

# 抗炎类药物治疗骨关节炎研究进展

马志燕<sup>1,2</sup>, 贺子晔<sup>3</sup>, 梁家铭<sup>1,2</sup>, 赵琳琳<sup>1,2</sup>, 张颖煜<sup>2</sup>, 刘营营<sup>2,3\*</sup>, 刘亚军<sup>2,4\*</sup>

1. 山东第一医科大学公共卫生与健康管理学院, 济南 250117

2. 山东第一医科大学医学科技创新中心, 济南 250117

3. 山东第一医科大学生物医学科学学院, 济南 250117

4. 北京积水潭医院国家骨科医学中心, 北京市创伤骨科研究所, 北京 100035

**摘要** 骨关节炎(Osteoarthritis, OA)是最常见的关节退行性疾病,其主要特征是关节软骨的退化和关节囊的炎症。关节软骨炎症反应通常与OA微环境中的氧化应激和促炎细胞因子的分泌有关。阐述了炎症反应在骨关节炎中的作用,探讨了应用环氧酶抑制剂、白细胞介素-1抑制剂、前列腺素合成酶抑制剂等抗炎类药物治疗骨关节炎的相关研究进展。

**关键词** 骨关节炎;炎症反应;软骨损伤;氧化应激;抗炎类药物

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)以关节炎和关节软骨破坏为特征,是最常见的关节炎形式,影响全球数百万成年人<sup>[1]</sup>,病理特征包括软骨损伤、滑膜炎、软骨下骨和关节周围软组织的破坏,并伴有有关节功能障碍<sup>[2]</sup>。发病机制受多种遗传和环境因素的影响,病情不断恶化并伴随着疼痛及关节僵硬,最终导致关节不可逆性结构和功能变化。当前,OA是仅次于糖尿病和痴呆症的第三大与残疾相关的疾病。根据世界卫生组织2021年的数据,目前全世界关节炎患者大约有3.55亿人,并且这一数据还

在不断地上升<sup>[3]</sup>。骨关节炎可引发关节疼痛和关节不适,患者活动受限严重影响生活质量,并且带来较大的家庭及社会负担<sup>[4-5]</sup>。目前,临床上尚缺乏有效治疗手段阻止骨关节炎病情发展。但是,如果在早期即采用药物治疗可达到减轻症状、维持正常生理功能、延缓疾病的发生发展的目的。

关节软骨主要由水、胶原蛋白、蛋白多糖和软骨细胞构成,随着各种损伤因素的发生,软骨基质遭到破坏,释放致炎因子引发炎症反应。炎症介质,如白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、肿

收稿日期:2023-03-16;修回日期:2023-04-11

基金项目:国家自然科学基金项目(92068119);青年北京学者项目(2020-025);北京市自然科学基金项目(L202011);科技部人才项目(SQ2022RA2A000031);北京市医院管理中心项目(QML20200401)

作者简介:马志燕,硕士研究生,研究方向为骨退行性疾病,电子信箱:mzy1755@163.com;刘营营(通信作者),副教授,研究方向为骨关节炎微环境调控及治疗,电子信箱:liuyingying@sdfmu.edu.cn;刘亚军(共同通信作者),教授,研究方向为退行性骨病的分子机制与纳米靶向治疗,电子信箱:drliuyajun@163.com

引用格式:马志燕,贺子晔,梁家铭,等. 抗炎类药物治疗骨关节炎研究进展[J]. 科技导报, 2024, 42(11): 66-74;

doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2023.03.00411

瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 在 OA 关节中高度上调, 并诱导活性氧的产生和基质降解蛋白酶的表达, 导致软骨细胞外基质降解和关节功能障碍<sup>[6]</sup>。炎症导致软骨基质陷入恶性循环, 使原本光滑的软

骨表面变粗糙, 关节润滑功能不断下降<sup>[7]</sup>。由于失去了软骨细胞, 无法进行软骨基质的合成与代谢, 最终导致软骨形成永久性的损伤区域。骨关节炎的发病机制如图 1<sup>[8]</sup>所示。因此, 通过抗炎来达到治疗骨关节炎的目的尤为重要<sup>[9]</sup>。

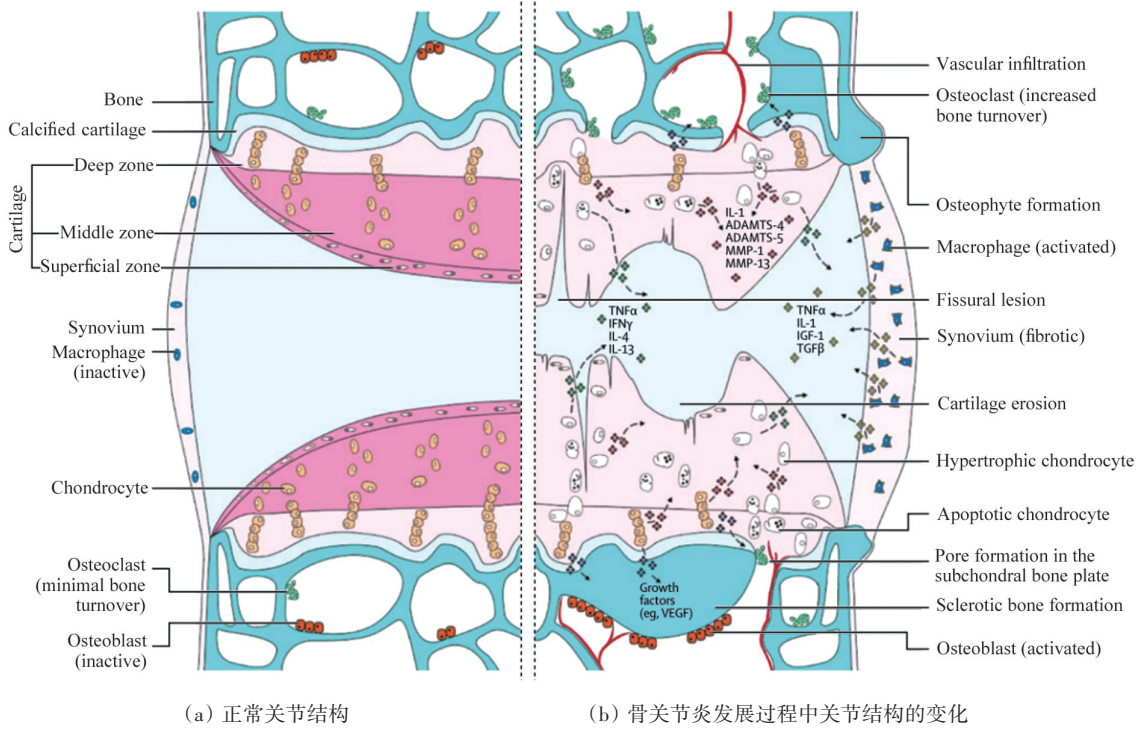


图1 骨关节炎的发病机制

炎症是引起骨关节炎软骨退变的重要原因之一, 细胞内炎症细胞因子在骨关节炎软骨退变过程

中具有重要作用。骨关节炎抗炎类药物治疗机制如图 2 所示。目前已经证实的骨关节炎抗炎药物

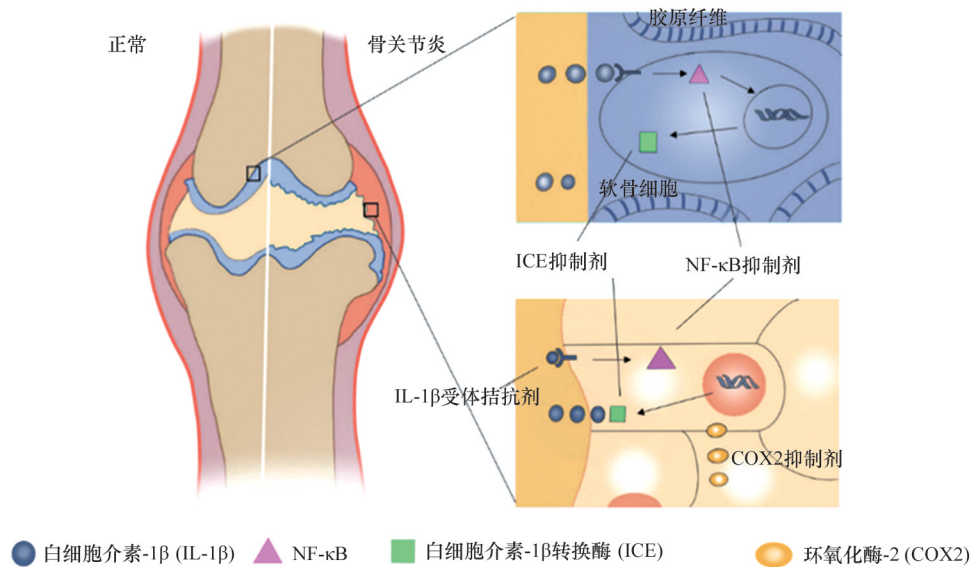


图2 骨关节炎抗炎类药物治疗机制

根据其不同的作用机制可分为环氧化酶(Cyclooxygenase, COX)抑制剂、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)抑制剂、前列腺素合成酶抑制剂及软骨组成类药物氨基葡萄糖和硫酸软骨素。

本文分析炎症反应在骨关节炎中的作用,并探讨应用环氧化酶抑制剂、白细胞介素-1抑制剂、前列腺素合成酶抑制剂等抗炎类药物治疗骨关节炎的相关进展。

## 1 环氧化酶(COX)抑制剂

COX抑制剂是治疗骨关节炎最常用的药物之一。环氧化酶代谢花生四烯酸形成前列腺素H<sub>2</sub>(Prostaglandin H<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub>),然后由前列腺素E(Prostaglandin E, PGE)合成酶代谢为前列腺素E<sub>2</sub>(Prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>),从而形成主要的炎症介质<sup>[10]</sup>。目前已确认的环氧化酶的2种亚型:环氧化酶-1(COX-1)和环氧化酶-2(COX-2)。其中,COX-1参与前列腺素介导的正常生理功能,如胃黏膜细胞保护和血小板凝集等<sup>[11]</sup>。COX-2主要参与前列腺素的产生,而前列腺素可引起疼痛、炎症和发热等症状。通过抑制COX-2的生成,促使前列腺素含量下降,进而达到减轻炎症的目的<sup>[12]</sup>。目前治疗骨关节炎常用的COX抑制剂有塞来昔布、双氯芬酸钠缓释片、依托考昔及阿司匹林。

塞来昔布是COX-2抑制剂,在人重组酶系统中对COX-2的选择性是COX-1的375倍。塞来昔布可以通过抑制COX-2来阻止炎性前列腺素类物质的产生,达到抗炎、镇痛及退热的作用,具有与常规非甾体抗炎药(NSAIDs)相似的疗效<sup>[13-14]</sup>。Clemett等<sup>[13]</sup>采用随机双盲法进行临床实验,结果表明在开始治疗的两周内塞来昔布有明显的镇痛效果并且能够减轻关节表面磨损的程度;临床试验表明塞来昔布对膝关节骨性关节炎有长达24周镇痛抗炎作用。塞来昔布还可以修复和保护骨关节炎的软骨损伤。Hajjaji等<sup>[14]</sup>研究表明,塞来昔布对蛋白多糖和透明质酸的整体代谢有良好影响,并由此推断出其在长期给药期间对关节软骨产生有害影响的可能性不大。此外,塞来昔布在胃肠道安全方

面具有一定的优势。Bazan等<sup>[15]</sup>发现与其他传统非甾体抗炎药相比,由塞来昔布引起的胃肠道溃疡和相关并发症的发生率较低,生物安全性良好。因此,塞来昔布可以通过抑制COX-2来抑制前列腺素的合成,从而起到抗炎改善疼痛及修复软骨损伤的作用<sup>[16]</sup>。

双氯芬酸钠缓释片的作用机理为抑制环氧化酶活性,从而阻断花生四烯酸向前列腺素的转化。同时,双氯芬酸钠缓释片还能促进花生四烯酸与甘油三酯结合,降低细胞内游离的花生四烯酸浓度,从而间接抑制白三烯的合成。Tieppo<sup>[17]</sup>证实了双氯芬酸钠在治疗骨关节炎方面具有良好的镇痛及抗炎效果。Van Walsem等<sup>[18]</sup>将双氯芬酸与其他传统的非甾体抗炎药物进行比较,发现低剂量的双氯芬酸钠即有优异的治疗效果,并且上消化道副作用低于其他药物。双氯芬酸通过抑制COX的活性,达到良好的抗炎及镇痛效果,可以显著地缓解静止时疼痛、运动时疼痛、晨间僵直、关节水肿等症状,并且可以减轻炎性水肿和创伤水肿。

依托考昔是一种非甾体抗炎药,属于选择性COX-2抑制剂,可控制炎症细胞浸润、抑制炎症介质释放,具有抗炎、镇痛和解热的作用,是抗炎和治疗骨关节炎的常用药<sup>[11]</sup>,依托考昔可在短时间内达到镇痛及抗炎效果。Gottesdiener等<sup>[19]</sup>设计了一项为期14 d的研究,依托考昔每日给药一次即可显著改善膝关节骨性关节炎的症状和体征。依托考昔可以通过降低炎症细胞因子的表达水平,从而修复膝关节骨关节炎软骨的损伤。He等<sup>[20]</sup>的研究结果表明,依托考昔可以显著减少膝关节骨性关节炎患者血清中miR-214的表达和炎症因子的水平,延缓疾病的进展。依托考昔通过抑制COX-2的活性,达到抗炎、镇痛解热作用,并且通过降低炎症因子的表达水平以达到良好的治疗效果。

阿司匹林及其代谢物水杨酸对COX-1、COX-2的抑制作用基本相当,具有解热、镇痛、抗感染作用<sup>[11,21]</sup>。低剂量的阿司匹林即可对人的骨骼肌COX有抑制作用,可以通过降低PGE<sub>2</sub>/COX途径的活性来达到对COX抑制的效果,并且这种效果在有氧运动的恢复期也不会发生改变。Ratchford等<sup>[22]</sup>研

究了口服阿司匹林剂量的潜在影响和人骨骼肌中的PGE<sub>2</sub>/COX炎性通路,结果证明阿司匹林可以抑制COX通路降低人骨骼肌中的炎症介质PGE<sub>2</sub>。阿司匹林可以通过NF-κB途径,降低炎症细胞因子的表达水平。Tung等<sup>[23]</sup>在研究阿司匹林对高氧诱导的急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)中发现,阿司匹林通过NF-κB途径,减少巨噬细胞浸润、激活NF-κB信号通路,显著降低了小鼠肺组织中的磷酸化激活的细胞外调节蛋白激酶p-ERK、磷酸化p38丝裂原活化蛋白激酶p-p38、TNF-α、IL-1β和IL-4水平。由此可见,阿司匹林通过抑制COX的活性起到抗炎镇痛的效果,同时在ARDS激活NF-κB途径中起到抑制炎症细胞因子的效果。

塞来昔布、双氯芬酸钠缓释片、依托考昔和阿司匹林均是COX抑制剂,可以减少血清炎症因子的水平,抑制COX的表达来达到治疗骨关节炎的效果<sup>[24]</sup>。并且抑制效果将在体内维持一段时间,是治疗骨关节炎的常用药物。

## 2 白细胞介素-1(IL-1)抑制剂

IL-1可促进滑膜组织的软骨细胞合成释放地诺前列酮和胶原酶,从而产生强烈的促炎作用,提高滑膜炎症和骨的吸收<sup>[25]</sup>。IL-1抑制剂可诱导软骨生成,并起到止痛、抗炎、退热,延缓疾病进程的作用<sup>[26]</sup>。常见的IL-1抑制剂有双醋瑞因和普伐他汀。

双醋瑞因已被证明具有良好的疗效和安全性,是IL-1的首要抑制剂。在临床上,双醋瑞因具有独特的药理作用和生物活性,包括抗炎、抗分解代谢、促进软骨和滑膜合成代谢<sup>[27]</sup>。通过抑制IL-1进而刺激转化生长因子(transforming growth factor-β, TGF-β)的表达,可以促进胶原和蛋白聚糖的合成,因此具有促进软骨合成的作用。Permuy等<sup>[28]</sup>研究的结果表明口服双醋瑞因能够改善软骨的肿胀和表面磨损程度,并对滑膜产生抗炎作用,这将有助于改善受损关节,以及对软骨下小梁骨的合成代

谢作用。双醋瑞因还可以通过抑制IL-1,从而抑制软骨下骨增生,最终延缓疾病进展。Almezgagi等<sup>[29]</sup>构建骨关节炎模型,使用双醋瑞因治疗后关节软骨损伤有所减少,软骨、骨和滑膜的严重程度显著下降。Yaron等<sup>[30]</sup>的研究还表明,双醋瑞因具有显著抑制IL-1产生的功能,可以抑制骨关节炎滑膜和软骨中有害物质的产生。双醋瑞因通过抑制IL-1的产生及活性,从源头抑制炎症级联反应,进而起到抗炎止痛的作用,同时双醋瑞因可抑制胶原酶和基质溶解素等金属蛋白酶和过氧化物的生成,促进胶原及氨基多糖的合成,起到减缓软骨的破坏,缓解疼痛的作用。

普伐他汀是常见的IL-1抑制剂,可抑制促炎因子分泌白细胞介素,抑制MMPs表达,防止软骨基质降解及退变<sup>[31]</sup>。普伐他汀可抑制IL-1β的活性,调控软骨细胞炎症反应中受损的自噬活性,从而影响软骨基质降解的严重程度。游洪波教授等<sup>[32]</sup>的研究首次证明普伐他汀可以减轻体外OA模型中受损的自噬活性,通过减轻炎症刺激相关的自噬损伤,抑制软骨细胞中IL-1β诱导的炎症反应。普伐他汀减轻炎症刺激相关的自噬损伤主要是通过抑制炎症反应中丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)通路蛋白磷酸化水平所介导的<sup>[33]</sup>。普伐他汀通过抑制MAPK磷酸化介导他汀类药物作用于滑膜,调节细胞凋亡,在OA早期阻止IL-1β诱导的MMPs产生<sup>[34]</sup>。双醋瑞因和普伐他汀作为IL-1抑制剂,可以抑制IL-1的产生和活性,使得TGF-β增加,进而促进软骨的合成,阻止软骨下骨的异常骨重塑过程。

## 3 前列腺素合成酶抑制剂

PGE<sub>2</sub>炎症介质可使外周伤害感受器对疼痛刺激敏感,从而导致疼痛敏感性增加<sup>[35]</sup>。前列腺素合成酶抑制剂的作用是镇痛消炎,对于炎症感染引发的疾病有改善作用,主要是通过抑制中枢前列腺素合成酶来达到消炎减轻疼痛作用<sup>[36]</sup>。目前常用的药物有萘普生和美洛昔康。

萘普生属于芳基丙酸家族,可以减少促炎前列腺素的生成,用药后前列腺素合成被抑制,同时具有镇痛、解热和抗炎作用<sup>[37]</sup>。萘普生可以降低骨关节炎患者血清中炎性细胞因子的表达水平。Martínez 等<sup>[38]</sup>收集了 18 例骨关节炎患者血清,研究萘普生治疗对炎性细胞因子表达水平的影响。给药 14 d 后炎性细胞因子的水平降低,使得骨关节炎患者退行性改变减轻。萘普生还可以防止软骨损伤,延缓疾病进展。Paglia 等<sup>[39]</sup>建骨关节炎模型,使用萘普生治疗 14 d,结果表明萘普生可防止关节软骨损伤,并且停药 14 d 后仍会持续防止关节软骨的流失。另一方面,萘普生还可以抑制 OA 滑膜细胞的侵袭能力,同时促进其凋亡。Wang 等<sup>[40]</sup>通过分析信使 RNA 微阵列,分析 OA 滑膜组织和正常滑膜组织中的差异表达基因,测试萘普生治疗 OA 的效果和生物靶点,结果发现萘普生可抑制 OA 滑膜细胞的迁移和侵袭能力,促进 OA 滑膜细胞的凋亡,并且可以抑制滑膜细胞中环加氧酶 1 (PTGS1) 的表达,影响 6 种 OA 相关基因的表达。萘普生通过抑制前列腺素的合成,显著降低炎性细胞因子的表达,防止软骨的丢失,促进骨关节炎滑膜细胞的凋亡,在骨关节炎治疗中效果突出。

美洛昔康已被证明是通过抑制炎症细胞中前列腺素的合成而具有抗炎作用,是骨关节炎的常用药物。Khotib 等<sup>[41]</sup>已经通过实验表明,使用美洛昔康减少 TNF- $\alpha$  合成来抑制 PGE2 的合成可以达到改善 OA 活性的目的,抑制动物模型中 OA 的发展。低剂量的美洛昔康即有良好的治疗骨关节炎的效果。Nagy 等<sup>[42]</sup>还研究低剂量和高剂量美洛昔康治疗膝关节骨性关节炎晚期的效果,结果表明低剂量和高剂量美洛昔康均具有保护软骨,降低炎性细胞因子的表达,延缓骨关节炎进程的作用。美洛昔康通过抑制前列腺素酶的合成,降低炎性细胞因子的表达水平,防止关节损伤。

萘普生和美洛昔康是常见的前列腺素合成酶抑制剂,具有抗炎、镇痛和解热作用,同时可以抑制炎性细胞因子的表达水平,从而抑制前列腺素的合成来达到延缓骨关节炎进展的目的<sup>[43]</sup>。

## 4 治疗骨关节炎的其他类药物

除了上述药物外,还有氨基葡萄糖、硫酸软骨素等<sup>[44-51]</sup>常用药物来治疗骨关节炎(表 1)。

表 1 治疗骨关节炎的抗炎类药物

类别	药物	作用
COX 抑制剂	塞来昔布	1. 抑制 COX 阻止前列腺素合成抑制炎症 <sup>[12]</sup> 2. 利于蛋白多糖和透明质酸的整体代谢 3. 胃肠道反应少 <sup>[24]</sup>
	双氯芬酸钠缓释片	1. 抑制 COX 活性,解热抗炎镇痛 <sup>[25]</sup> 2. 胃肠道反应少 <sup>[18]</sup>
	依托考昔片	1. 抑制 COX 活性,解热抗炎镇痛 <sup>[19]</sup> 2. 降低血清炎症因子水平,减少软骨损伤 <sup>[20]</sup>
IL-1 抑制剂	阿司匹林	1. 抑制 COX 活性,解热抗炎镇痛 <sup>[22]</sup> 2. 通过 NF- $\kappa$ B 途径,减少巨噬细胞浸润、ROS 产生、NF- $\kappa$ B 激活 <sup>[23]</sup>
	双醋瑞因	1. 降低软骨细胞表面 IL-1 受体水平,促进软骨合成 <sup>[30]</sup> 2. 对软骨下骨重塑具有保护作用 <sup>[30]</sup> 3. 抑制软骨下骨增生 <sup>[29]</sup>
	普伐他汀	1. 抑制 IL-1 $\beta$ 活性,减轻自噬 <sup>[34]</sup> 2. 抑制促炎因子分泌白细胞介素 <sup>[32]</sup> 3. 抑制 MMPs 表达,防止软骨基质降解及退变 <sup>[33]</sup>
前列腺素合成酶抑制剂	萘普生	1. 对前列腺素合成酶有抑制作用 <sup>[43]</sup> 2. 抑制 OA 滑膜细胞的迁移和侵袭能力,促进 OA 滑液细胞的凋亡 <sup>[40]</sup> 3. 防止软骨损伤 <sup>[39]</sup> 4. 降低血清炎性细胞因子的表达 <sup>[38]</sup>
	美洛昔康	1. 抑制炎症介质前列腺素的生物合成 <sup>[41]</sup> 2. 低剂量即可达到治疗效果 <sup>[42]</sup>
其他软骨组成类药物	氨基葡萄糖	1. 防止损伤细胞超氧化自由基的产生,促使软骨基质修复和重建 <sup>[46]</sup> 2. 内源性关节软骨营养物的替代物 <sup>[47]</sup> 3. 刺激软骨细胞产生蛋白多糖,提高软骨细胞的修复能力 <sup>[47]</sup> 4. 抑制水解酶的释放,减少对关节骨基质的水解破坏 <sup>[51]</sup>
	硫酸软骨素	1. 与软骨膜受体相互作用抑制炎症反应,维持软骨细胞外基质完整性 <sup>[48]</sup> 2. 抑制骨关节炎软骨细胞过度凋亡,减少凋亡基因 Caspase-3 的表达和增加凋亡抑制基因 Bcl-2 的表达 <sup>[49]</sup>

氨基葡萄糖通过刺激软骨细胞产生具有正常多聚体结构的蛋白多糖,稳定细胞膜,从而起到抗感染的作用,防止损伤细胞的超氧化自由基的产生,促使软骨基质的修复和重建<sup>[44]</sup>。治疗时常配合其他药物治疗获得更好的临床效果。徐德钢等<sup>[45]</sup>探讨硫酸氨基葡萄糖联合美洛昔康治疗骨关节炎的临床疗效,结果显示硫酸氨基葡萄糖联合美洛昔康可有效提高骨关节炎患者的临床疗效,改善临床症状,减轻疼痛感,抑制炎症反应,延缓病情进展,且安全性较高。杨宝华<sup>[46]</sup>探讨了氨基葡萄糖联合硫酸软骨素治疗膝骨关节炎的效果,氨基葡萄糖联合硫酸软骨素治疗膝骨关节炎效果显著,能够有效改善患者膝骨关节症状。氨基葡萄糖是一种天然的氨基单糖,是糖胺聚糖和透明质酸重要的结构成分,内源性关节软骨营养物质的替代物<sup>[47]</sup>。刺激软骨细胞产生具有正常多聚体结构的蛋白多糖,提高软骨细胞的修复能力,抑制溶酶体酶、胶原酶和磷脂酶 A2 等水解酶的释放,减少对关节软骨基质的水解破坏。

硫酸软骨素(chondroitin sulfate, CS)属于酸性粘多糖,广泛存在于人和动物软骨组织中,是结缔组织的重要成分,具有抗炎、抗氧化、保护心脑血管和神经、参与免疫调节和抗肿瘤作用<sup>[48]</sup>。魏庆宏<sup>[49]</sup>的研究结果表明硫酸软骨素能够抑制骨关节炎软骨细胞过度凋亡,并减少凋亡基因 *Caspase-3* 的表达和增加凋亡抑制基因 *Bcl-2* 的表达。CS 可以修复和保护关节软骨,促进软骨细胞的合成代谢功能,合成和更新细胞外基质(ECM)的结构成分,抑制分解代谢功能,并抑制酶对 ECM 成分的降解<sup>[50]</sup>。

## 5 结论

骨关节炎作为致残率最高的疾病之一,是典型的老年人群致残性疾病。炎症反应与骨关节炎之间有着深刻紧密的联系,本研究对骨关节炎中抗炎类药物进行系统阐述。抗炎类药物能够抑制炎症反应,降低血液中的炎症因子水平,促进软骨细胞修复,有效地延缓甚至阻止骨关节炎疾病的发生和发展。同时给药方便,价格相对低廉,患者易于接

受。但是也存在药物吸收较慢且不规则,同时药效容易受到胃肠功能及胃肠内容物的影响,甚至某些药物会对胃肠产生不良刺激作用。未来或许可以借鉴“旧药新用”的理念,将它和其他药物结合起来,研发出多种治疗方法,针对性地避免药物独自使用存在的问题。此外,还需要进一步研究抗炎与骨关节炎之间的关系,以及抗炎类药物对骨关节炎治疗效果的影响,为临床上骨关节炎的治疗提供新思路,以求对骨关节炎抗炎类药物有进一步的认识,使更多患者受益于骨关节炎抗炎类药物的治疗。

## 参考文献(References)

- [1] Seo B B, Kwon Y, Kim J, et al. Injectable polymeric nanoparticle hydrogel system for long-term anti-inflammatory effect to treat osteoarthritis[J]. *Bioactive Materials*, 2022, 7: 14–25.
- [2] Li J, Han F, Ma J, et al. Targeting endogenous hydrogen peroxide at bone defects promotes bone repair[J]. *Advanced Functional Materials*, 2021, 33: 2005513.
- [3] Chin K Y. The relationship between vitamin K and osteoarthritis: A review of current evidence[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1208.
- [4] Chen D, Shen J, Zhao W W, et al. Osteoarthritis: Toward a comprehensive understanding of pathological mechanism [J]. *Bone Research*, 2017, 5(1): 1–13.
- [5] Murray C J L, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *The Lancet*, 2012, 380(9859): 2197–2223.
- [6] Ansari M Y, Ahmad N, Haqqi T M. Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: Role of polyphenols[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 129: 110452.
- [7] Xie R J, Yao H, Mao A S, et al. Biomimetic cartilage-lubricating polymers regenerate cartilage in rats with early osteoarthritis[J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2021, 5(10): 1189–1201.
- [8] Hunter D J, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis[J]. *The Lancet*, 2019, 393(10182): 1745–1759.
- [9] Lepetsos P, Papavassiliou A G. ROS/oxidative stress signaling in osteoarthritis[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2016, 1862(4): 576–591.

- [10] Ackerman M J, Tester D J, Porter C B J. Swimming, a gene-specific arrhythmogenic trigger for inherited long QT syndrome[J]. *Mayo Clinic Proceedings*, 1999, 74(11): 1088–1094.
- [11] Wen Z H, Lin Y Y, Chang Y C, et al. The COX-2 inhibitor etoricoxib reduces experimental osteoarthritis and nociception in rats: The roles of TGF- $\beta$ 1 and NGF expressions in chondrocytes[J]. *European Journal of Pain*, 2020, 24(1): 209–222.
- [12] Mastbergen S C, Marijnissen A C, Vianen M E, et al. Inhibition of COX-2 by celecoxib in the canine groove model of osteoarthritis[J]. *Rheumatology*, 2006, 45(4): 405–413.
- [13] Clemett D, Goa K L. Celecoxib: A review of its use in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and acute pain[J]. *Drugs*, 2000, 59(4): 957–980.
- [14] Hajjaji H E, Annette M, Jean-Pierre D, et al. Celecoxib has a positive effect on the overall metabolism of hyaluronan and proteoglycans in human osteoarthritic cartilage[J]. *The Journal of Rheumatology*, 2003, 30: 2444–2451.
- [15] Bazan L, Bendas E R, El Gazayerly O N, et al. Comparative pharmaceutical study on colon targeted micro-particles of celecoxib: *In-vitro-in-vivo* evaluation[J]. *Drug Delivery*, 2016, 23(9): 3339–3349.
- [16] 刘美滢, 毕波, 彭家兰, 等. 塞来昔布治疗骨关节炎的研究进展[J]. *中国动物保健*, 2021, 23(7): 108–110.
- [17] Tieppo V, Davani S, Towery C, et al. Oral versus topical diclofenac sodium in the treatment of osteoarthritis[J]. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, 2017, 31(2): 113–120.
- [18] Van Walsem A, Pandhi S, Nixon R M, et al. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: A network meta-analysis[J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2015, 17(1): 66.
- [19] Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C, et al. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis[J]. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2002, 41(9): 1052–1061.
- [20] He W, Wu Y, Liu Q, et al. Effect of Etoricoxib on miR-214 and inflammatory reaction in knee osteoarthritis patients[J]. *American Journal of Translational Research*, 2021, 13(8): 9586–9592.
- [21] Sankaranarayanan R, Kumar D R, Altinoz M A, et al. Mechanisms of colorectal cancer prevention by aspirin—a literature review and perspective on the role of COX-dependent and-independent pathways[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(23): 9018.
- [22] Ratchford S M, Lavin K, Perkins R, et al. Aspirin as a COX inhibitor and anti-inflammatory drug in human skeletal muscle[J]. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, 2017, 123(6): jap.01119.2016.
- [23] Tung Y T, Wei C H, Yen C C, et al. Aspirin attenuates hyperoxia-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS) by suppressing pulmonary inflammation via the NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 793107.
- [24] Yin X L, Zhang Y T, Wen Y L, et al. Celecoxib alleviates zinc deficiency-promoted colon tumorigenesis through suppressing inflammation[J]. *Aging*, 2021, 13(6): 8320–8334.
- [25] Jenei-Lanzl Z, Meurer A, Zaucke F. Interleukin-1 $\beta$  signaling in osteoarthritis-chondrocytes in focus[J]. *Cellular Signalling*, 2019, 53: 212–223.
- [26] Yu S P, Hunter D J. Intra-articular therapies for osteoarthritis[J]. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2016, 17(15): 2057–2071.
- [27] Chen X, Zhu X, Dong J, et al. Reversal of epigenetic peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  suppression by diacerein alleviates oxidative stress and osteoarthritis in mice[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 37(1–3): 40–53.
- [28] Permuy M, Guede D, López-Peña M, et al. Effects of diacerein on cartilage and subchondral bone in early stages of osteoarthritis in a rabbit model[J]. *BMC Veterinary Research*, 2015, 11: 143.
- [29] Almezgagi M, Zhang Y, Hezam K, et al. Diacerein: Recent insight into pharmacological activities and molecular pathways[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 131: 110594.
- [30] Yaron M, Shirazi I, Yaron I, et al. eAnti-interleukin-1 effects of diacerein and Rhein in human osteoarthritic synovial tissue and cartilage cultures[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 1999, 7(3): 272–280.
- [31] Mcfarland A J, Davey A K, Mcdermott C M, et al. Differences in statin associated neuroprotection corresponds with either decreased production of IL-1 $\beta$  or TNF- $\alpha$  in an in vitro model of neuroinflammation-induced neurodegeneration[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*,

- 2018, 344: 56–73.
- [32] 毛泽楷. 普伐他汀通过恢复受损组织自噬以减轻白细胞介素 1 $\beta$  诱导的软骨降解及作用机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2020.
- [33] Imamura M, Okunishi K, Ohtsu H, et al. Pravastatin attenuates allergic airway inflammation by suppressing antigen sensitisation, interleukin 17 production and antigen presentation in the lung[J]. *Thorax*, 2009, 64(1): 44–49.
- [34] Mao Z K, Wang P C, Pan Q Y, et al. Pravastatin alleviates interleukin 1 $\beta$ -induced cartilage degradation by restoring impaired autophagy associated with MAPK pathway inhibition[J]. *International Immunopharmacology*, 2018, 64: 308–318.
- [35] Sun Q, Zhang Y Z, Ding Y L, et al. Inhibition of PGE2 in subchondral bone attenuates osteoarthritis[J]. *Cells*, 2022, 11(17): 2760.
- [36] Horecka A, Hordyjewska A, Blicharski T, et al. Osteoarthritis of the knee –biochemical aspect of applied therapies: A review[J]. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 2022, 22(4): 488–498.
- [37] Hsueh M F, Bolognesi M P, Wellman S S, et al. Anti-inflammatory effects of naproxen sodium on human osteoarthritis synovial fluid immune cells[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2020, 28(5): 639–645.
- [38] Martínez C S, Salgado L C, Martínez Z F. Effect of naproxen on serum concentrations of IL-1, IL-6, and TNF in patients with osteoarthritis [J]. *Revista Alergia México*, 2001, 48(4): 119–122.
- [39] Paglia D N, Kanjilal D, Kadkoy Y, et al. Naproxen treatment inhibits articular cartilage loss in a rat model of osteoarthritis[J]. *Journal of Orthopaedic Research*, 2021, 39(10): 2252–2259.
- [40] Wang C J, Wang F, Lin F, et al. Naproxen attenuates osteoarthritis progression through inhibiting the expression of prostaglandin-endoperoxide synthase 1[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234(8): 12771–12785.
- [41] Khotib J, Utami N W, Gani M A, et al. The change of proinflammatory cytokine tumor necrosis factor  $\alpha$  level in the use of meloxicam in rat model of osteoarthritis[J]. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 2019, 30(6), doi: 10.1515/jbcpp-2019-0331.
- [42] Nagy E, Vajda E, Vari C, et al. Meloxicam ameliorates the cartilage and subchondral bone deterioration in monoiodoacetate-induced rat osteoarthritis[J]. *PeerJ*, 2017, 5: e3185.
- [43] Brogden R N, FINDER R M, Sawyer P R, et al. Naproxen: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy and use[J]. *Drugs*, 1975, 9(5): 326–363.
- [44] 韩丽华. 盐酸氨基葡萄糖胶囊治疗骨关节炎的现状及进展研究[J]. *中国现代药物应用*, 2020, 14(8): 232–233.
- [45] 徐德钢, 李金龙, 王亮. 硫酸氨基葡萄糖联合美洛昔康治疗骨关节炎的临床疗效[J]. *临床合理用药杂志*, 2022, 15(3): 136–138.
- [46] 杨宝华. 氨基葡萄糖联合硫酸软骨素治疗膝骨关节炎的效果[J]. *临床医学研究与实践*, 2018, 3(35): 83–84.
- [47] ARTUZI F E, PURICELLI E, BARALDI C E, et al. Reduction of osteoarthritis severity in the temporomandibular joint of rabbits treated with chondroitin sulfate and glucosamine[J]. *PLoS One*, 2020, 15(4): e0231734.
- [48] 周跃钢. 硫酸软骨素的研究进展及其应用前景[J]. *中国药理学杂志*, 2016, 51(21): 1821–1825.
- [49] 魏庆宏. 硫酸软骨素抑制实验性骨关节炎软骨细胞凋亡的体内研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 36(5): 47–50.
- [50] Lin T S, Hsieh C H, Kuo C, et al. Sulfation pattern of chondroitin sulfate in human osteoarthritis cartilages reveals a lower level of chondroitin-4-sulfate[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2020, 229: 115496.
- [51] Reginster J Y, Neuprez A, Lecart M P, et al. Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis[J]. *Rheumatology International*, 2012, 32(10): 2959–2967.

## Research progress of anti-inflammatory drugs in osteoarthritis treatment

MA Zhiyan<sup>1,2</sup>, HE Ziyue<sup>3</sup>, LIANG Jiaming<sup>1,2</sup>, ZHAO Linlin<sup>1,2</sup>, ZHANG Yingyu<sup>2</sup>, LIU Yingying<sup>2,3\*</sup>, LIU Yajun<sup>2,4\*</sup>

1. School of Public Health and Health Management, Shandong First Medical University, Ji'nan, 250117, China
2. Medical Science and Technology Innovation Center, Shandong First Medical University, Ji'nan 250117, China
3. School of Biomedical Sciences, Shandong First Medical University, Ji'nan 250117, China
4. National Orthopaedic Medical Center, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing Institute of Orthopaedic Trauma, Beijing 100035, China

**Abstract** Osteoarthritis (OA) is the most common degenerative disease of joint, which is characterized by degeneration of articular cartilage and inflammation of articular capsule. Inflammatory reaction of articular cartilage is usually related to oxidative stress and secretion of proinflammatory cytokines in OA microenvironment. This article describes the role of inflammatory reaction in osteoarthritis and discusses the related progress in the treatment of osteoarthritis with cyclooxygenase, interleukin-1, inhibitor, prostaglandin synthetase inhibitor, and antioxidant stress drugs.

**Keywords** osteoarthritis; inflammatory reaction; cartilage injury; oxidative stress; anti-inflammatory drugs ●



(责任编辑 刘志远)