

氧化应激在类风湿关节炎炎症反应中的作用*

吕璐¹, 姚小强², 袁博², 火琳崙¹, 徐影杰¹

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃 兰州 730000

摘要:氧化应激在类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)炎症反应中具有重要作用,既是该病发病的诱发因素,也是其重要病理结果。RA 发病机制繁杂,氧化应激主要通过调节促炎细胞因子活性、滑膜成纤维细胞及成纤维样滑膜细胞的异常增殖、一氧化氮及前列腺素 E2 的活化、滑膜血管的过度生长、血管翳的生成、脂质过氧化等病理反应影响其炎症反应的表达,使机体发生氧化损伤。目前 RA 的病理生理研究多基于单一机制,对“炎症反应——氧化应激”机制的研究尚处于早期阶段,今后需进一步探索各损伤机制间的内在关联,明确氧化应激在 RA 炎症反应中的作用,以期为 RA 的临床治疗提供新的诊疗思路。

关键词:类风湿关节炎;炎症反应;氧化应激;促炎细胞因子;滑膜增生;软骨损坏;脂质过氧化

DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2024.07.242

中图分类号:R259.93.2 **文献标志码:**A **文章编号:**1674-8999(2024)07-1448-06

Research Progress on Oxidative Stress on Inflammatory Response of Rheumatoid Arthritis

LYU Lu¹, YAO Xiaoqiang², YUAN Bo², HUO Linyu¹, XU Yingjie¹

1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu China 730000; 2. The Affiliated Hospital to Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu China 730000

Abstract: Oxidative stress (OS) plays an important role in the inflammatory response of rheumatoid arthritis (RA), which is not only the inducing factor of the disease, but also its important pathological result. The pathogenesis of RA is complicated. Oxidative stress mainly affects the expression of inflammatory response by regulating the activity of proinflammatory cytokines, abnormal proliferation of synovial fibroblasts and fibroblast-like synoviocyte, activation of nitric oxide and prostaglandin E2, excessive growth of synovial blood vessels, pannus formation, lipid peroxidation and other pathological reactions, leading to oxidative damage in the body. At present, the pathophysiological research of RA is mostly based on a single mechanism, and the research on the mechanism of "inflammatory reaction - oxidative stress" is still in the early stage. In the future, it is necessary to further explore the internal correlation between various injury mechanisms and clarify the role of oxidative stress in RA inflammatory response, to provide new ideas for the clinical treatment of RA.

Key words: rheumatoid arthritis; inflammatory response; oxidative stress; proinflammatory cytokines; synoviocyte proliferation; cartilage injury; lipid peroxidation

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以慢性、侵蚀性、对称性多关节炎病变为特征的疾病^[1],病理特征以滑膜炎为核心,可造成关节不可逆的

损伤,并在此过程中累及多个脏器和系统^[2-3]。我国 RA 患者约 500 余万人,发病率为 0.42%,女性发病率是男性的 3 倍,严重影响了患者的生活质量^[4-5]。RA 的病因及发病机制涉及多种因素,尚未完全阐明。然而,近年来相关研究已证实炎症反应与 RA 的发病过程密切相关^[6],氧化应激亦可能是 RA 炎症反应的潜在发病机制^[7]。因此,本文从氧

* 基金项目:甘肃省自然科学基金项目(20JR5A167);甘肃省青年科技基金项目(20JR10RA344);甘肃省针灸临床医学研究中心项目(18JR2FA002);甘肃省皇甫谧针灸医院科研孵化项目(02)

化应激与促炎细胞因子、滑膜炎症、软骨结构破坏及脂质过氧化 4 个方面阐述 RA 炎症反应与氧化应激之间的联系,以期为进一步的研究提供参考。

1 RA 中的氧化应激

氧化应激又称氧化还原失衡,是机体氧化与抗氧化作用失衡并倾向氧化的状态,其特征是氧化分子池中的负平衡,导致关节中的中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞浸润,从而造成自由基的种类和数量随时间增加^[8-10]。它们在体内蓄积后引起细胞毒性反应,破坏细胞结构(包括 DNA、蛋白质和脂质),造成组织细胞的损伤^[11]。自由基是带有未配对电子的化学物质,该特性使自由基具有很强的活性,易与细胞成分发生化学反应,导致活性氧、活性氮在细胞内蓄积,引起氧化损伤^[12]。

氧化应激可能是 RA 的重要致病因素和病理结果,会引发关节炎炎症反应,通过释放各种炎症因子增强炎症信号,氧化应激水平的升高还会导致 RA 进入活动期。此外,炎症因子的失衡贯穿整个疾病过程,氧化应激和炎症反应共同参与了 RA 的发病及缓解。RA 患者抗氧化能力减弱时,会使机体产生更多的自由基,加剧组织和细胞损伤^[13]。

2 氧化应激与促炎细胞因子

有研究表明,B 细胞、T 细胞等自身反应性淋巴细胞的免疫失调与氧化应激密切相关^[14]。滑膜组织中的 B 细胞会直接产生类风湿因子(rheumatoid factor, RF)和抗瓜氨酸化蛋白抗体(anti-citrullinated peptide antibody, ACPA),增加促炎细胞因子的水平,从而导致关节局部形成氧化应激状态^[8]。中性粒细胞通过炎症细胞因子网络作用于滑膜组织,释放活性氧,进而诱发氧化应激和关节局部炎症反应,加重疾病,而病情的恶化又会使活性氧的生成相应增加^[15]。

核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路也与 RA 炎症反应的氧化应激状态直接相关^[16]。促炎细胞因子能够激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK),继而激活 NF- κ B 信号通路,诱导与炎症反应相关的多种基因转录^[17]。NF- κ B 信号通路还能激活和上调促炎细胞因子的数量,形成相对完整的反馈回路。

活性氧被称为 NF- κ B 通路的第二信使,活性氧中的 H₂O₂ 也能激活 NF- κ B 信号通路,参与各种炎症介质的形成。此外,促炎细胞因子水平的增加亦可刺激活性氧的产生,使患者机体中活性氧与炎症介质之间形成恶性循环^[18]。

线粒体电子传递链(electron transfer chain, ETC)系统利用 O₂ 在细胞内产生 ATP。在应激条件下,活化的 NADPH 氧化酶利用 O₂ 产生 O²⁻ 自由基, O²⁻ 立即被超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)转化为 H₂O₂,发挥抗氧化作用;随后, H₂O₂ 被过氧化氢酶中和,生成水^[19]。H₂O₂ 还可通过 Fe²⁺ 或 Fe³⁺ 介导 OH⁻ 的产生,该反应被称为芬顿反应^[20]。同时,自由基也可以在有机化合物的一些非酶促反应以及电离反应中形成,如经过反应形成高分子量的过氧化亚硝酸盐(ONOO⁻),其氧化电位比单独的 O²⁻ 或 H₂O₂ 更高^[21]。然而,RA 患者体内氧化应激状态的存在使 NADPH 氧化酶功能失调,造成机体抗氧化防御能力减弱。

3 氧化应激与滑膜增生

3.1 滑膜血管生成 持续性滑膜炎主要发生在 RA 患者的关节部位^[22-23]。当炎性细胞浸润滑膜组织,会造成耗氧量增加及局部缺氧,致使滑膜血管异常增生,增加血管翳的形成^[24-25]。因此,患者滑膜血管异常的数量增多及密度增加为供应滑膜组织的过度扩张、增生和浸润等特征提供了必要条件,在此过程中,血管结构的各种病理性改变对 RA 滑膜炎的形成发挥着关键作用^[22]。

滑膜血管翳是由病变血管组成的新生血管网络,因其组织结构的不稳定和功能障碍,该网络无法恢复组织和细胞的局部氧稳态。严重的功能失调状态也直接导致局部组织供氧减少,使 RA 关节滑膜局部处于明显缺氧的微环境中^[23,26]。此外,RA 患者关节腔隙中,Ⅱ型胶原蛋白(type Ⅱ collagen)的氧化和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)水平的升高会造成细胞外氧化损伤,形成持续性的滑膜炎和血管翳,加重骨质破坏^[27]。

3.2 滑膜成纤维细胞 RA 中的滑膜成纤维细胞(rheumatoid arthritis synovial fibroblasts, RASFs)在滑膜组织中发挥着维持滑膜环境稳态的重要作用。在 RA 的发展过程中, SFs 异常增殖并产生炎性介质,

导致滑膜炎炎症进一步发展^[28]。RASFs 的增殖与凋亡之间的平衡关系被打破是引起滑膜增生和关节炎的另一个重要原因^[29]。一方面,SFs 增殖直接造成软骨和关节的损伤;另一方面,SFs 可与免疫细胞相互作用,促进机体炎症反应,间接破坏骨和关节^[30]。研究显示,RA 滑膜组织中 miR - 218 - 5p 的表达明显高于健康滑膜组织。与健康 SFs 相比,RASFs 中 miR - 218 - 5p 的表达明显增加,而 KLF9 蛋白表达明显减少。miR - 218 - 5p 的激活可增加 RASFs 中 O₂ 和丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平,降低 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH - Px) 活性,促进 RASFs 的增殖、凋亡和自噬,使氧化应激状态恶化^[31]。滑膜中活化的巨噬细胞和 T 细胞会释放肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor - α , TNF - α) 和白细胞介素 - 1 (interleukin - 1, IL - 1),诱导产生活性氧,进而加重滑膜炎^[32 - 33]。

当关节中的免疫细胞暴露于缺氧环境中时,许多促炎细胞因子和信号通路 (NF - κ B、JAK 信号通路等) 会被高度激活,异常的细胞代谢和线粒体功能障碍随之而来,导致活性氧增加,进而引起炎症和局部关节病变的发生,这是一种代偿性防御机制,即滑膜的持续炎症导致机体产生对抗性的调节和适应性的生存反应。

4 氧化应激与软骨损坏

4.1 一氧化氮 关节的高浓度细胞因子 (cytokine, CK) 在 RA 的病理发展过程中扮演重要角色。CK 主要由 RA 中被活化的免疫细胞产生,当活化的免疫细胞与同时释放的炎症细胞因子协同作用时,就会引发更强烈的炎症反应,一些炎性细胞因子还会刺激机体产生一氧化氮。高浓度的游离一氧化氮可直接抑制人体软骨细胞的增殖,损害其再生和修复组织的能力^[34];另一方面,一氧化氮还能通过促进软骨细胞的糖酵解途径,相对削弱细胞外基质的合成能力,使其无法发挥正常的生理功能,间接加速软骨组织的破坏和凋亡^[35 - 37]。

由关节炎症反应产生的 IL - 1 β 亦可通过一氧化氮途径发挥作用,IL - 1 β 经一氧化氮途径刺激软骨细胞合成 MMP - 3,造成病变关节组织及关节液内 MMP - 3 的相对含量大幅度增加^[34,38]。MMP - 3

直接氧化分解基质蛋白中多种胶原 N、C 端的多肽,使胶原裂解增多,造成关节盘基质蛋白和软骨组织被破坏^[39]。同时,一氧化氮可直接抑制关节软骨细胞的功能,造成软骨基质合成减少,间接引起软骨代谢失衡,导致关节软骨组织的自我修复和再生能力逐渐下降,增加软骨破坏,最终加速关节软骨结构的退行性改变^[40]。

4.2 成纤维样滑膜细胞 成纤维样滑膜细胞 (rheumatoid arthritis fibroblast - like synoviocyte, FLS) 是炎症关节中的重要效应细胞。在 RA 微环境中,氧化应激诱导的 FLS 可能会引起滑膜增生,随后形成血管翳,造成富含 CD4⁺ T 淋巴细胞侵袭行为的滑膜过度增生^[41 - 42];FLS 也能为周围基质细胞和浸润免疫细胞提供趋化和激活信号,直接诱导软骨破坏和侵蚀,引起 RA 广泛的氧化损伤^[43 - 44]。

4.3 前列腺素 E₂ 环氧合酶 (cyclooxygenase, COX) 在炎症细胞活化后大量产生,并参与形成重要的炎症介质,如前列腺素 (prostaglandin, PG),主要包括 PGE₂、PGD₂、PGF₂ 及 PGI₂。PGE₂ 是花生四烯酸的氧合产物,依赖于活性氧和活性氮介导的 COX 激活而发生反应。PGE₂ 与其他血管活性成分 (如组胺、缓激肽或一氧化氮) 可增加血管通透性,导致处于炎症阶段的关节局部水肿、疼痛和痛觉过敏^[45],也能够激活 NADPH 氧化酶,增加活性氧和活性氮的产生^[46]。活性氧可诱导软骨细胞凋亡,特别是在 RA 关节损伤的早期^[41]。过量的氧自由基还会抑制软骨细胞基质的自然合成过程,造成软骨损伤和关节变形,影响患者日常的工作和生活^[47 - 48]。

5 氧化应激与脂质过氧化

有学者利用脂质组学研究 RA 血脂谱变化,发现该病会影响脂肪酸和磷脂的代谢^[49]。当脂质被氧化时,质膜的流动性和渗透性发生改变,膜结合酶功能失调,使机体的抗氧化防御体系功能受损。在氧化应激状态下,细胞膜和脂蛋白中的磷脂和胆固醇酯被自由基氧化,引起脂质过氧化 (lipid peroxidation, LPO),形成不稳定、易降解的脂质过氧化产物 (如 MDA),可以与蛋白质发生反应,导致细胞功能发生改变,MDA 的含量可以反映 LPO 水平^[50]。LPO 还会形成蛋白质加合物,细胞暴露于活性氧中发生脂质过氧化,造成细胞壁的破裂,细胞膜的脂质

氧化为MDA;同时,在RA滑膜组织中高度活性的MDA也会通过自发断裂降解为乙醛(acetaldehyde,AA),MDA、AA能和蛋白质上的赖氨酸氨基残基反应形成丙二醛——乙醛(malondialdehyde-acetaldehyde,MAA)加合物,这种加合物是衡量体内氧化应激水平的重要指标^[51-52]。

研究表明,血清中脂质过氧化标志物MDA水平与RA患者的促炎细胞因子水平和疾病活动的进展呈正相关^[53]。有学者发现,与健康对照者相比,处于RA活动期的患者体内活性氧水平更高,抗氧化能力更弱;同时,在患者血液样本和滑膜液中均发现了更高水平的LPO^[43]。此外,活性氧和活性氮水平异常与脂质过氧化有关,LPO反映了自由基的产生和代谢水平,也从侧面表明了机体损伤的严重程度^[40]。

6 讨论

氧化应激既是RA发生的诱发因素,也是其重要病理结果,在RA炎症反应中起着重要的作用。氧化应激通过调节促炎细胞因子的活性、滑膜成纤维细胞和成纤维样滑膜细胞的异常增殖、一氧化氮和前列腺素E2被激活、滑膜血管过度生长、血管翳的生成及脂质过氧化等病理反应影响RA炎症反应的表达,使机体发生氧化损伤。但RA发病机制繁杂,不同损伤机制间相互关联。目前关于该病病理生理的相关研究多从单一机制入手,存在一定的局限性,较大程度上限制了其发病机制的研究进程,进一步探索各机制间的内在关联,丰富机制研究的理论框架显得尤为重要。近年来,RA“炎症反应-氧化应激”机制的相关研究取得了一些进展,但仍处于早期阶段。因此,进一步研究氧化应激在RA炎症反应中的作用,或可为该病的治疗提供新的诊疗思路。

参考文献:

[1]高彩霞,强建红,冯彦飞,等. 排毒祛痹汤治疗类风湿性关节炎的疗效[J]. 世界中医药,2021,16(24):3648-3652.

[2]GARCIA-GONZALEZ A,GAXIOLA-ROBLES R,ZEN-TENO-SAVIN T. Oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis[J]. Rev Invest Clin,2015,67(1):46-53.

[3]于天一,孔庆喜,陈丽姝,等. 类风湿关节炎的病理机制

浅析[J]. 黑龙江医药,2014,27(1):98-102.

[4]ALETAHA D,SMOLEN J S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis[J]. JAMA,2018,320(13):1360.

[5]FAVALLI E G,BIGGIOGGERO M,CROTTI C,et al. Sex and management of rheumatoid arthritis[J]. Clin Rev Allergy Immunol,2019,56(3):333-345.

[6]罗帅,李小枫,黄成,等. 炎症因子在类风湿关节炎中的研究进展[J]. 中国药理学通报,2022,38(3):330-338.

[7]郑欣,杜小正,李梦莘,等. Keap1-Nrf2/ARE信号传导通路与氧化应激和类风湿关节炎的相关性[J]. 现代免疫学,2020,40(4):341-344.

[8]SMALLWOOD M J,NISSIM A,KNIGHT A R,et al. Oxidative stress in autoimmune rheumatic diseases[J]. Free Radic Biol Med,2018,125:3-14.

[9]DROGE W. Free radicals in the physiological control of cell function[J]. Physiol Rev,2002,82(1):47-95.

[10]BALBIR-GURMAN A,FUHRMAN B,BRAUN-MOSCOVICI Y,et al. Consumption of pomegranate decreases serum oxidative stress and reduces disease activity in patients with active rheumatoid arthritis;a pilot study[J]. Isr Med Assoc J,2011,13(8):474-479.

[11]孙玥,刘健,万磊,等. 基于B/T淋巴细胞衰减因子及氧化应激探讨新风湿胶囊改善RA患者心功能机制[C]. 天津:全国第十二届中西医结合风湿病学术会议论文汇编,2014:228-229.

[12]PANGA V,KALLOR A A,NAIR A,et al. Mitochondrial dysfunction in rheumatoid arthritis;a comprehensive analysis by integrating gene expression,protein-protein interactions and gene ontology data[J]. PLoS One,2019,14(11):e0224632.

[13]郭锦晨,刘健,万磊,等. 氧化应激及炎症反应在类风湿关节炎中的研究进展[J]. 风湿病与关节炎,2016,5(9):68-71,76.

[14]BORDY R,TOTOSON P,PRATI C,et al. Microvascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis[J]. Nat Rev Rheumatol,2018,14(7):404-420.

[15]DOGRU A,NAZROGLU M,CIG B. Modulator role of infliximab and methotrexate through the transient receptor potential melastatin 2 (TRPM2) channel in neutrophils of patients with rheumatoid arthritis;a pilot study[J]. Arch Med Sci,2019,15(6):1415-1424.

[16]BEAZLEY-LONG N. Do neuronal microvascular activation and resultant dysfunction in rheumatoid arthritis contribute to chronic pain? [J]. Neural Regen Res,2019,14(1):79-81.

[17] GHAVIPOUR M, SOTOUDEH G, TAVAKOLI E, et al. Pomegranate extract alleviates disease activity and some blood biomarkers of inflammation and oxidative stress in Rheumatoid Arthritis patients[J]. Eur J Clin Nutr, 2017, 71(1):92–96.

[18] PEREIRA – MAROSTICA H V, CASTRO L S, GONALVES G A, et al. Methyl jasmonate reduces inflammation and oxidative stress in the brain of arthritic rats[J]. Antioxidants (Basel), 2019, 8(10):485.

[19] STUART J A, MADDALENA L A, MERILOVICH M, et al. A midlife crisis for the mitochondrial free radical theory of aging[J]. Longev Healthspan, 2014, 3(1):4.

[20] KAVIAN N, MARUT W, SERVETTAZ A, et al. Reactive oxygen species – mediated killing of activated fibroblasts by arsenic trioxide ameliorates fibrosis in a murine model of systemic sclerosis [J]. Arthritis Rheum, 2012, 64 (10): 3430 – 3440.

[21] LOBO V, PATIL A, PHATAK A, et al. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health [J]. Pharmacogn Rev, 2010, 4(8):118–126.

[22] LEBLOND A, ALLANORE Y, AVOUAC J. Targeting synovial neoangiogenesis in rheumatoid arthritis [J]. Autoimmun Rev, 2017, 16(6):594–601.

[23] TAYLOR P C, SIVAKUMAR B. Hypoxia and angiogenesis in rheumatoid arthritis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2005, 17 (3):293–298.

[24] 李香斌, 连金饶, 林娜, 等. 类风湿关节炎滑膜血管生成和血管翳[J]. 医学综述, 2010, 16(1):7–9.

[25] 林结桃. 3D 打印血管翳类组织构建类风湿关节炎治疗药物筛选平台[D]. 北京: 中国科学院大学, 2021.

[26] 钱凯, 曾丽盈, 郑雪霞, 等. 基于 VEGF 通路探讨藤蓼益母汤抑制胶原诱导型关节炎小鼠血管翳形成的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(20):63–71.

[27] KUNDU S, GHOSH P, DATTA S, et al. Oxidative stress as a potential biomarker for determining disease activity in patients with rheumatoid arthritis[J]. Free Radic Res, 2012, 46(12):1482–1489.

[28] 王慧莲, 展俊平, 苗喜云, 等. 丹酚酸 B 对人类风湿关节炎滑膜成纤维细胞增殖与凋亡的影响及其作用机制[J]. 解放军医学杂志, 2022, 8(4):334–339.

[29] DE OLIVEIRA P G, FARINON M, SANCHEZ – LOPEZ E, et al. Fibroblast – like synoviocytes glucose metabolism as a therapeutic target in rheumatoid arthritis[J]. Front Immunol, 2019, 10:1743.

[30] AI R Z, LARAGIONE T, HAMMAKER D, et al. Comprehensive epigenetic landscape of rheumatoid arthritis fibroblast – like synoviocytes [J]. Nat Commun, 2018, 9 (1): 1921.

[31] CHEN M, LI M H, ZHANG N, et al. Mechanism of miR – 218 – 5p in autophagy, apoptosis and oxidative stress in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts is mediated by KLF9 and JAK/STAT3 pathways [J]. J Investig Med, 2021, 69(4):824–832.

[32] HIRVONEN H, KAUTIAINEN H, MOILANEN E, et al. The effect of cryotherapy on total antioxidative capacity in patients with active seropositive rheumatoid arthritis [J]. Rheumatol Int, 2017, 37(9):1481–1487.

[33] 赵磊, 万磊, 刘健, 等. 新风胶囊通过调节 Notch1 通路、巨噬细胞极化改善类风湿关节炎大鼠关节炎症[J]. 中医学报, 2023, 9(1):120–126.

[34] 杨林, 郭艾. 一氧化氮在骨关节炎发病中的作用[J]. 中国矫形外科杂志, 2009, 17(7):518–519.

[35] 王毅, 邢国胜, 于顺禄, 等. IL – 1 β 诱导软骨细胞培养金属蛋白酶/金属蛋白酶抑制剂水平及药物对其影响[J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(12):718–721.

[36] VUOLTEENAHO K, MOILANEN T, JALONEN U, et al. TGF β inhibits IL – 1 – induced iNOS expression and NO production in immortalized chondrocytes[J]. Inflamm Res, 2005, 54(10):420–427.

[37] LOPEZ – ARMADA M J, CARAMES B, LIRES – DEAN M, et al. Cytokines, tumor necrosis factor – alpha and interleukin – 1 β , differentially regulate apoptosis in osteoarthritis cultured human chondrocytes[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2006, 14(7):660–669.

[38] 谈志龙, 邢国胜, 李德达, 等. 细胞因子对关节软骨细胞作用的研究[J]. 骨与关节损伤杂志, 2003, 18(5):316–318.

[39] MANACU C A, MARTEL – PELLETIER J, ROY – BEAUDRY M, et al. Endothelin – 1 in osteoarthritic chondrocytes triggers nitric oxide production and upregulates collagenase production[J]. Arthritis Res Ther, 2005, 7(2):R324–R332.

[40] 秦梦, 王和鸣, 娄玉铃. 骨痹舒片对实验性膝骨关节炎病理形态及自由基的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2011, 19(3):1–3.

[41] PHULL A R, NASIR B, HAQ I U, et al. Oxidative stress, consequences and ROS mediated cellular signaling in rheumatoid arthritis[J]. Chem Biol Interact, 2018, 281:121–136.

[42] 张苏丹, 王妍琦, 刘亚伟, 等. 中医药延缓类风湿关节炎

• 1452 •

骨侵蚀进程的研究进展[J]. 中医学报,2022,37(2): 321 – 325.

[43] MATEEN S, MOIN S, KHAN A Q, et al. Increased reactive oxygen species formation and oxidative stress in rheumatoid arthritis[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0152925.

[44] 林翊萍. 炎性关节病中成纤维样滑膜细胞的生物学特性及致病机制研究[D]. 上海:第二军医大学,2009.

[45] PANDEY A, BANI, DUTT P, et al. Modulation of Th1/Th2 cytokines and inflammatory mediators by hydroxychavicol in adjuvant induced arthritic tissues [J]. Cytokine, 2010, 49(1): 114 – 121.

[46] SARKAR D, SAHA P, GAMRE S, et al. Anti – inflammatory effect of allylpyrocatechol in LPS – induced macrophages is mediated by suppression of iNOS and COX – 2 via the NF – kappaB pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2008, 8(9): 1264 – 1271.

[47] GRIGOLO B, ROSETI L, FIORINI M, et al. Enhanced lipid peroxidation in synoviocytes from patients with osteoarthritis [J]. J Rheumatol, 2003, 30(2): 345 – 347.

[48] AYALA A, MUOZ M F, ARGUELLES S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4 – hydroxy – 2 – nonenal [J]. Oxid Med Cell Longev, 2014, 2014: 360438.

[49] FERREIRA H B, MELO T, PAIVA A, et al. Insights in the role of lipids, oxidative stress and inflammation in rheuma-

toid arthritis unveiled by new trends in lipidomic investigations[J]. Antioxidants, 2021, 10(1): 45.

[50] PHANIENDRA A, JESTADI D B, PERIYASAMY L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases [J]. Indian J Clin Biochem, 2015, 30(1): 11 – 26.

[51] THIELE G M, DURYEE M J, ANDERSON D R, et al. Malondialdehyde – acetaldehyde adducts and anti – malondialdehyde – acetaldehyde antibodies in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(3): 645 – 655.

[52] 潜学勤, 杨德光, 董瑞, 等. 冠心病患者血清抗丙二醛 – 乙醛加合物抗体 IgG 水平变化及其临床意义[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(8): 807 – 811.

[53] DATTA S, KUNDU S, GHOSH P, et al. Correlation of oxidant status with oxidative tissue damage in patients with rheumatoid arthritis [J]. Clin Rheumatol, 2014, 33(11): 1557 – 1564.

收稿日期: 2024 – 01 – 19

作者简介: 吕璐 (1997 –), 女, 甘肃定西人, 硕士研究生, 主要从事针灸治疗疼痛性疾病临床研究。

通信作者: 姚小强 (1974 –), 男, 甘肃平凉人, 主任医师, 主要从事针灸治疗疼痛性疾病临床研究。E – mail: 15352306298@163.com

编辑: 吴楠