

PI3K/AKT信号通路在骨关节炎中的作用研究进展

袁景钊^{1*}, 袁长深^{2#}

¹广西中医药大学研究生院, 广西 南宁

²广西中医药大学第一附属医院骨病创伤骨科, 广西 南宁

收稿日期: 2026年3月8日; 录用日期: 2026年4月30日; 发布日期: 2026年5月13日

摘要

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)是一种以疼痛、软骨退变和关节炎症为特征的慢性、退行性关节疾病, 其发病机制复杂, 目前尚缺乏能逆转病程的治疗方法。信号通路在其发病机制中扮演核心角色, 其中磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B (PI3K/AKT)信号通路因其广泛调控细胞存活、代谢及炎症等功能而备受关注。该通路通过精密调控软骨细胞的凋亡、自噬、炎症反应及基质代谢, 深度参与OA病理进程。本综述系统阐述PI3K/AKT信号通路在OA不同靶组织中的作用机制: 在软骨中, 该通路通过抑制自噬、促进凋亡和分解代谢, 加速软骨破坏; 在滑膜中, 它与炎症网络相互作用, 加剧滑膜炎; 在软骨下骨中, 它异常驱动骨重塑与硬化。文章进一步讨论靶向该通路所面临的挑战(如亚型特异性与组织选择性)及未来转化研究方向, 旨在阐明靶向该通路的挑战与机遇, 为未来开发基于PI3K/AKT信号节点的OA精准治疗策略开辟新思路。

关键词

骨关节炎, PI3K/AKT信号通路, 关节软骨, 软骨下骨, 滑膜

Research Progress on the Role of the PI3K/AKT Signaling Pathway in Osteoarthritis

Jingzhao Yuan^{1*}, Changshen Yuan^{2#}

¹Graduate School of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning Guangxi

²Department of Orthopedic Oncology and Traumatology, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning Guangxi

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 袁景钊, 袁长深. PI3K/AKT 信号通路在骨关节炎中的作用研究进展[J]. 中医学, 2026, 15(5): 45-51.

DOI: 10.12677/tcm.2026.155250

Abstract

Osteoarthritis (OA) is a chronic degenerative joint disease characterized by pain, cartilage degeneration, and joint inflammation. Its pathogenesis is complex, and there is currently a lack of treatments capable of reversing its progression. Signaling pathways play a central role in its pathogenesis, among which the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/AKT) signaling pathway has attracted significant attention due to its broad regulatory functions in cell survival, metabolism, and inflammation. This pathway is deeply involved in OA pathology by precisely regulating chondrocyte apoptosis, autophagy, inflammatory responses, and extracellular matrix metabolism. This review systematically elaborates on the mechanisms of the PI3K/AKT signaling pathway in different OA target tissues: in cartilage, it accelerates destruction by inhibiting autophagy, promoting apoptosis, and enhancing catabolism; in the synovium, it interacts with inflammatory networks to exacerbate synovitis; in subchondral bone, it aberrantly drives bone remodeling and sclerosis. Furthermore, the article discusses the challenges in targeting this pathway—such as isoform specificity and tissue selectivity—and future translational research directions. It aims to clarify both the challenges and opportunities in targeting this pathway, thereby paving new avenues for developing precise OA treatment strategies based on the PI3K/AKT signaling node.

Keywords

Osteoarthritis, PI3K/AKT Signaling Pathway, Articular Cartilage, Subchondral Bone, Synovium

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是由多种致病因素综合作用引起的慢性反应性疾病,以软骨退变破坏、细胞凋亡及自噬为典型病理特征,临床症状主要以局部关节活动功能障碍为主[1]。目前关于OA的发病机制仍不明确,大多数学者认为其与细胞凋亡及自噬有关。据估计,全球约有2.4亿OA患者,其疼痛与功能障碍严重损害生活质量,并带来巨大的社会经济负担[2]。因此,进一步探索OA致病机制,寻找有效防治OA的方法和靶点具有重要研究价值。

PI3K/AKT是细胞内一条关键信号转导途径,其活性与细胞增殖、凋亡及自噬等多种生理过程的调控密切相关[3]。在骨关节炎(OA)病理状态下,该通路的活性常呈现异常升高;与之对应,抑制其关键节点的磷酸化则被证实能缓解OA疾病进程,表现出明确的保护效应[4]。多项体内外实验进一步揭示,对PI3K/AKT通路的抑制,能够有效减轻细胞外基质的破坏,具体表现为减少II型胶原降解,并降低促凋亡蛋白Bax和Caspase-3的活性。同时,这种抑制还能下调诸如白介素-6(IL-6)和基质金属蛋白酶-3(MMP-3)等促炎及基质降解因子的表达,进而促进软骨细胞增殖、抑制其凋亡,最终达到延缓关节软骨退变目的[5]-[7]。

以上证据确立PI3K/AKT通路在OA病理中的核心地位,其通过影响软骨细胞命运、基质代谢及滑膜炎症等环节促使疾病发展。基于此,本文将对PI3K/AKT信号通路在OA关节滑膜、软骨及软骨下骨

中的具体分子机制研究进展进行系统综述。

2. PI3K/AKT 信号通路

2.1. PI3K

磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)是一类存在于细胞质中的脂质激酶,能够催化磷脂酰肌醇肌醇环 D3 位的磷酸化。目前已发现的磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)有多种亚型,依据其结构及序列特征可进行系统分类。在这些类别中,以I型 PI3K 在信号转导中的功能最为明确,相关研究也最为深入[8]。I型 PI3K 在结构上呈现为异源二聚体形式,由调节亚基与催化亚基共同构成,并可基于调节亚基的差异及其上游激活信号的特性,区分为IA 与IB 两个亚类。IA 类主要响应受体酪氨酸激酶(RTK)及 G 蛋白偶联受体(GPCR)的激活信号,其成员包括 PI3K α 、 β 和 δ 。这些成员共享一个共同机制:其催化亚基(分别为 p110 α 、p110 β 和 p110 δ)与 p85 家族的调节亚基结合,这种结合对于维持酶蛋白的结构稳定性和功能调控至关重要。与之不同,IB 类仅包含 PI3K γ 这一成员,其 p110 γ 催化亚基与 p101 或 p84 调节亚基相结合,主要接受来自 GPCR 的信号指令[9]。PI3K 的核心功能是催化底物二磷酸磷脂酰肌醇(PIP₂)磷酸化,生成第二信使三磷酸磷脂酰肌醇(PIP₃)。PIP₃在质膜内积累,并募集下游含有 PH 结构域的效应蛋白(如 AKT)至膜上,从而启动信号级联反应。该通路的活性受到第 10 号染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白(PTEN)的严格负调控,PTEN 能够将 PIP₃去磷酸化回 PIP₂,从而终止信号传导[10]。

2.2. AKT

蛋白激酶 B (AKT)是一类关键的丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶,在介导生长因子相关的细胞存活信号中扮演中心角色。作为 PI3K 通路核心效应器,典型 AKT 蛋白结构主要由 Pleckstrin 同源(Pleckstrin homology, PH)结构域、激酶催化结构域及调节结构域组成,其功能是通过将 ATP 的磷酸基团转移至底物蛋白的丝氨酸或苏氨酸残基,从而精确调控后者生物学活性[11]。AKT 的激活遵循一套有序且精密的级联机制:PI3K 被上游信号激活后,催化生成第二信使 PIP₃; PIP₃一方面通过结合 AKT 的 PH 结构域将其募集至细胞质膜,另一方面也募集并激活另一关键激酶 PDK1。PDK1 进而对膜定位 AKT 的 Thr308 位点进行磷酸化,此步骤常与 mTORC2 复合物对 Ser473 位点的磷酸化协同,共同促成 AKT 的完全活化[12]。一旦被完全激活,AKT 便从质膜解离,穿梭至细胞质与细胞核内,通过特异性磷酸化诸如 mTOR、FOXO 家族转录因子、GSK-3 等众多下游靶标,精密协调包括细胞增殖、凋亡、自噬、代谢及炎症反应在内的多种细胞进程[13]。

3. PI3K/AKT 信号通路在 OA 中的作用

3.1. PI3K/AKT 信号通路调控 OA 中的自噬

自噬是细胞在应激状态下降解并回收利用受损组分以维持稳态的关键过程。在 OA 中,适度自噬活化有助于软骨细胞清除受损细胞器、抵抗凋亡,从而延缓软骨退变[14]。PI3K/AKT 通路是自噬的核心负调控因子。该通路(尤其是其下游枢纽 mTOR)的激活会显著抑制自噬流。大量证据表明,在 OA 软骨细胞中抑制 PI3K/AKT 信号,可上调自噬关键蛋白如 Atg5、Atg7、Beclin-1 的表达,并增加 LC3-II/LC3-I 转化率,从而增强保护性自噬[15]-[17];相反,氧化应激等因素诱导的 PI3K/AKT 通路过度活化则会抑制自噬,加速软骨分解代谢[18] [19]。例如,ZHANG 等[20]研究发现,抑制 AKT 活性可诱导自噬,表现为 Beclin-1 与 LC3II/LC3I 蛋白水平升高,并显著减少软骨细胞凋亡。进一步支持这一观点的是,Chen 等[21]与 Li 等[22]分别发现异补骨脂素和黄芩苷通过促进自噬通量来保护软骨细胞,其机制均涉及对 PI3K/AKT/mTOR 轴的调控。杨阳等[23]的研究则从反面证实,白杨素通过抑制 PI3K/AKT 通路下调自噬相关蛋白,在特定模型中发挥了细胞保护作用。这些研究共同确立了 PI3K/AKT 通路通过负向调控自噬,

深度参与 OA 软骨稳态失衡的分子机制。

3.2. PI3K/AKT 信号通路调控 OA 软骨细胞凋亡

细胞凋亡的异常增加是 OA 软骨细胞丢失的重要途径。PI3K/AKT 通路是细胞存活的关键信号, 其活化能强力抑制凋亡[24], 多项研究通过药理干预验证了这一点: 例如, 牡荆素通过激活 PI3K/AKT 信号拮抗 IL-1 β 诱导的软骨细胞凋亡, 而该保护作用可被 PI3K 抑制剂 LY294002 所逆转[25]。郑世雄等[26]发现氟尿嘧啶通过调控此通路抑制凋亡与基质降解。反之, 付亚静等[27]证实 miR-214-3p 通过抑制 PI3K/AKT 通路来促进细胞存活。其分子机制涉及 AKT 对下游凋亡执行蛋白的直接调控: 活化的 AKT 可磷酸化并抑制促凋亡蛋白 Bad [28], 并能通过调控 IKK/I κ B 通路影响细胞存活信号[29]。更重要的是, AKT 可直接或间接地抑制 Caspase-9 和 Caspase-3 等关键凋亡执行者的活性[30]。因此, 在 OA 病理状态下, 抑制异常活跃的 PI3K/AKT 通路成为减少软骨细胞凋亡、延缓疾病进展的重要策略。

3.3. PI3K/AKT 信号通路在 OA 滑膜炎中的作用

滑膜炎是驱动 OA 进展的关键环节。活化的滑膜细胞(尤其是成纤维样滑膜细胞, FLS)释放大量促炎因子(如 IL-1 β 、TNF- α)及基质降解酶(如 MMPs), 形成破坏关节的炎症微环境[31]。已知 PI3K δ 可控制成纤维细胞样滑膜细胞(FLS)的增殖和迁移, 这可能会导致软骨损伤; 炎性细胞因子 IL-1b 和 TNF- α 也会刺激 PI3K δ 的表达, 因此以 PI3K δ 为靶点可降低滑膜细胞的炎症水平[32]。此外, PI3K γ 缺乏可减少 TNF- α 诱导的 MMP 表达以及 AKT 和 ERK 在成纤维细胞中的激活[33]。PI3K 的下游效应因子 mTOR 也是滑膜中的促炎反应调节因子。TNF- α 在培养的 FLSs 中刺激 mTOR 的活化, 而 mTOR 则通过限制 NF- κ B 信号的活化来负向调节 TNF 上调的多种促炎细胞因子或趋化因子(如 IL-6、MMP3 等)的表达, 从而改变滑膜 FLS 的炎症反应[34]。因此, 靶向该通路能有效遏制滑膜炎。例如, 研究证实褪黑激素可通过干预 PI3K/AKT 和 ERK 信号, 上调 microRNA-185 α , 从而降低滑膜中 TNF- α 、IL-8 等因子的表达[35]。综上, PI3K/AKT 通路并非孤立作用, 而是与 NF- κ B、MAPK 等通路交织成网, 协同驱动 OA 滑膜炎的发生与发展, 使其成为颇具潜力的治疗靶点。

3.4. PI3K/AKT 信号通路对 OA 软骨基质代谢的双重调控

软骨细胞外基质(ECM)的合成与降解失衡是 OA 的核心特征。PI3K/AKT 通路对 ECM 代谢具有复杂且有时看似矛盾的调控作用。在多数 OA 病理背景下, 该通路的过度激活倾向于促进分解代谢。研究显示, 炎症刺激可通过激活 PI3K/AKT 通路, 加剧软骨细胞周基质(PCM)的降解, 破坏 ECM 的力学和生物学功能, 从而加速软骨破坏[36] [37]。然而, 也有研究报道相反的现象, 例如, 在 IL-1 β 刺激的 SW1353 软骨细胞中, 观察到 PI3K/AKT/mTOR 通路活性被抑制, 而特异性激活 PI3K 催化亚基 p110 α 却能减轻细胞损伤[38]。这种差异可能源于: ① 使用的细胞模型不同; ② PI3K 不同亚型(如 p110 α 、 β 、 δ 、 γ)具有独特甚至相反的功能; ③ 通路激活的程度与时空特异性: 适度激活可能促进生存与基质合成, 而持续过度激活则导致分解代谢主导。这凸显了 PI3K/AKT 通路在 OA 中作用的复杂性。此外, 其他调控因子如 SIRT3, 也被证明可通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号来减轻 IL-1 β 引起的 ECM 降解和细胞损伤[39]。上述研究进一步说明 PI3K/AKT 信号通路的激活也可能给 OA 带来益处, 认为可能是该通路对软骨细胞凋亡、自噬、炎症等作用的综合效应, 但具体机制有待进一步研究。

3.5. PI3K/AKT 信号通路驱动 OA 软骨下骨重塑

软骨下骨硬化与异常重塑是 OA 的重要病理改变。软骨的异常机械应力可能会导致软骨下骨或骨软骨交界处的微骨折, 从而促进软骨下骨重塑, 进一步加速软骨下硬化的发展和骨质增生的形成, 该过程

与 PI3K/AKT 信号通路密切相关[40] [41]。例如, 骨桥蛋白(OPN)在 OA 软骨下骨中高表达, 其促重塑作用部分依赖于 PI3K/AKT 信号的激活; 抑制该通路则可减轻 OPN 介导的骨变性[42]。同样, 前列腺素 E2 受体 EP4 通过激活 PI3K/AKT/MAPK 级联反应, 促进破骨分化和血管新生, 敲除 EP4 则能延缓 OA 进展[43]。Lin [44]等进一步发现, OA 软骨下骨前成骨细胞中 mTORC1 (PI3K/AKT 的关键下游)被激活, 进而促进硬化并分泌 CXCL12 等因子加重软骨损伤。以上证据一致表明, 抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路能够有效调控软骨下骨的异常重塑, 减缓骨硬化与骨赘形成。这为从软骨下骨这一病理环节入手, 开发治疗骨关节炎的新策略提供具体分子靶点。

4. 小结与展望

本综述系统阐述了 PI3K/AKT 信号通路在骨关节炎(OA)关键病理环节中的核心作用。该通路通过调控软骨细胞的自噬、凋亡、细胞外基质代谢, 以及影响滑膜炎症和软骨下骨重塑, 深度参与 OA 发生与发展。总体而言, 在 OA 病理环境下, PI3K/AKT 通路异常激活往往加速疾病进程, 而对其予以抑制则展现出关节保护潜力。然而, 该通路在 OA 中的作用效应受到细胞类型、激活程度、特定亚型及与其他信号网络(如 NF- κ B、MAPK)交互的复杂影响。基于其多效性调控特征, 未来研究需致力于解决以下几个关键问题, 以推动其向临床转化: ① 阐明亚型特异性功能: 明确 PI3K 不同亚型(如 PI3K α 、 δ 、 γ)在 OA 各组织(软骨、滑膜、骨)中的特异性角色, 以便开发出针对性更强、副作用更小的抑制剂。② 理清通路间相互作用: 深入研究在 OA 发生发展的不同阶段, PI3K/AKT 通路如何与其他重要通路(如 NF- κ B)相互影响、协同作用, 从而更全面地理解 OA 的信号网络。③ 挖掘其作为诊断标志的潜力: 评估该通路中关键蛋白的活性变化, 是否能够用于 OA 的早期发现、区分不同类型或预测疾病进展。④ 探索多靶点干预新策略: 鉴于该通路在 OA 中网络化调控特点, 未来研究应重视多靶点干预策略的独特价值。特别是中药复方或其活性成分, 因其具有多组分、多靶点、多通路协同作用的特点, 在同时调节 PI3K/AKT 通路的多个节点、平衡其上下游信号、或协调该通路与其他相关网络的对话方面, 可能展现出独特优势。探索此类多靶点疗法, 有望为克服单一靶点抑制剂可能存在的疗效局限或代偿性激活提供新思路, 是未来转化研究的重要方向之一。综上所述, PI3K/AKT 通路是 OA 治疗中一个至关重要的多效性调控节点。持续深化对其机制的精准理解, 并同步探索包括高选择性化学抑制剂与多靶点天然药物在内的多元化干预策略, 将为未来开发能安全有效改变 OA 疾病进程的创新疗法奠定坚实的理论与实践基础。

基金项目

国家自然科学基金(编号: 82060875、82160912)、广西自然科学基金(编号: 2023GXNSFAA026051)。

参考文献

- [1] 李民仆, 胡佳琦, 温春蕾, 等. 膝关节骨性关节炎射频治疗研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(1): 61-65.
- [2] Zhao, Z., Li, Y., Wang, M., Jin, Y., Liao, W., Zhao, Z., *et al.* (2020) Mitochondrial DNA Haplogroups Participate in Osteoarthritis: Current Evidence Based on a Meta-Analysis. *Clinical Rheumatology*, **39**, 1027-1037. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04890-x>
- [3] Ersahin, T., Tuncbag, N. and Cetin-Atalay, R. (2015) The PI3K/AKT/mTOR Interactive Pathway. *Molecular BioSystems*, **11**, 1946-1954. <https://doi.org/10.1039/c5mb00101c>
- [4] Da-Wa, Z.X., Jun, M., Chao-Zheng, L., Sen-Lin, Y., Chuan, L., De-chun, L., *et al.* (2021) Exosomes Derived from M2 Macrophages Exert a Therapeutic Effect via Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Rats with Knee Osteoarthritic. *BioMed Research International*, **2021**, Article ID: 7218067. <https://doi.org/10.1155/2021/7218067>
- [5] Zhang, Y., Cai, W., Han, G., Zhou, S., Li, J., Chen, M., *et al.* (2020) Panax Notoginseng Saponins Prevent Senescence and Inhibit Apoptosis by Regulating the PI3K-AKT-mTOR Pathway in Osteoarthritic Chondrocytes. *International Journal of Molecular Medicine*, **45**, 1225-1236. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4491>

- [6] Zhang, X., Ma, J., Wang, Y. and Ma, X. (2021) Calcyclin (s100a6) Attenuates Inflammatory Response and Mediates Apoptosis of Chondrocytes in Osteoarthritis via the PI3K/AKT Pathway. *Orthopaedic Surgery*, **13**, 1094-1101. <https://doi.org/10.1111/os.12990>
- [7] Ke, H., Mou, X. and Xia, Q. (2020) Remifentanyl Repairs Cartilage Damage and Reduces the Degradation of Cartilage Matrix in Post-Traumatic Osteoarthritis, and Inhibits IL-1 β -Induced Apoptosis of Articular Chondrocytes via Inhibition of PI3K/AKT/NF- κ B Phosphorylation. *Annals of Translational Medicine*, **8**, 1487-1487. <https://doi.org/10.21037/atm-20-6000>
- [8] Kang, Y., Xia, Q., Jiang, Y. and Li, Z. (2024) MVGNet: Prediction of PI3K Inhibitors Using Multitask Learning and Multiview Frameworks. *ACS Omega*, **9**, 45159-45168. <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c06224>
- [9] Noorolyai, S., Shajari, N., Baghbani, E., Sadreddini, S. and Baradaran, B. (2019) The Relation between PI3K/AKT Signalling Pathway and Cancer. *Gene*, **698**, 120-128. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.02.076>
- [10] Zhou, K., Chen, Q., Chen, J., Liang, D., Feng, W., Liu, M., et al. (2022) Spatiotemporal Regulation of Insulin Signaling by Liquid-Liquid Phase Separation. *Cell Discovery*, **8**, Article No. 64. <https://doi.org/10.1038/s41421-022-00430-1>
- [11] Yang, J., Nie, J., Ma, X., Wei, Y., Peng, Y. and Wei, X. (2019) Targeting PI3K in Cancer: Mechanisms and Advances in Clinical Trials. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-0954-x>
- [12] Li, T., Fanning, K.V., Nyunoya, T., Chen, Y. and Zou, C. (2020) Cigarette Smoke Extract Induces Airway Epithelial Cell Death via Repressing PRMT6/AKT Signaling. *Aging*, **12**, 24301-24317. <https://doi.org/10.18632/aging.202210>
- [13] Bloedjes, T.A., de Wilde, G., Maas, C., Eldering, E., Bende, R.J., van Noesel, C.J.M., et al. (2020) AKT Signaling Restrains Tumor Suppressive Functions of FOXO Transcription Factors and GSK3 Kinase in Multiple Myeloma. *Blood Advances*, **4**, 4151-4164. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001393>
- [14] Zhang, L., Tian, Y., Zhao, P., Jin, F., Miao, Y., Liu, Y., et al. (2022) Electroacupuncture Attenuates Pulmonary Vascular Remodeling in a Rat Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease via the VEGF/PI3K/AKT Pathway. *Acupuncture in Medicine*, **40**, 389-400. <https://doi.org/10.1177/09645284221078873>
- [15] Cheng, N., Guo, A. and Meng, H. (2016) The Protective Role of Autophagy in Experimental Osteoarthritis, and the Therapeutic Effects of Torin 1 on Osteoarthritis by Activating Autophagy. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **17**, Article No. 150. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-0995-x>
- [16] Cai, C., Min, S., Yan, B., Liu, W., Yang, X., Li, L., et al. (2019) MiR-27a Promotes the Autophagy and Apoptosis of IL-1 β Treated-Articular Chondrocytes in Osteoarthritis through PI3K/AKT/mTOR Signaling. *Aging*, **11**, 6371-6384. <https://doi.org/10.18632/aging.102194>
- [17] 李晓燕, 张艳, 董春萍, 吴贵福. 骨关节炎大鼠模型软骨组织中 PI3K/AKT 信号通路功能与细胞凋亡的相关性研究[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(11): 1452-1455.
- [18] 阮丽萍, 刘健, 葛瑶, 万磊, 王亚黎, 叶文芳. 骨关节炎大鼠软骨 PI3K/Akt-mTOR 及 Beclin-1 自噬通路的表达及相关性分析[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2005, 44(4): 429-433, 439.
- [19] Li, D., Ni, S., Miao, K. and Zhuang, C. (2019) PI3K/AKT and Caspase Pathways Mediate Oxidative Stress-Induced Chondrocyte Apoptosis. *Cell Stress and Chaperones*, **24**, 195-202. <https://doi.org/10.1007/s12192-018-0956-4>
- [20] Zhang, Q.B., Lai, S.X., Hou, X.Y., et al. (2018) Protective Effects of PI3K/AKT Signal Pathway Induced Cell Autophagy in Rat Knee Joint Cartilageinjury. *American Journal of Translational Research*, **10**, 7627-7670.
- [21] Chen, Z., Li, C., Qian, Y., Fu, Y. and Feng, Z. (2019) Enhancement of Autophagy Flux by Isoprosalen Ameliorates Interleukin-1 β -Stimulated Apoptosis in Rat Chondrocytes. *Journal of Asian Natural Products Research*, **22**, 179-192. <https://doi.org/10.1080/10286020.2018.1537265>
- [22] Li, Z., Cheng, J. and Liu, J. (2020) Baicalin Protects Human OA Chondrocytes against IL-1 β -Induced Apoptosis and ECM Degradation by Activating Autophagy via MiR-766-3p/Aifm1 Axis. *Drug Design, Development and Therapy*, **14**, 2645-2655. <https://doi.org/10.2147/dddt.s255823>
- [23] 杨阳, 何宇, 史于传, 等. 白杨素通过 PI3K/Akt 信号通路抑制 LPS 诱导的软骨细胞自噬[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(5): 662-668.
- [24] Sun, K., Luo, J., Guo, J., Yao, X., Jing, X. and Guo, F. (2020) The PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Osteoarthritis: A Narrative Review. *Osteoarthritis and Cartilage*, **28**, 400-409. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.02.027>
- [25] 罗鹏, 吴钊, 陈佳伟, 等. 牡荆素调控 PI3K/AKT 通路对 IL-1 β 诱导的关节软骨细胞凋亡的影响[J]. 解剖学研究, 2024, 46(5): 451-455+468.
- [26] 郑世雄, 林煜, 刘合亮, 等. 基于 PI3K/AKT 通路探讨氟尿嘧啶对大鼠软骨细胞凋亡的影响[J]. 福建医药杂志, 2024, 46(3): 99-103+182.
- [27] 付亚静, 雷豫, 张莉莹, 等. miR-214-3p 调控 PI3K/AKT 通路对软骨细胞自噬和凋亡的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(11): 1561-1567.

- [28] 王春玲, 张瑜, 文晓东, 等. 八月札乙醇提取物通过 PI3K/Akt 通路抑制 H22 细胞增殖并诱导其凋亡[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(9): 73-77, 267-268.
- [29] 杨鑫, 李源力, 蒋萍, 等. 杨梅素通过 PI3K/AKT/NF- κ B 信号通路对骨性关节炎发展的影响[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2020, 41(1): 48-57.
- [30] Masood, N., Dubey, V. and Luqman, S. (2020) Activation of Caspase-3 by Terpenoids and Flavonoids in Different Types of Cancer Cells. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **20**, 1876-1887. <https://doi.org/10.2174/1568026620666200710101859>
- [31] Ingale, D., Kulkarni, P., Electricwala, A., Moghe, A., Kamyab, S., Jagtap, S., *et al.* (2021) Synovium-Synovial Fluid Axis in Osteoarthritis Pathology: A Key Regulator of the Cartilage Degradation Process. *Genes*, **12**, 989-995. <https://doi.org/10.3390/genes12070989>
- [32] Bartok, B., Boyle, D.L., Liu, Y., Ren, P., Ball, S.T., Bugbee, W.D., *et al.* (2012) PI3 Kinase δ Is a Key Regulator of Synoviocyte Function in Rheumatoid Arthritis. *The American Journal of Pathology*, **180**, 1906-1916. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.01.030>
- [33] Hayer, S., Pundt, N., Peters, M.A., Wunrau, C., Kühnel, I., Neugebauer, K., *et al.* (2009) Pi3k γ Regulates Cartilage Damage in Chronic Inflammatory Arthritis. *The FASEB Journal*, **23**, 4288-4298. <https://doi.org/10.1096/fj.09-135160>
- [34] Karonitsch, T., Kandasamy, R.K., Kartnig, F., Herdy, B., Dalwigk, K., Niederreiter, B., *et al.* (2018) mTOR Senses Environmental Cues to Shape the Fibroblast-Like Synoviocyte Response to Inflammation. *Cell Reports*, **23**, 2157-2167. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.04.044>
- [35] Liu, S., Tsai, C., Wang, Y., Su, C., Wu, H., Fong, Y., *et al.* (2022) Melatonin Abolished Proinflammatory Factor Expression and Antagonized Osteoarthritis Progression *In Vivo*. *Cell Death & Disease*, **13**, 215-220. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04656-5>
- [36] Jiang, L., Zhou, X., Xu, K., Hu, P., Bao, J., Li, J., *et al.* (2021) MiR-7/EGFR/MEGF9 Axis Regulates Cartilage Degradation in Osteoarthritis via PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway. *Bioengineered*, **12**, 8622-8634. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1988362>
- [37] Yao, X., zhang, J., Jing, X., Ye, Y., Guo, J., Sun, K., *et al.* (2019) Fibroblast Growth Factor 18 Exerts Anti-Osteoarthritic Effects through PI3K-AKT Signaling and Mitochondrial Fusion and Fission. *Pharmacological Research*, **139**, 314-324. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.09.026>
- [38] Zhang, L. and Wen, C. (2021) Osteocyte Dysfunction in Joint Homeostasis and Osteoarthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 6522-6534. <https://doi.org/10.3390/ijms22126522>
- [39] Xu, K., He, Y., Moqbel, S.A.A., Zhou, X., Wu, L. and Bao, J. (2021) SIRT3 Ameliorates Osteoarthritis via Regulating Chondrocyte Autophagy and Apoptosis through the PI3K/AKT/mTOR Pathway. *International Journal of Biological Macromolecules*, **175**, 351-360. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.02.029>
- [40] Hu, Y., Chen, X., Wang, S., Jing, Y. and Su, J. (2021) Subchondral Bone Microenvironment in Osteoarthritis and Pain. *Bone Research*, **9**, 20-32. <https://doi.org/10.1038/s41413-021-00147-z>
- [41] Funck-Brentano, T. and Cohen-Solal, M. (2015) Subchondral Bone and Osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, **27**, 420-426. <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000181>
- [42] Lin, C., Chen, Z., Guo, D., Zhou, L., Lin, S., Li, C., *et al.* (2022) Increased Expression of Osteopontin in Subchondral Bone Promotes Bone Turnover and Remodeling, and Accelerates the Progression of OA in a Mouse Model. *Aging*, **14**, 253-271. <https://doi.org/10.18632/aging.203707>
- [43] Jiang, W., Jin, Y., Zhang, S., Ding, Y., Huo, K., Yang, J., *et al.* (2022) PGE2 Activates EP4 in Subchondral Bone Osteoclasts to Regulate Osteoarthritis. *Bone Research*, **10**, 27-33. <https://doi.org/10.1038/s41413-022-00201-4>
- [44] Lin, C., Liu, L., Zeng, C., Cui, Z., Chen, Y., Lai, P., *et al.* (2019) Activation of Mtorc1 in Subchondral Bone Preosteoblasts Promotes Osteoarthritis by Stimulating Bone Sclerosis and Secretion of CXCL12. *Bone Research*, **7**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1038/s41413-018-0041-8>