· 综述 ·

黄芪甲苷Ⅳ对骨关节炎的作用机制研究※

陆诗雨[1]　郭静依[1]　庄涵璇[1]　陈佳楠[1]　方祥鹏[1]　黄辉[2,3]　李雁婷[2,3]　仲卫红[2,3▲]

摘　要　黄芪甲苷Ⅳ是中药黄芪的主要活性成分，现代药理学研究表明，其能够通过抑制炎症反应、减轻氧化应激损伤、阻断糖酵解、调节铁死亡等多种途径延缓骨关节炎（OA）进展，在治疗OA方面具有较大潜力。本文综述黄芪甲苷Ⅳ近期研究进展，探析黄芪甲苷Ⅳ可能改善OA病情的作用机制，以期为OA治疗的基础研究向临床转化提供理论支撑。

关键词　骨关节炎；黄芪甲苷Ⅳ；作用机制

随着人口老龄化加剧和肥胖率持续攀升，骨关节炎（Osteoarthritis，OA）已成为全球范围内最常见的退行性关节疾病之一[1]。患者临床主要表现为关节疼痛、肿胀和活动受限，这些症状可导致部分患者日常生活质量的严重下降。OA主要病理变化为关节软骨退变及邻近结构的反应性改变[2,3]。OA发病机制复杂，与氧化应激、代谢重编程、炎症反应等密切相关，这些因素可导致软骨细胞凋亡，同时也是促进OA病理进展的主要原因[4]。目前临床治疗OA的手段主要包括口服或外用非甾体抗炎药、关节腔注射及手术等，多侧重于对症止痛。上述方法虽能在一定程度上缓解症状，但可能伴随胃肠道不良反应、术后并发症等潜在风险。在中医学中，OA属“骨痹”范畴，其发病以肝肾不足、气血亏虚为内因，风寒湿邪侵袭为外因，内外合邪，致使经络痹阻、气血瘀滞[5]。基于“筋骨并重、补虚扶正”的治则，针刺、温针灸、中药复方、中药熏洗等中医干预手段被广泛用于OA的治疗。

现今，诸多研究通过探索中药所含活性成分及其衍生物在延缓OA进展中的作用机制，为未来OA的防治提供了新思路。黄芪作为治疗骨关节炎常用方剂乌头汤的组成药物，以“补气升阳、固表扶正”为核心功效。黄芪通过补益脾肺之气，改善气虚这一内在基础；基于“后天养先天”理论，其补脾之力可间接有助于肝肾精血的充养，从而辅助筋骨得养；同时，黄芪以补气为要，气旺则有助于湿化、血行，辅助乌头汤中诸药共奏扶正祛邪、缓解OA症状之效。作为中药黄芪根部提取的核心生物活性成分，已有研究证实黄芪甲苷Ⅳ（AS-Ⅳ）能够通过抗炎、减轻氧化应激损伤、阻断糖酵解、调节铁死亡等药理作用，有效延缓OA病理进展[6]。本文将系统探讨AS-Ⅳ延缓OA病理进展的作用机制，以期为AS-Ⅳ防治OA提供理论依据。

1　AS-Ⅳ概述及药理作用

AS-Ⅳ是羊毛酯醇形的四环三萜皂苷，其结构修饰主要发生在A环的侧链C-2和C-3位以及D环上。常见的修饰包括引入含羟基、酯基团和含氮基团。AS-Ⅳ特征性的母核结构及其多个修饰位点使其具有较高的生物利用度且安全性良好，因此在心血管、肾脏、肝脏等多个领域均展现出良好前景[6]。

相关研究表明，AS-Ⅳ具备抑制炎症反应、减轻氧化应激损伤、阻断糖酵解、调节铁死亡等药理作用[6]。例如，聚乙二醇修饰并负载AS-Ⅳ（CSP@AS-Ⅳ）的硅酸铜纳米颗粒能够增强药物释放和疗效，这一药物递送系统能够在OA酸性微环境中降解，在提高AS-Ⅳ靶向递送能力的同时释放铜离子和AS-Ⅳ，协同发挥抑制炎症、缓解氧化损伤和保护关节软骨的作用，延缓OA病理进展[7]。

2　AS-Ⅳ对OA的作用机制

2.1　抑制糖酵解　与大多数组织不同，关节软骨内缺乏血管、淋巴管及神经，需依赖关节腔滑液供给营养支持，使软骨细胞相对缺氧，故而软骨细胞需借助糖酵解使ATP快速生成。在OA病理进程中，炎症会造成软骨细胞缺氧，故而为了满足其能量供给需求，

※**基金项目**　福建中医药大学中医骨伤科学学科开放课题项目（No. XGS2023007）；福建中医药大学校管课题临床专项（No.XB2025077）；福建省自然科学基金项目（No.2026J01124099）；福建省财政厅项目（闽财指〔2025〕0876号）

▲**通信作者**　仲卫红，女，主任医师，教授，博士研究生导师。研究方向：骨关节的基础与临床研究。E-mail：zwh7118@126.com

· **作者单位**　1.福建中医药大学（福建 福州 350122）；2.福建中医药大学附属康复医院（福建 福州 350003）；3.福建省康复技术重点实验室（福建 福州 350003）

软骨细胞会发生代谢重编程，使胞内糖酵解水平转变为更加活跃的代谢状态[8,9]。代谢状态的改变将严重影响能量平衡、细胞功能和信号变化，引发软骨细胞肥大和细胞外基质降解，进而推动OA病情发展。AS-Ⅳ通过双重介导p53/miRNA-34a/LDHA与p53/TIGAR通路，下调糖酵解过程中关键蛋白的表达水平，进一步产生抗炎、抗氧化作用，延缓OA病情进展[10-12]。AS-Ⅳ还可通过阻断hsa_circ_0001982-miR-206/miR-613轴破坏糖酵解[13]。M1型巨噬细胞是炎症反应的关键驱动因素，其主要能量获取途径由氧化磷酸化转变为活跃的糖酵解代谢。相关研究[14-16]表明，转录因子FoxO1可以刺激糖异生基因的表达，AS-Ⅳ则可下调FoxO1启动子区域的甲基化水平，提升FoxO1的表达水平，进一步抑制与糖酵解相关的关键蛋白的表达，阻断糖酵解介导的巨噬细胞M1极化，从而减缓OA的炎症反应。此外，有学者[17-19]认为AS-Ⅳ还能够通过靶向去乙酰化酶重塑糖酵解，动态调节M1/M2极化表型，缓解OA进展。

己糖激酶2（HK2）、丙酮酸激酶M2（PKM2）等关键酶在糖酵解反应中均为参与OA病理进展的重要调控节点[20]。研究[21]发现，靶向调控circFOXO3，能够下调HK2、PKM2等糖酵解代谢相关蛋白的表达，改善软骨细胞糖酵解紊乱，延缓OA的发生与发展。lncRNA PVT1能够抑制miR-552-3p的表达，上调PKM2的表达，促进糖酵解、诱导细胞死亡并促进炎症细胞因子的分泌，加重软骨细胞损伤，加剧OA发展[22]。AS-Ⅳ则可通过下调HK2、PKM2等关键酶的表达，发挥抑制糖酵解的作用[21,23]。

2.2　改善线粒体稳态失衡　线粒体因能够产生大量ATP，被称为“细胞动力源”。作为线粒体产能中的副产物，大量活性氧（ROS）的蓄积将导致线粒体DNA突变、蛋白质结构改变等，进而引发线粒体功能障碍。为保障足量且能够满足细胞需求的功能性线粒体，线粒体进化出多种线粒体质量控制（MQC）系统，以保持线粒体功能和形态完整，其中涉及线粒体生物发生、线粒体动力学和线粒体自噬三个关键过程。研究表明，线粒体功能障碍及稳态失衡可引发ROS过量产生、氧化应激、代谢紊乱、炎症反应等，在OA的发生、发展中发挥关键作用[24-26]。作为MQC的关键调节因子，假定激酶1（PINK1）过表达可增强软骨细胞中线粒体自噬。而AS-Ⅳ可通过调节PINK1抑制p38 MAPK/NF-κB信号通路，促进线粒体自噬，清除受损线粒体并维持细胞能量稳态，进而改善软骨细胞衰老、促进软骨修复及再生，从而显著缓解OA病理进展[27,28]。DING R等[29]研究发现，AS-Ⅳ还能够通过抑制PINK1/Parkin通路，阻止缺氧引起的过度线粒体自噬，起到对软骨细胞的保护作用。综上所述，AS-Ⅳ对PINK1的双向调节可发挥良好的线粒体保护作用。

线粒体-内质网（ER）接触是位于内质网膜与线粒体外膜之间，经蛋白质介导形成的物理接触区域，可参与胞内转运、MQC调节等关键过程。研究发现，抑制线粒体-内质网接触所驱动的异常ER-线粒体通讯可减轻内质网应激、脂质过氧化和铁死亡，从而有助于维持线粒体稳态，缓解软骨细胞凋亡和软骨降解，进而改善OA软骨变性[30,31]。相关研究[32,33]发现，高剂量AS-Ⅳ能够调节线粒体-内质网功能障碍并减轻炎症损伤，通过上调双特异性磷酸酶1（DUSP1）和prohibitin 2（PHB2）表达，增强MQC功能，改善ER结构完整性，抑制氧化应激、缓解炎症浸润及抑制细胞焦亡，从而在OA发生与发展中发挥正向作用。

2.3　调节细胞外囊泡分泌　细胞外囊泡（EV）是细胞释放至胞外的膜性囊泡，作为载体参与蛋白质、核酸和脂质在细胞间的转运，从而调节多种生理和病理过程。外泌体为EV的重要亚群。LIU B等[34]研究发现，源自炎性成纤维细胞样滑膜细胞（FLS）的外泌体能够通过促进巨噬细胞发生M1极化，加剧软骨组织损伤，加速OA的病理进程。其具体机制涉及炎性FLS衍生的外泌体通过调控HIF-1α增强巨噬细胞糖酵解，进而引发巨噬细胞过度M1极化，加重OA的炎症反应。其中HIF-1α为决定性转录因子，体内给药HIF-1α抑制剂可缓解实验性OA[35,36]。而AS-Ⅳ则通过下调lncRNA LOC100912373的表达抑制FLS过度增殖及其外泌体分泌，下调HIF-1α对GABA-T的转录调控，进而减少巨噬细胞炎症浸润，延缓OA进展，这可能为OA治疗提供新途径[36,37]。

关节软骨及软骨下骨作为一个功能单元，二者相互协调、协同变化。软骨下骨内异常的骨重塑影响关节软骨的完整性，已成为OA进展的关键因素。成骨细胞（OB）不仅在骨骼形成和结构维持方面起核心作用，还能够通过分泌EV调节微环境，并携带miR-210-5p进一步加速软骨下骨异常重塑。在早期，内皮成骨细胞和基质成骨细胞能够升高Wnt活性，促进成骨基因表达、血管生成及线粒体功能维持，从而有利于适度的骨重塑。AS-Ⅳ可通过NMUR2适度刺激Wnt/β-catenin通路，促进骨髓来源的间充质干细胞（BMSCs）向OB分化，从而利于骨重塑，有助于维持骨

稳态[38]。但其中涉及的OB亚型及各特异性EV的具体作用机制仍需进一步探究。

血管生成中断作为OA进展的关键因素之一，可导致营养供应障碍、细胞死亡及骨塌陷[39]。YANG L等[40]研究发现，静脉注射AS-Ⅳ诱导的BMSCs外泌体能够通过miR-411/HIF-1α轴促进新生血管形成，改善细胞缺氧，减少软骨细胞凋亡。M2巨噬细胞产生的外泌体可以通过调控miR-26b-5p靶向TLR3和COL10A1，保护OA小鼠的关节软骨并改善其步态异常症状[41]。而AS-Ⅳ可通过调节巨噬细胞极化、抑制促炎表型并促进M2型极化，改善骨科系统疾病中局部炎症微环境，为骨关节炎的防治提供了间接证据[42]。此外，脂肪、脐带等类型的间充质干细胞、滑膜成纤维细胞、血小板和软骨干细胞/祖细胞等不同来源的EV也有助于延缓软骨损伤及相关症状，但AS-Ⅳ对上述来源EV的作用机制尚不明确，有待后续深入探究[43]。

2.4　调控胆固醇代谢　软骨细胞内胆固醇稳态依赖于低密度脂蛋白（LDL）介导的胞内胆固醇流入及通过转化为其他分子或高密度脂蛋白（HDL）介导的外排来保持平衡。当胞内胆固醇稳态被打破，胆固醇的异常积累可通过膜流动性改变、线粒体功能障碍及炎症反应等，诱发OA中软骨细胞凋亡[44]。相关研究[45]表明，AMPK通过SIRT1抑制胆固醇合成相关基因、减少胆固醇生成，并通过AMPK/SIRT1/LXRα－ABCA1通路促进胆固醇外流，因此调控胆固醇合成与外排可缓解OA软骨细胞胆固醇积累。DING H等[46]研究表明，AS-Ⅳ可通过调控AMPK/SIRT1/LXRα信号通路上调ABCG1、ABCA1等蛋白表达水平，进而促进胆固醇外排，减少脂质沉积。

胞内胆固醇水平紊乱还可能通过引起线粒体中胆固醇负荷增加，进而导致氧化应激和组织损伤，加快OA的进展。MLN64和StARD1之间的协同作用，将胆固醇从线粒体外转运至线粒体外膜，再从外膜移动到线粒体内膜，使胆固醇在线粒体堆积。这将导致线粒体氧化磷酸化功能被破坏，具体表现为复合物Ⅰ和复合物Ⅲ之间的关联被破坏以及后续超复合物I1+Ⅲ2+Ⅳ和Ⅰ1+Ⅲ2的组装受损，诱发氧化应激和线粒体谷胱甘肽耗竭，加重组织损伤。AS-Ⅳ可以通过激活LXRα介导的ABCG1、ABCA1/SR-B1信号通路来促进胆固醇外排，减少脂质沉积，修复受损的线粒体，减少ROS的产生[46]。

胆固醇是细胞膜的主要成分，从细胞膜释放胆固醇可增加膜流动性并促进黏着斑形成，从而促进软骨形成信号转导。黏着斑激酶（FAK）是黏着斑和细胞外基质的重要组成部分，介导细胞外基质和细胞之间的信号转导。激活FAK及其下游信号传导通路对于MSC的成骨分化至关重要[47]。ARAI Y等[48]研究发现，降低软骨细胞内胆固醇水平，可提高膜流动性并导致FAK的磷酸化及对SMAD2/3产生刺激作用，从而起到上调BMSCs向软骨细胞分化的能力，修复软骨损伤。其中，AS-Ⅳ不仅能够通过促进胆固醇外排改善膜流动性，还能够上调CXCR2，促进FAK磷酸化，从而保护关节软骨，这为OA治疗揭示了新的潜在机制[49,50]。

2.5　抑制铁死亡　铁死亡是一种新型细胞死亡模式。软骨细胞铁过载会诱发芬顿反应，使Fe^{2+}与过氧化氢反应后产生羟基自由基，胞内毒性ROS水平升高并引起脂质过氧化，最终导致软骨细胞功能障碍及铁死亡，加重OA的炎症反应[51]。而IL-1β等炎症细胞因子的积累也会引起铁的摄取和积累增加，在炎症条件下诱导铁死亡[52]。研究发现，在抗氧化剂谷胱甘肽（GSH）作用下，谷胱甘肽过氧化物酶4（GPX4）能够抑制脂质过氧化，保护细胞远离铁死亡。而AS-Ⅳ可以通过激活Nrf2，上调GPX4和HO-1表达，下调ACSL4等铁死亡相关蛋白的表达，降低脂质过氧化副产物（如MDA）和Fe^{2+}水平，促进Ⅱ型胶原蛋白的表达，从而发挥抗氧化作用，使铁死亡过程中断并利于OA软骨修复[53,54]。

铁死亡与线粒体功能密切相关。发生铁死亡的细胞内，线粒体往往呈现出典型损伤表现。受损线粒体产生的ROS可推动脂质过氧化进程并促进铁死亡，这一恶性循环将加速OA的进展[55]。Kelch样ECH相关蛋白1（Keap1）能够引起Nrf2降解。相关研究[56,57]发现，AS-Ⅳ可诱导p62磷酸化，提高其与Nrf2的亲和力，通过竞争性结合Keap1形成复合物，引起Keap1降解，从而减弱Keap1和Nrf2之间的相互作用，促进Nrf2核转位，上调GPX4、HO-1和SLC7A11等铁死亡相关基因的表达，同时降低ACSL4表达及胞内ROS水平。并且，AS-Ⅳ还能够降低线粒体ROS浓度，同时增强线粒体膜电位和ATP的产生，阻止铁死亡相关的线粒体损伤，进而改善线粒体功能障碍[58]。由此推测，AS-Ⅳ可能通过P62/Keap1/Nrf2等通路抑制脂质过氧化和铁死亡，同时改善线粒体功能障碍，缓解OA的病理进展。

3　小结

目前为止，针对OA探究的病理机制多涉及炎症、

软骨细胞凋亡、氧化应激、细胞外囊泡、线粒体功能障碍及代谢因素等方面。AS-Ⅳ不仅能够调节相关靶点及信号通路，延缓OA发展，且安全性良好。但目前仍面临许多问题：(1)AS-Ⅳ靶向糖酵解影响巨噬细胞极化、靶向线粒体-内质网接触、影响细胞外囊泡分泌、改善胆固醇代谢等方面的机制仍缺乏深入探讨。(2)虽然目前基础研究方面的实验结果为未来临床研究提供了较好的潜力，但仍需临床层面的深入研究与验证。(3)关节软骨缺乏血管，且致密的细胞外基质结构特点进一步限制了药物向靶区域的渗透，因此寻找AS-Ⅳ的新型递送方式对提升OA疗效至关重要。解决上述问题能促进OA相关研究从基础向临床的转变，为未来的治疗策略和进一步的临床转化奠定重要基础。

参考文献

[1]GOLIGHTLY Y M, SHEREE S S, ALLEN K D. Epidemiology of osteoarthritis: 2026 update of the evidence[J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2026, 34(10): 1412-1424.

[2]SIDDIQ M, OO W M, HUNTER D J. New therapeutic strategies in osteoarthritis[J]. Joint Bone Spine, 2024, 91(6): 105739.

[3]BIJLSMA J W, BERENBAUM F, LAFEBER F P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice[J]. Lancet, 2011, 377(9783): 2115-2126.

[4]YI Y, NING K, DING Y, et al. Immuno-metabolic crosstalk in osteoarthritis: from mechanisms to therapies[J]. Frontiers in Immunology, 2026, 17: 1946261.

[5]田泽，王玲，于静. 基于“肝肾同源”理论探讨膝骨关节炎的理论机制与临床诊疗思路[J]. 中国医学创新，2026，23(26)：170-174.

[6]LIANG Y, CHEN B, LIANG D, et al. Pharmacological effects of astragaloside Ⅳ: a review[J]. Molecules, 2023, 28(16): 6118.

[7]YANG J, JIANG H, WU C, et al. Copper silicate nanoparticle-mediated delivery of astragaloside-Ⅳ for osteoarthritis treatment by remodeling the articular cartilage microenvironment[J]. J Control Release, 2025, 381: 113583.

[8]TAN C, LI L, HAN J, et al. A new strategy for osteoarthritis therapy: inhibition of glycolysis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1057229.

[9]JIANG D, GUO J, LIU Y, et al. Glycolysis: an emerging regulator of osteoarthritis[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1327852.

[10]ZHANG C, CAI T, ZENG X, et al. Astragaloside Ⅳ reverses MNNG-induced precancerous lesions of gastric carcinoma in rats: regulation on glycolysis through miRNA-34a/LDHA pathway[J]. Phytother Res, 2018, 32(7): 1364-1372.

[11]ZHOU M, LIU B, YE H M, et al. ROS-induced imbalance of the miR-34a-5p/SIRT1/p53 axis triggers chronic chondrocyte injury and inflammation[J]. Heliyon, 2024, 10(11): e31654.

[12]JIANG L B, CAO L, MA Y Q, et al. TIGAR mediates the inhibitory role of hypoxia on ROS production and apoptosis in rat nucleus pulposus cells[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2018, 26(1): 138-148.

[13]LI H, XIA Z, LIU L, et al. Astragalus Ⅳ undermines multi-drug resistance and glycolysis of MDA-MB-231/ADR cell line by depressing hsa_circ_0001982-miR-206/miR-613 Axis[J]. Cancer Manag Res, 2021, 13: 5821-5833.

[14]HU Y, KUANG M, SONG H, et al. Astragaloside Ⅳ prevents liver fibrosis by blocking glycolysis-mediated macrophage M1 polarization[J]. Eur J Pharmacol, 2025, 995: 177353.

[15]CHEN R, ZHENG S, ZHAO X, et al. Metabolic reprogramming of macrophages by a nano-sized opsonization strategy to restore M1/M2 balance for osteoarthritis therapy[J]. J Control Release, 2025, 380: 469-489.

[16]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.

[17]KUANG G, ZHAO Y, WANG L, et al. Astragaloside Ⅳ alleviates acute hepatic injury by regulating macrophage polarization and pyroptosis via activation of the AMPK/SIRT1 signaling pathway[J]. Phytother Res, 2025, 39(2): 733-746.

[18]LIN R, ZHU Y, LIU Y, et al. Sirtuins regulate macrophage polarization in heart failure: metabolic reprogramming, epigenetic regulation, and immune cell interactions[J]. Pharmacol Res, 2025, 220: 107936.

[19]LIAO Z, CAI X, ZHENG Y, et al. Sirtuin 1 in osteoarthritis: perspectives on regulating glucose metabolism[J]. Pharmacol Res, 2024, 202: 107141.

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

[21]付长龙，罗雁，许佳佳，等. 透骨消痛胶囊调控circFOXO3缓解骨关节炎软骨细胞糖酵解代谢紊乱的作用机制[J]. 中国中药杂志，2025，50(16)：4641-4648.

[22]ZENG D, LI B, ZHANG L, et al. lncRNA PVT1 regulates chondrocyte proliferation and apoptosis through the glycolysis process mediated by miR-552-3p/PKM2 to promote osteoarthritis[J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2025, 61(8): 931-945.

[23]GUO L, YI J, ZHANG A, et al. Zhenqi Fuzheng Granule targets the SCFAs-GPR109A axis to enhance PD-1 antibody efficacy via immunometabolic remodeling in colorectal cancer[J]. Phytomedicine, 2025, 148: 157312.

[24]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.

[25]TAN S, SUN Y, LI S, et al. The impact of mitochondrial dysfunction on osteoarthritis cartilage: current insights and emerging mitochondria-targeted therapies[J]. Bone Res, 2025, 13(1): 77.

[26]PICKLES S, VIGIE P, YOULE R J. Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance[J]. Curr Biol, 2018, 28(4): R170-R185.

[27]JIE L, ZHANG Y, LIU J, et al. PINK1 overexpression suppresses p38 MAPK/NF-kappaB signaling to attenuate chondrocyte senescence in osteoarthritis[J]. Int J Mol Med, 2025, 56(6): 224.

[28]YUAN Y, WU Y, HE M, et al. Astragaloside Ⅳ Protects against podocyte injury by upregulating mitophagy via Mfn2/Pink1/Parkin axis[J]. Curr Mol Med, 2025, 25(7): 871-881.

[29]DING R, XIE H, SANG S, et al. Astragaloside Ⅳ alleviates hypoxic pulmonary hypertension by inhibiting RELM-beta to reduce PINK1/Parkin-mediated mitophagy in pulmonary artery smooth muscle cells (PASMCs)[J]. Br J Pharmacol, 2025, 182(24): 5933-5952.

[30]SHIIBA I, ITO N, OSHIO H, et al. ER-mitochondria contacts mediate

lipid radical transfer via RMDN3/PTPIP51 phosphorylation to reduce mitochondrial oxidative stress[J].Nat Commun,2025,16(1):1508.
[31]SONG Y,LUO J L,ZHANG F,et al.cZFP609 tethering BiP alleviates cartilage degradation in osteoarthritis via remedying aberrant ER-mitochondrial contacts[J].MedComm(2020),2025,6(10):e70405.
[32]WANG J,PU X,ZHUANG H,et al.Astragaloside Ⅳ alleviates septic myocardial injury through DUSP1-Prohibitin 2 mediated mitochondrial quality control and ER-autophagy[J].J Adv Res,2025,75:561-580.
[33]XU K,WANG H,WU Z.Genkwanin suppresses mitochondrial dysfunction to alleviate IL-1beta-elicited inflammation,apoptosis,and degradation of extracellular matrix in chondrocytes through upregulating DUSP1[J].Chin J Physiol,2023,66(4):284-293.
[34]LIU B,XIAN Y,CHEN X,et al.Inflammatory fibroblast-like synoviocyte-derived exosomes aggravate osteoarthritis via enhancing macrophage glycolysis[J].Adv Sci (Weinh),2024,11(14):e2307338.
[35]HUA X,HU G,HU Q,et al.Single-Cell RNA Sequencing to Dissect the Immunological Network of Autoimmune Myocarditis[J].Circulation,2020,142(4):384-400.
[36]JIANG H,FAN C,LU Y,et al.Astragaloside regulates lncRNA LOC100912373 and the miR-17-5p/PDK1 axis to inhibit the proliferation of fibroblast-like synoviocytes in rats with rheumatoid arthritis[J].Int J Mol Med,2021,48(1):130.
[37]LI Y,ZHANG Y N,ZHANG P L,et al.Inhibition of citrate transport reduces HIF-1alpha/GABA-T-mediated succinate accumulation in macrophages:the role of astragaloside Ⅳ in ischemic stroke[J].Phytomedicine,2025,139:156449.
[38]CAO Y,LV Q,HUANG Z,et al.Astragaloside-Ⅳ induces the differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into osteoblasts through NMUR2-mediated Wnt/beta-catenin pathway[J].Regen Med,2023,18(6):471-485.
[39]MWALE F,WANG H,JOHNSON A J,et al.Abnormal vascular endothelial growth factor expression in mesenchymal stem cells from both osteonecrotic and osteoarthritic hips[J].Bull NYU Hosp Jt Dis,2011,69(Suppl 1):S56-S61.
[40]YANG L,LIU N,YANG Y.Astragaloside Ⅳ-induced BMSC exosomes promote neovascularization and protect cardiac function in myocardial infarction mice via the miR-411/HIF-1alpha axis[J].J Liposome Res,2024,34(3):452-463.
[41]QIAN Y,CHU G,ZHANG L,et al.M2 macrophage-derived exosomal miR-26b-5p regulates macrophage polarization and chondrocyte hypertrophy by targeting TLR3 and COL10A1 to alleviate osteoarthritis[J].J Nanobiotechnology,2024,22(1):72.
[42]JIANG C,ZHOU Z,LIN Y,et al.Astragaloside IV ameliorates steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by repolarizing the phenotype of pro-inflammatory macrophages[J].International Immunopharmacology,2021,93:107345.
[43]YANG Z,DENG Z,GAO W,et al.Research progress on exosomes from different sources in osteoarthritis and cartilage injury[J].J Orthop Surg Res,2025,20(1):582.
[44]LEE G,YANG J,KIM S J,et al.Enhancement of intracellular cholesterol efflux in chondrocytes leading to alleviation of osteoarthritis progression[J].Arthritis Rheumatol,2025,77(2):151-162.
[45]XING H,LIANG C,WANG C,et al.Metformin mitigates cholesterol accumulation via the AMPK/SIRT1 pathway to protect osteoarthritis chondrocytes[J].Biochem Biophys Res Commun,2022,632:113-121.
[46]DING H,LIU Y,XIA T,et al.Biomimetic membrane-coated nanoparticles for targeted synergistic therapy of homocysteine-induced atherosclerosis:dual modulation of cholesterol efflux and reactive oxygen species scavenging[J].Mater Today Bio,2025,33:101938.
[47]HUANG Y,LIAO J,VLASHI R,et al.Focal adhesion kinase (FAK):its structure,characteristics,and signaling in skeletal system[J].Cell Signal,2023,111:110852.
[48]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.
[49]XIA P,SHEN S,LIN Q,et al.Low-intensity pulsed ultrasound treatment at an early osteoarthritis stage protects rabbit cartilage from damage via the integrin/focal adhesion kinase/mitogen-activated protein kinase signaling pathway[J].J Ultrasound Med,2015,34(11):1991-1999.
[50]WANG W,SHEN Z,TANG Y,et al.Astragaloside Ⅳ promotes the angiogenic capacity of adipose-derived mesenchymal stem cells in a hindlimb ischemia model by FAK phosphorylation via CXCR2[J].Phytomedicine,2022,96:153908.
[51]SHENG W,LIAO S,WANG D,et al.The role of ferroptosis in osteoarthritis:progress and prospects[J].Biochem Biophys Res Commun,2024,733:150683.
[52]XIA S,LI L,SHI Z,et al.Ferroptosis in osteoarthritis:metabolic reprogramming,immunometabolic crosstalk,and targeted intervention strategies[J].Front Immunol,2025,16:1604652.
[53]ZHANG Z,YUAN D,JIN X,et al.Asperosaponin Ⅵ suppresses ferroptosis in chondrocytes and ameliorates osteoarthritis by modulating the Nrf2/GPX4/HO-1 signaling pathway[J].Front Pharmacol,2025,16:1539092.
[54]SHI J,XUAN Y,ZHANG Q,et al.Astragaloside Ⅳ attenuates chronic prostatitis by activating Keap1/Nrf2/HO-1 pathway:suppressing ferroptosis and enhancing antioxidant defense[J].J Inflamm Res,2025,18:10061-10079.
[55]LI J,JIA Y C,DING Y X,et al.The crosstalk between ferroptosis and mitochondrial dynamic regulatory networks[J].Int J Biol Sci,2023,19(9):2756-2771.
[56]WANG J,YANG J,FANG Y,et al.Vinpocetine protects against osteoarthritis by inhibiting ferroptosis and extracellular matrix degradation via activation of the Nrf2/GPX4 pathway[J].Phytomedicine,2024,135:156115.
[57]WANG L,LIU C,WANG L,et al.Astragaloside Ⅳ mitigates cerebral ischaemia-reperfusion injury via inhibition of P62/Keap1/Nrf2 pathway-mediated ferroptosis[J].Eur J Pharmacol,2023,944:175516.
[58]LIU J,YANG K,ZHOU L,et al.A new strategy for astragaloside Ⅳ in the treatment of diabetic kidney disease:analyzing the regulation of ferroptosis and mitochondrial function of renal tubular epithelial cells[J].Int Immunopharmacol,2024,141:112794.

(收稿日期:2025-11-18)
(本文编辑:贾丽燕)