

漆黄素治疗骨关节炎的作用机制研究进展

杨宇航^{1,2,3}, 陈嘉明⁴, 王世坤^{1,2,3}, 张乃金³, 李远栋^{1,2}, 王平^{1,2*}

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300193

3. 天津中医药大学, 天津 301617

4. University of Manchester, Manchester M13 9PL

摘要: 骨关节炎是一种全球常见的炎症性疾病, 目前临床治疗骨关节炎的方法以缓解骨关节炎疼痛、抑制炎症的对症治疗方案为主。漆黄素属于黄酮类物质, 具有多种生理活性, 可以促进衰老细胞凋亡, 抑制血管新生, 阻断软骨下骨与软骨的异常串扰, 调节炎症因子, 保护软骨细胞免受氧化应激。综述了漆黄素治疗骨关节炎的作用机制, 为深入开展漆黄素治疗骨关节炎的基础研究以及新型药物的开发提供依据。

关键词: 漆黄素; 骨关节炎; 衰老细胞凋亡; 血管新生; 异常串扰; 炎症因子; 氧化应激

中图分类号: R285.5; R982 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)07-1805-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.07.044

Research progress on mechanism of fisetin in treatment of osteoarthritis

YANG Yu-hang^{1,2,3}, CHEN Jia-ming⁴, WANG Shi-kun^{1,2,3}, ZHANG Nai-jin³, LI Yuan-dong^{1,2}, WANG Ping^{1,2}

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. National Clinical Research Center for Acupuncture and Moxibustion of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

4. The University of Manchester, Manchester M13 9PL, UK

Abstract: Osteoarthritis is a common inflammatory disease in the world. At present, the clinical treatment of osteoarthritis is mainly symptomatic treatment to alleviate the pain and inflammation of osteoarthritis. Fisetin is a flavonoid substance, which has various physiological activities. Fisetin can promote apoptosis of aging cells, inhibit angiogenesis, block abnormal crosstalk between subchondral bone and cartilage, regulate inflammatory factors, and protect chondrocytes from oxidative stress. This article reviews the mechanism of fisetin in treatment of osteoarthritis, and provides a basis for further basic research on fisetin in treatment of osteoarthritis and the development of new drugs.

Key words: fisetin; osteoarthritis; apoptosis of aging cell; angiogenesis; abnormal crosstalk; inflammatory factor; oxidative stress

骨关节炎是一种全球常见炎症性疾病, 以软骨损伤变性、软骨下骨骼硬化、关节囊挛缩变形等病理改变为主要特征。近年来骨关节炎的全球患病率不断增高, 为社会带来巨大的健康、经济负担^[1-2]。我国骨关节炎人群数量巨大, 1项横断面研究显示, 我国膝骨关节炎单病患病率高达13.7%^[3]。1项研究表明我国农村人群各类骨关节炎总患病率约为24.3%^[4], 其中3.9%的为重度骨关节炎患者^[5]。目前

临床治疗骨关节炎的方法以缓解骨关节炎疼痛、抑制炎症的对症治疗方案为主, 包括口服非甾体类抗炎药、关节内注射皮质类固醇激素等, 关节内注射间充质干细胞等再生疗法也在尝试。然而这些临床治疗方法都无法阻止骨关节炎的不断发展, 中远期疗效欠佳^[6-8]。近年来, 天然产物因其显著的疗效、高安全性而被广泛用于骨关节炎的治疗中, 在多个国家被接受作为补充和替代疗法。漆黄素广泛存在

收稿日期: 2023-04-27

基金项目: 国家中医药管理局中医药循证能力建设项目(2019XZZX-GK006); 天津市教委科研计划项目(2019KJ064); 天津市名中医传承工作室建设项目(881022)

作者简介: 杨宇航(1998—), 男, 天津人, 中医骨伤科学在读硕士, 研究方向为脊柱与四肢关节的中医药治疗。E-mail: 913972884@qq.com

*通信作者: 王平(1964—), 男, 天津人, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为脊柱与四肢关节中医药治疗。E-mail: wangpintjzyy@163.com

于草莓、黄瓜等天然植物中^[9]，主要从黄枳木材中提取^[10]。漆黄素属于黄酮类物质，具有多种生理活性作用，既往研究证明漆黄素在抗氧化、抗炎、抗衰老等方面有良好的作用^[11]。骨关节炎的发生与关节内炎症环境、氧梯度紊乱、衰老细胞积累等因素有着密切的关系，针对以上多种致病因素，漆黄素可以通过不同作用途径起到阻止骨关节炎发展的目的。漆黄素可以促进衰老细胞凋亡，抑制血管新生，阻断软骨下骨与软骨的异常串扰，调节炎症因子，保护软骨细胞免受氧化应激。本文综述了漆黄素治疗骨关节炎的作用机制，为深入开展漆黄素治疗骨关节炎的基础研究以及新型药物的开发提供依据。

1 促进衰老细胞凋亡

研究发现骨关节炎患者的关节组织内衰老软骨细胞、衰老滑膜细胞、衰老软骨干细胞和衰老骨细胞数量会显著增加^[12-13]。早期观点认为关节组织中衰老细胞积累仅是骨关节炎表型之一，直至 Jeon 团队将衰老细胞移植到小鼠膝关节后成功诱导了骨关节炎的产生，才明确了衰老细胞与骨关节炎的前后关系^[14]。除此之外，Jeon 团队观察到前交叉韧带切断术后小鼠关节软骨表层衰老细胞附着增多，这也证明了衰老细胞对骨关节炎的发生有着促进作用^[15]。衰老细胞可以通过多种途径抵抗细胞凋亡，保证个体长时间存活，再通过旁分泌等方式不断影响周边正常细胞转化为衰老细胞，积累的衰老细胞通过不断释放衰老细胞分泌表型，导致关节内软骨退化、软骨下骨钙化、血管新生和痛觉超敏等病理改变^[16-18]，从而导致骨关节炎程度逐渐加剧。既往研究证明，漆黄素可以靶向激活衰老细胞的凋亡途径。Zhang 等^[19]发现漆黄素（10、20、30 $\mu\text{mol/L}$ ）可以调节 PI3K/Akt/NF- κB 促进癌细胞凋亡，但不会对正常细胞产生毒性，证明了漆黄素具有靶向癌细胞诱导凋亡的能力。Liu 等^[20]发现漆黄素（20 $\mu\text{mol/L}$ ）干预后的 Zmpste24^{-/-}小鼠肌肉中衰老的纤维脂肪祖细胞数量明显减少，肌肉祖细胞/干细胞数量增加，证明了漆黄素对衰老细胞具有同样的靶向诱导凋亡能力。Afroze 等^[21]发现漆黄素（1~70 $\mu\text{mol/L}$ ）可以同时激活外部凋亡途径和内部线粒体途径，并抑制 Bcl-2、Bcl-w 等抗凋亡基因表达，Wang 等^[22]也证明了漆黄素（30、100 $\mu\text{mol/L}$ ）可以破坏线粒体跨膜电位，并抑制 Bcl-2 抗凋亡蛋白活性，与此同时，还发现漆黄素可以提高各类半胱天冬酶

水平，从而激活细胞凋亡途径。除了可以抑制抗凋亡基因表达，Su 等^[23]证明漆黄素（30、40、50、60、70 $\mu\text{mol/L}$ ）也可以增加 Bak、Bax 等促凋亡蛋白的表达。Shih 等^[24]发现漆黄素（40 $\mu\text{mol/L}$ ）促进促凋亡蛋白表达的同时也会持续促进细胞色素 C 的释放。总之，漆黄素可以双向调节衰老细胞促凋亡基因与抗凋亡基因的表达，激活外部凋亡途径和内部线粒体途径，提高各型半胱天冬酶的表达，从而靶向清除衰老细胞，减少基质金属蛋白酶（MMP）、白细胞介素（IL）-6 等分泌表型的释放，从而达到阻断甚至逆转骨关节炎进程的目的。

2 抑制血管新生

血管新生是骨关节炎的典型病理改变之一，既往研究证明血管新生会改变滑膜、软骨和软骨下骨缺氧环境，促进软骨变性、加重滑膜炎^[25-26]。除此之外，血管新生可以通过促进炎症细胞的侵袭和局部疼痛受体的生长，加重关节损伤和疼痛^[27]。骨关节炎的血管新生与血管内皮生长因子（VEGF）直接相关^[28]。VEGF 是一种非常特异性的血管生成因子，其在血管的形成和生长过程中起着重要作用。既往研究证明漆黄素是血管新生的有效抑制剂^[29]。Wang 等^[30]通过对 Y79 细胞使用 100 $\mu\text{g/mL}$ VEGF 和 0、25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 漆黄素进行干预，证明了漆黄素通过抑制 VEGF/血管内皮生长因子受体（VEGFR）通路抑制血管新生，并呈现剂量相关性。Lai 等^[31]使用漆黄素（25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ ）干预视网膜微血管内皮细胞也发现了相似的结果，并发现模拟物 OE-VEGF 可以恢复漆黄素抑制的 VEGF/VEGFR 通路，证明漆黄素可能影响的是 VEGF 与 VEGFR 的结合过程。除此之外，Bhat 等^[32]证明漆黄素（10~50 $\mu\text{mol/L}$ ）可以抑制内皮细胞一氧化氮合酶（eNOS）的表达，从而抑制了内皮细胞的毛细血管样管形成过程。总之，漆黄素可以通过抑制 VEGF 与 VEGFR 受体结合、eNOS 表达进而抑制内皮细胞的迁移与管样形成过程，阻断血管新生进程，达到治疗骨关节炎目的。

3 阻断软骨下骨与软骨的异常串扰

软骨下骨是指透明软骨和黏合质下方的骨层，可分为软骨下骨板和软骨下骨小梁两部分，它们分别为软骨提供机械和营养支持，当软骨下骨感受到异常机械应力，会激活核因子 κB 受体活化因子（RANK）/RANK 配体（RANKL）信号通路诱导破骨细胞成熟，引发间充质干细胞的迁移，并形成异

常骨岛,破坏软骨下方的机械稳态,从而促进软骨的降解,加速骨关节炎的进展^[33-34]。除此之外,骨关节炎进程中软骨下骨自下而上的血管新生会通过诱导 MMP-2、MMP-7 和膜 1 型基质金属蛋白酶(MT1-MMP)侵蚀软骨,从而获得生长空间,MMP 又会刺激 VEGF 的释放,加速血管新生,逐渐形成软骨下骨-血管-软骨正反馈环路,进一步加速骨关节炎进程^[35]。因此,阻断或抑制 RANK 与 RANKL 诱导的破骨细胞成熟,并且抑制软骨下骨血管新生,便有可能阻断软骨下骨与软骨异常串扰,从而减轻骨关节炎的发展进程。Kim 等^[36]发现漆黄素(1~10 $\mu\text{mol/L}$)可以延缓由 RANK/RANKL 促进的破骨细胞肌动蛋白环等细胞骨架形成,从而抑制破骨细胞成熟。Léotoing 等^[37]也证明了漆黄素(5、10 mg/kg,连续给药 7 d)可以抑制 RANKL 诱导的破骨细胞前体形成破骨细胞过程。除此之外,漆黄素可以通过多种途径抑制血管生成。因此,漆黄素通过抑制破骨细胞成熟和血管新生两方面阻断了软骨下骨与软骨的机械应力异常串扰和软骨下骨-血管-软骨正反馈环路,延缓软骨被侵蚀进程,抑制骨关节炎进一步发展。

4 调节炎症因子

炎症在骨关节炎的发病机制中起到关键作用,多项研究证明骨关节炎患者的关节组织与滑液中具有多种炎性介质,包括 IL-1、TNF- β 和 NO 等^[38-39]。临床研究表明骨关节炎进程中的发热、疼痛、关节积液等炎症表现都与滑膜炎密切相关^[40]。影像学研究和组织病理学研究也证明,滑膜炎与软骨降解、关节功能下降、影像学分级上升密切相关^[41]。同时,研究发现滑膜炎的出现通常早于骨关节炎影像学特征出现^[42]。这些都证明了滑膜的炎性改变在骨关节炎的发展过程中起到了重要的推动作用,随着骨关节炎的进一步发展,滑膜中浸润的炎性细胞会加速释放 IL-1、IL-6 等细胞因子,进一步促进 MMP-3、MMP-13 的表达作用于软骨细胞的细胞外基质(ECM)^[43-44]。受损的软骨组织会刺激周围滑膜产生更多炎性因子,形成不断加强的滑膜炎-软骨降解环路。漆黄素可以通过影响多个信号通路缓解骨关节炎炎症,一方面漆黄素可以通过抑制 NF- κ B、MAPK 信号通路表达抑制 IL-6 等促炎细胞因子和 CXCL 家族趋化因子表达,从而抑制下游包括 IL-6/JAK2/STAT3 等信号通路以及巨噬细胞募集,从而降低炎性反应^[45-46]。另一方面漆黄素可以双向

调节炎症小体相关信号通路来抑制其激活,从而降低炎症反应。炎症小体是一种蛋白质复合体,人体免疫系统的重要组成部分,炎症反应的启动开关之一,多项研究已经证明炎症小体在骨关节炎的发生、发展中起到重要作用^[47-48]。Huang 等^[49]证明漆黄素(10、40 mg/kg,每周给药 3 次,连续 3 周)可以通过抑制 FGFR1/TLR4 信号通路参与抑制 NLRP3 炎症小体的激活。Pu 等^[50]证明漆黄素(5、10、20 mg/kg,术前 0.5 h)也可以通过上调 GSK3 β /AMPK 信号传导抑制 NLRP3、NLRP7 炎症小体的激活。总之,漆黄素在治疗骨关节炎炎症中体现出多方向、多途径的特点。Zheng 等^[51]在体内和体外实验中均证明了漆黄素对骨关节炎炎症的治疗作用,漆黄素(1、5、10、25、50 $\mu\text{mol/L}$)处理过的软骨细胞中 NO、PGE₂、TNF- α 、IL-6、COX-2、iNOS、MMPs、ADAMTS-5 均降低,同时发现漆黄素(20 mg/kg,连续给药 8 周)干预后的骨关节炎小鼠表现出较少的软骨破坏与较低的 OARSI 评分,除此之外,骨关节炎小鼠中滑膜炎与软骨下骨硬化都得到一定程度的缓解。

5 保护软骨细胞免受氧化应激

软骨细胞中的氧化应激会加速软骨细胞死亡或软骨降解,从而导致关节软骨结构稳态失衡,加快骨关节炎的发展。活性氧(ROS)的增多是软骨细胞氧化还原平衡被破坏的主要原因,研究发现软骨细胞产生的 ROS 包括 H₂O₂、NO 和 HNO₃ 等,这些 ROS 的增加会导致超氧化物歧化酶(SOD2)活性降低,软骨细胞线粒体功能下降,进一步加重骨关节炎发展^[52]。漆黄素一方面可以直接抑制 ROS 的生成,降低细胞氧化应激水平,也可以通过增加谷胱甘肽(GSH)水平,消耗过多的 ROS;另一方面漆黄素可以促进线粒体自噬去除功能缺失的线粒体,减少 ROS 的生成^[53]。除此之外,Li 等^[54]、Ding 等^[55]研究证明漆黄素抑制 ROS 生成的能力还有助于抑制 NLRP2 炎症小体的激活和细胞铁死亡的激活。总之,漆黄素通过多种途径减少细胞内 ROS 水平,保护软骨细胞免受氧化应激损伤,减缓骨关节炎的进展。

6 结语与展望

骨关节炎在多种危险因素共同作用下产生,包括创伤、长期负重、关节周围肌群退化和衰老等,出现包括滑膜炎、软骨下骨硬化、血管新生、软骨退化等多种关节内组织改变,各组织改变之间相互

促进、彼此串扰,不断推动骨关节炎的发生、发展,因此,骨关节炎在临床中具有迁延难愈、反复加重的特点。天然产物因其在长期的进化过程中通过选择和优化得到了更复杂且丰富的化学结构,独特的化学结构赋予了它们更优秀的生物活性,在骨关节炎治疗中显示出巨大的潜力。其中漆黄素对骨关节炎的治疗是多靶点、多途径的,无论是通过消除衰老细胞、减少 ROS 等方式降低骨关节炎的发生风险,还是延缓软骨下骨硬化、关节内血管新生、滑膜炎性浸润等促进骨关节炎发展的病理改变都具有不错的效果。

漆黄素早期多被用作癌症治疗的补充疗法,随着衰老细胞、分泌表型致病机制的提出,同时由于漆黄素在癌症治疗中表现出优秀的靶向诱导细胞凋亡能力,因此,漆黄素被纳入 senolytics 药物范畴而被广泛应用于多种衰老相关疾病,包括视神经老化、阿兹海默病和骨关节炎等。尽管漆黄素治疗骨关节炎的研究不断深入,但是仍局限于细胞实验或动物实验,目前为止仅开展了 1 项涉及 100 名参与者的前瞻性随机对照临床试验,预计于 2025 年 1 月完成^[56]。然而另一款同样通过靶向诱导衰老细胞凋亡的 senolytics 药物 UBX0101 治疗骨关节炎的随机对照试验在 II 期临床试验中宣告失败,这提示除了靶向消除衰老细胞这个发病源头,还应重视骨关节炎患者关节内既往存在的炎性环境、氧化应激等其他病理改变的影响。因此,具有多途径、多方向治疗特点的漆黄素治疗骨关节炎大有前途。除此之外,未来漆黄素治疗骨关节炎研究还应注意完善以下方面:(1)漆黄素抑制破骨细胞成熟的作用主要应用于治疗骨质疏松症,对阻断软骨下骨与软骨异常串扰的研究数量较少,且局限于细胞实验,今后需要构造相关动物模型,更深入地研究漆黄素在软骨下骨与软骨串扰中的具体机制。(2)漆黄素在抑制血管新生方面展现出了剂量相关性,但是鲜有量效关系方面的研究报道,明确漆黄素在骨关节炎不同进程中的最优剂量,有助于增进漆黄素治疗效果。(3)由于漆黄素难溶于水,传统剂型存在生物利用低的特点^[57],但是漆黄素的剂型相关研究却鲜有报道,改进漆黄素提取工艺、开发新的药物剂型提高溶解性和生物利用程度可使药物疗效最大化。

另外,多种如铁死亡、铜死亡、双硫死亡等新型细胞程序性死亡途径被发现,意味着会有更多的信号通路被证明与软骨细胞死亡有关,同时,如何

利用衰老细胞于不同细胞死亡途径的死亡风险从而靶向清除衰老细胞也是值得思考并研究的问题,这些更加证明了漆黄素多靶点、全方位治疗骨关节炎的科学性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang Z, Kang C, Xu P, et al. Osteoarthritis and cardiovascular disease: A mendelian randomization study [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 1025063.
- [2] Kloppenburg M, Berenbaum F. Osteoarthritis year in review 2019: Epidemiology and therapy [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28(3): 242-248.
- [3] Tang X, Wang S, Zhan S, et al. The prevalence of symptomatic knee osteoarthritis in China: Results from the China health and retirement longitudinal study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(3): 648-653.
- [4] Zhang J F, Song L H, Wei J N, et al. Prevalence of and risk factors for the occurrence of symptomatic osteoarthritis in rural regions of Shanxi Province, China [J]. *Int J Rheum Dis*, 2016, 19(8): 781-789.
- [5] Liu Q, Wang S, Lin J, et al. The burden for knee osteoarthritis among Chinese elderly: Estimates from a nationally representative study [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(12): 1636-1642.
- [6] Richards M M, Maxwell J S, Weng L, et al. Intra-articular treatment of knee osteoarthritis: From anti-inflammatory to products of regenerative medicine [J]. *Phys Sportsmed*, 2016, 44(2): 101-108.
- [7] Zarrinam D, Bekkers J E J, Saris D B F. Long-term effect of injection treatment for osteoarthritis in the knee by orthokin autologous conditioned serum [J]. *Cartilage*, 2018, 9(2): 140-145.
- [8] van Drumpt R A M, van der Weegen W, King W, et al. Safety and treatment effectiveness of a single autologous protein solution injection in patients with knee osteoarthritis [J]. *BioResearch Open Access*, 2016, 5(1): 261-268.
- [9] Surnis S A, Patil P S, Jadhav R H. Extraction, isolation and quantification of bioactive compound (fisetin) and its product formulation [J]. *Int J ERT*, 2016, 5: 56-58.
- [10] Kashyap D, Garg V K, Tuli H S, et al. Fisetin and quercetin: Promising flavonoids with chemopreventive potential [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(5): 174.
- [11] Liu Y, Cao H, Zhao Y, et al. Fisetin-induced cell death in human ovarian cancer cell lines via zbp1-mediated necroptosis [J]. *J Ovarian Res*, 2022, 15(1): 57.
- [12] Farr J N, Fraser D G, Wang H, et al. Identification of senescent cells in the bone microenvironment [J]. *J Bone*

- Miner Res*, 2016, 31(11): 1920-1929.
- [13] McCulloch K, Litherland G J, Rai T S. Cellular senescence in osteoarthritis pathology [J]. *Aging Cell*, 2017, 16(2): 210-218.
- [14] Jeon O H, David N, Campisi J, *et al.* Senescent cells and osteoarthritis: a painful connection [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(4): 1229-1237.
- [15] Jeon O H, Kim C, Laberge R M, *et al.* Local clearance of senescent cells attenuates the development of post-traumatic osteoarthritis and creates a pro-regenerative environment [J]. *Nat Med*, 2017, 23(6): 775-781.
- [16] Haltmayer E, Ribitsch I, Gabner S, *et al.* Co-culture of osteochondral explants and synovial membrane as in vitro model for osteoarthritis [J]. *PLoS One*, 2019, 14(4): e0214709.
- [17] de Lange-Brokaar B J E, Ioan-Facsinay A, van Osch G J V M, *et al.* Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: A review [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012, 20(12): 1484-1499.
- [18] Ashruf O S, Ansari M Y. Natural compounds: Potential therapeutics for the inhibition of cartilage matrix degradation in osteoarthritis [J]. *Life*, 2022, 13(1): 102.
- [19] Zhang X J, Jia S S. Fisetin inhibits laryngeal carcinoma through regulation of AKT/NF- κ B/mTOR and ERK1/2 signaling pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 1164-1174.
- [20] Liu L, Yue X, Sun Z, *et al.* Reduction of senescent fibro-adipogenic progenitors in progeria-aged muscle by senolytics rescues the function of muscle stem cells [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13(6): 3137-3148.
- [21] Afroze N, Pramodh S, Shafarin J, *et al.* Fisetin deters cell proliferation, induces apoptosis, alleviates oxidative stress and inflammation in human cancer cells, HeLa [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1707.
- [22] Wang K, Hu D N, Lin H W, *et al.* Fisetin induces apoptosis through mitochondrial apoptosis pathway in human uveal melanoma cells [J]. *Environ Toxicol*, 2018, 33(5): 527-534.
- [23] Su C H, Kuo C L, Lu K W, *et al.* Fisetin-induced apoptosis of human oral cancer SCC-4 cells through reactive oxygen species production, endoplasmic reticulum stress, caspase-, and mitochondria-dependent signaling pathways [J]. *Environ Toxicol*, 2017, 32(6): 1725-1741.
- [24] Shih Y L, Hung F M, Lee C H, *et al.* Fisetin induces apoptosis of HSC3 human oral cancer cells through endoplasmic reticulum stress and dysfunction of mitochondria-mediated signaling pathways [J]. *In Vivo*, 2017, 31(6): 1103-1114.
- [25] Zhang H, Wang L, Cui J, *et al.* Maintaining hypoxia environment of subchondral bone alleviates osteoarthritis progression [J]. *Sci Adv*, 2023, 9(14): eabo7868.
- [26] MacDonald I J, Liu S C, Su C M, *et al.* Implications of angiogenesis involvement in arthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): 2012.
- [27] Wang Y H, Kuo S J, Liu S C, *et al.* Apelin affects the progression of osteoarthritis by regulating VEGF-dependent angiogenesis and miR-150-5p expression in human synovial fibroblasts [J]. *Cells*, 2020, 9(3): 594.
- [28] Fotsis T, Pepper M S, Montesano R, *et al.* Phytoestrogens and inhibition of angiogenesis [J]. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 1998, 12(4): 649-666.
- [29] Fotsis T, Pepper M, Adlercreutz H, *et al.* Genistein, a dietary-derived inhibitor of *in vitro* angiogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90(7): 2690-2694.
- [30] Wang L, Chen N, Cheng H. Fisetin inhibits vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis in retinoblastoma cells [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(2): 1239-1244.
- [31] Lai M, Lan C, Zhong J, *et al.* Fisetin prevents angiogenesis in diabetic retinopathy by downregulating VEGF [J]. *J Ophthalmol*, 2023, 2023: 7951928.
- [32] Bhat T A, Nambiar D, Pal A, *et al.* Fisetin inhibits various attributes of angiogenesis *in vitro* and *in vivo*- implications for angioprevention [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(2): 385-393.
- [33] Sowers M F, Hayes C, Jamadar D, *et al.* Magnetic resonance-detected subchondral bone marrow and cartilage defect characteristics associated with pain and X-ray-defined knee osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2003, 11(6): 387-393.
- [34] Perry T A, Parkes M J, Hodgson R J, *et al.* Association between bone marrow lesions & synovitis and symptoms in symptomatic knee osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28(3): 316-323.
- [35] Bini A, Wu D, Schnuer J, *et al.* Characterization of stromelysin 1 (MMP-3), matrilysin (MMP-7), and membrane type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) derived fibrin(ogen) fragments D-dimer and D-like monomer: NH₂-terminal sequences of late-stage digest fragments [J]. *Biochemistry*, 1999, 38(42): 13928-13936.
- [36] Kim Y H, Kim J L, Lee E J, *et al.* Fisetin antagonizes cell fusion, cytoskeletal organization and bone resorption in RANKL-differentiated murine macrophages [J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25(3): 295-303.
- [37] L  toing L, Wauquier F, Guicheux J, *et al.* The polyphenol fisetin protects bone by repressing NF- κ B and MKP-1-dependent signaling pathways in osteoclasts [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68388.

- [38] Pelletier J P, Martel-Pelletier J, Abramson S B. Osteoarthritis, an inflammatory disease: Potential implication for the selection of new therapeutic targets [J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(6): 1237-1247.
- [39] Sohn D H, Sokolove J, Sharpe O, *et al.* Plasma proteins present in osteoarthritic synovial fluid can stimulate cytokine production via Toll-like receptor 4 [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(1): R7.
- [40] Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 6(11): 625-635.
- [41] Sowers M, Karvonen-Gutierrez C A, Jacobson J A, *et al.* Associations of anatomical measures from MRI with radiographically defined knee osteoarthritis score, pain, and physical functioning [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2011, 93(3): 241-251.
- [42] Sokolove J, Lepus C M. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2013, 5(2): 77-94.
- [43] Gschwandtner M, Derler R, Midwood K S. More than just attractive: How CCL2 influences myeloid cell behavior beyond chemotaxis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2759.
- [44] Xu Y, Ke Y, Wang B, *et al.* The role of MCP-1-CCR2 ligand-receptor axis in chondrocyte degradation and disease progress in knee osteoarthritis [J]. *Biol Res*, 2015, 48: 64.
- [45] Ren Q, Guo F, Tao S, Huang R, *et al.* Flavonoid fisetin alleviates kidney inflammation and apoptosis via inhibiting Src-mediated NF- κ B p65 and MAPK signaling pathways in septic AKI mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 122: 109772.
- [46] Ren Q, Tao S, Guo F, *et al.* Natural flavonol fisetin attenuated hyperuricemic nephropathy via inhibiting IL-6/JAK2/STAT3 and TGF- β /SMAD3 signaling [J]. *Phytomedicine*, 2021, 87: 153552.
- [47] Zhao L R, Xing R L, Wang P M, *et al.* NLRP1 and NLRP3 inflammasomes mediate LPS/ATP-induced pyroptosis in knee osteoarthritis [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4): 5463-5469.
- [48] Sakalyte R, Denkovskij J, Bernotiene E, *et al.* The expression of inflammasomes NLRP1 and NLRP3, Toll-like receptors, and vitamin D receptor in synovial fibroblasts from patients with different types of knee arthritis [J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 767512.
- [49] Huang X, Shen H, Liu Y, *et al.* Fisetin attenuates periodontitis through FGFR1/TLR4/NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 95: 107505.
- [50] Pu J L, Huang Z T, Luo Y H, *et al.* Fisetin mitigates hepatic ischemia-reperfusion injury by regulating GSK3 β /AMPK/NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2021, 20(4): 352-360.
- [51] Zheng W, Feng Z, You S, *et al.* Fisetin inhibits IL-1 β -induced inflammatory response in human osteoarthritis chondrocytes through activating SIRT1 and attenuates the progression of osteoarthritis in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 45: 135-147.
- [52] Bolduc J A, Collins J A, Loeser R F. Reactive oxygen species, aging and articular cartilage homeostasis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 132: 73-82.
- [53] Molagoda I M N, Athapaththu A M G K, Choi Y H, *et al.* Fisetin inhibits NLRP3 inflammasome by suppressing TLR4/MD2-Mediated mitochondrial ROS production [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(8): 1215.
- [54] Li D, Liu X, Pi W, *et al.* Fisetin attenuates doxorubicin-induced cardiomyopathy *in vivo* and *in vitro* by inhibiting ferroptosis through SIRT1/Nrf2 signaling pathway activation [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 808480.
- [55] Ding H, Li Y, Chen S, *et al.* Fisetin ameliorates cognitive impairment by activating mitophagy and suppressing neuroinflammation in rats with sepsis-associated encephalopathy [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(2): 247-258.
- [56] Steadman Philippon Research Institute. The use of senolytic and anti-Fibrotic agents to improve the beneficial effect of bone marrow stem cells for osteoarthritis [EB/OL]. [2023-03-22]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04815902>.
- [57] 李燕华, 王淑慧, 李俊鹏, 等. 漆黄素与 β -环糊精衍生物的包合行为及性能研究 [J]. *中草药*, 2021, 52(16): 4797-4810.

【责任编辑 解学星】