

引用:王鹏,王琛皓,王一恺,程绍磊,尤武林.基于衰老相关分泌表型探讨天然化合物治疗膝骨关节炎的研究进展[J].中医药导报,2025,31(12):203-210.

基于衰老相关分泌表型探讨天然化合物治疗膝骨关节炎的研究进展*

王 鹏,王琛皓,王一恺,程绍磊,尤武林
(南京中医药大学附属无锡医院,江苏 无锡 214000)

[摘要] 归纳和整理天然化合物通过调节衰老相关分泌表型治疗膝骨关节炎的作用机制。萜类、多酚类、黄酮类、生物碱类和苯丙素类天然化合物可通过多靶点、多层次调节衰老相关分泌表型关键组分(如细胞因子、生长因子、基质金属蛋白酶及其他生物活性分子),抑制软骨细胞衰老和关节软骨破坏,从而延缓膝骨关节炎的进展。目前研究存在大规模的临床试验验证匮乏、天然化合物生物利用度低、多组分协同作用机制不明及临床转化不足等挑战,具有广阔的探索空间。

[关键词] 膝骨关节炎;衰老相关分泌表型;细胞衰老;天然化合物;研究进展

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)12-0203-08

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.12.033

Research Progress on Natural Compounds in the Treatment of Knee Osteoarthritis Based on Senescence-Associated Secretory Phenotype

WANG Peng, WANG Chenhao, WANG Yikai, CHENG Shaolei, YOU Wulin

(Wuxi Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Wuxi Jiangsu 214000, China)

[Abstract] This paper summarizes and sorts out the mechanisms of natural compounds in the treatment of knee osteoarthritis by regulating senescence-associated secretory phenotype (SASP). Natural compounds such as terpenoids, polyphenols, flavonoids, alkaloids and phenylpropanoids can regulate key components of SASP (including cytokines, growth factors, matrix metalloproteinases and other bioactive molecules) at multiple targets and levels, inhibit chondrocyte senescence and articular cartilage destruction, thereby delaying the progression of knee osteoarthritis. Current research faces challenges such as lack of large-scale clinical trial verification, low bioavailability of natural compounds, unclear synergistic mechanisms of multi-components, and insufficient clinical translation, which leaves broad space for further exploration..

[Keywords] knee osteoarthritis; senescence-associated secretory phenotype; cellular senescence; natural compounds; research progress

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种以软骨退变、滑膜炎症和骨赘形成为特征的慢性退行性疾病^[1]。随着人口老龄化加剧,其患病率呈上升趋势。据统计,全世界罹患 KOA 的患者预计已超过5亿人^[2]。KOA 不仅会导致患者关节疼痛、肿胀、僵硬、活动受限,严重影响其日常生活,还会给社会和家庭带来沉重的经济负担。软骨细胞是关节软骨中唯一的细胞类型。软骨细胞主要合成和维持细胞外基质的稳态,对

关节软骨健康具有重要的作用^[3]。当软骨细胞受到多种内在或外在因素影响时,就会出现以细胞周期稳定停滞为特征的细胞衰老^[4]。衰老细胞可通过释放衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)这一核心病理机制促进KOA的进展,因此通过调节SASP防治KOA是近年来研究的热点。天然化合物因其多靶点、低毒性、易获得等优势被广泛应用于医学、食品、化工等领域^[5]。天然化合物可通过作用

*基金项目:江苏省中医药科技发展计划项目(MS2024059);无锡市中医药科技发展专项青年人才项目(ZYQN202402);无锡市“双百”中青年医疗卫生拔尖人才项目(BJ2023070);无锡市科技发展资金项目(K20241019)

通信作者:尤武林,男,副主任中医师,研究方向为退变性骨关节疾病的基础与临床研究

于SASP抑制软骨细胞衰老,延缓KOA的进展。本文通过查阅国内外相关文献,对常见的天然化合物通过调控SASP防治KOA的研究进展进行综述,旨在为临床治疗KOA提供借鉴。

1 软骨细胞衰老与SASP

软骨退变是KOA的特征性改变之一。软骨退变的过程中存在大量衰老的软骨细胞,衰老的软骨细胞可释放大量SASP因子进一步加剧关节退变。因此,研究软骨细胞衰老对KOA的防治具有重要意义。“细胞衰老”的概念最早可追溯至1961年,由Leonard Hayflick和Paul Moorhead两位学者提出^[6]。现代研究认为,细胞衰老是多种应激因素诱导产生的一种稳定而持久性的增殖停滞状态^[7]。这种衰老可分为复制性衰老(replicative senescence)和早衰(stress-induced premature senescence, SIPS)。前者指细胞经过多次分裂达到分裂上限,因端粒缩短等机制触发,进入不可逆细胞周期停止状态,不再进行增殖分裂;后者则是指由于机械应力、氧化应激、表观遗传、炎性刺激、脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)等生物大分子损伤而诱导细胞未达到正常分裂次数极限时过早地出现类似复制性衰老的状态^[8]。细胞衰老呈现多种特征,如细胞周期阻滞蛋白质p16^{INK4a}、p21^{Cip1}表达水平增加以及核衰老相关异染色质位点、衰老相关分泌表型、衰老相关-β-半乳糖苷酶以及细胞形态学的变化等^[9]。衰老细胞具有重要生物学作用。研究表明,衰老细胞在体内外实验中可发挥重要的抑癌作用^[10-11]。此外,衰老细胞还与组织修复^[12]密切相关。

衰老细胞的一个特性是释放SASP,即由各种生物活性分子构成的一个高度复杂的混合物,主要包括促炎因子如白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、趋化因子如趋化因子1(C-X-C motif ligand 1, CXCL1)、趋化因子3(C-X-C motif ligand 3, CXCL3)、趋化因子10(C-X-C motif ligand 1, CXCL10)、生长因子如肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)以及一些其他的生物活性分子^[13]。近年来, SASP的内涵进一步得到延伸。脂氧化物^[14]、白三烯^[15]、前列腺素^[16]、胞外囊泡^[17]及其非编码核酸^[18]也参与了细胞的衰老过程。这些物质可双向调控邻近细胞和全身。另外, SASP的调控是多层面调控网络协同作用的结果。核因子κB(nuclear factor κB, NF-κB)信号通路作为SASP调控的核心转录因子,可整合多种上游信号通路的输入^[19]。DNA损伤可通过DNA损伤反应激活GATA结合蛋白4,进而激活NF-κB;同时,线粒体DNA可进入胞质通过环磷酸鸟苷-磷酸腺苷合成酶-干扰素基因刺激因子(cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase/stimulator of interferon genes, cGAS-STING)通路激活NF-κB^[20]。此外,研究发现,蛋白激酶D1、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinases, p38 MAPK)和核内不均一性核糖核蛋白-沉默信息调节因子1(heterogeneous nuclear ribonucle-

oprotein A1-silent information regulator 1, HN RNPA1-SIRT1)复合物也参与了NF-κB的活性调控^[21]。这是SASP在转录水平的主要调控机制。在转录后调控层面,腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate activated protein kinase, AMPK)可通过抑制雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)调控MAPK活化蛋白激酶2-无名指蛋白36样1(MAPK activated protein kinase 2-ZFP36 ring finger protein like 1, MAPKAPK2-ZFP36L1)轴,实现对SASP因子转录、翻译及翻译后的修饰调控^[22];同时,钙结合蛋白A13(calcium binding protein A13, S100A13)可通过调节白细胞介素-1α(interleukin-1α, IL-1α),间接影响p38 MAPK信号通路^[23]。在表观遗传层面, SASP基因表达受到组蛋白变体MACROH2A1、组蛋白变体H2A.J^[24]、高迁移率族蛋白A(high mobility group protein A, HMGA)和高迁移率族蛋白B(high mobility group protein B, HMGB)^[25]的精细调控。甲基转移酶样因子3(methyltransferase-like 3, METTL3)、甲基转移酶样因子14(methyltransferase-like 14, METTL14)^[26]和赖氨酸特异性去甲基酶4(lysine-specific demethylase 4, KDM4)^[27]也对SASP因子的表达具有促进作用。研究表明,乙酰辅酶A合成酶2可通过磷酸核糖氨基咪唑羧化酶和磷酸核糖氨基咪唑琥珀酰羧胺合酶(phosphoribosylaminoimidazole carboxylase and phosphoribosylaminoimidazolesuccinocarboxamide synthase, PAICS)乙酰化修饰,促进细胞自噬介导其蛋白降解,使衰老细胞嘌呤合成降低,加剧DNA损伤并激活SASP表达^[28]。总之,随着对SASP的深入研究,其作用机制将得以进一步阐明,其与更多衰老相关性疾病的内在联系得以揭示。

2 SASP与KOA

研究表明,细胞在衰老过程中所释放的SASP组分与各系统衰老性疾病相关,其中包括骨关节炎(osteoarthritis, OA)等骨科疾病^[29]。衰老细胞能够通过介导SASP发挥级联放大效应,诱发或进一步加速OA的进程^[30]。另外, KOA患者关节液中IL-6、TNF-α、MMPs等SASP相关因子水平与KOA发病严重程度相关,并具备作为标志物的潜力^[31]。BUSSE B等^[32]在已行置换的关节软骨中发现了衰老细胞,而衰老细胞会分泌大量SASP分子,从而也证实了SASP参与了KOA的发病。

SASP与大量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)被释放到细胞外环境当中,能促进线粒体的损伤,加剧细胞衰老进程。LIU S R等^[33]研究表明,一种装载γ-干扰素预刺激微泡的ROS响应性水凝胶能改善线粒体的功能,从而延缓细胞衰老、缓解OA。体外实验证实,针对SASP相关分子的靶向抑制剂也在OA的治疗中有很大大前景^[34]。鲁索利替尼能通过下调小鼠骨髓基质细胞中IL-6、TNF-α及基质金属蛋白酶的表达而抑制SASP^[35];二甲双胍能通过AMPK信号调节SASP来缓解损伤诱导的小鼠OA^[36];雷帕霉素能通过调节MAPKAPK2和IL-1的翻译调控SASP等^[37]。这些证据表明, SASP作为KOA病理进程中的核心驱动因素,可通过靶向调控SASP网络,延缓软骨细胞衰老及KOA的发病进程。近年来,天然化合物在这一方面取得了较为显著的研究成果,在KOA的临床治疗中显示出潜力。

3 天然化合物调控SASP治疗KOA

天然化合物是指从植物、微生物及海洋生物等自然资源中分离提取出的具有多重生物活性作用的化学物质。天然化合物依据其化学结构可分为萜类、生物碱类、黄酮类等数十种。天然化合物通常具有多靶点、多机制、多途径及毒副作用小的特性。随着组学技术的发展,大量研究揭示了具有抗软骨细胞衰老和抑制SASP释放潜力的天然化合物的信号相互作用网络与关键分子靶点。近年来,特别是传统中药来源的天然化合物在KOA的基础研究中取得了丰硕成果。传统中药来源的天然化合物具有抗炎、抗氧化、清除衰老细胞活性、抑制SASP关键组分等药理活性作用,能对NF- κ B、cGAS-STING、MAPK等多种信号通路进行调节,从而在KOA的防治中展现出独特优势与潜力。

3.1 萜类化合物 萜类化合物是一种广泛存在于植物中的有机化合物,具有调节免疫、抗炎、抗氧化等生物活性。根据异戊二烯单元的数量,萜类化合物通常可分为单萜、倍半萜、二萜及三萜等。近年来研究发现,萜类化合物可通过下调SASP因子的表达和抑制衰老标志蛋白,减轻软骨破坏。

羽扇豆醇(lupeol)是一种广泛存在于西洋参、玉竹等药用植物中的化合物。马运锋等^[38]研究发现,羽扇豆醇能降低SASP的信使RNA(messenger RNA, mRNA)水平,抑制ROS产生,下调衰老标志蛋白p21和p16表达。MA Y F等^[39]研究发现羽扇豆醇可通过SIRT3/mTOR轴调节自噬进而减轻OA小鼠软骨细胞衰老。雷公藤红素(celastrol)是中药雷公藤的主要活性成分之一。胡益华等^[40]研究表明,电针联合雷公藤红素可显著下调KOA模型小鼠外周血中TGF- α 、TGF- β 1、IL-1 β 、IL-6、MMP-2、MMP-9表达和关节炎评分。人参皂苷(ginsenoside)是一类从人参中提取的萜类化合物,目前已被发现的种类达上百种。现代药理学研究表明,人参及其有效成分不仅具有抗炎、抗氧化的作用,还能通过抑制NF- κ B和MAPK信号通路抑制细胞外基质的降解。人参三醇是人参中含量最丰富的一种人参皂苷。研究表明,人参三醇不仅能下调KOA模型小鼠MMP-9、MMP-13、TNF- α 和IL-6等SASP因子的表达,还能抑制衰老标志蛋白p21表达^[41]。人参三醇具有缓解KOA衰老细胞的作用。研究表明,人参皂苷Rb₁、Rg₁、Rg₃、Rg₅不仅能通过下调IL-1 β 、IL-6、MMP-1、MMP-13、TNF- α 等多种SASP成分延缓OA的进展,还能通过NF- κ B信号通路调节氧化应激、自噬,发挥防治KOA的作用^[42]。

许多萜类化合物均能通过多种作用途径防治KOA。如以木通皂苷^[43]、山楂酸^[44]、齐墩果酸^[45]等为代表的五环三萜类化合物,以及以三七皂苷^[46]、绞股蓝皂苷^[47]、葫芦素E^[48]等为代表的四环三萜类化合物均对KOA的防治具有积极作用。这些化合物可通过调控NF- κ B信号通路延缓KOA的进展^[49]。尽管现有研究尚未将这些化合物的作用明确归因于对SASP的整体调控,但它们已被证实能有效抑制多种SASP的关键组分(如特定的细胞因子和基质金属蛋白酶)。这提示调控SASP是其发挥抗软骨细胞衰老作用的潜在核心机制,值得未来进行更深入的靶向研究。

3.2 多酚类化合物 多酚类化合物是由多个酚基团构成的天然活性物质。因具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种生物活性,多酚类化合物在食品、生物、医学等领域得到了广泛研究与应用。但因结构各异,其在体内的生物利用率不一致。多酚类物质在KOA的防治中具有潜力,其作用可能与抑制SASP因子释放、下调衰老标志蛋白及抗氧化应激等多种作用相关。

白藜芦醇(resveratrol)是一种存在于葡萄科、桑科、百合科等植物中的天然多酚类物质。YANG S L等^[50]研究发现, resveratrol可下调IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-8、MMP-1、MMP-3、MMP-9、MMP-13等SASP因子表达。白藜芦醇联合美洛昔康可下调轻中度KOA患者C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、补体蛋白C3和C4水平^[51]。杨萍^[52]研究发现,白藜芦醇能调节磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinaseB, PI3K/Akt)、NF- κ B、Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin signaling pathway, Wnt/ β -catenin)等信号通路,减轻氧化应激、抑制软骨细胞凋亡,从而延缓KOA的进展。紫檀芪(pterostilbene)是白藜芦醇的甲基化衍生物,具有更高的生物利用度和稳定特性^[53]。研究表明,紫檀芪能降低前交叉韧带横断(anterior cruciate ligament transection, ACLT)与内侧半月板失稳术(destabilization of medial meniscus, DMM)诱导的KOA模型大鼠IL-6、MMP-13、解聚蛋白样金属蛋白酶5(adisintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 5, ADAMTS5)水平,减少软骨细胞衰老标志物p16和p21表达^[54]。紫檀芪还能增强II型胶原蛋白表达,抑制PI3K/Akt和NF- κ B信号通路激活,在治疗OA中发挥抗软骨细胞衰老作用。姜黄素(curcumin)主要来源于姜黄、郁金、莪术等姜科植物。在卵巢切除术(ovariectomy, OVX)诱导的OA模型大鼠中,姜黄素对IL-1 β 、IL-6和金属蛋白酶表现出显著抑制作用^[55]。在另一项ACLT诱导的大鼠模型中,姜黄素能激活SIRT1蛋白从而抑制ER应激,进而延缓膝关节退化与软骨细胞凋亡^[56]。此外,多种化合物的混合物比单一化合物在拮抗SASP方面显示出优势。研究发现,姜黄素、白藜芦醇和 β -石竹烯混合物能通过显著下调SASP因子及p16^{ink4a}蛋白水平而发挥抗衰老作用^[57]。近年来,随着对姜黄素抗衰老机制的深入研究,姜黄素有望成为治疗KOA的药物。

多酚类化合物可通过抑制细胞因子、基质金属蛋白酶等关键SASP因子,下调p16、p21衰老标志蛋白,以及调控PI3K/Akt、NF- κ B、Wnt/ β -catenin关键信号通路,减轻氧化应激和软骨细胞凋亡,延缓关节退变。多酚类化合物具有防治KOA的潜力。部分酚类物质因其生物利用率低而致作用受限,但联合使用能通过协同效应增强拮抗SASP作用。因此,提高单一化合物的体内利用率和研究多种化合物协同作用机制是未来的研究方向。

3.3 黄酮类化合物 黄酮类化合物是以C₆-C₃-C₆为基本碳架的一类有机化合物,已发现的有近万种。研究发现,此类化合物具有抗炎、镇痛、抗氧化自由基、抗衰老和提高免疫力等多重生物活性作用。黄酮类化合物对调节SASP、抑制软骨细胞衰老具有重要作用。

槲皮素(quercetin)具有强抗氧化作用,主要存在于洋葱、山楂、桑寄生等植物当中。在非人灵长类动物模型实验中,达沙替尼和quercetin联合间歇性给药能降低IL-6、CXCL1释放,促进软骨代谢^[58]。达沙替尼和槲皮素混合物能下调ACLT诱导的OA大鼠SASP因子水平^[59]。另有研究显示,两者联合使用还可消除衰老细胞,进一步肯定了槲皮素改善关节退变的作用^[60]。研究发现,异槲皮素(isoquercetin)作为槲皮素的单糖基化衍生物,能抑制衰老软骨细胞中IL-6、TNF- α 、MMP-13等SASP的表达,减少p16和p21细胞衰老标志物,减轻氧化还原失衡从而缓解KOA^[61]。漆黄素(fisetin)具有下调p16的作用,能降低IL-1 β 诱导的IL-6、TNF- α 、MMP-3、MMP-13和ADAMTS5表达,同时漆黄素能降低OA软骨中Ⅱ型胶原和蛋白质的降解^[62]。此外,在OA大鼠模型中,漆黄素可通过靶向SIRT6减少软骨细胞损伤诱导的SASP因子表达,显示出较强的抗细胞衰老特性^[63]。荭草苷(orientin)广泛存在于刚竹属竹叶、西番莲和金莲花等药用植物中。荭草苷能抑制ACLT诱导的OA大鼠软骨细胞中MMP-13、ADAMTS5、IL-6、TNF- α 和p21、p16表达^[64]。同时荭草苷可通过降低ROS水平来改善线粒体稳态,并通过调控PI3K/Akt/NF- κ B轴延缓大鼠KOA的进展^[64]。研究发现,荭草苷可通过核因子E₂相关因子(nuclear factor erythroid-2-related actor 2,Nrf2)/血红素加氧酶(heme oxygenase-1,HO-1)和SIRT6信号通路抑制NF- κ B,减缓DMM诱导的KOA进展^[65]。野漆树苷(rhoifolin)是来源于野漆树中的一种黄酮糖苷,具有降低炎症反应、改善骨溶解和抑制破骨细胞等生物活性^[66]。研究人员通过对ACLT诱导的KOA小鼠模型进行野漆树苷灌胃后发现,野漆树苷能下调KOA小鼠IL-6、TNF- α 、MMP-13、MMP-3等SASP因子水平,促进细胞外基质(extracellular matrix,ECM)的合成,从而发挥抗软骨细胞衰老和关节软骨变性的作用^[67]。此外,野漆树苷可通过抑制NF- κ B通路减轻骨溶解和破骨细胞生成。原花青素B₂(procyanidin B₂)是一种主要存在于葡萄种子中的天然黄酮类物质。研究表明,原花青素B₂可抑制IL-1 β 触发的MMP-3、MMP-10、IL-8和IL-6等SASP因子和p16、p21的表达,同时原花青素B₂可增加Ⅱ型胶原蛋白和蛋白聚糖,从而减少IL-1 β 触发的细胞外基质破坏^[68]。此外,原花青素B₂还可通过Nrf2/NF- κ B途径减轻体外关节软骨细胞的衰老。

黄酮类化合物在KOA治疗中表现出多途径抗衰老与软骨保护作用。黄酮类化合物主要通过抑制SASP因子、下调衰老标志蛋白表达、调控关键信号通路及改善氧化还原失衡与线粒体功能等机制,延缓软骨细胞衰老,减轻ECM降解。与其他化合物相比,多种多酚类化合物的协同作用机制研究较多,单一化合物及其衍生物的研究也较深入。这些研究为开发KOA的联合疗法和功能优化的衍生物提供了借鉴。

3.4 生物碱类化合物 生物碱类化合物是指一类含氮的碱类有机化合物,是中药材中重要的有效成分之一。目前已知的生物碱类物质已逾万种,其生物合成的途径中主要有氨基酸、鸟氨酸、色氨酸等。生物碱类化合物具有广泛的药理活性作用,但部分生物碱具有毒性,使其临床应用受限。多种生物碱类化合物(如苦参碱、青藤碱、小檗碱、胡椒碱等)可通过调

控NF- κ B、Wnt/ β -catenin、AMPK等多重信号通路调控SASP因子、抗氧化应激、促软骨细胞增殖,从而延缓KOA的进展^[69]。如来源于枸杞的烟碱(nicotine)可下调OA小鼠模型IL-6、IL-1 β 和MMP-9的表达,从而延缓关节软骨退化^[70]。来源于黄连、黄柏等中药材的黄连素(berberine)是一种异喹啉类生物碱。黄连素可通过下调IL-1诱导OA模型大鼠的MMP-1、MMP-3、MMP-13和ADAMTS5表达,增加S期细胞,减少G₀/G₁期细胞等机制产生抗骨关节炎的作用^[71]。从莲的干燥叶中提取的荷叶碱(nuciferine)是一种阿朴啡类生物碱,可减少OA患者软骨细胞的TNF- α 、IL-6、MMP-13和ADAMTS表达,并通过PI3K/Akt/NF- κ B信号通路缓解OA进展^[72]。从中药材益母草中提取的益母草碱(leonurine)能明显抑制IL-1 β 诱导的NO、前列腺素E₂(prostaglandin E₂,PGE₂)、IL-6及TNF- α 的产生,下调软骨细胞中环氧化酶-2(cyclooxygenase-2,COX-2)、MMP-3、MMP-13和ADAMTS5的表达,抑制IL-1 β 刺激的NF- κ B的活化^[73]。益母草碱可作为KOA的潜在治疗药物。

生物碱类化合物可通过多靶点调控机制在KOA治疗中展现出显著潜力。其主要通过抑制SASP因子,调节NF- κ B、Wnt/ β -catenin及PI3K/Akt等通路调控炎症因子,促进软骨细胞增殖与抗氧化应激,共同延缓关节退变。生物碱类物质具有抗炎、抗氧化、免疫调节等多种药理作用。研究表明,生物碱类化合物在治疗人体多种疾病中具有潜力。

3.5 苯丙素类化合物 苯丙素类化合物是由一个或多个C₆-C₃单位构成的有机化合物,大体可分为简单苯丙素、香豆素、木脂素等几大类。与治疗KOA相关的苯丙素类化合物主要为香豆素(coumarin)。香豆素是一类具有苯并 α -吡喃酮母核的天然产物,白芷、当归等中药植物中均存在香豆素。刘恺文等^[74]研究表明,香豆素能通过下调IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、MMP-9、MMP-13等SASP因子水平,下调p16和p21的表达。佛手柑内酯(bergapten)属于呋喃香豆素的一种,羌活、蛇床子、前胡等诸多中药均含有该成分。其结构包含呋喃环和香豆素骨架,这种结构赋予了其抗炎、抗氧化、抗骨质疏松等多种药理作用^[75]。佛手柑内酯在小鼠体内具有促进成骨分化、抑制活性氧的作用^[76]。研究表明,佛手柑内酯能下调由IL-1 β 上调的致炎因子IL-6和TNF- α 的表达,上调抗炎因子IL-4和IL-10水平;佛手柑内酯还能逆转IL-1 β 上调的衰老相关指标p16、p21、MMP-9和MMP-13的表达^[77]。这些证据表明佛手柑内酯在KOA的治疗中具有一定的价值。

苯丙素类化合物可通过调节SASP因子水平和下调衰老标志基因在KOA治疗中展现出潜在价值。目前相关研究较少,缺乏大规模动物实验数据支持,且其在体内的生物利用度和代谢稳定性等仍有待进一步验证。

综上所述,萜类、多酚类、黄酮类、生物碱类及苯丙素类天然化合物可调节多种SASP组分,如IL-6、IL-8、TNF- α 等细胞因子,MMP-3、MMP-9、MMP-13等基质金属蛋白酶,以及ROS、补体蛋白C3和C4等生物活性分子。此外,上述天然化合物可调节NF- κ B、MAPK、Nrf2等多重信号通路,综合干预KOA的病理过程。天然化合物具有多靶向治疗KOA的特性,提示自然界来源的多种天然化合物可能是治疗KOA的潜在药物。(见表1)

表 1 天然化合物调控 SASP 因子治疗 KOA 的机制

分类	代表化合物	研究对象	关键SASP因子及衰老标志蛋白	文献
萜类	羽扇豆醇	OA小鼠	↓ SASP mRNA水平; ↓ ROS; ↓ p16,p21	[38-39]
	雷公藤红素	KOA小鼠	↓ TGF-α、TGF-β1、IL-1β、IL-6、MMP-2、MMP-9	[40]
	人参三醇	KOA小鼠	↓ MMP-9、MMP-13、TNF-α、IL-6、↓ p21	[41]
多酚类	白藜芦醇	-	↓ IL-1β、TNF-α、IL-6、IL-8、MMP-1、MMP-3、MMP-9、MMP-13、CRP、补体蛋白C3和C4	[50-51]
	紫檀芪	ACLT+DMM诱导KOA大鼠	↓ IL-6、MMP-13、ADAMTS5; ↓ p16,p21	[54]
	姜黄素	OVX诱导OA大鼠	↓ IL-1β、IL-6、MMPs; (白藜芦醇+姜黄素+β-石竹烯)协同 ↓ SASP、↓ p16	[55-57]
黄酮类	槲皮素	非人灵长类动物、ACLT诱导OA大鼠	↓ IL-6、CXCL1、↓ p16,p21(联合达沙替尼)	[58-60]
	异槲皮素	衰老软骨细胞	↓ IL-6、TNF-α、MMP-13; ↓ p16,p21	[61]
	漆黄素	OA大鼠	↓ IL-6、TNF-α、MMP-3、MMP-13、ADAMTS5	[62-63]
	荭草苷	ACLT诱导KOA大鼠、小鼠	↓ MMP-13、ADAMTS5、IL-6、TNF-α、p16,p21	[64]
	野漆树苷	ACLT诱导KOA小鼠	↓ IL-6、TNF-α、MMP-13、MMP-3	[67]
	原花青素B ₂	体外实验	↓ IL-6、IL-8、MMP-3、MMP-10; ↓ p16,p21	[68]
	烟碱	OA小鼠	↓ IL-6、IL-1β、MMP-9	[70]
生物碱类	黄连素	OA大鼠	↓ MMP-1、MMP-3、MMP-13、ADAMTS-5	[71]
	荷叶碱	OA患者软骨细胞	↓ TNF-α、IL-6、MMP-13、ADAMTS	[72]
	益母草碱	软骨细胞	↓ NO、PGE ₂ 、IL-6、TNF-α; MMP-3、MMP-13、COX-2、ADAMTS5;	[73]
	香豆素	体外实验	↓ IL-1β、IL-6、TNF-α、↓ MMP-9、MMP-13; ↓ p16,p21	[74]
苯丙素类	佛手柑内酯	软骨细胞	↑ IL-6、TNF-α、IL-4、IL-10; ↓ MMP-9、MMP-13、p16,p21	[77]

注: ↑表示上调, ↓表示下调。

4 总结与展望

天然化合物来源丰富,易于获取,具有多靶点、低毒性等优势,已成为医学研究的热点之一。近年来,大量研究表明KOA的病理机制与衰老软骨细胞分泌的SASP因子密切相关,因此,针对SASP的靶向干预已成为延缓KOA进展的重要研究方向。萜类、多酚类、黄酮类、生物碱类、苯丙素类天然化合物能通过调控SASP关键因子,抑制炎症反应,减轻软骨细胞衰老和损伤,延缓关节软骨退变,从而在一定程度上抑制KOA的进展。天然化合物在KOA的临床治疗中具有潜在的应用价值。

尽管天然化合物在调控SASP及延缓软骨细胞衰老中展现出显著潜力,但仍存在一些不足。(1)目前多数研究局限于动物实验,缺乏大规模临床试验验证其安全性与有效性;(2)部分天然化合物生物利用度低、代谢稳定性差等问题限制了其临床应用;(3)多种化合物的协同作用研究较少,其协同机制仍有待深入探究。因此,未来研究应聚焦以下三个方面:(1)利用组学技术进一步解析天然化合物调控SASP的分子网络,明确核心靶点与协同机制,并构建类器官模型验证,促进临床转化;(2)开发新型递送系统,如纳米载体、水凝胶、微针等以提高天然化合物的生物利用度与靶向性;(3)推进多学科交叉研究,加强现代生物分子学、药学、中医学等学科融合,加速临床应用转化。

参考文献

[1] JANG S, LEE K, JUJ H. Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee[J]. Int J Mol Sci,2021,22(5):2619.
[2] HUNTERD J, MARCH L, CHEW M. Osteoarthritis in

2020 and beyond: A lancet commission[J]. Lancet,2020, 396(10264):1711-1712.
[3] GENG N N, FAN M T, KUANG B, et al. 10-hydroxy-2-decenoic acid prevents osteoarthritis by targeting aspartyl β hydroxylase and inhibiting chondrocyte senescence in male mice preclinically[J]. Nat Commun,2024,15(1):7712.
[4] CAO H, YANG P P, LIU J, et al. MYL3 protects chondrocytes from senescence by inhibiting clathrin-mediated endocytosis and activating of Notch signaling[J]. Nat Commun,2023,14(1):6190.
[5] 闫炳翰,李志超,苏辉,等.天然产物调控氧化应激治疗骨质疏松症[J].中国组织工程研究,2024,28(24):3915-3921.
[6] HAYFLICK L, MOORHEAD P S. The serial cultivation of human diploid cell strains[J]. Exp Cell Res,1961,25: 585-621.
[7] DI MICCO R, KRIZHANOVSKY V, BAKER D, et al. Cellular senescence in ageing: From mechanisms to therapeutic opportunities[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2021, 22(2):75-95.
[8] 叶启程,聂萍.抑制细胞衰老在骨关节炎软骨再生治疗中的研究进展[J].组织工程与重建外科,2023,19(6):597-601.
[9] WU C J, LIU R X, HUAN S W, et al. Senescent skeletal cells cross-talk with synovial cells plays a key role in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. Arthritis Res Ther,2022, 24(1):59.
[10] SCHMITT C A, WANG B S, DEMARIA M. Senescence

- and cancer—role and therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Clin Oncol*,2022,19(10):619–636.
- [11] 贾瑄,程龙,牛畅.细胞衰老与肿瘤治疗[J].首都师范大学学报(自然科学版),2024,45(4):68–76.
- [12] KRIZHANOVSKY V, YON M, DICKINS R A, et al. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis[J]. *Cell*,2008,134(4):657–667.
- [13] SUN Y, WANG X, LIU T W, et al. The multifaceted role of the SASP in atherosclerosis: From mechanisms to therapeutic opportunities[J]. *Cell Biosci*,2022,12(1):74.
- [14] WILEY C D, SHARMA R, DAVIS S S, et al. Oxylipin biosynthesis reinforces cellular senescence and allows detection of senolysis[J]. *Cell Metab*,2021,33(6):1124–1136.e5.
- [15] WILEY C D, BRUMWELL A N, DAVIS S S, et al. Secretion of leukotrienes by senescent lung fibroblasts promotes pulmonary fibrosis[J]. *JCI Insight*,2019,4(24):e130056.
- [16] CHENG H, HUANG H Y, GUO Z K, et al. Role of prostaglandin E₂ in tissue repair and regeneration [J]. *Theranostics*,2021,11(18):8836–8854.
- [17] ZHANG L, PITCHER E, PRAHALAD V, et al. Targeting cellular senescence with senotherapeutics: Senolytics and senomorphics[J]. *FEBS J*,2023,290(5):1362–1383.
- [18] WALLIS R, JOSIPOVIC N, MIZEN H, et al. Isolation methodology is essential to the evaluation of the extracellular vesicle component of the senescence-associated secretory phenotype[J]. *J Extracell Vesicles*,2021,10(4):e12041.
- [19] SALMINEN A, KAARNIRANTA K. NF- κ B signaling in the aging process[J]. *J Clin Immunol*,2009,29(4):397–405.
- [20] VICTORELLI S, SALMONOWICZ H, CHAPMAN J, et al. Apoptotic stress causes mtDNA release during senescence and drives the SASP[J]. *Nature*,2023,622(7983):627–636.
- [21] 陈军,毛泽斌.衰老相关分泌表型[J].中国生物化学与分子生物学报,2024,40(9):1205–1214.
- [22] LABERGE R M, SUN Y, ORJALO A V, et al. MTOR regulates the pro-tumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting IL1A translation [J]. *Nat Cell Biol*,2015,17(8):1049–1061.
- [23] SU Y Y, XU C Z, SUN Z M, et al. S100A13 promotes senescence-associated secretory phenotype and cellular senescence via modulation of non-classical secretion of IL-1 α [J]. *Aging (Albany NY)*,2019,11(2):549–572.
- [24] CONTREPOIS K, COUDEREAU C, BENAYOUN B A, et al. Histone variant H2A.J accumulates in senescent cells and promotes inflammatory gene expression[J]. *Nat Commun*,2017,8:14995.
- [25] SOFIADIS K, JOSIPOVIC N, NIKOLIC M, et al. HMGB1 coordinates SASP-related chromatin folding and RNA homeostasis on the path to senescence[J]. *Mol Syst Biol*,2021,17(6):e9760.
- [26] LIU P Y, LI F M, LIN J H, et al. m6A-independent genome-wide METTL3 and METTL14 redistribution drives the senescence-associated secretory phenotype[J]. *Nat Cell Biol*,2021,23(4):355–365.
- [27] ZHANG B Y, LONG Q L, WU S S, et al. RETRACTED ARTICLE: KDM4 orchestrates epigenomic remodeling of senescent cells and potentiates the senescence-associated secretory phenotype[J]. *Nat Aging*,2021,1(5):454–472.
- [28] YANG L, YOU J W, YANG X C, et al. ACSS2 drives senescence-associated secretory phenotype by limiting purine biosynthesis through PAICS acetylation[J]. *Nat Commun*,2025,16(1):2071.
- [29] ATTUR M, KRASNOKUTSKY S, STATNIKOV A, et al. Low-grade inflammation in symptomatic knee osteoarthritis: Prognostic value of inflammatory plasma lipids and peripheral blood leukocyte biomarkers[J]. *Arthritis Rheumatol*,2015,67(11):2905–2915.
- [30] HAN Z Y, WANG K T, DING S L, et al. Cross-talk of inflammation and cellular senescence: A new insight into the occurrence and progression of osteoarthritis[J]. *Bone Res*,2024,12(1):69.
- [31] CHEN Y H, ZHANG X, CHOU C H, et al. Association of dipeptidylpeptidase 4 (CD26) with chondrocyte senescence and radiographic progression in knee osteoarthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*,2023,75(7):1120–1131.
- [32] BUSSE B, DJONIC D, MILOVANOVIC P, et al. Decrease in the osteocyte lacunar density accompanied by hypermineralized lacunar occlusion reveals failure and delay of remodeling in aged human bone[J]. *Aging Cell*,2010,9(6):1065–1075.
- [33] LIU S R, CHENG S W, CHEN B W, et al. Microvesicles-hydrogel breaks the cycle of cellular senescence by improving mitochondrial function to treat osteoarthritis[J]. *J Nanobiotechnology*,2023,21(1):429.
- [34] YANG J, XU J, QIU Z, et al. Lycorine hydrochloride directly targets UBA1 to suppress cellular senescence[J]. *Acta Pharm Sin B*,2025,15(3):1696–1699.
- [35] FARR JN, KHOSLA S. Cellular senescence in bone[J]. *Bone*,2019 121:121–133.
- [36] LI J, ZHANG B, LIU W X, et al. Metformin limits osteoarthritis development and progression through activation of AMPK signalling[J]. *Ann Rheum Dis*,2020,79(5):635–645.
- [37] 王鹏,满振涛,李伟.靶向衰老细胞在骨关节炎治疗中的

- 研究进展[J].临床医学进展,2024,14(4):519-525.
- [38] 马运锋,曹玉净,韩小飞.羽扇豆醇通过SIRT3/mTOR通路调节自噬以改善骨关节炎软骨细胞衰老[J].四川大学学报(医学版),2025,56(1):83-93.
- [39] MA Y F, CAO Y J, HAN X F. Lupeol alleviates chondrocytesenescence in osteoarthritis by regulating autophagy via the sirtuin 3/mechanistic target of rapamycin kinase pathway[J]. J Sichuan Univ Med Sci Ed,2025,56(1):83-93.
- [40] 胡益华,阳春华,卢圆圆,等.电针联合雷公藤红素干预膝骨关节炎模型小鼠滑膜和滑膜液中转化生长因子 β 的表达变化[J].中国组织工程研究,2022,26(14):2252-2258.
- [41] KUANG B, GENG N N, YI M, et al. Panaxatriol exerts anti-senescence effects and alleviates osteoarthritis and cartilage repair fibrosis by targeting UFL1[J]. J Adv Res,2024,74:493-511.
- [42] CHEN J C, HUANG L, LIAO X F. Protective effects of ginseng and ginsenosides in the development of osteoarthritis (Review)[J]. Exp Ther Med,2023,26(4):465.
- [43] GU M B, JIN J, REN C H, et al. Akebia Saponin D suppresses inflammation in chondrocytes via the NRF2/HO-1/NF- κ B axis and ameliorates osteoarthritis in mice[J]. Food Funct,2020,11(12):10852-10863.
- [44] CHEN Y L, YAN D Y, WU C Y, et al. Maslinic acid prevents IL-1 β -induced inflammatory response in osteoarthritis via PI3K/AKT/NF- κ B pathways[J]. J Cell Physiol,2021,236(3):1939-1949.
- [45] XU Y, WEI J L, WANG W, et al. Oleanolic acid slows down aging through IGF-1 affecting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Molecules,2025,30(3):740.
- [46] LIU H, YANG J Q, YANG W Q, et al. Focus on notoginsenoside R1 in metabolism and prevention against human diseases[J]. Drug Des Devel Ther,2020,14:551-565.
- [47] 牛帅帅,孙卓伟,王承群.绞股蓝皂苷A调控lncRNATT-TY15/miR-335-5p通路对骨关节炎软骨细胞损伤的影响及机制[J].河北医药,2022,44(7):981-985.
- [48] WANG L, XU H, LI X, et al. Cucurbitacin E reduces IL-1 β -induced inflammation and cartilage degeneration by inhibiting the PI3K/Akt pathway in osteoarthritic-chondrocytes[J]. J Transl Med,2023,21(1):880.
- [49] 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.
- [50] YANG S L, SUN M L, ZHANG X N. Protective effect of resveratrol on knee osteoarthritis and its molecular mechanisms: A recent review in preclinical and clinical trials[J]. Front Pharmacol, 2022,13:921003.
- [51] MAROUF B H, HUSSAIN S A, ALI Z S, et al. Resveratrol supplementation reduces pain and inflammation in knee osteoarthritis patients treated with meloxicam: A randomized placebo-controlled study[J]. J Med Food, 2018.
- [52] 杨萍.白藜芦醇通过调控信号通路治疗膝骨关节炎的研究进展[J].中草药,2023,54(4):1311-1320.
- [53] 陈卓,李子铭,杨永玉.紫檀芪对棕榈酸诱导巨噬细胞炎症因子分泌的影响[J].临床与病理杂志,2021,41(8):1728-1734.
- [54] WANG Y, ZHAO H, JIA S S, et al. Senomorphic agent pterostilbene ameliorates osteoarthritis through the PI3K/AKT/NF- κ B axis: An in vitro and in vivo study[J]. Am J Transl Res,2022,14(8):5243-5262.
- [55] PARK S, LEE L R, SEO J H, et al. Curcumin and tetrahydrocurcumin both prevent osteoarthritis symptoms and decrease the expressions of pro-inflammatory cytokines in estrogen-deficient rats[J]. Genes Nutr,2016,11:2.
- [56] PURPURA M, LOWERY R P, WILSON J M, et al. Analysis of different innovative formulations of curcumin for improved relative oral bioavailability in human subjects[J]. Eur J Nutr,2018,57(3):929-938.
- [57] MATA CCHIONE G, GURĂU F, SILVESTRINI A, et al. Anti-SASP and anti-inflammatory activity of resveratrol, curcumin and β -caryophyllene association on human endothelial and monocytic cells[J]. Biogerontology,2021,22(3):297-313.
- [58] MAURER S, KIRSCH V, RUTHS L, et al. Senolytic therapy combining Dasatinib and Quercetin restores the chondrogenic phenotype of human osteoarthritic chondrocytes by the release of pro-anabolic mediators[J]. Aging Cell,2025,24(1):e14361.
- [59] DAI H H, CHEN R, GUI C, et al. Eliminating senescent chondrogenic progenitor cells enhances chondrogenesis under intermittent hydrostatic pressure for the treatment of OA[J]. Stem Cell Res Ther,2020,11(1):199.
- [60] ZHOU Y Y, AL-NAGGAR I M A, CHEN P J, et al. Senolytics alleviate the degenerative disorders of temporomandibular joint in old age[J]. Aging Cell,2021,20(7):e13394.
- [61] ZHOU S Q, LIAO F, WEN H Y. Isoquercetin alleviates osteoarthritis via regulating the NOX4/Nrf2 redox imbalance in senescent chondrocytes[J]. Int J Biol Macromol, 2025,306(Pt2):141562.
- [62] ZHANG Y T, ZHOU Y. Advances in targeted therapies for age-related osteoarthritis: A comprehensive review of current research[J]. Biomed Pharmacother,2024,179:117314.

- [63] WANG X Z, LI X Y, ZHOU J L, et al. Fisetin suppresses chondrocyte senescence and attenuates osteoarthritis progression by targeting sirtuin 6[J]. *Chem Biol Interact*, 2024,390:110890.
- [64] CHEN H T, LIU S Y, XING J W, et al. Orientin alleviates chondrocyte senescence and osteoarthritis by inhibiting PI3K/AKT pathway[J]. *Bone Joint Res*, 2025, 14(3):245–258.
- [65] XIA W Y, XIAO J, TONG C L, et al. Orientin inhibits inflammation in chondrocytes and attenuates osteoarthritis through Nrf2/NF- κ B and SIRT6/NF- κ B pathway[J]. *J Orthop Res*, 2023,41(11):2405–2417.
- [66] KILIÇ C S, KISLA M M, AMASYA G, et al. Rhoifolin: A promising flavonoid with potent cytotoxic and anticancer properties: Molecular mechanisms and therapeutic potential[J]. *EXCLI J*, 2025, 24:289–320.
- [67] CHEN H, QIN J, SHI H, et al. Rhoifolin ameliorates osteoarthritis via the Nrf2/NF- κ B axis: in vitro and in vivo experiments[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022,30(5): 735–745.
- [68] CAI W X, ZHANG Y B, JIN W Y, et al. Procyanidin B2 ameliorates the progression of osteoarthritis: An in vitro and in vivo study[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022,113(PtA):109336.
- [69] 沈树钰,罗承诺,章晓云,等.中药生物碱类成分防治膝骨关节炎的作用与机制[J].*中国组织工程研究*, 2025,29(11): 2368–2376.
- [70] COURTIES A, DO A, LEITE S, et al. The role of the non-neuronal cholinergic system in inflammation and degradation processes in osteoarthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020,72(12):2072–2082.
- [71] ZHOU Y, TAO H Y, LI Y M, et al. Berberine promotes proliferation of sodium nitroprusside-stimulated rat chondrocytes and osteoarthritic rat cartilage via Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016,789:109–118.
- [72] WEN H Y, ZHOU S Q, LI J P, et al. Nuciferine attenuates the progression of osteoarthritis by targeting PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway[J]. *J Funct Foods*, 2021,86:104682.
- [73] XIAG Q, ZHUM P, LIJ W, et al. An alkaloid from *Menispermum dauricum*, dauricine mediates Ca^{2+} influx and inhibits NF- κ B pathway to protect chondrocytes from IL-1 β -induced inflammation and catabolism[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024,321:117560.
- [74] 刘恺文,叶元兰,郭风劲.香豆素调控SASP抑制细胞衰老缓解骨关节炎的试验研究[J].*重庆医科大学学报*, 2024, 49(12):1556–1565.
- [75] LIANG Y D, XIE L, LIU K, et al. Bergapten: A review of its pharmacology, pharmacokinetics, and toxicity[J]. *Phytother Res*, 2021,35(11):6131–6147.
- [76] ZHOU Y, WANG J, YANG W D, et al. Bergapten prevents lipopolysaccharide-induced inflammation in RAW264.7 cells through suppressing JAK/STAT activation and ROS production and increases the survival rate of mice after LPS challenge[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 48:159–168.
- [77] 叶元兰,刘恺文,潘一鸣,等.佛手柑内酯延缓骨关节炎软骨细胞衰老[J].*陆军军医大学学报*, 2025,47(3):262–274.

(收稿日期:2025-04-07 编辑:蒋凯彪)

(上接第202页)

- [42] 吴宾,杨自更,张婧,等.柚皮素对低氧性肺动脉高压大鼠右心室重塑的影响[J].*天津医药*, 2025,53(2):129–134.
- [43] 王祁,赵博,高璐,等.基于PI3K/AKT/mTOR信号通路探讨野黄芩苷联合虎杖苷抗慢性支气管炎的作用机制[J].*中国病理生理杂志*, 2023,39(10):1780–1788.
- [44] 秦一冰.补阳还五汤治疗慢阻肺合并肺动脉高压临床及机制研究[D].沈阳:辽宁中医药大学, 2021.
- [45] 王祺,关玉娟,齐越,等.血府逐瘀汤对肺纤维化大鼠肺组织Smad-3、MMP-7蛋白表达的影响[J].*辽宁中医药大学学报*, 2019,21(9):36–39.
- [46] 刘祎,杨漾,苏畅,等.基于ACSL4信号通路探讨血府逐瘀汤干预冠心病血瘀证大鼠铁死亡的作用机制[J].*中国实验方剂学杂志*, 2025,31(6):27–38.
- [47] 张圆,高蓉,毕书浩,等.苓桂术甘汤合葶苈大枣泻肺汤灌肠对甲醛致急性肺水肿大鼠的实验研究[J].*新中医*, 2022, 54(9):23–28.
- [48] 张璐,方莉,徐淑钰,等.基于TLR4/NF- κ B通路探讨芪白平肺胶囊对COPD不同阶段大鼠肺血管重构的改善作用[J].*中国实验方剂学杂志*, 2025;1–10.(2025-02-14)<https://link.cnki.net/doi/10.13422/j.cnki.syfjx.20250302>.
- [49] 崔一然,尚津锋,焦家康,等.活血化痰中药通过抑制铁死亡对MCAO大鼠脑缺血损伤的保护作用机制[J].*中华中医药杂志*, 2023,38(7):3080–3085.
- [50] 余松平,詹宇亮,涂伟玲,等.丹红注射液治疗大鼠肺动脉高压的作用及机制研究[J].*中国医学创新*, 2022,19(14): 10–15.

(收稿日期:2025-04-21 编辑:时格格)