

中医药靶向线粒体质量控制防治膝骨关节炎的研究进展

陈继鑫¹, 周沁心², 余伟杰¹, 郭天赐¹, 曹东东¹, 牛朴钰¹, 叶云天¹, 刘爱峰^{1*}

(1. 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;

2. 绍兴市中医院, 浙江 绍兴 312000)

[摘要] 膝骨关节炎是常见的退行性关节疾病,其主要病理特点是膝关节软骨的退化和受损,伴有骨赘增生和炎症。近年来膝骨关节炎的患病率在全球范围内呈逐年上升的趋势,严重影响患者的生活质量,然而,膝骨关节炎发病机制尚不完全明确,目前的治疗手段仍有局限,寻找新的治疗策略是研究的热点。既往研究发现膝骨关节炎发病与线粒体调控异常相关,线粒体作为第二信使,具有细胞呼吸、活性氧生成和氧化磷酸化产生三磷酸腺苷的功能。线粒体质量控制(MQC)是维持线粒体的形态、数量和质量的重要机制。MQC与膝骨关节炎发病的联系涉及线粒体氧化应激、线粒体自噬、线粒体生物生成的不平衡、线粒体动力学异常(分裂和融合)、以及钙离子调节失衡等因素。机体代谢异常导致线粒体结构受损,从而导致膝骨关节炎的发生发展。中医药已经在干预MQC方面取得了一定的进展,采用多途径、多通路、多靶点的策略来治疗膝骨关节炎。多项研究显示MQC可能是中医药治疗膝骨关节炎的作用靶点之一,但目前尚缺乏中医药干预MQC治疗膝骨关节炎的总结性综述。该文基于MQC的5个方面对中医药治疗膝骨关节炎的研究进展进行梳理,以期临床防治膝骨关节炎提供一定的理论依据。

[关键词] 膝骨关节炎; 线粒体质量控制(MQC); 中医药; 多途径; 多通路; 多靶点; 综述

[中图分类号] R2-0;R22;R242;R285.5;R684.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)19-0245-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20240622 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240129.1027.002>

[网络出版日期] 2024-01-29 18:32:43

Prevention and Treatment of Knee Osteoarthritis by Targeted Mitochondrial Quality Control with Traditional Chinese Medicine: A Review

CHEN Jixin¹, ZHOU Qinxin², YU Weijie¹, GUO Tianci¹, CAO Dongdong¹, NIU Puyu¹, YE Yuntian¹, LIU Aifeng^{1*}

(1. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture, First Teaching Hospital of

Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Tianjin 300381, China;

2. Shaoxing TCM Hospital, Shaoxing 312000, China)

[Abstract] Knee osteoarthritis (KOA) is a common degenerative joint disease characterized primarily by the degeneration and damage of knee joint cartilage, accompanied by osteophyte formation and inflammation. In recent years, the prevalence of KOA has been increasing globally, significantly impacting the quality of life patients. However, the pathogenesis of KOA remains not fully understood, and current treatment methods are limited. Therefore, finding new therapeutic strategies is a research hotspot. Previous studies have found that the onset of KOA is related to abnormal mitochondrial regulation. Mitochondria, functioning as secondary messengers, play crucial roles in cellular respiration, reactive oxygen species (ROS) generation, and adenosine triphosphate (ATP) production through oxidative phosphorylation. Mitochondrial quality control is a pivotal mechanism for maintaining the morphology, quantity, and quality of mitochondria. The connection between

[收稿日期] 2023-11-09

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81873316);天津市卫健委津门医学英才项目(TJSJMYXYC-D2-028);中华中医药学会骨病防治交叉研究项目(2023-GBJC-04)

[第一作者] 陈继鑫,博士,从事膝关节骨性关节炎软骨修复微环境研究,E-mail:cjx_tcm@163.com

[通信作者] *刘爱峰,博士,主任医师,从事膝关节骨性关节炎软骨修复微环境及保膝治疗研究,E-mail:draifeng@163.com

mitochondrial quality control and the pathogenesis of KOA involves several factors, such as mitochondrial oxidative stress, mitophagy, imbalances in mitochondrial biogenesis, abnormal mitochondrial dynamics (fission and fusion), and dysregulation of calcium ions. Metabolic abnormalities in the body lead to mitochondrial structural damage, which in turn contributes to the onset and progression of KOA. Traditional Chinese medicine (TCM) has made some progress in intervening in mitochondrial quality control, employing multi-faceted, multi-pathway, and multi-target strategies to treat KOA. Several studies have shown that mitochondrial quality control may be one of the therapeutic targets of TCM in treating KOA. However, there is currently a lack of comprehensive reviews summarizing the TCM interventions in mitochondrial quality control for treating KOA. This paper systematically reviewed the research progress in TCM treatment of KOA based on five aspects of mitochondrial quality control, aiming to provide a theoretical basis for the clinical prevention and treatment of KOA.

[Keywords] knee osteoarthritis; mitochondrial quality control; traditional Chinese medicine; multi-faceted; multi-pathway; multi-target; review

膝骨关节炎(KOA)是一种常见且复杂的慢性关节疾病,主要病理特征是膝关节软骨的变性和破坏,伴有骨赘增生和炎症^[1-2]。KOA患者的疼痛和较高的致残率,极大地损害了患者的生活质量,并对社会经济造成了重大负担。KOA的流行病学研究表明,该病的发病率和患病率在中老年人群中较高,女性比男性患病率更高^[3]。目前,KOA常见的治疗方法包括物理疗法、药物治疗和手术干预,旨在减轻疼痛和改善膝关节功能。然而,由于药物治疗的不良反应、患者自我管理的困难以及手术并发症的风险,目前的治疗手段仍有局限^[4]。因此,寻找新的治疗策略是研究的热点。已有研究表明,软骨细胞线粒体失衡引起的线粒体生物发生异常、氧化还原失衡、动力学失衡、自噬功能受损,可能是导致KOA发病的重要因素^[5-6]。KOA在中医理论中被归类为“痹证”和“膝痹”范畴,中医认为KOA的发病内因是肝肾亏虚,导致精血不足,筋骨失衡。外部因素主要包括关节长期劳损,或受风、寒、湿邪侵袭^[7]。近年来,中医药在KOA防治方面取得显著成果,具有多途径、多通路、多靶点和副作用少的优势,受到广泛关注^[8]。研究发现,线粒体质量控制(MQC)异常可能是中医药治疗膝骨关节炎的作用靶点之一^[9]。中医药具有调节KOA状态下MQC的靶向作用。其机制包括上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α)及其上下游因子的表达,以促进线粒体的生物发生和能量代谢,以维持软骨细胞的稳态。此外,中医药通过抑制动力蛋白相关蛋白1(Drp1)介导的线粒体裂变,以维持动力学平衡。同时,还通过激活线粒体自噬、降低线粒体活性氧(ROS)水平以及纠正钙调节异常等途径,达到防治KOA的效果^[10-11]。已有研究综述

线粒体与骨关节炎发病机制的相关性^[12],但目前尚缺乏中医药干预MQC治疗KOA的总结性综述。因此,本文系统总结MQC与KOA发病的相关性,并从线粒体生物发生、动力学、氧化应激、自噬和钙调节等方面,综述中医药靶向调控MQC防治KOA的研究进展,以期中医药防治KOA提供了一定的借鉴依据。

1 MQC概述

线粒体,可为细胞代谢提供动力,生成三磷酸腺苷(ATP),是细胞活动的主要能量来源,同时参与各种重要的生物过程,包括细胞分解代谢、营养信号通路调节、维持蛋白质稳态及产生细胞内ROS^[13]。ROS物质在生理情况下,对细胞具有不可或缺的重要作用。一旦过量,可能会对线粒体内膜和DNA造成潜在损害。细胞激活抗氧化防御系统,以确保线粒体的完整性。除此之外,线粒体在细胞凋亡的进程中也扮演着举足轻重的角色。细胞凋亡是一种重要的细胞死亡方式,通过多个信号通路来进行调节,其中包括线粒体通路。线粒体结构和功能的平衡破坏会导致相关凋亡蛋白的释放,从而推动细胞凋亡过程^[14]。MQC是为了维持一定数量和功能性线粒体,使其发挥正常生理功能的核心。线粒体形成动态的质量控制系统,可通过生物发生、动力学、自噬和钙调节等机制以确保线粒体的动态平衡和正常周转。其中,线粒体的生物发生包括内膜的形态学和功能变化,对线粒体的氧化磷酸化、细胞凋亡和钙稳态至关重要。深入了解线粒体的生物发生,有助于研究其与疾病发生发展的联系^[15]。此外,线粒体动力学的研究关注线粒体在细胞内的分布、形态和迁移,与细胞内能量平衡、细胞凋亡等密切相关。线粒体自噬通过选择性地清除

功能失调或受损的线粒体,精心调节线粒体数量和能量代谢。当细胞面临氧化应激、营养缺乏等不利条件时,线粒体自噬能够及时清除功能失调的线粒体,防止他们对细胞产生进一步的损伤。线粒体自噬在维持细胞健康、调节能量代谢和适应环境变化方面发挥着至关重要的作用^[16]。最后,线粒体也在调控细胞内的钙稳态中扮演关键角色,影响细胞信号传导和多个生物学过程。异常的线粒体钙稳态可能对细胞功能产生不利影响。

2 MQC与KOA发病相关性

2.1 线粒体生物发生与KOA 线粒体DNA(mtDNA)作为编码线粒体所需蛋白质和RNA的关键组成部分,其正确复制和转录对于维持线粒体生物发生至关重要^[17]。PGC-1 α 担当着线粒体生物发生的核心调控任务。PGC-1 α 受到上游腺苷单磷酸激活蛋白激酶(AMPK)及沉默信息调节因子(SIRT)的精确调节,前者通过磷酸化,后者通过脱乙酰化介导PGC-1 α 的活性,维持着线粒体的代谢与功能。PGC-1 α 的激活引发了核呼吸因子1/2对线粒体转录因子的活化,从而启动了mtDNA的复制与转录,确保了新线粒体的生成与功能^[18]。线粒体生物发生障碍在KOA发展中起了关键作用。OA软骨细胞中AMPK活性降低,而AMPK是PGC-1 α 的上游调控因子,导致软骨细胞内线粒体生物发生水平受损,引发关节软骨的变性^[19]。软骨细胞中PGC-1 α 蛋白和SIRT3的水平下调,影响了线粒体生物发生,从而导致线粒体功能障碍,导致了软骨细胞中基质金属蛋白酶-13(MMP-13)和凋亡标志物的表达水平上升,从而加速软骨损伤^[20]。

2.2 线粒体动力学异常与KOA 线粒体动力学是一种细胞生物学过程,涉及线粒体在维持其网络稳定性和功能性方面的动态平衡。这一过程通过线粒体融合和裂变来实现,以适应细胞的代谢需求^[21]。线粒体裂变是由一系列蛋白质的相互作用引发的,包括Drp1和线粒体分裂蛋白1(Fis1)等。在正常情况下,线粒体会进行分裂以形成新的线粒体结构,从而增强细胞的能量产生能力。当细胞面临压力或能量需求增加时,线粒体会进行融合,使已经存在的线粒体结构能够更加高效地提供能量。线粒体融合是通过特定的蛋白质分子实现的,这些蛋白质被称为线粒体融合蛋白1/2(Mfn1/2)和视神经萎缩蛋白1(OPA1)^[22]。Mfn1/2和OPA1的作用是促进线粒体外膜和内膜的融合。在这个过程中,Mfn1/2和OPA1会与线粒体外膜和内膜上的特定

受体相互作用,引发膜的融合反应。这种融合反应使得线粒体的结构更加完整,能量产生效率更高,从而满足细胞的能量需求或应对细胞应激的情况。线粒体动力学的核心作用在于调节线粒体的数量和形态,以适应细胞的代谢需求^[23]。线粒体融合有助于修复细胞轻微损伤,线粒体分裂则促进细胞凋亡,通过线粒体自噬,完全清除受损的线粒体。KOA软骨细胞中过强的线粒体分裂会导致mtDNA突变,进而导致细胞内蛋白质合成和线粒体的功能受到损害。这一过程也伴随着细胞内ATP生成的减少和ROS的过度积累,并改变线粒体膜电位,从而导致线粒体稳态失衡和细胞内稳态失衡,引起KOA发生与进展^[24]。线粒体融合失调会促进OA进展。在线粒体融合中Mfn2比Mfn1发挥更关键的作用,线粒体融合过程不正常调节可能会对KOA的病理过程产生负面影响^[25]。

2.3 线粒体氧化应激与KOA 线粒体氧化应激是指细胞内线粒体产生过多的ROS或氧化性分子,导致细胞氧化应激状态的现象^[26]。ROS包括氧离子、过氧化氢(H₂O₂)和羟自由基等具有氧化性质的分子。在线粒体氧化磷酸化的过程中,复合物I是呼吸链中的一个关键复合物,负责将电子从还原物质传递给氧气,一部分氧气被还原成O²⁻,少量O²⁻可直接通过线粒体膜上的通道释放到细胞质基质中,而大部分O²⁻则被超氧化物歧化酶催化还原成H₂O₂后扩散出线粒体。在细胞质中,H₂O₂作为氧化剂可与各种底物进行反应,发挥氧化损伤或信号转导的作用。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶和黄嘌呤氧化酶也是ROS的重要产生途径。此外,细胞铁死亡与线粒体氧化还原失衡密切相关^[27]。这些氧化性分子在生成可能过于剧烈或细胞的抗氧化机制无法有效对抗,导致氧化应激。损伤细胞的膜、DNA和蛋白质,加速细胞老化,干扰细胞的正常信号传导和基因表达,促进炎症和细胞凋亡。在KOA发病过程中,ROS和氧化应激扮演着至关重要的角色,他们通过影响MMP的生成、软骨细胞的凋亡和衰老、以及细胞外基质的合成和降解来产生重要影响。软骨细胞内的谷胱甘肽过氧化物酶(GSH)表达水平降低,从而导致ROS和脂质过氧化物的不断积累^[28]。这种积累最终引发铁死亡,一种与过度脂质过氧化和铁的异常积聚紧密相关的独特细胞死亡方式,严重危害软骨细胞的健康^[29]。

2.4 线粒体自噬与KOA 线粒体酪氨酸磷酸化,又称为线粒体自噬,是一种细胞自我调控机制,用

于清除受损、老化或多余的线粒体,以维护线粒体的健康和细胞代谢的平衡。这一过程涉及一系列分子和蛋白质,以确保线粒体的选择性降解和替代^[30]。PTEN诱导的激酶1(PINK1)是线粒体膜上的蛋白质,在受损的线粒体上蓄积。是线粒体自噬的关键触发器。具有泛素连接酶活性。当线粒体受损时,PINK1被稳定地激活,定位在线粒体膜上。激活的PINK1招募一种E3泛素-蛋白连接酶(Parkin)到受损的线粒体上, Parkin负责泛素化受损的线粒体蛋白,标记他们以进行降解。微管相关蛋白1轻链3 I(LC3 I)转化为LC3 II,导致自噬小体的膜扩张。这些小体将包裹受损的线粒体,然后与受损线粒体融合,导致线粒体的降解和清除。通过线粒体分裂和生物合成,新的线粒体被合成并替代已降解的受损线粒体^[31]。激活线粒体自噬,可清除受损线粒体、减少氧化应激和软骨细胞的炎症水平^[32]。激活PINK1和Parkin可以有效激活软骨细胞的线粒体自噬,提高软骨细胞的存活率。因此,线粒体自噬是KOA的重要治疗靶点。

2.5 钙稳态失衡与KOA 线粒体不仅是细胞中重要的能量代谢场所,同时也具备一个高效的系统来维持细胞内钙离子浓度的稳定。通过使用线粒体钙单向转运蛋白,细胞可以吸收和释放钙离子,从而调节细胞内Ca²⁺的浓度。这动态的调节机制影响线粒体的生理功能,包括呼吸链、自噬和细胞凋亡。适量的Ca²⁺有助于促进ATP合成,但高浓度的Ca²⁺可能对线粒体产生有害影响,如导致线粒体膜通透性的增加,最终影响细胞的生存^[33]。因此,线粒体的钙调控机制对于维持细胞内Ca²⁺的动态平衡以及细胞的正常功能至关重要。KOA软骨细胞内释放的Ca²⁺流入可引发线粒体内Ca²⁺浓度上升,激活三羧酸循环中的酶,促进ATP合成,但同时加速细胞新陈代谢。线粒体钙的流动还可能诱导环氧合酶-2(COX-2)的表达和PGE₂的产生增加,从而导致促炎细胞因子的产生增加,引发氧化应激反应,可能导致软骨退变^[34]。此外,过量线粒体Ca²⁺负荷会启动线粒体通透性转换孔(mPTP)通道,导致线粒体膜电位下降,释放细胞色素C(Cyt C)和促凋亡蛋白到细胞质,从而促使软骨细胞发生凋亡。

3 中医药靶向改善KOA MQC

3.1 中医药靶向调控线粒体生物发生水平防治KOA 中药单体或中药提取物是发挥药效的基础物质,目前研究显示多种中药提取物可以调控线粒体的生物发生。8-甲氧补骨脂素是从补骨脂中药

提取出的呋喃香豆素类化合物,LI等^[35]研究发现8-甲氧补骨脂素(40 μmol·L⁻¹)处理后,促进了软骨细胞的AMPKα磷酸化,增强SIRT1的表达,促进了线粒体的生物生成,降低了细胞凋亡相关蛋白B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、Bcl-2相关的X蛋白(Bax)、胱天蛋白酶-3(Caspase-3)和核转录因子-κB p65亚基(NF-κB p65)的表达水平。阿魏酸是从当归、川芎、升麻等中药提取的肉桂酸衍生物,阿魏酸增加SIRT1、磷酸化AMPK和PGC-1α的蛋白水平,恢复了线粒体的生物生成功能,降低ROS水平和恢复SOD活性,提高SOD1、SOD2的mRNA水平^[36]。此外,阿魏酸还抑制了IL-1β诱导的PGE、白细胞介素-6(IL-6)、MMP-1、MMP-3和MMP-13的产生。阿魏酸通过调节SIRT1/AMPK/PGC-1α信号通路并促进线粒体生物生成,减轻了IL-1β对软骨细胞的损害。白果内酯是从银杏提取的倍半萜类化合物。白果内酯可显著提高AMPKα的磷酸化水平,并增加SIRT1的表达水平和活性,减轻线粒体功能障碍;此外,白果内酯抑制关节炎相关基因MMP-13和软骨蛋白聚糖抗体5(ADAMTS5)的表达,保护软骨组织免受炎症和蛋白酶介导的破坏^[37]。齐墩果酸是从中药女贞子提取的五环三萜类化合物,可增加SIRT3在KOA患者滑膜细胞的表达,降低了IL-1β诱导的ROS水平,减少炎症反应^[38]。厚朴酚作为厚朴提取物,显著减轻了IL-1β诱导的线粒体功能障碍,表现为线粒体膜电位的提高、mtDNA和ATP产生^[39]。黄连素又名小檗碱,是从中药黄连中提取的季铵生物碱,经黄连素处理的软骨细胞显示了AMPKα(Thr172位点)的磷酸化水平和SIRT1、SIRT3的表达水平的增加,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)/烟酰胺腺嘌呤二核苷酸-氧化态(NADH)比值的增加,促进ATP的生成。结果表明,黄连素通过激活AMPK和下游的SIRT1和SIRT3信号通路来调节线粒体功能,减轻对软骨细胞的损伤^[40]。槲皮素是具有抗炎活性的黄酮醇类化合物,可从淫羊藿、三七、桑寄生等中药中分离提取,槲皮素治疗组的小鼠关节组织中的SOD和GSH的浓度显著增加,而丙二醛(MDA)的浓度显著降低。从中药红花分离的查耳酮类化合物-红花黄色素减少内质网应激的发生,降低PERK和IRE1α的磷酸化及糖调节蛋白的表达,维持线粒体的正常功能,并对关节软骨的保护和修复起到积极的作用^[41]。中医药靶向调控线粒体生物发生防治KOA的作用机制见增强出版附加材料。

3.2 中医药靶向调控线粒体动力学防治KOA 柚皮素处理后 Drp1 和 Fis1 的表达水平显著降低,与线粒体外膜受体 20(TOM20)和 Fis1 的共定位也显著减少,增强线粒体代谢,从而减轻炎症^[42]。此外,柚皮素可增加 MDA 的水平,减少 ROS、脂质过氧化物(LPO)和铁过载的积累,并提升抗氧化基因核因子 E₂ 相关因子 2(Nrf2)和血红素加氧酶-1(HO-1)的表达^[43]。紫花前胡苷是中药紫花前胡的主要活性成分,对线粒体动力学的调节和 Drp1/ROS/NLRP3 信号传导的作用有关;紫花前胡苷可以减少软骨细胞中 ROS 的产生,减轻软骨细胞的氧化应激损伤,改善局部微环境;此外,紫花前胡苷抑制过度线粒体分裂和 Drp1 的激活,并降低关节软骨中 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)炎症小体的表达,减轻炎症反应并延缓基质降解,从而干扰 KOA 疾病的进展^[44]。鸢尾素又称鸢尾异黄酮,是从射干中药中提取的黄酮类化合物,可促进线粒体融合,上调线粒体融合标志物 Mfn1 的表达,而线粒体分裂标志物 Drp1 下调;鸢尾素改善了线粒体形态,使其更接近正常的融合状态,增加 PINK1、PGC-1 α 、线粒体转录因子 A(TFAM)和 Parkin 的表达,导致 ATP 产量增加,从而改善软骨细胞微环境^[45]。中医药靶向调控线粒体动力学防治 KOA 的作用机制见增强出版附加材料。

3.3 中医药靶向调控线粒体氧化应激防治KOA 苹果多酚增加了线粒体脱氢酶和 SOD 的活性,从而抑制了线粒体氧化应激反应,减轻 KOA 的炎症反应^[46]。小豆蔻明通过调节线粒体功能和减轻氧化应激,降低细胞内铁离子和 ROS 水平,恢复线粒体膜电位,减少线粒体收缩、外膜破裂和线粒体嵴,来缓解软骨细胞的线粒体损伤^[47]。鸡豆黄素 A 可以保持线粒体膜电位的稳定性,减少由铁超载引起的 ROS 产生,减少由铁超载引起的软骨细胞凋亡^[48]。鸡豆黄素 A 可以恢复细胞内谷胱甘肽(GSH)的含量,减少铁超载引起的脂质过氧化和铁死亡,从而保护线粒体功能,减少软骨细胞的损伤。牛膝降低 PGE₂、前列腺素 H₂、COX-2,干预与氧化应激相关的代谢途径和蛋白质表达,从而治疗 KOA^[49]。从中药蝙蝠葛提取的蝙蝠葛苏林碱,能够抑制 H₂O₂ 引起的 Bax 和 Caspase-3 促凋亡蛋白的过度表达,同时增加了抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,逆转了 H₂O₂ 诱导的过度自噬、凋亡和软骨基质降解^[50]。槲皮素可以降低 ROS 和 MDA 水平,阻断氧化应激来减少软骨细胞凋亡和 ECM 降解^[51]。石斛碱可以改善 IL-1 β 诱导

的线粒体功能障碍和细胞内 ROS 过高的情况,对软骨细胞具有保护作用^[10]。人参皂苷 Rb₁ 是人参根茎分离的属于四环三萜皂苷,可通过抑制 ROS 生成来减轻氧化应激,保护线粒体功能,在关节软骨保护方面发挥作用^[52]。人参皂苷 Rb₁ 组的 ROS 生成呈时间依赖性减少,显著抑制了 OA 期间的 PGE2 和 MMP-3 的产生。基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)表达显著上调,而 MMP-13、MMP-3 和 MMP-1 的表达显著下调。此外,人参皂苷 Rb₁ 剂量依赖性地下调了肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、Caspase-3 和 Bax 基因的表达。马钱子提取物-异马钱子素通过调节线粒体膜电位、减少 ROS 产生以及调节 SOD 和 MDA 水平来影响线粒体功能,保护软骨细胞免受氧化应激的损伤^[53]。儿茶素改善氧化应激引发的软骨细胞功能障碍,并通过 Keap1/Nrf2/ARE 信号发挥软骨保护作用^[54]。儿茶素能够恢复线粒体膜电位,减少 ROS 和 MDA 测定,上调 Nrf2、HO-1 和 NADPH 醌氧化还原酶 1(NQO1)的表达。柚皮素降低了 ROS、MDA 水平和铁离子积累,增加了线粒体膜电位,显著增加了 Nrf2 和 HO-1 的表达,柚皮素具有抗氧化和抗炎作用,并且可能对治疗铁过载性骨关节炎具有潜在的疗效^[55]。当归多糖通过抑制 Caspase 通路,增加了抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-x1 的表达,保护软骨细胞免受 H₂O₂ 诱导的氧化应激和细胞损伤^[56]。齐墩果酸可降低 ROS 水平、COX-2 和 PGE2 水平,提高 SIRT3 的表达,抑制 NF- κ B 信号通路的因子表达,从而为 KOA 滑膜炎症的治疗提供了潜在的靶点^[38]。中医药靶向调控线粒体氧化应激防治 KOA 的作用机制见增强出版附加材料。

3.4 中医药靶向调控线粒体自噬防治KOA 青蒿素是从青蒿茎叶中提取的黄酮类化合物,LI 等^[57]研究发现青蒿素通过调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,增强 KOA 软骨细胞的自噬能力,增加了自噬相关蛋白 5(ATG5)、自噬效应蛋白-1(Beclin-1)和 LC3 的表达,促进了 LC3 II 的转化和线粒体的活化。在大鼠 KOA 模型中,青蒿素治疗显著减轻关节炎症状,并通过激活自噬来保护软骨。HE 等^[58]研究表明白芍提取物白芍总苷可以增加抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,减少促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase-3 的表达。白芍总苷还可以增加自噬相关蛋白 Beclin-1 和 LC3 II / I 的表达,并减少 p62 的表达,增加线粒体膜电位,逆转 IL-1 β 对 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的调节作用,通过调节自噬和线粒体功能来保护软骨细胞^[11]。研究表明,骨痹通方抑制炎症软骨细胞的过度线粒

体自噬,增加线粒体膜蛋白 Parkin 和 PINK1 的表达,提高线粒体膜电位,减少线粒体去极化,对软骨细胞起保护作用^[59]。姜黄有效提取物-姜黄素处理可以激活线粒体自噬,提高软骨细胞的线粒体功能,包括恢复线粒体膜电位、降低 ROS 水平、降低 Ca²⁺水平和增加 ATP 水平,并且这个过程可能通过 AMPK/PINK1/Parkin 通路来介导,AMPK、PINK1、Parkin 和 LC3B 等蛋白的表达水平显示升高,从而减轻 OA 的进展^[60]。电针干预可以提高 TOM20 和 LC3B 的共定位水平,促进线粒体自噬囊泡的形成,改善线粒体形态,清除受损的线粒体,改善软骨细胞的能量代谢,上调 PINK1 和 Parkin 表达^[61]。SIRT3 天然激动剂二氢杨梅素是中药藤茶的有效活性成分,可恢复内源性线粒体凋亡和线粒体自噬平衡,通过激活 SIRT3 蛋白来抑制线粒体凋亡,减少 Bax 蛋白的表达,增加 Bcl-2 蛋白的表达,抑制软骨细胞凋亡^[62]。儿茶醛是丹参根茎提取物,可促使与线粒体自噬相关蛋白 LC3、Parkin 和 PINK1 的表达增加,这可通过激活 PINK1/Parkin 通路,加强线粒体自噬,从而推迟软骨细胞的老化进程^[63]。白杨素是中药木蝴蝶中提取出的黄酮类化合物。有研究表明,白杨素可能通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,减少自噬蛋白 Beclin-1 和 LC3 II 的表达,以抑制自噬,保护软骨细胞^[64]。齐墩果酸抑制了 Caspase-3 的表达,增加了自噬体和自溶体的数量,通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路来促进自噬,降低了 PI3K、p62 蛋白、Akt 和 mTOR 的表达和磷酸化水平,显著增加了 Beclin-1 和 LC3 II / I 的表达水平,降低了 iNOS、COX-2、MMP-3 和 MMP-13 的表达水平,减轻了炎症反应和基质降解^[65]。中医药靶向调控线粒体自噬防治 KOA 的作用机制见增强出版附加材料。

3.5 中医药靶向调控钙稳态防治 KOA 秋水仙碱是从山慈菇、藜芦等中药分离出的一种生物碱,可降低非受体酪氨酸激酶(SRC)和小 GTP 酶(RAC1)的活性,抑制了磷脂酰肌醇酶 γ 1(PLC-g1)的磷酸化,干扰 SRC/RAC1-磷酸化 PLC-g1/Ca²⁺信号通路,抑制了细胞内 Ca²⁺信号传导的过程,改善线粒体的能量代谢,从而减少了 MMP-13 的表达^[66]。林晴等^[67]研究指出,独活寄生汤能够通过调节 Ca²⁺平衡来减轻内质网应激反应,从而抑制软骨细胞的凋亡。天麻提取物-天麻素可调节 Ca²⁺过载,显著降低 Cyt C 的 mRNA 水平和蛋白表达水平,mPTP 开放降低,保护 KOA 滑膜细胞线粒体膜避免破坏,从而治疗 KOA^[68]。人参皂苷 Rb₁ 通过刺激雌激素受体,

调节细胞内 Ca²⁺的平衡,减少软骨细胞内 ROS 的生成,抑制了 PGE₂ 和 MMP-3 的产生,从而保护线粒体免受应激或损伤的影响。此外,人参皂苷 Rb₁ 剂量依赖性地下调了 p-Akt/Akt、p-p65/NF- κ B 和 p-p38/p38 的表达水平,增强线粒体的功能,缓解 KOA^[52]。中医药靶向调控钙稳态防治 KOA 的作用机制见增强出版附加材料。

4 小结

KOA 病理生理机制复杂,线粒体功能障碍是其发生、发展的重要环节。大量研究证实 MQC 失调是 KOA 的重要作用机制之一。基于此,本文对中医药通过多靶点、多通路调控 MQC 干预 KOA 的作用机制进行总结归纳,作用机制可概括为上调 PGC-1 α 、AMPK、SIRT 等上下游因子增强线粒体生物发生;调控 Mfn1、Mfn2、Drp1 等动力学蛋白促进线粒体融合,抑制线粒体分裂,从而维持线粒体稳定形态;减少 ROS 的生成,抑制线粒体氧化应激,增加 ATP 产生,恢复线粒体能量代谢功能;激活 PINK1/Parkin 通路,上调 PINK、Parkin、LC3 II 表达,促进线粒体自噬,同时抑制线粒体过度自噬,维持线粒体自身清除的稳态平衡;上调 Ca²⁺-ATP 酶,维持线粒体形状及膜电位稳定等,从而对 KOA 起到保护作用。通过对纳入的中药进行总结,发现大多数中药均为传统疗法治疗 KOA 的中药品种,常入肝肾二经,补益肝肾,强健筋骨。其余中药如银杏、化橘红、紫花前胡、射干、豆蔻、蝙蝠葛、鹰嘴豆、山慈菇、木蝴蝶等,均为入肺经的中药,多具有清热解毒功效、抗氧化性和抗炎活性,可清除 MQC 障碍生成的痰瘀等病理产物^[69],一定程度上抑制 KOA 的炎症反应。

尽管中医药在一定程度上能通过抑制线粒体氧化应激、促进线粒体生物发生、增强线粒体自噬、维持动力学平衡及钙稳态^[70],干预 MQC,治疗 KOA。但仍存在以下问题,当前大多研究集中在基础实验,缺乏高质量高水平的临床研究,临床资料有限,其发挥的具体机制和靶点尚不完全明了,未来应在中医理论的指导下,研究中医药对 KOA 临床患者的治疗作用,进一步加强中医药在临床治疗的作用。目前研究多关注中药靶向调控 MQC 防治 KOA,针灸、推拿等中医技术在此方向的研究相对缺乏;研究多以调控线粒体相关的单一通路为主,检测指标局限,而线粒体相关各通路及靶点可能通过相互作用影响着 KOA 的发展转归,且线粒体的变化是否与组蛋白、内质网等机制的改变有关也值得深究,深入探讨 MQC 与 KOA 的关联性 & 中医药

靶向调控机制, 以期为KOA的防治提供有效策略和方向, 同时为中医药创新发展和成果转化提供数据支撑。

[参考文献]

- [1] YAO Q, WU X, TAO C, et al. Osteoarthritis: Pathogenic signaling pathways and therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 56.
- [2] KLOPPENBURG M. Inflammation is a relevant treatment target in osteoarthritis [J]. *Lancet*, 2023, 402(10414): 1725-1726.
- [3] WOOD G, NEILSON J, COTTRELL E, et al. Osteoarthritis in people over 16: Diagnosis and management—updated summary of NICE guidance [J]. *BMJ*, 2023, 380: 24.
- [4] RICHARD M J, DRIBAN J B, MCALINDON T E. Pharmaceutical treatment of osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2023, 31(4): 458-466.
- [5] 陈欣, 刘建军, 谢兴文, 等. 软骨细胞线粒体功能异常对骨关节炎发病机制的研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29(6): 875-880.
- [6] 王岩, 王启印, 王茂源. 线粒体自噬在骨关节炎软骨退行性变中的作用 [J]. *生理科学进展*, 2023, 54(5): 433-438.
- [7] 何帮靖, 周明旺, 李盛华, 等. 李盛华教授从“虚、痰、瘀、毒”论治膝关节炎的思路探析 [J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(11): 2784-2786.
- [8] 符智虹, 李述文, 李瑞涵, 等. 真实世界藤黄健骨片治疗膝骨关节炎缓解期人群用药特征及临床疗效分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(6): 120-127.
- [9] LIU D, CAI Z J, YANG Y T, et al. Mitochondrial quality control in cartilage damage and osteoarthritis: New insights and potential therapeutic targets [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, 30(3): 395-405.
- [10] CHEN H, TU M, LIU S, et al. Dendrobine alleviates cellular senescence and osteoarthritis via the ROS/NF- κ B axis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2365.
- [11] 廖太阳, 李晓辰, 杨楠, 等. 白芍总苷经活性氧-线粒体途径改善骨关节炎软骨细胞自噬性死亡 [J]. *医学研究与战创伤救治*, 2023, 36(4): 337-342.
- [12] 陈权, 武立民, 达瓦次里, 等. 软骨细胞线粒体稳态失衡在骨关节炎发病机制中的作用研究进展 [J]. *中国修复重建外科杂志*, 2023, 37(6): 748-757.
- [13] BENNETT C F, LATORRE-MURO P, PUIGSERVER P. Mechanisms of mitochondrial respiratory adaptation [J]. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2022, 23(12): 817-835.
- [14] MARCHI S, GUILBAUD E, TAIT S W G, et al. Mitochondrial control of inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(3): 159-173.
- [15] TIAN X, LOU S, SHI R. From mitochondria to sarcopenia: Role of 17 β -estradiol and testosterone [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1156583.
- [16] PAN K H, CHANG H, YANG W Y. Extracellular release in the quality control of the mammalian mitochondria [J]. *J Biomed Sci*, 2023, 30(1): 85.
- [17] BARRANCO C. A role for mitochondrial DNA in cellular proteostasis [J]. *Nat Rev Genet*, 2021, 22(11): 690.
- [18] WANG H, SU J, YU M, et al. PGC-1 α in osteoarthritic chondrocytes: From mechanism to target of action [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1169019.
- [19] ZHU Z, HUANG Y, LI J, et al. AMPK activator decelerates osteoarthritis development by inhibition of β -catenin signaling in chondrocytes [J]. *J Orthop Translat*, 2023, 38: 158-166.
- [20] CHEN Y, WU Y Y, SI H B, et al. Mechanistic insights into AMPK-SIRT3 positive feedback loop-mediated chondrocyte mitochondrial quality control in osteoarthritis pathogenesis [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 166: 105497.
- [21] FANG Y, ZHANG Q, LV C, et al. Mitochondrial fusion induced by transforming growth factor- β_1 serves as a switch that governs the metabolic reprogramming during differentiation of regulatory T cells [J]. *Redox Biol*, 2023, 62: 102709.
- [22] NYENHUIS S B, WU X, STRUB M P, et al. OPA1 helical structures give perspective to mitochondrial dysfunction [J]. *Nature*, 2023, 620(7976): 1109-1116.
- [23] NAÓN D, HERNÁNDEZ-ALVAREZ M I, SHINJO S, et al. Splice variants of mitofusin 2 shape the endoplasmic reticulum and tether it to mitochondria [J]. *Science*, 2023, 380(6651): eadh9351.
- [24] ANSARI M Y, NOVAK K, HAQQI T M. ERK1/2-mediated activation of DRP1 regulates mitochondrial dynamics and apoptosis in chondrocytes [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, 30(2): 315-328.
- [25] MOQBEL S A A, ZENG R, MA D, et al. The effect of mitochondrial fusion on chondrogenic differentiation of cartilage progenitor/stem cells via Notch2 signal pathway [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 127.
- [26] RIEGGER J, SCHOPPA A, RUTHS L, et al. Oxidative stress as a key modulator of cell fate decision in osteoarthritis and osteoporosis: A narrative

- review[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28(1): 76.
- [27] JIANG X, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: Mechanisms, biology and role in disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282.
- [28] LIANG Y, SHEN L, NI W, et al. CircGnB1 drives osteoarthritis pathogenesis by inducing oxidative stress in chondrocytes[J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(8): e1358.
- [29] ZHANG X, HOU L, GUO Z, et al. Lipid peroxidation in osteoarthritis: Focusing on 4-hydroxynonenal, malondialdehyde, and ferroptosis [J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 320.
- [30] WANG S, LONG H, HOU L, et al. The mitophagy pathway and its implications in human diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 304.
- [31] PALOZZI J M, JEEDIGUNTA S P, MINENKOVA A V, et al. Mitochondrial DNA quality control in the female germline requires a unique programmed mitophagy [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(11): 1809-1823.
- [32] ZENG Z, ZHOU X, WANG Y, et al. Mitophagy-A new target of bone disease [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(10): 1420.
- [33] MATUZ-MARES D, GONZÁLEZ-ANDRADE M, ARAIZA-VILLANUEVA M G, et al. Mitochondrial calcium: Effects of its imbalance in disease [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(5): 801.
- [34] LEI X, TAN G, WANG Y, et al. Mitochondrial calcium nanoregulators reverse the macrophage proinflammatory phenotype through restoring mitochondrial calcium homeostasis for the treatment of osteoarthritis [J]. *Int J Nanomed*, 2023, 18: 1469-1489.
- [35] LI J, ZHANG Z, QIU J, et al. 8-Methoxypsoralen has anti-inflammatory and antioxidant roles in osteoarthritis through SIRT1/NF- κ B pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 692424.
- [36] DU K, FANG X, LI Z. Ferulic acid suppresses interleukin-1 β -induced degeneration of chondrocytes isolated from patients with osteoarthritis through the SIRT1/AMPK/PGC-1 α signaling pathway [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2021, 9(3): 710-720.
- [37] ZHAO Z, LIU Y, LU Y, et al. *Ginkgo biloba*-inspired lactone prevents osteoarthritis by activating the AMPK-SIRT1 signaling pathway [J]. *Arthritis Res Ther*, 2022, 24(1): 197.
- [38] BAO J, YAN W, XU K, et al. Oleanolic acid decreases IL-1 β -Induced activation of fibroblast-like synoviocytes via the SIRT3-NF- κ B axis in osteoarthritis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020: 7517219.
- [39] LIU Z, ZHANG H, WANG H, et al. Magnolol alleviates IL-1 β -induced dysfunction of chondrocytes through repression of SIRT1/AMPK/PGC-1 α signaling pathway [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2020, 40(3): 145-151.
- [40] LI J, WANG Y, CHEN D, et al. Oral administration of berberine limits post-traumatic osteoarthritis development and associated pain via AMP-activated protein kinase (AMPK) in mice [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, 30(1): 160-171.
- [41] WANG C, GAO Y, ZHANG Z, et al. Safflower yellow alleviates osteoarthritis and prevents inflammation by inhibiting PGE2 release and regulating NF- κ B/SIRT1/AMPK signaling pathways [J]. *Phytomedicine*, 2020, 78: 153305.
- [42] JIANG Y P, WEN J J, ZHAO X X, et al. The flavonoid naringenin alleviates collagen-induced arthritis through curbing the migration and polarization of CD4⁺ T lymphocyte driven by regulating mitochondrial fission [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 279.
- [43] PAN Z, HE Q, ZENG J, et al. Naringenin protects against iron overload-induced osteoarthritis by suppressing oxidative stress [J]. *Phytomedicine*, 2022, 105: 154330.
- [44] YI N, MI Y, XU X, et al. Nodakenin attenuates cartilage degradation and inflammatory responses in a mice model of knee osteoarthritis by regulating mitochondrial Drp1/ROS/NLRP3 axis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113(Pt A): 109349.
- [45] WANG F S, KUO C W, KO J Y, et al. Irisin mitigates oxidative stress, chondrocyte dysfunction and osteoarthritis development through regulating mitochondrial integrity and autophagy [J]. *Antioxidants*, 2020, 9(9): 810.
- [46] KOBAYASHI M, HARADA S, FUJIMOTO N, et al. Apple polyphenols exhibits chondroprotective changes of synovium and prevents knee osteoarthritis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 614: 120-124.
- [47] GONG Z, WANG Y, LI L, et al. Cardamonin alleviates chondrocytes inflammation and cartilage degradation of osteoarthritis by inhibiting ferroptosis via p53 pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2023, 174: 113644.
- [48] HE Q, YANG J, PAN Z, et al. Biochanin A protects against iron overload associated knee osteoarthritis via regulating iron levels and NRF2/System xc-/GPX4 axis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 157: 113915.

- [49] LI Z, MA D, PENG L, et al. Compatibility of achyranthes bidentata components in reducing inflammatory response through arachidonic acid pathway for treatment of osteoarthritis [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(1): 1746-1757.
- [50] ZHANG Y, LIU W, LIU Z, et al. Daurisoline attenuates H₂O₂-induced chondrocyte autophagy by activating the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 248.
- [51] WANG Q, YING L, WEI B, et al. Effects of quercetin on apoptosis and extracellular matrix degradation of chondrocytes induced by oxidative stress-mediated pyroptosis [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2022, 36(2): e22951.
- [52] HOSSAIN M A, ALAM M J, KIM B, et al. Ginsenoside-Rb₁ prevents bone cartilage destruction through down-regulation of p-Akt, p-p38, and p-p65 signaling in rabbit [J]. *Phytomedicine*, 2022, 100: 154039.
- [53] CUI T, LAN Y, LU Y, et al. Isoorientin ameliorates H₂O₂-induced apoptosis and oxidative stress in chondrocytes by regulating MAPK and PI3K/Akt pathways [J]. *Aging*, 2023, 15(11): 4861-4874.
- [54] ZHU W, TANG H, CAO L, et al. Epigallocatechin-3-O-gallate ameliorates oxidative stress-induced chondrocyte dysfunction and exerts chondroprotective effects via the Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2022, 100(1): 108-120.
- [55] PAN Z, HE Q, ZENG J, et al. Naringenin protects against iron overload-induced osteoarthritis by suppressing oxidative stress [J]. *Phytomedicine*, 2022, 105: 154330.
- [56] ZHUANG C, NI S, YANG Z, et al. Oxidative stress induces chondrocyte apoptosis through Caspase-dependent and Caspase-independent mitochondrial pathways and the antioxidant mechanism of angelica sinensis polysaccharide [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020: 3240820.
- [57] LI J, JIANG M, YU Z, et al. Artemisinin relieves osteoarthritis by activating mitochondrial autophagy through reducing TNFSF11 expression and inhibiting PI3K/AKT/mTOR signaling in cartilage [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27(1): 62.
- [58] HE J, HE J. Baicalin mitigated IL-1 β -Induced osteoarthritis chondrocytes damage through activating mitophagy [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2023, 101(6): 1322-1334.
- [59] YU X B, CHEN G Y, ZHOU L, et al. Chondroprotective Effects of Gubitong Recipe via Inhibiting Excessive Mitophagy of Chondrocytes [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 8922021.
- [60] JIN Z, CHANG B, WEI Y, et al. Curcumin exerts chondroprotective effects against osteoarthritis by promoting AMPK/PINK1/Parkin-mediated mitophagy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151: 113092.
- [61] XING L, CHEN X, GUO C, et al. Electroacupuncture exerts chondroprotective effect in knee osteoarthritis of rabbits through the mitophagy pathway [J]. *J Pain Res*, 2023, 16: 2871-2882.
- [62] XIA X, LIU Y, LU Y, et al. Retuning mitochondrial apoptosis/mitophagy balance via SIRT3-energized and microenvironment-modulated hydrogel microspheres to impede osteoarthritis [J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(32): e2302475.
- [63] 揭立士, 时孝晴, 殷松江, 等. 原儿茶醛调控线粒体自噬延缓软骨细胞衰老的作用机制 [J]. *医学研究生学报*, 2022, 35(11): 1126-1131.
- [64] 杨阳, 何宇, 史于传, 等. 白杨素通过 PI3K/Akt 信号通路抑制 LPS 诱导的软骨细胞自噬 [J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(5): 662-668.
- [65] YU Y, MA T, LV L, et al. Oleonic acid targets the regulation of PI3K/Akt/mTOR pathway and activates autophagy in chondrocytes to improve osteoarthritis in rats [J]. *J Funct Foods*, 2022, 94: 105144.
- [66] TAKEUCHI K, OGAWA H, KURAMITSU N, et al. Colchicine protects against cartilage degeneration by inhibiting MMP13 expression via PLC- γ 1 phosphorylation [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(11): 1564-1574.
- [67] 林晴, 王文义, 潘丹虹, 等. 独活寄生汤对内质网应激下软骨细胞钙稳态和凋亡的影响 [J]. *康复学报*, 2020, 30(6): 468-473.
- [68] 张宇标, 蔡伟松, 韩广骏, 等. 天麻素预防 TNF- α 诱导的骨关节炎滑膜细胞衰老和线粒体膜破坏 [J]. *武汉大学学报: 医学版*, 2019, 40(5): 708-712.
- [69] 阳凌峰, 朱莹, 喻斌, 等. 中医药干预 MQC 治疗溃疡性结肠炎研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(23): 245-252.
- [70] 黄苏苏, 刘汉宇, 王雪茹, 等. 基于 MQC 探讨中医药治疗糖尿病周围神经病变的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(1): 255-263.

[责任编辑 张丰丰]