

中医药调控氧化应激治疗骨关节炎的研究进展

姚彬¹, 王占魁¹, 康武林¹, 董佩², 白元帅², 陈永程², 袁普卫²

(1. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712046;

2. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046)

摘要 骨关节炎(osteoarthritis, OA)是临床常见的一种慢性退行性疾病,其发病机制目前尚未完全明确。近年来,氧化应激在 OA 发生发展中的作用备受学术界关注。目前研究已证实,中医药可通过多种途径调控氧化应激,延缓 OA 的病情进展。本文概述了氧化应激,介绍了氧化应激在 OA 发生发展中的作用,对中医药调控氧化应激治疗 OA 的研究进展进行了综述,为 OA 的临床治疗提供了新的思路。

关键词 骨关节炎;氧化性应激;活性氧;中医药疗法;综述

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种慢性、退行性关节疾病,其主要特征包括关节间隙狭窄、滑膜炎、软骨变性以及继发的骨质增生。该病的主要临床表现为关节疼痛、僵硬和运动功能障碍^[1],好发于中老年人^[2],严重影响患者的生活质量。随着我国人口老龄化程度的不断加剧,OA 的患病率呈逐年上升的趋势^[3]。目前研究已证实,OA 的发生与年龄、性别、肥胖、遗传和氧化应激等因素密切相关^[4],但是其确切的发病机制尚不清楚。近年来,关于氧化应激在 OA 发生发展中的作用备受学术界关注。研究^[5]发现,活性氧(reactive oxygen species, ROS)介导的氧化应激能够通过调控软骨细胞凋亡和激活炎症介质诱导滑膜炎,从而导致 OA 的发生。中医药在治疗 OA 方面具有悠久的历史和丰富的临床经验。近年来的研究表明,中医药可通过多种途径调控氧化应激,延缓 OA 的病理过程^[6-7]。本文就中医药调控氧化应激治疗 OA 的研究进展进行综述,以期对 OA 的临床治疗提供新的思路。

1 氧化应激概述

氧化应激是指机体内 ROS 的产生量超过机体抗氧化防御系统的消除水平,从而造成细胞和组织损伤的一种病理反应^[8]。这一概念最早由德国生物学家 Helmut Sies 在 20 世纪 80 年代提出,为我们理解许多疾病的发生和发展提供了新的视角。ROS 是一类高

度活性的自由基分子,包括超氧阴离子、 H_2O_2 、羟自由基、NO 和单线态氧等在氧分子的还原产物。ROS 的主要产生地点是细胞内的线粒体呼吸链复合物。这些复合物在完成线粒体内的氧化磷酸化过程时,负责将电子传递给氧分子。如果氧分子无法完全接受这些电子时,就会产生 ROS 作为这一过程的副产物。在此过程中,线粒体呼吸链复合物 I 和复合物 III 被认为是 ROS 的主要来源^[9]。在生理情况下,低浓度的 ROS 作为细胞内信号传导机制的组成部分,通过调节基因表达、细胞凋亡、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的合成和分解及细胞因子的产生,来维持内环境稳态^[10]。然而,在病理情况下,内、外源性有害刺激均可诱导体内 ROS 大量生成并堆积,而过量的 ROS 会导致丙二醛(malondialdehyde, MDA)等脂质过氧化产物的过表达,并攻击线粒体、蛋白质、脂质、DNA 等生物大分子,从而造成细胞死亡或组织结构损伤^[11]。为了应对氧化应激的损伤,机体内进化出了一套抗氧化防御系统,该系统包括酶类抗氧化剂和非酶类抗氧化剂两大类。酶类抗氧化剂包括超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)和还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)等,非酶类抗氧化剂包括维生素 C、维生素 E、 β -胡萝卜素等^[12]。

2 氧化应激在 OA 发生发展中的作用

2.1 引发软骨细胞炎症反应

炎症是一种复杂的生理反应,它通常是身体对刺激物或损伤的防御性反应。在软骨组织中,氧化应激与炎症反应是一个相互促进的过程,炎症反应的发生

基金项目:陕西省中医药管理局重点研究室建设项目(陕中医药发[2018]32 号);中医药“双链融合”中青年科研创新团队建设(2022-SLRH-LJ-001)

通讯作者:袁普卫 E-mail:spine_surgeon@163.com

促进了氧化应激的产生,而氧化应激导致的细胞损伤又会进一步加重炎症反应^[13]。当受到外界刺激信号时,软骨细胞会释放多种炎症因子,包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 和 γ 干扰素等。这些炎症因子的存在会激活诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)并诱导 NO 的合成^[14]。NO 通过减少内源性 IL-1 受体拮抗剂和合成转化生长因子- β , 在 OA 的发展中起到促炎和破坏性介质的作用^[15]。此外,NO 还可以通过激活核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 及其下游的炎症因子、趋化因子、iNOS 和环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2) 等,进一步加剧炎症反应^[16]。因此,氧化应激引发的炎症反应会对软骨细胞造成损伤,从而加速 OA 进程。

2.2 加速软骨细胞凋亡

细胞凋亡是一种高度有序的程序性细胞死亡方式,在有机体的生长发育过程中扮演着重要角色,包括发育、免疫调节和组织修复。在软骨组织中,软骨细胞凋亡是最常见的细胞死亡方式。在 OA 发生发展中,氧化应激被认为是促进软骨细胞凋亡的一个重要因素。在氧化应激条件下,线粒体功能受损,导致线粒体膜的通透性改变,这会引起线粒体内部电位的丧失和细胞色素 c 等蛋白质的释放。释放出的细胞色素 c 能够与凋亡蛋白激活因子-1(apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1) 结合,形成细胞色素 c/Apaf-1 复合物。这一复合物能够激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(Caspases)家族蛋白级联反应,从而导致软骨细胞凋亡^[17]。也有研究^[18]表明,ROS 过度产生会导致脂质过氧化产物 4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE) 的增加;4-HNE 的积累会进一步激活 Caspase-3、Caspase-8 和 Caspase-9 等凋亡相关蛋白酶,同时下调抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, BCL-2) 基因的表达,并上调促凋亡蛋白 BCL-2 相关 X 蛋白(BCL-2 associated X protein, BAX) 的表达,从而促进软骨细胞的凋亡过程。此外,还有研究^[19-20]发现,氧化应激会对 ECM 蛋白质的合成和分泌产生不利影响,导致蛋白质在内质网中堆积,从而引发内质网应激。内质网应激所引发的细胞凋亡被称为内质网应激凋亡通路。在 OA 的软骨细胞中,内质网应激会干扰其稳态,并激活未折叠蛋白反应(unfolded protein reaction, UPR),持续且不可逆的内质网

应激最终会引发软骨细胞的凋亡,从而导致 OA 的发生。

2.3 加速软骨细胞衰老

细胞衰老是一种不可逆的细胞周期停滞状态,主要表现为细胞体积、细胞核的增大和线粒体数量的减少。OA 的发生率随着年龄的增长而升高,软骨细胞的衰老在 OA 的发病中起着重要作用^[21]。端粒缩短被认为是软骨细胞衰老的重要原因^[22]。端粒是染色体末端的重要结构,其主要作用是保护染色体免受损伤和稳定基因组。当细胞进行复制时,每次 DNA 合成过程都会导致端粒长度缩短。当端粒长度缩短至一定程度时,端粒的保护功能丧失,细胞将停止增殖,并通过 DNA 损伤途径触发复制性衰老。研究^[23]发现,老年患者(年龄 ≥ 50 岁)软骨细胞中的 GSH/氧化谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG) 比例低于年轻患者(年龄 18 ~ 49 岁)软骨细胞中的 GSH/GSSG 比例。这一结果表明,在 OA 的发展进程中,氧化应激水平随着年龄的增加而升高。在氧化应激的状态下,软骨细胞内的 ROS 水平增加,这会直接损害细胞核中的 DNA。由于端粒酶无法正确修复或维护端粒的完整性,端粒缩短的速度加快,从而导致软骨细胞衰老和软骨老化的速度加速^[24]。

3 中医药调控氧化应激治疗 OA

3.1 中药提取物

ROS 所诱导的氧化应激是引发软骨细胞炎症反应、加速软骨细胞凋亡和衰老的关键机制。许多研究^[25-30]已证实,含有多酚、黄酮、皂苷、多糖等抗氧化成分的中药提取物可以通过增强机体的抗氧化系统来抑制 ROS 的产生,从而有效延缓 OA 的进程。白藜芦醇是从中药虎杖及葡萄等植物中提取的一种天然多酚化合物,具有抗氧化、抗癌、抗衰老的作用^[31]。白藜芦醇能提高 OA 大鼠体内沉默信息调节因子 1(silence information regulator 1, SIRT1) 水平,进而降低叉头框转录因子 O1(forkhead transcription factor O1, FOXO1) 乙酰化水平,激活 SOD 和 GSH 的活性,降低 MDA、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达水平^[32]。这一研究结果提示,白藜芦醇可以通过调节 SIRT1/FOXO1 信号通路,抑制炎症反应,保护软骨细胞,维持软骨细胞内氧化应激平衡,从而减轻软骨组织损伤。此外,白藜芦醇还可以激活核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/血红素加氧

酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1)/醌氧化还原酶 1 (quinone oxidoreductase 1, NQO1) 信号通路,上调 SOD、CAT 的表达,降低 ROS 以及炎症因子 NF- κ B、COX-2 和 iNOS 的表达水平,抑制 H₂O₂ 诱导的软骨细胞凋亡^[33]。大黄素是一种从中草药大黄中提取出来的蒽醌类化合物,具有抗炎、抗氧化、调节免疫的作用^[34]。大黄素可以降低基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-3 和 MMP-9 的表达水平,抑制 ECM 的降解;同时大黄素可降低 ROS 和 MDA 表达水平,提高 SOD、CAT、GSH 和 BCL-2 表达水平^[35]。此研究结果提示,大黄素可增强软骨细胞抗氧化能力,抑制软骨细胞凋亡,延缓 OA 进展。橙皮素是从芸香科植物中提取的一种黄酮类化合物,具有抗氧化、抗炎、降血脂的作用^[36]。研究^[37]发现,采用橙皮素干预脂多糖诱导的 OA 软骨细胞后,IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 ROS 的表达水平下降, GSH 的表达水平上升, II 型胶原 (collagen type II, COL2) 的降解减少。这一研究结果提示,橙皮素可以通过抑制 ROS 诱导的氧化应激缓解脂多糖诱导的软骨细胞损伤。黄芪多糖是存在于中药黄芪中的生物活性成分,具有抗衰老、抗氧化、调节机体免疫力的功能^[38]。黄芪多糖可通过抑制 OA 大鼠 Toll 样受体 4 (Toll-like receptors, TLR4)/NF- κ B p65 通路相关分子的表达,上调软骨组织中 SOD 的表达,降低 NO、MDA、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达水平,发挥抗炎、抗氧化应激、抑制 ECM 降解的作用,从而减少软骨损伤^[39]。石斛碱是从中草药石斛的茎中提取的一种吡咯里西啶衍生物类生物碱,具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化和调节免疫的功效^[40]。研究^[41]发现,石斛碱通过干预 NF- κ B 信号通路,抑制 IL-1 β 诱导的软骨细胞 ECM 的降解,下调 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 ROS 的表达,发挥抗炎、抗氧化和抗衰老的作用,从而保护软骨细胞。当归多糖是从当归中提取的具有造血、抗衰老、抗氧化的生物大分子^[42]。当归多糖可以通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路、上调 SOD 和 CAT 的表达和降低 MDA 的含量,阻止氧化应激对软骨细胞的损伤;同时当归多糖还可降低 MMP-13 的表达水平,抑制 IL-1 β 引起的软骨降解^[43]。苍术内酯 II 是从苍术中提取的一种倍半萜,具有抗炎、抗癌的作用^[44]。研究^[45]发现,苍术内酯 II 可显著减轻 OA 大鼠软骨的损伤,抑制凋亡相关蛋白 Caspase-3、Caspase-9、BAX 的表达,降低 MDA 和炎症因子的表达水平,并增加

GSH、SOD 的含量。这一研究结果表明,苍术内酯 II 可以通过抑制软骨细胞凋亡、降低炎症反应、调控 NF- κ B 和 STAT3 信号通路发挥抑制氧化应激的作用。葛根素是从葛根中提取的一种异黄酮类化合物,具有抗衰老、抗氧化、促进成骨分化的作用^[46]。研究^[47]发现,葛根素通过激活 OA 大鼠体内 Nrf2/HO-1 信号通路,降低炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的含量,抑制 MDA、MMP-3、MMP-13 的表达,上调 SOD 和 CAT 的表达,改善 OA 大鼠的软骨退变。此外,牛蒡苷、黄芪总黄酮、鹿茸多肽、人参皂苷、姜黄素、小豆蔻素、绞股蓝提取物、红景天苷、白杨素、钩藤碱、汉黄芩素、茶黄素均能降低与 OA 相关的炎症指标,增加 SOD 含量,并下调 MDA 在软骨组织或血清中的表达,减少炎症因子浸润,减轻氧化应激损伤,从而阻止 OA 的病理进展^[48-59]。综上所述,中药提取物可通过调控氧化应激不同信号通路上的靶点蛋白,抑制软骨细胞凋亡和炎症因子的表达,延缓 OA 的进程。

3.2 中药复方

中药复方是在中医辨证审因的基础上,结合中药的特性,遵循君臣佐使的组方原理,由多种中药合理配伍组成的方剂。目前,中药复方在干预 OA 氧化应激方面已展现出巨大的潜力。无论是基于细胞实验和动物实验的基础研究,还是以患者为对象的临床研究,均显示出中药复方能够通过多层次、多靶点、多途径的方式来治疗 OA。身痛逐瘀汤出自《医林改错》,具有活血化瘀、通经止痛的功效,为临床常用的经典名方。研究^[60]发现,身痛逐瘀汤可以激活磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶/SIRT1 信号通路,抑制 MMP-3 和 MMP-13 的表达,提高 GSH 的含量,减少 ROS 和 MDA 的含量,减轻 OA 软骨细胞的氧化应激损伤,降低细胞凋亡率。强骨通痹胶囊可以降低大鼠血清中 MDA、NO 含量,提高 SOD、Nrf2、HO-1、NQO1 的表达水平^[61]。这一研究结果提示,强骨通痹胶囊具有干预 Nrf2-Kelch 样 ECH 关联蛋白 1 (kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)/抗氧化反应元件通路的能力,以减轻软骨细胞的氧化应激损伤,从而保护软骨组织。乌头汤出自《金匮要略》,具有祛寒除湿、通利关节的功效。研究^[62]表明,乌头汤具有抗炎镇痛、抗氧化、保护软骨细胞的作用。乌头汤可以调控 Nrf2/Keap1 通路,降低 OA 软骨细胞中 iNOS、NO 的表达水平,提高 SOD 的表达水平,抑制氧化应激反

应^[63]。补肝荣筋汤能够显著降低 OA 大鼠的软骨组织病理评分,有效减少 NO 含量,抑制炎症因子 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的释放,下调 Wnt5a 和 β -catenin 的表达,上调 Y 框转录因子 9 和 COL2 的表达^[64]。这一研究结果表明,补肝荣筋汤可以调控 Wnt/ β -catenin 信号通路和减少氧化应激,从而有效治疗 OA。荣筋拈痛方可下调 OA 大鼠 Keap1、iNOS 的表达,上调 Nrf2、HO-1、NQO-1 的表达,减轻 OA 大鼠软骨细胞的氧化应激损伤,延缓 OA 进程^[65]。消增强骨片可显著提高 OA 患者体内 SOD、GSH 的表达水平,降低 MDA 和 NO 的表达水平,同时减轻 OA 患者疼痛症状和改善关节功能^[66]。此结果提示,消增强骨片具有抗氧化能力,可以减轻疼痛和软骨组织的氧化应激损伤。另外,穿龙骨刺胶囊、新风胶囊、独活寄生汤、化瘀除湿通痹方、脊蛇祛湿胶囊、金乌骨通胶囊均可有效缓解 OA 患者的疼痛症状,促进关节功能恢复,提高患者血清 SOD 的含量,并降低血清 MDA 和相关炎症指标的含[67-72]。这些药物通过调节患者的抗氧化防御能力,减轻软骨组织的炎症损伤和退变,从而延缓 OA 病程的发展。

3.3 中医外治法

中医外治法源远流长,因其使用方便、直达病所、疗效显著,并可避免肝脏首过效应和胃肠道的干扰,而被广泛应用于 OA 的临床治疗中。陈瑜等^[73]对比了针刺和艾灸在治疗 OA 患者方面的疗效,结果发现这 2 种方法均能有效减轻 OA 患者的临床症状,降低血清中 TNF- α 、IL-1 β 及 MDA 的含量,提高 SOD 的含量。此结果表明,针刺和艾灸均能通过抑制氧化应激来治疗 OA。戚天臣等^[74]的研究结果显示,针灸联合揸针治疗 OA,可显著改善 OA 患者的关节功能,减轻疼痛,降低患者血清 TLR4、NF- κ B、TNF- α 、IL-1 β 和过氧化脂质(lipid peroxide, LPO)的表达水平,提高总抗氧化能力(total antioxidant capacity, T-AOC)。谈倩等^[75]的研究结果显示,碘乙酸钠诱导的 OA 大鼠软骨组织中 MDA 的含量及 NOX2、IL-1 β 的阳性表达显著升高,而 SOD 的表达降低;但是通过温针灸治疗后,这种趋势得到了逆转,大鼠足底疼痛阈值和软骨组织的病理学评分均低于治疗前。这表明温针灸可以减轻 OA 软骨组织的氧化应激损伤和抑制炎症反应,从而发挥治疗 OA 的作用。唐利等^[76]研究认为,采用针刺联合隔姜灸治疗 OA,可以显著提高患者血清 SOD、

GSH 的含量。曹文吉等^[77]研究发现,电热针可降低 OA 患者疼痛视觉模拟量表评分,提高患者血清 SOD 的表达水平,降低血清 MDA 的表达水平。聂克勤等^[78]采用银质针导热疗法治疗 OA,结果发现该疗法可降低患者血清 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、红细胞沉降率、MDA 和 LPO 的表达水平,提高 T-AOC 和 SOD 的表达水平。李献国等^[79]研究发现,中药熏洗可降低 OA 患者关节液中 IL-6、TNF- α 、CRP 和 MDA 的含量,提高关节液中 CAT 和 GSH 的含量。方涛等^[80]研究发现,刮痧联合针刺可显著降低血清 TNF- α 、IL-6 和 MDA 的含量,提高血清 SOD 的含量,减轻疼痛和改善关节功能。综上所述,中医外治法通过调节多个氧化应激靶点,可以有效延缓 OA 的病情进展。

4 小 结

近年来,越来越多的研究表明,氧化应激在 OA 的发生发展中起着重要的作用。氧化应激不仅能够引发软骨细胞的炎症反应,还可以加速软骨细胞的凋亡和衰老,从而加速 OA 的进展。中医药在治疗 OA 方面展现出了独特的优势,具有多途径、多靶点、多层次的特点,能够减轻软骨组织的氧化应激损伤,有效缓解 OA 症状和延缓病情进展。尽管中医药在调控氧化应激治疗 OA 方面取得了一定的研究进展,但仍存在一些问题和挑战:①中药的成分复杂,其作用机制尚未完全明确,需要进一步深入研究;②中医药调控氧化应激的作用靶点和信号通路尚不明确,需要开展更具深度的基础实验研究以揭示其具体作用机制;③目前的研究多在动物模型或细胞模型上进行验证,未来需要开展大样本、高质量、多中心的临床试验。随着基础医学和中医药现代化的不断发展,相信中医药将在 OA 的治疗中发挥更加重要的作用,为广大患者带来更好的治疗效果和生活质量。

参考文献

- [1] 中华医学会骨科学分会关节外科学组,中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组,国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院),等. 中国骨关节炎诊疗指南(2021 年版)[J]. 中华骨科杂志,2021,41(18):1291-1314.
- [2] PEREIRA D, RAMOS E, BRANCO J. Osteoarthritis [J]. Acta Med Port, 2015, 28(1):99-106.
- [3] ZHANG Z, HUANG C, JIANG Q, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis in China [J]. Ann Transl Med, 2020, 8(19):12-13.

- [4] VINA E R, KWONG C K. Epidemiology of osteoarthritis: literature update [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30 (2): 160 – 167.
- [5] RIEGGER J, SCHOPPA A, RUTHS L, et al. Oxidative stress as a key modulator of cell fate decision in osteoarthritis and osteoporosis: a narrative review [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28 (1): 76.
- [6] 杨萍. 白藜芦醇通过调控信号通路治疗膝骨关节炎的研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54 (4): 1311 – 1320.
- [7] 张梓宁, 邓荣辉, 付江楠, 等. 骨关节炎氧化应激及其干预措施的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2023, 31 (15): 1401 – 1405.
- [8] FORMAN H J, ZHANG H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20 (9): 689 – 709.
- [9] BHAT A H, DAR K B, ANEES S, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases: a mechanistic insight [J]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 74: 101 – 110.
- [10] LIU L, LUO P, YANG M, et al. The role of oxidative stress in the development of knee osteoarthritis: a comprehensive research review [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 1001212.
- [11] RAHAL A, KUMAR A, SINGH V, et al. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 761264.
- [12] SHARIFI-RAD M, ANIL KUMAR N V, ZUCCA P, et al. Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: back and forth in the pathophysiology of chronic diseases [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 694.
- [13] DAI Y, LIU S, LI J, et al. SIRT4 suppresses the inflammatory response and oxidative stress in osteoarthritis [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12 (5): 1965 – 1975.
- [14] AHMAD N, ANSARI M Y, HAQQI T M. Role of iNOS in osteoarthritis: pathological and therapeutic aspects [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235 (10): 6366 – 6376.
- [15] VUOLTEENAHO K, MOILANEN T, HÄMÄLÄINEN M, et al. Regulation of nitric oxide production in osteoarthritic and rheumatoid cartilage. Role of endogenous IL-1 inhibitors [J]. *Scand J Rheumatol*, 2003, 32 (1): 19 – 24.
- [16] AHMAD N, ANSARI M Y, BANO S, et al. Imperatorin suppresses IL-1 β -induced iNOS expression via inhibiting ERK-MAPK/AP1 signaling in primary human OA chondrocytes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 85: 106612.
- [17] BOCK F J, TAIT S W G. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21 (2): 85 – 100.
- [18] VAILLANCOURT F, FAHMI H, SHI Q, et al. 4-Hydroxynonenal induces apoptosis in human osteoarthritic chondrocytes: the protective role of glutathione-S-transferase [J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10 (5): R107.
- [19] 赵奎, 潘润桑, 蓝奉军, 等. 骨关节炎中自噬与凋亡相互作用的分子机制 [J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28 (18): 2912 – 2917.
- [20] RELLMANN Y, EIDHOF E, DREIER R. Review: ER stress-induced cell death in osteoarthritic cartilage [J]. *Cell Signal*, 2021, 78: 109880.
- [21] KIRSCH V, RAMGE J M, SCHOPPA A, et al. In vitro characterization of doxorubicin-mediated stress-induced premature senescence in human chondrocytes [J]. *Cells*, 2022, 11 (7): 1106.
- [22] YUDOH K, NGUYEN V T, NAKAMURA H, et al. Potential involvement of oxidative stress in cartilage senescence and development of osteoarthritis: oxidative stress induces chondrocyte telomere instability and downregulation of chondrocyte function [J]. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7 (2): 380 – 391.
- [23] CARLO M D Jr, LOESER R F. Increased oxidative stress with aging reduces chondrocyte survival: correlation with intracellular glutathione levels [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48 (12): 3419 – 3430.
- [24] GOSSAN N, BOOT-HANDFORD R, MENG Q J. Ageing and osteoarthritis: a circadian rhythm connection [J]. *Biogerontology*, 2015, 16 (2): 209 – 219.
- [25] ANSARI M Y, AHMAD N, HAQQI T M. Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: role of polyphenols [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110452.
- [26] 李辉, 谢兴文, 赵永利, 等. 中药有效成分防治骨关节炎的作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53 (23): 7543 – 7552.
- [27] CHEN J, HUANG L, LIAO X. Protective effects of ginseng and ginsenosides in the development of osteoarthritis (Review) [J]. *Exp Ther Med*, 2023, 26 (4): 465.
- [28] 张爽, 毕映燕, 刘晓婷, 等. 中药有效成分调控氧化应激防治骨关节炎的研究进展 [J/OL]. *中国实验方剂学杂志*, 2024 [2024 – 01 – 18]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20232436>.
- [29] 杨泓毅, 林龙飞, 刘宇灵, 等. 黄酮类化合物抗骨关节炎机制研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54 (24): 8290 – 8300.
- [30] 杨波, 周明旺, 吉星, 等. 中药有效成分调节线粒体保护骨关节炎软骨的研究进展 [J]. *中草药*, 2021, 52 (7):

- 2117-2133.
- [31] 褚云峰,于红燕,杨琪,等.白藜芦醇在骨关节炎中的作用及机制研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2022,28(9):1351-1355.
- [32] 任伟亮,焦永伟,张健,等.白藜芦醇对膝关节炎模型大鼠关节液中氧化应激和炎症因子的调控作用[J].中国组织工程研究,2024,28(32):5154-5158.
- [33] 杨波,龙慧,王郑钢,等.白藜芦醇激活 Nrf-2 信号抑制 H₂O₂ 诱导的骨关节炎软骨细胞凋亡、氧化损伤和炎症反应[J].中国现代应用药学,2021,38(19):2359-2366.
- [34] 吴丛宇,周悦,上官璐茜,等.大黄的药理作用机制研究进展[J].中国药科大学学报,2023,54(5):634-643.
- [35] 陈晨,郑润泉,张贵春.大黄素对骨关节炎软骨细胞增殖、凋亡和氧化应激的影响[J].中国组织工程研究,2024,28(28):4528-4534.
- [36] 巢同磊,王欠欠.橙皮素及其衍生物的药理作用研究进展[J].中草药,2018,49(14):3446-3451.
- [37] 罗善超,唐继仁.橙皮素抑制氧化应激影响软骨细胞的炎性退变[J].中国组织工程研究,2024,28(26):4184-4188.
- [38] 刘洋,杜婧,沈颜红.10 种药用黄芪属植物化学成分及药理作用的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(18):222-234.
- [39] 陈景涛,陈有,李玉静,等.黄芪多糖抑制 Toll 样受体 4/核因子 κ B p65 通路治疗大鼠膝骨关节炎[J].中国组织工程研究,2023,27(31):5002-5008.
- [40] 杨翾,张奕,陈超斌,等.石斛碱对 IL-1 β 诱导的软骨细胞增殖和凋亡的影响及其机制研究[J].时珍国医国药,2023,34(6):1338-1340.
- [41] CHEN H, TU M, LIU S, et al. Dendrobine alleviates cellular senescence and osteoarthritis via the ROS/NF- κ B axis[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3):2365.
- [42] 张玉,王凯平.当归多糖的研究进展[J].中国药学杂志,2023,58(12):1065-1073.
- [43] 徐翀,申利民,苑文杰.当归多糖通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制骨关节炎软骨细胞氧化应激损伤与炎症反应[J].陕西中医,2022,43(6):700-703.
- [44] 庄丹,秦靖,王慧阳,等.苍术的药效成分研究进展[J].生物加工过程,2021,19(3):306-313.
- [45] 杨光,惠越,陈奎,等.苍术内酯 II 对骨关节炎大鼠软骨损伤、血清炎症因子和氧化应激的调节作用及机制研究[J].中医学报,2021,36(3):601-607.
- [46] 叶彬,闫小巧,雷婷,等.葛根药材 HPLC 指纹图谱与 6 种成分含量测定研究[J].中草药,2023,54(24):8222-8227.
- [47] 陈鸿,阮红日,马天文,等.葛根素干预软骨氧化应激和 Nrf2/HO-1 通路改善 PTOA 大鼠软骨退变的机制[J].畜牧兽医学报,2023,54(9):3951-3963.
- [48] LIU Y, HOU M, PAN Z, et al. Arctiin-reinforced antioxidant microcarrier antagonizes osteoarthritis progression [J]. J Nanobiotechnology, 2022, 20(1):303.
- [49] 任伟亮,焦永伟,张健,等.黄芪总黄酮对骨关节炎软骨细胞氧化应激和炎症因子分泌的影响[J].郑州大学学报(医学版),2019,54(4):603-606.
- [50] 李振华,赵文海,周秋丽.鹿茸多肽对抗骨关节炎软骨细胞氧化损伤作用的实验研究[J].中国骨伤,2011,24(3):245-248.
- [51] 黎立,李晓旭,司裕,等.人参皂苷 Rb2 保护关节软骨细胞对抗氧化应激的作用机制研究[J].中国矫形外科杂志,2018,26(9):845-849.
- [52] 宋永周,关键,李明,等.姜黄素对体外培养软骨细胞氧化应激反应的影响[J].实用医学杂志,2016,32(2):188-191.
- [53] PENG Y J, LU J W, LEE C H, et al. Cardamonin attenuates inflammation and oxidative stress in interleukin-1 β -stimulated osteoarthritis chondrocyte through the Nrf2 pathway [J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(6):862.
- [54] 刘文斌,李艳兵,周焱涛.绞股蓝提取物通过调控 lncrna PICSAR 对 IL-1 β 诱导软骨细胞损伤的保护作用及机制研究[J].疑难病杂志,2021,20(10):1045-1049.
- [55] 杨科,周祖山,何彦春,等.红景天苷通过激活 Nrf2/HO-1 通路减轻 KOA 大鼠软骨退变的作用机制研究[J].世界科学技术-中医现代化,2023,25(4):1408-1415.
- [56] 杨阳,何宇,史于传,等.白杨素通过 PI3K/AKT 信号通路抑制 LPS 诱导的软骨细胞自噬[J].中国药理学通报,2021,37(5):662-668.
- [57] 王西彬,左瑞庭,王新立,等.钩藤碱通过 Nrf2/HO-1 信号通路抑制 IL-1 β 诱导的软骨细胞损伤[J].中国骨质疏松杂志,2023,29(7):966-970.
- [58] 李会东,杨学钰,郭文帆,等.汉黄芩素调节炎症通路对膝骨关节炎大鼠炎性损伤的影响[J].世界临床药物,2023,44(6):552-560.
- [59] 郭文帆,杨学钰,郑雪君,等.茶黄素调节 AMPK/SIRT1/NF- κ B 信号通路对膝骨关节炎大鼠的治疗作用[J].河北医学,2023,29(1):42-49.
- [60] 王政臻,黄俊卿,杨彬,等.基于 AMPK/Sirt1 信号通路探讨身痛逐瘀汤含药血清对膝骨性关节炎大鼠软骨细胞的保护作用[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(16):33-42.

- [61] 李浩,张天臣. 强骨通痹胶囊对大鼠骨关节炎氧化应激的影响及作用机制[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(14): 1472-1477.
- [62] 王振凯,孙滋璞,陶盼,等. 乌头汤治疗膝关节骨性关节炎作用机制研究进展[J]. 江苏中医药, 2023, 55(4): 83-86.
- [63] 陈长兴,仲卫红,金灵璐,等. 乌头汤抑制膝关节炎软骨细胞氧化应激反应的作用研究[J]. 风湿病与关节炎, 2022, 11(11): 1-4.
- [64] WANG S, DING P, XIA X, et al. Bugan Rongjin decoction alleviates inflammation and oxidative stress to treat the postmenopausal knee osteoarthritis through Wnt signaling pathway[J]. Biomed Eng Online, 2021, 20(1): 103.
- [65] 付长龙,谢新宇,邱志伟,等. 基于 Incrna NEAT1 与 Nrf2/ARE 通路研究荣筋拈痛方延缓膝关节炎软骨退变作用机制[J]. 康复学报, 2022, 32(4): 332-337.
- [66] 王翠平,梁翼,余文景,等. 消增强骨片联合西药治疗对膝关节炎患者疼痛症状、关节功能及氧化应激的影响[J]. 成都医学院学报, 2023, 18(6): 732-735.
- [67] 滕元平,时宝振,赵全阳,等. 穿龙骨刺片联合艾瑞昔布治疗膝关节炎的疗效及对氧化应激的影响[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(8): 1674-1677.
- [68] 程园园,刘健,万磊,等. 新风胶囊对膝关节炎患者 B、T 淋巴细胞衰减因子及氧化应激的影响[J]. 免疫学杂志, 2013, 29(5): 416-421.
- [69] 张斌山. 独活寄生汤对风寒湿痹型关节炎患者关节液中炎症因子、氧化应激及脂肪细胞因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(6): 186-191.
- [70] 吕颖智. 化瘀除湿通痹方对肾虚血瘀型膝关节炎患者疗效观察及对关节液中炎症因子、氧化应激因子的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(3): 205-208.
- [71] 张月清,周宗波,黄健. 脊蛇祛湿胶囊联合消肿通痹贴膏治疗膝关节炎临床疗效及对血清中炎症因子的影响探究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(5): 96-99.
- [72] 周京华. 金乌骨通胶囊对骨性关节炎患者关节液中氧化应激指标及炎症因子水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(4): 409-412.
- [73] 陈瑜,王锐卿,刘敬萱,等. 艾灸对膝关节炎患者炎症因子及氧化应激因子的影响:随机对照研究[J]. 中国针灸, 2020, 40(9): 913-917.
- [74] 戚天臣,罗开民,侯洁,等. 辨证取穴温针灸联合揠针治疗肝肾亏虚型膝关节炎的临床研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(9): 1693-1698.
- [75] 谈倩,李佳,李柏村,等. 温针灸减轻膝骨性关节炎大鼠软骨组织的氧化损伤和炎症反应[J]. 针刺研究, 2022, 47(4): 321-328.
- [76] 唐利,曾鹏,胡再吉. 针刺加隔姜灸治疗膝关节炎疗效及对血清炎症因子和血液流变学影响[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(5): 69-73.
- [77] 曹文吉,吴群,瞿群威,等. 电热针对膝关节炎患者氧化应激水平的影响[J]. 上海针灸杂志, 2017, 36(2): 218-221.
- [78] 聂克勤,张忠文,罗刚,等. 银质针导热疗法治疗膝关节炎的疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2021, 40(5): 620-624.
- [79] 李献国,于瑞娟. 中药熏洗辅助治疗寒湿痹阻型膝关节炎的疗效及对关节局部炎症应激反应的影响[J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(16): 134-136.
- [80] 方涛,周晓红. 循经刮痧联合针刺治疗内侧间室膝关节炎[J]. 中医正骨, 2021, 33(10): 74-76.

(收稿日期:2024-01-24 本文编辑:时红磊)

(上接第 25 页)

- [20] LABELLE H, ROUSSOULY P, BERTHONNAUD E, et al. Spondylolisthesis, pelvic incidence, and spinopelvic balance: a correlation study[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2004, 29(18): 2049-2054.
- [21] BECK J, BRISBY H, BARANTO A, et al. Low lordosis is a common finding in young lumbar disc herniation patients[J]. J Exp Orthop, 2020, 7(1): 38.
- [22] WEI X, GENGWU L, CHAO C, et al. Correlations between the sagittal plane parameters of the spine and pelvis and lumbar disc degeneration[J]. J Orthop Surg Res, 2018, 13(1): 137.
- [23] DEANE J A, LIM A K P, PHILLIPS A T M, et al. Symptomatic individuals with Lumbar Disc Degeneration use different anticipatory and compensatory kinematic strategies to asymptomatic controls in response to postural perturbation[J]. Gait Posture, 2022, 94: 222-229.

(收稿日期:2024-03-29 本文编辑:吕宁)