

地黄及其有效成分干预膝骨关节炎的作用机制研究进展

商岚清¹, 程鑫雨², 单鸿哲³, 冯久朋⁴, 慕杨娜¹, 赵磊^{1*}

1. 辽宁省中医药研究院(辽宁中医药大学附属第二医院), 辽宁 沈阳 110034

2. 辽宁省抚顺市清原满族自治县中医院, 辽宁 抚顺 113399

3. 辽宁中医药大学附属第四医院, 辽宁 沈阳 110103

4. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847

摘要: 膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种受多种因素影响最终导致软骨细胞凋亡、细胞外基质降解和软骨下骨异常丢失的慢性关节疾病。中医药治疗 KOA 有着悠久的历史 and 广阔的应用前景, 能够有效弥补现代医学治疗 KOA 的不足。地黄 *Rehmannia glutinosa* 及其有效成分梓醇、桃叶珊瑚苷、红景天苷、松果菊苷、毛蕊花糖苷等具有一定干预 KOA 的作用。通过对地黄提取物及其单体成分治疗 KOA 的作用机制, 包括抑制促炎细胞因子的分泌、减慢软骨基质的降解、促进软骨细胞增殖、抑制软骨细胞凋亡、调节软骨细胞自噬、抗氧化应激损伤、调节成骨细胞和破骨细胞平衡与细胞分化以保护软骨下骨、缓解滑膜组织炎症等方面的研究进展进行综述, 为进一步研究地黄及其有效成分防治 KOA 提供理论依据。

关键词: 地黄; 桃叶珊瑚苷; 梓醇; 红景天苷; 毛蕊花糖苷; 松果菊苷; 膝骨关节炎; 关节软骨

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)01-0349-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.01.033

Research progress on mechanism of *Rehmannia glutinosa* and its active components in intervention of knee osteoarthritis

SHANG Lanqing¹, CHENG Xinyu², SHAN Hongzhe³, FENG Jiupeng⁴, MU Yangna¹, ZHAO Lei¹

1. Liaoning Academy of Traditional Chinese Medicine (The Second Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine), Shenyang 110034, China

2. Qingyuan Manzu Autonomous County Traditional Chinese Medicine Hospital, Fushun 113399, China

3. The Fourth Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110103, China

4. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China

Abstract: Knee osteoarthritis (KOA) is a chronic joint disease that results in chondrocyte apoptosis, extracellular matrix degradation and abnormal loss of subchondral bone due to multiple factors. The treatment of KOA by traditional Chinese medicine has a long history and broad application prospect, which can effectively make up for the deficiency of modern medicine. Dihuang (*Rehmannia glutinosa*) and its active components catalpol, aucubin, salidroside, echinacoside and acteoside can interfere with KOA. By studying the mechanism of action of *R. glutinosa* extract and its monomer components in treating KOA, the research progress in inhibiting the secretion of pro-inflammatory cytokines, slowing down the degradation of cartilage matrix, promoting chondrocyte proliferation, inhibiting chondrocyte apoptosis, regulating chondrocyte autophagy, resisting oxidative stress injury, regulating the balance and cell differentiation of osteoblasts and osteoclasts to protect subchondral bone and relieve synovial tissue inflammation was reviewed. It provides theoretical basis for further research on *R. glutinosa* and its effective components to control KOA.

Key word: *Rehmannia glutinosa* Libosch.; aucubin; catalpol; salidroside; acteoside; echinacoside; knee osteoarthritis; articular cartilage

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种慢性关节疾病, 受多种因素影响最终导致软骨细胞、细胞外基质和软骨下骨的降解, 临床以关节肿

胀疼痛且活动受限为主要特征^[1]。随着人口老龄化的加速和肥胖人口的增加, 与 20 世纪中叶相比 KOA 发病率大幅提升, 预计至 2032 年, 45 岁以上

收稿日期: 2024-07-21

基金项目: 2023 年辽宁省科学技术厅项目(2023-MSLH-150); 2023 年沈阳市科技人才专项项目(RC230094)

作者简介: 商岚清, 男, 硕士, 研究方向为骨与关节损伤及运动损伤。E-mail: shanglanqing1998@163.com

*通信作者: 赵磊, 女, 博士, 副研究员, 硕士生导师, 从事老年病及相关疾病研究。E-mail: zhaolei19@yeah.net

人群中 KOA 的发病率将提升至 15.7%^[2]。KOA 在全球致残疾病中排名第 11 位,给患者家庭及社会带来巨大的经济负担^[3]。目前针对 KOA 的治疗方法主要包括药物保守治疗和手术治疗,其中药物会引起诸多不良反应,手术治疗可能引起多种并发症且对患者身体条件要求较苛刻^[4-6]。因此寻求其他更加安全有效的治疗方式十分必要。

中药具有多靶点、多途径的优势,可作用于 KOA 的多个靶点,通过多途径调控相关基因的表达修复软骨及软骨下骨,且减轻滑膜病变、缓解肿胀疼痛等临床症状,在 KOA 的防治中具有较好的临床疗效。地黄为玄参科(Scrophulariaceae)地黄属植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 的新鲜或干燥块根,有鲜地黄(简称鲜地)、生地黄(简称生地)和熟地黄(简称熟地)3 种饮片规格。《神农本草经》中记载:“干地黄,味甘寒,主治折跌绝筋,伤中,逐血痹,填骨髓,长肌肉。作汤除寒热积聚,除痹。生者尤良”^[7]。《中国药典》2020 年版记载生地黄的功效为味甘性寒,清热凉血,养阴生津,主治热入营血、阴虚发热、津伤便秘等;熟地性微温,具有滋阴补血、益精填髓之效,常用于血虚萎黄、月经不调、崩漏下血之症^[8]。临床上,各种含生地黄或熟地黄的经典名方、院内制剂、名老中医经验方已被证实对 KOA 确有疗效,如独活寄生汤、独活续断汤、独寄伸筋汤、丹紫康膝冲剂、地黄骨痛康胶囊、左归丸、膝痹汤、膝痹通方、壮骨健步膏、坚骨煎、健步虎潜丸、补肾保膝汤、壮骨片等^[9-16]。数据挖掘研究表明,针对 KOA 的用药中,熟地黄的用药频次与频率位列第 3,仅次于牛膝与当归,生地黄亦为高频用药^[17]。

目前,从地黄不同部位及不同炮制品中分离鉴定出对 KOA 有干预作用的化学成分包括环烯醚萜苷类的梓醇(catalpol, CAT)、桃叶珊瑚苷(别名珊瑚木苷、杜仲苷, aucubin, AU)、京尼平苷(别名栀子苷, geniposide, GEN)、密特力苷、益母草苷(筋骨草苷)等,苯乙醇苷类的毛蕊花糖苷(别名麦角甾苷, acteoside, ACT)、松果菊苷(echinacoside, ECH)、红景天苷(salidroside, SAL)、地黄苷等,糖类、紫罗兰酮类以及多种氨基酸^[18-23]。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联。本文对地黄有效成分防治 KOA 的作用机制进行综述,为深入 KOA 的基础研究以及临床药物制剂的开发提供依据。

1 抑制促炎细胞因子分泌

促炎因子是引起炎症最重要的炎症介质之一,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、IL-17 等,但不同细胞因子对 KOA 的具体作用机制仍有待阐明^[24]。目前,已经证实了促炎细胞因子可以刺激软骨的分解代谢并影响软骨稳态,如由核因子- κ B(nuclear factor-kappaB, NF- κ B)介导的 IL-1 β 和 TNF- α 等细胞因子过度表达,以及软骨细胞中其他炎症介质表达的提高,包括一氧化氮(nitrogen monoxide, NO)、前列腺素 E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)、IL-6^[25-26]。此外,在 KOA 患者的滑膜中发现了诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS) mRNA 和蛋白质的高度表达,这表明通过 iNOS 途径诱导 NO 的表达加重了 KOA 的炎症过程^[27-30]。有研究在 KOA 患者关节积液和血清中均检测到高水平的亚硝酸盐含量^[31-32]。NO 已正式可通过增强基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的表达、抑制胶原蛋白和蛋白多糖的合成并通过诱导细胞凋亡来促进 KOA 关节软骨破坏^[33-34]。

Pang 等^[35]研究发现地黄梓醇可以降低炎症相关因子的 mRNA 和蛋白水平,包括 IL-1、IL-6、IL-12、TNF- α 、iNOS、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、MMP3 和 MMP13;降低软骨细胞中核苷酸结合寡聚化结构域 2(nucleotide binding oligomerization domain 2, NOD2)蛋白的水平,抑制了 NF- κ B 抑制蛋白 α (I- κ B α , IKB α)的降解以及应激活化蛋白激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38 和细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)的磷酸化水平。Cai 等^[36]应用地黄梓醇干预 IL-1 β 诱导小鼠软骨 ATDC5 细胞系,结果显示地黄梓醇降低了几种关键炎症因子的水平,包括 PGE₂、COX-2、IL-8 和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant proteins-1, MCP-1),通过下调 IKB α 的磷酸化抑制 NF- κ B 信号通路。钙结合蛋白(S100A12)、IL-1 β 、半乳糖凝集素 3(galectin-3, Gal3)致炎因子在早期 KOA 进展过程中起到重要作用^[37]。Gal3 是一种重要的炎症调节因子,可作为细胞内信号转导的放大器,S100A12 属于 S100 蛋白家族,具有炎性趋化作用,二者表达与骨关节炎程度高度正相关,均能激活 NF- κ B 来促进炎症反应^[38]。研究发现,与模型组相比不同浓度的

地黄梓醇均能下调 KOA 大鼠滑膜组织中 S100A12、IL-1 β 、Gal3 蛋白表达水平,且高剂量组的调节效果更明显,这表明地黄梓醇呈剂量相关性抑制了这 3 种炎症因子来发挥抵抗关节炎症的功能^[39-40]。丁童等^[41]研究发现红景天苷能降低 KOA 大鼠 TNF- α 、IL-17、IL-23 和 IL-10 等炎症细胞因子与 MMP-13 水平。

综上,地黄梓醇、红景天苷能调控 NF- κ B 信号通路抑制多种炎症细胞因子的分泌,减少软骨的破坏;减轻滑膜炎并降低肿胀程度;缓解 IL-1 β 介导的软骨细胞损伤,从而有效干预 KOA 的进程。

2 减慢软骨基质降解

软骨细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 呈一种高度复杂的网状排列结构,由细胞分泌的大分子物质相互连接,从而支撑组织结构、调节细胞生理活动^[42]。ECM 的病理变化可以作为生物标志物有助于诊断和预防 KOA^[43]。在 KOA 的发病过程中,ECM 的过度丢失和软骨细胞的不断凋亡加速了 KOA 病理进展。正常情况下,衰老的软骨基质在降解的同时,软骨细胞也在不断地合成新基质来维持关节动态平衡,然而当软骨细胞受到异常的生物力学和生化信号刺激时,则会减少其合成代谢,加强分解代谢,致使蛋白聚糖含量减少,基质降解酶的活性增加,软骨变性超过了软骨细胞重塑的速率。MMP 是一种可以降解大多数 ECM 的蛋白质水解酶^[44-45]。ECM 中胶原超量丢失,促使软骨细胞死亡、软骨结构破坏、基质降解,最终导致关节结构和功能的完整性受损,引起关节的应力失衡。并且在炎症的诱导下会加快 NO 的分泌与释放,阻断 II 型胶原 (type 2 collagen, Col II) 的产生并活化 MMPs 使软骨基质结构框架崩溃。此外,活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的过度蓄积会造成氧化应激,对 MMPs 亦有促分泌作用,扰乱 ECM 稳态^[46]。因此降低 MMPs 能降解软骨基质,对 KOA 起到一定作用。

研究发现,经 IL-1 β 诱导的软骨细胞出现了损伤且软骨细胞内伴随 MMP-1、MMP-3、MMP-9、MMP-13、IL-6、TNF- α 、解聚蛋白样金属蛋白酶 4 (human depolymerizin-like metalloproteinase-4 containing the type I platelet-binding protein motif, ADAMTS-4)、ADAMTS-5 等蛋白水平升高,在加入不同浓度的桃叶珊瑚苷干预后上述炎症因子的表达逐渐得到抑制,减缓了 II 型胶原与软骨基质的

降解^[47-48]。Zeng 等^[48]使用番红 O 染色观察了 KOA 大鼠膝关节软骨基质和关节组织的病理情况,并使用 OARSI 评分系统进行量化,结果表明地黄梓醇显著降低了 KOA 组关节软骨的损伤程度^[48]。松果菊苷可以抑制脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的多种 MMP 如 MMP3、MMP13 和炎症介质如 IL-1 β 、iNOS、COX-2 的表达,逆转 LPS 对蛋白聚糖的损害,从而缓解 ECM 的损害^[49]。

综上,桃叶珊瑚苷、地黄梓醇可直接降低基质金属蛋白酶的分泌,并能通过降低炎症因子的分泌间接抑制 MMP 的释放,松果菊苷还可抵御 LPS 对 MMP 的诱导作用,逆转 LPS 对软骨基质的损害。

3 调控软骨细胞

软骨细胞能产生大量 Col II、蛋白聚糖,使得软骨具有承接关节冲击、维持膝关节稳定性、吸收和分散接收的机械力负荷、维持软骨下骨完整性等多种作用^[50-51]。然而,KOA 患者关节软骨表面与软骨下骨塌陷出许多软骨陷窝,即软骨细胞死亡,蛋白聚糖与 Col II 分泌不足,关节内环境稳态失衡,加重了外部异常应力导致的关节损伤^[52]。此时,为了清除过多的软骨细胞死亡碎片,滑膜组织会释放滑膜巨噬细胞,异常情况下过多的吞噬坏死细胞碎片会释放大量炎症因子,进而加重软骨的降解,形成恶性循环^[53]。因此,缓解 KOA 的关键是保护软骨细胞免受炎症因子的损害,同时增强软骨细胞的增殖与活性。

3.1 促进软骨细胞增殖

细胞内存在一种抗氧化酶 peroxiredoxins 5 (Prdx5),是维持氧化还原平衡中的一个重要调节因子^[54]。Prdx5 在人 KOA 软骨中表达上调,抑制 Prdx5 表达能通过上调 Wnt 家族分泌蛋白/ β -连环蛋白 (Wnt/ β -catenin) 信号通路而抑制 KOA 软骨细胞的增殖、促进其凋亡^[55]。任虹等^[56]研究发现 500 μ mol/L 的桃叶珊瑚苷能显著降低 pcDNA-Prdx5 转染的软骨细胞凋亡率,促进细胞增殖。有研究对 IL-1 β 诱导的大鼠软骨细胞炎症模型进行干预,结果发现桃叶珊瑚苷能提高软骨细胞增殖活力及 Col II 表达水平,发挥抗炎保护作用^[57]。松果菊苷在 10 μ g/mL 的质量浓度下能明显促进软骨细胞的增殖^[48]。孙淼^[58]将软骨细胞体外培养后移植入软骨缺损的 KOA 大鼠中,染色后发现,模型组修复的主要为纤维组织,而加入红景天苷干预后,缺损处出现透明软骨,检测出更高的 II 型胶原含量;并且发现红景

天苷能促进软骨细胞增殖,上调软骨细胞中 TGF- β 和 Smad 3 的表达。

3.2 抑制软骨细胞凋亡

B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白(B-cell lymphoma-2 associated X protein, Bax)是一种促凋亡基因,其过表达会促使细胞凋亡,而 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)mRNA 的上调则可以抑制细胞凋亡。为进一步了解凋亡的调控机制以及桃叶珊瑚苷对凋亡作用机制的影响,栾彦军等^[59]用 IL-1 β 干预小鼠软骨细胞,通过检测 Bax、Bcl-2 等凋亡相关基因以及 TNF- α 、IL-6、PGE₂、MMP-3 的表达情况,研究桃叶珊瑚苷对干预作用,结果发现与模型组相比,桃叶珊瑚苷可使模型小鼠软骨细胞内 Bax mRNA 表达显著降低,而 Bcl-2 mRNA 表达提高,且 TNF- α 、IL-6、PGE₂、MMP-3 表达水平显著降低;同时观察体内桃叶珊瑚苷对软骨下骨骨量及软骨组织内细胞凋亡的作用及影响,结果显示桃叶珊瑚苷可使模型小鼠软骨细胞凋亡率降低,并保留了较多软骨下骨骨量,血清中 TNF- α 、IL-6、PGE₂、MMP-3 含量显著降低。说明桃叶珊瑚苷在体内外均能抑制炎症因子及凋亡相关基因的表达从而减轻软骨的损伤。Wang 等^[60]发现桃叶珊瑚苷可通过抑制 ROS 的过量产生缓解软骨细胞凋亡。丁童等^[41]研究发现,红景天苷呈剂量相关性缓解大鼠 KOA 症状,并下调半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(cysteine aspartate protease-3, Caspase-3)表达,降低软骨细胞的凋亡情况。

3.3 调控软骨细胞自噬

自噬可以清除软骨细胞内受损的细胞器,使软骨细胞维持正常的细胞代谢和功能,还可以抑制软骨细胞的氧化应激和氧化损伤,减轻过多的活性氧对软骨细胞带来的负面影响。夏红丽等^[61]发现,桃叶珊瑚苷通过激活软骨细胞的自噬来改善 KOA。桃叶珊瑚苷可以上调 Atg5、Atg12、LC3II/I 等自噬相关基因的表达,下调 PI3K、Akt、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的磷酸化水平,抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,促进软骨细胞的自噬过程,从而减轻关节软骨的损伤。

3.4 降低软骨细胞氧化应激损伤

杨科等^[62]向大鼠关节腔注射红景天苷干预 KOA,与模型组相比,红景天苷可使大鼠膝关节间隙明显变宽,关节面相对光滑且少有骨赘;染色发

现,软骨组织区域损伤小,保留了更多的蛋白聚糖;用腺病毒转染抑制了软骨细胞中核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2)蛋白表达,并在 IL-1 β 的作用下加剧了软骨细胞的氧化应激,干预后发现,红景天苷并不能挽救 Nrf2 基因丧失的软骨细胞过度氧化应激,且生成了更多的脂质过氧化代谢产物,说明红景天苷是通过激活 Nrf2、抑制血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)/核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)信号通路降低细胞内氧化应激程度从而保护软骨细胞。桃叶珊瑚苷可通过抑制 NF- κ B 信号通路,降低 ROS 水平从而减少线粒体氧化应激对软骨细胞带来的损害^[38]。地黄梓醇可降低 IL-1 β 诱导的小鼠软骨 ATDC5 细胞系 iNOS、NO、ROS 和丙二醛的分泌,发挥强大的抗氧化应激作用^[36]。

综上,桃叶珊瑚苷、红景天苷可抵抗炎症刺激作用,促进软骨细胞增殖,缓解软骨细胞凋亡,并提高 II 型胶原的表达,直接对受损的软骨组织起到修复作用。此外,桃叶珊瑚苷通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,促进软骨细胞的自噬,清除受损的细胞器,从而维持细胞代谢的平衡。红景天苷、桃叶珊瑚苷、地黄梓醇可通过多种途径如激活 Nrf2、抑制 HO-1/NLRP3 信号通路、抑制 NF- κ B 信号通路,降低 ROS 水平等方式缓解软骨细胞氧化应激,干预 KOA(图 1)。

4 调节成骨细胞、破骨细胞平衡以保护软骨下骨

近年来医学界逐渐认识到软骨下骨微结构改变与软骨退变之间存在某种关联^[63]。软骨下骨与关节软骨形成的复合体是膝关节的支撑装置及减震装置,在人体长期的生活及运动过程中发挥着重要的作用^[64]。KOA 软骨下骨在长时间异常的机械应力作用下,早期表现为软骨下骨异常重塑以及部分骨流失,晚期则表现为软骨下骨的硬化及骨赘的形成,这与成骨细胞、破骨细胞之间的失衡密切相关^[65]。成骨细胞能分泌多种生长因子和细胞因子,如骨分化因子、转化生长因子 β 等,促进软骨和软骨下骨的生长和修复^[66]。成骨细胞表型和活性的异常改变、成骨细胞破骨细胞的失衡也是导致 KOA 关节软骨下骨的结构变化的主要原因。

4.1 促进成骨细胞增殖及活性

方海林等^[67]发现,松果菊苷能通过激活细胞

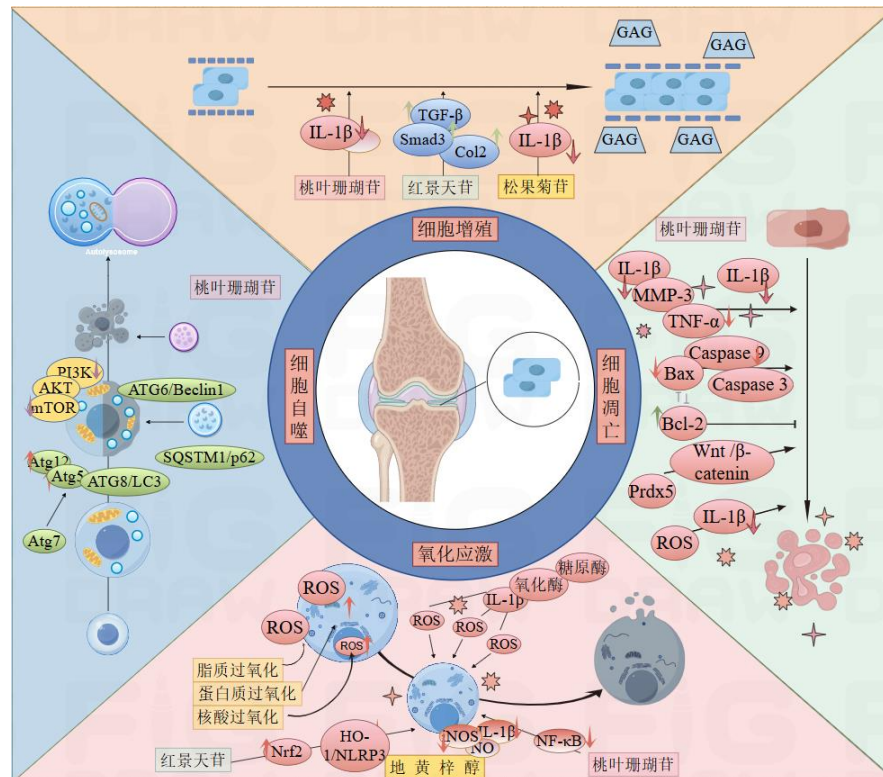


图 1 地黄活性成分对软骨细胞的不同调控机制

Fig. 1 Different regulatory mechanisms of components in *R. glutinosa* on chondrocytes

外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) / 骨形态发生蛋白-2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2) / Smad 信号通路, 缓解通路抑制剂 PD98059 (20 $\mu\text{mol/L}$) 对成骨细胞骨钙素 (bone gla protein, BGP)、BMP-2 表达的抑制, 且促进成骨细胞的增殖能力。Gong 等^[68]实验首次证明了熟地黄 8 周可促进大鼠骨形成, 预防骨小梁微结构的恶化, 并从熟地黄中提取出主要活性成分梓醇、毛蕊花糖苷、松果菊苷, 实验发现, 毛蕊花糖苷与梓醇均能增加成骨细胞 MC3T3-E1 的增殖, 缓解高糖诱导的细胞活性下降, 而松果菊苷对成骨细胞增殖则没有显著性影响, 2 项研究结果不同是因为松果菊苷所使用的剂量不同, 值得一提的是二者能逆转通路抑制剂 Noggin 和 Picropodophyllin 对成骨细胞活性与碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 表达的抑制情况, 表明梓醇和毛蕊花糖苷可以通过调控 BMP 和胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) / PI3K/mTOR 通路来促进成骨细胞骨形成。何强等^[69]选用新生 SD 大鼠的颅骨提取原代成骨细胞并用 LPS 培养, 构建炎症环境, 当地黄梓醇质量浓度达到一定水平时 (10、100 mg/L) 可促进成骨细胞的

增殖且尚未发现毒副作用, 该剂量下的地黄梓醇对 LPS 诱导的炎症反应也具有抑制作用。陈微娜等^[70]发现 1×10^{-7} 、 1×10^{-9} mol/L 的地黄梓醇对大鼠原代成骨细胞增殖均有显著的促进作用。地黄梓醇联合锆 (^{99}Tc) 亚甲基双膦酸可显著抑制破骨细胞活性, 防止羟基磷灰石晶体的溶解^[71]。绝经后老年女性经常出现骨小梁稀疏及软骨下骨硬化程度加剧, 王海生等^[72]探讨了地黄梓醇对去势雌性大鼠骨矿物质含量以及骨强度的影响, 阐明其通过抑制核因子- κB 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor- κB ligand, RANKL) / 泛素连接酶-6 (TNF receptor associated factor 6, TRAF6) / NF- κB 激活 PI3K/Akt 信号通路缓解大鼠骨量流失情况, 并指出地黄可能存在多种途径诱导骨髓间充质干细胞成骨分化的作用。此外, 邢晓旭等^[73]对不同质量浓度地黄梓醇与松果菊苷干预后的成骨细胞 BMP-2 表达程度进行定量检测, 质量浓度为 1×10^{-5} mg/mL 的地黄梓醇与 5×10^{-4} 、 5×10^{-6} mg/mL 的松果菊苷对成骨细胞 BMP-2 的表达影响最为显著。Chen 等^[74]发现地黄梓醇加强促血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达来促进骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal

stem cells, BMSCs) 的血管生成能力, 在敲低信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 后, 地黄梓醇干预的 BMSCs 中 VEGF 的表达和分泌显著减少, 这表明通过 Janus 激酶 2 (janus kinase-2, JAK2) / STAT3 激活在 BMSCs 的成骨和血管生成之间发挥了耦联作用。Zhang 等^[75]发现 LPS 增强炎症细胞因子的分泌并在 LPS 诱导的 hFOB1.19 细胞中, miR-124-3p 和 TRAF6 上调, DNA 甲基转移酶 3B (recombinant DNA methyltransferase 3B, DNMT3b) 下调, 抑制成骨细胞分化。地黄梓醇通过抑制 miR-124-3p/DNMT3b/TRAF6 轴减缓炎症影响并促进成骨细胞分化来保护 hFOB1.19 细胞免受 LPS 的侵害。牟丽秋等^[76]同时对比京尼平苷、桃叶珊瑚苷、槲皮素 3 种活性成分对 MC3T3-E1 成骨细胞系增殖情况的影响, 并表明三者均可呈剂量和时间相关性显著增加成骨细胞的增殖并促进 MC3T3-E1 的分化。

4.2 抑制破骨细胞形成以及促进破骨细胞凋亡

韩晓玲等^[77]发现毛蕊花糖苷可显著下调破骨细胞骨吸收能力, 且抑制促破骨细胞分化特异性蛋白 TRAP、整合素 $\beta 3$ (recombinant Integrin beta 3, ITG $\beta 3$) 和原癌基因 (c-Fos) 等蛋白的表达水平。与模型组相比, 松果菊苷组 C57/B6 小鼠随着剂量的提高, 股骨远端骨小梁变粗、骨小梁数量增加; 组织蛋白酶 K (cathepsin-K, CTSK)、NF- κ B、p-p65 表达显著下调, 表明其能通过 NF- κ B 信号通路抑制破骨细胞的活性^[78]。Chen 等^[79]发现, 地黄梓醇通过沉默调节蛋白 6 (SIRT6) /雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α) /Fas 配体 (Fas ligand, FasL) 轴促进破骨细胞凋亡。同时, 地黄梓醇可通过抑制 RANKL/NF- κ B/Akt, 降低破骨细胞形成、抑制骨吸收^[80]。高丹丹^[81]发现, 红景天苷可在低氧条件下通过 HIF-1 α 促进 VEGF、IL-6 的表达, 并抑制下游靶基因 miR-20a 及上游调控基因肿瘤抑制蛋白 (von hippel-lindau protein, pVHL) 的表达, 降低破骨细胞活性。

4.3 促进干细胞成骨分化

BMSCs 与脂肪间充质干细胞 (adipose mesenchymal stemcell, AMSCs) 属于多能干细胞, 具有体外成骨、成脂、成软骨分化的能力, 常用来修复受损伤的组织^[82]。BMP 可促进间充质骨祖细胞分化成骨细胞, 具有较强的成骨诱导作用, 包括但不限于 BMP-1、BMP-2。在 BMSCs 成骨分化的初

期阶段检测到锌指蛋白和同源框 3 (zinc fingers and homeoboxes 3, ZHX3) 等转录因子的表达上调, 为探究 ZHX3 是否在成骨分化过程中发挥着作用, 尉大为等^[83]和田原等^[84-85]探讨了松果菊苷对 BMSCs 成骨分化的影响, 松果菊苷不仅可显著增加 BMSCs ALP、BGP、BMP-2 的表达, 提高了 ZHX3 蛋白表达, 且上调了 ZHX3、BMP-2、Runx2 mRNA 水平。吕凯歌等^[86]发现松果菊苷可促进 AMSCs 的成骨分化情况, 提高 ERK、p38 和 JNK 的蛋白磷酸化水平, 但对 AMSCs 的增殖无显著性影响。宋欧荻^[87]发现毛蕊花糖苷干预下的 BMSCs Smad1、Smad5、Smad8、Runx2 成骨相关蛋白及对应基因表达水平均显著升高, 提示毛蕊花糖苷上调 BMP-2-Smads-Runx2 以促进 BMSCs 向成骨细胞分化。Zhu 等^[88]利用颅骨缺损模型与大鼠去势模型共同验证地黄梓醇对 BMSCs 的成骨分化促进情况并探究了其 Wnt/ β -catenin 信号通路相关的基因和蛋白质表达的影响, 将可以形成三维纳米纤维网络, 模仿组织的微环境和微观结构的 3D 水凝胶携带 BMSCs 并植入地黄梓醇, 处理后第 7 天, Col I、Runx2、ALP 和 OCN 的 mRNA 水平显著升高, 结果显示 p-ERK1/2、p-p38 和 p-Smad1/5/8 的表达水平升高, 并抑制去势大鼠的骨质流失, 这说明地黄梓醇能够通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 促进 BMSCs 成骨分化能力, 从而可能对软骨下骨起到保护作用。

综上, 熟地黄能促进骨形成, 松果菊苷、毛蕊花糖苷、地黄梓醇可促进成骨细胞增殖能力; 松果菊苷能通过 NF- κ B 信号通路抑制破骨细胞的活性; 地黄梓醇可通过 Sirt6-ER α -FasL 轴促进破骨细胞凋亡, 抑制 RANKL/NF- κ B/Akt, 降低破骨细胞形成、抑制骨吸收; 毛蕊花糖苷抑制促破骨细胞分化; 松果菊苷、地黄梓醇、毛蕊花糖苷能促进干细胞成骨分化, 保护软骨下骨, 间接干预 KOA 的恶化 (图 2)。

5 减轻滑膜症状及调节滑膜巨噬细胞极化

M1/M2 型巨噬细胞的表达程度与 KOA 的进程密切相关。研究发现 KOA 患者的滑膜组织中 M1 型与 M2 型巨噬细胞表达均有升高^[89]。Zhang 等^[90]将 2 种 M1/M2 偏倚的小鼠行半月板失稳术和胶原酶进行 KOA 造模, 结果发现 M1 偏倚小鼠 KOA 的症状与滑膜的炎症程度均高于 M2 偏倚组, 且发现 M1 巨噬细胞可通过 Wnt 通路信号激动剂 Rspo2 来加快软骨降解与骨赘生成。Liu 等^[91]抽取 KOA 患者

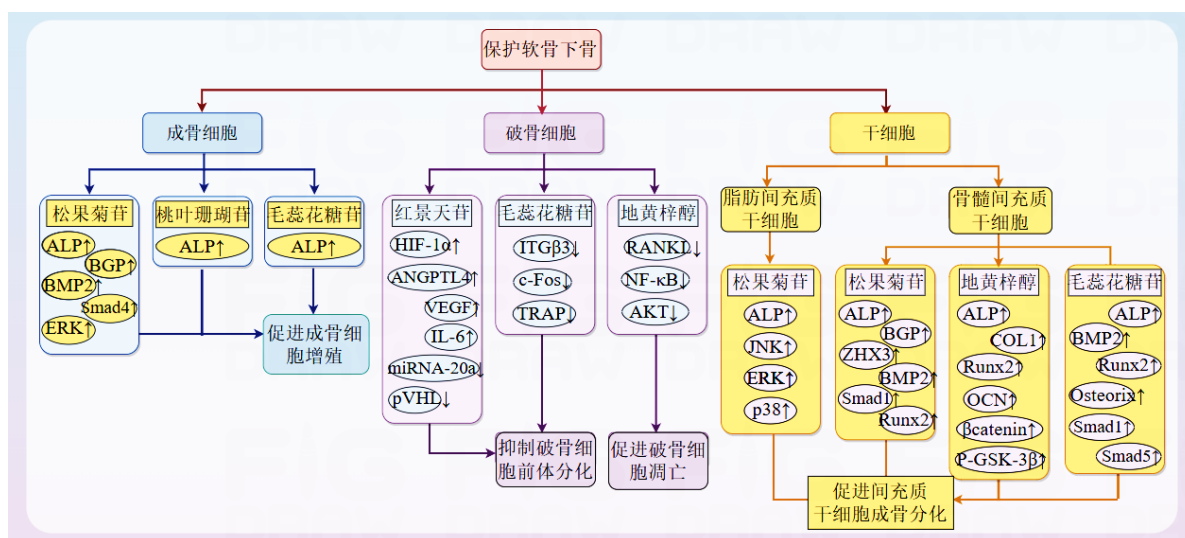


图 2 地黄活性成分保护软骨下骨的作用机制

Fig. 2 Mechanism of protection effect of active components in *R. glutinosa* on subchondral bone

的滑膜液，并分别检测 M1 与 M2 标志物 CD11c 和 CD208 的表达，结果显示在 KOA 患者膝关节中 CD11c 的表达明显高于正常人，而 CD208 表达的结果却恰恰相反。M1 巨噬细胞受 γ -干扰素 (IFN- γ)、TNF- α 和 LPS 等激活后促进炎症因子的释放、加快软骨降解，与 KOA 的发展呈高度正相关，而 M2 型巨噬细胞则能抑制炎症细胞因子，修复组织，从而缓解 KOA 的进程^[92-93]。巨噬细胞具有可塑性，在不同的环境中表现出不同的表型，基于此可以调控 M0 型、M1 型、M2 型的极化情况，实现对 KOA 病程的干预^[94]。Wang 等^[95]发现在 Notch、NLRP3、PI3K/Akt 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号传导的调控或配合下激活 Nrf2 可抑制巨噬细胞向 M1 极化，促进其向 M2 极化。Ge 等^[96]发现 NF- κ B 信号通路可下调 M1 巨噬细胞的表达，经干预后的模型中 iNOS 及其他炎症因子的表达

均下调，同时抗炎的 M2 巨噬细胞标志物，如精氨酸酶 (Arg-1) 和 IL-10 的表达增加。研究表明，GEN 对 LPS 诱导的巨噬细胞炎症起到缓解的作用，从而抑制 M1 型的极化作用^[97]。Deng 等^[98]发现，在 LPS 诱导的炎症微环境中，M1 和 M2 巨噬细胞比例分别为 33.17% 和 2.07%，而经过负载 GEN 的壳聚糖水凝胶处理后，M1 巨噬细胞比例降至 14.4%，而 M2 巨噬细胞比例显著增加至 16.2%。此外，WANG 等^[99]的研究还表明，SAL 降低了 RAW264.7 巨噬细胞的 TNF- α 、IL-1 β 的 mRNA 表达水平，同时还能调节 M1 巨噬细胞极化后线粒体稳态，从而延缓病情恶化。巨噬细胞 M1/M2 的比例决定了炎症微环境中促炎/抗炎的最终结果导向，因此限制 M1 型的极化或将其逆转为抗炎的 M2 型巨噬细胞从而减少炎症对软骨细胞的损害，或将成为治疗 KOA 的新手段。

地黄中各单体成分对 KOA 的作用机制见表 1。

表 1 地黄中活性成分对 KOA 的作用机制

Table 1 Mechanism of active components in *R. glutinosa* on KOA

化合物	研究对象 (动物模型/细胞系)	作用机制	文献
地黄梓醇	骨髓间充质干细胞	促进骨髓间充质干细胞成骨分化, ALP $\uparrow$, COL1 $\uparrow$, RUNX2 $\uparrow$, OCN $\uparrow$; β -catenin $\uparrow$, p-GSK-3 β $\uparrow$, Col II $\uparrow$, SOX9 $\uparrow$	79
地黄梓醇	LPS 诱导原代成骨细胞	炎症环境下促进成骨细胞增殖	60
地黄梓醇	木瓜蛋白酶诱导 KOA 大鼠	降低 KOA 大鼠滑膜组织炎症, S100A12 $\downarrow$, IL-1 β $\downarrow$, Gal-3 $\downarrow$	31
地黄梓醇	木瓜蛋白酶诱导 KOA 大鼠	降低 KOA 大鼠滑膜组织 IL-1 β 、Gal-3、S100A12 水平	30
桃叶珊瑚苷	IL-1 β 诱导原代软骨细胞	降低软骨细胞炎症因子、缓解软骨细胞凋亡, NF- κ B $\downarrow$, MMP-3 $\downarrow$, MMP-9 $\downarrow$, MMP-13 $\downarrow$, NO $\downarrow$, iNOS $\downarrow$, COX-2 $\downarrow$, ROS $\downarrow$, Bax $\downarrow$, Caspase-3 $\downarrow$, Caspase-9 $\downarrow$, Bcl-2 $\uparrow$	38
桃叶珊瑚苷	人源骨关节炎软骨细胞	缓解软骨细胞凋亡, Bcl-2 $\uparrow$, BAX $\downarrow$, Prdx5 $\uparrow$	47
桃叶珊瑚苷	IL-1 β 诱导原代软骨细胞	降低软骨细胞炎症因子、缓解软骨细胞凋亡, Bcl-2 $\uparrow$, BAX $\downarrow$, PGE $_2$ $\downarrow$, MMP-13 $\downarrow$, TNF- α $\downarrow$, IL-6 $\downarrow$	50
桃叶珊瑚苷	MC3T3-E1 成骨细胞系 (小鼠源)	ALP $\uparrow$	67

表 1 (续)

化合物	研究对象 (动物模型/细胞系)	作用机制	文献
桃叶珊瑚苷	DMM 法构建 KOA 小鼠	降低软骨细胞炎症因子、缓解软骨细胞凋亡, Bcl-2, Bax↓, PGE ₂ ↓, MMP-13↓, TNF-α↓, IL-6↓	50
桃叶珊瑚苷	Hulth 法构建 KOA 小鼠	降低软骨细胞炎症因子、调控软骨细胞自噬, TNF-α↓, IL-6↓, IL-1β↓, PI3K↓, ATK↓, mTOR↓, Atg5↑, Atg12↑	52
毛蕊花糖苷	滑膜肿胀大鼠	降低滑膜组织炎症, IL-1β↓, IL-18↓, TNF-α↓	88
毛蕊花糖苷	去势大鼠	抑制 RANKL/TRAFF6/NF-κB; 激活 PI3K/Akt 干预骨质流失, BGP↓, ALP↓, TRACP-5b↓, DPD↓, TRAF6↓, RANKL↓, NF-κB↓, NFAT2↓, PI3K↑, Akt↑, c-Fos↑	63
毛蕊花糖苷	骨髓间充质干细胞	促进骨髓间充质干细胞成骨分化, ALP↑, BMP-2↑, Smad1↑, Smad5↑, Smad8↑, Runx2↑, Osteorix↑	78
毛蕊花糖苷	原代破骨前体细胞	抑制破骨前体细胞分化, ITGβ3↓, c-Fos↓, TRAP↓	68
毛蕊花糖苷	原代成骨细胞	ALP↑	61
毛蕊花糖苷	原代成骨细胞	BMP-2↑	64
松果菊苷	原代成骨细胞	ALP↑, BGP↑, BMP-2↑, Smad4↑, ERK↑	58
松果菊苷	原代成骨细胞	BMP2↑	64
松果菊苷	大鼠骨髓间充质干细胞	促进骨髓间充质干细胞成骨分化, ALP↑, BGP↑, BMP-2↑, Smad1↑, Runx2↑	74
松果菊苷	大鼠骨髓间充质干细胞	促进骨髓间充质干细胞成骨分化, ALP↑, BGP↑, BMP-2↑	75
松果菊苷	大鼠骨髓间充质干细胞	促进骨髓间充质干细胞成骨分化, ALP↑, BGP↑, ZHX3↑	76
松果菊苷	大鼠脂肪干细胞	促进脂肪干细胞成骨分化, ALP↑, ERK↑, p38↑, JNK↑	77
松果菊苷	LPS 诱导原代软骨细胞	降低软骨细胞炎症因子水平, ACANI↑, L-1β↓, MMP3↓, MMP13↓, iNOS↓, COX-2↓	40
松果菊苷	去势小鼠	NF-κB↓, p-p65↓	69
红景天苷	IL-1β 诱导原代软骨细胞	Nrf2/HO-1↑, NLRP3↓, 4HNE↓	53
红景天苷	原代软骨细胞, 软骨缺损大鼠	COL1↑, TGF-β↑, Smad↑	49
红景天苷	ACLT+MMT 法构建 KOA 大鼠	TNF-α↓, IL-1β↓, CTX-II↓, COMP↓, T-AOC↑, SOD↑, GSH-Px↑, MDA↓	53
红景天苷	ACLT 法构建 KOA 大鼠	Caspase-3↓, MMP13↓, TNF-α↓, IL-7↓, IL-23↓, IL-10↑, HIF-1α↑, TIMP-1↑, TGF-β1↑	32
红景天苷	LPS 诱导 RAW264.7 细胞 M1 极化	IL-6↓, TNF-α↓, iNOS↓, ROS↓	99
红景天苷	RAW264.7 细胞系 (破骨前体细胞)	HIF-1α↑, VEGF↑, ANGPTL4↑, IL-6↑, miRNA-20a↓, pVHL↓	72
红景天苷	MG-63 成骨细胞系 (人源)、MC3T3-E1 成骨细胞系 (小鼠源)	RANKL↑	72
京尼平苷	MC3T3-E1 成骨细胞系 (小鼠源)	ALP↑	67
京尼平苷	LPS 诱导 RAW264.7 巨噬细胞	ALP↑, OCN↑, OPN↑, Runx2↑, M1↓, M2↑	98
京尼平苷	LPS 诱导 RAW264.7 巨噬细胞	IL-6↓, TNF-α↓	97

6 结语

古籍中记载地黄有益精填髓、生肌除痹的功效。千百年来广泛应用于独活寄生汤、膝痹汤等治疗骨关节疾病。近年来研究发现, 地黄之所以能发挥作用, 因其富含梓醇、桃叶珊瑚苷、红景天苷、松果菊苷、毛蕊花糖苷等多种成分, 可通过抑制促炎细胞因子的分泌、减慢软骨基质的降解、促进软骨细胞增殖、抑制软骨细胞凋亡、调节软骨细胞自噬、抗氧化应激损伤等方式延缓骨关节疾病的进展, 为新的治疗方法提供新思路。

目前国内外对地黄活性成分的研究尚处于初期阶段, 有关其实验研究和临床试验都相对较局限。对人体运动系统疾病的生理和病理的作用机制

还有待进一步探究。目前对于这些有效成分如何提纯、人体如何给药、长期给药是否安全有效, 缺乏一套标准的操作流程规范与质量监控及评价标准, 亟待讨论与解决。此外, 还应探究与中药复方中其他中药成分之间的作用, 探索复方中不同中药的单体成分的协同作用。

地黄及其富含的梓醇、桃叶珊瑚苷、红景天苷、松果菊苷、毛蕊花糖苷等成分在治疗骨关节疾病中通过多种方式表现出来了积极作用, 具有广泛的应用前景。这些成分通过现代生物技术分离纯化、修饰改良, 并通过多期临床试验验证安全性、有效性, 能够为骨关节疾病的治疗带来更多的希望。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Dainese P, Wyngaert K V, De Mits S, *et al.* Association between knee inflammation and knee pain in patients with knee osteoarthritis: A systematic review [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, 30(4): 516-534.
- [2] Turkiewicz A, Petersson I F, Björk J, *et al.* Current and future impact of osteoarthritis on health care: A population-based study with projections to year 2032 [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(11): 1826-1832.
- [3] Liu M B, Jin F, Yao X C, *et al.* Disease burden of osteoarthritis of the knee and hip due to a high body mass index in China and the USA: 1990-2019 findings from the global burden of disease study 2019 [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2022, 23(1): 63.
- [4] Arden N K, Perry T A, Bannuru R R, *et al.* Non-surgical management of knee osteoarthritis: Comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(1): 59-66.
- [5] 王诗婷, 孔伟华, 温乐乐, 等. 中药三萜类成分防治膝骨关节炎作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(18): 6128-6138.
- [6] Alrawashdeh W, Eschweiler J, Migliorini F, *et al.* Effectiveness of total knee arthroplasty rehabilitation programmes: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Rehabil Med*, 2021, 53(6): jrm00200.
- [7] 孔洋洋, 苗苗, 冯奕鸣, 等. 《神农本草经》与经方应用之地黄篇 [J]. 山东中医药大学学报, 2024, 48(3): 305-310.
- [8] 中国药典 [S]. 二部. 2020: 129.
- [9] 薛英, 田永祥, 刘峰瑞, 等. 独活寄生汤对老年膝骨关节炎患者血清 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响 [J/OL]. 中华中医药学刊 [2024-12-24]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.r.20240704.1411.018.html>.
- [10] 刘胜, 刘玲, 房纬, 等. 独活续断汤口服和离子导入治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎患者疗效及对膝关节液 SDF-1/CXCR4 信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(5): 69-74.
- [11] 章铮, 冯海波, 孙绍裘, 等. 丹紫康膝冲剂联合玻璃酸钠腔内注射治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎疗效观察 [J]. 广西中医药大学学报, 2023, 26(3): 26-29.
- [12] 赵颖林, 裴瑞霞, 王茜, 等. 地黄骨痛康胶囊治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎的临床研究 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2019, 27(7): 20-22.
- [13] 张潇斌, 马玉宁, 颜晓, 等. 基于数据挖掘探讨中药热熨治疗膝骨关节炎用药规律及其毒性中药的应用 [J]. 中草药, 2022, 53(5): 1483-1493.
- [14] 刘德明, 席云卫, 朱垚, 等. 膝痹汤内服外洗治疗膝骨关节炎的临床观察 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2023, 31(2): 44-47.
- [15] 荆琳, 潘丽, 王桂彬, 等. 膝痹通方联合富血小板血浆治疗中度膝骨关节炎的临床疗效研究 [J]. 海南医学院学报, 2020, 26(24): 1859-1864.
- [16] 张晓晟, 王哲享, 冯帅华, 等. 健步虎潜丸联合盐酸氨基葡萄糖片治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎 45 例临床观察 [J]. 湖南中医杂志, 2021, 37(1): 54-56.
- [17] 邵楠, 王玲, 莫成荣. 中药治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎的用药规律研究 [J]. 中外医学研究, 2024, 22(4): 138-143.
- [18] 陈金鹏, 张克霞, 刘毅, 等. 地黄化学成分和药理作用的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(6): 1772-1784.
- [19] 朱俏峭, 钟亮, 戚进. 地黄中环烯醚萜类化学成分的研究进展 [J]. 海峡药学, 2015, 27(9): 1-5.
- [20] 王志江, 魏国栋, 马思缙. 地黄多糖的化学和药理作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(16): 231-234.
- [21] 高映, 彭财英, 陈祥云, 等. 鲜地黄中苯乙醇类化合物分离与鉴定 [J]. 中药材, 2017, 40(9): 2073-2076.
- [22] 祁昱彤, 张淼, 刘建勋, 等. 中药地黄的现代研究进展及其质量标志物 (Q-marker) 预测分析 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(12): 176-184.
- [23] 赵新梅, 张威, 李莹莹, 等. 基于指纹图谱和多指标定量分析鲜地黄不同加工方式后化学成分变化 [J]. 中草药, 2024, 55(12): 4020-4031.
- [24] Sokolove J, Lepus C M. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: Latest findings and interpretations [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2013, 5(2): 77-94.
- [25] Goldring M B, Fukuo K, Birkhead J R, *et al.* Transcriptional suppression by interleukin-1 and interferon-gamma of type II collagen gene expression in human chondrocytes [J]. *J Cell Biochem*, 1994, 54(1): 85-99.
- [26] Saklatvala J. Tumour necrosis factor alpha stimulates resorption and inhibits synthesis of proteoglycan in cartilage [J]. *Nature*, 1986, 322(6079): 547-549.
- [27] Tonge D P, Pearson M J, Jones S W. The hallmarks of osteoarthritis and the potential to develop personalised disease-modifying pharmacological therapeutics [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(5): 609-621.
- [28] Jiang H Y, Ji P Y, Shang X B, *et al.* Connection between osteoarthritis and nitric oxide: From pathophysiology to therapeutic target [J]. *Molecules*, 2023, 28(4): 1683.
- [29] Palmer R M, Hickery M S, Charles I G, *et al.* Induction of nitric oxide synthase in human chondrocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1993, 193(1): 398-405.
- [30] McInnes I B, Leung B P, Field M, *et al.* Production of nitric oxide in the synovial membrane of rheumatoid and osteoarthritis patients [J]. *J Exp Med*, 1996, 184(4): 1519-1524.
- [31] Farrell A J, Blake D R, Palmer R M, *et al.* Increased concentrations of nitrite in synovial fluid and serum samples suggest increased nitric oxide synthesis in rheumatic diseases [J]. *Ann Rheum Dis*, 1992, 51(11): 1219-1222.
- [32] Hashimoto S, Takahashi K, Amiel D, *et al.* Chondrocyte apoptosis and nitric oxide production during experimentally induced osteoarthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1998, 41(7): 1266-1274.
- [33] Wang Z, Efferth T, Hua X, *et al.* Medicinal plants and their secondary metabolites in alleviating knee osteoarthritis: A systematic review [J]. *Phytomedicine*, 2022, 105: 154347.
- [34] Scher J U, Pillinger M H, Abramson S B. Nitric oxide synthases and osteoarthritis [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2007, 9(1): 9-15.

- [35] Pang Y, Zhao L, Ji X Y, *et al.* Analyses of transcriptomics upon IL-1 β -stimulated mouse chondrocytes and the protective effect of catalpol through the NOD2/NF- κ B/MAPK signaling pathway [J]. *Molecules*, 2023, 28(4): 1606.
- [36] Cai C K, Sun P C, Chen Z H, *et al.* Catalpol protects mouse ATDC5 chondrocytes against interleukin-1 β -induced catabolism [J]. *Histol Histopathol*, 2024, 39(3): 333-344.
- [37] 代凤雷, 孙强, 张斌, 等. 髌骨性关节炎滑膜组织中钙结合蛋白 (S100A12) 的表达及意义 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(1): 27-30.
- [38] Wang J S, Xiao W W, Zhong Y S, *et al.* Galectin-3 deficiency protects lipopolysaccharide-induced chondrocytes injury via regulation of TLR4 and PPAR- γ -mediated NF- κ B signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6): 10195-10204.
- [39] 张斌, 代凤雷, 尹宏, 等. 地黄梓醇干预早期膝骨关节炎大鼠膝关节滑膜组织中炎症相关因子的表达 [J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(29): 4656-4661.
- [40] 何强, 尹宏, 代凤雷, 等. 地黄梓醇对木瓜蛋白酶诱导的大鼠膝关节滑膜组织中 S100A12、IL-1 β 、Galectin-3 表达的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(21): 2597-2602.
- [41] 丁童, 周彦鹏, 冯立平. 红景天苷对骨关节炎大鼠软组织损伤和免疫失衡的调节作用 [J]. 沈阳药科大学学报, 2020, 37(3): 268-274.
- [42] 张良志, 李阳阳, 刘洪, 等. 基于金属蛋白酶抑制因子与基质金属蛋白酶之间的平衡探讨针刀对兔膝关节炎模型软骨基质降解的影响 [J]. 中国医药导报, 2023, 20(28): 14-19.
- [43] Tateiwa D, Yoshikawa H, Kaito T. Cartilage and bone destruction in arthritis: Pathogenesis and treatment strategy: A literature review [J]. *Cells*, 2019, 8(8): 818.
- [44] Wang Y H, Zhou Y, Gao X, *et al.* Duhuo Jisheng Decoction regulates intracellular zinc homeostasis by enhancing autophagy via PTEN/Akt/mTOR pathway to improve knee cartilage degeneration [J]. *PLoS One*, 2024, 19(1): e0290925.
- [45] Wang X L, He Y, Mackowiak B, *et al.* MicroRNAs as regulators, biomarkers and therapeutic targets in liver diseases [J]. *Gut*, 2021, 70(4): 784-795.
- [46] 刘建军, 齐伟, 安文博, 等. 程序性细胞死亡对骨关节炎软骨基质稳态的影响 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2024, 33(2): 184-189.
- [47] 王胜楠. 杜仲苷对 IL-1 β 诱导的软骨细胞分解代谢和凋亡的影响及其作用机制 [D]. 广州: 南方医科大学, 2015.
- [48] Zeng Y F, Wang R, Bian Y, *et al.* Catalpol attenuates IL-1 β induced matrix catabolism, apoptosis and inflammation in rat chondrocytes and inhibits cartilage degeneration [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 6649-6659.
- [49] 庞运芬, 雷丹青. 松果菊苷对脂多糖诱导的骨关节炎软骨细胞增殖及炎症特征的影响 [J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(3): 410-415.
- [50] Lauer J C, Selig M, Hart M L, *et al.* Articular chondrocyte phenotype regulation through the cytoskeleton and the signaling processes that originate from or converge on the cytoskeleton: Towards a novel understanding of the intersection between actin dynamics and chondrogenic function [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6): 3279.
- [51] Pacifici M, Koyama E, Shibukawa Y, *et al.* Cellular and molecular mechanisms of synovial joint and articular cartilage formation [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1068: 74-86.
- [52] Rolauffs B, Williams J M, Grodzinsky A J, *et al.* Distinct horizontal patterns in the spatial organization of superficial zone chondrocytes of human joints [J]. *J Struct Biol*, 2008, 162(2): 335-344.
- [53] Robinson W H, Lepus C M, 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.
- [54] 马旖旎. Prdx5 调控骨关节炎软骨细胞增殖与凋亡的机制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2015.
- [55] Wang M X, Wei A Q, Yuan J, *et al.* Expression and regulation of peroxiredoxin 5 in human osteoarthritis [J]. *FEBS Lett*, 2002, 531(2): 359-362.
- [56] 任虹, 刘娟, 于桂泳, 等. 杜仲苷对骨关节炎软骨细胞增殖和凋亡的影响及其分子机制 [J]. 医学研究生学报, 2021, 34(11): 1144-1149.
- [57] 谢国平, 王胜楠, 姜楠. 杜仲苷对炎症环境下软骨细胞的增殖和 II 型胶原蛋白分泌的影响 [J]. 按摩与康复医学, 2014(4): 213-215.
- [58] 孙森. 红景天苷在软骨细胞移植修复关节软骨缺损中的作用及其机制研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2021.
- [59] 栾彦军, 王磊, 贾戊. 桃叶珊瑚苷在体外抑制白细胞介素-1 β 诱导的软骨细胞凋亡及减缓小鼠骨关节炎疾病进展实验研究 [J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(9): 1055-1059.
- [60] Wang B W, Jiang Y, Yao Z L, *et al.* Aucubin protects chondrocytes against IL-1 β -induced apoptosis *in vitro* and inhibits osteoarthritis in mice model [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 3529-3538.
- [61] 夏红丽, 田俊斌, 李治琴. 桃叶珊瑚苷对膝骨关节炎小鼠的作用及机制实验研究 [J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(9): 1150-1154.
- [62] 杨科, 周祖山, 何彦春, 等. 红景天苷通过激活 Nrf2/HO-1 通路减轻 KOA 大鼠软骨退变的作用机制研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2023, 25(4): 1408-1415.
- [63] Castañeda S, Roman-Blas J A, Largo R, *et al.* Subchondral bone as a key target for osteoarthritis treatment [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(3): 315-323.
- [64] 严铮, 徐妍, 刘应泉, 等. 外泌体影响关节软骨再生修复及软骨下骨骨代谢平衡的研究进展 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2024, 32(5): 92-96.
- [65] Salhotra A, Shah H N, Levi B, *et al.* Mechanisms of bone development and repair [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(11): 696-711.
- [66] Li Z H, Huang Z Y, Bai L H. Cell interplay in osteoarthritis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 720477.
- [67] 方海林, 李军孝, 姚林明, 等. 松果菊苷通过激活 ERK/BMP-2 信号通路促进大鼠的成骨细胞增殖观察 [J]. 基层医学论坛, 2015, 19(4): 435-438.

- [68] Gong W, Zhang N D, Cheng G, *et al.* *Rehmannia glutinosa* libosch extracts prevent bone loss and architectural deterioration and enhance osteoblastic bone formation by regulating the IGF-1/PI3K/mTOR pathway in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16): 3964.
- [69] 何强, 钱卫庆, 姚年伟, 等. 地黄梓醇对新生大鼠炎症成骨细胞的保护作用 [J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(29): 4626-4631.
- [70] 陈微娜, 李飞, 朱盼盼, 等. 毛蕊花糖苷对新生大鼠体外培养成骨细胞增殖与分化作用研究 [J]. 海峡药学, 2012, 24(4): 23-24.
- [71] 孙玉兰, 刁云鹏, 孙伟, 等. 毛蕊花糖苷与 99Tc-MDP 联合治疗糖皮质激素诱导大鼠骨质疏松的效果及其分子机制研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(4): 524-528.
- [72] 王海生, 马涛, 张敏, 等. 麦角甾苷治疗对去卵巢大鼠骨质疏松症保护机制研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(3): 341-346.
- [73] 邢晓旭, 刘钟杰, 韩博. 麦角甾苷及松果菊苷对体外培养大鼠成骨细胞 BMP2 基因表达的影响 [J]. 动物医学进展, 2011, 32(8): 45-48.
- [74] Chen L, Zhang R Y, Xie J, *et al.* STAT3 activation by catalpol promotes osteogenesis-angiogenesis coupling, thus accelerating osteoporotic bone repair [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 108.
- [75] Zhang P, Feng Q, Chen W X, *et al.* Catalpol antagonizes LPS-mediated inflammation and promotes osteoblast differentiation through the miR-124-3p/DNMT3b/TRAF6 axis [J]. *Acta Histochem*, 2024, 126(1): 152118.
- [76] 牟丽秋, 杜俊, 胡旖耘, 等. 杜仲中槲皮素、京尼平苷及桃叶珊瑚苷对小鼠成骨样细胞系 MC3T3-E1 增殖和分化的影响 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(2): 165-169.
- [77] 韩晓玲, 杨云, 韦秋, 等. 2-乙酰基毛蕊花糖苷抗破骨细胞形成及其作用机制 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(11): 2150-2156.
- [78] 陈根君, 费骏, 叶捷凯, 等. 松果菊苷对骨质疏松症模型小鼠破骨细胞活性的影响 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2023, 33(7): 605-609.
- [79] Chen S, Jin J, Xu Z Q, *et al.* Catalpol attenuates osteoporosis in ovariectomized rats through promoting osteoclast apoptosis via the Sirt6-ER α -FasL axis [J]. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155262.
- [80] Meng J H, Zhang W K, Wang C, *et al.* Catalpol suppresses osteoclastogenesis and attenuates osteoclast-derived bone resorption by modulating PTEN activity [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 171: 113715.
- [81] 高丹丹. HIF-1 α 在低氧诱导的成骨细胞 RANKL 表达中作用及低氧下红景天苷对破骨细胞 HIF-1 α 通路调控作用的研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2020.
- [82] Peng Y, Jiang H, Zuo H D. Factors affecting osteogenesis and chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells in osteoarthritis [J]. *World J Stem Cells*, 2023, 15(6): 548-560.
- [83] 尉大为, 葛铎雨, 刘奕含, 等. 松果菊苷诱导骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化的研究 [J]. 中药药理学与临床, 2017, 33(2): 48-52.
- [84] 田原, 邸阳, 包翠芬, 等. 松果菊苷含药血清诱导骨髓间充质干细胞成骨分化及 BMP2 表达的研究 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(4): 60-64.
- [85] 田原, 邸阳, 包翠芬, 等. 松果菊苷含药血清促进大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化及 ZHX3 表达的影响 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(20): 4052-4057.
- [86] 吕凯歌, 王桂芳, 郝轶. 松果菊苷促进大鼠脂肪干细胞成骨分化的研究 [J]. 口腔颌面外科杂志, 2019, 29(4): 181-186.
- [87] 宋欧获. 麦角甾苷诱导 BMSCs 向成骨细胞分化及作用机制研究 [D]. 锦州: 辽宁医学院, 2015.
- [88] Zhu Y, Wang Y M, Jia Y C, *et al.* Catalpol promotes the osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells via the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 37.
- [89] van den Bosch M H, Blom A B, Schelbergen R F, *et al.* Alarmin S100A9 induces proinflammatory and catabolic effects predominantly in the M1 macrophages of human osteoarthritic synovium [J]. *J Rheumatol*, 2016, 43(10): 1874-1884.
- [90] Zhang H Y, Lin C X, Zeng C, *et al.* Synovial macrophage M1 polarisation exacerbates experimental osteoarthritis partially through R-spondin-2 [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(10): 1524-1534.
- [91] Liu B L, Zhang M Q, Zhao J M, *et al.* Imbalance of M1/M2 macrophages is linked to severity level of knee osteoarthritis [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6): 5009-5014.
- [92] Xie J W, Huang Z Y, Yu X J, *et al.* Clinical implications of macrophage dysfunction in the development of osteoarthritis of the knee [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2019, 46: 36-44.
- [93] Yunna C, Mengru H, Lei W, *et al.* Macrophage M1/M2 polarization [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 877: 173090.
- [94] Funes S C, Rios M, Escobar-Vera J, *et al.* Implications of macrophage polarization in autoimmunity [J]. *Immunology*, 2018, 154(2): 186-195.
- [95] Wang L, He C Q. Nrf2-mediated anti-inflammatory polarization of macrophages as therapeutic targets for osteoarthritis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 967193.
- [96] Ge G R, Bai J X, Wang Q, *et al.* Punicagin ameliorates collagen-induced arthritis by downregulating M1 macrophage and pyroptosis via NF- κ B signaling pathway [J]. *Sci China Life Sci*, 2022, 65(3): 588-603.
- [97] Kim H J, Park W. Alleviative Effect of Geniposide on lipopolysaccharide-stimulated macrophages via calcium pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1728.
- [98] Deng Y, Yao H, Zhao J, *et al.* Immunomodulatory and osteogenic effects of chitosan-based injectable hydrogel with geniposide-loaded mesoporous bioactive glass [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 284(Pt 2): 138050.
- [99] Wang X L, Sun R X, Li D X, *et al.* Salidroside regulates mitochondrial homeostasis after polarization of RAW264.7 macrophages [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2023, 81(1): 85-92.

[责任编辑 潘明佳]