

· 基础研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.19.001

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240725.1431.002\(2024-07-29\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240725.1431.002(2024-07-29))

松萝酸对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞 HMGB1/RAGE 炎症通路及 VEGF、IL-6、IL-1 β 表达的影响*

蔡国昌¹, 安 阳^{2 Δ} , 张 军¹, 徐 晖², 陆道敏², 宁乔怡²

(1. 贵州中医药大学, 贵阳 550025; 2. 贵州中医药大学第二附属医院风湿免疫科, 贵阳 550002)

[摘要] **目的** 构建类风湿关节炎(RA)成纤维样滑膜细胞(RAFLS)模型, 研究松萝酸对其高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)/晚期糖基化终产物受体(RAGE)炎症通路及血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 表达的影响。**方法** 选取贵州中医药大学第二附属医院骨科行关节置换治疗的 RA 患者, 于术中获取滑膜组织。将细胞分为空白对照组(胎牛血清)、溶剂对照组(胎牛血清+10%羟丙基倍他环糊精)、松萝酸高剂量组(松萝酸 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、松萝酸中剂量组(松萝酸 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、松萝酸低剂量组(松萝酸 2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)和羟氯喹组(羟氯喹 50 mmol/L)。MTT 检测不同浓度松萝酸处理后细胞增殖情况, Western blot 检测各组细胞 HMGB1、RAGE 蛋白表达, ELISA 检测各组细胞 HMGB1、VEGF、IL-6、IL-1 β 表达。**结果** 与空白对照组比较, 松萝酸高、中、低剂量组及羟氯喹组细胞凋亡比例增加($P < 0.05$), 松萝酸高、中剂量组和羟氯喹组 HMGB1、RAGE 蛋白表达明显降低($P < 0.05$), 松萝酸高、中、低剂量组和羟氯喹组 HMGB1、VEGF、IL-6、IL-1 β 表达均降低($P < 0.05$); 与羟氯喹组比较, 松萝酸中、低剂量组细胞凋亡比例减少($P < 0.05$), 松萝酸低剂量组 HMGB1 蛋白表达明显升高($P < 0.05$), 松萝酸中、低剂量组 RAGE 蛋白表达明显升高($P < 0.05$)。**结论** 松萝酸可能通过调控 HMGB1/RAGE 炎症通路及 VEGF、IL-6、IL-1 β 等炎症因子表达, 减轻滑膜细胞的炎症反应。

[关键词] 类风湿关节炎; 松萝酸; 高迁移率族蛋白 B1; 晚期糖基化终产物受体

[中图分类号] R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)19-2881-06

Effect of usnic acid on HMGB1/RAGE inflammatory pathway in fibroblast-like synoviocytes of RA and VEGF, IL-6 and IL-1 β expression levels*

CAI Guochang¹, AN Yang^{2 Δ} , ZHANG Jun¹, XU Hui², LU Daomin², NING Qiaoyi²

(1. Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550025, China;

2. Department of Rheumatology and Immunology, Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550002, China)

[Abstract] **Objective** To construct the rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes (RAFLS) model, and to investigate the effects of usnic acid on the inflammatory pathway of high-mobility group protein B1(HMGB1)/receptor for activated glycation end products (RAGE) and the expression levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin (IL)-6 and IL-1 β . **Methods** The patients with RA undergoing joint replacement surgery in the orthopedic department of the Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine were selected and the synovial tissues were obtained during operation. The cells were divided into the blank control group (fetal calf serum), solvent control group (fetal calf serum + 10% hydroxypropyl betacyclodextrin), usnic acid high dose group (usnic acid 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$), usnic acid middle dose group (usnic acid 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$), usnic acid low dose group (usnic acid 2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) and hydroxychloroquine group (hydroxychloroquine 50 mmol/L). The cell proliferation after different concentrations of usnic acid treatment was detected by MTT, the HMGB1 and RAGE protein expression in cells of each group was detected by Western blot, and the expression levels of HMGB1, VEGF, IL-6 and IL-1 β were detected by ELISA. **Results** Compared with the blank control group, the proportions of cellular apoptosis in the usnic acid high, middle and low doses groups and hydroxychloroquine group were increased ($P < 0.05$); the expression levels of HMGB1 and RAGE protein in the usnic acid high, middle and low doses groups and hydroxychloroquine group were significantly decreased ($P < 0.05$), the expression levels of HMGB1, VEGF, IL-6 and IL-1 β were

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81960909); 贵州省科学技术厅项目(黔科合平台人才[2020]2202号)。 Δ 通信作者, E-mail: anyang8372@126.com。

decreased ($P < 0.05$); compared with the hydroxychloroquine group, the cellular apoptosis proportions of the usnic acid high, middle and low doses groups were decreased ($P < 0.05$), the HMGB1 protein expression level in the usnic acid low dose group was significantly increased ($P < 0.05$), the RAGE protein expression level in the the usnic acid middle and low doses groups was significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion** Usnic acid alleviates the inflammatory reaction of synoviocytes possibly by regulating HMGB1/RAGE inflammatory pathway and VEGF, IL-6 and IL-1 β inflammatory factors expression levels.

[Key words] rheumatoid arthritis; usnic acid; high mobility group box-1 protein; the receptor of advanced glycation end products

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以对称性、侵蚀性多关节慢性炎症为主要临床表现的自身免疫性疾病,慢性滑膜炎是基本病理特征,伴随着毛细血管的增生、血管翳形成,如未及时治疗,病情迁延不愈,会出现关节软骨和骨破坏。研究发现,高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1)与 RA 发病及病情严重程度相关^[1],在损伤或炎症情况下 HMGB1 释放进入血液、组织,并通过与晚期糖基化终产物受体(the receptor of advanced glycation end products, RAGE)结合,激活核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)炎症通路,促进多种白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等生成,使 RA 的滑膜炎持续、进展,而 VEGF 是促进毛细血管生长的重要刺激因子^[2],最终导致 RA 的关节破坏^[3]。侗族医学把 RA 归属在“风湿痛”范畴,认为该病多因外感风、寒、湿、热等邪,致使脉道不通、气血水津代谢异常,机体蕴生“邪热”所致。侗药松萝性味甘、平,有清热止痛、除湿通络之功,可治风湿痹痛、跌打损伤。现代研究证实,松萝酸具有抗炎、镇痛、抑制血管生成、减少渗出性炎症等作用^[4]。课题组前期的动物实验结果表明,松萝酸能够抑制 HMGB1、RAGE 蛋白表达从而减轻 RA 的炎症反应^[5]。本研究观察松萝酸对 RA 成纤维样滑膜细胞(rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes, RAFLS)的 HMGB1/RAGE 炎症通路及 VEGF、IL-6、IL-1 β 表达的影响,进一步探讨其治疗 RA 的作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 RAFLS

滑膜组织来源于贵州中医药大学第二附属医院骨科行关节置换治疗的 RA 患者,于术中获取滑膜组织。所取滑膜组织标本均取得患者知情同意并通过伦理委员会批准(审批号:PY2019019)。疾病诊断符合 2010 年美国风湿病学会和欧洲抗风湿病联盟分类标准^[6],并除外合并感染、肿瘤、其他风湿病等,3 个月未使用抗风湿药。

1.1.2 实验药物及试剂

松萝酸(北京索莱宝科技有限公司,纯度 > 98%, IU0130),羟氯喹(北京索莱宝科技有限公司,

IH0720),DMEM(武汉普诺赛生命科技有限公司,PM150210),胎牛血清(苏州依科赛生物科技股份有限公司,FSP500),Trypsin-EDTA(武汉普诺赛生命科技有限公司,PB180225),四甲基乙二胺(国药集团化学试剂有限公司,80125336),MTT(德国 BIOFROXX 公司,3580MG250),RIPA 裂解液(上海碧云天生物技术有限公司,P0013B),BCA 蛋白浓度测定试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,P0010),溴酚蓝(国药集团化学试剂有限公司,71008060)。

1.1.3 实验仪器

微量移液器(美国 Thermo Fisher 公司,4641100N),酶标仪(美国 Molecular Devices 公司,Flexstation[®] 3),电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司,DHG 9203A),水平电泳仪(北京君意东方电泳设备有限公司,JY300),紫外分析仪(北京君意东方电泳设备有限公司,JY02S),分光光度计(上海舜宇恒科学仪器有限公司,752),CO₂ 恒温培养箱(日本 Sanyo 公司,MCO-15AC),超净工作台(苏州集团安泰空气技术有限公司,SW-CJ-1FD)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与鉴定

充分分离滑膜组织,PBS 反复冲洗 5 次,并剪成大小约 1 mm³ 的滑膜组织块,放置于无菌培养瓶中加入胰酶消化、离心处理后,置于恒温培养箱中培养,传代至第 3~5 代,取第 3 代生长活跃的细胞进行固定、破膜及抗体孵育,再染色后观察细胞形态、颜色,经鉴定后进行后续实验。

1.2.2 MTT 检测细胞增殖情况

取第 3 代对数期 RAFLS,以 5×10^3 个/孔接入 96 孔板,同时设空白组,置于恒温培养箱中培养 24 h。将松萝酸溶解于 10%羟丙基倍他环糊精,分别以 0、1、2.5、10、50、100、250、500、1 000 μ g/mL 浓度的松萝酸对细胞进行处理,置于恒温培养箱中培养后加入 MTT,450 nm 处测定各孔吸光度 [$A_{(450)}$]。

1.2.3 药物配制及分组

使用 10%羟丙基倍他环糊精配制为 50 mmol/L 的羟氯喹储存液,置于 -20 $^{\circ}$ C 储存。根据 MTT 检测结果,使用 10%羟丙基倍他环糊精溶解后配制为 50 μ g/mL 的松萝酸储存液,再分别稀释成 10、2.5 μ g/mL,置于 -20 $^{\circ}$ C 储存。将细胞分为 6 组:空白对照组(胎牛血清)、溶剂对照组(胎牛血清 + 10%羟丙基倍

他环糊精)、松萝酸高剂量组(松萝酸 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、松萝酸中剂量组(松萝酸 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、松萝酸低剂量组(松萝酸 2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)和羟氯喹组(羟氯喹 50 mmol/L)。

1.2.4 流式细胞术检测细胞凋亡情况

取第 3 代对数期 RAFLS,以 2×10^5 个/孔接入 6 孔板,将各组置于恒温培养箱中干预 24 h,抗体孵育和染色,应用流式细胞计数仪检测各组细胞凋亡情况。

1.2.5 Western blot 检测 HMGB1、RAGE 蛋白表达

蛋白提取:将第 3 代细胞于 75 cm^2 培养瓶中培养 24 h。以 PBS 冲洗细胞,并分别加入各组培养基进行干预后培养 1 d,收集细胞上清液分装保存。随后使用 PBS 冲洗细胞并加入 EDTA 胰酶消化,终止消化后进行细胞裂解并收集上清液,-20 $^{\circ}\text{C}$ 保存。蛋白浓度测定:首先将蛋白样品稀释 20 倍(PBS 19 μL ,然后加入样品 1 μL),再将 BSA 标准品进行稀释,制成蛋白浓度为 1、0.8、0.6、0.4、0.2 mg/mL 标准蛋白。于 96 孔板中加入不同浓度的标准蛋白及经过稀释的蛋白样品,每孔加入 20 μL ,设置待检测样品孔,每组 3 个平行孔,标准品为每个浓度 2 个平行孔(加入 PBS)。将 BCA 试剂盒中 A 液和 B 液以 50 : 1 的比例混合后加入 200 μL 于 96 孔板内,避光孵育 15 min 后用酶标仪在 562 nm 处测定吸光度[$A_{(562)}$],并计算各孔样品的蛋白浓度。电泳:制胶、电泳、转膜和蛋白转移过程依次进行。制胶后电泳液添加于电泳槽,以 120 V 电泳至溴酚蓝指示剂接近底部边缘。转膜前需浸泡于转膜滤纸电转液中,将黑色板、纤维垫、滤纸、凝胶、聚偏二氟乙烯膜(polyvinylidene fluoride, PVDF)、滤纸、纤维垫、白色板依次放好后滚压。封

闭,一抗孵育,洗膜,二抗处理,再洗膜,最后显影分析。

1.2.6 ELISA 检测 HMGB1、VEGF、IL-6、IL-1 β 表达

采用 ELISA 检测 HMGB1、VEGF、IL-6、IL-1 β 表达,将干预后的各组细胞上清液取出在常温下静置 30 min 解冻,根据 ELISA 试剂盒内说明书进行操作,最后加终止液 50 μL 。用酶标仪在 450 nm 处检测各孔吸光度[$A_{(450)}$]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用 One-Way ANOVA,两组间比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

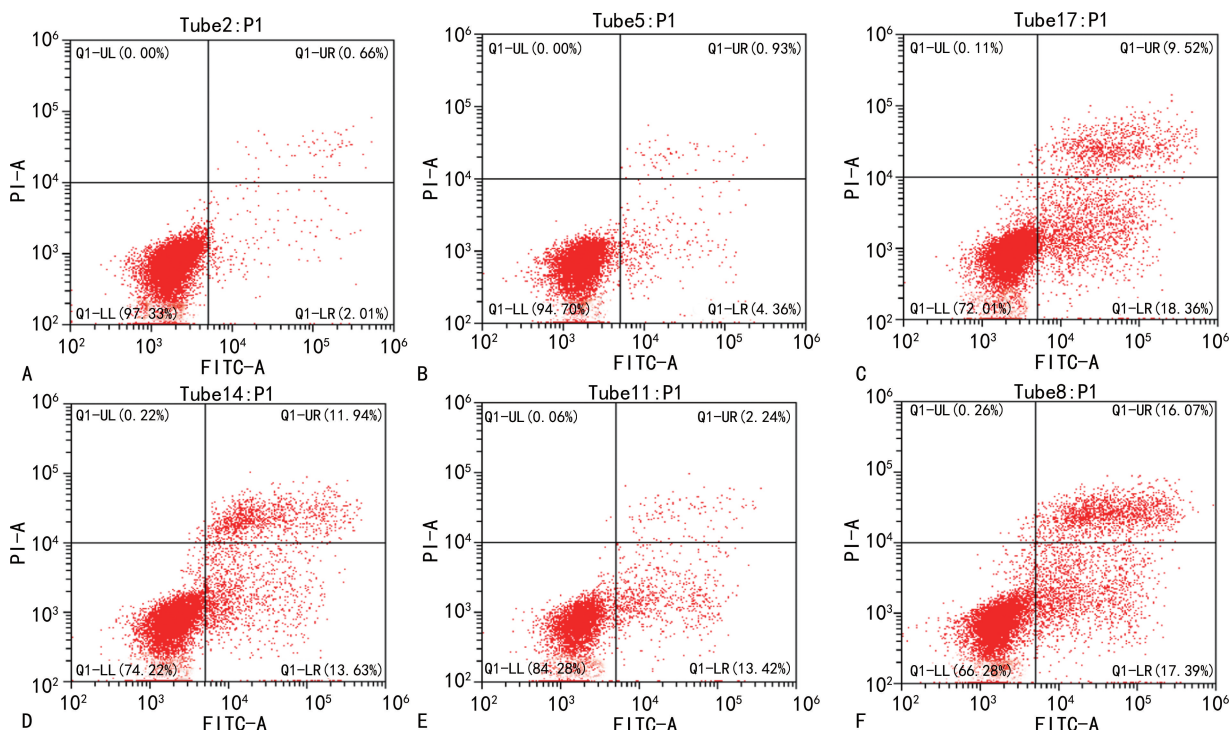
2 结 果

2.1 不同浓度松萝酸对细胞增殖的影响

0、1、2.5、10、50、100、250、500、1 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 松萝酸处理细胞后的增殖率分别为 100.00%、96.46%、83.19%、75.00%、71.44%、51.16%、42.68%、21.16%、18.86%,选择细胞增殖率在 70% 左右为松萝酸高剂量组(50 $\mu\text{g}/\text{mL}$),邻近的较低剂量分别为松萝酸中、低剂量组(10、2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。

2.2 各组细胞凋亡情况

与空白对照组比较,松萝酸高、中、低剂量组及羟氯喹组细胞凋亡比例增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与羟氯喹组比较,松萝酸中、低剂量组细胞凋亡比例减少,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1、表 1。



A: 空白对照组; B: 溶剂对照组; C: 松萝酸高剂量组; D: 松萝酸中剂量组; E: 松萝酸低剂量组; F: 羟氯喹组。

图 1 各组流式细胞计数比较

表 1 松萝酸对细胞凋亡的影响($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	n	细胞凋亡比例
空白对照组	3	2.02±0.07
溶剂对照组	3	4.34±0.25
羟氯喹组	3	18.30±0.84 ^a
松萝酸高剂量组	3	16.73±2.49 ^a
松萝酸中剂量组	3	14.67±2.25 ^{ab}
松萝酸低剂量组	3	13.11±1.11 ^{ab}

^a: $P < 0.05$, 与空白对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与羟氯喹组比较。

2.3 各组细胞 HMGB1、RAGE 蛋白表达比较

与空白对照组比较,松萝酸高、中剂量组、羟氯喹组 HMGB1、RAGE 蛋白表达明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与羟氯喹组比较,松萝酸低剂量组 HMGB1 蛋白表达明显升高($P < 0.05$),松萝酸中、低剂量组 RAGE 蛋白表达明显升高($P < 0.05$),见表 2、图 2。

表 2 各组细胞 HMGB1、RAGE 蛋白表达比较($\bar{x} \pm s, \text{mg/mL}$)

组别	n	HMGB1	RAGE
空白对照组	3	1.13±0.21	0.80±0.10
溶剂对照组	3	1.12±0.22	0.80±0.10
羟氯喹组	3	0.65±0.05 ^a	0.39±0.08 ^a
松萝酸高剂量组	3	0.74±0.04 ^a	0.47±0.03 ^a
松萝酸中剂量组	3	0.79±0.57 ^a	0.53±0.06 ^{ab}
松萝酸低剂量组	3	1.02±0.18 ^b	0.67±0.01 ^b

^a: $P < 0.05$, 与空白对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与羟氯喹组比较。

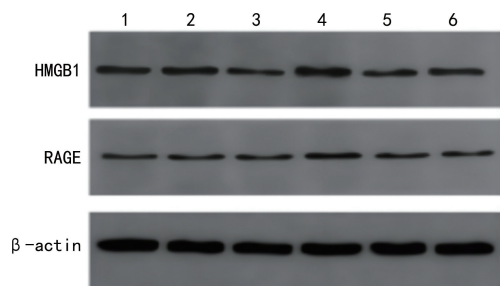
2.4 各组细胞 HMGB1、VEGF、IL-6、IL-1 β 表达比较

与空白对照组比较,松萝酸高、中、低剂量组和羟氯喹组 HMGB1、VEGF、IL-6、IL-1 β 表达均有不同程度降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 各组细胞 HMGB1、VEGF、IL-6、IL-1 β 表达比较($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

组别	n	HMGB1	VEGF	IL-6	IL-1 β
空白对照组	6	1 998.91±100.11	277.83±12.75	610.00±28.16	60.70±6.17
溶剂对照组	6	2 000.55±193.09	266.52±24.68	609.33±45.72	59.55±4.09
羟氯喹组	6	1 061.11±143.40 ^a	146.75±16.33 ^a	401.66±53.78 ^a	31.62±4.20 ^a
松萝酸高剂量组	6	1 139.97±176.09 ^a	154.61±18.20 ^a	452.66±71.60 ^a	29.95±2.96 ^a
松萝酸中剂量组	6	1 250.62±158.45 ^a	166.39±17.08 ^a	433.33±53.67 ^a	37.59±3.83 ^a
松萝酸低剂量组	6	1 690.36±199.13 ^a	213.81±18.75 ^a	512.00±52.51 ^a	47.57±2.75 ^a

^a: $P < 0.05$, 与空白对照组比较。



1: 空白对照组; 2: 溶剂对照组; 3: 羟氯喹组; 4: 松萝酸低剂量组; 5: 松萝酸中剂量组; 6: 松萝酸高剂量组。

图 2 各组蛋白印迹图

3 讨论

RA 是一种自身免疫性疾病引起的关节滑膜慢性炎症和骨破坏,关节的滑膜衬里层主要有成纤维样滑膜细胞(fibroblast-like synoviocyte, FLS)^[7],正常状态下 FLS 起着分泌关节滑液、营养关节软骨的作用^[8]。对于 RA 患者,FLS 作为自身免疫反应攻击的靶细胞,在持续的炎症情况下生成 IL-1、IL-6、TNF- α 、VEGF 等炎症因子,其是导致关节炎症和破坏的基础^[9]。

HMGB1 作为一种重要的晚期炎症因子,其结构高度保守,由 Abox、Bbox、Ctail 3 个结构域组成,其中 Bbox 具有促炎作用^[10],细胞外的 HMGB1 可以与多种炎症因子形成正向炎症反馈通路促进炎症因子的释放^[11]。另一方面,RA 患者滑膜组织中 HMGB1 相关受体 RAGE、toll 样受体(toll like receptor, TLR)等的表达上调^[12-13],进而与 HMGB1 相结合,发挥致炎作用^[14]。滑膜炎以血管翳形成为特征,在 RA 疾病进展、关节损坏中扮演重要角色,而 HMGB1 在血管翳的形成中发挥着重要作用。RA 患者 FLS 中高表达 VEGF、NF- κ B 等,参与毛细血管的增殖过程,而 HMGB1-脂多糖(lipopoly saccharides, LPS)复合物通过 p38 丝裂原激活蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)及 NF- κ B 炎症通路上调 TLR4 和 RAGE 表达,从而刺激 VEGF 及人微血管内皮细胞(human microvascular endothelial cell, HMVEC)的增加,致血管翳延伸,导致关节破坏^[15]。

RAGE 为 I 型跨膜受体,同时也是免疫球蛋白之一,具有“多配体”的性质,可以与 HMGB1 等融合,有

传导信号的作用,并诱发细胞炎症反应^[16]。HMGB1 是 RAGE 的配体之一,与 RAGE 有着较高的亲和力, HMGB1 与 RAGE 结合激活 NF- κ B 炎症通路,释放 IL-6、IL-1 β 等炎症因子,导致炎症反应^[17],促进软骨破坏。HMGB1/RAGE 炎症通路与 RA 发病的相关性可能表现为:机体释放出的 HMGB1 作用于关节滑膜表面的 RAGE,并使中性粒细胞向已经有炎症的关节滑膜组织中积聚,促进炎症反应。

VEGF 有促进血管内皮细胞生长的作用。人类 VEGF 家族一共包含 6 种因子,而其中 VEGF-A 因其具有较强的促进血管内皮细胞增殖、血管通透性的功能而被人们广泛所知,在机体炎症、缺血缺氧、恶性肿瘤等病理情况下,VEGF 的表达可明显升高^[18]。研究发现,RA 患者血清中 VEGF 水平明显升高,与类风湿因子(rheumatoid factor, RF)呈正相关,并且可以反映 RA 的疾病活动度^[19]。HMGB1 通过与 TLR、RAGE 结合,激活相关信号通路,诱导 VEGF 释放,促进内皮细胞的活化以刺激炎症发生,从而导致 RA 病理性血管生成和加剧关节炎^[20]。

IL-6 为早期炎症反应的标志物,当 HMGB1 与 IL-1 β 、核小体或 LPS 等结合后形成聚合物,再与 TLR2、TLR4 结合,促进炎症细胞的趋附性及 IL-6 的分泌。研究发现,RA 患者的关节滑液中 IL-6 水平明显升高,持续的炎症可致 FLS 增殖^[21],因此对 RA 病情有明显影响。IL-6 能促进滑膜细胞分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP),导致软骨和关节破坏^[22],诱导 FLS 导致产生过量的 VEGF,生成血管翳^[23]。

IL-1 β 是重要的炎症因子,在 RA 患者的血清及关节液中均可检测出高水平的 IL-1 β ^[24]。而 HMGB1 位于细胞核内,在机体受到外源性或内源性炎症刺激,或细胞凋亡、坏死及免疫细胞活化等情况下,细胞核内的 HMGB1 可被释放至细胞核外,与 IL-1 β 等炎症因子形成正向炎症通路,刺激血管内皮细胞及单核巨噬细胞释放 HMGB1,促使 IL-1 β 分泌,使炎症反应得以维持^[25-26],此时处于细胞外的 HMGB1 是一种损伤相关模式分子,与 RA 等自身免疫疾病密切相关。

本研究发现,松萝酸可以下调 VEGF、IL-6、IL-1 β 表达,以及 HMGB1、RAGE 蛋白表达,说明松萝酸可能通过调控 HMGB1/RAGE 炎症通路及 VEGF、IL-6、IL-1 β 炎症因子表达,减轻滑膜细胞的炎症反应,这与课题组前期的动物实验结果一致^[5]。NF- κ B 是细胞内一系列炎症因子表达的关键调控因子,而 HMGB1/RAGE 轴的激活能够促进 NF- κ B 的活化,接下来的研究将致力于深入了解松萝酸如何影响 NF- κ B 炎症通路的多个步骤。此外 HMGB1 与 RAGE 的互动被认为是炎症反应中的一个关键节点,

RAGE 表达的降低可能是松萝酸通过抑制其转录活性或加速蛋白降解而实现,这种抑制作用的下游效应是多种炎症通路的减弱,特别是与 IL-6、IL-1 β 和 VEGF 表达调节紧密相关的炎症通路,这为松萝酸在调控炎症反应中的潜在作用机制提供了线索。VEGF 作为一种重要的血管生长因子,其在 HMGB1/RAGE 炎症通路中的作用尤为关键,在炎症环境下 VEGF 不仅促进血管形成,还会加剧组织损伤和炎症^[27]。虽然目前的研究已经为理解松萝酸对 HMGB1/RAGE 炎症通路及相关炎症因子影响提供了初步证据,但其深层机制及临床应用潜力仍需未来更为系统和深入的研究。

参考文献

- [1] DONG Y, MING B, DONG L. The role of HMGB1 in rheumatic diseases [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:815257.
- [2] BISCETTI F, FLEX A, PECORINI G, et al. The role of high-mobility group box protein 1 in collagen antibody-induced arthritis is dependent on vascular endothelial growth factor [J]. *Clin Exp Immunol*, 2016, 184(1):62-72.
- [3] MACDONALD I J, LIU S C, SU C M, et al. Implications of angiogenesis involvement in arthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7):2012.
- [4] 殷乐章, 李伟. 松萝酸生物活性和毒性研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(12):96-100.
- [5] 仇维彬, 安阳, 张军, 等. 松萝提取物通过调节 HMGB1-RAGE 炎症通路治疗类风湿关节炎的机制研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2024, 51(7):169-172.
- [6] FIRESTEIN G S, BUDD R C, GABRIEL S E, et al. 凯利风湿病学 [M]. 10 版. 栗占国, 左晓霞, 朱平, 等. 译. 北京: 北京大学医学出版社, 2020: 1205-1207.
- [7] FALCONER J, MURPHY A N, YOUNG S P, et al. Review: synovial cell metabolism and chronic inflammation in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(7):984-999.
- [8] THIER S, TONAK M. Influence of synovial fluid on lubrication of articular cartilage in vitro [J]. *Z Orthop Unfall*, 2018, 156(2):205-213.
- [9] ANGELOTTI F, PARMA A, CAFARO G, et al. One year in review 2017: pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2017, 35(3):368-

- 378.
- [10] HE M, BIANCHI M E, COLEMAN T R, et al. Exploring the biological functional mechanism of the HMGB1/TLR4/MD-2 complex by surface plasmon resonance[J]. *Mol Med*, 2018, 24(1):21.
- [11] ZHU B, ZHU Q, LI N, et al. Association of serum/plasma high mobility group box 1 with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2018, 97(29):e11531.
- [12] ALSOUSI A A, IGWE O J. Redox-active trace metal-induced release of high mobility group box 1 (HMGB1) and inflammatory cytokines in fibroblast-like synovial cells is Toll-like receptor 4 (TLR4) dependent[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(11):3847-3858.
- [13] NIU C C, LIN S S, YUAN L J, et al. Upregulation of miR-107 expression following hyperbaric oxygen treatment suppresses HMGB1/RAGE signaling in degenerated human nucleus pulposus cells[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1):42-52.
- [14] XU T, JIANG L, WANG Z. The progression of HMGB1-induced autophagy in cancer biology[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 12:365-377.
- [15] ROH J S, SOHN D H. Damage-associated molecular patterns in inflammatory diseases[J]. *Immune Netw*, 2018, 18(4):e27.
- [16] HUDSON B I, LIPPMAN M E. Targeting RAGE signaling in inflammatory disease[J]. *Annu Rev Med*, 2018, 69:349-364.
- [17] PAUDEL Y N, ANGELOPOULOU E, PIPERI C, et al. Enlightening the role of high mobility group box 1 (HMGB1) in inflammation: updates on receptor signalling[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 858:172487.
- [18] MELINCOVICI C S, BOSCA A B, SUSMAN S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-key factor in normal and pathological angiogenesis[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2018, 59(2):455-467.
- [19] 舒庆雪, 徐源, 何成松. Syndecan-2 与 VEGF 在 RA 患者血清和关节滑膜组织中的表达及意义[J]. *山东医药*, 2018, 58(41):66-68.
- [20] 杜红丽, 张晨宇, 赵清. 黄芩素通过调节 HIF-1 α /VEGF 信号通路抑制类风湿关节炎大鼠的炎症反应和病理性血管生成[J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(12):2213-2219.
- [21] LIN J J, TAO K, GAO N, et al. Triptolide inhibits expression of inflammatory cytokines and proliferation of fibroblast-like synoviocytes induced by IL-6/sIL-6R-mediated JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Curr Med Sci*, 2021, 41(1):133-139.
- [22] BAGGIO C, BOSCARO C, OLIVIERO F, et al. Gender differences and pharmacological regulation of angiogenesis induced by synovial fluids in inflammatory arthritis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 152:113181.
- [23] MISRA S, MONDAL S, CHATTERJEE S, et al. Interleukin-17 as a predictor of subclinical synovitis in the remission state of rheumatoid arthritis[J]. *Cytokine*, 2022, 153:155837.
- [24] 蔡辉, 张群燕, 郭郡浩, 等. 类风湿关节炎患者外周血血浆中 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-10 的表达及临床意义[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(3):519-521.
- [25] KAUR I, BEHL T, BUNGAU S, et al. Exploring the therapeutic promise of targeting HMGB1 in rheumatoid arthritis [J]. *Life Sci*, 2020, 258:118164.
- [26] 殷昌斌, 张健平, 任慧, 等. HMGB1、IL-1 β 在大面积烧伤患者中表达意义及其对并发急性呼吸窘迫综合征的预测意义[J/CD]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2022, 15(5):688-690.
- [27] 潘晓艺, 黄颖, 张军, 等. 松萝酸经 HMGB1-RAGE 信号通路治疗胶原诱导性关节炎大鼠关节炎机制研究[J]. *风湿病与关节炎*, 2023, 12(10):1-5, 34.

(收稿日期:2024-02-17 修回日期:2024-06-07)

(编辑:唐 璞)