

沉默信息调节因子1对软骨损伤修复机制的研究进展

陈奕孝^{1,2,3} 李国庆^{2,3} 刘苏^{2,3} 翁鉴^{2,3} 朱元超^{1,2,3} 于斐^{2,3} 曾晖^{1,2,3*}

(1. 遵义医科大学研究生院, 贵州 遵义, 563000; 2. 北京大学深圳医院骨关节科, 广东 深圳, 518036; 3. 骨科生物材料国家地方联合工程研究中心, 广东 深圳, 518036)

摘要: 软骨容易受到内外环境影响造成损伤, 但因其缺乏神经、血管和淋巴等组织, 所以自我修复能力有限, 在这一过程中长寿基因沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 发挥重要作用。软骨受损后, 软骨合成分解代谢紊乱, SIRT1 基因可通过影响软骨细胞炎症反应、氧化应激等因素调控软骨损伤进程。在分子机制中, SIRT1 基因具有调节软骨稳态的重要作用, 其可通过 Notch、BMP、Wnt/ β -catenin 等信号通路对软骨损伤修复进行调节。在本综述中, 阐述了 SIRT1 基因在病理生理条件下对软骨的保护作用及可能的修复机制, 为恢复软骨稳态、实现软骨代谢平衡相关研究提供理论支撑。

关键词: 沉默信息调节因子 1; 软骨损伤; 信号通路; 发病机制

中图分类号: R684 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-8011(2023)-03-0001-04

Research Progress on the Mechanism of Silencing Information Regulator 1 on Cartilage Injure Repair

CHEN Yi-xiao^{1,2,3} LI Guo-qing^{2,3} LIU Su^{2,3} WENG Jian^{2,3} ZHU Yuan-chao^{1,2,3}
YU Fei^{2,3} ZENG Hui^{1,2,3*}

(1. Graduate School of Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou, 563000, China; 2. Department of bone and joint surgery, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen Guangdong, 518036, China; 3. National and Local Joint Engineering Research Center of Orthopedic Biomaterials, Shenzhen Guangdong, 518036, China)

Abstract: Cartilage is vulnerable to be damaged by internal and external environmental, but its self-repair ability is limited due to the lack of nerves, blood vessels and lymphatic tissues. In this process, longevity gene silencing information regulator 1 (SIRT1) plays an important role. After cartilage damage, cartilage anabolism and catabolism are disordered. SIRT1 gene can regulate the process of cartilage damage by influencing chondrocyte inflammation, oxidative stress and other factors. In the molecular mechanism, SIRT1 gene plays an important role in regulating cartilage homeostasis, which can be mediated by Notch, BMP, Wnt/ β -Catenin and other signal pathways that play a regulatory role in cartilage damage repair. In this review, we illustrate the protective effects of SIRT1 on cartilage under pathophysiological conditions and its possible molecular biological mechanisms, providing theoretical support for research related to restoring cartilage homeostasis and achieving cartilage metabolic balance.

Keywords: silencing information regulator 1; cartilage repair; signal pathway; pathogenesis

关节软骨 (articular cartilage, AC) 是覆盖在关节表面的一种高度分化的结缔组织, 主要由软骨细胞和细胞外基质

(extracellular matrix, ECM) 构成, 能够提供相对平滑的表面, 降低关节之间的摩擦系数并减轻运动震荡。但由于 AC 缺乏神经、血管和淋巴管等组织, 当外界的机械应力或内环境变化使 AC 损伤后, 其自我修复能力有限。随着 AC 损伤的进展, 软骨细胞出现肥大、凋亡和坏死等一系列病理生理变化, 可有 ECM 降解、软骨剥脱, 并逐步加重, 损伤可累及软骨下骨, 出现关节疼痛等症状, 导致终末期骨关节炎 (osteoarthritis, OA)^[1]。

基金项目: 国家自然科学基金 (No.82172432, No.82102568, No.82001319); 骨科生物材料国家地方联合工程研究中心 (No. XMHT20190204007); 深圳市高水平医院建设专项经费资助: 高水平“登峰学科建设”项目 (No.SZXX023); 深圳“医疗卫生三名工程”项目 (No.SZSM201612092); 深圳市科技研发资金项目 (No. Z2021N054; No.JCYJ20210324110214040); 广东省基础与应用基础研究基金 (No.2021A1515012586); 白求恩·石药骨质疏松科研基金项目 (No.G-X-2020-1107-21); 北京大学深圳医院科研启动金项目 (No.KYQD2021099)。

作者简介: 陈奕孝 (1997—), 男, 汉族, 籍贯: 海南省定安县, 硕士研究生在读, 研究方向: 骨关节炎病与骨愈合。

通讯作者: 曾晖, E-mail: zenghui@pkusz.com。

目前, 临床对 AC 损伤修复有多种治疗方法, 如微骨折术、骨软骨移植术、骨软骨细胞移植术和骨软骨组织工程修复技术等。但因供体来源少、传染性疾病和免疫原性等问题, 自体、异体骨软骨组织或细胞修复技术的实施受到了限制。

因此,寻找治疗软骨损伤的新方法尤为重要。

沉默信息调节因子 1 (silencing information regulator 1, SIRT1) 基因已被证实对软骨细胞特定基因表达起正向调节作用,如促进 OA 中 II 型胶原 (collagen type II, Col II) 和蛋白聚糖 (aggrecan, AGC) 等细胞外基质合成。相反 SIRT1 基因活性受抑制,软骨基因表达受影响^[2]。因此,本文就 SIRT1 基因调控软骨损伤进程机制的最新研究进展进行综述。

1 SIRT1 蛋白的结构和功能

Sirtuins (SIRT) 是高度保守的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD)⁺ 依赖性组蛋白脱乙酰酶家族或沉默信息调节因子 2 的家族成员。研究证实,哺乳动物中有 7 种 SIRT 蛋白,它们具有不同生物功能,表达位置也有差异。如 SIRT1 和 SIRT2 存在于胞质和胞核中,SIRT3、SIRT4 和 SIRT5 则在线粒体中表达,而 SIRT6 和 SIRT7 仅存在于胞核中,SIRT 蛋白可参与调节炎症反应、氧化应激、能量代谢、细胞凋亡、衰老和 DNA 损伤等^[3-4]。其中 SIRT1 是 Sirtuins 家族的主要参与者,与衰老相关疾病如 OA、骨质疏松等关系密切。

SIRT1 基因被激活后可使肿瘤蛋白 p53、活化 B 细胞核因子 κ 链增强子 (NF- κ B) 和 FoxOs 等因子去乙酰化,并影响细胞的存活、新陈代谢、应激等功能^[5]。目前,软骨相关疾病的研究也对 SIRT1 基因调控着重关注。

2 SIRT1 基因在软骨损伤中对软骨细胞和软骨组织的影响

SIRT1 蛋白在软骨四层组织及滑膜组织中表达。在人和小鼠 KOA 中均发现 SIRT1 基因的表达下调。有研究表明,SIRT1 基因活性变化能影响软骨特异性基因表达,如 SIRT1 基因过表达可促进 COL II mRNA 表达,而用 SIRT1 基因抑制剂或将 SIRT1 基因敲低时,软骨基因表达下降^[2,6]。体内实验发现,过表达 SIRT1 基因的小鼠中,软骨组织 SIRT1 基因的表达较肌肉组织高,SIRT1 基因过表达能抑制分解代谢因子 MMP-13、ADAMTS-5 mRNA 表达,诱导 ACAN、COL II mRNA 表达,最终因促进 ECM 合成而缓解 OA 进展^[7]。在人膝 OA 标本中发现,软骨磨损越严重 SIRT1 基因表达越低^[8]。而 SIRT1 基因在严重退化的软骨中几乎不表达,在损伤较少的软骨中却明显表达,表明 SIRT1 基因表达与软骨退变存在相关性^[9]。SOX9 与多种软骨基因表达有关,SIRT1 能够靶向 SOX9 增强子,促使 SOX9 乙酰化增强并增加下游基因 COL II 的转录活性。SIRT1 敲低后,软骨 ECM 发生降解,SIRT1 蛋白和软骨特异性转录因子 SOX9 的基因表达下调^[10]。SIRT1 作为抗衰老基因,用白藜芦醇刺激间充质干细胞 (MSCs) 后可通过其调控延迟衰老,增加软骨分化潜能;通过水凝胶将其植入兔软骨缺损模型后,软骨标记物 SOX9、AGC 和 COL II 表达增加,软骨肥大标志物 X 型胶原减少,有效促进兔软骨缺损修复^[11]。综上,SIRT1 基因在调控软骨合成代谢、促进软骨修复、抑制软骨肥大和退化方面有重要意义。

2.1 SIRT1 基因对软骨细胞炎症反应的调节

软骨周围的炎性环境影响软骨修复,滑膜细胞或巨噬细

胞等产生炎性介质或促炎因子可加剧软骨损伤。SIRT1 蛋白对软骨细胞短期内暴露于炎症因子时具有保护作用,并促进软骨细胞存活及特异性基因表达^[12]。促炎因子 IL-1 β 和 TNF- α 能刺激炎症因子和软骨降解因子的表达。软骨细胞中抑制 SIRT1 基因也会上调 IL-1 β 和 TNF- α 而促分解代谢^[13]。过表达 SIRT1 基因时,炎症因子 PGE2 与 COX2 及分解代谢因子 MMP1、MMP3、MMP13 基因的表达受抑制^[14]。有研究证实,小鼠过表达 SIRT1 基因后,OA 症状减轻,软骨破坏减少,COL II 表达增加,MMP3、MMP13、IL-1 β 、ADAMTS5 蛋白表达减少,而且该小鼠膝关节软骨细胞受 IL-1 β 刺激后,COL II 与 AGC 基因表达也升高,而 MMP3、MMP13、ADAMTS5 基因表达受抑制^[7]。炎症反应的激活涉及许多信号通路的级联反应,NF- κ B 被认为是参与炎症反应的重要信号通路,在 OA 中起重要作用。白藜芦醇激活 SIRT1 基因后,可抑制 NF- κ B 核转位和 p65 乙酰化,并下调 NF- κ B/COX2/MMPs 通路活性,发挥抗感染作用的同时保护软骨^[14]。小鼠腹腔注射 SIRT1 基因激活剂 SIRT1720,可使软骨细胞中 p65 乙酰化减少,软骨降解酶表达下降,减缓小鼠 OA 进展^[15]。因此,SIRT1 基因能在炎性软骨细胞中发挥抗炎作用,并通过调节 NF- κ B 等通路的活性来维持软骨稳态,减少软骨损伤。

2.2 SIRT1 基因对软骨细胞氧化应激损伤的调节

软骨细胞内保持着相对平衡的氧化应激状态。来自外界的异常机械应力和软骨退变等因素可影响软骨稳态,导致线粒体功能障碍后诱导活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生,对软骨细胞造成氧化损伤^[16]。SIRT1 基因及其酶活性对于软骨的稳态和发育至关重要,其在防止氧化应激和抗凋亡方面具有重要作用。SIRT1 基因活性增强可通过抑制氧化应激和内质网应激来抑制软骨细胞凋亡和软骨退化^[17]。SIRT1 蛋白可通过调节内质网应激的 PERK-eIF2 α -CHOP 轴促进生长板软骨形成并抑制软骨细胞凋亡^[18]。生物体内也存在抗氧化剂,如超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和过氧化氢酶 (catalase, CAT) 等酶类,并在氧化应激下发挥抗氧化、降解 ROS 及分解过氧化物产生保护作用^[19]。而这些酶类在 OA 软骨细胞中表达减少后,会加剧小鼠软骨退变^[16]。胡桃苷能够下调脂多糖诱导的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) Oxidase 4 分泌,并促进 SOD 表达,减少 ROS 产生,当敲除 SIRT1 基因后,上述作用消失^[20]。因此,SIRT1 基因可通过清除自由基和氧化应激来抑制内质网应激,成为治疗 OA 的有效靶点。综上,SIRT1 基因能够缓解氧化应激损伤,从而对软骨细胞起到保护作用。

3 SIRT1 基因通过不同信号通路对软骨损伤的影响

软骨组织损伤修复有多种因素参与,SIRT1 基因可通过调控软骨细胞功能影响其过程。软骨细胞增殖分化除受到转录调控因子影响外,也受到信号通路如 Wnt、TGF- β 、Notch 和 FGF 等的影响。

3.1 SIRT1 基因调控 Notch 信号通路对软骨损伤的影响

Notch 信号通路是一种涉及四种跨膜 Notch 受体的细胞

通路,对软骨生长发育具有调节作用。此外,Notch 信号通路调节软骨分化的核心是 Notch 胞内结构域(Notch intracellular domain, NICD),其激活后上调 Hes 和 Hey 并抑制软骨分化^[21]。SIRT1 基因能使 Notch 信号的胞内结构域去乙酰化,并使其靶向蛋白酶体降解^[22]。

Notch 信号通路能抑制 SOX9、COL II 和 AGC 表达,从而抑制软骨细胞增殖分化,这可能是由于 Notch 通路中 NICD/Rbpj 与 SOX9 的上游启动子结合对 SOX9 进行靶向抑制造成的^[23]。而在 SIRT1 基因缺陷的细胞中,Notch 信号通路激活并诱导微血管减少及纤维化增加^[24]。成人关节软骨中 Notch 信号通路持续激活可诱导早期严重 OA 样病理改变,并抑制软骨形成,促进软骨降解和纤维化,但是生理条件下 Notch 通路短暂表达却有利于 ECM 合成^[25]。相关研究表明,乙酰化状态下 NICD 胞内结构域比较稳定,Notch 信号通路持续表达,而体内 SIRT1 基因能够使 Notch 信号通路因子去乙酰化并抑制其表达^[26]。还有研究表明,细胞内的 SIRT1 蛋白可对 Notch 信号通路产生负调节,并认为 NICD 的可逆性乙酰化是调节 Notch 信号通路的关键分子机制^[27]。总之,Notch 信号通路影响软骨稳态,对软骨分解代谢平衡具有调节作用。此外,SIRT1 基因对 Notch 信号通路相关因子存在着去乙酰化作用,未来需进一步阐明机制,有助于从另一方面了解软骨损伤修复。

3.2 SIRT1 基因调控 BMP 信号通路对软骨损伤的影响

骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)属于 TGF- β 超家族成员,在生长发育中对骨软骨具有调节作用。目前 BMP 的研究主要集中在 BMP2/3/4/6/7/9 等蛋白,其中 BMP2 和 BMP4 蛋白诱导成骨细胞与软骨细胞向骨和软骨方向分化。

有研究发现,OA 患者中 BMP2 和 BMP4 蛋白表达降低,将含有 BMP4 转导的 ADSCs 通过 CaAlg 水凝胶载入猪软骨缺损后,能促进透明软骨再生来修复软骨缺损^[28]。BMP9 不仅能刺激软骨祖细胞的软骨形成,还能刺激 AGC 和 COL II 基因表达,认为其对软骨形成是一种诱导因子^[29]。过表达 SIRT1 基因后发现 BMP2 诱导的干细胞能够显著增加软骨分化相关因子 SOX9、COL II 和 AGC 蛋白表达^[30]。在膝 OA 小鼠中使用独活寄生汤含药血清促进了 SIRT1 和 BMP7 蛋白和基因的表达,稳定膝 OA 软骨细胞合成和分解代谢,对软骨细胞具有再生作用^[31]。综上,BMP 信号通路对软骨形成具有不同的诱导作用,而 SIRT1 基因与 BMP 信号通路之间存在的联系可能具有协同作用,最终促进软骨形成。

3.3 SIRT1 基因调控 Wnt/ β -catenin 信号通路对软骨损伤的影响

Wnt 信号通路能够对软骨细胞、成骨细胞以及滑膜细胞分化产生影响,从而调节软骨稳态、炎症反应和 OA 的发生发展。Wnt 信号通路可通过经典 Wnt 通路(β -catenin 依赖途径)和非经典 Wnt 通路发挥调节作用,其中 Wnt/ β -catenin 是 Wnt 信号的主要通路。研究证实,SIRT1 基因对软骨有保护作用,抑制组蛋白甲基转移酶 DOT1L 会导致 SIRT1 蛋白表

达紊乱,使得 Wnt 信号通路上调后诱导小鼠 OA 发生^[5]。用 LiCl 处理或 β -catenin 转染软骨细胞后发现 Wnt/ β -catenin 信号通路激活的同时下调了 SIRT1 基因表达,促进软骨细胞中衰老因子 p53 表达和乙酰化^[32]。Wnt/ β -catenin 信号通路过度激活可能加重软骨破坏的程度和软骨下骨重塑过程。Wnt/ β -catenin 信号能提高 MMP13 的转录活性,促进软骨分解代谢,加快 OA 进展,不过 HIF- α 能阻止 Wnt 信号通路对 MMP13 的转录并抑制软骨降解^[33]。而白藜芦醇处理 OA 软骨细胞后可增加 SIRT1 的表达,同时减少软骨细胞凋亡,抑制 MMP1、MMP3、MMP13、Wnt3a、Wnt5a、Wnt7a 和 β -catenin 的表达,因此认为 SIRT1 可能通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调节 OA 软骨细胞相关的凋亡和细胞外基质降解^[34]。因此,SIRT1 基因可通过激活经典的 Wnt 信号通路抑制软骨分化和降解。

4 小结与展望

AC 在关节中起承载负荷、缓冲震荡的作用,但急性创伤或长期劳损致使软骨受到不同刺激,加重软骨负担,出现软骨缺损、软骨破坏,使软骨使用寿命减少,而软骨修复能力有限,再生修复困难。软骨损伤是由于各种因素打破软骨合成和分解代谢平衡造成的,软骨细胞增殖代谢受到 SOX9、AGC、COL II 等因子和 Notch、BMP 等信号通路的影响,并且 SIRT1 基因与这些因子及通路关系密切。目前临床治疗软骨损伤的方法较多,但效果不佳,因此,需加强研究 SIRT1 基因通过相关因子或信号通路影响促进软骨损伤修复的机制,希望通过本综述为未来研究软骨损伤修复提供新的思路和靶点。

参考文献

- [1]Liu W, Madry H, Cucchiari M. Application of Alginate Hydrogels for Next-Generation Articular Cartilage Regeneration[J]. Int J Mol Sci,2022,23(3):1147.
- [2]Dvir-Ginzberg M, Gagarina V, Lee E J, et al. Regulation of cartilage-specific gene expression in human chondrocytes by SirT1 and nicotinamide phosphoribosyltransferase[J]. J Biol Chem,2008,283(52):36300-36310.
- [3]Kida Y, Goligorsky M S. Sirtuins, Cell Senescence, and Vascular Aging[J]. Can J Cardiol,2016,32(5):634-641.
- [4]Shen P, Deng X, Chen Z, et al. SIRT1: A Potential Therapeutic Target in Autoimmune Diseases[J]. Front Immunol,2021,12:779177.
- [5]Almeida M, Porter R M. Sirtuins and FoxOs in osteoporosis and osteoarthritis[J]. Bone,2019,121:284-292.
- [6]Oppenheimer H, Kumar A, Meir H, et al. Set7/9 impacts COL2A1 expression through binding and repression of SirT1 histone deacetylation[J]. J Bone Miner Res,2014,29(2):348-360.
- [7]Yamamoto T, Miyaji N, Kataoka K, et al. Knee Osteoarthritis Progression Is Delayed in Silent Information Regulator 2 Ortholog 1 Knock-in Mice[J]. Int J Mol Sci,2021,22(19):10685.
- [8]Hu X, Feng G, Meng Z, et al. The protective mechanism of SIRT1 on cartilage through regulation of LEF-1[J]. BMC Musculoskelet Disord,2021,22(1):642.
- [9]Fujita N, Matsushita T, Ishida K, et al. Potential involvement of SIRT1 in the pathogenesis of osteoarthritis through the modulation of chondrocyte gene expressions[J]. J Orthop Res,2011,29(4):511-515.

- [10]Buhmann C, Busch F, Shayan P, et al. Sirtuin-1 (SIRT1) is required for promoting chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells[J]. *J Biol Chem*,2014,289(32):22048-22062.
- [11]Choi S M, Lee K M, Ryu S B, et al. Enhanced articular cartilage regeneration with SIRT1-activated MSCs using gelatin-based hydrogel[J]. *Cell Death Dis*,2018,9(9):866.
- [12]Dvir-Ginzberg M, Steinmeyer J. Towards elucidating the role of Sirt1 in osteoarthritis[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*,2013,18(1):343-355.
- [13]Liu-Bryan R. Inflammation and intracellular metabolism: new targets in OA[J]. *Osteoarthritis Cartilage*,2015,23(11):1835-1842.
- [14]Moon M H, Jeong J K, Lee Y J, et al. SIRT1, a class III histone deacetylase, regulates TNF- α -induced inflammation in human chondrocytes[J]. *Osteoarthritis Cartilage*,2013,21(3):470-480.
- [15]Nishida K, Matsushita T, Takayama K, et al. Intraperitoneal injection of the SIRT1 activator SRT1720 attenuates the progression of experimental osteoarthritis in mice[J]. *Bone Joint Res*,2018,7(3):252-262.
- [16]Zheng L, Zhang Z, Sheng P, et al. The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of osteoarthritis[J]. *Ageing Res Rev*,2021,66:101249.
- [17]Feng K, Chen Z, Pengcheng L, et al. Quercetin attenuates oxidative stress-induced apoptosis via SIRT1/AMPK-mediated inhibition of ER stress in rat chondrocytes and prevents the progression of osteoarthritis in a rat model[J]. *J Cell Physiol*,2019,234(10):18192-18205.
- [18]Kang X, Yang W, Wang R, et al. Sirtuin-1 (SIRT1) stimulates growth-plate chondrogenesis by attenuating the PERK-eIF-2 α -CHOP pathway in the unfolded protein response[J]. *J Biol Chem*,2018,293(22):8614-8625.
- [19]He L, He T, Farrar S, et al. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species[J]. *Cell Physiol Biochem*,2017,44(2):532-553.
- [20]Wang T, Wang J, Sun T, et al. Amelioration of Juglanin against LPS-Induced Activation of NLRP3 Inflammasome in Chondrocytes Mediated by SIRT1[J]. *Inflammation*,2021,44(3):1119-1129.
- [21]Green J D, Tollemar V, Dougherty M, et al. Multifaceted signaling regulators of chondrogenesis: Implications in cartilage regeneration and tissue engineering[J]. *Genes Dis*,2015,2(4):307-327.
- [22]Lipphardt M, Dihazi H, Müller G A, et al. Fibrogenic Secretome of Sirtuin 1-Deficient Endothelial Cells: Wnt, Notch and Glycocalyx Rheostat[J]. *Front Physiol*,2018,9:1325.
- [23]Chen S, Tao J, Bae Y, et al. Notch gain of function inhibits chondrocyte differentiation via Rbpj-dependent suppression of Sox9[J]. *J Bone Miner Res*,2013,28(3):649-659.
- [24]Kida Y, Zullo J A, Goligorsky M S. Endothelial sirtuin 1 inactivation enhances capillary rarefaction and fibrosis following kidney injury through Notch activation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2016,478(3):1074-1079.
- [25]Liu Z, Chen J, Mirando A J, et al. A dual role for NOTCH signaling in joint cartilage maintenance and osteoarthritis[J]. *Sci Signal*,2015,8(386):ra71.
- [26]Knight J R, Milner J. Sirt1, metabolism and cancer[J]. *Curr Opin Oncol*,2012,24(1):68-75.
- [27]Guarani V, Deflorian G, Franco C A, et al. Acetylation-dependent regulation of endothelial Notch signalling by the SIRT1 deacetylase[J]. *Nature*,2011,473(7346):234-238.
- [28]Chen L, Shi Y, Zhang X, et al. CaAlg hydrogel containing bone morphogenetic protein 4-enhanced adipose-derived stem cells combined with osteochondral mosaicplasty facilitated the repair of large osteochondral defects[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*,2019,27(11):3668-3678.
- [29]Morgan B J, Bauza-Mayol G, Gardner O, et al. Bone Morphogenetic Protein-9 Is a Potent Chondrogenic and Morphogenic Factor for Articular Cartilage Chondroprogenitors[J]. *Stem Cells Dev*,2020,29(14):882-894.
- [30]Lu Y, Zhou L, Wang L, et al. The role of SIRT1 in BMP2-induced chondrogenic differentiation and cartilage maintenance under oxidative stress[J]. *Aging (Albany NY)*,2020,12(10):9000-9013.
- [31]贾峻, 荣兵, 李建, 等. 独活寄生汤含药血清对膝骨性关节炎大鼠软骨细胞代谢、BMP-7 及 SIRT1 表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*,2017,23(17):159-165.
- [32]Li W, Xiong Y, Chen W, et al. Wnt/ β -catenin signaling may induce senescence of chondrocytes in osteoarthritis[J]. *Exp Ther Med*,2020,20(3):2631-2638.
- [33]Bouaziz W, Sigaux J, Modrowski D, et al. Interaction of HIF1 α and β -catenin inhibits matrix metalloproteinase 13 expression and prevents cartilage damage in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2016,113(19):5453-5458.
- [34]Liu S, Yang H, Hu B, et al. Sirt1 regulates apoptosis and extracellular matrix degradation in resveratrol-treated osteoarthritis chondrocytes via the Wnt/ β -catenin signaling pathways[J]. *Exp Ther Med*,2017,14(5):5057-5062.

补中益气汤合穴位揲针联合化疗治疗晚期肺腺癌 临床疗效观察

丁振洋¹ 刘芳¹ 朱飞¹ 陈凤^{1*} 孙子凯² 任占良³ 瞿晨雪¹

- (1. 南京医科大学康达学院附属盱眙人民医院呼吸与危重症医学科, 江苏 淮安, 211700;
2. 南京中医药大学附属医院呼吸与危重症医学科, 江苏 南京, 210029;
3. 陕西中医药大学附属医院胸心外科, 陕西 咸阳, 712000)

摘要:目的 探讨补中益气汤加减方合穴位揲针联合化疗治疗晚期肺腺癌的临床疗效。方法 选取 2020 年 1 月—2021