

· 综述 ·

骨关节炎氧化应激及其干预措施的研究进展[△]

张梓宁, 邓荣辉, 付江楠, 余家阔*

(北京大学第三医院运动医学科, 北京 100191)

摘要: 骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种常见的慢性、高致畸性、退行性疾病, 给全球医疗体系带来了巨大的经济负担。其中, 氧化应激的激活及活性氧的过剩在骨关节炎的发生中具有重要作用, 也是骨关节炎治疗的重要靶点。本文就骨性关节炎中氧化应激与活性氧的病理生理机制及其相关干预治疗措施的研究进展进行综述, 为后续进一步研究提供参考。

关键词: 氧化应激, 骨关节炎, 活性氧

中图分类号: R684.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2023) 15-1401-05

Research progress on the role of oxidative stress and related interventions in osteoarthritis // ZHANG Zi-ning, DENG Rong-hui, FU Jiang-nan, YU Jia-kuo. Department of Sports Medicine, Third Hospital, Peking University, Beijing 100191, China

Abstract: Osteoarthritis is a common group of chronic, high-teratogenic, and degenerative arthritis, which brings an economic burden on global healthcare systems. Activation of oxidative stress and excess of reactive oxygen species play an important role in the occurrence of osteoarthritis and are also important targets for the treatment of osteoarthritis. This paper reviews the pathophysiological mechanism of oxidative stress and reactive oxygen species as well as the research progress of related therapeutic interventions, for the sake of providing a reference for further research.

Key words: oxidative stress, osteoarthritis, reactive oxygen species

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种常见的退行性关节炎, 主要表现为关节软骨受损、软骨下骨硬化、骨赘形成及滑膜炎等^[1]。2017年全球OA年龄标准化患病率为3.8% (95% UI 3.4%~4.2%), 较1990年增加了9.3%^[2]。近年, 随着人口老龄化的增加, OA作为一种高致畸率的慢性疾病, 其带来的经济负担也成为了一项全球公共卫生领域所面临的巨大挑战^[3]。OA的发病机制受多种环境及遗传因素影响, 目前普遍认为年龄、性别、肥胖等均为OA患病的危险因素^[4]。而越来越多的研究则发现, 氧化应激 (oxidative stress, OS) 的激活及活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的大量产生, 在OA的发生及进展中起到重要的作用, 其主要通过调节细胞信号的传导与激活、软骨细胞的凋亡、细胞基质的合成与降解以及诱导滑膜炎的形成^[5]等方式, 促进软骨的病理损伤。因此通过恢复关节内微环境中氧化稳态的平衡, 能在一定程度上减少骨关节炎引起的软骨氧化损

伤, 从而延缓及预防OA的进展。本文通过综述氧化应激在骨关节炎发生发展中的作用及其干预措施, 总结已有的发病机制及对相关通路治疗策略, 并对潜在的治疗靶点进行展望。

1 氧化应激与 ROS

氧化应激是指细胞在应激源的作用下, 出现氧化及抗氧化的失衡, 表现为ROS过剩和/或抗氧化剂减少的状态, 进而导致一系列细胞的病理性改变^[6, 7]。ROS是氧气在正常细胞代谢后产生的自由基副产物, 其中包括过氧化氢 (H₂O₂)、羟基自由基 (OH⁻)、超氧阴离子 (O₂⁻)、一氧化氮 (NO) 等^[8]。由于价电子层存在未配对的电子, ROS并不稳定, 具有高度的活性: 它们可以接受电子, 或将未配对的电子转移给其他分子。ROS之间可以相互转换, 也可以与细胞的DNA、蛋白质或脂质相互作用

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2023.15.11

△基金项目:北京市自然科学基金项目(编号:L192066);国家自然科学基金重点国际合作研究项目(编号:51920105006);国家自然科学基金面上项目(编号:51773004)

作者简介:张梓宁, 博士生在读, 研究方向:氧化应激与骨关节炎的基础研究, (电话)13718330507, (电子信箱)1610301207@pku.edu.cn

* **通信作者:**余家阔, (电话)010-82267392, (电子信箱)yujiakuo@126.com

而发生氧化反应，并改变其功能，进而引起细胞的毒性^[9]。

1.1 ROS 的来源

细胞主要通过线粒体的氧化磷酸化过程产生 ROS。在电子传递链过程中，大部分氧气被还原为水，而约 2%~3% 将被不完全还原为超氧阴离子。在酶或金属离子的作用下，超氧阴离子会被转化为更稳定的过氧化氢，或活性更高的羟基自由基^[10]。除此之外，烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase enzymes, Noxes) 被认为通过介导巨噬细胞产生 ROS，刺激细胞信号传导以清除体内入侵的微生物；而黄嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase, XO)、环氧合酶 (cyclooxygenase) 及脂氧合酶 (lipoxygenases) 也均被报道可在非免疫细胞中产生 ROS^[11, 12]。NO 是在一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 催化下，通过 L-精氨酸到 L-瓜氨酸的转化过程产生。目前 NOS 可分为 3 种，分别为：内皮型 NOS (endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、诱导型 NOS (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 及神经元型 NOS (neuronal nitric oxide synthase, nNOS)^[13]。

1.2 ROS 的清除

当 ROS 产量增加时，会激活细胞氧化应激防御机制。抗氧化物通过清除体内过剩的 ROS 以维持氧化还原平衡。超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 可以催化超氧阴离子分解为过氧化氢和氧气^[14]。而过氧化氢酶 (catalase, CAT)、过氧化酶 (peroxidase, Prx)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPX)、NADPH 泛素氧化还原酶 (NADPH ubiquinone oxidoreductase, NQO1) 等酶类物质可以进一步使得过氧化氢最终分解为无害的水和氧气。谷胱甘肽 (glutathione, GSH)、维生素 C、维生素 E 等非酶类的抗氧化剂也可直接与体内过剩 NO 反应，以起到解毒的作用^[15]。

1.3 ROS 的功能

正常细胞稳态平衡时，ROS 在其生理过程中发挥重要的调节作用。在巨噬细胞内，NADPH 氧化酶和线粒体产生的 ROS 可介导巨噬细胞激活防御机制，通过直接杀伤病原体、失活病原体产生的毒素及调节体内 pH 和离子浓度的方式，起到保护机体免受外来微生物侵害的作用。而在其他细胞内，ROS 也可以作为第二信使参与细胞信号的传导。ROS 参与的信号途径主要包括抑制蛋白酪氨酸磷酸酶 (protein tyrosine phosphatase, PTP)、激活丝氨酸/苏氨酸激

酶 (serine/threonine kinases)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、核因子 κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B) 等^[16, 17]，从而影响细胞的增殖、代谢、分化、凋亡等生理活动^[18]。NO 在体内可以活化鸟苷三磷酸 (guanosine triphosphate, GTP) 为环单磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 进而调节下游信号通路。同时 NO 也可以与酶辅基中的过渡金属 (Cu、Fe、Zn) 发生氧化还原反应以调节其活性。除此之外，NO 还可以与活性半胱氨酸硫醇结合形成 S-亚硝基硫醇，后者可防止体内的氧化应激及亚硝化应激，以起到保护作用^[19]。

细胞对 ROS 的响应取决于细胞本身的氧化还原状态，及 ROS 信号的强弱和持续时间。当出现氧化应激，ROS 产生过量而无足够拮抗的抗氧化剂时，细胞的正常结构便会受到损伤，而过量的 ROS 和细胞降解及凋亡产物的释放，则会进一步加重氧化应激，从而导致恶性循环。

2 OA 发生中 ROS 的作用

软骨细胞作为适应低氧环境的静息细胞，通常其中的 ROS 处于较低水平。然而在缺血-再灌注或异常张力等病理条件下，软骨细胞的氧化应激系统将被激活，产生大量的炎症因子及趋化因子，增加凝集酶和胶原酶的表达，通过抑制细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 合成、降解细胞外基质、激活基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)、降低细胞迁移和生长因子的生物活性、促进线粒体功能障碍及诱导细胞凋亡等方式，共同导致软骨细胞受损^[5]。

大量研究表明，炎症因子在软骨细胞氧化应激受损中起到了关键作用，其中以肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 及白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 为主。TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 通过 MAPK 通路激活下游的 p38、ERK 及 JNK，进而增加 NF- κ B、API 和 STATs 的核转运，可进一步上调 MMP-1、MMP-9、MMP-13、ADAMTS-4、ADAMTS-4，以及下调蛋白多糖和 II 型胶原基因的表达^[20]，以促进软骨 ECM 降解；同时 NF- κ B 也可进一步促进炎症因子、趋化因子、iNOS 及 COX-2 的上调，加剧炎症反应^[21, 22]。而 IL-1 β 也可以通过直接介导 ROS 的产生，激活 cFos/API 通路，并上调 IL-6 和 MMP-13 的表达^[23]。也有研究表明，ROS 作为信号分子也参与

到 IL-1 β 对 Wnt 通路的激活, 上调 β -连环蛋白 (β -catenin), 促进下游 MMPs 和 ADAMTSs 的表达^[24]。

同时, ROS 可通过下调胰岛素样生长因子-1 (insulin like growth factor-1, IGF-1) 的表达, 促进软骨细胞的衰老^[25]。与正常软骨细胞相比, OA 软骨细胞含有更多的氧化性 mtDNA 损伤, 这会导致线粒体膜电位降低及呼吸链活动障碍, 进而导致细胞衰老^[26, 27]。也有研究表明, ROS 可导致脂质过氧化产物 4-羟基壬烯醛 (HNE) 增加, 激活 Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9, 下调 Bcl-2 并上调 Bax 以抑制 Akt 激酶活性, 导致软骨细胞的凋亡^[28]。除凋亡以外, 在 OA 软骨细胞内也存在细胞焦亡^[29], 这会进一步导致软骨细胞的损伤。而另一项研究发现, Sirtuins (SIRTs) 作为一种 DNA 去乙酰化酶, 它的缺乏会导致软骨细胞线粒体功能障碍及自发氧化应激的形成, 从而通过表观遗传的方式导致 OA^[30]。

3 ROS 的干预措施

如上文所述, ROS 在机体内是一把双刃剑, 它既参与人体正常的生理活动, 也会在病理情况下导致 OA 的发展, 因此针对其病理机制, 选取针对性干预措施可恢复关节软骨内氧化稳态的失衡, 从而起到治疗及预防 OA 的作用。

3.1 抗氧化剂

通过维持 ROS 与抗氧化物的平衡, 可以消除氧化应激所导致 ROS 过量对机体带来的破坏。而抗氧化剂可以分为天然抗氧化剂及有抗氧化功能的药物。

维生素 C 是一种具有抗氧化性的水溶性纤维素, 它参与软骨 ECM 胶原纤维交联的过程。在细胞实验中证实维生素 C 可以降低过氧化氢对软骨细胞的损伤, 减少细胞凋亡。与之相似的维生素 A、维生素 E、硒等也均有抵抗 ROS 的作用。但遗憾的是, 一项系统综述研究表明在临床 RCT 实验中, 并没有确切的证据表明维生素 A、维生素 C、维生素 E 及硒, 或是其中的治疗组合能对 OA 具有治疗作用^[31]。透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 是一种酸性糖胺聚糖 (GAG), 它作为滑膜液中的主要成分, 具有一定的抗氧化作用。关节腔内注射 HA 治疗 OA 被认为是一种较为有效的治疗方式^[32]: 通过补充外源性的 HA, 有助于内源性 HA 的产生, 及促进滑膜液中 HA 分布的正常化; 而 CD44 与 HA 结合并介导的作用, 有助于降低过氧化氢及超氧阴离子的水平, 减少炎症因子 IL-1 β 和 IL-6 等炎症因子的浸润, 保护

软骨免受 ROS 的损伤; 并且 HA 可以通过与神经末梢和关节痛觉感受器相互作用以产生镇痛效应^[33]。

非甾体类抗炎药 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 是目前临床广泛应用于治疗 OA 的一类具有抗氧化作用的药物。NSAIDs 药物可以通过清除自由基而减少 ROS, 并调节 ERK、p38 激酶及 PKC 通路的方式来阻断 NO 诱导的关节软骨细胞凋亡和去分化, 而这种方式与它们抑制 COX-2 和 PGE 的能力无关^[34]。

3.2 ROS 生成酶抑制剂

由于 ROS 可由 Noxes、XO 等酶产生, 同时 NO 也是在 NOS 催化下产生而来, 因此抑制上游生成酶的活性也可以减少氧化应激对细胞的影响。有研究使用 NADPH 氧化酶抑制剂 Apocynin 或能抑制 NOX4 基因表达的 siRNA, 来干预 OA 的软骨细胞, 可特异地减少 NOX4、p38、TNF- α 和 IL-1 β , 并增加 II 型胶原蛋白和糖胺聚糖的含量^[35]。而使用 iNOS 抑制剂 S-甲基异硫脲 (S-methylisothiourea, SMT) 来治疗 OA, 也可通过降低滑膜液中 NO 的生成, 延缓膝关节组织病理学的进展^[36]。

3.3 自由基清除剂

部分药物可以在体外及体内特异性清除 ROS 自由基, 因此也可以作为潜在的治疗药物。水溶性多羟基富勒烯 C₆₀ (fullerol) 纳米颗粒是一种具有清除 ROS 能力的材料, 在动物模型中可以有效减少 p38、NF- κ B 的蛋白水平, 降低 NO 的生成和促炎基因的表达, 抑制滑膜炎和骨性关节炎关节软骨细胞的损伤^[37]。二氧化铈 (ceria nanoparticles, NPs) 纳米颗粒作为一种新型材料, 也可以分解过氧化氢, 并在细胞内降低 TNF- α 、iNOS 的表达, 同时减少 ROS 对软骨细胞的损伤^[38]。

3.4 衰老细胞清除剂

如上文所言, ROS 会损伤细胞内 DNA, 并激活衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP), 加速细胞的衰老, 而与此同时衰老的细胞也会进一步加重氧化应激的产生, 恶性循环损伤机体。Senolytics 和 Senomorphics 是两类缓解细胞衰老的治疗方法。Senolytics 药物如达沙替尼、槲皮素和 UBX0101 通过上调衰老细胞内的 p53、caspases 和其他死亡相关通路的蛋白, 并抑制 MDM2、BCL2 和 PI3K 等细胞存活相关通路, 来诱导衰老细胞的凋亡, 减少其对正常细胞的影响。而 Senomorphics 药物则通过抑制 mTOR 等炎症通路, 或是抑制 IL-6 和 TNF- α 等 SASP 因子的活性来减少细胞衰

老,从而达到治疗 OA 的效果^[39]。

3.5 基因治疗

目前有研究使用腺病毒(AAV) 175作为载体,对患者进行基因治疗以改善 OA 患者的细胞损伤。有研究发现,ROS 会损伤软骨细胞 mtDNA,干扰线粒体功能并诱发凋亡,而使用线粒体靶向 DNA 修复酶 hOGG1,可保护人类软骨细胞 mtDNA 免受 ROS 的损伤,保存线粒体功能,并显著减少了 IL-1 β 和 TNF- α 暴露后的细胞凋亡^[40]。

4 总结与展望

氧化应激与 ROS 系统通过调节体内复杂的信号通路参与到 OA 的过程中,而基于其病理机制,各种干预手段也在逐渐被证明可以通过减少氧化应激及 ROS 来起到治疗和预防 OA 的功效。然而虽然治疗方案较多,但部分抗氧化剂被证明临床无效,而大量的新的疗法仅仅停留在临床前研究阶段,未开展相关的临床研究。因此除了探寻更多和更有效的作用靶点以外,推进相关药物的临床研究,也是重中之重。

参考文献

- [1] Sacitharan PK. Ageing and osteoarthritis [J]. *Subcell Biochem*, 2019, 91 (1): 123-159.
- [2] Safiri S, Kolahi AA, Smith E, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Ann Rheumatic Dis*, 2020, 79 (6): 819-828.
- [3] Anna L, Edwards MH, Dennison EM, et al. Epidemiology and burden of osteoarthritis [J]. *Br Med Bull*, 2013, 105 (1): 185-199.
- [4] Vina ER, Kwok CK. Epidemiology of osteoarthritis: literature update [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30 (2): 160-167.
- [5] Lepetsos P, Papavassiliou AG. ROS/oxidative stress signaling in osteoarthritis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862 (4): 576-591.
- [6] Patel BV. Oxidants, antioxidants and impact of the oxidative status in male reproduction. *Genomics and epigenetics* [M]. Academic Press, 2019: 3-8.
- [7] Helmut S. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine [J]. *Redox Biol*, 2015, 4 (1): 180-183.
- [8] Ding Y, Li Z, Hu W, et al. Carbazate-modified cross-linked dextran microparticles suppress the progression of osteoarthritis by ROS scavenging [J]. *Biomater Sci*, 2021, 9 (18): 6236-6250.
- [9] Adam-Vizi V, Chinopoulos C. Bioenergetics and the formation of mitochondrial reactive oxygen species [J]. *Trend Pharmacol Sci*, 2006, 27 (12): 639-645.
- [10] Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48 (6): 749-762.
- [11] Magder S. Reactive oxygen species: toxic molecules or spark of life [J]. *Critical Care*, 2006, 10 (1): 208-208.
- [12] Lepetsos P, Papavassiliou KA, Papavassiliou AG. Redox and NF- κ B signaling in osteoarthritis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 132: 90-100.
- [13] Król M, Kepinska M. Human nitric oxide synthase—its functions, polymorphisms, and inhibitors in the context of inflammation, diabetes and cardiovascular diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22 (1): 56.
- [14] 贺翎, 王度. 胸腰椎骨折脊髓损伤炎症与氧化应激产物的意义 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (18): 1663-1667.
- [15] Ansari MY, Ahmad N, Haqqi TM. Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: role of polyphenols [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110452.
- [16] Bedard K, Krause KH. The NOX family of ROS-Generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology [J]. *Physiol Rev*, 2007, 87 (1): 245-313.
- [17] Choi MC, Jo J, Park J, et al. NF- κ B signaling pathways in osteoarthritic cartilage destruction [J]. *Cells*, 2019, 8 (7): 734.
- [18] Arra M, Swarnkar G, Ke K, et al. LDHA-mediated ROS generation in chondrocytes is a potential therapeutic target for osteoarthritis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 3427.
- [19] Shi X, Qiu H. Post-translational S-nitrosylation of proteins in regulating cardiac oxidative stress [J]. *Antioxidants*, 2020, 9 (11): 1051.
- [20] Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, et al. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 7 (1): 33-42.
- [21] Drevet S, Gavazzi G, Grange L, et al. Reactive oxygen species and NADPH oxidase 4 involvement in osteoarthritis [J]. *ExperGerontol*, 2018, 111 (1): 107-117.
- [22] Ahmad N, Ansari MY, Bano S, et al. Imperatorin suppresses IL-1 β -induced iNOS expression via inhibiting ERK-MAPK/AP1 signaling in primary human OA chondrocytes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 85: 106612.
- [23] Haseeb A, Ansari MY, Haqqi TM. Harpagoside suppresses IL-6 expression in primary human osteoarthritis chondrocytes [J]. *J Orthop Res*, 2017, 35 (2): 311-320.
- [24] Zhou Y, Wang T, Hamilton JL, et al. Wnt/ β -catenin signaling in osteoarthritis and in other forms of arthritis [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2017, 19 (9): 53.
- [25] Loeser RF, Collins JA, Diekmann BO. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12 (7): 412-420.
- [26] Grishko VI, Ho R, Wilson GL, et al. Diminished mitochondrial DNA integrity and repair capacity in OA chondrocytes [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009, 17 (1): 107-113.
- [27] 黎立, 李晓旭, 司裕, 等. 人参皂苷 Rb2 保护关节软骨细胞对抗氧化应激的作用机制研究 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2018, 26 (9): 845-849.
- [28] Vaillancourt F, Fahmi H, Qin S, et al. 4-Hydroxynonenal induces

- apoptosis in human osteoarthritic chondrocytes: the protective role of glutathione-S-transferase [J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10 (5): R107.
- [29] An S, Hu H, Li Y, et al. Pyroptosis plays a role in osteoarthritis [J]. *Aging Dis*, 2020, 11 (5): 1146.
- [30] Rice SJ, Beier F, Young DA, et al. Interplay between genetics and epigenetics in osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16 (5): 268-281.
- [31] Ernst PH. The antioxidant vitamins A, C, E and selenium in the treatment of arthritis: a systematic review of randomized clinical trials [J]. *Rheumatology*, 2007, 46 (8): 1223-1233.
- [32] 江攀. 滑膜在骨关节炎发病机制及治疗中的作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2020, 28 (5): 430-434.
- [33] Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, et al. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review [J]. *BMC Musculoskel Disord*, 2015, 16 (1): 321.
- [34] Yoon JB, Kim SJ, Hwang SG, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit nitric oxide-induced apoptosis and dedifferentiation of articular chondrocytes independent of cyclooxygenase activity [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (17): 15319-15325.
- [35] Liao CR, Wang SN, Zhu SY, et al. Advanced oxidation protein products increase TNF- α and IL-1 β expression in chondrocytes via NADPH oxidase 4 and accelerate cartilage degeneration in osteoarthritis progression [J]. *Redox Biol*, 2020, 28: 101306.
- [36] More AS, Kumari RR, Gupta G, et al. Effect of iNOS inhibitor S-methylisothiourea in monosodium iodoacetate-induced osteoarthritic pain: implication for osteoarthritis therapy [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2013, 103 (4): 764-772.
- [37] Yudoh K, Shishido K, Murayama H, et al. Water-soluble C60 fullerene prevents degeneration of articular cartilage in osteoarthritis via down-regulation of chondrocyte catabolic activity and inhibition of cartilage degeneration during disease development [J]. *Arthritis Rheumatism*, 2014, 56 (10): 3307-3318.
- [38] Kim J, Kim HY, Song SY, et al. Synergistic oxygen generation and reactive oxygen species scavenging by manganese Ferrite/Ceria co-decorated nanoparticles for rheumatoid arthritis treatment [J]. *ACS Nano*, 2019, 13 (3): 3206-3217.
- [39] Coryell PR, Loeser RF, Diekmann BO. Mechanisms and therapeutic implications of cellular senescence in osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17 (1): 47-57.
- [40] Kim J, Xu M, Xo R, et al. Mitochondrial DNA damage is involved in apoptosis caused by pro-inflammatory cytokines in human OA chondrocytes [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18 (3): 424-432.
- (收稿: 2022-01-11 修回: 2022-09-02)
(同行评议专家: 杨华清 赵 巍)
(本文编辑: 宁 桦)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于建立《中国矫形外科杂志》同行评议专家库的通知

为促进期刊更好的发展, 服务于国家医疗卫生事业和全民健康, 更广泛的动员骨科及相关专业人员参与本刊建设, 公开公正、高效及时的处理作者来稿, 以不断提升本刊影响力、公信力和学术质量, 并动态化更新发展本刊编辑委员会, 现决定逐步建立与完善《中国矫形外科杂志》同行评议专家库。采用个人申请、所在单位同意、动态考察的方法逐步推开。

凡从事骨科及相关临床、康复、护理、教学、基础研究和医疗辅助工作 10 年以上、副高级职称或获得博士学位人员均可报名。本刊原有编辑委员亦应申报入库。可在本刊远程投稿系统 (<http://jxwk.ijournal.cn>) 下载申请表, 填写并加盖所在单位公章后, 制成 PDF 文件, 上传至本刊电子信箱: jxwxms@126.com, 完成入库。编辑部将依据您的专业特长, 向您分发需审阅评议的稿件。

此项评议工作为志愿性, 但您的工作会在本刊留下有价值的印迹。专家库采用动态管理, 将根据评议质量、效率和工作量作为改选进入或再次当选编委的依据。

《中国矫形外科杂志》编辑部
2021 年 1 月 30 日