

# 中药调控炎症微环境干预骨关节炎的机制研究进展<sup>△</sup>

王 祚<sup>1\*</sup>, 刘禹欣<sup>2</sup>, 乔雨欣<sup>1</sup>, 杨政豫<sup>1</sup>, 王 茹<sup>1</sup>, 廖文彬<sup>3</sup>, 高 艳<sup>1</sup>, 冯佳怡<sup>1</sup>, 李国华<sup>1,3#</sup> (1. 内蒙古医科大学中医临床医学院, 呼和浩特 010107; 2. 鄂尔多斯市中医医院风湿病科, 内蒙古鄂尔多斯 017010; 3. 内蒙古自治区中医医院风湿病科, 呼和浩特 010020)

中图分类号 R965; R684 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)06-0823-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.06.22



**摘要** 炎症微环境与骨关节炎的发生发展密切相关,其具体可表现为巨噬细胞激活、炎症因子紊乱及氧化还原失衡。本文在概述骨关节炎炎症微环境病理特征的基础上,综述了中药调控炎症微环境干预骨关节炎的机制研究进展,发现中药单体/有效部位(马钱子总生物碱、槲皮素、雷公藤甲素等)、药对(独活-秦艽药对、红花-伸筋草药对)以及复方(壮骨健膝方、独活寄生汤、荣筋拈痛方等)可通过抑制核因子 $\kappa$ B、Wnt/ $\beta$ -联蛋白、丝裂原活化蛋白激酶等多条信号通路,抑制巨噬细胞异常活化、减少促炎性细胞因子释放和活性氧生成等多维度来系统干预炎症微环境,重塑关节局部稳态,从而延缓骨关节炎进展。

**关键词** 骨关节炎; 炎症微环境; 中药单体; 有效部位; 药对; 复方; 作用机制

## Research progress on the mechanism of traditional Chinese medicine intervening in osteoarthritis by modulating the inflammatory microenvironment

WANG Zuo<sup>1</sup>, LIU Yuxin<sup>2</sup>, QIAO Yuxin<sup>1</sup>, YANG Zhengyu<sup>1</sup>, WANG Ru<sup>1</sup>, LIAO Wenbin<sup>3</sup>, GAO Yan<sup>1</sup>, FENG Jiayi<sup>1</sup>, LI Guohua<sup>1,3</sup> (1. College of Clinical Chinese Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010107, China; 2. Dept. of Rheumatology, Ordos Hospital of Traditional Chinese Medicine, Inner Mongolia Ordos 017010, China; 3. Dept. of Rheumatology, Inner Mongolia Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hohhot 010020, China)

**ABSTRACT** The inflammatory microenvironment is closely associated with the initiation and progression of osteoarthritis (OA), specifically manifesting as macrophage activation, dysregulation of inflammatory cytokines, and redox imbalance. Following an overview of the pathological characteristics of the OA inflammatory microenvironment, this paper reviews the research progress on the mechanism of traditional Chinese medicine (TCM) intervening in OA by modulating the inflammatory microenvironment. It has been found that TCM monomers/active ingredients (such as total alkaloids from *Strychnos nux-vomica*, quercetin, triptolide, etc.), herb pairs (e.g. *Angelica pubescens-Gentiana macrophylla*, *Carthami Flos-Lycopodium Herba*), and TCM formulas (such as Zhuanggu jianxi formula, Duhuo jisheng decoction and Rongjin niantong formula, etc.) can inhibit macrophage activation, reduce the release of proinflammatory cytokines and the generation of reactive oxygen species by inhibiting multiple signaling pathways, including nuclear factor- $\kappa$ B, Wnt/ $\beta$ -catenin, and mitogen-activated protein kinase, thereby alleviating the articular inflammatory microenvironment, restoring local joint homeostasis, and slowing the progression of OA.

**KEYWORDS** osteoarthritis; inflammatory microenvironment; TCM monomer; active ingredients; herb pairs; TCM formulas; mechanism of action

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种涉及关节软骨、软骨下骨、韧带、关节囊、滑膜及肌肉等结构改变的关节

疾病。在我国,40岁以上人群的OA患病率已高达46.3%,且表现出随人口老龄化加剧而持续上升的趋势<sup>[1-2]</sup>。OA的发病机制复杂,尚未被完全阐明。现有研究显示,炎症微环境可能在其发生与发展过程中发挥关键作用<sup>[3]</sup>。西医研究通过借助纳米材料等手段对炎症微环境中的关键细胞、炎症因子及酶等进行调控,旨在使失衡的关节微环境恢复平衡<sup>[4]</sup>。相较于化学药这种“单点突破”的方式,中药凭借其多靶点的作用特性,在系统性重塑和平衡OA炎症微环境方面表现出较大潜力。近年来,针对OA炎症微环境的研究日益增多,但中药在该领域多靶点调控机制的研究较为分散,涉及单体/有效部

**△ 基金项目** 内蒙古自治区自然科学基金面上项目(No. 2025MS08153);内蒙古自治区卫生健康中医药(蒙医药)科技计划项目(No.ZMY-2024103);内蒙古自治区医师协会临床医学研究和临床新技术推广项目(No.YSXH2024KYF020);内蒙古自治区卫生健康委公立医院科研联合基金科技项目(No.2023GLLH0108);鄂尔多斯市中医药(蒙医药)科技计划课题(No.ZMY20250006)

\* 第一作者 硕士研究生。研究方向:中医药防治风湿免疫病。E-mail: wz777710@163.com

# 通信作者 主任医师,硕士生导师,硕士。研究方向:中医药防治风湿免疫病。E-mail: lghly365@163.com

位、药对及复方等不同层次,尚缺乏系统性整合。本文在概述OA炎症微环境病理特征的基础上,通过整合现有研究相关证据来系统阐述中药调控炎症微环境干预OA的机制,以期作为OA的治疗提供参考。

## 1 OA炎症微环境

Schofield<sup>[9]</sup>于1978年首次提出“微环境”的概念,认为其主要是由各类细胞、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)、营养成分及生长因子等共同构成的一种动态生长环境,有利于细胞的正常存活。当前,针对炎症性疾病的治疗策略正从“抑制症状”逐渐转向“重塑局部微环境稳态”,表明炎症微环境可能是解析慢性炎症机制的关键方向<sup>[6]</sup>。OA炎症微环境是指关节组织内的持续炎症反应与细胞间相互作用共同形成的复杂网络<sup>[7]</sup>。关节的初始损伤使软骨或其他局部组织碎裂,产生碎片;这一损伤诱导的细胞凋亡导致ECM降解产物释放;这些产物进一步触发免疫应答,从而引起持续的低度炎症<sup>[9]</sup>。最终,慢性炎症反应引发巨噬细胞激活、炎症因子紊乱以及氧化还原失衡等病理变化,共同构成OA的炎症微环境<sup>[9]</sup>。

### 1.1 巨噬细胞激活

巨噬细胞是关节腔中的重要免疫细胞,其促炎M1型与抗炎M2型之间的极化失衡是驱动OA炎症进程的核心环节<sup>[10]</sup>。在OA早期,关节软骨轻度受损,M1型巨噬细胞轻度激活,释放白细胞介素1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等因子;但此时M2型仍占主导,其分泌的IL-10有助于维持免疫稳态,此阶段干预可逆转M1型持续激活。随着OA进展至中期,M1型逐渐成为优势亚型,释放大促炎性细胞因子和基质降解酶,加速软骨损伤;同时,M2型极化受到抑制,抗炎修复功能丧失,导致炎症微环境进入炎症恶性循环。在OA后期,软骨出现大面积缺损,M1型持续促炎,M2型虽可能代偿性增多,但因微环境紊乱,其修复功能受限,关节损伤进一步加重<sup>[11]</sup>。在此过程中,其他免疫细胞也参与了巨噬细胞的激活过程:自然杀伤细胞可发生表型转化、增强细胞毒性,从而加剧组织损伤<sup>[12]</sup>;成熟状态的树突细胞受巨噬细胞激活信号调控,可表现出一定的促炎作用<sup>[13]</sup>。由此可见,巨噬细胞异常激活及极化失衡是导致OA炎症微环境紊乱的一大诱因,故逆转M1/M2巨噬细胞的失衡状态,是重塑关节微环境、阻断疾病进展的重要策略之一。

### 1.2 炎症因子紊乱

在OA发生发展的过程中,主要的促炎性细胞因子包括IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17、IL-18等<sup>[14]</sup>。其中,IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 在OA慢性炎症中起关键作用。IL-1 $\beta$ 可通过激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)与核因子 $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路,抑制II型胶原(type II collagen, COL-II)的表达,并促进基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,

MMPs)、含I型血小板反应蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTS)、环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、前列腺素E<sub>2</sub>(prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)和一氧化氮(nitric oxide, NO)等因子的表达,从而加剧软骨降解和炎症反应<sup>[15]</sup>。TNF- $\alpha$ 同样能抑制软骨基质的合成,并诱导MMPs和ADAMTS的产生,与IL-1 $\beta$ 协同促进OA的进展<sup>[16]</sup>。IL-17则可通过激活NF- $\kappa$ B和MAPK等信号通路,上调MMPs表达并诱导软骨降解,同时促进IL-6和TNF- $\alpha$ 等炎症因子的释放<sup>[17]</sup>。IL-18可诱导MMPs的表达及促炎性细胞因子(如IL-6和TNF- $\alpha$ )的生成,进一步放大炎症级联反应<sup>[18]</sup>。由此可见,OA中的促炎性细胞因子可通过复杂的正反馈环路而形成级联放大效应,共同驱动软骨的分解代谢进程。

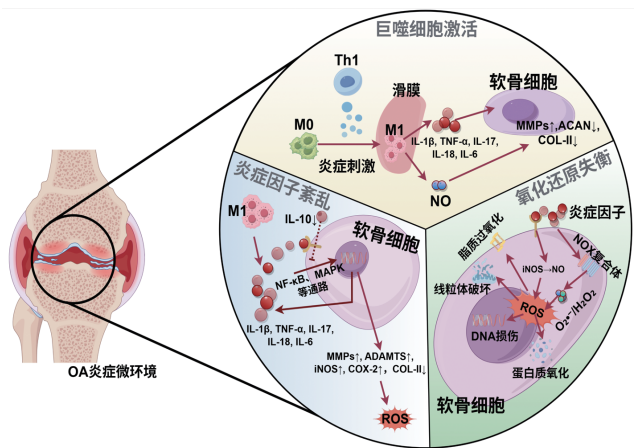
### 1.3 氧化还原失衡

在OA发生发展的过程中,炎症刺激可导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)异常积累,引发氧化还原失衡,从而破坏细胞的结构与功能<sup>[7]</sup>。细胞内ROS主要来源于线粒体、过氧化物酶体以及定位于各类膜结构上的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, Nox)、黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)和一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)等关键氧化还原酶系。研究指出,软骨细胞可表达Nox并产生ROS,而iNOS则可在IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 等炎症因子诱导下大量表达,亦会产生大量NO,诱导蛋白发生亚硝基化反应,从而干扰细胞正常功能<sup>[19]</sup>。单细胞研究结果进一步揭示,氧化应激形成的慢性炎症微环境可共同诱导软骨细胞衰老,这些衰老的软骨细胞可进一步分泌衰老相关分泌表型,放大炎症反应并加剧组织降解,从而形成“氧化应激-炎症-衰老”的恶性循环<sup>[20]</sup>。可见,酶系统异常激活所导致的ROS过量蓄积,是连接炎症刺激与软骨细胞凋亡的重要桥梁,也是OA炎症微环境的关键病理环节。

综上所述,OA炎症微环境通过激活巨噬细胞、产生促炎性细胞因子并启动氧化应激,共同驱动了OA软骨降解与结构破坏:M1型巨噬细胞激活释放IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 等,诱导组织损伤;细胞因子的网络级联放大炎症反应,抑制COL-II合成,同时上调MMPs、ADAMTS等降解酶的表达;炎症进一步使细胞内Nox、iNOS激活,促进ROS蓄积,攻击脂质、蛋白及DNA,导致细胞膜破裂、功能衰竭并诱导细胞凋亡。三者相互交织,最终引发软骨进行性退变与关节结构破坏(图1)。

## 2 中药调控炎症微环境干预OA的机制

中医认为,OA属“痹症”范畴,其病机多因外邪痹阻、肝肾亏虚、瘀血阻滞,而致筋骨失养、经络闭阻,从而引发疼痛和活动不利<sup>[21]</sup>。中药(单体/有效部位、药对及复方)具有多靶点、多机制的作用特点,能够通过多种途径改善OA的炎症微环境,进而控制疾病进展。



M0: M0型巨噬细胞; Th1: 1型辅助T细胞; ACAN: 聚集蛋白聚糖;  $O_2^{\cdot-}$ : 超氧阴离子;  $H_2O_2$ : 过氧化氢;  $\uparrow$ : 表达上调或水平升高;  $\downarrow$ : 表达下调或水平降低。

图1 OA的炎症微环境

## 2.1 中药单体/有效部位

### 2.1.1 生物碱类

马钱子总生物碱是马钱子的主要有效成分,研究表明,其可通过抑制Wnt/ $\beta$ -联蛋白( $\beta$ -catenin)信号通路,下调炎症因子IL-1 $\beta$ 和基质降解酶MMP-9、MMP-13蛋白及其mRNA的表达,从而缓解OA大鼠的炎症反应及软骨损伤,减轻其关节局部的炎症微环境负荷<sup>[22]</sup>。苦参碱是中药苦参的主要活性成分之一,研究显示,苦参碱可下调NF- $\kappa$ B受体活化因子配体(receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand, RANKL)诱导RAW264.7细胞中关键转录因子细胞型Fos原癌基因蛋白和活化T细胞核因子胞质1的表达,并减少TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6等多种促炎性细胞因子的释放,削弱炎症微环境对破骨细胞的活化效应,进而抑制破骨细胞生成并减轻关节炎,最终改善关节交界区的破骨炎症微环境<sup>[23]</sup>。乌头碱是一种剧毒双酯类生物碱,主要来源于毛茛科乌头属植物的干燥根部。乌头碱的作用机制多元,体内外研究表明,其不仅能调节巨噬细胞极化,而且可通过抑制糖酵解关键酶来诱导代谢重编程,减少ROS生成,修复炎症微环境的氧化还原稳态,最终发挥保护软骨、减轻滑膜炎及抑制骨赘形成的综合作用<sup>[24]</sup>。

综上,马钱子总生物碱、苦参碱、乌头碱等中药生物碱类成分可通过抑制Wnt/ $\beta$ -catenin等关键信号通路,抑制巨噬细胞异常活化、减少促炎性细胞因子释放及缓解软骨降解方面来共同调控OA的炎症微环境。

### 2.1.2 黄酮类

槲皮素作为代表性黄酮醇,可通过抑制关节滑膜组织中Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR-4)的异常高表达、阻断NF- $\kappa$ B p65核转位,从而减少IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 的分泌,减轻关节肿胀,改善软骨病理损伤,最终有效改善OA模型大鼠滑膜与软骨交界区的炎症微环境<sup>[25]</sup>。异牡荆素是一种天然黄酮碳苷类化合物。研究指出,在IL-

1 $\beta$ 诱导的炎症软骨细胞中,异牡荆素能同时激活核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)信号通路并抑制NF- $\kappa$ B信号通路,通过双重调控作用抑制TNF- $\alpha$ 、IL-6等促炎性细胞因子和iNOS、COX-2等的表达,减轻氧化应激,改善软骨细胞的炎症状态<sup>[26]</sup>。柚皮苷作为骨碎补的主要活性成分之一,体内外研究证实,该成分可上调软骨细胞中SRY盒转录因子9(SRY-box transcription factor 9, SOX9)、COL-II、ACAN的表达,降低MMP-1、MMP-13 mRNA的表达水平及IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 等炎症因子的含量,从而在促进软骨基质修复的同时改善局部促炎环境,保护软骨结构完整性<sup>[27]</sup>。金合欢素是一种来源广泛的天然黄酮类化合物,主要存在于豆科植物中。金合欢素可通过抑制Janus激酶(Janus kinase, JAK)/信号转导及转录活化因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号通路,在促进软骨细胞增殖、抑制其凋亡的同时,上调抗炎细胞因子IL-10及ECM保护性成分的表达,降低TNF- $\alpha$ 、IL-6水平和I型胶原羧基端交联肽(C-terminal telopeptide of type I collagen, CTX-I)、CTX-II、MMP-3、MMP-13等降解标志物含量,从而使关节微环境从促炎分解状态转向抗炎合成状态<sup>[28]</sup>。棕矢车菊素是从中药艾叶和野马追中提取的黄酮类化合物,在OA大鼠中,棕矢车菊素可激活腺苷一磷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)/核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3(nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3)信号通路,促进AMPK磷酸化,降低关节软骨中TNF- $\alpha$ 、IL-18、IL-6等促炎性细胞因子水平,上调COL-II、ACAN等基质成分的表达,并抑制ADAMTS-5,从而阻断NLRP3炎症小体活化及炎症级联反应,缓解软骨损伤<sup>[29]</sup>。黄芩素是从中药黄芩中提取的主要活性成分,Cai等<sup>[30]</sup>的研究表明,黄芩素可通过调节巨噬细胞极化、抑制赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶1(lysine-specific histone demethylase 1, LSD1)/NF- $\kappa$ B p65轴来改善OA小鼠的软骨完整性并稳定软骨下骨,降低血清IL-6等促炎性细胞因子水平;体外实验进一步证实,该成分能通过激活细胞自噬来减少软骨细胞、成骨细胞凋亡,并促进软骨细胞迁移及再生,从而多维度调控炎症微环境。淫羊藿苷是淫羊藿属植物的主要活性成分,余永林等<sup>[31]</sup>的动物实验结果显示,在OA兔膝关节腔内注射经淫羊藿苷干预的脂肪间充质干细胞悬液后,兔关节液中NO、IL-1、TNF- $\alpha$ 等炎症因子水平均明显降低,软骨细胞凋亡明显减少,关节软骨退变有所缓解,关节炎微环境得以改善,上述作用可能与淫羊藿苷抑制TLR-4/NF- $\kappa$ B信号通路有关。

综上,槲皮素、异牡荆素、柚皮苷等多种黄酮类成分可通过作用于TLR-4/NF- $\kappa$ B、JAK/STAT、AMPK/NLRP3及Nrf2等多条关键信号通路,调控巨噬细胞极化、抑制

炎症小体活化、减轻氧化应激并促进软骨基质合成,从而在细胞及动物模型中协同发挥抗炎、抗氧化、抗凋亡及保护软骨ECM等多重作用,系统干预OA炎症微环境,为改善OA提供了多靶点干预策略。

### 2.1.3 萜类

雷公藤甲素是雷公藤的代表性活性成分。动物实验表明,雷公藤甲素能够通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路,减轻大鼠关节炎症状,降低血清中IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 等多种促炎性细胞因子水平;细胞实验则证实,其可逆转软骨细胞增殖抑制、降低细胞凋亡率<sup>[32]</sup>。甘草甜素是一种从传统药用植物甘草的根和根茎中提取的天然化合物,其可通过抑制TLR-4/NF- $\kappa$ B信号通路,降低血清及软骨组织中IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、iNOS、PGE<sub>2</sub>等炎症介质水平,同时抑制MMP-1、MMP-3、ADAMTS-5等分解代谢标志物,并上调ACAN、II型胶原 $\alpha$ 1链(collagen type II alpha 1 chain, COL2A1)、SOX9等软骨合成相关因子的表达,从而全面改善软骨退变及炎症<sup>[33]</sup>。川续断皂苷VI是川续断中重要的皂苷类活性成分,体外实验显示,其可通过激活Nrf2信号通路、抑制NF- $\kappa$ B信号通路,减少IL-1 $\beta$ 致小鼠原代软骨细胞炎症模型中COX-2、iNOS、IL-6、TNF- $\alpha$ 等炎症因子的产生,同时抑制ADAMTS-5和MMP-13的表达,促进ACAN和COL-II的合成;体内实验则证实,该成分可促进Nrf2的表达,延缓OA小鼠关节间隙变窄,修复软骨表面损伤,增加ACAN含量,从而发挥软骨保护作用,延缓骨关节炎进展<sup>[34]</sup>。

综上,雷公藤甲素、甘草甜素、川续断皂苷VI等中药萜类成分可通过调控NF- $\kappa$ B、TLR-4/NF- $\kappa$ B、Nrf2等多条信号通路,抑制促炎性细胞因子与分解代谢酶的表达,促进软骨基质合成,协同发挥抗炎、抗凋亡及保护软骨的作用,系统干预OA炎症微环境,为多靶点治疗提供参考。

### 2.1.4 其他

姜黄素是从姜黄根茎中提取的多酚类化合物,经其处理的间充质干细胞外泌体可通过上调microRNA-124(miRNA-124, miR-124)和miR-143的表达,进而抑制Rho相关卷曲螺旋形成蛋白激酶1(Rho-associated coiled-coil containing protein kinase 1, ROCK1)/TLR-9和NF- $\kappa$ B信号通路,减少OA软骨细胞凋亡,抑制OA小鼠病情进展<sup>[35]</sup>。桂皮醛是肉桂皮中的主要挥发性成分,可通过增强巨噬细胞的胞葬作用,减少滑膜组织炎症细胞浸润,并降低血清中IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平,从而改善OA小鼠的滑膜炎<sup>[36]</sup>。金线莲苷是从金线莲中分离得到的内酯苷类化合物,在体内外均可通过抑制NF- $\kappa$ B/MAPK信号通路,促进M1型巨噬细胞向M2型重极化,减少促炎性细胞因子释放,并抑制MMP-3、MMP-13等基质降解酶的表达,增加ACAN含量,保护软骨<sup>[37]</sup>。大黄酚是大黄根茎中的主要蒽醌类成分,可通过调控沉默信息调节因子1(sirtuin 1, SIRT1)/高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)/NF- $\kappa$ B信号通路,

降低IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 等炎症因子水平,提高抗氧化酶活性,并抑制软骨细胞凋亡和MMP-13的表达,减轻关节软骨炎症反应<sup>[38]</sup>。

综上,姜黄素、桂皮醛、金线莲苷、大黄酚等中药成分可通过调控表观遗传、胞葬作用及NF- $\kappa$ B/MAPK、SIRT1/HMGB1/NF- $\kappa$ B等多条信号通路,在促进巨噬细胞M2型重极化、减少促炎性细胞因子释放、抑制软骨细胞凋亡及缓解基质降解等方面发挥多靶点作用,共同改善OA炎症微环境。

## 2.2 中药药对及复方

中医基于OA“本虚标实”的核心病机,常选用具有补益肝肾、强健筋骨、祛风除湿、活血通络等类功效的药材进行科学组方。现代研究表明,相关药对及复方不仅能缓解OA临床症状,而且能通过多途径调控炎症微环境,其作用机制具有系统性和协同性的特点。

药对方面,独活-秦艽药对可降低OA大鼠血清TNF- $\alpha$ 、IL-6水平,升高IL-10水平,同时抑制MMP-1、MMP-3、MMP-13表达,从而减轻炎症、保护软骨<sup>[39]</sup>。红花-伸筋草药对则通过抑制TLR-4/髓系分化初级反应蛋白88(myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88)/NF- $\kappa$ B信号通路,在体内外OA模型中发挥减少IL-6、TNF- $\alpha$ 释放和调节COL-II、MMP-13、ACAN表达的作用,从而维持软骨基质稳态<sup>[40]</sup>。

与药对相比,中药复方的多成分、多靶点作用更为显著。壮骨健膝方是体现“筋骨同调”治则的效验方,该方含药血清可通过调控NF- $\kappa$ B信号通路,减少IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 分泌,从而抑制滑膜巨噬细胞炎症活化<sup>[41]</sup>。独活寄生汤出自《备急千金要方》,是治疗OA的常用方,该方可通过调节脾脏免疫功能、减少巨噬细胞过度激活、抑制NLRP3炎症小体活化、协调促炎/抗炎细胞因子平衡来减轻软骨损伤<sup>[42]</sup>。荣筋拈痛方为国医大师陈可冀院士治疗OA的核心经验方,体外实验结果表明,该方可激活SIRT1/AMPK信号轴,通过调节糖代谢、抑制糖酵解来改善炎症微环境下软骨细胞的线粒体功能障碍,进而改善炎症微环境异常和氧化应激<sup>[43]</sup>。搜风散结方可抑制巨噬细胞M1型极化,降低OA小鼠滑膜中IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 等促炎性细胞因子的表达,同时调节肠道代谢物18-羟基油酸水平,从而通过多途径改善关节局部微环境,缓解OA炎症、软骨损伤及骨破坏<sup>[44]</sup>。甘姜苓术汤始载于《金匮要略》,又名“肾着汤”,主要用于治疗“肾着病”。研究证实,该方可通过抑制磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)、NF- $\kappa$ B信号通路,调控巨噬细胞极化,降低促炎性细胞因子水平,减少软骨细胞凋亡,并调节COL-II、MMP-13等基质成分的代谢平衡,从而延缓OA进展<sup>[45]</sup>。

综上,独活-秦艽、红花-伸筋草等药对,以及壮骨健膝方、独活寄生汤、荣筋拈痛方、搜风散结方、甘姜苓术

汤等中药复方,可通过调控NF- $\kappa$ B、TLR-4/MyD88/NF- $\kappa$ B、NLRP3、PI3K/Akt、SIRT1/AMPK等多条信号通路,在抑制促炎性细胞因子释放、调节巨噬细胞极化及炎症活化、减少软骨细胞凋亡、维持软骨基质代谢平衡、改善线粒体功能障碍等方面发挥多靶点作用,共同改善OA炎症微环境、缓解软骨损伤。

### 3 结语与展望

本综述通过系统梳理OA炎症微环境的形成机制与病理特征发现,中药单体/有效部位(马钱子总生物碱、槲皮素、雷公藤甲素等)、药对(独活-秦艽药对、红花-伸筋草药对)以及复方(壮骨健膝方、独活寄生汤、荣筋拈痛方等)凭借多成分、多靶点的独特优势,通过调控Wnt/ $\beta$ -catenin、NF- $\kappa$ B、MAPK等多条关键信号通路,从抑制巨噬细胞异常活化、恢复炎症因子稳态、修复氧化还原失衡等多维度,实现对OA炎症微环境的有效重塑与稳态调节,进而减轻关节炎症反应、保护软骨细胞及软骨基质结构,延缓OA的进展。

尽管中药调控炎症微环境干预OA已取得阶段性成果,但仍存在以下不足:(1)OA炎症微环境的形成与演变机制尚未完全阐明,尤其是巨噬细胞代谢重编程、骨桥蛋白等关键分子的作用有待深入探索。(2)中药成分复杂,现有研究多侧重成分鉴定及作用机制初探,对活性成分的毒性研究相对不足。(3)临床转化面临多重挑战,比如中药单体抑制炎症微环境干预OA的研究仍主要停留在动物实验阶段,临床研究极为有限;同时,中药复方临床研究虽有较多报道,但缺乏长期随访数据,且其有效成分鉴定、作用机制解析难度较大,成分间的协同或拮抗关系难以系统阐明;此外,临床尚缺乏反映炎症微环境状态的客观评价指标,难以为临床转化提供量化依据。

针对上述瓶颈,未来亟需建立从机制研究到临床转化的一体化衔接体系:在机制层面,应运用单细胞转录组、空间转录组等多组学技术,深入阐释OA炎症微环境的形成及动态演变规律;在成分鉴定与作用研究方面,可结合人工智能辅助筛选优化,并同步加强中药活性成分的毒性机制研究,完善其安全性评价体系;在临床转化层面,需注重OA临床研究的长期随访,挖掘与炎症微环境相关的客观量化标志物,同时深入解析复方中成分的协同/拮抗关系及整体作用机制,推动中药用于OA高质量临床试验的开展,为中药精准干预OA炎症微环境提供兼具客观依据和临床效验的转化路径。

### 参考文献

[1] MINNIG M C C, GOLIGHTLY Y M, NELSON A E. Epidemiology of osteoarthritis: literature update 2022-2023[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2024, 36(2):108-112.

[2] 中国骨关节炎诊疗指南专家组,中国老年保健协会疼痛病学分会,黄东,等.中国骨关节炎诊疗指南:2024版[J]. *中华疼痛学杂志*, 2024, 20(3):323-338.

[3] 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.

[4] ZHAN M S, SUN H X, WANG Z Q, et al. Nanoparticle-mediated multiple modulation of bone microenvironment to tackle osteoarthritis[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(15):10625-10641.

[5] SCHOFIELD R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell[J]. *Blood Cells*, 1978, 4(1/2):7-25.

[6] NAKKALA J R, LI Z M, AHMAD W, et al. Immunomodulatory biomaterials and their application in therapies for chronic inflammation-related diseases[J]. *Acta Biomater*, 2021, 123:1-30.

[7] ZHENG L L, ZHANG Z J, SHENG P Y, et al. The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of osteoarthritis[J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 66:101249.

[8] SEMENISTAJA S, SKUJA S, KADISA A, et al. Healthy and osteoarthritis-affected joints facing the cellular cross-talk[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4):4120.

[9] ZHAO W W, WANG H, HAN Y, et al. Dopamine/phosphorylcholine copolymer as an efficient joint lubricant and ROS scavenger for the treatment of osteoarthritis[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(46):51236-51248.

[10] WU C L, HARASYMOWICZ N S, KLIMAK M A, et al. The role of macrophages in osteoarthritis and cartilage repair[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28(5):544-554.

[11] ZOU X F, XU H J, QIAN W W. Macrophage polarization in the osteoarthritis pathogenesis and treatment[J]. *Orthop Surg*, 2025, 17(1):22-35.

[12] KAUR K, JEWETT A. Decreased surface receptors, function, and suboptimal osteoclasts-induced cell expansion in natural killer (NK) cells of elderly subjects[J]. *Ageing*, 2025, 17(3):798-821.

[13] IVES A, LE ROY D, THÉROUDE C, et al. Macrophage migration inhibitory factor promotes the migration of dendritic cells through CD74 and the activation of the Src/PI3K/myosin II pathway[J]. *FASEB J*, 2021, 35(5):e21418.

[14] XIE P, SUN A R, GAO F, et al. Resolving microenvironment complexity and cellular heterogeneity in osteoarthritis via spatial transcriptomics[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2025:S1063-S4584.

[15] MOLNAR V, MATIŠIĆ V, KODVANJ I, et al. Cytokines and chemokines involved in osteoarthritis pathogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17):9208.

[16] JENEI-LANZL Z, MEURER A, ZAUCKE F. Interleukin-1 $\beta$  signaling in osteoarthritis: chondrocytes in focus[J]. *Cell Signal*, 2019, 53:212-223.

- [17] ZHANG Y, CHANDRA V, RIQUELME SANCHEZ E, et al. Interleukin-17-induced neutrophil extracellular traps mediate resistance to checkpoint blockade in pancreatic cancer[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(12):e20190354.
- [18] VECCHIÉ A, BONAVENTURA A, TOLDO S, et al. IL-18 and infections: is there a role for targeted therapies [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(3):1638-1657.
- [19] CHEN B, DENG Y, TAN Y, et al. Association between severity of knee osteoarthritis and serum and synovial fluid interleukin 17 concentrations[J]. *J Int Med Res*, 2014, 42(1):138-144.
- [20] MATTA C, TAKÁCS R, DVIR-GINZBERG M, et al. Insights into chondrocyte populations in cartilaginous tissues at the single-cell level[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2025, 21(8):465-477.
- [21] 肖剑伟. 骨关节炎中西医结合诊疗指南[J]. *风湿病与关节炎*, 2023, 12(6):70-80.
- [22] 王明喜, 张丽霞, 王长平. 马钱子总生物碱修复膝骨关节炎大鼠软骨损伤的效果观察及作用机制研究[J]. *中医正骨*, 2021, 33(5):11-18, 23.
- [23] 李欣, 李芳, 王媛, 等. 苦参碱对RANKL诱导破骨细胞分化及TRAF6、c-fos、NFATc1表达水平的影响[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(1):13-16, 32.
- [24] HE X X, HUANG Y J, HU C L, et al. Songorine modulates macrophage polarization and metabolic reprogramming to alleviate inflammation in osteoarthritis[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1344949.
- [25] ZHANG J, YIN J, ZHAO D H, et al. Therapeutic effect and mechanism of action of quercetin in a rat model of osteoarthritis[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(3):03000605-19873461.
- [26] HU X F, LI R J, SUN M, et al. Isovitexin depresses osteoarthritis progression via the Nrf2/NF- $\kappa$ B pathway: an *in vitro* study[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14:1403-1414.
- [27] 田玲玲, 陈松, 罗志辉, 等. 柚皮苷通过激活盒转录因子9信号通路对骨关节炎软骨破坏的保护作用及机制[J]. *中国老年学杂志*, 2025, 45(10):2429-2435.
- [28] 覃侃, 万里, 刘健. 金合欢素对骨关节炎大鼠软骨细胞分化的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2025, 31(5):625-630.
- [29] 魏超, 于江, 盛关云, 等. 棕矢车菊素调节AMPK/NLRP3信号通路对骨关节炎大鼠炎性损伤的影响[J]. *中国药房*, 2025, 36(4):421-426.
- [30] CAI Z, LU C Y, CHEN D H, et al. Wogonin modulates macrophage polarization and inflammatory signaling through the LSD1-p65 axis to alleviate osteoarthritis[J]. *Phytomedicine*, 2025, 146:157149.
- [31] 余永林, 吴家顺, 热合米丁·艾买提, 等. 淫羊藿苷干预脂肪间充质干细胞修复膝骨性关节炎的作用及相关机制研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(3):301-306.
- [32] LI E Q, ZHANG J L. Therapeutic effects of triptolide from *Tripterygium wilfordii* Hook. F. on interleukin-1-beta-induced osteoarthritis in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 883:173341.
- [33] LUO Y Y, LI J, WANG B, et al. Protective effect of glycyrrhizin on osteoarthritis cartilage degeneration and inflammation response in a rat model[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2021, 53(3):285-293.
- [34] GU M B, JIN J, REN C H, et al. Akebia saponin D suppresses inflammation in chondrocytes via the Nrf2/HO-1/NF- $\kappa$ B axis and ameliorates osteoarthritis in mice[J]. *Food Funct*, 2020, 11(12):10852-10863.
- [35] QIU B, XU X F, YI P, et al. Curcumin reinforces MSC-derived exosomes in attenuating osteoarthritis via modulating the miR-124/NF- $\kappa$ B and miR-143/ROCK1/TLR9 signalling pathways[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(18):10855-10865.
- [36] 苏子珊, 于利凯, 田地, 等. 桂皮醛抑制RhoA/ROCK1/MLC通路改善膝骨关节炎小鼠滑膜巨噬细胞胞葬功能[J]. *中国药理学通报*, 2025, 41(9):1636-1643.
- [37] ZHOU F, MEI J T, HAN X G, et al. Kinsenoside attenuates osteoarthritis by repolarizing macrophages through inactivating NF- $\kappa$ B/MAPK signaling and protecting chondrocytes[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9(5):973-985.
- [38] 李健伟, 胡锋, 殷琴, 等. 大黄酚对骨关节炎大鼠软骨损伤的影响及其机制的探讨[J]. *中国免疫学杂志*, 2025, 41(4):808-814.
- [39] 赵晨洋, 张园媛, 周娇, 等. 独活-秦艽对膝骨关节炎模型大鼠的影响及其作用机制研究[J]. *中医正骨*, 2025, 37(5):30-41.
- [40] 于利凯, 苏子珊, 田地, 等. 红花-伸筋草通过抑制TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B信号通路改善膝骨关节炎软骨炎症[J]. *中国药理学通报*, 2025, 41(7):1382-1390.
- [41] 彭斯伟, 杨瑞芳, 陈小华, 等. 壮骨健膝方抑制人滑膜巨噬细胞炎症反应的作用机制[J]. *中国组织工程研究*, 2026, 30(17):4400-4406.
- [42] 陈文锦, 庄胤, 彭伟, 等. 独活寄生汤通过调节免疫功能发挥对膝骨关节炎小鼠软骨损伤的缓解作用[J]. *中成药*, 2023, 45(8):2726-2731.
- [43] 郑若曦, 董淇, 戴雨婷, 等. 荣筋拈痛方治疗膝骨关节炎作用机制[J]. *中国中西医结合杂志*, 2026, 46(2):175-183.
- [44] FAN B, LIU Q Y, YANG Y, et al. Soufeng sanjie formula alleviates osteoarthritis by inhibiting macrophage M1 polarization and modulating intestinal metabolites[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 339:119147.
- [45] 王焯航, 宋红, 余王琴. 肾着汤调控PI3K-Akt信号通路抑制软骨细胞凋亡改善膝骨关节炎大鼠炎症水平机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(12):3389-3398.

(收稿日期:2025-10-22 修回日期:2026-02-23)

(编辑:邹丽娟)