

α -倒捻子素调节骨关节炎软骨细胞的增殖和凋亡

史继德, 冯海军, 耿喜林, 张谦, 夏亚一*

(兰州大学第二医院骨科, 甘肃 兰州 730030)

摘要: 目的 研究 α -倒捻子素对骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 软骨细胞增殖和凋亡的影响。方法 先分离培养人原代 OA 软骨细胞, 分别给予 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 的 α -倒捻子素处理后 24、48、72 h 运用 MTT 法检测细胞增殖情况; 流式细胞仪检测细胞凋亡情况; Western blot 法检测基质金属蛋白酶 1 (matrix metalloproteinase-1, MMP-1)、MMP-3、MMP-13、过氧化物酶体增殖激活物受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)、PPAR δ 、过氧化物酶增殖激活物受体 γ 共激活子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的表达; ELISA 法检测细胞培养上清中的 II 型胶原蛋白 (collagen- II)、蛋白多糖 (proteoglycans, PG)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 及 IL-6 含量。结果 α -倒捻子素可显著促进细胞增殖, 抑制细胞凋亡; 显著促进 Collagen- II 和 PG 的产生; 显著抑制 MMP-1、MMP-3、MMP-13 的表达; 显著促进 PPAR γ 、PPAR δ 、PGC-1 α 的表达, 抑制 TNF- α 的表达。此外, α -倒捻子素还可显著抑制 IL-1 β 和 IL-6 的产生。结论 α -倒捻子素可通过增加 PPAR δ 、PPAR γ 的表达, 促进 OA 软骨细胞增殖, 抑制细胞凋亡和炎症反应, 从而延缓关节软骨的破坏和退变。

关键词: α -倒捻子素; 骨关节炎; PPAR δ ; PPAR γ

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2018)01-0008-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.01.002

α -Mangostin regulates the proliferation and apoptosis of osteoarthritis chondrocytes

SHI Ji-de, FENG Hai-jun, GENG Xi-lin, ZHANG Qian, XIA Ya-yi*

(Department of Orthopedics, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China)

ABSTRACT: **AIM** To analyze the effects of α -mangostin on the proliferation and apoptosis of osteoarthritis (OA) chondrocytes. **METHODS** Human OA chondrocytes were isolated and then treated with 5, 10 or 20 $\mu\text{mol/L}$ α -mangostin. 24, 48 or 72 h after the treatment, the cell proliferation was measured by MTT assay, and the cell apoptosis was detected by flow cytometry. The expression check on MMP-1, MMP-3, MMP-13, PPAR γ , PPAR δ , PGC-1 α and TNF- α was accomplished by Western blot. The contents of collagen- II, PG, IL-1 β and IL-6 were tested by ELISA. **RESULTS** α -Mangostin significantly induced cell proliferation and suppressed cell apoptosis, and it significantly increased the production of collagen- II and PG, decreased the expressions of MMP-1, MMP-3 and MMP-13, induced the expressions of PPAR γ , PPAR δ and PGC-1 α , and decreased the expression of TNF- α . Furthermore, α -mangostin significantly inhibited the production of IL-1 β and IL-6. **CONCLUSION** α -Mangostin attenuates the destruction and degradation of cartilago articularis by inducing OA chondrocytes proliferation, inhibiting cell apoptosis and inflammation, and increasing expressions of PPAR γ and PPAR δ .

KEY WORDS: α -mangostin; osteoarthritis; PPAR γ ; PPAR δ

收稿日期: 2017-07-13

作者简介: 史继德 (1969—), 男, 主任医师, 从事骨科疾病研究。E-mail: shijidesjd@163.com

* 通信作者: 夏亚一 (1966—), 男, 博士, 主任医师, 研究方向为骨关节疾病。E-mail: yayixiayxres@qq.com

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种退行性关节疾病, 在老年人中的发病率较高, 严重影响了他们的生活质量, 但其病因及发病机制尚未完全明确^[1-2]。大多数研究认为, OA 是年龄、创伤、肥胖、炎症、遗传易感性等多种因素共同作用, 导致软骨细胞、细胞外基质及软骨下骨三者降解和合成偶联失衡所致^[3-5]。正常的关节软骨主要由软骨细胞和细胞外基质组成, 其中细胞外基质除了水之外, 主要成分是蛋白多糖 (Proteoglycans, PG) 和 II 型胶原 (collagen-II)^[6], 而软骨细胞的主要功能是维持软骨的完整性及关节软骨的负重功能, 并且维持软骨损伤及重塑^[7]。

山竹 *Garcinia mangostana* L. 又名莽吉柿、凤果倒捻子等, 为藤黄科藤黄属种间杂交异源多倍体植物^[8]。现代药理学研究表明, 山竹果壳提取物中的 α -倒捻子素 (α -mangostin) 具有抗菌、抗氧化、抗癌、抗炎等多种生理活性^[9-11], 而其在骨关节炎发生发展过程中的作用却鲜有报道, 因此, 本研究旨在研究 α -倒捻子素对骨关节炎软骨细胞增殖、凋亡的影响及其具体作用机制。

1 材料与方法

1.1 主要材料及试剂 α -倒捻子素 (纯度 $\geq 98\%$, 货号 P0329) 购买于纯优生物科技有限公司, 使用时用 DMSO 溶解稀释为目标浓度。胰蛋白酶 (货号 9002-07-7)、胎牛血清 (货号 F2442)、DMEM/F12 培养基 (货号 51445C)、DMSO (货号 D2650)、Annexin V-FITC/PI (货号 APOAF-50TST) 均购买于 Sigma 公司; 四甲基偶氮唑盐 (MTT, 货号 298-93-1) 购买于上海生工生物工程有限公司; II 型胶原酶 (货号 17101015) 购买于美国 Gibco 公司; MMP-1 (货号 ab38929)、MMP-3 (货号 ab53015)、MMP-13 (货号 ab39012)、PPAR γ (货号 ab209350)、PPAR δ (货号 ab137724)、PGC-1 α (货号 ab54481)、TNF- α (货号 ab9739) 等一抗购买于 Abcam 公司; Collagen-II ELISA 试剂盒 (货号 JL19108)、蛋白多糖 ELISA 试剂盒 (货号 JL19347) 均购买于江莱生物公司; IL-1 β (货号 88-7261-88)、IL-6 (货号 BMS213HS) ELISA 试剂盒购买于美国 Invitrogen 公司。

1.2 标本 20 例标本来源于兰州大学第二医院骨科收治的人工膝关节置换 OA 患者的软骨组织, 患者年龄在 60 ~ 65 岁之间, 所有标本均获得患者知情同意。

1.3 软骨细胞的分离及培养 在无菌条件下, 将标本去掉多余的纤维结缔组织并剪成 1 mm^3 大小, 经 PBS 清洗后, 加入 0.25% 胰蛋白酶进行消化, 于 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 消化 30 min; 弃掉上清, 加入 5 倍体积的 0.2% II 型胶原酶, 于 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 培养消化 6 h, 每隔 4 h 收集一次细胞。将消化后的细胞悬液用 200 目滤网过滤, $1\ 000\text{ r/min}$ 离心后弃掉上清, 再用含 10% 胎牛血清的完全培养基洗涤 2 次, 以 $1 \times 10^5\text{ mL}^{-1}$ 接种于培养瓶中, 于 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中继续培养, 待细胞长至融合度 80% 时传代。

1.4 MTT 法检测细胞增殖 将软骨细胞以 $1 \times 10^7\text{ mL}^{-1}$ 密度接种于 96 孔板中, 每孔各 $100\text{ }\mu\text{L}$ 。24 h 后, 弃掉培养液, 加入终浓度为 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 的 α -倒捻子素分别处理, 空白对照组则加入等量的 DMSO 溶液, 每组均设 5 个重复孔。于处理后的第 24、48、72 小时, 分别向各孔加入 500 g/L 的 MTT $20\text{ }\mu\text{L}$, $37\text{ }^\circ\text{C}$ 继续培养 4 h 后, 加入 $150\text{ }\mu\text{L}$ 的 DMSO 溶液, 最后于酶标仪上检测各孔 490 nm 处的吸光度。

1.5 流式细胞仪检测细胞凋亡 实验分组为空白对照组、5 $\mu\text{mol/L}$ α -倒捻子素处理组、10 $\mu\text{mol/L}$ α -倒捻子素处理组、20 $\mu\text{mol/L}$ α -倒捻子素处理组、20 mmol/L 硫酸氨基葡萄糖处理组 (阳性对照组), 将处于对数期生长的细胞以 $5 \times 10^4\text{ mL}^{-1}$ 密度接种于 25 cm^2 培养瓶中, 每组均设 3 瓶细胞。用含 10% 胎牛血清的 DMEM/F12 培养基进行培养, 待细胞长至 80% 融合度时, 分别加入终浓度为 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 的 α -倒捻子素进行处理, 空白对照组加入等量的 DMSO 溶液, 阳性对照组则加入终浓度为 20 mmol/L 的硫酸氨基葡萄糖。处理 48 h 后, 先用 PBS 清洗细胞, 再加入 0.25% 胰酶轻轻吹打至悬浮状态, 加入 $100\text{ }\mu\text{L}$ 缓冲液、 $5\text{ }\mu\text{L}$ Annexin V-FITC 及 $0.5\text{ }\mu\text{g/mL}$ PI, $4\text{ }^\circ\text{C}$ 避光反应 15 min 后, 于流式细胞仪上检测细胞凋亡情况。

1.6 Western blot 法检测相关蛋白表达 按照“1.5”项下方法处理细胞 48 h 后, 收集细胞, 提取总蛋白。取 30 mg 总蛋白进行 SDS-PAGE 凝胶电泳, 然后转至 PVDF 膜上, 经 5% 脱脂奶粉封闭后, 加入相应的一抗 $4\text{ }^\circ\text{C}$ 孵育过夜。待检测分子的一抗及稀释比例如下: anti-MMP-1 (1 : 5 000 稀释); anti-MMP-3 (1 : 1 000 稀释); anti-MMP-13 (1 : 500 稀释); anti-PPAR γ (1 : 1 000 稀释); anti-PPAR δ (1 : 1 000 稀释); anti-PGC-1 α (1 : 1 000 稀释); anti-TNF- α (1 : 1 000 稀释)。二抗室温孵

育1 h后, 利用ECL液显影, 扫描仪中成像。

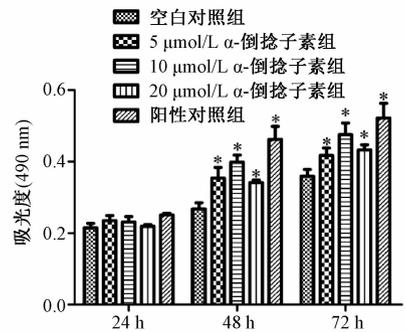
1.7 ELISA法检测Collagen-II、PG、IL-1 β 、IL-6等的含有量 按照“1.5”项下方法处理细胞48 h后, 取细胞上清液, 利用相应ELISA试剂盒说明书测定Collagen-II、PG、IL-1 β 、IL-6含有量。

1.8 统计分析 所有数据均以平均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。数据采用SPSS 13.0软件进行统计学分析, 组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 代表差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 α -倒捻子素促进OA软骨细胞增殖 MTT检测结果表明, 与空白对照组相比较, OA软骨细胞经不同浓度的 α -倒捻子素处理48、72 h后, 其细胞增殖能力显著上升 ($P < 0.05$), 且10 $\mu\text{mol/L}$ α -倒捻子素的促进作用更为显著, 与阳性对照硫酸氨基葡萄糖处理后结果相似, 如图1所示。

2.2 α -倒捻子素抑制OA软骨细胞凋亡 为了进一步了解 α -倒捻子素对OA软骨细胞凋亡的影响, 本研究利用流式细胞仪检测了 α -倒捻子素处理细胞后48 h的凋亡情况。结果显示, 与空白对照组相比较, 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 的 α -倒捻子素可显著抑制OA软骨细胞凋亡 ($P < 0.05$), 细胞凋亡率分别下降至22.3%、55.1%、43.8%, 且10 $\mu\text{mol/L}$ 的

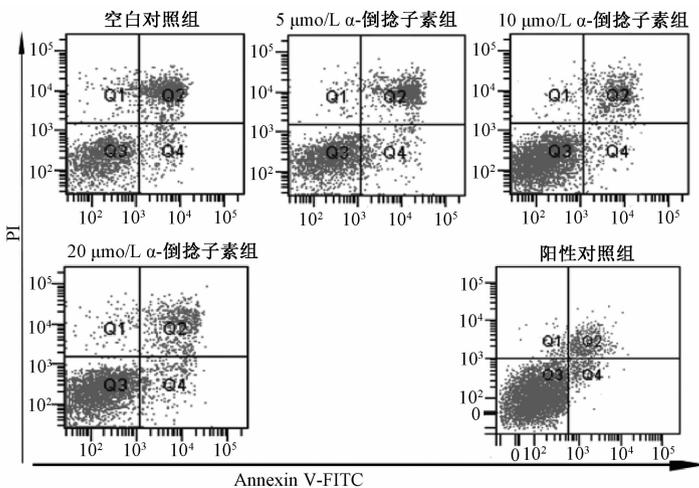


注: 与空白对照组比较, * $P < 0.05$

图1 MTT法检测 α -倒捻子素对OA软骨细胞增殖的影响
Fig. 1 Effect of α -mangostin on the proliferation of OA chondrocytes measured by MTT

α -倒捻子素的抑制作用最为明显, 与阳性对照硫酸氨基葡萄糖处理后结果相似, 如图2所示。

2.3 α -倒捻子素促进OA软骨细胞培养上清液中Collagen-II、PG的产生 为了进一步研究 α -倒捻子素对OA软骨细胞的作用, 检测其对OA软骨细胞中Collagen-II、PG表达的影响。ELISA结果表明, 与空白对照组相比较, 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 的 α -倒捻子素可显著促进Collagen-II、PG含有量的产生 ($P < 0.05$), 且10 $\mu\text{mol/L}$ 的 α -倒捻子素的促进作用最为明显, 如图3所示。



注: 与空白对照组比较, * $P < 0.05$

图2 流式细胞仪检测 α -倒捻子素对OA软骨细胞凋亡的影响

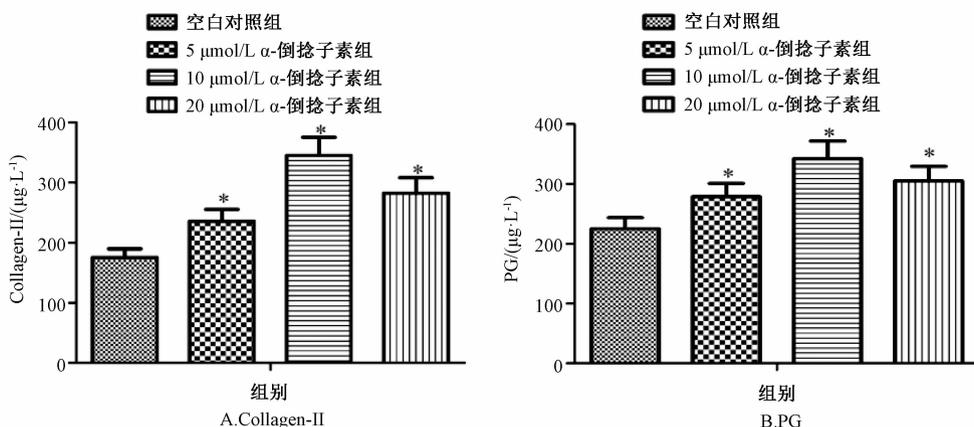
Fig. 2 Effect of α -mangostin on the apoptosis of OA chondrocytes measured by flow cytometry

2.4 α -倒捻子素抑制OA软骨细胞MMPs的表达

Western blot检测结果表明, 与空白对照组相比较, 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 的 α -倒捻子素可显著抑制MMP-1、MMP-3、MMP-13的表达 ($P < 0.05$), 且10 $\mu\text{mol/L}$ 的 α -倒捻子素抑制作用最为显著, 如图

4所示。

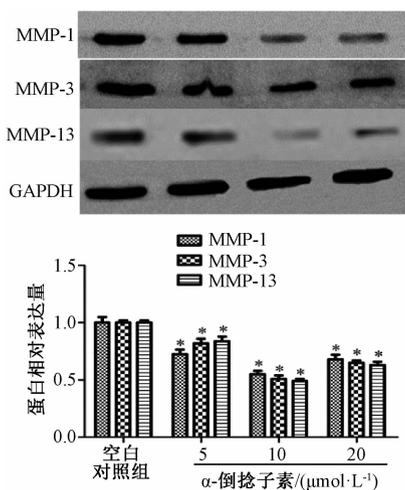
2.5 α -倒捻子素抑制OA软骨细胞上清液中IL-1 β 、IL-6的产生 为了研究 α -倒捻子素对OA软骨细胞炎症因子的影响, 本研究用ELISA法检测了不同浓度 α -倒捻子素处理OA软骨细胞48 h后



注：与空白对照组比较，* $P < 0.05$

图3 ELISA法检测α-倒捻子素对Collagen-II、PG含有量的影响

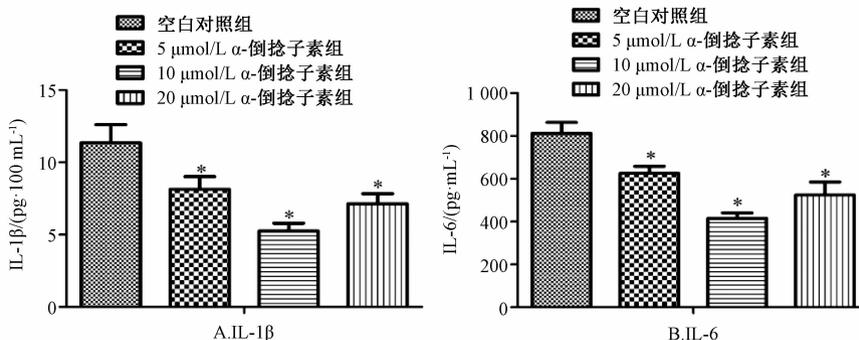
Fig. 3 Effects of α-mangostin on the contents of Collagen-II and PG measured by ELISA



注：与空白对照组比较，* $P < 0.05$

图4 Western blot法检测α-倒捻子素对MMPs表达的影响

Fig. 4 Effect of α-mangostin on the expression of MMPs measured by Western blot



注：与空白对照组比较，* $P < 0.05$

图5 ELISA法检测α-倒捻子素对IL-1β、IL-6含有量的影响

Fig. 5 Effects of α-mangostin on the contents of IL-1β and IL-6 measured by ELISA

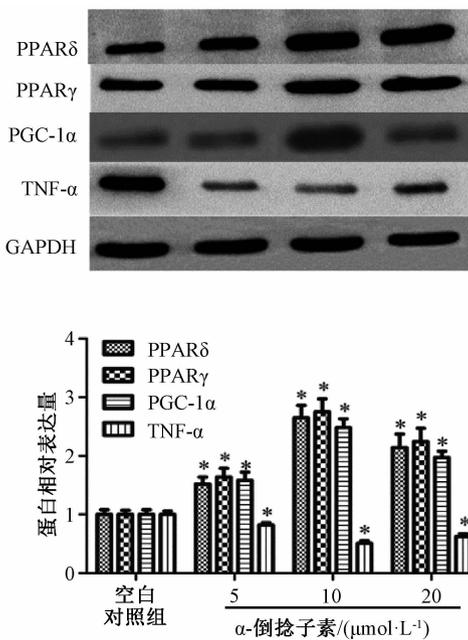
IL-1β、IL-6的含有量变化。结果显示，与空白对照组相比较，5、10、20 μmol/L的α-倒捻子素可显著抑制IL-1β、IL-6的产生 ($P < 0.05$)，且10 μmol/L的α-倒捻子素的抑制作用最为显著，如图5所示。

2.6 α-倒捻子素促进PPARδ、PPARγ的表达

Western blot检测结果显示，α-倒捻子素可显著促进PPARδ、PPARγ、PGC-1α的表达，抑制TNF-α的表达，且10 μmol/L α-倒捻子素的作用最为显著，如图6所示。

3 讨论

OA是以关节软骨退变为主要表现的常见慢性疾病，软骨细胞凋亡的增加和功能异常所导致的蛋白聚糖代谢紊乱是OA的特征之一。大量研究表明，中药可缓解骨关节炎的发生，如牛膝总皂苷含药血清可显著促进兔软骨细胞增殖并抑制凋亡^[12]；



注：与空白对照组比较，* $P < 0.05$

图6 Western bolt 法检测 α -倒捻子素对 PPAR δ 、PPAR γ 及其下游基因表达的影响

Fig. 6 Effects of α -mangostin on the expressions of PPAR δ , PPAR γ and their downstream genes measured by Western blot

黄连素可抑制 OA 软骨细胞的凋亡^[13]；淫羊藿苷可以促进大鼠软骨细胞增殖，抑制细胞凋亡^[14]。本研究表明， α -倒捻子素可显著促进 OA 软骨细胞的增殖，抑制细胞凋亡的发生，且 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ α -倒捻子素作用最强，与硫酸氨基葡萄糖作用相似。此外， α -倒捻子素可显著促进 OA 软骨细胞中 Collagen-II、PG 的生成，进一步修复退变的 OA 软骨。研究表明，软骨局部基质金属蛋白酶的异常增高可导致软骨细胞外基质合成与降解失衡。其中，MMP-1 和 MMP-13 可降解软骨细胞中的 II 型胶原；MMP-3 可降解蛋白多糖、糖蛋白和各型胶原^[15-17]。本研究结果表明， α -倒捻子素可显著抑制 MMP-1、MMP-3、MMP-13 的表达，表明它可通过抑制 MMPs 的表达，减轻金属蛋白酶对软骨基质的降解和破坏，从而对软骨细胞发挥一定的保护作用。因此， α -倒捻子素可能在延缓骨关节炎软骨退变中发挥重要的作用。

在 OA 的发生发展过程中，炎性因子扮演着非常重要的角色。IL-1 β 是存在于骨关节软骨中的重要炎性细胞因子，它一方面可抑制软骨基质的合成，加快胶原和蛋白多糖的降解；一方面还可诱导软骨细胞凋亡^[18]。IL-6 则可刺激蛋白酶及

前列腺素 E₂ 的产生，促进软骨退变及抑制软骨修复，导致关节软骨进行性破坏^[19-20]。许多研究表明， α -倒捻子素具有显著的抗炎作用，可通过抑制 TNF- α 和 TGF- β 的表达，从而在顺铂诱导的肾脏毒性中发挥保护肾脏的作用^[21]。本实验结果表明， α -倒捻子素可显著抑制 OA 软骨细胞中 IL-1 β 和 IL-6 的产生，并可通过减轻 OA 软骨细胞的炎症反应，进而发挥一定的保护作用。

研究显示，PPAR δ 参与细胞增殖及炎症反应过程，如激活 PPAR δ 可诱导内皮细胞增殖^[22]；缺乏 PPAR δ 可导致卫星细胞的减少，损害骨骼肌再生^[23]。而 PPAR γ 则参与了 OA 的发生与发展，在抗炎和抗凋亡中发挥重要的作用^[24]，如 PPAR γ 缺失的 OA 软骨细胞更易发生凋亡、软骨基质的降解及炎症反应^[25]。PPAR δ 受体激动剂 L165041 可抑制 TNF- α 诱导的小鼠近曲小管上皮细胞的炎症反应^[25]。此外，Choi 等^[26] 研究表明在高脂饮食诱导的肥胖小鼠中， α -倒捻子素可通过激活 PPAR γ 通路调节脂肪肝和肥胖。而本研究显示， α -倒捻子素可显著促进 PPAR δ 、PPAR γ 及下游基因 PGC-1 α 的表达，抑制 TNF- α 的表达。

综上所述， α -倒捻子素可通过促进 PPAR δ 、PPAR γ 的表达，进而促进 OA 软骨细胞增殖，抑制细胞凋亡，并抑制炎症反应，在一定程度上可延缓关节软骨的破坏和退变，为该成分应用于 OA 治疗提供一定的理论基础。

参考文献:

- [1] Musumeci G, Szychlińska M A, Mobasheri A. Age-related degeneration of articular cartilage in the pathogenesis of osteoarthritis; molecular markers of senescent chondrocytes[J]. *Histol Histopathol*, 2015, 30(1): 1-12.
- [2] Jenkins J B, McCoy T P. Symptom clusters, functional status, and quality of life in older adults with osteoarthritis[J]. *Orthop Nurs*, 2015, 34(1): 36-42.
- [3] Yasuhito Y, Hiroshi T, Minoru O, et al. Pterostilbene prevents chondrocyte hypertrophy and osteoarthritis in mice by inhibiting SIK3[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12117.
- [4] 高世超, 殷海波, 刘宏潇, 等. MAPK 信号通路在骨关节炎发病机制中的研究进展[J]. *中国骨伤*, 2014, 27(5): 441-444.
- [5] Fan H W, Liu G Y, Zhao C F, et al. Differential expression of COX-2 in osteoarthritis and rheumatoid arthritis[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 12872-12879.
- [6] 朱鹤远, 雷光华, 高曙光, 等. 骨桥蛋白干预体外培养人膝关节软骨细胞蛋白多糖和 II 型胶原的表达[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(2): 173-178.

- [7] 史红逸, 赵 赞, 林 琳, 等. 补肾益气活血方对人骨关节炎软骨细胞增殖及相关细胞因子的干预作用[J]. 河南中医, 2015, 35(1): 99-101.
- [8] Lee H N, Jang H Y, Kim H J, *et al.* Antitumor and apoptosis-inducing effects of α -mangostin extracted from the pericarp of the mangosteen fruit (*Garcinia mangostana* L.) in YD-15 tongue mucocarcinoma cells[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(4): 939-948.
- [9] Korm S. α -Mangostin induces G1 cell cycle arrest in HCT116 cells through p38MAPK-p16INK4a pathway [J]. *Rsc Adv*, 2015, 5(44): 34752-34760.
- [10] Ibrahim M Y, Hashim N M, Mariod A A, *et al.* α -Mangostin from *Garcinia mangostana* Linn: An updated review of its pharmacological properties [J]. *Arab J Chem*, 2016, 9(3): 317-329.
- [11] 王卓群, 胡 萍, 余少文. α -倒捻子素的生物活性与药理作用研究进展[J]. 中国药房, 2014, 25(19): 1808-1811.
- [12] 刘 渊, 孙雪莲, 周红海, 等. 牛膝总皂苷含药血清对兔膝软骨细胞增殖与凋亡的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(10): 2382-2385.
- [13] Zhou Y, Liu S Q, Yu L, *et al.* Berberine prevents nitric oxide-induced rat chondrocyte apoptosis and cartilage degeneration in a rat osteoarthritis model via AMPK and p38 MAPK signaling [J]. *Apoptosis*, 2015, 20(9): 1187-1199.
- [14] 何李乐, 王万春. 淫羊藿素对大鼠软骨细胞作用的实验研究[J]. 中南大学学报(医学版), 2015, 40(5): 517-521.
- [15] Long D L, Loeser R F. p38 γ mitogen-activated protein kinase suppresses chondrocyte production of MMP-13 in response to catabolic stimulation [J]. *Osteoarthr Cartil*, 2010, 18(9): 1203-1210.
- [16] Jeong Y J, Shin J M, Bae Y S, *et al.* Melittin has a chondroprotective effect by inhibiting MMP-1 and MMP-8 expressions via blocking NF- κ B and AP-1 signaling pathway in chondrocytes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 25(2): 400-405.
- [17] Nam D C, Kim B K, Lee H J, *et al.* Effects of prunetin on the proteolytic activity, secretion and gene expression of MMP-3 *in vitro* and production of MMP-3 *in vivo* [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2016, 20(2): 221-228.
- [18] 杨建辉, 吕建国, 聂会勇, 等. 白藜芦醇对 IL-1 β 诱导体外培养人骨关节炎软骨细胞蛋白聚糖代谢的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(3): 15-20.
- [19] 程 维, 张玉辉. 臭氧注射治疗对膝骨性关节炎关节滑液中 TNF- α 和 IL-6 的影响[J]. 西南国防医药, 2014, 24(4): 417-419.
- [20] Nasi S, So A, Combes C, *et al.* Interleukin-6 and chondrocyte mineralisation act in tandem to promote experimental osteoarthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(7): 1372-1379.
- [21] Perez-Rojas J M, Cruz C, Garcia-Lopez P, *et al.* Renoprotection by alpha-mangostin is related to the attenuation in renal oxidative/nitrosative stress induced by cisplatin nephrotoxicity[J]. *Free Radic Res*, 2009, 43(11): 1122-1132.
- [22] Piqueras L, Reynolds A R, Hodivala-Dilke K M, *et al.* Activation of PPAR β/δ induces endothelial cell proliferation and angiogenesis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(1): 63-69.
- [23] Chandrashekar P, Manickam R, Ge X, *et al.* Inactivation of PPAR β/δ adversely affects satellite cells and reduces postnatal myogenesis[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 309(2): E122-E131.
- [24] 罗瀚文, 汪 晖, 王林龙, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 在骨关节炎发生机制中的作用研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(5): 872-875.
- [25] Vasheghani F, Zhang Y, Li Y H, *et al.* PPAR γ deficiency results in severe, accelerated osteoarthritis associated with aberrant mTOR signalling in the articular cartilage[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(3): 569-578.
- [26] Choi Y H, Bae J K, Chae H S, *et al.* α -Mangostin regulates hepatic steatosis and obesity through SirT1-AMPK and PPAR γ pathways in high-fat diet-induced obese mice[J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(38): 8399-8406.