

淫羊藿苷防治膝骨性关节炎作用机制的研究进展

李远栋, 王世坤[#], 杨东元, 尹润宇

天津中医药大学第一附属医院 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381

摘要: 膝骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是临床中最常见的慢性退行性骨关节疾病, 其主要的病理特征是关节软骨的退变、软骨下骨小梁骨重塑失调和滑膜病变, 严重影响患者的生活质量, 对家庭和社会造成巨大的经济负担。中药在防治 KOA 方面具有一定的优势, 其中, 淫羊藿中有效成分淫羊藿苷对防治 KOA 具有一定作用。通过对淫羊藿苷从抗炎、保护软骨细胞、抑制细胞凋亡、抑制破骨细胞方面防治 KOA 作用机制的研究进展进行综述, 为进一步研究淫羊藿苷防治 KOA 提供理论依据。

关键词: 膝骨性关节炎; 淫羊藿苷; 软骨细胞; 细胞凋亡; 破骨细胞; 作用机制

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)08-2652-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.08.031

Research progress on mechanism of icariin in prevention and treatment of knee osteoarthritis

LI Yuan-dong, WANG Shi-kun, YANG Dong-yuan, YIN Run-yu

First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China

Abstract: Knee osteoarthritis (KOA) is the most common chronic degenerative disease of bone and joint in clinic. Its main pathological features are articular cartilage degeneration, subchondral trabecular bone remodeling disorder and synovial lesions, which seriously affect the quality of life of patients and cause huge economic burden to families and society. Traditional Chinese medicine has certain advantages in the prevention and treatment of KOA, among which icariin, the effective component of *Epimedii Folium*, has certain effect on the prevention and treatment of KOA. This article reviews the research progress of icariin on anti-inflammatory, chondrocyte protection, inhibition of apoptosis, inhibition of osteoclasts in the prevention and treatment of KOA, in order to provide a theoretical basis for further study of icariin prevention and treatment of KOA.

Key words: knee osteoarthritis; icariin; chondrocyte; apoptosis; osteoclast; mechanism

膝骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是多发于中老年人群, 以关节软骨退行性改变和关节骨质增生为主要病理特征的慢性进行性骨关节病, 临床主要表现为膝关节疼痛、僵硬、肿胀、畸形和功能障碍等。该病归属中医“痹证”“骨痹”范畴^[1-2]。根据最新数据显示, 我国 60 岁以上骨关节炎患者发病率可达 20%, 其中 KOA 占比达到 78.5%^[3], 随着社会老龄化加重, 这一数据正在不断增加, 所造成的社会负担也在逐渐加重^[4]。近年来, 中药因多途径、多靶点的整体施治特点, 在 KOA 治疗方面

占有重要地位, 并取得较好的进展。

淫羊藿为小檗科植物淫羊藿 *Epimedium brevicornu* Maxim.、柔毛淫羊藿 *E. pubescens* Maxim.、箭叶淫羊藿 *E. sagittatum* (Sieb. et Zucc.) Maxim. 或朝鲜淫羊藿 *E. koreanum* Nakai 的干燥叶^[5]。《本草纲目》记载淫羊藿能益精气、坚筋骨、补腰膝, 对筋骨痿软、风湿痹痛、麻木拘挛等证及骨关节炎等均有较好的疗效^[6]。淫羊藿苷是淫羊藿的主要药效成分, 属于黄酮醇苷类化合物, 具有广泛的生物活性作用, 化学结构见图 1。现代药理研究表明淫羊藿苷在防

收稿日期: 2022-11-10

基金项目: 天津市中医中西医结合科研课题 (2021105)

作者简介: 李远栋 (1980—), 男, 副主任医师, 硕士生导师, 从事中医药防治脊柱关节疾病的基础与临床研究。E-mail: 33724755@qq.com

[#]共同第一作者: 王世坤 (1996—), 男, 硕士研究生, 研究方向中医药防治脊柱关节疾病的临床与基础。E-mail: 819427534@qq.com

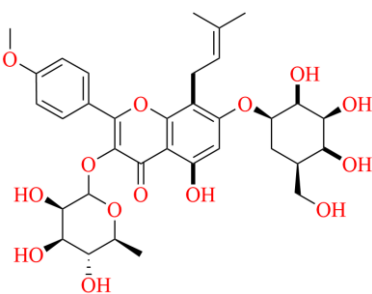


图 1 淫羊藿苷的化学结构式

Fig. 1 Chemical structural formula of icariin

治骨关节炎方面具有良好的作用^[7]。KOA 的发生与膝关节炎症环境、软骨细胞破坏、细胞分化凋亡等因素有着密切的关系，针对不同的致病因素，淫羊藿苷可通过不同作用机制起到防治 KOA 的目的。因此，本文对淫羊藿有效成分淫羊藿苷防治 KOA 的作用机制进行综述，为深入研究淫羊藿苷防治 KOA 的基础研究以及临床药物制剂的开发提供依据。

1 淫羊藿苷通过调节炎症因子防治 KOA

膝关节滑膜具有营养软骨、保护关节及调节关节内微环境的作用，滑膜炎则是滑膜受到急慢性损伤后出现细胞增生、血管生成及炎症细胞浸润的炎症改变。大量研究表明膝关节滑膜炎可能是 KOA 的早期表现，滑膜炎的发展可能影响 KOA 的进程，同时 KOA 进程中增生的骨质及剥脱的软骨会进一步刺激周围滑膜，生成炎症因子，如白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等，加重滑膜的增生及炎症因子渗出^[8]。其中 IL-1 更是直接诱导可以高度裂解软骨基质中蛋白多糖的基质金属蛋白酶-3 (matrix metalloproteinase-3, MMP-3) 合成，从而破坏关节^[9]。淫羊藿苷对 KOA 炎症的治疗作用体现出多通路和多靶点特点，首先，淫羊藿苷可抑制核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 和 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等信号通路，进而抑制炎症反应；其次，淫羊藿苷可以上调 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 (Kelch like epichlorohydrin associated protein 1, Keap1) /核因子 E2-相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) /抗氧化反应元件 (antioxidant responsive element, ARE) 和 B 淋巴细胞瘤 2 结合抗凋亡基因-1 (B-cell lymphoma 2-associated athanogene-1, BAG-1) /糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 等抗炎信号通路，

Keap1/Nrf2/ARE 信号通路已被证实可调控各种炎症介质，在炎症导致的功能紊乱中发挥保护作用；BAG-1/GR 则可通过负向调控糖皮质激素受体抗炎活性，发挥抗炎作用^[10]。膝关节滑膜组织增生是诱发和加重关节内炎症的重要条件，而淫羊藿苷可通过调节 TAR DNA 结合蛋白-43 (TAR DNA binding protein-43, TDP-43) 信号通路减弱滑膜组织的新生血管形成，从而抑制滑膜增生，降低关节内炎症反应^[11]。淫羊藿苷针对性抑制炎症因子 IL-17、NF- κ B 表达，及 TNF- α 引发的核转位，降低软骨细胞内炎症反应。此外，淫羊藿苷与雌激素受体结合后激发雌激素信号通路信号，通过调节关键靶点 MMP-9 及 MMP-2 达到降低软骨细胞炎症反应作用，减轻 KOA 病理改变^[12]。Wang 等^[13]通过研究淫羊藿苷对软骨细胞的抗炎作用，发现淫羊藿苷可以抑制 NF- κ B/低氧诱导因子-2 α (hypoxia inducible factors-2 α , HIF-2 α) 信号通路上 MMP-9 和血小板反应蛋白解整合素金属肽酶-5 (recombinant a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin-5, ADAMTS-5) 2 个关键靶点，继而抑制炎症损伤，增加软骨细胞活力。见图 1。

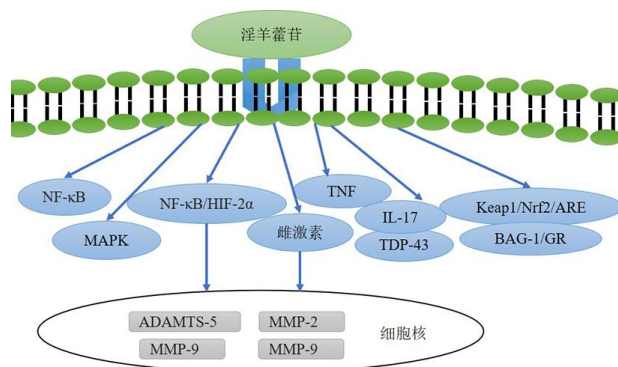


图 1 淫羊藿苷通过调控信号通路调节炎症因子防治 KOA 的分子机制

Fig. 1 Molecular mechanism of icariin regulating inflammatory cytokines against KOA through regulating signaling pathways

2 淫羊藿苷通过保护软骨细胞防治 KOA

细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 维持着细胞结构，其主要成分 II 型胶原 (collections-II, COL-II) 与蛋白多糖广泛存在于关节软骨中，正常情况下 ECM 保持动态平衡，KOA 导致 MMPs 激活，造成 ECM 降解，使软骨生物力学结构破坏，进一步加重 KOA 进展。已有大量研究表明淫羊藿

昔能够对保护关节软骨起积极作用^[14-16]。淫羊藿昔可增加 ECM 合成的关键转录因子 SRY 相关高迁移群盒基因 9 (SRY-related high-mobility-group-box gene 9, SOX9)、葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter 1, GLUT1)、葡萄糖 6-磷酸脱氢酶 (glucose 6-phosphatedehydrogenase, G6PD)、磷酸甘油酸激酶 1 (phosphoglycerate kinase 1, PGK1) 和丙酮酸脱氢酶激酶 1 (pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDK1) 的表达, 加速葡萄糖转移和无氧糖酵解, 增加软骨细胞活力并促进 ECM 合成^[17]。张文亮等^[18]通过研究复元胶囊中有效成分淫羊藿昔对软骨细胞抗炎作用, 发现淫羊藿昔可以通过降低 NF- κ B p65 活性, 增加重组人 NF- κ B 抑制物 α (inhibitor of NF- κ B α , IkB α) 表达, 进而降低软骨细胞尿激酶型纤溶酶原激活物 ((urokinase plasminogen activator, uPA), 抑制 ECM 降解, 保护软骨细胞免受损伤。细胞纤毛内转运蛋白 88 (intraflagellar transport 88, IFT88) 可以携带货物进出初级纤毛, 影响软骨细胞内的肌动蛋白组织以及软骨的生物力学特性, IFT88 突变使软骨呈“骨关节炎样”, 压缩模量降低, 在软骨的发育中具有重要作用。而淫羊藿昔可以升高软骨细胞表面 IFT88 表达, 增加 COL-II 和 SOX9 的表达, 促进 ECM 分泌, 从而恢复 KOA 进展中 ECM 失衡^[19]。淫羊藿昔联合聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (poly lactic-co-glycolic acid, PLGA) 的复合支架也具有治疗膝骨关节炎的治疗潜力, PLGA/淫羊藿昔支架可保持关节软骨的功能形态, 并抑制软骨下骨小梁的吸收^[20]。Kankala 等^[21]研究发现添加淫羊藿昔 10 μ g/mL 的新型支架可进一步显著增强软骨细胞的增殖。此外, 含有淫羊藿昔的水凝胶联合软骨细胞和骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cells, BMSCs) 进行关节内注射则被证实通过诱导 BMSCs 的软骨分化可显著抑制软骨破坏^[22]。

3 淫羊藿昔通过抑制细胞凋亡防治 KOA

细胞凋亡是生物机体正常细胞在受到生理和病理性刺激后出现的一种自发的、高度有序的死亡过程, 该过程对生物体的进化和内环境的平衡起着关键的作用。根据文献研究, 软骨细胞死亡和 ECM 间可能存在关联, 二者共同导致软骨损伤加剧和 KOA 的发展^[23]。细胞死亡与细胞的自噬功能相关, 细胞自噬是指生物体内由自噬相关基因所介导的一种溶酶体降解途径^[24], 通过分解功能失调的细胞器和大

分子物质, 来保持细胞稳态^[25]。大部分情况下, 细胞自噬是正常的生理现象, 但在某些病理状态下, 自噬功能会造成损伤的细胞器大量累积, 最终造成细胞的死亡。因此, 控制或调节细胞自噬功能, 便有可能抑制细胞凋亡, 从而有效减轻 KOA 带来的影响。Luo 等^[26]发现淫羊藿昔可呈剂量相关性改善脂多糖诱导的滑膜细胞中细胞死亡和细胞活力状态, 且首次发现铁死亡参与滑膜炎过程, 其作用机制主要是通过激活 Xc-/谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase, GPX4) 轴抑制铁死亡进而抑制细胞凋亡, 并中和铁死亡激活剂 RSL3 对细胞活力、脂质过氧化、铁含量及滑膜细胞铁死亡相关蛋白表达的影响, 表明铁死亡抑制剂可以有效防治 KOA 进程。Zu 等^[27]研究表明淫羊藿昔可以抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 介导的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (cysteine-aspartate protease-1, Caspase-1) 信号通路, 从而减轻脂多糖诱导的细胞凋亡, 还可以抑制脂多糖诱导的炎症和软骨细胞中胶原蛋白形成的减少。Tang 等^[28]研究发现磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路在关节软骨细胞中被自噬激活剂 (雷帕霉素和淫羊藿昔) 抑制, 并同时被自噬抑制剂 (3-甲基腺嘌呤) 激活; 表明淫羊藿昔可能通过抑 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控自噬过程。此外, Chen 等^[29]通过敲低人体细胞中自噬相关基因的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 unc-51 样激酶 1 (unc-51 like kinase 1, ULK1), PI3K/Akt/mTOR 信号通路进一步被激活, 淫羊藿昔对 KOA 的保护作用被逆转, 表明调节 ULK1 信号通路可作为淫羊藿昔治疗 KOA 的手段。淫羊藿昔对于 TNF- α 诱导细胞凋亡有 2 方面的作用, 一方面, TNF- α 诱导软骨细胞 IL-1、IL-6、IL-12 等炎症因子增加, 过多炎症因子会抑制自噬激活, 使活性氧及一氧化氮水平升高, 导致细胞凋亡。淫羊藿昔的抗炎作用使得炎症反应减弱, 细胞凋亡也被抑制, 此外, 淫羊藿昔诱导的活性氧和一氧化氮水平下降也有助于抑制细胞凋亡和分解代谢; 另一方面, TNF- α 可诱导激活 NF- κ B 信号, 使促炎细胞因子释放, 当 NF- κ B 信号通路被炎症因子激活, 自噬抑制和细胞凋亡激活同时出现, 对加速软骨细胞死亡起到协同作用, 而淫羊

藿苳对于 NF- κ B 信号具有抑制作用,从而逆转 TNF- α 对 NF- κ B 的活化,实现抑制软骨细胞凋亡和激活自噬的双重作用^[30]。BMSCs 具有分化形成骨、软骨、脂肪、神经及成肌细胞的多种分化潜能,在氧、葡萄糖和血清剥夺 (oxygen glucose deprivation, OGD) 条件下细胞凋亡速度显著提升,淫羊藿苳则通过促进细胞增殖和抑制细胞凋亡来缓解这一凋亡

过程^[31]。周爱珍等^[32]采用验证试验确定淫羊藿苳提工艺条件,并根据该工艺条件制备淫羊藿苳提物,干预 IL-1 β 诱导的软骨细胞损伤模型,分析淫羊藿苳提物对软骨细胞损伤模型的影响,发现优化后的乙醇提取工艺提取率可达 96.17%,并可显著降低 IL-1 β 诱导的软骨细胞损伤模型的早晚期凋亡率和总凋亡率,见图 2。

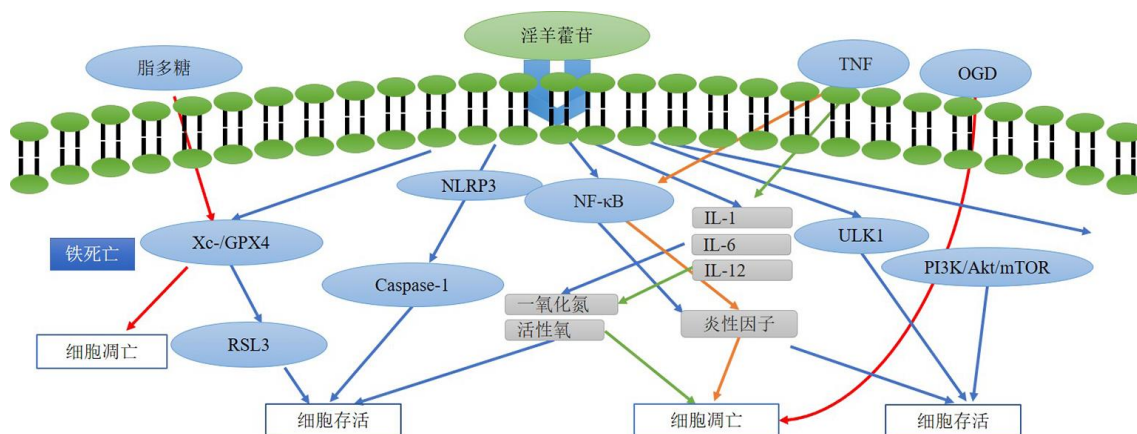


图 2 淫羊藿苳通过调控信号通路抑制细胞凋亡防治 KOA 的分子机制

Fig. 2 Molecular mechanism of icariin against KOA by regulating signal pathway and inhibiting apoptosis

4 淫羊藿苳通过抑制破骨细胞防治 KOA

在骨的生长发育、修复与重组的过程中,破骨细胞起到骨吸收的重要作用,其功能亢进会引发骨退行性改变,如骨质疏松等,并一定程度影响软骨下骨病理改变^[33]。淫羊藿苳可以增加成骨细胞增殖,也可以阻断破骨细胞,且呈剂量相关性。对破骨细胞使用淫羊藿苳 0、1、10 μ mol/L 进行干预,证明了淫羊藿苳通过促进负调控因子 *Gal3* 基因及蛋白表达,从而抑制下游 Akt/糖原合成酶-3 β (glycogen synthase-3 β , GSK-3 β)/活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T cells, NFATc1) 信号通路相关基因及蛋白的表达来抑制破骨细胞形成,表现出淫羊藿苳可呈剂量相关性防治 KOA 的可能^[34];李倩楠等^[35]通过研究淫羊藿苳对破骨细胞铁代谢作用机制的影响,发现淫羊藿苳可通过上调 Nrf2/血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 信号传导通路,调控破骨细胞内铁代谢水平,增加其氧化应激损伤,从而抑制破骨细胞形成和骨吸收。2 项研究均为淫羊藿苳对抑制 KOA 软骨下骨病变提供了可能性。联合淫羊藿苳成分的支架作用于 KOA 动物模型时被证实该组破骨细胞数少于其他实验组,淫羊藿苳还被发现能促进骨保护素的表达,说明

淫羊藿苳可促进成骨细胞增殖分化、抑制破骨细胞活性,同时促进新生血管生成^[36-38]。上述研究中均表示淫羊藿苳可以抑制破骨细胞的破骨作用,达到保护软骨下骨,抑制 KOA 的进展。但这些实验仅限于动物实验,在临床是否有效仍有待进一步研究确认。

5 结语与展望

KOA 主要症状是疼痛和功能障碍,从痹证论治,已是临床共识。《素问·痹论》提出人体正气不足,而受“风、寒、湿”三邪侵袭,经络闭阻,气血运行不畅,导致肌肉、筋骨、关节发生酸痛、麻木、屈伸不利或关节肿大。淫羊藿苳中的有效成分淫羊藿苳具有补肾阳、强筋骨、祛风湿的功效,与该病高度契合。KOA 的发病机制尚不明确,针对其治疗存在多样化,中药有效成分防治 KOA 的研究已显示出巨大潜力。其中,淫羊藿苳对 KOA 的防治是全方位的、多靶点的,淫羊藿苳主要通过多种作用机制发挥防治 KOA 的作用 (表 1)。无论是通过扶正补益效果增强自身免疫,防止外邪侵入,还是通过针对 KOA 的炎症反应、软骨破坏、细胞凋亡都表现出较满意的治疗效果。

尽管淫羊藿苳在防治 KOA 研究中不断深入,

表 1 淫羊藿苷对 KOA 的作用机制
Table 1 Mechanism of icariin in treating knee osteoarthritis

作用机制	研究对象	具体机制	文献
调节炎症因子	软骨细胞	抑制 NF-κB 和 MAPK 信号通路, 调节 BAG-1/GR 和 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路	10
	KOA 大鼠	调节 TDP-43 信号通路抑制滑膜增生, 降低炎症反应	11
	软骨细胞	抑制 IL-17、TNF、雌激素信号通路, 降低炎症反应、软骨破坏和细胞外基质降解	12
	软骨细胞	抑制 NF-κB/HIF-2α 信号通路上的靶点 MMP-9 和 ADAMTS-5, 抑制关节炎症反应, 增加软骨细胞的活力	13
保护软骨细胞	软骨细胞	增加 ECM 合成的关键调节因子 SOX9 及 GLUT1、G6PD、PGK1 和 PDK1 表达, 增加软骨细胞活力	17
	软骨细胞	降低 NF-κB p65 活性, 增加 IκBα 表达, 降低 uPA 表达	18
	软骨细胞	上调 IFT88 基因和蛋白表达, 增加 COL-II 和 SOX9 表达, 促进 ECM 分泌	19
	软骨细胞	联合 PLGA 复合支架保持关节软骨功能形态, 抑制软骨下骨小梁的吸收	20-21
	KOA 大鼠	促进 BMSCs 增殖和软骨形成-连环蛋白信号通路, 诱导 BMSCs 软骨分化, 抑制软骨破坏	22
抑制细胞凋亡	滑膜细胞	减轻脂多糖对滑膜细胞中细胞死亡和细胞活力影响, 激活 Xc-/GPX4 轴, 抵消铁死亡激活剂 RSL3 的作用, 抑制铁死亡	23
	软骨细胞	抑制 NLRP3 炎症小体介导的 Caspase-1 信号通路, 减轻脂多糖诱导的细胞凋亡	27
	软骨细胞	抑制 PI3K/Akt/mTOR/ULK1 信号通路调控自噬过程	28-29
	软骨细胞	TNF-α 诱导的炎症反应减弱, 细胞凋亡被抑制, 并逆转 TNF-α 对 NF-κB 的活化, 进而抑制软骨细胞凋亡和激活自噬	30
	软骨细胞	促进细胞增殖和抑制细胞凋亡缓解骨保护素诱导的 BMSCs 细胞损伤	31
抑制破骨细胞	软骨细胞	促进 Ga13 表达, 抑制下游 Akt/GSK-3β/NFATc1 信号通路相关基因及蛋白表达	34
	软骨细胞	调节 Nrf2/HO-1 信号通路, 提高破骨细胞内亚铁离子水平, 下调铁代谢 GPX4 基因表达, 调控破骨细胞内铁代谢, 增加氧化应激损伤	35
	KOA 兔	促进成骨细胞增殖分化、抑制破骨细胞活性, 促进新生血管生成	36
	KOA 大鼠	促进骨保护素生成, 抑制破骨细胞活性	37

且与临床疗效相符合, 但仍有不足: (1) 淫羊藿苷的抑制破骨细胞作用目前多应用于防治骨质疏松, 对于保护软骨下骨方向的研究还是停留于动物实验阶段。(2) 抑制细胞铁死亡作为防治 KOA 新的手段, 有较大的研究价值, 目前研究有待深入。(3) 目前淫羊藿苷制剂多为胶囊, 药物吸收利用率较低。改进淫羊藿苷提纯工艺以及研究新的药物制剂可使药效最大化, 开发能直接作用于靶点的新型制剂发挥最大药效是必要途径。

值得注意的是, 越来越多的信号通路被证明与软骨细胞凋亡相关, 如 PI3K、Akt、mTOR、ULK1、TNF-α 以及 NF-κB, 表明 KOA 的治疗路径会更加多样化, 也更加证明中药的科学性。结合中药的丰富种类以及配伍方法与现代药理学微观层面的研究技术, 更多治疗 KOA 的中药有效成分被发掘也将成为可能, 为进一步研究淫羊藿苷防治 KOA 提供

理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 李辉, 谢兴文, 赵永利, 等. 中药有效成分防治骨关节炎的作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(23): 7543-7552.

[2] 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.

[3] 章晓云, 曾浩, 李华南, 等. 痛风性关节炎的发病机制及中医药治疗研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(11): 256-267.

[4] 王斌, 邢丹, 董圣杰, 等. 中国膝骨关节炎流行病学和疾病负担的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(2): 134-142.

[5] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 340.

[6] 赵文静, 王历, 王芝兰, 等. 淫羊藿的药理作用及临床

- 应用研究进展 [J]. 中医药信息, 2016, 33(2): 105-108.
- [7] 乔韬, 许栋, 陈映冰, 等. 基于文献计量的淫羊藿苷研究热点和未来趋势分析 [J]. 中草药, 2021, 52(23): 7293-7301.
- [8] 王磊, 董红, 孔继昌, 等. 膝关节炎患者血清和关节液中 MMP-13 和 TNF- α 水平的变化意义 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(15): 98-101.
- [9] Ramonda R, Oliviero F, Scanu A, *et al.* FRI0319 levels of IL-1 β and MMP-3 are increased in the synovial fluid from knee osteoarthritis (OA) in patients with concomitant erosive hand OA [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 71(Suppl 3): 421-422.
- [10] Luo Z Y, Dong J C, Wu J F. Impact of Icaritin and its derivatives on inflammatory diseases and relevant signaling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 108: 108861.
- [11] Huang H, Zhang Z F, Qin F W, *et al.* Icaritin inhibits chondrocyte apoptosis and angiogenesis by regulating the TDP-43 signaling pathway [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(4): e00586.
- [12] Zhang J T, Fan F Y, Liu A F, *et al.* Icaritin: A potential molecule for treatment of knee osteoarthritis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 811808.
- [13] Wang P Z, Meng Q Q, Wang W, *et al.* Icaritin inhibits the inflammation through down-regulating NF- κ B/HIF-2 α signal pathways in chondrocytes [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(11): BSR20203107.
- [14] 李佳, 朱爱松, 谢晚晴, 等. 关于补肾中药防治骨关节炎分子机制的体外实验研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(7): 877-882.
- [15] 洛佳, 关雪峰. 单味中药对膝骨性关节炎软骨细胞凋亡的作用述略 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(10): 1282-1286.
- [16] Luo Y, Zhang Y W, Huang Y L. Icaritin reduces cartilage degeneration in a mouse model of osteoarthritis and is associated with the changes in expression of Indian hedgehog and parathyroid hormone-related protein [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 6695-6706.
- [17] Wang P Z, Xiong X F, Zhang J L, *et al.* Icaritin increases chondrocyte vitality by promoting hypoxia-inducible factor-1 α expression and anaerobic glycolysis [J]. *Knee*, 2020, 27(1): 18-25.
- [18] 张文亮, 李荣亨, 王淑美, 等. 复元胶囊及其主要成分淫羊藿苷、三七皂苷 R₁ 治疗骨关节炎的分子机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(15): 2113-2117.
- [19] Xiang W, Zhang J M, Wang R, *et al.* Role of IFT88 in icaritin-regulated maintenance of the chondrocyte phenotype [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4): 4999-5006.
- [20] Zhao C F, Li Z H, Li S J, *et al.* PLGA scaffold carrying icaritin to inhibit the progression of osteoarthritis in rabbits [J]. *R Soc Open Sci*, 2019, 6(4): 181877.
- [21] Kankala R K, Lu F J, Liu C G, *et al.* Effect of icaritin on engineered 3D-printed porous scaffolds for cartilage repair [J]. *Materials (Basel)*, 2018, 11(8): 1390.
- [22] Zhu Y F, Ye L, Cai X X, *et al.* Icaritin-loaded hydrogel regulates bone marrow mesenchymal stem cell chondrogenic differentiation and promotes cartilage repair in osteoarthritis [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 755260.
- [23] 罗珊, 霍永鑫, 刘英, 等. 连翘苷对 IL-1 β 诱导的人关节软骨细胞凋亡及细胞外基质降解的影响 [J]. 免疫学杂志, 2019, 35(8): 645-652.
- [24] Levine B, Kroemer G. Biological functions of autophagy genes: A disease perspective [J]. *Cell*, 2019, 176(1/2): 11-42.
- [25] 王刚, 陆超锋, 李敏, 等. 骨细胞研究的最新进展 [J]. 中国骨伤, 2016, 29(1): 89-93.
- [26] Luo H S, Zhang R. Icaritin enhances cell survival in lipopolysaccharide-induced synoviocytes by suppressing ferroptosis via the Xc-/GPX4 axis [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(1): 72.
- [27] Zu Y, Mu Y, Li Q, *et al.* Icaritin alleviates osteoarthritis by inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis [J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1): 307.
- [28] Tang Y H, Li Y F, Xin D W, *et al.* Icaritin alleviates osteoarthritis by regulating autophagy of chondrocytes by mediating PI3K/Akt/mTOR signaling [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 2984-2999.
- [29] Chen Y, Pan X L, Zhao J, *et al.* Icaritin alleviates osteoarthritis through PI3K/Akt/mTOR/ULK1 signaling pathway [J]. *Eur J Med Res*, 2022, 27(1): 204.
- [30] Mi B B, Wang J Q, Liu Y, *et al.* Icaritin activates autophagy via down-regulation of the NF- κ B signaling-mediated apoptosis in chondrocytes [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 605.
- [31] Liu D H, Tang W, Zhang H Y, *et al.* Icaritin protects rabbit BMSCs against OGD-induced apoptosis by inhibiting ERs-mediated autophagy via MAPK signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2020, 253: 117730.
- [32] 周爱珍, 王蕾, 程斌. 淫羊藿醇提工艺及醇提物对软骨

- 细胞保护作用的研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(5): 1097-1104.
- [33] 李彦锦. 淫羊藿苷防治兔髌臼骨折继发创伤性关节炎早期软骨下骨病变及其机制的研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2021.
- [34] 李志伟, 任然悦, 李孟伟, 等. 淫羊藿苷通过促进负调控因子 $G\alpha 13$ 的表达抑制破骨细胞形成 [J]. 骨科, 2022, 13(2): 155-159.
- [35] 李倩楠, 陈大琴, 吕春明, 等. 淫羊藿苷通过 Nrf2/HO-1/GPX4 信号通路调节破骨细胞铁代谢的机制研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2022, 36(S1): 232-239.
- [36] 彭晨健, 杜斌, 孙光权, 等. 3D 打印 β -磷酸三钙支架复合淫羊藿苷微粒修复兔股骨头坏死 [J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(14): 2162-2168.
- [37] 邓君, 邱波. 淫羊藿苷对骨质疏松性老年骨折模型愈合过程的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(5): 1187-1190.
- [38] 卜寒梅, 王世坤, 李远栋, 等. 补肾中药基于 OPG/RANKL/RANK 信号通路对原发性骨质疏松症作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(10): 3209-3217.
- [责任编辑 赵慧亮]