

五味子甲素对膝骨关节炎大鼠关节软骨组织炎症的影响

刘健¹, 王欣², 吴诗卉², 高庆卓², 邢昕雨², 敬舒³, 李贺^{2*}

¹吉林省吉林中西医结合医院药剂科, 吉林 吉林

²北华大学药学院, 吉林 吉林

³北华大学附属医院, 吉林 吉林

收稿日期: 2026年5月25日; 录用日期: 2026年6月18日; 发布日期: 2026年6月29日

摘要

目的: 探究五味子甲素(Schisandrin A, Sch A)对膝骨关节炎(Knee osteoarthritis, KOA)大鼠软骨组织炎症相关指标的影响及可能作用机制。方法: 将SD大鼠随机分为Control组、KOA组、Sch A组(10, 20, 40 mg/kg)、INM组, 构建大鼠KOA模型, 连续给药7天。末次给药后, 取膝关节滑膜组织。结果: 与Control组相比, KOA组大鼠血清中IL-1 β 、IL-18、IL-6及IL-8等促炎细胞因子水平显著升高, 而随着Sch A给药剂量增加, 促炎因子水平逐渐降低; 在炎症相关通路检测中, KOA组TLR4、NF- κ B、Myd88蛋白表达水平以及NF- κ B蛋白阳性表达均显著高于Control组, 且随着Sch A给药剂量增加, 上述蛋白表达水平及阳性表达均逐渐降低。结论: Sch A可通过抗炎作用减轻KOA损伤, 且该作用可能与TLR4/NF- κ B/Myd88信号通路调节有关。

关键词

五味子甲素, 膝骨关节炎, 抗炎

Effects of Schisandrin A on Inflammation of Articular Cartilage Tissue in Knee Osteoarthritis Rats

Jian Liu¹, Xin Wang², Shihui Wu², Qingzhuo Gao², Xinyu Xing², Shu Jing³, He Li^{2*}

¹Department of Pharmacy, Jilin Province Jilin Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Jilin Jilin

²School of Pharmacy, Beihua University, Jilin Jilin

³Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin Jilin

Received: May 25, 2026; accepted: June 18, 2026; published: June 29, 2026

*通讯作者。

文章引用: 刘健, 王欣, 吴诗卉, 高庆卓, 邢昕雨, 敬舒, 李贺. 五味子甲素对膝骨关节炎大鼠关节软骨组织炎症的影响[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 2192-2198. DOI: 10.12677/acm.2026.1662440

Abstract

Objective: The effects and possible mechanisms of Schisandrin A (Sch A) on the inflammatory indicators of cartilage tissue in knee osteoarthritis (KOA) rats were investigated. **Methods:** SD rats were randomly divided into control group, KOA group, Sch A group (10, 20, 40 mg/kg) and INM group, and the rat KOA model was constructed and administered continuously for 7 days. After the last dose, synovial tissue of the knee joint is taken. **Results:** Compared with the control group, the serum levels of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-18, IL-6 and IL-8 in the KOA group increased significantly, and the levels of pro-inflammatory factors decreased gradually with the increase of Sch A dose. In the detection of inflammation-related pathways, the protein expression levels of TLR4, NF- κ B, Myd88 and the positive expression of NF- κ B protein in the KOA group were significantly higher than those in the control group, and the expression levels and positive expressions of the above proteins gradually decreased with the increase of Sch A dose. **Conclusion:** Sch A can alleviate KOA damage through anti-inflammatory effect, and may improve KOA damage by regulating TLR4/NF- κ B/Myd88 signaling pathway.

Keywords

Schisantherin A, Osteoarthritis, Anti-Inflammatory

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

膝关节骨性关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)是临床常见慢性关节疾病, 该病患者目前全球约为 3.03 亿人[1] [2]。目前, KOA 已经成为世界上第四大致残性疾病之一[3]。历史上认为, KOA 是一个“磨损”的疾病, 而最近的病因假说强调这是一种慢性、低度炎症性疾病[4]。随着软骨退化, KOA 的典型特征和主要致病因素是滑膜的慢性低度炎症和广泛的血管生成[5], 其病变可累及关节软骨、滑膜、关节囊和关节周围肌肉, 造成不可逆的关节损伤[6]。随着人类寿命、肥胖人群比例以及关节损伤发生率的增加, KOA 造成的个人和社会负担的经济成本显著增加[7], 虽然 KOA 的病因尚不明确, 但研究表明炎症在 KOA 的发病机制中表现出极其重要的相关性[8]。

五味子甲素(Schisandrin A, Sch A)是从五味子中分离得到的一种重要的木脂素类活性单体化合物[9]。五味子木脂素类化合物包括五味子甲素已被证实具有抗氧化、抗炎和抗癌生物学特性[10] [11]。炎症是机体对内外刺激的一种防御反应, 然而过度的炎症反应却会导致组织损伤, 进而引发一系列疾病。已有研究表明 Sch A 对炎性肠病、急性溃疡性结肠炎等炎症导致的机体损伤具有保护作用, 证明 Sch A 具有极好的抗炎效果[12]。随着人们对关节炎等慢性疾病的关注度日益提高, 寻找有效的治疗方法成为了医学研究的热点之一。然而, Sch A 作为一种具有潜在抗炎作用的物质, 备受关注。尽管 Sch A 在其他疾病中展现出了良好的抗炎效果, 目前却没有报道 Sch A 对 KOA 患者有保护作用。因此, 本研究旨在深入探讨 Sch A 对 KOA 大鼠的机制研究。

本研究将通过 SD 大鼠进行膝关节炎造模, 探讨 Sch A 的作用机制, 有望为 KOA 患者提供新的治疗方法, 并为五味子的开发利用提供理论支持。

2. 材料与方法

2.1. 实验动物、主要试剂及仪器

48 只 SPF 级雄性 SD 大鼠(长春市益思实验动物有限公司, 中国长春[SCXK (Ji)-2020-0002]), 180~220 g, 饲养温度 25℃, 湿度 50%, 12 h 昼夜循环, 自由饮食, 适应环境 7 天后进行实验。

五味子甲素(99.16%, 成都普菲德生物科技有限公司); 吡啶美辛(上海金不换兰考制药有限公司); 羧甲基纤维素钠(上海源叶生物科技有限公司); 木瓜蛋白酶(北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司); L-半胱氨酸(北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司)。

高速低温冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司); F6/10 手持高速匀浆机(上海净信实业发展有限公司); 试剂盒(上海酶联生物科技有限公司); 全自动酶标仪(瑞士 TECAN 集团公司); Western blots 凝胶电泳仪(美国 Bio-Rad 公司); 转膜仪(美国 Bio-Rad 公司); 抗体(AB Clonal 公司); Olympus FV1000 激光共聚焦显微镜(日本奥林巴斯公司)。

2.2. 动物分组及给药

将 48 只雄性 SD 大鼠随机分为 6 组, 即 Control 组(CMC-Na)、KOA 组(CMC-Na)、Sch A 组(10, 20, 40 mg/kg)、INM 组(16 mg/kg), 连续灌胃 7 天。

2.3. KOA 大鼠模型的建立

给药期间, 于大鼠右膝关节腔注射 0.2 mL 4%木瓜蛋白酶与 0.03 mol/L L-半胱氨酸混悬液, 连续 7 天, 建立早期 KOA 大鼠模型。于给药第 7 天处死, 用生理盐水灌洗关节腔, 取大鼠膝骨关节, -80℃冰箱冻存备用。

2.4. 组织病理学分析

使用 10%甲醛水溶液固定膝骨关节软骨组织 48 h, 并用 5%硝酸甲醛室温脱钙 29 h。将组织在乙醇中按浓度梯度脱水, 使用石蜡包埋后切片, 切片用二甲苯及乙醇梯度脱蜡后采用 HE 及 Masson 染色法染色。使用光学显微镜观察软骨组织的组织病理学变化, 并根据 Mankin 评分标准评分: 软骨结构(0 分~5 分)、软骨细胞(0 分~3 分)、基质着色(0 分~4 分)、潮线完整性(0 分~1 分), Mankin 评分的分数是各组分分数的总和, 总分为 13 分, 分数越高代表关节退化越严重。

2.5. 炎症相关生化指标检测

将大鼠膝骨关节软骨组织与生理盐水以 1:9 的比例混合后匀浆, 制备软骨组织匀浆液。将组织匀浆液在 10,000 rpm 和 4℃条件下离心 10 min, 获得匀浆上清液。按照试剂盒说明书操作使用试剂盒检测软骨组织中 IL-8、IL-18、IL-6、IL-1 β 的含量。

2.6. Western Blot 检测

取大鼠膝骨关节处软骨组织, 加入 RIPA 裂解液及蛋白酶抑制剂(100:1)匀浆后冰上裂解 1 h, 10,000 rpm 离心 10 min 取上清定量, SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离目的蛋白, 并转移至 PVDF 膜上, 使用 5%脱脂牛奶室温封闭 1 h, 加入一抗 4℃孵育过夜, 分别加入 TLR4、NF- κ B p65、Myd88 抗体(按 1:1000 比例稀释)及 GAPDH 抗体(按 1:10,000 比例稀释), 次日室温孵育二抗(1:10,000) 1 h, 用 ECL 化学发光法显影, 并使用 Image J 软件半定量分析。

2.7. 免疫荧光分析

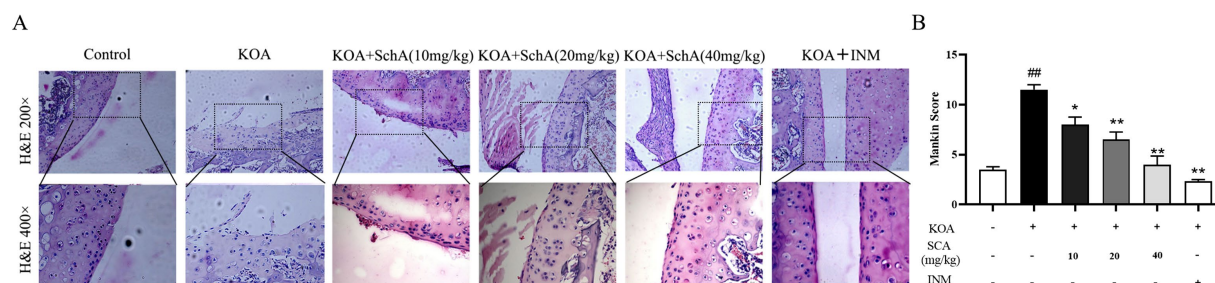
使用 10%甲醛固定膝关节滑膜组织 48 h, 并用 5%硝酸甲醛室温脱钙 29 h。将滑膜组织在乙醇中按

浓度梯度脱水, 石蜡包埋后切片。切片用二甲苯脱蜡后采用软骨切片经二甲苯及乙醇梯度脱蜡后, 使用 5% 山羊血清封闭 2 h, 加入一抗 NF- κ B p65 (1:200) 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜后, 加入荧光二抗(1:200)室温孵育 1 h, 使用 DAPI 染核液避光孵育 5 min, 清洗后甘油封片。用共聚焦荧光显微镜取图, 并使用 Image J 软件半定量分析。

3. 结果

3.1. Sch A 对 KOA 大鼠膝关节软骨组织病理学变化的影响

HE 染色结果如图所示, CON 组大鼠软骨切片染色均匀, 软骨表面光滑连续, 软骨细胞排列整齐, 潮线完整; 与 CON 组相比, KOA 组大鼠软骨组织形态结构不规则, 软骨边缘有破损, 软骨细胞排列紊乱, 软骨细胞数量明显减少, 潮线不完整; 与 KOA 组相比, Sch A (10 mg/kg) 组软骨结构有缺陷, 软骨细胞排列紊乱, 潮线断裂; Sch A (20 mg/kg) 组软骨结构紊乱, 软骨细胞排列紊乱, 潮线不完整; Sch A (40 mg/kg) 组软骨细胞排列略有整齐, 潮线接近完整(图 1(A))。此外, Mankin 评分结果如图所示, 与 CON 组相比, KOA 组评分显著升高($P < 0.01$), 与 KOA 组相比, Sch A (10, 20, 40 mg/kg) 组和 IND 组评分显著降低($P < 0.01$, $P < 0.05$) (图 1(B))。提示 Sch A 能够改善 KOA 大鼠膝关节软骨组织病理学损伤。



A: HE 染色($\times 200$, $\times 400$); B: Mankin 评分(* $P < 0.05$: 具有显著差异; ** $P < 0.01$: 具有极显著差异)。

Figure 1. Pathological observation of articular cartilage tissue in KOA rats in each group (Mean \pm SD, n = 3)

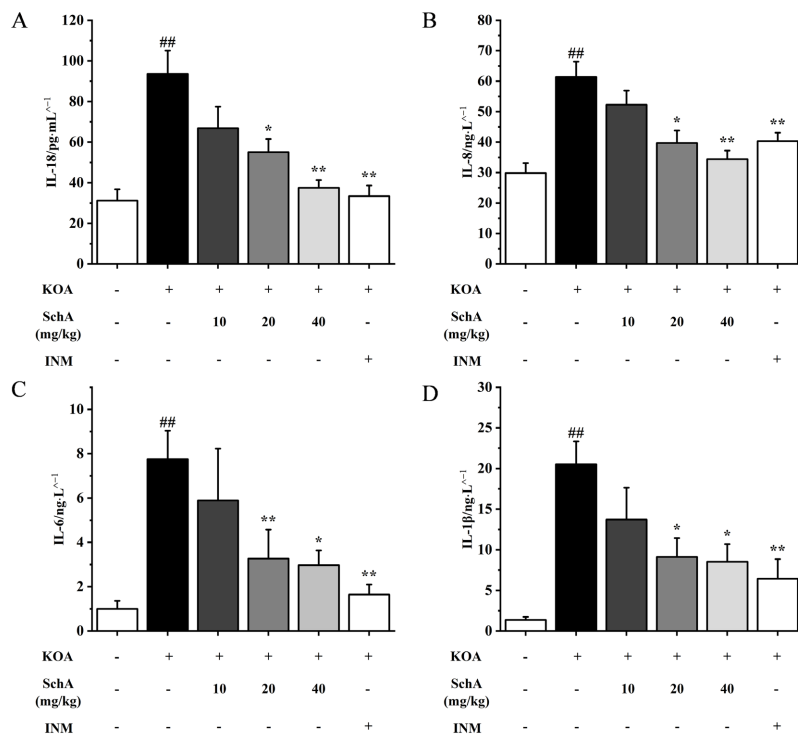
图 1. 各组 KOA 大鼠膝关节软骨组织病理学观察(Mean \pm SD, n = 3)

3.2. Sch A 对 KOA 大鼠膝关节软骨组织中炎症相关指标的影响

结果如图 2 所示, 与 Control 组相比, KOA 组软骨组织中 IL-8、IL-18、IL-6、IL-1 β 水平显著上升($P < 0.01$), 与 KOA 组相比, Sch A (10, 20, 40 mg/kg) 组软骨组织中 IL-8、IL-18、IL-6、IL-1 β 水平显著下降($P < 0.01$, $P < 0.05$)。提示 Sch A 能够通过降低 KOA 大鼠膝关节软骨组织中炎症因子的水平从而产生抗炎作用。

3.3. Sch A 对 KOA 大鼠膝关节软骨组织 TLR4/NF- κ B/Myd88 信号通路相关蛋白表达的影响

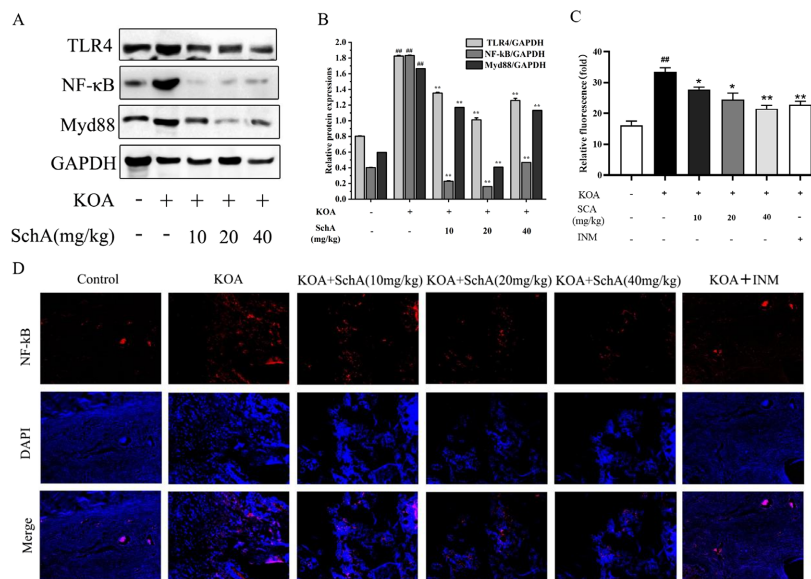
NF- κ B 信号通路介导炎症反应。本实验检测了膝关节软骨组织中 NF- κ B 信号通路相关蛋白的表达情况。结果如图 3(A)、图 3(B)所示, 与 Control 组相比, KOA 组 TLR4/NF- κ B/Myd88 蛋白表达水平显著上升($P < 0.01$); 与 KOA 组相比, Sch A (10, 20, 40 mg/kg) 组 TLR4/NF- κ B/Myd88 蛋白表达水平显著下降($P < 0.01$)。为进一步证实上述结果, 采用免疫荧光法检测了大鼠膝关节软骨组织中 NF- κ B p65 的表达水平, 检测结果与 Western blot 结果一致(图 3(C)、图 3(D))。表明 Sch A 抑制 NF- κ B p65 核转位产生抗炎作用, 提示 Sch A 通过调节 NF- κ B 信号通路产生抗炎作用。



A: IL-18; B: IL-8; C: IL-6; D: IL-1 β (* $P < 0.05$: 具有显著差异; ** $P < 0.01$: 具有极显著差异)

Figure 2. Content of inflammation related biochemical indicators in cartilage tissue of KOA rats in each group (Mean \pm SD, n = 8)

图 2. 各组 KOA 大鼠软骨组织炎症相关生化指标含量(Mean \pm SD, n = 8)



A: TLR4、NF- κ B p65、Myd88 蛋白电泳图像; B: TLR4/GAPDH、NF- κ B p65/GAPDH、Myd88/GAPDH 灰度分析; C: NF- κ B p65 蛋白免疫荧光强度分析; D: NF- κ B p65 蛋白免疫荧光(* $P < 0.05$: 具有显著差异; ** $P < 0.01$: 具有极显著差异)

Figure 3. The effect of Sch A on the expression of NF- κ B signaling pathway related proteins in rat knee cartilage tissue (Mean \pm SD, n = 3)

图 3. Sch A 对大鼠膝关节软骨组织 NF- κ B 信号通路相关蛋白表达的影响(Mean \pm SD, n = 3)

4. 讨论与结论

KOA 即膝关节骨性关节炎, 是一种在全球范围内广泛存在的慢性关节疾病。其发病机理复杂, 主要包括关节软骨的破坏、软骨下骨硬化以及骨关节炎的形成。在这一连串的病理过程中[13], 炎症细胞浸润滑膜并导致滑膜增生是 KOA 发病的核心环节之一, 而滑膜炎作为 KOA 的典型病理变化[14], 进一步加剧了关节的炎症和损伤[8] [15] [16]。在这样的背景下, 天然植物中的活性成分因其抗炎、抗氧化等益处受到了广泛关注。五味子作为一种传统中药材, 其主要成分包括挥发油、木脂素类、多糖以及有机酸类等[17]。近年来, 五味子在医学领域的应用和研究日益增多, 特别是其主要成分之一的 Sch A 已被证实具有显著的抗炎作用[18]-[20]。鉴于 Sch A 的抗炎特性, 本实验探索其在 KOA 治疗中的潜在应用价值。通过将 Sch A 应用于 KOA 的动物模型中, 研究其对 KOA 的影响及机制。

考虑到炎症是导致 KOA 的核心因素之一, 所以通过 Elisa 对促炎因子进行了检测。由于实验动物个体化差异因素影响, 因此每组设置 8 份样本以降低实验偏差。结果显示, Sch A 可有效降低促炎因子 IL-1 β 、IL-18、IL-6 及 IL-8 的释放, 这表明 Sch A 具有显著的抗炎作用, 能够减轻 KOA 患者的炎症反应。这一发现对于深入理解 Sch A 对 KOA 的治疗机制具有重要意义。研究发现, TLR4/NF- κ B/Myd88 通路是机体炎症体系中的重要途径[21] [22]。采用 Western blot 对通路相关蛋白进行检测, 由于蛋白检测结果重复性较好, 故仅设置 3 组生物学重复, 符合实验标准。实验结果显示, 随着给药剂量增加, TLR4、NF- κ B 及 Myd88 的表达水平降低, 并且 NF- κ B 免疫荧光染色结果也证明, Sch A 可能通过调节炎症相关通路 TLR4/NF- κ B/Myd88 信号通路来改善 KOA [23] [24]。这一发现为我们揭示了 Sch A 治疗 KOA 的潜在机制, 为未来的药物研发提供了新的思路。综上所述, Sch A 作为一种具有抗炎的药物, 对 KOA 的治疗具有显著效果。通过降低促炎因子和代谢因子的含量, 以及调节炎症相关通路, Sch A 能够改善 KOA 的病理变化。

这一研究成果为 KOA 的治疗提供了新的方法和思路, 有望为广大患者带来福音。综上, 五味子甲素对大鼠膝关节滑膜损伤具有保护作用, 本研究发现 Sch A 能够有效抑制促炎因子的产生, 减轻关节炎症, 调节炎症通路, 并促进软骨细胞修复。该作用可能与调节炎症相关通路 TLR4/NF- κ B/Myd88 信号通路有关。这些发现为 KOA 的治疗提供了新的思路和方法, 同时也为传统中药材五味子在现代医学领域的应用开辟了更广阔的前景。

声明

本实验通过北华大学实验动物伦理委员会批准。

基金项目

吉林省科技厅基础研究项目, 项目名称: 基于抗氧化 NRF2-ARE 通路的五味子木脂素作用机制研究, 项目编号 20240305076YY。

参考文献

- [1] Jang, S., Lee, K. and Ju, J.H. (2021) Recent Updates of Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment on Osteoarthritis of the Knee. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 2619. <https://doi.org/10.3390/ijms22052619>
- [2] Zhu, H., Liu, F., Zhai, X., Tong, Z., Li, H., Dong, W., et al. (2023) Revisiting Matrix Hydrogel Composed of Gelatin and Hyaluronic Acid and Its Application in Cartilage Regeneration. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **681**, 97-105. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.09.060>
- [3] 吴其相, 曾敏, 彭科志. 针刺治疗膝关节骨性关节炎的研究进展[J]. *中国中医急症*, 2025, 34(5): 932-936.
- [4] Yang, J. and Liu, W. (2022) The Role of AIM2 Inflammasome in Knee Osteoarthritis. *Journal of Inflammation Research*, **15**, 6453-6461. <https://doi.org/10.2147/jir.s392652>

- [5] Guo, Y., Xu, Y., He, M., Chen, X., Xing, L., Hu, T., *et al.* (2023) Acupotomy Improves Synovial Hypoxia, Synovitis and Angiogenesis in KOA Rabbits. *Journal of Pain Research*, **16**, 749-760. <https://doi.org/10.2147/jpr.s396955>
- [6] Wang, Z., Efferth, T., Hua, X. and Zhang, X. (2022) Medicinal Plants and Their Secondary Metabolites in Alleviating Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Phytomedicine*, **105**, Article ID: 154347. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154347>
- [7] 刘朝晖, 马剑雄, 张顺, 等. 膝关节关节炎的现状与治疗方法的研究进展[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2020, 13(8): 688-693.
- [8] Liao, T., Ding, L., Wu, P., Zhang, L., Li, X., Xu, B., *et al.* (2020) chrysin Attenuates the NLRP3 Inflammasome Cascade to Reduce Synovitis and Pain in KOA Rats. *Drug Design, Development and Therapy*, **14**, 3015-3027. <https://doi.org/10.2147/dddt.s261216>
- [9] 王一格, 张强, 包永睿, 等. 基于“质-量”双标法对南北五味子差异的研究[J]. 药学研究, 2024, 43(12): 1179-1184.
- [10] Yan, H. and Guo, M. (2020) Schizandrin a Inhibits Cellular Phenotypes of Breast Cancer Cells by Repressing miR-155. *IUBMB Life*, **72**, 1640-1648. <https://doi.org/10.1002/iub.2329>
- [11] 车益军, 韩冲, 于欣宇, 等. 五味子甲素通过 SIRT1/NF- κ B 通路减轻脑出血后星形胶质细胞焦亡的机制[J]. 遵义医科大学学报, 2023, 46(11): 1041-1049.
- [12] 王绍洁, 张莹, 梁晗业, 等. 五味子甲素对炎性肠病小鼠结肠 NF- κ B/COX-2 信号通路的影响[J]. 西部中医药, 2023, 36(9): 35-39.
- [13] Chen, W., Zhuang, Y., Peng, W., Cui, W., Zhang, S. and Wang, J. (2023) Du Huo Ji Sheng Tang Inhibits Notch1 Signaling and Subsequent NLRP3 Activation to Alleviate Cartilage Degradation in KOA Mice. *Chinese Medicine*, **18**, Article No. 80. <https://doi.org/10.1186/s13020-023-00784-y>
- [14] Molnar, V., Matišić, V., Kodvanj, I., Bjelica, R., Jeleč, Ž., Hudetz, D., *et al.* (2021) Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 9208. <https://doi.org/10.3390/ijms22179208>
- [15] 李思逸, 周光清. 中国人群 1990-2021 年归因于高体质指数的膝关节关节炎疾病负担变化趋势与预测[J]. 广东医学, 2025, 46(5): 694-701.
- [16] 潘靖. 太极拳对轻度膝关节炎中老年患者步行时下肢生物力学特征的影响[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州体育学院, 2025.
- [17] 温晓雅, 刘龙, 王博龙. 基于网络药理学和分子对接的五味子甲素、五味子乙素抗癌机制研究[J]. 湖北民族大学学报(自然科学版), 2021, 39(2): 149-154.
- [18] 蒋嘉瑞, 董跨, 金玉春, 等. 五味子甲素调控 FXR 信号通路改善 DSS 诱导的小鼠急性溃疡性结肠炎[J]. 药理学学报, 2024, 59(5): 1261-1270.
- [19] 侯惠民, 张文文, 赵卫萍, 等. 五味子甲素改善氧化应激引起的内皮功能障碍[J]. 中国药理学通报, 2025, 41(1): 122-130.
- [20] 刘永生, 王金菊. 五味子甲素对溃疡性结肠炎大鼠的保护作用[J]. 中成药, 2021, 43(3): 774-778.
- [21] 刘永华, 王文静, 姚艳影, 等. 参芍胶囊联合贝尼地平对冠心病心绞痛患者血管内皮功能、心肌损伤以及 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(9): 1257-1261.
- [22] 孙饶奚, 唐文松. 迷迭香酸调节 Toll 样受体 4/核因子- κ B 信号通路对急性中耳炎大鼠炎症反应的影响[J]. 河北中医, 2025, 47(4): 590-594.
- [23] 雷西熙, 邓可斌, 姜锐. 槲皮素通过 TLR4/IRAK4/NF- κ B 信号通路对过敏性鼻炎大鼠炎症反应的影响[J]. 中国药房, 2025, 36(7): 832-836.
- [24] 冯婧, 熊伟, 杨兴来, 等. 基于 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路探究肾气丸对 Zucker 糖尿病肥胖大鼠肾损伤的影响[J]. 中成药, 2025, 47(4): 1310-1314.