

中图分类号: R932; R593.22

文献标志码: A

文章编号: 1006 - 4931(2023)22 - 0154 - 05

doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2023.22.036



姜黄素治疗类风湿关节炎研究进展*

许砚秋, 张莹[△]

(重庆市中医院, 重庆 400021)

摘要:目的 为姜黄素用于类风湿关节炎(RA)治疗提供参考。方法 计算机检索中国知网、PubMed 数据库自建库起至 2022 年 12 月姜黄素治疗 RA 的相关文献, 总结姜黄素治疗 RA 的药理作用和临床应用研究进展。结果 姜黄素是中药姜黄的一种生物活性成分, 是从其根茎中提取的多酚类化合物, 能抑制促炎细胞因子和趋化因子的产生, 促进抗炎细胞因子的表达, 发挥抗炎作用; 可破坏树突状细胞的抗原提呈机制, 调节免疫; 诱导滑膜细胞凋亡, 抑制破骨细胞分化; 姜黄素与慢作用抗风湿药等联用可进一步提高疗效。结论 姜黄素药用价值高, 应进一步研究其药理作用及机制, 为其进一步开发提供科学依据。

关键词:姜黄素; 类风湿关节炎; 药理机制

Research Progress of Curcumin in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

XU Yanqiu, ZHANG Ying

(Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing, China 400021)

Abstract: Objective To provide a reference for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) with curcumin. **Methods** Literature related to curcumin in the treatment of RA in the CNKI and PubMed from the inception of each database to December 2022 were searched. The pharmacological effects and clinical application research progress of curcumin in the treatment of RA were summarized. **Results** Curcumin, a polyphenolic compound extracted from roots and stems of *Curcuma Longae Rhizoma*, is a bioactive component of this traditional Chinese medicine, which can inhibit the production of pro-inflammatory cytokines and chemokines, promote the expression of anti-inflammatory cytokines, and play anti-inflammatory role. Curcumin can disrupt the antigen-presenting mechanism of dendritic cells, regulate immunity, induce synovial cell apoptosis, and inhibit osteoclast differentiation. Curcumin combined with slow-acting anti-rheumatic drugs can further improve the efficacy. **Conclusion** Curcumin has high medicinal value, and we should further research its pharmacological effects and mechanisms, providing scientific basis for its further development.

Key words: curcumin; rheumatoid arthritis; pharmacological mechanism

类风湿关节炎(RA)属自身免疫性风湿性疾病, 如不及时治疗, 可导致关节破坏、功能丧失和残疾。研究表明, 25% RA 患者的关节侵蚀可在疾病的前 3 个月早

期发展, 且大多数发生于疾病发展的前 2 年^[1]。目前, RA 的治疗仍以非甾体抗炎药(NSAIDs)、慢作用抗风湿药及生物制剂为主, 因药品不良反应直接影响患者的

*基金项目: 重庆市自然科学基金[CSTB2022NSCQ - MSX1250]; 重庆市科研机构绩效激励引导专项[cstc2019jxjl1130011]。

第一作者: 许砚秋, 女, 硕士, 住院医师, 研究方向为风湿病临床与基础, (电子信箱)415522626@qq.com。

[△]通信作者: 张莹, 女, 硕士, 副主任中医师, 研究方向为中医药防治风湿病的机制及临床诊治, (电子信箱)zhangying_216@126.com。

- [19] 文静, 藕顺龙, 罗静, 等. 某院系统审核+药师复核模式下处方前置审核的应用效果与典型案例分析[J]. 中国药业, 2023, 32(11): 108 - 111.
- [20] 张照伟, 李佐军, 黄坚, 等. 临床药师在肾内科开展药学服务工作切入点的探索[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2023, 28(2): 184 - 188.
- [21] 张雪林, 王虎, 周春巧, 等. 我院医师对超说明书用药知情情况的调查分析[J]. 海峡药学, 2020, 32(2): 183 - 187.
- [22] 彭华, 郑雪倩, 吴杰, 等. 《医师法》视角下超说明书用药临床应用对策[J]. 中国医院, 2022, 26(10): 73 - 75.
- [23] 左玮, 刘容吉, 牛子冉, 等. 基于循证医学的《医疗机构“超药品说明书用法”管理办法》的构建[J]. 协和医学杂志, 2022, 13(6): 1094 - 1099.
- [24] 魏娜, 吴朝阳, 陈伦灼, 等. 基于循证证据的我院出院带药处方前置审核系统的运行实践[J]. 中国药房, 2020, 31(15): 1910 - 1915.
- [25] 广东省药学会. 医疗机构超药品说明书用药管理专家共识[J]. 中国现代应用药理学, 2017, 34(3): 436 - 438.
- [26] 山东省药学会循证药学专业委员会. 山东省超药品说明书用药专家共识(2021年版)[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(6): 9 - 40.
- [27] 金英姬, 周瑞芳, 张亚明. 对“超说明书用药专家共识”的一点看法[J]. 药物不良反应杂志, 2017, 19(3): 239 - 240.
- [28] 李明, 张评许, 吉宁, 等. 以循证证据为基础构建超说明书用药管理体系分析[J]. 重庆医学, 2023, 52(7): 1104 - 1108.

(收稿日期: 2023 - 05 - 10; 修回日期: 2023 - 08 - 10)

治疗结果及预后,安全有效的植物药是近年来RA治疗的研究热点。姜黄素是姜黄中具有抗炎抗氧化活性的有效成分,具有抗炎、止痛、抗氧化等作用,其安全性高,副作用少,长期以来用于治疗慢性炎性疾病^[2]。近期研究表明,姜黄素在治疗自身免疫性疾病中起重要作用,尤其是在治疗RA方面疗效显著^[3]。本研究中检索并总结了知网、PubMed数据库自建库起至2022年12月姜黄素治疗RA的药理作用及临床应用相关文献,以期姜黄素的进一步利用及用于治疗RA提供依据。

1 药理学研究

1.1 抑制炎症细胞因子表达

姜黄素可抑制RA模型大鼠血清中白细胞介素(IL)-1、前列腺素E₂(PGE₂)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达,同时下调滑膜组织中IL-17和TNF- α 表达,从而治疗RA^[4]。姜黄素与富含维生素D和Omega-3的饮食结合,可降低胶原诱导关节炎(CIA)模型小鼠的发病率和改善预后,其机制为抑制血清中炎症细胞因子表达,明显增强对TNF- γ 干扰素(IFN- γ)和单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)的抑制作用,从而显著延迟CIA的发展和降低严重程度^[5]。姜黄素可通过抑制核因子- κ B(NF- κ B)、活化蛋白-1(AP-1)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)等促炎介质的表达或功能以调节免疫细胞和滑膜成纤维细胞的炎症反应和自身反应,从而改善RA并发症^[6]。姜黄素与间充质干细胞联用能降低佐剂诱导性关节炎(AA)模型大鼠血清中PGE₂、IL-17、环氧合酶1(COX-1)、IL-6水平,升高IL-4水平,并促使IL-13水平降至正常范围^[7]。

JAK-STAT信号通路在RA发病过程中处于激活状态且发挥致病作用。姜黄素衍生物FM0807可通过抑制该信号通路抑制炎症因子释放,减轻炎症刺激,抑制血管翳生成,减轻RA症状^[8]。有研究发现,姜黄素可通过抑制JAK信号通路,阻碍T细胞信号转导因子STAT3和STAT4的酪氨酸磷酸化,也可通过抑制信号转导与转录激活因子1(STAT1)磷酸化,阻止JAK2-STAT1信号通路,下调IFN- γ 诱导的B淋巴细胞刺激因子(BLyS)表达^[9-10]。

IL-10为具有重要免疫调节功能的抗炎细胞因子,在RA的发展中起重要作用。姜黄素能诱导IL-10的表达和产生,并增强其对多种组织的抗炎作用^[11]。

1.2 姜黄素对不同来源细胞的影响

1.2.1 淋巴细胞

滑膜组织的炎症细胞中T淋巴细胞CD₄⁺占比较大。姜黄素通过抑制CIA模型大鼠T淋巴细胞活性、调节Th1与Th17细胞分化比例及抑制炎症因子产生,改善免疫性关节炎症状^[12]。Th17/Treg细胞比例失衡已

被证实是RA发生和发展的重要因素^[13]。姜黄素可通过降低炎症细胞因子IL-6、IL-17、IL-23水平,从而调节IL-23/Th17细胞轴^[14]。姜黄素可通过减少Th17细胞百分比和IL-17的产生,同时增加Treg细胞百分比和转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)的产生,从而调节RA患者的CD₄⁺Th17/Treg平衡^[15]。

HUANG等^[16]的体外实验表明,姜黄素用于CIA模型小鼠,可通过抑制STAT1信号而显著抑制IFN- γ 诱导的B细胞活化因子(BAFF)的表达,研究表明,BAFF表达水平降低可能是这种天然衍生物改善RA的一种新机制。肥大细胞(MC)被认为参与了RA的发展。MC的释放介质多样,基于体外和动物模型的研究表明,这些释放介质既能产生免疫调节细胞因子(如抑制免疫反应的IL-10),也能产生激活B细胞以增强炎症的细胞因子。姜黄素对MC分泌细胞因子的调节也是炎症性疾病的重要治疗策略。双去甲氧基姜黄素作为姜黄的重要成分之一,可通过抑制人肥大细胞株1(HMC-1)中NF- κ B和MAPKs信号通路抑制TNF- α 、IL-8、IL-6的表达^[17]。

淋巴细胞的增殖、分化失调、凋亡缺陷,被认为与RA的严重程度有关。孙芝源等^[18]通过研究发现,姜黄素的衍生物二甲基姜黄素抑制了CIA模型大鼠S期脾淋巴细胞的过度增加,从而抑制脾淋巴细胞的过度增殖,对淋巴细胞周期有调节作用。

1.2.2 树突状细胞

树突状细胞(DC)是目前所知的机体内功能最强的抗原提呈细胞,可高表达多种共刺激分子,分泌多种炎症细胞因子,在RA发生过程中发挥重要作用^[19]。姜黄素通过阻断成熟标记物、细胞因子和趋化因子的表达,破坏DC的抗原提呈机制,使DC对免疫刺激物无反应或低反应,从而发挥免疫调节作用^[20]。

1.2.3 滑膜细胞

RA关键病理环节在于滑膜及血管翳的异常增殖、产生炎症因子逐渐浸润至多关节或器官,严重威胁身体健康。目前的研究认为,促进滑膜细胞凋亡,抑制其增殖,是治疗RA的新途径^[21]。体外培养的RA滑膜细胞研究发现,姜黄素能减少TNF- α 、IL-6的分泌,抑制RA成纤维样滑膜细胞(RA-FLS)的增殖^[22]。朱丽艳等^[23]研究发现,不同作用时长下不同浓度的姜黄素均能抑制滑膜细胞增殖,诱导其凋亡,而作用机制主要与阻滞滑膜细胞周期有关。姜黄素可抑制TNF- α 诱导的RA-FLS细胞的Wnt/ β -catenin, TNF- α 蛋白表达,并通过Wnt/ β -catenin途径抑制滑膜细胞增殖,从而促进凋亡^[24]。

在RA的发生、发展过程中,滑膜细胞通过各种途

径激活磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/mTOR信号通路抑制自噬,使滑膜细胞持续增生,加重RA^[25]。姜黄素可通过mTOR通路,抑制CIA模型大鼠促炎细胞因子IL-1 β 、TNF- α 、基质金属蛋白酶(MMP)-1和MMP-3水平,减轻CIA诱导的炎症、滑膜增生等主要症状,这些结果为姜黄素的抗关节炎特性提供了证据,并证实了其治疗RA的作用^[26]。

1.2.4 破骨细胞

RA造成的骨破坏是患者致残的重要原因,NF- κ B受体活化因子受体(RANKL)-RANK-骨保护素(OPG)系统在RA骨破坏的破骨细胞分化中起重要作用。徐子涵等^[27]研究发现,姜黄素可能通过下调RANK基因和相关蛋白的表达,从而抑制RA患者破骨细胞的分化,表明姜黄素可应用于RA骨破坏的治疗。

1.3 对趋化因子的作用

趋化因子及其受体参与了RA滑膜增生过程。姜黄素可通过抑制AA模型大鼠滑膜及血清中趋化因子受体-7(CCR7)的表达,减缓关节滑膜组织增生、炎症细胞浸润及软骨的破坏损伤,发挥抗炎作用,有效控制滑膜炎^[28]。IL-8(也称CXCL8)归属CXC趋化因子家族,是一种有效的化学趋化剂,在RA中,IL-8可能负责将细胞招募到炎症部位,激活中性粒细胞,促进其脱颗粒,并释放超氧化物和溶酶体酶,增强软骨损伤并造成疼痛。相应,IL-8可能参与破骨细胞生成和血管生成^[29-30]。有研究报道,姜黄素在各种体外和体内炎症模型中均能抑制IL-8的产生^[31]。

2 姜黄素及其配伍治疗RA的临床研究

2.1 临床应用

在一项双盲、安慰剂对照的临床研究中^[32],两组RA患者分别予姜黄基质制剂(含生物可利用的姜黄素)250 mg和500 mg,每天2次,持续90 d,患者的临床症状有所改善,与基线组和安慰剂组比较,患者的红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白(CRP)、视觉模拟量表评分、类风湿因子(RF)、28处关节疾病活动度(DAS-28)评分和美国风湿病学会(ACR)评分均有所改善,大剂量制剂似乎更有效。一项纳入6项研究(涉及259例病程为6~12周的RA患者)的系统评价显示,姜黄素降低DAS-28评分、VAS评分和提高ACR-20评分的作用在各项研究中均有不同体现,且无研究报道食用姜黄素有严重副作用,姜黄素可作为一种安全治疗RA的药物^[33]。研究者从Embase, Web of Science, PubMed, The Cochrane Library等数据库中收集姜黄素和姜黄提取物治疗自身免疫性疾病的随机对照试验(RCT),经Meta分析发现,姜黄素及姜黄提取物治疗银屑病、炎性肠病、RA有较好的临床疗效^[34]。

MAPK/RANK/原癌基因蛋白(c-Fos)/活化T细胞核因子1(NFATC1)信号通路是骨重建的常见信号通路,姜黄素通过阻止该信号通路核因子的磷酸化,抑制RA患者外周血单核细胞(PBMC)破骨细胞的形成,这一效应可能对预防RA的骨退化至关重要^[35]。RA康复功能锻炼在其治疗中非常重要,姜黄素联合功能活动锻炼是治疗RA的有效方法^[36]。

2.2 与其他药物配合应用

白藜芦醇和姜黄素作为天然黄酮类化合物,对急慢性炎症有良好的治疗作用,川芎嗪(TMP)具有血管生成、血管保护作用及抗炎作用,有研究报道了TMP、白藜芦醇、姜黄素联合治疗急慢性炎症模型大鼠的体内抗炎作用,姜黄素能显著减轻CIA模型大鼠的足爪肿胀,减轻踝关节结构、软骨和纤维组织损伤,可抑制血清中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的产生,为联合姜黄素治疗RA提供了有效方案,且无NSAIDs引起的胃损伤等副作用^[35]。姜黄素与慢作用抗风湿药联用能进一步提高RA的临床疗效。KHAN等^[36]的研究显示,RA患者空腹服用姜黄素胶囊联合甲氨蝶呤,能有效改善RA寒湿痹阻患者的关节及全身症状,且能改善骨破坏,对RANK/RANKL/OPG系统有明显的干预作用。

2.3 纳米制剂应用

姜黄素在多种炎症性疾病中的有效性已被证实,但其作为治疗药物的用途受其吸收差、代谢快和快速全身消除限制。纳米技术与中西药物的结合可提高药物对RA的疗效。ARORA等^[37]应用姜黄素固体脂质纳米粒,通过减弱氧化-炎症和免疫调节级联,改善完全弗氏佐剂(CFA)诱导的模型大鼠关节炎症状,且研究结果强调,固体脂质纳米粒是一种将姜黄素输送到发炎关节并提高其药效的新方法。目前,治疗RA多注重抗炎,未考虑关节润滑,有学者构建了一种由透明质酸/姜黄素纳米胶束组成的新型抗RA药物,此种纳米胶束在治疗RA的临床实践中具有潜力,并可促进患者疼痛的减轻和生活质量的提高^[38]。

姜黄素由于溶解度低和易结晶,其临床应用受限。有学者把姜黄素封装在酪蛋白胶束中,通过超声处理(5 min)形成姜黄素-酪蛋白纳米颗粒,该产品在冷藏8个月、室温下6 d和体温下2 d表现出优异的稳定性。体外实验表明,姜黄素-酪蛋白纳米颗粒对骨关节炎和RA滑膜细胞的增殖和促炎细胞因子的抑制活性明显高于天然姜黄素,该结果为利用超声方式封装其他药物分子和姜黄素-酪蛋白纳米颗粒,用于关节炎的治疗提供了参考^[39]。

2.4 作为膳食补充应用

饮食治疗对RA可起到补充治疗作用,姜黄素是从

姜黄中提取的一种黄色染料,是印度菜中最常用的调料,也是咖喱粉的主料^[40]。研究者联合使用嗜酸乳杆菌、维生素B和姜黄素,通过调节Th17/Treg人群和降低人PBMC中促炎细胞因子的表达来控制炎症反应,联合治疗还能保护软骨,抑制破骨细胞形成,调节合成/分解代谢失衡,表明联用嗜酸乳杆菌、维生素B和姜黄素治疗RA可出现的骨性关节炎的潜力;且利用青稞可溶性膳食纤维与姜黄素复配后可增加姜黄素的水溶性和生物利用度,同时可为中药难溶性成分的临床应用提供新思路^[41]。通过补充姜黄素对自身免疫性疾病患者细胞因子水平的影响研究发现,RA和溃疡性结肠炎患者的CRP和ESR水平均显著降低^[42]。

3 结语与展望

RA是一种自身免疫性、慢性全身性炎症性疾病,长期使用现有药物治疗RA有许多潜在的副作用,天然植物营养素可作为安全有效治疗RA的替代策略。姜黄素是姜黄中主要的活性多酚化合物,具有广泛的药理特性,可治疗多种疾病,同时其临床安全性极高、不良反应少。姜黄素对RA的药理作用包括能抑制促炎细胞因子和趋化因子的产生,促进抗炎细胞因子的表达,发挥抗炎作用,同时能调节免疫,诱导滑膜细胞凋亡;姜黄素单用或与其他药物等联用可协同增效,治疗RA效果显著,且副作用轻,这为进一步开发治疗RA的高效低毒药物与临床更有效更合理地应用姜黄素提供了重要支撑。但目前临床仍存在一定问题,如姜黄素是姜黄中最具生物活性的物质,由于在水溶液中溶解度低,稳定性和吸收性差,且在体循环中迅速被清除,以上原因导致其生物利用度低,使得姜黄素在食品和医药领域的应用发展均受到极大限制。目前,针对姜黄素临床疗效和安全性的最有力证据为RCT,其治疗RA的临床试验数量有限,故急需符合国际标准的高质量临床数据支持姜黄素治疗RA。

中药治疗RA历史悠久,其疗效也较明显,但其抗风湿机制仍未完全明了。因此,研究中药的药理作用机制对于更好地开发和使中草治疗RA提供了一条研究新途径。中医治疗体现的是辨证论治,而中药单体与中医理论体系是有偏倚的。如何使中医药发挥更大作用,并使现代科学技术中中药单体成分为主的分子生物学靶点优势与传统中医理论相结合,进而找出更切合于中医理论的现代中医研究方法,仍需进一步探讨。

参考文献

[1] BAROUTA G, KATSIARI CG, ALEXIOU I, et al. Anti - mev antibodies predict radiographic progression in Greek patients with very early (< 3 months duration) rheumatoid arthritis [J]. Clin Rheumatol, 2017, 36(4): 885 - 894.

[2] RAHMANI AH, ALSAHL MA, ALY SM, et al. Role of curcumin in disease prevention and treatment [J]. Adv Biomed Res, 2018, 7: 38.

[3] MOMTAZI - BOROJENI AA, HAFTCHESHMEH SM, ESMAEILI SA, et al. Curcumin: A natural modulator of immune cells in systemic lupus erythematosus [J]. Autoimmun Rev, 2018, 17(2): 125 - 135.

[4] 蒋兵,张伯森,张刚. 中药姜黄素对类风湿性关节炎大鼠的抗炎作用[J]. 新疆中医药, 2017, 35(3): 64 - 67.

[5] MAHADEVAPPA H, IDYANAND A, ANI EG, et al. A bioavailable form of curcumin, in combination with vitamin - D - and omega - 3 - enriched diet, modifies disease onset and outcomes in a murine model of collagen - induced arthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2021, 23(1): 39.

[6] HAFTCHESHMEH SM, KHOSROJERDI A, ALIABADI A, et al. Immunomodulatory Effects of Curcumin in Rheumatoid Arthritis: Evidence from Molecular Mechanisms to Clinical Outcomes [J]. Rev Physiol Biochem Pharmacol, 2021, 179: 1 - 29.

[7] MOUSTAFA N, ABOUREHAB MAS, ABDUL - HAMID M. Mesenchymal Stem Cells and Curcumin Effectively Mitigate Freund's Adjuvant - induced Arthritis via their Anti - inflammatory and Gene Expression of COX - 1, IL - 6 and IL - 4 [EB/OL]. (2023 - 02 - 23) [2023 - 03 - 26]. <http://www.eurekaselect.com/article/129753>.

[8] 张南文,檀青青,林厦珍,等. 姜黄素衍生物FM0807抑制佐剂性关节炎血管翳的实验研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(24): 2615 - 2617.

[9] SHU K, KATSUNO RI, HIROTAKA K. Association of STAT4 with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Japanese population [J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(7): 1940 - 1946.

[10] 黄刚. 姜黄素抑制BlyS表达的分子机制及其在抗类风湿关节炎中的作用[D]. 重庆:第三军医大学, 2011.

[11] MOLLAZADEH H, CICERO AFG, BLESSO CN, et al. Immune modulation by curcumin: The role of interleukin - 10 [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2019, 59(1): 89 - 101.

[12] 黎德育,谭宁,朱辉军,等. 姜黄素对关节炎大鼠T细胞的影响[J]. 南昌大学学报(医学版), 2020, 60(1): 13 - 16.

[13] JIN SW, CHEN HJ, LI YS, et al. Maresin 1 improves the Treg / Th17 imbalance in rheumatoid arthritis through miR - 21 [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2018, 77(11): 1644 - 1652.

[14] WEI C, WANG JY, XIONG F, et al. Curcumin ameliorates DSS - induced colitis in mice by regulating the Treg / Th17 signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2021, 23(1): 34.

[15] 刘志勇,褚爱春. 姜黄素对类风湿关节炎患者Th17/Treg细胞平衡的调节作用[J]. 武汉大学学报, 2022, 43(6): 917 - 920.

[16] HUANG G, XU Z, HUANG Y, et al. Curcumin Protects Against Collagen - Induced Arthritis via Suppression of BAFF Production [J]. J Clin Immunol, 2012, 33(3): 550 - 557.

[17] KONG R, KANG OH, SEO YS, et al. MAPKs and NF - κ B

- pathway inhibitory effect of bisdemethoxycurcumin on phorbol - 12 - myristate - 13 - acetate and A23187 - induced inflammation in human mast cells [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1):630 - 635.
- [18] 孙芝源,郭亚鸣,戈 兴,等. 脂质体二甲基姜黄素体内体外抑制大鼠脾淋巴细胞增殖并调节细胞周期[J]. *常州大学学报(自然科学版)*, 2020, 32(4):63 - 70.
- [19] GIERUT A, PERLAMAN H, POPE RM. Innate immunity and rheumatoid arthritis [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2010, 36(2):271 - 296.
- [20] RAHIMI K, HASSANZADEH K, KHANBABAEI H, et al. Curcumin: a dietary phytochemical for targeting the phenotype and function of dendritic cells [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(8):1549 - 1564.
- [21] PAGET SA, GIBOFSKY A. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *Immunity*, 2017, 46(2):183 - 196.
- [22] 李祖勇,温立强,刘海俊,等. 姜黄素对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞增殖的抑制作用研究[J]. *岭南急诊医学杂志*, 2018, 23(6):564 - 566.
- [23] 朱丽艳,杨 林. 姜黄素对 CIA 大鼠滑膜细胞增殖及细胞周期的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(1):87 - 89.
- [24] 蔡振富,朱程章,于其华. 姜黄素对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞增殖、凋亡、侵袭与迁移的影响 [J]. *解剖科学进展*, 2022, 28(3):331 - 334.
- [25] NIU XY, CHEN GJ. Clinical biomarkers and pathogenic - related cytokines in rheumatoid arthritis [J]. *J Immunol Res*, 2014, 2014:698192.
- [26] DAI QD, ZHOU D, XU LP, et al. Curcumin alleviates rheumatoid arthritis - induced inflammation and synovial hyperplasia by targeting mTOR pathway in rats [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 3(12):4095 - 4105.
- [27] 徐子涵,蔡佳宇,李 婧,等. 姜黄素对类风湿关节炎破骨细胞分化中核因子 κ B 受体活化因子基因及蛋白表达的影响 [J]. *安徽医药*, 2019, 23(10):1917 - 1919.
- [28] 张 佳,高 微,袁红霞,等. 姜黄素对佐剂关节炎大鼠趋化因子受体 - 7 表达的影响 [J]. *锦州医科大学学报*, 2021, 42(2):1 - 5.
- [29] MORITA T, SHIMA Y, FUJIMOTO K, et al. Anti - receptor activator of nuclear factor κ B ligand antibody treatment increases osteoclastogenesis - promoting IL - 8 in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Int Immunol*, 2019, 31(5):277 - 285.
- [30] LIN J, HE Y, WANG B, et al. Blocking of YY1 reduce neutrophil infiltration by inhibiting IL - 8 production via the PI3K - Akt - mTOR signaling pathway in rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Immunol*, 2019, 195(2):226 - 236.
- [31] JAIN SK, RAINS J, CROAD J, et al. Curcumin Supplementation Lowers TNF - α , IL - 6, IL - 8, and MCP - 1 Secretion in High Glucose - Treated Cultured Monocytes and Blood Levels of TNF - α , IL - 6, MCP - 1, Glucose, and Glycosylated Hemoglobin in Diabetic Rats [J]. *Antioxidants*, 2009, 11(2):241 - 249.
- [32] AMALRAJ A, VARMA K, JACOB J, et al. A novel highly bioavailable curcumin formulation improves symptoms and diagnostic indicators in rheumatoid arthritis patients: A randomized, double - blind, placebocontrolled, two - dose, three - Arm, and parallel - group study [J]. *J Med Food*, 2017, 20(10):1022 - 1030.
- [33] BAGHERNIYA M, DARAND M, ASKARI G, et al. The clinical use of curcumin for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review of clinical trials [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1291:251 - 263.
- [34] ZENG L, YANG T, YANG K, et al. Curcumin and curcuma longa extract in the treatment of 10 types of autoimmune diseases: a systematic review and meta - analysis of 31 randomized controlled trials [J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13:896476.
- [35] SHANG W, ZHAO LJ, DONG XL, et al. Curcumin inhibits osteoclastogenic potential in PBMCs from rheumatoid arthritis patients via the suppression of MAPK / RANK / c - Fos / NFATc1 signaling pathways [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2016, 14(4):3620 - 3626.
- [36] KHAN MK, KHAN IA, LIAQUAT A. Therapeutic Potential of Curcumin with and without Strengthening Exercises in Improving Rheumatoid Arthritis [J]. *Group*, 2022, 32(12):1640 - 1643.
- [37] ARORA R, KUHAD A, KAUR IP, et al. Chopra, curcumin loaded solid lipid nanoparticles ameliorate adjuvant - induced arthritis in rats [J]. *Eur J Pain*, 2015, 19(7):940 - 952.
- [38] FAN Z, LI J, LIU J, et al. Anti - inflammation and joint lubrication dual effects of a novel hyaluronic acid / curcumin nanomicelle improve the efficacy of rheumatoid arthritis therapy [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2018, 10(28):23595 - 23604.
- [39] LI K, ZHANG Y, HAO X, et al. Improved Stability and *In Vitro* Anti - Arthritis Bioactivity of Curcumin - Casein Nanoparticles by Ultrasound - Driven Encapsulation [J]. *Nutrients*, 2022, 14(23):5192.
- [40] JHUN J, MIN HK, NA HS, et al. Combinatmarion treatment with *Lactobacillus acidophilus* LA - 1, vitamin B, and curcumin ameliorates the progression of osteoarthritis by inhibiting the pro - inflammatory mediators [J]. *Immunol Lett*, 2020, 228:112 - 121.
- [41] 李 锐,张 倩,孙良堃,等. 青稞可溶性膳食纤维与姜黄素复配后增溶及促吸收作用研究 [J]. *中草药*, 2021, 52(2):349 - 356.
- [42] EBRAHIMZADEH A, ABBASI F, EBRAHIMZADEH A, et al. Effects of curcumin supplementation on inflammatory biomarkers in patients with rheumatoid arthritis and ulcerative colitis: a systematic review and meta - analysis [J]. *Complementary Therapies in Medicine*, 2021, 61:102773.

(收稿日期:2023 - 02 - 06;修回日期:2023 - 08 - 01)