



骨关节炎机制及营养防治的研究进展

席宗慧,史仍飞*

摘要: 骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种较常见的慢性关节疾病。OA病理基础是关节软骨病变,发病机制繁杂,主要症状为关节疼痛和活动受限。近年来关于OA的机制和治疗指南不断更新,其中营养物质对OA的治疗有独特而重要的作用。本文旨在阐述OA潜在的发病机制及现阶段营养治疗进展,为OA的预防和治疗提供参考。

关键词: 骨关节炎;发病机制;营养;治疗

中图分类号:G804 文献标志码:A 文章编号:1006-1207(2022)04-0082-06

DOI:10.12064/ssr.2021032201

Research Progress of Nutrition in Prevention and Treatment of Osteoarthritis

XI Zonghui, SHI Rengfei*

(School of Exercise and Health, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China)

Abstract: Osteoarthritis (OA) is a common chronic joint disease characterized by pathological changes of articular cartilage and subchondral bone, and osteophyte formation at the edge of joint. The pathological basis of OA is articular cartilage disease, the pathogenesis is complex, the main symptoms are pain and inflexibility. The mechanism and treatment guidelines of OA are constantly updated in recent years, in which nutrients play a unique and important role in the treatment of OA. The purpose of this paper is to elaborate the potential pathogenesis of OA and progress of nutritional therapy at this stage, and to provide reference for the prevention and treatment of osteoarthritis.

Keywords: osteoarthritis; pathogenesis; nutrition; treatment

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种非对称性、非炎症性、无全身征象的慢性骨关节病,又称骨性关节炎。多由关节软骨及软骨下骨骨质发生病变,并在关节边缘形成骨赘进而引发疾病,可分为原发性和继发性两类。OA好发于负重较大的膝关节、髋关节、脊柱及指间关节等部位,具有较高的致残率,我国目前已有超过1亿的OA患者,严重影响了患者的生活质量和身体健康^[1]。OA多见于中老年人,且女性多于男性,也受遗传、免疫、炎症、年龄及肥胖等因素影响^[2]。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)统计,全球约9.6%的老年男性和18%的老年女性患OA,而发达国家中25%的OA患者伴有残疾^[3]。

2000年WHO发表的“骨与关节十年”已引起各国政府、医疗研究机构、社会各界对骨关节炎的关注^[4],因此重视OA发病机制的研究,寻找安全有效的治

疗方法迫在眉睫。近年来有研究表明,特殊营养物质可以通过促进形成新的关节软骨,缓解疼痛症状,保持关节运动的灵活性,并且一定程度减缓病程,进而免于药物治疗的副作用,所以营养素对OA治疗有重要意义。本文将重点介绍OA可能的发病机制、特殊营养素在预防与治疗OA中的作用与效果及相关进展研究。

1 OA的发病机制

OA是由多种原因造成关节软骨破坏后的一种活跃的复杂修复过程,发病机制尚不清晰,涉及到内分泌、酶代谢、遗传基因以及营养等因素。比较倾向性的有以下几方面的机制研究。

1.1 关节软骨磨损

关节软骨可以减少相邻关节间的摩擦,缓冲运

收稿日期:2021-03-22

基金项目:上海自然科学基金(19ZR1452900);科技部重点研发项目(2020YFC2005604);国家自然科学基金面上项目(31371197)。

第一作者简介:席宗慧,女,硕士研究生。主要研究方向:医学技术。E-mail:772911397@qq.com。

*通信作者简介:史仍飞,男,博士,教授,硕士生导师。主要研究方向:运动营养。E-mail:rfshi@sus.edu.cn。

作者单位:上海体育学院 运动健康学院,上海 200438。



动震荡,且不含血管、淋巴和神经,因而关节软骨损伤后不易修复^[5]。关节软骨在长期活动磨损或创伤后,软骨中的蛋白聚糖和胶原分子的浓度或分子量降低,失去黏弹性,丧失了对软骨的机械保护作用,进而又加剧了关节软骨的磨损创伤。软骨细胞是关节软骨中唯一的细胞,具有合成与分泌基质与纤维的功能,且可以维持细胞外基质的平衡,因此,软骨细胞影响关节软骨的功能^[6]。软骨细胞凋亡是关节软骨退行性改变的病理因素之一^[7]。其中,软骨细胞的线粒体可以释放细胞色素 C 和细胞凋亡诱导因子(Apoptosis-Inducing Factor, AIF),这 2 种物质可以诱发细胞凋亡^[8]。随着衰老及外在因素的影响,软骨细胞肿胀、数量减少,软骨纤维性变,继以糜烂、溃疡、血管入侵,应力刺激能力和合成代谢能力下降,软骨基质有效成分分泌减少,不足以维持软骨组织网状结构,导致软骨组织的分解退变,软骨剥脱,骨赘形成,加速 OA 的进程,最终导致关节肿胀疼痛甚无法活动^[9]。

1.2 蛋白酶破坏软骨组织

关节软骨是特殊的结缔组织,主要由蛋白多糖、II 型胶原纤维(Type II collagen, C II)、软骨细胞组成,OA 的发生可由细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)降解引起^[6]。关节软骨的磨损创伤可以促进 ECM 降解释放基质蛋白酶,该酶能促进软骨中的蛋白多糖和胶原分子降解,导致软骨基质损伤和软骨下骨重构,进而破坏自身软骨组织^[3]。根据动物 OA 模型研究发现,动物骨内的中性蛋白酶、胶原蛋白含量和活性与软骨的破坏呈正相关^[10]。因此,酶阻滞剂的开发与利用可对 OA 的早期预防发挥重要作用。

1.3 炎性细胞因子加重软骨炎症

关节软骨破坏可以释放特殊的碎片,这些碎片可以刺激滑膜,引起滑膜炎,炎变的滑膜释放炎性细胞因子进一步降解软骨,形成恶性循环。另外,软骨破坏所释放的碎片还可以刺激滑膜吞噬细胞的细胞膜,形成大量的氧自由基,引起进一步的组织损伤。主要的炎性细胞因子有白介素-1(Interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor, TNF)、一氧化氮(Nitric Oxide, NO)和前列腺素(Prostaglandin, PG)等,它们可以导致蛋白酶和血浆酶原激活因子产生,诱导降解蛋白多糖,减少蛋白多糖胶原合成和增加聚合素释放,促使软骨基质破坏和微晶体产生,改变软骨细胞代谢分子水平,加重关节滑膜炎炎症反应^[11-13]。

1.4 基因遗传性及其他

OA 发病有家族遗传倾向,遗传的异常通常还可导致 OA 的早发,并且遗传的机率约 50%~60%。通过全基因组关联分析研究发现,OA 患者中有将近 80 个基因发生了突变或出现了单核苷酸多态性的改变,且其中一些基因是重要的结构或是与 ECM 相关的因子^[14]。另外,年龄较大的老年患者由于骨钙流失,关节负重能力减弱,造成关节进一步磨损,致 OA 发病率增加。性别、肥胖以及患病前的关节创伤史等因素同样可以提高 OA 的发病率,需要进一步关注^[15-16]。

2 OA 的营养防治及干预

OA 是常见的骨关节疾病,通过药物和手术治疗可以缓解关节疼痛,但常伴有副作用,只能暂时消退炎症,且治疗花费较高,故不被选择。而随着医学的发展,采用天然的营养疗法和干预治疗 OA 被广泛推行^[17-18]。通过平衡饮食配合运动干预或补充适当的营养素,可以促进关节软骨组织修复,缓解疼痛症状,保持关节运动的灵活性,提高患者生活质量^[19-20]。

2.1 营养防治

2.1.1 葡萄糖胺

葡萄糖胺,又名氨基葡萄糖,是形成关节软骨组织与关节间润滑物质的重要原料,可以改善关节软骨的代谢和修复能力,维持关节的正常润滑和保护功能,广泛用于骨关节疾病的防治^[21-23]。

葡萄糖胺普遍存在于人体的软骨、肌腱等关节组织中,是蛋白多糖大分子合成中的重要物质,它能刺激软骨细胞生成更多的胶原蛋白、糖蛋白和糖胺多醣,提高关节滑液的黏性,改善关节软骨的代谢能力^[24-25]。葡萄糖胺能修复和重建关节软骨,减少关节面间的硬性摩擦,阻断 IL-1 和 TNF 对软骨的破坏作用,抑制基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinases, MMPs)的表达和抑制损伤关节软骨的 MMPs 和磷脂酶 A2 的活性,阻止超氧化类物质产生;此外,还可以抗炎止痛、延缓软骨的病理过程,平衡软骨正常代谢的能力^[26-28]。硫酸氨基葡萄糖是临床常用药物之一,进入消化系统后会被离子化,进而被肠道吸收,在细胞外基质中接近软骨细胞且合成氨基葡萄糖多聚糖,最后合成蛋白聚糖。蛋白聚糖与胶原网架结构起弹性体作用,可以承载、缓冲应力,保护软骨和软骨下骨,还可以抗炎止痛,减轻药物副作用,适合早期 OA 的治疗^[29-30]。

临床研究证实,一般在改善关节炎时使用葡萄



糖胺的剂量约为 1 200~1 500 mg/d,分 2 次或 3 次使用。尽管目前对最佳葡萄糖胺的使用选择还存在争议,但根据“2014 年欧洲骨质疏松和骨关节炎会议”报告可选择结晶型硫酸氨基葡萄糖作为治疗 OA 的一线药物^[31]。

2.1.2 姜黄素

姜黄素是指从姜科、郁金等一些植物的干燥根茎中提取的一种略带酸性的多酚类物质^[32]。大量研究证明,它具有抗炎、抗氧化、抗癌、抗凋亡等多方面药理作用,具有安全、经济、毒副作用小等优点^[33-34]。

近年来,已广泛开展对姜黄素及其衍生物在 OA 中的作用机制和治疗效果的探究,但姜黄素对于 OA 治疗机制尚不清晰^[35]。有一种假设认为,姜黄素的抗炎作用是由于其抑制了促炎信号,改变了核转录因子- κ B(NF- κ B)蛋白的信号传导,降低了 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)活性以及影响一些 MMPs 的基因表达;此外,姜黄素还改变了促炎细胞因子,如 IL-1、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的减少,胞浆磷脂酶 A2 和脂氧合酶(5-LOX)的活性降低^[36-39]。同时,姜黄素还可以通过清除自由基和增强氧化酶活性来抑制氧化应激反应^[40-41]。当关节软骨损伤时,软骨内的线粒体继而受到破坏,释放大量的氧自由基,同时,体内产生大量活性氧(ROS),超过正常的抗氧化保护系统的平衡,导致抗氧化系统清除不及,造成软骨进一步损坏。而姜黄素可以上调核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)的表达,抑制 NF- κ B 活化,调节氧化反应,达到抗氧化作用^[34,42]。不仅如此,姜黄素还有抗酸中毒、抗肿瘤、抗糖尿病等作用^[43]。

2.1.3 胶原蛋白

关节软骨分为透明软骨和纤维软骨,由 II 型胶原、蛋白多糖基质、透明质酸以及软骨细胞组成,其中的蛋白多糖和各种胶原蛋白的动态平衡维持着关节软骨的内部稳定^[44]。在 OA 发展过程中发挥作用的胶原蛋白主要有 I 型胶原、II 型胶原、X 型胶原。II 型胶原是关节软骨基质中最重要的成分,较易与蛋白聚糖等物质结合,可以支撑和保护关节软骨,缓冲震荡,改善骨关节炎的关节活动度^[45-47]。

在 OA 发生过程中,软骨细胞被破坏,分泌 I 型胶原,而 II 型胶原蛋白降解,并产生大量 C-端肽(CTX II),造成软骨的网状结构被破坏溶解,影响 X 型胶原蛋白等异常胶原分泌的增加,导致关节软骨细胞肥大,继而引发一系列基因和蛋白表达变化,加速 OA 的进展^[48-49]。有研究表明,口服胶原蛋白肽

可以增加关节软骨内的 II 型胶原蛋白和软骨外细胞基质蛋白多糖,但对于其具体用量用法有待进一步深入研究,以期对 OA 的临床诊断和治疗提供更多有价值的信息^[50]。

2.1.4 抗氧化类物质

抗氧化物是对抗自由基的有效物质,有助于缓解氧化损伤^[51]。常见的抗氧化营养素和维生素 C、维生素 D、维生素 E、 β -胡萝卜素、硒、锌等,它们能抵抗过多的自由基,保护软骨细胞和关节软骨免受氧化应激的损伤。

氧化应激反应(oxidative stress)是一种体内氧化系统失衡的状态,会导致中性粒细胞炎性浸润,蛋白酶分泌增加,产生大量氧化中间产物,形成堆积,造成细胞膜脂质、蛋白质、核酸和 DNA 等重要生物大分子损伤,导致细胞变性坏死,最终引起疾病的产生^[52-54]。而抗氧化物质可以预防氧化损伤,减少软骨破坏,调节炎症反应,防止组织过度损伤,对骨的成熟和分化起着重要作用^[55]。其中维生素 C 和维生素 E 是食物中最有效且最常见的抗氧化剂,维生素 C 不仅是一种抗感染的药物,还能用来制造胶原质等多种组织。胶原质可以形成一种蛋白质纤维网状结构,而这种网状结构是软骨、骨、肌肉等多种组织的构成基础。另外,关节存在炎症时产生的自由基能够从体内细胞夺取电子,对细胞造成损伤,维生素 E 能俘获自由基,减少对细胞的损伤,同时可以刺激胶原蛋白和蛋白聚糖合成,减缓 OA 进程。维生素 D 通过刺激成熟关节软骨细胞蛋白多糖合成直接影响关节软骨,但其具体效用还有待深究^[56-57]。维生素 C、维生素 E 和维生素 D 三者都具有抗氧化活性,能够消除细胞代谢过程中所产生的自由基,有效缓解 OA 进展。超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)是人体细胞抵抗氧化损伤最重要的酶类之一,主要功能是清除体内氧化应激所参与的胞内信号传导、软骨细胞凋亡和炎症反应等过程产生的超氧自由基,减轻氧化应激对人体的损伤,减缓 OA 的进程^[58-59]。此外,矿物质(如硒元素)同样可以控制体内自由基水平,减轻关节炎症,降低膝骨关节炎的风险,但具体用量还需进一步深入研究^[60]。抗氧化类物质的补充在治疗 OA 的进展中发挥着重要作用,也是预防 OA 发生的常用手段和未来探索研究的重要方向。

2.2 营养干预

2.2.1 健康体重的维持

影响 OA 发生的主要决定因素是超重。当身体指数(BMI)超过 25 时,膝关节炎发病的风险就会增



加38%^[64]。因此,OA患者日常应减少和限制碳水化合物等高热量食物的摄取,同时补充多种维生素、水、矿物质、氨基酸和脂肪酸等营养素,按时三餐,适当运动以维持健康体重。

OA患者采取运动疗法时遵循个体化原则^[62]。采用缓慢、温和的延展活动增强病变关节周围的肌肉力量,减轻关节负重,缓解疼痛症状^[63],有效减轻僵硬,使患者独立活动能力最大化^[64-65]。

同时,针对OA患者的康复教育也非常重要。包括加强患者对OA的了解和认识、减轻焦虑的心理状态、减少负重、增强关节功能和防护,以及建立合理的工作和休闲活动方式等综合自我行为管理^[66]。

2.2.2 健康膳食的摄入

有调查表明,高糖与饱和脂肪酸对OA的进展有较高风险^[67-68]。因此,在饮食方面,OA患者应以植物性饮食为主。需注意,虽然omega-3脂肪酸含量与髌骨软骨损伤有关,但临床实验表明补充鱼油并不是治疗OA的有效方法^[69]。另外,OA患者除了补充胶原蛋白,还需摄入足够的维生素C和维生素D。同时还可以适当配合一些非处方药物的服用,如硫酸氨基葡萄糖、硫酸软骨素、大豆皂化物(ASU)、姜黄素,不同程度缓解OA症状,保护软骨,减轻疼痛^[70-71]。在饮食调养方面,应多吃蛋类、牛奶、豆制品、蔬菜和水果等。

针对OA患者,可以通过特定的饮食营养干预来减轻或延缓疾病发展,在饮食和生活习惯上保持良好的态度,适度运动提高患者的身体素质和生活质量,维持人体健康状态。目前临床治疗方法多样,但没有一种治疗方法能一劳永逸,临床多采用中西医结合,非治疗与手术治疗结合,内服和外用结合^[72]。

3 小结

科学研究证明,OA的根本原因是关节软骨的破坏和丧失,通过补充特殊营养素可以促进OA患者形成新的关节软骨,缓解疼痛,保持关节运动的灵活性,从而进一步改善OA症状,延缓疾病进展,提高患者的生活质量。除此之外,日常生活中维持营养均衡,控制体重,适当运动,可促进疾病的恢复^[73]。针对OA的不同营养状况,联合不同的措施进行综合个体化治疗,是目前临床治疗OA的正确思路,也将是未来OA高效康复的突破口。

参考文献:

[1] 许蓓,林进.骨关节炎发病机制及治疗进展[J].浙江医

学,2017,39(21):1833-1835,1851.

- [2] MAGNUSSON K, TURKIEWICZ A, ENGLUND M. Nature vs nurture in knee osteoarthritis - the importance of age, sex and body mass index[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2019, 27(4):586-592.
- [3] LI M H, XIAO R, LI J B, et al. Regenerative approaches for cartilage repair in the treatment of osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2017, 25(10):1577-1587.
- [4] 中华医学会骨科学分会.骨关节炎诊治指南(2007年版)[J].*中国临床医生*,2008,36(1):28-30.
- [5] YANG B W, BRUSALIS C M, FABRICANT P D, et al. Articular cartilage repair in the knee: Postoperative imaging[J]. *The Journal of Knee Surgery*, 2021, 34(1):2-10.
- [6] 许颖,范凯健,王婷玉.骨关节炎的发病机制及其药物治疗进展[J].*实用药物与临床*,2018,21(12):1424-1429.
- [7] CHEN D, SHEN J, ZHAO W W, et al. Osteoarthritis: Toward a comprehensive understanding of pathological mechanism[J]. *Bone Research*, 2017, 5:16044.
- [8] HE Y C, MAKARCZYK M J, LIN H. Role of mitochondria in mediating chondrocyte response to mechanical stimuli[J]. *Life Sciences*, 2020, 263:118602.
- [9] 丁国良,吕沐昕.关于OA发病机制的实验研究[J].*内蒙古医学杂志*,2017,49(9):1031-1033,1154.
- [10] 杨威,石继祥,卢明.骨性关节炎发病机制的研究进展[J].*世界最新医学信息文摘*,2019,19(8):84-85,87.
- [11] ZHANG T S, YAO Y C. Effects of inflammatory cytokines on bone/cartilage repair[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2019, 120(5):6841-6850.
- [12] LEONG D J, CHOUDHURY M, HIRSH D M, et al. Nutraceuticals: Potential for chondroprotection and molecular targeting of osteoarthritis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2013, 14(11):23063-23085.
- [13] 张沕,黄远,李光第,等.骨关节炎细胞炎性因子及软骨代谢标志物的研究现状[J].*广西医学*,2019,41(11):1428-1431.
- [14] SASSI N, LAADHAR L, ALLOUCHE M, et al. WNT signaling and chondrocytes: From cell fate determination to osteoarthritis pathophysiology[J]. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 2014, 34(2):73-80.
- [15] JOHNSON V L, HUNTER D J. The epidemiology of osteoarthritis[J]. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2014, 28(1):5-15.
- [16] 王进辉.膝关节骨性关节炎的发病因素及治疗进展研究[J].*医学信息*,2019,32(4):57-59.
- [17] 周荣华.塞来昔布联合氨基葡萄糖治疗中重度膝骨关节炎患者的临床效果[J].*中国当代医药*,2020,27(6):89-91,95.
- [18] 蔡美琴.骨关节健康与营养[C]//中国营养学会.中国



- 营养学会第十次特殊营养学术会议论文集.中国营养学会;中国营养学会,2017:22-29.
- [19] 周建烈,顾景范,汪毓诚.营养与骨关节炎的研究进展[J].营养学报,2012,34(5):417-423.
- [20] 瞿爱华.功能营养素在骨关节炎和痛风性关节炎养护中的应用效果[J].临床医药文献电子杂志,2019,6(91):7-8.
- [21] 戴守达,陈刚,周正顺.膝骨性关节炎药物治疗进展[J].医学综述,2020,26(2):331-335.
- [22] 毕声荣,杨国平,肖朱峰.氨基葡萄糖联合玻璃酸钠关节腔内注射对膝骨关节炎患者疼痛及功能康复的影响[J].中国当代医药,2021,28(6):73-76.
- [23] 王逸康,林石明.膝骨关节炎保膝治疗的研究进展[J].风湿病与关节炎,2020,9(12):77-80.
- [24] AL-SAAD, PANG, IMA-NIRWANA, et al. Multifaceted protective role of glucosamine against osteoarthritis: Review of its molecular mechanisms[J]. *Scientia Pharmaceutica*, 2019, 87(4):34.
- [25] 栾曾惠,胡欣.氨基葡萄糖口服制剂的用药方法及有效性[J].临床药物治疗杂志,2020,18(6):64-67.
- [26] 韩丽华.硫酸氨基葡萄糖临床应用的研究进展[J].中国医药指南,2019,17(12):42.
- [27] KHAN N M, HAQQI T M. A neofunctionalized gene ZCCHC5 is expressed in cartilage and its downregulation inhibits COL2A1 expression and enhances the expression of MMP-13 in chondrocytes[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2018, 26: S131.
- [28] 刘慧娜.盐酸氨基葡萄糖对不同时期骨关节炎患者 TNF- α 、IL-1 β 以及 PGE-2 的影响[J].中国医药导刊,2018,20(1):24-27.
- [29] REGINSTER J Y, VERONESE N. Highly purified chondroitin sulfate: A literature review on clinical efficacy and pharmaco-economic aspects in osteoarthritis treatment[J]. *Aging Clinical and Experimental Research*, 2021, 33(1):37-47.
- [30] 吴毅.老年膝骨关节炎的康复治疗[J].老年医学与保健,2019,25(5):554-556.
- [31] VASILADIS H S, TSIKOPOULOS K. Glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis[J]. *World Journal of Orthopedics*, 2017, 8(1):1-11.
- [32] 黄真真,曾瑜,贾贞超,等.姜黄素及其衍生物的抗氧化作用研究进展[J].预防医学情报杂志,2016,32(11):1237-1240.
- [33] ASHRAFIZADEH M, YARIBEYGI H, SAHEBKAR A. Therapeutic effects of curcumin against bladder cancer: A review of possible molecular pathways[J]. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2020, 20(6):667-677.
- [34] 夏天卫,刘金柱,崔婧娟,等.姜黄素治疗骨性关节炎药理的研究进展[J].世界科学技术 - 中医药现代化,2019, 21(9):1889-1895.
- [35] CHIN K Y. The spice for joint inflammation: Anti-inflammatory role of curcumin in treating osteoarthritis[J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2016, 10:3029-3042.
- [36] LIU X M, ZHANG R Z, SHI H X, et al. Protective effect of curcumin against ultraviolet A irradiation induced photoaging in human dermal fibroblasts[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 17(5):7227-7237.
- [37] 张锐,刘世清.姜黄素保护关节软骨抑制骨关节炎的作用和机制[J].中国组织工程研究,2015,19(2):277-282.
- [38] 张瑞士,NAKAGAWA Y.高生物利用度姜黄素治疗膝骨关节炎的研究[J].中国康复,2021,36(3):192.
- [39] 瞿杭波,李庆庆,蒋增辉,等.姜黄素对骨关节炎软骨细胞增殖及分泌 MMP-13、IL-6 的影响[J].中国现代医生,2020,58(26):38-40,45.
- [40] 方杰.姜黄素在蛛网膜下腔出血中的抗炎反应及抗氧化应激的作用[D].泰安:泰山医学院,2016.
- [41] 刘鹏,任莉,甄平,等.创伤性关节炎及其姜黄素治疗作用机制的研究进展[J].解放军医学杂志,2021,46(1):76-83.
- [42] 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.
- [43] AMALRAJ A, PIUS A, GOPI S, et al. Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives - A review[J]. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 2017, 7(2):205-233.
- [44] MESSINA O D, VIDAL WILMAN M, VIDAL NEIRA L F. Nutrition, osteoarthritis and cartilage metabolism[J]. *Aging Clinical and Experimental Research*, 2019, 31(6):807-813.
- [45] LANE A R, HARKEY M S, DAVIS H C, et al. Body mass index and type 2 collagen turnover in individuals after anterior cruciate ligament reconstruction[J]. *Journal of Athletic Training*, 2019, 54(3):270-275.
- [46] 陈佑,罗宇婷,王海燕,等.服用非变性 II 型胶原蛋白对骨性关节炎患者膝关节活动度的影响[J].医用生物力学,2020,35(3):372-377.
- [47] 王硕,马剑雄,杜育任,等.骨内压干预对 DH 豚鼠退变胫股关节软骨保护作用及软骨内 2 型胶原与 MMP13 表达的影响[J].重庆医学,2021,50(2):181-187,192.
- [48] RIEPPO L, KOKKONEN H T, KULMALA K A M, et al. Infrared microspectroscopic determination of collagen cross-links in articular cartilage[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2017, 22:035007.
- [49] KNUTH C A, ANDRES SASTRE E, FAHY N B, et al. Collagen type X is essential for successful mesenchymal stem cell-mediated cartilage formation and subsequent



- endochondral ossification[J]. *European Cells & Materials*, 2019, 38:106-122.
- [50] 周建烈,蒋建新,黄琪仁.胶原蛋白肽防治老年骨关节炎和骨质疏松症的研究进展[J].*中华临床医师杂志(电子版)*,2015,9(24):4698-4702.
- [51] GROVER A K, SAMSON S E. Benefits of antioxidant supplements for knee osteoarthritis: Rationale and reality [J]. *Nutrition Journal*, 2016, 15:1.
- [52] DASGUPTA A, KLEIN K. Role of oxidative stress in neurodegenerative diseases and other diseases related to aging[M]//*Antioxidants in Food, Vitamins and Supplements*. Amsterdam: Elsevier, 2014:167-184.
- [53] 夏干清,周庞虎.氧化应激反应与骨关节炎相关性及其抗氧化应激药物应用的研究进展[J].*疑难病杂志*,2021,20(1):94-98.
- [54] 韩广弢,李皓桓,蔡伟松,等.骨关节炎中的氧化应激信号通路研究进展[J].*中国医药导报*,2020,17(9):29-32.
- [55] YANG J J, SONG X B, FENG Y, et al. Natural ingredients-derived antioxidants attenuate H₂O₂-induced oxidative stress and have chondroprotective effects on human osteoarthritic chondrocytes via Keap1/Nrf2 pathway[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2020, 152:854-864.
- [56] TRIPATHY S K, GANTAGURU A, NANDA S N, et al. Association of vitamin D and knee osteoarthritis in younger individuals[J]. *World Journal of Orthopedics*, 2020, 11(10):418-425.
- [57] GALLAGHER B, TJOUMAKARIS F P, HARWOOD M I, et al. Chondroprotection and the prevention of osteoarthritis progression of the knee: A systematic review of treatment agents[J]. *The American Journal of Sports Medicine*, 2015, 43(3):734-744.
- [58] 高鑫.季铵化壳聚糖修饰的超氧化物歧化酶抗骨关节炎的药效学研究[D].济南:山东大学,2018.
- [59] 周巧,刘健,忻凌,等.老年性湿热型骨关节炎患者超氧化物歧化酶活性的变化及关联规则研究[J].*中国临床保健杂志*,2019,22(1):39-43.
- [60] 段琛,彭侃,张晓东,等.硒对大骨节病和骨关节炎软骨细胞超微结构的影响[J].*西安交通大学学报(医学版)*, 2016,37(1):103-107.
- [61] 陈锦武,罗颖嘉,常瑞明,等.体重指数对老年女性膝关节炎患者临床疗效的影响[J].*岭南急诊医学杂志*,2017,22(5):476-478.
- [62] 袁普卫,杨威,康武林,等.骨关节炎的康复治疗研究进展[J].*风湿病与关节炎*,2016,5(2):63-67.
- [63] 高嘉翔,陶可,陈坚,等.运动治疗膝骨关节炎的研究进展[J].*中华骨与关节外科杂志*,2019,12(12):1014-1019.
- [64] 张跃,邹玲华,曾惠琼,等.自噬与骨关节炎及其康复治疗[J].*中国实用内科杂志*,2019,39(8):666-669.
- [65] 王南飞.怎样预防骨关节炎? [N]. *大众健康报*,2020-05-27(15).
- [66] 张宏,王旭昀,郑伟康,等.非药物疗法在防治膝骨关节炎中的应用[J].*中国医药导报*,2018,15(22):39-42.
- [67] SENFTLEBER N K, NIELSEN S M, ANDERSEN J R, et al. Marine oil supplements for arthritis pain: A systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *Nutrients*, 2017, 9(1): E42.
- [68] LU B, DRIBAN J B, XU C, et al. Dietary fat intake and radiographic progression of knee osteoarthritis: Data from the osteoarthritis initiative[J]. *Arthritis Care & Research*, 2017, 69(3):368-375.
- [69] CHEN J S, HILL C L, LESTER S, et al. Supplementation with omega-3 fish oil has no effect on bone mineral density in adults with knee osteoarthritis: A 2-year randomized controlled trial[J]. *Osteoporosis International*, 2016, 27(5):1897-1905.
- [70] BRUYÈRE O, COOPER C, PELLETIER J P, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting[J]. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2016, 45(4): S3-S11.
- [71] Christiansen BA, Bhatti S, Goudarzi R, et al. Management of Osteoarthritis with Avocado/Soybean Unsaponifiables[J]. *Cartilage*, 2015,6(1):30-44.
- [72] 付志彬,程杰.中医治疗膝骨关节炎的研究进展[J].*现代临床医学*,2020,46(5):384-386.
- [73] 姜泉,罗成贵,巩勋,等.骨关节炎病证结合诊疗指南[J].*中华中医药杂志*,2021,36(2):929-933.

(责任编辑:刘畅)