中药三萜类成分防治膝骨关节炎作用机制研究进展

王诗婷，孔伟华#，温乐乐，金红婷，刘巨钊*，崔 琦*
浙江中医药大学，浙江 杭州 310053

摘 要：膝骨关节炎（knee osteoarthritis，KOA）是一种严重影响患者生活质量的膝关节功能退行性疾病，目前已成为全球致残率最高的疾病之一。中医药治疗 KOA 有着悠久的历史和广阔的应用前景，能够有效弥补现代医学治疗 KOA 的不足。中药三萜类成分对 KOA 具有良好的防治作用，可通过抑制炎症反应、抗氧化应激反应、抑制软骨细胞凋亡、促进软骨细胞增殖、合成胶原蛋白等延缓 KOA 的进程，具有多靶点协同性的特点。通过对中药三萜类成分防治 KOA 的作用机制进行综述，为开发临床治疗 KOA 的药物提供科学依据。

关键词：膝骨关节炎；中药；五环三萜；四环三萜；木通皂苷 D；人参皂苷 Rg_1；雷公藤红素；黄芪甲苷
中图分类号：R285　　文献标志码：A　　文章编号：0253 - 2670(2023)18 - 6128 - 11
DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.18.030

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

WANG Shi-ting, KONG Wei-hua, WEN Le-le, JIN Hong-ting, LIU Ju-zhao, CUI Qi
Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

Abstract: Knee osteoarthritis (KOA) is a knee functional degenerative disease that can seriously affect the quality of life of patients, and has become one of the most disabling diseases in the world. The treatment of KOA by traditional Chinese medicine (TCM) has a long history and broad application prospects, which can effectively make up for the deficiency of modern medical treatment of KOA. Triterpenoids in TCM have a good effect on the prevention and treatment of KOA, and can delay the process of KOA by inhibiting inflammation, anti-oxidative stress, inhibiting chondrocyte apoptosis, promoting chondrocyte proliferation, and synthesizing collagen, which have the characteristics of multi-target synergism. This mechanism of TCM triterpenoids in the prevention and treatment of KOA was reviewed to provide scientific basis for the development of clinical drugs for the treatment of KOA.

Key words: knee osteoarthritis; traditional Chinese medicine; pentacyclic triterpenoids; tetracyclic triterpenoids; asperosaponin D; ginsenoside Rg_1; celastrol; astragaloside A

膝骨关节炎（knee osteoarthritis，KOA）是一种影响膝关节功能的退行性疾病，其病理特点为关节间隙狭窄、软骨下骨硬化、骨赘增生等，临床表现为关节疼痛、活动受限、活动时有骨摩擦音等[1-2]。KOA 的致病机制尚不明确，但研究发现其发病与年龄、性别、肥胖、创伤等因素有关。调查显示，KOA 已成为全球致残率最高的疾病之一，对患者的生活质量及身心健康造成极大影响，而我国 KOA 的疾病负担总体呈持续上升趋势[3-4]。目前西医主要采用药物保守治疗及手术治疗，但由于药物会引起诸多不良反应，手术治疗可能引起并发症且对患者身体状况要求较高，寻求其他更加安全有效的治疗方式十分必要。

KOA 在中医领域属于“膝痹”范畴。中医认为引起膝痹的主要原因是风、寒、湿、热等外邪入里，痹阻经络，使气血运行不畅导致关节发生疼痛、活

收稿日期：2023-03-23
基金项目：国家自然科学基金资助项目（82204552）；国家自然科学基金资助项目（82274280）；中国博士后科学基金项目（2021M692893）；浙江省中医药科技计划项目（2023ZR079）
作者简介：王诗婷，本科生，研究方向为中医骨伤科学。E-mail: 1404084127@qq.com
*通信作者：刘巨钊，博士，副研究员，从事中药学研究。E-mail: 841113678@qq.com
崔 琦，博士，助理研究员，从事中药学研究。E-mail: zcmucq@163.com
#共同第一作者：孔伟华，硕士研究生，研究方向为中药学。E-mail: kongweihuajzt@163.com

动受限等问题[5]。而中药所含的天然产物，因其结构多样，具有可作用于多种蛋白质、受体、信号通路的优势[6]。传统中医治疗 KOA 的方剂仅可从传统中医理论方面解释其功效机制，但就现代医学而言，其物质基础尚不明确。本文通过对中国知网、中国生物医学文献数据库、万方中国学术期刊数据库、PubMed、Web of Science 和 Google Scholar 数据库等国内外核心数据库进行检索，发现多种中药三萜类成分能够有效防治 KOA。

三萜类成分是一类由甲戊二羟酸衍生而成，基本碳架具有 6 个类异戊二烯结构单元的化合物[7]。三萜类成分广泛存在于自然界中，一些常见的中药如人参、甘草、三七等均含有三萜类成分，且具有较强的生物活性。部分中药中，三萜类成分的主要存在形式为三萜皂苷，由三萜皂苷元和糖组成。三萜皂苷元多为四环三萜和五环三萜。研究显示，三萜类成分普遍具有抗肿瘤、抗糖尿病、肝脏保护及对微生物和寄生虫的抑制和杀灭等作用[8]。大量研究表明三萜类成分在 KOA 的治疗方面疗效显著。因此，本文通过对中药三萜类成分治疗 KOA 的机制进行阐述，为发现攻克 KOA 的新思路、新方向，推进中医药现代化建设提供依据。

1 五环三萜

五环三萜在自然界中分布广泛，因其苷元内常含有羧基，又称酸性皂苷。根据其 E 环和 C 环的大小、母核上取代基的位置及构型分为：E 环为六元环（如齐墩果烷、乌苏烷和木栓烷）、E 环为五元环（如羽扇豆烷、羊齿烷等）、C 环为七元环（其他类型）等。近年来，研究者对五环三萜药理活性的研究日益深入，针对五环三萜类化合物生物合成途径的解析也获得了较大进展。植物三萜类成分的合成主要通过胞质中的甲羟戊酸途径和质体中的甲基赤藓糖醇磷酸途径，氧化鲨烯环化酶可催化 2,3-氧化鲨烯生成甾醇和三萜类前体物质，是该反应的关键酶，也是产生三萜类产物多样性的关键步骤。细胞色素 P450 和糖基转移酶对五环三萜类化合物具有重要的修饰作用[9]。部分具有缓解及治疗 KOA 作用的五环三萜类成分见表 1 和图 1。

表 1 具有治疗及缓解 KOA 作用的三萜类成分

Table 1 Triterpenes components with effect of treating and relieving KOA

编号	名称	类型	来源	文献
1	木通皂苷 D	齐墩果烷型	川续断	10-11
2	山楂酸		山楂	12-14
3	齐墩果酸		女贞子	15-17
4	柴胡皂苷 A		柴胡	18-19
5	柴胡皂苷 D		柴胡	20-22
6	七叶皂苷		天师栗	23-25
7	甘草甜素		甘草	26-29
8	白桦脂醇	羽扇豆烷型	白桦	40-42
9	雷公藤红素	去甲木栓烷型	雷公藤	43-45
10	积雪草苷	乌苏烷型	积雪草	46-49
11	三七皂苷 R_1	达玛烷型	三七	51-52
12	人参皂苷 Rg_1		人参	53-55
13	人参皂苷 Rb_1		人参	56-58
14	人参皂苷 Rb_2		人参	59-60
15	绞股蓝皂苷 A		绞股蓝	61-62
16	黄芪甲苷	环阿屯烷型	黄芪	63-67
17	罗汉果皂苷VI	葫芦烷型	罗汉果	68-69

1.1 齐墩果烷型

1.1.1 木通皂苷 D 木通皂苷 D（**1**）是常春藤皂苷元型五环三萜类化合物，C-3 位连接 α-*L*-阿拉伯吡喃糖苷，C-28 位通过酯键连接 6-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖基-β-*D*-吡喃葡萄糖。木通皂苷 D 常温下为白色结晶，分子式为 $C_{47}H_{76}O_{18}$，微溶于二甲基亚砜（dimethyl sulfoxide，DMSO）、甲醇，脂水分配系数（lipid-water partition coefficient，P）为 0.8，极性表面积（topological polar surface area，PSA）为 29.5 nm，可旋转键数（rotatable bond count，RBC）为 10。木通皂苷 D 能够抑制白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）调控的软骨细胞产生炎症介质，如环氧合酶-2（cyclooxygenase-2，COX-2）、一氧化氮、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）等，并且能够抑制解聚蛋白样金属蛋白酶-5（a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-5，ADAMTS-5）和基质金属蛋白酶 13（matrix metalloproteinase 13，MMP13）的产生，促进 II 型胶原蛋白的形成以治疗 KOA，同时木通皂苷 D 还能够通过激活核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid-2-related factor 2，Nrf2）靶点，上调血红素加氧酶-1（heme oxygenase-1，HO-1）的表达，并阻断核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）p65 与 DNA 结合而发挥抗炎功效[10]。田欢等[11]通过文献总结发现，木通皂苷 D 可通过磷脂酰肌醇 3 激酶（phosphatidylinositol-3-kinase，PI3K）/蛋白激酶 B

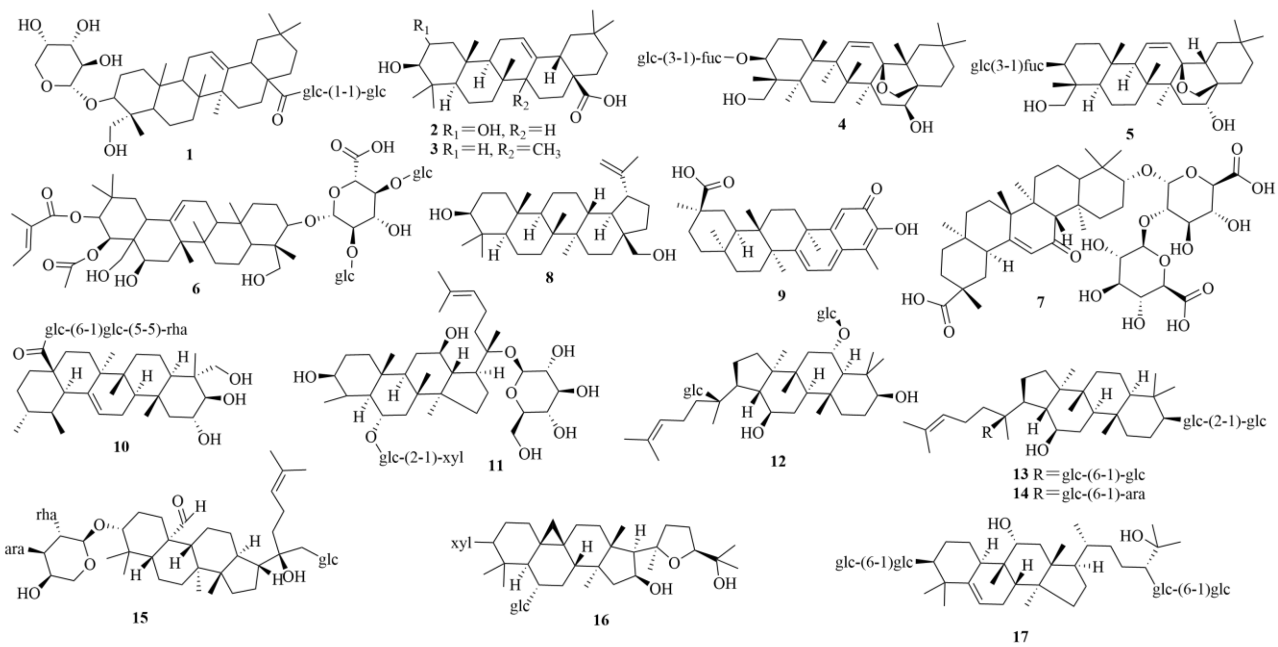


图 1 具有缓解及治疗 KOA 作用的三萜结构式

Fig. 1 Triterpenes structural formula with effect of relieving and treating KOA

（protein kinase B，Akt）信号通路，促进成骨基因碱性磷酸酶、骨钙素、I 型胶原蛋白和 Runt 相关转录因子 2（Runt-related transcription factor 2，RUNX2）的表达，达到抗骨质疏松的目的，而 PI3K/Akt 信号通路也是促使 KOA 发生的重要信号通路之一。目前针对木通皂苷 D 治疗 KOA 的研究仍较少，根据结构推测其药理作用主要是 C-3 和 C-28 位的糖苷或 C-23 位的羟基协同作用的结果，后续研究可围绕其关键官能团进行针对性的研究或对其进行结构修饰，使其具有更加有效的治疗作用。木通皂苷 D 作为续断的有效成分之一，能够协同续断中的其他三萜皂苷达到抑制炎症反应、合成胶原蛋白和抑制软骨细胞凋亡的目的。

1.1.2 山楂酸　山楂酸（**2**）为齐墩果-12-烯型五环三萜化合物，结构特点是 C-2 和 C-3 位具有羟基，C-28 位被羧基取代（为 2α,3β 立体异构体）。山楂酸为白色或近白色粉末，分子式为 $C_{30}H_{48}O_4$，可溶于丙酮，P 为 6.5，PSA 为 7.78 nm，RBC 为 1。山楂酸可显著降低 IL-1β 诱导的骨关节炎中部分炎症介质的含量，如前列腺素（prostaglandin，PG）、一氧化氮等，并抑制 COX-2、TNF-α 的表达，同时还能够使 PI3K/Akt/NF-κB 通路失活达到抗炎作用[12]。还有研究显示，对轻度 KOA 的中老年患者而言，山楂酸能够在抑制炎症反应的同时，减轻受试者的体质量，减轻其膝关节负担，缓解患者的疼痛[13]。山楂酸还可通过调控 NF-κB 通路，抑制破骨细胞分化，对 KOA 的进展起抑制作用[14]。山楂酸存在于多种植物中，对人体具有较高的安全性，但目前针对山楂酸的研究主要围绕抗癌、抗氧化、抗艾滋病、抗菌、抗糖尿病等药理作用展开，针对 KOA 相关的研究较少。推测其药理作用可能由其 2 个侧链、C-2 位羟基和 C-28 位羧基共同决定。

1.1.3 齐墩果酸　齐墩果酸（**3**）为齐墩-12-烯-28-酸型五环三萜化合物或羟基单羧酸，结构特点是 C-3 位由 β-羟基取代，是齐墩果酸羟乙酯的共轭酸。齐墩果酸为浅黄色至白色针状结晶，分子式为 $C_{30}H_{48}O_3$，加热条件下微溶于 DMSO，P 为 7.5，PSA 为 5.75 nm，RBC 为 1。齐墩果酸能够抑制 *MMP1*、*MMP13*、*ADAMTS-4* 和 *ADAMTS-5* 的基因表达，并增加 II 型胶原蛋白的基因表达，从而减轻骨关节炎对关节软骨的破坏。同时齐墩果酸能够抑制 MMP3 的蛋白分泌，并抑制其活性[15]。Li 等[16]研究发现，齐墩果酸能够通过微小 RNA-148-3p（microRNA-148-3p，miR-148-3p）/成纤维细胞生长因子-2 信号通路预防 IL-1β 诱导的软骨细胞功能障碍，达到预防 KOA 的效果。马天文等[17]通过研究齐墩果酸对于骨关节炎大鼠肌肉氧化损伤和软骨下骨异常骨重建的作用，发现齐墩果酸能够有效抑制由骨关节炎引起的疼痛，并通过调控 Nrf2/醌氧化还原酶 1/HO-1 通路抑制肌肉功能障碍，从而延缓由骨关节炎引

起的软骨下骨重建。齐墩果酸在植物中广泛存在，常作为广谱抗菌药使用，具有良好的抗炎作用，并通过促进胶原蛋白生成而缓解 KOA。明确其作用位点，开发安全有效的齐墩果酸衍生物有待进一步研究。推测其药理活性是由 C-3 位的羟基、C-28 位的羧基、多个位置的-CH_3的空间构型共同决定，有待后续研究。

1.1.4 柴胡皂苷 A　柴胡皂苷 A（**4**）C-3 位具有葡萄糖和岩藻糖，C-16 位连有一个 β-羟基，C-24 号上连有羟基，C-13 和 C-17 位间有环氧键连接。柴胡皂苷 A 为白色或近白色固体，分子式为 $C_{42}H_{68}O_{13}$，微溶于 DMSO、甲醇、盐酸吡啶，P 为 2.5，PSA 为 20.8 nm，RBC 为 6。研究发现，柴胡皂苷 A 能够有效抑制 IL-1β 的表达，使软骨细胞一氧化氮、PGE_2 的产生减少，并通过抑制 NF-κB 表达，减少 MMP1、MMP3 和 MMP13 的生成，从而减轻炎症反应[18]。Huang 等[19]通过研究柴胡皂苷 A 对骨质疏松症中骨髓基质细胞成骨分化的影响，发现柴胡皂苷 A 能够激活 Wnt/β-连环蛋白（β-catenin）信号通路及包括 T 细胞因子-1 和淋巴增强因子-1 在内的下游因子，促进骨髓基质细胞的成骨化。柴胡皂苷 A 对 KOA 具有良好的缓解作用，但目前对该成分的研究仍较少。同时柴胡皂苷 A 还具有免疫调节、抗病毒等作用，其可利用形式众多，综合价值高，故而极具开发潜力。

1.1.5 柴胡皂苷 D　柴胡皂苷 D（**5**）C-3 位具有葡萄糖和岩藻糖，C-16 位上连有一个 α-羟基，C-24 号位上连有羟基，C-13 和 C-17 号位间有环氧键连接，为柴胡皂苷 A 的同分异构体。柴胡皂苷 D 为白色或近白色固体，分子式为 $C_{42}H_{68}O_{13}$，易溶于水、稀醇，难溶于苯、乙醚、氯仿，P 为 2.5，PSA 为 20.8 nm，RBC 为 6。Wu 等[20]发现柴胡皂苷 D 在体外能够通过激活 Nrf2/HO-1/活性氧通路，抑制小鼠成软骨 ATDC5 细胞的炎性凋亡，从而抑制软骨破坏和软骨细胞的缺失，同时柴胡皂苷 D 还能够通过抑制由 IL-1β 诱导的 NF-κB 通路激活，以减少炎症反应。Jiang 等[21]研究发现柴胡皂苷 D 能够通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）/Akt/PI3K 信号通路以减轻炎症反应，调节软骨细胞的自噬作用，进而保护软骨组织。柴胡在治疗少阳兼证型的 KOA 具有重要作用，但其防治 KOA 的机制尚有空白。柴胡具有复杂的活性成分，其中柴胡皂苷 D 被证实是柴胡皂苷提取物中发挥活性的重要单体化合物之一[22]。现有研究显示该成分可有效缓解 KOA，但具体分子作用机制尚不明确，根据结构推测其药理活性主要由 C-3 位的糖基和 C-16、C-24 位的羟基决定，故有待深入研究与开发利用。

1.1.6 七叶皂苷　七叶皂苷（**6**）提取自七叶树科植物天师栗的干燥成熟种子娑罗子，由原七叶皂苷配体和玉芯皂苷配体衍生而来，在其 C-21、C-22 位的羟基上分别与当归酸或巴豆油酸形成酯。七叶皂苷为棕黄色至白色结晶性粉末，分子式为 $C_{55}H_{86}O_{24}$，可溶于甲醇，P 为 0.7，PSA 为 38.8 nm，RBC 为 16。Maghsoudi 等[23]研究发现七叶皂苷能够抑制滑膜细胞中 *COX-2*、诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，*iNOS*）、*IL-1β*、*IL-18* 和 *TNF-α* 的基因表达，并抑制单核细胞/巨噬细胞中一氧化氮和 PGE_2 的产生，达到抗炎的目的。王淼等[24]研究发现，七叶皂苷 A 能够减少由 IL-1β 诱导的小鼠原代软骨细胞凋亡，减少 TNF-α、IL-6 的生成，并抑制 *MMP13* 和 *ADAMTS-5* mRNA 的表达，同时能够使 II 型胶原蛋白表达增加、MMP9 蛋白表达减少。抑制 IL-1β 诱导的缺氧诱导因子-2α（hypoxia inducible factor-2α，HIF-2α）与 NF-κB 信号通路活化，发挥抗氧化活性抑制小鼠 KOA。七叶皂苷来源中药在传统方剂中使用较少，且目前针对七叶皂苷的研究主要体现在消炎、抗渗出、增加静脉张力、改善血液循环及纠正脑功能失常等，抗 KOA 的研究较少。七叶皂苷药效与酯基的存在有关，后续可研究其分子作用机制并进行结构修饰[25]，开发安全有效的七叶皂苷衍生物用于治疗 KOA。

1.1.7 甘草甜素　甘草甜素（**7**）为齐墩果烷型五环三萜，甘草次酸作为苷元在 C-3 位上结合 2 分子葡萄糖醛酸而成。甘草甜素为白色至浅黄色粉末，分子式为 $C_{42}H_{62}O_{16}$，易溶于热水，不溶于醚，难溶于丙二醇、乙醇，P 为 3.7，PSA 为 26.7 nm，RBC 为 7。甘草甜素作为甘草有效活性成分之一，具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种药理作用。Jiang 等[26]研究表明，甘草甜素可抑制人骨关节炎软骨细胞中 IL-1β 诱导的 PI3K/Akt 通路激活，在体内可以抑制人关节软骨的破坏。任天琦等[27]研究显示甘草甜素可降低 KOA 大鼠血清中的 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平，有效改善关节炎症反应和水肿状态，且能够显著降低软骨组织中细胞凋亡率及 B 淋巴细胞瘤-2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）相关 X 蛋白（Bcl-2 associated X protein，Bax）、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3

（cystein-asparate protease-3，Caspase-3）蛋白表达水平，表明甘草甜素可抑制软骨细胞凋亡，保护软骨组织。也有研究表明甘草甜素能够通过抗炎和抗氧化作用，对类风湿性关节炎起治疗效果[28]。甘草甜素能够有效抑制辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞的失衡，从而抑制炎性反应[29]。可见甘草甜素具有多种药理作用，有较大的开发前景。从结构推测其药理活性可能与 C-3 位的糖基有关，后续可对其进行作用位点的研究和修饰以供开发利用。同时甘草内还具有多种三萜类成分，这些成分是否具有防治 KOA 的药理作用有待后续研究。

1.1.8 威灵仙皂苷　威灵仙皂苷提取自威灵仙，威灵仙的主要活性成分为三萜皂苷，其三萜皂苷分为 4 类，包括齐墩果酸型、常春藤皂苷元型、表常春藤皂苷元型和丝石竹苷元型，其皂苷元基本骨架均为齐墩果烷型[30]。Hsieh 等[31]发现用丙酮提取的威灵仙三萜皂苷对脂多糖刺激的人原代软骨细胞产生的 PG、MMP3、MMP13 和 COX-2 有显著的抑制作用，提示该成分的抗炎能力与抑制 MMP3、MMP13 有关，并由此保护关节软骨。Wu 等[32]通过研究威灵仙总皂苷对碘乙酸钠诱导的关节炎大鼠模型的影响，发现威灵仙总皂苷可以通过防止细胞外基质降解和软骨细胞损伤来抑制由碘乙酸钠引起的关节破坏和软骨侵蚀。Shi 等[33]从威灵仙中分离出新的三萜皂苷铁线莲皂苷 A，并发现其对 COX-2 具有显著的抑制作用，提示其能够通过抑制 COX-2 的活性达到镇痛、抗炎的功效。目前，已从威灵仙中分离提取出 40 余种三萜成分，而针对威灵仙中三萜类成分的药理作用研究主要集中在威灵仙总三萜，对威灵仙内单体三萜成分防治 KOA 作用的研究报道较少。

1.1.9 牛膝皂苷　牛膝皂苷提取自牛膝，牛膝中的主要活性成分为三萜皂苷，多以齐墩果酸型五环三萜为母核[34]。孙雪莲等[35]发现牛膝总皂苷可有效降低 KOA 模型兔膝关节液内 IL-1β 水平，提升转化生长因子-β1（transforming growth factor-β1，TGF-β1）水平，并通过光镜和透射电镜发现其软骨细胞保护程度较模型组好，提示牛膝总皂苷能够抑制促炎因子。马笃军等[36]发现牛膝总皂苷能够降低实验兔 HIF-1α 和血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，*VEGF*）mRNA 表达，并能上调 II 型胶原蛋白 mRNA 表达，提示牛膝总皂苷在在骨关节炎软骨修复过程中具有重要作用。张小鸿[37]研究表明牛膝总皂苷能够降低 KOA 大鼠血清中 IL-1β 和一氧化氮的水平，抑制软骨蛋白聚糖降解，软骨细胞中的 MMP3、MMP9 和 COX-2 表达均降低。牛膝中多种三萜成分能够通过活化多条通路缓解 KOA。当前多围绕牛膝总皂苷的药理作用进行研究，但是其具体作用成分尚未明确，有待后续对单体的研究。

1.1.10 续断皂苷　续断皂苷提取自续断，续断中的主要有效成分为三萜皂苷，目前在川续断中发现的 22 种三萜皂苷均为齐墩果酸型。陈伟达等[38]发现续断总皂苷能够通过调节 13 号染色体的 *miR-19a* 的表达而激活性别决定基因 9（methylation of sex determining gene 9，*SOX9*）mRNA 及蛋白表达，并抑制 *NF-κB* mRNA 及蛋白表达，从而减轻骨关节炎的软骨损伤和炎症反应。商连斌等[39]发现 KOA 大鼠的软骨自噬水平较低，而续断总皂苷可以通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路的过度活化导致的自噬抑制作用，从而促进自噬作用。续断作为治疗 KOA 的常用传统中药，具有悠久的用药历史和较为完善的现代药理学研究，但其研究主要针对总三萜，其单体三萜的药理作用研究较少。

1.2　羽扇豆烷型

白桦脂醇（**8**）为羽扇豆烷型五环三萜，其 E 环为五元环，其 C-28 位连接有羟甲基。白桦脂醇为近白色结晶粉末，分子式为 $C_{30}H_{50}O_2$，溶于乙醇、氯仿和苯，微溶于冷水、石油醚等，P 为 8.3，PSA 为 4.05 nm，RBC 为 2，保存条件为 2～8 ℃。Ren 等[40]研究发现白桦脂醇能够抑制 IL-1β 诱导的 COX-2 和 iNOS 的生成，达到抗炎的目的，此外白桦脂醇能够抑制 MMP13 和 ADAMTS-5 的表达并增加 II 型胶原蛋白和聚集蛋白聚糖的表达，抑制细胞外基质的降解。Ra 等[41]研究发现白桦脂醇可抑制 MMP3、MMP1、ADAMTS-4 的表达，抑制 MMP3 的分泌并降低其蛋白活性，以保护关节软骨。根据其结构推测，C-28 位的羟甲基对其药理作用具有决定性。同时白桦脂醇还能够通过下调活化 T-细胞核因子 1 抑制 NF-κB 受体激活剂（receptor activator of NF-κB ligand，RANKL）介导的破骨细胞分化，从而有效抑制 KOA 导致的骨质破坏[42]。白桦脂醇广泛存在于天然植物，且具有多种生物活性，可用于食品、化妆品及医药等行业，目前针对该成分治疗 KOA 的报道较少，有待后续研究。

1.3　去甲木栓烷型

雷公藤红素（**9**）为基本母核结构失去 C-25 位

上的甲基而形成的木栓烷型五环三萜衍生物。雷公藤红素为红色固体，分子式为 $C_{29}H_{38}O_4$，不溶于水，可溶于 DMSO、无水乙醇，P 为 5.9，PSA 为 7.46 nm，RBC 为 1。王伟峰[43]研究发现，雷公藤红素可有效抑制 IL-1β 诱导的软骨细胞中 *MMP13*、*ADAMTS-5* 的 mRNA 及其蛋白表达，且 II 型胶原蛋白及蛋白聚糖的表达显著升高，并通过抑制基质细胞衍生因子-1/趋化因子受体信号通路延缓 KOA 的进程，因此雷公藤红素能够有效抑制炎症反应并促进软骨细胞外基质的修复。雷公藤红素被誉为 21 世纪最有可能成药的 5 种天然药物之一，在抗癌、抗肿瘤、脑神经方面有突出的功效，且具有抗类风湿作用[44]。雷公藤红素能够抑制破骨细胞的分化，以减轻 KOA 的骨侵蚀发展[45]。推测其药理活性可能取决于其特殊母核结构或 C-29 位的羧基。目前针对雷公藤红素的研究大多集中在类风湿性关节炎，而针对骨性关节炎的研究较少，后续可对其治疗 KOA 的药理作用进行深入研究。

1.4 乌苏烷型

积雪草苷（**10**）C-2、C-3、C-23 位被羟基取代，其苷元为积雪草酸，积雪草苷为近白色至浅黄色晶体，分子式为 $C_{48}H_{78}O_{19}$，易溶于水、乙醇，不溶于乙醚、氯仿，P 为 0.1，PSA 为 31.5 nm，RBC 为 10。丁平等[46]研究显示，积雪草苷能够抑制促炎因子释放，减少 MMP13 的表达，并增加 II 型胶原蛋白的合成，减缓 KOA 患者软骨的退变，同时能够通过调节骨保护素（osteoprotegerin，OPG）/NF-κB 受体活化因子（receptor activator of NF-κB，RANK）/RANKL 信号通路达到缓解 KOA 的目的。有研究显示，积雪草苷能够减少 1L-1β 诱导的软骨细胞凋亡，并减少 IL-6 和 TNF-α 炎性因子的表达，通过下调 *miR-342-5p*，上调水通道蛋白 3 表达抑制软骨细胞的损伤[47]。研究证明积雪草苷能够通过活化 TGF-β/Smads 通路，诱导骨髓间充质干细胞完成成骨分化，因此积雪草苷具有生成骨组织，抑制骨侵蚀的作用[48]。积雪草苷主要提取自伞形科植物积雪草的干燥全草，可能通过转化为羟基积雪草酸和积雪草酸发挥其生物活性[49]。该成分能够通过多条通路延缓 KOA 的进程，具有较高的潜在应用价值，有待积极研究。

2 四环三萜

四环三萜类成分在自然界中广泛分布，具有环戊烷骈多氢菲的基本母核，C-17 位为 8 个碳原子组成的侧链，母核上一般有 5 个甲基，主要包括羊毛脂甾烷型、达玛烷型、葫芦烷型、环阿屯烷型、原萜烷型及楝烷型。四环三萜类成分可通过胞质中的甲羟戊酸途径和质体中的甲基赤藓糖醇磷酸途径生成萜类化合物骨架，经过一系列修饰酶，如细胞色素 P450 酶、糖基转移酶等进行三萜骨架修饰，从而合成结构多样和功能各异的三萜类成分[50]。部分具有缓解及治疗 KOA 作用的四环三萜类成分见表 1 和图 1。

2.1 达玛烷型

2.1.1 三七皂苷 R_1 三七皂苷 R_1（**11**）C-6 位上连有 1 个葡萄糖和 1 个 5 碳醛糖，C-21 位上连有 1 个葡萄糖，C-20 位构型为 R 型。三七皂苷 R_1 为白色或近白色晶体，分子式为 $C_{47}H_{80}O_{18}$，可溶于水，P 为 1.1，PSA 为 29.8 nm，RBC 为 12。研究发现三七皂苷 R_1 与白藜芦醇调控 KOA 的作用机制相似，均能够降低 NF-κB 的活性，增加 NF-κB 抑制因子含量，从而降低 NF-κB 下游调控因子尿激酶型纤溶酶原激活物的表达，抑制纤维酶原转化为纤维酶，实现对细胞外基质成分的保护[51]。三七皂苷通过抑制 RNAKL 诱导的丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases，MAPK）和 NF-κB 信号通路以抑制破骨细胞生成和骨吸收，还能够促进成骨细胞的增殖、分化和钙化[52]。由于三七内具有多种三萜类成分，且三七皂苷 R_1 在其中含量较低，因此目前研究多集中在三七总皂苷，而针对该单体成分药理作用的研究较少，有待后续深入探索。

2.1.2 人参皂苷 Rg_1 人参皂苷 Rg_1（**12**）苷元为 20-(*S*)-原人参三醇，其 C-6 位上连接有葡萄糖和 6-脱氧-*L*-甘露糖，C-21 位连有 1 分子葡萄糖。人参皂苷 Rg_1 为白色或近白色结晶粉末，分子式为 $C_{42}H_{72}O_{14}$，微溶于 DMSO、甲醇和盐酸吡啶，P 为 2.7，PSA 为 23.9 nm，RBC 为 10。人参皂苷 Rg_1 可显著抑制兔 KOA 一氧化氮、IL-1、TNF-α 的释放以减轻炎症反应，保护细胞外基质，并促进软骨细胞进入 S 期以完成软骨细胞增殖和关节软骨的修复，同时能够通过调控 Bax/Bcl-2 的值、降低 Caspase-3 活性，进而抑制软骨细胞的过度凋亡[53]。还有研究发现，该成分能够抑制由 NF-κB 通路介导的 *MMP3* 基因的表达，保护关节软骨[54]。段峰等[55]研究证明人参皂苷 Rg_1 能够促进成骨细胞的增殖分化，达到修复骨缺损的功效。根据其结构分析，其药理活性可能主要取决于其 C-6 和 C-21 位上连接的糖基。

2.1.3 人参皂苷 Rb_1 人参皂苷 Rb_1（**13**）苷元为 20-(*S*)-原人参二醇，其 C-3、C-21 位分别连有 2 分子葡萄糖。人参皂苷 Rb_1 为近白色至米白色粉末，分子式为 $C_{54}H_{92}O_{23}$，易溶于水、甲醇、乙醇，可溶于正丁醇、醋酸、醋酸乙酯，不溶于乙醚、苯，P 为 0.3，PSA 为 37.7 nm，RBC 为 16。Chen 等[56]研究显示，人参皂苷 Rb_1 能够显著降低 IL-1β 水平，并使 MMP13 表达减少，X型胶原活性降低，从而减缓 KOA 的进程。高志[57]研究发现人参皂苷 Rb_1 可显著减少 MMP9、MMP13 和 ADAMTS-5 的表达，从而抑制软骨中蛋白聚糖的降解，起到保护关节软骨的作用。人参皂苷 Rb_1 能够有效抑制破骨细胞的形成，对骨髓间充质干细胞的增殖有积极作用[58]。

2.1.4 人参皂苷 Rb_2 人参皂苷 Rb_2（**14**）苷元为 20-(*S*)-原人参二醇，其 C-3 位上连接有 2 分子葡萄糖，C-21 位上有 1 分子葡萄糖和 1 分子吡喃糖。人参皂苷 Rb_2 为白色至近白色粉末，分子式为 $C_{53}H_{90}O_{22}$，微溶于 DMSO、甲醇，P 为 0.3，PSA 为 35.7 nm，RBC 为 15。黎立等[59]研究发现人参皂苷 Rb_2 能够通过其较强的抗氧化性减少由 H_2O_2 诱导的软骨细胞凋亡，同时还能够降低 Caspase-3、Caspase-9 的活性以保护软骨组织。人参皂苷 Rb_2 能够通过抑制 NF-κB 信号通路和 mTOR 介导的自噬信号通路抑制破骨细胞的活动，从而预防 KOA 引起的骨缺损[60]。人参作为传统中药，是现代药理学研究的热点。但针对人参中三萜皂苷治疗 KOA 的作用机制仍研究较少，根据其结构分析，其药理活性可能主要取决于其 C-3 和 C-21 位上连接的糖。目前研究显示其对 KOA 具有一定治疗效果，具有潜在的研究价值。

2.1.5 绞股蓝皂苷 A 绞股蓝皂苷 A（**15**）C-13 位有 β-H，C-10 位为 β 醛基，C-14 位为 α 甲基，C-17 位为 β 侧链，C-20 位为 S 型，苷元的 C-3 位连有由鼠李糖、木糖和阿拉伯糖构成的糖链，C-20 位连有葡萄糖。绞股蓝皂苷 A 为白色晶体，分子式为 $C_{52}H_{86}O_{21}$，可溶于甲醇、乙醇、DMSO 等，P 为 0.4，PSA 为 33.4 nm，RBC 为 15。牛帅帅等[61]研究证实长链非编码 RNA *TTTY15* 与 *miR-335-5p* 存在靶向关系，即 IL-1β 诱导的软骨细胞中 *TTTY15* 的表达水平升高，而 *miR-335-5p* 表达水平降低，而绞股蓝皂苷 A 能够降低 *TTTY15* 的表达水平，同时升高 *miR-335-5p* 的表达水平，进而抑制由 IL-1β 诱导的软骨细胞炎性反应、氧化应激、凋亡，并促进细胞增殖，从而抑制 KOA 的进展。绞股蓝内的三萜成分复杂多样，目前研究主要针对绞股蓝总皂苷，研究表明绞股蓝总皂苷能够促进成骨细胞的增殖和分化，并能通过调节成骨细胞内的 Wnt/β-catenin 信号通路，提高内质网成骨折叠蛋白速率[62]。对单体成分绞股蓝皂苷 A 的研究尚未透彻，根据结构推测，其 C-3 位由鼠李糖、木糖和阿拉伯糖构成的糖链，及 C-20 位的葡萄糖，对其药理活性具有决定性作用，后续可对具体作用机制进行深入探索，并对其进行结构修饰以提高治疗 KOA 的疗效。

2.2 环阿屯烷型

黄芪甲苷（**16**）以环黄芪醇为母核，其侧链在 C-20 和 C-24 位缩合形成四氢呋喃环，C-3 位连接有木吡喃糖基，C-6 位上连接有吡喃葡萄糖基[63]。黄芪甲苷为白色结晶粉末，分子式为 $C_{41}H_{68}O_{14}$，P 为 1.3，PSA 为 22.8 nm，RBC 为 7。余素姣等[64]通过观察体外培养原代小鼠软骨细胞炎性因子受黄芪甲苷干预影响，发现黄芪甲苷能够有效抑制 NOD 样受体蛋白炎症小体和 Caspase-1 蛋白表达，抑制 IL-1β 和 TNF-α 的产生，从而达到治疗 KOA 的目的。王德刚等[65]发现黄芪甲苷能够降低细胞核内 β-catenin 蛋白的表达，降低 MMP7、软骨寡聚基质蛋白、II 型胶原羧基端端肽的含量，从而改善滑膜-软骨微环境，抑制软骨的降解。汤晓晨[66]研究发现黄芪甲苷能够降低 IL-1β 的表达，促进软骨外基质 II 型胶原蛋白多糖基因 mRNA 的表达，达到延缓关节软骨退变的目的，并能够提高软骨细胞内 *TGF-β1* 和 *VEGF* 基因的表达，抑制软骨细胞的进一步蜕变。还有研究表明黄芪甲苷能够显著增强人成骨细胞的增殖和迁移，具有作为促进骨整合的生长因子的潜力[67]。目前针对黄芪甲苷的研究已较为透彻，该成分作为黄芪的主要活性成分之一，能够通过抑制炎症反应、抑制软骨降解和促进胶原蛋白合成等方式，延缓 KOA 的进程，根据其结构推测其药理活性可能取决于 C-3 和 C-6 位上的糖，后续可对其进行深入研究并进行结构修饰，使其具有更高的疗效和开发价值。

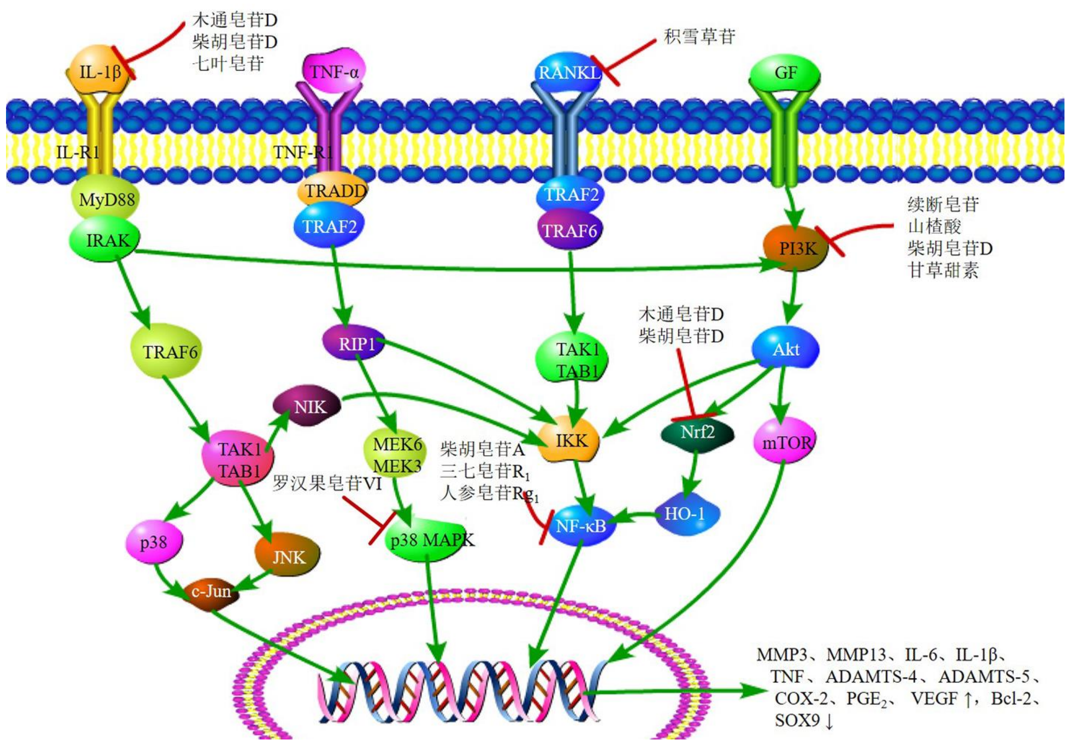
此外，黄芪甲苷 A 和黄芪皂苷 IV 结构相似，在大量研究报道中被混淆使用，甚至误判为同一化合物。结合美国国家生物技术信息中心、美国国家标准与技术研究院等数据库分析，二者国际纯粹与应用化学联合会命名、异构简化分子线性输入规范、国际化合物标识均不相同，可能为旋光异构关系，

目前没有文献报道黄芪三萜皂苷糖苷旋光异构对其药理活性的影响，考虑到中药活性成分具有多靶点、多组分的特征，有望进一步深入研究。

2.3 葫芦烷型

罗汉果皂苷 VI（**17**）皂苷元为罗汉果醇，分别在其 C-3 位和 C-25 位上连有 2 个和 3 个葡萄糖[68]。罗汉果皂苷 VI 为浅黄色粉末，分子式为 $C_{66}H_{112}O_{34}$，可溶于氯仿、二氯甲烷、醋酸乙酯、DMSO、丙酮等，P 为−5.3，PSA 为 55.6 nm，RBC 为 23。曾智等[69]研究发现，高剂量罗汉果皂苷 VI 可显著降低 KOA 大鼠软骨组织中 IL-1β、IL-6、TNF-α、MMP13 水平，减轻软骨损伤，剪切型 Caspase-3 和 Bax 蛋白水平显著降低，而 Bcl-2 蛋白水平显著升高，说明罗汉果皂苷 VI 能够抑制软骨细胞凋亡；此外，KOA 大鼠软骨组织中 p-p38 MAPK、NF-κB p65 蛋白水平显著降低，说明罗汉果皂苷 VI 可能通过抑制 p38 MAPK 信号通路活化，降低炎症反应和细胞凋亡，从而减轻软骨损伤。罗汉果并非传统治疗 KOA 的中药，且针对罗汉果皂苷的研究主要集中在肿瘤、炎症、免疫等方面，在治疗 KOA 方面的研究尚有空白，目前研究显示罗汉果皂苷的苷元罗汉果醇具有多种药理作用，推测其药理活性可能主要取决于罗汉果醇，后续可对罗汉果皂苷的疗效及应用价值进行探究，以期对其潜在价值进行开发利用。

中药三萜成分治疗及缓解 KOA 的方式复杂多样，部分三萜成分具体作用信号通路尚不明确，目前已明确其作用机制的三萜成分作用的信号通路见图 2。



GF-生长因子 IL-R1-IL 受体 1 TNF-R1-TNF 受体 1 MyD88-髓样分化因子 88 TRADD-TNF 受体 1 相关死亡域蛋白 TRAF2-TNF 受体相关蛋白 2 IRAK-IL-1 受体相关激酶 RIP1-受体相互作用蛋白 1 TAK1-TGFβ 激活激酶 1 TAB1-TAK1 结合蛋白 1 NIK-NF-κB 诱导激酶 MEK6-丝裂原活化细胞外信号调节激酶 6 IKK-κB 抑制因子激酶 JNK-c-Jun 氨基末端激酶

GF-growth factor IL-R1-IL receptor 1 TNF-R1-TNF receptor1 MyD88-myeloid differentiation factor 88 TRADD-TNF receptor 1 associated via death domain TRAF2-TNF receptor-associated factor 2 IRAK-IL-1 receptor-associated kinase RIP1-receptor-interacting protein 1 TAK1-TGFβ activated kinase 1 TAB1-TAK1-binding protein 1 NIK-NF-κB-inducing kinase MEK6-mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase 6 IKK-inhibitor of κB kinase JNK-c-Jun *N*-terminal kinase

图 2 三萜成分调控信号通路的作用机制

Fig. 2 Mechanism of triterpenoids regulating signal pathway

3 结语与展望

综上，中药三萜类成分对 KOA 具有一定的防治作用。随着人口老龄化的加剧，KOA 的发病率逐年上升，目前现代医学对 KOA 的治疗存在一定局限性，中药作为中华民族的瑰宝，具有较大的潜能，其特有优势亟待发掘。其中木通皂苷 D、齐墩果酸、

柴胡皂苷 A 等三萜类成分对 KOA 的作用机制均已得到证明，且这些成分可调控多条信号通路，通过抑制炎症反应、抗氧化应激反应、抑制软骨细胞凋亡、促进软骨细胞增殖、合成胶原蛋白等多种方式延缓 KOA 的进程[10-11,15-19]。部分中药如人参、绞股蓝、娑罗子等，虽然在传统中医药理论中并非治疗膝痹的主要药物，但现代药理学研究证明，其三萜类成分，如七叶皂苷、人参皂苷 Rg_1、绞股蓝皂苷等，均能够有效治疗 KOA[23-25,53-55,61-62]。同一中药中的多种三萜类成分可以发挥协同作用，通过多种信号通路对 KOA 进行干预，体现了中药对 KOA 的治疗具有多靶点、多途径的特点。

中药在治疗 KOA 方面有着悠久的历史和广阔的前景，虽然近年来中医药事业发展迅猛，但在此方面的研究仍有一定局限性。部分中药常用于治疗 KOA，如乳香、没药、独活、茯苓等，且均含有三萜类成分，但其作用机制尚不明确。而在实验方面，部分研究仅采用动物或细胞实验证明中药中三萜类成分对 KOA 的治疗机制，与中医辨证施治的思想有所出入，临床疗效仍有待考证，传统中药的四气五味理论所对应治疗不同分型的膝痹证尚未得到证明。同时，如牛膝、威灵仙、续断等中药的研究集中在总皂苷层面，其具体有效成分尚未明确，有待后续进一步研究[30-39]。目前虽然部分三萜类成分的作用机制及信号通路研究较为明确，但其针对具体作用位点的研究较少。此外，针对中药三萜成分的不良反应及生物利用度研究较为缺乏，且其准确作用剂量的量效关系尚不明确，对其临床应用有较大的限制。

在目前已有的研究基础上，建议后续研究围绕以下几个方面进行深入开展：（1）药理作用方面，可深入研究中药三萜类成分在人体内对 KOA 治疗的具体药理作用，并将其与现有治疗药物的临床效果比较，进一步探究这类成分治疗 KOA 的可行性。由于中医治疗 KOA 多使用方剂而非单味中药，故可探究多种中药联合治疗与单味药及多种三萜成分和单种三萜成分的疗效对比，以筛选出最佳的治疗方案。还可研究如乳香、没药等常用于治疗 KOA 的中药，明确其所含的三萜类成分的药理作用和具体作用机制，为临床用药提供事实依据。另外可继续探究目前已知具有治疗 KOA 效果的三萜类成分具体作用位点，围绕其关键官能团进行深入研究。（2）结构修饰方面，应详细分析三萜类成分物质基础及其作用机制后，对其进行结构修饰，或针对性合成与靶点结合更好的化合物，提高其生物利用度，并减少不良反应，使其药理作用更加安全有效。（3）提高药物品质方面，目前中药三萜类成分的产业化技术研究与应用较少，需加快提取分离技术的研究，提高药材品质，还可研究中药三萜类成分生物合成途径，为后续的开发利用提供依据。（4）剂型优化方面，为达到最佳临床防治效果，根据其给药途径的不同，可改变药物的剂型，如胶囊剂、纳米乳剂等。本文通过对中药内三萜类化合物治疗 KOA 的机制进行阐述，为攻克 KOA 提供新的思路和方向，为新药开发和临床用药提供理论依据，推进中医药现代化的发展。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 樊子娟, 王桂杉, 李川, 等. 《中国骨关节炎诊疗指南(2021 年版)》解读和评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2022, 22(6): 621-627.

[2] 陈卫衡. 膝骨关节炎中医诊疗指南 (2020 年版) [J]. 中医正骨, 2020, 32(10): 1-14.

[3] Amirkhizi F, Ghoreishy S M, Baker E, *et al*. The association of vitamin D status with oxidative stress biomarkers and matrix metalloproteinases in patients with knee osteoarthritis [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1101516.

[4] 冯晓晴, 蔡道章, 余星磊, 等. 基于 GBD 大数据中国膝骨关节炎疾病负担现状与趋势分析 [J]. 现代预防医学, 2022, 49(10): 1753-1760.

[5] 宋梦歌. 膝骨关节炎中医证候聚类分析及临床分期相关性研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.

[6] 毛丽斯, 朱晓红. 网络药理学在中药领域的应用进展 [J]. 中医药管理杂志, 2021, 29(13): 98-102.

[7] 何昱. 中药化学 [M]. 北京: 科学出版社, 2017: 208.

[8] 杨洪飞, 闵清. 三萜类化合物的药理作用研究进展 [J]. 湖北科技学院学报: 医学版, 2023, 37(1): 67-69.

[9] 李传旺, 张贺, 饶攀, 等. 植物五环三萜类化合物生物合成途径研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(11): 3436-3452.

[10] Gu M B, Jin J, Ren C H, *et al*. Akebia saponin D suppresses inflammation in chondrocytes via the Nrf2/HO-1/NF-κB axis and ameliorates osteoarthritis in mice [J]. *Food Funct*, 2020, 11(12): 10852-10863.

[11] 田欢, 赵锋, 李晔, 等. 川续断皂苷 VI 的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(5): 226-234.

[12] Chen Y L, Yan D Y, Wu C Y, *et al*. Maslinic acid prevents IL-1β-induced inflammatory response in osteoarthritis via PI3K/Akt/NF-κB pathways [J]. *J Cell Physiol*, 2021,

236(3): 1939-1949.

[13] Fukumitsu S, Villareal M O, Aida K, *et al*. Maslinic acid in olive fruit alleviates mild knee joint pain and improves quality of life by promoting weight loss in the elderly [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2016, 59(3): 220-225.

[14] Deng J Q, Wang H Y, Mu X D, *et al*. Advances in research on the preparation and biological activity of maslinic acid [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2021, 21(1): 79-89.

[15] Bao J P, Yan W F, Xu K, *et al*. Oleanolic acid decreases IL-1β-induced activation of fibroblast-like synoviocytes via the SIRT3-NF-κB axis in osteoarthritis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 7517219.

[16] Li Y L, Nie J L, Jiang P. Oleanolic acid mitigates interleukin-1β-induced chondrocyte dysfunction by regulating miR-148-3p-modulated FGF_2 expression [J]. *J Gene Med*, 2020, 22(5): e3169.

[17] 马天文, 吕良钰, 于跃, 等. 齐墩果酸抑制骨关节炎大鼠肌肉氧化损伤及软骨下骨异常骨重建 [J]. 畜牧兽医学报, 2022, 53(11): 4081-4088.

[18] 吴红伟, 王临艳, 李东辉, 等. 柴胡皂苷类化合物的药理作用研究进展 [J]. 中兽医医药杂志, 2020, 39(6): 35-39.

[19] Huang W Q, Zheng X L, Yang X D, *et al*. Stimulation of osteogenic differentiation by saikosaponin-A in bone marrow stromal cells via Wnt/β-catenin pathway [J]. *Calcif Tissue Int*, 2017, 100(4): 392-401.

[20] Wu X H, Zhao K X, Fang X X, *et al*. Saikosaponin D inhibited IL-1β induced ATDC 5 chondrocytes apoptosis *in vitro* and delayed articular cartilage degeneration in OA model mice *in vivo* [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 845959.

[21] Jiang J S, Meng Y F, Hu S F, *et al*. Saikosaponin D: A potential therapeutic drug for osteoarthritis [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2020, 14(8): 1175-1184.

[22] Manoharan S, Deivendran B, Perumal E. Chemotherapeutic potential of saikosaponin D: Experimental evidence [J]. *J Xenobiot*, 2022, 12(4): 378-405.

[23] Maghsoudi H, Hallajzadeh J, Rezaeipour M. Evaluation of the effect of polyphenol of escin compared with ibuprofen and dexamethasone in synoviocyte model for osteoarthritis: An *in vitro* study [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(9): 2471-2478.

[24] 王淼, 万锐杰, 刘伟, 等. 七叶皂苷 A 在小鼠软骨细胞及骨关节炎中的作用及相关分子机制 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2021, 27(2): 189-197.

[25] 刘立东. 七叶皂苷主要活性成分的药代动力学研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2012.

[26] Jiang R H, Xu J J, Zhu D C, *et al*. Glycyrrhizin inhibits osteoarthritis development through suppressing the PI3K/Akt/NF-κB signaling pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Food Funct*, 2020, 11(3): 2126-2136.

[27] 任天琦, 刘泽霖, 胡海, 等. 甘草甜素对膝关节骨性关节炎大鼠软骨细胞凋亡及 PTEN/Akt/COX-2 信号通路的影响 [J]. 贵州医科大学学报, 2022, 47(7): 785-790.

[28] Shafik N M, El-Esawy R O, Mohamed D A, *et al*. Regenerative effects of glycyrrhizin and/or platelet rich plasma on type-II collagen induced arthritis: Targeting autophay machinery markers, inflammation and oxidative stress [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 675: 108095.

[29] 朱滨, 张前燕, 华贤章, 等. 甘草甜素调节骨关节炎大鼠软骨代谢标记物表达及外周血 Th17/Treg 细胞失衡 [J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(2): 358-366.

[30] 赵继荣, 杨文通, 陈文, 等. 威灵仙有效化学成分及镇痛机制研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(9): 9-12.

[31] Hsieh M S, Wang K T, Tseng S H, *et al*. Using 18F-FDG microPET imaging to measure the inhibitory effects of *Clematis chinensis* Osbeck on the pro-inflammatory and degradative mediators associated with inflammatory arthritis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 136(3): 511-517.

[32] Wu W, Xu X, Dai Y, *et al*. Therapeutic effect of the saponin fraction from *Clematis chinensis* Osbeck roots on osteoarthritis induced by monosodium iodoacetate through protecting articular cartilage [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(4): 538-546.

[33] Shi S, Dan J, Dong C, *et al*. Triterpene saponins from *Clematis mandshurica* [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(11): 1591-1595.

[34] 罗懿钒, 欧阳文, 唐代凤, 等. 牛膝中皂苷和甾酮类物质基础及药理活性研究进展 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(12): 2122-2136.

[35] 孙雪莲, 刘渊, 周红海. 牛膝总皂苷对兔膝骨关节炎软骨组织形态变化及关节液中 IL-1β、TGF-β1 含量的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(3): 321-326.

[36] 马笃军, 彭力平, 余阗, 等. 牛膝总皂苷对骨关节炎模型兔软骨修复及低氧诱导因子 1 信号通路的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(27): 4332-4337.

[37] 张小鸿. 牛膝总皂苷保护软骨细胞作用及其机制研究 [D]. 厦门: 华侨大学, 2014.

[38] 陈伟达, 石玮, 杨继国, 等. 川续断总皂苷调节 *miR-19a* 对大鼠骨关节炎软骨细胞 SOX9/NF-κB 信号通路的影响 [J]. 中国药师, 2020, 23(5): 824-829.

[39] 商连斌, 金连峰, 王哲, 等. 续断总皂苷对膝骨关节炎大鼠软骨组织中 PI3K/Akt/mTOR 信号通路影响的实验研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(5): 188-191.

[40] Ren C H, Jin J, Hu W, *et al*. Betulin alleviates the inflammatory response in mouse chondrocytes and

ameliorates osteoarthritis via Akt/Nrf2/HO-1/NF-κB axis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 754038.

[41] Ra H J, Lee H J, Jo H S, *et al*. Betulin suppressed interleukin-1β-induced gene expression, secretion and proteolytic activity of matrix metalloproteinase in cultured articular chondrocytes and production of matrix metalloproteinase in the knee joint of rat [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2017, 21(1): 19-26.

[42] Kim K J, Lee Y J, Hwang H G, *et al*. Betulin suppresses osteoclast formation via down-regulating NFATc1 [J]. *J Clin Med*, 2018, 7(6): 154.

[43] 王伟峰. 雷公藤红素在骨关节炎中的作用及其机制研究 [D]. 济南: 山东大学, 2019.

[44] Lee M, Shin H, Park M, *et al*. Systems pharmacology approaches in herbal medicine research: A brief review [J]. *BMB Rep*, 2022, 55(9): 417-428.

[45] 彭秋月. 雷公藤红素通过调控选择素-P 的表达抑制破骨细胞分化的研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2016.

[46] 丁平, 张岱阳, 李贺伟, 等. 积雪草苷对膝骨关节炎大鼠软骨损伤的影响及机制研究 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2022, 30(9): 7-13.

[47] 付涟桥, 郭焱雄, 李坚, 等. 积雪草苷调控 miR-342-5p/AQP3 轴保护 IL-1β 诱导的软骨细胞损伤 [J]. 实验动物科学, 2020, 37(3): 10-18.

[48] 曹振宇, 沈晓钟, 马建武, 等. 积雪草苷通过 TGF-β/Smads 通路对 BMSCs 成骨分化的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(5): 695-700.

[49] 孙伯菊. 积雪草及其主要三萜成份干预肥胖小鼠体重增加的作用及机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.

[50] 朱源, 李检秀, 李坚斌, 等. 药用植物中四环三萜皂苷合成生物学研究进展 [J]. 广西科学院学报, 2020, 36(3): 309-316.

[51] 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.

[52] Liu H, Yang J Q, Yang W Q, *et al*. Focus on notoginsenoside R_1 in metabolism and prevention against human diseases [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 551-565.

[53] 段超. 人参皂苷 Rg_1 防治兔膝关节骨性关节炎的实验研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2016.

[54] 刘小刚, 李甜, 张舵. 中药有效成分促进骨髓间充质干细胞分化为软骨细胞的作用与机制 [J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(1): 119-124.

[55] 段峰, 栗秋, 赵刚. 人参皂苷 Rg_1 对 MC3T3-E1 成骨细胞增殖分化的相关研究 [J]. 黑龙江医药科学, 2016, 39(1): 94-95.

[56] Chen Y, Lin S, Sun Y, *et al*. Translational potential of ginsenoside Rb_1 in managing progression of osteoarthritis [J]. *J Orthop Transl*, 2016, 6: 27-33.

[57] 高志. 药用植物人参活性成分人参皂苷 Rb_1 对大鼠骨关节炎症和蛋白多糖降解的作用 [J]. 分子植物育种, 2022, 20(14): 4800-4806.

[58] 张喜武, 张利, 王雅泓, 等. 人参根饮液对模型鼠骨质疏松的改善作用 [J]. 中国药业, 2022, 31(20): 40-44.

[59] 黎立, 李晓旭, 司裕, 等. 人参皂苷 Rb_2 保护关节软骨细胞对抗氧化应激的作用机制研究 [J]. 中国矫形外科杂志, 2018, 26(9): 845-849.

[60] 柳嘉伟, 苏柯, 黄鑫, 等. 人参皂苷 Rb_2 体内抑制破骨细胞的作用及其机制研究 [J]. 中国骨与关节杂志, 2020, 9(4): 293-298.

[61] 牛帅帅, 孙卓伟, 王承群. 绞股蓝皂苷 A 调控 lncRNA TTTY15/miR-335-5p 通路对骨关节炎软骨细胞损伤的影响及机制 [J]. 河北医药, 2022, 44(7): 981-985.

[62] 黄佳纯. 基于内质网应激与 Wnt/β-catenin 信号通路研究绞股蓝皂苷对成骨细胞增殖分化的影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.

[63] 张雨. 黄芪甲苷介导 NLRP-3 炎症小体改善小鼠放射性心脏损伤 [D]. 西宁: 青海大学, 2022.

[64] 余素姣, 谭慧. 黄芪甲苷通过炎症小体活化影响软骨细胞炎性因子的表达 [J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(11): 1652-1656.

[65] 王德刚, 许传勇, 姜玉祥, 等. 黄芪甲苷对 Wnt/β-catenin 信号通路活化的人滑膜及软骨细胞共培养体系相关因子的调控作用 [J]. 广东医学, 2017, 38(3): 354-357.

[66] 汤晓晨. 黄芪甲苷干预人膝骨关节炎退变关节软骨细胞的效应及机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.

[67] Guo L H, Cao Y, Zhuang R T, *et al*. Astragaloside IV promotes the proliferation and migration of osteoblast-like cells through the hedgehog signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(2): 830-838.

[68] 唐权. 罗汉果皂苷对帕金森病模型小鼠的神经保护作用及机制研究 [D]. 北京: 中央民族大学, 2021.

[69] 曾智, 李浩, 王晓旭, 等. 罗汉果皂苷 VI 对膝骨关节炎大鼠模型的治疗作用及其机制探讨 [J]. 免疫学杂志, 2022, 38(9): 804-809.

[责任编辑　赵慧亮]