综述 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003509

氧化应激在类风湿关节炎中的调控机制及中药干预研究进展

骆美秀[1]，潘　志[2]，王颖航[3]

（1.长春中医药大学中西医结合学院，长春　130117；2.长春中医药大学吉林省人参科学研究院，长春　130117；
3.长春中医药大学附属医院风湿免疫科，长春　130021）

【摘　要】类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）是一种以慢性、全身免疫性疾病，以侵蚀性关节炎为主要表现，发病机制尚不明确，近年来研究发现RA的发生与氧化应激有关，故氧化应激可能是其发病机制之一。研究表明中药抗氧化防治RA具有多层次、多靶点、安全性高、副作用少等优点。本文基于氧化应激机制对中药防治RA现状进行综述，归纳分析其主要作用机制的相关因子和通路，旨在为其临床研究提供理论支撑并为其基础研究提供参考方向。

【关键词】氧化应激；类风湿关节炎；中药

【中图分类号】R593.22　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2023-10-26

Research advances in the regulating mechanism of oxidative stress in rheumatoid arthritis and intervention with traditional Chinese medicine

Luo Meixiu[1]，*Pan Zhi*[2]，*Wang Yinghang*[3]

（*1. College of Integrative Medicine，Changchun University of Chinese Medicine；2. Chinese Institute of Jilin Ginseng，Changchun University of Chinese Medicine；3. Department of Rheumatology and Immunology，The Affiliated Hospital of Changchun University of Chinese Medicine*）

【**Abstract**】Rheumatoid arthritis（RA） is a chronic，systemic autoimmune disease，with erosive arthritis as its main manifestation. The pathogenesis of the disease is unclear，but recent studies have found that the development of RA is related to oxidative stress. Therefore，oxidative stress may be one of its pathogenic mechanisms. Studies have shown that traditional Chinese medicine（TCM），as an antioxidative means of preventing and treating RA，has the following advantages：multi-level and multi-target action，a favorable safety profile，and fewer side effects. This article reviews the current status of prevention and treatment of RA with TCM based on the oxidative stress mechanism and summarizes and analyzes the factors and pathways related to its main mechanisms of action. It aims to provide a theoretical basis for clinical research and shed light on the directions for basic research.

【**Key words**】oxidative stress；rheumatoid arthritis；traditional Chinese medicine

类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）是一种以侵蚀性、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[1]。基本病理表现为关节滑膜的慢性炎症、血管翳生成，关节软骨及骨破坏逐步发生，最终导致关节畸形和部分功能丧失。随着社会的发展和人类生活水平的提高，RA的发病率正在逐年增加。它可发生于任何年龄，35~50岁发病居多，女性患者发病率2~3倍于男性患者，中国大陆地区发病率为0.42%。目前发病机制尚未明确，在遗传、感染、环境等多因素综合作用下，自身免疫反应引起的免疫损伤和修复是RA发生和发展的基础[1]。

RA属于中医“痹症”“尪痹”等范畴。其病因病机以脾胃失调为本，湿热痹阻为标。近年来，已有研究证实，机体内的细胞损伤，T细胞亚群减少，以及机体的免疫应答改变，都与产生过量的自由基有关[2]。提示氧化应激机制与RA的病理及发病关系密切。现阶段，RA已成为临床难治性疾病之一，现代医学治疗主要以非甾体抗炎药、改善病情抗风湿药、糖皮质激素及生物制剂为主，旨在控制炎症，调节免疫功能，缓解关节症状，延缓疾病进展，但不良反应较大，且部分患者临床疗效不佳[3]。文献调查表明，中药以氧化应激为切入点，具有多层次、多靶点、高安全性等优势[4]。本文对近几年有

作者介绍：骆美秀，Email：luomeixiu2022@163.com，研究方向：中西医结合临床内科疾病研究。

通信作者：王颖航，Email：panzhiwyh@sohu.com。

基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：82074324）；吉林省科技厅资助项目（编号：20210101235JC）。

优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240625.1101.002（2024-06-26）

关中药防治 RA 的文献进行了整理和归纳，以期为 RA 的诊断和治疗提供借鉴。

1 氧化应激概述

氧化应激，是指由于机体氧化及抗氧化系统平衡受到破坏并趋向于氧化状态的自由基对机体的消极作用。当有害因素刺激机体时，上述平衡状态遭到破坏，活性氧（reactive oxygen species，ROS）和活性氮（reactive nitrogen species，RNS）的产生异常增加。生理状态下，适量的 ROS 可促进免疫、修复和抵御微生物感染等，同时 ROS 浓度超过抗氧化保护标准时会直接攻击核酸、蛋白质和细胞膜上脂质等生物大分子最终引起细胞凋亡、坏死等。机体的抗氧化剂则是指能清除自由基和抑制细胞氧化的物质，包括酶系的超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、过氧化氢酶（catalase，CAT）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px），非酶系的还原型谷胱甘肽（glutathione，GSH）、维生素 A/C/E 等，均能下调 ROS 的产生量。当抗氧化剂活性减少或 ROS 产生超过抗氧化剂能力时，就会引起氧化/抗氧化系统失衡，发生氧化应激，造成组织损伤[5]。

2 氧化应激在 RA 病程中的作用

2.1 氧化应激调控 RA 的作用机制

RA 发病时其关节滑膜微环境中炎性细胞浸润、软骨炎性增生、骨质破坏、滑膜腔呈现明显缺氧状态。ROS 作为信号分子，激活细胞内外多条信号传导通路而导致组织损伤、炎症与纤维化，同时细胞代谢过程产生的过多的 ROS，RNS 及其他有害自由基，引发恶性循环并诱导严重氧化应激发生[6]。而自由基在 RA 滑膜炎性反应及骨质破坏中，存在多个层面的效应，导致软骨细胞损伤，进而加剧 RA 的发病。因此，RA 中氧化应激与炎症反应互为因果[7]。

大量证据表明，ROS 和 RNS 在 RA 发病过程中通过影响关节软骨及软骨细胞的损伤，导致其病理改变。RA 的关节滑膜微环境的主要成分有巨噬细胞、滑膜细胞、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素-1β（interleukin 1β，IL-1β）等，它们通过激活 NADPH 氧化酶途径产生大量的 ROS，ROS 水平过度升高通过机体脂质过氧化途径诱导组织细胞损伤，使机体处于氧化应激状态。机体在生理状态下所具有的天然酶系统 SOD、CAT 和 GSH-Px 协同作用以消除自由基。其中 SOD 活力情况可反映机体清除氧自由基的能力，其紊乱可使得机体抗氧化能力减弱，加重组织损伤，CAT 和 GSH-Px 主要是发挥清除氧自由基的前体或脂质过氧化物的作用[8]。丙二醛（malondialdehyde，MDA）是脂质过氧化的产物，在病理状态下 MDA 含量可以代表脂质过氧化（lipid peroxide，LPO）含量，LPO 含量既能反映自由基生成的强弱，还能反映机体损伤程度，二者含量均能反映体内氧自由基的代谢水平[9]。当 ROS 水平过高时，体内不能被及时代谢的 MDA 会导致关节软骨损伤。此外，RA 还伴随着体内抗氧化功能降低，残留的氧自由基可通过诱导关节内炎症反应而导致关节软骨损伤。

2.2 氧化应激调控 RA 的相关因子及信号通路

查阅文献并整理得知，氧化应激调控 RA 是通过多靶点、多途径进行的，因此总结氧化应激调控 RA 所干预相关的因子和通路如下。见表 1。

Keap1-Nrf2/ARE 信号传导通路即 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1（kelch-like ech-associated protein 1，Keap1）-核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2 related factor 2，Nrf2）/抗氧化反应元件（antioxidant response element，ARE）信号传导通路，主要作用是抗炎和抗氧化。Keap1-Nrf2/ARE 信号传导通路是由 Keap1、Nrf2 和 ARE 作为核心分子在活化的转录下游表达各种抗氧化基因，RA 病程中氧化应激激活该通路，致其下游调控的 SOD、醌氧化还原酶 1（quinone oxidoreductase 1，NQO1）、血红素加氧酶 1（heme oxygenase 1，HO-1）及 γ-谷氨酰半胱氨酸合成酶（γ-glutamylcysteine synthetase，γ-GCS）等靶基因参与抗炎、软骨代谢和免疫调控、细胞凋亡和自噬过程影响机体 ROS 浓度并调控 RA 患者机体氧化应激水平[10-11]。

AMPK-FoxO3a-MnSOD 信号通路，腺苷酸活化蛋白激酶（amp-activated protein kinase，AMPK）是细胞内的关键蛋白激酶，其活化可降低 ROS 的积累，在保护成骨细胞抗氧化应激方面发挥重要作用[12]；FOXO3a（forkhead box-O3，FOXO3a）作为 AMPK 的直接下游靶点在细胞分化、增殖、代谢、凋亡及氧化应激中有着重要作用[13]；锰超氧化物歧化酶（manganese superoxide dismutase，MnSOD）为内源性抗氧化蛋白，是 SOD 的一种类型，AMPK 活化能使 MnSOD 的升高，在 FOXO3a 诱导下可提高细胞抗氧化能力并调控其免受氧化应激损伤的能力[14]。RA 患者出现的氧化应激引发该通路的异常表达，可能由于机体免疫炎症刺激 AMPK/FOXO3a 的异常抑制，并调控下游靶基因 MnSOD 的抑制[15]。

PI3K/AKT 信号通路，其中磷脂酰肌醇-3-激酶（phosphoinositide-3-kinase，PI3K）是一类特异性磷脂酰肌醇物质的激酶，蛋白激酶 B（protein kinase B，Akt）是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，是 PI3K 途径的中心介质，具有多个下游效应子，影响细胞的关键过程。近年来一些研究已证实 PI3K/Akt 通路参与 RA 成纤维样滑膜细胞的异常增殖及滑膜炎症，还可影响破骨细胞形成及分化，氧化应激等使 RA 病情恶化[16]。Hu SN 等[17]研究证实 PI3K/Akt 信号通路通过调控 Keap1-Nrf2/ARE 信号轴中 Keap1 和 Nrf2 的解离，促使 Nrf2 进入细胞核内上调抗氧化剂 HO-1 的表达，进而发挥抗炎、抗氧化作用。RA 病程中，氧化应激激活该通路的表达，促进其下游抗氧化因子调控 RA 的氧化应激状态。

表1 氧化应激调控RA的相关因子和信号通路

信号转导通路	对氧化应激相关因子的影响	参考文献
Keap1-Nrf2/ARE信号通路	SOD↑、NQO1↑、HO-1↑、ROS↓	[10-11]
AMPK-FoxO3a-MnSOD信号通路	MnSOD↓、ROS↑、FoxO3a↓	[12-15]
PI3K/Akt信号通路	Nrf2↑、HO-1↑、ROS↓	[16-17]

注：↑表示促进，↓表示抑制

3 单味中药有效成分及单味中药干预氧化应激治疗RA

3.1 单味中药有效成分

现代药理学发现大黄素可通过抗增殖和抗炎达到治疗RA的目的[18]，成鼎文等[19]研究发现大黄素可增加脊髓Nrf2表达及降低环氧化酶-2（cycloxygenase，COX-2）表达，从而证实了大黄素减轻RA的作用机理为抑制脊髓炎症和氧化应激反应。姜黄素为姜黄提取色素，抗炎止痛作用效果良好，近年来已被广泛应用于RA[20]。Bisset S等[21]发现姜黄素可通过降低MDA和XO水平，提高SOD、CAT和GSH水平改善抗氧化状态，以缓解RA的严重程度。葛根素是从传统中药葛根中提取而成，具有抗氧化、抗炎等活性。Xiao C等[22]通过实验研究证实葛根素在体内外均可提高SOD活性，降低MDA水平，同时提高体内GSH-PX活性和抗氧化能力，表明了葛根素在RA治疗中的潜在价值。阿魏酸是中药当归和川芎的主要成分，具有抗氧化的药理作用[23]。Zhang JL等[24]研究发现阿魏酸能逆转抗氧化因子的水平，减少ROS、MDA的生成，提高SOD、GSH和CAT的水平同时增加Nrf2蛋白的表达。表明阿魏酸治疗RA的潜在作用。桔梗皂苷是桔梗提取物的主要成分，现代药理学研究表明其具有一定抗氧化作用。杨欣和王乐[25]用桔梗提取物干预RA模型大鼠，可调控大鼠MDA、SOD、GSH-Px水平，从而提高RA大鼠抗氧化能力，减轻组织损伤，提示桔梗提取物治疗RA的潜在可能性。肉桂醛是一种从肉桂树皮中分离得到的具有抗炎、抗菌、抗突变及抗氧化等多种生物活性的化合物，Mateen S等[26]研究了肉桂醛对RA患者外周血单个核细胞（peripheral blood mononuclear cell，PBMC）的抗炎和抗氧化作用，最后证明肉桂醛和可有效抑制RA患者PBMC培养物分泌促炎细胞因子，不仅减少了ROS和RNS的形成，同时还减少了脂质过氧化、蛋白质氧化和DNA损伤。

3.2 单味中药

一些研究表明，单味中药基于氧化应激可以有效防治RA。杜仲，药用历史悠久，历代在痹症治疗中被广泛应用。现代药理学研究表明，杜仲的叶片和雄花与杜仲的皮功效相近，都具有类似的消炎镇痛和免疫调节功能。此外，杜仲皮提取物还能够对RA大鼠模型的滑膜细胞增殖产生明显的抑制作用，同时还能降低血清与组织中的炎性细胞因子，比如TNF-α和IL-1β的含量，从而缓解对软骨和骨的破坏[27]。邢蕴蕴等[28]研究发现杜仲皮提取物可升高RA大鼠血清SOD的水平；杜仲叶可抑制血清中一氧化氮（nitric oxide，NO）和MDA的水平，杜仲雄花既可降低大鼠血清中NO和MDA的含量，又有升高SOD活性的作用，三者在不同程度上抑制RA的氧化应激反应，从而缓解RA病情。铁线莲（Magnoflorine，MAG），即中国的威灵仙，被《中国药典》确定为中药威灵仙的标准来源品种。近几年铁线莲的抗炎、抗氧化等作用引起广泛关注。Shen Y等[29]通过研究证实了MAG抗RA的作用是通过调节细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡和炎症相关因子的释放以及可能与Nrf2的上调有关。他们还证明了MAG通过部分抑制PI3K/Akt/NF-κB信号轴并增强Keap1-Nrf2/HO-1信号通路而表现出抗RA作用。现代药理学研究表明黄芪具有抗炎，抗氧化等药理作用[30]。Xu TF等[31]发现黄芪注射液能升高SOD活性，降低MDA水平以证明黄芪的抗氧化作用，缓解RA的严重程度。

综上所述，单味中药及有效成分从氧化应激角度出发治疗RA方面，能从抗氧化、抗炎、抗增殖等不同角度针对ROS的产生和ROS清除之间的平衡以改善RA的病理状态，但没有对单味中药及有效成分进行诸如清热祛湿类药分类，这有待进一步探究，以更好地与中医辨证论治相结合，加深临床推广程度。见表2。

4 中药复方及中成药干预氧化应激治疗RA

4.1 中药复方

乌头汤，为《金匮要略》所载，有扶正祛邪、祛寒除湿、利达关节之效，为治疗痹证之经方，临床上被广泛用于RA的治疗。尤其在缓解疼痛、肿胀方面疗效显著。Mao X等[32]研究发现乌头汤可以通过提高SOD、GSH-Px水平及降低RA大鼠血清中MDA水平等途径发挥抗氧化作用。益气养阴通络方，为高明利教授立足经典、结合临床、汲取经验而立，已有临床观察及研究证明其疗效。张博纶等[33]认为益气养阴通络方通过干预RA的细胞增殖、炎症反应、氧化应激、骨代谢等病理生理过程，实现治疗RA的作用。β-胡萝卜素作为益气养阴通络方的主要有效成分之一，被研究表明其有效地减轻了RA患者外周血单核淋巴细胞（peripheral blood mononuclear lymphocytes，PBML）的氧化应激反应[34]。独活寄生汤，出自《备急千金要方》，具有祛风止痛、补益肝肾气血之效，临床上治疗RA疗效明显[35]。高晓鹏和鲁贵生[36]研究表明独活寄生汤治疗RA的机制与其抗氧化作用有关，激活

Nrf2/HO-1信号途径，促进Nrf2核转位，进而促进抗氧化物质HO-1基因表达和蛋白合成。二妙散，首载于《世医得效方》，功效为清热化湿、祛风宣痹，临床应用于RA已经取得较好疗效。实验研究方面赵雨薇等[37]提出二妙散主要通过抑制炎症、抗氧化应激和调节细胞凋亡来发挥其作用。Huang YT等[38]发现二妙散治疗RA的机制是降低RA大鼠中的MDA水平，提高抗氧化物酶水平以改善关节组织损伤状态。

综合以上，临床上中药复方治疗RA应用广泛，疗效显著，不良反应小，但基于氧化应激的中药复方较少，且一些临床数据缺乏有力的理论支撑，作用机制也有待进一步阐明。

4.2 中成药

黄芩清热除痹胶囊，组成为黄芩、栀子、薏苡仁、桃仁、威灵仙五味中药，五者配合共奏健脾化湿、清热通络之效。临床上用于治疗RA已有较好效果。其主要成分黄芩素、黄芩苷和栀子中含有的糖蛋白能都有很好的清除氧自由基的能力，而桃仁多糖、威灵仙多糖则可以提高SOD和GSH-Px的活性，减少MDA的产生。郭锦晨等[39]研究发现黄芩清热除痹胶囊能够降低RA患者炎症反应及氧化应激，这与其调控炎性细胞因子及氧化/抗氧化系统平衡有关，并在上调PPAR-γ/CD36/MnSOD轴表达的同时起到抗氧化、抗炎抗免疫作用。四妙丸，源于清代医家张秉成所著《成方便读》，由黄柏、苍术、牛膝、薏苡仁四味药组成，四药相伍奏清热利湿之效，临床上广泛应用于RA等疾病，疗效明显[40]。沈盼等[41]研究发现四妙丸具有治疗RA大鼠的作用，其主要抑制髓过氧化物酶和MDA水平及提高SOD活性和过氧化氢酶活性。并使TNF-α、IL-6在滑膜组织中的表达水平下降，以此推测其机制可能与调节Nrf2/HO-1/PTEN通路介导的抗氧化和抗炎作用有关。

综上，临床上用于治疗RA的中成药和中药复方多局限于临床观察研究，且基于氧化应激等机制研究较少，缺乏更确切的治疗RA的作用靶点，这也许可以作为以后临床研究和基础研究的一个方向对其深入研究，以期为临床RA的防治提供更多理论依据和参考。见表3。

5 结语与展望

RA的病因复杂，发病机制尚未明确，然而近年来的诸多证据显示氧化应激与RA的发生、发展关系密切，针对氧化应激损伤对RA发病机制的影响非常重要。在当今社会中，受生活水平及生活环境等因素影响，RA患者数量不断增加，患者承受病痛及经济压力，临床工作者也面临提高患者生命质量等诸多问题。目前，尚无根治方法，西医对RA的治疗多为非甾体消炎药、改善病情的抗风湿药和生物制剂，但无法避免其副作用引起的不良反应。而中医在治疗RA方面，历史悠久、安全性高且不良反应少。基于氧化应激中药防治RA有多层次、多靶点等优势，通过改善RA氧化应激状态来预防和治疗RA，在临床治疗中具有潜在意义。但目前的临

表2 基于氧化应激防治RA的中药单体及有效成分

有效成分	作用机制及途径	提取来源	参考文献
大黄素	Nrf2↑、COX-2↓	大黄	[18-19]
姜黄素	SOD↑、CAT↑、GSH↑、MDA↓、XO↓、	姜黄	[20-21]
葛根素	SOD↑、GSH-Px↑、MDA↓	葛根	[22]
阿魏酸	SOD↑、GSH↑、CAT↑、Nrf2↑、ROS↓、MDA↓、	当归	[23-24]
桔梗皂苷	SOD↑、GSH-Px↑、MDA↓	桔梗	[25]
肉桂醛	ROS↓、RNS↓、MDA↓	肉桂树皮	[26]
杜仲	SOD↑、TNF-α↓、IL-1β↓、NO↓、MDA↓	杜仲	[27-28]
铁线莲	PI3K/Akt/NF-Kb信号轴↓、Keap1-Nrf2/HO-1信号轴↑	威灵仙	[29]
黄芪	SOD↑、MDA↓	黄芪	[30-31]

注：↑表示促进，↓表示抑制

表3 基于氧化应激防治RA的中药复方及中成药

方剂	组成	药物功效	作用机制	参考文献
乌头汤	麻黄、芍药、黄芪、炙甘草、川乌	扶正祛邪、祛寒除湿	SOD↑、GSH-Px↑、MDA↓	[32]
益气养阴通络方	黄芪、远志、牛膝、石斛、金银花	扶正祛邪、益气养阴	SOD↑、MDA↓、ROS↓	[33-34]
独活寄生汤	独活、桑寄生、杜仲、牛膝、细辛、秦艽、茯苓、肉桂心、防风等	祛风止痛、补益肝肾	Nrf2↑、HO-1↑、SOD↑、MDA↓	[35-36]
二妙散	黄柏、苍术	清热化湿、祛风宣痹	GSH↑、SOD↑、CAT↑、ROS↓、MDA↓	[37-38]
黄芩清热除痹胶囊	黄芩、栀子、薏苡仁、桃仁、威灵仙等	健脾化湿、清热通络	SOD↑、GSH-Px↑、MDA↓	[39]
四妙丸	黄柏、苍术、薏苡仁、牛膝	清热利湿、健脾除痹	SOD↑、CAT↑、MDA↓、TNF-α↓、IL-6↓	[40-41]

注：↑表示促进，↓表示抑制

床研究多局限于检测氧化应激指标，对于相关信号通路及其上下游目标因子的机制研究相对薄弱。除此之外，单味中药及其有效成分的抗氧化研究比较分散，没有从宏观层面的诸如祛风除湿类药、清热利湿类药的系统研究。中药复方和中成药方面基于氧化应激途径的研究少，临床缺乏理论数据的支撑。综上所述，基于氧化应激防治RA的中药研究还需进一步深入，以期深入研究中药防治RA的作用机制，加深临床推广程度，减轻RA患者痛苦。

参 考 文 献

[1] 姜 泉. 国际中医临床实践指南 类风湿关节炎[J]. 世界中医药，2020，15(20)：3160-3168.

Jiang Q. International clinical practice guideline of Chinese medicine rheumatoid arthritis [J]. World Chin Med，2020，15(20)：3160-3168.

[2] Zamudio-Cuevas Y，Martínez-Flores K，Martínez-Nava GA，et al. Rheumatoid arthritis and oxidative stress[J]. Cell Mol Biol，2022，68(6)：174-184.

[3] Kerschbaumer A，Sepriano A，Smolen JS，et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis：a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis，2020，79(6)：744-759.

[4] 马丽文，于 丹，吴军凯，等. 中药及有效成分治疗类风湿关节炎的作用机制[J]. 河北医药，2020，42(18)：2832-2836，2841.

Ma LW，Yu D，Wu JK，et al. The action mechanism of traditional Chinese medicine and its activeingredients in treatment of rheumatoid arthritis[J]. Hebei Medical Journal，2020，42(18)：2832-2836，2841.

[5] Phull AR，Nasir B，Haq IU，et al. Oxidative stress，consequences and ROS mediated cellular signaling in rheumatoid arthritis[J]. Chem Biol Interact，2018，281：121-136.

[6] Sharifi-Rad M，Anil Kumar NV，Zucca P，et al. Lifestyle，oxidative stress，and antioxidants：back and forth in the pathophysiology of chronic diseases[J]. Front Physiol，2020，11：694.

[7] Mateen S，Moin S，Khan AQ，et al. Increased reactive oxygen species formation and oxidative stress in rheumatoid arthritis[J]. PLoS One，2016，11(4)：e0152925.

[8] 赵幸熬，娄玉钤，张广辉，等. 健膝丸对大鼠膝骨关节炎SOD、MDA、NO的影响[J]. 风湿病与关节炎，2013，2(9)：37-40，49.

Zhao XA，Lou YQ，Zhang GH，et al. Influence of Jianxi pill on superoxide dismutase，malondialdehyde and nitric oxide of rats with knee osteoarthritis[J]. Rheum Arthritis，2013，2(9)：37-40，49.

[9] 秦 梦，王和鸣，娄玉钤. 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.

Qin M，Wang HM，Lou YQ. Effect of gubishu tablet on pathomorphology and free radical of experimental knee osteoarthritis[J]. Chin J Tradit Med Traumatol Orthop，2011，19(3)：1-3.

[10] Yamamoto M，Kensler TW，Motohashi H. The KEAP1-NRF2 system：a thiol-based sensor-effector apparatus for maintaining redox homeostasis[J]. Physiol Rev，2018，98(3)：1169-1203.

[11] Holmström KM，Kostov RV，Dinkova-Kostova AT. The multifaceted role of Nrf2 in mitochondrial function[J]. Curr Opin Toxicol，2016，1：80-91.

[12] Yang M，Huang Y，Chen J，et al. Activation of AMPK participates hydrogen sulfide-induced cyto-protective effect against dexamethasone in osteoblastic MC3T3-E1 cells[J]. Biochem Biophys Res Commun，2014，454(1)：42-47.

[13] Kim J，Choi H，Cho EG，et al. FoxO3a is an antimelanogenic factor that mediates antioxidant-induced depigmentation[J]. J Invest Dermatol，2014，134(5)：1378-1388.

[14] Li L，Hong HH，Chen SP，et al. Activation of AMPK/MnSOD signaling mediates anti-apoptotic effect of hepatitis B virus in hepatoma cells[J]. World J Gastroenterol，2016，22(17)：4345-4353.

[15] Bernardo A，Giammarco ML，De Nuccio C，et al. Docosahexaenoic acid promotes oligodendrocyte differentiation via PPAR-γ signalling and prevents tumor necrosis factor-α-dependent maturational arrest[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids，2017，1862(9)：1013-1023.

[16] Liu S，Ma HX，Zhang HX，et al. Recent advances on signaling pathways and their inhibitors in rheumatoid arthritis[J]. Clin Immunol，2021，230：108793.

[17] Hu SN，Wu YL，Zhao B，et al. *Panax notoginseng* saponins protect cerebral microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation/reperfusion-induced barrier dysfunction via activation of PI3K/akt/Nrf2 antioxidant signaling pathway[J]. Molecules，2018，23(11)：2781.

[18] 曹春浩，曾 丽，荣晓凤. 大黄素治疗类风湿关节炎的作用机制：基于网络药理学方法[J]. 南方医科大学学报，2022，42(6)：913-921.

Cao CH，Zeng L，Rong XF. Therapeutic mechanism of emodin for treatment of rheumatoid arthritis：a network pharmacology-based analysis[J]. J South Med Univ，2022，42(6)：913-921.

[19] 成鼎文，朱海丽，谢 敏，等. 大黄素缓解类风湿关节炎痛的机制研究[J]. 中国医药科学，2023，13(1)：20-23，40.

Cheng DW，Zhu HL，Xie M，et al. Investigation on the mechanism of emodin in relieving rheumatoidarthritis pain[J]. China Med Pharm，2023，13(1)：20-23，40.

[20] Mohammadian Haftcheshmeh S，Momtazi-Borojeni AA. Immunomodulatory therapeutic effects of curcumin in rheumatoid arthritis[J]. Autoimmun Rev，2020，19(8)：102593.

[21] Bisset S，Sobhi W，Attoui A，et al. Targeting oxidative stress markers，xanthine oxidase，TNFRSF11A and cathepsin L in curcumin-treated collagen-induced arthritis：a physiological and COSMO-RS study[J]. Inflammation，2023，46(1)：432-452.

[22] Xiao C，Li J，Dong XX，et al. Anti-oxidative and TNF-α suppressive activities of puerarin derivative (4AC) in $RAW_{264.7}$ cells and collagen-induced arthritic rats[J]. Eur J Pharmacol，2011，666(1/2/3)：242-250.

[23] Ganesan R，Rasool M. Ferulic acid inhibits interleukin 17-depen-

dent expression of nodal pathogenic mediators in fibroblast-like synoviocytes of rheumatoid arthritis[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(2): 1878-1893.

[24] Zhang JL, Guan YM, He LF, et al. Influence of a combination of triptolide and ferulic acid on the activities of CYP450 enzymes and oxidative stress in HaCaT cells[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(6): 157.

[25] 杨 欣，王 乐. 桔梗提取物对类风湿性关节炎大鼠的抗炎作用[J]. 现代食品科技，2020，36(1)：22-27.

Yang X, Wang L. Anti-inflammatory effects of an extract from *Platycodon* grandiflorum on rats with rheumatoid arthritis[J]. Mod Food Sci Technol, 2020, 36(1): 22-27.

[26] Mateen S, Rehman MT, Shahzad S, et al. Anti-oxidant and anti-inflammatory effects of cinnamaldehyde and eugenol on mononuclear cells of rheumatoid arthritis patients[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 852: 14-24.

[27] 金 鑫，朱 江，张煜伟，等. 京尼平苷酸对佐剂性关节炎模型大鼠滑膜细胞体外培养增殖及分泌细胞因子的影响[J]. 中国药房，2010，21(37)：3472-3474.

Jin X, Zhu J, Zhang YW, et al. Effect of geniposide acid on the proliferation and cytokines secretion of synoviocytes in rats with adjuvant-induced arthritis *in vitro*[J]. China Pharm, 2010, 21(37): 3472-3474.

[28] 邢蕴蕴. 杜仲皮、叶、雄花对 CIA 关节炎模型大鼠的骨保护作用研究[D]. 上海：上海中医药大学，2020.

Xing WW/. Effects of *Eucommia ulmoides* bark, leaves and male flowers on collagen Ⅱ-induced arthritis in rats[D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2020.

[29] Shen Y, Fan XT, Qu YH, et al. Magnoflorine attenuates inflammatory responses in RA by regulating the PI3K/Akt/NF-κB and Keap1-Nrf2/HO-1 signalling pathways *in vivo* and *in vitro*[J]. Phytomedicine, 2022, 104: 154339.

[30] Wang F, Zhao SC, Li F, et al. Investigation of antioxidant interactions between *Radix* Astragali and *Cimicifuga* foetida and identification of synergistic antioxidant compounds[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e87221.

[31] Xu TF, Feng GF, Zhao B, et al. A non-target urinary and serum metabolomics strategy reveals therapeutical mechanism of *Radix* Astragali on adjuvant-induced arthritis rats[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2017, 1048: 94-101.

[32] Mao X, Li WJ, Chen WJ, et al. Exploring and characterizing a novel combination of paeoniflorin and talatizidine for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Pharmacol Res, 2020, 153: 104658.

[33] 张博纶，鞠宝兆，张 咪，等. 基于网络药理学-分子对接探讨益气养阴通络方抗类风湿关节炎的作用机制[J]. 天津中医药，2023，40(8)：1065-1074.

Zhang BL, Ju BZ, Zhang M, et al. Discussion on the mechanism of Yiqi Yangyin Tongluo Recipe in anti-rheumatoid arthritis based on network pharmacology-molecular docking[J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2023, 40(8): 1065-1074.

[34] Chetia P, Khandelwal B, Haldar PK, et al. Dietary antioxidants significantly reduced phorbol myristate acetate induced oxidative stress of peripheral blood mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis [J]. Curr Rheumatol Rev, 2021, 17(1): 81-87.

[35] 石楸鸣. 独活寄生汤的药理作用及临床应用[J]. 中国医院用药评价与分析，2010，10(6)：575-576.

Shi QM. Pharmacological action and clinical application of Duhuo Jisheng Decoction[J]. Eval Anal Drug Use Hosp China, 2010, 10(6): 575-576.

[36] 高晓鹏，鲁贵生. 独活寄生汤改善佐剂性关节炎大鼠氧化应激机制探讨[J]. 广州中医药大学学报，2018，35(4)：683-689.

Gao XP, Lu GS. Mechanism of Duhuo Jisheng Decoction in improving oxidative stress in adjuvant-induced arthritis rats[J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2018, 35(4): 683-689.

[37] 赵雨薇，高玉亭，李 振，等. 二妙散治疗类风湿关节炎的作用机制[J]. 中国组织工程研究，2022，26(5)：742-748.

Zhao YW, Gao YT, Li Z, et al. Mechanism of Ermiao San in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2022, 26(5): 742-748.

[38] Huang YT, Guo LB, Chitti R, et al. Wogonin ameliorate complete Freund's adjuvant induced rheumatoid arthritis via targeting NF-κB/MAPK signaling pathway[J]. BioFactors, 2020, 46(2): 283-291.

[39] 郭锦晨，刘 健，王 键，等. 基于 AMPK-FoxO3a-MnSOD 信号通路探讨类风湿关节炎患者氧化应激的机制及黄芩清热除痹胶囊对其影响[J]. 免疫学杂志，2019，35(8)：681-690.

Guo JC, Liu J, Wang J, et al. Effects of Huangqin Qingre Chubi capsule on oxidative stress in rheumatoid arthritis patients and its mechanism based on AMPK-FoxO3a-MnSOD signaling pathway[J]. Immunol J, 2019, 35(8): 681-690.

[40] Wang H, Huang Y, Shen P, et al. Modified Si-Miao pill for rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 7672152.

[41] 沈 盼，巴 鑫，黄 谣，等. 四妙丸调控 Nrf2/HO-1/PTEN 通路介导的抗炎和抗氧化应激治疗胶原诱导性关节炎的机制研究[C]//中国中西医结合学会基础理论专业委员会年会论文集. 广州：中西医结合学会，2019：49-50.

Shen P, Ba X, Huang Y, et al. Study on the mechanism of Simiao Pill regulating Nrf2/HO-1/PTEN pathway-mediated anti-inflammatory and anti-oxidative stress in the treatment of collagen-induced arthritis[C]// Proceedings of the Annual Meeting of the Basic Theory Committee of the Chinese Society of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine. Guangzhou: Society of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2019: 49-50.

（责任编辑：曾 玲）