

天然药物基于核转录因子 κ B信号通路抗类风湿性关节炎的机制研究^Δ

张贻强^{1*}, 祝星宇¹, 王艳宏^{1,2}, 崔明宇¹, 关 枫^{1,2#}(1.黑龙江中医药大学药学院, 哈尔滨 150040; 2.教育部北药基础与应用研究重点实验室, 哈尔滨 150040)

中图分类号 R593.22; R965.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)07-1004-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.07.29

摘要 目的:综述天然药物基于核转录因子 κ B(NF- κ B)信号通路抗类风湿性关节炎的机制,为抗类风湿性关节炎的新药研发提供参考。方法:以“NF- κ B”“天然药物”“中药”“民族药”“类风湿性关节炎”“Natural medicine”“Traditional Chinese medicine”“Ethnomedicine”“Rheumatoid arthritis”等为关键词,组合查询2013年1月—2018年11月中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Elsevier等数据库中的相关文献,从组方制剂、单味药材提取物、中药活性成分三个方面总结天然药物基于NF- κ B信号通路抗类风湿性关节炎的实验研究进展。结果与结论:共检索到相关文献645篇,其中有效文献54篇。组方制剂如双藤痹痛酊、仙方活命饮、二妙散、桂枝芍药知母汤、龙钻通痹方、金乌健骨汤,单味药材如龙须藤、类叶牡丹、黑骨藤、天麻,中药活性成分如雷公藤红素、青藤碱、姜黄素、黄芩苷、芍药苷等均能通过抑制NF- κ B信号通路中相关蛋白[如NF- κ B蛋白、NF- κ B抑制蛋白(I κ B)]和酶[如I κ B激酶(IKK)]的表达,阻断NF- κ B信号通路的激活,从而抑制肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、IL-6等多种促炎细胞因子的生成,改善炎症反应,进而抑制类风湿性关节炎的病理变化。由于天然药物成分复杂,其药理活性一般是多种活性成分协同作用的结果,建议在后续的研究中,应进一步通过实验明确天然药物基于NF- κ B信号通路抗类风湿性关节炎的作用机制及药效基础,为研发抗类风湿性关节炎新型药物提供新的思路与实验依据。

关键词 类风湿性关节炎;天然药物;核转录因子 κ B信号通路;组方制剂;单味药材;中药活性成分;作用机制

类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是风湿免疫性疾病中的第一大类疾病,全球发病率约为0.5%~1%,以慢性、持续性关节滑膜炎为主要病理特征,表现为滑膜增生、关节破坏、畸形甚至功能丧失,并伴有关节外多系统受累的症状^[1-2]。RA病程迁延,极易导致关节畸变,且致残率极高,发病机制尚不明确。目前相关研究发现,RA的发生与免疫、遗传、环境等多种因素有关^[2],主要采用非甾体类抗炎药、选择性环氧合酶2(COX-2)抑制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂进行治疗,但是此类药物在使用中均存在不足,如易产生胃肠道刺激作用,长期使用对神经系统、血液系统的毒副作用较大^[3]。

近年来,由于核转录因子 κ B(NF- κ B)在RA发病过程中的重要调节作用,使其成为治疗RA的重要靶点之一,通过干预NF- κ B信号通路也成为治疗RA的热点研究领域^[1]。天然药物在防治RA方面具有显著的疗效,并且具有毒副作用小、不易产生耐药性的独特优势。因此,笔者以“NF- κ B”“天然药物”“中药”“民族药”“类风湿性关节炎”“Natural medicine”“Traditional Chinese medicine”“Ethnomedicine”“Rheumatoid arthritis”等为关键词,组合查询中国知网、万方数据、维普网、PubMed、

Elsevier等数据库中2013年1月—2018年11月的相关文献。结果,共检索到相关文献645篇,其中有效文献54篇。现对NF- κ B信号通路在治疗RA中的关键作用进行综述,并从组方制剂、单味药材提取物及活性成分3个方面总结天然药物基于NF- κ B信号通路抗RA的实验研究进展,以期抗RA的新药研发提供参考。

1 NF- κ B信号通路在抗RA中的关键作用

NF- κ B是由两种Rel家族蛋白构成的二聚体蛋白质,广泛存在于各类细胞的细胞质中,参与调节细胞增殖分化、免疫应答等多种生理过程中相关基因的转录和表达,是人体内一种重要的核转录因子^[1]。NF- κ B信号通路由NF- κ B、NF- κ B抑制蛋白(Inhibitor of NF- κ B, I κ B)和I κ B激酶(I κ B kinases, IKK)共同组成。静息状态下,NF- κ B二聚体与I κ B结合以无活性的形式存在。当细胞受到刺激时,IKK被激活,促使I κ B发生磷酸化、泛素化,最后被蛋白酶降解,使NF- κ B二聚体游离,进入细胞核与目的基因结合发挥兴奋或抑制作用^[4]。

相关研究表明,RA的发生与NF- κ B功能失调密切相关,在RA患者病变滑膜组织中NF- κ B的表达水平显著升高。高度活化的NF- κ B可诱导肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、IL-6等多种促炎细胞因子的生成,加速病情进展。促炎细胞因子的上调又可通过正反馈作用调节NF- κ B的活化,形成恶性循环,加重RA病情的发展^[5-6]。

此外,NF- κ B可通过促进血管内皮生长因子(VEGF)、IL-8、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)等促血管生成因子的产生,促进病理性血管生成,维持炎症反应;通过上调

^Δ 基金项目:黑龙江省自然科学基金面上项目(No.H2015043);黑龙江省博士后科研启动金资助项目(No.LBH-Q12010)

* 硕士研究生。研究方向:中药及复方药效物质基础。电话:0451-87267049。E-mail:554610108@qq.com

通信作者:教授,硕士生导师,博士。研究方向:中药活性成分及中药新药。电话:0451-87267049。E-mail:traciiy-guan@hotmail.com

基质金属蛋白酶3(MMP-3)、MMP-9的表达,导致关节滑膜、软骨破坏和骨侵蚀^[6]。因此,NF- κ B的表达水平对于评估RA病情变化具有一定的指导意义,以NF- κ B信号通路中相关蛋白或酶为靶点来干预NF- κ B的活化对抗RA药物的研究提供了新的思路。

2 天然药物基于NF- κ B信号通路的抗RA研究

2.1 组方制剂基于NF- κ B信号通路抗RA

2.1.1 双藤痹痛酊 双藤痹痛酊由雷公藤、青风藤、穿山龙和甘草组成,相关研究发现,其能改善胶原诱导性关节炎(CIA)模型动物滑膜增生、炎性细胞浸润、软骨损伤、骨侵蚀和足肿胀等炎症反应,抑制病理性血管的生成,下调滑膜组织中IKK、磷酸化I κ B(p-I κ B)、Toll样受体4(TLR4)、髓样分化因子88(MyD88)、NF- κ B mRNA和蛋白的表达,并降低血清和滑膜组织中TNF- α 、IL-6、IL-8的含量^[7]。在其基础上开发的新型外用制剂双藤痹痛凝胶除了可对上述细胞因子的含量和相关蛋白的表达产生影响外,还可通过升高外周血中CD4⁺、CD25⁺FoxP3⁺调节性T(Treg)细胞的表达水平,使CIA模型动物恢复免疫耐受^[8]。由此可知,该方可能通过调控TLR4/NF- κ B信号通路的转导及相关因子的水平,影响调节性T细胞的数量,发挥治疗RA作用。

2.1.2 仙方活命饮 仙方活命饮出自《校注妇人良方》,由白芷、贝母、防风等13味药材组成,具有清热解毒、消肿溃坚、活血止痛的功效^[9]。相关研究发现,CIA模型大鼠血清中IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 γ -干扰素(IFN- γ)的水平显著提高,仙方活命饮可显著抑制上述细胞因子的生成,并可降低其诱导的IKK α/β 、NF- κ B p50亚基(NF- κ B p50)、蛋白酪氨酸激酶1(JAK1)和转录激活因子3(STAT3)蛋白的表达,减少滑膜细胞浸润^[10]。由此可知,仙方活命饮可能通过抑制促炎细胞因子的生成阻断NF- κ B信号通路和JAK/STAT信号通路的活化,从而治疗RA。此外,仙方活命饮还可通过下调CD3⁺T细胞和CD3⁻CD19⁺B细胞的增殖分化,维持淋巴细胞免疫平衡,抑制淋巴细胞产生促炎细胞因子,进一步抑制RA的病理变化^[10]。

2.1.3 桂枝芍药知母汤 桂枝芍药知母汤始载于《金匮要略》,由桂枝、芍药、甘草、麻黄等组成。Kim DH等^[11]研究发现,NF- κ B通路可能参与调控炎症反应中一氧化氮合酶(iNOS)和COX-2的表达。曲道炜^[12]研究发现,桂枝芍药知母汤能够通过抑制佐剂诱导性关节炎(AA)模型动物NF- κ B p65和VEGF的表达,减少COX-2、iNOS、TNF- α 蛋白的表达,同时下调TNF- α 、IL-1 β 在外周血和足趾软组织血中的水平,上调IL-10的水平,从而起到抗RA的作用。

2.1.4 龙钻通痹方 龙钻通痹方由龙须藤、青风藤、鸡血藤等8味药组成,是壮医治疗活动期RA的经验方剂。相关研究发现,龙钻通痹方能够降低AA模型动物滑膜组织中NF- κ B受体活化因子(RANK)、NF- κ B受体活化因子配体(RANKL)、NF- κ B mRNA和蛋白的表达水平,减少大鼠血清中IL-1 β 、TNF- α 的含量,改善大鼠关节肿胀和炎症反应,并能通过降低血清中辅助性T细胞

17(Th17)的表达而提高Treg细胞的表达水平,促进细胞免疫平衡^[13]。基于TLR4/NF- κ B通路对龙钻通痹方的作用机制研究结果显示,该方能够降低RA模型动物滑膜组织中TLR4和MYD88 mRNA和蛋白的表达,降低血清中IL-6的水平,减轻大鼠关节肿胀度^[14]。此外,龙钻通痹方还能通过降低血清中IFN- γ 、MMP-13的含量,升高IL-4及IL-10的水平,降低凋亡相关因子(Fas)配体(FasL)的表达,升高Fas的表达对RA的病情进行控制与治疗^[15-18]。

2.1.5 金乌健骨汤 苗药金乌健骨汤由狗脊、乌梢蛇、千年健等组成。体外培养RA患者成纤维滑膜细胞(FLS)发现,随着金乌健骨汤浓度的升高,细胞凋亡率明显升高,且细胞中IKK- α 、IKK- β 及NF- κ B p65的表达水平明显降低^[19]。由此可知金乌健骨汤可能通过诱导FLS凋亡、下调IKK- α 、IKK- β 及NF- κ B p65的表达水平,从而阻断NF- κ B信号通路的转导,减慢RA病情的进展。

2.1.6 二妙散 二妙散源自《丹溪心法》,由黄柏、苍术组成。相关研究发现,二妙散能够抑制脂多糖(LPS)诱导的RAW264.7巨噬细胞中一氧化氮(NO)的产生,减少TNF- α 、IL-1 β 和MCP-1的生成;还可抑制诱导型iNOS的表达和丝裂原活化蛋白激酶p38的磷酸化,显著降低I κ B- α 的含量,降低NF- κ B p65磷酸化水平,抑制NF- κ B的DNA结合活性^[20]。由此可知,二妙散能够通过抑制NF- κ B通路阻碍炎症介质的生成,起到抗RA的作用。

2.2 单味药材提取物基于NF- κ B信号通路的抗RA研究

2.2.1 龙须藤提取物 龙须藤[Bauhinia championii (Benth.) Benth.]为豆科羊蹄甲属植物,其味甘微苦、性平,具有祛风除湿、活血行气、补脾健胃的功效^[21-22]。相关研究发现,龙须藤乙酸乙酯部位和正丁醇部位均能够通过抑制TNF- α 、IL-1 β 的表达改善RA模型动物滑膜组织的病理学变化^[23]。另有研究发现,125 mg/kg和500 mg/kg龙须藤乙酸乙酯部位能够降低CIA模型动物滑膜组织中IL-6、IL-8、TNF- α mRNA和蛋白的表达,抑制滑膜组织增生和软骨侵蚀破坏,降低关节炎指数^[24]。相关研究发现,龙须藤乙酸乙酯提取物能够下调NF- κ B p65、I κ B、p-I κ B、IKK- β 的表达水平并抑制其mRNA的表达^[25]。Western blot及实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-PCR)结果显示,TLR4、MyD88 mRNA和蛋白的表达也受到抑制^[26]。由此可知,龙须藤乙酸乙酯部位可能通过调控TLR4/NF- κ B信号通路,起到抗RA的作用。另有研究发现,龙须藤黄酮总提取物能够显著下调AA动物血清中IL-1 β 、IL-6和TNF- α 水平,抑制大鼠继发性足肿胀,提示龙须藤总黄酮可能是其发挥抗RA的物质基础^[27]。

2.2.2 类叶牡丹提取物 类叶牡丹(Caulophyllum robustum Maxim.)为小檗科红毛七属植物,其味苦辛、性温,具有祛风除湿、活血通络的功效^[28]。类叶牡丹70%乙醇提取物作用于LPS诱导的RAW264.7巨噬细胞,能够减少NO的产生,降低TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的表达,且抑制作用与给药剂量存在一定的相关性;能降低CIA模型动物血清中IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和前列腺素E₂(PGE₂)的水平,

下调病变组织中NF- κ B蛋白的表达,从而缓解炎症引起的大鼠足肿胀和炎症细胞增多的情况^[29]。吕春艳等^[30]研究发现,类叶牡丹总皂苷和总生物碱提取物均能降低CIA大鼠的关节炎指数,下调血清中炎症因子TNF- α 、IL-6的水平,减少NF- κ B p65和B淋巴细胞瘤2/Bax(Bcl-2/Bax)蛋白的表达,且这2种提取物配伍后的药理活性优于单独使用某一种组分,能够显著缓解RA的炎症状态。

2.2.3 黑骨藤提取物 黑骨藤(*Periploca forrestii* Schltr.)为萝藦科杠柳属植物,具有活血化瘀、祛风除湿的功效^[31]。相关研究表明,黑骨藤水溶性成分能够通过抑制转化生长因子激活酶1(TAK-1)和转化生长因子 β 活化激酶结合蛋白1(TAB-1)的表达,降低NF- κ B p65蛋白的表达水平,并能调节CIA模型动物血清中MCP-1、趋化因子1(CXCL-1)的水平,进而对RA引起的炎症反应产生抑制作用^[31]。Bao C等^[32]研究发现,50 mg/kg黑骨藤总皂苷提取物能够改善CIA小鼠关节的炎症反应,通过抑制I κ B α 磷酸化阻断NF- κ B的磷酸化,降低原癌基因蛋白(c-FOS)的活性,并下调破骨细胞中TLR4、STAT3和MMP-9的表达,从而抑制RA造成的滑膜增生和炎症细胞浸润。另有研究发现,黑骨藤总皂苷提取物能够影响NF- κ B信号通路中MYD88、IKK- α 、I κ B- α 蛋白的表达发挥抗RA的作用^[33]。

2.2.4 天麻提取物 天麻(*Gastrodia elata* Bl.)为兰科天麻属草本植物,其味甘、平,具有消消肿、助阳气、息风、定惊的功效^[34]。相关研究发现,天麻总提取物能下调TNF- α 诱导的RA-FLS细胞中IL-6和IL-8的水平,下调MMP-3和MMP-13的表达,并对RA-FLS细胞中p-p65的表达和I κ B的降解也有抑制作用,表明天麻能够通过抑制RA-FLS中NF- κ B信号通路的传导发挥抗RA的作用^[35]。

此外,对单味药材提取物的深入研究发现,赤雹根^[36]、飞龙掌血^[37]、蝉翼藤^[38]等的提取物对NF- κ B p65蛋白的表达和转运均有影响,但其是否对NF- κ B信号通路产生抑制作用仍有待进一步研究。

2.3 活性成分基于NF- κ B信号通路的抗RA研究

2.3.1 青藤碱 青藤碱(Sinomenine)是青风藤中的一种生物碱类成分。相关研究发现,青藤碱对CIA模型小鼠的关节肿胀具有良好的改善作用,能降低动物血清中TNF- α 、IL-17的水平,对小鼠滑膜组织中TLR4、MyD88、NF- κ B mRNA及蛋白的表达亦有下调作用^[39]。Yao RB等^[40]采用青藤碱干预LPS诱导的RA患者外周血单核细胞,发现细胞中TLR4、MyD88及NF- κ B mRNA及蛋白的表达明显降低,且1 000 μ mol/L青藤碱的作用与TLR4抑制剂TAK-242相似。

2.3.2 姜黄素 姜黄素(Curcumin)是从姜黄中提取出的一种色素。邱艳等^[41]研究发现,姜黄素能够通过调控RANKL和滑膜骨保护素(OPG)的比值,改善AA模型动物关节滑膜的病理学损伤。相关研究发现,姜黄素能够抑制RA患者外周血单核细胞破骨细胞形成的能力,并能抑制RANK、活化T细胞核因子1(NFATc1)的表达;其

作用机制可能与抑制I κ B α 的磷酸化,减少NF- κ B p65的核移位,进而抑制NF- κ B的活化有关^[42-43]。

2.3.3 黄芩苷 黄芩苷(Baicalin)是黄芩的活性成分,属于黄酮类化合物。Wang HZ等^[44]研究发现,连续腹腔注射黄芩苷(50、100、200 mg/kg)30 d能保护CIA模型大鼠足跖免受炎症的损伤,减少大鼠滑膜组织中TNF- α 和IL-1 β 的分泌,上调去乙酰化酶(Sirt-1,可抑制NF- κ B mRNA的表达)水平,抑制NF- κ B p65蛋白的表达、磷酸化和乙酰化。进一步的研究发现,黄芩苷对滑膜细胞中磷酸化NF- κ B(Ser536)和乙酰化NF- κ B(Lys310)蛋白的表达水平也有抑制作用,说明黄芩苷可能是通过抑制NF- κ B信号通路的活化发挥抗RA的作用^[45]。白琳等^[46]研究发现,黄芩苷能下调CIA模型大鼠滑膜组织中TLR2、MyD88及NF- κ B p65的表达,提示黄芩苷抗RA的作用可能也与抑制TLR2/NF- κ B通路有关。

2.3.4 芍药苷 芍药苷(Paeoniflorin)是白芍的主要有效成分之一,属于单萜苷类化合物。Lai X等^[47]研究发现,芍药苷能抑制TNF- α 诱导的小鼠成纤维细胞L929的生长,Western blot结果表明,芍药苷能够抑制NF- κ B的活化,并且具有显著的剂量依赖性;表明芍药苷可能通过抑制TNF- α 的作用,调节NF- κ B的活化发挥抗RA的作用。相关研究发现,芍药苷能减弱CIA模型动物滑膜组织中卷曲蛋白激酶(ROCK)的活性,抑制磷酸化肌球蛋白轻链磷酸酶靶亚基1(p-MYPT1)及p-NF- κ B p65的表达,从而阻断NF- κ B发生核移位,提示芍药苷可能通过抑制ROCK/NF- κ B信号通路信号转导,从而减少RA引起的滑膜增生和软骨损伤^[48]。

2.3.5 鼠尾草酸 鼠尾草酸(Carnosic acid)是从迷迭香中分离得到的多酚类化合物。相关研究发现,鼠尾草酸能够改善鸡II型胶原诱导的自发性糖尿病小鼠的急性RA症状,显著减少IL-17、RANKL和MIP-1的表达,使RANKL和巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)诱导的p38 MAPK信号通路失活,抑制NF- κ B的磷酸化,从而下调促炎细胞因子的表达,发挥对关节损伤的保护作用^[49-50]。

2.3.6 雷公藤红素 雷公藤红素(Celastrol)是雷公藤的主要活性成分之一,属于三萜类化合物。相关研究发现,雷公藤红素能够通过抑制IKK的活性下调I κ B的磷酸化,从而抑制NF- κ B的激活,最终影响其调控的相关基因的转录和表达^[51-53]。Fang Z等^[54]研究发现,雷公藤红素能够抑制RA-FLS细胞增殖,并能以剂量依赖的方式减少IL-6、IL-8和MCP-1的分泌,还能够抑制受NF- κ B通路调控的趋化因子CCL2和趋化因子CXCL12的释放。

3 讨论

3.1 基于NF- κ B信号通路抗RA的作用机制

NF- κ B信号通路在多种免疫疾病发生发展的多个环节中发挥着重要的调控作用,其中NF- κ B是该通路中重要的炎症反应调控因子。通过抑制I κ B的磷酸化及泛素化,调节促炎因子和抑炎因子的水平,影响与其相关的mRNA和蛋白的表达,可以阻断NF- κ B信号通路的激活,阻碍炎症反应的发展。因此,以NF- κ B信号通路中

相关酶或蛋白为靶点是研究RA等多种疾病的发病机制、寻找抗RA药物的新方向。

3.2 天然药物基于NF- κ B信号通路抗RA的发展前景

对天然药物的组方制剂、单味药材提取物和活性成分进行总结,不难发现天然药物可通过抑制NF- κ B的活性,阻碍NF- κ B信号通路的传导,对RA发病的多个途径、多个环节、多个靶点发挥治疗作用。针对天然药物基于NF- κ B信号通路治疗RA的研究现状,笔者提出以下几点新思路:(1)对于已明确作用机制和疗效的天然药物,可在临床实践中依据辨证论治的理论进行筛选优化,使其在RA的不同发病期得到合理的选择和使用;(2)重视天然药物活性成分间的协同作用,研究开发安全高效的新型抗RA复方制剂。

3.3 开发抗RA天然药物新药仍需解决的问题

由于中药活性成分复杂,其药理活性一般是多种活性成分协同作用的结果,目前临床常用的抗RA中药制剂仍以中医辨证论治理论为指导的组方制剂为主,单味药材提取物及活性成分的应用仍不多见。在未来的研究和抗RA天然药物的开发中,仍有一些亟需解决的问题:(1)阐明天然药物抗RA的作用机制;(2)明确天然药物抗RA的药效物质基础。

参考文献

[1] XIA ZB, MENG FR, FANG YX, et al. Inhibition of NF- κ B signaling pathway induces apoptosis and suppresses proliferation and angiogenesis of human fibroblast-like synovial cells in rheumatoid arthritis[J]. *Medicine*, 2018, 97(23):e10920.

[2] CITRO A, SCRIVO R, MARTINI H, et al. CD8⁺ T cells specific to apoptosis-associated antigens predict the response to tumor necrosis factor inhibitor therapy in rheumatoid arthritis[J]. *PLoS one*, 2015, 10(6):e0128607.

[3] 胡晓敏,宗英,余珊珊,等.类风湿关节炎治疗药物的研发进展及趋势[J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(1):36-43.

[4] SCHEINMAN R. NF- κ B and rheumatoid arthritis: will understanding genetic risk lead to a therapeutic reward?[J]. *For Immunopathological Dis Therap*, 2013, 4(2):93-110.

[5] MARCLEE CX, KUCHARZEWSKA P, HELDER B, et al. Targeting non-canonical nuclear factor- κ B signaling attenuates neovascularization in a novel 3D model of rheumatoid arthritis synovial angiogenesis[J]. *Rheumatology*, 2017, 56(2):294-302.

[6] NOORT AR, TAK PP, TAS SW. Non-canonical NF- κ B signaling in rheumatoid arthritis: Dr Jekyll and Mr Hyde?[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015.DOI: 10.1186/s13075-015-0527-3.

[7] CHU K, ZHENG H, LI H, et al. Shuangtengbitong tincture treatment of collagen-induced arthritis via downregulation of the expression of IL-6, IL-8, TNF- α and NF- κ B[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(2):423-428.

[8] 严国鸿,江川,潘旭东.双藤痹痛凝胶对CIA大鼠外周血调节性T细胞的作用研究[J]. *中国民族民间医药*, 2016, 25(23):33-35.

[9] 黎清斌,张兆华,潘海文,等.仙方活命饮在伤科疾病中的应用体会[J]. *中医导报*, 2017, 23(8):102-104.

[10] LI J, WEI Y, LI X, et al. Herbal formula xian-fang-huo-ming-yin regulates differentiation of lymphocytes and production of pro-inflammatory cytokines in collagen-induced arthritis mice[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017.DOI:10.1186/s12906-016-1526-x.

[11] KIM DH, CHUNG JH, YOON JS, et al. Ginsenoside Rd inhibits the expressions of iNOS and COX-2 by suppressing NF- κ B in LPS-stimulated RAW264.7 cells and mouse liver[J]. *J Ginseng Res*, 2013, 37(1):54-63.

[12] 曲道伟.桂枝芍药知母汤对AA大鼠COX信号通路介导的免疫调控研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2016.

[13] 梁宗挺.壮药龙钻通痹方对类风湿关节炎模型大鼠RANK/RANKL/NF- κ B信号通路调控作用的研究[D].南宁:广西中医药大学,2017.

[14] 陈筱悦.壮药龙钻通痹方对RA模型大鼠IL-6、TLR4及MYD88的调节作用机制研究[D].南宁:广西中医药大学,2017.

[15] 张青槐,庞宇舟,邢沙沙,等.壮药龙钻通痹方对关节炎大鼠模型致炎因子TNF- α 、IFN- γ 的影响[J]. *中国医疗前沿*, 2013, 8(21):9-10, 26.

[16] 李建颖,蒋祖玲,张青槐,等.壮药龙钻通痹方对类风湿关节炎大鼠模型MMP-13的影响[J]. *贵阳中医学院学报*, 2014, 36(1):36-38.

[17] 邢沙沙,庞宇舟,张青槐,等.壮药龙钻通痹方对实验性关节炎大鼠模型抗炎因子IL-4、IL-10的影响[J]. *中国民族医药杂志*, 2013, 19(12):44-45.

[18] 庞宇舟,黄安,张青槐,等.壮药龙钻通痹方对胶原诱导型关节炎大鼠血清及滑膜Fas/FasL系统的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(8):981-985.

[19] 宁乔怡,周静,李东晓,等.苗族药金乌健骨汤对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞NF- κ Bp65, IKK- α 及IKK- β 表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(7):154-159.

[20] CHEN G, LI KK, FUNG CH, et al. Er-Miao-San, a traditional herbal formula containing rhizoma atractylodis and cortex phellodendri inhibits inflammatory mediators in LPS-stimulated RAW264.7 macrophages through inhibition of NF- κ B pathway and MAPKs activation[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154(3):711-718.

[21] 夏俊伟.龙须藤化学成分研究及龙须藤总黄酮抗凝血药效的初步研究[D].广州:广东药学院,2016.

[22] 郑海音,徐伟,李煌,等.龙须藤抗类风湿关节炎有效部位的研究[J]. *浙江中医药大学学报*, 2013, 37(3):321-325.

[23] XU W, HUANG M, ZHANG Y, et al. Extracts of bauhinia championii (benth.) benth. attenuate the inflammatory response in a rat model of collagen-induced arthritis[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(5):4167-4174.

[24] XU W, HUANG M, ZHANG Y, et al. Extracts of bauhinia championii (benth.) benth. inhibit NF- κ B-signaling in a rat model of collagen-induced arthritis and primary synovial cells[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016.DOI: 10.1016/j.jep.2016.03.035.

[25] XU W, CHU K, LI H, et al. Bauhinia championii extrac-

- tion treatment of collagen-induced arthritis via downregulation of the expression of TLR4, MyD88 and NF- κ B[J]. *Am J Chin Med*, 2013, 41(2):379-390.
- [26] 莫海珊,周毅生,黄叶东,等. 龙须藤总黄酮对佐剂性关节炎大鼠的治疗作用及机制[J]. *中成药*, 2017, 39(3):593-596.
- [27] 吕邵娃,崔杰,段继新,等. 类叶牡丹提取物对TNF- α 诱导的人类风湿性关节炎成纤维滑膜细胞因子的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2018, 29(2):143-148.
- [28] WANG QH, LV SW, GUO YY, et al. Pharmacological effect of caulophyllum robustum on collagen-induced arthritis and regulation of nitric oxide, NF- κ B, and proinflammatory cytokines in vivo and in vitro[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, DOI: 10.1155/2017/8134321.
- [29] 吕春艳,吕邵娃,郭玉岩,等. 类叶牡丹总皂苷与总生物碱组分配伍治疗类风湿性关节炎的配伍增效机制研究[J]. *河北中医药学报*, 2018, 33(4):5-9, 31.
- [30] 梁勇. 黑骨藤化学成分及其抗肿瘤活性初步研究[D]. 成都: 四川师范大学, 2010.
- [31] 刘杨,刘明,李尧峰,等. 黑龙骨对CIA大鼠炎症反应的调节作用机制[J]. *中药材*, 2018, 41(3):713-716.
- [32] BAO C, LIU Y, SUN X, et al. Periploca forrestii saponin ameliorates CIA via suppressing proinflammatory cytokines and nuclear factor kappa-B pathways[J]. *PLoS one*, 2017, 12(5):e0176672.
- [33] 刘杨,丁然,江励华,等. 黑龙骨总皂苷对CIA小鼠脾脏MYD88、IKK- α 、IKB- α 蛋白表达的影响[J]. *中药材*, 2018, 41(6):1444-1448.
- [34] 袁红英,王中师,王永清. 天麻素对大鼠皮质神经元缺氧损伤的保护作用[J]. *实用医药杂志*, 2016, 33(7):625-626.
- [35] LI Y, WANG LM, XU JZ, et al. Gastrodia elata attenuates inflammatory response by inhibiting the NF- κ B pathway in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.11.136.
- [36] 祝晴晴,梅爱敏,刘永平,等. 赤菴根总皂苷对类风湿性关节炎大鼠NF- κ B p65和IL-6表达的影响[J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(6):62-66.
- [37] 童玲. 飞龙掌血镇痛抗炎活性成分及其作用机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2015.
- [38] 左坚. 蝉翼藤抗风湿活性物质基础及作用机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [39] 张玉萍. 青藤碱对胶原诱导性关节炎小鼠滑膜TLR4/MyD88/NF- κ B通路的影响[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2016.
- [40] YAO RB, ZHAO ZM, ZHAO LJ, 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.
- [41] 邱艳,商玮,赵智明,等. 姜黄素对佐剂性关节炎大鼠滑膜OPG和RANKL蛋白表达的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2014, 11(30):1490-1493.
- [42] SHANG W, ZHAO LJ, DONG XL, et al. Curcumin inhibits osteoclastogenic potential in PBMCs from rheumatoid arthritis patients via the suppression of MAPK/RANK/c-Fos/NFATc1 signaling pathways[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(4):3620-3626.
- [43] 徐子涵. 姜黄素干预类风湿关节炎患者破骨细胞生成中NF- κ B信号通路的机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [44] WANG HZ, WANG HH, HUANG SS, et al. Inhibitory effect of baicalin on collagen-induced arthritis in rats through the nuclear factor- κ B pathway[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 350(2):435-443.
- [45] 王宏志,葛存兴,王广志,等. 黄芩苷对人成纤维细胞样滑膜细胞(类风湿关节炎)的影响研究[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2017, 38(2):129-131.
- [46] 白琳,杨雨欣,万巧凤,等. 黄芩苷经TLR2/NF- κ B途径减轻类风湿关节炎大鼠滑膜炎[J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(11):1569-1573.
- [47] LAI X, WEI J, DING X. Paeoniflorin antagonizes TNF- α -induced L929 fibroblastoma cells apoptosis by inhibiting NF- κ B p65 activation[J]. *Dose Response*, 2018. DOI: 10.1177/1559325818774977.
- [48] ZHAI W, MA Z, WANG W, et al. Paeoniflorin inhibits rho kinase activation in joint synovial tissues of rats with collagen-induced rheumatoid arthritis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 8(106):255-259.
- [49] XIA G, WANG X, SUN H, et al. Carnosic acid (CA) attenuates collagen-induced arthritis in db/db mice via inflammation suppression by regulating ROS-dependent p38 pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.03.023.
- [50] LIU M, ZHOU X, ZHOU L, et al. Carnosic acid inhibits inflammation response and joint destruction on osteoclasts, fibroblast-like synoviocytes, and collagen-induced arthritis rats[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(8):6291-6303.
- [51] KHANDPUR R, CARMONA RC, VIVEKANANDAN GA, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis[J]. *Sci Transl Med*, 2013. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005580.
- [52] YU Y, KOEHN CD, YUE Y, et al. Celastrol inhibits inflammatory stimuli-induced neutrophil extracellular trap formation[J]. *Curr Mol Med*, 2015, 15(4):401-410.
- [53] VENKATESHA SH, DUDICS S, ASTRY B, et al. Control of autoimmune inflammation by celastrol, a natural triterpenoid[J]. *Pathog Dis*, 2016. DOI: 10.1093/femspd/ftw059.
- [54] FANG Z, HE D, YU B, et al. High-throughput study of the effects of celastrolon activated fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis[J]. *Genes*, 2017. DOI: 10.3390/genes8090221.

(收稿日期:2018-11-13 修回日期:2019-01-04)

(编辑:唐晓莲)