

· 综述 ·

自噬在类风湿关节炎中的作用及中药干预研究进展

张妮雪, 苏晓慧, 田雅格, 林娜, 孔祥英*

(中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 类风湿关节炎(RA)目前临床上多使用糖皮质激素或免疫抑制剂进行治疗,但长期使用具有明显的毒副作用,且免疫抑制剂价格昂贵,一定程度限制其广泛的应用。中药治疗RA历史悠久,且毒副作用小,但其具体作用机制不甚明确。自噬的过程是细胞自身在受到外界的刺激,通过细胞内信号转导,触发的一系列细胞维持内环境稳定的一种主动的生物学过程,其异常参与多种疾病的发生。目前研究表明自噬异常与RA的发生发展过程关系密切,可以干预RA血管翳生成、滑膜炎和骨破坏等关键病理环节,从而影响RA的进展和预后。近年来很多研究发现中药复方及其活性成分可以通过调节自噬过程,发挥治疗RA的作用。本文对中药调控自噬进而干预RA的相关文献进行调研,以期对中药治疗RA重要作用机制、新药开发及临床治疗提供新思路。

[关键词] 类风湿关节炎; 自噬; 滑膜关节炎; 骨破坏; 血管翳; 中药

[中图分类号] R2-0;R289;G353.11;R593.22 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)06-0169-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210343

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20201225.0943.001.html>

[网络出版日期] 2020-12-25 14:07

Research Progress of Role of Autophagy in Rheumatoid Arthritis and Traditional Chinese Medicine Intervention

ZHANG Ni-xue, SU Xiao-hui, TIAN Ya-ge, LIN Na, KONG Xiang-ying*

(*Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*)

[Abstract] For rheumatoid arthritis, glucocorticoids or immunosuppressive agents are currently used in clinical treatment, but long-term use of these drugs has large side effect on humans, and immunosuppressive agents are expensive. To a certain extent, its wide application is limited. The treatment of rheumatoid arthritis with traditional Chinese medicine (TCM) has a long history and little toxic and side effect, but its specific mechanism of action needs further exploration. The process of autophagy is an active biological process in which cells themselves are stimulated by the outside world through intracellular signal transduction to maintain a stable internal environment. Its abnormality is involved in the occurrence of many diseases. At present, studies have shown that abnormal autophagy is closely related to the occurrence and development of rheumatoid arthritis, which can interfere with the pathological changes of RA pannus formation, synovial inflammation and bone destruction and affect the disease process. In recent years, many studies have found that traditional Chinese medicine and its active ingredients can affect the pathological development of rheumatoid arthritis by regulating autophagy. This article investigates the relevant literature on the intervention of rheumatoid arthritis by regulating

[收稿日期] 20200914(019)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81873068,81974526);国家“重大新药创制”科技重大专项(2019ZX09731-002);国家重点研发计划项目(2017YFC1702005)

[第一作者] 张妮雪,在读博士,从事中药药理学研究,E-mail:znx0302@163.com

[通信作者] *孔祥英,研究员,硕士生导师,从事中药药理学研究,E-mail:kongu0051@163.com

autophagy through using TCM, with a view to providing new ideas for basic research, new drug development and clinical treatment of rheumatoid arthritis.

[Key words] rheumatoid arthritis; autophagy; synovial arthritis; bone destruction; pannus; traditional Chinese medicine

类风湿关节炎(RA)是一种慢性、进行性、全身免疫疾病,临床病理学主要表现为关节滑膜增生、血管翳的形成,进而侵犯关节软骨和骨,最终导致关节功能障碍^[1]。目前西医临床治疗主要应用非甾类抗炎药、抗风湿药、免疫抑制剂等,以减轻症状,提高患者生活质量,但大多数药物会有一定的毒副作用,且往往价格昂贵,限制了其临床应用,中药因安全效优、经济便宜,而颇具临床优势,但其作用机制尚未明确^[2]。自噬是一种重要的细胞内机制,其降解细胞质成分以提供额外的能量,在真核细胞中发挥着双重作用,可以导致病原体的分解与代谢来发挥其细胞的保护作用。研究发现自噬与各种免疫和非免疫细胞的成熟、存活和增殖有关,在RA的发病机制中起着关键作用。有证据表明,自噬可能与RA成纤维样滑膜细胞的凋亡抵抗、破骨细胞生成以及严重的骨和软骨破坏有关,因此自噬可能是RA发病机制中的一个重要现象^[3-4]。在合适的条件下,自噬的调节在自身免疫疾病如RA的发展和发病机制中发挥其相关作用。近年来越来越多的研究发现中药及其活性成分可以通过调节自噬,发挥治疗RA的作用。鉴此,本文将对自噬在RA中的研究现状进行综述,以拓宽对RA疾病的认识,为自噬介导的RA治疗提供参考和策略。

1 自噬的调控

自噬作为医学生物学范畴,可以有效清除受损细胞器,错误折叠的蛋白以及入侵的病原体,这一过程不是被动的过程,而是在细胞内基因表达调控下进行的受到严密调节的主动过程。具体来说,参与自噬生理过程主要是一系列与自噬相关基因,通过酵母菌的基因筛选,发现了37个自噬相关基因(Atg),这些编码自噬及其调控蛋白的基因在人类进化过程中是保守的^[5]。一般情况下哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mTORC1)可以调节自噬机制并整合来自其他途径的上游信号,在氨基酸和生长因子存在时,mTORC1通过抑制Vps34和ULK1激酶(ULK1)复合物抑制自噬。在饥饿等低营养状态下,mTORC1活性受到抑制并启动自噬^[6]。除此之外,核转录因子- κ B(NF- κ B)等信号通路和细胞因子也可以通过炎症反应调节自噬,如白细胞介素(IL)-

10和IL-6等炎性细胞因子可以通过炎症小体的异常激活进而抑制或促进自噬^[7]。因此,自噬的过程是细胞自身在受到外界的刺激,通过一系列的细胞信号转导,触发的一系列细胞维持内环境稳定的生物学过程,因此研究细胞自噬的影响因素及调节细胞自噬的信号转导机制对于研究疾病发生的生理与病理过程至关重要。

2 自噬参与RA的关键病理环节

2.1 自噬与RA滑膜炎 RA作为一种慢性炎症性疾病,其滑膜炎会导致大量促炎细胞因子,以及NF- κ B受体活化因子配体(RANKL)的分泌,尤其后者是导致破骨细胞活化,最终发生骨破坏的关键因子^[8-9]。临床滑膜活检中免疫组织和自噬相关分子分析显示,RA患者的自噬关键分子酵母Atg6同系物(Beclin-1),Atg5和微管相关蛋白轻链3 II(LC3 II)水平上升,且活动性类风湿关节炎患者滑膜组织自噬水平可进一步升高,可见自噬与RA的滑膜炎程度及病情活动度正相关^[10]。此外,实验研究表明,使用图巴他汀A抑制自噬相关蛋白HDAC6可减少巨噬细胞和成纤维样滑膜细胞(FLS)的炎性细胞因子分泌,并改善胶原诱导的关节炎(CIA)模型小鼠中的关节病变。此外,还有研究报道自噬与RA-FLS的存活密切相关^[11]。

2.2 自噬与血管翳形成 滑膜内的RA-FLS产生炎性细胞因子和蛋白水解酶,如基质金属蛋白酶等,从而降解细胞外基质,导致血管翳的生成^[12]。越来越多的科学证据表明T辅助细胞17(Th17)和IL-17在血管翳的生成中发挥着重要作用^[13]。Th17细胞的线粒体功能障碍可能导致RA的发生,当细胞暴露于氧化应激中时会导致线粒体损伤,从而刺激自噬的产生,最终受损的线粒体通过自噬溶酶体进行降解从而恢复细胞内的稳态^[14-15]。自噬与自噬蛋白可以保护细胞免受应激侵害并调控RA的免疫应答与炎症反应,且应激相关自噬的发生大多先于凋亡,这一过程由含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)-6,Caspase-7等介导,并导致凋亡小体和活化的Caspase-3的形成^[16-17]。另外,实验证明IL-17通过诱导RA-FLS中线粒体功能障碍促进自噬且Th17细胞和IL-17可以在RA-FLS中加速自噬

介导的抗凋亡过程从而有利于RA病程改善^[18]。

2.3 自噬与RA骨破坏 研究证明自噬在RA骨破坏中具有重要作用,FOULQUIER等^[19]通过免疫荧光染色发现Atg7和Beclin-1在RA患者破骨细胞中高表达,同时发现Atg7基因敲除小鼠与野生型小鼠对比骨破坏明显减少,提示自噬参与RA骨破坏的病理过程。此外,在CIA小鼠模型中,抑制自噬可显著降低破骨细胞数量和骨侵蚀程度,表明自噬在RA骨组织降解中发挥关键作用^[20]。除此之外,抑制自噬可部分降低小鼠单核细胞/巨噬细胞系中破骨细胞的生成。在CIA小鼠模型中,抑制自噬可降低骨侵蚀的迹象和破骨细胞的数量。与此同时,最新研究发现,敲除小鼠WDFY3,这一选择性自噬清除泛素化蛋白聚集的主调节因子,可引起破骨细胞生成增加,最终导致明显的骨破坏,表现为破骨细胞相关基因组织蛋白酶K(CTSK),人抗酒石酸酸性磷酸酶(Acp5),基质金属蛋白酶-9(MMP-9)升高。此外,破骨细胞发挥骨破坏功能所需的Rab7以Atg5依赖的方式定位于皱褶边缘,自噬可以上调破骨细胞皱褶缘形成,而且实验发现通过敲除Atg5,可以抑制LC3在皱褶边缘的定位,进而抑制骨吸收^[21]。

综上所述可以看出,自噬可以影响RA的滑膜炎症和骨破坏以及血管翳病变等病理过程,并通过调节相关免疫细胞及自噬相关蛋白来干预RA疾病进展。

3 自噬与中医“痹证”

中医认为RA属于“痹证”范畴,也可称为“历节”“尪痹”“鹤膝风”等,从古籍文献中不难发现RA的发病多与体质因素、气候条件以及生活环境和饮食有关。《黄帝内经·素问·痹论》指出:“风、寒、湿三气杂至,合而为痹。其风气胜者为行痹,寒气胜者为痛痹,湿气胜者为着痹也。”李东垣提出:“胃虚脏腑经络皆无所受气,则脾病体重痛,为痛痹,为寒痹,为诸湿痹。”王肯堂《证治准绳》有载:“痹病有风、有湿、有寒、有热……皆标也,肾虚本也。”因此,痹证病因多归为风、寒、湿、热等邪气闭阻经络导致脾胃肾脏受损而发病^[22]。

现代医学发现自噬与中医痹证存在互通之处。适度的自噬可以及时清除细胞内错误折叠的蛋白质,保证细胞的生化代谢,精微运化有常则气血化生有道。中医认为RA发病根本在于本虚标实,风寒湿邪闭阻经络,日久可致阴阳气血亏虚。从细胞微观层面看,自噬不及导致多余的蛋白质或亚细胞

器沉积于细胞质内,从而堆积成瘀,经络阻滞,邪气闭阻经络日久则可致脉络不通而致病。相反,自噬过度可能通过非选择性降解正常的线粒体或其他细胞器导致能量代谢障碍,从而打破正常细胞生长与死亡的平衡关系,导致细胞的“正气”消耗过度,正如《黄帝内经》所说“精气夺则虚”,阴阳气血亏虚,外邪侵犯,脏腑功能失调,可造成机体受损而发病。因此,自噬的过犹与不及与RA中医病因存在密切联系,调控自噬水平或可成为中医微观基础上影响RA疾病进展的参考依据。

4 中药通过自噬途径调节RA

4.1 中药单体 近年来,关于中药单体及其有效成分通过调节自噬干预RA的实验研究越来越多。从中药单体有效成分分析及其分子结构到药物机制的作用,发现其通过自噬途径干预RA疾病进展的作用机制,进一步明确其使用的有效性及药效成分。

4.1.1 萜类化合物 雷公藤是治疗RA最常用的中药,雷公藤甲素是雷公藤主要的活性成分,具有抗炎、抗肿瘤的作用。XIE等^[23]研究发现TP可浓度依赖性下调关节炎成纤维滑膜细胞(MH7A)LC3, Beclin-1表达及LC3 II/LC3 I,提示雷公藤甲素可以抑制MH7A细胞的自噬。进一步的机制研究显示TP可以通过激活MH7A细胞的Akt信号通路抑制自噬。另一项研究表明雷公藤甲素可以降低CIA小鼠模型中中性粒细胞的活化和浸润,并抑制中性粒细胞自噬从而减少组织炎症和损伤^[24]。穿心莲内酯是穿心莲的主要活性成分,具有抗血管生成、抗炎等多种药理作用,研究发现其可以下调自噬相关蛋白LC3 II和Beclin-1的表达水平,并显著抑制嗜中性粒细胞自噬干预RA^[25]。FENG等^[26]研究发现青蒿琥酯通过调控磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/mTOR信号通路抑制自噬相关蛋白B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax),LC3 II/LC3 I和Beclin-1蛋白的表达,从而降低RA大鼠的炎症反应,增加抑制RA大鼠软骨细胞增殖,加速细胞凋亡和自噬。

4.1.2 生物碱类 黄连素是一种生物碱衍生物,具有抗菌、抗肿瘤和抗炎等多种药用价值。研究发现黄连素可以通过抑制IL-21/IL-21R介导的自噬而抑制RA-FLS的增殖,并通过促进自噬相关因子Atg5, Beclin-1和LC3 II的水平调节RA中Th17/Treg的平衡^[27]。邵鑫等^[28]采用不同浓度的乌头碱对RA-FLS进行处理后发现乌头碱可能通过过度激活LC3基

因及蛋白的表达,诱导自噬体的产生,从而促进RA-FLS细胞凋亡。

4.1.3 多糖类 大量研究表明自噬相关通路PI3K/Akt/mTOR的异常激活与RA的病理过程密切相关,抑制其激活已成为RA的有效治疗方法^[29]。研究表明黄芪多糖可以抑制IL-1 β 刺激的大鼠滑膜细胞RSC-364细胞PI3K/Akt/mTOR通路进而影响自噬相关蛋白表达从而改善RA疾病。此外黄芪多糖(50, 100, 200 mg·L⁻¹)孵育48 h后发现Beclin-1和LC3 II/LC3 I的表达增加,并且IL-1 β 刺激的RSC-364细胞LC3点状突起的数量升高从而增强自噬活性^[30]。

4.1.4 黄酮类 水飞蓟素是一种天然的多酚类黄酮,具有抗氧化、抗炎和抗癌等药理作用,能有效抑制RA-FLS的活性,以及CIA大鼠炎症细胞因子的产生。TONG等^[31]通过体内体外实验证明水飞蓟素(50, 100, 200 μ mol·L⁻¹)处理RA-FLS 48 h,发现LC3 II和Beclin-1自噬蛋白水平显著降低,且抑制Th17细胞的体外分化,可能通过抑制自噬而发挥其抗炎和诱导凋亡作用,从而干预RA疾病。

4.1.5 蒽醌类 大黄素是一种天然的蒽醌衍生物,具有抗氧化抗炎等作用。研究观察发现大黄素可通过减少中性粒细胞和促炎细胞因子,如IL-6, γ -干扰素(IFN- γ)和TNF- α ,释放而减轻关节炎发病。此外大黄素通过降低中性粒细胞中Beclin-1,Atg5和LC3 II水平显著抑制中性粒细胞自噬并通过调节中性粒细胞在体内的活动显著减轻RA小鼠模型中关节炎症状,因此大黄素能够促进中性粒细胞凋亡,抑制自噬进而干预疾病进程^[32]。另潘书涵等^[33]用大黄素干预CIA模型20 d,其中大黄素高、中、低剂量组分别予80, 40, 20 mg·kg⁻¹,观察其血清及LC3的表达,探讨大黄素影响细胞自噬和凋亡干预RA的机制,结果发现大黄素能抑制RA大鼠LC3的表达,抑制细胞自噬和凋亡,控制炎症反应,降低骨关节损伤,减少新生血管形成。因此大黄素可能通过抑制细胞自噬和凋亡机制发挥其对RA的治疗作用。

4.1.6 多酚类 白藜芦醇是从虎杖等中药中提取的多酚类物质,具有抗炎、抗氧化、等药理特性。实验研究证明白藜芦醇可有效降低RA模型大鼠足爪肿胀度,体外抑制RA-FLS的异常增殖,其发挥抗RA作用可能与白藜芦醇降低自噬蛋白LC3 II/LC3 I,Beclin-1表达有关^[34]。

4.1.7 其他 有研究显示,苍术根茎提取物显著抑

制了胶原诱导的大鼠滑膜组织中自噬的标志物Beclin-1的表达,抑制炎症浸润,滑膜增生,并保护关节软骨。因此,其作用机制可能与抑制RA自噬有关^[35]。甘草甜素(GL)通过调节MMP-9,自噬标志物高迁移率族蛋白B1(HMGB1)和Beclin-1水平及LC3表达抑制自噬改善关节炎状况^[36]。冬凌草甲素通过抑制Atg5和Beclin-1的蛋白质水平发挥RA治疗作用。

由此可见,许多中药活性成分,如多酚类,生物碱类及萜类等,可能通过调控自噬,从而影响RA的病理过程。但是上述研究中也发现一些中药单体通过调节自噬过程逆转疾病进程的作用有时依赖于所用中药的剂量和浓度,从而产生不同的研究结果。因此,中药单体可通过调控自噬用于RA的防治,研究和开发这些中药不仅为RA的改善提供依据,也有助于自噬的分子机制研究。

4.2 中药复方 中药复方成分复杂多样,具有多靶点特性,临床上治疗RA疗效显著,然而,目前为止,中药复方通过调节自噬从而发挥抗RA作用的研究较少。通过总结文献发现,姜辉等^[37]研究证实五味温通除痹胶囊对于佐剂型关节炎大鼠模型具有一定治疗作用的同时,实验发现其可显著升高自噬蛋白Beclin-1,LC3 II的表达水平,说明五味温通除痹胶囊可能促进细胞自噬,减少RA-FLS的过度增殖,从而减轻关节软骨损伤。马武开等^[38]选取RA-FLS,金乌健骨方总提物低、中、高质量浓度(0.06, 0.6, 6.0 g·L⁻¹)及雷公藤多苷(0.03 g·L⁻¹)干预24 h后,检测LC3,Beclin-1,Bcl-2,Vps34 mRNA表达水平以及LC3,Beclin-1蛋白表达水平后发现苗药金乌健骨方能抑制RA-FLS自噬相关基因LC3,Beclin-1,Vps34表达,增强Bcl-2的表达水平从而调节RA进程。中药单体与复方对自噬相关蛋白表达的影响总结见表1。

5 结语

中医药在RA的健康维持和疾病控制中发挥着重要作用,中药衍生物和提取物具有副作用小、多靶点等特点,作为治疗RA的药物具有潜在应用前景。自噬作为RA药物靶点,可被多种中药所调控,提示自噬可能是中医药治疗RA的重要机制。越来越多的研究表明,中药制剂通过调节自噬相关信号通路及自噬相关蛋白可以对RA病程进展有良好的干预作用。本文综述了中药通过自噬途径干预RA的进展,希望通过了解自噬干预RA途径进一步扩大中药在基础研究中的作用;通过分析一些中药活

表 1 中药单体与复方对自噬相关蛋白表达的影响

Table 1 Effect of traditional Chinese medicine monomer and compound prescription on autophagy-related protein expression

类别	名称	药理特性	自噬相关蛋白的表达
中药单体	雷公藤甲素	雷公藤主要的活性成分,具有抗炎、抗肿瘤的作用	抑制 LC3, Beclin-1 表达及 LC3 Ⅱ/LC3 Ⅰ 的表达
	穿心莲内酯	穿心莲的主要活性成分,具有抗血管生成、抗炎等多种作用	抑制 LC3 Ⅱ 和 Beclin-1 表达
	青蒿琥酯	青蒿中获得的青蒿素的半合成衍生物,具有抗疟、抗炎作用	抑制 Bax, LC3 Ⅱ/LC3 Ⅰ 和 Beclin-1 的表达
	黄连素	生物碱衍生物,具有抗菌、抗肿瘤和抗炎等多种药用价值	促进 Atg5, Beclin-1 和 LC3 Ⅱ 的表达
	乌头碱	乌头的主要活性成分之一,具有解热、镇痛和抗风湿的作用	促进 LC3 表达
	黄芪多糖	黄芪的主要生物活性成分之一,具有多种生物和药理活性,包括抗氧化,抗肿瘤,免疫调节,抗病毒和抗炎作用	促进 Beclin-1 和 LC3 Ⅱ/LC3 Ⅰ 的表达
	水飞蓟素	天然的多酚类黄酮,具有抗氧化,抗炎和抗癌等作用	抑制 LC3 Ⅱ 和 Beclin-1 的表达
	大黄素	天然的蒽醌衍生物,具有抗氧化抗炎等作用	抑制 Beclin-1, Atg5 和 LC3 Ⅱ 水平的表达
	白藜芦醇	虎杖等中药中提取的多酚类物质,具有抗炎、抗氧化等特性	抑制 LC3 Ⅱ/LC3 Ⅰ , Beclin-1 表达
	甘草甜素	甘草根的活性成分,具有多种药理特性,包括抗病毒、抗炎、抗肿瘤以及免疫保护活性	抑制 HMGB-1 和 Beclin-1 水平及 LC3 的表达
	冬凌草甲素	从冬凌草中分离的生物活性二萜,表现出多种药理活性,包括抗菌、抗炎、促凋亡、抗癌作用	抑制 Atg5 和 Beclin-1 表达
	中药复方 五味温通除痹胶囊	桂枝、茯苓、淫羊藿、片姜黄、黄芩组成,临床上对于治疗 RA 疗效明确	促进 Beclin-1, LC3 Ⅱ 表达
	金乌健骨方	金毛狗脊、乌梢蛇、千年健、黑骨藤、三七粉、小花青风藤、白芍、姜黄等组成,可有效减轻 RA 相关症状	促进 LC3, Beclin-1, Vps34 表达;抑制 Bcl-2 表达

性成分和方剂对自噬相关信号通路的特定靶点的作用,进一步明确自噬双向调节的特点,提示具有自噬调节能力的中药可能在治疗 RA 中具有骨保护作用;通过综述中药与自噬之间的联系,有利于探明中西医在机制方面的内在联系,有利于临床上中药的应用。但是目前发现支持自噬诱导干预 RA 的机制证据并未得到整体明确验证,中药控制自噬的精确分子机制和信号传导途径仍未完全明确,而且这些中药大多有待广泛应用于临床治疗中。今后的工作需要进一步探索自噬调节的全面作用机制,并通过体内体外模型明确中药制剂对 RA 疾病的具体机制作用,以便进一步将其应用于临床治疗中。

[参考文献]

[1] CHUNG I M, KETHARNATHAN S, THIRUVENGADAM M, et al. Rheumatoid arthritis: the stride from research to clinical practice [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(6):900.

[2] 周英武,任明,胡镜清. 中医慢性病防治科研成果转化现状分析[J]. 中医药管理杂志, 2018, 26(2):5-8.

[3] CHADHA S, BEHL T, BUNGAU S, et al. Focus on the multimodal role of autophagy in rheumatoid arthritis[J]. Inflammation, 2020, doi: 10. 1007/s10753-020-01324-8.

[4] KARAMI J, MASOUMI M, KHORRAMDELAZAD H, et al. Role of autophagy in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: latest evidence and therapeutic approaches[J]. Life Sci, 2020, 254: 117734.

[5] NAKATOGAWA H, SUZUKI K, KAMADA Y, et al. Dynamics and diversity in autophagy mechanisms: lessons from yeast[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2009, 10(7):458-467.

[6] JUNG C H, JUN C B, RO S H, et al. ULK-Atg13-FIP200 complexes mediate mTOR signaling to the autophagy machinery[J]. Mol Biol Cell, 2009, 20(7): 1992-2003.

[7] TROCOLI A, DJAVAHERI-MERGNY M. The complex interplay between autophagy and NF-κB signaling pathways in cancer cells[J]. Am J Cancer Res, 2011, 1(5):629-649.

[8] DERETIC V, SAITOH T, AKIRA S. Autophagy in infection, inflammation and immunity [J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(10):722-737.

[9] LEVINE B, MIZUSHIMA N, VIRGIN H W. Autophagy in immunity and inflammation[J]. Nature,

- 2011,469(7330):323-335.
- [10] ZHU L, WANG H, WU Y, et al. The autophagy level is increased in the synovial tissues of patients with active rheumatoid arthritis and is correlated with disease severity [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, doi: 10.1155/2017/7623145.
- [11] VAN LOOSDREGT J, ROSSETTI M, SPREAFICO R, et al. Increased autophagy in CD4⁺ T cells of rheumatoid arthritis patients results in T-cell hyperactivation and apoptosis resistance [J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(12):2862-2870.
- [12] BARTOK B, FIRESTEIN G S. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis [J]. *Immunol Rev*, 2010, 233:233-255.
- [13] CHABAUD M, DURAND J M, BUCHS N, et al. Human interleukin-17: a T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium[J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42:963-970.
- [14] MEDINA-GOMEZ G. Mitochondria and endocrine function of adipose tissue [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012, 26:791-804.
- [15] OSELLAME L D, BLACKER T S, DUCHEN M R. Cellular and molecular mechanisms of mitochondrial function [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012, 26:711-723.
- [16] DERETIC V, LEVINE B. Autophagy, immunity, and microbial adaptations[J]. *Cell Host Microbe*, 2009, 5: 527-549.
- [17] VIRGIN H W, LEVINE B. Autophagy genes in immunity[J]. *Nat Immunol*, 2009, 10:461-470.
- [18] KIM E K, KWON J E, LEE S Y, et al. IL-17 mediated mitochondrial dysfunction impairs apoptosis in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts through activation of autophagy [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 19 (1):e2565.
- [19] FOULQUIER C, SEBBAG M, CLAVEL C, et al. Peptidyl arginine deiminase type 2 (PAD-2) and PAD-4 but not PAD-1, PAD-3, and PAD-6 are expressed in rheumatoid arthritis synovium in close association with tissue inflammation [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56 (11):3541-3553.
- [20] LI R F, CHEN G, REN J G, et al. The adaptor protein p62 is involved in RANKL-induced autophagy and osteoclastogenesis [J]. *J Histochem Cytochem*, 2014, 62(12):879-888.
- [21] KRISHNAMURTHY A, JOSHUA V, HAJHENSOLD A, et al. Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated auto antibody-mediated bone loss [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(4):721-729.
- [22] 王云卿, 梁秋芳, 刘喜德, 等. 单味中药及其衍生物对类风湿关节炎治疗作用研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 4(12):77-80.
- [23] XIE C, JIANG J, LIU J, et al. Triptolide suppresses human synoviocyte MH7A cells mobility and maintains redox balance by inhibiting autophagy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 115:108911
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] FENG F B, QIU H Y. Effects of artesunate on chondrocyte proliferation, apoptosis and autophagy through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in rat models with rheumatoid arthritis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102:1209-1220.
- [27] DINESH P, RASOOL M. Berberine mitigates IL-21/IL-21R mediated autophagic influx in fibroblast-like synoviocytes and regulates Th17/Treg imbalance in rheumatoid arthritis [J]. *Apoptosis*, 2019, 24 (7/8) : 644-661.
- [28] 邵鑫, 袁叶双, 蒋先虹, 等. 乌头碱对类风湿性关节炎成纤维细胞样滑膜细胞增殖、凋亡及自噬的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(24):3066-3070, 3074.
- [29] MALEMUD C J. The PI3K/Akt/PTEN/mTOR pathway: a fruitful target for inducing cell death in rheumatoid arthritis? [J]. *Future Med Chem*, 2015, 7 (9):1137-1147.
- [30] MENG Q, DU X, WANG H, et al. Astragalus polysaccharides inhibits cell growth and pro-inflammatory response in IL-1 β stimulated fibroblast-like synoviocytes by enhancement of autophagy via PI3K/Akt/mTOR inhibition [J]. *Apoptosis*, 2017, 22 (9):1138-1146.
- [31] TONG W W, ZHANG C, HONG T, et al. Silibinin alleviates inflammation and induces apoptosis in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes and has a therapeutic effect on arthritis in rats [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):3241.
- [32] 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.
- [33] 潘书涵,王永萍,李月,等. 大黄素对CIA大鼠自噬与凋亡基因表达的作用研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(2):301-303.
- [34] XU K, XU P, YAO J F, et al. Reduced apoptosis correlates with enhanced autophagy in synovial tissues of rheumatoid arthritis[J]. Inflamm Res, 2013, 62(2): 229-237.
- [35] LIU R, TAO E, YU S, et al. The suppressive effects of the petroleum ether fraction from atractylodes lancea DC on a collagen-induced arthritis model [J]. Phytother Res, 2016, 30(10): 1672-1679.
- [36] SHAFIK N M, EL-ESAWY R O, MOHAMED D A, et al. Regenerative effects of glycyrrhizin and/or platelet rich plasma on type- II collagen induced arthritis: targeting autophagy machinery markers, inflammation and oxidative stress[J]. Arch Biochem Biophys, 2019, 675:108095.
- [37] 姜辉,秦秀娟,万磊,等. 五味温通除痹胶囊对佐剂性关节炎大鼠自噬蛋白 Beclin-1、LC3- II 表达的影响[J]中成药, 2017, 39(8):1566-1572.
- [38] 马武开,曾晨,徐晖,等. 苗药金乌健骨方对类风湿关节炎滑膜细胞自噬的调控作用研究[J]. 中药材, 2019, 42(4):891-896.

[责任编辑 孙丛丛]

·书讯·

右美托咪定在手足外科手术麻醉中的应用 ——评《神经外科麻醉学》

右美托咪定是一种新型临床麻醉剂,属于高选择性 α 受体激动剂,具有快速麻醉和低肾毒的特征,广泛用于外科手术麻醉。其中,右美托咪定在手足手术麻醉中起着重要作用,它具有很高的抗焦虑作用,麻醉后比较安全,而且副作用少。对此,《神经外科麻醉学》基于神经外科麻醉学丰富的基础理论,对神经药理学深入探讨,系统地阐述了神经外科手术体位与麻醉,其中包括右美托咪定的麻醉药理以及操作流程等,为医学工作者注外科手术麻醉提高右美托咪定的麻醉效果提供重要参考。

《神经外科麻醉学》作为神经外科麻醉医生必备专业参考书,基于韩如泉、王保国、王国林等医学研究者多年临床经验,参考国内外神经外科麻醉学学者的最新研究成果,经多方临床考证,最终于2018年编撰而成,人民卫生出版社发行。

该书总结了神经外科麻醉学经验,不仅系统地介绍了神经外科麻醉学领域的基础理论知识及基本操作技术,还论述了常见和疑难神经外科麻醉问题的解决途径和方法。其中,第一章详尽地阐述了神经药理学的基础理论,为外科手术麻醉奠定重要的理论基础。第二篇神经系统功能监测中对神经外科的麻醉方法、肌肉松弛药在神经外科麻醉中的应用进行综合论述,为右美托咪定在手足外科手术麻醉中的应用提供临床实践指导。

《神经外科麻醉学》多个篇章中贯穿右美托咪定在手足外科手术麻醉中应用的相关知识,在知识的讲解上具有系统性及全面性。首先,该书在第一章的理论部分,对神经药理学基础进行简要分析,在第二十二、二十三章分别讨论了神经外科麻醉方法、肌肉松弛药在神经外科麻醉中的应用,对外科麻醉药物,特别是右美托咪定应用前的准备工作、应用中的具体操作步骤以及注意事项详细进行研究,并在第四篇中对神经外科麻醉学进行细化分析,探讨了手足等创伤型的神经外科麻醉流程,为临床麻醉师在手足外科手术麻醉中有效地利用右美托咪定进行麻醉工作确定了方向。此类知识的阐述层层递进,理论的展开逐步细化,使读者能在有限时间内建立起右美托咪定在手足外科手术麻醉中应用的知识框架,便于读者对知识的理解及掌握。

该书理论联系实际,邀请了北京市神经外科研究所、首都医科大学宣武医院、中国科学院的知名专家结合临床进行编写。多位编撰人员在大量收集以及查阅国内外先进外科麻醉学研究成果的基础上,结合我国临床外科麻醉的需求,在第二篇的神经系统功能监测部分,增加了脑氧供需平衡功能监测及其在神经外科围术期的应用、脑皮质功能区及脑连接定位技术和脑网络组学研究进展及展望等内容,全面更新了第2版的内容,包括目前临床常用的各种有效监测手段,使得该书的内容具有较强的实用性,参考价值很高。

《神经外科麻醉学》注重知识的创新性及前沿性,临床各论中,对原版内容进行了大幅更新。在临床实践中,右美托咪定用于手足神经外科手术期间的麻醉。它是一种高度特异性和选择性的受体激动剂,可以抑制去甲肾上腺素的释放,降低交感神经压力指数,减轻各种刺激引起的恢复期患者的高血压反应。因此,对这一药物应用的掌握十分重要。该书由神经外科医生负责编写了每章的第一部分,以便于增加神经外科麻醉医生对相应神经外科手术中右美托咪定等麻醉药物的了解,更好的完成手术配合。

《神经外科麻醉学》一书内容上具有显著的前沿性、完整性、创新性特点。该书的结构编排中,注重知识阐述的系统性及完整性,同时利用严谨的文字、精美的图片以及图解相结合,采用图文并茂的形式,生动、形象地将零碎且繁琐的知识更加地系统化、简洁化,使枯燥乏味的理论知识具体化,学生可以在脑海中形成清晰地理论知识体系,更方便学生学习及掌握,进而为手足外科手术麻醉中右美托咪定的应用原理及操作规范进行系统学习,为医学行业输送专业型麻醉人才提供保障。本书可供从事外科麻醉专业教学的教职人员教学参考,也可作为神经学、麻醉学的医学工作者及科研人员的指导教材。

(作者张晓伟,河北省承德市第三医院,河北 承德 067000)