DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20210827.001
网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20210827.1008.002.html

中药治疗膝骨关节炎作用机制的研究进展

覃书颖[1],苏 静[1],韦成玉[1],陈志芬[1],刘泳丽[1],李刘贞[1],雷龙鸣[2]✉
(1.广西中医药大学研究生院,广西 南宁 530200;2.广西中医药大学第一附属医院,广西 南宁 530023)

[摘要]膝骨关节炎是一种慢性退行性骨关节疾病。该病以老年患者居多,极大影响患者的工作和生活,给家庭和社会带来严重负担。我国传统的中药文化有着悠久的历史,针对膝骨关节炎的防治显示出了多途径、多靶点的效应机制。文章根据中药药性将单味中药分为活血化瘀、清热、祛风湿、补虚类中药,并查阅近5年国内外相关文献,对中药治疗膝骨关节炎的作用机制加以总结与综述,以期为中药治疗膝骨关节炎提供参考。

[关键词]膝骨关节炎;中药;作用机制;研究进展
[中图分类号]R274.9 [文献标识码]A [文章编号]1007-1237(2023)13-1032-09

Research progress in mechanism of traditional Chinese medicine in the treatment of Knee Osteoarthritis

QIN Shu-ying[1], SU Jing[1], WEI Cheng-yu[1], CHEN Zhi-fen[1], LIU Yong-li[1], LI Liu-zhen[1], LEI Long-ming[2]✉
(1. *Graduate School of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning* 530200, *China*; 2. *The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning* 530023, *China*)

[*Foundation Project*]: *This study was supported by Guangxi Science and Technology Project*(1598012-48); *National Natural Science Foundation of China*(81460747)

[*Author*]:*QIN Shu-ying, E-mail*:644429288@qq.com.
[*Correspondence to*]:*LEI Long-ming, Chief Physician, Professor, M.D., E-mail*: *leilongming*@126.com.

Received: 2021-05-17 *Revised*: 2021-08-23 *JHMU*, 2023;29(13):1032-1040

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] Knee osteoarthritis (KOA) is a chronic degenerative Osteoarthritis disease. The majority of patients with knee osteoarthritis were elderly patients. The disease not only greatly affects the work and life of patients but also brings serious burden to families and society. The traditional Chinese medicine has a long history in China, which has shown a multi-pathway and multi-target mechanism for the prevention and treatment of knee osteoarthritis. According to the properties of Chinese medicine, it was divided into four categories: drugs to promote blood circulation and remove blood stasis, drugs to clear heat, drugs to dispel wind dampness and drugs to tonify deficiency. In addition, the relevant literatures at home and abroad in recent five years were reviewed to summarize and generalize the mechanism of traditionalChinese medicine in the treatment of knee osteoarthritis, in order to provide reference for the treatment of knee osteoarthritis with traditional Chinese medicine.

[KEYWORDS] Knee osteoarthritis; Chinese materia medica; Mechanism; Review

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是以膝关节软骨退行性病变及软骨下骨骨质增生为主要病理特征的一种慢性关节炎,其临床症状表现为关节疼痛、肿胀、功能障碍等[1]。KOA发病率高且发病机制复杂,目前认为与年龄、肥胖、关节创伤、居住环境等因素密切相关,该病若得不到及时治疗严重者将导致残疾,因此如何防治KOA已成为全球重要的公共卫生问题[2]。对早中期KOA患者来说,非手术疗法是首选的治疗方案,主要包括物理疗法和药物疗法。研究表明,KOA的治疗药物多以非甾

[基金项目]广西科技计划项目(桂科攻1598012-48);国家自然科学基金(81460747)
[作者简介]覃书颖,E-mail:644429288@qq.com。
[通讯作者]雷龙鸣,主任医师,教授,医学博士,E-mail:leilongming@126.com。
[收稿日期]2021-05-17 [修回日期]2021-08-23 网络出版时间:2021-08-27 13:52:10

体类抗炎药、糖皮质激素为主，但都存在一定局限性[3]。如非甾体类抗炎药虽可有效镇痛和抗炎，但长期使用会增加胃肠道不适、急性肾损伤、心血管损害等并发症的风险，而关节内注射糖皮质激素通常只能提供一个短暂的缓解期[4]。因而寻找安全有效、价格低廉、副作用小的KOA治疗药物是当前重要的研究方向。

近年来，中药治疗KOA取得一定的进展。临床研究表明，中药药性温和用于防治KOA可减轻患者的不良反应，改善膝关节活动受限或疼痛的症状，从而提高其生活质量。诸多基础实验从分子机制方面着手，证实了中药对于KOA具有抑制炎症反应、抗氧化应激反应、调节软骨代谢平衡、改善局部微循环、发挥镇痛等作用。基于此，本文查阅近5年国内外中药治疗KOA相关文献，并根据中药药性将单味中药分为活血化瘀、清热、祛风湿、补虚以及其他类中药，归纳总结中药治疗KOA的作用机制，旨在从中发现新的思路和方向。

1 中医对膝骨关节炎的认识

膝骨关节炎属于中医学“痹症”“骨痹”等范畴。中医医家主流认为本病是本虚标实之证，《古今医鉴》谓“痹因元精内虚，肾阳不足，感受外邪，不能祛散，博于经脉，留于关节或内注筋骨所致”。总括肝肾亏虚，正气不足是KOA发病的根本原因。《素问·痹论篇》曰：“风寒湿三气杂至，合而为痹也”。由此表明风、寒、湿三邪为KOA发病的诱发因素。中医提出“正气存内，邪不可干”，因此认为KOA的病因病机在于肝肾亏虚，筋骨失养，易受风寒湿邪侵袭而致气血瘀滞，经络痹阻。基于此，KOA的中医证型可概括为：气滞血瘀型、风寒痹阻型、湿热蕴结型以及肝肾亏虚型[5]。故本病的治疗法则提倡标本兼治，应从活血化瘀、散寒通络、祛风除湿、清热利湿、补益肝肾等方面进行论治。

2 中药治疗膝骨关节炎

2.1 活血化瘀药

2.1.1 姜黄 姜黄具有破血行气、通络止痛的功效。姜黄素是提取于姜科姜黄属植物姜黄的根茎中的多酚类物质，其药理作用分为抗炎、抗诱变和抗癌活性等[6]。Yan等[7]发现KOA软骨细胞的炎症和分解代谢反应与Toll样受体4（TLR4）的激活有关，姜黄素可下调滑膜组织中TLR4及其下游核转录因子-κB（NF-κB）p65蛋白和基因的表达，抑制滑膜炎症。在大鼠KOA模型中，姜黄素能提高大鼠疼痛阈值，增加关节软骨厚度，促进坏损的关节软骨修复[8]。同时，姜黄素能通过激活细胞外信号调节蛋白激酶1/2（ERK1/2）信号通路和抑制蛋白激酶B（Akt）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路诱导软骨细胞自噬增强以维持软骨稳态，保护软骨细胞免于亚致死损伤[9]。此外，姜黄素还可从多个方面发挥抗KOA的功效：通过介导Wnt/β-连环蛋白（β-catenin）信号通路减少软骨细胞凋亡[10]，促进软骨细胞增殖[11]；通过抑制NF-κB信号传导降低基质金属蛋白酶（MMPs）的表达以减轻软骨细胞外基质降解[12]，通过激活Janus激酶2/信号转导及转录活化因子3信号通路增加软骨细胞线粒体抗氧化应激的能力[13]。

2.1.2 川芎 川芎具有活血通络、化瘀止痛的功效，是骨伤科常用的中药之一。川芎嗪是是从川芎中提取的生物碱类活性物质，能扩张血管，改善组织微循环，可用于KOA的治疗[14]。研究发现，川芎嗪可减轻KOA大鼠炎症反应，猜测其机制可能与下调血管内皮因子（VEGF）的表达水平以抑制血管新生有关[15]。有学者通过实验进一步验证上述猜想：经川芎嗪灌胃后，KOA大鼠软骨内靶向VEGF的抗血管生成基因miR-20b的表达水平上调，抑制了VEGF mRNA的表达，从而抑制关节软骨内血管新生[16]。另外，川芎嗪能促进木瓜蛋白酶诱导的KOA大鼠软骨组织中骨形态发生蛋白2和Smad1蛋白二者基因含量表达，从而促进蛋白聚糖和Ⅱ型胶原表达量的升高，加快软骨的修复过程[17]。

2.1.3 牛膝 牛膝具有补肝肾，强筋骨，逐瘀通经的功效，可抗炎、抗氧化、抗凋亡，在KOA的治疗中起重要作用[18]。研究表明牛膝总皂苷对KOA兔表现出较好的治疗效果，表现为缓解兔膝关节活动度，减轻其滑膜炎症，推断其治疗机制与降低膝关节滑膜液中炎症因子、趋化因子、基质金属蛋白酶等细胞因子水平有关[19,20]。马笃军等[21]将牛膝总皂苷灌胃于KOA兔模型，6周后于电镜下观察到实验组较空白组、对照组细胞活力增强，细胞数量增加；TaqMan实时荧光定量PCR检测结果显示：Ⅱ型胶原mRNA表达升高，低氧诱导因子-1α（HIF-1α）、VEGF mRNA表达降低，提示牛膝总皂苷是通过抑制HIF-1α信号通路提高软骨细胞耐缺氧、减少炎症因子的能力。槲皮素亦是提取于牛膝的活性成分之一，可通过上调超氧化物歧化酶（SOD）、基质金属蛋白酶-1组织抑制因子（TIMP-1）表达，下调MMP-13表达，减轻氧化应激反应，减少细胞外基质降解，从而改善KOA变性[22]。

2.1.4 骨碎补 《本草拾遗》中指出骨碎补“主伤折，补骨碎”，具有活血止痛，补肾强骨的作用。研

究指出异常血管的生成与KOA密切相关，KOA的严重程度是随着血浆和滑液中VEGF水平的升高而加重[23]，骨碎补总黄酮能降低滑膜组织中HIF-1α和VEGF蛋白的表达量阻止新血管的形成，从而改善局部微循环[24]。在KOA中，MMPs和TIMPs之间的平衡对保护软骨至关重要。150、300、600 μg/mL骨碎补总黄酮干预IL-1β诱导的SW1353细胞1 h，未发现细胞毒性作用，均可通过抑制NF-κB和磷脂酰肌醇3激酶（PI3K）/AKT通路的激活，下调MMPs（包括MMP-1、MMP-3和MMP-13）的表达以及上调TIMP-4的表达，调节软骨基质代谢[25]。体内及体外实验表明：骨碎补的活性成分柚皮素可减少NF-κB通路上游靶点IκBα的磷酸化，通过抑制NF-κB通路减轻KOA大鼠疼痛行为，且发现40 mg/kg剂量柚皮素组20 mg/kg剂量组效果更为显著，同时可下调软骨细胞中分解代谢标记物MMP-13和含血小板凝血酶敏感蛋白结构域的解聚素与金属蛋白酶（ADAMTS-4、ADAMTS-5）的表达，延缓关节退变[26]。

2.1.5 丹参 《日华子》曰：“治冷热劳，骨节疼痛，四肢不遂；排脓止痛，生肌破宿血，补新生血”。丹参的主要活性成分包括丹参酮、隐丹参酮等，具有活血祛瘀，通经止痛，凉血消痈的功效。研究发现，0.25～0.5 mg/kg丹参酮IIA可将凋亡的软骨细胞比例从41%降低至2%，从而抑制ECM降解，也可抑制诱导型一氧化氮合酶（iNOS）活化所诱导的白介素-1β（IL-1β）和肿瘤坏死因子α（TNF-α）表达增多，降低KOA炎症反应[27]。体外试验显示：丹参酮IIA能调控人关节软骨细胞中miR-155基因和叉头框蛋白O3（FOXO3）的表达水平，通过抑制miR-155/FOXO3轴来改善KOA，进一步证实丹参酮IIA的抗炎、抗凋亡作用[28]。Peng等[29]实验发现，隐丹参酮可有效防止KOA小鼠模型软骨的破坏和软骨下骨的增厚，并抑制丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）及NF-κB信号的活化来抑制多种炎症介质产生，从而发挥抗炎作用。

2.1.6 其他活血化瘀药 除上述研究相对多的活血化瘀类中药以外，还有部分活血药对KOA具有防治效果。例如，马钱子提取物马钱子总碱可降低KOA大鼠的全血黏度及血浆黏度，促进血液循环及降低骨内压，从而改善软骨的营养供应[30]。益母草碱可调控线粒体介导的凋亡相关因子B淋巴细胞瘤-2基因（Bcl-2）/bcl-2相关的X基因（Bax）/含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3（Caspase-3）凋亡信号通路来抑制软骨细胞凋亡[31]，且具备较好的抗炎抗氧化能力，能降低滑膜组织中多种炎症因子及氧化物表达水平，减轻KOA小鼠滑膜炎症[32]。藏红花素能通过降低促炎因子的含量来减轻KOA大鼠关节疼痛，同时减轻氧化应激反应从而改善肌肉功能障碍[33]。

综上所述，活血化瘀类中药防治KOA已有大量基础研究作为支撑。《医林改错》有云：“痹有瘀血”。瘀是贯穿膝痹整个阶段的病理产物，亦是病症加重的因素之一，是由于过度劳损、气血亏虚，加之外伤、外邪侵袭，而致血行不畅，瘀阻血络成痹。因此，活血化瘀应是贯穿KOA治疗的整个过程，通过行气活血、化旧去腐的治疗手段可祛除膝关节内沉积的瘀血及其他病理产物，同时化生新血及新组织，从而发挥祛瘀生新、滑利关节的作用[34]。目前，临床上常用于治疗KOA的活血化瘀药物如当归、桃仁、儿茶、鸡血藤等，针对病程较长的患者，可适当运用土鳖虫、莪术等破血之品，其治疗的作用机制还需进一步探讨。

2.2 清热药

2.2.1 生地黄 地黄梓醇是从中药地黄根中提取的环烯醚萜苷化合物，具有抗细胞凋亡、抗炎等药理作用[35]。0～100 μg/mL地黄梓醇对KOA大鼠软骨细胞无明显毒性，且能增加Ⅱ型胶原和聚集蛋白聚糖的含量，防止细胞外基质（ECM）的降解[36]。何强等[37]发现不同浓度地黄梓醇均能下调KOA大鼠滑膜组织中钙结合蛋白（S100A12）和IL-1β表达以抑制炎症因子的释放，同时降低半乳糖凝集素3的含量以减缓小梁骨丢失和骨强度降低，且高剂量组效果更佳。此外，地黄梓醇还能通过抑制NF-κB通路的激活，减轻IL-1β诱导的大鼠软骨细胞的炎症反应、分解代谢水平及凋亡水平，从而恢复软骨细胞的功能[38]。

2.2.2 苦参 苦参具有清热燥湿、利尿等功效。体外实验表明，苦参提取物苦参碱可通过抑制人软骨细胞中MAPK和NF-κB信号通路激活来抑制ECM降解重要参与酶MMPs的表达，防治其过度表达造成Ⅱ型胶原和蛋白聚糖降解，同时显著降低了软骨细胞凋亡的百分比，提示苦参碱具有抑制ECM降解、抗凋亡的作用[39]。研究发现，苦参的另一种生物碱槐果碱抑制了PI3K/AKT/NF-κB信号传导途径，减轻NO、前列腺素E_2（PGE_2）、环氧合酶-2（COX-2）、iNOS等多种促炎因子的含量，从而保护骨关节[40]。

2.2.3 大黄 大黄为蓼科植物，性寒，味苦，具有清热泻火，凉血解毒，活血祛瘀等功效。大黄素是来

源于大黄根茎的一种蒽醌类衍生物，对延缓KOA关节软骨退变具有一定疗效。实验发现，10、20和30 μg/mL大黄素可显著逆转10 ng/mL IL-1β引起的KOA大鼠软骨细胞毒性，也可抑制ERK和Wnt/β-catenin信号传导通路活化，下调软骨细胞中一系列炎症介质的表达，促进软骨细胞的增殖[41]。另有研究者在KOA大鼠的关节内注射大黄素，发现大黄素呈剂量依赖性抑制MMPs及ADAMTS蛋白的表达，增加蛋白聚糖和Ⅱ型胶原蛋白的表达，降低软骨降解的发生，对关节软骨起到保护作用[42]。大黄酸亦是中药大黄活性成分之一。孙先润等人利用Hulth法建立KOA猕猴模型，发现大黄酸能抑制软骨中NF-κB信号通路的激活，降低模型猕猴血清中IL-1β、iNOS、NO含量，减少滑膜组织中滑膜单克隆抗体和降钙素基因相关肽表达，同时增加软骨Ⅱ型胶原蛋白表达，从而达到治疗KOA的效果[43,44]。

2.2.4 金荞麦 金荞麦具有清热解毒，排脓祛瘀的功效，可用于治疗风湿痹症、跌打损伤等证。研究发现，金荞麦提取物能降低KOA模型兔血清、关节液中的炎症反应以及抑制软骨细胞的凋亡[45]，亦能提高KOA模型大鼠组织中抗氧化酶SOD含量，降低过氧化脂及丙二醛（MDA）的含量，改善氧自由基代谢平衡，减轻对软骨组织的破坏[46]。

2.2.5 其他清热药 研究发现，还有部分清热药在治疗KOA方面具有一定作用。例如，丹皮酚及蒲公英甾醇均可降低多种氧化物的含量以减轻氧化应激反应，从而缓解炎性细胞因子的过表达[47,48]。此外，栀子苷和青蒿琥酯对KOA亦具有抗炎效果。体内及体外试验显示：栀子苷是通过抑制p38丝裂原激活的蛋白激酶信号通路来抑制多种炎症介质产生[49]，而青蒿琥酯能通过下调KOA大鼠模型中血管生成因子的表达，改善滑膜炎症[50]。研究表明，黄芩总黄酮可通过激活X型胶原蛋白α1链（COL10A1）/性别决定区Y框蛋白9（SOX9）信号通路，提高软骨细胞增殖率，降低其凋亡率[51]。Li等[52]发现，紫草素可下调MMPs的表达，上调TIMP-1的表达，即通过维持促软骨ECM分解代谢和合成代谢之间的平衡，减少基质金属酶对ECM的破坏。

《金匮翼·热痹》曰：“热痹者，闭热于内也”。本病的急性发作期或中后期阶段大多以湿热偏盛，膝关节局部红肿、热痛为主，证属湿热蕴结[53]。中医学认为，急则治其标，缓则治其本，故此时应以清热解毒消肿为主要治则，以改善膝关节功能及局部组织的新陈代谢，加速炎症吸收，缓解疼痛。上述清热药的抗KOA作用已在基础实验中得到证实，其他清热药的抗病效果有待验证。

2.3 祛风湿药

2.3.1 青风藤 青藤碱是提取于中药青风藤中的生物碱单体，在治疗KOA方面发挥了消炎，调节免疫，镇痛等作用。研究者推测青藤碱的作用机制在于一方面能下调TLR/髓样分化因子88（My D88）通路中相关分子TLR2、TLR4、My D88三者的mRNA和蛋白表达，抑制KOA兔软骨免疫反应[54]；另一方面是通过降低KOA兔关节腔中内脂素及抵抗素的水平，减轻炎症反应及软骨降解[55]。此外，青藤碱可降低KOA兔软骨与滑膜中与疼痛发生密切相关的VEGF和神经生长因子的表达水平，从而改善疼痛行为[56]。

2.3.2 豨莶草 豨莶草常用于治疗痛风性关节炎、风湿性关节炎等骨性疾病，具有祛风湿、利关节、解毒的功效[57]。研究表明，豨莶草可通过上调沉默信息调节因子-1表达，下调FOXO1乙酰化水平，抑制KOA大鼠血清中IL-1β、TNF-α、软骨寡聚基质蛋白水平，从而减轻KOA大鼠软骨损伤，改善其关节肿胀、疼痛等临床症状[58]。董桦等[59]实验发现豨莶草提取物能降低MDA过氧化水平和提高SOD抗氧化水平以抑制KOA大鼠氧化过激反应，同时降低NADH氧化酶2（NOX2）/活性氧簇（ROS）/NF-κB通路相关分子NF-κB、NOX2 m RNA及蛋白水平，从而减轻大鼠关节软骨组织的损伤。

2.3.3 秦艽 秦艽始载于《神农本草经》，善于祛风湿，舒筋络，退虚热，可用于风湿痹痛、骨节酸痛、筋脉拘挛等证。实验发现，秦艽提取物龙胆碱对KOA具有显著的治疗作用，表现为KOA大鼠足跖肿胀的症状减轻，血清及关节液中IL-6、IL-1β、TNF-α表达水平下降，滑膜肿胀、充血等表现得以改善[60]。张艳霞等[61]发现黄管秦艽中的龙胆苦苷能够降低KOA大鼠全血粘度，抑制血清中炎症因子IL-1β诱导的PGE_2、NO、COX-2表达增多，减少炎症反应。

2.3.4 其他祛风湿药 瑞香素和苍术提取物对KOA软骨细胞具有较好抗凋亡作用。瑞香素可抑制PI3K/AKT、MAPK和NF-κB多条信号通路活化，降低凋亡的线粒体途径中标志物BAX/BCL-2的比值，抑制凋亡因子Caspase-3表达，减少细胞凋亡的发生[62]。苍术提取物则通过抑制软骨细胞miR-378c基因表达，上调细胞周期蛋白CyclinD1和抗凋亡因子Bcl-2蛋白表达水平，下调细胞周期协调因子P21和促凋亡因子Bax表达水平，从而降低软

骨细胞凋亡率并促进其增殖[63]。陈晓昱等[64]发现，雷公藤甲素可降低KOA滑膜组织中c-Jun及MMP-9含量，抑制外周血PGE_2及IL-8水平，发挥抗炎作用。研究表明，狗脊多糖能下调软骨细胞中异常氧自由基NO、MDA表达水平，上调抗氧化酶SOD表达水平，增强机体抗氧化应激能力，减轻氧化反应对骨细胞膜及胞内线粒体结构的损害[65]。

《素问·痹论》谓："所谓痹者，各以其时重感于风寒湿者也"。历代医家皆认同：由于素体亏虚，人体受风寒湿邪侵袭而发为痹症。风邪为百病之长，引寒湿之邪侵袭机体，由卫表皮毛肌腠逐渐侵入关节筋络。膝关节位于人体下部，更易受到邪气的侵袭，出现疼痛、麻木、重着等症状。基于此，祛风除湿为治疗KOA的基本法则，常见药物如防风、桑寄生、独活、丝瓜络等祛风通络，除湿止痛。

2.4 补虚药

2.4.1 枸杞子 枸杞子具有滋补肝肾，益精明目的功效。枸杞多糖是中药枸杞中含量较高的成分，具有抗氧化、降血糖、免疫调节等生物活性[66]。研究发现，100、200、400、800 μg/mL枸杞多糖培养软骨细胞24 h，MTT法检测显示4种剂量均可促进细胞增殖，且400 μg/mL枸杞多糖增殖效果最好，能通过抑制NF-κB信号通路活化显著降低IL-1β、TNF-α、i NOS的表达，同时上调可抗炎、促组织修复因子TGF-β表达水平，发挥抗炎作用[67]。此外，枸杞多糖可抑制KOA兔软骨组织中*CD151*基因和MMP-3的高表达，通过CD151对MMPs的正性促进作用，有效减少MMP-3含量，延缓关节软骨退变[68]。

2.4.2 淫羊藿 淫羊藿具有补肾阳、强筋骨、祛风湿的功效，在临床上被广泛用于治疗关节痹痛、筋骨微软等证。淫羊藿苷是从中药淫羊藿分离出来的中药单体。研究发现，0～20 μM淫羊藿苷对TNF-α诱导的软骨细胞无毒性，且增强细胞活力，可显著降低IL-1、IL-6和IL-12含量发挥抗炎作用，并抑制NO、ROS表达水平，重建软骨代谢稳态。在TNF-α处理的软骨细胞中加入淫羊藿苷，结果显示：S期细胞群的百分比从22.27%增加至26.11%，细胞死亡比从46.33%下降至24.33%，说明淫羊藿苷可以促进软骨细胞正常分裂，降低凋亡率。此外，淫羊藿苷可激活软骨细胞中的自噬过程，上调自噬标记物Atg 5、Atg 7和LC3-Ⅱ表达水平，进一步抑制炎症反应[69]。He等[70]发现淫羊藿苷可通过调节TDP-43信号通路，抑制KOA大鼠外周血中VEGF和HIF-1α的表达，阻止滑膜组织中新血管的形成，改善膝关节局部微循环。

2.4.3 黄芪 黄芪具有补气升阳、益气固表、透络利痹等功效，是临床上治疗KOA常被选用的药物之一。黄芪主要包含皂苷类、多糖类、黄酮类等多种成分，其不同的药理活性在KOA的治疗中各有侧重。研究发现，黄芪甲苷对IL-1β诱导的软骨细胞组织中多种炎症因子的产生呈剂量依赖性抑制，减轻炎症反应[71]，可降低滑膜组织中Wnt/β-catenin信号通路相关因子MMP-7、Ⅱ型胶原C-端肽（CTX-Ⅱ）、COMP的表达，抑制软骨基质降解，改善滑膜炎症[72]，调控MMP类金属降解酶的表达水平，减轻其对软骨细胞外基质的破坏，延缓软骨退化[73]。此外，黄芪甲苷Ⅳ可通过自噬激活减少了IL-1β诱导的软骨细胞凋亡[74]。黄芪总黄酮是从黄芪中提取的抗氧化活性成分，可通过抑制NF-κB信号通路活化，降低KOA软骨细胞氧化应激及炎症相关因子的表达，发挥抗氧化、抗炎作用[75]。

2.4.4 其他补虚药 补虚药具有补益虚损，增强免疫能力的功效，在治疗KOA时可发挥促软骨细胞增殖、抗炎、镇痛的作用。例如，红景天苷能促进KOA大鼠软骨细胞增殖，并通过NF-κB途径减轻胶原纤维化以及调节炎症和免疫反应来缓解软骨退化[76]。补骨脂素是通过增加软骨细胞Wnt/β-catenin信号通路关键蛋白表达水平促进软骨细胞增殖，表现为Wnt-4、β-catenin和cyclin D1的表达水平增高[77]。有实验采用番红O染色观察到女贞子提取物亦能促进KOA大鼠软骨细胞增殖，改善其排列和胶原质量；同时下调10型胶原（Col10）、MMP13表达及上调2型胶原（Col2）、软骨基质基因蛋白聚糖（Aggrecan）表达，抑制软骨细胞肥大和分解代谢，以改善KOA疼痛[78]。实验发现多种补虚药对KOA具有较好的抗炎作用，如绞股蓝皂甙通过抑制NF-κB信号通路活化抑制多种炎症因子的产生，对软骨组织起到保护作用[79]。此外，杜仲水提物[80]、山茱萸新苷Ⅰ[81]等亦被证实可通过降低MMP家族、白介素家族等相关炎症因子的含量，抑制炎症反应。

古人云："肝主金，肾主骨"，"肾生骨髓，髓生肝。"说明关节筋骨的正常活动与肝肾的共同作用息息相关，肾精充足、肝血充盈，筋骨得以濡养。KOA好发于中老年阶段，是由于该阶段人体肾精处于衰落阶段，精血亏虚不足以濡养膝之筋骨，而出现膝关节痿软无力、疼痛、屈伸不利等症状。因此，补益肝肾、益气养血是治疗KOA的关键思路。肾阴不足，不能濡养筋骨，常用药物如石斛、龟甲等滋阴益肾强骨；肾阳不足，筋脉失于温煦，常用药物如

补骨脂、肉苁蓉等补肾助阳。

2.5 其他类中药

除上述四种重点介绍的中药外，还有其他类中药对KOA具有一定的治疗效果。例如，花椒毒酚可抑制炎性小体NLRP3蛋白的活化，并下调NF-κB信号通路，进而抑制炎症反应[82]。葛根素的抗炎作用亦被证实，有学者利用ELASA检测发现葛根素以剂量依赖方式下调炎性因子TNF-α、IL-6、IL-12的表达，且能降低人体内血液单核细胞的炎性浸润[83]。NF-κB是PI3K/AKT通路的下游信号靶点，蛇床子素通过抑制PI3K/AKT/NF-κB信号通路来抑制IL-1β诱导的软骨炎症[84]。此外，五味子提取物治疗KOA发挥的抗炎功效是通过抑制MAPK及NF-κB信号通路活化来实现的[85]。cyclin D1表达的增强能够促进细胞增殖，大蒜素能通过上调cyclin D1表达并下调细胞周期相关蛋白P27表达，进而加速软骨细胞周期运转，达到增殖目的[86]。

3 讨论与展望

中药在KOA的防治与康复方面具有广阔的应用前景。相对于传统的KOA临床疗效评价系统，采用PCR技术、免疫组化等多种现代医学技术对相关生物因子进行检测使得中药对KOA的疗效判断更具精准性，基于此文章对中药治疗KOA的作用机制进行综述总结，笔者发现：(1)多数活血化瘀、清热、祛风湿、补虚类及少数其他类中药的黄酮类、苷类、酚类、萜类等活性成分能够抑制炎症反应、抗氧化应激反应、调节软骨代谢平衡、改善局部微循环、发挥镇痛作用，有效改善KOA的发生发展，由此表明中药对KOA的治疗以活血通络、祛风除湿、补益肝肾为主是切实可行的。(2)部分中药如姜黄、淫羊藿、大黄等可同时作用于多条信号通路干预KOA，可见不同的信号通路在相关作用机制中相互协同、相互影响，共同维持细胞的正常生理功能以及膝关节局部微循环，这充分证明中药在KOA的防治中具有多靶点、多途径的优点。(3)目前中药治疗KOA的基础研究较多基于NF-κB、MAPK、PI3K/Akt、Wnt/β-catenin通路以及对个别靶蛋白进行探讨，而探究TGF-β和Toll样受体信号通路及轴蛋白的文献较缺乏。

虽然关于中药防治KOA的研究较多，但尚存在着一定的局限性：对中药的细胞毒性和生物利用度缺乏研究，限制了其在临床上的应用，将来还需运用更广泛、先进的技术手段，充分挖掘中药的药理作用，并进行大样本，多中心的基础研究，提高临床实用性。针对现有研究缺乏对利水渗湿、祛瘀化痰、益气补血类药物研究的问题，未来可结合生物信息学方法例如网络药理学等筛选、评估更多可以用于治疗KOA的中药，并重视如何利用多种中药共同调节多种信号途径来调控KOA的病程发展。在实验层面，现有研究大多是动物实验或细胞实验，缺乏病证结合的实验模型，不能完全验证中医治疗KOA的理论，因此如何将中医“辨证论治”思想与现代医学技术融入试验，是今后需要思考和提高的。本文通过综述中药在KOA防治研究中的作用机制，厘清了近5年国内外关于中药应用于KOA的研究现状，未来我们需继续开发和研究更多针对KOA的中药，以期为临床应用提供科学理论依据。

作者贡献度说明：

覃书颖：文章思路构思及撰写；韦成玉、李刘贞：检索文献；陈志芬、刘泳丽：整理文献；苏静：提供指导意见；雷龙鸣：把关文章质量及提供文章思路，以及真实性，可行性。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1 中华医学会骨科学分会关节外科学组.骨关节炎诊疗指南(2018年版)[J].中华骨科杂志，2018，38(12)：705-715.

2 Wallace IJ, Worthington S, Felson DT, et al. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(35): 9332-9336.

3 杨俊龙，王艳娉，张源，等.透明质酸治疗膝骨关节炎相关机制的研究进展[J].中国疼痛医学杂志，2017，23(6)：451-454.

4 Chou WY, Cheng JH, Wang CJ, et al. Shockwave targeting on subchondral bone is more suitable than articular cartilage for knee osteoarthritis[J]. Int J Med Sci, 2019, 16(1): 156-166.

5 张二尹，张翠洲，张严匀，等.针灸联合清热拔毒药贴治疗湿热型膝骨关节炎疗效观察[J].中华中医药杂志，2020，35(4)：2106-2108.

6 Bose S, Panda AK, Mukherjee S, et al. Curcumin and tumor immune-editing: Resurrecting the immune system [J]. Cell Div, 2015, 10: 6.

7 Yan D, He B, Guo J, et al. Involvement of TLR4 in the protective effect of intra-articular administration of curcumin on rat experimental osteoarthritis [J]. Acta Cir Bras, 2019, 34(6): e201900604.

8 邹志余，周劲松，肖昆林，等.姜黄素对单碘乙酸诱导的膝骨关节炎大鼠的治疗作用[J].西安交通大学学报(医学版)，2020，41(2)：299-303.

9 Zhang G, Cao J, Yang E, et al. Curcumin improves age-

related and surgically induced osteoarthritis by promoting autophagy in mice [J]. Biosci Rep, 2018, 38(4): BSR20171691.

10 舒子震. 姜黄素对大鼠膝骨关节炎软骨Wnt信号通路中β-catenin的影响[D]. 湖南中医药大学, 2019.

11 马勇, 王礼宁, 郭杨, 等. 姜黄素通过调节Wnt/β-catenin信号通路促进软骨细胞增殖的研究[J]. 广州中医药大学学报, 2017, 34(1): 90-95.

12 Wang J, Ma J, Gu J, et al. Regulation of type II collagen, matrix metalloproteinase-13 and cell proliferation by interleukin-1βis mediated by curcumin *via* inhibition of NF-κB signaling in rat chondrocytes [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(2): 1837-1845.

13 李旭升, 陈慧, 甄平, 等. JAK2/STAT3信号通路介导姜黄素在骨性关节炎软骨细胞代谢中的影响[J]. 中国骨伤, 2016, 29(12): 1104-1109.

14 梁桂洪, 曾令烽, 潘建科, 等. 川芎嗪干预骨性关节炎的机制研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(12): 6228-6232.

15 李飞龙, 谢平金, 柴生颐, 等. 川芎嗪对膝骨性关节炎大鼠软骨VEGF表达的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(7): 904-909.

16 谢平金, 余翔, 柴生颐, 等. 川芎嗪干预早期膝骨关节炎大鼠软骨Ⅱ型胶原纤维α1基因与血管内皮生长因子mRNA及miR20b的表达[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(12): 1846-1851.

17 谢平金, 史桐雨, 梁桂洪, 等. 川芎嗪对膝骨性关节炎大鼠软骨BMP-2、Smad1及BMP-2 mRNA、Smad1 mRNA表达的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(6): 727-731, 825.

18 黄竞杰, 杨俊兴, 陈浩雄. 牛膝总皂苷治疗膝骨关节炎的药理研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(4): 592-595.

19 高坤, 张勇, 陈大宇, 等. 牛膝总皂苷干预兔膝骨关节炎滑膜液来源细胞因子的表达[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(33): 5317-5321.

20 孙雪莲, 刘渊, 周红海, 等. 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.

21 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.

22 Wei B, Zhang Y, Tang L, et al. Protective effects of quercetin against inflammation and oxidative stress in a rabbit model of knee osteoarthritis [J]. Drug Dev Res, 2019, 80(3): 360-367.

23 Saetan N, Honsawek S, Tanavalee A, et al. Relationship of plasma and synovial fluid vascular endothelial growth factor with radiographic severity in primary knee osteoarthritis[J]. Int Orthop, 2014, 38(5): 1099-1104.

24 李明, 李君, 付昆. 骨碎补总黄酮对膝骨关节炎模型兔HIF-1α和VEGF表达的影响[J]. 中国药房, 2018, 29(18): 2484-2488.

25 Chen GY, Chen JQ, Liu XY, et al. Total flavonoids of rhizoma drynariae restore the MMP/TIMP balance in models of osteoarthritis by inhibiting the activation of the NF-κB and PI3K/AKT pathways[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 6634837.

26 Wang CC, Guo L, Tian FD, et al. Naringenin regulates production of matrix metalloproteinases in the knee-joint and primary cultured articular chondrocytes and alleviates pain in rat osteoarthritis model[J]. Braz J Med Biol Res, 2017, 50(4): e5714.

27 Jia PT, Zhang XL, Zuo HN, et al. Articular cartilage degradation is prevented by tanshinone IIA through inhibiting apoptosis and the expression of inflammatory cytokines[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(5): 6285-6289.

28 Zhou B, Li LH, Tan LM, et al. Tanshinone ⅡA ameliorates inflammation response in osteoarthritis *via* inhibition of miR-155/FOXO3 Axis[J]. Pharmacology, 2021, 106(1-2): 1-9.

29 Feng Z, Zheng W, Li X, et al. Cryptotanshinone protects against IL-1β-induced inflammation in human osteoarthritis chondrocytes and ameliorates the progression of osteoarthritis in mice[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 50: 161-167.

30 洪振强, 高弘建, 苏友新, 等. 马钱子总碱对兔膝骨关节炎模型软骨损伤修复作用及机制[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(8): 991-996.

31 Hu PF, Sun FF, Qian J. Leonurine Exerts anti-catabolic and anti-apoptotic effects *via* nuclear factor kappa B (NF-κB) and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathways in chondrocytes[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 6271-6280.

32 Yin W, Lei Y. Leonurine inhibits IL-1β induced inflammation in murine chondrocytes and ameliorates murine osteoarthritis [J]. Int Immunopharmacol, 2018, 65: 50-59.

33 Lei M, Guo C, Hua L, et al. Crocin attenuates joint pain and muscle dysfunction in osteoarthritis rat[J]. Inflammation, 2017, 40(6): 2086-2093.

34 卢敏, 蒋梁, 段航, 等. 基于瘀祛新生理论治疗膝骨关节炎的理论研究[J]. 中医正骨, 2019, 31(1): 23-25.

35 Zhu P, Wu Y, Yang A, et al. Catalpol suppressed proliferation, growth and invasion of CT26 colon cancer by inhibiting inflammation and tumor angiogenesis [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 95: 668-676.

36 Zeng YF, Wang R, Bian Y, et al. Catalpol attenuates IL

-1β induced matrix catabolism, apoptosis and inflammation in rat chondrocytes and inhibits cartilage degeneration[J]. Med Sci Monit, 2019, 25:6649-6659.

37 何强,尹宏,代凤雷,等.地黄梓醇对木瓜蛋白酶诱导的大鼠膝骨关节炎模型滑膜组织中S100A12、IL-1β、Galectin-3表达的影响[J].中国免疫学杂志,2020,36(21):2597-2602.

38 曾允富,卞阳阳,王溶,等.梓醇抑制骨关节炎发病机制的研究[J].中华全科医学,2019,17(10):1626-1630,1651.

39 Lu S, Xiao X, Cheng M. Matrine inhibits IL-1β-induced expression of matrix metalloproteinases by suppressing the activation of MAPK and NF-κB in human chondrocytes *in vitro*[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(5): 4764-4772.

40 Wu D, Zhu X, Kang X, et al. The protective effect of sophocarpine in osteoarthritis: An *in vitro* and *in vivo* study[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 67:145-151.

41 Liu Z, Lang Y, Li L, et al. Effect of emodin on chondrocyte viability in an *in vitro* model of osteoarthritis[J]. Exp Ther Med, 2018,16:5384-5389.

42 Ding QH, Ye CY ,Chen EM, et al. Emodin ameliorates cartilage degradation in osteoarthritis by inhibiting NF-κB and Wnt/β-catenin signaling *in-vitro* and *in-vivo*[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 61:222-230.

43 孙先润,吕龙宝,唐涛,等.大黄酸对猕猴骨关节炎IL-1β、NO/iNOS表达的影响[J].中国矫形外科杂志,2018,26(15):1413-1417.

44 孙先润,唐涛,叶吉云,等.大黄酸对猕猴骨关节炎NF-κB、COL2和ED1、CGRP表达的影响[J].中国矫形外科杂志,2018,26(21):1997-2002.

45 潘朝旺,王伟,万进军,等.金荞麦提取物对膝骨关节炎兔关节软骨Caspase-1、3、9及MMP-1的影响[J].中国老年学杂志,2019,39(20):5066-5069.

46 潘朝旺,杨家林,辑丹菊,等.金荞麦提取物对膝骨关节炎模型大鼠氧自由基的影响[J].鄂州大学学报,2020,27(5):106-108.

47 Liu M, Zhong S, Kong R, et al. Paeonol alleviates interleukin-1β-induced inflammatory responses in chondrocytes during osteoarthritis[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 95:914.

48 Piao T, Ma Z, Li X, et al. Taraxasterol inhibits IL-1β-induced inflammatory response in Human osteoarthritic chondrocytes[J]. Eur J Pharmacol, 2015,756:38-42.

49 Chen Y, Shou K, Gong C, et al. Anti-inflammatory effect of geniposide on osteoarthritis by suppressing the activation of p38 MAPK signaling pathway[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018:1-11.

50 Zhao C, Liu Q, Wang K. Artesunate attenuates ACLT-induced osteoarthritis by suppressing osteoclastogenesis and aberrant angiogenesis[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 96:410-416.

51 王冠贤,李宝林,唐爱民,等.黄芩总黄酮对人骨关节炎软骨细胞增殖凋亡及COL10A1/SOX9信号通路的影响[J].中国药师,2021,24(4):693-697.

52 Li F, Yin Z, Zhou B, et al. Shikonin inhibits inflammatory responses in rabbit chondrocytes and shows chondroprotection in osteoarthritic rabbit knee[J]. Int Immunopharmacol, 2015,29(2):656-662.

53 孙艳秋,刘健.刘健运用清热利湿健脾通络法治疗急性期膝骨关节炎的经验[J].中国临床保健杂志,2018,21(4):560-562.

54 郑洁,赵莉平,胡亚莉,等.青藤碱对兔膝骨关节炎模型软骨Toll样受体2、4及髓样分化因子88表达的影响[J].中国中医药信息杂志,2018,25(9):49-51.

55 郑洁,寇久社,王瑞辉.青藤碱关节腔注射对兔膝骨关节炎模型血清及滑液内脂素及抵抗素的影响[J].中国老年学杂志,2016,36(16):3904-3905.

56 郑洁,王瑞辉,寇久社,等.青藤碱对兔膝骨关节炎模型软骨及滑膜血管内皮生长因子和神经生长因子表达的影响[J].中国中医药信息杂志,2016,23(3):38-41.

57 梁浩东,潘建科,洪坤豪,等.刘军运用岭南特色药物治疗膝骨关节炎经验探析[J].辽宁中医杂志,2016,43(6):1152-1154.

58 唐晓栋,赵庆,兰晓飞,等.豨莶草调控sirt1/FOXO1通路对膝骨关节炎大鼠软骨损伤的影响[J].中国免疫学杂志,2020,36(4):439-444.

59 董桦,李桂华,赵娜,等.豨莶草提取物对膝骨关节炎大鼠软骨组织损伤及NOX2/ROS/NF-κB通路的影响[J].山东医药,2020,60(26):33-36.

60 陈文锦,吴昔钧,华臻,等.龙胆碱对膝骨关节炎的影响[J].中成药,2020,42(4):1047-1050.

61 张艳霞,汪洁,张启立,等.黄管秦艽中龙胆苦苷治疗骨关节炎的实验研究[J].中药材,2017,40(2):441-445.

62 Zhang X, J Yao, Wu Z, et al. Chondroprotective and antiarthritic effects of Daphnetin used *in vitro* and *in vivo* osteoarthritis models[J]. Life Sci, 2019, 240:116857.

63 蒲博强,邢晓伟,郭祥.苍术提取物通过调控miR-378c影响IL-1β诱导的骨关节炎软骨细胞增殖和凋亡[J].中国免疫学杂志,2021,37(2):167-173.

64 陈晓昱.雷公藤甲素对MIA模型大鼠膝骨关节炎c-Jun、MMP-9表达及血清炎性标志物的影响[J].实用药物与临床,2015,18(11):1293-1296.

65 付长龙,梅阳阳,李民,等.狗脊多糖对硝普钠诱导退变大鼠软骨细胞氧自由基影响的研究[J].风湿病与关节炎,2018,7(6):5-9,14.

66 唐仕荣,巫永华,刘恩岐,等.枸杞多糖的提取的提取分级及其氧自由基清除能力分析[J].食品科学,2018,43

(10):251-256.

67 蔡松涛,孙京涛,魏瑄.枸杞多糖抑制核因子κB(NF-κB)通路降低骨关节炎软骨细胞炎性细胞因子水平[J].细胞与分子免疫学杂志,2018,34(11):989-993.

68 赵飞,丁冬,巩凡,等.枸杞多糖干预膝骨关节炎模型兔关节软骨组织CD151和基质金属蛋白酶3的表达[J].中国组织工程研究,2020,24(17):2648-2653.

69 Mi B, Wang J, Liu Y, et al. Icariin activates autophagy via down-regulation of the NF-κB signaling-mediated apop- tosis in chondrocytes[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 605.

70 Huang H, Zhang ZF, Qin FW, et al. Icariin inhibits chondrocyte apoptosis and angiogenesis by regulating the TDP-43 signaling pathway[J]. Mol Genet Genomic Med, 2019,7(4): e00586.

71 Li H, Peng Y, Wang X, et al. Astragaloside inhibits IL-1β-induced inflammatory response in human osteoarthritis chondrocytes and ameliorates the progression of osteoarthritis in mice[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2019,41(4):497-503.

72 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.

73 刘建红,孟庆刚,胡佳卉,等.黄芪甲苷对早期骨关节炎软骨细胞基质金属蛋白酶-1表达的影响[J].中国老年学杂志,2017,37(3):532-534.

74 Liu J, Meng Q, Jing H, et al. Astragaloside Ⅳ protects against apoptosis in human degenerative chondrocytes through autophagy activation[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(3):3269-3275.

75 任伟亮,焦永伟,张健,等.黄芪总黄酮对骨关节炎软骨细胞氧化应激和炎症因子分泌的影响[J].郑州大学学报(医学版),2019,54(4):603-606.

76 Gao H, Peng L, Li C, et al. Salidroside alleviates cartilage degeneration through NF-κB pathway in osteoarthritis rats[J]. Drug Des Devel Ther, 2020,14:1445-1454.

77 Wang C, Al-Ani MK, Sha Y, et al. Psoralen protects chondrocytes, exhibits anti-inflammatory effects on synoviocytes, and attenuates monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis[J]. Int J Biol Sci, 2019,15(1):229-238.

78 陈春雯,严波,单乐天,等.女贞子提取物干预大鼠膝骨关节炎的实验研究[J].中国中医急症,2020,29(4):579-583.

79 Wan Z H, Zhao Q. Gypenoside inhibits interleukin-1β-induced inflammatory response in human osteoarthritis chondrocytes[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2017, 31(6): e21926.

80 Choi BR, Ku SK, Kang SJ, et al. Selection of the optimal herbal composition of Selection of the optimal herbal composition of pomegranate concentrated powder from aqueous extracts of Eucommiae Cortex and Achyranthis Radix to treat osteoarthritis in rats[J]. J Korean Med, 2017, 38(4): 11-40.

81 李虎业,窦增花,孔德元,等.山茱萸新苷Ⅰ干预膝骨关节炎模型大鼠抑制白细胞介素6介导的炎性反应[J].中国组织工程研究,2021,25(2):211-215.

82 庄正陵,吴志明,柯广水,等.花椒毒酚通过抑制炎症治疗大鼠膝骨关节炎的实验研究[J].军事医学,2019,43(10):767-771.

83 Peng L, Xie Z, Pei J, et al. Puerarin alters the function of monocytes/macrophages and exhibits chondroprotection in mice[J]. Mol Med Rep, 2019,19(4):2876-2882.

84 段志远,于强,周驰,等.蛇床子素对膝骨关节炎大鼠的作用及对PI3K/Akt/NF-κB信号通路的影响[J].解剖科学进展,2021,27(1):111-114.

85 Jeong JW, Lee HH, Choi EO, et al. Schisandrae fructus inhibits IL-1β-Induced matrix metalloproteinases and inflammatory mediators production in SW1353 human chondrocytes by suppressing NF-κB and MAPK activation[J]. Drug Dev Res, 2015 ,76(8):474-483.

86 赵林芳,韩爱敏.大蒜素对人膝骨关节炎软骨细胞增殖与凋亡的影响及机制研究[J].世界中西医结合杂志,2021,16(3):458-463,467.

[**本文编辑**] 宋睿璞 谭贝加 朱金月