

类风湿性关节炎的发病机制及治疗药物研究进展[△]

杨丽^{1*},刘荣华²,黄四碧³,邹萌²,李龙妹²,何军伟^{4#}(1.江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室,南昌 330004;2.江西中医药大学药学院,南昌 330004;3.江西中医药大学临床医学院临床技能中心,南昌 330004;4.江西中医药大学中药资源与民族药研究中心,南昌 330004)

中图分类号 R593.22;R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)17-2154-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.17.18



摘要 目的:了解类风湿性关节炎(RA)的发病机制和治疗药物,为开发新型抗RA药物提供参考。方法:以“类风湿性关节炎”“发病机制”“治疗药物”“rheumatoid arthritis”“pathogenesis”“drug therapy”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、Web of Science、SciFinder、PubMed等数据库中组合检索相关文献,对RA的发病机制和治疗药物进行总结归纳。结果与讨论:RA的发病机制可能与免疫细胞、炎症介质、基质金属蛋白酶、氧化应激异常、遗传和生存环境因素等有关。治疗RA的化学和生物制品类药物有非甾体抗炎药物(NSAIDs)、糖皮质激素类药(GCs)、改善病情抗风湿药(DMARDs)、生物制品,其作用机制与抑制靶酶、炎症因子、炎症信号通路的活性有关;但此类药物治疗RA存在一定的毒副作用和局限性。中药在治疗RA中发挥着独特的效果,常用于治疗RA的单味中药有青风藤、雷公藤、白芍、姜黄和乌头等,中药复方和中成药有白虎加桂枝汤、黄芪桂枝五物汤、复方风湿宁胶囊等;其作用机制主要涉及下调炎症因子表达水平,抑制c-Jun N端激酶(JNK)、核因子κB(NF-κB)等信号通路活性,抑制滑膜细胞增生,促进滑膜细胞凋亡以及抑制骨破坏等。后续应深入研究中药治疗RA的物质基础和作用机制,以期开发新型抗RA药物提供依据。

关键词 类风湿性关节炎;发病机制;治疗药物;生物制品;中药

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是常见的慢性、全身自身免疫性疾病,以慢性滑膜炎和软骨破坏为主要特征,患者常伴有持续性关节疼痛、肿胀、僵硬,严重者则会引发心血管、肺、骨骼等多种并发症^[1-2]。据报道,RA在全球和我国的发病率均较高,且可发生于任何年龄阶段^[3]。RA病情反复、较难痊愈,虽然不会对患者的生命构成重大威胁,但是会严重影响患者的日常生活和社会活动,给患者及其家庭带来了沉重的精神和经济负担^[4-5]。目前,常用于治疗RA的药物主要有非甾体抗炎药物(NSAIDs)、糖皮质激素类药(GCs)、改善病情抗风湿药(DMARDs)、生物制品以及传统中草药^[6-9]。由于RA的发病机制尚不明确,现有药物并不能完全治愈RA^[10],因此开发新型抗RA药物具有重要意义。基于此,笔者以“类风湿性关节炎”“发病机制”“治疗药物”“rheumatoid arthritis”“pathogenesis”“drug therapy”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、Web of Science、SciFinder、PubMed等数据库中组合检索相关文献,对RA的发病机制和治疗药物进行总结归纳,以期开发新型抗RA药物提供参考。

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81760705);江西省主要学科学术和技术带头人培养计划-青年人才项目(No.20204BCJL23047)

* 讲师,博士。研究方向:中药药效物质基础。电话:0791-87118658。E-mail:yangli07971@163.com

通信作者:副教授,博士。研究方向:中药药效物质基础。电话:0791-87118873。E-mail:jxtcm_hjw@163.com

1 RA的发病机制

RA的发病机制非常复杂,目前推测其可能与以下几个方面有关:(1)免疫细胞(例如巨噬滑膜细胞、滑膜T淋巴细胞等)——当机体发生感染时,免疫细胞会引起炎症局部产生大量的炎性细胞、活性氧簇(ROS)、炎症因子[如前列腺素(PGs)、白三烯(LTs)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素2(IL-2)、IL-6、IL-8、干扰素γ(IFN-γ)],其中ROS可激活其下游多条与RA疾病相关的信号通路[如核因子κB(NF-κB)、蛋白激酶B(Akt)、c-Jun N端激酶(JNK)等信号通路],进而导致关节损伤。(2)炎症因子——环氧化酶-2(COX-2)是PGs和LTs合成花生四烯酸(AA)的关键酶,其中COX-2在炎症因子的诱导下可大量表达,从而促使PGs的合成,进而加剧炎症反应;5-脂氧合酶(5-LOX)可催化AA生成白三烯B4(LTB4),然后LTB4一方面可上调TNF-α、IL-1β的含量,一方面可直接激活白细胞释放ROS和蛋白水解酶,从而导致基膜损伤。(3)基质金属蛋白酶(MMPs)——在关节炎状态下,炎症因子(如TNF-α、IL-1β等)会刺激MMPs,尤其是MMP-2的产生,进而导致软骨、骨骼等的不可逆损伤。(4)氧化应激异常。(5)遗传和生存环境因素等^[11-20]。

2 RA的治疗药物研究进展

早期诊断、规范治疗和定期监测是RA的临床治疗原则。为帮助医师和风湿病学家以最佳方式治疗RA患者,美国风湿病学会(American College of Rheumatolo-

gy, ACR)和欧洲抗风湿病联盟(The European League Against Rheumatism, EULAR)发布了建议和指南^[21-22],为RA患者的治疗提供了详细的指导意见。临床上,医师常根据患者的治疗目标(包括减轻滑膜炎、减轻疼痛、防止关节损伤和防止身体功能恶化^[23-25]),选择相应治疗药物。现笔者对治疗RA的几类常用药物进行详细介绍。

2.1 NSAIDs

NSAIDs是治疗RA的一线药物,其是通过抑制COX、减少AA代谢为PGs从而达到控制关节肿痛和消炎的目的,是临床上不可缺少的非特异性治疗药物。这类药物虽然能有效缓解炎症引起的临床症状和体征,但是无法根治疾病,且毒副作用较为明显,主要表现为胃肠道和肾脏损害^[26-27]。治疗RA常用的NSAIDs信息详见表1。

表1 治疗RA常用的化学药和生物制品药物信息

药物类别	中文通用名	英文通用名	靶酶
NSAIDs	阿司匹林	aspirin	COX-1, COX-2
	吲哚美辛	indometacin	COX-1, COX-2
	布洛芬	ibuprofen	COX-1, COX-2
	酮洛芬	ketoprofen	COX-1, COX-2
	萘普生钠	naproxen sodium	COX-1, COX-2
	双氯芬酸钠	diclofenac sodium	COX-1, COX-2
	非诺洛芬钙	fenoprofen calcium	COX
	氟比洛芬	flurbiprofen	COX
	舒林酸	sulindac	COX-2
	双氟尼酸	diflumisal	COX
	吡罗昔康	piroxicam	COX-1, COX-2
	阿西美辛	acemetacin	COX
	甲氯灭酸钠	meclofenamate sodium	间隙连接蛋白
	依托度酸	etodolac	COX
	萘丁美酮	nabumetone	COX-2
	替诺昔康	tenoxicam	COX
	醋氯芬酸	aceclofenac	COX
	美洛昔康	meloxicam	COX
	呱氨托美丁	amtolmetin guacil	其他
	氯诺昔康	lornoxicam	COX-1, COX-2
塞来昔布	celecoxib	COX-2	
依托考昔	etoricoxib	COX-2	
埃索美拉唑镁	esomeprazole magnesium	H ⁺ -K ⁺ -ATPase	
法莫替丁	famotidine	组胺受体	
双水杨酯	salsalate	ROS	
阿扎丙宗	azapropazone	其他	
GCs	曲安奈德	triamcinolone acetoneide	糖皮质激素受体
	地塞米松棕榈酸酯	dexamethasone palmitate	糖皮质激素受体
DMARDs	泼尼松龙法尼酯	prednisolone farnesylate	其他
	金硫丁二钠	aurothiomalate disodium	其他
	金硫葡萄糖	aurothioglucose	其他
	金诺芬	auranofin	其他
	柳氮磺吡啶	sulfasalazine	NF-κB
	青霉胺	penicillamine	其他
	甲氨蝶呤	methotrexate	叶酸依赖性酶
	磷酸氯喹	chloroquine phosphate	Toll样受体
	硫酸羟氯喹	hydroxychloroquine sulfate	Toll样受体
	硫唑嘌呤	azathioprine	磷酸酶
醋磺葡金	auranofin	磷酸酶	
环孢霉素	ciclosporin	磷酸酶	

续表1

药物类别	中文通用名	英文通用名	靶酶
生物制品	咪唑立宾	mizoribine	其他
	布西拉明	bucillamine	NF-κB
	阿克他利	actarit	其他
	来氟米特	leflunomide	其他
	他克莫司	tacrolimus	磷酸酶
	艾拉莫德	iguratimod	COX-2
	枸橼酸托法替尼	tofacitinib citrate	Janus激酶1(JAK1), JAK2, JAK3
	巴瑞克替尼	baricitinib	JAK1, JAK2
	氢溴酸培非西替尼	peficitinib hydrobromide	JAK1, JAK2, JAK3
	阿达木单抗	adalimumab	TNF-α
	依那西普	etanercept	TNF-α
	赛妥珠单抗	certolizumab pegol	TNF-α
	英夫利西单抗	infliximab	TNF-α
	戈利木单抗	golimumab	TNF-α
	托珠单抗	tocilizumab	IL-6R
萨瑞鲁单抗	sarilumab	IL-6R	
阿那白滞素	anakine	IL-1	
卡那奴单抗	canakinumab	IL-1	
苏金单抗	secukinumab	IL-17	
依奇珠单抗	ixekizumab	IL-17	
优特克单抗	ustekinumab	IL-12, IL-23	
阿巴西普	abatacept	CD80, CD86	
利妥昔单抗	rituximab	CD20	
贝伐单抗	bevacizumab	血管内皮生长因子(VEGF)	

2.2 GCs

GCs起效快且效果显著,其作用机制是使糖皮质激素与相应的受体结合并进入细胞核,从而降低NF-κB的活性、减少促炎性细胞因子的产生,进而达到减轻炎症的目的;但该类药物不良反应明显,且不能阻断RA的病程进展和关节破坏,长期应用可诱发感染、皮质功能亢进、骨质疏松及高血压等不良反应^[28-31]。治疗RA常用的GCs信息见表1。

2.3 DMARDs

DMARDs作用效果慢,其代表性药物包括甲氨蝶呤、来氟米特、羟氯喹、金制剂等。该类药物可预防关节软骨破坏,减轻系统性并发症,但具有较严重的副作用,从而影响其长期用药^[23-25]。治疗RA常用的DMARDs信息见表1。

2.4 生物制品

上述传统药物在治疗RA时可能会表现出较多的不良反应或使用禁忌,而新型生物制品在治疗RA患者时则表现出疗效好、选择性高、毒副作用小的优势^[32-33];其代表性的生物制品包括TNF-α抑制剂、ILs类、B细胞耗竭剂和T细胞阻断剂等。治疗RA常用的生物制品信息见表1。

2.4.1 TNF-α抑制剂 TNF-α是重要的导致骨质破坏的细胞因子,可间接促进破骨细胞生成,参与RA骨侵蚀过程。TNF-α抑制剂是首个用于治疗RA的生物制品,也是现今应用和研究最多的生物制品^[34]。目前已上市的TNF-α抑制剂有5种,包括阿达木单抗、依那西普、戈利木单抗、英夫利昔单抗和赛妥珠单抗,前3种药物属于全

人源单抗生物制品,后2种药物分别属于嵌合性单抗和人源化单抗生物制品。最新临床研究发现,TNF- α 抑制剂会增加结核病的患病风险^[7],因此,在使用TNF- α 抑制剂前建议患者先进行结核病风险筛查。

2.4.2 ILs类 相关研究发现,IL-1、IL-6和IL-17在RA患者中呈高水平表达,被认为是RA发病机制中的关键细胞因子,会导致机体病变和关节损坏,因此抑制或降低ILs与受体的结合是RA药物研发的重要方向^[14]。托珠单抗是人源化抗IL-6受体单克隆抗体,被批准用于RA的治疗。临床研究显示,对于TNF- α 抑制剂治疗效果不佳的患者,使用托珠单抗能有效改善其症状和体征^[35]。相关研究发现,托珠单抗会增加患者下肠道穿孔的风险,苏金单抗(IL-17抑制剂的代表药物)、阿那白滞素(IL-1抑制剂的代表药物)治疗RA的临床疗效并不特别理想^[36]。因此,有研究认为,与阻断促炎症因子TNF- α 和IL-6相比,靶向IL-1、IL-17途径并不具有竞争优势^[35]。

2.4.3 B细胞耗竭剂和T细胞阻断剂 临床研究显示,RA患者的B细胞和T细胞水平很高,会促进机体产生大量的促炎症因子^[37-38]。利妥昔单抗是B细胞耗竭剂,能溶解B细胞从而发挥疗效,其治疗效果不低于TNF- α 抑制剂,但会增加乙型肝炎患者体内的乙型肝炎病毒再激活的风险^[39]。阿巴西普是重要的T细胞阻断剂,其能与抗原呈递细胞表面的CD80和CD86结合,从而抑制T细胞的激活,进而控制关节炎进展、减轻关节损伤^[40]。

由上可知,生物制品治疗RA具有显著疗效,但其过度抑制免疫功能可能会导致感染,甚至引起一定的免疫耐受情况,且价格十分昂贵^[41-42]。细胞因子是RA的关键参与者,因此开发更多细胞因子靶向疗法是必要的。

2.5 中药

传统中药具有多成分、多靶点协同且毒副作用小等优势^[43-44],目前已成为研发抗RA新药的热点之一。常用于治疗RA的单味中药有青风藤、雷公藤、白芍、姜黄和乌头等^[45-55],中药复方和中成药有白虎加桂枝汤、黄芪桂枝五物汤、复方风湿宁胶囊、复方芪芍颗粒、寒湿痹片、活络消灵丹等^[56-80];其作用机制主要与下调炎症因子表达水平,抑制JNK、NF- κ B等信号通路活性,抑制滑膜细胞增生,促进滑膜细胞凋亡以及抑制骨破坏等有关,详见表2。

3 结语

RA是临床上较为严重的慢性自身免疫疾病,其发病机制不明确,给患者的治疗带来了极大的困难。因此,找到一种理想的、能完全治愈此类疾病的药物,具有重要意义。目前研究发现,RA的发病机制可能与免疫细胞、炎症介质、MMPs、氧化应激异常、遗传和生存环境因素等有关^[11-20]。

目前治疗RA的常用药物有NSAIDs、GCs、DMARDs、生物制品和中草药。其中治疗RA的化学药和生物制品

表2 治疗RA的中药及其复方/中成药的作用机制

编号	名称	作用机制	
单味中药	青风藤 <i>Caulis Sinomeni</i>	抑制TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等炎症因子的表达,上调抗炎因子IL-10的表达水平等 ^[45]	
	雷公藤 <i>Tripterygium wilfordii</i>	下调COX-2、PGs、TNF- α 、IL-6等炎症因子的表达水平,抑制MMP-2、MMP-9蛋白以及JAK、信号传导与转录激活因子1(STAT1)信号通路的活性 ^[46-49]	
	白芍 <i>Paeonia lactiflora pallas</i>	抑制COX-2、前列腺素E ₂ (PGE ₂)、LTB ₄ 、一氧化氮(NO)、ROS的表达 ^[50]	
	姜黄 <i>Curcuma longa</i> L.	抑制JNK、NF- κ B信号通路活性,下调IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的表达水平 ^[51]	
	乌头 <i>Aconitum carmichaeli</i> Debx.	抑制PGE和T细胞的活性 ^[52]	
	防己 <i>Stephania tetrandra</i> S. Moore	抑制NF- κ B信号通路活性,下调IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的表达水平 ^[53]	
	宽筋藤 <i>Tinospora sinensis</i> (Lour.) Merr.	抑制滑膜细胞增生,促进滑膜细胞凋亡,抑制骨破坏 ^[54]	
	诃子 <i>Terminalia chebula</i>	抑制NF- κ B p65、TNF- α 、COX-2、TNF- α 和IL-6的表达 ^[55]	
	中药复方	白虎加桂枝汤	下调IL-1、TNF- α 的表达水平 ^[56]
		黄芪桂枝五物汤	下调IL-1、IL-2、IL-6、TNF- α 的表达水平 ^[57]
三乌芍药汤		下调IL-6、TNF- α 的表达水平,上调IL-4、IL-10的表达水平 ^[58]	
独活寄生汤		抑制MMP-2、C反应蛋白(CRP)和IL-6的表达 ^[59]	
中成药	桂枝芍药知母汤	抑制JAK2、STAT3、STAT5 mRNA表达,下调TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-17A、类风湿因子(RF)的表达水平 ^[60-62]	
	二妙散	抑制滑膜细胞增生,促进滑膜细胞凋亡,抑制骨破坏以及下调IL-1、TNF- α 的表达水平 ^[63]	
	乌头汤	下调IL-6的表达水平,抑制RA模型大鼠的足肿胀 ^[64]	
	复方风湿宁胶囊	下调IFN- γ 和T细胞亚群中CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 的表达水平,上调IL-4的表达水平 ^[65]	
	复方芪芍颗粒	抑制滑膜细胞增生,促进滑膜细胞凋亡,抑制骨破坏以及下调IL-17、IL-23、TLR2、TLR4、TLR9的表达水平 ^[66-69]	
	风湿祛痛胶囊	抑制滑膜细胞增生,促进滑膜细胞凋亡,抑制骨破坏以及下调NO、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、PGE ₂ 的表达水平 ^[70]	
	清络通痹颗粒	下调TNF- α 、IL-1、NO等炎症因子的表达水平 ^[71-72]	
	磷痹颗粒	下调Th17细胞水平,上调Treg细胞水平和IL-17A的表达水平 ^[73]	
	新风胶囊	抑制IL-35、IL-6的表达,促进IL-10的表达 ^[74]	
	祛风止痛胶囊	抑制滑膜细胞增生,促进滑膜细胞凋亡,抑制骨破坏以及上调IL-10的表达水平 ^[75]	
寒湿痹片	寒湿痹片	抑制滑膜细胞增生,促进滑膜细胞凋亡,抑制骨破坏以及降低CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比例 ^[76]	
	薯蓣皂苷片	抑制NF- κ B、JAK信号通路活性 ^[77]	
	夏天无片	下调CRP、RF的表达水平 ^[78]	
	四妙丸	抑制IL-1 β 、IL-6、TNF- α mRNA的表达 ^[79]	
	活络消灵丹	抑制MMP-2、MMP-9、IL-6、IL-17的表达 ^[80]	

的作用机制主要与抑制靶酶、炎症因子、炎症信号通路的活性有关;另外,此类药物具有一定的毒副作用和局限性,在一定程度上限制了其在临床上的使用。中药是中华民族医学的瑰宝,在治疗RA中发挥着独特的效果,常用于治疗RA的单味中药有青风藤、雷公藤、白芍、姜黄和乌头等,中药复方和中成药有白虎加桂枝汤、黄芪桂枝五物汤、复方风湿宁胶囊等;其作用机制主要涉及下调炎症因子表达水平,抑制JNK、NF- κ B等信号通路活性,抑制滑膜细胞增生,促进滑膜细胞凋亡以及抑制

骨破坏等。虽然目前中药治疗RA的临床报道较多,但多数处于对药效的初步探索,缺乏系统的作用机制研究,使其在RA治疗中的应用仍然受到限制。因此,后续应深入研究中药治疗RA的物质基础和作用机制,以期开发新型抗RA药物提供依据。

参考文献

- [1] SCHERER H U, HAUPL T, BURMESTER G R. The etiology of rheumatoid arthritis[J]. *J Autoimmun*, 2020, 110: 102400.
- [2] SMOLEN J S, ALETAHA D, MCINNES I B. Rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2016, 388(10055): 2023-2038.
- [3] BOISSIE M C, BITON J, SEMERANO L, et al. Origins of rheumatoid arthritis[J]. *Joint Bone Spine*, 2020, 87(4): 301-306.
- [4] 敖明章.竹节皂苷抗炎抗风湿作用及机理研究[D].武汉:华中科技大学,2012.
- [5] 伍洲,王刚.抗类风湿性关节炎药物全球最新研发概况[J].*科学观察*, 2020, 15(1): 48-69.
- [6] DROSOS A A, PELECHAS E, KALTSOUNOUDIS E, et al. Therapeutic options and cost-effectiveness for rheumatoid arthritis treatment[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2020, 22(8): 44.
- [7] 王静,赵庆杰,卓小斌,等.类风湿性关节炎的治疗药物研究进展[J].*药学实践杂志*, 2019, 37(6): 480-490.
- [8] KONG X Y, WEN C P. On research progress of Western and Chinese medicine treatment on pre-rheumatoid arthritis[J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(9): 643-647.
- [9] RASHITA M, TAPAN B, ARUN K, et al. Emerging therapeutic effects of herbal plants in rheumatoid arthritis[J]. *Endocr Metab Immune*, 2020, 21(4): 617-625.
- [10] CHAICHIAN Y, GENOVESE M C, WEISMAN M H. The road to rheumatoid arthritis prevention: challenges and opportunities[J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(5): 1379-1381.
- [11] 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.
- [12] SINGH S, SINGH T G, MAHAJAN K, et al. Medicinal plants used against various inflammatory biomarkers for the management of rheumatoid arthritis[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2020, 72(10): 1306-1327.
- [13] CHEN Y, WANG Y S, LIU M, et al. Diosmetin exhibits anti-proliferative and anti-inflammatory effects on TNF- α -stimulated human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes through regulating the Akt and NF- κ B signaling pathways[J]. *Phytother Res*, 2020, 34(6): 1310-1319.
- [14] UTTRA A M, ALAMGEER, SHAHZAD M, et al. Ribes orientale: a novel therapeutic approach targeting rheumatoid arthritis with reference to pro-inflammatory cytokines, inflammatory enzymes and anti-inflammatory cytokines[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 237: 92-107.
- [15] YOUSEGI B, JADIDI-NIARAGH F, AZIZI G, et al. The role of leukotrienes in immunopathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Mod Rheumatol*, 2014, 24(2): 225-235.
- [16] 郭江燕,高梓珊,姜妹妹,等. IL-17和NF- κ B通路与类风湿性关节炎的相关性研究[J].*长春中医药大学学报*, 2015, 31(1): 192-194.
- [17] 庄媛媛,马培,林明宝,等. JAK 激酶抑制剂在类风湿性关节炎治疗中的研究进展[J].*实用中西医结合临床*, 2016, 16(1): 85-90.
- [18] 张彦景,张建新. MAPK 信号转导通路类风湿性关节炎的研究进展[J].*河北医药*, 2016, 38(17): 2677-2681.
- [19] 赵莉莉. MMP-2、MMP-9和TIMP-1在类风湿性关节炎表达的研究[D].天津:天津医科大学,2007.
- [20] 方欢英,杨术生.基质金属蛋白酶与类风湿性关节炎[J].*生命的化学*, 2020, 40(2): 216-221.
- [21] SINGH J A, SAAG K G, BRIDGES S L, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(1): 1-26.
- [22] SMOLEN J S, LANDEWE R, BIJLSMA J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease modifying-antirheumatic drugs: 2019 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(6): 685-699.
- [23] 杨爽,彭兰馥,牟彦婷,等.类风湿性关节炎的治疗进展[J].*世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(A2): 115-116.
- [24] 严佳欣,达展云.类风湿性关节炎的治疗新进展[J].*南通大学学报(医学版)*, 2019, 39(2): 113-116.
- [25] YOUSEFI B, JADIDI-NIARAGH F, AZIZI G, et al. The role of leukotrienes in immunopathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Mod Rheumatol*, 2014, 24(2): 225-235.
- [26] LINDBERG M. Use of NSAIDs in rheumatoid arthritis should be limited[J]. *Ugeskr Laeger*, 2013, 175(15): 1039-1041.
- [27] WATANABE T, FUJIWARA Y, CHAN F K. Current knowledge on non-steroidal anti-inflammatory drug induced small-bowel damage: a comprehensive review[J]. *J Gastroenterol*, 2020, 55(9): 481-495.
- [28] SMOLEN J S, LANDEWE R, BIJLSMA J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(6): 960-977.
- [29] 徐丽玲,苏茵. 2015年美国风湿病学会类风湿性关节炎的治疗指南[J].*中华风湿病学杂志*, 2016, 20(1): 69-70.
- [30] 周晓,孙伟,隋晓杰,等.糖皮质激素引发骨质疏松或骨坏死等不良反应研究进展[J].*疑难病杂志*, 2015, 14(5): 534-540.
- [31] 李建文,朱雁.浅谈糖皮质激素的不良反应[J].*北方药学*, 2014, 11(1): 87.
- [32] BAKKER M F, JACOBS J W G, WELSING P M J, et al.

- Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2012, 156(5): 329-339.
- [33] 陈小奇. 生物制剂在风湿病的应用[J]. *医学新知杂志*, 2019, 29(5): 537-540.
- [34] 刘丽丽, 毛艳艳, 高柳滨. 类风湿关节炎全球药物研发状况分析[J]. *科技导报*, 2016, 34(24): 44-55.
- [35] LAW S T, TAYLOR P C. Role of biological agents in treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 150: 104497.
- [36] GENOVESE M C, DUREZ P, RICHARDS H B, et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with rheumatoid arthritis: a phase II, dose-finding, double-blind, randomised, placebo controlled study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(6): 863-869.
- [37] 许诺. 风光无限与刀光剑影 全球畅销药 TOP10 颇具看点[N]. *医药经济报*, 2020-03-12(6).
- [38] 许海艳, 况南珍, 张瑜娟, 等. 类风湿性关节炎治疗方法的研究进展[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2020, 60(5): 97-102.
- [39] COHEN S B, EMERY P, GREENWALD M W, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(9): 2793-2806.
- [40] GENOVESE M C, BECKER J C, SCHIFF M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(11): 1114-1123.
- [41] REDDY V, COHEN S. JAK inhibitors: what is new?[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2020, 22(9): 50.
- [42] SINGH J A, CAMERON C, NOORBALOOCHI S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2015, 386(9990): 258-265.
- [43] RUI J, BAN Y F, XU W H, et al. Therapeutic effects of the total lignans from *Vitex negundo* seeds on collagen-induced arthritis in rats[J]. *Phytomedicine*, 2019, 58: 152825.
- [44] BAI S, DIRENZO D D. Complementary and alternative medicine use in rheumatoid arthritis[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2020, 22(10): 61.
- [45] 许超, 吴倩, 张芳. 青藤碱对类风湿关节炎发病机制中细胞因子和信号转导通路的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(4): 1673-1676.
- [46] 崔进, 陈晓, 苏佳灿. 雷公藤甲素药理作用研究新进展[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(14): 2655-2658.
- [47] 王晶晶, 蒋媛, 储奕, 等. 雷公藤多苷抑制二肽基酶 I 活性及其调节机制的研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(4): 537-541.
- [48] 袁凯. 雷公藤甲素、雷公藤红素通过调节中性粒细胞活性治疗类风湿关节炎的机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [49] 施栋梁, 宋艳芳, 黄丽华, 等. 雷公藤内酯醇抑制小鼠肾小球系膜细胞表达 IP-10 及其机制研究[J]. *免疫学杂志*, 2018, 34(4): 326-331.
- [50] HE D Y, DAI S M. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *paeonia lactiflorapall.*, a traditional Chinese herbal medicine[J]. *Front Pharmacol*, 2011, 2: 10.
- [51] 商玮, 徐子涵, 郭郡浩, 等. 姜黄素对类风湿关节炎破骨细胞分化中 NF- κ B p65 和 NFATc1 表达的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(4): 467-472.
- [52] 缪建春, 蔡威黔. 天然药物抗类风湿关节炎作用的研究进展[J]. *医药导报*, 2010, 25(7): 872-874.
- [53] 王蓉, 马腾茂, 刘飞, 等. 防己的药理作用及临床应用研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(4): 634-639.
- [54] 格桑次仁, 韦益飞, 白文婷, 等. 藏药宽筋藤抗胶原诱导大鼠类风湿性关节炎的药理作用研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2017, 28(3): 327-331.
- [55] 赵映兰. 西青果抗炎活性成分的分离鉴定及体内外抗炎作用研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2016.
- [56] 李万和, 彭北娣, 林永胜, 等. 白虎加桂枝汤联合西药治疗类风湿关节炎对 IL-1 和 TNF- α 指标的影响[J]. *实用中医药杂志*, 2017, 33(11): 1304-1305.
- [57] 秦万章. 雷公藤化学活性单体及其衍生物的探讨[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(3): 265-266.
- [58] 丁凡, 张艳春, 畅亦杰. 三乌芍药汤对类风湿性关节炎患者细胞因子 IL-18, TNF- α , L-4, IL-10 水平的影响[J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(6): 790-793.
- [59] 王国芬, 李娴, 应伟红, 等. 独活寄生汤辅助治疗类风湿关节炎的效果观察[J]. *中华全科医学*, 2019, 17(5): 793-796.
- [60] 石岩江, 申军. 桂枝芍药知母汤加减治疗对风寒湿痹型类风湿关节炎患者血清炎症因子和 OPG 及 RANKL 水平的影响[J]. *四川中医*, 2018, 36(12): 106-109.
- [61] 余阆, 卿茂盛, 肖伟. 桂枝芍药知母汤对类风湿性关节炎滑膜细胞凋亡的基因调控的实验研究[J]. *当代医学*, 2010, 6(2): 18-20.
- [62] ZHANG Q, PENG W, WEI S J, et al. Guizhi-Shaoyao-Zhimu decoction possesses anti-arthritis effects on type II collagen-induced arthritis in rats via suppression of inflammatory reactions, inhibition of invasion & migration and induction of apoptosis in synovial fibroblasts[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 1-15.
- [63] 刘喆, 考希良. 二妙散不同配伍比例干预 Wistar 大鼠佐剂性关节炎的实验研究[J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(7): 1601-1603, 1736.
- [64] 陈欢, 任香怡, 魏江平, 等. 寒湿环境对佐剂性关节炎模型大鼠炎症反应的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2016, 22(3): 328-331.
- [65] 马艳苗, 李艳彦, 王永辉, 等. 风湿宁胶囊对活性氧介导的 T 细胞活化和滑膜凋亡的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(11): 1552-1556.

炮制对知母化学成分及药理作用影响的研究进展^Δ

白浩东^{1*}, 张子东¹, 苏慧琳², 李雨昕¹, 匡海学¹, 王秋红^{2#}(1.黑龙江中医药大学药学院/教育部北药基础与应用研究重点实验室/黑龙江中药及天然药物药效物质基础研究重点实验室, 哈尔滨 150040; 2.广东药科大学中药学院, 广州 510006)

中图分类号 R283;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)17-2159-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.17.19



摘要 目的:了解炮制对知母化学成分和药理作用的影响,为知母饮片的深入开发利用提供参考。方法:以“知母”“炮制工艺”“化学成分”“药理作用”“*Anemarrhena asphodeloides* Bge.”“processing procedure”“chemical constituent”“pharmacological action”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed等数据库中组合查询1999年6月—2020年12月发表的相关文献,将知母的现代炮制工艺及炮制对知母化学成分和药理作用的影响进行整理与总结。结果与结论:目前知母主要的炮制工艺有盐炙、酒炙、炒制。知母经盐炙后,多种单体皂苷、芒果苷和多糖类成分含量均升高;经酒炙后,知母皂苷I、知母皂苷AⅢ、芒果苷、新芒果苷、异芒果苷和多糖类成分含量均升高;经炒制后,菝葜皂苷元、知母皂苷I、芒果苷和多糖类成分含量均升高。知母炮制后药理作用的改变主要体现在降血糖、改善甲状腺功能亢进、解热、抗炎等方面。然而知母炮制后药理作用的改变与化学成分之间的对应关系研究尚不深入,后续应将知母炮制后的化学成分变化规律与药理作用之间的相关性作为研究重点,应用现代研究技术阐明知母炮制原理,着力探讨知母炮制前后药理作用改变的内在原因。

关键词 知母;炮制工艺;化学成分;药理作用

- [66] 陈利锋,刘辉,王华松,等.复方芪芍颗粒治疗类风湿性关节炎的机制[J].中国医院药学杂志,2017,37(20):2024-2028.
- [67] 陈利锋,陈建华,卢绮萍,等.复方芪芍颗粒对佐剂型关节炎大鼠滑膜组织MyD88、TRAF-6、IRAK-1的影响[J].华南国防医学杂志,2019,33(4):232-237.
- [68] 陈利锋,陈建华,卢绮萍,等.复方芪芍颗粒对佐剂型关节炎大鼠的抗炎消肿作用及TIR域信号通路影响[J].中药药导报,2019,25(10):32-36.
- [69] 王俊伟,陈利锋,王华松,等.复方芪芍颗粒治疗类风湿性关节炎的实验研究[J].华南国防医学杂志,2016,30(3):145-148,159.
- [70] 姚晖.风湿祛痛胶囊结合穴位注射治疗类风湿性关节炎的临床研究[J].世界中医药,2016,11(1):52-54.
- [71] 周学平,方泰惠,周玲玲,等.清络通痹颗粒治疗类风湿性关节炎的分子作用机理研究[J].中药药理与临床,2003,19(1):35-37.
- [72] 周学平,周玲玲,宋耀鸿,等.清络通痹颗粒对佐剂型关节炎大鼠炎症细胞因子的影响[J].中国免疫学杂志,2003,19(8):545-547.
- [73] 刘维超,李玲玉,万春平,等.蠲痹颗粒对胶原诱导性关节炎小鼠Th17/Treg细胞平衡调控作用的研究[J].风湿病与关节炎,2014,13(4):31-33,38.
- [74] 孙玥,刘健,万磊,等.新风胶囊改善类风湿性关节炎患者心功能的机制[J].细胞与分子免疫学杂志,2015,31(1):93-96.
- [75] 张薇,李涛,李萍,等.祛风止痛胶囊对关节炎模型大鼠抗炎作用及机制的实验研究[J].中国骨伤,2009,22(11):848-851.
- [76] 季春,辛增辉,吴启富,等.寒湿痹片抗炎镇痛作用及对关节滑膜病理改变的影响[J].南方医科大学学报,2009,29(12):2497-2500.
- [77] 郭亚春,高亚贤,宋鸿儒.薯蓣皂苷片含药血清对IL-17和TNF- α 诱导大鼠滑膜细胞株RSC-364 NF- κ B p65、STAT3及VEGF影响的实验研究[J].中国中西医结合杂志,2013,33(6):814-818.
- [78] 于首元,于兆安.复方夏天无片治疗活动期类风湿性关节炎120例临床观察[J].中国中药杂志,2013,38(6):899-901.
- [79] 王晓玉,张晓兰,张丽,等.四妙丸对大鼠佐剂性关节炎作用机制的研究[J].中国中药杂志,2010,35(21):2889-2892.
- [80] NANJUNDAIAH S M, LEE D Y, MA Z, et al. Modified huo-luo-xiao-ling dan suppresses adjuvant arthritis by inhibiting chemokines and matrix-degrading enzymes[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012: 589256.

Δ 基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.81773904);国家重点研发计划项目(No.2018YFC1707100)

* 硕士研究生。研究方向:中药炮制原理及药效物质基础。E-mail:bhd2032@163.com

通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:中药炮制、中药药效物质基础和作用机制。电话:020-39353241。E-mail:qhwang668@sina.com

(收稿日期:2020-10-28 修回日期:2021-07-02)

(编辑:唐晓莲)