杰, 等. 原发性膝关节炎患者滑膜组织中炎症相关circRNA的筛选和生物学功能分析[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(23): 3683-3690.
- [7] SHEN S Y, WU Y Z, CHEN J X, et al. CircSERPINE2 protects against osteoarthritis by targeting miR-1271 and ETS-related gene[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2019, 78(6): 826-836.
- [8] ZHANG Q P, QIAO X M, XIA W W. CircSERPINE2 weakens IL-1 β -caused apoptosis and extracellular matrix degradation of chondrocytes by regulating miR-495/TGFBR2 axis[J]. *Bioscience Reports*, 2020, 40(11): BSR20201601.
- [9] 胡蔚, 毛强. 刺五加苷B对IL-1 β 诱导的骨关节炎软骨细胞凋亡的影响[J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(21): 2570-2575.
- [10] 马忠英, 张迪, 孙金, 等. 连翘酯苷A通过TLR4/NF- κ B抑制PC12细胞低氧/再复氧诱导的炎症反应[J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(5): 730-734.
- [11] JIANG J Q, CAI M S. Cardamonin inhibited IL-1 β induced injury by inhibition of NLRP3 inflammasome via activating Nrf2/NQO-1 signaling pathway in chondrocyte[J]. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2021, 31(6): 794-802.
- [12] 陈浩凡, 马燕妮, 陈健文, 等. 红花黄色素上调miR-140-5p影响IL-1 β 诱导的骨关节炎软骨细胞自噬、凋亡及炎症因子分泌的机制研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(24): 3350-3353.
- [13] MO Z S, XU P Q, LI H Y. Stigmasterol alleviates interleukin-1 β -induced chondrocyte injury by down-regulating sterol regulatory element binding transcription factor 2 to regulate ferroptosis[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 9332-9340.
- [14] CHEN C J, YIN P, HU S X, et al. Circular RNA-9119 protects IL-1 β -treated chondrocytes from apoptosis in an osteoarthritis cell model by intercepting the microRNA-26a/PTEN axis[J]. *Life Sciences*, 2020, 256: 117924.
- [15] 郭健敏, 富力, 秦丽莉, 等. 连翘苷体内外抗病毒及解热作用机制[J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(8): 1170-1175.
- [16] 王蓉, 赵戈蕾, 韩亮. 连翘酯苷A对脂多糖介导的急性肺损伤小鼠肺组织的保护作用研究[J]. *中医药导报*, 2020, 26(16): 10-13.
- [17] QUAN X H, LIU H H, YE D M, et al. Forsythoside A alleviates high glucose-induced oxidative stress and inflammation in podocytes by inactivating MAPK signaling via MMP12 inhibition[J]. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 2021, 14: 1885-1895.
- [18] LU Z B, YANG H Y, CAO H H, et al. Forsythoside A protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury through up-regulating microRNA-124[J]. *Clinical Science*, 2020, 134(19): 2549-2563.
- [19] ZHANG Y W, ZHENG H H, LI B T. Circ_0110251 overexpression alleviates IL-1 β -induced chondrocyte apoptosis and extracellular matrix degradation by regulating miR-3189-3p/SPRY1 axis in osteoarthritis[J]. *Autoimmunity*, 2022, 55(3): 168-178.
- [20] ANSARI M Y, NOVAK K, HAQI T M. ERK1/2-mediated activation of DRP1 regulates mitochondrial dynamics and apoptosis in chondrocytes[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2022, 30(2): 315-328.

(本文编辑 周旦)