

骨关节炎发病机制及中药小分子防治作用机制研究



张红伟^{1,2}, 党文飞², 靳子明¹, 窦霞¹

1. 甘肃中医药大学附属医院制剂中心 (兰州 730020)

2. 甘肃中医药大学药学院 (兰州 730000)

【摘要】骨关节炎 (OA) 是一种以关节逐渐退变为主要特征的慢性骨性关节疾病, 严重影响人民健康及生活质量。然而, OA 的发病机制尚不清楚, 目前临床上治疗 OA 以口服药物、关节腔内药物注射和手术治疗为主, 但其具有明显的不良反应。因此, 探索有效的治疗方案尤为重要。随着人们对中药治疗效果的认可, 中药活性成分被广泛用于 OA 的基础研究和临床治疗。基于此, 本综述对 OA 发病机制及中药小分子治疗研究进行梳理, 从调节软骨细胞凋亡、炎症、细胞外基质降解、氧化应激、巨噬细胞极化、铁死亡等方面揭示中药活性成分对 OA 的治疗作用机制, 以期为中医药治疗 OA 及相关药物的研发提供参考。

【关键词】骨关节炎; 发病机制; 中药小分子; 作用机制; 细胞凋亡; 炎症; 氧化应激; 铁死亡

【中图分类号】 R34

【文献标识码】 A

Study on the pathogenesis of osteoarthritis and the preventive and therapeutic mechanism of small molecules of traditional Chinese medicine

ZHANG Hongwei^{1,2}, DANG Wenfei², JIN Ziming¹, DOU Xia¹

1. Preparation Center, Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730020, China

2. College of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: DOU Xia, Email: doux125@126.com

【Abstract】Osteoarthritis (OA) is a chronic bone and joint disease characterized by gradual degeneration of joints, which seriously affects people's health and quality of life. However, the pathogenesis of OA is not clear. At present, the clinical treatment of OA is mainly oral drugs treatment, intra-articular drug injection and surgical treatment, but they have obvious adverse reaction. Therefore, it is particularly urgent to explore effective treatment options. With the recognition of the therapeutic effect of traditional Chinese medicine (TCM), the active ingredients of TCM have been widely used in basic research and clinical treatment of OA. Based on this, the review sorts out the pathogenesis of OA and the research on the small molecule treatment of TCM, and reveals the therapeutic mechanism of active ingredients in TCM on OA from the aspects of regulating chondrocyte apoptosis, inflammation, extracellular matrix degradation, oxidative stress, macrophage polarization, ferroptosis, etc., in order to provide reference for treatment of OA with TCM and the research and development of related drugs.

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202502003

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目 (82360944); 甘肃省自然科学基金项目 (25JRRA239); 甘肃省药品监管科学研究项目 (2025GSMPA051); 甘肃中医药大学附属医院创新基金项目 (gzfy-2020-14)

通信作者: 窦霞, 硕士, 主任药师, Email: doux125@126.com

【Keywords】 Osteoarthritis; Pathogenesis; Small molecule of traditional Chinese medicine; Mechanism; Apoptosis; Inflammation; Oxidative stress; Ferroptosis

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种慢性关节疾病, 是导致老年人慢性残疾的主要原因。OA 的病理发展为软骨破坏、滑膜炎、骨赘形成、软骨下骨增厚和软骨细胞变性^[1]; 其病因包括炎症、氧化应激、软骨细胞损伤、关节损伤、年龄及其他全身性疾病^[2], 但导致关节破坏的机制仍不清晰。目前, 还没有可以根治 OA 的方法, 因此, 治疗 OA 主要目的是缓解疼痛、减少残疾并提高生活质量。临床治疗 OA 的方案包括手术治疗、药物治疗或非药物治疗。药物治疗主要有非甾体抗炎药、镇痛药、透明质酸和皮质类固醇^[3], 其通过抗炎、缓解疼痛发挥改善关节功能的作用, 但会引起胃肠道、心血管反应、肝肾功能损害等不良反应^[4]。

中医学在治疗 OA 上拥有悠久的历史和丰富的经验, 中医将 OA 视为“痹症”, 其治疗方法侧重于调和气血、舒筋活络、祛瘀止痛^[5]。由于中药小分子化学结构式清晰, 在实验研究及临床应用中普适性和可重复性较强, 且潜在的分子机制较明确等, 故近年来, 诸多研究者将中药小分子用于 OA 治疗。因此, 本文通过在中国知网、维普、万方、PubMed 等数据库中搜索“骨关节炎”“中医药”“中药小分子”等关键词, 整理近十年国内外 OA 的发病机制及中药小分子治疗 OA 的研究文献, 为 OA 的防治及中药应用提供参考。

1 OA的发病机制

OA 是由关节组织破坏与修复之间失衡导致的一种主动的动态变化, 涉及透明关节软骨、软骨下骨、韧带、半月板、滑膜、脂肪和关节周围肌肉的改变^[6]。OA 发病机制复杂且涉及到软骨细胞代谢、炎症、细胞外基质等因素, 最终导致关节结构破坏和关节功能衰退^[7]。

1.1 软骨细胞凋亡

软骨细胞凋亡是 OA 的特征之一, 软骨细胞凋亡可能会导致细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 减少, 而 ECM 的减少可能反过来促进软骨细胞凋亡, 最终导致恶性循环^[8]。自噬是保护细胞免受应激的自适应反应, 其对维持软骨细胞稳态具有关节作用, 但自噬水平下降亦会造成软骨细胞的凋亡^[9]。研究表明, 一氧化氮 (nitric oxide, NO) 在软骨细胞凋亡中起关键作

用, NO 通过线粒体依赖性机制增强与软骨基质分解有关的促炎性细胞因子的表达, 影响软骨细胞的凋亡^[10]。研究表明, B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 家族成员不仅调节软骨细胞的存活率和凋亡, 而且还会触发半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase) 级联激活, Bcl-2 家族分为促凋亡相关蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 和抗凋亡蛋白 Bcl-2。研究发现, OA 患者软骨中的 Bcl-2 水平低于健康患者^[11]。软骨细胞凋亡率较高将会在短时间内导致基质降解, 因此, 软骨细胞凋亡是 OA 的主要发病机制。

1.2 炎症反应

OA 的病理改变通常先出现在关节软骨表面, 随着 OA 的发展, 前炎症细胞因子驱动的蛋白酶不断产生, 从而诱导软骨细胞通过分泌释放更多的促炎细胞因子白细胞介素 (interleukin, IL)-6、IL-8、IL-15 等, 最终造成炎症反应^[12]。诱生型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 在促炎因子的刺激下产生大量 NO, 其进一步促进前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 和环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的合成, 引发炎症, 从而导致 OA 进一步发展^[13]。OA 早期会分泌炎症触发介质 IL-1 β 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α), TNF- α 通过刺激 TNF 受体 (TNF receptor, TNFR) 1 和 TNFR2 激活下游信号通路, 引发炎症^[14]。炎症信号通路在介导 OA 炎症过程中起着十分重要的作用, 参与炎症过程的经典信号通路促分裂原活化的蛋白质激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B)、核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) /血红素加氧酶 1 (heme oxygenase, HO-1) 等成为治疗 OA 炎症药物的靶点^[15]。许多 OA 患者均有关节炎症的临床症状, 例如晨僵、发热、疼痛、关节积液, 除了关节局部炎症, 全身炎症在 OA 发病机制中也有着重要作用, 与慢性炎症状态相关的全身炎症可能会促进关节局部炎症, 最终导致 OA^[16]。例如, 肥胖个体更易患 OA, 可能与通过脂肪组织产生的炎症介质引起的慢性全身炎症并

释放到血液中有关^[17]。相关研究表明,体重减轻与 OA 个体体内的 IL-6 水平大幅降低有关,可以预防 OA 发生或缓解 OA 症状^[18]。

1.3 细胞外基质降解

关节软骨是一层由软骨细胞和 ECM 组成的结缔组织,其有 4 层结构,分别为浅层、中层、深层、钙化软骨区,每个结构的 ECM 中软骨细胞分布稀疏^[19]。软骨基质作为软骨的支架填充于软骨细胞间,软骨细胞生活的微环境主要由胶原、蛋白多糖、非胶原蛋白、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和组织液构成^[20]。在 OA 发生时,软骨细胞受应激和炎症细胞因子影响,在还原型辅酶 II(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶的作用下释放大量活性氧(reactive oxygen species, ROS),累积的 ROS 会导致 ECM 合成代谢失衡进而导致软骨分解^[21]。MMP 是降解软骨基质的主要酶系,其包含 25 种亚型,其中 MMP-3、MMP-13 可以降解细胞外基底膜成分、关节软骨基质中的蛋白多糖和 IX 型胶原,破坏关节软骨^[22]。含血小板反应蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTS)是分泌型金属蛋白酶,其可以降解蛋白聚糖,降低软骨细胞的稳定性并改变细胞形态,破坏软骨细胞,导致 OA 等疾病的发生^[23]。因此,开发具有选择性的 MMP 和 ADAMTS 抑制剂可以作为治疗 OA 的潜在策略。

1.4 氧化应激

OA 是一种代谢疾病,随着年龄的增长,线粒体衰老和功能障碍出现,从而增加了 ROS 的产生,其作为平衡细胞氧化还原反应的关键物质,对于维持细胞稳态和功能至关重要。ROS 是由线粒体产生的,除此之外,细胞内的内质网、溶酶体、过氧化物酶体中催化代谢反应及细胞外的黄嘌呤氧化酶、NADPH 氧化酶(NADPH oxidase, NOX)、NOS 也可调节 ROS 的生成^[24]。在 OA 病理机制中,ROS 的过度积累是导致关节软骨退化的关键途径,ROS 在正常状态下能够保证细胞血脂、蛋白质和 DNA 等大分子物质的功能,病理状态下软骨细胞经刺激产生过量 ROS,细胞膜上大量多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)的磷脂膜会受到氧自由基的攻击发生自由基链反应,引起氧化应激反应,产生大量丙二醛

(malondialdehyde, MDA)和 4-羟基-2-壬烯醛(4-hydroxy-2-nonenal, 4-HNE),超出细胞自身的抗氧化功能,导致细胞承载过度而亡^[25]。氧化应激是指体内氧化和抗氧化活性失衡,产生大量细胞内 ROS,而过量的 MDA 和 4-HNE 会加剧炎症介质的产生,促进软骨细胞中 MMP-13 表达增加和 II 型胶原(type II collagen, COL II)表达降低,减少 ECM 合成,导致软骨退化,加速 OA 进展^[26]。目前研究表明,线粒体功能障碍的特征是线粒体质量、数量、线粒体 DNA(mtDNA)含量降低、线粒体呼吸受损及其完整性降低,最终会促进 ROS 的产生^[27]。因此,靶向线粒体代谢稳态和氧化应激为 OA 患者提供了潜在治疗策略。

1.5 巨噬细胞极化

巨噬细胞一般是指组织内的固有免疫细胞,又称为驻留巨噬细胞,可塑性是巨噬细胞的重要特性之一,正常生理状态时巨噬细胞处于静息状态,即 M0,当受某些因素的影响而发生形态变化和功能增强时称为巨噬细胞极化或活化,根据极化或活化后的功能、表型特征,巨噬细胞一般分为 M1 型和 M2 型^[28]。M1 型巨噬细胞可被脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、TNF- α 等多种炎症因子激活,分泌大量炎症因子如 IL-6、IL-12^[29]。M2 型巨噬细胞也被称为伤口愈合巨噬细胞,可被 Th2 细胞因子、IL-4 和 IL-13 等多种抗炎因子激活, M2 型巨噬细胞具有抗炎作用,可以分泌抗炎因子如 IL-10、IL-1RA、C-C 基序趋化因子配体(C-C motif chemokine ligand, CCL)18,以及包括胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)在内的促软骨生成介质,有利于组织修复和重塑,可助关节修复软骨组织^[30]。因此, M1 巨噬细胞和 M2 巨噬细胞之间保持平衡可以维持机体的自我免疫稳态和组织修复过程。研究证实,与 LPS 激活的 M1 型巨噬细胞共培养的软骨细胞可分泌较高水平的 MMP-1、MMP-3、MMP-9、MMP-13 等 ECM 合成产物及炎症因子^[31];另外,促进巨噬细胞向 M1 型极化可部分通过在软骨细胞中分泌 Rspo2 和激活 β -连环蛋白(β -catenin)信号,会导致软骨细胞凋亡和肥大,ECM 分解,从而加重 OA 症状^[32]。选择性消耗滑膜巨噬细胞可导致 M1/M2 型巨噬细胞比值显著降低,IL-1 β 、MMP-13 水平显著下调,软骨损伤显著减少。

1.6 铁死亡

铁死亡是引起关节软骨退化, 导致 OA 发病的主要环节。铁死亡的发生是由于细胞内 ROS 和脂质过氧化物的过度积累导致胞内铁稳态失衡引起, 软骨细胞内铁代谢异常会刺激肥大软骨细胞产生 ECM 降解基质和炎症介质, 促使关节软骨细胞凋亡、关节软骨退化^[33]。铁死亡发生机制主要有外在转运蛋白依赖性和内在酶调节两种途径, 主要表现为细胞铁含量水平失衡、脂质过氧化物产物的积累以及线粒体形态改变^[34]。铁死亡的发生与细胞内氧化系统的运作密切相关, 当抗氧化系统受到阻碍, 细胞内 ROS 水平增高, 导致细胞铁运转失效, 铁含量增加会提高脂质过氧化酶活性, 导致脂质过氧化物过量积累, 诱导铁死亡^[35]。研究发现, OA 患者关节滑液中铁的浓度明显高于健康人群, 软骨细胞中谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPX) 4 和谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的水平均有降低^[36]。亲脂性的抗氧化剂和铁螯合剂可缓解 IL-1 β 诱导的 OA 细胞毒性、ROS 和脂质过氧化物的积累, 并降低铁死亡相关蛋白的表达, 从而缓解 OA^[37], 证实铁死亡与 OA 的发生密切相关。

2 中药小分子防治OA的作用机制

中医以整体观念为核心, 中医药具有多靶点、多层次特点。现代研究显示, 中药活性成分及复方制剂通过多靶点协同作用, 在不同病理环节展现双向调节功能。因此, 深入探讨中医药在 OA 防治中的作用机制, 对于优化临床治疗方案具有重要价值。

2.1 抗软骨细胞凋亡和调节增殖活性

软骨细胞凋亡与 OA 的发展密不可分, 人参皂苷是人参的主要活性成分, 人参皂苷 Rb₁ 具有抑制 H₂O₂ 诱导的 MPT、Caspase-3 表达、Bcl-2/Bax 比例失衡及 NO、iNOS 产生的作用^[38]; 人参皂苷 Rg₃ 等对软骨亦有保护作用, 其机制可能是通过增强 Bcl-2/Bax 比率和抑制细胞色素 C 释放从而发挥抑制软骨细胞凋亡的作用, 从而减缓 OA 发展^[39]。汉黄芩素是黄芩的主要活性成分, 其抗软骨细胞凋亡的活性可能通过激活 ROS/胞外信号调节激酶 [extracellular signal-regulated kinase, ERK] /Nrf2/HO-1-超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 2-NAD(P)H: 醌氧化还原酶 1 [NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1,

NQO1] 信号轴调节氧化还原介导的 Nrf2/ 抗氧化响应元件 (antioxidant response element, ARE) 通路, 减少 iNOS、ROS、COX-2、MMP13、ADAMTS-4 mRNA 及上调 II 型胶原 α 1 链 (collagen type II alpha 1 chain, COL2A1)、聚集蛋白聚糖 (aggrecan, ACAN)、Nrf2 的水平, 抑制软骨细胞凋亡^[40]。细胞周期蛋白 D1、CDK4、CDK6 是相互作用并形成复合物以促进细胞周期的因子。牛膝多糖在体外软骨细胞实验中通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路, 上调相关 CDK4、CDK6 和特异性周期蛋白-D1 (Cyclin D1) 的表达来诱导 G1/S 细胞周期转变, 促进软骨细胞增殖活性^[41]。青藤碱是从清风藤中分离的一种吗啡烷型生物碱, 其通过抑制 Wnt/ β -catenin 及 AMP 活化的蛋白质激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) /激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) /UNC-51 样激酶 1 (Unc-51-like kinase 1, ULK1) 信号通路, 上调膀胱癌相关转录本 1 (bladder cancer-associated transcript 1, BLACAT1)、CCL2、COL II、软骨寡聚蛋白 (cartilage oligomeric protein, COMP) 表达水平及下调磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 和蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、p-PI3K、p-Akt 蛋白表达, 缓解软骨细胞凋亡^[42-43]。Bcl-2/Bax/ 细胞色素 C (cytochrome C, Cyt-C) /Caspase 信号通路在细胞的凋亡方面起着重要作用, 甲基莲心碱通过介导 Bcl-2/Bax/Cyt-c/Caspase 线粒体凋亡信号通路, 抑制 Caspase-3、Caspase-9、Bax mRNA 表达, 促进 Bcl-2 mRNA 表达, 发挥抑制软骨细胞凋亡的功效, 而达到治疗膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 的目的^[44]。因此, 中药小分子通过 Bcl-2/Bax、NF- κ B、Wnt/ β -catenin、PI3K/Akt/mTOR、AMPK/mTOR/ULK1 信号通路调节软骨细胞的凋亡与自噬, 保护软骨细胞以治疗 OA。

2.2 抗炎作用

炎症反应会促进软骨损失及 OA 的发展, 促炎症细胞因子可促进软骨降解并激活 NF- κ B 信号传导, 而 NF- κ B 会调控这些炎症因子的表达, 形成恶性循环^[45]。沉默调节蛋白 (silencing of regulatory protein, SIRT) 6 作为一种 NAD⁺ 依赖性组蛋白脱乙酰酶, 在炎症、代谢、基因组稳定性中发挥着重要作用。王小同等^[46] 研究发现 SIRT6

去乙酰化后被激活并通过 NF- κ B 轴调节软骨细胞的炎症反应。大黄酚是来自大黄的一种蒽醌类化合物,具有抗炎、抗肿瘤、抗病毒等药理作用,研究表明,大黄酚可抑制 TNF- α 、COX-2、iNOS 和 PGE2 等炎症因子的表达,从而抑制 OA 的进展,其机制可能通过大黄酚激活 SIRT6 抑制 NF- κ B 信号通路发挥作用^[47]。白藜芦醇是一种天然的 SIRT1 激活剂,其发挥抗炎活性的机制可能是通过激活 SIRT1 抑制 NF- κ B 的核转位和 p65 的乙酰化,从而下调 COX-2、iNOS、IL-1 β 和 TNF- α 的表达水平^[48]。儿茶素是茶多酚的主要有效成分,表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)是最丰富的儿茶素之一^[49]。EGCG 对 LPS 诱导的 RAW 264.7 细胞中 iNOS、COX-2、IL-8、IL-10 的表达具有明显的抑制作用,该机制与抑制 MAPK/NF- κ B 信号通路有关^[50]。因此,中药小分子通过 NF- κ B、MAPK/NF- κ B 信号通路调节软骨细胞中的促炎症因子水平,减轻炎症反应并减轻软骨细胞损伤以治疗 OA。

2.3 抗细胞外基质分解代谢

ECM 在调节软骨细胞代谢和功能中有着非常重要的作用,OA 中关节软骨的破坏可能是由 ECM 合成、降解代谢失衡和软骨细胞死亡共同作用的结果。MMP 以及具有血小板反应蛋白基序的解整合素和 ADAMTS 在软骨分解代谢中发挥着关键作用^[51]。银杏内酯 C 为银杏叶提取物,研究表明,银杏内酯 C 通过激活 Nrf2/HO-1 和抑制 NF- κ B 信号通路,降低 iNOS、SRY-Box 转录因子 9 (SRY-box transcription factor 9, SOX-9)、COX-2、MMP-3、MMP-13 和 ADAMTS-4 的表达水平,改善 OA 软骨退化^[52]。在大鼠 OA 模型体内研究中发现薯蓣皂苷抑制 NF- κ B 信号通路及可通过 JAK2 激酶-信号转导和转录激活因子 3 (Janus tyrosine kinase 2-signal transducer and activator of transcription 3, JAK2-STAT3) 或 SIRT1 信号通路可以抑制 COX-2、iNOS、PGE2、琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)、SOD、MMP 及聚集 ADAMTS-5 的过度表达,改善软骨侵蚀和退化^[53]。龙胆苦苷是龙胆中的环烯醚萜苷类成分,其通过调控 NF- κ B、p38、ERK 及 JNK 信号通路,可降低 NO、TNF- α 、MMP-13、ADAMTS-4、TAK1、TGF- β 、p-p65 的表达,平衡软骨细胞外基质的合成与降解达到保护 OA

大鼠软骨组织的效果^[54]。汉黄芩素可通过调控 Nrf2/ARE 信号通路来降低 MMP-3、MMP-13、MMP-9、ADAMTS-4 的表达并阻止软骨细胞的基质降解^[55]。淫羊藿苷是淫羊藿的活性成分,淫羊藿苷通过抑制 NF- κ B 信号传导上调软骨细胞中的 SOX9、II 型胶原和聚集蛋白聚糖来促进 ECM 的合成,发挥保护软骨的作用^[56]。相关研究已证明葛根素可通过激活 HO-1/Nrf-2 信号通路来抑制 OA 大鼠软骨中 MMP-3、MMP-13 和 ADAMTS-4 的水平以及血清中 II 型胶原羧基末端肽(C-telopeptide of type II collagen, CTX-II)和软骨寡聚基质蛋白(cartilage oligomeric matrix protein, COMP)的含量影响细胞外基质降解,改善 OA 大鼠软骨退变^[57]。因此,中药小分子通过 Nrf2/HO-1、NF- κ B、Nrf2/ARE 信号通路调节软骨细胞外基质降解,恢复 ECM 稳态并缓解关节退化以治疗 OA。

2.4 抗氧化活性

ROS 通过调节细胞内凋亡途径负责 SNP 诱导的软骨细胞凋亡,白藜芦醇已被证明通过降低 H₂O₂ 诱导的 ROS 和脂质氧化水平,防止软骨细胞衰老^[58]。软骨细胞凋亡亦可由内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激触发,未折叠或错误折叠蛋白质的积累可引起 ER 应激。相关研究发现,九里香的活性化合物 5,7,3',4'-四甲氧基黄酮(5,7,3',4'-tetramethoxyflavone, TMF)可以通过下调膜蛋白 PERK、激活转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6)、肌醇需要酶 1 (inositol-requiring enzyme 1, IRE1) 信号通路来调控内质网应激来抑制软骨细胞衰老,抑制关节软骨退化,缓解 OA 进展^[59]。川芎嗪对 IL-1 β 诱导的软骨细胞氧化应激具有保护作用,其作用机制可能与激活 Nrf2/HO-1 信号通路,抑制 MDA 的表达及提升 GSH、SOD 的活性,增强软骨细胞抗氧化能力有关^[60]。当归多糖通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路,上调过氧化物酶增殖物活化受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ) 和 iNOS 及下调 SOD 和过氧化氢酶(catalase, CAT)的表达,抑制软骨细胞中 H₂O₂ 介导的氧化应激损伤^[61]。因此,通过中药小分子通过 PERK、ATF6、IRE1、Nrf2/HO-1 信号通路抑制软骨细胞的氧化应激,缓解软骨细胞衰老并缓解关节退化以治疗 OA。

2.5 调节巨噬细胞极化

香叶木素是一种具有抗炎活性的天然黄酮类化合物，研究表明其可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路促进巨噬细胞从 M1 表型向 M2 表型转化，减轻软骨 ECM 的降解，进而改善 OA 症状^[62]。王强等^[63]使用吴茱萸碱干预从大鼠 KOA 模型中提取的滑膜巨噬细胞，研究结果发现吴茱萸碱可以抑制巨噬细胞的 M1 型极化并且促使其向 M2 表型极化，其作用机制可能是通过抑制 NF-κB 信号通路来实现的。王枫等^[64]研究碧萝芷对 OA 大鼠关节腔滑膜液中 M1/M2 型巨噬细胞标志物的影响发现，其可通过抑制 NF-κB/MAPK 信号通路，显著诱导 OA 大鼠关节腔滑膜液 M2 型巨噬细胞标志物表达量的增加进而改善 OA 病理进程。异补骨脂素干预 LPS 诱导的炎症模型和丙二酸二甲酯（dimethyl malonate, DMM）诱导的 OA 模型的结果显示，异补骨脂素能够通过激活 CD9/gp130/STAT3 信号通路，促进 STAT3 的磷酸化，进而抑制 M0 巨噬细胞向 M1 巨噬细胞极化来调节 M1 和 M2 巨噬细胞的比例和功能，同时在 LPS 和干扰素 γ 存在的情况下保护 M2 巨噬细胞向 M1 巨噬细胞重极化^[65]。因此，通过中药小分子通过 PI3K/Akt、NF-κB/MAPK、CD9/gp130/STAT3 信号通路调节巨噬细胞 M1 与 M2 之间的转化，减少 ECM 降解，抑制关节软骨退化进一步缓解 OA 的发展。

2.6 调节铁死亡

中药以其“多靶点、多效应”的特点被广泛研究，从而成为 OA 新型药物开发的来源。例如，大黄素可通过调控 GPX4- 溶质载体家族 7 成员 11（solute carrier family 7 member 11，

SLC7A11）信号通路中酰基辅酶 A 合酶 4（acyl-coa synthase 4, ACSL4）、SLC7A11、GPX4、铁蛋白重链 1（ferritin heavy chain 1, FTH1）的含量，抑制软骨细胞铁死亡的发生，改善关节软骨侵蚀^[66]。黄芪提取物 4'-甲氧基 -5,7-二羟基异黄酮可通过抑制转铁蛋白受体 T（FR1 transferrin receptor protein 1, TFR1）和促进细胞膜上的铁转运蛋白（ferroportin 1, FPN）直接降低软骨细胞内铁浓度，同时还可以靶向 Nrf2/ 胱氨酸 / 谷氨酸逆向转运体（System xc-）/GPX4 信号通路，清除自由基并抑制软骨细胞脂质过氧化的反应来降低细胞内铁浓度，维持铁稳态^[67]。黄芩素可通过上调 AMPK/Nrf2/HO-1 信号通路抑制软骨细胞铁死亡来发挥保护软骨的作用，同时还能降低 OA 相关的疼痛敏感性，缓解 OA 发展^[68]；研究表明，姜黄素亦可通过调控 AMPK/Nrf2/HO-1 信号通路，上调 GCLC、SLC7A11 基因和下调血红素加氧酶（1 heme oxygenase 1, HMOX1）、铁蛋白轻链（ferritin light chain, FTL）、FTH1 基因影响软骨细胞的铁死亡过程，从而对 OA 具有治疗作用^[69]。淫羊藿苷可通过激活 system xc-/GPX4 轴、SLC7A11/GPX4 信号通路降低软骨细胞内铁含量、MDA 水平及 p53 表达，提高抗氧化能力，从而抑制软骨细胞铁死亡，缓解关节软骨损伤，起到抗 OA 作用^[70]。因此，通过中药小成分通过 Nrf2/System xc-/GPX4、SLC7A11/GPX4 信号通路调节 GPX4、MDA、p53 的表达，减少 ROS 积累，平衡氧化还原代谢，维持细胞铁稳态治疗 OA 可作为探索中药治疗 OA 的新思路。小分子化合物防治 OA 的作用机制见表 1。

表1 小分子化合物防治OA的作用机制

Table 1. Mechanism of small molecule compounds in the prevention and treatment of OA

小分子	信号通路	功能指向	检测指标
人参皂苷Rb ₁	调控Bcl-2/Bax通路	抑制软骨细胞凋亡	Bcl-2、Bax、NO、iNOS下降
人参皂苷Rg ₃	调控Bcl-2/Bax通路	抑制软骨细胞凋亡	MPT、caspase-3、NO、iNOS下降
汉黄芩素	激活ROS/ERK/Nrf2/HO-1-SOD2-NQO1信号轴调节Nrf2/ARE通路	抑制软骨细胞凋亡	iNOS、ROS、COX-2、MMP-13、ADAMTS-4 mRNA下降，COL2A1、ACAN、Nrf2上升
牛膝多糖	调控Wnt/β-catenin通路	促进软骨细胞增殖活性	CDK4、CDK6和Cyclin D1上升
青藤碱	抑制Wnt/β-catenin通路及激活AMPK/mTOR/ULK1通路	抑制软骨细胞凋亡	BLACAT1、CCL2、COLII、COMP、p-PI3K、PI3K、p-Akt、Akt下降
甲基莲心碱	抑制Bcl-2/Bax/Cyt-c/Caspase通路	抑制软骨细胞凋亡	Caspase-3、Caspase-9、Bax mRNA下降，Bcl-2 mRNA上升
大黄酚	调节SIRT6/NF-κB和Nrf2-NF-κB通路	抗炎作用	TNF-α、COX-2、iNOS、PGE2下降
白藜芦醇	激活SIRT1抑制NF-κB通路	抗炎作用	COX-2、iNOS、IL-1β、TNF-α下降
(-)-表没食子儿茶素-3-没食子酸酯	抑制MAPK/NF-κB通路	抗炎作用	iNOS、COX-2、IL-8、IL-10下降

续表1

小分子	信号通路	功能指向	检测指标
银杏内酯C	激活Nrf2/HO-1及抑制NF-κB通路	抗细胞外基质分解代谢	iNOS、SOX-9、COX-2、MMP-3、MMP-13、ADAMTS4下降
龙胆苦苷	NF-κB及p38、ERK和JNK通路	抗细胞外基质分解代谢	NO、TNF-α、MMP-13、ADAMTs-4、TAK1、TGF-β、p-p65下降，COL II上升
薯蓣皂苷	抑制NF-κB通路及JAK2-STAT3或SIRT1通路	抗细胞外基质分解代谢	COX-2、iNOS、PGE2、SDH、SOD、MMP、ADAMTS-5下降
汉黄芩素	调控Nrf2/ARE通路	抗细胞外基质分解代谢	MMP-3、MMP-13、MMP-9、ADAMTS-4下降
淫羊藿苷	抑制NF-κB通路	抗细胞外基质分解代谢	SOX9、COL II、ACAN上升
葛根素	HO-1/Nrf-2通路	抗细胞外基质分解代谢	MMP-3、MMP-13、ADAMTS4下降，CTX-II、COMP上升
5,7,3',4'-四甲氧基黄酮	抑制PERK、ATF6、IRE1通路	抗氧化活性	ROS、p16、p53上升
川芎嗪	激活Nrf2/HO-1通路	抗氧化活性	MDA下降，GSH、SOD上升
当归多糖	调控Wnt/β-catenin通路	抗氧化活性	PPARγ、iNOS下降，SOD、CAT上升
香叶木素	调控PI3K/AKT通路	调节巨噬细胞极化	iNOS、IL-β、TNF-α下降，Arg-1上升
吴茱萸碱	抑制NF-κB通路	调节巨噬细胞极化	iNOS、IL-β、TNF-α下降，Arg-1上升
碧萝芷	抑制NF-κB/MAPK通路	调节巨噬细胞极化	IL-1β、IL-6、iNOS、NO下降，Arg-1上升
异补骨脂素	激活CD9/gp130/STAT3通路	调节巨噬细胞极化	Arg-1上升，iNOS、IL-β、TNF-α下降
大黄素	调控GPX4-SLC7A11通路	调节铁死亡	ACSL4、SLC7A11、GPX4上升，FTH1、Fe ²⁺ 下降
黄芩提取物4'-甲氧基-5,7-二羟基异黄酮	调控Nrf2/SystemXc-/GPX4通路	调节铁死亡	GPX4、FPN上升，TFR1、Fe ²⁺ 下降
黄芩素	调控AMPK/Nrf2/HO-1通路	调节铁死亡	Fe ²⁺ 、TNF-α、IL-1β、ROS下降，HO-1、GPX4上升
姜黄素	调节AMPK/Nrf2/HO-1通路	调节铁死亡	GCLC、SLC7A11上升，HMOX1、FTL、FTH1下降
淫羊藿苷	激活System Xc-/GPX4轴、SLC7A11/GPX4通路	调节铁死亡	Fe ²⁺ 、MDA、p53下降，GPX4上升

3 结语

本文综述了 OA 发病机制及中药小分子治疗 OA 的作用机制，发现 OA 发病机制主要涉及软骨细胞凋亡、炎症、ECM 降解、氧化应激、巨噬细胞极化及铁死亡等方面，破坏关节软骨，促进 OA 发展；中药小分子主要通过调控 NF-κB、Wnt/β-catenin、PI3K/Akt、AMPK 等信号通路发挥抑制软骨细胞凋亡、抗炎、抗氧化、抗分解代谢、调节巨噬细胞极化和抑制铁死亡等作用，从而延缓 OA 进展。虽然众多研究者对 OA 进行了不同方面的探索和研究，并为 OA 的发病机制提供了新的见解，但尚未全面了解。在未来利用新方法和新技术对 OA 进行不同方面探索和研究，有助于开发更特异和有效的 OA 治疗干预措施。

中医药以其多成分、多功效、多靶点的特点在 OA 的治疗中发挥着重要作用，而中药小分子可能是一种有效的治疗手段。首先，许多中药化合物具有不良反应小的优点，适合长期治疗；其次，中药化合物具有抗炎、抗凋亡、抗氧化、合成代谢等多靶点、协同增效的作用，将产生最广泛的效果；此外，中药小分子资源丰富，生产成本较低。但也存在一些问题，比

如，小分子化合物的溶解度及递送问题，可优先采用纳米晶或固体分散体技术快速提升溶解度，选用脂质基纳米系统，以促进其在关节内靶向给药并控制药物释放。要将其转化为临床应用，仍需面对众多挑战，应选择生物芯片技术、生物信息学、网络药理学等方法进行筛选活性成分及深入探索其作用机制，全面挖掘中医药调控炎症反应、巨噬细胞极化、铁死亡等在 OA 治疗中的潜力，筛选更多可发挥强有力作用的中药活性成分、药对及复方，应在中医理论的指导下，积极开展多中心、大样本的临床研究，促进基础研究成果应用于临床治疗。

参考文献

1 Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, et al. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(6): 1697-1707. DOI: 10.1002/art.34453.

2 Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, et al. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and Meta-analysis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2010, 18(1): 24-33. DOI: 10.1016/j.joca.2009.08.010.

3 Shen X, Gatti R. The safety and efficacy of intra-articular dual molecular weighted hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: the I.d.e.h.a. Study[J]. Orthop Rev (Pavia), 2013, 5(4): e33. DOI: 10.4081/or.2013.e33.

- 4 莫坚, 叶森涛, 章晓云. 中药单体及复方在膝关节炎中的治疗进展[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(11): 1756–1761. [Mo J, Ye ST, Zhang XY. Progress in the treatment of knee osteoarthritis with monomer and compound Chinese medicine[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2024, 28(11): 1756–1761.] DOI: [10.12307/2024.276](https://doi.org/10.12307/2024.276).
- 5 王倩, 杨凯, 马强, 等. 中医药治疗膝关节炎研究进展[J]. 陕西中医药大学学报, 2022, 45(3): 130–134. [Wang Q, Yang K, Ma Q, et al. Research progress of traditional Chinese medicine in the treatment of knee osteoarthritis[J]. Journal of Shaanxi College of Traditional Chinese Medicine, 2021, 45(3): 130–134.] DOI: [10.13424/j.cnki.jsctcm.2022.03.029](https://doi.org/10.13424/j.cnki.jsctcm.2022.03.029).
- 6 郝婧婧. 膝关节炎患者外周血和关节液中脂肪因子和细胞因子的水平分析及临床意义[D]. 太原: 山西医科大学, 2023. DOI: [10.27288/d.cnki.gsxyu.2023.000934](https://doi.org/10.27288/d.cnki.gsxyu.2023.000934).
- 7 杨春生, 阿迪拉·迪里夏提, 王宝兰. 生物钟在骨关节炎发病机制的研究进展[J]. 江苏医药, 2024, 50(8): 846–850. [Yang CS, Adilla DRXT, Wang BL. Research progress of circadian clock in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Jiangsu Medical Journal, 2024, 50(8): 846–850.] DOI: [10.19460/j.cnki.0253-3685.2024.08.023](https://doi.org/10.19460/j.cnki.0253-3685.2024.08.023).
- 8 庞鑫. 鹿茸水提物对氟化钠诱导的软骨细胞凋亡和细胞外基质降解的影响及其作用机制[D]. 长春: 长春工业大学, 2024. DOI: [10.27805/d.cnki.gccgy.2024.000277](https://doi.org/10.27805/d.cnki.gccgy.2024.000277).
- 9 Musumeci G, Castrogiovanni P, Trovato FM, et al. Biomarkers of chondrocyte apoptosis and autophagy in osteoarthritis[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(9): 20560–20575. DOI: [10.3390/ijms160920560](https://doi.org/10.3390/ijms160920560).
- 10 Mobasheri A, Matta C, Zákány R, et al. Chondroscenescence: definition, hallmarks and potential role in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Maturitas, 2015, 80(3): 237–244. DOI: [10.1016/j.maturitas.2014.12.003](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.12.003).
- 11 胡宏志, 李娟, 毛滔. 补肾活血方抑制骨关节炎大鼠软骨细胞凋亡的机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2025, 31(3): 382–387. [Hu HZ, Li J, Mao T. The mechanism of Bushen Huoxue formula in the inhibition of chondrocyte apoptosis in rats with osteoarthritis[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2020, 31(3): 382–387.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-7108.2025.03.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-7108.2025.03.010).
- 12 秦娟. 温针灸辅助治疗寒湿型膝关节炎的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2022, 30(8): 58–60. [Qin J. Clinical observation of warming acupuncture in the treatment of cold-damp knee osteoarthritis[J]. China's Naturopathy, 2022, 30(8): 58–60.] DOI: [10.19621/j.cnki.11-3555/r.2022.0820](https://doi.org/10.19621/j.cnki.11-3555/r.2022.0820).
- 13 Han Z, Wang K, Ding S, et al. Cross-talk of inflammation and cellular senescence: a new insight into the occurrence and progression of osteoarthritis[J]. Bone Res, 2024, 12(1): 69. DOI: [10.1038/s41413-024-00375-z](https://doi.org/10.1038/s41413-024-00375-z).
- 14 向峥, 张成波, 韩海慧, 等. 类风湿关节炎的骨破坏发生机制及中医药防治现代研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2024, 38(3): 101–109. [Xiang Z, Zhang CB, Han HH, et al. Modern research progress on mechanism of bone destruction and traditional Chinese medicine prevention and treatment in rheumatoid arthritis[J]. Acta Universitatis Traditionis Medicalis Sinensis Pharmacologiaeque Shanghai, 2024, 38(3): 101–109.] DOI: [10.16306/j.1008-861x.2024.03.015](https://doi.org/10.16306/j.1008-861x.2024.03.015).
- 15 邓刚, 朱立新, 郭家松, 等. 中药小分子治疗骨关节炎的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(23): 3389–3393. [Deng G, Zhu LX, Guo JS, et al. Research progress on the treatment of osteoarthritis with small molecules derived from traditional Chinese medicine: a review of literatures[J]. The Journal of Practical Medicine, 2024, 40(23): 3389–3393.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-5725.2024.23.018](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-5725.2024.23.018).
- 16 Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(10): 580–592. DOI: [10.1038/nrrheum.2016.136](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.136).
- 17 Nedunchezhiyan U, Varughese I, Sun AR, et al. Obesity, inflammation, and immune system in osteoarthritis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 907750. DOI: [10.3389/fimmu.2022.907750](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.907750).
- 18 Beavers KM, Beavers DP, Newman JJ, et al. Effects of total and regional fat loss on plasma CRP and IL-6 in overweight and obese, older adults with knee osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2015, 23(2): 249–256. DOI: [10.1016/j.joca.2014.11.005](https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.11.005).
- 19 王泽宇. TMF 通过调节骨关节炎中 C/EBP β /ADAMTS-5 信号通路抑制细胞外基质降解[D]. 江西赣州: 赣南医科大学, 2024. DOI: [10.27959/d.cnki.ggnxy.2024.000236](https://doi.org/10.27959/d.cnki.ggnxy.2024.000236).
- 20 白瑞军. 镁缺乏通过抑制软骨细胞自噬影响骨关节炎发生发展及机制研究[D]. 长沙: 中南大学, 2022. DOI: [10.27661/d.cnki.gzhnu.2022.006475](https://doi.org/10.27661/d.cnki.gzhnu.2022.006475).
- 21 刘久翔. 黄芩苷抑制骨关节炎软骨细胞凋亡和 ECM 降解机制[D]. 南京: 南京医科大学, 2023. DOI: [10.27249/d.cnki.gnjyu.2023.000014](https://doi.org/10.27249/d.cnki.gnjyu.2023.000014).
- 22 田旭萍. 基于系统药理学的追风七治疗骨关节炎分子机制研究[D]. 新疆石河子: 石河子大学, 2023. DOI: [10.27332/d.cnki.gshzu.2023.000338](https://doi.org/10.27332/d.cnki.gshzu.2023.000338).
- 23 余帅, 刘家伟, 朱彬, 等. 小分子药物治疗骨关节炎的热点问题及应用前景[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(09): 1913–1922. [Yu S, Liu JW, Zhu B, et al. Hot issues and application prospects of small molecule drugs in treatment of osteoarthritis[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2020, 29(9): 1913–1922.] DOI: [10.12307/2025.160](https://doi.org/10.12307/2025.160).
- 24 Ansari MY, Ahmad N, Haqqi TM. Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: role of polyphenols[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129: 110452. DOI: [10.1016/j.biopha.2020.110452](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110452).
- 25 Bolduc JA, Collins JA, Loeser RF. Reactive oxygen species, aging and articular cartilage homeostasis[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 132: 73–82. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.038](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.038).
- 26 Mao X, Fu P, Wang L, et al. Mitochondria: potential targets for osteoarthritis[J]. Front Med (Lausanne), 2020, 7: 581402. DOI: [10.3389/fmed.2020.581402](https://doi.org/10.3389/fmed.2020.581402).
- 27 Louwe PA, Badiola Gomez L, Webster H, et al. Recruited macrophages that colonize the post-inflammatory peritoneal niche convert into functionally divergent resident cells[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 1770. DOI: [10.1038/s41467-021-21778-0](https://doi.org/10.1038/s41467-021-21778-0).
- 28 Guo Y, Zhou H, Wang Y, Gu Y. Activated NETosis of bone marrow neutrophils up-regulates macrophage osteoclastogenesis via cGAS-STING/AKT2 pathway to promote osteoporosis[J]. Exp Cell Res, 2025, 446(2): 114477. DOI: [10.1016/j.yexcr.2025.114477](https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2025.114477).

- 29 Zhang D, Zhu B, Xu Y, et al. Oleanolic acid-based nanoparticles for the treatment of ulcerative colitis[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2025, 20(7): 677–690. DOI: [10.1080/17435889.2025.2467019](https://doi.org/10.1080/17435889.2025.2467019).
- 30 Samavedi S, Diaz-Rodriguez P, Erndt-Marino JD, et al. A three-dimensional chondrocyte-macrophage coculture system to probe inflammation in experimental osteoarthritis[J]. *Tissue Eng Part A*, 2017, 23(3–4): 101–114. DOI: [10.1089/ten.TEA.2016.0007](https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2016.0007).
- 31 Núñez-Carro C, Blanco-Blanco M, Montoya T, et al. Histone extraction from human articular cartilage for the study of epigenetic regulation in osteoarthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3355. DOI: [10.3390/ijms23063355](https://doi.org/10.3390/ijms23063355).
- 32 Junhong K, Yun T, Guangxing S, et al. (–)-Epicatechin protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via autophagy-dependent ferroptosis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2024, 16(3): 2181–2193. DOI: [10.18632/aging.205477](https://doi.org/10.18632/aging.205477).
- 33 Tang D, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107–125. DOI: [10.1038/s41422-020-00441-1](https://doi.org/10.1038/s41422-020-00441-1).
- 34 Li J, Jia YC, Ding YX, et al. The crosstalk between ferroptosis and mitochondrial dynamic regulatory networks[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(9): 2756–2771. DOI: [10.7150/ijbs.83348](https://doi.org/10.7150/ijbs.83348).
- 35 Zhang S, Xu J, Si H, et al. The role played by ferroptosis in osteoarthritis: evidence based on iron dyshomeostasis and lipid peroxidation[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(9): 1668. DOI: [10.3390/antiox11091668](https://doi.org/10.3390/antiox11091668).
- 36 Miao Y, Chen Y, Xue F, et al. Contribution of ferroptosis and GPX4's dual functions to osteoarthritis progression[J]. *E Bio Medicine*, 2022, 76: 1038–1047. DOI: [10.1016/j.ebiom.2022.103847](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103847).
- 37 Yang J, Hu S, Bian Y, et al. Targeting cell death: pyroptosis, ferroptosis, apoptosis and necroptosis in osteoarthritis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 789948. DOI: [10.3389/fcell.2021.789948](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.789948).
- 38 于天森, 李慧萍, 李莉, 等. 人参及其有效成分对骨性关节炎作用的研究[J]. *特产研究*, 2021, 43(1): 93–98. [Yu TM, Li HP, Li L, et al. Research progress on effects of ginseng and its effective components on osteoarthritis[J]. *Special Wild Economic Animal and Plant Research*, 2021, 43(1): 93–98.] DOI: [10.16720/j.cnki.tcyj.2021.01.018](https://doi.org/10.16720/j.cnki.tcyj.2021.01.018).
- 39 郭校妍, 张伟东, 张杨. 人参皂苷治疗骨性关节炎的研究进展[J]. *特产研究*, 2023, 45(3): 163–168. [Guo XY, Zhang WD, Zhang Y. Research progress of ginsenosides in the treatment of osteoarthritis[J]. *Special Wild Economic Animal and Plant Research*, 2023, 45(3): 163–168.] DOI: [10.16720/j.cnki.tcyj.2023.093](https://doi.org/10.16720/j.cnki.tcyj.2023.093).
- 40 李会东, 杨学钰, 郭文帆, 等. 汉黄芩素调节炎症通路对膝骨关节炎大鼠炎性损伤的影响[J]. *世界临床药物*, 2023, 44(6): 552–560. [Li HD, Yang XY, Guo WF, et al. Effects of wogonin regulating inflammatory pathway on inflammatory injury in rats with knee osteoarthritis[J]. *World Clinical Drugs*, 2023, 44(6): 552–560.] DOI: [10.13683/j.wph.2023.06.007](https://doi.org/10.13683/j.wph.2023.06.007).
- 41 杨豪, 曾范慧. 牛膝多糖调控 Wnt/ β -catenin 通路改善骨质疏松性骨折大鼠骨代谢的研究[J]. *中医学报*, 2021, 36(10): 2188–2194. [Yang H, Zeng FH. Study on achyranthes bidentata polysaccharides improving bone metabolism in osteoporotic fracture rats by regulating Wnt/ β -Catenin Pathway[J]. *China Journal of Chinese Medicine*, 2021, 36(10): 2188–2194.] DOI: [10.16368/j.issn.1674-8999.2021.10.457](https://doi.org/10.16368/j.issn.1674-8999.2021.10.457).
- 42 刘结梅, 冯杰扬, 丁家谊, 等. 青藤碱对骨关节炎软骨细胞增殖和炎症的影响[J]. *中医康复*, 2024, 1(11): 19–24. [Liu JM, Feng JY, Ding JY, et al. Sinomenine regulates the effects of Wnt/ β -catenin signaling pathway on chondrocyte proliferation and inflammatory factors in osteoarthritis[J]. *Traditional Chinese Medicine Rehabilitation*, 2024, 1(11): 19–24.] DOI: [10.19787/j.issn.2097-3128.2024.11.005](https://doi.org/10.19787/j.issn.2097-3128.2024.11.005).
- 43 胡宏志, 汪能, 李娟, 等. 青藤碱调节 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路对 IL-1 β 诱导的关节软骨细胞自噬和凋亡的影响[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(11): 1379–1384. [Hu HZ, Wang N, Li J, et al. Impacts of sinomenine on autophagy and apoptosis in articular chondrocytes induced by IL-1 β by regulating AMPK/mTOR/ULK1 signaling pathway[J]. *Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases*, 2021, 23(11): 1379–1384.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-6450.2024.11019](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-6450.2024.11019).
- 44 周观金, 李亚楠, 李涛. 甲基莲心碱可抑制白细胞介素 1 β 诱导的软骨细胞凋亡[J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(35): 5624–5629. [Zhou GJ, Li YN, Li T. Neferine inhibits interleukin-1 β -induced chondrocyte apoptosis[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2024, 28(35): 5624–5629.] DOI: [10.12307/2024.827](https://doi.org/10.12307/2024.827).
- 45 Wu L, Liu H, Li L, et al. Mitochondrial pathology in osteoarthritic chondrocytes[J]. *Current Drug Targets*, 2014, 15(7): 710–719. DOI: [10.2174/1389450115666140417120305](https://doi.org/10.2174/1389450115666140417120305).
- 46 王小同, 杜娟. SIRT6 在骨代谢中的作用研究进展[J]. *口腔生物医学*, 2021, 12(2): 132–135. [Wang XT, Du J. Research progress on the role of SIRT6 in bone metabolism[J]. *Stomatology Biomedicine*, 2021, 12(2): 132–135.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-8603.2021.02.014](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-8603.2021.02.014).
- 47 Lu J, Miao Z, Jiang Y, et al. Chrysophanol prevents IL-1 β -induced inflammation and ECM degradation in osteoarthritis via the Sirt6/NF- κ B and Nrf2/NF- κ B axis[J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 208: 115402. DOI: [10.1016/j.bcp.2022.115402](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115402).
- 48 杨萍. 白藜芦醇通过调控信号通路治疗膝骨关节炎的研究进展[J]. *中草药*, 2023, 54(4): 1311–1320. [Yang P. Research progress on resveratrol in treatment of knee osteoarthritis by regulating signaling pathway[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2023, 54(4): 1311–1320.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2023.04.032](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2023.04.032).
- 49 Lei M, Wang JG, Xiao DM, et al. Resveratrol inhibits interleukin 1 β -mediated inducible nitric oxide synthase expression in articular chondrocytes by activating SIRT1 and thereby suppressing nuclear factor- κ B activity[J]. *Eur J Pharm*, 2012, 674(2–3): 73–79. DOI: [10.1016/j.ejphar.2011.10.015](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.10.015).
- 50 邹俊, 杜逸亭. 表没食子儿茶素没食子酸酯抑制 MAPK/NF- κ B 通路减轻脂多糖诱导的 RAW 264.7 细胞炎症反应[J]. *遵义医科大学学报*, 2022, 45(3): 310–316. [Zou J, Du YT. Epigallocatechin gallate inhibits MAPK/NF- κ B pathway and reduces lipopolysaccharide-induced inflammatory response in RAW 264.7 cells[J]. *Journal of Zunyi Medical University*, 2021, 45(3): 310–316.] DOI: [10.14169/j.cnki.zunyixuebao.2022.0062](https://doi.org/10.14169/j.cnki.zunyixuebao.2022.0062).
- 51 徐洲. 工程化间充质干细胞的构建及其对大鼠骨关节炎的治疗作用研究[D]. 江苏扬州: 扬州大学, 2024. DOI: [10.27441/](https://doi.org/10.27441/)

- d.cnki.gyzdu.2024.000090.
- 52 贾丽娜. 银杏内酯 C 调控 Nrf2/HO-1 和 NF- κ B 通路改善大鼠骨关节炎机制研究[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2023. DOI: 10.27010/d.cnki.gdbnu.2023.001062.
- 53 张睿拙. 薯蓣皂苷在骨性关节炎中的作用及其机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2022. DOI: 10.27157/d.cnki.ghzku.2022.002777.
- 54 王富军, 贾峰, 张世华. 龙胆苦苷对骨关节炎大鼠软骨组织损伤和软骨细胞凋亡的作用[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(6): 1248–1252. [Wang FJ, Jia F, Zhang SH. Effects of gentiopicroside on cartilage tissue injury and cartilage apoptosis in rats with osteoarthritis[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2021, 41(6): 1248–1252.] DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2021.06.037.
- 55 段航, 王林华, 邝高艳, 等. 汉黄芩素在骨关节炎中的药理作用及其机制的研究进展[J]. 中成药, 2023, 45(12): 4030–4035. [Duan H, Wang LH, Kuang GY, et al. Research progress of pharmacological action and mechanism of wogonin in osteoarthritis[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2023, 45(12): 4030–4035.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.12.029.
- 56 李远栋, 王世坤, 杨东元, 等. 淫羊藿苷防治膝骨性关节炎作用机制的研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(8): 2652–2658. [Li YD, Wang SK, Yang DY, et al. Research progress on mechanism of icariin in prevention and treatment of knee osteoarthritis[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2023, 54(8): 2652–2658.] DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.08.031.
- 57 陈鸿, 阮红日, 马天文, 等. 葛根素干预软骨氧化应激和 Nrf2/HO-1 通路改善 PTOA 大鼠软骨退变的机制[J]. 畜牧兽医学报, 2023, 54(9): 3951–3963. [Chen H, Ruan HR, Ma TW, et al. The mechanism of puerarin improving cartilage degeneration in PTOA rats by interfering with oxidative stress and Nrf2/HO-1 pathway of cartilage[J]. Acta Veterinaria Et Zootechnica Sinica, 2023, 54(9): 3951–3963.] DOI: 10.11843/j.issn.0366-6964.2023.09.033.
- 58 杨波, 龙慧, 王郑钢, 等. 白藜芦醇激活 Nrf-2 信号抑制 H₂O₂ 诱导的骨关节炎软骨细胞凋亡、氧化损伤和炎症反应[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(19): 2359–2366. [Yang B, Long H, Wang ZG, et al. Resveratrol activates Nrf-2 signal to inhibit apoptosis, oxidative damage and inflammatory response of osteoarthritis chondrocyte induced by H₂O₂[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2021, 38(19): 2359–2366.] DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.19.004.
- 59 Yuan X, Li L, Shi W, et al. TMF protects chondrocytes from ER stress-induced apoptosis by down-regulating GSK-3 β [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 89: 1262–1268. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.03.028.
- 60 李科, 曹玉净, 钱亚男, 等. 川芎嗪对白细胞介素-1 β 诱导的软骨细胞凋亡和氧化应激的影响及作用机制研究[J]. 中医正骨, 2025, 37(2): 21–27. [Li K, Cao YJ, Qian YA, et al. Effects and mechanism of tetramethylpyrazine on chondrocyte apoptosis and oxidative stress induced by inter-leukin-1 β : an experimental study[J]. The Journal of Traditional Chinese Orthopedics and Traumatology, 2020, 37(2): 21–27.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-6015.2025.02.005.
- 61 Zhuang C, Wang Y, Zhang Y, Xu N. Oxidative stress in osteoarthritis and antioxidant effect of polysaccharide from angelica sinensis[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 115: 281–286. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.04.083.
- 62 任绍举. 香叶木素调节巨噬细胞极化改善骨关节炎的机制研究[D]. 重庆: 重庆理工大学, 2024. DOI: 10.27753/d.cnki.gcqgx.2024.000606.
- 63 王强, 冯靖, 谭章勇, 等. 吴茱萸碱调节 NF- κ B 通路对膝骨关节炎巨噬细胞极化的影响[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2024, 53(4): 444–451. [Wang Q, Feng J, Tan ZY, et al. Effect of evodiamine on macrophage polarization in knee osteoarthritis by regulating NF- κ B pathway[J]. Journal of Huazhong University of Science and Technology (Medical Edition), 2024, 53(4): 444–451.] DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.24.03.001.
- 64 王枫, 李智斌, 孙智平, 等. 碧萝芷改善骨关节炎进展中细胞环境的机制研究[J]. 广东医学, 2025, 46(1): 33–40. [Wang F, Li ZB, Sun ZP, et al. Study on the mechanism of pycnogenol in improving the cellular microenvironment in osteoarthritis progression[J]. Guangdong Medical Journal, 2020, 46(1): 33–40.] DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20241943.
- 65 田展松. 异补骨脂素调节巨噬细胞极化在骨关节炎中的抗炎作用机制研究[D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2021. DOI: 10.27001/d.cnki.gtjyu.2021.000069.
- 66 周思聪, 杨威, 曾丽, 等. 大黄素对胶原诱导性关节炎大鼠的骨保护作用: 基于抑制铁死亡和降解基质金属蛋白酶[J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(10): 1776–1781. [Zhou SC, Yang W, Zeng L, et al. Emodin alleviates joint inflammation and bone erosion in rats with collagen-induced arthritis by inhibiting ferroptosis and degrading matrix metalloproteinases[J]. Journal of Southern Medical University, 2023, 43(10): 1776–1781.] DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2023.10.16.
- 67 He Q, Yang J, Pan Z, et al. Biochanin A protects against iron overload associated knee osteoarthritis via regulating iron levels and NRF2/System xc-/GPX4 axis[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 157: 113915. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113915.
- 68 Wan Y, Shen K, Yu H, et al. Baicalein limits osteoarthritis development by inhibiting chondrocyte ferroptosis[J]. Free Radic Biol Med, 2023, 196: 108–120. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.01.006.
- 69 李培金, 韩倩, 王威, 等. 姜黄素治疗骨关节炎过程中潜在的铁死亡关键基因的分析与验证[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2024, 26(9): 2455–2465. [Li PJ, Han Q, Wang W, et al. Analysis and verification of potential ferroptosis key genes in curcumin treatment of osteoarthritis[J]. World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine, 2024, 26(9): 2455–2465.] DOI: 10.11842/wst.20230705004.
- 70 Xiao J, Luo C, Li A, et al. Icaritin inhibits chondrocyte ferroptosis and alleviates osteoarthritis by enhancing the SLC7A11/GPX4 signaling[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 133: 112010. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112010.

收稿日期: 2025 年 02 月 04 日 修回日期: 2025 年 03 月 31 日
本文编辑: 李 阳 马琳璐