

黄酮类化合物抗骨关节炎机制研究进展

杨泓毅^{1,2}, 林龙飞³, 刘宇灵³, 李 慧^{3,4,5*}, 黄璐琦^{2*}

1. 江西中医药大学 院士工作站, 江西 南昌 330004

2. 中国中医科学院中药资源中心, 北京 100700

3. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

4. 中国中医科学院中医药健康产业研究所, 江西 南昌 330006

5. 江西中医药健康产业研究院, 江西 南昌 330000

摘要: 骨关节炎是一种以关节间隙狭窄、滑膜炎、软骨下骨硬化和囊肿形成为主要病理特征的退行性关节疾病, 目前致病原因尚不明确。黄酮类化合物是一类被广泛存在于中药中的生物活性物质, 具有以抗炎和抗氧化作用为代表的广泛药理活性。黄酮类化合物对骨关节炎具有一定的治疗作用, 主要通过抑制炎症反应、抑制氧化应激、调节细胞外基质稳态、抑制细胞凋亡等途径实现抗骨关节炎的功效。综述黄酮类化合物抗骨关节炎机制的研究进展, 以期阐明黄酮类化合物抗骨关节炎机制及临床运用提供参考。

关键词: 黄酮类化合物; 骨关节炎; 炎症因子; 炎症反应; 作用机制

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)24-8290-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.24.034

Research progress on mechanism of flavonoids against osteoarthritis

YANG Hong-yi^{1,2}, LIN Long-fei³, LIU Yu-ling³, LI Hui^{3,4,5}, HUANG Lu-qi²

1. Academician Workstation of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. National Resource Center for Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

3. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

4. Institute of Traditional Chinese Medicine Health Industry, China Academy of Chinese Medical Sciences, Nanchang 330006, China

5. Jiangxi Health Industry Institute of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330000, China

Abstract: Osteoarthritis is a degenerative joint disease characterised by joint space narrowing, synovitis, subchondral osteosclerosis and cyst formation, the cause of which is still unclear. Flavonoids are a group of bioactive substances that are widely found in traditional Chinese medicine and have a wide range of pharmacological activities represented by their anti-inflammatory and anti-oxidant effects. Current studies have shown that flavonoids have a therapeutic effect on osteoarthritis. The mechanisms of flavonoids have been partially defined, mainly through the inhibition of inflammatory response, inhibition of oxidative stress, regulation of extracellular matrix homeostasis and inhibition of apoptosis. The present study mainly reviews the progress of the anti-osteoarthritis mechanism of flavonoids and discusses the targets for the study of osteoarthritis, in order to provide a reference for the research and clinical application of the anti-osteoarthritis mechanism of flavonoids.

Key words: flavonoids; osteoarthritis; inflammatory factor; inflammatory response; mechanism of action

骨痹又称骨关节炎 (osteoarthritis, OA), 是一种常见退行性关节疾病, 尤其多发于膝、髋、手和足等关节。中国目前骨关节炎患病率已达到每 10 万人 9 337.15 例, 相较于 1990 年的患病率, 增长率达

收稿日期: 2023-06-23

基金项目: 中国中医科学院科技创新工程项目资助 (CI2021A04301); 国家重点研发计划: 中医药现代化研究重点专项 (2022YFC3501900)

作者简介: 杨泓毅 (1997—), 硕士研究生, 研究方向为中药新药开发。E-mail: yanghongyi_23@163.com

*通信作者: 黄璐琦 (1968—), 研究员, 中国工程院院士, 从事中药资源与分子药理学研究。E-mail: huangluqi01@126.com

李 慧 (1967—), 研究员, 博士生导师, 从事中药新剂型研究与新药开发研究。E-mail: lihuiyiren@163.com

到了 113.53%^[1]，骨关节炎在不同程度上影响患者的生活质量，并具有高致残率的特点。目前产生骨关节炎的原因仍有待明确，多使用非甾体抗炎药及透明质酸制剂进行保守治疗，但现有的治疗方法无法逆转骨关节炎的发展。骨关节炎的发病可能与关节损伤、年龄、家族遗传、肥胖以及性别相关，是一种多因素导致的全关节疾病。与骨关节炎相关的病理检查结果包括关节软骨的破坏以及关节间隙狭窄、滑膜炎、软骨下骨硬化和囊肿形成^[2]。随着中国老龄化程度的加深，未来骨关节炎患病人群将会不断增加。

黄酮类化合物是以色酮环和苯环为基本母核的一类化合物的总称，是广泛存在于植物内的次生代谢产物。现代药理学研究表明黄酮类化合物具有抗炎^[3]、心脏保护作用^[4]、抗癌^[5]、抗菌^[6]、抗抑郁^[7]等多种药理作用。黄酮类化合物可以调节疾病过程中的各种分子靶点和信号通路，在预防和治疗骨关节炎中发挥积极作用。黄酮类化合物治疗骨关节炎的主要作用机制包括抑制炎症介质、抑制软骨降解和凋亡、促进软骨细胞增殖和基质合成以及调节氧化应激等。近年来黄酮类化合物抗骨关节炎的研究取得了一定进展，但仍需要更多的研究来充分证明黄酮类化合物在骨关节炎中的作用机制，并为其临床应用提供参考。

目前黄酮类化合物在骨关节炎发病机制及临床治疗中的作用和价值尚不明确，因此本文综述黄酮类化合物抗骨关节炎机制的研究进展，探讨其防治骨关节炎的潜力。

1 抑制炎症反应

骨关节炎患者经常出现滑膜炎的症状，表现为滑膜增生和滑膜内层低度炎症浸润以及血管的生成^[8]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和 IL-6 是骨关节炎出现的主要促炎细胞因子，在关节软骨退化的过程中起着重要作用^[9-10]。IL-1 β 由关节中软骨细胞、成骨细胞及脂肪细胞等多种细胞产生，可强烈诱导蛋白水解酶的表达和释放，如基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 和聚集蛋白聚糖酶 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs, ADAMTS)^[11]。MMP-13 和 ADAMTS-5 是 2 种分别负责降解 II 型胶原蛋白和聚集蛋白聚糖的关键分解代谢酶，目前认为 ADAMTS-5 是治疗骨关节炎的突破口之一，ADAMTS-5 抑制剂 GLPG1972/S201086 可显著且高

选择性抑制大鼠和人 ADAMTS-5^[12]。而中药小分子成分是骨关节炎新药开发与研究的重要来源^[13]。大多数黄酮类化合物可抑制关节软骨中促炎细胞因子诱导的 MMPs 表达和分解代谢活性起到抗炎作用。

1.1 抑制 NF- κ B 通路

NF- κ B 是人体中重要的炎症信号传递的转录因子，在骨关节炎的病程中也起到重要作用^[14]。在骨关节炎中，细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 降解产物与关节软骨细胞表面受体、纤连蛋白片段、机械力、机体老化、促炎因子等共同作用，可激活 NF- κ B 信号通路。NF- κ B 信号通路可单独与其他信号通路联合作用，抑制软骨细胞合成代谢，并触发几种基质降解蛋白酶的表达，如 MMPs 和 ADAMTS，导致关节软骨侵蚀。此外，骨关节炎软骨细胞会产生大量 NF- κ B 介导的分解代谢细胞因子和趋化因子，如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、IL-1 β 、IL-6、IL-8 和核因子受体激活因子- κ B (receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL)，其增加 MMPs 的分泌，减少胶原蛋白和蛋白多糖的产生，并以正反馈循环的方式增强 NF- κ B 的激活^[9,15]。NF- κ B 信号通路通过诱导 NO、环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 和前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 促进关节损伤，从而增加分解代谢细胞因子的产生，促进软骨炎症。NF- κ B 信号通路还可参与软骨细胞凋亡，影响凋亡相关蛋白的表达^[16]。NF- κ B 通过介导 Toll 样受体 2 (toll like receptor 2, TLR-2) 表达抑制软骨细胞的生长并促进细胞凋亡^[17]。此外，在骨关节炎软骨细胞中，NF- κ B 介导一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 过表达并促进 NO 增加，可促进 ECM 和蛋白多糖的降解、Caspase-3/9 的上调、B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的下调以及诱导软骨细胞凋亡来导致骨关节炎的发展^[18-19]。

Hu 等^[20]研究发现异牡荆素可在体外通过核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) /NF- κ B 轴调节 IL-1 β 诱导的骨关节炎软骨细胞中炎症因子含量并维持 ECM 稳态。Yang 等^[21]发现在小鼠胚胎瘤成软骨细胞 ATDC5 中 IL-1 β 可诱导 MMPs 含量升高和 ECM 降解，灯盏花乙素 (25~50 μ mol/mL) 可剂量相关性通过 NF- κ B 通路抑制 IL-1 β 诱导的总核因子 κ B 抑制因子 α (inhibitor of NF- κ B α , I κ B α) 蛋白含量下降和 p-I κ B α 和磷酸

化核因子 κB 激酶 α (phospho-inhibitor of kappa B kinase α , p-IKK α) 的上调, 阻断 p-p65 进入细胞核, 并在大鼠体内也显示出了关节保护作用。Luo 等^[22]使用 IL-1 β 干预小鼠关节软骨细胞, 导致细胞中 NF- κB 异常激活和 ECM 降解, 而预先使用 15~60 $\mu\text{mol/mL}$ 灯盏花乙素处理的细胞可以抑制这一过程, 灯盏花乙素可剂量相关性地抑制 NF- κB 活性, 并通过 Nrf2/血红素氧合酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 信号通路减弱 ECM 降解, 小鼠骨关节炎模型也证明灯盏花乙素可通过降低关节软骨破损程度起到关节保护作用。柚皮苷是一类广泛存在于植物中的黄酮类物质, 具有广泛的药理作用。Xu 等^[23]发现柚皮苷可抑制碘乙酸钠诱导的 SD 大鼠骨关节炎症状, 且对脂多糖处理的 RAW264.7 细胞中 PGE₂、NO、IL-6 和 TNF- α 的产生有显著抑制作用。彭侃等^[24]发现柚皮苷可在体内外抑制软骨中 NF- κB 和核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎性体信号通路, 降低 SW1553 细胞中 IL-1 β 诱导的 NF- κB 、NLRP3、Caspase-1、IL-6、IL-18、MMP13 和 ADAMTS-5 的 mRNA 表达量升高达到抗炎作用。

1.2 抑制 MAPK 信号通路

丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路是参与炎症反应调控的重要信号通路, 其参与调控关节软骨细胞增殖、分化、凋亡, 炎症因子以及疼痛递质的产生, 在骨关节炎发展中起着重要作用。此外, 该通路还能调节软骨细胞的增殖分化和 MMPs 的合成。王象鹏等^[25]发现 100 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素可抑制由 IL-1 β 诱导的雄性 SD 大鼠膝关节软骨细胞中炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 表达量升高, 并且可阻断 p38 MAPK 通路中 p38、p-p38 等相关因子表达, 进而起到保护关节软骨的作用。苏友新等^[26]通过 IL-1 β 诱导新西兰兔膝关节软骨细胞退变建立体外骨关节炎模型, 研究显示 5 $\mu\text{g/mL}$ 柚皮苷能显著抑制 IL-1 β 引起的兔膝关节软骨细胞中窖蛋白 (caveolin-1, Cav-1)、p-p38 及磷酸化激活转录因子 2 (activating transcription factor 2, p-ATF-2) 的升高, 表明柚皮苷可通过调控 caveolin-p38 MAPK 通路对骨关节软骨细胞的炎症反应和损伤起到保护作用。

1.3 调控 Wnts 信号通路

Wnts 通路在骨关节炎中的作用体现在其影响骨形成、软骨内骨化、骨生长和修复以及关节发育

的能力^[27]。经典 Wnt 信号通路主要与卷曲蛋白 (Frizzled) 受体结合, 导致 β -连环蛋白 (β -catenin) 的积累并且向细胞核内聚集^[28]。Corr^[29]在软骨退化的过程中观察到 Wnt 蛋白和 β -catenin 水平升高。过表达的 Wnt 会促进骨形成, 这一过程可能与骨赘的形成有关。此外, 还有 2 种 Wnt 调节蛋白 sFRP-3 和 Dkk-1 的血清水平可能与骨关节炎的发病和加深相关。而 Wnt/ β -catenin 过高或过低的表达均可导致软骨细胞病变和软骨丢失^[30-31], 这表明 Wnt/ β -catenin 可能在骨关节炎发病机制中发挥双重作用。Lietman 等^[32]使用 Wnt 抑制剂处理人滑膜成纤维细胞和经膝关节内侧半月板失稳术 (destabilization of the medial meniscus, DMM) 造模的骨关节炎大鼠膝盖, 发现 Wnt 通路可影响体外滑膜成纤维细胞的增殖并降低胶原蛋白水平, 并在体内实验中显示出关节保护作用。Wnt/ β -catenin 可调控蛋白聚糖 4 (proteoglycan 4, Prg4), Prg4 是一种维持关节表面层润滑和体内平衡所必需的细胞外基质分子, 与骨关节炎的发展相关^[33]。已有研究表明 Prg4 的表达可产生关节保护作用^[34], 此外 Prg4 还可上调缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF)-3 α 水平而抑制软骨分解代谢和软骨细胞肥大^[35]。

Wu 等^[36]研究表明使用 25~100 mg/kg 5,7,3',4'-四甲氧基黄酮可显著降低骨关节炎大鼠关节液中 IL-1 β 、TNF- α 和 PGE₂ 的含量, 改善关节软骨破损程度, 5,7,3',4'-四甲氧基黄酮可以剂量相关性地抑制 Wnt/ β -catenin 通路及其下游 COX-2 基因的表达, 从而减轻炎症反应, 从而发挥抗骨关节炎的作用。Liu 等^[37]在 IL-1 β 处理人骨关节炎软骨细胞后, 使用 5~20 $\mu\text{mol/mL}$ 灯盏花乙素处理, 发现其能抑制 MMPs、ADAMTS-5、Wnt3a 和 Frizzled 7 的表达并阻止 β -catenin 向细胞核易位。此外, 灯盏花乙素还能调节 Wnt/ β -catenin 和 MAPK 信号通路, 并增加 II 型胶原蛋白和聚集蛋白聚糖的产生, 延缓骨关节炎的发展。

黄酮类化合物通过抗炎作用防治骨关节炎的机制见表 1 和图 1。

2 抑制氧化应激

氧化应激是指体内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 成分与抗氧化系统之间稳态失衡所引起的一系列反应。失衡将导致炎症细胞因子表达上升, 从而导致细胞大分子如蛋白质、脂质和 DNA 的氧化, 使其改变或丧失功能。ROS 主要产生的位

表 1 黄酮类化合物防治骨关节炎的抗炎作用机制

Table 1 Anti-inflammatory mechanism of flavonoids in prevention and treatment of osteoarthritis

化合物	试验对象	模型建立方法	剂量	药效结果	作用机制	文献
表没食子儿茶素没食子酸酯	患病人群	膝关节置换手术后取材	20、50、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$	抑制蛋白水解酶表达	通过阻断转录因子 NF- κB 和激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1)/Jun 原癌基因 (Jun proto-oncogen, c-Jun) 降低 IL-1 β 诱导的人软骨细胞中 MMP-1、MMP-13 的水平	38
木犀草素	雄性 Wistar 大鼠	碘乙酸处理	0~100 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$	抑制炎症介质及蛋白水解酶表达, 减轻胶原蛋白破坏程度	抑制多种炎症介质的产生, 抑制 MMP-2、MMP-8 和 MMP-9 的生成	39
	雄性 SD 白兔	关节注射 IL-1 β	1、10、50、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$	抑制蛋白水解酶表达	抑制 IL-1 β 诱导的 MMP-1、MMP-13、ADAMTS-4、ADAMTS-5 的基因表达	40
	膝关节软骨细胞、雄性 C57BL/6 小鼠	过氧化氢处理/DMM	20 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$	抑制炎症介质和蛋白水解酶表达, 起到软骨保护作用	抑制 COX-2、iNOS、TNF- α 、IL-6、NO、PGE2 的表达	41
5,7,3',4'-四甲氧基黄酮	大鼠/大鼠膝关节细胞	Hulth's 法/PGE ₂ 处理	20.50、100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ / 5、10、20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	软骨保护作用, 减少疼痛反应	抑制 PGE ₂ 的合成, 抑制 PGE ₂ /环磷酸腺苷 (cyclic AMP, cAMP)/蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 信号通路和 β -catenin 信号表达	36
芹菜素	雄性新西兰白兔/SW1353 细胞	IL-1 β 处理	5、10、25 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$	抑制蛋白水解酶表达和 ECM 降解	通过抑制 c-Fos/AP-1 和 JAK2/STAT1/2 通路抑制 MMP-13 的上调	42
黄芪甲苷	患病人群	膝关节置换手术后取材	20、40、80 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	抑制炎症因子产生, 并逆转 ECM 降解	抑制骨关节炎软骨细胞中 NF- κB 和 MAPK 激活, 减少 NO 和 PEG ₂ 的产生, 并抑制 iNOS 和 COX-2 的产生	43
柚皮苷	SD 大鼠/RAW 264.7 软骨细胞	MIA 处理大鼠关节/脂多糖处理	0、5、10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	抑制炎症因子产生	抑制 PGE ₂ 、NO、IL-6 和 TNF- α 的产生	23
	雄性 SD 大鼠	前交叉韧带横断术 (anterior cruciate ligament transection, ACLT)	200 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	关节保护作用	抑制软骨细胞中 NF- κB 和 NLRP3 炎性体信号通路下调炎症因子含量	24
	新西兰大白兔关节软骨细胞	IL-1 β 处理	5、10、20 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	抑制炎症因子产生	通过抑制 caveolin-1-p38-MAPK 通路下调炎症因子含量	26
槲皮素	雄性 SD 大鼠关节软骨细胞	IL-1 β 处理	100 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$	抑制炎症因子和蛋白水解酶产生	通过 p38/MAPK 通路抑制 p38 磷酸化以及 MMP-3、ADAMTS-4 的表达	25
	SD 大鼠	关节内注射木瓜蛋白酶	1、5、10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	抑制炎症因子, 减轻关节肿胀	通过对体内 TLR-4/NF- κB 通路对 IL-1 β 和 TNF- α 产生抑制	44
	雄性 SD 大鼠	DMM 手术	2、4、8 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$	抑制炎症因子和蛋白水解酶产生, 促进软骨修复	通过抑制蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) / NF- κB 信号通路抑制 IL-1 β 诱导的 MMP-13、ADAMTS-4、iNOS、COX-2 的上调	45
橙皮素	患病人群/C57BL/6 雄性小鼠	膝关节置换手术后取材/DMM 手术	0、10、20、30、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ / 40 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$	抑制炎症因子和 ECM 降解	激活 Nrf2/HO-1 通路, 抑制 NF- κB 通路 I $\kappa\text{B}\alpha$ 的降解并抑制 p65 向核内转移	46
汉黄芩素	SW1353 细胞	IL-1 β 处理	10 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$	抑制蛋白水解酶表达和关节 ECM	通过抑制 AP-1/核蛋白 C-Fos 和 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) /信号转导和转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 1/2 通路抑制 MMP-13 的上调	42
淫羊藿苷	ADTC5 小鼠软骨细胞	TNF- α 处理	1 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$	抑制炎症因子和蛋白水解酶产生	减弱 TNF- α 引起的炎症反应, 通过抑制 NF- κB /HIF-2 α 信号通路来减少 MMP-9 和 ADAMTS-5 的表达	47
	雄性 SD 大鼠关节软骨细胞	TNF- α 处理	10 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$	抑制炎症因子产生	逆转 TNF- α 介导的 p-p65 上调和 I $\kappa\text{B}\alpha$ 下调所导致的 NF- κB 通路激活, 抑制 IL-1、IL-6 和 IL-12 产生	48

续表 1

化合物	试验对象	模型建立方法	剂量	药效结果	作用机制	文献
葛根素	患病人群	膝关节置换术后取材	25、50、100 nmol·mL ⁻¹	抑制炎症因子产生	降低 IL-1 β 诱导的 PGE ₂ 、IL-6 和 TNF- α 表达水平的上调	49
金雀异黄酮	患病人群	膝关节置换术后取材	10 μ mol·mL ⁻¹	抑制炎症因子和蛋白水解酶产生	抑制 NO、MMP-2 和 MMP-9 的产生	50
	雄性 SD 大鼠	关节内注射木瓜蛋白酶	4.5、9、18 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	抑制关节肿胀和炎症因子和蛋白水解酶产生	抑制 IL-1 β 、IL-6、MMP-3	51
紫花牡荆素	ADTC5 软骨细胞	IL-1 β 处理	10、20、30 μ mol·mL ⁻¹	抑制关节肿胀和炎症因子和蛋白水解酶产生	下调 TNF- α 和 PEG ₂ , 抑制 NF- κ B 通路的激活, 下调 MMP-13	52
桃金娘苷	C57BL/6 小鼠膝关节软骨细胞	IL-1 β 处理	10、20、40 μ mol·mL ⁻¹	抑制炎症因子、蛋白水解酶产生和 ECM 降解	部分阻断 IL-1 β 诱导的磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)/Akt/NF- κ B 和 MAPK, 抑制 IL-1 β 导致的 NF- κ B/p65 和 I κ B α 的磷酸化	53
山柰酚	大鼠软骨细胞	IL-1 β 处理	5、10、20 μ mol·mL ⁻¹	抑制炎症因子和蛋白水解酶产生	抑制 IL-1 β 诱导的 MMPs、ADAMTS-5、COX-2 和 iNOS 的表达以及 II 型胶原蛋白的降解, 下调 MAPK 通路中 p38 和 ERK 的表达	54
芒柄花苷	SD 雄性大鼠软骨细胞	IL-6 处理	10、100、1000 nmol·mL ⁻¹	抑制炎症因子和蛋白水解酶产生	对细胞活性有促进作用, 并通过调节 MAPK 和 NF- κ B 通路减少细胞内炎症因子含量	55
木蝴蝶苷 B	C57BL/6 雄性小鼠及其膝关节软骨细胞	DMM 手术/IL-1 β 处理	160 μ mol·mL ⁻¹	软骨保护及抑制炎症因子和蛋白水解酶产生	下调 IL-1 β 引起的 MMP3、MMP13 和 ADAMTS5 mRNA 水平升高, 抑制 COX-2 的表达	56
紫柳因	患病人群	膝关节置换术后取材	2.25~36 μ mol·mL ⁻¹	抑制炎症因子产生	通过腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine mono-phosphate activated protein kinase, AMPK)/结节性硬化症蛋白复合体 2 (TSC complex subunit 2, TSC2)/UNC-51 样激酶-1 (unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路激活自噬以抑制 IL-1 β 诱导的 IL-6 表达	57
灯盏花乙素	小鼠关节软骨细胞/WT 小鼠	TNF- α 处理/ACLT 手术	10、20、40 μ g·mL ⁻¹	抑制炎症因子产生, 阻断软骨退化	拮抗 NF- κ B 和 PI3K/Akt 信号通路的激活	58
川陈皮素	患病人群/雄性 C57BL/6 小鼠	膝关节置换术后取材/DMM 手术	20、40、80 μ mol·mL ⁻¹	抑制炎症因子和蛋白水解酶产生, 抑制 ECM 降解	降低 MMP-13 和 ADAMTS-5 蛋白和 mRNA 表达, 通过 NF- κ B 和 PI3K/Akt 通路影响 IL-1 β 引起的炎症及 ECM 降解	59

点包括线粒体、过氧化物酶体和其他含有烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶、黄嘌呤氧化酶和一氧化氮合酶的膜结构。软骨细胞中 ROS 的过量产生所诱导的氧化应激是骨关节炎的主要发病机制之一^[60]。在 ROS 产生增加条件下, 针对氧化应激的细胞机制被激活, 包括过氧化氢酶、过氧化还原酶、谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶等, 从而从细胞中有效地去除 ROS。有研究表明 IL-1 β 可促进铁内流并导致软骨细胞铁过载, 加剧 ROS 的产生, 导致线粒体功能障碍。Qiu 等^[61]对采用半月板切除术 (meniscal transection, MNX) 进行骨关节炎造模的 SD 大鼠使用 100 mg/kg 槲皮素治疗, 发现槲皮素可以抑制 ROS 的产生并上调软骨细胞 NAD-依赖性去乙酰化酶 Sirtuin-1 (NAD-dependent

deacetylase sirtuin-1, SIRT1)/AMPK 信号通路, 增加谷胱甘肽及其合成酶谷胱甘肽过氧化物酶的表达, 并逆转骨关节炎模型小鼠的线粒体功能障碍来减轻骨关节炎严重程度。黄酮类化合物防治骨关节炎的抗氧化应激作用机制见表 2。

3 抗细胞凋亡

细胞凋亡主要通过 3 种途径进行诱导: (1) 死亡受体介导的凋亡, 主要通过受体与配体相互结合传递凋亡信号来介导细胞凋亡; (2) 线粒体依赖性凋亡途径, 可由 ROS 等多种因素诱导; (3) 内质网应激凋亡, 可由内源性或外源性因素诱发内质网稳态异常并导致凋亡。软骨细胞负责 ECM 的合成代谢和分解代谢平衡, 保持关节软骨的稳态。在晚期骨关节炎中, 软骨细胞数量减少并伴有腔隙产生。有研究表明, 软骨细胞的凋亡与骨关节炎的发展相

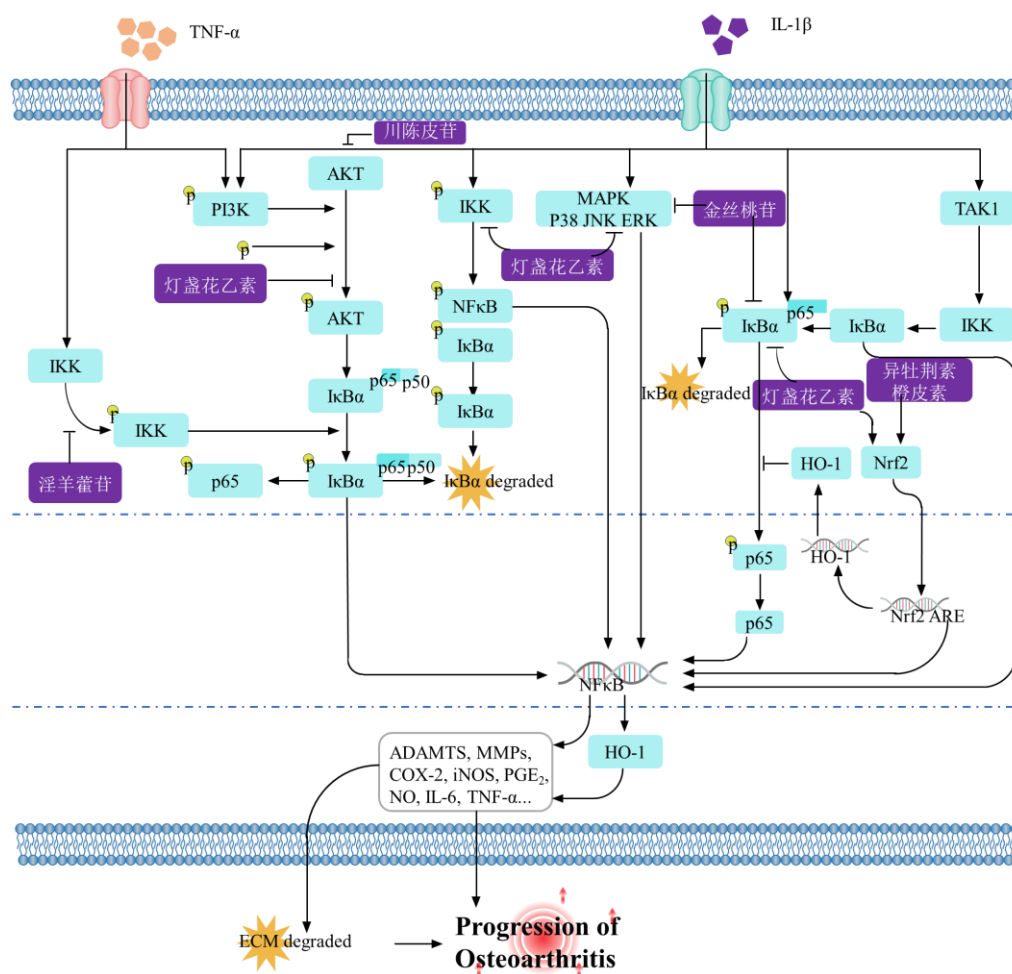


图 1 黄酮类化合物抗炎机制

Fig. 1 Anti-inflammatory mechanism of flavonoids

表 2 黄酮类化合物防治骨关节炎的抗氧化应激作用机制

Table 2 Anti-oxidative stress mechanism of flavonoids in prevention and treatment of osteoarthritis

化合物	试验对象	模型建立方法	剂量	药效	作用机制	文献
木犀草素	C57BL/6 小鼠膝关节软骨细胞	过氧化氢处理	20 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$	抑制炎症介质和蛋白水解酶表达	抑制线粒体中亲环素 D (cyclophilin D, CypD) - p53-芳族和中性转运蛋白 (aromatic and neutral transporter 1, ANT-1) 通路表达, 线粒体去极化及细胞质细胞色素 C	41
槲皮素	雄性 SD 大鼠及其关节软骨细胞	DMM 手术/过氧化氢处理	25 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$	降低氧化应激标准物含量	通过激活 SIRT1/AMPK 通路抑制氧化应激和内质网应激	62
	雄性 SD 大鼠	MNX 手术造模	100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	降低 ROS 水平	抑制 ROS 的产生并上调软骨细胞 SIRT1/AMPK 信号通路基因, 增加谷胱甘肽及其合成酶谷胱甘肽过氧化物酶的表达	61
紫花牡荆素	ADTC5 软骨细胞	IL-1 β 处理	10、20、30 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$	降低 ROS 水平	降低 ROS 水平, 提高了抗氧化成分 GSH/GSSG 和超氧化物歧化酶 (SOD), 下调 iNOS 蛋白的表达并抑制 COX-2	52
金雀异黄酮	患病人群	膝关节置换手术后取材	10 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$	抑制炎症因子和蛋白水解酶产生	恢复被 IL-1 β 抑制的 Nrf2/HO-1 表达, 减少 ROS 的产生	50

关^[63-64]。Wang 等^[62]使用 25 $\mu\text{mol/mL}$ 的槲皮素对经过氧化氢叔丁醇处理的雄性 SD 大关节软骨细胞进行培养,发现槲皮素可以在体外通过激活 SIRT1/AMPK 通路抑制 ROS 引起的内质网应激和细胞凋亡,且对进行了 DMM 的小鼠的关节退变与糜烂有缓解作用^[62]。Hu 等^[45]使用硝普钠诱导软骨细胞凋

亡,发现 8 $\mu\text{mol/mL}$ 槲皮素可显著降低软骨细胞中 ROS 含量,并通过抑制 B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白(B-cell lymphoma-2 associated X protein, Bax)和 Caspase-3 等促凋亡因子的表达和恢复线粒体膜电位来减轻软骨细胞凋亡程度。黄酮类化合物防治骨关节炎的抗细胞凋亡作用机制见表 3。

表 3 黄酮类化合物防治骨关节炎的抗细胞凋亡作用机制

Table 3 Anti-apoptotic mechanism of flavonoids in prevention and treatment of osteoarthritis

化合物	试验对象	模型建立方法	剂量	药效	作用机制	文献
5,7,3',4'-四甲氧基黄酮	雄性大鼠	Hulth's 法	25、50、100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	抑制凋亡相关炎症小体, 关节保护	通过上调 Foxo3a 表达以抑制 miR-29a/ β -catenin 信号传导的活性	65
黄芩苷	患病人群	膝关节置换术后取材	5、20、50 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$	抑制软骨退化并降低细胞凋亡率	抑制 NO 生成及 Caspase-3/8 及多腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly adenosinediphosphate-ribose polymerase, PARP) 激活	66
淫羊藿苷	雄性 SD 大鼠关节软骨细胞	TNF- α 处理	10 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$	延长 DNA 合成期, 细胞凋亡率降低	逆转 TNF- α 介导 Caspase-3/9 的上调, 并阻断促凋亡蛋白 Bax 并促进抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达	48
	雄性 SD 大鼠	胶原酶处理	10、20、40 $\text{nmol}\cdot\text{mL}^{-1}$	降低细胞凋亡率, 促进细胞增殖	降低血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、HIF-1 α 水平, 通过调节核蛋白 TAR DNA/RNA 结合蛋白 43 (TAR DNA binding protein 43, TDP-43) 信号通路抑制细胞凋亡	67
柚皮苷	雄性 SD 大鼠	ACLT 手术	200 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	抑制凋亡相关炎症小体	通过抑制软骨细胞中 NF- κB 和 NLRP3 炎症体信号通路抑制细胞凋亡	24
槲皮素	雄性 SD 大鼠及其关节软骨细胞	DMM 手术/过氧化氢叔丁醇处理	25 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$	抑制软骨退化, 降低细胞凋亡率	提高 Bcl-2 水平, 抑制 Caspase-3 和 PARP 上调, 激活 SIRT1/AMPK 通路抑制 ROS 引起的内质网应激和细胞凋亡	62
	雄性 SD 大鼠	ACLT 手术	50、100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	抑制凋亡相关炎症小体及炎症因子产生	抑制 IL-1 β 诱导的 IRAK1、NLRP3、iNOS、COX-2 和 Caspase-3 上调, 降低 NLRP3 表达水平, 通过 IRAK1/NLRP3 信号抑制细胞凋亡	68
	雄性 SD 大鼠	DMM 手术	2、4、8 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$	降低细胞凋亡率	通过抑制 Caspase-3 通路抑制细胞凋亡, 促进抗凋亡因子 Bcl-2 的表达	45
黄芩苷	SD 大鼠及其关节软骨细胞	TNF- α 处理 / ACLT 手术	10、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$	降低细胞凋亡率	逆转 TNF- α 引起的 Bax 和 cleaved Caspase-3 的上调并促进 Bcl-2 的表达	69
桃金娘苷	C57BL/6 小鼠膝关节软骨细胞	IL-1 β 处理	10、20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$	促进抗凋亡蛋白表达, 降低细胞凋亡率	抑制 Bax、细胞色素 C、aved-Caspase-9 和 aved-Caspase-3 蛋白上调, 并刺激 Bcl-xl 表达, 通过 Nrf2/ROS/Bax/Bcl-xl 轴抑制 IL-1 β 引起的细胞凋亡	53

4 抗铁死亡

铁死亡 (ferroptosis) 是 2012 年发现的一种新型细胞死亡, 在细胞死亡过程中通常伴有大量的铁积累和脂质过氧化^[70]。Miao 等^[71]发现在人骨关节炎细胞中谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 的降低可直接诱发铁死亡, 且可通过 MAPK/NF- κB 信号通路引发 ECM 降解, 这

是首次证明铁死亡与骨关节炎发展直接相关的报道。骨关节炎患者关节液中的铁浓度会增加^[71], 而过量的游离铁可作为催化剂产生大量 ROS, 使得脂质过氧化物不断积累并最终引起铁死亡^[73]。

Luo 等^[74]通过使用脂多糖处理的人滑膜细胞 HUM-CELL-0060 建立的滑膜炎模型来研究淫羊藿苷对滑膜炎细胞的影响, 发现 2、5、10 $\mu\text{mol/mL}$ 淫

羊藿苷能浓度相关性降低丙二醛水平和铁含量, 增加 GPX 水平, 通过激活胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白 (system Xc-, Xc-) /GPX4 轴抑制铁死亡以减少细胞死亡和减轻滑膜炎。目前铁死亡与骨关节炎的相关研究正处于起步阶段, 具体机制有待进一步阐明。

5 抗细胞焦亡

细胞焦亡是一种由炎症小体诱发并由消皮素 (gasdermin, GSDM) 蛋白引发的程序性细胞死亡。典型的细胞焦亡由炎性小体介导, 伴随 GSDMD 蛋白切割和 IL-1 β 和 IL-18 释放。炎症小体主要有 NLRP3、核效应蛋白 4 (NLR family caspase activation and recruit-ment domain Containing 4, NLRC4)、黑色素瘤缺乏因子 2 (absent in melanoma 2, AIM2)、NLRP1 等几种^[75], 已有研究表明 NLRP1 和 NLRP3 炎性小体与关节纤维化滑膜炎以及细胞焦亡的发生有密切联系^[76-77], 骨关节炎滑膜巨噬细胞中的炎症小体进入到滑液中使得炎性小体在关节液和周围组织中的浓度升高, 这将导致 IL-1 β 的含量上升并刺激关节中的一系列炎症反应, 释放更多的促炎因子, 导致软骨细胞焦亡和软骨退化。

缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factors, HIFs) 是由 α (HIF-1 α 、HIF-2 α 和 HIF-3 α) 和 β (HIF-1 β 、HIF-2 β 和 HIF-3 β), 也称为 ARNT1、ARNT2 和 ARNT3) 亚基组成的异二聚体转录因子^[78]。关节软骨处于低氧环境中^[79], 这使得 HIF-1 α 的表达和活性加强, 保障关节软骨稳态, 并抑制 ECM 降解, 使软骨基因 (SOX9、COL2A1、ACAN)、基质沉积、硫酸化糖胺聚糖、II 型胶原蛋白上调。生理性缺氧还可以降低肥大标记物的表达^[80], 从而抑制分解代谢反应并缓解关节软骨破坏。Li 等^[81]使用碘乙酸钠进行大鼠膝关节炎造模, 发现每日 ig 0.2 mg/kg 紫花牡荆素可抑制大鼠 HIF-1 α /NLRP3 炎性体的激活, 减轻碘乙酸钠诱导的大鼠滑膜炎症状。Zu 等^[82]使用脂多糖诱导大鼠膝关节软骨细胞损伤和细胞焦亡, 发现 5~20 μ mol/mL 淫羊藿苷可以抑制脂多糖激活的 NLRP3 和 Caspase-1 信号通路, 抑制细胞焦亡并发挥骨关节保护作用。

6 结语与展望

随着中国老龄化带来的影响日益明显, 骨关节炎人群的不断增长将给社会和医疗体系带来沉重负担。中药治疗骨关节炎的历史悠久, 但目前仅有少量的天然化合物处于抗骨关节炎的临床前研究阶段, 黄酮类化合物作为一类广泛存在于中药中的天

然化合物, 可通过多途径发挥抗骨关节炎和关节保护作用, 与传统抗骨关节炎药物相比具有更高的安全性, 具有巨大潜力。本文从黄酮类化合物抑制炎症反应、减轻氧化应激及抗细胞凋亡、铁死亡和细胞焦亡方面进行总结, 归纳黄酮类化合物抗骨关节炎的作用机制。黄酮类化合物通过干预炎症相关通路, 减轻体内炎症反应, 降低体内 ROS 水平, 减少 ECM 降解, 影响抗凋亡蛋白 Bcl-2 和促凋亡蛋白 Bax 的平衡及各蛋白的表达以抑制细胞凋亡, 影响 GPX 水平, 并通过激活 Xc-/GPX4 轴降低软骨细胞铁死亡率和减轻滑膜炎, 通过抑制多种炎症小体抑制细胞焦亡, 减少 IL-1 β 在软骨细胞的含量, 从而达到抑制骨关节炎发展的作用。

黄酮类化合物大多为天然成分, 对机体亲和性高, 毒副作用相对低, 对提高患者用药依从性和长期安全性具有积极作用。随着对医学的认识不断加深, 越来越多的信号通路和靶点被纳入与骨关节炎发病相关的范畴, 人们已经认识到骨关节炎是一种复杂的全关节退行性疾病, 但由于黄酮类化合物治疗骨关节炎的作用机制研究较为分散, 缺乏系统整理, 虽已发现众多黄酮类成分显示出抗骨关节炎的潜力, 但对黄酮类化合物抗骨关节炎的研究多集中于其抗炎作用, 未能体现出黄酮类化合物在骨关节炎治疗中的多信号通路、多分子靶点优势。与许多天然产物一样, 大多数黄酮类化合物的水溶性较差, 这限制了其在临床的应用。目前已有研究尝试通过制剂的手段解决这一问题, 如 Ouyang 等^[83]制备出了软骨亲和肽修饰的纳米粒子包载橙皮素, 获得了具有良好控释能力和生物相容性的材料, 可达到靶向给药的目的, 提高生物利用度和稳定性。未来的研究应在深入挖掘黄酮类化合物抗骨关节炎潜力的同时, 加强药物设计及临床试验方面的研究, 这对开发出安全有效的抗骨关节炎药物具有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 贾笛, 韦佳佳, 段修权, 等. 基于全球视角的中国骨关节炎疾病负担分析 [J]. 现代预防医学, 2022, 49(13): 2312-2316.
- [2] Dennison E M. Osteoarthritis: The importance of hormonal status in midlife women [J]. *Maturitas*, 2022, 165: 8-11.
- [3] Zhang Q H, Tan L, Gou Q, et al. 6, 8-di-C-glycosyl flavones with β -furanarabinose from *Scutellaria baicalensis* and their anti-inflammatory activities [J]. *Nat Prod Res*, 2019, 33(9): 1243-1250.

- [4] Singh S, Gupta P, Meena A, *et al.* Acacetin, a flavone with diverse therapeutic potential in cancer, inflammation, infections and other metabolic disorders [J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 145: 111708.
- [5] 杨新荣, 窦霞, 李国峰, 等. 柚皮苷药理作用及机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(10): 3226-3240.
- [6] Mahamat A, Gbaweng A J Y, Tagatsing Fotsing M, *et al.* Two new flavones glycosides with antimicrobial activities from *Clerodendrum formicarum* Gürke (Lamiaceae) [J]. *Nat Prod Res*, 2021, 35(6): 951-959.
- [7] Miao M S, Yan X L, Guo L, *et al.* Effect of *Cynomorium* total flavone on depression model of perimenopausal rat [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2017, 24(1): 139-148.
- [8] 丁呈彪, 周云. 膝骨性关节炎患者滑膜炎的发病机制及研究进展 [J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(51): 8327-8332.
- [9] Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, *et al.* Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7(1): 33-42.
- [10] Larsson S, Englund M, Struglics A, *et al.* Interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in synovial fluid are associated with progression of radiographic knee osteoarthritis in subjects with previous meniscectomy [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(11): 1906-1914.
- [11] Chockalingam P S, Varadarajan U, Sheldon R, *et al.* Involvement of protein kinase C ζ in interleukin-1 β induction of ADAMTS-4 and type 2 nitric oxide synthase via NF- κ B signaling in primary human osteoarthritic chondrocytes [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(12): 4074-4083.
- [12] Clement-Lacroix P, Little C B, Smith M M, *et al.* Pharmacological characterization of GLPG1972/S201086, a potent and selective small-molecule inhibitor of ADAMTS5 [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, 30(2): 291-301.
- [13] Zhang P H, Li K H, Kamali A, *et al.* Small molecules of herbal origin for osteoarthritis treatment: *in vitro* and *in vivo* evidence [J]. *Arthritis Res Ther*, 2022, 24(1): 105.
- [14] Sheng W, Wang Q, Qin H, *et al.* Osteoarthritis: Role of peroxisome proliferator-activated receptors [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13137.
- [15] Liao S Y, Zhou K, Li D Q, *et al.* Schisantherin A suppresses interleukin-1 β -induced inflammation in human chondrocytes via inhibition of NF- κ B and MAPKs activation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 780: 65-70.
- [16] Pan T L, Shi X C, Chen H, *et al.* Geniposide suppresses interleukin-1 β -induced inflammation and apoptosis in rat chondrocytes via the PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway [J]. *Inflammation*, 2018, 41(2): 390-399.
- [17] Liu Y X, Wang G D, Wang X, *et al.* Effects of TLR-2/NF- κ B signaling pathway on the occurrence of degenerative knee osteoarthritis: An *in vivo* and *in vitro* study [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(24): 38602-38617.
- [18] Roy H S, Singh R, Ghosh D. Recent advances in nanotherapeutic strategies that target nitric oxide pathway for preventing cartilage degeneration [J]. *Nitric Oxide*, 2021, 109/110: 1-11.
- [19] Zhou S Q, Wen H Y, Han X T, *et al.* Phyllygenin protects against osteoarthritis by repressing inflammation via PI3K/Akt/NF- κ B signaling: *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *J Funct Foods*, 2021, 80: 104456.
- [20] Hu X F, Li R J, Sun M, *et al.* Isovitexin depresses osteoarthritis progression via the Nrf2/NF- κ B pathway: An *in vitro* study [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 1403-1414.
- [21] Yang H, Wang Z T, Wang L H, *et al.* Scutellarin ameliorates osteoarthritis by protecting chondrocytes and subchondral bone microstructure by inactivating NF- κ B/MAPK signal transduction [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2022, 155: 113781.
- [22] Luo Z C, Hu Z C, Bian Y J, *et al.* Scutellarin attenuates the IL-1 β -induced inflammation in mouse chondrocytes and prevents osteoarthritic progression [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 107.
- [23] Xu Q, Zhang Z F, Sun W X. Effect of naringin on monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis pain in rats [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 3746-3751.
- [24] 彭侃, 鲁超, 胡守业, 等. 柚皮苷对骨关节炎软骨破坏的保护作用研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(13): 2418-2424.
- [25] 王象鹏, 谢文鹏, 毕亦飞, 等. 基于 p38 MAPK 信号通路分析槲皮素保护骨性关节炎关节软骨的机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(7): 169-177.
- [26] 苏友新, 闫虎, 陈宝军, 等. 壮骨健膝方含药血清中药成分骨碎补柚皮苷对 IL-1 β 诱导兔退变软骨细胞“caveolin-p38MAPK”信号通路的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(12): 1492-1498.
- [27] Lories R J, Corr M, Lane N E. To Wnt or not to Wnt: The bone and joint health dilemma [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2013, 9(6): 328-339.
- [28] Cheng J C, Li M, Bai R J. The Wnt signaling cascade in the pathogenesis of osteoarthritis and related promising treatment strategies [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 954454.
- [29] Corr M. Wnt-beta-catenin signaling in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2008, 4(10): 550-556.
- [30] van den Bosch M H, Blom A B, van de Loo F A, *et al.* Brief report: Induction of matrix metalloproteinase expression by synovial Wnt signaling and association with disease progression in early symptomatic osteoarthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(10): 1978-1983.
- [31] Blom A B, Brockbank S M, van Lent P L, *et al.* Involvement of the Wnt signaling pathway in experimental and human osteoarthritis: Prominent role of Wnt-induced signaling protein 1 [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(2): 501-

- 512.
- [32] Lietman C, Wu B, Lechner S, *et al.* Inhibition of Wnt/ β -catenin signaling ameliorates osteoarthritis in a murine model of experimental osteoarthritis [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(3): e96308.
- [33] 许磊, 韩晓强, 张锦涛, 等. 关节软骨细胞周围透明质酸产生、转化和功能特征 [J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(5): 768-773.
- [34] Waller K A, Chin K E, Jay G D, *et al.* Intra-articular recombinant human proteoglycan 4 mitigates cartilage damage after destabilization of the medial *Meniscus* in the yucatan minipig [J]. *Am J Sports Med*, 2017, 45(7): 1512-1521.
- [35] Ruan M Z, Erez A, Guse K, *et al.* Proteoglycan 4 expression protects against the development of osteoarthritis [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(176): 176ra34.
- [36] Wu L H, Liu H Q, Li L F, *et al.* 5,7,3',4'-Tetramethoxyflavone exhibits chondroprotective activity by targeting β -catenin signaling *in vivo* and *in vitro* [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 452(3): 682-688.
- [37] Liu F E, Li L, Lu W, *et al.* Scutellarin ameliorates cartilage degeneration in osteoarthritis by inhibiting the Wnt/ β -catenin and MAPK signaling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 78: 105954.
- [38] Ahmed S, Wang N Z, Lalonde M, *et al.* Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate (EGCG) differentially inhibits interleukin-1 beta-induced expression of matrix metalloproteinase-1 and-13 in human chondrocytes [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 308(2): 767-773.
- [39] Fei J L, Liang B, Jiang C Z, *et al.* Luteolin inhibits IL-1 β -induced inflammation in rat chondrocytes and attenuates osteoarthritis progression in a rat model [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2019, 109: 1586-1592.
- [40] Kang B J, Ryu J, Lee C J, *et al.* Luteolin inhibits the activity, secretion and gene expression of MMP-3 in cultured articular chondrocytes and production of MMP-3 in the rat knee [J]. *Biomol Ther*, 2014, 22(3): 239-245.
- [41] Zhou Z Q, Zhang L L, Liu Y, *et al.* Luteolin protects chondrocytes from H₂O₂-induced oxidative injury and attenuates osteoarthritis progression by activating AMPK-Nrf2 signaling [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 5635797.
- [42] Lim H, Park H, Kim H P. Effects of flavonoids on matrix metalloproteinase-13 expression of interleukin-1 β -treated articular chondrocytes and their cellular mechanisms: Inhibition of c-Fos/AP-1 and JAK/STAT signaling pathways [J]. *J Pharmacol Sci*, 2011, 116(2): 221-231.
- [43] Ma Z Q, Piao T K, Wang Y L, *et al.* Astragaloside inhibits IL-1 β -induced inflammatory mediators production in human osteoarthritis chondrocyte by inhibiting NF- κ B and MAPK activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 25(1): 83-87.
- [44] Zhang J, Yin J, Zhao D H, *et al.* Therapeutic effect and mechanism of action of quercetin in a rat model of osteoarthritis [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(3): 300060519873461.
- [45] Hu Y, Gui Z P, Zhou Y N, *et al.* Quercetin alleviates rat osteoarthritis by inhibiting inflammation and apoptosis of chondrocytes, modulating synovial macrophages polarization to M2 macrophages [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 145: 146-160.
- [46] Lin Z, Fu C C, Yan Z J, *et al.* The protective effect of hesperetin in osteoarthritis: An *in vitro* and *in vivo* study [J]. *Food Funct*, 2020, 11(3): 2654-2666.
- [47] Wang P Z, Meng Q Q, Wang W, *et al.* Icaritin inhibits the inflammation through down-regulating NF- κ B/HIF-2 α signal pathways in chondrocytes [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(11): BSR20203107.
- [48] Mi B B, Wang J Q, Liu Y, *et al.* Icaritin activates autophagy via down-regulation of the NF- κ B signaling-mediated apoptosis in chondrocytes [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 605.
- [49] Peng L B, Xie Z K, Pei J, *et al.* Puerarin alters the function of monocytes/macrophages and exhibits chondroprotection in mice [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(4): 2876-2882.
- [50] Liu F C, Wang C C, Lu J W, *et al.* Chondroprotective effects of genistein against osteoarthritis induced joint inflammation [J]. *Nutrients*, 2019, 11(5): 1180.
- [51] 曾小云, 张丽容. 不同剂量金雀异黄酮对骨关节炎模型大鼠关节疼痛、炎症的抑制作用 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(35): 5607-5612.
- [52] Chu J, Yan B, Zhang J, *et al.* Casticin attenuates osteoarthritis-related cartilage degeneration by inhibiting the ROS-mediated NF- κ B signaling pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *Inflammation*, 2020, 43(3): 810-820.
- [53] Sun K, Luo J H, Jing X Z, *et al.* Hyperoside ameliorates the progression of osteoarthritis: An *in vitro* and *in vivo* study [J]. *Phytomedicine*, 2021, 80: 153387.
- [54] Huang X J, Pan Q Y, Mao Z K, *et al.* Kaempferol inhibits interleukin-1 β stimulated matrix metalloproteinases by suppressing the MAPK-associated ERK and P38 signaling pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(3): 2697-2704.
- [55] Xu F, Zhao L J, Liao T, *et al.* Ononin ameliorates inflammation and cartilage degradation in rat chondrocytes with IL-1 β -induced osteoarthritis by downregulating the MAPK and NF- κ B pathways [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2022, 22(1): 25.
- [56] Lu R, He Z Y, Zhang W K, *et al.* Oroxin B alleviates osteoarthritis through anti-inflammation and inhibition of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and enhancement of autophagy [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1060721.
- [57] Ansari M Y, Ahmad N, Haqqi T M. Butein activates autophagy through AMPK/TSC2/ULK1/mTOR pathway

- to inhibit IL-6 expression in IL-1 β stimulated human chondrocytes [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(3): 932-946.
- [58] Wang W H, Li J Y, Li F, *et al.* Scutellarin suppresses cartilage destruction in osteoarthritis mouse model by inhibiting the NF- κ B and PI3K/AKT signaling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 77: 105928.
- [59] Xie L Z, Xie H G, Chen C H, *et al.* Inhibiting the PI3K/AKT/NF- κ B signal pathway with nobiletin for attenuating the development of osteoarthritis: *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *Food Funct*, 2019, 10(4): 2161-2175.
- [60] 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.
- [61] Qiu L N, Luo Y J, Chen X J. Quercetin attenuates mitochondrial dysfunction and biogenesis via upregulated AMPK/SIRT1 signaling pathway in OA rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 1585-1591.
- [62] Feng K, Chen Z X, Pengcheng L, *et al.* Quercetin attenuates oxidative stress-induced apoptosis via SIRT1/AMPK-mediated inhibition of ER stress in rat chondrocytes and prevents the progression of osteoarthritis in a rat model [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 18192-18205.
- [63] Hwang H S, Kim H A. Chondrocyte apoptosis in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(11): 26035-26054.
- [64] 贺牡丹, 王小平, 陈同生. 白介素-1 β 诱导关节软骨细胞凋亡的分子机理 [J]. 中国细胞生物学学报, 2011, 33(1): 49-54.
- [65] Huang X H, Chen Z X, Shi W M, *et al.* TMF inhibits miR-29a/Wnt/ β -catenin signaling through upregulating Foxo3a activity in osteoarthritis chondrocytes [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 2009-2019.
- [66] Zhang X D, Zhu Y J, Chen X T, *et al.* Baicalein ameliorates inflammatory-related apoptotic and catabolic phenotypes in human chondrocytes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 21(2): 301-308.
- [67] Huang H, Zhang Z F, Qin F W, *et al.* Icaritin inhibits chondrocyte apoptosis and angiogenesis by regulating the TDP-43 signaling pathway [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(4): e00586.
- [68] Li W J, Wang Y Y, Tang Y Q, *et al.* Quercetin alleviates osteoarthritis progression in rats by suppressing inflammation and apoptosis via inhibition of IRAK1/NLRP3 signaling [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 3393-3403.
- [69] Wang H, Jiang Z X, Pang Z Y, *et al.* Engeletin protects against TNF- α -induced apoptosis and reactive oxygen species generation in chondrocytes and alleviates osteoarthritis *in vivo* [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 745-760.
- [70] Li J, Cao F, Yin H L, *et al.* Ferroptosis: Past, present and future [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88.
- [71] Miao Y, Chen Y W, Xue F, *et al.* Contribution of ferroptosis and GPX4's dual functions to osteoarthritis progression [J]. *EBioMedicine*, 2022, 76: 103847.
- [72] Jing X Z, Lin J M, Du T, *et al.* Iron overload is associated with accelerated progression of osteoarthritis: The role of DMT1 mediated iron homeostasis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 594509.
- [73] Kuang F M, Liu J, Tang D L, *et al.* Oxidative damage and antioxidant defense in ferroptosis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 586578.
- [74] Luo H S, Zhang R. Icaritin enhances cell survival in lipopolysaccharide-induced synoviocytes by suppressing ferroptosis via the Xc-/GPX4 axis [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(1): 72.
- [75] Kovacs S B, Miao E A. Gasdermins: Effectors of pyroptosis [J]. *Trends Cell Biol*, 2017, 27(9): 673-684.
- [76] McAllister M J, Chemaly M, Eakin A J, *et al.* NLRP3 as a potentially novel biomarker for the management of osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(5): 612-619.
- [77] 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.
- [78] Semenza G L. Hypoxia-inducible factor 1: Master regulator of O₂ homeostasis [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 1998, 8(5): 588-594.
- [79] Mohd Yunus M H, Lee Y M, Nordin A, *et al.* Remodeling osteoarthritic articular cartilage under hypoxic conditions [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5356.
- [80] Pattappa G, Markway B D, Docheva D, *et al.* Physioxenic culture of chondrogenic cells [J]. *Methods Mol Biol*, 2023, 2598: 45-63.
- [81] Li X C, Mei W, Huang Z Q, *et al.* Casticin suppresses monoiodoacetic acid-induced knee osteoarthritis through inhibiting HIF-1 α /NLRP3 inflammasome signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 86: 106745.
- [82] Zu Y, Mu Y, Li Q, *et al.* Icaritin alleviates osteoarthritis by inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis [J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1): 307.
- [83] Ouyang Z, TAN T, LIU C, *et al.* Targeted delivery of hesperetin to cartilage attenuates osteoarthritis by bimodal imaging with Gd₂(CO₃)₃@PDA nanoparticles via TLR-2/NF- κ B/Akt signaling [J]. *Biomaterials*, 2019, 205: 50-63.

[责任编辑 潘明佳]