

槲皮素治疗类风湿关节炎的研究进展

蒋海旭, 许杰, 陆清怡*

(北京中医药大学 生命科学学院, 北京 100029)

[摘要] 类风湿关节炎(RA)是一种以侵袭性、对称性多关节炎为主要临床表现的慢性、全身性自身免疫性疾病。确切的发病机制不明,基本的病理改变为关节滑膜慢性炎症、关节腔积液增多、血管翳形成,并逐渐出现软骨损伤和骨侵蚀,最终导致关节畸形和功能丧失。其起病和发展与遗传、环境等多种因素相关。RA主要治疗药物包括非甾体抗炎药(NSAIDs),皮质类固醇,改善病情抗风湿病药(DMARDs)和生物制剂等,但是长期服用这些药物会导致多种不良反应,如心肌梗死、消化性溃疡、伤口愈合不良、肝肾功能不全等。此外,天然药物以其广泛的药理活性和较小的不良反应具有良好的应用前景。槲皮素是一种存在于桑寄生、防己等中药中的黄酮类物质,具有多种药理活性,涉及心血管、关节运动、肿瘤免疫等。临床试验中槲皮素对RA疗效良好。实验研究表明,槲皮素可通过减轻炎症反应、抑制滑膜血管翳的形成、抑制滑膜增生、抑制中性粒细胞外诱捕网(NETs)的形成、抑制破骨细胞的作用、调节T细胞亚群辅助性T细胞17(Th17)/调节性T细胞(Treg)平衡等机制来改善RA。本文将简要概括槲皮素的药理活性,并详细论述槲皮素治疗类风湿关节炎可能的作用机制。

[关键词] 类风湿关节炎; 槲皮素; 药理活性; 综述

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)05-0243-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210105

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210106.1113.005.html>

[网络出版日期] 2021-1-6 14:07

Research Progress of Quercetin in Treatment of Rheumatoid Arthritis

JIANG Hai-xu, XU Jie, LU Qing-yi*

(School of Life Science, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic and systemic autoimmune disease with aggressive and symmetrical polyarthritis as the main clinical manifestations. The exact pathogenesis is unknown. Its basic pathological changes include chronic inflammation of the joint synovium, increased joint cavity effusion, pannus formation, gradual cartilage damage and bone erosion, eventually leading to joint deformity and loss of function. It has been found that the onset and development of RA are related to heredity, environment and other factors. The drugs for RA mainly include non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), corticosteroids, disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) and biological agents. However, long-term use of these drugs can cause a variety of side effects and adverse reactions, such as myocardial infarction, peptic ulcer, poor wound healing, and liver and kidney dysfunction. In addition, natural medicines have a good application prospect because of their various pharmacological activities and few side effects. Quercetin is a flavonoid found in *Morus alba* and tetrandrine, with diverse pharmacological activities, including cardiovascular diseases, joint movement, tumor immunology and so on. Not only have the clinical trials shown good efficacy of quercetin, but the experimental studies have also proven that quercetin can improve RA by reducing inflammatory response,

[收稿日期] 2020113(004)

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(81904142)

[第一作者] 蒋海旭,在读硕士,从事中药复方及单体对自身免疫疾病的治疗机制研究,Tel:010-64286526,E-mail:jianghaixu@bucm.edu.cn

[通信作者] *陆清怡,博士,助理研究员,从事中医免疫学研究,Tel:010-64286526,E-mail:lu_qingyi@126.com

inhibiting the formation of synovial pannus, synovial hyperplasia, neutrophil NETs formation, osteoclast function, regulating Th17/Treg balance and other mechanism. In this article, we will briefly summarize the regulatory mechanism of quercetin and discuss the complexed effect of quercetin on rheumatoid arthritis.

[Key words] rheumatoid arthritis; quercetin; pharmacological activity; review

类风湿关节炎(RA)是一种伴随慢性滑膜炎和关节破坏的系统性、自身免疫性疾病,病情反复,由早期的关节肿痛发展为关节畸形,最终导致功能丧失。目前全球范围内有2 100多万RA患者,美国每人年平均治疗费超过2.5万美元。中国现症患者大约数百万,医疗费用平均年增长率11.6%,RA已成为全球关注的公共卫生问题^[1-3]。RA的临床表现个体差异大,主要的关节表现包括晨僵、关节痛与压痛、关节肿胀、关节畸形和关节功能障碍;关节外表现包括皮肤类风湿结节、类风湿血管炎、心包炎、胸膜炎等^[4]。RA的确切发病机制尚不清楚,与遗传、环境等多种因素有关。在遗传因素方面,已发现人类白细胞抗原(HLA-DRB1)基因是RA中最重要的遗传关联基因之一^[5-6]。在导致RA风险增加的环境因素中,最常见的危险因素是吸烟和饮酒^[7]。RA的病理机制包括涉及多种天然和适应性免疫细胞的强烈的自身免疫反应、关节局部免疫细胞的异常激活,导致炎性细胞因子大量产生、破骨细胞和成骨细胞异常的状态等^[8]。

基于现有治疗方案的不足,天然药物是RA补充替代治疗的有力选择。临床报道将槲皮素应用于RA患者的临床治疗取得了良好的效果^[9]。槲皮素是一种在植物的花、叶、果实和种子中广泛分布,并具有多种生物学活性的黄酮类化合物。在侧柏叶、桑寄生、高良姜、三七和款冬花等100多种药用植物中均含有此成分^[10-12]。其化学名为3,3',4',5,7-五羟基黄酮,药理学作用极为广泛,具有抗氧化及清除自由基、抗病毒、抗炎、抗肿瘤、降血糖及免疫调节等作用^[13]。此外,通过对槲皮素进行结构修饰可以改善槲皮素的溶解度,或者使用纳米技术可以定向作用靶点,提高生物学活性^[14-15]。本课题组前期研究证实槲皮素能够通过调节中性粒细胞的活性来缓解RA模型小鼠的关节肿胀,保护局部关节^[16]。本文就槲皮素的基本性质、药理作用以及类风湿性关节炎的概况进行简要综述,并对槲皮素治疗RA的作用机制进行详细介绍,旨在拓展研究人员的科研思路,并为RA的治疗提供参考。

1 槲皮素的基本性质

槲皮素,又名栎精,槲皮黄素,分子式为

$C_{15}H_{10}O_7$,相对分子质量为302,熔点为313~314℃,可溶于甲醇、冰醋酸等,不溶于苯、乙醚、三氯甲烷中,几乎不溶于水;槲皮素属于黄酮醇类化合物,黄酮醇的水溶性较差,而其与糖结合形成的苷类则具有良好的水溶性。已有研究表明槲皮素的生殖毒性较低,急性毒性很低,且低剂量无毒性,虽具有一定的致突变性但并无致癌性,并且槲皮素可以被机体吸收且经代谢后无毒性,因此具有巨大的临床应用潜力^[17-19]。

2 槲皮素的药理作用

槲皮素作为广泛存在于植物中的黄酮类化合物,已经得到了较为深入的研究。目前已经发现其具有多种药理学作用,如抗氧化及清除自由基、抗病毒、抗炎、抗癌、免疫调节、心血管保护等作用,在临床和实验中可用于治疗细菌病毒感染、心血管系统疾病、骨关节炎等^[19-20]。

2.1 抗氧化应激 槲皮素具有抗氧化应激的作用。BEN等^[21]发现槲皮素可以通过降低线粒体膜电位,抑制胱天蛋白酶的激活,并抑制活性氧(ROS)的产生来保护敌敌畏(DDVP)应激的HCT116细胞NATSUME等^[22]的研究表明槲皮素在转录和蛋白质水平抑制内质网应激诱导剂(如毒胡萝卜素等)促进的内质网应激标记78(GRP78)在人结肠LS180细胞或Caco-2细胞中的表达,降低烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶p47phox亚基的表达,从而减少ROS的产生。

2.2 抗炎 槲皮素具有抗炎的作用。李昕等^[23-24]发现槲皮素可以抑制中性粒细胞白细胞介素-6(IL-6)的表达;并可以通过抑制中性粒细胞的黏附、聚集和脱颗粒等发挥抗炎作用。刘佳佳等^[25]则发现槲皮素可以通过抑制脂多糖(LPS)诱导的中性粒细胞凋亡延迟而发挥抗炎作用,且对中性粒细胞自发性凋亡无明显影响。LU等^[26]发现槲皮素通过调节M1/M2巨噬细胞极化,降低一氧化氮合酶(NOS)和白细胞介素-12(IL-12)的水平改善肾间质炎症和纤维化。而HASHEMI等^[27]则发现槲皮素通过抑制丝裂原活化蛋白激酶/Toll样受体4(MAPK/TLR4)信号通路降低炎性细胞因子和白细胞介素-17(IL-17)的产生,减少辅助性T细胞17(Th17)的极化,从

而发挥抗炎作用。

2.3 抗病毒、抗菌 最近有研究者发现槲皮素及其衍生物同样具有抗病毒和抗菌的潜力。GANSUKH等^[28]发现槲皮素可以通过靶向病毒RNA聚合酶PB2亚基结合位点发挥抗病毒作用,其衍生物槲皮素-3'-葡糖苷酸是最具潜力的流感病毒抑制剂。BIANCATELLI等^[29]发现槲皮素有抑制严重急性呼吸系统综合冠状病毒2(SARS-CoV-2)的作用,其与维生素C联用既可用于高危人群的预防,也可作为辅助药物用于治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者。WANG等^[30]发现槲皮素可以通过显著降低分选酶A(SrtA)的活性,抑制SrtA介导的生物膜的形成,进而抑制肺炎球菌的活性。

2.4 抗癌 槲皮素对多种癌症有抑制作用。谭赛男等^[31-32]发现槲皮素能够通过阻滞结肠癌RKO的细胞周期抑制细胞增殖,同时诱导RKO细胞凋亡。WU等^[33]发现槲皮素通过抑制酪氨酸激酶2/信号传导与转录激活因子3(JAK2/STAT3)通路干扰LM3细胞的增殖和细胞周期来诱导细胞凋亡,同时抑制LM3细胞的迁移和侵袭并促进自发性肝细胞癌(HCC)自噬。LI等^[34]则发现槲皮素在较低浓度下可以增强阿霉素对乳腺癌的作用,并减轻其毒副作用。

2.5 心血管保护 槲皮素对于心血管系统有保护作用。LOKE等^[35]发现槲皮素可以通过抑制髓过氧化物酶(MPO)的氧化来保护低密度脂蛋白(LDL)免受中性粒细胞的修饰,可以保护脂蛋白免受慢性炎症(如心血管疾病)的损害。OYAGBEMI等^[36]发现槲皮素通过减少氧化应激和调节热休克蛋白70(HSP70)/细胞外调节蛋白激酶(ERK)/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)信号通路来减轻氟化钠引起的高血压。同样的,CAO等^[37]发现槲皮素能够通过上调RAW264.7的哺乳动物Ste20样激酶1(MST1)介导的细胞自噬来抑制动脉粥样硬化的过程。

2.6 抗纤维化 槲皮素对肺、肝和肾等主要脏器的纤维化有显著的抑制作用。李珂珂等^[38]认为槲皮素可以通过包括抗氧化、抗炎和抑制转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)等重要细胞因子的分泌等多种途径来治疗肺纤维化。HOHMANN等^[39]发现槲皮素可以逆转衰老成纤维细胞对凋亡诱导剂的抵抗并显著减轻衰老小鼠的特发性肺纤维化症状。

综上所述,槲皮素具有抗氧化应激、抗炎、抗病毒和抗菌、抗癌、心血管保护、抗纤维化等多种生物

学作用。

3 RA 的概况

RA的全球患病率约为1%,女性RA的发病率是男性的2~3倍^[40]。所有年龄段的人都受到RA的影响,但在30~50岁的中年人群中更普遍^[41]。20%~30%的患者在疾病的前2~3年内永久性的丧失工作能力,对家庭、社会以及国家的经济发展产生重大的影响^[42]。

目前尚无治愈RA的方法。当下治疗策略的主要目标仍然是使疾病的活动降至最低,以最大程度地减少关节损伤并提高生活质量^[43]。RA可用治疗药物包括非甾体类抗炎药(NSAIDs),皮质类固醇,抗风湿药物(DMARDs)和生物制剂。然而,长期使用这些常规的抗炎药或免疫抑制剂会导致严重的不良反应^[44-45]。其中,非甾体抗炎药会增加心血管系统患病的风险,例如心肌梗死和中风^[46];长期使用皮质类固醇会导致伤口愈合不良,消化性溃疡和胰腺炎等^[43];DMARDs显效慢,还可能引起肝肾功能不全^[47];此外,生物制剂(如阿达木单抗等)不仅价格昂贵,而且有的患者对药物的反应程度很低,并且容易发生诸如细菌和真菌感染等不良反应^[48]。因此,迫切需要开发应用于RA的新药物,而天然药物以其较小的不良反应、良好的患者接受度、低廉的价格等优点成为首要选择。

4 槲皮素治疗 RA 的研究进展

4.1 临床研究 临床上对于槲皮素治疗RA的研究较少。JAVADI等^[9]的研究表明,与安慰剂组相比,8周后单用槲皮素治疗组患者的晨僵、疼痛和活动后疼痛明显减轻,疾病活动评分(DAS)和健康评估问卷(HAQ)得分降低,血浆高敏感性肿瘤坏死因子- α (hs-TNF- α)水平也显著降低。表明槲皮素在临床上对RA有良好的治疗效果。

4.2 基础研究 槲皮素在多种对RA有治疗作用的天然植物中存在。BASU等^[49]发现,常见的水果,如蓝莓、石榴等,能够缓解类风湿性关节炎的病症,槲皮素是其中重要成分之一。GRÜNDEMANN等^[50]则研究发现白桦叶提取物中的槲皮素苷成分可以通过抑制淋巴细胞的增殖和诱导凋亡来治疗RA。MANN等^[51-52]分析木奶果和酸枣提取物,发现主要成分槲皮素具有良好的抗炎和抗氧化作用。因此,天然药物的有效成分槲皮素具有治疗RA的药理活性。

4.2.1 抗炎 槲皮素能通过抗炎作用减轻RA。关节炎是RA的重要特征,肿瘤坏死因子- α

(TNF- α), 白细胞介素-6(IL-6), 白细胞介素-1 β (IL-1 β)和IL-17等细胞因子在RA中扮演重要角色^[53]。HALEAGRAHARA等^[54]发现槲皮素能够减轻小鼠的关节炎症状并降低TNF- α , IL-1 β , IL-17和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的水平,且其作用优于甲氨蝶呤。JI等^[55]发现槲皮素可以通过调节核转录因子 κ B(NF- κ B)通路来抑制炎症因子的表达从而减轻炎症反应。此外,槲皮素可以通过减少炎症细胞向关节部位的募集来缓解局部的炎症。SOUTO等^[56]发现,槲皮素可以通过抑制趋化因子,如趋化因子1(CXCL1),趋化因子5(CXCL5),白三烯B4(LTB4)等的表达,降低肌动蛋白的聚合反应,在体内和体外抑制中性粒细胞的募集,表明其可减少炎症过程中中性粒细胞的过度迁移。同样的,BORGHI等^[57]发现槲皮素可以通过抑制中性粒细胞和巨噬细胞向关节腔的募集来缓解二氧化钛(TiO₂)诱发的小鼠慢性关节炎。因此,槲皮素能够通过减轻炎症反应来改善RA。

4.2.2 抑制血管生成 RA的另一病理改变是滑膜血管翳形成。血管翳是关节疾病和软骨损伤的主要原因,血管内皮生长因子(VEGF)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)在血管翳的形成过程中发挥重要作用^[55]。JI等^[55]发现槲皮素作用于血管内皮细胞,抑制其分泌VEGF,从而抑制血管生成。此外,槲皮素还可以通过抑制蛋白激酶C(PKC)和酪氨酸蛋白激酶(TPK)来抑制bFGF的活性,进而产生抗血管生成作用。TAN等^[58]发现槲皮素可以降低基质金属蛋白酶2(MMP-2)的表达和活性,抑制血管内皮细胞的增殖、迁移和人微血管真皮内皮细胞的血管形成。

4.2.3 抑制滑膜增生 成纤维样滑膜细胞(FLS)的异常迁移和侵袭同样是RA主要的发病机制之一。肖鹏等^[59-60]发现槲皮素通过增强B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)/Bcl-2相关X蛋白(Bax)值来促进人RA成纤维样滑膜细胞(RAFLS)的凋亡。同样的,PAN等^[61]发现槲皮素通过上调lncRNA转移相关肺腺癌转录本1(lncRNA-MALAT1)促进RAFLS凋亡。另一项研究发现,槲皮素上调FLS中miR-146a的RNA水平并抑制GATA6的表达,通过调节miR-146a/GATA6轴来抑制FLS的迁移和侵袭^[62]。综上,槲皮素可以通过促进RAFLS的凋亡和抑制FLS的迁移和侵袭来减轻RA。

4.2.4 抑制中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)产生 近年来中性粒细胞在RA中的作用越来越受到人

们的关注。中性粒细胞通过产生NETs对病原体及损伤组织进行清除。在这过程中,瓜氨酸化的组蛋白作为自身抗原刺激机体产生自身抗原抗体,炎症反应加剧,而增多的自身抗原抗体和炎症反应会进一步促进NETs的产生,进而加重RA的病情^[63]。已有研究报道了RA患者体内NETs的含量显著高于健康对照者^[63-64]。已经有研究发现穿心莲内酯,雷公藤甲素,丹参酮II_A,大黄素等能够抑制佐剂诱导的关节炎(AA)小鼠中性粒细胞的迁移和浸润,并能够抑制NETs的产生来缓解RA^[65-69]。YUAN等^[16]发现槲皮素能够显著减轻AA小鼠的关节肿胀程度,细胞实验证明槲皮素显著抑制中性粒细胞NETs的产生。以上研究结果表明槲皮素作用于中性粒细胞可能是其控制RA病情的机制之一。

4.2.5 调节破骨/成骨细胞和Th17/调节性T细胞(Treg)平衡 骨丢失是慢性风湿病的共同特征。破骨细胞是人体的骨吸收细胞,是在破骨细胞前体暴露于NF- κ B受体活化因子配体(RANKL)时形成的,该过程需要诱导NF- κ B信号传导^[70]。破骨细胞的功能失控是RA患者病情加重的重要原因。YAMAGUCHI等^[70]发现槲皮素通过抑制RANKL诱导的破骨细胞生成和NF- κ B活化来防止骨流失。WANG等^[71]发现槲皮素通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路逆转了LPS对成骨细胞分化的抑制作用,因此槲皮素可能具有恢复骨关节炎患者中成骨细胞功能的作用。IL-17是一种破骨细胞因子,IL-17通过增加RANKL水平,促进破骨细胞分化。KIM等^[72]发现槲皮素能够降低IL-17诱导的破骨细胞的水平并抑制破骨细胞的分化,同时抑制Th17细胞的分化但不影响Treg。同样的,YANG等^[73]发现槲皮素能够降低Th17相关细胞因子(IL-17和IL-21)并升高Treg相关细胞因子[IL-10和转化生长因子- β (TGF- β)],同时降低了Th17细胞的百分率并增加了Treg细胞的百分率。表明槲皮素可以通过调节Th17/Treg平衡来减轻RA^[73]。槲皮素调节破骨/成骨细胞和Th17/Treg平衡可能是另一种调节机制。

4.3 槲皮素的药物递送系统 利用药物递送系统运载槲皮素同样在RA的治疗中产生了可观的疗效。VIJAYAKUMAR等^[74]发现荷载槲皮素的脂质纳米颗粒比游离的槲皮素具有更高的生物利用度;同时,研究者发现包含槲皮素的纳米乳剂(NE)的药物新制剂槲皮素-NE比游离的槲皮素具有更高的抗氧化潜能^[75-76]。而GOKHALE等^[77]发现槲皮素NE对滑膜细胞无毒性,对LPS诱导产生的TNF- α 具有

很强的抑制作用,并具有良好的质地特征和药物渗透性。因此槲皮素NE是对RA有效且具有巨大新药开发潜力的药物制剂。

综上所述,槲皮素在临床研究中展现了良好的效果,实验研究也表明它能够通过减轻炎症反应、

抑制滑膜血管翳的形成、抑制滑膜增生、抑制中性粒细胞NETs的形成、抑制破骨细胞的作用、调节Th17/Treg平衡等来减轻RA。此外,结合新材料递送有效地提高了槲皮素的生物利用度,具有巨大的开发前景。槲皮素对RA治疗作用的机制见图1。

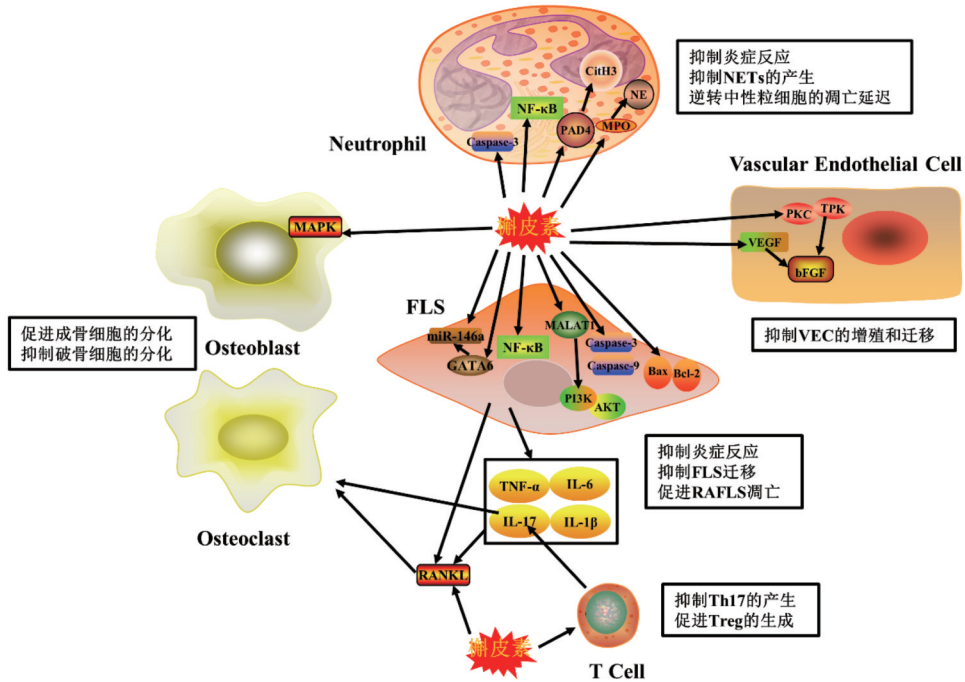


图1 槲皮素对RA治疗作用的机制

Fig. 1 Mechanism of quercetin on RA

5 展望

目前RA尚无治愈方法,临床上仍以减轻痛苦、控制病情为主要的技术手段,因为常规治疗方法的不良反应多,患者难以接受,使得不良反应少、价格低廉的天然药物进入到人们的视野,而槲皮素以其广泛的药理活性更受到人们的关注。本文探讨了槲皮素对RA的作用机制,发现槲皮素能够通过多种机制来缓解RA的严重程度。目前有关于槲皮素治疗RA更深层次的作用机制仍未被完全阐明,今后的研究应逐步从动物实验走向临床,利用现代科学技术,重点从作用机制、基因表达等方面确定槲皮素的作用靶点,同时开发治疗药物,为RA患者带来福音。

[参考文献]

[1] WANG G Y, ZHANG S L, WANG X R, et al. Remission of rheumatoid arthritis and potential determinants: a national multi-center cross-sectional survey[J]. Clin Rheumatol, 2015, 34(2): 221-230.

[2] 伍洲,王刚. 抗类风湿关节炎药物全球最新研发概况

[J]. 科学观察, 2020, 15(1): 48-69.

[3] 胡鲲,陆耀宇,卢玉龙. 2015-2018年黔南地区居民类风湿关节炎流行病学特征分析[J]. 现代预防医学, 2019, 46(16): 2899-2901, 2913.

[4] 葛均波,徐永健,王辰. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2018: 942.

[5] EDWARDS C, COOPER C. Early environmental factors and rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Immunol, 2006, 143(1): 1-5.

[6] NEWTON J L, HARNEY S M, WORDSWORTH B P, et al. A review of the MHC genetics of rheumatoid arthritis [J]. Genes Immun, 2004, 5(3): 151-157.

[7] LIAO K P, ALFREDSSON L, KARLSON E W. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis [J]. Curr Opin Rheumatol, 2009, 21(3): 279-283.

[8] SMOLEN J S, ALETAHA D, MCINNES I B. Rheumatoid arthritis [J]. Lancet, 2016, 388(10055): 2023-2038.

[9] JAVADI F, AHMADZADEH A, EGHTEHADI S, et al. The effect of quercetin on inflammatory factors and clinical symptoms in women with rheumatoid arthritis:

- a double-blind, randomized controlled trial [J]. *J Am Coll Nutr*, 2017, 36(1):9-15.
- [10] HÄKKINEN S H, KÄREN LAMPI S O, HEINONEN I M, et al. Content of the flavonols quercetin, myricetin, and kaempferol in 25 edible berries [J]. *J Agric Food Chem*, 1999, 47(6): 2274-2279.
- [11] WICZKOWSKI W, ROMASZKO J, BUCINSKI A, et al. Quercetin from shallots (*Allium cepa* L. var. *aggregatum*) is more bioavailable than its glucosides [J]. *J Nutr*, 2008, 138(5):885-888.
- [12] WILLIAMSON G, MANACH C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies [J]. *Am J Clin Nutr*, 2005, 81(1 Suppl):243S-255S.
- [13] 刘晟文, 刘建英. 槲皮素药理学作用的研究进展[J]. *中华肺部疾病杂志:电子版*, 2020, 13(1):104-106.
- [14] PALANIVEL S, ZHAOFA L, RAJI G, et al. Zinc oxide-quercetin nanocomposite as a smart nano-drug delivery system: molecular-level interaction studies [J]. *Appl Surf Sci*, 2021, doi: 10.1016/j.apsusc.2020.147741.
- [15] 李韶静, 廖应芬, 杜青. 槲皮素纳米载药系统的研究与应用[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(10):1978-1984.
- [16] YUAN K, ZHU Q, LU Q, et al. Quercetin alleviates rheumatoid arthritis by inhibiting neutrophil inflammatory activities [J]. *J Nutr Biochem*, 2020, doi:10.1016/j.jnutbio.2020.108454.
- [17] 郑建仙. 植物活性成分开发[M]. 北京:中国轻工业出版社, 2005:167.
- [18] 江纪武. 植物药有效成分手册[M]. 北京:人民卫生出版社, 1986:867.
- [19] 马纳, 李亚静, 范吉平. 槲皮素药理作用研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(8):221-224.
- [20] 孙涓, 余世春. 槲皮素的研究进展[J]. *现代中药研究与实践*, 2011, 25(3):85-88.
- [21] BEN S I, BOUSSABBEH M, GRAIET I, et al. Quercetin protects HCT116 cells from Dichlorvos-induced oxidative stress and apoptosis [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2016, 21(1):179-186.
- [22] NATSUME Y, ITO S, SATSU H, et al. Protective effect of quercetin on ER stress caused by calcium dynamics dysregulation in intestinal epithelial cells [J]. *Toxicology*, 2009, 258(2):164-175.
- [23] 李昕, 刘佳佳, 何浩, 等. 槲皮素对LPS诱导的中性粒细胞产生白介素6的影响[J]. *免疫学杂志*, 2006, 22(1):40-42, 46.
- [24] 李昕, 刘佳佳. 槲皮素及其衍生物对中性粒细胞功能的影响[J]. *泸州医学院学报*, 2005, 28(4):369-371.
- [25] 刘佳佳, 羊建, 邬于川, 等. 中性粒细胞自发性凋亡及槲皮素对其影响的研究[J]. *医学研究杂志*, 2007, 36(1):66.
- [26] LU H, WU L, LIU L, et al. Quercetin ameliorates kidney injury and fibrosis by modulating M1/M2 macrophage polarization [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 154:203-212.
- [27] HASHEMI A M, KAHNAMOUII S S, AGHAJANI H, et al. Quercetin decreases Th17 production by down-regulation of MAPK- TLR4 signaling pathway on t cells in dental pulpitis [J]. *J Dent (Shiraz)*, 2018, 19(4):259-264.
- [28] GANSUKH E, NILE A, KIM D H, et al. New insights into antiviral and cytotoxic potential of quercetin and its derivatives- a biochemical perspective [J]. *Food Chem*, 2021, doi:10.1016/j.foodchem.2020.127508.
- [29] BIANCATELLI R M L, BERRILL M, CATRAVAS J D, et al. Quercetin and vitamin C: an experimental, synergistic therapy for the prevention and treatment of SARS-CoV-2 related disease (COVID-19) [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1451.
- [30] WANG J, SONG M, PAN J, et al. Quercetin impairs *Streptococcus pneumoniae* biofilm formation by inhibiting sortase a activity [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(12):6228-6237.
- [31] 谭赛男, 陆彩玲, 崔熠, 等. 槲皮素对结肠癌细胞生长的影响[J]. *细胞生物学杂志*, 2008, 30:105-108.
- [32] 谭赛男. 槲皮素对结肠癌细胞生长的影响及分子作用机制探讨[D]. 北京:中国协和医科大学, 2008.
- [33] WU L, LI J, LIU T, et al. Quercetin shows anti-tumor effect in hepatocellular carcinoma LM3 cells by abrogating JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(10):4806-4820.
- [34] LI S, YUAN S, ZHAO Q, WANG B, et al. Quercetin enhances chemotherapeutic effect of doxorubicin against human breast cancer cells while reducing toxic side effects of it [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 100:441-447.
- [35] LOKE W M, PROUDFOOT J M, MCKINLEY A J, et al. Quercetin and its in vivo metabolites inhibit neutrophil-mediated low-density lipoprotein oxidation [J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56(10):3609-3615.
- [36] OYAGBEMI A A, OMOBOWALE T O, OLA-DAVIES O E, et al. Quercetin attenuates hypertension induced by sodium fluoride via reduction in oxidative stress and modulation of HSP 70/ERK/PPAR γ signaling pathways [J]. *BioFactors (Oxford, England)*, 2018, 44(5):465-479.

- [37] CAO H, JIA Q, YAN L, et al. Quercetin suppresses the progression of atherosclerosis by regulating MST1-mediated autophagy in ox-LDL-induced RAW264.7 macrophage foam cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23):6093.
- [38] 李珂珂,葛春蕾,张兴彩. 槲皮素治疗肺间质纤维化作用机制研究进展[J/OL]. *辽宁中医药大学学报*:1-7 [2020-10-05]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1543.R.20200911.1027.015.html>.
- [39] HOHMANN M S, HABIEL D M, COELHO A L, et al. Quercetin enhances ligand-induced apoptosis in senescent idiopathic pulmonary fibrosis fibroblasts and reduces lung fibrosis *in vivo* [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2019, 60(1):28-40.
- [40] GIBOFSKY A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis [J]. *Am J Manag Care*, 2012, 18(13 Suppl):S295-S302.
- [41] CRIELAARD B J, LAMMERS T, SCHIFFELERS R M, et al. Drug targeting systems for inflammatory disease: One for all, all for one [J]. *J Control Release*, 2012, 161(2):225-234.
- [42] SOKKA T, KAUTIAINEN H, PINCUS T, et al. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(2):R42.
- [43] THAKUR S, RIYAZ B, PATIL A, et al. Novel drug delivery systems for NSAIDs in management of rheumatoid arthritis: an overview [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106:1011-1023.
- [44] EMERY P. Treatment of rheumatoid arthritis [J]. *BMJ*, 2006, 332(7534):152-155.
- [45] SARDAR S, ANDERSSON Å. Old and new therapeutics for rheumatoid arthritis: *in vivo* models and drug development [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2016, 38(1):2-13.
- [46] BRESALIER R S, SANDLER R S, QUAN H, et al. Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(11):1092-1102.
- [47] SMOLEN J S, LANDEWÉ R, BREEDVELD F C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(6):964-975.
- [48] KEYSER F D. Choice of biologic therapy for patients with rheumatoid arthritis: the infection perspective [J]. *Curr Rheumatol Rev*, 2011, 7(1):77-87.
- [49] BASU A, SCHELL J, SCOFIELD R H. Dietary fruits and arthritis [J]. *Food Funct*, 2018, 9(1):70-77.
- [50] GRÜNDEMANN C, GRUBER C W, HERTRAMPF A, et al. An aqueous birch leaf extract of *Betula pendula* inhibits the growth and cell division of inflammatory lymphocytes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 136(3):444-451.
- [51] MANN S, SHARMA A, BISWAS S, et al. Identification and molecular docking analysis of active ingredients with medicinal properties from edible *Baccaurea sapida* [J]. *Bioinformation*, 2015, 11(9):437-443.
- [52] MANN S, SHARMA A, SARKAR A, et al. Evaluation of anti-inflammatory effects of *Choerospondias axillaris* Fruit's methanolic extract in synoviocytes and CIA rat model [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2020, 21(7):596-604.
- [53] HARRE U, SCHEIT G. Cellular and molecular pathways of structural damage in rheumatoid arthritis [J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(4):355-363.
- [54] HALEAGRAHARA N, MIRANDA-HERNANDEZ S, ALIM M A, et al. Therapeutic effect of quercetin in collagen-induced arthritis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90:38-46.
- [55] JI J, LIN Y, HUANG S, et al. Quercetin: a potential natural drug for adjuvant treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2013, 10(3):418-421.
- [56] SOUTO F O, ZARPELON A C, STAURENGO-FERRARI L, et al. Quercetin reduces neutrophil recruitment induced by CXCL8, LTB4, and fMLP: inhibition of actin polymerization [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74(2):113-118.
- [57] BORGHI S M, MIZOKAMI S S, PINHO-RIBEIRO F A, et al. The flavonoid quercetin inhibits titanium dioxide (TiO₂)-induced chronic arthritis in mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 53:81-95.
- [58] TAN W, LIN L, LI M, et al. Quercetin, a dietary-derived flavonoid, possesses antiangiogenic potential [J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 459(2/3):255-262.
- [59] 肖鹏,王浦. 槲皮素调控B细胞淋巴瘤/白血病-2、B细胞淋巴瘤/白血病-2相关X蛋白的表达及其对人类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞凋亡的影响 [J]. *中华实验外科杂志*, 2016, 33(10):2378-2380.
- [60] 肖鹏. 槲皮素对人类风湿性关节炎成纤维样滑膜细

- 胞凋亡及其机制的研究[D]. 郑州:郑州大学,2013.
- [61] PAN F, ZHU L, LV H, et al. Quercetin promotes the apoptosis of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis by upregulating lncRNA MALAT1 [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(5):1507-1514.
- [62] ZHAO J, CHEN B, PENG X, et al. Quercetin suppresses migration and invasion by targeting miR-146a/GATA6 axis in fibroblast-like synoviocytes of rheumatoid arthritis [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2020, 42(3):221-227.
- [63] KHANDPUR R, CARMONA-RIVERA C, VIVEKANANDAN-GIRI A, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(178):140r-178r.
- [64] SUR CHOWDHURY C, GIAGLIS S, WALKER U A, et al. Enhanced neutrophil extracellular trap generation in rheumatoid arthritis: analysis of underlying signal transduction pathways and potential diagnostic utility [J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(3):R122.
- [65] LI X, YUAN K, ZHU Q, et al. Andrographolide ameliorates rheumatoid arthritis by regulating the apoptosis-NETosis balance of neutrophils [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20):5035.
- [66] HUANG G, YUAN K, ZHU Q, et al. Triptolide inhibits the inflammatory activities of neutrophils to ameliorate chronic arthritis [J]. *Mol Immunol*, 2018, 101:210-220.
- [67] ZHANG S, HUANG G, YUAN K, et al. Tanshinone IIA ameliorates chronic arthritis in mice by modulating neutrophil activities [J]. *Clin Exp Immunol*, 2017, 190(1):29-39.
- [68] ZHU M, YUAN K, LU Q, et al. Emodin ameliorates rheumatoid arthritis by promoting neutrophil apoptosis and inhibiting neutrophil extracellular trap formation [J]. *Mol Immunol*, 2019, 112:188-197.
- [69] YUAN K, ZHU Q, LU Q, et al. Quercetin alleviates rheumatoid arthritis by inhibiting neutrophil inflammatory activities [J]. *J Nutr Biochem*, 2020, 84:108454.
- [70] YAMAGUCHI M, WEITZMANN M N. Quercetin, a potent suppressor of NF- κ B and Smad activation in osteoblasts [J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28(4):521-525.
- [71] WANG X, ZHAO N, GUO C, et al. Quercetin reversed lipopolysaccharide-induced inhibition of osteoblast differentiation through the mitogen-activated protein kinase pathway in MC3T3-E1 cells [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(6):3320-3326.
- [72] KIM H R, KIM B M, WON J Y, et al. Quercetin, a plant polyphenol, has potential for the prevention of bone destruction in rheumatoid arthritis [J]. *J Med Food*, 2019, 22(2):152-161.
- [73] YANG Y, ZHANG X, XU M, et al. Quercetin attenuates collagen-induced arthritis by restoration of Th17/Treg balance and activation of Heme Oxygenase 1-mediated anti-inflammatory effect [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 54:153-162.
- [74] VIJAYAKUMAR A, BASKARAN R, JANG Y S, et al. Quercetin-loaded solid lipid nanoparticle dispersion with improved physicochemical properties and cellular uptake [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2017, 18(3):875-883.
- [75] JAIN S, JAIN A K, POHEKAR M, et al. Novel self-emulsifying formulation of quercetin for improved *in vivo* antioxidant potential: implications for drug-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity [J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 65:117-130.
- [76] VAISERMAN A, KOLIADA A, ZAYACHKIVSKA A, et al. Nanodelivery of natural antioxidants: an anti-aging perspective [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 7:447.
- [77] GOKHALE J P, MAHAJAN H S, SURANA S J. Quercetin loaded nanoemulsion-based gel for rheumatoid arthritis: *in vivo* and *in vitro* studies [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, doi: 10.1016/j.biopha.2019.108622.

[责任编辑 周冰冰]