中药及其活性成分改善RA软骨破坏的作用机制研究进展Δ

段志豪[1,2,3,4*]，周　游[1,2,3#]，李世刚[4]，金　璨[4]，邓　颖[4]，柳金浪[1,2,3]，马　帅[1,2,3]（1.三峡大学附属仁和医院骨科，湖北 宜昌　443001；2.三峡大学运动医学研究所，湖北 宜昌　443001；3.宜昌市运动损伤与修复临床医学研究中心，湖北 宜昌　443001；4.三峡大学国家中医药管理局中药药理（肿瘤）科研三级实验室，湖北 宜昌　443001）

中图分类号　R965；R285.5　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）07-0892-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.07.24

摘　要　类风湿关节炎（RA）是一种慢性系统性自身免疫性疾病，炎症细胞浸润、血管翳形成、关节软骨破坏和骨基质破坏是其主要特征，因此，改善关节软骨破坏对RA的治疗具有重要影响。中药因具有多成分、多靶点、高活性、少副作用等特点，在改善RA软骨破坏方面具有较好的应用效果。笔者查阅相关文献，对中药及其活性成分改善RA软骨破坏的作用机制进行归纳总结：中药及其活性成分可通过调控炎症因子，磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B、Wnt/β-catenin、核因子κB、促分裂原活化的蛋白激酶、JAK2激酶/信号转导和转录激活因子3/血管内皮生长因子等信号通路，微小RNA以及成纤维样滑膜细胞来改善RA软骨破坏。

关键词　类风湿关节炎；软骨破坏；中药；活性成分；改善作用

Research progress on the mechanism of Chinese medicine and active components against cartilage destruction of rheumatoid arthritis

DUAN Zhihao[1,2,3,4], ZHOU You[1,2,3], LI Shigang[4], JIN Can[4], DENG Ying[4], LIU Jinlang[1,2,3], MA Shuai[1,2,3]（1. Dept. of Orthopedics, the Affiliated Renhe Hospital of China Three Gorges University, Hubei Yichang 443001, China; 2. Sports Medicine Research Institute, China Three Gorges University, Hubei Yichang 443001, China; 3. Clinical Medical Research Center, Yichang Sports Injury and Repair, Hubei Yichang 443001, China; 4. Third-grade Pharmacological Laboratory for Traditional Chinese Medicine Approved by State Administration of Traditional Chinese Medicine, China Three Gorges University, Hubei Yichang 443001, China）

ABSTRACT　Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic chronic auto-inflammatory disease, characterized by infiltration of inflammatory cells, pannus formation, articular cartilage destruction, and bone matrix destruction. Therefore, improving articular cartilage destruction has an important impact on the treatment of RA. Chinese medicine has a good application effect in improving cartilage destruction of RA due to its characteristics of multiple components, multiple targets, high activity and low side effects. Based on this, the author reviewed relevant literature to summarize the relevant research and mechanism of Chinese medicine and its active components in improving RA cartilage destruction. The results showed that Chinese medicine and its active components can improve RA cartilage destruction by regulating inflammatory factors, phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, Wnt/β-catenin, nuclear factor-κB, mitogen-activated protein kinase, Janus kinase 2/signal transduction and activator of transcription 3/vascular endothelial growth factor, microRNAs, fibroblastic synovial cells.

KEYWORDS　rheumatoid arthritis; cartilage destruction; Chinese medicine; active component; improvement

类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）是一种慢性系统性自身免疫性疾病。RA患者的组织病理学改变包括炎症细胞浸润、血管翳形成、关节软骨破坏和骨基质破坏，最终导致关节畸形和功能丧失[1]。关节软骨是由软骨细胞组成的结缔组织，可以减少关节摩擦并在关节中充当减震器，因此，改善关节软骨破坏对RA的治疗具有重要影响。尽管RA的临床治疗取得了长足进展，但现有软骨损伤的治疗效果并不令人满意，对软骨的治疗仍然是临床治疗的一个挑战[1]。中药因具有多成分、多靶点、高活性、少副作用等特点，在改善RA软骨破坏方面具有较好的应用效果。基于此，笔者查阅相关文献，归纳总结中药及其活性成分改善RA软骨破坏的作用机制，为开发新型抗RA软骨破坏药物提供参考。

Δ **基金项目**　湖北省科技创新专项立项项目（No.2021CFB414）；湖北省卫生健康委员会中医药科研项目（No.ZY2021M074）

＊ **第一作者**　住院医师，硕士研究生。研究方向：类风湿关节炎基础与临床研究。E-mail：duanzhihao1228@163.com

通信作者　主任医师，副教授，硕士生导师，博士。研究方向：类风湿关节炎基础与临床研究。E-mail：zhouyou8010@163.com

1 RA软骨破坏的机制

目前，已知多种细胞因子参与了RA软骨破坏的病理过程，如肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素1（interleukin-1，IL-1）、IL-1β和IL-6可通过促进炎症反应和增加软骨细胞的凋亡导致软骨降解[2]。多种信号通路也参与了软骨的破坏，如磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B（phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B，PI3K/Akt）信号通路可影响软骨细胞的凋亡和自噬，核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）信号通路可通过上调基质金属蛋白酶3（matrix metalloproteinase-3，MMP-3）、MMP-9和MMP-13的表达，导致关节滑膜、软骨破坏和骨侵蚀[3-4]。非编码RNA也可影响软骨破坏，微小RNA可促进软骨细胞凋亡和软骨降解[5]。有研究显示，成纤维样滑膜细胞既可支持炎症过程又可通过增强附着软骨、侵袭基质和合成降解酶的能力产生破坏关节软骨的病理反应[6]。由此可知，RA软骨的破坏机制十分复杂，具有基因、蛋白和细胞多层面的特点，具体的破坏机制目前尚未完全明确，仍需进一步研究。

2 中药及其活性成分调控RA软骨破坏的相关因子与通路

2.1 调控炎症因子

四妙丸是由黄柏、苍术、牛膝和薏苡仁组成的传统方剂，具有清热除湿的功效，因此常被用作抗风湿药物。四妙丸能明显减轻Ⅱ型胶原诱导性关节炎（collagen Ⅱ-induced arthritis，CIA）模型大鼠（为RA相关研究的常用动物模型）的关节炎症状，抑制软骨侵蚀，降低大鼠血清中TNF-α、IL-1β、C反应蛋白、血清溶血凝脂酶自分泌蛋白和溶血磷脂酸水平，抑制滑膜组织中促分裂原活化的蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号通路活性和促炎细胞因子的产生，从而减轻软骨损伤[7]。藏红花素是藏红花中的主要活性成分，具有抗氧化和抗炎作用，可通过调节RA模型大鼠血清中酶促和非酶促炎症细胞因子的水平，如MMP-13、MMP-3、MMP-9、TNF-α、IL-1β、NF-κB、IL-6和前列腺素E2等，改善RA软骨破坏[8]。伞形酮是银杏叶香豆素衍生物，具有抗炎、抗氧化和免疫调节作用，可通过降低细胞因子（如TNF-α、IL-17、IL-1β和IL-6）水平来抑制软骨破坏和关节炎症[9]。苦参碱是从苦参中提取的一种生物碱，可抑制IL-1β的激活，降低成纤维样滑膜细胞中炎症因子IL-6、TNF-α、IL-8、MMP-1、MMP-3和MMP-13的表达水平，从而改善软骨破坏[10]。

2.2 调控相关通路

2.2.1 PI3K/Akt信号通路 青蒿琥酯是从青蒿中提取的青蒿素的半合成衍生物。研究显示，青蒿琥酯可通过抑制PI3K/Akt信号通路活性，下调促凋亡基因（如*Bax*）水平，上调自噬基因（如*LC3-I*、*LC3-II*、*Becline-1*）和抗凋亡基因（*Bcl2*、*Bcl-xl*）水平，促进软骨细胞自噬，从而改善RA软骨破坏[11]。姜黄素是从姜黄根茎中提取的一种多酚，具有多种药理学特性[12]，可通过抑制PI3K/Akt信号通路活性，诱导成纤维样滑膜细胞凋亡，从而改善CIA模型小鼠的关节炎症和软骨破坏[13]。白藜芦醇是从虎杖等中药中提取的一种非黄酮类多酚化合物，可通过抑制成纤维样滑膜细胞中PI3K/Akt信号通路活性，减少IL-1β和MMP-3的产生，从而发挥抗炎作用，改善软骨破坏[14]。黄芪多糖是蒙古黄芪或膜荚黄芪的干燥根经提取、浓缩、纯化而成的水溶性杂多糖，可通过调节PI3K/Akt/雷帕霉素靶蛋白信号通路，促进成纤维样滑膜细胞凋亡，从而发挥抗炎作用，缓解软骨损伤[15]。槲皮素常见于甘草、柴胡等中药，可通过PI3K/Akt信号通路抑制CIA模型大鼠关节滑膜组织中血管内皮生长因子A（vascular endothelial growth factor A，VEGF-A）的表达，从而发挥抗新生血管生成作用，减轻CIA模型大鼠关节炎症、滑膜增生、血管翳形成和骨质破坏，进而改善软骨破坏[16]。白仙风汤剂主要由白芍、炙甘草、青风藤和威灵仙组成，可通过PI3K/Akt信号通路，抑制关节软骨组织中磷酸化PI3K、Akt蛋白和凋亡蛋白剪切型胱天蛋白酶3（cleaved-caspase 3）、cleaved-caspase 8以及IL-6、MMP-9、IL-1β、TNF-α蛋白的表达，从而改善软骨破坏[17]。霍山石斛多糖可通过抑制PI3K/Akt信号通路的激活，抑制MMP-2、MMP-3、MMP-8和MMP-9的表达，缓解滑膜增生对软骨和骨的侵蚀，从而改善小鼠RA[18]。

2.2.2 Wnt/β-catenin信号通路 二烯丙基三硫（diallyl trisulfide，DATS）是从大蒜鳞茎中提取的有效成分，具有抗炎、抗氧化等作用[19]；其可通过抑制NF-κB、Wnt信号通路活性，改善RA软骨破坏[20]。有研究显示，红景天可以通过Wnt/β-连环蛋白（β-catenin）信号通路抑制成纤维样滑膜细胞的增殖，减轻炎症反应，从而改善软骨破坏[21]。防己地黄汤由防己、黄芪、白术、甘草、生姜和大枣组成。研究显示，患者经防己地黄汤治疗后血清中Wnt-3α、人骨形态发生蛋白2、β-catenin表达水平均明显降低，炎症反应减轻，软骨破坏改善[22]。另有研究发现，艾灸可降低RA患者血清中IL-1β含量，使软骨组织中β-catenin、MMP-3表达水平降低，细胞外基质与软骨降解减少，从而改善RA患者的软骨病变[23]。

2.2.3 NF-κB信号通路 研究显示，姜黄素可通过激活自噬和抑制NF-κB信号通路减轻IL-1β诱导的关节软骨细胞凋亡，对RA软骨破坏有很好的改善作用[24]。银杏内酯B是从银杏叶中提取的一种化合物，研究显示，银杏内酯B可减少CIA模型小鼠血清中MMP-3和MMP-13的表达，并通过抑制NF-κB信号通路减轻RA软骨破

坏[25]。蓝萼乙素是从香茶菜中分离出来的活性物质，可靶向p65，抑制NF-κB信号通路的激活，减轻炎症反应，从而改善RA的软骨破坏[26]。芍药苷来源于芍药根、牡丹根、紫牡丹根等，可减弱CIA模型动物滑膜组织中Rho相关卷曲螺旋蛋白激酶的活性，抑制磷酸化肌球蛋白轻链磷酸酶靶亚基1、磷酸化NF-κB p65（p-NF-κB p65）蛋白的表达，从而阻断NF-κB发生核移位，进而减轻RA引起的滑膜增生和软骨破坏[27－28]。研究显示，槲皮素可通过抑制NF-κB活性，减少炎症环境下大鼠软骨细胞内MMP-13的产生、基质降解和细胞凋亡，从而发挥保护软骨的作用[29]。甘草附子汤由甘草、附子、白术和桂枝组成，可抑制CIA模型小鼠踝关节内NF-κB p65、p-NF-κB p65、kappa B抑制因子激酶α/β（inhibitor of kappa B kinase α/β，IKKα/β）和磷酸化IKKα/β（p-IKKα/β）的表达，调控NF-κB信号通路的激活，进而改善CIA模型小鼠的软骨破坏[30]。

2.2.4　MAPK信号通路　一氧化氮和活性氧等是引起软骨细胞凋亡的主要炎症介质[31]，MAPK信号通路能通过促进软骨细胞合成一氧化氮和活性氧，诱导线粒体损伤和胱天蛋白酶活化，促进凋亡小体形成，进而诱导软骨细胞凋亡[32]。雷公藤甲素是从中药雷公藤中分离得到的二萜环氧化物，可抑制JNK/MAPK信号通路活性，改善成纤维样滑膜细胞对软骨的侵袭[33－34]。薏苡仁酯是薏苡仁的提取物，可通过下调瘦素/MAPK/NF-κB信号通路活性，减少MMP-3、MMP-13蛋白的表达，从而发挥保护软骨的作用[35]。芍甘附子汤由芍药、甘草、附子组成，可通过调节MAPK信号通路，降低CIA模型大鼠关节滑膜中细胞外调节蛋白激酶和P38蛋白的磷酸化水平，降低血清中C反应蛋白、TNF-α、IL-17水平，改善踝关节滑膜炎症、血管增生及软骨破坏[36]。

2.2.5　JAK/STAT3/VEGF信号通路　桂枝芍药知母汤由桂枝、芍药、甘草、麻黄、生姜、白术、知母、防风和附子组成。李楠等[37]研究发现，桂枝芍药知母汤可通过JAK2激酶/信号转导和转录激活因子3（Janus kinase 2/signal transduction and activator of transcription 3，JAK2/STAT3）信号通路抑制MMP-1、MMP-3、MMP-9和MMP-13的表达，改善关节软骨破坏。痹祺胶囊由马钱子粉、地龙、党参、茯苓、白术、甘草、川芎、丹参、三七和牛膝组成。徐艳明等[38]研究发现，痹祺胶囊可通过JAK/STAT信号通路抑制TNF-α、VEGF和IL-1β的表达，减轻RA模型大鼠的炎症反应和软骨损伤。风湿宁对RA的治疗作用是通过调节JAK3/STAT3信号通路，增强滑膜细胞自噬，抑制滑膜细胞增殖，从而减轻病理状态下滑膜细胞持续增生对关节软骨和骨组织的侵蚀[39]。黄芩苷是黄芩干燥根中提取分离出来的一种黄酮类化合物，可通过抑制JAK1/STAT3途径的活化抑制炎症反应，从而改善RA模型大鼠的软骨损伤[40]。研究显示，红茴香注射液可通过下调JAK2、STAT6蛋白的表达，改善RA模型小鼠的炎症反应，从而保护软骨[41]。断藤益母汤由南蛇藤、黑骨藤、续断和益母草组成，可通过抑制VEGF信号通路激活，显著改善CIA模型小鼠的关节肿胀症状，抑制关节炎血管翳形成，减轻关节软骨的破坏程度[42]。

2.3　调控微小RNA

微小RNA是一类长度约20个核苷酸的短链非编码RNA分子。资木瓜总皂苷是从资木瓜中提取的有效成分，可通过抑制肥大细胞外泌体miR-20的表达保护软骨细胞[5]。独活寄生汤由独活、桑寄生、杜仲等组成，可通过影响Bcl-2、Bax、caspase-3和caspase-9表达，下调软骨细胞中miR-98的表达，从而增强软骨细胞活性，保护软骨[43]。断藤益母汤可通过上调miR-337-3p表达，抑制VEGF信号通路的活性，减少CIA模型小鼠血管翳的生成，从而发挥保护软骨的作用[44]。

2.4　调控成纤维样滑膜细胞

目前认为成纤维样滑膜细胞在RA的发病机制中起关键作用：既支持炎症过程，又可通过增强附着软骨、侵袭基质和合成降解酶的能力产生破坏关节软骨的病理反应；许多细胞因子、趋化因子和生长因子刺激成纤维样滑膜细胞迁移和合成大量MMPs（如MMP-1、MMP-3、MMP-13），这些被认为是软骨基质分解的重要因素[6,45－46]。新橙皮苷是从柑、橘中提取的一种黄酮类物质，可抑制IL-1β、IL-6、MMP-9、MMP-13等细胞因子的表达，诱导成纤维样滑膜细胞凋亡，从而减轻该细胞对软骨的破坏[47]。益母草碱提取自细叶益母草的叶或艾蒿益母草的全草，可抑制成纤维样滑膜细胞中IL-1β、IL-6、TNF-α和MMP-3的表达及分泌，从而减轻滑膜炎症以及关节软骨和骨质的破坏[48]。昆母汤由昆明山海棠和益母草组成，可抑制成纤维样滑膜细胞的增殖以及炎症因子IL-1β、IL-6、MMP-3的表达，从而减轻滑膜炎症和软骨破坏[49]。

3　结语

RA是临床上较为严重的慢性自身免疫性疾病，由于RA软骨损伤的发病机制尚未完全明确，致使治疗RA软骨破坏的药物研发受到阻碍，给患者的治疗带来了极大的困难。因此，寻找一种副作用少、能有效治疗RA软骨破坏的药物具有重要意义。中药及其活性成分改善RA软骨破坏的研究显示，四妙丸、藏红花素和伞形酮可通过调控相关炎症因子来改善RA模型动物的软骨破坏；青蒿琥酯、姜黄素、白藜芦醇、黄芪多糖、槲皮素和白仙风汤剂可通过抑制PI3K/Akt信号通路来改善RA模型

动物的软骨破坏；红景天和防己地黄汤可通过影响Wnt/β-catenin信号通路来改善RA模型动物的软骨破坏；银杏内酯B、芍药苷、槲皮素和甘草附子汤可通过影响NF-κB信号通路来改善RA模型动物的软骨破坏；雷公藤甲素、薏苡仁酯和芍甘附子汤可通过影响MAPK信号通路来改善RA模型动物的软骨破坏；桂枝芍药知母汤、痹祺胶囊、黄芩苷和断藤益母汤可通过影响JAK/STAT3/VEGF信号通路来改善RA模型动物的软骨破坏；资木瓜总皂苷、独活寄生汤和断藤益母汤可通过调控微小RNA来改善RA模型动物的软骨破坏；新橙皮苷、益母草碱和昆母汤可通过调控成纤维样滑膜细胞来改善RA模型动物的软骨破坏。

虽然目前中药及其活性成分在改善RA软骨破坏方面具有一定效果，但相关研究仅仅基于调控相关炎症因子、微小RNA、成纤维样滑膜细胞等，且大多数停留在实验阶段，并未进行相关临床试验，尚不能客观评价中药改善RA软骨破坏的临床疗效。由此可知，中药用于治疗RA软骨破坏依然面临诸多挑战，因此，后续应深入研究中药及其活性成分治疗RA软骨破坏的物质基础和作用机制，在体外实验和体内动物实验的基础上，加强相关临床试验，以期为开发新型抗RA软骨破坏药物提供依据。

参考文献

[1] BARTON M，FILARDO E J，LOLAIT S J，et al. Twenty years of the G protein-coupled estrogen receptor GPER：historical and personal perspectives[J]. J Steroid Biochem Mol Biol，2018，176：4-15.

[2] MAURI C，EHRENSTEIN M R. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis B cells[J]. Arthritis Res Ther，2007，9(2)：205.

[3] CHEN J，CRAWFORD R，XIAO Y. Vertical inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway for the treatment of osteoarthritis[J]. J Cell Biochem，2013，114(2)：245-249.

[4] NOORT A R，TAK P P，TAS S W. Non-canonical NF-κB signaling in rheumatoid arthritis：Dr Jekyll and Mr Hyde[J]. Arthritis Res Ther，2015，17(1)：15.

[5] 陈桂婷. 通过抑制肥大细胞外泌体miR-20表达研究资木瓜总苷的软骨细胞保 护作用[D]. 宜昌：三峡大学，2021.

[6] YUASA T，IWAMOTO M E. Mechanism of cartilage matrix remodeling by Wnt[J]. Clin Calcium，2006，16(6)：1034-1039.

[7] SHEN P，TU S H，WANG H，et al. Simiao pill attenuates collagen-induced arthritis in rats through suppressing the ATX-LPA and MAPK signalling pathways[J]. Evid Based Complement Alternat Med，2019，2019：7498527.

[8] MARRI C，ROMAGNOLI C，SOLANO G，et al. The disease of beta 2-amyloid deposition in the differential diagnosis of juxta-articular subchondral geode lesions[J]. Radiol Med，1993，85(1/2)：17-22.

[9] WU G F，NIE W B，WANG Q，et al. Umbelliferone ameliorates complete Freund adjuvant-induced arthritis via reduction of NF-κB signaling pathway in osteoclast differentiation[J]. Inflammation，2021，44(4)：1315-1329.

[10] 邹玉明. 苦参碱衍生物MASM对类风湿关节炎的治疗作用及其机制研究[D]. 上海：中国人民解放军海军军医大学，2018.

[11] CHENG C，HO W E，GOH F Y，et al. Anti-malarial drug artesunate attenuates experimental allergic asthma via inhibition of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway[J]. PLoS One，2011，6(6)：e20932.

[12] LU Z Y，LIU Y P，SHI Y，et al. Curcumin protects cortical neurons against oxygen and glucose deprivation/reoxygenation injury through flotillin-1 and extracellular signal-regulated kinase1/2 pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun，2018，496(2)：515-522.

[13] 徐子涵. 基于网络药理学从PI3K/Akt途径探讨姜黄素对类风湿关节炎干预作用的机制研究[D]. 南京：南京中医药大学，2022.

[14] TIAN J，CHEN J W，GAO J S，et al. Resveratrol inhibits TNF-α-induced IL-1β，MMP-3 production in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes via modulation of PI3kinase/Akt pathway[J]. Rheumatol Int，2013，33(7)：1829-1835.

[15] MENG Q L，DU X Z，WANG H L，et al. *Astragalus* polysaccharides inhibits cell growth and pro-inflammatory response in IL-1β-stimulated fibroblast-like synoviocytes by enhancement of autophagy via PI3K/Akt/mTOR inhibition[J]. Apoptosis，2017，22(9)：1138-1146.

[16] 褚小磊. 槲皮素对胶原诱导性关节炎大鼠滑膜VEGFA表达影响及血管新生靶点筛选[D]. 蚌埠：蚌埠医学院，2021.

[17] 魏欣. 基于网络药理学研究中药复方白仙风汤剂治疗类风湿性关节炎的作用机制[D]. 合肥：安徽医科大学，2020.

[18] 秦丹阳. 霍山石斛多糖对小鼠类风湿性关节炎的改善作用研究[D]. 合肥：合肥工业大学，2020.

[19] LIN Y Y，JEAN Y H，LEE H P，et al. Excavatolide B attenuates rheumatoid arthritis through the inhibition of osteoclastogenesis[J]. Mar Drugs，2017，15(1)：9.

[20] LIANG J J，LI H R，CHEN Y，et al. Diallyl trisulfide can induce fibroblast-like synovial apoptosis and has a therapeutic effect on collagen-induced arthritis in mice via blocking NF-κB and Wnt pathways[J]. Int Immunopharmacol，2019，71：132-138.

[21] 郑洋洋. 红景天苷对TNF-α诱导的人类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞中Wnt/β-catenin信号通路的调控作用及其意义[D]. 长春：长春中医药大学，2017.
[22] 万彬彬，胡刚明，何浩. 防己地黄汤对类风湿关节炎患者疾病活动及早期软骨破坏标志物的影响[J]. 现代中西医结合杂志，2021，30(25)：2808-2811.
[23] 王颖旋. 艾灸对类风湿性关节炎患者血清中β-catenin/MMP-3含量影响的研究[D]. 成都：成都中医药大学，2021.
[24] CHEN T Y，ZHOU R P，CHEN Y，et al. Curcumin ameliorates IL-1β -induced apoptosis by activating autophagy and inhibiting the NF-κB signaling pathway in rat primary articular chondrocytes[J]. Cell Biol Int，2021，45(5)：976-988.
[25] XIE C M，JIANG J，LIU J P，et al. Ginkgolide B attenuates collagen-induced rheumatoid arthritis and regulates fibroblast-like synoviocytes-mediated apoptosis and inflammation[J]. Ann Transl Med，2020，8(22)：1497.
[26] HAN C Y，YANG Y，SHENG Y J，et al. Glaucocalyxin B inhibits cartilage inflammatory injury in rheumatoid arthritis by regulating M1 polarization of synovial macrophages through NF-κB pathway[J]. Aging（Albany NY），2021，13(18)：22544-22555.
[27] ZHAI W J，MA Z H，WANG W J，et al. Paeoniflorin inhibits Rho kinase activation in joint synovial tissues of rats with collagen-induced rheumatoid arthritis[J]. Biomed Pharmacother，2018，106：255-259.
[28] 张贻强，祝星宇，王艳宏，等. 天然药物基于核转录因子κB信号通路抗类风湿性关节炎的机制研究[J]. 中国药房，2019，30(7)：1004-1008.
[29] 王友庆，陈士芳，梅珏. 槲皮素通过抑制NF-κB减弱类风湿关节炎大鼠软骨细胞基质降解和细胞凋亡[J]. 免疫学杂志，2019，35(6)：485-491.
[30] 钱凯，郑雪霞，李海鸿，等. 甘草附子汤调控NF-κB信号通路抑制胶原诱导型关节炎小鼠骨质破坏的作用[J]. 中国实验方剂学杂志，2022，28(23)：1-9.
[31] 左显锋，范建楠，莫愁，等. 骨性关节炎关节软骨细胞凋亡的研究进展[J]. 山东医药，2022，62(4)：108-111.
[32] 马雪雯，张晗，李霖，等. 丝裂原活化蛋白激酶信号通路在类风湿性关节炎发病中的作用研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志，2022，36(4)：297-302.
[33] PATIDAR V，SHAH S，KUMAR R，et al. A molecular insight of inflammatory cascades in rheumatoid arthritis and anti-arthritic potential of phytoconstituents[J]. Mol Biol Rep，2022，49(3)：2375-2391.
[34] HUANG G R，YUAN K，ZHU Q Q，et al. Triptolide inhibits the inflammatory activities of neutrophils to ameliorate chronic arthritis[J]. Mol Immunol，2018，101：210-220.
[35] 刘原原. 基于痰湿因素探讨薏苡仁酯对CIA模型大鼠关节软骨的保护[D]. 沈阳：辽宁中医药大学，2022.
[36] 石璐. 芍甘附子汤治疗类风湿关节炎的药效及作用机制初步研究[D]. 北京：北京中医药大学，2020.
[37] 李楠，杨海芯，曾珊，等. 桂枝芍药知母汤对胶原诱导性关节炎小鼠软骨破坏及JAK2/STAT3信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2023，29(2)：52-58.
[38] 徐艳明，荣晓凤，谭洪发，等. 痹祺胶囊对类风湿关节炎CIA大鼠JAK-STAT信号通路的影响[J]. 免疫学杂志，2015，31(12)：1072-1076.
[39] 刘涛. 基于JAK3/STAT3信号通路探讨风湿宁对类风湿关节炎模型大鼠滑膜细胞自噬的影响[D]. 太原：山西中医药大学，2021.
[40] 孙标，邓翠翠，王加，等. 黄芩苷对大鼠类风湿性关节炎软骨损伤的影响[J]. 广州中医药大学学报，2021，38(7)：1440-1446.
[41] 张慧杰，柴立民，刘娟，等. 基于JAK/STAT信号通路探讨红茴香注射液对类风湿关节炎小鼠的作用机制[J]. 北京中医药大学学报，2022，45(3)：267-274.
[42] 钱凯，曾丽盈，郑雪霞，等. 基于VEGF通路探讨断藤益母汤抑制胶原诱导型关节炎小鼠血管翳形成的作用[J]. 中国实验方剂学杂志，2021，27(20)：63-71.
[43] 林燕云，游纯秋，蒋擎，等. 独活寄生汤抑制白细胞介素-1β诱导的软骨细胞凋亡的作用机制[J]. 中国老年学杂志，2019，39(7)：1702-1705.
[44] 钱凯. 断藤益母汤调控miR-337-3p介导VEGF信号通路抑制CIA小鼠血管内皮细胞活化的机制研究[D]. 广州：广州中医药大学，2021.
[45] NYGAARD G，FIRESTEIN G S. Restoring synovial homeostasis in rheumatoid arthritis by targeting fibroblast-like synoviocytes[J]. Nat Rev Rheumatol，2020，16(6)：316-333.
[46] LI G Q，FANG Y X，LIU Y，et al. MALAT1-driven inhibition of Wnt signal impedes proliferation and inflammation in fibroblast-like synoviocytes through CTNNB1 promoter methylation in rheumatoid arthritis[J]. Hum Gene Ther，2019，30(8)：1008-1022.
[47] 汪萧和. 新橙皮苷在人类风湿滑膜细胞中通过抑制MAPK通路发挥治疗作用[D]. 合肥：安徽医科大学，2021.
[48] 李楠. 益母草碱对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞活化、迁移和侵袭的调控及其机制研究[D]. 广州：广州中医药大学，2017.
[49] 林云斌. 昆母汤对RA滑膜成纤维细胞增殖及细胞因子表达的影响[D]. 广州：广州中医药大学，2013.

（收稿日期：2022-08-27　修回日期：2023-01-19）
（编辑：唐晓莲）