

· 综 述 ·

白藜芦醇治疗类风湿关节炎研究进展

陈倩雯¹ 何奕坤² 沈佳莹² 杨光辉²

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是以侵蚀性关节炎为主要临床表现的慢性、全身性的自身免疫性疾病, 是临床常见的风湿免疫性疾病之一, 可发生于任何年龄阶段。RA 基本病理表现为滑膜炎、滑膜血管的形成, 滑膜增厚及滑膜纤维化样改变, 若不对其进行及时有效地干预, 极易导致关节畸形、关节功能丧失, 甚至伴发关节外系统受累, 具有较高的致残率, 严重威胁着患者的健康^[1]。RA 确切的病因及发病机制尚未阐明, 尚无根治的手段。但是, 目前人们普遍认为 RA 的发生主要是由免疫系统攻击关节形成的慢性炎症所致, 包括异常自身免疫反应、遗传易感性和一些环境或生物触发器 (如病毒感染或激素变化) 在内的综合因素参与 RA 的发生发展^[2]。早期干预, 联合用药是 RA 治疗的主要策略。RA 临床用药主要采用非甾体抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、改善病情的抗风湿药物 (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)、糖皮质激素、生物制剂以及植物药等^[1]。近年来, 天然的多酚类化合物白藜芦醇 (resveratrol, RSV) 因其广泛的生物学功能被医学界重视, RSV 潜在的抗风湿应用价值也备受关注。有研究发现, RSV 能够通过多个途径减轻关节炎症、保护关节软骨, 有望成为新型的植物抗类风湿药物^[3-5]。沉默信息调节因子 (silent information regulator, Sirt) 1 是Ⅲ类组蛋白脱乙酰酶家族中的一员, 能够去除各种蛋白质的乙酰基, 具有抗炎、抗氧化、抗凋亡等作用^[6]。大量研究表明, RSV 能够通过激活 Sirt1 或促进 Sirt1 的表达改善 RA 病情^[7-10]。现笔者将 RSV 作用于 Sirt1 干预 RA 的研究进展作一综述, 以期对 RSV 在

RA 治疗中的进一步研究及开发应用提供参考。

1 白藜芦醇概述

RSV 化学名 3, 5, 4'-三羟基二苯乙烯, 其分子式为 $C_{14}H_{12}O_3$, 是一个相对分子质量为 228.25 的非黄酮类多酚化合物, 广泛存在于自然界的多种植物中, 是一种天然的植物抗毒素^[11]。1940 年, 科学家在毛叶藜芦的根中首次分离得到 RSV^[12], 到目前至少已在 21 个科 31 个属的 72 种植物中发现 RSV 的存在, 其中葡萄、花生、桑葚及中药虎杖的根中 RSV 含量较为丰富^[13]。RSV 存在反式和顺式两种同分异构体, 在自然界中, RSV 主要以反式形式存在于植物种中^[14]。RSV 生物学和药理学作用广泛, 具有良好的抗炎、抗氧化、抗衰老、抗增殖、心肌保护及免疫调节作用^[13, 15, 16], 广泛地应用于癌症、肿瘤、代谢性疾病、心血管疾病及风湿免疫性疾病的研究中^[12], 并且在体外实验及临床试验的研究中已经证实 RSV 能够改善炎症^[17, 18]、降低血压^[19]、降低血糖^[20]、保护心血管功能^[21]、预防及治疗癌症等^[22], 在多种疾病的治疗中普遍得到了较好的效果, 因此具有广阔的开发应用前景。

2 Sirt1 生物学特性及其在 RA 中的作用

Sirt1 是进化上高度保守的Ⅲ类组蛋白脱乙酰酶家族 Sirtuins 中的一员, 是酵母菌的直系同源物质^[23]。已经在哺乳动物中发现了 7 个 Sirtuins 家族成员, 分别命名为 Sirt1~Sirt7^[24], 所有家族成员具有相似的结构及生物活性, 其核心结构域由 275 个保守的氨基酸残基组成, 而其生物功能的差异则是由于其各自附加在这个核心结构域侧面的独特的长度可变的 N 端和 C 端序列决定^[25, 26]。Sirt1 是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD⁺) 依赖组蛋白去乙酰化酶, 于 1999 年首次在人体内发现, 在心脏、大脑和骨骼肌中且有较高程度的表达^[27], 是免疫应答中的关键负调节剂^[28]。Sirt1 生物学作用的发挥主要依赖于它的脱乙酰酶活性, 它能够使多个信号通路中的叉头框蛋白转录因子 (forkhead-box transcription factors, FOXO)、核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、Ku70、p300、p53 等去乙酰化^[29],

基金项目:国家自然科学基金项目 (青年基金) (No.81704010); 上海市科学技术委员会科研计划项目 (No.17401971600); 上海市卫生和计划生育委员会科研课题 (No.20164Y0048)

作者单位: 1. 上海中医药大学附属曙光医院 (上海 201203); 2. 上海中医药大学附属曙光医院风湿免疫科 (上海 201203)

通讯作者: 杨光辉, Tel: 021-53827285, E-mail: dryanggh@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20210813.363

广泛地参与炎症反应、氧化应激反应、神经保护及细胞衰老凋亡的过程^[26,30],在维持基因组的稳定性、修复 DNA 的损伤、调节能量代谢、延长寿命中具有重要的作用^[31]。已经证明上调 Sirt1 活性是癌症^[32]、肿瘤^[33]、代谢综合征^[34]、肥胖^[35]、2 型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM)^[36]、自身免疫性疾病^[37]等多种疾病的有效治疗策略。近年来有研究表明, Sirt1 是 RA 中具有治疗潜力的作用靶点。Sirt1 在 RA 滑膜炎的发展、血管翳的形成以及关节软骨及骨质的破坏过程中发挥重要作用,它能够调节与 RA 相关的免疫细胞以及相关信号通路阻止病情的进展^[38-40]。已有的研究证实,上调或者激活 Sirt1 能够减轻 RA 的病理症状^[29],而抑制其表达或敲除 Sirt1 基因后,则会加重其病症^[41]。

3 RSV 激活或上调 Sirt1 的表达对 RA 有正向调节作用

Sirt1 是 RSV 发挥生物学作用的重要的药理靶点^[42]。有研究证明, RSV 的许多有益生物学作用的发挥是由于 Sirt1 的激活实现的^[43]。RSV 作为 Sirt1 最有效的激活剂,能够特异性地增强 Sirt1 的去乙酰化酶活性,而不影响包括 Sir2 在内的任何其他 Sirtuins 家族成员的活性^[44]。RSV 与 Sirt1 结合可以调节 Sirt1 的构象并增强其与底物的结合活性^[44,45]。有研究证明, RSV 通过激活或上调 Sirt1 的表达在疾病中发挥有益的治疗作用,而抑制或者敲除 Sirt1 后 RSV 的生物学作用同时也消失了^[46-49]。在 RA 中, RSV 可以通过上调或者激活 Sirt1 的表达多途径多靶点的抑制 RA 关节炎症、阻止血管翳形成、预防关节损害的发生,对病情的发展具有良性的调节作用,虽其确切的作用机制有待进一步深入的研究完全阐明,但 RSV 激活 Sirt1 后能够调节 RA 相关的一些免疫细胞及细胞因子的释放、调控 RA 信号转导通路来延缓病情^[8, 50-52]。

3.1 RSV 激活 Sirt1 调节巨噬细胞分化抑制 RA 炎症 巨噬细胞是固有免疫应答中的第一道防线,由外周血中的单核细胞分化而来。巨噬细胞在趋化因子的作用下能够向炎症灶聚集并分化为不同的表型,主要有经典活化的巨噬细胞 (classically activated macrophage, CAM; 简称 M1) 和替代活化的巨噬细胞 (alternatively activated macrophage, AAM; 简称 M2) 两种类型。M1 表型的巨噬细胞被激活后能够表达大量的促炎性的细胞因子,如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 、IL-6、IL-23 等, M2 表型的巨噬细胞被激活后能够分

泌抗炎细胞因子如 IL-10、IL-13、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等。巨噬细胞的极化在 RA 炎症中具有关键作用, M1 表型的巨噬细胞在滑膜中充当促炎症介质,其分泌的 TNF- α 是 RA 发病机制关键的促炎因子,在关节中,能够刺激软骨细胞合成 IL-6 和 IL-8,加重炎症反应,造成关节损害的发生。而 M2 表型的巨噬细胞抑制炎症并促进组织修复。通过抑制巨噬细胞向 M1 表型极化、促进其 M2 表型的极化,阻止促炎因子进入滑膜组织,在啮齿动物和人类的 RA 治疗中都取得了较好的疗效^[53-55]。Park SY 等^[56]利用 RSV 激活 Sirt1 能够抑制 RA 中的巨噬细胞向 M1 表型的极化同时诱导其向 M2 表型极化。这项研究同时研究了 RSV 激活 Sirt1 后对 RA 患者滑液中单核细胞分化的影响和对胶原诱导关节炎 (collagen-induced arthritis, CIA) 小鼠骨髓巨噬细胞的影响,结果显示 RSV 能够激活 Sirt1/腺苷酸激活蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 信号传导调节巨噬细胞极化至抗炎 M2 表型,同时通过另一条信号转导通路——Sirt1/NF- κ B 通路抑制 M1 巨噬细胞极化。Park S 等^[57]的研究也证明 RSV 激活 Sirt1 后可以抑制 RA 患者滑液中的单核细胞向巨噬细胞分化,从而抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎因子的分泌,减轻 RA 炎症。

3.2 RSV 上调 Sirt1 阻断 NF- κ B 信号通路延缓 RA 病程 NF- κ B 是一种重要的调控因子,提取于成熟的 B 淋巴细胞中,以二聚体的形式广泛存在于细胞中,能够调节细胞因子、黏附因子和免疫受体基因等表达,是介导各种炎症基因表达的主要转录因子^[58]。在 RA 中, NF- κ B 在滑膜组织中被激活,可以增强炎症因子 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 等的转录,促进黏附分子的表达和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 的活化^[59],促进成纤维细胞样滑膜细胞的增殖、侵袭和迁移从而使 RA 患者的滑膜炎症增强、骨侵蚀程度加重^[60]。下调 NF- κ B 的水平、抑制 NF- κ B 的转录,可以终止细胞因子的转录而限制炎症反应的发展^[3]。Zhu X 等^[61]发现运用 RSV 激活 Sirt1 能够抑制滑膜成纤维细胞中 NF- κ B 的蛋白表达同时减少炎症介质 TNF- α 、COX-2 的释放而减轻炎症反应其机制是通过抑制核因子 κ B 抑制蛋白 (inhibitor of nuclear factor κ B kinase, I κ B) 的稳定化来降低 NF- κ B 亚基 RelA/p65 的表达或使 NF- κ B 的 p65 亚基在赖氨酸残基 K310 上直接去乙酰化而减弱 p65 从胞浆向核的转运实现的^[30]。

Yang CM 等^[62]发现, RSV 激活 Sirt1 后可以使 RA 滑膜成纤维细胞中的 NF- κ B 脱乙酰化, 并抑制 NF- κ B 与 COX-2 启动子的相互作用, 抑制 COX-2 的释放, 显著地减轻 RA 炎症反应。

3.3 RSV 上调 Sirt1 抑制激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1) 信号通路减轻 RA 损伤 AP-1 是一种亮氨酸拉链蛋白, 普遍存在于哺乳细胞中, 是细胞核内的重要的促炎转录因子, 在细胞的增殖、分化、凋亡中具起重要作用^[63]。AP-1 的成员包括 Jun 家族成员、Fos 家族成员、Maf 家族成员、聚化伴侣和 ATF 家族成员。其中, Jun 和 Fos 基因在众多的同源或异源二聚体中形成的异源二聚体结合活性最高且结构最为稳定, 是 AP-1 的主要成分。Jun 和 Fos 家族成员中的 c-Fos 和 c-Jun 是 AP-1 最常见的两个亚单位, 能够敏感地感受到血清细胞因子及炎症因子等的刺激而被激活, 进而激活 AP-1, 启动 AP-1 的转录活性。AP-1 转录活性的增强能够诱导炎症因子的表达并因此诱发炎症反应, 进而对机体造成不同程度的损伤^[64]。Asahara H 等^[65]证实 RA 患者滑膜组织中 AP-1 的 DNA 结合活性明显增高, 且其高结合活性与 RA 疾病活性呈正相关, 抑制 AP-1 的活性有助于 RA 病情的缓解。Yang CM 等^[62]的研究发现, RSV 通过激活 Sirt1 能够磷酸化和去乙酰化 c-Fos 和 c-Jun 抑制 AP-1 的转录, 减轻炎症介质在 RA 滑膜组织中的释放, 减轻炎症反应。

3.4 RSV 激活 Sirt1 抑制丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路抑制 RA 进展 MAPK 是一类结构高度保守的丝/苏氨酸蛋白激酶, 广泛地存在于哺乳动物的细胞中, 是生物体内重要的转导信号系统之一, 参与介导细胞的生长、分化、发育、凋亡等一系列过程。MAPK 家族主要包括酪氨酸磷酸蛋白激酶 p38 (亚型 p38 α 、p38 β 、p38 γ 和 p38 δ)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、细胞外信号调节激酶 (extracellular-signal regulated protein kinase, ERK) 1/2、ERK3/4 和 ERK5/BMK1 (big MAP kinase 1) 等。这些 MAPK 能够被多种炎性刺激所激活, 并对炎症的发生发展起重要的作用。在 RA 中, p38 MAPK、JNK MAPK 和 ERK MAPK 可以由不同的细胞因子刺激在发炎的滑膜组织中被异常激活而高表达, 并能够在炎症转导和关节破坏的过程中发挥特异性的作用^[66]。抑制 MAPK 信号通路的转导, 能够抑制炎症反应的进一步发展、抑制 RA 的病情进展^[67]。Yang CM 等^[62]发现, RSV 能够抑制 RA 滑膜成纤维细胞

中的 ERK1/2、p38 MAPK、JNK1/2 的磷酸化水平, 减少 COX-2 在滑膜细胞中的表达, 减轻炎症反应, 而这种生物学作用的发挥是通过上调激活 Sirt1 的表达实现的。

3.5 RSV 上调 Sirt1 抑制核因子受体激活因子- κ B 配体 (receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 抑制 RA 骨侵蚀 RANKL 是肿瘤坏死因子配体的超家族成员 11 (tumor necrosis factor superfamily member 11, TNFSF 11) 基因产生的一种可溶性的蛋白, 它是由成骨细胞 (osteoblasts, OBs) 合成的一种 II 型同源三聚体跨膜蛋白, 由 317 个氨基酸残基组成, 是骨代谢重要的调节分子, 通过调节骨吸收在骨骼稳态中发挥重要作用。RANKL 可以诱导破骨细胞前体细胞分化为成熟的破骨细胞 (osteoclasts, OCs), OCs 的过度分化会影响骨组织的吸收, 导致骨量丢失以及骨质受到破坏, 这些变化与 RA、骨质疏松症、强直性脊柱炎以及骨硬化症等骨相关疾病的病理过程有关^[68-70]。在 RA 中, 过度分化的 OCs 填充于炎性滑膜组织于骨关节的表面之间, 通过合成 MMPs、组织蛋白酶 K、抗酒石酸眼酸性磷酸酶 (tartrate resistant acid phosphatase, TRAP) 等多种蛋白酶使得关节局部环境呈酸性, 从而溶解骨中的矿物质, 降解骨胶原基质, 使 OCs 吸收旧骨和 OBs 形成新骨之间的动态平衡被打破, 导致骨窝陷形成, 骨组织受到侵蚀破坏^[71]。抑制 OCs 的异常激活, 保持 OCs 和 OBs 之间的动态平衡, 有利于保护 RA 患者骨关节, 延缓 RA 患者病情进展^[72, 73]。Shakibaei M 等^[74]发现, RSV 激活的 Sirt1 在 OBs 和 OCs 的平衡种起关键作用。它可在骨源性和 OCs 中诱导 Sirt1-p300 缔合, 导致 RANKL 诱导的 NF- κ B 脱乙酰化, 抑制 NF- κ B 转录激活和破骨细胞生成, 从而起到保护骨组织的作用, 防止骨关节受到侵蚀破坏。

3.6 RSV 上调 Sirt1 激活 Nrf2-Keap1/ARE 信号通路抑制 RA 氧化应激反应 氧在机体组织正常代谢过程中, 可以形成自由基, 包括氧自由基、羟基自由基和过氧化氢等有害的中间产物。通常在正常机体组织细胞中, 活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 的产生和清除处于动态平衡状态, 当 ROS 过量生成和 (或) 机体抗氧化系统损坏导致 ROS 及其相关代谢产物过多聚集, 从而引起组织损伤, 称为氧化应激。氧化应激参与了包括 RA 在内多种慢性疾病的发病过程^[75]。在 RA 中, 炎症细胞的聚集使患者滑膜组织中产生了多种炎性因子, 炎性因子的刺激加

重了滑膜炎症、促使滑膜增生、关节软骨及骨质破坏加重、关节局部体腔缩小,使关节腔内呈缺氧状态,从而使细胞代谢过程中产生的 ROS 和活性氮物质等有害自由基持续升高,引发恶性循环,进而在体内产生高水平的氧化应激。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, Nrf 2) / 抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 信号传导通路具有良好的抗氧化及抗炎等作用。Nrf 2-Keap1/ARE 信号通路以 Nrf 2、Keap1、ARE 为核心分子。在生理状态下,大部分 Nrf 2 与 Keap1 相偶联。当氧化应激刺激机体时, Nrf 2 在体内被磷酸化,使 Keap1-Nrf 2 耦合体解离, Nrf 2 活化、蓄积并被转运进入细胞核,结合核内的肌腱膜纤维肉瘤蛋白形成异二聚体,识别并结合下游抗氧化原件 ARE,启动下游一系列保护性抗氧化基因转录,阻止进一步的氧化还原反应及 ROS 的生成而发挥抗炎、抗氧化及细胞保护作用^[76]。Wang G 等^[8]证明, RSV 激活 Sirt1 在 Nrf 2-Keap1/ARE 信号通路的激活转录中具有重要作用,它通过负调控 Keap1 及 E3 泛素连接酶 (cullin 3, Cul3) 的下游靶标 miR-29a-3p、miR-23a-3p 的表达而使 Nrf2-Keap1/ARE 信号通路的转录被激活,抑制 ROS 的产生和滑膜成纤维细胞的增殖而改善 RA 病情。

4 小结与展望

现有的研究证明,天然的植物抗毒素 RSV 具有良好的抗风湿作用,它能够有效的激活 Sirt1 多途径调控 RA 相关的免疫细胞及信号通路发挥抗炎、抗氧化作用、抗骨侵蚀作用,而延缓 RA 的病情进展,有望成为新的 RA 治疗药物。但目前 RSV 激活 Sirt1 对 RA 病情发挥作用的机制较为复杂且尚未完全阐明,另外, RSV 在体内的存在代谢快、靶点的选择性和生物利用度低等缺点,使其应用价值受到一定的限制。在未来的研究中,进一步明确 RSV 多靶点调控机制、改善其药理作用、开发 RSV 衍生物或类似化合物将有利于 RA 的治疗。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 44(4): 242-251.
- [2] Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, et al. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2017, 31(1): 3-18.
- [3] Yang G, Chang CC, Yang Y, et al. Resveratrol alleviates rheumatoid arthritis via reducing ROS and inflammation, inhibiting MAPK signaling pathways, and suppressing angiogenesis[J]. J Agr Food Chem, 2018, 66(49): 12953-12960.
- [4] Lu J, Zheng Y, Yang J, et al. Resveratrol alleviates inflammatory injury and enhances the apoptosis of fibroblast-like synoviocytes via mitochondrial dysfunction and ER stress in rats with adjuvant arthritis[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(1): 463-472.
- [5] Zhang Y, Wang G, Wang T, et al. Nrf2-Keap1 pathway-mediated effects of resveratrol on oxidative stress and apoptosis in hydrogen peroxide-treated rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes[J]. Ann NY Acad Sci USA, 2019, 1457(1): 166-178.
- [6] Alves-Fernandes DK, Jasiulionis MG. The role of SIRT1 on DNA damage response and epigenetic alterations in cancer[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13): 3153.
- [7] Yang CM, Chen YW, Chi PL, et al. Resveratrol inhibits BK-induced COX-2 transcription by suppressing acetylation of AP-1 and NF- κ B in human rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. Biochem Pharmacol, 2017, 132: 77-91.
- [8] Wang G, Xie X, Yuan L, et al. Resveratrol ameliorates rheumatoid arthritis via activation of SIRT1-Nrf2 signaling pathway[J]. Biofactors, 2020, 46(3): 441-453.
- [9] Park SY, Lee SW, Kim HY, et al. SIRT1 inhibits differentiation of monocytes to macrophages: amelioration of synovial inflammation in rheumatoid arthritis[J]. J Mol Med (Berl), 2016, 94(8): 921-31.
- [10] Hao L, Wan Y, Xiao J, et al. A study of Sirt1 regulation and the effect of resveratrol on synoviocyte invasion and associated joint destruction in rheumatoid arthritis[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(4): 5099-5106.
- [11] Chang X, Heene E, Qiao F, et al. The phytoalexin resveratrol regulates the initiation of hypersensitive cell death in Vitis cell[J]. PLoS One, 2011, 6(10): e26405.
- [12] Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the *in vivo* evidence[J]. Nat Rev Drug Discov, 2006, 5(6): 49-506.

- [13] Malaguarnera L. Influence of resveratrol on the immune response[J]. *Nutrients*, 2019, 11 (5) : 946.
- [14] Repossi G, Das UN, Eynard AR. Molecular basis of the beneficial actions of resveratrol[J]. *Arch Med Res*, 2020, 51 (2) : 105–114.
- [15] Tian B, Liu J. Resveratrol: a review of plant sources, synthesis, stability, modification and food application[J]. *J Sci Food Agr*, 2020, 100 (4) : 1392–1404.
- [16] Li H, Xia N, Hasselwander S, et al. Resveratrol and vascular function[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (9) : 2155.
- [17] Xu D, Li Y, Zhang B, et al. Resveratrol alleviate hypoxic pulmonary hypertension via anti-inflammation and anti-oxidant pathways in rats[J]. *Int J Med Sci*, 2016, 13 (12) : 942–954.
- [18] Dull AM, Moga MA, Dimienescu OG, et al. Therapeutic approaches of resveratrol on endometriosis via anti-inflammatory and anti-angiogenic pathways[J]. *Molecules*, 2019, 24 (4) : 667.
- [19] Na JI, Shin JW, Choi HR, et al. Resveratrol as a multifunctional topical hypopigmenting agent[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (4) : 956.
- [20] Huang DD, Shi G, Jiang Y, et al. A review on the potential of resveratrol in prevention and therapy of diabetes and diabetic complications[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109767.
- [21] Breuss JM, Atanasov AG, Uhrin P. Resveratrol and its effects on the vascular system[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (7) : 1523.
- [22] Berretta M, Bignucolo A, Di Francia R, et al. Resveratrol in cancer patients: from bench to bedside[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (8) : 2945.
- [23] Hattori Y, Ihara M. Silent information regulator 2 homolog 1 (SIRT1) [J]. *Nihon Rinsho*, 2016, 74 (4) : 589–594.
- [24] Hwang JW, Yao H, Caito S, et al. Redox regulation of SIRT1 in inflammation and cellular senescence[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 61: 95–110.
- [25] Maiese K, Chong ZZ, Shang YC, et al. Translating cell survival and cell longevity into treatment strategies with SIRT1[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2011, 52 (4) : 1173–1185.
- [26] Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function[J]. *Biochem J*, 2007, 404 (1) : 1–13.
- [27] Afshar G, Murnane JP. Characterization of a human gene with sequence homology to *Saccharomyces cerevisiae* SIR2[J]. *Gene*, 1999, 234 (1) : 161–168.
- [28] Zhang J, Lee SM, Shannon S, et al. The type III histone deacetylase Sirt1 is essential for maintenance of T cell tolerance in mice[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119 (10) : 3048–3058.
- [29] Lei M, Wang JG, Xiao DM, et al. Resveratrol inhibits interleukin 1beta-mediated inducible nitric oxide synthase expression in articular chondrocytes by activating SIRT1 and thereby suppressing nuclear factor-kappaB activity[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 674 (2-3) : 73–79.
- [30] Yang H, Zhang W, Pan H, et al. SIRT1 activators suppress inflammatory responses through promotion of p65 deacetylation and inhibition of NF- κ B activity[J]. *PLoS One*, 2012, 7 (9) : e46364.
- [31] Ng F, Wijaya L, Tang BL. SIRT1 in the brain: connections with aging-associated disorders and lifespan[J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 64.
- [32] Knight JR, Milner J. SIRT1, metabolism and cancer[J]. *Curr Opin Oncol*, 2012, 24 (1) : 68–75.
- [33] Zhao B, Li X, Zhou L, et al. SIRT1: a potential tumour biomarker and therapeutic target[J]. *J Drug Target*, 2019, 27 (10) : 1046–1052.
- [34] Wawryka J, Barg E. Impact of SIRT1 gene expression on the development and treatment of the metabolic syndrome in oncological patients[J]. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*, 2016, 22 (2) : 60–65.
- [35] Lee HS, Lim SM, Jung JI, et al. *Gynostemma pentaphyllum* Extract ameliorates high-fat diet-induced obesity in C57BL/6N mice by upregulating SIRT1[J]. *Nutrients*, 2019, 11 (10) : 2475.
- [36] Davari M, Hashemi R, Mirmiran P, et al. Effects of cinnamon supplementation on expression of systemic inflammation factors, NF-KB and Sirtuin-1 (SIRT1) in type 2 diabetes: a randomized, double blind, and controlled clinical trial[J]. *Nutr J*, 2020, 19 (1) : 1.
- [37] Chadha S, Wang L, Hancock WW, et al. Sirtuin-1

- in immunotherapy: a Janus-headed target[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106 (2): 337–343.
- [38] Leblond A, Pezet S, Cauvet A, et al. Implication of the deacetylase sirtuin-1 on synovial angiogenesis and persistence of experimental arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79 (7): 891–900.
- [39] Li G, Xia Z, Liu Y, et al. SIRT1 inhibits rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocyte aggressiveness and inflammatory response via suppressing NF- κ B pathway[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38 (3): BSR20180541.
- [40] Kim HY, Park SY, Lee SW, et al. Retraction: inhibition of HMGB1-induced angiogenesis by cilostazol via SIRT1 activation in synovial fibroblasts from rheumatoid arthritis[J]. *PLoS One*, 2020, 15 (3): e0230889.
- [41] Hah Y, Cheon Y, Lim H, et al. Myeloid deletion of SIRT1 aggravates serum transfer arthritis in mice via nuclear factor- κ B activation[J]. *PLoS One*, 2014, 9 (2): e87733.
- [42] Price NL, Gomes AP, Ling AJ, et al. SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function[J]. *Cell Metab*, 2012, 15 (5): 675–690.
- [43] Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan[J]. *Nature*, 2003, 425 (6954): 191–196.
- [44] Zhao Q, Tian Z, Zhou G, et al. SIRT1-dependent mitochondrial biogenesis supports therapeutic effects of resveratrol against neurodevelopment damage by fluoride[J]. *Theranostics*, 2020, 10(11): 4822–4838.
- [45] Liu F, Yang N. Multiscale landscape of molecular mechanism of SIRT1 activation by STACs[J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2020, 22 (2): 826–837.
- [46] Nakayama H, Yaguchi T, Yoshiya S, et al. Resveratrol induces apoptosis MH7A human rheumatoid arthritis synovial cells in a sirtuin 1-dependent manner[J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32 (1): 151–157.
- [47] Yamamori T, DeRicco J, Naqvi A, et al. SIRT1 deacetylates APE1 and regulates cellular base excision repair[J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(3): 832–845.
- [48] Hubbard BP, Sinclair DA. Small molecule SIRT1 activators for the treatment of aging and age-related diseases[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2014, 35 (3): 146–154.
- [49] Kao CL, Chen LK, Chang YL, et al. Resveratrol protects human endothelium from H (2) O (2) -induced oxidative stress and senescence via SirT1 activation[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17 (9): 970–979.
- [50] Yang G, Lyu L, Wang X, et al. Systemic treatment with resveratrol alleviates adjuvant arthritis-interstitial lung disease in rats via modulation of JAK/STAT/ RANKL signaling pathway[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2019, 56: 69–74.
- [51] Tian J, Chen JW, Gao JS, et al. Resveratrol inhibits TNF- α -induced IL-1 β , MMP-3 production in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes via modulation of PI3kinase/Akt pathway[J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33 (7): 1829–1835.
- [52] Oz B, Yildirim A, Yolbas S, et al. Resveratrol inhibits Src tyrosine kinase, STAT3, and Wnt signaling pathway in collagen induced arthritis model[J]. *Biofactors*, 2019, 45 (1): 69–74.
- [53] Siouti E, Andreacos E. The many facets of macrophages in rheumatoid arthritis[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 165: 152–169.
- [54] Quero L, Tiaden AN, Hanser E, et al. miR-221-3p drives the shift of M2-macrophages to a pro-inflammatory function by suppressing JAK3/STAT3 activation[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 3087.
- [55] Kung CC, Dai SP, Chiang H, et al. Temporal expression patterns of distinct cytokines and M1/ M2 macrophage polarization regulate rheumatoid arthritis progression[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(5): 3423–3437.
- [56] Park SY, Lee SW, Lee SY, et al. SIRT1/adenosine monophosphate-activated protein kinase α signaling enhances macrophage polarization to an anti-inflammatory phenotype in rheumatoid arthritis[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1135.
- [57] Park S, Lee S, Kim H, et al. SIRT1 inhibits differentiation of monocytes to macrophages: amelioration of synovial inflammation in rheumatoid

- arthritis[J]. J Molec Med (Berlin, Germany), 2016, 94 (8): 921–931.
- [58] Kong S, McBurney MW, Fang D. Sirtuin 1 in immune regulation and autoimmunity[J]. Immunol Cell Biol, 2012, 90 (1): 6–13.
- [59] Aravilli RK, Vikram SL, Kohila V. Phytochemicals as potential antidotes for targeting NF-KB in rheumatoid arthritis[J]. J Biotech, 2017, 7 (4): 253.
- [60] Makarov SS. NF- κ B in rheumatoid arthritis: a pivotal regulator of inflammation, hyperplasia, and tissue destruction [J]. Arthritis Res, 2001, 3 (4): 200–206.
- [61] Zhu X, Liu Q, Wang M, et al. Activation of Sirt1 by resveratrol inhibits TNF- α induced inflammation in fibroblasts[J]. PLoS One, 2011, 6 (11): e27081.
- [62] Yang CM, Chen YW, Chi PL, et al. Resveratrol inhibits BK-induced COX-2 transcription by suppressing acetylation of AP-1 and NF-KB in human rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. Biochem Pharmacol, 2017, 132: 77–91.
- [63] Trop-Steinberg S, Azar Y. AP-1 Expression and its clinical relevance in immune disorders and cancer[J]. Am J Med Sci, 2017, 353 (5): 474–483.
- [64] Srivastava M, Baig MS. NOS1 mediates AP1 nuclear translocation and inflammatory response[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102: 839–847.
- [65] Asahara H, Fujisawa K, Kobata T, et al. Direct evidence of high DNA binding activity of transcription factor AP-1 in rheumatoid arthritis synovium[J]. Arthritis Rheum, 1997, 40 (5): 912–918.
- [66] Schett G, Tohidast-Akrad M, Smolen JS, et al. Activation, differential localization, and regulation of the stress-activated protein kinases, extracellular signal-regulated kinase, c-JUN N-terminal kinase, and p38 mitogen-activated protein kinase, in synovial tissue and cells in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2000, 43 (11): 2501–2512.
- [67] Zhai KF, Duan H, Cui CY, et al. Liquiritin from *Glycyrrhiza uralensis* attenuating rheumatoid arthritis via reducing inflammation, suppressing angiogenesis, and inhibiting MAPK signaling pathway[J]. J Agr Food Chem, 2019, 67 (10): 2856–2864.
- [68] Yao Z, Lei W, Duan R, et al. RANKL cytokine enhances TNF-induced osteoclastogenesis independently of TNF receptor associated factor (TRAF) 6 by degrading TRAF3 in osteoclast precursors[J]. J Biol Chem, 2017, 292 (24): 10169–10179.
- [69] Tang Y, Liu Q, Feng Y, et al. Tripterygium ingredients for pathogenicity cells in rheumatoid arthritis[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 583171.
- [70] Flammier S, Peyruchaud O, Bourguillault F, et al. Osteoclast-derived autotaxin, a distinguishing factor for inflammatory bone loss[J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71 (11): 1801–1811.
- [71] 王梦蝶, 吴虹, 王荣慧, 等. RANKL 介导的诱导破骨细胞分化的相关经典信号通路研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36 (7): 898–902.
- [72] Tanaka S. RANKL is a therapeutic target of bone destruction in rheumatoid arthritis[J]. F1000Res, 2019, 23: 8.
- [73] Chiu YG, Ritchlin CT. Denosumab: targeting the RANKL pathway to treat rheumatoid arthritis[J]. Expert Opin Biol Ther, 2017, 17 (1): 119–128.
- [74] Shakibaei M, Buhrmann C, Mobasheri A. Resveratrol-mediated SIRT-1 interactions with p300 modulate receptor activator of NF-KB ligand (RANKL) activation of NF-KB signaling and inhibit osteoclastogenesis in bone-derived cells[J]. J Biol Chem, 2011, 286 (13): 11492–11505.
- [75] Le Rossignol S, Ketheesan N, Haleagrahara N. Redox-sensitive transcription factors play a significant role in the development of rheumatoid arthritis[J]. Int Rev Immunol, 2018, 37 (3): 129–143.
- [76] Harder B, Jiang T, Wu T, et al. Molecular mechanisms of Nrf2 regulation and how these influence chemical modulation for disease intervention[J]. Bioche Soc Transac, 2015, 43 (4): 680–668.

(收稿: 2020-11-16 在线: 2021-09-23)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶