

本文引用: 胡泽昊, 黄秋璇, 林创坚, 陈国华. 基于线粒体质量控制失衡探讨从“玄府-气液”论治膝骨关节炎[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(5): 950-955.

基于线粒体质量控制失衡探讨从“玄府-气液”论治膝骨关节炎

胡泽昊¹, 黄秋璇¹, 林创坚², 陈国华^{2*}

1. 广州中医药大学附属汕头中医院 广东 汕头 515031; 2. 汕头市中医医院 广东 汕头 515031

[摘要] 膝骨关节炎(KOA)是一种常见的慢性关节病,其发病与线粒体功能障碍及中医“玄府-气液”失衡密切相关。基于线粒体质量控制的作用机制,从“玄府-气液”理论角度论治 KOA,提出辛散开玄、祛湿通络畅玄、补益壮玄的中医治法。通过调控玄府开阖,促进气血津液运行,进而改善线粒体功能。本文从线粒体质量控制失衡的角度,深入探究线粒体功能与“玄府-气液”理论的内在联系,为 KOA 的防治提供更坚实的理论基础。

[关键词] 膝骨关节炎;线粒体质量控制;玄府-气液;慢性骨关节病;理论探讨

[中图分类号]R274.9

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.05.025

Treatment of knee osteoarthritis from the perspective of "mysterious mansion-qi and fluids" theory based on the mitochondrial quality control imbalance

HU Zehao¹, HUANG Qiuxuan¹, LIN Chuangjian², CHEN Guohua^{2*}

1. Shantou Hospital of Traditional Chinese Medicine affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Shantou, Guangdong 515031, China; 2. Shantou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shantou, Guangdong 515031, China

[Abstract] Knee Osteoarthritis (KOA) is a prevalent chronic joint disorder, the pathogenesis of which is closely associated with mitochondrial dysfunction and the imbalance of "mysterious mansion (the gateways of qi ascending, descending, exiting, and entering in the body)-qi and fluids" in Chinese Medicine. This study integrates the mechanism of mitochondrial quality control with the TCM theory of "mysterious mansion-qi and fluids" to propose a novel therapeutic approach for KOA. Three core TCM treatment methods are introduced: using pungent-dispersing medicines to open mysterious mansion, eliminating dampness and unblocking collaterals to smooth mysterious mansion, and employing tonifying method to enhance mysterious mansion's function. By regulating the opening and closing of the Xuan Fu, it promotes the operation of Qi, blood and body fluids, and thus improves mitochondrial function. In this paper, from the perspective of mitochondrial quality control imbalance, the intrinsic connection between mitochondrial function and the theory of "mysterious mansion-qi and fluids" is explored in depth, so as to provide a more solid theoretical basis for the prevention and treatment of KOA.

[Keywords] knee osteoarthritis; mitochondrial quality control; mysterious mansion-qi and fluids; chronic osteoarticular disease; theoretical discussion

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种渐进发生的慢性骨关节病,以退行性软骨病变和继发性骨质增生为特征,临床常表现为膝关节疼痛、僵

硬、功能障碍^①。流行病学显示,我国 KOA 的总体患病率为 8.1%,其中 40 岁以上人群患病率上升至 17.0%,且呈现显著的年龄依赖性增长趋势。该病致

[收稿日期]2024-12-17

[基金项目]第七批全国老中医药专家学术经验继承项目(国中医药人教函[2022]76号);广东省林创坚名中医传承工作室建设项目(粤中医办函[2017]170号)。

[通信作者]* 陈国华,男,硕士,主任医师,教授,硕士研究生导师,E-mail:chenguoehua0811@126.com。

残率高达 53%,严重影响患者生存质量^[2],因此,构建有效的 KOA 防治体系成为骨关节疾病领域的重大挑战。近年来,随着对 KOA 疾病的深入研究,越来越多的证据表明^[3-4],软骨细胞线粒体失衡引起的线粒体生物异常、动力学失衡、自噬功能受损等问题与 KOA 的发生关系密切,线粒体质量控制(mitochondrial quality control, MQC)靶向治疗 KOA 广受关注,其作用机制与维持软骨细胞稳态和动力学平衡有关^[5-6]。中医药在治疗 KOA 方面展现出显著优势,其中,玄府理论作为中医经典理论之一,可为中医药治疗 KOA 提供指导。本文基于线粒体功能障碍在 KOA 发病机制中的核心作用,并以此为出发点,进一步阐释“玄府-气液”理论对 KOA 中医病机的见解,以及相应的治疗策略和药物选择,旨在深化玄府理论在治疗 KOA 方面的现代科学内涵,为 KOA 患者带来最优化的治疗方案。

1 从“玄府-气液”探讨 KOA 病机

1.1 “玄府-气液”的概念及关系

“玄府”一词在《素问·水热穴论篇》中首次被提及,《素问·调经论篇》进一步阐述了玄府的作用:“上焦不通利,则皮肤致密,腠理闭塞,玄府不通。”这一论述揭示了玄府在维持人体生理功能中的重要性。随着中医学理论的发展,玄府理论历经历代医家的阐释与拓展,特别是在金元时期,玄府理论得到了进一步补充^[7]。刘完素在《素问玄机原病式·六气为病》云:“然玄府者……乃气出入升降之道路门户也。”此言明确界定了玄府是机体气机升降之枢纽,进而阐发“玄府气液理论”,并在该书中谓“玄府”乃人体“荣卫、精神、血气及津液出入流行之纹理”,“气液”则代表机体中具有温煦滋养、流动、濡润周身之精微物质,包括气血、营卫、津液等。玄府气机通畅是维持气液“周行濡养”功能的前提条件,其开阖有序直接关系机体生理稳态。刘完素通过“气液”概念全面概括了机体内具备阴阳属性的物质运动,该定义不仅涵盖机体物质-能量代谢的双重维度,更通过“气液和调”机制体现了阴阳动态平衡的核心理念。

近年来,现代学者对“玄府-气液”理论的探索逐渐倾向于从微观层面展开对比性研究。郑国庆^[8]提出玄府气液理论与离子通道的四大功能特征(微观结构、普遍分布、通道开阖、信息交流)高度契合。进一步研究发现,玄府调节气液的功能机制与细胞外液流动及细胞间通讯存在功能同源性,为传统理论提供了分子生物学层面的解释路径^[9]。现今,四川

川南地域延袭刘河间玄府学说学术思想,形成玄府学术流派,论病以玄府为基,临证以通为要,古法新用,运用广泛,形成独具特色的玄府通开理论,为深入剖析骨与关节病的研究奠定了坚实基础^[10]。

1.2 基于“玄府-气液”对 KOA 的病机认识

KOA 属于中医学“膝痹”的范畴,痹者,闭塞不通也,《叶选医衡·痹证析微论》曰:“痹者……闭阻血脉。”邪气痹阻膝关节而发为膝痹,玄府作为人体各组织间的微小结构,不仅是人体气血津液、神机通行的门户,还是病邪易侵犯的场所,正所谓“邪之所凑,其气必虚”,若受风寒湿等邪气侵袭,必导致玄府开阖失司,邪气郁闭,气机升降出入受遏。《类证治裁·痛风历节风论治》言:“久而不痊,必有湿痰败血瘀滞经络……初因寒湿风郁痹阴分,久则化热攻痛。”刘完素对玄府进行了细分,认为玄府广泛存在,骨亦有“骨玄府”。现代学者据此深入研究,发现不仅仅有“骨玄府”,还有“脑玄府、肾玄府”等^[11-13]。其中骨玄府与 KOA 关系密切,现代研究从微观视角揭示,玄府可类比于细胞间隙连接、离子通道及线粒体膜孔道等生物活性界面,通过动态开阖调节局部微环境的物质交换与信号传导^[14]。骨玄府并非特指解剖学中的骨腔隙结构,而是强调骨骼系统中微观孔道系统的功能特性——通过调节骨细胞间液流动、钙磷代谢及线粒体能量供应,维持骨骼稳态^[15]。骨玄府实质为骨组织内调控细胞代谢与修复的微观功能单元,其开阖状态直接影响骨细胞线粒体活性及基质合成能力。若外邪侵袭或气血亏虚导致玄府郁闭,则气液输布受阻,骨细胞微环境失衡,线粒体能量代谢障碍,最终引发软骨退变、骨赘增生等病理改变^[16-17],正如杨上善《黄帝内经太素·卷第二》言:“骨节相属之处无液,则屈伸不利。”说明当玄府闭塞时,气血津液不行,易发生骨关节疾患,应保持“玄府-气液”宣通的状态。

从“玄府-气液”的角度认识 KOA^[18],玄府闭塞为基本病机,随病机演变玄府发生不同变化,在 KOA 病情发展早期,多因风、寒、湿、热等邪气乘虚痹阻膝部而发病,致骨玄府郁滞,壅结不通而作痛,关节活动度尚可。中期,邪气痹阻日久,气血津液运行障碍,有形实邪渐成,骨玄府失荣,膝部筋骨肉不得濡养而不荣则痛,关节活动障碍。中后期,邪气痹着日久合筋骨失养,瘀湿痰浊形成,骨玄府结构逐渐破坏,疼痛与活动障碍、关节畸形、肿大并见。《素问玄机原病式·六气为病》云:“故诸所运用,时习之则气血通利……故劣弱也。”强调玄府病多因闭塞而致,或

虚或实, 气血精神不充而萎塞滞弱, 痰湿瘀浊郁结而壅塞, 二者常相兼致病, 临床 KOA 好发人群多为中老年人, 该年龄段患者多伴气血亏虚、肝肾不足, 遇邪气常受感而发, 玄府呈不荣合壅滞的状态。

2 线粒体功能障碍参与 KOA 的发生发展

线粒体作为细胞内的一种细胞器, 主要负责细胞内的能量转换和供应, 参与人体许多生物过程, MQC 是维持线粒体稳态和功能的重要机制, 其中 MQC 对 KOA 主要以线粒体调控异常有关, 如线粒体生物生成失衡、动力学异常、氧化应激等均为影响 KOA 发生发展的重要生物过程^[19]。

线粒体生物发生主要对软骨细胞中基质金属蛋白酶-13(matrix metalloproteinases, MMP-13)和凋亡标志物的表达水平产生影响, 在正常生物过程中, 线粒体 DNA 的复制与转录受到上游调控网络的严格调控, 其中腺苷单磷酸激活蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)与沉默信息调节因子(sirtuins, SIRT3)通过协同作用参与该调控过程, 而过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator activated receptor- γ co-activator-1 α , PGC-1 α)作为线粒体生物发生过程的核心, 二者从不同程度调控 PGC-1 α , 从而对软骨造成影响^[20]。LI 等^[21]研究发现, 运用 8-甲氧补骨脂素处理大鼠软骨细胞, 能够有效改善大鼠模型的疼痛阈值, 减少软骨细胞的损伤和凋亡, 这可能与 8-甲氧补骨脂素促进软骨细胞的 AMPK α 磷酸化, 增强 SIRT1 的表达, 促进线粒体的生物生成有关。CHEN 等^[22]深入探究 AMPK-SIRT3 正反馈回路与软骨细胞之间的相关性, 结果表明, AMPK 与脱乙酰酶(sirtuin3, SIRT3)之间存在相互调节的关系, 在软骨细胞中, 两者的表达水平和活性状态呈现出高度一致性, 潜在地揭示了 AMPK-SIRT3 通路可能通过调控软骨细胞的 MQC 机制, 进而参与 KOA 的病理生理过程, 可能为后续关于 KOA 病理机制和治疗的研究提供新的思路和潜在靶点。PILLAI 等^[23]研究发现, SIRT3 通过靶向细胞色素 C 氧化酶亚基 4I2 来维持翻译后水平的线粒体稳态, 从而防止 KOA 进展。

线粒体动力学主要是通过线粒体融合和裂变实现细胞生物学过程。线粒体裂变基于蛋白质相互作用产生新的线粒体结构, 促进细胞凋亡。线粒体融合则通过线粒体融合蛋白 1/2(mitofusin 1/2, Mfn1/2)和视神经萎缩蛋白 1 等蛋白来实现, 以满足必要的能量需求^[24]。在 KOA 软骨细胞中, 线粒体分裂的异常

增强会诱发线粒体 DNA 的突变, 这一突变进而严重干扰细胞内蛋白质的合成以及线粒体的正常功能, 如线粒体膜电位的降低、呼吸链酶复合物的活性改变等, 这些异常可能使 ATP 合成减少, 进而影响软骨细胞的代谢和修复能力, 共同导致线粒体稳态与细胞内稳态的双重失衡, 从而加速 KOA 的发生与病情进展^[25]。此外, 线粒体融合失衡也会对 KOA 造成影响, 线粒体融合促进了软骨祖细胞/干细胞的软骨发生分化, Mfn2 过表达显著增加软骨细胞特异性基因表达, 并通过 Notch2 信号通路逆转 KOA^[26]。

MQC 失衡通过线粒体生物生成失衡、动力学异常机制参与 KOA 的病理进程, 在软骨退变与疾病进展中扮演重要角色。

3 “玄府-线粒体”协同调控机制在 KOA 中的作用

3.1 “玄府-线粒体”功能的中西医认识

玄府为一身气液升降出入之枢纽, 现代学者更倾向于将其理解为人体的一种“功能状态”, 这与传统的解剖组织功能无直接关联^[27]。玄府因其至微至小的孔隙结构, 既是气液运行的通道, 也是气液贮存的场所^[28]。玄府通过调节“气液-气-血-神机”, 在与三焦、腠理的协同作用下, 保障脏腑生理功能及气液循环稳态^[29]。线粒体作为机体能量代谢的主要场所, 通过氧化磷酸化生成主要能量载体三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP), 其不仅直接参与氨基酸、脂类等生物分子的合成, 同时为细胞内外物质交换及信息传递提供必需能量。玄府作为中医理论中“气液-神机”调控的微观门户, 其功能本质可概括为细胞-组织层面的物质-能量-信息交换枢纽, 与线粒体作为细胞内能量代谢核心的定位具有功能互补性^[30]。二者的关联性并非简单类比, 而是通过生物学机制形成协同调控网络。

3.2 “玄府-线粒体”双向调控机制

3.2.1 玄府开阖调控线粒体微环境稳态 玄府通过动态调控细胞间隙的流动性^[31](包括细胞外基质成分、离子浓度梯度及细胞因子扩散), 参与线粒体微环境稳态的维持, 其作用机制主要体现在钙信号耦合与活性氧(reactive oxygen species, ROS)代谢调节两大核心环节^[32]。在钙信号调控方面, 玄府开阖状态通过调节胞外钙内流效率, 影响线粒体钙单向转运体介导的钙离子摄取, 进而调控三羧酸循环限速酶(如丙酮酸脱氢酶)活性, 最终决定 ATP 的合成效率; 当玄府闭塞引发钙振荡紊乱时, 线粒体膜电位显

著下降,导致线粒体通透性转换孔异常开放,加速软骨细胞凋亡^[33]。在 ROS 代谢方面,生理状态下玄府通畅可确保超氧化物歧化酶、谷胱甘肽等抗氧化分子高效递送至线粒体,维持 ROS 生成与清除的动态平衡;而玄府郁闭时,抗氧化物质转运受阻,线粒体电子传递链复合体 I、III 处电子泄漏增加,过量 ROS 通过核因子 κ B 信号通路促进 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎性小体组装,进而上调 MMPs 表达,最终加剧软骨基质降解^[34]。因此,玄府开阖状态可能通过钙-ROS 交互作用网络,深度调控线粒体能量代谢与氧化应激水平,成为影响 KOA 病理进程的关键调控节点。

3.2.2 线粒体动力学反馈调节玄府功能 线粒体通过融合-裂变的动态平衡调控细胞能量代谢状态,其代谢产物(如 ATP 与 α -酮戊二酸)可反向调控玄府功能,形成双向反馈机制:在“线粒体-玄府”能量代谢轴中,ATP 作为核心能量载体,通过激活肌球蛋白轻链激酶介导的细胞骨架重构,驱动玄府开阖的耗能过程,而线粒体功能障碍导致的 ATP 匮乏可直接引发玄府开阖失能,形成“能量衰竭-玄府闭塞”的恶性循环^[35]。同时,线粒体三羧酸循环生成的 α -酮戊二酸可通过抑制组蛋白去乙酰化酶,上调连接蛋白的表达水平,增强细胞间连接通道的通透性,这一机制与玄府“通利气液”的功能特性高度契合,表明线粒体代谢中间产物可通过表观遗传调控参与玄府开阖的动态调节^[36]。综上表明,线粒体动力学不仅通过能量供应维持玄府功能,还可能通过代谢物介导的信号传导调控玄府的通透性,从而构建“能量-代谢-结构”三位一体的双向调控网络。

3.3 “玄府-线粒体”轴功能紊乱与中医药干预策略

《景岳全书·胁痛》中有云:“凡人之气血尤源泉也……虚则无有不滞者。”玄府开阖失司,气血津液输布失常,筋骨失于濡润,久则发为骨痹,这与线粒体功能障碍贯穿于 KOA 的全过程相似。研究表明^[3],线粒体功能失常在 KOA 的病理进程中扮演核心角色,涵盖氧化应激反应加剧、软骨细胞程序性凋亡、软骨基质异常钙化、细胞自噬过程的失衡、合成代谢功能的严重受损,以及由细胞因子介导的炎症反应显著增强等多个关键环节。中医药可以通过改善 MQC 干预 KOA,如中药膝痹宁 II 通过促进 PTEN 诱导激酶 1(PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)/帕金蛋白(Parkin)信号通路的表达,提高软骨细胞的线粒体自噬水平,延缓软骨组织的退化,减缓 KOA 进展^[37]。苍术素通过激活 PINK1/Parkin 信号通路,促进线

粒体自噬,减少膝关节软骨细胞中因线粒体功能障碍而引发的凋亡现象,进而改善 KOA 软骨退变^[38]。玄府作为气液流通之所,其通畅性是维持线粒体正常功能和筋骨得养的基础,玄府的有序开阖能够保证机体气液的动态平衡,使得气机宣畅、营卫调和、血液布达、津液渗灌。

4 基于“玄府-气液”论治 KOA

4.1 辛散开玄

辛散开玄法适用于玄府郁闭的各个阶段,早期外邪初入,运用辛散法旨在迅速发散邪气,令其外达;中期玄府郁闭,痰饮瘀血积聚,运用辛散法旨在助其散水湿、行血气;后期玄府滞涩日久,气血耗伤,当以补益为则,兼以辛散法,使补而不滞,补中有散,发中有收。叶天士以《素问·藏气法时论篇》中“肝苦急……肝欲散……酸泄之”为指导原则,提出治肝三法(甘缓法、辛散法、酸泻法),以顺肝之特性。辛散开玄府之法,实乃广义汗法之范畴,其效用广泛,既能启皮肤腠理之细微玄府,又可通达五脏六腑之幽深玄府。此法透达表里,疏通内外,走窜而不固守一地,使周身气液得以畅通。于外邪初犯之时,辛散开玄府之法可解肌表玄府之闭塞,令邪随汗出而解。而于内伤杂病缠绵日久,沉寒痼冷闭郁于内,气血津液凝滞不通之证,此法亦能发挥其发散透达之力,使体内病邪得以外达,气血重归调和之境。故辛散开玄府之法,既可调和内外,又可通达气血。

在 KOA 的治疗中,辛散开玄府之法可以选用味薄气轻,药性轻灵,升浮发散等药物,如麻黄、羌活、细辛、生姜等,以辛散之性开玄府滞闭之机。相关研究表明^[39],姜科、天南星科提取物姜黄素能够维持线粒体结构的稳定以防止细胞凋亡;同时,姜黄素能够激活 Janus 激酶 2/信号转导与转录激活子 3(the Janus kinase/signal transducer and activator of trans-ions, JAK2/STAT3)这一关键信号传导路径,从而大幅度提升软骨细胞内线粒体的抗氧化应激效能,这一作用机制对于有效缓解关节软骨的退行性病变具有明显效果。ZHU 等^[40]发现,藁本内酯能通过降低氧化应激标志物水平而改善线粒体功能。由此可见,辛散开玄法通过维持线粒体稳态与提高线粒体抗氧化应激效能,参与 KOA 治疗全过程。

4.2 祛湿通络畅玄

玄府理论强调“贵开忌阖、以通为顺”,其畅通与水饮、痰浊、瘀血等病理产物密切相关,玄府郁闭、开阖失司,气血津液升降出入障碍,血不利则为水,痰

浊瘀血痹阻,不通则痛,是膝痹发生、发展的基本病机,临床多表现为膝关节酸楚,按之刺痛,固定不移,关节肿胀,肤温稍高,皮色暗红,或有瘀点瘀斑,舌暗红,苔厚腻等。治疗当以祛湿通络为法,除痹阻膝部之有形实邪,在祛湿通络的过程中,辛散开玄之法贯穿始终,取风能胜湿,气帅血行之意。故《临证指南医案》言:“所云初病在经,久痛入络……而辛香理气,辛柔和血之法,实为对待必然之理。”临床常用苍术、白术、泽泻等药物燥湿行水,桃仁、红花、鸡血藤化瘀通络。现代研究发现^[41],黄连提取物小檗碱能够激活 PINK1/Parkin/P62/LC3B 通路以促进线粒体自噬、清除受损线粒体、调节线粒体功能和恢复线粒体能量供应;而厚朴提取物厚朴酚能够增强 SIRT3 的表达,减少线粒体 ROS 合成,调节线粒体结构和功能^[23];赤芍-红花配伍能通过激活 PGC-1 α /Nrf2 通路,从而改善线粒体功能^[42]。提示在 KOA 的发展过程中,当有形之邪渐成,应注重祛湿通络畅玄法的运用。

4.3 补益壮玄

玄府滞涩日久,气液耗伤,筋骨不濡,“骨玄府”破坏,故补益壮玄府之法主要设用于膝痹发展中后期阶段,通过补益气血、滋养肝肾、强筋壮骨等方法,宣通玄府,使气液得畅,筋骨得养。在补益过程中,同时给予辛散法,其中辛散之品尤重视辛润之药,以通为补,辛润通络,其寓为病久入伤血络,脉络瘀血,气血亏耗,瘀血多为干血,若骤用辛散之品,必破气耗血,宜用辛润之品缓缓图之,以通补玄府。故叶天士云:“夫治病先分气血……久病病必瘀闭,香燥破血,凝滞滋血,皆是禁忌也。”临床多选用人参、旋覆花、山药、续断、狗脊等药。研究表明^[43],人参皂苷 Rg1 能够降低软骨细胞线粒体通透性,通过抑制线粒体凋亡,增加软骨细胞存活率。更有学者认为^[44-45],KOA 的发病机制与线粒体氧化应激功能的强弱存在紧密联系,而薯蓣皂苷元,这一源自薯蓣类植物(如山药)的提取物,通过激活 SIRT1 信号传导途径,能显著提升线粒体的氧化应激应对能力,进而有效抑制软骨细胞的程序性死亡。故在 KOA 发展的中后期阶段,可通过补益壮玄法抑制线粒体凋亡及激活 SIRT1 通路,增强氧化应激防御,从而实现软骨细胞保护,延缓疾病进展。

5 小结

KOA 作为临床常见疾病之一,其发病机制与治疗手段的研究不断在深入,本文系统性论述了 KOA 进展过程 MQC 与“玄府-气液”之间的密切联系。通

过运用辛散法开玄府之闭、通络以促玄府畅通、燥湿以清玄府之浊、补益以壮玄府之气等方法,旨在使玄府通利畅达,调控线粒体的质量控制功能,为 KOA 的治疗提供了新的思路和方法。中药凭借其多靶点的调节优势,在 KOA 治疗中展现出广泛应用前景,其作用机制通过调控“玄府-气液”稳态与 MQC 系统的交互网络,不仅揭示“玄府-气液”失衡与 MQC 紊乱间的病理关联,更通过恢复玄府通利状态间接调控线粒体功能,从而构建了涵盖中医微观病机与细胞分子机制的多维度 KOA 发病网络。二者关系成为了连接内外、调控平衡的关键节点,深入研究“玄府-气液”理论与线粒体功能障碍之间的具体关联及其内在机制,无疑将为中药防治 KOA 提供更为坚实的理论基础和科学依据,开辟出更多创新且有效的治疗策略。

参考文献

- [1] EMMERT D, RASCHE T, STIEBER C, et al. Knee pain-symptoms, diagnosis and therapy of osteoarthritis[J]. *MMW Fortschritte der Medizin*, 2018, 160(15): 58-64.
- [2] 陈卫衡. 膝关节炎中医诊疗指南(2020 年版)[J]. *中医正骨*, 2020, 32(10): 1-14.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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 and Cartilage*, 2022, 30(3): 395-405.
- [7] 江玉, 江花, 王倩, 等. 玄府理论研究现状[J]. *中医杂志*, 2016, 57(20): 1790-1794.
- [8] 郑国庆. 玄府与离子通道的比较研究及中风病的分子机制[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2002, 12(12): 33-34.
- [9] 常富业, 王永炎, 高颖, 等. 玄府与细胞间隙的比较[J]. *安徽中医学院学报*, 2005, 24(2): 1-3.
- [10] 江玉, 江花, 张琼, 等. 川南玄府学术流派学术思想及临证用药特色[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(7): 3213-3216.
- [11] 曹金凤, 赵宏艳, 徐慧慧, 等. “骨玄府”理论初探[J]. *中医杂志*, 2020, 61(12): 1037-1041.
- [12] 王凌雪, 王小强, 李双阳, 等. 脑玄府理论体系的构建、传承与创新[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(1): 162-164.

- [13] 韩世盛, 王怡, 徐艳秋, 等. “肾玄府”实质探讨: “玄府-足细胞裂隙隔膜”假说[J]. 上海中医药杂志, 2013, 47(12): 28-30.
- [14] 郑国庆, 黄培新. 玄府与微循环和离子通道[J]. 中国中医基础医学杂志, 2003, 9(4): 13-14, 31.
- [15] 江花, 王明杰, 王鸿度. 试论“骨玄府”[J]. 中医文献杂志, 2017, 35(1): 6-10.
- [16] 刘来濛, 王欣越, 黄一芳, 等. 基于“骨玄府-络脉-经筋”理论探讨膝关节炎的病因病机与治法[J]. 中医正骨, 2024, 36(12): 67-69, 74.
- [17] 李宇轩, 汪吴娇, 李鹏, 等. 基于线粒体功能探讨从“玄府-络脉-脏腑”论治心力衰竭[J]. 中医杂志, 2024, 65(13): 1346-1352.
- [18] 曾勇, 周红典, 魏涛, 等. 基于玄府理论探析风药在膝骨关节炎中的运用[J]. 中医临床研究, 2024, 16(4): 79-82.
- [19] 李振伟, 侯靖宇, 林宇泽, 等. 软骨细胞线粒体损伤对骨关节炎的影响[J]. 生物化学与生物物理进展, 2024, 51(7): 1576-1588.
- [20] 彭琳博, 斯海波, 吴元刚, 等. 软骨细胞线粒体氧化应激在骨关节炎发病机制中的研究进展[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2024, 17(1): 70-78.
- [21] LI J C, ZHANG Z, QIU J N, et al. 8-methoxypsoralen has anti-inflammatory and antioxidant roles in osteoarthritis through SIRT1/NF- κ B pathway[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 692424.
- [22] 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]. *Pharmacological Research*, 2021, 166: 105497.
- [23] PILLAI V B, SAMANT S, SUNDARESAN N R, et al. Honokiol blocks and reverses cardiac hypertrophy in mice by activating mitochondrial Sirt3[J]. *Nature Communications*, 2015, 6: 6656.
- [24] NYENHUIS S B, WU X F, STRUB M P, et al. OPA1 helical structures give perspective to mitochondrial dysfunction[J]. *Nature*, 2023, 620(7976): 1109-1116.
- [25] ANSARI M Y, NOVAK K, HAQQI T M. ERK1/2-mediated activation of DRP1 regulates mitochondrial dynamics and apoptosis in chondrocytes[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2022, 30(2): 315-328.
- [26] MOQBEL S A A, ZENG R, MA D A, et al. The effect of mitochondrial fusion on chondrogenic differentiation of cartilage progenitor/stem cells via Notch2 signal pathway[J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2022, 13(1): 127.
- [27] 陈震萍, 吕萍, 牟重临. “玄府”学说阐发与临床发挥[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(2): 446-448.
- [28] 张怡, 高维娟. 玄府理论的发展研究[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(6): 1420-1422.
- [29] 路晓培, 徐薇, 石瑞瑞, 等. 基于玄府理论探析逐瘀类方药治疗溃疡性结肠炎[J]. 中国民间疗法, 2024, 32(12): 4-8.
- [30] 向圣锦, 段俊国. 玄府: 细胞层次物质能量信息流通与交换的结构和功能单位[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(9): 5491-5493.
- [31] 许少华, 侯仙明, 苏慈. 从中西医角度汇通三焦气化与玄府气液理论兼论两者异同[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(11): 2716-2717.
- [32] 常富业, 王永炎, 高颖, 等. 开通玄府对大鼠实验性脑出血脑水肿的效应研究[J]. 中医药学刊, 2005, 23(10): 1784-1787.
- [33] GHERARDI G, WEISER A, BERMONT F, et al. Mitochondrial calcium uptake declines during aging and is directly activated by oleuropein to boost energy metabolism and skeletal muscle performance[J]. *Cell Metabolism*, 2025, 37(2): 477-495.
- [34] ZOROV D B, JUHASZOVA M, SOLLOTT S J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release[J]. *Physiological Reviews*, 2014, 94(3): 909-950.
- [35] 赵然, 卢秉久, 孙竟然, 等. 基于“脾胃-玄络”理论从肠道微生物-线粒体互作论治代谢相关脂肪性肝病[J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 1-8[2025-02-25]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20250625>.
- [36] 姜丽娜, 孔玮晶, 丁瑛雪. 线粒体氧化应激及 m6A 表观遗传调控 TRPC6 钙通道在肾病综合征发病中的作用研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(8): 785-789.
- [37] 康俊峰, 揭立士, 伏厚宇, 等. 膝痹宁 II 联合脂肪干细胞外泌体调控线粒体自噬改善膝骨关节炎的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(11): 111-119.
- [38] 叶海东, 刘宇, 甄朋超. 苍术素调节 PINK1/Parkin 信号通路对膝骨关节炎大鼠线粒体自噬的影响[J]. 微循环学杂志, 2023, 33(4): 13-20.
- [39] TRUJILLO J, GRANADOS-CASTRO L F, ZAZUETA C, et al. Mitochondria as a target in the therapeutic properties of curcumin[J]. *Archiv der Pharmazie*, 2014, 347(12): 873-884.
- [40] ZHU W L, ZHENG J Y, CAI W W, et al. Ligustilide improves aging-induced memory deficit by regulating mitochondrial related inflammation in SAMP8 mice[J]. *Aging*, 2020, 12(4): 3175-3189.
- [41] XU J, ZHANG Y N, YU Z Y, et al. Berberine mitigates hepatic insulin resistance by enhancing mitochondrial architecture via the SIRT1/Opa1 signalling pathway[J]. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2022, 54(10): 1464-1475.
- [42] 陈敏纯, 郑洁, 张冬艳, 等. 赤芍红花配伍对脑缺血小鼠线粒体功能的保护作用[J]. 中成药, 2024, 46(9): 3126-3130.
- [43] CHEN J C, HUANG L, LIAO X F. Protective effects of ginseng and ginsenosides in the development of osteoarthritis (Review)[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2023, 26(4): 465.
- [44] ZENG X L, YANG J N, HU O, et al. Dihydromyricetin ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by improving mitochondrial respiratory capacity and redox homeostasis through modulation of SIRT3 signaling[J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2019, 30(2): 163-183.
- [45] 刘军, 何晓乐, 甄平, 等. JAK2/STAT3 信号通路介导薯蓣苷元对骨性关节炎软骨细胞代谢的影响[J]. 浙江大学学报(医学版), 2016, 45(5): 453-460.