

# 中药黄酮类化合物治疗强直性脊柱炎作用机制的研究进展

张卓颖<sup>1</sup>, 郑福增<sup>2</sup>, 王琳<sup>1</sup>, 赵晶晶<sup>1</sup>, 杨天雨<sup>1</sup>

(1. 河南中医药大学骨伤学院, 河南 郑州 450002;

2. 河南省中医院, 河南 郑州 450002)

**摘要** 强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种以炎症、骨破坏和异位骨化为核心病理特征的慢性炎症性疾病。中药黄酮类化合物具有抗炎、抗氧化、调控骨代谢等多重作用,且安全性高,有望成为 AS 的潜在治疗药物。本文对中药黄酮类化合物进行了概述,并从抑制炎症反应、阻断骨破坏、防止异位骨化及缓解氧化应激 4 个方面对中药黄酮类化合物治疗 AS 作用机制的研究进展进行了综述,为 AS 新型药物的研发提供了思路 and 方向。

**关键词** 脊柱炎;强直性;黄酮类;中药;信号传导;作用机制;综述

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种慢性炎症性疾病,主要累及骶髂关节、脊柱、脊柱旁软组织及外周关节,以脊柱疼痛、僵硬、活动受限为主要临床表现,以炎症、骨破坏和异位骨化为核心病理特征<sup>[1-3]</sup>。AS 的发病机制尚未明确,遗传、环境、免疫、肠道菌群等均是 AS 的影响因素<sup>[4]</sup>。西医治疗 AS 多采用非甾体抗炎药、抗风湿药、糖皮质激素等药物,以控制炎症、缓解症状、延缓关节损伤;但长期使用这些药物易发生胃肠道反应、免疫抑制、肝肾功能损害等不良反应<sup>[5]</sup>。中药治疗 AS 具有多成分、多靶点、多通路的作用特点,而相关研究发现,中药黄酮类化合物具有抗炎、抗氧化、调控骨代谢等多重作用,且安全性高,有望成为 AS 的潜在治疗药物<sup>[6-8]</sup>。我们对中药黄酮类化合物进行了概述,并从抑制炎症反应、阻断骨破坏、防止异位骨化及缓解氧化应激 4 个方面对中药黄酮类化合物治疗 AS 作用机制的研究进展进行了综述,以期 AS 新型药物的研发提供思路 and 方向。

## 1 中药黄酮类化合物概述

黄酮类化合物是一类以 2-苯基色原酮为基本骨架的多元酚类次级代谢产物,广泛分布于高等植物中,尤其在常用中药中含量丰富<sup>[9]</sup>。黄酮类化合物的结构具有高度多样性,其主要亚类包括黄酮、黄酮醇、二氢黄酮、异黄酮、黄烷醇、查尔酮等。黄酮类化合物

的结构特点决定了其极性、溶解性、稳定性等关键理化性质,直接影响其与生物靶点的相互作用,并赋予黄酮类化合物特定的药理活性<sup>[10-11]</sup>。中药黄酮类化合物的药理作用与其调控信号通路的能力密切相关,主要表现在抗炎、抗氧化、免疫调节、抗肿瘤、心脑血管保护、神经保护等方面<sup>[12-15]</sup>。目前,部分中药黄酮类化合物已在炎症性疾病的辅助治疗中被广泛应用,而关于中药黄酮类化合物的研究也已向着多靶点网络药理学机制阐释、基于临床价值的创新药物研发等方面发展<sup>[16-17]</sup>。

## 2 中药黄酮类化合物治疗 AS 的作用机制

AS 以炎症、骨破坏和异位骨化为主要病理表现,而这些病理表现涉及核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、促分裂原活化的蛋白质激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)-Smad、Wnt- $\beta$ -联蛋白、核转录因子红系 2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)等多条信号通路。相关研究表明,不同的中药黄酮类化合物能够通过调控相关信号通路发挥抑制炎症反应、阻断骨破坏、防止异位骨化、缓解氧化应激等作用,进而缓解 AS 症状、延缓关节损伤。

### 2.1 抑制炎症反应

炎症反应在 AS 的发生发展中起重要作用。AS 患者免疫系统异常活化,诱导免疫细胞分泌促炎性细胞因子及趋化因子,趋化因子募集免疫细胞向炎症部位聚集,放大局部免疫应答,从而加重 AS 的炎症反

基金项目:河南省中医药科学研究专项课题(2024ZY1012);第七批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师及继承人项目(国中医药办人教函[2022]76号)

通信作者:郑福增 E-mail:13271310602@163.com

应。黄酮类化合物可通过控制促炎性细胞因子分泌及抑制相关促炎信号通路的激活来减轻 AS 患者的炎症反应。

**2.1.1 黄芪总黄酮** 黄芪具有抗肿瘤、抗炎、免疫调节、心脏保护、抗高血压和抗衰老等作用<sup>[18]</sup>。黄酮类化合物是黄芪中一类重要的次生代谢产物<sup>[19]</sup>。焦士军等<sup>[20]</sup>研究发现,黄芪总黄酮能够降低 AS 大鼠血清中白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-8、IL-1 $\beta$ 等促炎性细胞因子的水平,从而减轻 AS 炎症反应。王萌等<sup>[21]</sup>研究发现,黄芪总黄酮能够抑制脂多糖诱导的 RAW264.7 巨噬细胞中 NF- $\kappa$ B 信号通路相关蛋白过表达,进而抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路过度激活,减少促炎性细胞因子分泌。周鸿缘等<sup>[22]</sup>研究发现,黄芪总黄酮苷可通过减弱 MAPK 信号通路中 p38 丝裂原活化蛋白激酶和 c-Jun 氨基末端激酶的磷酸化水平,抑制通路下游炎症相关细胞因子的分泌,进而发挥抑制炎症反应的作用。综上,黄芪总黄酮可通过抑制炎症信号通路、减少促炎性细胞因子分泌发挥抑制 AS 炎症反应的作用。

**2.1.2 淫羊藿苷** 淫羊藿苷属于黄酮醇亚类化合物<sup>[23]</sup>。在 AS 患者中,异常活化的 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞分化为致病性的辅助性 T 细胞(T helper cell, Th) 17 和 Th1,前者分泌 IL-17A/F、IL-21、IL-22 等促炎性细胞因子,后者分泌干扰素- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等促炎性细胞因子,这些促炎性细胞因子协同作用,驱动 AS 的炎症反应<sup>[24]</sup>。徐晓涵等<sup>[25]</sup>通过网络药理学分析和细胞实验探讨淫羊藿苷干预 AS 的分子机制,结果显示,淫羊藿苷能够通过抑制 JAK 激酶(Janus kinase, JAK)2-信号转导及转录活化因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号通路,抑制 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞向致病性的 Th17 分化,进而减少促炎性细胞因子的分泌,发挥抑制炎症反应的作用。相关研究发现,经淫羊藿苷处理的 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞中 Fas 受体的 mRNA 和蛋白表达水平均显著升高, B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)的 mRNA 和蛋白表达水平均显著降低,而前者具有诱导细胞凋亡的作用,后者具有抑制细胞凋亡的作用;这提示淫羊藿苷还能够通过促进 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞凋亡,减少促炎性细胞因子分泌而发挥抑制炎症反应的作用<sup>[26]</sup>。

**2.1.3 山奈酚** 山奈酚也属于黄酮醇亚类化合

物<sup>[27]</sup>。Lee 等<sup>[28]</sup>研究发现,在脂多糖诱导的 RAW264.7 巨噬细胞中,山奈酚 7-O- $\beta$ -D-葡萄糖苷能够通过干预 NF- $\kappa$ B、激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)和 JAK-STAT 信号通路发挥抑制炎症反应的作用;其能够抑制核因子  $\kappa$ B 抑制蛋白(inhibitor of nuclear factor- $\kappa$ B, I $\kappa$ B)激酶复合物的活化,阻断 NF- $\kappa$ B 核转位;能够抑制胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)的磷酸化,减少转录因子 c-Fos 在核内的积累,进而降低 AP-1 的转录活性;还能够直接抑制 JAK1 和 JAK2 的磷酸化,阻断下游 STAT1、STAT3 的活化及其核转位。相关研究发现,叉头框蛋白 P3(forkhead box protein P3, FOXP3)被抑制,一方面会导致调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)数量减少,进而减少抗炎因子的分泌;另一方面还会导致 Treg 向 Th17 转化,进而促进 IL-17 等促炎性细胞因子分泌<sup>[29-30]</sup>。Lin 等<sup>[31]</sup>研究发现,山奈酚可显著改善胶原诱导的关节炎大鼠的关节病理表现,尤其在缓解关节组织炎症方面效果显著;进一步机制研究发现,山奈酚可通过抑制 Foxp3 的磷酸化,增强其转录活性,增强 Treg 对效应 T 细胞的抑制功能,进而减少促炎性细胞因子分泌,减轻炎症反应。山奈酚 3-O- $\alpha$ -L-阿拉伯呋喃糖苷是山奈酚与  $\alpha$ -L-阿拉伯呋喃糖通过糖苷键连接而成的天然化合物,又称胡桃苷;其可通过抑制 IL-6、TNF- $\alpha$ 、前列腺素 E2 等的表达,发挥减轻炎症反应的作用<sup>[32]</sup>。综上,山奈酚能同时作用于多条信号通路调节免疫细胞,协同抑制炎症反应,进而减轻 AS 的炎症症状。

**2.1.4 芹菜素** 芹菜素也属于黄酮醇亚类化合物<sup>[33]</sup>。芹菜素可通过抑制 TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 等信号通路下调细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和 E-选择素等黏附分子的表达,进而抑制白细胞在血管内皮表面的滚动黏附,发挥抑制炎症反应的作用<sup>[34]</sup>。Zhang 等<sup>[35]</sup>研究发现,芹菜素不仅能够下调 CC 趋化因子配体 5 和黏附分子 ICAM-1、VCAM-1 的表达,上调抗炎细胞因子 IL-10 的表达,而且还能通过破坏 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体形成、抑制 ERK1/2 激活,减少脂多糖诱导的促炎性细胞因子分泌,进而发挥抗炎作用。综上,芹菜素能够同时干预白细胞迁移和炎症相关信号通路的关键步骤,发

挥抑制炎症反应的作用。

## 2.2 阻断骨破坏

骨破坏是 AS 的主要病理表现之一。免疫细胞受刺激后可产生核因子  $\kappa$ B 受体激活蛋白配体 (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL) 及大量促炎性细胞因子。RANKL 与破骨前体细胞表面的核因子  $\kappa$ B 受体激活蛋白 (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B, RANK) 结合可激活相关信号通路, 促进破骨细胞分化、成熟; TNF- $\alpha$ 、IL-17A 等促炎性细胞因子能够刺激免疫细胞进一步表达 RANKL, 促进破骨细胞分化、成熟, 加剧骨破坏<sup>[36]</sup>。RANKL-RANK-骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 信号通路是调控骨细胞分化与活化的核心信号通路, 而部分黄酮类化合物能通过调控 RANKL-RANK-OPG 信号通路阻断骨破坏。

**2.2.1 柚皮苷** 柚皮苷属于黄酮糖苷, 具有抗氧化、抗炎的作用<sup>[37]</sup>。相关研究发现, 在 RANKL 诱导的小鼠 RAW264.7 细胞中加入柚皮苷, RAW264.7 细胞的增殖活性受到抑制, 且其向破骨细胞分化的过程也会受到抑制; 进一步机制研究发现, 柚皮苷可下调破骨细胞主转录因子活化 T 细胞核因子 c1 (nuclear factor of activated T cells c1, NFATc1) 及其下游靶基因抗酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate resistant acid phosphatase, TRAP)、基质金属蛋白酶等的 mRNA 转录水平, 导致 TRAP 活性降低、胶原降解能力下降, 从而抑制破骨细胞分化与骨吸收功能<sup>[38]</sup>。Ang 等<sup>[39]</sup>研究发现, 柚皮苷一方面能够通过抑制 RANKL 介导的 I $\kappa$ B $\alpha$  降解, 阻断 NF- $\kappa$ B 激活, 下调 c-Fos 和 NFATc1 表达; 另一方面能够通过抑制 RANKL 诱导的 ERK 磷酸化, 下调 c-Fos 和 NFATc1 表达, 进而抑制破骨细胞增殖和分化, 减轻骨破坏。李风波等<sup>[40]</sup>研究发现, 柚皮苷可通过下调抑凋亡蛋白 Bcl-2 的表达水平、上调促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-Associated X protein, BAX) 的表达水平, 导致细胞内 Bcl-2/BAX 蛋白比例失衡, 进而增强线粒体外膜通透性, 促使线粒体内容物向细胞质释放, 进一步激活凋亡蛋白酶的级联反应, 触发胱天蛋白酶-3 活化, 导致破骨细胞死亡, 骨基质吸收能力下降。柚皮苷通过调控相关信号通路, 干预破骨细胞介导的骨吸收过程, 进而在 AS 的骨坏死防治中发挥重要作用。

**2.2.2 桑色素** 桑色素是一种天然黄酮醇亚类化合物, 具有抗炎、抗氧化等作用, 且具有低细胞毒性的

特点<sup>[41]</sup>。相关研究发现, 桑色素能够减少破骨细胞形成, 且呈现剂量依赖性<sup>[42]</sup>。肌动蛋白是细胞骨架的主要成分, Src 蛋白在破骨细胞肌动蛋白形成过程中起关键作用<sup>[43]</sup>。桑色素可通过清除细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 自由基, 维持 Src 同源区 2 结构域磷酸酶 1 (Src homology 2 domain-containing tyrosine phosphatase 1, SHP-1) 的还原状态, 进而激活其磷酸酶活性; 活化的 SHP-1 直接结合并催化 Src 去磷酸化, 导致 Src 功能失活, 从而有效阻断破骨细胞骨架的动态重构, 减少骨流失; 而基因敲除实验证明 SHP-1 是该调控过程的关键酶<sup>[44]</sup>。研究发现, 在诱导骨髓巨噬细胞向破骨细胞分化体外模型中, 桑色素可协同阻断 MAPK、NF- $\kappa$ B 及钙离子信号通路, 下调破骨细胞分化关键转录因子 NFATc1、c-Fos 的表达, 进一步导致 TRAP、组织蛋白酶 K 等破骨细胞特异性标志分子表达水平的下降, 抑制 RANKL 诱导的破骨细胞生成<sup>[45]</sup>。综上, 桑色素能够通过多靶点抑制骨吸收, 这为干预 AS 骨破坏提供了潜在的治疗策略。

**2.2.3 异甘草素** 异甘草素属于查尔酮亚类化合物, 是甘草、虎杖等中药的有效成分之一。相关研究发现, 异甘草素具有抑制破骨细胞活性的作用<sup>[46-47]</sup>。组织蛋白酶 K 是由破骨细胞合成和分泌的降解骨基质的关键酶。相关研究发现, 组织蛋白酶 K 还可通过降解 OPG, 促进 RANKL 与 RANK 结合, 进而促进破骨细胞的增殖和成熟, 增加骨吸收<sup>[48]</sup>。Shao 等<sup>[49]</sup>研究发现, 异甘草素能够降低脂多糖诱导的 RAW264.7 巨噬细胞中组织蛋白酶 K 的表达, 抑制破骨细胞增殖, 从而发挥阻断 AS 骨破坏进程的作用。此外, Joyce 等<sup>[50]</sup>研究发现, 异甘草素能够通过非雌激素受体途径抑制 TRAP 蛋白的表达, 导致破骨细胞活性降低。

## 2.3 防止异位骨化

生理状态下, 破骨细胞吸收骨质后会分泌转化生长因子- $\beta$ 、胰岛素样生长因子-1 等生长因子, 而这些生长因子能够招募成骨细胞进行骨修复, 进而维持骨吸收与骨形成的平衡, 促进骨重塑。在 AS 后期, 免疫细胞分泌大量的促炎性细胞因子聚集于肌腱附着点等部位, 并异常活化成骨信号通路, 导致骨形成远超骨吸收, 引起异位骨化<sup>[24]</sup>。部分黄酮类化合物能够通过防止异位骨化发挥延缓 AS 进展的作用。

**2.3.1 槲皮素** 槲皮素是一种黄酮醇亚类化合物,具有抗炎、抗氧化、抗过敏、抗肿瘤等作用<sup>[51-52]</sup>。Yamaguchi 等<sup>[53]</sup>研究发现,槲皮素能够通过抑制 BMP-Smad 信号通路,抑制异常骨形成,且其抑制作用具有剂量依赖性;此外,高剂量的槲皮素还能够显著抑制成骨细胞的矿化,从而在防止异位骨化中发挥重要作用。碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)是成骨标志物之一。Li<sup>[54]</sup>通过细胞实验发现,槲皮素能够通过抑制间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)中 BMP-Smad 信号通路相关蛋白的表达,从而抑制 MSC 成骨分化,主要表现为 ALP 活性降低和钙沉积减少;而小鼠 AS 动物模型实验结果表明,槲皮素能够减轻异位骨化,缓解 AS 小鼠骶髂关节融合。Li 等<sup>[55]</sup>研究发现,槲皮素能够通过调节沉默信息调节因子(silence information regulator, SIRT)1-NF- $\kappa$ B 信号通路,减少巨噬细胞的募集、极化、迁移,抑制巨噬细胞、肥大细胞等分泌促炎性细胞因子,进而通过阻断异位骨化早期的炎症驱动环节,减轻异位骨化。综上,槲皮素可能通过调控 BMP-Smad 和 SIRT1-NF- $\kappa$ B 信号通路,发挥抑制成骨分化和炎症反应的作用,遏制异位骨化进程。

**2.3.2 葛根素** 葛根素是一种具有多种生物活性的异黄酮类化合物,在防治 AS 异位骨化方面具有一定的潜力<sup>[56]</sup>。张腾飞等<sup>[57]</sup>分离 AS 患者的成纤维细胞并进行相关细胞实验,结果显示,葛根素能够降低成纤维细胞中 IL-6、TNF- $\alpha$  等促炎性细胞因子及骨钙素、骨桥蛋白、I 型胶原的表达水平,抑制成纤维细胞的炎症反应和成骨分化;这提示葛根素可能通过抗炎与直接抑制成骨分化双重途径,干预 AS 异位骨化的发生与发展。

## 2.4 缓解氧化应激

在 AS 的慢性炎症环境中,促炎性细胞因子能够刺激细胞膜上的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶,进而产生 ROS 和活性氮,引发氧化应激;而 ROS 又能够通过多条不同的信号通路促进炎症反应、引起骨破坏和异位骨化<sup>[58]</sup>。此外,AS 的慢性炎症环境可导致线粒体呼吸链复合体活性降低,引起电子传递链中电子泄漏增加,进而导致 ROS 增多,引发氧化应激;而 ROS 又会进一步损伤线粒体的 DNA 和膜结构,加重线粒体功能障碍,形成恶性循环<sup>[59]</sup>。部分黄酮类化合物能够靶向氧化应激相关信号通路,发挥缓解氧化应激的作用。

**2.4.1 木犀草素** 木犀草素属于黄酮亚类化合物,具有广泛的抗氧化、抗炎等作用<sup>[60-61]</sup>。Peng 等<sup>[62]</sup>研究发现,木犀草素能显著抑制过氧化氢诱导的 ROS 水平升高,增强超氧化物歧化酶活性,缓解氧化应激;同时,木犀草素还能够降低 IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  等促炎性细胞因子的表达,抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活。Nrf2 是重要的抗氧化调控因子,能够降低细胞内 ROS、活性氮水平。Zou 等<sup>[63]</sup>研究发现,木犀草素能够上调 Nrf2 水平,并促进 Nrf2 转入细胞核,上调抗氧化酶血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)的表达,提高抗氧化能力,减少 ROS,进而抑制 NLRP3 诱导的 THP-1 巨噬细胞焦亡,减轻炎症反应。Yang 等<sup>[64]</sup>研究发现,木犀草素能够直接抑制 Raf 的活性及促分裂原活化的蛋白质激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MAPKK)、ERK 的磷酸化,阻断 Raf-MAPKK-ERK 信号通路的传导,从而抑制中性粒细胞生成 ROS、分泌弹性蛋白酶,减轻炎症反应。综上,木犀草素能够通过协同调控 NF- $\kappa$ B、Nrf2 及 Raf-MAPKK-ERK 等多条信号通路,发挥抗氧化、抗炎及抗细胞焦亡的作用。

**2.4.2 黄芩素** 黄芩素属于黄酮亚类化合物<sup>[65]</sup>。Park 等<sup>[66]</sup>研究发现,黄芩素能够下调诱生型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达,抑制 NO 生成,并能够通过抑制 I $\kappa$ B $\alpha$ 、p65 磷酸化,阻断 NF- $\kappa$ B 信号通路激活,缓解氧化应激。Qi 等<sup>[67]</sup>研究发现,黄芩素可通过抑制 JAK1/2 和 STAT1/3 磷酸化,阻止 STAT1/3 核转位,选择性抑制 iNOS 的表达,进而抑制 NO 生成及促炎性细胞因子的分泌;同时黄芩素还能够减少脂多糖诱导的 ROS 积累,发挥抗氧化作用。张倩等<sup>[68]</sup>研究表明,黄芩素可下调脂多糖诱导的小鼠巨噬细胞中 iNOS 及促炎性细胞因子的表达,抑制环氧合酶-2 表达并减少前列腺素 E2 生成;同时直接清除 1,1-二苯基-2-苦基苯肼自由基和超氧阴离子,减少 ROS 积累,发挥抗氧化作用。综上,黄芩素通过多条信号通路减少 ROS 生成,发挥缓解氧化应激的作用。

**2.4.3 漆黄素** 漆黄素属于黄酮醇亚类化合物,具有抗炎、抗氧化和抗骨破坏等作用<sup>[69]</sup>。Molagoda 等<sup>[70]</sup>研究发现,漆黄素能够通过 Toll 样受体 4-髓样分化蛋白-2 复合物结合,阻止其与脂多糖结合,进而抑制髓系分化初级反应蛋白质 88-IL-1 受体相关激酶 4-NF- $\kappa$ B 信号通路,缓解氧化应激;同时漆黄素还

能够通过激活 p62 依赖的线粒体自噬,清除受损线粒体,减少线粒体 ROS 产生,抑制由脂多糖和腺苷三磷酸诱导的 NLRP3 的激活及 IL-1 $\beta$  的分泌,减轻细胞损伤。RANKL 诱导的 ROS 是破骨细胞分化的关键调控因子。Sakai 等<sup>[71]</sup> 研究发现,漆黄素能够通过激活 Nrf2 转录因子,上调 HO-1、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(磷酸)醌脱氢酶 1 等 II 相抗氧化酶的表达,从而减少 RANKL 诱导的 ROS,抑制破骨细胞的分化;而 Nrf2 小干扰 RNA 能够部分逆转漆黄素对破骨细胞分化的抑制。综上,漆黄素可能通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路、激活线粒体自噬及激活 Nrf2-II 相抗氧化酶信号通路发挥缓解氧化应激、抑制骨吸收的作用。

### 3 小 结

AS 的核心病理特征为慢性炎症、骨破坏和异位骨化,其治疗需兼顾控制炎症、防止骨破坏和异位骨化等多重目标。中药黄酮类化合物治疗 AS 具有多靶点、多通路的整合调节优势。部分黄酮类化合物能够通过抑制 NF- $\kappa$ B、MAPK、JAK-STAT 等炎症信号通路,有效抑制促炎性细胞因子分泌,控制异常免疫活动;部分能够通过调控 RANKL-RANK-OPG 等信号通路,抑制破骨细胞介导的骨吸收;部分能够通过干预 BMP-Smad 等成骨信号通路,延缓异位骨化进程;部分能够通过激活 Nrf2 等抗氧化信号通路,调节氧化应激微环境,打破炎症-氧化恶性循环。现有研究通过细胞实验、动物模型初步揭示了多种中药黄酮类化合物干预 AS 的作用机制,为临床应用提供了药理学依据。未来应进一步深化对中药黄酮类化合物作用靶点与信号通路网络的研究,并开展相应的临床试验,以推动中药黄酮类化合物的临床转化。

### 参考文献

- [1] SU Q Y, ZHANG Y, QIAO D, et al. Gut microbiota dysbiosis in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1376525.
- [2] GARCIA-MONTOYA L, GUL H, EMERY P. Recent advances in ankylosing spondylitis: understanding the disease and management [J]. *F1000Res*, 2018, 7: F1000 Faculty Rev-1512.
- [3] 中华中医药学会风湿病分会. 强直性脊柱炎病证结合诊疗指南(2024) [J]. *中医杂志*, 2024, 65(17): 1839 - 1848.
- [4] BILSKI R, KAMINSKI P, KUPCCZYK D, et al. Environmental and genetic determinants of ankylosing spondylitis[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(14): 7814.
- [5] HARRISON S R, MARZO-ORTEGA H. Have therapeutics enhanced our knowledge of axial spondyloarthritis? [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2023, 25(3): 56 - 67.
- [6] JAWORSKA D, KLÓSEK M, BRONIKOWSKA J, et al. Methyl derivatives of flavone as potential anti-inflammatory compounds[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(2): 729.
- [7] 符凯润, 李昕蓉, 魏小成, 等. 红芪黄酮类成分药理作用及机制研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(11): 3906 - 3915.
- [8] LUIZ-FERREIRA A, PACIFICO T, CRUZ Á C, et al. TRAIL-sensitizing effects of flavonoids in cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(23): 16596.
- [9] DO NASCIMENTO R P, DOS SANTOS B L, AMPARO J A O, et al. Neuroimmunomodulatory properties of flavonoids and derivatives: a potential action as adjuvants for the treatment of glioblastoma [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(1): 116.
- [10] JUCÁ M M, CYSNE FILHO F M S, DE ALMEIDA J C, et al. Flavonoids: biological activities and therapeutic potential [J]. *Nat Prod Res*, 2020, 34(5): 692 - 705.
- [11] KUMAR S, PANDEY A K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview [J]. *Sci World J*, 2013, 2013: 162750.
- [12] 苏圆圆, 王雪艳, 李成林, 等. 中药中黄酮类化合物的药理药效研究进展 [J]. *中兽医医药杂志*, 2023, 42(6): 42 - 46.
- [13] AL-KHAYRI J M, SAHANA G R, NAGELLA P, et al. Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: a review [J]. *Molecules*, 2022, 27(9): 2901.
- [14] 张瑛煜, 申光焕, 崔琳琳, 等. 黄酮类化合物结构修饰及抗肿瘤活性研究进展 [J]. *化学通报*, 2023, 86(12): 1467 - 1474.
- [15] RIBEIRO D, PROENCA C, ROCHA S, et al. Immunomodulatory effects of flavonoids in the prophylaxis and treatment of inflammatory bowel diseases: a comprehensive review [J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(28): 3374 - 3412.
- [16] ROHDEWALD P. A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol), a herbal medication with a diverse clinical pharmacology [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2002, 40(4): 158 - 168.
- [17] LI Y, YAO J Y, HAN C Y, et al. Quercetin, inflammation and immunity [J]. *Nutrients*, 2016, 8(3): 167.
- [18] LIU Y X, SONG X M, DAN L W, et al. Astragaliradix: comprehensive review of its botany, phytochemistry, pharmacology and clinical application [J]. *Arch Pharm Res*, 2024, 47(3): 165 - 218.

- [19] 苏优拉,陈贵林. 黄芪总黄酮类成分的研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(3): 849 - 857.
- [20] 焦士军,李岩,韦中阳,等. 黄芪总黄酮通过调节 Notch-Wnt 信号通路对强直性脊柱炎模型大鼠炎症反应和成纤维细胞成骨转化的影响[J]. 广东药科大学学报, 2022, 38(3): 43 - 48.
- [21] 王萌,郭泽,周鸿缘,等. 黄芪总黄酮对巨噬细胞 RAW264.7 抗炎免疫的双向调节研究[J]. 中国预防兽医学报, 2020, 42(8): 822 - 829.
- [22] 周鸿缘,张贤,王萌,等. 黄芪总黄酮体外抗炎作用及对 MAPKs 信号通路的调控[J]. 中国兽医学报, 2020, 40(12): 2392 - 2397.
- [23] HUONG N T, SON N T. Icaritin: a phytochemical with enormous pharmacological values [J]. *Phytochemistry*, 2023, 213: 113772.
- [24] 王振东,杨娟娟,李浩林,等. 强直性脊柱炎的发病机制及中药干预研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(22): 289 - 298.
- [25] 徐晓涵,刘宏潇,屈馨宁,等. 基于网络药理学及实验验证探讨淫羊藿苷干预强直性脊柱炎的分子机制[J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(3): 453 - 460.
- [26] WANG H L, JIANG Q, FENG X H. Effect of icaritin on apoptosis and expression of Fas, Fasligand, B cell lymphoma, and Bcl-2-associated X protein in CD4<sup>+</sup> T lymphocytes from patients with ankylosing spondylitis[J]. *J Tradit Chin Med*, 2017, 37(2): 207 - 213.
- [27] HERRERA T E S, TELLO I P S, MUSTAFA M A, et al. Kaempferol: unveiling its anti-inflammatory properties for therapeutic innovation[J]. *Cytokine*, 2025, 186: 156846.
- [28] LEE S B, SHIN J S, HAN H S, et al. Kaempferol 7-O- $\beta$ -D-glucoside isolated from the leaves of *Cudratricuspidata* inhibits LPS-induced expression of pro-inflammatory mediators through inactivation of NF- $\kappa$ B, AP-1, and JAK-STAT in RAW 264.7 macrophages[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 284: 101 - 111.
- [29] CASO F, SAVIANO A, TASSO M, et al. Analysis of rheumatoid-vs psoriatic arthritis synovial fluid reveals differential macrophage (CCR2) and T helper subsets (STAT3/4 and FOXP3) activation [J]. *Autoimmun Rev*, 2022, 21(12): 103207.
- [30] 李焕成,苏勤怡,刘子策,等. 调节性 T 细胞在类风湿关节炎中的研究进展[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2025, 19(2): 127 - 133.
- [31] LIN F, LUO X, TSUN A, et al. Kaempferol enhances the suppressive function of Treg cells by inhibiting FOXP3 phosphorylation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(2): 859 - 865.
- [32] RUTKOWSKA M, WITEK M, OLSZEWSKA M A. A comprehensive review of molecular mechanisms, pharmacokinetics, toxicology and plant sources of juglanin: current landscape and future perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(19): 10323.
- [33] ALLEMAILEM K S, ALMATROUDI A, ALHARBI H O A, et al. Apigenin: a bioflavonoid with a promising role in disease prevention and treatment [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(6): 1353.
- [34] CHEN S, WANG X J, CHENG Y, et al. A review of classification, biosynthesis, biological activities and potential applications of flavonoids [J]. *Molecules*, 2023, 28(13): 4982.
- [35] ZHANG X X, WANG G J, GURLEY E C, et al. Flavonoid apigenin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response through multiple mechanisms in macrophages [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107072.
- [36] MUSKARDIN T L W, NIEWOLD T B. Type I interferon in rheumatic diseases [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14(4): 214 - 228.
- [37] SHILPA V S, SHAMS R, DASH K K, et al. Phytochemical properties, extraction, and pharmacological benefits of naringin: a review [J]. *Molecules*, 2023, 28(15): 5623.
- [38] 李风波,孙晓雷,马剑雄,等. 柚皮苷对破骨细胞分化的影响[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(2): 308 - 312.
- [39] ANG E S, YANG X H, CHEN H H, et al. Naringin abrogates osteoclastogenesis and bone resorption via the inhibition of RANKL-induced NF- $\kappa$ B and ERK activation [J]. *FEBS Lett*, 2011, 585(17): 2755 - 2762.
- [40] 李风波,孙晓雷,马剑雄,等. 柚皮苷对破骨细胞凋亡的影响[J]. 中国矫形外科杂志, 2021, 29(5): 450 - 454.
- [41] RAJPUT S A, WANG X Q, YAN H C. Morin hydrate: a comprehensive review on novel natural dietary bioactive compound with versatile biological and pharmacological potential [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 138: 111511.
- [42] CASELLI A, CIRRI P, SANTI A, et al. Morin: a promising natural drug [J]. *Curr Med Chem*, 2016, 23(8): 774 - 791.
- [43] DESTAING O, SANJAY A, ITZSTEIN C, et al. The tyrosine kinase activity of c-Src regulates actin dynamics and organization of podosomes in osteoclasts [J]. *Mol Biol Cell*, 2008, 19(1): 394 - 404.
- [44] PARK H J, PARK J N, YOON S Y, et al. Morin disrupts cytoskeleton reorganization in osteoclasts through an ROS/SHPI/c-Src axis and grants protection from LPS-induced bone loss [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(5): 963.
- [45] SHI Y F, YE L, SHEN S W, et al. Morin attenuates osteo-

- clast formation and function by suppressing the NF- $\kappa$ B, MAPK and calcium signalling pathways[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(10):5694–5707.
- [46] LI Y J, SONG W, TONG Y, et al. Isoliquiritin ameliorates depression by suppressing NLRP3-mediated pyroptosis via miRNA-27a/SYK/NF- $\kappa$ B axis [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1):1.
- [47] LIU Y Y, WU J Q, FAN R Y, et al. Isoliquiritin promote angiogenesis by recruiting macrophages to improve the healing of zebrafish wounds[J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2020, 100:238–245.
- [48] KAWAI R, SUGISAKI R, MIYAMOTO Y, et al. Cathepsin K degrades osteoprotegerin to promote osteoclastogenesis in vitro[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2023, 59(1):10–18.
- [49] SHAO F, PANAHLIPOUR L, GRUBER R. Flavonoids from *Dalbergia cochinchinensis*: impact on osteoclastogenesis[J]. *J Dent Sci*, 2023, 18(1):112–119.
- [50] JOYCE K M, WONG C P, SCRIVEN I A, et al. Isoliquiritigenin decreases bone resorption and osteoclast differentiation[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2022, 66(11):e2100974.
- [51] GEORGIU N, KAKAVA M G, ROUTSI E A, et al. Quercetin: a potential polydynamic drug [J]. *Molecules*, 2023, 28(24):8141.
- [52] SHEN P, LIN W J, BA X, et al. Quercetin-mediated SIRT1 activation attenuates collagen-induced mice arthritis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 279:114213.
- [53] YAMAGUCHI M, WEITZMANN M N. Quercetin, a potent suppressor of NF- $\kappa$ B and Smad activation in osteoblasts[J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28(4):521–525.
- [54] LI Z Y. Investigation of the molecular mechanism of quercetin in inhibiting ankylosing spondylitis ossification via the bone morphogenetic protein/smad signaling pathway [J]. *Med Mol Morphol*, 2025, 58(2):114–125.
- [55] LI J H, SUN Z Y, LUO G, et al. Quercetin attenuates trauma-induced heterotopic ossification by tuning immune cell infiltration and related inflammatory insult[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:649285.
- [56] 孟晓伟, 郭风梅, 王倩倩, 等. 葛根素的药理作用研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(11):2954–2968.
- [57] 张腾飞, 岳宗进, 张璐璐. 葛根素抑制强直性脊柱炎患者成纤维细胞的增殖和成骨分化[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2020, 41(2):294–298.
- [58] 崔艳铭, 崔阳. 氧化应激在强直性脊柱炎发病机制中的作用[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2018, 12(6):633–636.
- [59] YE G W, XIE Z Y, ZENG H Q, et al. Oxidative stress-mediated mitochondrial dysfunction facilitates mesenchymal stem cell senescence in ankylosing spondylitis [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9):775.
- [60] LÓPEZ-LÁZARO M. Distribution and biological activities of the flavonoid luteolin[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2009, 9(1):31–59.
- [61] ZHU M T, SUN Y P, SU Y, et al. Luteolin: a promising multifunctional natural flavonoid for human diseases [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(7):3417–3443.
- [62] PENG Z J, ZHANG W Y, HONG H, et al. Effect of luteolin on oxidative stress and inflammation in the human osteoblast cell line hFOB1.19 in an inflammatory microenvironment[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2024, 25(1):40.
- [63] ZOU Y P, LUO X, FENG Y, et al. Luteolin prevents THP-1 macrophage pyroptosis by suppressing ROS production via Nrf2 activation[J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 345:109573.
- [64] YANG S C, CHEN P J, CHANG S H, et al. Luteolin attenuates neutrophilic oxidative stress and inflammatory arthritis by inhibiting Raf1 activity [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 154:384–396.
- [65] MUNJAL K, GOEL Y, GAUTTAM V K, et al. Molecular targets and therapeutic potential of baicalein: a review [J]. *Drug Target Insights*, 2024, 18(1):30–46.
- [66] PARK M Y, HA S E, KIM H H, et al. Scutellarein inhibits LPS-induced inflammation through NF- $\kappa$ B/MAPKs signaling pathway in RAW264.7 cells [J]. *Molecules*, 2022, 27(12):3782.
- [67] QI Z L, YIN F, LU L, et al. Baicalein reduces lipopolysaccharide-induced inflammation via suppressing JAK/STATs activation and ROS production [J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(9):845–855.
- [68] 张倩, 李惠香, 刘攀, 等. 黄芩素的体外抗炎及抗氧化活性研究[J]. *烟台大学学报*, 2018, 31(3):232–238.
- [69] 周茂花, 程苇钊, 邱建国, 等. 漆黄素药理作用研究进展[J]. *药学服务与研究*, 2021, 21(5):365–369.
- [70] 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.
- [71] SAKAI E, SHIMADA-SUGAWARA M, YAMAGUCHI Y, et al. Fisetin inhibits osteoclastogenesis through prevention of RANKL-induced ROS production by Nrf2-mediated up-regulation of phase II antioxidant enzymes [J]. *J Pharmacol Sci*, 2013, 121(4):288–298.