

· 综述 ·

中医药调控胆固醇代谢防治骨关节炎研究进展[※]陆诗雨^{1,2,3} 李 超^{1,2,3} 罗 雁^{1,2,3} 付长龙^{1,2,3}▲

摘 要 胆固醇代谢平衡对维持软骨细胞正常功能至关重要,软骨细胞胆固醇代谢紊乱发生,可引起胆固醇在软骨细胞内的异常蓄积,从而引发一系列病理变化,进一步加剧骨关节炎病理程度。近年来,中医药凭借多靶点、多通路整体调节的独特优势,能够通过干预软骨细胞胆固醇代谢、减轻炎症表现、改善线粒体功能等方面,在防治 OA 方面展现出独特优势。

关键词 骨关节炎;胆固醇代谢;中医药;研究进展

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)不仅与机械负荷累积和衰老相关,其发病机制亦与全身代谢紊乱联系密切,因此也是一种“代谢综合征”^[1]。其主要病理特征包括关节软骨进行性退变、滑膜组织炎性反应、骨赘异常增生和软骨下骨重塑。OA 在中医学属于“骨痹”范畴,多因肝肾气血亏虚,外感风寒湿邪,致使经络痹阻、气血瘀滞,临床以关节疼痛、僵硬、肿胀、活动受限为主要表现。中医治疗以补肝肾、祛风湿、活血化瘀、通络止痛为主^[2]。

胆固醇稳态在骨骼发育中具有重要作用,若其调节功能紊乱可导致软骨细胞内胆固醇异常蓄积,参与 OA 的发生与发展^[3]。国内外多项研究已证实胆固醇与软骨降解之间存在关联,但其具体机制尚未完全阐明。为此,笔者从中医药干预胆固醇代谢角度,综述其在 OA 治疗中的作用,以期临床提供新的思路。

1 胆固醇代谢

细胞内胆固醇稳态是外源摄取、内源合成、外排及酯化等过程协同调节的结果,对维持正常细胞功能至关重要。稳态失衡常与不健康饮食、动脉粥样硬化及心血管疾病风险升高紧密相关。近年来,越来越多的研究表明,胆固醇代谢紊乱是 OA 发病机制中的重要病理环节^[4]。

胆固醇稳态失衡导致胆固醇代谢紊乱,可引起软

骨细胞内胆固醇异常蓄积,进而诱发炎症反应、细胞外基质代谢紊乱等病理变化,最终导致软骨降解与关节功能障碍。其机制可能涉及以下方面:一方面,通过上调甾醇调节元件结合蛋白 2(SREBP2)的表达,促使其进入细胞核,提高胆固醇合成与摄取相关基因的表达,加速胆固醇流入^[5];另一方面,胆固醇合成中间产物氧化甾醇和桥甾醇过度蓄积,可激活肝脏 X 受体(LXR),正常情况下 LXR 活化可启动胆固醇外排基因,促进过量胆固醇外流,但在 OA 中该途径受到抑制^[6]。因此,限制胆固醇流入软骨细胞或促进其外排,恢复细胞内胆固醇稳态,是改善 OA 的重要举措。

研究表明,中药在调控胆固醇代谢中具有良好的作用,其机制可能涉及胆固醇在细胞内的分布与转运调节。以泽泻饮为例,该方可通过上调肝 X 受体 α (LXR- α)及其下游胆固醇 7 α -羟化酶(CYP7A1)的活性,增强胆汁酸合成途径,促进胆固醇向胆汁酸转化,从而维持机体胆固醇稳态;同时还可抑制 NPC1 样细胞内胆固醇转运蛋白 1(NPC1L1)的表达,减少肠道胆固醇的吸收^[7]。

2 胆固醇代谢紊乱引发 OA 的相关机制

2.1 降低膜流动性 胆固醇作为细胞膜的组成成分以及胆汁酸、类固醇激素的来源,在体内具有重要生理功能。胆固醇在细胞膜中大量蓄积,可使细胞膜的脂质形成“液态有序相”,改变膜的生物物理性质,降低其流动性。在 OA 软骨细胞中,高胆固醇水平能够降低细胞膜流动性,干扰特定的信号级联反应,抑制软骨形成基因的表达,影响软骨细胞正常功能,从而加剧 OA 的退行性病变^[8]。

※基金项目 福建中医药大学校级课题(No.X2023024)

▲通信作者 付长龙,男,研究员,医学博士。研究方向:骨关节炎基础与临床研究。E-mail:993001232@qq.com

• 作者单位 1. 福建中医药大学中西医结合学院中西医结合研究院(福建 福州 350122);2. 福建省中西医结合老年性疾病重点实验室(福建 福州 350122);3. 中医骨伤及运动康复教育部重点实验室(福建 福州 350122)

细胞内高胆固醇水平可降低软骨细胞膜流动性,并影响转化生长因子- β (TGF- β)与黏着斑激酶(FAK)信号传导途径的交互作用。正常情况下,二者通过竞争性调控胆固醇的外流与摄取维持动态平衡。当细胞内稳态失衡且FAK信号占主导地位时,可致软骨细胞内胆固醇异常蓄积,进而促使软骨细胞凋亡,诱发软骨退变,加剧OA病理进程^[9]。囊泡系统对关节软骨正常生理功能具有重要意义:一方面,维持软骨正常结构的细胞外基质(ECM)需要软骨细胞持续合成分泌,而囊泡是这一过程的核心运输载体;另一方面,囊泡在信号传导与细胞通讯中发挥着重要作用,外泌体可携带多种细胞因子至损伤部位,促进细胞的自我修复。高胆固醇水平引起的细胞膜流动性降低可阻碍囊泡形成,破坏囊泡系统的正常功能。综上,在OA的病理过程中,胆固醇代谢异常所致的软骨细胞膜流动性降低是加速疾病进展的重要环节。因此,调节胆固醇水平及相关信号通路,有望改善软骨细胞功能,对延缓OA发展具有重要意义。

2.2 加剧炎症反应 研究发现,调节胆固醇代谢对减轻OA软骨细胞的炎症损伤具有积极作用。在实验性OA模型中,高水平的低密度脂蛋白(LDL)通过LDL受体大量进入软骨细胞,导致游离胆固醇及胆固醇酯过量堆积。LDL渗入关节腔后可被活性氧(ROS)氧化为关键致病因子氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL),进而增加促炎细胞因子表达,加剧滑膜炎症反应并促进异位骨形成^[10]。同时,细胞内高胆固醇水平可正向调控凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1(LOX-1),后者主要识别并内吞ox-LDL。因此,降低LDL水平或抑制LOX-1表达可能成为干预OA进展的潜在策略。

IL-1 β 是软骨细胞促炎和促分解代谢反应的重要诱导剂,可促进环氧化酶-2(COX-2)释放,增加基质金属蛋白酶3(MMP3)、基质金属蛋白酶13(MMP13)的表达,同时下调II型胶原蛋白和关键转录因子SRY框相关高迁移率族蛋白9(SOX9)的表达。SOX9对维持ECM稳态至关重要。上述变化加剧软骨ECM降解,导致软骨损伤。IL-1 β 的释放与“炎症小体”蛋白复合体的活化密切相关^[11],其中NLRP3炎症小体的作用近年受到广泛关注。软骨细胞内游离胆固醇过饱和超出溶酶体的储存能力时,可形成胆固醇结晶,导致溶酶体破裂、ROS增多,进而激活NLRP3炎症小体。因此,降低细胞内胆固醇含量、抑制ROS以阻断NLRP3炎症小体的激活,可能对OA治疗具有积极意义^[12]。

此外,Peng F等^[13]研究发现,沉默信息调节因子1(SIRT1)表达受抑可能导致胆固醇流出减少,该过程与ATP结合盒转运蛋白A1(ABCA1)表达水平下降相关,其机制涉及叉头框蛋白O3a(FOXO3a)核转位及其与LXR- α 相互作用的障碍。上述变化可进一步扰乱胆固醇代谢,加剧炎症反应。软骨细胞内胆固醇过度蓄积还可激活胆固醇羟化酶(如CH25H和CYP7B1),促进氧化甾醇代谢产物生成。这些氧化甾醇能与视黄酸相关孤儿受体 α (ROR α)结合并激活该受体,进而调控炎症相关因子的表达,诱发软骨细胞炎症反应,甚至导致细胞凋亡与软骨破坏,加重患者临床症状。

综上所述,胆固醇在软骨细胞中异常蓄积可通过多途径加剧炎症损伤,包括激活各类炎症因子、上调基质降解酶表达,破坏ECM稳态,导致软骨持续损伤与OA的进展^[14]。因此,改善胆固醇代谢紊乱、减轻炎症反应,可望成为延缓OA病情发展的良好手段。

2.3 引发糖酵解异常 正常关节软骨中,厌氧与需氧糖酵解(Warburg效应)在软骨细胞内共存。Warburg效应是某些关节炎疾病发展的重要特征之一,指即使在氧供充足条件下,细胞仍依赖糖酵解代谢为增殖供能。在糖酵解过程中,葡萄糖氧化生成的丙酮酸进入三羧酸循环转化为柠檬酸,后者经裂解释放乙酰辅酶A,可促进脂肪酸链伸长;当脂肪酸链达16个碳长度时,棕榈酸酯被释放,进而被氧化或储存为甘油三酯。乙酰辅酶A也可经羟甲基戊二酰辅酶A合成酶(HMGCS)和羟甲基戊二酰辅酶A还原酶(HMGCR)催化合成胆固醇^[15]。这可能是OA患者软骨细胞内胆固醇异常蓄积的重要机制之一。

缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)作为糖酵解-胆固醇代谢轴的上游调节因子,与细胞内脂质微环境的稳定相关。高胆固醇水平可能通过调节HIF-1 α 等代谢信号通路影响糖酵解。糖酵解代谢异常影响软骨细胞形态,加剧ECM降解,促进骨关节炎的发展。Kumar A^[16]等人研究发现,丙酮酸激酶M2型(PKM2)作为糖酵解的关键限速酶,能够催化丙酮酸的转变并生成ATP。其活性状态影响糖酵解的速率和通量,决定了葡萄糖分解产生能量(ATP)和丙酮酸的效率。正常生理状态下,其催化功能保障糖酵解顺利进行,为细胞提供能量。而病理状态下,如ox-LDL诱导的巨噬细胞中,PKM2的激活能够抑制ABCA1和ATP结合盒转运蛋白G1(ABCG1)的表达,减少胆固醇流出,加速胆固醇在软骨细胞内积累。

糖酵解和胆固醇代谢的串扰是一个不可忽视的代谢级联反应,对先天免疫和训练免疫亦具有重要意义。研究^[17]表明,在 OA 患者的关节中,葡萄糖与 LDL 发生糖化修饰形成 ox-LDL,进而激活巨噬细胞表面清道夫受体 CD36,促进胆固醇异常蓄积并触发 NLRP3 炎症小体活化,引起 IL-1 β 等促炎因子及基质金属蛋白酶(MMPs)释放,导致软骨基质降解。因此,改善软骨细胞胆固醇代谢失衡,将有望成为延缓 OA 的潜在策略。

2.4 导致线粒体功能障碍 目前的研究表明,软骨细胞胆固醇代谢紊乱诱发软骨细胞损害的主要机制之一是线粒体功能障碍^[18]。胆固醇作为生物膜的重要组成部分,在质膜中的含量更丰富,对调节信号通路以及膜的流动性起着关键作用。为了确保膜内胆固醇水平并维持其稳态,胆固醇通过包括囊泡介导的运输和蛋白质介导的非囊泡运输在内的各种机制输送到线粒体等各类亚细胞膜^[19]。线粒体作为关节组织中必不可少的细胞器,在维持软骨细胞正常生理功能中起着关键作用。与线粒体外膜不同,由于缺乏孔蛋白,线粒体内膜(IMM)对溶质相当不渗透,因此需要类固醇生成急性调节蛋白(STARD1)作为线粒体胆固醇转运的核心分子,将胆固醇递送至 IMM。

当 STARD1 过量表达,IMM 中胆固醇异常蓄积,这将会减少膜的有序液相向无序液相的转变,导致线粒体膜流动性下降,进而影响线粒体膜的完整性,激活内在凋亡途径。细胞色素 C 与凋亡蛋白酶激活因子 1(Apaf-1)结合形成的凋亡小体能够激活 caspase-9/caspase-3 级联反应,这一级联反应将会导致软骨细胞凋亡^[20]。同时,线粒体膜流动性降低使线粒体膜蛋白 SLC25A11(2-氧戊二酸载体)构象改变,其功能受到抑制,其底物结合能力下降,导致线粒体基质还原型谷胱甘肽(GSH)耗竭,抗氧化防御能力削弱,引发线粒体活性氧爆发^[21]。这种氧化应激状态能够激活核因子- κ B(NF- κ B)等炎症通路,上调 MMP13 和 runt 相关转录因子 2(RUNX2)表达,同时抑制软骨合成标志物 SOX9,最终导致软骨细胞合成障碍及外基质损坏。此外,胆固醇氧化产物(如 27-羟基胆固醇)的堆积进一步加剧线粒体膜电位失衡和呼吸链复合物功能紊乱,形成恶性循环^[22]。因此,胆固醇过量蓄积导致线粒体膜流动性降低,进而影响线粒体功能障碍,引发一系列病理活动,可能是加速 OA 病情进展的原因,而逆转这一现象可能干预 OA 的病理进展。

3 中药调控胆固醇代谢防治 OA

3.1 改善膜流动性 熊胆粉作为传统中药材,可通过“利胆”作用促进胆汁分泌、协调肝胆疏泄,间接调控体内胆固醇代谢过程。牛磺熊去氧胆酸(TUDCA)被认为是熊胆粉的主要活性成分。Arai Y 等^[23]研究发现,TUDCA 在亚胶束浓度下能够通过降低细胞内胆固醇水平和增加膜流动性来恢复退变软骨细胞的软骨形成特性。姜黄素是从姜黄的根茎中提取的多酚,能够增强骨髓间充质干细胞(BMSCs)的旁分泌效应,抑制胆固醇吸收,降低胆固醇水平,进而改善膜流动性,显著促进软骨细胞增殖和迁移所需的跨膜信号传导及迁移过程中软骨细胞膜变形能力^[24];并激活 Wnt/ β -catenin 和 TGF- β 信号通路,上调 Col2a1、Aggrecan、Sox9 等合成代谢基因的表达,抑制 MMP13 等分解代谢酶的表达,从而有效修复 OA 中的软骨损伤^[25]。在关节软骨中,软骨细胞膜承担着重要生理功能,如信号的接收与传导、物质交换等。当软骨细胞膜流动性异常,影响膜上相关元件,膜正常功能受到阻遏,就会发生软骨细胞代谢障碍,进而加剧 OA 的发生与发展。一项关于血液流变学的研究^[26]发现,丹参注射液能够降低生物膜胆固醇含量,改善膜的流动性来提高细胞的变形能力。

3.2 减轻炎症反应 LiuSS 等人^[27]发现芍药苷(PF)能够通过调节 Wnt/ β -catenin 通路抑制 ox-LDL 诱导的炎症反应,主要体现在经 PF 处理后的细胞中 IL-6、IL-8(重要促炎因子)的水平显著降低,而 IL-10(抗炎因子)的水平升高。何湛湛^[28]运用《金匱要略》中的经方“枳实薤白桂枝汤”进行实验,发现枳实薤白桂枝汤能够有效降低模型动物体内总胆固醇(TC)以及 LDL 水平,同时动物血清中 IL-1 β 及 IL-8 的水平得到逆转,炎症反应得到缓解;细胞中 ABCA1、ABCG1 及 B 族 I 型清道夫受体的水平升高,促进细胞内胆固醇的流出。研究者由此推测,这可能是枳实薤白桂枝汤通过激活瞬时受体电位通道锚蛋白 1,后者利于 ABCA1、ABCG1 的表达提高,从而对改善胆固醇代谢紊乱起到积极的作用。于宁等人^[29]在研究中提到,抑制胆固醇外流可能增加 NLRP3 炎症小体的表达,且黄芩苷可以逆转这一现象。其机制可能是通过促进 ABCA1 介导的胆固醇外流并通过调控 NLRP3/caspase-1/GSDMD 通路抑制细胞焦亡来实现的。白藜芦醇(RES)^[30]是一种广泛存在于药用植物(如何首乌)中的抗毒素。研究发现,在 IL-1 β 诱导的软骨细胞模型中,RES 通过激活 SIRT1/FoxO1 通路,显著上调胆固醇外流基因磷酸

化 FoxO1、LXR α 、ABCA1、ApoA1 的表达,同时抑制胆固醇合成基因 SREBP2、HMGCR 的转录与翻译,通过促进胆固醇外排以及抑制合成的方式减少细胞内总胆固醇及游离胆固醇水平,从而恢复软骨细胞内正常胆固醇水平。Mai 等人^[31]运用牛蒡素(ARC)干预 IL-1 β 诱导的软骨细胞炎症模型,发现 ARC 能够很好地抑制 CH25H/CYP7B1/ROR α 轴,降低 MMP3、MMP13 和 COX-2 等表达,恢复 SOX9 及 II 型胶原蛋白水平,下调 LOX-1、LXR- α 、ABCA1 等关键胆固醇代谢基因的表达,不仅减轻了软骨细胞的炎症损伤,还显著减少软骨下骨吸收。

3.3 调节糖酵解代谢 在 OA 中,高葡萄糖环境促进 ROS 生成,诱导胆固醇蓄积及促炎因子、MMPs 释放^[16];同时,ROS 增多亦可将 LDL 转化为 ox-LDL 并上调糖酵解,二者形成恶性循环加剧软骨退变。补阳还五汤主要功效在于“益气活血”,在降脂、抗炎、改善微循环等方面有较好疗效^[32]。Ji M 等人^[33]发现补阳还五汤能够通过抑制 PKM2/HIF-1 α 信号通路,阻断 GLUT1、LDHA 等糖酵解基因的异常激活,促进 M2 型巨噬细胞极化及抗炎因子分泌,同时抑制 M1 型巨噬细胞诱发的炎症反应,恢复胆固醇逆转运相关基因 ABCA1/ABCG1 的表达,降低胆固醇沉积。地黄是一种广泛用于治疗 OA 的传统中药,在对抗 OA 软骨细胞的分解代谢和炎症反应方面表现出显著的治疗益处,其中 5-羟甲基糠醛(5-HMF)是其发挥作用的活性成分之一。5-HMF 在 IL-1 β 诱导的 OA 细胞模型及 DMM 手术诱导的 OA 小鼠模型中,通过上调 Glut1/HK1/LDHA 信号通路激活软骨细胞糖酵解,促进葡萄糖摄取和乳酸生成。乳酸作为糖酵解产物,可通过激活 LXR α 诱导胆固醇逆向转运关键蛋白 ABCA1 表达,促进胆固醇外排,增强软骨基质合成并抑制降解,且 Glut1 敲除会消除其保护效应。结合 5-HMF 对胆固醇的调控作用,其可通过抑制 SREBP2 基因介导的胆固醇合成、激活 LXR α /ABCA1 促进胆固醇外排等途径,减少软骨细胞胆固醇蓄积,恢复膜流动性,优化 Glut1 等膜转运蛋白的空间构象和功能活性,进一步维持糖酵解通路的高效运转,从而延缓 OA 进展^[34]。

3.4 改善线粒体功能 当归多糖(ASP)是当归的主要活性成分,具有抗炎等作用^[35]。体外研究^[36]表明,ASP 通过 PPAR γ /SOD2/ROS 通路激活 PPAR γ ,下调 HMGCR 抑制胆固醇的合成,并上调胆固醇逆向转运蛋白 ABCA1,减少软骨细胞内胆固醇蓄积;同时,线粒体基质中的关键抗氧化酶 SOD2 表达上调,有效清除

了细胞内过量的 ROS。该结果纠正了胆固醇代谢紊乱,并显著减轻了线粒体氧化应激。另有研究^[37]证明,低分子量 ASP(3.2 kDa)更易穿透细胞膜,通过增强线粒体脂肪酸氧化能力,抑制肝脏胆固醇合成,促进肠道胆固醇排泄,从而改善 OA 大鼠的软骨退变。此外,姜黄素通过激活 AMPK/PINK1/Parkin 线粒体自噬通路,选择性清除 OA 软骨细胞中功能异常的线粒体,恢复线粒体膜电位并抑制 ROS 过度生成,激活 SREBP-2,抑制其下游靶基因 NPC1L1 的表达,从而减少肠道对胆固醇的吸收,进而抑制软骨细胞凋亡,并通过下调 MMP13、上调 II 型胶原和蛋白聚糖的合成,延缓软骨基质降解^[38]。线粒体既是细胞内活性氧(ROS)的主要来源,也是铁死亡与凋亡信号的关键整合枢纽。芍药苷的干预可通过抑制 MALAT1,恢复 ABCA1 介导的胆固醇外排,维持线粒体膜脂质组成的稳定性,减少线粒体膜脂质过氧化底物的生成,进而抑制铁死亡,最终发挥保护线粒体功能的作用^[39,40]。

4 小结与展望

OA 的病理机制涉及炎症反应、氧化应激、代谢紊乱及软骨细胞功能异常等多维度失衡。近年来研究发现,胆固醇代谢异常通过诱导软骨细胞外基质降解、激活炎症通路及干扰细胞代谢等途径加速软骨退变。中医药凭借多靶点、多通路整体调节的独特优势,能够通过干预软骨细胞胆固醇代谢、减轻炎症表现、改善线粒体功能等方面展现延缓 OA 进展的潜力。尽管中药在调控胆固醇代谢治疗 OA 方面取得进展,但仍存在机制研究深度不足、临床证据薄弱等问题。未来需整合代谢组学与网络药理学揭示中药复方多靶点协同机制,并探索针灸、导引等非药物疗法对胆固醇代谢的调节作用,为 OA 防治提供创新思路。

参考文献

- [1] KLOPPENBURG M, NAMANE M, CICUTTINI F. Osteoarthritis [J]. Lancet, 2025, 405(10472): 71-85.
- [2] 吕世伟,关雪峰,杨永菊,等. 膝关节炎之中医病因病机概述[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(11): 85-88.
- [3] 林艳铭,涂海水,兰书洁,等. 升麻素苷介导 lncRNA NEAT1/miR-128-3p 改善骨关节炎软骨细胞胆固醇代谢的机制研究[J]. 北京中医药大学学报, 2025, 48(1): 55-67.
- [4] 周小丁,关佳欣,范鹰. 维生素 D 代谢与胆固醇致心血管疾病的关系[J]. 临床心血管病杂志, 2024, 40(12): 963-966.
- [5] 廖雅成,宋保亮. 胆固醇的代谢调控与细胞内运输机制[J]. 科技导报, 2016, 34(13): 53-59.
- [6] PAPATHANASIOU I, ANASTASOPOULOU L, TSEZOU A. Cholesterol metabolism related genes in osteoarthritis [J]. Bone, 2021, 152: 116076.

- [7] 翟意, 潘晓叶, 吴颖昕. 泽泻饮通过调节 ApoE^{-/-}小鼠胆固醇代谢改善动脉粥样硬化[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(4): 472–477.
- [8] LEE G, YANG J, KIM S, et al. Enhancement of intracellular cholesterol efflux in chondrocytes leading to alleviation of osteoarthritis progression[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2025, 77(2): 151–162.
- [9] TAKAHASHI K, KANERVA K, VANHARANTA L, et al. ORP2 couples LDL-cholesterol transport to FAK activation by endosomal cholesterol/PI(4,5)P(2) exchange[J]. *EMBO J*, 2021, 40(14): e106871.
- [10] DE MUNTER W, VAN DEN BOSCH M H, SLOETJES A W, et al. High LDL levels lead to increased synovial inflammation and accelerated ectopic bone formation during experimental osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(5): 844–855.
- [11] 孟庆欣, 罗雅元, 张畔. NLRP3 炎症小体对 2 型糖尿病动脉粥样硬化的影响及作用机制研究[J]. 中国医药指南, 2024, 22(30): 6–10.
- [12] DUEWELL P, KONO H, RAYNER K J, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals[J]. *Nature*, 2010, 464(7293): 1357–1361.
- [13] PENG F, HUANG X, SHI W, et al. 5, 7, 3', 4'-tetramethoxyflavone ameliorates cholesterol dysregulation by mediating SIRT1/FOXO3a/AB-CA1 signaling in osteoarthritis chondrocytes[J]. *Future Med Chem*, 2021, 13(24): 2153–2166.
- [14] CHOI W, LEE G, SONG W, et al. The CH25H-CYP7B1-RORalpha axis of cholesterol metabolism regulates osteoarthritis[J]. *Nature*, 2019, 566(7743): 254–258.
- [15] JIANG D, GUO J, LIU Y, et al. Glycolysis: an emerging regulator of osteoarthritis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1327852.
- [16] KUMAR A, GUPTA P, RANA M, et al. Role of pyruvate kinase M2 in oxidized LDL-induced macrophage foam cell formation and inflammation[J]. *J Lipid Res*, 2020, 61(3): 351–364.
- [17] EDGAR L, AKBAR N, BRAITHWAITE A T, et al. Hyperglycemia induces trained immunity in macrophages and their precursors and promotes atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2021, 144(12): 961–982.
- [18] 赵智博, 满振涛, 李伟. 胆固醇代谢在骨关节炎疾病中的作用及研究进展[J]. 山东大学学报(医学版), 2024, 62(2): 1–9.
- [19] GUO P, ALHASKAWI A, ADEL ABDO MOQBEL S, et al. Recent development of mitochondrial metabolism and dysfunction in osteoarthritis[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1538662.
- [20] MONTERO J, MARI M, COLELL A, et al. Cholesterol and peroxidized cardiolipin in mitochondrial membrane properties, permeabilization and cell death[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1797(6–7): 1217–1224.
- [21] GOICOECHEA L, CONDE DE LA ROSA L, TORRES S, et al. Mitochondrial cholesterol: metabolism and impact on redox biology and disease[J]. *Redox Biol*, 2023, 61: 102643.
- [22] FARNAGHI S, PRASADAM I, CAI G, et al. Protective effects of mitochondria-targeted antioxidants and statins on cholesterol-induced osteoarthritis[J]. *FASEB J*, 2017, 31(1): 356–367.
- [23] ARAI Y, CHOI B, KIM B J, et al. Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) counters osteoarthritis by regulating intracellular cholesterol levels and membrane fluidity of degenerated chondrocytes[J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(8): 3178–3189.
- [24] ZHANG R, ZHANG Q, ZOU Z, et al. Curcumin supplementation enhances bone marrow mesenchymal stem cells to promote the anabolism of articular chondrocytes and cartilage repair[J]. *Cell Transplant*, 2021, 30: 2139986480.
- [25] HONG T, ZOU J, YANG J, et al. Curcumin protects against bisphenol A-induced hepatic steatosis by inhibiting cholesterol absorption and synthesis in CD-1 mice[J]. *Food Sci Nutr*, 2023, 11(9): 5091–5101.
- [26] 牛雯颖, 袁良杰, 韩翠翠, 等. 丹参注射液对老龄大鼠血液流变学指标和红细胞膜胆固醇的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(7): 140–143.
- [27] LIU S, LI Y, WU C. Paeoniflorin suppresses the apoptosis and inflammation of human coronary artery endothelial cells induced by oxidized low-density lipoprotein by regulating the Wnt/beta-catenin pathway[J]. *Pharm Biol*, 2023, 61(1): 1454–1461.
- [28] 何湛湛, 杨桢, 陶旭光, 等. 基于 TRPA1 调控泡沫细胞胆固醇代谢作用探讨枳实薤白桂枝汤治疗 AS 的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(10): 1–10.
- [29] 于宁, 宋囡, 曹媛, 等. 基于胆固醇外流探讨黄芩苷调控 NLRP3/caspase-1/GSDMD 改善动脉粥样硬化[J]. 中国中西医结合杂志, 2025, 45(5): 578–583.
- [30] LIANG C, XING H, WANG C, et al. Resveratrol improves the progression of osteoarthritis by regulating the SIRT1-FoxO1 pathway-mediated cholesterol metabolism[J]. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023: 2936236.
- [31] MAI J, XIAO J, MA Y, et al. Arctiin alleviates the progression of osteoarthritis by regulating the cholesterol metabolic pathway[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 263.
- [32] LIU B, WANG C, WENG Z, et al. Glycolytic enzyme PKM2 regulates cell senescence but not inflammation in the process of osteoarthritis[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2023, 55(9): 1425–1433.
- [33] JI M, MAO L, WEI Y, et al. The anti-atherosclerotic effects of Buyang Huanwu Decoction through M1 and M2 macrophage polarization in an ApoE knockout mouse model[J]. *J Physiol Investig*, 2024, 67(2): 79–87.
- [34] LI W, QU X, HAN Y, et al. Ameliorative effects of 5-hydroxymethyl-2-furfural (5-HMF) from *Schisandra chinensis* on alcoholic liver oxidative injury in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(2): 2446–2457.
- [35] 武艳芝, 姚远, 杨五小, 等. 基于 NF-κB 信号通路探讨当归多糖对 LPS 介导的 SD 大鼠骨性关节炎作用研究[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(11): 136–140.
- [36] NI S, YI N, YUAN H, et al. Angelica sinensis polysaccharide improves mitochondrial metabolism of osteoarthritis chondrocytes through PPARgamma/SOD2/ROS pathways[J]. *Phytother Res*, 2023, 37(11): 5394–5406.
- [37] MA P, SUN C, LI W, et al. Extraction and structural analysis of Angelica sinensis polysaccharide with low molecular weight and its lipid-lowering effect on nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Food Sci Nutr*, 2020, 8(7): 3212–3224.
- [38] 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.
- [39] FU C, LAN S, LIN Y, et al. lncRNA MALAT1-mediated regulation of cholesterol-oxidative stress-iron metabolic dysregulation by paeoniflorin in osteoarthritic chondrocytes[J]. *Pharmaceutical Biology*, 2026, 64(1): 278–294.
- [40] 付长龙, 林艳铭, 兰书洁, 等. 透骨消痛胶囊调控 Malat1 与 miR-16-5p 的 ceRNA 减轻骨关节炎软骨细胞“胆固醇-铁”代谢紊乱的机制[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(15): 4363–4371.

(收稿日期: 2025-08-24)

(本文编辑: 黄明愉)