

滑膜成纤维细胞在类风湿性关节炎中的作用及 中药干预研究进展

白永峰^{1,2}, 曹乌吉斯古楞^{1,2,3,4*}

1. 内蒙古民族大学蒙医药学院, 内蒙古通辽 028000;
2. 内蒙古民族大学蒙医药研发工程教育部重点实验室, 内蒙古通辽 028000;
3. 中国人民解放军海军军医大学药学院, 上海 200433;
4. 内蒙古医科大学蒙医药学院, 呼和浩特 010110)

[摘要] 类风湿性关节炎(RA)是一种常见的自身免疫性疾病,滑膜组织的过度增生和破骨细胞性骨吸收是引起RA发生骨、关节破坏的两大主要原因。RA滑膜成纤维细胞(RA-FLS)是RA滑膜组织中最主要的细胞之一,其生长特性的改变及凋亡抑制导致滑膜组织增生,激发炎症反应,破坏关节结构及导致关节功能障碍。因此,调控RA-FLS的异常增殖和促凋亡能够干预RA发病进程。目前有很多中药及中药单体成分对RA-FLS过度增殖及促凋亡方面的研究。鉴于此,本文通过查阅大量文献资料,对RA-FLS在RA中的作用及中药单体和复方通过调控RA-FLS来干预RA的相关研究进展进行了综述,结果表明,单体成分包括萜类、黄酮类、生物碱类、萘醌类及其他类。虽然他们的类型不相同,但通过不同的途径最终达到能够有效地干预RA。如通过抑制炎症细胞因子的分泌,抑制软骨细胞及破骨细胞的生成从而防治骨、软骨的破坏,和上调Fas/FasL、核转录因子- κ B(NF- κ B)、JAK/信号传导及转录激活因子(STAT)、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)等信号通路中的促凋亡基因B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)、胱天蛋白酶(Caspase)及下调抑制凋亡基因Bcl-XL、Bcl-2的水平而实现细胞凋亡,以及降低RA-FLS自噬蛋白微管相关蛋白1轻链3 II(LC3 II)/LC3 I、Beclin-1蛋白表达水平而实现抑制RA-FLS增殖。虽然他们的分子作用机制和靶点不相同但都起到了相应的作用,以上研究结果为阐明中医药的多成分、多靶点治疗RA提供了科学依据。

[关键词] 类风湿性关节炎; 滑膜成纤维细胞; 中药; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)14-0226-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220778

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220207.1038.002.html>

[网络出版日期] 2022-02-07 14:33

Effect of Synovial Fibroblasts in Rheumatoid Arthritis and Intervention of Chinese Medicine: A Review

BAI Yongfeng^{1, 2}, CAO Wujisiguleng^{1, 2, 3, 4*}

1. Mongolian Medical College, Inner Mongolia Minzu University, Tongliao 028000, China;
2. Mongolian Medicine Research and Development Engineering Key Laboratory of Ministry of Education, Inner Mongolia Minzu University, Tongliao 028000, China;
3. College of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China;
4. Mongolian Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China)

[Abstract] Rheumatoid arthritis (RA) is a common autoimmune disease. Excessive hyperplasia of

[收稿日期] 2021-11-05

[基金项目] 科技部国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项(2019YFC1712303);内蒙古自然科学基金项目(2020MS08025);内蒙古高等学校科学技术研究项目(NJZZ20108);中国博士后科学基金项目(2017M613340);内蒙古医科大学科技百万工程项目(YKD2016KJBW015)

[第一作者] 白永峰,在读硕士,从事蒙药鉴定与品种资源研究,E-mail:164836245@qq.com

[通信作者] *曹乌吉斯古楞,博士,硕士生导师,副教授,从事蒙药鉴定与品种资源研究,E-mail:wjs_inmu@163.com

synovial tissues and osteoclastic bone absorption are two main causes of bone and joint destruction in RA. Synovial fibroblasts in RA (RA-FLS) are important cells in the synovial tissues of RA. The changes in their growth characteristics and inhibition of apoptosis lead to the proliferation of synovial tissues, stimulate inflammatory reactions, damage joint structure, and result in joint dysfunction. Therefore, regulating abnormal proliferation and promoting apoptosis of RA-FLS can interfere with the pathogenesis of RA. At present, there are many studies on the effect of Chinese medicine and its monomer components on the excessive proliferation and apoptosis of RA-FLS. The present study reviewed the effect of RA-FLS in RA and the intervention of Chinese medicinal monomers and compounds by regulating RA-FLS. The results showed that monomer components mainly included terpenoids, flavonoids, alkaloids, and anthraquinones. Despite different types, they can effectively intervene in RA through different approaches. For instance, they can prevent bone and cartilage injury by inhibiting the secretion of inflammatory cytokines and inhibiting the generation of chondrocytes and osteoclasts. They can achieve apoptosis by up-regulating the pro-apoptotic genes B-cell lymphoma 2 (Bcl-2), Bcl-2-associated X protein (Bax), and cysteinyl aspartate-specific protease (Caspase) in the Fas/FasL, nuclear factor- κ B (NF- κ B), Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription protein (STAT), and p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK) signaling pathways, and down-regulating the anti-apoptotic genes Bcl-xl and Bcl-2. They can also inhibit the proliferation of RA-FLS by inhibiting the protein expression of microtubule-associated protein 1 light chain 3 II (LC3 II)/LC3 I and Beclin-1. Although their molecular mechanisms of action and targets are different, they all exert corresponding roles. The above research results provide a scientific basis for elucidating the multi-component and multi-target characteristics of Chinese medicine in the treatment of RA.

[Keywords] rheumatoid arthritis(RA); synovial fibroblasts in RA; Chinese medicine; research progress

类风湿性关节炎(RA)是一种最常见的全身免疫性疾病,其主要病理特征为关节滑膜增生,血管翳的产生,骨与软骨的破坏,最终导致关节功能障碍^[1],该病的发生因素涉及到遗传因素、感染、免疫力功能紊乱等^[2-3]。目前,临床上防治类风湿性关节炎主要用非甾类抗炎药(NSAIDs)、抗风湿药(DMARDs)、免疫抑制剂等^[4]。然而,RA的复杂发病机制,单靶点、单作用环节的西药治疗,很难得到满意的效果,并且大多数药物具有一定的不良反应,价格昂贵,由此限制了其临床应用,而中药因其安全低毒、经济便宜,而颇具临床优势,但作用机制尚未明确,限制着其发展及广泛应用^[5]。

RA滑膜成纤维细胞(RA-FLS)是一种介导关节破坏的细胞,并能通过招募白细胞和释放趋化因子进入关节,并通过细胞因子刺激血管生成,在滑膜炎的初始阶段可被多种中药单体及复方所调控^[6]。目前有很多证据表明,通过调控RA-FLS相关信号通路及促凋亡蛋白来抑制RA-FLS的异常增殖和促凋亡,最后达到干预RA的效果。本文综述了中药单体及复方通过调控RA-FLS来干预RA的研究进展,通过了解RA-FLS干预RA途径,对进一步研究并阐明中药单体及复方对RA的作用提供参

考资料。

1 RA-FLS在RA发生发展进程中的作用

1.1 RA-FLS激活、增殖、抗凋亡

RA-FLS的激活是RA发展的关键,一旦RA-FLS被激活会产生大量的细胞因子、趋化因子、基质降解酶来介导相邻的炎症细胞并导致关节软骨及骨的破坏^[7]。RA-FLS中的细胞因子、趋化因子有助于招募T淋巴细胞(T-lymphocyte)、巨噬细胞和中性粒细胞从而吸引更多的炎症细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-5(IL-5)、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-21(IL-21)及白细胞介素-22(IL-22)来增强RA-FLS和破骨细胞的激活状态^[8-9],并且RA-FLS的激活可以引起滑膜增生,促进炎症反应,加速软骨基质的分解^[10]。研究表明,RA-FLS的增殖、细胞凋亡受到抑制是引起RA-FLS增生以及滑膜增厚的主要原因^[11-12]。张婷^[13]通过实验证明,RA-FLS中的肿瘤抑制基因(p53)的缺陷会导致滑膜增生以及细胞凋亡减少,其作用机制可能是通过影响细胞因子的分泌以及细胞周期途径的分子p21基因和细胞外调解蛋白激酶(ERK)来实现的。邓龙飞^[14]实验表明,通过调控JAK/信号传导及转录激活因子(STAT)信号通路能有效抑制RA-FLS增殖。此外,

MEINECKE等^[15]通过实验表明,RA-FLS抗凋亡与FLICE样抑制蛋白(c-FLIP)及小泛素样修饰蛋白-1(SUMO-1)等抗凋亡分子的表达增加有关。JIAO等^[16]通过实验表明,钙网蛋白(CRT)、抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-XL(Bcl-XL)和骨髓细胞白血病蛋白-1(Mcl-1)在RA滑膜中表达增加,且增加的CRT能够激活磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)和STAT3信号通路,从而提高Bcl-XL和Mcl-1的表达并导致RA-FLS的抗凋亡。

1.2 RA-FLS与炎症反应 研究发现,RA-FLS中白细胞介素-15(IL-15)的合成和分泌可使T细胞活化,并且刺激T细胞分泌促炎症因子,而这些促炎症因子反过来刺激RA-FLS表达白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-6(IL-6)和IL-15,从而形成相互反馈调节通路,而且活化后的T细胞通过分泌白细胞介素-17(IL-17)来刺激RA-FLS导致RA-FLS中IL-8及IL-6的表达增加从而加重炎症^[17]。ISHIDA等^[18]研究表明,TNA- α 是促发炎症和关节破坏的主要因子,其家族成员LIGHT能增强RA-FLS的增殖并促进炎症因子的分泌。此外,高迁移率族蛋白1(HMGB1)也参与了RA炎症反应^[19]。研究表明,HMGB1与Toll样受体4(TLR4)相结合通过激活核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路刺激RA-FLS表达缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)和血管内皮生长因子(VEGF)促进血管生成来参与RA炎症^[20]。贺琰雯等^[21]研究表明,HMGB1协同脂多糖(LPS)激活RA-FLS产生致炎因子和基质金属蛋白酶(MMPs)等导致软骨组织损伤性的酶,并改变了细胞生长周期,由于LPS是通过TLR4激活RA-FLS,而RA-FLS表达的TLR4可能是同时接受HMGB1和LPS作用。因此,HMGB1可能是通过与RA-FLS表面的结合,协同参与了LPS的刺激作用,而HMGB1是通过结合高度糖基化终产物受体(RAGE)增强下游促分裂素原活化蛋白激酶p38(MAPK p38)的磷酸化和核转录因子- κ B(NF- κ B)的活化而发挥作用。

1.3 RA-FLS与新血管形成 RA-FLS能释放许多促血管生成细胞因子和生长因子,如转化生长因子- β 、白细胞介素-8、血小板衍生生长因子、表皮生长因子、血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子和血管生成素等^[22]。其中VEGF是新血管生成的关键因素^[23]。VEGF在正常的滑膜成纤维细胞中呈少量表达,而RA患者不仅滑膜组织中的VEGF水平升高,其血清中VEGF含量也显著升高^[24-25]。研究表明,RA患者关节软骨细胞、肥大细胞、淋巴细胞、单核

吞噬细胞均能特异性表达VEGF,这可能与介导炎症因子前列腺素E(PGE)、IL-1诱导RA-FLS中VEGF的表达有关^[26]。PICKENS等^[27]通过实验证实,IL-17协同TNF- α 能够促进滑膜成纤维细胞VEGF的分泌,这也证实了促炎因子可介导RA-FLS中VEGF的高表达。

1.4 RA-FLS对关节组织的破坏作用 RA-FLS中基质金属蛋白酶-13(MMP-13)表达主要依赖细胞外的胶原基质,与软骨组织的相互作用刺激RA-FLS增殖的同时也能刺激RA-FLS中MMPs的表达,从而增强其侵蚀能力^[28]。研究者在侵蚀软骨和骨组织的RA-FLS中检测到组织蛋白酶-B及组织蛋白酶-L的表达,并发现抑制组织蛋白酶-L能够减少RA-FLS对软骨组织的侵蚀^[29]。这也表明了基质金属蛋白酶和组织蛋白酶对软骨机制的降解起到重要作用^[10]。此外,破骨细胞也参与了破坏骨组织。有研究表明,在体外培养的RA-FLS和活化的T细胞中均检测到破骨细胞分化因子(ODF)的表达,而且RA-FLS表面的NF- κ B受体活化因子配体/ODF(RANKL/ODF)能诱导破骨细胞生成,而骨保护素配体-L(OPG-L)能抑制此过程^[30]。PAP等^[31]研究表明,除了破骨细胞破坏骨组织外,RA-FLS也能直接破坏骨组织。

2 中药有效单体和复方调控RA-FLS增殖和凋亡的研究进展

2.1 萜类化合物 王明霞等^[32]实验研究表明,40 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 雷公藤甲素可显著抑制RA-FLS增殖,增加促凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)、胱天蛋白酶-3(Caspase-3)表达及降低微管相关蛋白1轻链3(LC3 II/LC3 I)、Beclin1蛋白表达水平。其作用机制可能是雷公藤甲素通过抑制RA-FLS自噬从而抑制了RA-FLS增殖。高皖皎^[33]通过实验表明,扁蒴藤素具剂量依赖性地抑制RA-FLS的增殖,诱导RA-FLS凋亡,并下调Bcl-2的表达,提高Bax相对表达量,促进Caspase-3蛋白剪切活化,增加剪切的胱天蛋白酶-3(cleave Caspase-3)表达量。WU等^[34]通过体外实验发现,麒麟醇能够抑制RA-FLS的增殖,并呈现剂量依赖性,即使在IL-17、TNF- α 激活的情况下质量浓度为100~200 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的麒麟醇也能抑制RA-FLS迁移、侵袭并抑制IL-6、IL-8分泌及TNF- α 的表达水平。LIU等^[35]通过体外实验发现,土贝母皂苷-I能够抑制TNF- α 诱导的滑膜成纤维细胞的增殖和迁移,并且能抑制白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、IL-8的分泌和

TNF- α 的蛋白表达。其作用机制可能是通过抑制促炎因子的分泌及TNF- α 的磷酸化从而抑制NF- κ B和c-Jun氨基末端酶(JNK)、MAPK p38信号通路的激活。WANG等^[36]通过体外实验发现,龙胆苦苷能够抑制TNF- α 诱导的RA-FLS增殖和迁移,并减少IL-1 β 、IL-6及核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)、Asc型氨基酸转运蛋白(Asc)、胱天蛋白酶-1(Caspase-1)表达,其作用机制可能通过抑制NF- κ B信号通路实现的。ARAVANAN等^[37]研究发现,獐芽菜苦苷能够抑制RA-FLS增殖和一氧化氮(NO)生成,并抑制TNF- α 、IL-6和MMPs的分泌和降低基质金属蛋白酶-1(MMP-1)、基质金属蛋白酶-3(MMP-3)水平以及提高基质金属蛋白酶抑制剂1(TIMP1)水平,而且其质量浓度50 mg·L⁻¹时Caspase-3的释放量最大,并降低诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)、环氧化酶-2(COX-2)、前列腺素E₂(PGE₂)的表达,能够剂量和时间依赖性的抑制MAPK p38的表达。

2.2 生物碱类 DINESH等^[38]研究发现,黄连素能够通过抑制IL-21、IL-21受体(IL-21R)诱导的自噬来抑制RA-FLS的增殖,并促进重组人自噬相关5同源物(Atg5)、苜蓿素1重组蛋白(Beclin-1)和微管相关蛋白1轻链3(LC3 II)的水平来调节RA中辅助性T细胞17(Th17)和调节性T细胞(Treg)的平衡。YAO等^[39]研究表明,青藤碱能抑制IL-1 β 诱导的RA-FLS中NO、PGE₂的产生,以及诱导型iNOS和COX-2的表达,还能抑制IL- α 刺激的RA-FLS中肿瘤坏死因子- β (TNF- β)、IL-6的表达,以及白细胞介素-1 α (IL-1 α)诱导的TLR4、髓样分化因子88(MyD88)和p-NF- κ B p65蛋白的表达,其作用机制可能是青藤碱通过抑制TLR4/MyD88、NF- κ B信号通路来抑制IL-1 α 诱导的炎症反应。DU等^[40]研究发现,益母草碱能显著抑制PDZ结合基序转录共激活因子TAZ介导的滑膜成纤维细胞NF- κ B受体活化因子(RANK)、RANKL和IL-6的表达。其作用机制可能是通过抑制TAZ的表达并恢复Treg/Th17的平衡来抑制滑膜成纤维细胞的活动而发挥治疗作用。邵鑫等^[41]通过实验发现,乌头碱具剂量依赖性的抑制RA-FLS的增殖和促进其凋亡。其作用机制可能是乌头碱通过增加LC3基因及蛋白的表达,诱导自噬体的产生,从而促进RA-FLS细胞凋亡。YANG等^[42]通过体外实验发现,苦参碱通过降低Bcl-2的水平和提高Bax、Caspase-3的表达来促进胶原诱导的关节炎(CIA)大鼠RA-FLS凋亡,其作用机

制可能是苦参碱通过降低JAK2、STAT1和STAT3的磷酸化来抑制JAK、STAT信号通路的激活从而诱导RA-FLS凋亡。

2.3 黄酮类 TONG等^[43]研究发现,水飞蓟素可以抑制RA-FLS增殖并显著降低LC3 II和Beclin-1蛋白水平,并抑制Th17细胞的体外分化,其作用机制可能是水飞蓟素通过抑制NF- κ B信号通路来抑制炎症反应,并通过降低自噬蛋白水平来干预RA。WANG等^[44]等研究发现,黄芩苷能显著降低RA-FLS中TLR2、MyD88 mRNA表达水平和TLR2、MyD88、NF- κ B p65蛋白表达水平。其作用机制可能是通过抑制TLR2/MyD88/NF- κ B信号通路有关。李曼等^[45]通过体外实验发现,汉黄芩素可抑制RA-FLS增值、诱导其凋亡并降低炎症因子IL-6转录和蛋白水平。PAN等^[46]研究表明,山奈酚可抑制RA-FLS增值和迁移,并降低基质金属蛋白酶-1 MMP-1、基质金属蛋白酶-3(MMP-3)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、MMP-13信使RNA(MMP-13 mRNA)水平,以及降低TNF- α 诱导的磷酸化p38 MAPK、ERK和JNK蛋白表达水平,但对TNF- α 受体的表达没有影响。

2.4 蒽醌类 彭菲菲^[47]通过实验发现,大黄素能抑制RA-FLS迁移和增殖,具有量效和时效关系,其作用机制可能是大黄素通过抑制PI3K/Akt信号通路的激活来促进促凋亡蛋白Bax表达以及降低下游抗凋亡蛋白Caspase-8的表达从而起到RA-FLS凋亡。SUN等^[48]研究发现,紫草素能够抑制LPS诱导的RA-FLS中TNF- α 的表达及IL-10的产生,其作用机制可能是紫草素通过抑制PKC/NF- κ B信号通路有关。JIE等^[49]研究表明,丹参酮II_A能诱导RA-FLS凋亡,并降低抗凋亡Bcl-2蛋白水平和提高Bax、凋亡酶激活因子(APAF-1)、Caspase-3、Caspase-9蛋白的表达水平,使细胞周期阻滞于G₂/M期,其作用机制可能是丹参酮II_A通过调节促抗凋亡线粒体途径相关蛋白的表达诱导RA-FLS凋亡。刘玉等^[50]研究表明,白花丹素能降低LPS诱导的RA-FLS中TNF- α 、IL-6水平,并升高cleaved Caspase-3、Bax蛋白表达来促进RA-FLS凋亡,其作用机制可能是通过抑制JAK2/STAT3信号通路并降低Bcl-2蛋白表达、IL-6水平所致。

2.5 其他类 WANG等^[51]研究表明,白藜芦醇能有效降低过氧化氢诱导的RA-FLS增殖和活性氧(ROS)的产生,并显著上调沉默调节蛋白1(SIRT1)、核因子E₂相关因子2(Nrf2)水平和氧应激

诱导型血红素加氧酶-1(HO-1)、醌氧化还原酶1(NQO1)的蛋白水平,其作用机制可能是白藜芦醇通过激活SIRT1/Nrf2信号通路来抑制ROS的产生和RA-FLS的增殖。MA等^[52]通过体外实验表明,青蒿素内酯在无炎症条件下抑制原发RA-FLS迁移和侵袭,并通过抑制3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1(PDK1)和Akt的表达以及p90核糖体激酶2(RSK2)磷酸化来抑制MMP-2和MMP-9的表达,而且青蒿素内酯和甲氨蝶呤联合使用后对抑制RA-FLS的迁移和侵袭方面有协同作用。李祖勇等^[53]通过实验发现,姜黄素能抑制RA-FLS增殖,并显著减少TNF- α 、IL-6的分泌,但作用机制尚不明确。

2.6 中药复方 目前已有不少关于中药复方通过调节RA-FLS增殖和凋亡来发挥抗RA作用的研究。高晓鹏等^[54]通过体外实验表明,将不同浓度独活寄生汤含药血清给予RA模型大鼠滑膜成纤维细胞后发现随着药物浓度和干预时间的延长能显著抑制RA-FLS的增殖。其作用机制可能是通过提高促凋亡蛋白Bax、Caspase-3的表达及抑制抗凋亡蛋白Bcl-2含量导致的。刘芳等^[55]利用柱前衍生化反向高效液相色谱法筛选蕲蛇煮散剂最佳粉碎粒并通过体外实验对RA-FLS进行干预后发现蕲蛇煮散剂能够促进RA-FLS细胞凋亡,但其作用机制尚不明确。潘东梅等^[56]实验表明,断藤益母汤能抑制RA-FLS活力并促进其凋亡,其作用机制可能是通过抑制PI3K/Akt信号通路的活化实现的。陈永等^[57]将不同浓度甘草养阴汤含药血清给予RA-FLS后发现,甘草养阴汤含药血清能够抑制RA-FLS的增殖,并升高G₀/G₁期细胞凋亡比例。文建庭等^[58]通过实验表明,新风胶囊含药血清能降低RA-FLS中促炎因子IL-17表达和提高抑炎因子白细胞介素-4(IL-4)的表达,并且通过提高促凋亡蛋白Bax的表达及降低抗凋亡蛋白Bcl-2表达来促进RA-FLS凋亡,其作用机制可能是通过调控长链非编码RNA MAPKAPK5-AS1(1ncRNA MAPKAPK5-AS1, MK5-AS1)来抑制RA炎症并促进RA-FLS凋亡来治疗RA。中药单体对RA-FLS相关蛋白的影响及作用机制见表1。

3 讨论

综上所述,目前有很多中药及中药单体成分对RA-FLS过度增殖及促凋亡方面的研究,单体成分包括萜类、黄酮类、生物碱类、蒽醌类及其他类。虽然它们的类型不相同,但通过不同的途径最终达到

能够有效地干预RA的效果,如①抑制RA-FLS炎症细胞因子的分泌及MMPs的表达,抑制软骨细胞的降解和破骨细胞的生成从而防止骨、软骨的破坏。②通过上调Fas/FasL、NF- κ B、JAK/STAT、p38 MAPK等信号通路中的促凋亡基因Bax、Caspase及下调抑制凋亡基因Bcl-x1、Bcl-2的水平而实现细胞凋亡。③通过降低RA-FLS自噬蛋白LC3 II/LC3 I、Beclin-1蛋白表达水平而实现抑制RA-FLS增殖。此外,自噬途径与RA-FLS抗凋亡、破骨细胞生成以及软骨、骨破坏密切相关,而自噬诱导可能是RA-FLS抑制凋亡的主要途径^[59-61]。虽然他们的分子作用机制和靶点不相同但都起到了相应的作用,以上研究结果为阐明中医药的多成分、多靶点治疗RA提供了科学依据。

然而,目前中药有效单体成分和复方治疗RA仍有欠缺,从实验模型细胞来看,有的研究采用老鼠的滑膜成纤维细胞,有的则是人的滑膜成纤维细胞来研究作用机制,但细胞之间毕竟存在种属差异。其次,仅用中药有效活性成分作为研究对象不能体现中医的整体观、多靶点和君臣佐使配伍理念。因此,如何将现代分子生物技术和中药有效单体靶向治疗与中医理论才是目前首要任务。另外,仅靠目前少量作用分子机制及其相关信号通路还远远不能完全解释中药对RA治疗机制,并且这些中药有效单体成分之间是否有联合作用,以及中药复方每味药之间是否存在整合作用都需要进一步阐明。因此,建议先采用网络药理学方法对中药有效单体成分和复方进行活性成分的收集和筛选,阐明潜在的中药有效单体及复方的多成分、多靶点、多途径的整体调节特点,并通过验证实验来揭示中药有效单体成分和中药复方治疗类风湿性关节炎的物质基础和作用机制。

近年来,临床上治疗RA药物有化学药物和生物制剂,虽然具有高度专一性,作用靶点单一明确但对骨损伤的治疗仍不理想。并且RA具有多因素,多环节的发病机制,用单靶点、单作用环节的药物治疗很难获得满意的效果,而且毒副作用较严重,在骨质破坏的这一主要病情始终不能获得很好的控制。同时,目前国内临床上用于RA治疗的中药以雷公藤、乌头、马钱子等具有抗炎和免疫抑制作用的大毒中药为主,不仅存在免疫抑制低选择性和高毒性的问题,对RA关节骨质破坏疗效欠佳,临床应用受到制约。因此,寻找新的具有高效低毒以及多种化学成分、多靶点、多环节、多途径调节机体

表 1 中药单体对 RA-FLS 相关蛋白的影响及作用机制

Table 1 Effect of traditional Chinese medicine monomer on RA-FLS related proteins and its mechanism

类型	名称	来源植物	药理作用	作用机制	文献
萜类	雷公藤甲素	<i>Tripterygium wilfordii</i> Hook. f.	抗炎、抗肿瘤的作用	降低自噬蛋白 LC3 II/LC3 I 的表达,增加 [32] 凋亡蛋白 Bax、Caspase-3 的表达	
	扁蒴藤素	<i>Celastrus aculeatus</i> Merr.	祛风利湿、清热解毒、活血 止痛的作用	下调 Bcl-2 的表达提高 Bax 的相对表达量, [33] 促进 pro-Caspase-3 蛋白剪切活化增加 cleave Caspase-3 表达量	
	麒麟醇	<i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Baill.	抗炎作用	抑制 IL-6、IL-8 和的分泌及 TNF- α 的水平 [34]	
	土贝母皂 苷-I	<i>Bolbostemma paniculatum</i> (Maxim.) Franquet	抗病毒、抗癌作用	抑制 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α , 下调 MMP- 9 的表达 [35]	
	龙胆苦苷	<i>Gentiana chinensis</i>	抗炎、利胆、健胃、降压作用	抑制 IL-1 β 、IL-6, 减少 NLRP3、ASC、 [36] Caspase-1 表达	
	獐芽菜苦苷	<i>Swertia bimaculata</i>	抗癌、抗菌消炎、增强免疫力	抑制 TNF- α 、IL-6、MMPs 降低 MMP1、 [37] MMP-3 水平、提高 TIMP1 水平,降低 iNOS、 COX-2、PGE ₂ 的表达,降低 p38 MAPK 表达	
生物碱	黄连素	<i>Coptis chinensis</i> Franch.	抗炎、抗菌及抗病毒的作用	促进 Atg5、Beclin-1 和 LC3 II 的表达 [38]	
	青藤碱	<i>Sabia japonica</i> Maxim.	祛风通络、除湿止痛作用	抑制 IL-1 β 减少 NOS、COX-2 的产生和诱 [39] 导型 iNOS、COX-2 的表达,抑制 IL-1 α 减少 TNF- β 、IL-6 的表达以及 Tkr4、MyD88 和 p-NF- κ B 65 的表达	
	益母草碱	<i>Leonurus japonicus</i> Houltt.	抗炎镇痛、抗氧化等特性	抑制 IL-17、IL-1 β 、IL-10、TBF- α , 降低 [40] TAZ、RANKL、RANK 和 IL-6 的表达	
	乌头碱	<i>Aconitum carmichaeli</i> Debeaux.	抗炎镇痛、解热的功效	促进 LC3 基因和蛋白的表达 [41]	
黄酮类	苦参碱	<i>Sophora flavescens</i> Alt.	清热燥湿、抗病原体作用	降低 Bcl-2 的水平来提高 Bax、Caspase-3 的 [42] 表达,抑制 JAK、STAT 信号通路	
	水飞蓟素	<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn.	抗炎、抗癌及抗氧化作用	抑制 LC3 II 和 Beclin-1 的表达 [43]	
	黄芩苷	<i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi.	抗炎、抑菌、泻火解毒作用	降低 TLR2、MyD88 mRNA 表达水平及 [44] TLR2、MyD88、NF- κ B p65 蛋白表达水平	
	汉黄芩素	<i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi.	抗炎、抗肿瘤	抑制 IL-6 表达和转录 [45]	
	山奈酚	<i>Kaempferia galanga</i> Linn.	抗炎、抗氧化、抗癌作用	降低 MMP-1、MMP-3、MMP-9、MMP-13 表 [46] 达及 p38 MAPK、ERK 和 JNK3 蛋白表达水平	
蒽醌类	大黄素	<i>Rheum officinale</i> Baill.	抗炎、抗肿瘤、免疫调节作用	抑制 TNF- α , 降低 Bcl-2、Caspase-8 的表达 [47]	
	紫草素	<i>Lithospermum erythrorhizon</i> Sieb. et Zucc	抗炎、抗菌、抗癌作用	抑制 PKC-NF-JB 降低 IL-10 的表达和 [48] TNF- α 的产生	
	丹参酮 II _A	<i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge	抗炎、抗肿瘤作用	降低 Bcl-2 提高 Bax、APAF-1、Caspase-3、 [49] Caspase-9 蛋白的表达	
其他类	白花丹素	<i>Plumbago zeylanica</i> L.	抗肿瘤、抑制炎症作用	提高 Bax、Caspase-3 表达,降低 Bcl-2、IL-6 [50] 的水平	
	白藜芦醇	<i>Polygonum cuspidatum</i> Sieb. et Zucc.	抗炎、抗氧化作用	提高 SIRT 1、Nrf2、HO1 和 NQO1 蛋白水平 [51]	
	青蒿酯	<i>Artemisia annua</i> L.	抗炎、祛风作用	通过抑制 PDK1 诱导 Akt 和 RSK2 磷酸化 [52] 来抑制 MMP-2 和 MMP-9 的表达	
	姜黄素	<i>Zingiber officinale</i> Rosc.	抗炎、消肿作用	降低 TNF- α 、IL-6 水平 [53]	

动态平衡的抗 RA 中药及民族药。

目前,有不少民族药用于治疗 RA,如藏族药、蒙古族药、回族药、壮族药、傣族药及维族药等^[62]。其中,藏族药、蒙古族药具有悠久的历史并具有完整的理论体系,在治疗 RA 的药材以及方剂的记载方面有很大的优势。藏古族药和蒙古族药主张内

服和药浴等方法相结合^[63-64],其药味、方剂联合使用^[65]具有多成分多靶点的特点,但民族药对 RA 的治疗物质基础及作用机制的研究报道较少,目前有些对其常用药材和方剂进行药材质量控制及活性检测方面的研究。RA-FLS 是滑膜组织中最主要的细胞之一,其生长特性的改变导致滑膜组织增生和

激发炎症及关节破坏。目前针对民族药对 RA-FLS 这方面的研究较少^[66],具体作用机制还十分不明确。因此,有必要对民族药资源开发利用的基础上,加强基础研究,在民族药理论的指导下开展中药防治 RA 的药效物质基础和作用机制方面的研究。

[参考文献]

- [1] SMOLEN J S, ALETAHA D, BARTON A, et al. Rheumatoid arthritis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 1-23.
- [2] CHUNG I M, KETHARNATHAN S, THIRUVENGADAM M, et al. Rheumatoid arthritis: The stride from research to clinical practice[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6):1-10.
- [3] NEMTSOVA M V, ZALETAEV D V, BURE I V, et al. Epigenetic changes in the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Front Genet*, 2019, 10:570-583.
- [4] ALETAHA D, SMOLEN J S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: A review [J]. *JAMA*, 2018, 320(13):1360-1372.
- [5] 周英武,任明,胡镜清. 中医慢性病防治科研成果转化现状分析[J]. *中医药管理杂志*, 2018, 26(2):5-8.
- [6] BARTOK B, FIRESTEIN G S. Fibroblast-like synoviocytes: Key effector cells in rheumatoid arthritis [J]. *Immunol Rev*, 2010, 233(1):233-255.
- [7] 吕永智. 滑膜成纤维细胞在类风湿关节炎治疗中的研究进展[J]. *广东医学*, 2017, 38(17):2728-2731.
- [8] JÜNGEL A, DISTLER J H, KUROWSKA-STOLARSKA M, et al. Expression of interleukin-21 receptor, but not interleukin-21, in synovial fibroblasts and synovial macrophages of patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(5):1468-1476.
- [9] IKEUCHI H, KUROIWA T, HIRAMATSU N, et al. Expression of interleukin-22 in rheumatoid arthritis: Potential role as a proinflammatory cytokine [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(4):1037-1046.
- [10] FILER A. The fibroblast as a therapeutic target in rheumatoid arthritis[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2013, 13(3):413-419.
- [11] MOR A, ABRAMSON S B, PILLINGER M H. The fibroblast-like synovial cell in rheumatoid arthritis: A key player in inflammation and joint destruction [J]. *Clin Immunol*, 2005, 115(2):118-128.
- [12] HARDY R R, KINCADE P W, DORSHKIND K. The protean nature of cells in the B lymphocyte lineage[J]. *Immunity*, 2007, 26(6):703-714.
- [13] 张婷. p53 在滑膜成纤维细胞炎症和增生中的作用 [D]. 北京:中国协和医科大学, 2008.
- [14] 邓龙飞. 基于 JAK2/STAT3 信号通路研究威灵仙总皂苷治疗类风湿关节炎作用机制 [D]. 合肥:安徽中医药大学, 2015.
- [15] MEINECKE I, CINSKI A, BAIER A, et al. Modification of nuclear PML protein by SUMO-1 regulates Fas-induced apoptosis in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(12):5073-5078.
- [16] JIAO Y, DING H, HUANG S, et al. Bcl-x1 and Mcl-1 up regulation by calreticulin promotes apoptosis resistance of fibroblast-like synoviocytes via activation of PI3K/Akt and STAT3 pathways in rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2018, 36(5):841-849.
- [17] CHO M L, YOON C H, HWANG S Y, et al. Effect on function of type II collagen-stimulated T cells from rheumatoid arthritis patients: Cross-talk between T cells and synovial fibroblasts [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(3):776-784.
- [18] ISHIDA S, YAMANE S, OCHI T, et al. LIGHT induces cell proliferation and inflammatory responses of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via lymphotoxin beta receptor [J]. *J Rheumatol*, 2008, 35(6):960-968.
- [19] BISCETTI F, FLEX A, PECORINI G, et al. The role of high-mobility group box protein 1 in collagen antibody-induced arthritis is dependent on vascular endothelial growth factor [J]. *Clin Exp Immunol*, 2016, 184(1):62-72.
- [20] PARK S Y, LEE S W, KIM H Y, et al. HMGB1 induces angiogenesis in rheumatoid arthritis via HIF-1 α activation [J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(4):1216-1227.
- [21] 贺琤雯. HMGB1 与 LPS 协同激活类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞产生基质金属蛋白酶的分子机制 [D]. 上海:第二军医大学, 2011.
- [22] 奚正德, 李宁丽, 张雁云, 等. 滑膜成纤维细胞在关节炎发病中的作用 [J]. *自然杂志*, 2004, 4:205-209.
- [23] GAO W, SWEENEY C, WALSH C, et al. Notch signaling pathways mediate synovial angiogenesis in response to vascular endothelial growth factor and angiopoietin 2 [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(6):1080-1088.
- [24] CHA H S, BAE E K, KOH J H, et al. Tumor necrosis factor- α induces vascular endothelial growth factor-C expression in rheumatoid synoviocytes [J]. *J Rheumatol*, 2007, 34(1):16-19.

- [25] CHROEDER M, VIEZENS L, FUHRHOP I, et al. Angiogenic growth factors in rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33(2):523-527.
- [26] KNUDSEN L S, HETLAND M L, JOHANSEN J S, et al. Changes in plasma IL-6, plasma VEGF and serum YKL-40 during treatment with etanercept and methotrexate or etanercept alone in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy[J]. *Biomark Insights*, 2009, 4:91-95.
- [27] PICKENS S R, VOLIN M V, KOLLS J K, et al. IL-17 contributes to angiogenesis in rheumatoid arthritis[J]. *J Immunol*, 2010, 184(6):3233-3241.
- [28] WERNICKE D, SCHULZE-WESTHOFF C, BRÄUER R, et al. Stimulation of collagenase 3 expression in synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis by contact with a three-dimensional collagen matrix or with normal cartilage when coimplanted in NOD/SCID mice[J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(1):64-74.
- [29] SCHEDEL J, SEEMAYER C A, PAP T, et al. Targeting cathepsin L (CL) by specific ribozymes decreases CL protein synthesis and cartilage destruction in rheumatoid arthritis[J]. *Gene Ther*, 2004, 11(13):1040-1047.
- [30] GRAVALLESE E M, MANNING C, TSAY A, et al. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor[J]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(2):250-258.
- [31] PAP T, CLAUS A, OHTSU S, et al. Osteoclast-independent bone resorption by fibroblast-like cells[J]. *Arthritis Res Ther*, 2003, 5(3):163-173.
- [32] 王明霞, 蔡雪峰, 林静, 等. 雷公藤甲素抑制类风湿性关节炎成纤维细胞样滑膜细胞的自噬与存活[J]. *中国热带医学*, 2021, 21(10):976-980.
- [33] 高皖皎. 扁蒴藤素抑制类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞增殖及其机制研究[D]. 广州:南方医科大学, 2016.
- [34] WU J, LI Q, JIN L, et al. Kirenol inhibits the function and inflammation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis *in vitro* and *in vivo* [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1-11.
- [35] LIU Z, ZHOU L, MA X, et al. Inhibitory effects of tubeimoside I on synoviocytes and collagen-induced arthritis in rats[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(11):8740-8753.
- [36] WANG M, LI H, WANG Y, et al. Anti-rheumatic properties of gentiopicroside are associated with suppression of ROS-NF- κ B-NLRP3 axis in fibroblast-like synoviocytes and NF- κ B pathway in adjuvant-induced arthritis[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:1-15.
- [37] ARAVANAN S, ISLAM V I, THIRUGNANASAMBANTHAM K, et al. Swertiamarin ameliorates inflammation and osteoclastogenesis intermediates in IL-1 β induced rat fibroblast-like synoviocytes [J]. *Inflamm Res*, 2014, 63(6):451-462.
- [38] DINESH P, RASOOL M. Berberine mitigates IL-21/IL-21R mediated autophagic influx in fibroblast-like synoviocytes and regulates Th17/Treg imbalance in rheumatoid arthritis[J]. *Apoptosis*, 2019, 24(7-8):644-661.
- [39] YAO R B, ZHAO Z M, ZHAO L J, et al. Sinomenine inhibits the inflammatory responses of human fibroblast-like synoviocytes via the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in rheumatoid arthritis [J]. *Pharmazie*, 2017, 72(6):355-360.
- [40] DU Y Y, CHEN Z X, LIU M Y, et al. Leonurine regulates Treg/Th17 balance to attenuate rheumatoid arthritis through inhibition of TAZ expression [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1-9.
- [41] 邵鑫, 袁叶双, 蒋先虹, 等. 乌头碱对类风湿性关节炎成纤维细胞样滑膜细胞增殖, 凋亡及自噬的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(24):3066-3070.
- [42] YANG Y, DONG Q, LI R. Matrine induces the apoptosis of fibroblast-like synoviocytes derived from rats with collagen-induced arthritis by suppressing the activation of the JAK/STAT signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39(2):307-316.
- [43] TONG W W, ZHANG C, HONG T, et al. Silibinin alleviates inflammation and induces apoptosis in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes and has a therapeutic effect on arthritis in rats[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):1-12.
- [44] WANG L, DUAN H, WAN Q. Baicalin alleviates collagen-induced arthritis and suppresses TLR2/MyD88/NF- κ B p65 signaling in rats and HFLS-RAS [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(4):2833-2841.
- [45] 李曼, 黄少芳, 吴子安, 等. 汉黄芩素对类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞及白细胞介素6表达影响的体外研究[J]. *河北中医*, 2018, 40(5):746-749.
- [46] PAN D, LI N, LIU Y, et al. Kaempferol inhibits the migration and invasion of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes by blocking activation of the MAPK pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 55:174-182.
- [47] 彭菲菲. 大黄素对RA成纤维样滑膜细胞PI3K/Akt信号通路的抑制作用[D]. 重庆:重庆医科大学,

- 2017.
- [48] SUN W X, LIU Y, ZHOU W, et al. Shikonin inhibits TNF- α production through suppressing PKC-NF- κ B-dependent decrease of IL-10 in rheumatoid arthritis-like cell model[J]. *J Nat Med*, 2017, 71(2): 349-356.
- [49] JIE L, DU H, HUANG Q, et al. Tanshinone II_A induces apoptosis in fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis via blockade of the cell cycle in the G₂/M phase and a mitochondrial pathway[J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(8): 1366-1372.
- [50] 刘玉, 朱德强, 高薇. 白花丹素对人类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞凋亡的影响[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(8): 1126-1133.
- [51] 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.
- [52] MA J D, JING J, WANG J W, et al. A novel function of artesunate on inhibiting migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes from rheumatoid arthritis patients[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 153.
- [53] 李祖勇, 温立强, 刘海俊, 等. 姜黄素对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞增殖的抑制作用研究[J]. *岭南急诊医学杂志*, 2018, 23(6): 564-566.
- [54] 高晓鹏, 鲁贵生. 独活寄生汤含药血清对佐剂性关节炎大鼠滑膜成纤维细胞增殖和凋亡的影响[J]. *新中医*, 2018, 50(4): 1-5.
- [55] 刘芳, 董改英, 瞿晶田, 等. 蕲蛇煮散剂的最佳粉碎粒度优选及其对人类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞凋亡的影响[J]. *中国药房*, 2017, 28(28): 3935-3937.
- [56] 潘东梅, 王强, 蔡叙东, 等. 断藤益母汤抑制 PI3K/Akt 通路诱导类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞凋亡[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(5): 2051-2055.
- [57] 陈永, 邱富娟, 陈艳娟, 等. 甘草养阴汤对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞增殖和凋亡的影响[J]. *中医学报*, 2021, 36(8): 1734-1738.
- [58] 文建庭, 刘健, 王馨, 等. 新凤胶囊通过调控 lncRNA MAPKAPK5-AS1 对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞凋亡与炎症的影响[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(24): 6542-6548.
- [59] CHADHA S, BEHL T, BUNGAU S, et al. Focus on the multimodal role of autophagy in rheumatoid arthritis[J]. *Inflammation*, 2021, 44(1): 1-12.
- [60] KARAMI J, MASOUMI M, KHORRAMDELAZAD H, et al. Role of autophagy in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: Latest evidence and therapeutic approaches[J]. *Life Sci*, 2020, 254: 1-22.
- [61] 邵鑫, 蒋先虹, 王瑞, 等. 类风湿关节炎滑膜成纤维细胞增殖及巨噬细胞的表达水平[J]. *风湿病与关节炎*, 2021, 10(1): 1-5.
- [62] 孙晓明, 张小会, 王海峰, 等. 中国民族药产业现状及发展策略[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(12): 195-202.
- [63] 南杰东智, 普布才仁, 才仁更尕, 等. 藏药五味甘露汤联合小叶毛球菴药浴治疗类风湿关节炎疗效观察[J]. *中国民族民间医药*, 2016, 25(23): 102-103.
- [64] 那仁格日乐. 蒙药结合药浴治疗类风湿性关节炎疗效观察及蒙医护理[J]. *中国民族医药杂志*, 2019, 25(11): 79-80.
- [65] 王阿日亚. 蒙药治疗类风湿性关节炎 67 例临床观察[J]. *中国民族医药杂志*, 2007, 13(12): 1-16.
- [66] 那仁满都拉, 卢计平, 姜清秀, 等. 蒙药森登-4 汤抑制胶原诱导性关节炎大鼠骨破坏作用机制及对滑膜成纤维细胞体外增殖的影响[J]. *中国医药*, 2019, 14(4): 609-613

[责任编辑 周冰冰]