

引用:张华伟,王文革,吴建临,杨辉.血根碱通过SIRT1/AMPK/PGC-1 α 信号通路对骨关节炎大鼠软骨损伤影响的研究[J].中医药导报,2026,32(4):13-17.

血根碱通过SIRT1/AMPK/PGC-1 α 信号通路对骨关节炎大鼠软骨损伤影响的研究*

张华伟,王文革,吴建临,杨辉
(临汾市中心医院,山西 临汾 041000)

[摘要] 目的:探究血根碱(SAG)调节沉默信息调节因子1(SIRT1)/5'-磷酸腺苷激活的蛋白激酶(AMPK)/氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂-1 α (PGC-1 α)信号通路对骨关节炎(OA)大鼠软骨损伤的影响。方法:利用碘乙酸钠(MIA)构建OA大鼠模型,随机将大鼠分为OA组、SAG低剂量组、SAG高剂量组、SAG高+SIRT1抑制剂组,每组各12只,另取12只健康大鼠为对照组。干预4周后,检测各组大鼠软骨组织中SOD、MDA水平;ELISA检测各组大鼠血清中IL-6、CXCL10、TNF- α 水平;HE染色观察各组大鼠软骨组织的病理变化;TUNEL染色检测各组大鼠软骨组织中细胞凋亡情况;Western blotting检测各组大鼠软骨组织中SIRT1/AMPK/PGC-1 α 通路相关蛋白表达。结果:在OA建模处理后,软骨组织中SOD活性及SIRT1、p-AMPK/AMPK、PGC-1 α 蛋白表达水平均显著降低,而MDA含量、IL-6、CXCL10、TNF- α 水平及细胞凋亡率均显著升高;经SAG低剂量和高剂量干预后,SOD活性及SIRT1、p-AMPK/AMPK、PGC-1 α 蛋白表达水平均显著回升,同时MDA含量、IL-6、CXCL10、TNF- α 水平及细胞凋亡率均下降,且SAG高剂量干预在各项指标上较较低剂量干预表现出更强的改善效应;而在SAG高剂量干预基础上联合SIRT1抑制剂处理后,SOD活性及SIRT1、p-AMPK/AMPK、PGC-1 α 蛋白表达水平较SAG单独高剂量处理下降,MDA含量、IL-6、CXCL10、TNF- α 水平及细胞凋亡率则回升。结论:SAG可能通过能激活SIRT1/AMPK/PGC-1 α 信号通路改善OA大鼠软骨损伤。

[关键词] 骨关节炎;软骨损伤;血根碱;SIRT1/AMPK/PGC-1 α 通路;大鼠

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2026)4-0013-05

DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2026.04.003

Effect of Sanguinarine on Cartilage Injury in Osteoarthritis Rats through the SIRT1/AMPK/PGC-1 α Signaling Pathway

ZHANG Huawei, WANG Wenge, WU Jianlin, YANG Hui
(Linfen Central Hospital, Linfen Shanxi 041000, China)

[Abstract] Objective: To investigate the effect of sanguinarine (SAG) on cartilage injury in osteoarthritis (OA) rats by regulating the silent information regulator 1 (SIRT1)/AMP-activated protein kinase (AMPK)/peroxisome proliferation-activated receptor- γ -coactivator 1 α (PGC-1 α) signaling pathway. Methods: An OA rat model was constructed using monosodium iodoacetate (MIA), and rats were randomly divided into OA group, low-dose SAG group, high-dose SAG group, and high-dose SAG + SIRT1 inhibitor group, with 12 rats in each group. Additionally, another 12 healthy rats were used as the control group. After 4 weeks of intervention, the levels of superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) in the cartilage tissue of rats in each group were measured. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect interleukin-6 (IL-1), CXCL10, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the serum of rats in each group. HE staining was used to observe the pathological changes of cartilage tissue in each group. TUNEL staining was used to detect cell apoptosis in cartilage tissues of rats in each group. Western blotting was used to detect the expression of SIRT1/AMPK/PGC-1 α pathway related proteins in the cartilage tissues of rats in each group. Results: After OA modeling and processing, the SOD activity, and

*基金项目:山西省卫生计生委科研项目(2018154)

通信作者:杨辉,男,主治医师,研究方向为骨关节炎

the expression levels of SIRT1, p-AMPK/AMPK, and PGC-1 α proteins in the cartilage tissue decreased significantly, while the MDA content, IL-6, CXCL10, TNF- α levels, and the apoptosis rate increased significantly. After intervention with low-dose and high-dose SAG, the SOD activity, and the expression levels of SIRT1, p-AMPK/AMPK, and PGC-1 α proteins in the cartilage tissue increased significantly, while the MDA content, IL-6, CXCL10, TNF- α levels, and the apoptosis rate decreased significantly. Moreover, the high-dose SAG intervention showed a stronger improvement effect on all indicators compared to the low-dose intervention. However, when SAG high-dose intervention was combined with SIRT1 inhibitor treatment, the SOD activity, and the expression levels of SIRT1, p-AMPK/AMPK, and PGC-1 α proteins in the cartilage tissue were lower compared to the high-dose SAG treatment alone, while the MDA content, IL-6, CXCL10, TNF- α levels, and the apoptosis rate were higher. Conclusion: SAG may improve cartilage injury in OA rats by activating the SIRT1/AMPK/PGC-1 α signaling pathway.

[Keywords] osteoarthritis; cartilage injury; Sanguinarine; SIRT1/AMPK/PGC-1 α pathway; rat

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是由关节软骨处发生退行性变使其周围肌肉损害而引发的疾病^[1]。OA患者多为中老年人,其具有发生率和致残率高的特点,发病部位主要在手关节和膝关节,表现为关节内病变、肿胀、持续疼痛和行动不便等,严重影响患者的日常生活^[2-3]。因此,探索OA的致病机理以及寻找有效的治疗药物是目前该领域研究的热点。血根碱(sanguinarine, SAG)是从博落回等植物中分离出来的生物碱,其药理作用具有多样性^[4]。已有研究表明,SAG可以通过抑制分解代谢蛋白酶来预防OA^[5]。沉默信息调节因子1(silent information regulator 1, SIRT1)/5'-磷酸腺苷激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)/氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂-1 α (peroxisome proliferation-activated receptor- γ -coactivator 1 α , PGC-1 α)通路是调控线粒体功能的重要通路,SIRT1可以促进AMPK磷酸化,且进一步靶向激活下游因子PGC-1 α 促使其脱乙酰。激活后的PGC-1 α 具有监管线粒体的功能,且其表达与线粒体氧化代谢和糖脂代谢呈正相关^[6]。研究表明,SIRT1/AMPK/PGC-1 α 通路激活,可以抑制炎症细胞因子的释放,并减弱白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)诱导的OA软骨细胞变性^[7]。基于此,本研究旨在探讨SAG是否通过调节SIRT1/AMPK/PGC-1 α 信号通路,对OA大鼠软骨损伤发挥保护作用,以期治疗OA提供新的实验依据和潜在靶点。

1 材料与方

1.1 实验动物 SPF级SD雄性大鼠,8周龄,体质量(260 \pm 30)g,60只,购自山西三颗月生物科技有限公司,生产许可证号:SCXK(晋)2024-0003;动物质量合格证号:11500600093311。大鼠适应性饲养1周,温度22 $^{\circ}$ C,湿度65%,光周期为12 h/12 h明暗循环,自由饮食、饮水。本研究已通过山西三颗月生物科技有限公司动物中心动物伦理委员会批准(批号:2024030548)。

1.2 药品及试剂 SAG(纯度 \geq 99%,上海源叶生物科技有限公司,批号:B21412);EX-527(纯度 \geq 99%,北京百奥莱博科技有限公司,批号:M00182);超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(批号:ml076328)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)(批号:ml094963)ELISA试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司;白细胞介素-6(interleukin-6,

IL-6)ELISA试剂盒(批号:ab234570)、CXCL10(批号:ab270896)ELISA试剂盒、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)ELISA试剂盒(批号:ab236712)ELISA试剂盒、SIRT1兔单抗(批号:ab189494)、AMPK(批号:ab3759)、p-AMPK(批号:ab131357)、PGC-1 α 兔多抗(批号:ab191838)及辣根过氧化物酶标记二抗(批号:ab6721)均购自abcam公司;HE染色试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,批号:E-IR-R117);TUNEL染色试剂盒(批号:40306ES50)、兔源GAPDH多抗(批号:30202ES40)均购自翌圣生物科技(上海)股份有限公司;BCA试剂盒(碧云天公司,批号:P0012)。

1.3 主要仪器 SpectraMax iD3酶标仪(美国Molecular Devices公司);DM2700M显微镜(德国Leica公司);LSM900激光共聚焦显微镜(德国ZEISS公司);ChemiDoc XRS+凝胶成像系统(美国bio-rad公司)。

1.4 OA大鼠模型建立、分组及药物干预 适应性饲养后随机将大鼠分为对照组(12只)和模型组(48只)。模型组大鼠利用碘乙酸钠(MIA)建立OA大鼠模型^[8],用1%戊巴比妥钠(50 mg/kg)麻醉大鼠,于右膝关节腔内注射2 mg MIA构建OA大鼠模型。7 d后,大鼠关节处出现红斑、肿胀,食欲低且体质量减轻表示OA大鼠造模成功。对照组大鼠右膝关节腔内注射等量生理盐水。将成功造模大鼠随机分为OA组、SAG低剂量组、SAG高剂量组、SAG高+SIRT1抑制剂组,每组12只。SAG低剂量组和SAG高剂量组分别用20 mg/kg、40 mg/kg SAG进行灌胃^[9],对照组和OA组给予等量生理盐水灌胃。SAG高+SIRT1抑制剂组给予40 mg/kg的SAG进行灌胃,同时腹腔注射10 mg/kg SIRT1抑制剂EX-527^[10],其余各组腹腔注射等量生理盐水。每天上午进行灌胃,持续4周。

1.5 样本收集 药物干预4周后,麻醉全部大鼠,腹主动脉采血。血样离心后将上层血清保存在-80 $^{\circ}$ C冰箱。采血后颈椎脱臼处死大鼠,取关节处软骨组织,各组大鼠随机取6只的软骨组织用多聚甲醛固定,其余6只大鼠软骨组织保存于液氮中。

1.6 各组大鼠软骨组织中SOD、MDA水平检测 从液氮中取出保存的部分软骨组织($n=6$),用研钵进行研磨,用预冷的汤匙取适量粉末至预冷离心管中,称重后加入匀浆缓冲液,混匀后用离心机4 $^{\circ}$ C下离心(12 000 r/min, 10 min),取上清液,分别

依据SOD、MDA试剂盒说明书进行加样处理,用酶标仪分别测定450 nm、532 nm波长下吸光度,并根据标准曲线计算SOD、MDA水平。

1.7 ELISA检测IL-6、CXCL10、TNF- α 水平 从冰箱中取出保存血清($n=12$),冰上融化后,在4℃条件下,以2 000 r/min离心10 min,取上清液,依据IL-6、CXCL10、TNF- α ELISA试剂盒说明书依次加检测抗体、酶合物、底物,用酶标仪检测450 nm处吸光度,根据标准曲线计算血清中IL-6、CXCL10和TNF- α 水平。

1.8 HE染色观察软骨组织的病理变化 取出固定过夜的软骨组织($n=6$),脱水后用石蜡包埋,石蜡组织切片后烘片,再经过水化后根据HE染色试剂盒说明书染色,PBS清洗后进行封片,在显微镜下观察软骨组织病理变化。

1.9 TUNEL染色观察软骨组织细胞凋亡情况 取“1.8”包埋后的切片($n=6$),烘片、水化后,浸入4%多聚甲醛中室温固定20 min,PBS洗3次 \times 5 min;0.3% Triton X-100/PBS冰上孵育5 min,PBS洗;用蛋白酶K在37℃下孵育30 min,PBS洗2次 \times 5 min;滴加试剂盒提供的平衡缓冲液,室温孵育10 min;用滤纸吸干平衡液,避光条件下滴加100 μ L按说明书现配的TUNEL反应混合液,37℃避光孵育60 min;直接将切片浸入SSC缓冲液中终止反应,避光洗涤3次,5 min/次;滴加DAPI染核,避光孵育10 min,PBS避光洗涤3次,抗荧光猝灭剂封片,在激光共聚焦显微镜下观察软骨组织细胞凋亡情况,保存的图像使用Image J软件进行分析。细胞凋亡率=(凋亡细胞数/总细胞数) \times 100%。

1.10 蛋白质印迹法(Western blotting)检测软骨组织中SIRT1/AMPK/PGC-1 α 通路相关蛋白表达 从液氮中取出保存的另一部分软骨组织($n=6$),用研钵进行研磨,加入裂解液,用超声破碎仪在冰上进行短时、间歇的超声,在4℃下,12 000 r/min离心15 min,小心吸取上清,即获得总蛋白提取液。通过BCA法测定标准品及待测样本在562 nm下的吸光度,根据标准曲线计算出各样本的蛋白浓度。取等量总蛋白,煮沸变性后用电泳仪(浓缩胶:90 V,30 min;分离胶120 V,1.5 h)分离,并采用湿转法将分离的蛋白转至聚偏二氟乙烯膜上(300 mA,60 min),过夜封闭,SIRT1、AMPK、p-AMPK、PGC-1 α 、GAPDH一抗(均1:1 000)室温孵育1 h,漂洗后加入辣根过氧化物酶标记二抗(1:5 000)孵育1 h,再次漂洗后ECL显色剂显色,凝胶成像系统曝光并拍照,内参为GAPDH,后续分析蛋白条带用Image J处理。

1.11 统计学方法 采用Graphpad prism8.0统计软件进行分析,符合正态分布用“均数 \pm 标准差”($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较用单因素方差分析;两两间多重比较用Tukey's事后检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠软骨组织中SOD活性、MDA含量比较 OA建模处理后,模型大鼠软骨组织中SOD活性显著降低,MDA含量显著升高;经SAG低剂量组和高剂量干预后,SOD活性均显著升高,MDA含量均显著降低,且SAG高剂量较低剂量作用更为明显;而在SAG高剂量干预基础上联合SIRT1抑制剂处理后,SOD活性较SAG高剂量处理显著下降,MDA含量则显著回升。

提示SAG可能通过激活SIRT1通路缓解OA软骨的氧化应激状态。(见表1)

表1 各组大鼠软骨组织中SOD活性、MDA含量比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	SOD/(U/mg)	MDA/(μ g/g)
对照组	6	38.45 \pm 3.42	1.72 \pm 0.11
OA组	6	15.57 \pm 2.03 ^a	6.65 \pm 0.44 ^a
SAG低剂量组	6	21.94 \pm 2.41 ^b	4.18 \pm 0.37 ^b
SAG高剂量组	6	31.71 \pm 2.84 ^{b,c}	2.26 \pm 0.26 ^{b,c}
SAG高+SIRT1抑制剂组	6	23.81 \pm 2.54 ^d	4.09 \pm 0.33 ^d

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与OA组比较,^b $P<0.05$;与SAG低剂量组比较,^c $P<0.05$;与SAG高剂量组比较,^d $P<0.05$ 。

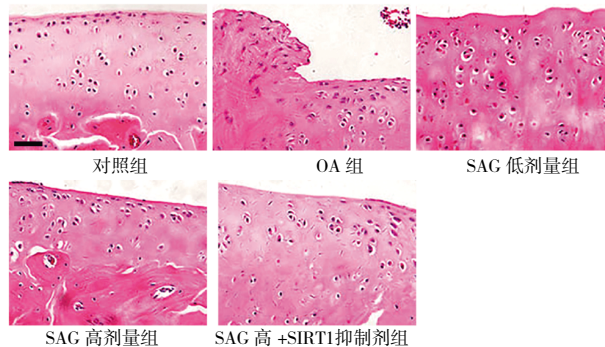
2.2 各组大鼠血清IL-6、CXCL10、TNF- α 水平比较 OA建模处理后,血清中IL-6、CXCL10、TNF- α 水平显著升高,经低、高剂量SAG干预后,这3种炎症因子的水平显著降低,且高剂量SAG的降低效果更明显;而在SAG高剂量干预基础上联合SIRT1抑制剂处理后,炎症因子水平较SAG高剂量处理出现显著回升。表明,SAG可能通过激活SIRT1通路有效抑制OA过程中的炎症反应。(见表2)

表2 各组大鼠血清IL-6、CXCL10、TNF- α 水平比较

组别	n	$(\bar{x}\pm s, \text{ng/L})$		
		IL-6	CXCL10	TNF- α
对照组	12	12.38 \pm 1.35	15.31 \pm 1.32	12.24 \pm 1.39
OA组	12	38.94 \pm 3.72 ^a	98.67 \pm 9.37 ^a	27.14 \pm 2.61 ^a
SAG低剂量组	12	29.27 \pm 2.52 ^b	74.93 \pm 8.41 ^b	20.87 \pm 2.16 ^b
SAG高剂量组	12	19.34 \pm 2.23 ^{b,c}	51.57 \pm 6.74 ^{b,c}	15.33 \pm 1.92 ^{b,c}
SAG高+SIRT1抑制剂组	12	30.09 \pm 2.63 ^d	83.72 \pm 8.69 ^d	23.68 \pm 2.26 ^d

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与OA组比较,^b $P<0.05$;与SAG低剂量组比较,^c $P<0.05$;与SAG高剂量组比较,^d $P<0.05$ 。

2.3 各组大鼠软骨组织病理变化 对照组大鼠软骨组织细胞排列整密,无明显异常;在OA建模处理后,大鼠软骨组织细胞排列散乱,聚集现象明显,组织表面粗糙,损伤较重,染色不均匀;经SAG低剂量和高剂量干预后,软骨组织损伤程度明显减轻,细胞排列和组织形态得到显著改善,且高剂量干预的改善效果更为显著;而在SAG高剂量干预基础上联合SIRT1抑制剂处理后,软骨组织的病理改善效果较SAG单独高剂量处理出现明显逆转。结果表明,SAG可能通过SIRT1信号通路对OA软骨组织发挥保护作用。(见图1)

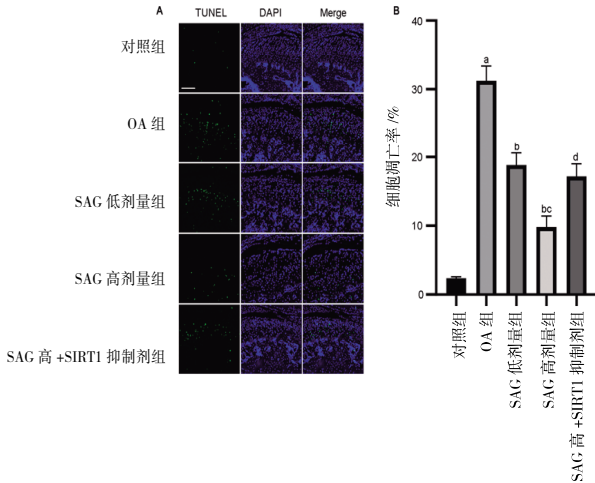


注:比例尺=25 μ m。

图1 各组大鼠软骨组织病理变化 (HE染色, \times 400)

2.4 各组大鼠软骨组织细胞凋亡情况 OA建模处理后,软

骨组织细胞凋亡率显著升高;经SAG低剂量和高剂量干预后,细胞凋亡率显著降低,且SAG高剂量较剂量干预表现出更强的抑制效应;而在SAG高剂量干预基础上联合SIRT1抑制剂处理后,细胞凋亡率较SAG单独高剂量处理显著回升。结果表明,SAG可能通过激活SIRT1通路抑制OA软骨细胞凋亡。(见图2)



注:A.大鼠软骨组织TUNEL染色($\times 200$,比例尺=100 μm); B.大鼠软骨组织细胞凋亡情况($\bar{x}\pm s, n=6$)。与对照组比较,^a $P<0.05$;与OA组比较,^b $P<0.05$;与SAG低剂量组比较,^c $P<0.05$;与SAG高剂量组比较,^d $P<0.05$ 。

图2 各组大鼠软骨组织细胞凋亡情况

2.5 各组大鼠软骨组织中SIRT1/AMPK/PGC-1 α 通路相关蛋白表达 OA建模处理后,SIRT1、p-AMPK/AMPK、PGC-1 α 蛋白表达均显著下调;经SAG低剂量和SAG高剂量干预后,上述蛋白表达水平均显著回升,且高剂量提升效果优于低剂量;而在SAG高剂量干预基础上联合SIRT1抑制剂处理后,上述蛋白表达水平较SAG单独高剂量处理显著下降。结果表明,SAG可能通过激活SIRT1,进而上调下游p-AMPK/AMPK及PGC-1 α 表达,从而在OA过程中发挥软骨保护作用。(见图3)

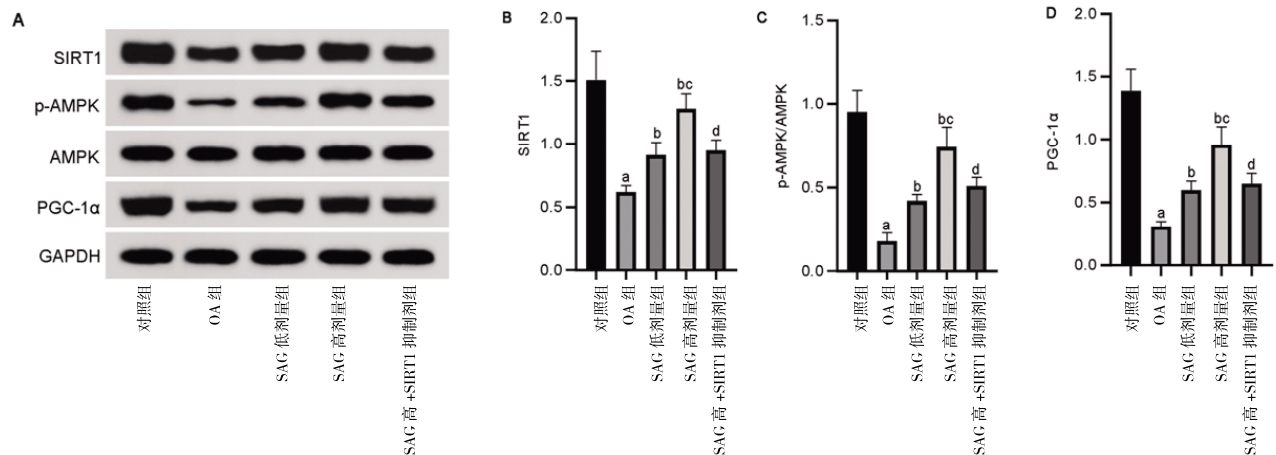
3 讨论

随着人口老龄化进程的加重,OA患病率越来越高,其已成为危害全球5亿多人口的重大疾病。OA通常是由于关节软

骨被长期压迫磨损并引发软骨侵蚀所致,其会导致患者软骨组织结构发生变化,最终导致患者整个关节功能障碍^[10]。目前,由于OA的致病机制缺乏认识,尚无法完全治愈^[12]。因此,充分了解OA的发病机制并寻找有效治疗药物至关重要。

SAG是一种从芸香科及罂粟科植物中分离出的苯并菲啶类生物碱,具有抗炎、抗菌、抗氧化以及抗肿瘤的作用^[13]。本研究中,OA模型大鼠软骨组织SOD活性降低,MDA水平升高,而SAG给药治疗的OA大鼠中SOD水平升高,MDA水平及细胞凋亡率均降低。SOD是细胞抵抗氧化应激的重要酶,其可以清除氧自由基,MDA是脂质过氧化过程的产物,被认为是反映氧化应激强度的标志物^[14-15]。由此表明,SAG可以调节OA大鼠体内氧化与抗氧化平衡。已有研究发现,SAG可以降低非甾体抗炎药诱导大鼠的小肠炎炎症反应,也可以通过增强小鼠的血屏障缓解LPS刺激的乳腺炎症状^[16-17]。在本研究中,OA组大鼠软骨组织细胞排列散乱,聚集现象明显,组织表面粗糙,损伤较重,染色不均匀,且血清IL-6、CXCL10、TNF- α 水平升高;在不同SAG处理后,大鼠软骨组织表面及细胞排列情况均得到明显改善,且血清IL-6、CXCL10、TNF- α 水平显著降低。表明SAG可能通过减轻OA大鼠的炎症反映发挥治疗作用。

SIRT1/AMPK/PGC-1 α 是调控氧化应激和炎症反应的重要通路之一,激活该通路可介导下游信号级联反应,有效抑制炎症细胞因子的释放和活性氧的生成,因此,激活该通路可能成为治疗OA大鼠软骨损伤的一种潜在策略^[18-19]。SIRT1是一种组蛋白依赖性脱乙酰酶,其可以调节线粒体功能,在与损伤相关的疾病中,机体常处于能量匮乏状态,此时激活SIRT1可有效增强线粒体功能^[20]。SIRT1与机体的氧化应激和炎症反应密切相关,其可以通过促进软骨细胞的增殖分化,并上调对软骨功能至关重要的基因表达,从而发挥软骨保护作用^[21]。有研究发现,SIRT1/AMPK/PGC-1 α 在IL-1 β 刺激的软骨细胞中受到抑制,在OA大鼠软骨细胞中激活该通路可以抑制炎症反应并改善软骨细胞变性和OA的进程^[22-23]。本研究中,OA组大鼠软骨组织中SIRT1、p-AMPK/AMPK、PGC-1 α 蛋白表达水平显著低于对照组,这一结果与OA组大鼠所表现的软骨损伤病理特征相一致。而SAG低剂量组和高剂量组的SIRT1、



注:A.大鼠软骨组织中相关蛋白的表达;B.SIRT1蛋白表达比较($\bar{x}\pm s, n=6$);C.AMPK蛋白表达比较($\bar{x}\pm s, n=6$);D.PGC-1 α 蛋白表达比较($\bar{x}\pm s, n=6$)。与对照组比较,^a $P<0.05$;与OA组比较,^b $P<0.05$;与SAG低剂量组比较,^c $P<0.05$;与SAG高剂量组比较,^d $P<0.05$ 。

图3 各组大鼠软骨组织中SIRT1/AMPK/PGC-1 α 通路相关蛋白表达

p-AMPK/AMPK、PGC-1 α 蛋白表达高于OA组,这表明SAG能够激活OA大鼠中的SIRT1/AMPK/PGC-1 α 信号通路。然而,通过SIRT1抑制剂回补实验发现,SIRT1抑制剂逆转了SAG对OA大鼠软骨损伤及SIRT1/AMPK/PGC-1 α 通路的调控作用,表明SIRT1/AMPK/PGC-1 α 通路在SAG治疗OA过程中存在介导作用。

综上所述,SAG可能通过能激活SIRT1/AMPK/PGC-1 α 信号通路,改善OA大鼠软骨损伤。

参考文献

- [1] PAN Y M, YANG Y Y, FAN M T, et al. Progranulin regulation of autophagy contributes to its chondroprotective effect in osteoarthritis[J]. *Genes Dis*, 2023, 10(4):1582–1595.
- [2] RICES J, BEIER F, YOUNG D A, et al. Interplay between genetics and epigenetics in osteoarthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(5):268–281.
- [3] 张晓丹, 胡铭杨, 索娜, 等. 补肾通络方对骨关节炎大鼠 JAK2/STAT3 及骨代谢的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(21):5316–5320.
- [4] 凌浩, 肖红艳, 张紫阳, 等. 血根碱对奶山羊生产性能、抗氧化和免疫功能的影响[J]. *动物营养学报*, 2021, 33(8):4541–4548.
- [5] MA Y, SUN X W, HUANG K M, et al. Sanguinarine protects against osteoarthritis by suppressing the expression of catabolic proteases[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38):62900–62913.
- [6] 魏柯健, 俞静静, 苏洁, 等. 探讨保元汤加减方通过 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 通路对小鼠的抗疲劳作用[J]. *北京中医药大学学报*, 2023, 46(12):1716–1727.
- [7] DU K W, FANG X C, LI Z Q. Ferulic acid suppresses interleukin-1 β -induced degeneration of chondrocytes isolated from patients with osteoarthritis through the SIRT1/AMPK/PGC-1 α signaling pathway[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2021, 9(3):710–720.
- [8] 曾智, 李浩, 王晓旭, 等. 罗汉果皂苷 VI 对膝骨关节炎大鼠模型的治疗作用及其机制探讨[J]. *免疫学杂志*, 2022, 38(9):804–809.
- [9] ZHANG F Z, XIE J L, WANG G L, et al. Anti-osteoporosis activity of Sanguinarine in preosteoblast MC3T3-E1 cells and an ovariectomized rat model[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(6):4626–4633.
- [10] 马振旺, 姜德友, 胡丙成, 等. 橙皮苷通过 SIRT1/Nrf2/HO-1 信号通路改善 2 型糖尿病大鼠心肌缺血/再灌注损伤的机制研究[J]. *海南医学院学报*, 2022, 28(8):566–571, 578.
- [11] YAO Q, WU X H, TAO C, et al. Osteoarthritis: Pathogenic signaling pathways and therapeutic targets[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):56.
- [12] 李仪杰, 刘亚东, 李进敏, 等. 沉默信息调节因子 2 相关酶 1 在骨关节炎中的作用机制[J]. *风湿病与关节炎*, 2024, 13(10):58–64.
- [13] 徐志东, 周军伟, 倪超, 等. 血根碱对患者源性结直肠癌类器官生长的影响[J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(4):652–661.
- [14] 刘吉斌, 周宇, 于庆瑞. 正骨紫金丸对骨关节炎大鼠软骨组织的保护作用及其机制[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2023, 31(8):7–12.
- [15] ESTAKHRI F, REZA PANJEHSHAHIN M, TANIDEH N, et al. Efficacy of combination therapy with apigenin and synovial membrane-derived mesenchymal stem cells on knee joint osteoarthritis in a rat model[J]. *Iran J Med Sci*, 2021, 46(5):383–394.
- [16] LINX L, SHIY N, CAOY L, et al. Sanguinarine protects against indomethacin-induced small intestine injury in rats by regulating the Nrf2/NF- κ B pathways[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:960140.
- [17] ZHENG Z J, ZHENG Y H, LIANG X B, et al. Sanguinarine enhances the integrity of the blood-milk barrier and inhibits oxidative stress in lipopolysaccharide-stimulated mastitis[J]. *Cells*, 2022, 11(22):3658.
- [18] LIU T Y, SONG X L, AN Y P, et al. Lactobacillus rhamnosus GG colonization in early life ameliorates inflammaging of offspring by activating SIRT1/AMPK/PGC-1 α pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:3328505.
- [19] 吴军城, 赵立国, 张立文. 灯盏花乙素调节 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路对溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群的影响[J]. *中国病原生物学杂志*, 2024, 19(1):36–41.
- [20] 康俊峰, 姜众会, 揭立士, 等. 基于 SIRT1 介导的线粒体自噬研究藤痹宁 II 联合脂肪干细胞外泌体保护软骨细胞的作用机制[J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(10):2316–2324.
- [21] SINGH V, UBAID S. Role of silent information regulator 1 (SIRT1) in regulating oxidative stress and inflammation[J]. *Inflammation*, 2020, 43(5):1589–1598.
- [22] ZHENG W H, FENG Z H, YOU S B, et al. Fisetin inhibits IL-1 β -induced inflammatory response in human osteoarthritis chondrocytes through activating SIRT1 and attenuates the progression of osteoarthritis in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 45:135–147.
- [23] LIU Z L, ZHANG H, WANG H L, et al. Magnolol alleviates IL-1 β -induced dysfunction of chondrocytes through repression of SIRT1/AMPK/PGC-1 α signaling pathway[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2020, 40(3):145–151.

(收稿日期:2025-07-14 编辑:罗英姣)