

cells by attenuating SOX2/SMO/GLI1 network loop [J].
J Ethnopharmacol, 2021, 265: 113295.

[69] 谭 溧, 万 莎, 雷 楠, 等. 半枝莲通过 Hedgehog 非经典信号通路抑制结肠肿瘤干细胞自我更新和分化[J]. 中药材, 2020, 43(3): 687-693.

[70] 雷 楠, 熊思会, 谭 溧, 等. 野黄芩苷通过 hedgehog 信号通路抑制结肠肿瘤干细胞分化的研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(7): 1676-1683.

[71] Wang K L, Huang W, Sang X N, *et al.* Atractylenolide I inhibits colorectal cancer cell proliferation by affecting metabolism and stemness *via* Akt/mTOR signaling [J]. *Phytomedicine*, 2020, 68: 153191.

[72] Cheng G Y, Li L, Li Q J, *et al.* β -elemene suppresses tumor metabolism and stem cell-like properties of non-small cell lung cancer cells by regulating PI3K/Akt/mTOR signaling[J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(4): 1535-1555.

[73] Xu G G, Zhao H P, Xu J D, *et al.* Hard antler extract inhibits invasion and epithelial-mesenchymal transition of triple-negative and Her-2⁺ breast cancer cells by attenuating nuclear factor- κ B signaling [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 269: 113705.

[74] Fan Y P, Xue W K, Schachner M, *et al.* Honokiol eliminates glioma/glioblastoma stem cell-like cells *via* JAK-STAT3 signaling and inhibits tumor progression by targeting epidermal growth factor receptor [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 11 (1): 22.

中药有效成分及有效部位通过调节巨噬细胞防治骨关节炎的研究进展

杨 波^{1,2}, 李盛华^{3*}

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学甘肃省中医方药挖掘与创新转化重点实验室, 甘肃 兰州 730000; 3. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730000)

摘要：骨关节炎是严重影响全球中老年人生活质量的常见疾病之一。骨关节炎的发病机制复杂多样，但随着研究的深入，巨噬细胞在骨关节组织损伤和修复中扮演重要的角色，调节巨噬细胞是骨关节炎治疗的一个重要方向。目前，关于中药调节巨噬细胞维护免疫微环境稳态和防治骨关节炎的研究较多。中药有效成分可抑制巨噬细胞释放炎性因子，调节巨噬细胞极化态，减少巨噬细胞粘附，通过巨噬细胞减少血管新生，抑制破骨细胞形成来治疗骨关节炎。但现有研究较少，所用中药有效成分较少，而中药种类繁多，有效成分多种多样，潜在挖掘价值大，临床应用广，巨噬细胞的分子调节机制研究也在不断深入。本文对中药调节巨噬细胞防治骨关节炎的现有有关文献进行综述，以期为其进一步研究提供参考。

关键词：中药；有效成分；有效部位；骨关节炎；巨噬细胞

中图分类号：R285.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-1528(2024)09-3019-08

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2024.09.028

骨关节炎是以滑膜炎和关节软骨退变为主要病理表现的退行性关节疾病，影响中老年人生活质量，给医疗和社会系统带来了巨大的负担的^[1]。而骨关节炎的滑膜炎和关节软骨退变与巨噬细胞有关^[2]。巨噬细胞是关节中的重要免疫细胞^[3-4]，它在调节关节免疫微环境和修复关节组织起着关键作用^[5-6]。关节损伤后，滑膜中巨噬细胞向促炎M1型巨噬细胞极化，从而驱动促炎因子白细胞介素1(interleukin 1, IL-1)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis

factor- α , TNF- α)、一氧化氮(nitric oxide, NO)、前列腺素E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂)等水平升高，加重骨关节炎滑膜炎，增加滑膜成纤维细胞中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的产生，加速软骨基质降解^[7-14]。而M2型巨噬细胞标志物CD163、精氨酸酶-1(Arginase-1, Arg1)、甘露糖受体(Mannose receptor, Mr)表达升高能够促进抗炎细胞因子白细胞介素4(IL-4)、白细胞介素10(IL-10)、转化生长因子- β (transforming

收稿日期：2022-11-06
基金项目：全国中医学术流派传承工作室第二轮建设项目（国中医人教函〔2019〕62号）；中医药传承与创新“百千万”人才工程（岐黄工程）岐黄学者（国中医药人教函〔2018〕284号）
作者简介：杨 波（1991—），男，博士生，从事中医药防治骨关节炎研究。Tel: 15619505912, E-mail: 413893835@qq.com
*** 通信作者：**李盛华（1959—），男，主任医师，博士生导师，从事中医药防治骨关节炎研究。Tel: 13993122066, E-mail: lshgsszyy@163.com
网络出版日期：2023-04-19
网络出版地址：http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20230418.1656.004.html.

growth factor-β, TGF-β)、胰岛素样生长因子 (insulin like growth factor, IGF) 的释放, 促进Ⅱ型胶原蛋白合成, 诱导巨噬细胞向 M2 型极化、促进软骨基质降解酶降解, 促进组织重塑^[8,15-18]。目前, 中药在调节巨噬细胞维护关节免疫微环境稳态起着重要作用^[19-20]。因此, 本文对中药调节巨噬细胞防治骨关节炎进行综述, 以期为其后续研究提供参考。

1 抑制巨噬细胞释放促炎因子

在骨关节炎中, 关节结构性损伤与滑膜炎症有关, 而滑膜的炎症的发生主要由巨噬细胞主导, 表现为巨噬细胞浸润增加导致滑膜衬里层增厚, 巨噬细胞表达升高, 促炎因子分泌增多, 表明在骨关节炎期间, 滑膜中的巨噬细胞是分泌促炎因子的主要来源^[3-4,6]。

1.1 七叶皂苷 七叶皂苷是从七叶树科植物欧马栗 *Aesculus hippocastanum* L. 或娑罗子 *Aesculus wilsonii* Rehd. 的干燥成熟果实中提取的有效成分之一, 属于三萜皂苷类化合物^[21], 可以抑制骨关节炎和巨噬细胞中促炎因子水平^[22-23]。骨关节炎的发生与巨噬细胞受到损伤刺激后释放促炎因子 NO、PGE₂ 等^[24-26] 有关。Maghsoudi 等^[27] 发现, 0~ 100 μg/mL 七叶皂苷与 1 μg/mL 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 共同干预人 THP-1 细胞 24 h 后, 七叶皂苷对人巨噬细胞 (THP-1 来源) 的 LC₅₀ 值为 15 μg/mL, 0.01 μg/mL 七叶皂苷能够抑制 LPS 刺激的 THP-1 细胞中 NO 水平, 七叶皂苷干预 72 h 后能降低 THP-1 细胞中 PGE2 的分泌。

表 1 抑制巨噬细胞释放促炎因子的中药有效成分

名称	动物/细胞	对巨噬细胞影响	对因子水平影响	对通路影响	文献
七叶皂苷	THP-1 细胞、8 月龄乳牛滑膜	抑制巨噬细胞释放促炎因子	NO、PGE ₂ 水平降低	无	[21]
益智仁提取物	RAW264.7 细胞系	抑制巨噬细胞释放促炎因子	NO、PGE ₂ 、IL-6、IL-1β、TNF-α 水平降低	MAPKs 表达降低	[31]
姜黄素复合体	RAW 264.7 巨噬细胞	抑制巨噬细胞释放促炎因子	NO、PGE ₂ 、TNF-α、IL-6、IL-1β、iNOS、COX-2 水平降低	NF-κB 表达降低	[37]

2 调节巨噬细胞极化状态

骨关节炎滑膜的低度炎症对关节结构损伤有显著影响, 巨噬细胞在其中扮演重要的角色。活化的巨噬细胞受 MAPK、NF-κB、蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 和其他信号通路的调控, 并影响关节滑膜和关节液中巨噬细胞向 M1 或 M2 型的极化。而在骨关节炎中, M1 型巨噬细胞极化水平高于 M2 巨噬细胞, 使滑膜分泌的促炎性因子水平升高, 进而增加软骨基质降解酶产生, 影响正常软骨的分化环境。所以, 调节巨噬细胞的极化是软骨修复的一个有效策略^[2-4,15-16,6,8,30]。

2.1 弗如糖苷 弗如糖苷是从萝藦科牛角瓜属牛角瓜 *Calotropis gigantea* (Linn.) W. T. Aiton 中提取的的一种强心苷类化合物, 具有抗炎作用^[38]。巨噬细胞向 M1 型的极化引起促炎因子释放是诱导骨关节炎软骨损伤的关键事件^[5,39]。骨关节炎患者滑膜组织中 MiR-155 调控巨噬细胞向 M1 型巨噬细胞极化, 促进炎因子分泌, 加重滑膜炎症和

1.2 益智仁提取物 益智仁提取物是姜科山姜属植物益智 *Alpinia oxyphylla* Miq. 的干燥成熟果实中的化合物^[28], 具有抗炎、镇痛作用, 可用于骨关节炎及有关症状的治疗^[29]。骨关节炎的发生与丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路激活后诱导巨噬细胞释放促炎因子有关^[30]。在骨关节炎滑膜炎体外模型中^[31], 25、50、100 μg/mL 益智提取物不影响小鼠单核巨噬细胞白血病细胞 RAW264.7 活性, 对细胞无明显毒性。益智提取物剂量依赖性地抑制 MAPKs 活性, 使 0.5 μg/mL LPS 刺激 24 h 后的 RAW264.7 细胞中 NO 产生减少。100 μg/mL 益智提取物能够降低 LPS 刺激的 RAW264.7 细胞中 PGE2、IL-1β、IL-6、TNF-α 表达。

1.3 姜黄素 姜黄素是从姜科植物姜黄 *Curcuma longa* L. 根茎中提取的一种水溶性差的多酚化合物, 在治疗骨关节炎方面显示出抗炎潜力^[32]。骨关节炎与巨噬细胞释放促炎性因子水平有关^[9,33]。而姜黄素已被证实可以抑制巨噬细胞的炎症反应^[34-35]。此外, 生物利用度高的姜黄素和卵磷脂的复合物在 10~ 20 μmol/L 范围内对 1 μg/mL LPS 处理 RAW 264.7 细胞具有抑制作用, 能够抑制细胞核因子 κB (nuclear factor kappa B, NF-κB) 信号通路, 减少细胞上清液中促炎因子 NO、PGE2、TNF-α、IL-6、IL-1β 的产生, 抑制细胞中促炎基因诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 和环氧合酶 2 (cyclooxygenase, COX-2) 表达^[36-37]。

中药有效成分抑制巨噬细胞释放促炎因子机制见表 1。

软骨基质降解^[40-42]。因此, 抑制滑膜巨噬细胞向 M1 型巨噬细胞极化是骨关节炎治疗的有效策略。

在胶原酶诱导的骨关节炎小鼠模型中^[43], 关节腔注射 0.2 mg/kg 弗如糖苷未改变巨噬细胞阳性标记物 F4/80 表达, 使骨关节炎小鼠模型滑膜中 M1 型巨噬细胞标记物 iNOS 阳性细胞表达降低, M2 型巨噬细胞标记物 CD206 表达升高, 促使滑膜中 M1 型巨噬细胞向 M2 型极化, 从而减轻了骨关节炎小鼠的滑膜炎症, 降低关节软骨 OARSI 评分^[44]。

体外研究中, 0~ 100 μmol/L 弗如糖苷干预 RAW 264.7 细胞 24 h, 细胞活性未受到影响^[43]。弗如糖苷剂量依赖地降低 miR-155 表达, 减少 LPS 刺激 RAW 264.7 细胞向巨噬细胞 M1 型的转变和 M1 型巨噬细胞上清液中促炎细胞因子 IL-6、TNF-α 的分泌。将上清液加到 10 ng/mL IL-1β 刺激 24 h 的原代软骨细胞中, 软骨基质降解标志物 MMP-3、MMP-13、I 型血小板反应蛋白的解聚素金属蛋白酶 5 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondinmotifs 5,

ADAMTS-5)^[45]、软骨细胞肥大标志物 X 型胶原蛋白 α1 链 (collagen type X alpha 1 chain, Col2a1)^[46] 表达降低, 软骨基质合成标志物 II 型胶原 α1 链 (collagen type II alpha 1 chain, Col2a1)^[47] 表达升高, 表明弗如糖苷通过抑制巨噬细胞向 M1 型巨噬细胞极化, 减少促炎细胞因子分泌来延缓骨关节炎软骨损伤。

2.2 槲皮素 槲皮素是一种天然的黄酮类化合物, 存在于大量的水果和蔬菜中, 具有抗炎、抗氧化、调节巨噬细胞的作用^[48-49]。槲皮素可缓解骨关节炎的病理改变, 其与巨噬细胞极化状态有关^[50], M1 型巨噬细胞释放促炎因子导致组织损伤, 而 M2 型巨噬细胞释放抗炎因子和促生长因子, 助于组织修复、重塑^[51-52]。损伤组织的修复与 Akt/STAT6 通路调节 M1 型和 M2 型的极化有关, 而 Akt/STAT6 与骨关节炎巨噬细胞活性的调节有潜在联系^[8,53]。

体外研究发现, 8 μmol/L 槲皮素处理 RAW 264.7 细胞后, 能够激活 Akt/STAT6 信号通路, 并呈时间依赖性, p-STAT6、p-Akt 表达升高, STAT6 易位进入细胞核, M0 型巨噬细胞中促软骨细胞生长因子 IGF I、IGF II、TGF-β1、TGF-β2、TGF-β3 水平升高, M1 型巨噬细胞标记物 CD68 及有关基因的表达 TNF-α、iNOS、IL-1β 表达未发生变化, 而 M2 巨噬细胞有关标记物 Arg1、Mr、Ym1 表达升高, 表明巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞的极化, 促进组织修复^[54]。此外, 采用聚对苯二甲酸乙二醇酯膜将 RAW 264.7 细胞与软骨细胞共培养 7 d 后, 甲苯胺蓝染色结果显示, 糖胺聚糖的合成增加, 软骨细胞基质合成标志物 Col2a、SOX9、聚集蛋白聚糖 (Aggrecan) 表达升高, 分解标志物 I 型胶原 α 链 (collagen type II alpha chain, Col1a) 表达降低^[55]。

体内研究发现, 骨关节炎大鼠模型关节注射槲皮素后滑膜中 CD68 表达未发生变化, Mr 表达升高, 关节液中 TGF-β1、TGF-β2 表达以及滑膜中 M2 巨噬细胞比例升高, 而软骨基质分解标志物 MMP-13 表达降低, 合成标志物 Col2a、Aggrecan 表达升高, 从而促进软骨基质的修复^[54]。

2.3 金线莲苷 金线莲苷是从兰科、开唇兰属植物金线兰 *Anoectochilus roxburghii* (Wall.) Lindl. 干燥全草中提取而来的化合物^[56], 具有调节巨噬细胞和抗炎的作用^[57-58]。而巨噬细胞极化状态的改变引起的炎症因子水平失衡与与骨关节炎有关^[9], NF-κB/MAPK 信号通路既调节巨噬细胞, 又与骨关节炎发病有密切关系^[59-60]。

3. 125、6.25、12.5、25、50 μg/mL 金线莲苷对 RAW264.7 巨噬细胞活性的影响较小。金线莲苷对 RAW 264.7 细胞极化状态的体外研究发现, 金线莲苷剂量依赖性地抑制 NF-κB/MAPK 信号通路中 IκBα、p65 和 ERK、JNK、p38 的磷酸化, 降低 M1 型巨噬细胞标记 CD16/32 表达和关联的炎性基因 IL-6、IL-1β、TNF-α、IL-12、iNOS 表达。通过增加 M2 型极化的重要转录因子 STAT6^[61] 磷酸化水平, 可以升高 M2 型巨噬细胞标志物基因 *Mgl1*、*Mgl2*、*Pgc1-β*、*IL-10*、*Arg-1*、*Cd206* 表达, 表明 M1 型巨噬细胞复极化为 M2 型, 从而减弱巨噬细胞条件培养基和 IL-1β 诱导的软骨

细胞损伤^[62]。

体内研究也验证了与体外实验相近的结果^[62], 在前交叉韧带横断术 (anterior cruciate ligament transection, ACLT) 诱导的骨关节炎小鼠模型中, 金线莲苷能够剂量依赖性地减少滑膜中 F4/80 染色的巨噬细胞数量和促炎性 M1 型巨噬细胞 (CD16/32 阳性细胞) 的数量, 从而使滑膜中 M2 型巨噬细胞 (CD206 阳性细胞) 数量增加, 滑膜组织 IL-1β、TNF-α 表达降低。关节软骨的病理染色和指标检测结果显示, 与模型组比较, 金线莲苷给药组蛋白多糖丢失、关节软骨厚度减少均有改善, 软骨基质降解酶 MMP-3 表达降低。

2.4 异补骨脂素 异补骨脂素是从豆科植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* L. 的干燥成熟果实提取的呋喃香豆素类化合物, 是补骨脂中 2 种重要活性成分之一^[63], 它可抑制巨噬细胞中促炎因子的释放^[64]。骨关节炎与巨噬细胞功能障碍有关, 尤其是巨噬细胞极化状态的改变^[9]。而 CD9/gp130 信号通路能够增强 STAT3 的磷酸化, 从而改变 M1 和 M2 型巨噬细胞极化状态, 减少促炎性物质表达和延缓病理改变^[65-66]。

体外骨关节炎模型中, 0~30 μmol/L 异补骨脂素对小鼠骨髓单核细胞 (bone marrow monocytes, BMMs) 未产生明显毒性, 且在 30 μmol/L 浓度下干预 24 h 后能够促进细胞增殖, 遂用 30 μmol/L 异补骨脂素干预巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony stimulating factor, M-CSF) 诱导的小鼠 BMMs 细胞分化的巨噬细胞, 研究发现, 异补骨脂素可激活 CD9/gp130/STAT3 信号通路, 促进 STAT3 的磷酸化, 抑制 M0 型巨噬细胞向 M1 型巨噬细胞的极化, 降低 M1 表型标志蛋白 iNOS 表达并升高 M2 表型标志蛋白 Arg-1 表达, 从而抑制 LPS 和 IFN-γ 刺激下 M2 型巨噬细胞向 M1 型巨噬细胞复极化, 维持 M2 型巨噬细胞表型, 降低炎症因子 IL-1β、TNF-α 水平^[66]。

体内实验研究发现, 20 mg/kg 异补骨脂素可以使小鼠骨关节炎模型滑膜组织中 M1 巨噬细胞中 iNOS 阳性的细胞数量减少, M2 巨噬细胞中 Arg-1 阳性细胞数量增加, M1/M2 巨噬细胞比例降低; 形态学和特殊染色结果则显示软骨基质降解减少, 软骨下骨结构相对完整, 炎症反应减轻, OARS 评分降低, 表明异补骨脂素在体内可调节 M1/M2 巨噬细胞比例从而达到修复软骨的目的^[66]。

2.5 辛夷脂素 辛夷脂素是从木兰科植物望春花 *Magnolia biondii* Pamp.、玉兰 *Magnolia denudata* Desr. 和武当玉兰 *Magnolia sprengeri* Pamp. 的干燥花蕾中提取的一种木脂素类成分之一^[67], 具有抗炎作用^[68]。

最新研究发现, 辛夷脂素可用于骨关节炎的治疗^[69], 在骨关节炎中, p38/ERK MAPK 和 p65/NF-κB 信号通路在巨噬细胞活化和软骨降解中有重要的桥接作用^[62]。在胶原酶诱导的骨关节炎中, 10 mg/kg 辛夷脂素能够部分抑制骨关节炎小鼠模型中的 p38/ERK MAPK 和 p65/NF-κB 通路, 使 F4/80 (巨噬细胞标记物) 阳性细胞与 iNOS (M1 样巨

噬细胞标记物) 阳性细胞数量减少, 阻断巨噬细胞向 M1 型极化。M2 样巨噬细胞标记物 CD206 阳性细胞数量增加, 从而使滑膜巨噬细胞的 M2 极化增加, 软骨基质分解代谢标志物 MMP13、人类 runt 有关转录因子 2 (human runt-related transcription factor 2, Runx2)、X 型胶原酶 (collagen type X, Col X) 表达降低。

0~40 $\mu\text{mol/L}$ 辛夷脂素对 RAW264.7 细胞活性未产生明显影响, 而在 80 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下则影响细胞活性。0~40 $\mu\text{mol/L}$ 辛夷脂素通过 p38/ERK MAPK 和 p65 NF- κ B 将 M1 型巨噬细胞极化细胞转化为 M2 型, 使 IL-4 诱导的 M2 巨噬

细胞极化的标志基因 CD206 表达以及抗炎细胞因子 IL-10 水平升高, LPS 诱导 M1 巨噬细胞的标志基因 iNOS 表达以及促炎因子 IL-1 β 、IL-6 水平降低。此外, 辛夷脂素通过 p38/ERK MAPK 和 p65 NF- κ B 信号通路保护 IL-1 β 刺激下巨噬细胞培养基培养的 ATDC5 细胞, 降低其软骨分解代谢标志物 MMP13、RUNX2、ColIX 表达, 升高软骨合成标志物 Col2、Sox9 表达, 而在单纯软骨培养基条件下软骨分解代谢标志物没有显著变化^[69]。

中药有效成分调节巨噬细胞极化状态机制见表 2。

表 2 调节巨噬细胞极化状态的中药有效成分

活性成分	动物/细胞	对巨噬细胞影响	对因子影响	对通路影响	对组织修复情况影响	文献
弗如糖苷	C57BL/6 小鼠、RAW264.7 细胞	M1 巨噬细胞极化水平降低, M2 巨噬细胞极化水平降低	iNOS、CD206、IL-6、TNF- α 水平降低	miR-155	OARS1 评分、MMP-3、ADAMTS-5、MMP-13、Col10a1 表达降低, Col2a1 表达升高	[43]
榭皮素	RAW264.7 细胞、原代大鼠软骨细胞、雌性 SD 大鼠	巨噬细胞向 M2 巨噬细胞的极化水平升高	CD68、TNF- α 、iNOS、IL-1 β 水平不变, Arg1、Mr、Ym1、IGF I、IGF II、TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3 水平升高	Akt/STAT6	Col2a、SOX9、Aggrecan 表达升高, MMP-13、Col1a 表达降低	[54]
金线莲苷	RAW264.7 细胞、C57BL/6 小鼠	M1 型巨噬细胞向 M2 型复极化	CD16/32、IL-12、iNOS、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平降低, CD206、MgI1、MgI2、Pgc1- β 、Arg-1、IL-10、Cd206 表达升高	NF- κ B/MAPK 降低、p-STAT6 升高	细胞中巨噬细胞、关节滑膜巨噬细胞浸润、共培养软骨细胞凋亡、MMP-3 表达降低	[62]
异补骨脂素	小鼠骨髓单核细胞、C57BL/6 小鼠	抑制 M2 型巨噬细胞向 M1 型极化, 维持 M2 型巨噬细胞表型	iNOS、IL-1 β 、TNF- α 水平降低, Arg-1 水平升高	CD9/gp130/STAT3	OARS1 评分降低	[66]
辛夷脂素	RAW264.7 细胞、C57BL/6 小鼠、ATDC5 细胞	M1 型巨噬细胞极化细胞转化为 M2 型	iNOS、IL-1 β 、TNF- α 水平降低, CD206 表达升高	NF- κ B、MAPK	MMP13、RUNX2、ColIX 表达降低, Col2、Sox9 表达升高	[69]

3 其他

骨关节炎与巨噬细浸润及巨噬细胞调节血管新生和骨重塑有关^[9,70], 中药有效成分可抑制巨噬细胞粘附, 抑制巨噬细胞向破骨细胞分化, 抑制巨噬细胞减少血管新生防治骨关节炎。

3.1 虫草脑苷 A 抑制巨噬细胞粘附 虫草脑苷 A 来源于麦角菌科、虫草属北虫草 *Cordyceps militaris* 子实体中提取的脑苷类化合物。虫草脑苷 A 具有抑制巨噬细胞中促炎因子的释放的作用, 1~10 $\mu\text{mol/L}$ 虫草脑苷 A 不影响人骨关节炎滑膜成纤维细胞活性, 抑制细胞外信号调节蛋白激酶 1/2 (extracellular signal-regulated protein kinases, ERK) /核转录因子激活蛋白 1 (activator protein-1, AP-1) 通路减少免疫细胞对滑膜组织的浸润^[71-72]。巨噬细胞浸润组织受细胞间粘附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 的调节^[73-74], 在骨关节炎中 ICAM-1 表达升高并促进 M1 型巨噬细胞向滑膜的浸润, 而 3~10 $\mu\text{mol/L}$ 虫草脑苷 A 可以剂量依赖性地抑制 LPS 刺激的 THP-1 细胞中 ERK/AP-1 通路的磷酸化水平, 降低 ICAM-1 和 M1 巨噬细胞标志物 CD86 表达, 从而抑制 M1 型巨噬细胞在损伤组织中的浸润^[75-77]。

3.2 姜黄素抑制巨噬细胞向破骨细胞分化 姜黄素中的姜黄素和双二去甲氧基姜黄素是从姜科植物姜黄 *Curcuma longa* L. 根茎中提取的一种水溶性差的多酚化合物, 在治

疗骨关节炎方面显示出一定的潜力^[32]。骨关节炎中巨噬细胞释放促炎性因子对影响骨重塑^[9,33]。而姜黄素已被证明可以抑制巨噬细胞的炎症反应^[34-35]。在骨关节炎的研究中发现, 0~70 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素和双二去甲氧基姜黄素负载的脂质体能够剂量依赖性地抑制 500 ng/mL LPS 刺激的 RAW 264.7 细胞中促炎因子 NO 的产生, 并在 70 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下通过降低组织蛋白酶 K 和 TRAP 的表达抑制在 10 ng/mL LPS 和 50 ng/mL RANKL 共作用下 RAW264.7 细胞向破骨细胞的分化, 表现为破骨细胞体积变小和多核 TRAP 阳性细胞百分比的减少, 表明姜黄素脂质体可通过调节巨噬细胞来减少破骨细胞的形成, 维持骨关节炎中的骨量平衡。

3.3 木犀草素抑制巨噬细胞减少血管新生 木犀草素是天然的黄酮类化合物, 存在于自然界中多种植物中^[32], 因从木犀草科的木犀草 *Reseda odorata* Linn. 中分离出而得名^[78]。木犀草素可通过抗炎、抗氧化和调节巨噬细胞的作用, 对骨关节炎起到治疗作用^[79-81]。

骨关节炎病理状态下巨噬细胞会使促炎因子水平和血管新生增加, 而血管新生又增加了促炎因子的释放, 进一步加速组织损伤^[82-83]。在体外骨关节炎模型中, 60 $\mu\text{mol/mL}$ 木犀草素能够抑制 LPS 的刺激 RAW 264.7 细胞细胞中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、iNOS 炎症因子水平^[84], 同时抑制了与骨关节炎疾病进程呈正相关的血管新生标志物血管内皮生长因

子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)^[85]、上游缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 alpha, HIF-1 α)^[86]表达。在 M2 型巨噬细胞极化研究中, 木犀草素未使 IL-4 诱导的 M2 型巨噬细胞活化状态增强并抑制分泌的促血管生

成因子 TGF- β ^[87]水平, 表明木犀草素主要通过抑制 M1 型巨噬细胞来抑制 HIF-1 α 调节的血管新生因子来发挥抗炎作用。

中药有效成分调节巨噬细胞的其他机制见表 3。

表 3 调节巨噬细胞的其他机制的中药有效成分

名称	动物/细胞	对巨噬细胞影响	对因子影响	对通路影响	文献
虫草脑苷 A	THP-1 细胞、骨关节炎患者滑膜组织提取	CD86、M1 巨噬细胞向滑膜粘附作用降低	ICAM-1 表达降低	ERK/AP-1 降低	[72]
木犀草素	RAW 264.7 细胞	巨噬细胞抑制血管新生	IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、iNOS、VEGF 水平降低	HIF-1 α 水平降低	[32]
姜黄素脂质体	RAW 264.7 细胞	抑制巨噬细胞向破骨细胞的分化	破骨细胞细胞变小, 多核 TRAP 阳性细胞减少	无	[84]

3 结语与展望

骨关节炎中调节巨噬细胞是一个重要的策略, 现有研究从多维度来说明中药有效成分可调节巨噬细胞防治骨关节炎。主要的化合物有黄酮类、苯丙素类、皂苷类、强心苷类、脑苷脂类、多酚类 6 大类。除脑苷脂类外, 其余化合物都可调节巨噬细胞减少促炎因子的释放。黄酮类、苯丙素类、强心苷类可调节巨噬细胞极性, 抑制促炎症因子释放, 增加促进生长因子释放, 为软骨修复创造稳定的免疫环境。多酚类、黄酮类、脑苷脂类化合物可抑制巨噬细胞向破骨细胞的分化、血管新生和巨噬细胞浸润。但是, 现阶段研究存并不全面, ①化合物成分较少, 黄酮类中药有效成分较多, 调节作用较广, 其次是苯丙素类, 剩余化合物种类中有效成分较单一; ②体外实验较多, 不能完全说明问题; ③缺少巨噬细胞调节机制间关系的探讨, 如骨重塑与血管新生相骨影响且受巨噬细胞调节^[88-91], 巨噬细胞与骨关节炎发病相关的自噬、细胞器、脂代谢等有关^[92-96]。

中药在治疗免疫相关疾病方面积累了丰富的经验, 但中药有效成分在骨关节炎的应用与其他疾病相比仍然不足, 如常见的与骨关节炎发病机制相类似的类风湿性关节炎^[97], 在后续的研究中, 首先需要增加中药有效成分的筛选, 采用数据挖掘方式对中药治疗疾病的用药规律和靶点信息进行挖掘, 通过新技术新方法阐明中药复方或单味中药作用疾病的分子机制^[98-100]。后续可以设计完善的体内外实验, 验证药物的作用机制, 为中药治疗相关疾病提供依据。

参考文献:

[1] Katz J N, Arant K R, Loeser R F. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: a review [J]. *J Am Med Assoc*, 2021, 325(6): 568-578.

[2] Wu C L, Harasymowicz N S, Klimak M A, *et al.* The role of macrophages in osteoarthritis and cartilage repair [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28(5): 544-554.

[3] Klein-Wieringa I R, de Lange-Brokaar B J, Yusuf E, *et al.* Inflammatory cells in patients with endstage knee osteoarthritis: a comparison between the synovium and the infrapatellar fat pad[J]. *J Rheumatol*, 2016, 43(4): 771-778.

[4] Hsueh M F, Zhang X, Wellman S S, *et al.* Synergistic roles of

macrophages and neutrophils in osteoarthritis progression [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(1): 89-99.

[5] Orlowsky E W, Kraus V B. The role of innate immunity in osteoarthritis: when our first line of defense goes on the offensive [J]. *J Rheumatol*, 2015, 42(3): 363-371.

[6] Scanzello C R, Goldring S R. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis[J]. *Bone*, 2012, 51(2): 249-257.

[7] Mantovani A, Sica A, Sozzani S, *et al.* The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization[J]. *Trends Immunol*, 2004, 25(12): 677-686.

[8] Sun Y L, Zuo Z, Kuang Y Y. An emerging target in the battle against osteoarthritis: macrophage polarization [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8513.

[9] Xie J W, Huang Z Y, Yu X J, *et al.* Clinical implications of macrophage dysfunction in the development of osteoarthritis of the knee[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2019, 46: 36-44.

[10] Zhang H Y, Lin C X, Zeng C, *et al.* Synovial macrophage M1 polarisation exacerbates experimental osteoarthritis partially through R-spondin-2 [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(10): 1524-1534.

[11] Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 6(11): 625-635.

[12] Bondeson J, Blom A B, Wainwright S, *et al.* The role of synovial macrophages and macrophage-produced mediators in driving inflammatory and destructive responses in osteoarthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(3): 647-657.

[13] Bondeson J, Wainwright S D, Lauder S, *et al.* The role of synovial macrophages and macrophage-produced cytokines in driving aggrecanases, matrix metalloproteinases, and other destructive and inflammatory responses in osteoarthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2006, 8(6): R187.

[14] van den Bosch M, van Lent P, van der Kraan P M. Identifying effector molecules, cells, and cytokines of innate immunity in OA[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28(5): 532-543.

[15] Fernandes T L, Gomoll A H, Lattermann C, *et al.* Macrophage: a potential target on cartilage regeneration [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 111.

[16] Fahy N, de Vries-van M M, Lehmann J, *et al.* Human osteoarthritic synovium impacts chondrogenic differentiation of

mesenchymal stem cells *via* macrophage polarisation state [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(8): 1167-1175.

[17] Dai M L, Sui B Y, Xue Y, *et al.* Cartilage repair in degenerative osteoarthritis mediated by squid type II collagen *via* immunomodulating activation of M2 macrophages, inhibiting apoptosis and hypertrophy of chondrocytes [J]. *Biomaterials*, 2018, 180; 91-103.

[18] Zhang S, Chuah S J, Lai R C, *et al.* MSC exosomes mediate cartilage repair by enhancing proliferation, attenuating apoptosis and modulating immune reactivity [J]. *Biomaterials*, 2018, 156; 16-27.

[19] 李 硕, 蔡雅洁, 白金钊, 等. 四逆散方中甘草在巨噬细胞中诱导 I 型干扰素应答的作用与机制研究[J]. *药物评价研究*, 2022, 45(9): 1716-1724.

[20] 赵 益, 徐国良, 刘红宁, 等. 中药复方调节巨噬细胞极化的研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(1): 297-301.

[21] 覃 勤, 叶利春, 李 群, 等. 七叶皂苷 A~D 体外转化规律研究[J]. *中草药*, 2017, 48(11): 2212-2218.

[22] Michelini F M, Alché L E, Bueno C A. Virucidal, antiviral and immunomodulatory activities of β -escin and *Aesculus hippocastanum* extract [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2018, 70(11): 1561-1571.

[23] Quarta S, Santarpino G, Carluccio M A, *et al.* Analysis of the anti-inflammatory and anti-osteoarthritic potential of Flonat Fast[®], a combination of *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meisn., *Boswellia serrata* Roxb., *Curcuma longa* L., Bromelain and Escin (*Aesculus hippocastanum*), evaluated in *in vitro* models of inflammation relevant to osteoarthritis [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(10): 1263.

[24] Chen X, Liu Y N, Wen Y Y, *et al.* A photothermal-triggered nitric oxide nanogenerator combined with siRNA for precise therapy of osteoarthritis by suppressing macrophage inflammation[J]. *Nanoscale*, 2019, 11(14): 6693-6709.

[25] Kim K S, Cho H S, Lee S D, *et al.* Inhibitory effect of *Buthus martensi* Karsch extracts on interleukin-1 β -induced expression of nitric oxide (NO) synthase and production of NO in human chondrocytes and LPS-induced NO and prostaglandin E2 production in mouse peritoneal macrophages [J]. *Toxicol In Vitro*, 2005, 19(6): 757-769.

[26] Haseeb A, Haqqi T M. Immunopathogenesis of osteoarthritis[J]. *Clin Immunol*, 2013, 146(3): 185-196.

[27] Maghsoudi H, Hallajzadeh J, Rezaeipour M. Evaluation of the effect of polyphenol of escin compared with ibuprofen and dexamethasone in synoviocyte model for osteoarthritis: an *in vitro* study[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(9): 2471-2478.

[28] 随家宁, 李芳婵, 郭勇秀, 等. 益智仁化学成分、药理作用及质量标志物研究进展[J]. *药物评价研究*, 2020, 43(10): 2120-2126.

[29] Yu S H, Kim H J, Jeon S Y, *et al.* Anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of *Alpinia oxyphylla* Miquel extracts in animal models[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 260; 112985.

[30] Zhang H, Li J, Xiang X, *et al.* Tert-butylhydroquinone attenuates osteoarthritis by protecting chondrocytes and inhibiting macrophage polarization[J]. *Bone Joint Res*, 2021, 10(11): 704-713.

[31] Lee Y M, Son E, Kim S H, *et al.* Effect of *Alpinia oxyphylla* extract *in vitro* and in a monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis rat model[J]. *Phytomedicine*, 2019, 65; 153095.

[32] Yeh C C, Su Y H, Lin Y J, *et al.* Evaluation of the protective effects of curcuminoid (curcumin and bisdemethoxycurcumin) - loaded liposomes against bone turnover in a cell-based model of osteoarthritis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9; 2285-2300.

[33] Horwood N J. Macrophage polarization and bone formation: a review[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016, 51(1): 79-86.

[34] Tedesco S, Zusso M, Facci L, *et al.* Bisdemethoxycurcumin and its cyclized pyrazole analogue differentially disrupt lipopolysaccharide signalling in human monocyte-derived macrophages[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018; 2868702.

[35] Mohammadi A, Blesso C N, Barreto G E, *et al.* Macrophage plasticity, polarization and function in response to curcumin, a diet-derived polyphenol, as an immunomodulatory agent [J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 66; 1-16.

[36] Semalty A, Semalty M, Rawat M S, *et al.* Supramolecular phospholipids-polyphenolics interactions: the PHYTOSOME strategy to improve the bioavailability of phytochemicals [J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(5): 306-314.

[37] Kim L, Kim J Y. Chondroprotective effect of curcumin and lecithin complex in human chondrocytes stimulated by IL-1 β *via* an anti-inflammatory mechanism [J]. *Food Sci Biotechnol*, 2019, 28(2): 547-553.

[38] 于 森, 戴好富, 黄圣卓, 等. 牛角瓜茎的化学成分及其细胞毒活性研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2021, 33(9): 1513-1518.

[39] Kraus V B, McDaniel G, Huebner J L, *et al.* Direct *in vivo* evidence of activated macrophages in human osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(9): 1613-1621.

[40] Kriegsmann M, Randau T M, Gravius S, *et al.* Expression of miR-146a, miR-155, and miR-223 in formalin-fixed paraffin-embedded synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis[J]. *Virchows Arch*, 2016, 469(1): 93-100.

[41] Nie L, Cai S Y, Sun J, *et al.* MicroRNA-155 promotes pro-inflammatory functions and augments apoptosis of monocytes/macrophages during *Vibrio anguillarum* infection in ayu, *Plecoglossus altivelis* [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2019, 86; 70-81.

[42] Kurowska-Stolarska M, Alivernini S, Ballantine L E, *et al.* MicroRNA-155 as a proinflammatory regulator in clinical and experimental arthritis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(27): 11193-11198.

[43] Wang H, Zhang H, Fan K, *et al.* Frugoside delays osteoarthritis progression *via* inhibiting miR-155-modulated synovial macrophage M1 polarization [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(10): 4899-4909.

[44] Glasson S S, Chambers M G, Van Den Berg W B, *et al.* The OARSI histopathology initiative-recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the mouse [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(Suppl 3): S17-S23.

[45] Wang T T, He C Q. Pro-inflammatory cytokines; the link between obesity and osteoarthritis [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2018, 44: 38-50.

[46] Utreja A, Dymont N A, Yadav S, *et al.* Cell and matrix response of temporomandibular cartilage to mechanical loading [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(2): 335-344.

[47] Goldring M B, Otero M, Tsuchimochi K, *et al.* Defining the roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism [J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67 (Suppl 3): i75-i82.

[48] de Oliveira M R, Nabavi S M, Braidly N, *et al.* Quercetin and the mitochondria; a mechanistic view [J]. *Biotechnol Adv*, 2016, 34(5): 532-549.

[49] Tsai C F, Chen G W, Chen Y C, *et al.* Regulatory effects of quercetin on M1/M2 macrophage polarization and oxidative/antioxidative balance [J]. *Nutrients*, 2021, 14(1): 67.

[50] Wang L, He C Q. Nrf2-mediated anti-inflammatory polarization of macrophages as therapeutic targets for osteoarthritis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 967193.

[51] Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, *et al.* Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6425-6440.

[52] Mantovani A, Biswas S K, Galdiero M R, *et al.* Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling [J]. *J Pathol*, 2013, 229(2): 176-185.

[53] Chen S, Kammerl I E, Vosyka O, *et al.* Immunoproteasome dysfunction augments alternative polarization of alveolar macrophages [J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23 (6): 1026-1037.

[54] 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.

[55] Liang T Z, Zhu L, Gao W L, *et al.* Coculture of endothelial progenitor cells and mesenchymal stem cells enhanced their proliferation and angiogenesis through PDGF and Notch signaling [J]. *FEBS Open Bio*, 2017, 7(11): 1722-1736.

[56] 张 勋, 张嘉嘉, 马 迟, 等. HPLC 法同时测定金钱莲中 12 个核苷类成分的含量 [J]. *药物分析杂志*, 2020, 40(7): 1197-1208.

[57] Hsiao H B, Wu J B, Lin H, *et al.* Kinsenoside isolated from *Anoectochilus formosanus* suppresses LPS-stimulated inflammatory reactions in macrophages and endotoxin shock in mice [J]. *Shock*, 2011, 35(2): 184-190.

[58] Hsiao H B, Lin H, Wu J B, *et al.* Kinsenoside prevents ovariectomy-induced bone loss and suppresses osteoclastogenesis by regulating classical NF- κ B pathways [J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(5): 1663-1676.

[59] 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]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155: 113781.

[60] Liu L L, Guo H M, Song A M, *et al.* Progranulin inhibits LPS-induced macrophage M1 polarization *via* NF- κ B and MAPK pathways [J]. *BMC Immunol*, 2020, 21(1): 32.

[61] Chawla A. Control of macrophage activation and function by PPARs [J]. *Circ Res*, 2010, 106(10): 1559-1569.

[62] Zhou F, Mei J T, Han X G, *et al.* Kinsenoside attenuates osteoarthritis by repolarizing macrophages through inactivating NF- κ B/MAPK signaling and protecting chondrocytes [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9(5): 973-985.

[63] 吴梓君, 马 江, 何 新. 基于 CYP450 酶的补骨脂素及异补骨脂素与黄独乙素的药物相互作用研究 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(6): 1083-1091.

[64] Liu F, Sun G Q, Gao H Y, *et al.* Angelicin regulates LPS-induced inflammation *via* inhibiting MAPK/NF- κ B pathways [J]. *J Surg Res*, 2013, 185(1): 300-309.

[65] 张 鹏, 郭洁梅, 肖 艳, 等. 壮骨健膝方对巨噬细胞极化的影响及机制研究 [J]. *世界中医药*, 2024, 19(13): 1959-1965.

[66] Tian Z S, Zeng F C, Zhao C R, *et al.* Angelicin alleviates post-trauma osteoarthritis progression by regulating macrophage polarization *via* STAT3 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 669213.

[67] 杨雁芸, 张艳丽, 何玉环, 等. UPLC-MS/MS 法同时测定辛夷中 12 种木脂素 [J]. *中成药*, 2019, 41(5): 1069-1073.

[68] Wang G, Gao J H, He L H, *et al.* Fargesin alleviates atherosclerosis by promoting reverse cholesterol transport and reducing inflammatory response [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2020, 1865(5): 158633.

[69] Lu J S, Zhang H B, Pan J Y, *et al.* Fargesin ameliorates osteoarthritis *via* macrophage reprogramming by downregulating MAPK and NF- κ B pathways [J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1): 142.

[70] Haraden C A, Huebner J L, Hsueh M F, *et al.* Synovial fluid biomarkers associated with osteoarthritis severity reflect macrophage and neutrophil related inflammation [J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 146.

[71] Chiu C P, Liu S C, Tang C H, *et al.* Anti-inflammatory cerebroside from cultivated *Cordyceps militaris* [J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(7): 1540-1548.

[72] Lee H P, Liu S C, Wang Y H, *et al.* Cordycerebroside A suppresses VCAM-dependent monocyte adhesion in osteoarthritis synovial fibroblasts by inhibiting MEK/ERK/AP-1 signaling [J]. *J Funct Foods*, 2021, 86: 104712.

[73] Usami Y, Ishida K, Sato S, *et al.* Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression correlates with oral cancer progression and induces macrophage/cancer cell adhesion [J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(3): 568-578.

[74] Zhong H H, Lin H T, Pang Q N, *et al.* Macrophage ICAM-1 functions as a regulator of phagocytosis in LPS induced endotoxemia[J]. *Inflamm Res*, 2021, 70(2): 193-203.

[75] Yang C R, Shih K S, Liou J P, *et al.* Denbinobin upregulates miR-146a expression and attenuates IL-1 β -induced upregulation of ICAM-1 and VCAM-1 expressions in osteoarthritis fibroblast-like synoviocytes [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2014, 92 (11): 1147-1158.

[76] Zhu X B, Lee C W, Xu H T, *et al.* Phenotypic alteration of macrophages during osteoarthritis: a systematic review [J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1): 110.

[77] Lee K T, Su C H, Liu S C, *et al.* Cordycerebroside A inhibits ICAM-1-dependent M1 monocyte adhesion to osteoarthritis synovial fibroblasts [J]. *J Food Biochem*, 2022, 46 (7): e14108.

[78] 黄龙岳, 宁洪鑫, 姚薛超, 等. 木犀草素提取和纯化工艺的研究进展[J]. *中草药*, 2021, 52(4): 1185-1192.

[79] 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.

[80] 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]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1586-1592.

[81] Mapp P I, Walsh D A. Mechanisms and targets of angiogenesis and nerve growth in osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(7): 390-398.

[82] Walsh D A. Angiogenesis in osteoarthritis and spondylosis: successful repair with undesirable outcomes [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2004, 16(5): 609-615.

[83] 张纯武. 木犀草素对骨关节炎中巨噬细胞相关性炎症及血管生成因子影响的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.

[84] Su W P, Liu G Q, Liu X N, *et al.* Angiogenesis stimulated by elevated PDGF-BB in subchondral bone contributes to osteoarthritis development [J]. *JCI Insight*, 2020, 5 (8): e135446.

[85] Hamilton J L, Nagao M, Levine B R, *et al.* Targeting VEGF and its receptors for the treatment of osteoarthritis and associated pain[J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(5): 911-924.

[86] Chen Y, Zhao B J, Zhu Y, *et al.* HIF-1-VEGF-Notch mediates angiogenesis in temporomandibular joint osteoarthritis [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(5): 2969-2982.

[87] Cui Z, Crane J, Xie H, *et al.* Halofuginone attenuates osteoarthritis by inhibition of TGF- β activity and H-type vessel formation in subchondral bone[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75 (9): 1714-1721.

[88] Ma L, Zhao X, Liu Y B, *et al.* Dihydroartemisinin attenuates osteoarthritis by inhibiting abnormal bone remodeling and angiogenesis in subchondral bone[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47 (3): 4855.

[89] Peng Y, Wu S, Li Y S, *et al.* Type H blood vessels in bone modeling and remodeling [J]. *Theranostics*, 2020, 10 (1): 426-436.

[90] Yu W, Zhong L L, Yao L T, *et al.* Bone marrow adipogenic lineage precursors promote osteoclastogenesis in bone remodeling and pathologic bone loss [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131 (2): e140214.

[91] Ganta V C, Choi M, Farber C R, *et al.* Antiangiogenic VEGF₁₆₅b regulates macrophage polarization *via* S100A8/S100A9 in peripheral artery disease [J]. *Circulation*, 2019, 139 (2): 226-242.

[92] Du S T, Li C, Lu Y P, *et al.* Dioscin alleviates crystalline silica-induced pulmonary inflammation and fibrosis through promoting alveolar macrophage autophagy [J]. *Theranostics*, 2019, 9(7): 1878-1892.

[93] Wang Y F, Li N, Zhang X, *et al.* Mitochondrial metabolism regulates macrophage biology [J]. *J Biol Chem*, 2021, 297 (1): 100904.

[94] Yan J W, Horng T. Lipid metabolism in regulation of macrophage functions[J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(12): 979-989.

[95] Loeser R F, Collins J A, Diekman B O. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12 (7): 412-420.

[96] Duan R, Xie H, Liu Z Z. The role of autophagy in osteoarthritis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 608388.

[97] Li X Z, Zhang S N. Recent advance in treatment of osteoarthritis by bioactive components from herbal medicine[J]. *Chin Med*, 2020, 15: 8.

[98] 张晓萍, 白 莉, 冯思凡, 等. 基于数据挖掘的中药治疗类风湿性关节炎用药规律分析 [J]. *中药药理与临床*, 2024, 40(5): 92-96.

[99] 姜 平, 何东仪. 基于数据挖掘和网络药理学研究强直性脊柱炎的用药规律及高频药物组合的分子作用机制[J]. *天然产物研究与开发*, 2022, 34(11): 1947-1958.

[100] 董亚炜, 李述文, 贾 雁, 等. 《中国骨关节炎诊疗指南 (2021 版) 》中医药相关内容解读 [J]. *世界中医药*, 2023, 18(16): 2377-2381.