

·关节炎·

芒果苷对骨关节炎的潜在治疗机制:通过抑制巨噬细胞NF- κ B调节巨噬细胞M2极化

雷豆豆^{1,2} 何浩强^{1,2} 商怡丰^{1,2} 郑立^{1,3} 高明^{1,3}

【摘要】 目的 芒果苷通过抑制巨噬细胞NF- κ B调节巨噬细胞极化为M2,探索芒果苷治疗骨关节炎的潜在机制。方法 RAW264.7小鼠巨噬细胞系进行体外培养,IL-4诱导巨噬细胞M₂极化,用芒果苷对巨噬细胞进行干预。实验分为空白组、对照组和实验组。CCK-8检测芒果苷的细胞毒性。钙黄绿素(Calcein-AM)和碘化丙啶(PI)双荧光染色法检测细胞活性,流式细胞仪检测细胞凋亡的情况。免疫荧光染色评估甘露糖受体(CD206抗体)在巨噬细胞的分泌情况,实时荧光定量PCR(qRT-PCR)法检测NF- κ B通路相关基因RelA(p65)及M2巨噬细胞相关基因CD206、IL-10的表达情况。结果 浓度为20 μ M的芒果苷对巨噬细胞无明显毒性作用,芒果苷在该浓度下能显著下调RelA的表达和上调IL-10、CD206的表达,从而抑制NF- κ B通路激活巨噬细胞M2极化。结论 芒果苷能够抑制巨噬细胞NF- κ B调节巨噬细胞极化为M2,M2巨噬细胞具有抗炎功能,促进软骨修复功能,为芒果苷在骨关节炎的研究中提供可能的机制理论。

【关键词】 芒果苷; 巨噬细胞; NF- κ B通路; 细胞极化; 骨关节炎

Potential therapeutic mechanism of mangiferin for osteoarthritis: regulation of macrophage M2 polarization by inhibiting macrophages NF- κ B Lei Doudou^{1,2}, He Haoqiang^{1,2}, Shang Yifeng^{1,2}, Zheng Li^{1,3}, Gao Ming^{1,3}. ¹Collaborative Innovation Centre of Regenerative Medicine and Medical BioResource Development and Application, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; ²Guangxi Engineering Center in Biomedical Materials for Tissue and Organ Regeneration, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; ³First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Corresponding author: Gao Ming, Email: gaoming1983125@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of mangiferin on the treatment of osteoarthritis by inhibiting the NF- κ B pathway and regulating the polarization of macrophages to M2. **Methods** The RAW264.7 mouse macrophage cell line was cultured in vitro, IL-4 induced M2 polarization of macrophages, and the macrophages were intervened with mangiferin. The experiment was divided into blank group, control group and experimental group. CCK-8 detected the cytotoxicity of mangiferin. Calcein-AM (calcein) and PI (propidium iodide) double fluorescent staining was used to detect cell viability, and flow cytometry was used to detect cell apoptosis. Immunofluorescence staining was used to evaluate the secretion of mannose receptor (CD206 antibody) in macrophages, and real-time quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the NF- κ B pathway-related gene RelA (p65) and M2 macrophage-related genes CD206, IL-10 expression. **Results** Mangiferin at a concentration of 20 μ M had no significant toxic effect on macrophages, and mangiferin could significantly down-regulate the expression of RelA and up-regulate the expression of IL-10 and CD206 at this concentration, thereby inhibiting the activation of M2 macrophages by the NF- κ B pathway and thus alleviating arthritis in mice. **Conclusions** Mangiferin can inhibit the NF- κ B pathway and regulate the polarization of macrophages to M2. M2 macrophages have anti-inflammatory functions and promote cartilage repair, which may provide a theoretical basis for new treatment of osteoarthritis.

【Key words】 Mangiferin; Macrophages; NF- κ B pathway; Cell polarization; Osteoarthritis

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-0263.2023.01.007

基金项目:广西科技基地和人才专项(桂科AD19254003)

作者单位:530021 南宁,广西医科大学再生医学与医用生物资源开发应用协同创新中心¹,广西医科大学广西组织器官修复医用生物材料工程技术研究中心²;530021 南宁,广西医科大学第一附属医院³

通信作者:高明,Email: gaoming1983125@hotmail.com

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种涉及全关节的复杂的慢性疾病,包括关节软骨、软骨下骨、韧带、关节囊、滑膜和关节周围肌肉的病理变化及结构改变^[1]。骨关节炎的主要症状是疼痛,也是致使当代老年人残疾的主要原因,成为国际社会的主要负担之一^[2-4]。然而,目前缺乏有效的OA治疗方法。促进OA发生发展的因素有很多,调节巨噬细胞的NF- κ B通路向M2极化是减缓骨关节炎进展的关键因素之一^[5]。已有研究表明NF- κ B信号通路在巨噬细胞介导的骨关节炎发生发展中起着重要作用,NF- κ B信号通路激动剂促进骨关节炎的发生,而NF- κ B抑制剂则改善骨关节炎的发生^[6]。在治疗骨关节炎中,尽管非甾体抗炎药,阿片类药物等在OA治疗上有一定的减轻疼痛功效,但其无法逆转关节炎的发生发展,并且长期使用会对身体产生许多潜在的风险^[7]。

芒果苷(Mangiferin)是一种黄酮,存在于高等植物和芒果果实的不同部位,如果皮、茎、叶、树皮、果仁和果核中。它是一种很有前途的抗氧化剂,具有巨大的健康相关特性,如抗病毒、抗癌、抗糖尿病、抗氧化、抗衰老、免疫调节、保肝和镇痛作用^[8]。目前,关于芒果苷在治疗骨关节炎中发挥保护作用的潜在生物活性的研究还尚存欠缺。相关体外和体内实验结果表明,芒果苷对骨关节炎具有保护作用,有望成为治疗骨关节炎的有效药物^[9]。过去的体外和体内研究,已经调查了芒果苷的抗炎潜力。此前已有研究已证明,芒果苷可直接抑制软骨细胞的NF- κ B通路,从而减轻软骨炎症,具有预防OA的作用^[10]。此外,已有研究发现芒果苷在肿瘤的研究中可以对肿瘤巨噬细胞的NF- κ B通路起抑制作用^[11],并且20 μ M和100 μ M的芒果苷被证明可以调节巨噬细胞的细胞因子表达。此外,其它研究表明,当巨噬细胞NF- κ B通路受到抑制时会促使巨噬细胞向M2方向极化。而且已有文献表明,人工M2型巨噬细胞可减缓关节炎的发生发展^[12]。在此,我们提出芒果苷首先通过抑制巨噬细胞的NF- κ B通路,从而进一步促使巨噬细胞向M2极化,为芒果苷治疗骨关节炎提供可能的潜在机制。弥补此前芒果苷在骨关节炎中治疗机制的空缺。

本研究旨在探索芒果苷通过抑制巨噬细胞NF- κ B通路从而调节巨噬细胞M2极化,为芒果苷在骨关节炎的治疗,临床OA治疗中探索新的潜在机制。

材料与方法

一、细胞系和试剂

RAW264.7小鼠巨噬细胞系均取自美国典型培养库(ATCC),按ATCC建议进行培养。芒果苷(纯度95%,HPLC)(安耐吉化学,中国);逆转录试剂盒(Fermentas Company,美国);青/链霉素(Solarbio,中国);CCK-8试剂(Solarbio,中国);总RNA提取试剂盒(Solarbio,中国);Calcein/PI细胞活性与细胞毒性检测试剂盒(碧云天,中国);Annexin V-FITC/PI双染细胞凋亡检测试剂盒(凯基生物,中国);巨噬细胞甘露糖受体(CD206)一抗(博士德,美国);FITC免疫荧光抗体(博士德,美国);胎牛血清(Gibco,美国);DMEM培养基(Gibco,美国);引物(金开瑞,中国)。

二、生物相容性检测

CCK-8法:将约 5×10^3 个巨噬细胞接种于96孔板内,培养细胞24 h后,分别加入含0 μ M、10 μ M、20 μ M、40 μ M、60 μ M、80 μ M、100 μ M、200 μ M芒果苷的培养基。继续培养细胞24 h后先吸去孔内液体。随后加入按1:10比例配制好的CCK-8工作液100 μ L,继续避光孵育2 h。因CCK-8工作液会与孔内活细胞产生橙黄色甲臜物,用酶标仪测量各孔内液体在450 nm处的吸光值即可得知各实验组细胞存活量。

三、实验分组与干预方式

实验分为空白组,对照组和实验组。空白组为正常巨噬细胞组,对照组用含10 ng/ml的IL-4的完全培养基进行巨噬细胞M2极化诱导,实验组使用含20 μ M的芒果苷完全培养基处理24 h。

四、Calcein-AM/EthD-I染色检测细胞活性

将细胞接种于放置细胞爬片的6孔板中,细胞密度约为 2×10^5 个/孔。细胞密度约为80%时按分组分别处理。细胞贴壁后避光加入0.05% Calcein-AM和0.2% EthD-I染色试剂37℃孵育5 min,生理盐水清洗3次,在荧光显微镜下观察细胞的情况并统计活细胞和凋亡细胞数目。

五、流式细胞凋亡检测

巨噬细胞接种于6孔板中,细胞密度约为 2×10^5 个/孔,用IL-4(10 ng/mL)和20 μ M的芒果苷完全培养基分别作为对照组和实验组处理24 h。然后用刮刀刮下巨噬细胞用PBS洗涤细胞两次(2 000 rpm离心5 min)收集 5×10^5 个细胞;加入500 μ L的Binding Buffer悬浮细胞,加入5 μ L Annexin V-FITC混匀后,

加入 5 μL PI, 混匀, 室温、避光、反应 5 min, 进行流式细胞仪观察检测。

六、免疫荧光检测

将细胞接种于放置细胞爬片的 6 孔板中, 细胞密度约为 2×10^5 个/孔。细胞密度约为 80% 时按分组分别处理, 用含 20 μM 芒果苷和含 10 ng/ml IL-4 的培养基分别作为实验组和对照组诱导 24 h, 弃去孔板中培养基, 用 PBS 冲洗三次以去除残余培养基, 4% 多聚甲醛固定细胞 15 min, PBS 洗 3 次。滴加适量内源性过氧化物酶阻断剂 (3% 过氧化氢) 孵育 20 min, PBS 冲洗三次, 滴加适量山羊血清孵育 15 min 阻断非特异性结合。细胞与 CD206 一抗 (BD, CA, 美国; 稀释度 1:200) 于 4 $^{\circ}\text{C}$ 环境中孵育过夜。PBS 冲洗三次, 加入荧光二抗避光孵育 1 h 显影, PBS 冲洗三次, 洗去多余荧光二抗, 4, 6-二氨基-2-苯基吡啶 (DAPI) 染色 5 min。荧光显微镜下观察细胞形态, 绿色荧光提示 CD206 信号, 蓝色荧光提示细胞核, CD206 阳性细胞为 M2 巨噬细胞, 拍照记录并分析。

七、RNA 提取、cDNA 逆转录及 qRT-PCR 检测相关基因表达

按试剂盒说明提取各组的巨噬细胞 RNA 并逆转录为 cDNA, PCR 仪进行 qRT-PCR 检测。GAPDH 作为内参, 检测 NF- κB 通路基因 RelA 以及巨噬细胞 M2 极化相关基因 CD206、IL-10 的表达情况。引物序列见表 1。实验重复 3 次, 采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算目的基因相对表达量。

八、统计学方法

所有统计分析均使用 GraphPad Prism 8.0 (Graphpad 公司, 美国) 软件进行, 所有数据均符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用单因素 (ANOVA) 方差分析两组之间的差异, 之后进行最小显著差异 (LSD) 分析。当 $P < 0.05$ 时确定为差异具有统计学意义。

结 果

一、芒果苷的细胞毒性

如图 1 所示: CCK-8 检测芒果苷对巨噬细胞的毒

性, 当芒果苷浓度达到 40 μM 时, 细胞存活率降低到 90% 以下。本实验选用 20 μM 的浓度进行所有实验。

二、芒果苷对巨噬细胞活力的影响

如图 2~5 所示: 经芒果苷处理后用 Calcein-AM/EthD-I 染色用于观察三组巨噬细胞的生长情况, 与空白组相比, 实验组细胞数量减少, 凋亡细胞数量增多, 细胞增殖率下降。结果与 CCK-8 结果吻合, 以确定选用 20 μM 浓度的芒果苷作为实验组。

三、流式细胞术检测芒果苷对巨噬细胞的影响

如图 6 所示: 空白组凋亡细胞数占 9.1%, 实验组凋亡细胞数占 20.3%, 对照组凋亡细胞数占 16.2%, 实验结果说明浓度为 20 μM 的芒果苷对细胞凋亡的影响与 CCK-8 结果和活死染色结果相吻合。

四、巨噬细胞 CD206 的表达情况

如图 7~10 所示: 免疫荧光用于检测巨噬细胞表达 CD206 的含量。荧光信号越强代表 CD206 含量越高。与空白组相比, 阳性对照组细胞内 CD206 表达明显提升。经 20 μM 的芒果苷完全培养基处理后, 实验组巨噬细胞内荧光信号增强, 说明芒果苷可以促进巨噬细胞向 M2 极化。

五、qRT-PCR 检测 NF- κB 通路及 M2 巨噬细胞特异性基因及细胞因子基因表达

如图 11~13 所示: RelA 是 NF- κB 通路特异性基因之一, 在阳性对照组中下调。IL-10、CD206 等 M2 巨噬细胞标志性基因在阳性对照组中上调。试验结果表明经芒果苷处理后, 实验组 RelA 与空白组相比明显下调, 巨噬细胞 M2 极化标志 IL-10、CD206 等细胞因子基因上调, 说明芒果苷可以抑制 NF- κB 通路, 促进巨噬细胞向 M2 极化。

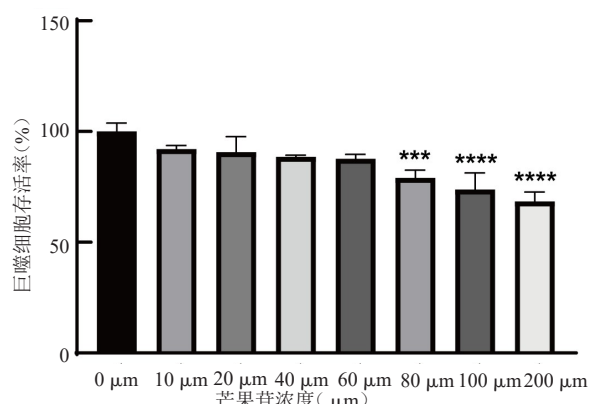
讨 论

一、骨关节炎的国内外研究现状

骨关节炎是一种以关节软骨退化、滑膜和关节脂肪垫炎症以及骨结构改变为特征的关节器官系统疾病^[13]。据估计, OA 已影响全球约 2.4 亿人^[14], 造成巨大的社会经济负担。OA 的病因已被证明是异质性

表 1 PCR 引物序列

基因	上游 (5'~3')	下游 (3'~5')
GAPDH	ACTTGAAGGTTGGAGCCAAA	GCCCTTCCACAATGCCAAAG
IL-10	GAGAAGCATGGCCAGAAATC	GAGAAATCGATGACAGCGCC
RelA	TGCGATTCCGCTATAAATGCG	ACAAGTTCATGTGGATGAGGC
CD206	AGGGTGCGGTACACTAAGT	TCTGACTCTGGACACTTGCC



与 0 μM 组比较, “***”表示 $P < 0.001$; “****”表示 $P < 0.0001$

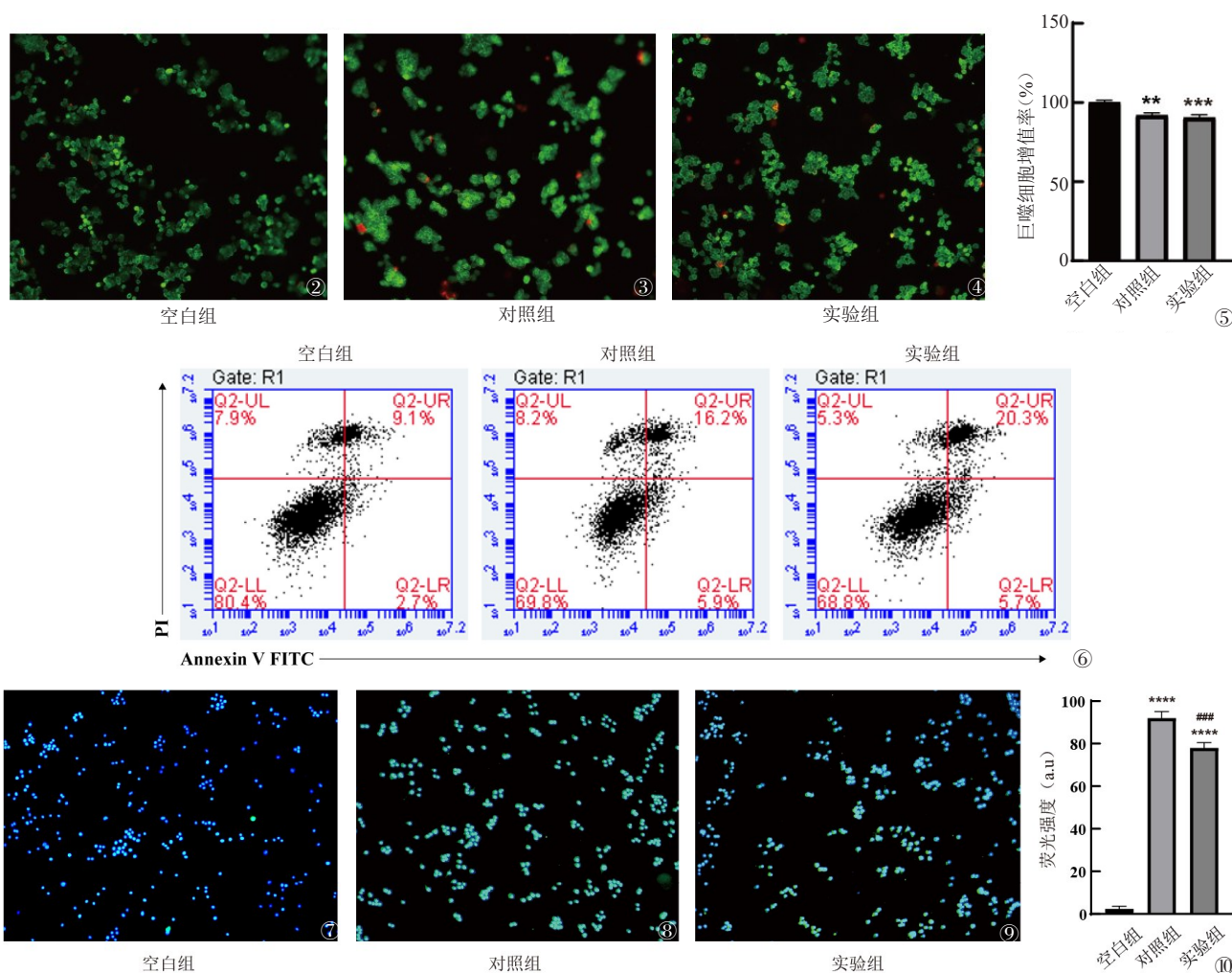
图1 CCK-8 检测芒果苷对巨噬细胞的毒性作用

的,实际上可能代表一系列疾病,而不是一种疾病^[15]。得益于骨关节炎临床治疗的一些进展,骨关节炎患者的生活质量得到了改善。然而,临床上对更有效的治

疗OA的需求仍然非常迫切。因此,已发现几种危险因素,如遗传易感性、肥胖、衰老和关节创伤^[16-17]。不管这种多方面的骨关节炎病理生理学,现在公认的是关节炎症在骨关节炎的发生和发展中起主要作用^[18]。

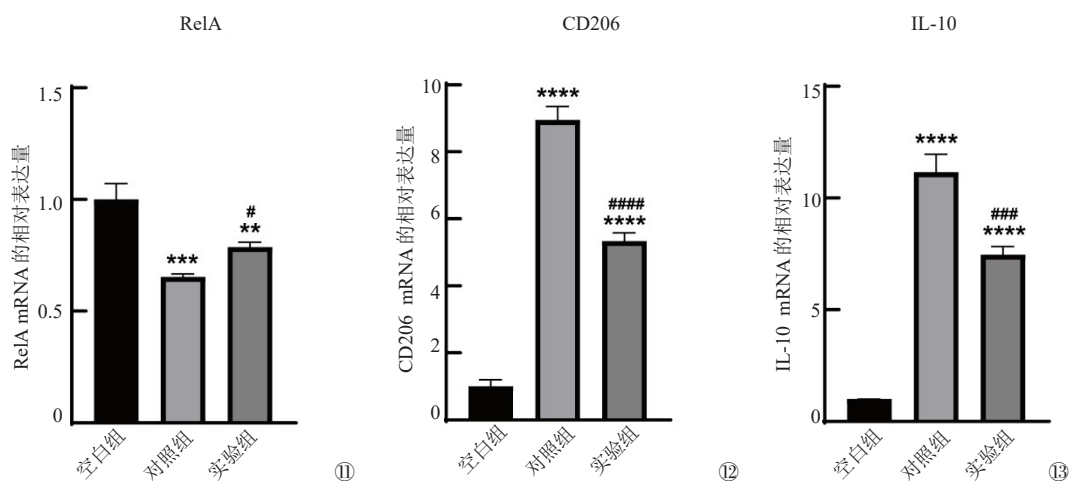
二、巨噬细胞M2极化对骨关节炎的影响

炎症通常由T细胞、中性粒细胞和巨噬细胞等多种免疫细胞调节^[19]。根据巨噬细胞与T细胞的相互作用,巨噬细胞通常被分为两种表型:M1样巨噬细胞(“经典”激活)是抗菌和促炎细胞,并在辅助性T细胞1型(Th1)细胞的刺激下被激活;M2样巨噬细胞(“交替”激活)是抗炎和促分解细胞,由Th2细胞诱导。促炎症巨噬细胞和抗炎巨噬细胞之间的失衡可能导致慢性低度炎症,并被认为在包括OA在内的几种肌肉骨骼疾病的发展中起关键作用^[20]。越来越多的研究表明,巨噬细胞是骨关节炎治疗的关键突破^[21]。



与空白组相比, “**”表示 $P < 0.01$, “***”表示 $P < 0.001$; “****”表示 $P < 0.0001$; 与对照组相比, “###”表示 $P < 0.001$

图2~5 Calcein-AM/EthD-1 染色检测细胞的活性 图6 流式细胞术检测细胞凋亡情况 图7~10 免疫荧光显示CD206的表达情况



与空白组相比，“**”表示 $P<0.01$ ，“***”表示 $P<0.001$ ，“****”表示 $P<0.0001$ ；与对照组相比，“#”表示 $P<0.05$ ，“###”表示 $P<0.001$ ，“####”表示 $P<0.0001$

图11~13 NF- κ B通路及M2巨噬细胞相关基因和特异性基因的表达

三、NF- κ B通路对巨噬细胞极化的作用

巨噬细胞极化为促炎M1或抗炎M2亚型^[20],活化状态的M1/M2比率与OA严重程度高度相关。已有研究表明姜黄素^[22]、人参皂苷^[23]等中草药成分可以通过调节NF- κ B信号通路进而影响巨噬细胞的极化。NF- κ B通路对巨噬细胞极化作用为关键点,已在肿瘤^[24-25]、急性缺血性中风^[26-27]及脊髓损伤修复^[28]等有所研究,在骨关节炎的发生发展方面鲜有报道。总之,NF- κ B信号通路调节的巨噬细胞极化是抑制OA炎症反应的关键节点。在此我们设计实验验证芒果苷通过调节NF- κ B信号通路,从而治疗以巨噬细胞为关键因素介导的OA的发生和发展。

四、实验讨论与展望

本实验通过使用RAW264.7小鼠巨噬细胞系进行体外培养作为研究对象,通过设定不同浓度的芒果苷实验组,使用CCK-8检测探索了芒果苷在RAW264.7巨噬细胞中的安全浓度范围,从安全性和疗效方面考虑,最终选用20 μ M的浓度作为实验的最佳浓度对RAW264.7巨噬细胞进行探索。并且通过Calcein-AM/EthD-I染色检测细胞的活性以及流式细胞术检测芒果苷对巨噬细胞的影响,检测结果与CCK-8检测结果相符,进一步说明所选用的20 μ M芒果苷浓度为安全浓度。

在确定其安全浓度后,我们将RAW264.7巨噬细胞进行体外培养,将其分为空白组、对照组、实验组,空白组不做任何处理,对照组选用IL-4处理后的RAW264.7细胞作为阳性对照组,实验组则用20 μ M的芒果苷进行处理。通过免疫荧光法检

测巨噬细胞M2极化的细胞表面标志物CD206的表达情况,实验结果显示,实验组CD206的表达情况相比于空白组明显提高,统计结果显示具有显著性差异,而实验组CD206的表达情况与阳性对照组相比,则相对偏低。免疫荧光结果证明20 μ M的芒果苷处理后的RAW264.7细胞表面标志物CD206的表达情况明显高于空白组,即20 μ M的芒果苷处理后的RAW264.7细胞向M2极化数量明显增加。

除此之外,我们进一步采用qRT-PCR检测从基因水平验证NF- κ B通路及M2巨噬细胞的特异性基因,我们验证了NF- κ B通路特异性基因RelA,以及巨噬细胞M2极化标志基因IL-10、CD206。实验结果显示,实验组RelA基因表达量明显低于空白组,略高于对照组,说明经过20 μ M的芒果苷处理后NF- κ B通路的特异性基因RelA明显受抑制,而实验组的IL-10、CD206基因表达量则明显高于空白组,略低于对照组,说明经20 μ M的芒果苷处理后的RAW264.7细胞M2极化标志基因IL-10、CD206的表达量提高。

这些实验结果从分子水平说明芒果苷能够抑制RAW264.7细胞的NF- κ B通路并且促进RAW264.7细胞向M2极化。这些实验结果验证了我们之前所提出的芒果苷对巨噬细胞NF- κ B通路具有抑制作用并且能够促进巨噬细胞向M2极化的猜想。可作为芒果苷治疗骨关节炎潜在机制。后续可以基于这点对芒果苷在骨关节炎上的治疗机制进行进一步地探索。本实验的不足:(1)没有直接验证巨噬细胞和软骨细胞共培养后经过芒果苷处理后的影响,不能

充分说明芒果苷通过调节巨噬细胞M2极化从而对软骨细胞产生影响,只在文献支持基础上进行设想,未能直接验证芒果苷对骨关节炎治疗的作用。(2)蛋白水平上只做了巨噬细胞M2极化的细胞表面标志物CD206的表达情况的免疫荧光,未能从蛋白水平上说明芒果苷对NF- κ B通路的抑制情况。(3)本实验只基于体外实验结果说明芒果苷对巨噬细胞M2极化的作用,然而体外实验环境不能很好地说明芒果苷在体内对巨噬细胞M2极化的调节作用。这些研究不足将是我们的下一步的研究重点。

五、小结

综上所述,本研究探索出芒果苷通过抑制NF- κ B信号通路促进巨噬细胞向M2方向极化。在骨关节炎中,巨噬细胞向M2方向的极化可以缓解骨关节炎的发生和发展,对改善关节炎进展、缓解关节炎具有一定的潜力,这有望为骨关节炎的治疗提供新思路,有待进一步研究其作用机制及其影响通路。

参 考 文 献

- Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis [J]. Lancet, 2019, 393(10182): 1745-1759.
- Conaghan PG, Cook AD, Hamilton JA, et al. Therapeutic options for targeting inflammatory osteoarthritis pain [J]. Nat Rev Rheumatol, 2019, 15(6): 355-363.
- Jebakani D B, Vimalavathini R, VeenaKumari DN. Knee osteoarthritis- a mini review [J]. World Journal of Pharmaceutical Research, 2021, 10(11): 2295-2303.
- Sharma L. Osteoarthritis of the knee [J]. N Engl J Med, 2021, 384(1): 51-59.
- Zheng W, Li X, Li J, et al. Mechanical loading mitigates osteoarthritis symptoms by regulating the inflammatory microenvironment in a mouse model [J]. Ann N Y Acad Sci, 2022, 1512(1):141-153.
- Sun Y, Zuo Z, Kuang Y. An emerging target in the battle against osteoarthritis: macrophage polarization [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(22): 8513.
- Magni A, Agostoni P, Bonezzi C, et al. Management of osteoarthritis: expert opinion on NSAIDs [J]. Pain Ther, 2021, 10(2): 783-808.
- Dar A, Faizi S, Naqvi S, et al. Analgesic and antioxidant activity of mangiferin and its derivatives: the structure activity relationship [J]. Biol Pharm Bull, 2005, 28(4): 596-600.
- Wang Y, Guo X, Fan X, et al. The protective effect of mangiferin on osteoarthritis:An in vitro and in vivo study [J]. Physiol Res, 2022, 71(1): 135-145.
- Yulu W, Xinling GO, Xiaolong FN, et al. The protective effect of mangiferin on osteoarthritis:an in vitro and in vivo study [J]. Physiol Res, 2022, 71(1): 135.
- Gunter NV, Teh SS, Lim YM, et al. Natural xanthones and skin inflammatory diseases: multitargeting mechanisms of action and potential application [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 594202.
- Ma Y, Yang H, Zong X, et al. Artificial M2 macrophages for disease-modifying osteoarthritis therapeutics [J]. Biomaterials, 2021, 274: 120865.
- Akkiraju H, Nohe A. Role of chondrocytes in cartilage formation, progression of osteoarthritis and cartilage regeneration [J]. J Dev Biol, 2015, 3(4): 177-192.
- Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis:a review [J]. JAMA, 2021, 325(6): 568-578.
- Kloppenbun M, Kwok WY. Hand osteoarthritis-a heterogeneous disorder [J]. Nat Rev Rheumatol, 2012, 8(1): 22-31.
- Loeser RF, Collins JA, Diekmann BO. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(7): 412-420.
- Berenbaum F, Eymard F, Osteoarthritis HX. Inflammation and obesity [J]. Curr Opin Rheumatol, 2013, 25(1): 114-118.
- Chow Y Y, Chin K Y. The role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. Mediators Inflamm, 2020, 3(2020): 8293921.
- Junger WG. Immune cell regulation by autocrine purinergic signalling [J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11(3): 201-212.
- Wu CL, Harasymowicz NS, Klimak MA, et al. The role of macrophages in osteoarthritis and cartilage repair [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2020, 28(5): 544-554.
- Hu Y, Gui Z, Zhou Y, et al. Quercetin alleviates rat osteoarthritis by inhibiting inflammation and apoptosis of chondrocytes, modulating synovial macrophages polarization to M2 macrophages [J]. Free Radic Biol Med, 2019, 145: 146-160.
- Zhang J, Zheng Y, Luo Y, et al. Curcumin inhibits LPS-induced neuroinflammation by promoting microglial M2 polarization via TREM2/TLR4/NF- κ B pathways in BV2 cells [J]. Mol Immunol, 2019, 116: 29-37.
- Zhou F, Mei J, Han X, et al. Kinsenoside attenuates osteoarthritis by repolarizing macrophages through inactivating NF- κ B/MAPK signaling and protecting chondrocytes [J]. Acta Pharm Sin B, 2019, 9(5): 973-985.
- Biswas SK, Lewis CE. NF- κ B as a central regulator of macrophage function in tumors [J]. J Leukoc Biol, 2010, 88(5): 877-884.
- Chiang CF, Chao TT, Su YF, et al. Metformin-treated cancer cells modulate macrophage polarization through AMPK-NF- κ B signaling [J]. Oncotarget, 2017, 8(13): 20706.
- He Y, Ma X, Li D, et al. Thiamet G mediates neuroprotection in experimental stroke by modulating microglia/macrophage polarization and inhibiting NF- κ B p65 signaling [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2017, 37(8): 2938-2951.
- Ye Y, Jin T, Zhang X, et al. Meisoindigo protects against focal cerebral ischemia- reperfusion injury by inhibiting NLRP3 inflammatory activation and regulating microglia/macrophage polarization via TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. Front Cell Neurosci, 2019, 13: 553.
- Gaojian T, Dingfei Q, Linwei L, et al. Parthenolide promotes the repair of spinal cord injury by modulating M1/M2 polarization via the NF- κ B and STAT 1/3 signaling pathway [J]. Cell Death Discov, 2020, 6(1): 1-16.

(收稿日期:2022-06-23)

(本文编辑:吕红芝)

雷豆豆, 何浩强, 商怡丰, 等. 芒果苷对骨关节炎的潜在治疗机制:通过抑制巨噬细胞NF- κ B调节巨噬细胞M2极化 [J/CD]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2023, 9(1): 33-38.