

【 综述 】

中医药调控 AMPK 信号通路治疗类风湿关节炎的研究进展

王成志^{1,2}, 李松伟^{1,2*}, 杜萌萌¹, 李 桓^{1,2}

1. 河南中医药大学第一附属医院 风湿病科, 河南 郑州 450046

2. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450053

摘 要: 类风湿关节炎 (RA) 是一类以全身性自身免疫异常为核心特征的慢性疾病, 其发病机制尚不十分明确, 临床治疗仍面临难以彻底根治的困境, 患者的关节功能与日常生活质量常受严重影响。现代医学治疗 RA 存在一定的临床局限性, 因此探索更高效、安全的治疗策略已成为领域内的迫切需求。腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 作为调控细胞能量代谢稳态的关键信号分子, 近年来被证实其介导的信号通路广泛参与 RA 的病理进程, 已成为当前抗 RA 机制研究与药物研发的核心靶点通路之一。中医药在 RA 治疗中具有多靶点、多通路、多环节的独特优势, 研究发现, 生物碱类、醌类、萜类等中药活性成分可直接或间接调控 AMPK 信号通路, 经典中药复方如桂枝芍药知母汤和中药制剂如黄芩清热除痹胶囊同样能通过该通路发挥抗 RA 作用, 具体机制涵盖促进细胞凋亡、诱导细胞自噬、改善免疫微环境、减轻炎症反应、抑制氧化应激、阻断细胞焦亡 6 大维度。对近年来中医药通过 AMPK 信号通路干预 RA 的相关研究进行总结分析, 为 RA 治疗与临床方案优化提供新的思路 and 参考。

关键词: 中医药; AMPK 信号通路; 类风湿关节炎; 细胞凋亡; 自噬; 免疫微环境; 炎症反应; 氧化应激; 细胞焦亡

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)10-2989-14

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.10.026

Research progress on regulation of AMPK signaling pathway by traditional Chinese medicine in treatment of rheumatoid arthritis

WANG Chengzhi^{1,2}, LI Songwei^{1,2*}, DU Mengmeng¹, LI Huan^{1,2}

1. Department of Rheumatology, First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450053, China

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic disease characterized by systemic autoimmune abnormalities. The underlying mechanism of RA remains unclear, and clinical treatment still faces the challenge of being unable to achieve a complete cure. The joint function and quality of life of patients are often severely affected. Modern medical treatment for RA has certain clinical limitations, so exploring more efficient and safe treatment strategies has become an urgent need in the field. Adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) is a key signaling molecule that regulates the homeostasis of cellular energy metabolism. In recent years, it has been confirmed that the signaling pathways mediated by AMPK are widely involved in the pathological process of RA and have become one of the core target pathways in the current research on anti-RA mechanisms and drug development. Traditional Chinese medicine has unique advantages in treating RA, such as multiple targets, multiple pathways, and multiple links. Studies have found that bioactive components of traditional Chinese medicine, such as alkaloids, quinones, and terpenoids, can directly or indirectly regulate the AMPK signaling pathway. Classic traditional Chinese medicine formulas, such as Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction, and traditional Chinese

收稿日期: 2025-06-18

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81874465); 国家自然科学基金青年项目 (82405297); 中国博士后科学基金第 71/76 批面上项目 (2022M711083/2024M763850); 中原医疗卫生领军人才项目 (豫组通 (2017) 44 号); 河南省中医药拔尖人才项目 (2022ZYBJ10); 河南省自然科学基金资助项目 (222300420228); 河南省科技研发计划联合基金项目 (222301420089); 河南省科技攻关项目 (222102310392、252102311247); 河南省科技研发计划联合基金资助项目 (232301420069); 河南省高等学校青年骨干教师培养计划资助项目 (2024GGJS069)

作者简介: 王成志, 博士研究生, 主要从事中医药防治风湿免疫疾病研究。E-mail: 1685496995@qq.com

***通信作者:** 李松伟, 博士, 主任医师, 博士生导师, 博士后合作导师, 主要从事中医药防治风湿免疫疾病研究。E-mail: ryanzzdx@yeah.net

medicine preparations, such as Huangqin Qingre Chubi Capsules, can also exert anti-RA effects through this pathway. The specific mechanisms include promoting cell apoptosis, inducing autophagy, improving the immune microenvironment, reducing inflammatory responses, inhibiting oxidative stress, and blocking pyroptosis. By summarizing and analyzing the relevant research on the intervention of RA by traditional Chinese medicine through the AMPK signaling pathway in recent years, new ideas and references for RA treatment and clinical protocol optimization are provided.

Key words: traditional Chinese medicine; AMPK signaling pathway; rheumatoid arthritis; apoptosis; autophagy; immune microenvironment; inflammatory reaction; oxidative stress; pyroptosis

类风湿关节炎 (RA) 是一类以慢性炎症性反应为核心特征的自身免疫疾病, 临床主要表现为对称性关节疼痛、晨僵, 病情进展至晚期可出现关节畸形, 严重时甚至导致肢体功能丧失, 对患者劳动能力与生活质量造成毁灭性影响^[1]。从流行病学数据看, RA 全球发病率为 0.5%~1.0%, 而我国 RA 发病率呈持续上升趋势, 不仅显著降低患者生存质量, 同时加重了社会医疗体系的疾病负担^[2]。

在治疗领域, 现代医学目前主要采用非甾体抗炎药、糖皮质激素、传统改善病情抗风湿药以及生物制剂干预, 虽能在一定程度上缓解患者临床症状、延缓疾病进展, 但这类药物的临床应用常伴随明显不良反应, 不仅可能损伤免疫系统功能, 还会增加肝毒性反应及肿瘤发生风险, 其安全性短板成为临床治疗的重要制约因素^[3]。因此, 探索高效、便捷且不良反应更小的 RA 治疗方案, 已成为当前医学研究的迫切需求。

中医药在 RA 治疗中展现出独特优势, 其通过多通路、多靶点、多层次的协同作用, 既能有效改善患者症状、提升生活质量、增强治疗信心, 又能显著减轻治疗相关不良反应^[4]。近年来, 随着研究深度的不断拓展, 中医药治疗 RA 在临床疗效验证、基础实验探索、毒理药理学评估及作用机制解析等领域均取得突破性进展, 为 RA 的临床治疗提供了新的思路。腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 作为调控细胞及机体能量代谢稳态的关键酶, 其介导的 AMPK 信号通路在多种疾病的发生发展中发挥核心调控作用, 尤其在 RA 的病理进程中影响显著^[5]。已有研究证实, 部分中药活性成分及中药复方可通过精准调控 AMPK 信号通路及其下游相关通路, 以多机制协同发挥抗炎、抑制滑膜增生及阻断骨破坏等抗 RA 作用。基于此, 本文围绕中医药调控 AMPK 信号通路治疗 RA 的具体作用机制展开系统总结与综述, 以期后续相关研究及临床转化提供参考。

1 AMPK 信号通路概述

AMPK 是由 1 个催化亚基 α 和 2 个调节亚基

β 、 γ 构成的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 具有广泛的组织表达特性与高度的进化保守性, 已有研究证实, AMPK 被激活后可通过下调炎症细胞的表达水平发挥直接抗炎作用, 这一功能为其参与 RA 的炎症调控提供了重要理论基础^[6]。从能量代谢调控角度来看, AMPK 活化后可双向调节细胞能量代谢过程: 一方面能促进细胞对葡萄糖的摄取与转运, 显著提升葡萄糖利用效率; 另一方面在细胞能量供应不足时, 可启动脂肪酸氧化通路, 通过分解脂肪供能维持细胞能量平衡, 保障机体正常生理功能的稳定运行^[7]。而 AMPK 的活性调控与其磷酸化状态密切相关, 研究表明, AMPK 在 Thr-172 位点发生磷酸化后, 其生物活性可得到极大提升, 进而在细胞增殖、分化、凋亡等多种生物学功能中发挥关键调控作用, 这一磷酸化过程也是维持细胞能量代谢稳态的核心环节^[8]。

在信号通路调控网络中, 核因子- κ B 激酶亚基 β (IKK β) 是磷酸化 AMPK 的上游激酶, 可通过竞争性磷酸化 AMPK 和核因子 κ B 抑制蛋白 (I κ B), 调控炎症中的稳态平衡, 进一步体现了 AMPK 在“代谢-炎症”交互调控中的重要地位^[9]。AMPK 信号通路是重要的细胞能量传导通路, 其上游网络主要包含 3 部分: 一是肝激酶 B1 (LKB1), 在能量缺乏时主导 AMPK 的磷酸化过程; 二是钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 β (aMKK β), 不依赖细胞能量状态, 而是通过感知钙离子信号实现 AMPK 的活化; 三是转化生长因子 β 活化激酶 1 (TAK1), 在炎症或应激条件下介导 AMPK 的次级激活, 进一步拓展了通路的调控维度^[10]。当 AMPK 信号通路被激活后, 可多途径整合细胞内代谢通路以维持能量稳态: 其核心作用机制是抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mTORC1) 的活性, 阻断核糖体生物合成与蛋白质翻译, 同时激活自噬反应以回收受损组分, 最终维持细胞内能量稳态^[11]。

2 AMPK 信号通路调控 RA 的作用机制

研究发现, AMPK 信号通路与 RA 关系密切,

可通过调控细胞凋亡、细胞自噬、氧化应激、炎症反应、免疫微环境、细胞焦亡等 6 个途径影响 RA 的发生、进展和预后,因此,AMPK 信号通路被认为是抗 RA 治疗的关键通路。

2.1 调控 RA 细胞凋亡

细胞凋亡是一种非炎症性的程序性细胞死亡(PCD)模式,其调控过程主要依赖外源性和内源性 2 种途径,其中,外源性途径主要以肿瘤坏死因子受体超家族成员 6 (Fas) 信号通路为主,当 Fas 被激活后,可与 Fas 相关死亡域蛋白(FADD)结合,活化凋亡执行分子,进而引起细胞凋亡;而内源性凋亡途径主要是与 BCL2 相关 X 蛋白(Bax)/B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)家族蛋白的动态平衡相关,该家族成员通过调控线粒体膜电位变化、释放促凋亡因子等方式,主导细胞内源性死亡信号的传递^[12]。

在 RA 的病理进程中,细胞凋亡失衡与疾病进展密切相关:当 Bax/Bcl-2 比例(如促凋亡蛋白 Bax 表达降低、抑凋亡蛋白 Bcl-2 表达升高)失衡或 Fas 蛋白表达下调时,会直接抑制 RA 成纤维样滑膜细胞(RA-FLS)的凋亡过程,导致 RA-FLS 异常存活并过度增殖^[13]。RA 发生时,RA-FLS 细胞会表现出增殖、侵袭及迁移等“类肿瘤样特性”,可迅速侵入细胞外基质,并抵抗细胞凋亡^[14],进一步加重关节结构的破坏。研究表明,AMPK 相关信号通路在调控 RA-FLS 凋亡中发挥关键作用:例如,上调巨噬细胞刺激 1 因子(Mst1)表达,可通过抑制 AMPK/沉默信息调节因子(Sirt1)信号通路,提高 Bax、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)3/9 等促凋亡因子的表达,进而启动线粒体介导的内源性凋亡途径,促进 RA-FLS 凋亡并缓解 RA 相关症状^[15]。此外,达格列净可通过上调磷酸化 AMPK (p-AMPK)与总 AMPK (t-AMPK)的比值,直接激活 AMPK 信号通路,通过提高 Bax/Bcl-2 比值诱导 RA-FLS 凋亡,同时减轻 RA 关节软骨损伤^[16]。综上,外源性与内源性细胞凋亡途径均与 RA 的病理机制紧密相关,而 AMPK 相关信号通路可通过多靶点调控 RA-FLS 的凋亡过程。因此,以 AMPK 信号通路为靶点,通过调控 RA-FLS 凋亡恢复关节局部稳态,已成为 RA 治疗领域极具潜力的研究方向。

2.2 调控 RA 细胞自噬

细胞自噬是在自噬相关基因的调控下,利用溶酶体降解自身细胞器和大分子物质的过程。该过程不仅能高效清除细胞质内异常成分,还可将降解产

物循环利用以提供额外能量,是维持细胞物质代谢平衡与稳态的关键机制^[17]。细胞自噬与各种免疫细胞的成熟、存活和增殖等密切相关,而免疫细胞在 RA 发病机制中起关键作用^[18]。RA 炎症与自噬关系密切,当自噬发生时,可通过降解物质生成 ATP 以维持细胞功能,而 RA 关节局部缺氧微环境可进一步刺激自噬的激活,参与 RA 的病程进展^[19]。

具体到 RA 的病理环节,自噬可通过多重途径影响疾病发展:不仅参与 RA 滑膜炎放大、血管翳的异常增值,还与关节局部的骨破坏过程密切相关;而自噬相关蛋白的表达水平变化均会影响 RA 进展与预后^[20]。从分子机制看,当 RA 关节细胞处于缺氧、营养缺乏等应激状态时,可激活 AMPK 信号通路:活化 AMPK,抑制 mTORC1 活性,进而发生细胞自噬,并下调蛋白合成等能量消耗过程,影响 RA 软骨细胞增殖活性^[21]。

综上,自噬与 RA 发生发展关系紧密,而 AMPK 信号通路是诱导自噬发生的关键通路,因此,调控 AMPK 信号通路以诱导自噬反应,恢复 RA 关节局部细胞稳态,被认为是治疗 RA 的重要方法。

2.3 调控 RA 氧化应激

氧化应激主要由体内氧化和抗氧化之间的不平衡导致,这种失衡可促使细胞产生高水平的活性氧(ROS),而 ROS 过量时会大量释放促炎细胞因子,诱导转录因子高表达,进一步加重 RA 滑膜组织的炎症^[22]。在 RA 患者中,氧化应激标志物如丙二醛(MDA)的水平会持续升高,其不仅能通过损伤关节软骨基质加速关节破坏、推动疾病进展,还可干扰免疫细胞的正常功能,诱导“免疫炎症失衡”,最终导致关节局部细胞坏死与组织结构损伤^[23]。RA 关节破坏主要由破骨细胞和软骨损共同介导,而 ROS 是调节该病理现象的关键因素^[24]。高浓度的 ROS 可上调 HIF-1 α ,提高血管生成素样 4 (ANGPTL4)的表达,进而增强破骨细胞的骨吸收活性,加速关节骨组织的破坏^[25]。研究表明,AMPK/SIRT1/过氧化物酶体增殖受体 γ 辅激活因子 α (PGC-1 α) 通路的激活,可通过调控“炎症-氧化应激”交互网络,发挥显著的抗炎与抗氧化保护作用^[26]。AMPK 及下游的 PGC-1 α 在氧化代谢中发挥重要作用,激活 AMPK 可增加 PGC-1 α 表达,清除细胞内蓄积的 ROS,进而抑制氧化应激反应^[27]。综上,通过激活 AMPK 相关信号通路,可抑制氧化应激反应,进而改善 RA 病理状态,实现缓

解关节炎症, 修复病理损伤的治疗效果。

2.4 调控 RA 炎症反应

RA 是一种持续的细胞异常激活状态, 其病情发展可分非特异性炎症阶段、慢性炎症阶段、由炎症细胞因子介导的组织损伤阶段^[28]。其中, 炎症反应贯穿 RA 病程始终, 被认为是影响 RA 发生发展、疾病活动度及预后转归的关键驱动因素, 因此, 精准调控炎症反应成为 RA 治疗的核心策略之一^[29]。研究发现, 下调核因子白细胞介素 3 (NFIL3) 表达, 可抑制 AMPK/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 通路的激活, 阻止 RA-FLS 过度增殖和迁移, 并降低肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 (IL) -6、IL-8 等促炎因子的分泌, 减轻炎症反应^[30]。在药物干预层面, 应用艾拉莫德治疗后, 可显著上调 AMPK、p-AMPK 表达, 下调 HIF-1 α 表达, 激活 AMPK/HIF-1 α 信号通路, 并抑制 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-17 等促炎因子的释放, 进而改善 RA 炎症反应^[31]。综上, 炎症反应伴随 RA 发生发展全过程, 如何减轻或抑制炎症反应是治疗 RA 的关键。其中, 通过调控 AMPK 信号通路以改善炎症反应, 减轻 RA 组织损伤, 是治疗 RA 的重要途径。

2.5 调控 RA 免疫微环境

免疫微环境的稳态失衡是诸多自身免疫性疾病发生发展的核心诱因, 对于 RA 而言, 免疫微环境紊乱更是其发病的关键机制与核心病理环节。在 RA 免疫调控网络中, CD4⁺T 细胞发挥着枢纽性作用, 其功能亚群的失衡直接影响炎症走向: 其中 Th1、Th17 细胞作为促炎亚群, 可通过分泌多种炎症介质加剧局部炎症反应; 而 Th2、调节性 T 细胞 (Treg) 则属于抗炎亚群, 能通过抑制过度免疫应答维持免疫平衡, 二者的动态失衡是 RA 炎症迁延的重要原因^[32]。巨噬细胞在 RA 发病过程中起着重要作用, 其可分为 M1 型和 M2 型, 其中 M1 型主要分泌大量的促炎细胞因子, 加重炎症反应, 导致关节和组织损伤; 而 M2 型则释放一些抗炎细胞因子, 抑制炎症反应, 延缓 RA 进展, 改善临床症状^[33]。临床研究显示, 多数 RA 患者体内存在巨噬细胞异常与 M1/M2 极化比例失衡情况, 外周血多是呈现 M1/M2 混合型, 而关节腔内则以 M1 型巨噬细胞为主, 这种局部促炎表型富集正是 RA 关节炎症突出、组织损伤持续进展的重要病理基础^[34]。当 RA 发生时, 机体免疫系统呈现失衡状态, 此时炎症反应可促使 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞异常分化成多种促炎

型细胞和细胞因子, 促进破骨细胞的形成与分化, 进一步加重关节炎症, 最终导致不可逆的关节骨侵蚀^[35]。综上, RA 的发生发展与免疫微环境稳态失衡密切相关, 通过调节 M1/M2 巨噬细胞比例、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞数量和活性, 来改善免疫微环境, 是治疗 RA 的重要方法。

2.6 调控 RA 细胞焦亡

细胞焦亡是一种细胞炎症坏死方式, 主要由炎症小体触发, 并由 Caspase、焦孔素家族蛋白 (GSDM) 蛋白家族成员介导执行, 共同引发细胞焦亡反应^[36]。细胞焦亡经典途径主要依赖 Caspase-1 的活化, 其活化后可促进 IL-1 β 、IL-18 等成熟, 并释放至细胞外, 招募更多的炎症细胞, 向炎症部位聚集, 进而加重炎症反应^[37]。细胞焦亡与 RA 的病理进程存在密切关联, RA 发生时, 炎症因子 IL-1 β 可迅速激活体内的免疫细胞, 诱导诱导 IL-6、IL-18 等促炎因子大量合成, 进一步加重炎症反应, 并导致细胞焦亡的发生^[38]。在 RA 动物模型中, 通过干预细胞焦亡关键分子可显著减轻关节局部炎症反应, 改善关节肿胀、滑膜增生等炎性症状, 直观体现了抑制细胞焦亡在 RA 治疗中的潜在作用^[39]。研究发现, RA 患者体内会出现五聚蛋白 3 (PTX3) 的高表达, 其与补体 C1q 共同作用, 可激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体, 进而诱导 Caspase-1 介导的单核细胞焦亡^[40]。综上, 细胞焦亡是 RA 炎症持续加重的重要助推因素, 二者的恶性循环加剧了 RA 的病理损伤。通过抑制细胞焦亡是减轻 RA 炎症反应, 缓解 RA 症状的重要措施。

3 中医药调控 AMPK 信号通路干预 RA

中医学将 RA 归属于“痹症”, 其病因多涉及风寒湿热, 故治疗时应多选用一些祛风除湿、散寒祛湿、清利湿热等中草药进行组方变化^[41], 从而实现从整体层面调节机体状态、贯穿疾病全程的系统性治疗。中医药治疗 RA 的物质基础与形式主要分为两类: 其一为中药活性成分, 即从传统中草药中通过提取、分离、纯化得到的具有明确药理活性的单一化合物; 其二为中药复方, 这是中医学“整体观念、辨证施治”的典型体现, 通过多味中药按君臣佐使原则组合, 实现多成分、多靶点的协同作用。现有研究表明, 无论是中药活性成分还是中药复方, 均能通过调控 AMPK 信号通路及其相关互作通路, 从多个途径发挥治疗 RA 的作用 (图 1)。

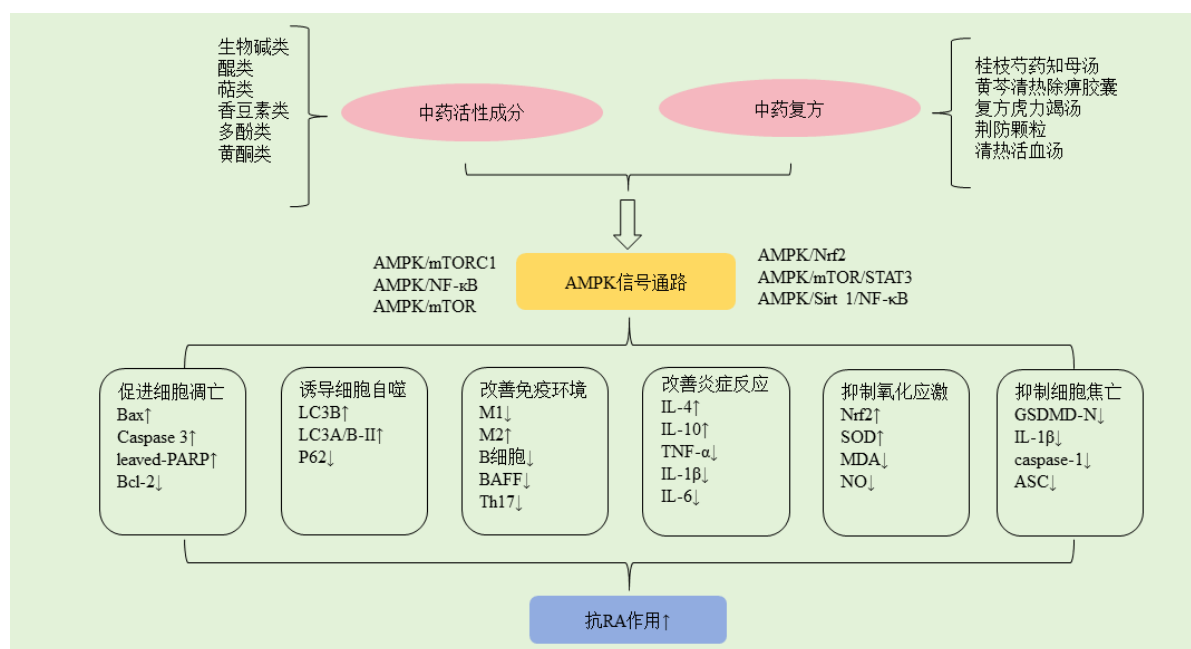


图 1 中医药调控 AMPK 信号通路治疗 RA 的作用机制

Fig. 1 Mechanism of traditional Chinese medicine regulating AMPK signaling pathway in treatment of RA

3.1 中药活性成分

3.1.1 生物碱类 研究发现,小檗碱(BBR)、白屈菜红碱(CTL)、青藤碱(SIN)等生物碱类活性成分可调控 AMPK/mTORC1、AMPK/NF-κB、AMPK/mTOR 等信号通路,通过调控细胞凋亡、调控细胞自噬、改善免疫微环境、改善炎症反应等途径来发挥抗 RA 作用。

BBR 又名黄连素,来源于毛茛科植物黄连,是典型的异喹啉类生物碱。研究发现,100、200 mg·kg⁻¹ 的 BBR 可上调 AMPK 蛋白表达,下调 mTORC1 蛋白表达,进而激活 AMPK/mTORC1 信号通路,抑制 M1 巨噬细胞糖酵解重编程,促进巨噬细胞向抗炎的 M2 表型极化,最终减轻胶原诱导性关节炎(CIA)小鼠的关节炎症程度^[42];另 1 项研究发现,40、80、160 mg·kg⁻¹ 的 BBR 可显著上调 p-AMPK 表达,下调 p-p65、磷酸化核因子-κB (p-NF-κB)、磷酸化核因子 κB 抑制蛋白 α(p-IκBα) 表达,激活 AMPK/NF-κB 信号通路,提高精氨酸酶-1 (Arg-1)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、IL-10、转化生长因子 β (TGF-β) 的表达,降低 TNF-α、IL-1β、IL-6 表达,恢复 M1/M2 巨噬细胞的免疫平衡,且能显著降低胸腺指数及胸腺细胞增殖指数,改善佐剂诱导性关节炎(AIA)大鼠的关节炎症^[43];此外,体外实验表明,1、5、10、

20 μmol·L⁻¹ 的 BBR 可通过上调激活转录因子 3 (ATF3) 的表达,升高 p-AMPK 水平,激活 AMPK 信号通路,不仅降低 TNF-α、IL-1β、IL-6 等炎症因子表达以改善 CIA 小鼠的炎症反应,还能下调基质金属蛋白酶(MMP)表达,抑制滑膜细胞 SW982 增殖活力,减少滑膜增生,改善关节损伤^[44]。此外,研究者均匀混合 500 μL 的 PseP 胶束与 200 μL 的 BBR,后加入到 8 mL 磷酸盐缓冲盐溶液中,剧烈搅拌后制作 ROS 响应 BBR 聚合物胶束(BPseP),研究发现,其可激活 AMPK 信号通路,下调固醇调节元件结合蛋白 1 (SREBP1)、脂肪酸合酶(FASN)表达,抑制脂肪生成;还可降低 IL-1、IL-6 表达,减轻 AIA 小鼠炎症反应;同时能上调 Treg 比例,降低 CD8⁺T 细胞活性,改善免疫微环境^[45]。CTL 提取自罂粟科植物白屈菜,属于苯并菲啶类生物碱。研究发现,5、10 mg·kg⁻¹ 的 CTL 可上调 p-AMPK、磷酸化 UNC-51 样激酶 1 (p-ULK-1) 表达,下调 p-mTOR 表达,激活 AMPK/mTOR/ULK-1 信号通路,一方面提高 Bax、Caspase-3 表达,降低 Bcl-2 表达,促进滑膜细胞凋亡,另一方面提高微管相关蛋白 1 轻链 3beta (LC3B) 表达,降低整合体 1 (P62) 表达,促进滑膜细胞自噬;同时降低 TNF-α、IL-6、IL-1β 等炎症因子水平,改善 AIA 大鼠的炎症反应^[46]。SIN 主要来源于防己科植物青

风藤,属于异喹啉类生物碱。研究证实,25、50、100 mg·kg⁻¹的 SIN 可上调 AMPK 表达,下调 mTOR 表达,激活 AMPK/mTOR 信号通路,抑制 RA-FLS 细胞生长活性,同时降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子的表达,减轻 AIA 小鼠的炎症反应^[47]。

3.1.2 醌类 研究发现,紫草素(SKN)、大黄素(EMO)可激活 AMPK/mTOR/ULK-1、AMPK/核因子(红细胞衍生 2)相关因子 2(Nrf2)信号通路,通过调控细胞凋亡、细胞自噬、氧化应激,改善炎症反应等途径来减轻 RA 症状。

SKN 是一种提取自紫草的醌类化合物,研究发现,0.5、1.0、2.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 SKN 可上调 p-AMPK、p-ULK-1 表达,下调 p-mTOR 表达,激活 AMPK/mTOR/ULK-1 信号通路,通过提高 Bax、cleaved-Caspase 3、聚 ADP 核糖聚合酶切割产物(cleaved-PARP)表达,降低 Bcl-2 表达,促进 RA 成纤维滑膜细胞 MH7A 凋亡;同时提高 LC3B 表达,降低 P62 表达,诱导细胞自噬反应;此外,SKN 还可降低增殖标志物降低 Ki-67 表达,抑制 MH7A 细胞增殖,减轻 AIA 大鼠症状^[48-49];另 1 项研究表明,0.5、2.0 mg·mL⁻¹ 的 SKN 可上调 AMPK 表达,激活 AMPK 信号通路,提高 Arg-1、iNOS、IL-10 表达,降低 TNF- α 、IL-1 β 表达,促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型极化,增强抗炎作用,减轻 CIA 小鼠炎症反应^[50]。EMO 是一种来自大黄的蒽醌类化合物,研究发现,10 mg·kg⁻¹ 的 EMO 可上调 AMPK、p-AMPK、Nrf2 表达,激活 AMPK/Nrf2 信号通路,一方面降低 NLRP3、cleaved Caspase-1 表达,减轻炎症反应;另一方面提高 Nrf2、超氧化物歧化酶(SOD)表达,抑制氧化应激反应,缓解 CIA 小鼠疼痛症状^[51]。

3.1.3 萜类 研究发现,吴茱萸苷(CA)、野马追内酯 B(EB)等萜类活性成分,可通过调控 AMPK/Sirt 1/NF- κ B、AMPK/mTOR/ULK-1 信号通路,调控细胞凋亡和自噬、改善炎症反应等,发挥抗 RA 作用。

CA 提取自藏药翼首草的环烯醚萜苷类化合物,研究发现,10、20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 CA 可上调 p-AMPK、Sirt 1 表达,下调 I κ B α 、p-NF- κ B p65 表达,激活 AMPK/Sirt 1/NF- κ B 信号通路;在细胞层面,CA 可增加 RA 成纤维样滑膜细胞系 HFLS-RA 内 ROS、Ca²⁺ 浓度,导致 MMP 耗散、线粒体通透性转换孔(MPTP)开放,增加线粒体膜通透性,进

而提高 Bax/Bcl-2 比值,诱导 HFLS-RA 细胞发生线粒体介导的凋亡;同时,CA 还能降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的表达,减轻炎症反应^[52-53]。EB 是来自野马追的干燥全草,属于倍半萜内酯类成分,研究发现,8、16 mg·kg⁻¹ 的 EB 可上调 p-AMPK、p-ULK-1 表达,下调 p-mTOR 表达,激活 AMPK/mTOR/ULK-1 信号通路;在细胞效应方面,能够提高 LC3B 表达、降低 P62 表达,促进 RA-FLS 细胞自噬;同时可提高 Bax、Caspase-3、cleaved-PARP 表达,降低 Bcl-2 表达,诱导 RA-FLS 细胞凋亡;此外,EB 还能降低 TNF- α 、IL-1 β 表达,改善 AIA 大鼠炎症反应,减轻关节损伤^[54]。

3.1.4 香豆素类 研究发现,蛇床子素(OST)、尿石素 A(UA)可通过调控 AMPK、AMPK/NF- κ B 信号通路,改善炎症反应、调节细胞凋亡和焦亡等,发挥抗 RA 作用。

OST 是来自当归的一种香豆素活性成分,体外实验表明,25、50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 OST 可上调 AMPK α 表达,激活 AMPK 信号通路,抑制 NLRP3 炎症小体激活,降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 表达,改善 CIA 大鼠炎症损伤;还可纠正线粒体结构与功能异常情况,恢复线粒体稳态,促进 RA-FLS 细胞凋亡;同时 OST 还可降低细胞内 ROS 表达,抑制氧化应激反应^[55]。研究发现,10、20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 UA 可通过上调 p-AMPK 表达,下调 p-NF- κ B 表达,激活 AMPK/NF- κ B 信号通路,一方面降低 GSDMD-N、IL-1 β 、Caspase-1、凋亡相关颗粒样蛋白(ASC)表达,抑制 CIA 小鼠滑膜细胞焦亡;另一方面能下调 TNF- α 、IL-1 β 表达,减轻炎症反应,延缓软骨破坏^[56]。

3.1.5 多酚类 白藜芦醇(RSV)、姜黄素(Cur)等多酚类活性成分可通过激活 AMPK、AMPK/SIRT1 信号通路,抑制氧化应激、改善炎症反应、改善免疫微环境等途径来发挥抗 RA 作用。

研究发现,50 mg·kg⁻¹ 的 RSV 可通过上调 AMPK、SIRT1 表达,激活 AMPK/SIRT1 信号通路,一方面提高 SOD、谷胱甘肽(GSH)表达,降低 MDA 水平,抑制氧化应激;另一方面能升高转谷氨酰胺酶(TGM2)、细胞肌腱膜纤维肉瘤因子(c-MAF)表达,促进 M2 巨噬细胞极化;同时可提高 IL-10 表达,减轻 AIA 大鼠炎症反应^[57]。研究发现,25 μg 的 Cur 可上调 AMPK 表达,下调 mTOR、STAT3 表达,激活 AMPK/mTOR/STAT3 信号通路,降低 Th17、B 淋巴细胞活化因子(BAFF)表达,减少 B

细胞数量并抑制其活化,改善 CIA 小鼠免疫微环境,减轻关节症状^[58]。

3.1.6 黄酮类 研究发现,黄腐酚(Xn)、柚皮素(NAR)等黄酮类活性成分可激活 AMPK、AMPK/ULK1 信号通路,通过调节氧化应激、自噬、巨噬细胞极化、改善炎症反应等途径,发挥抗 RA 作用。

Xn 是来自啤酒花的黄酮类活性成分,研究发现,10 mg·kg⁻¹ 的 Xn 可通过上调 pAMPK-Thr172 表达,激活 AMPK 信号通路,一方面提高 Nrf2 表达,降低 ROS 表达,抑制氧化应激;另一方面降低 Caspase-1、IL-1β 表达,抑制 NLRP3 炎症小体活化,减轻炎症反应^[59]。NAR 主要来自于来自漆树科植物,属于黄酮类化合物,研究表明,25、50、100 mg·kg⁻¹ 的 NAR 可通过上调 p-AMPK、磷酸化乙酰辅酶 A 羧化酶(p-ACC)、p-ULK1 表达,激活 AMPK/ULK1 信号通路,提高 LC3A/B-II 表达,降低 p-62 表达,促进自噬反应;同时能降低小鼠单核巨噬细胞系 RAW264.7 细胞的 ROS 水平,抑制 LPS 诱导的巨噬细胞极化和氧化应激;此外,NAR 还可降低 TNF-α、IL-1β、IL-17、TGF-β 表达,改善 CIA 大鼠炎症反应^[60]。

3.1.7 其他 研究发现,山茱萸联合芍药、熊去氧胆酸(UDCA)等可通过激活 AMPK、AMPK/ULK1、

AMPK/NF-κB 等信号通路,来促进细胞凋亡、抑制氧化应激、改善炎症反应、改善免疫微环境等途径来减轻 RA 组织损伤,延缓病情进展。

山茱萸与芍药是中药复方中常用的药对。研究发现,按每天 3.36 mg·kg⁻¹ 山茱萸联合 6.27 mg·kg⁻¹ 芍药的剂量给药,可通过上调 AMPK、p-AMPK 表达,激活 AMPK 信号通路,提高 Bax、cleaved Caspase-3、细胞色素 C(Cyt C)表达,降低 Bcl-2 表达,促进 CIA 大鼠滑膜细胞凋亡;还可降低 MDA、NO 表达,提高 SOD 表达,抑制氧化应激;同时可下调 TNF-α、IL-1β、IL-6 表达,上调 IL-10 表达,改善 CIA 大鼠炎症反应^[61]。

研究发现,100 μmol·L⁻¹ 的 UDCA 可通过上调 p-AMPK 表达,激活 AMPK 信号通路,提高小异二聚体伴侣相互作用亮氨酸拉链蛋白(SMILE)蛋白表达以及过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(PPARγ)的转录活性,抑制 Th17 细胞分化,恢复 Th17/Treg 免疫平衡,改善 CIA 小鼠症状^[62]。中药活性成分调控 AMPK 信号通路治疗 RA 的作用机制见表 1。

3.2 中药复方

中药复方基于君臣佐使配伍原则,通过多成分、多靶点、多途径发挥协同治疗效应。在 RA 治疗中,不同功效的中药复方可通过调控 AMPK、

表 1 中药活性成分调控 AMPK 信号通路治疗 RA 的作用机制
Table 1 Mechanism of action of Chinese herbal active components in regulating AMPK signaling pathway for treatment of rheumatoid arthritis

分类	成分	来源	动物/细胞模型	调控 AMPK 信号通路	抗 RA 作用机制
生物碱类	BBR ^[42-45]	黄连	CIA 小鼠	AMPK↑、mTORC1↓; AMPK/mTORC1 通路↑	M1 糖酵解↓; M2 极化↑、炎症反应↓
			AIA 大鼠	p-AMPK↑、p-p65、p-NF-κB、p-IκBα↓; AMPK/NF-κB 通路↑	Arg-1、iNOS、IL-10、TGF-β↑; TNF-α、IL-1β、IL-6↓; M1/M2 免疫平衡; 炎症反应↓
			CIA 小鼠、SW982 细胞	p-AMPK↑、AMPK 通路↑	TNF-α、IL-1β、IL-6↓, 炎症反应↓; MMP↓、SW982 增殖↓
	CTL ^[46]	白屈菜	AIA 小鼠	AMPK 通路↑	SREBP1、FASN↓, 脂肪生成↓; IL-1、IL-6↓, 炎症反应↓; Treg↑, CD8 ⁺ T↓, 免疫微环境↑
			AIA 大鼠	p-AMPK、p-ULK-1↑; p-mTOR; AMPK/mTOR/ULK-1 通路↑	Bax、caspase 3↑, Bcl-2↓, 细胞凋亡↑; LC3B↑、P62↓, 自噬↑; TNF-α、IL-6、IL-1β↓; 炎症反应↓
	SIN ^[47]	青风藤	AIA 小鼠	AMPK↑、mTOR↓; AMPK/mTOR 通路↑	RA-FLS 细胞生长↓; TNF-α、IL-1β、IL-6↓, 炎症反应↓

表 1 (续)

分类	成分	来源	动物/细胞模型	调控 AMPK 信号通路	抗 RA 作用机制
醌类	SKN ^[48-50]	紫草	AIA 大鼠、MH7A 细胞	p-AMPK、p-ULK-1↑, p-mTOR↓, AMPK/mTOR/ULK-1 通路↑	Bax、cleaved-caspase 3、cleaved-PARP↑, Bcl-2↓, 细胞凋亡↑; LC3B↑, P62↓, 自噬↑; Ki-67↓, 细胞增殖↓
			CIA 小鼠	AMPK↑, AMPK 通路↑	Arg-1、iNOS、IL-10↑, TNF-α、IL-1β↓, M2 巨噬细胞极化↑
	EMO ^[51]	大黄	CIA 小鼠	AMPK、p-AMPK、Nrf2↑, AMPK/Nrf2 通路↑	NLRP3、Cleaved caspase-1↓, 炎症反应↓; Nrf2、SOD↑, 氧化应激↓
萜类	CA ^[52-53]	翼首草	HFLS-RA 细胞	p-AMPK、Sirt 1↑, IκBα、p-NF-κB p65↓, AMPK/Sirt 1/NF-κB 通路↑	ROS、Ca ²⁺ ↑, MMP、MPTP↑, 膜通透性↑; Bax/Bcl-2↑, 细胞凋亡↑; TNF-α、IL-1β、IL-6↓, 炎症反应↓
	EB ^[54]	野马追	AIA 大鼠、RA-FLS 细胞	p-AMPK、p-ULK-1↑, p-mTOR↓, AMPK/mTOR/ULK-1 通路↑	LC3B↑、P62↓, 细胞自噬↑; Bax、Caspase-3↑, Bcl-2↓, 细胞凋亡↑TNF-α、IL-1β↓, 炎症反应↓
香豆素类	OST ^[55]	蛇床子	CIA 大鼠	AMPKα↑, AMPK 通路↑	TNF-α、IL-1β、IL-6↓, 炎症反应↓; 细胞凋亡↑; ROS↓, 氧化应激↓
	UA ^[56]	—	CIA 小鼠	p-AMPK↑, p-NF-κB↓, AMPK/NF-κB 通路↑	GSDMD-N、IL-1β、caspase-1、ASC↓, 细胞焦亡↓; 炎症反应↓
多酚类	RSV ^[57]	藜芦	AIA 大鼠	AMPK、SIRT1↑, AMPK/SIRT1 通路↑	SOD、GSH↑, MDA↓, 氧化应激↓; TGM2、c-MAF↑, M2 巨噬细胞极化↑; IL-10↑, 炎症反应↓
	Cur ^[58]	姜黄	CIA 小鼠	AMPK↑, mTOR、STAT3↓, AMPK/mTOR/STAT3 通路↑	Th17、BAFF、B 细胞↓, 免疫微环境↑
黄酮类	Xn ^[59]	啤酒花	CIA 小鼠	pAMPK↑, AMPK 通路↑	Nrf2↑、ROS↓, 氧化应激↓; Caspase-1、IL-1β↓, NLRP3 炎性小体↓, 炎症反应↓
	NAR ^[60]	漆树科植物	CIA 大鼠	p-AMPK、p-ACC、p-ULK1↑, AMPK/ULK1 通路↑	LC3A/B-II↑, p-62↓, 自噬↑; ROS↓, 氧化应激↓; TNF-α、IL-1β、IL-17、TGF-β↓, 炎症反应↓
其他	山茱萸联合芍药 ^[61]	—	CIA 大鼠	AMPK、p-AMPK↑, AMPK 通路↑	Bax、cleaved Caspase-3、Cyt C↑, Bcl-2↓, 细胞凋亡↑; MDA、NO↓, SOD↑, 氧化应激↓; TNF-α、IL-1β、IL-6↓, IL-10↑, 炎症反应↓
	UDCA ^[62]	—	CIA 小鼠	p-AMPK↑, AMPK 通路↑	SMILE、PPARγ↑, Th17 分化↓, Th17/Treg 免疫平衡

“↑”表示上调/激活/改善/增强; “↓”表示下调/抑制/减少/阻滞。

“↑” indicates upgrade/activate/improve/enhance; “↓”indicates reduce/inhibit/decrease/block.

AMPK/mTOR/ULK-1、AMPK/叉头盒蛋白 O3 (FoxO3a) 等信号通路,从诱导细胞自噬、改善炎症反应、调节免疫微环境、纠正代谢紊乱及抑制铁死亡等维度发挥抗 RA 作用,且部分复方已在临床研

究中证实其疗效^[63-65]。

3.2.1 祛风除湿散寒 桂枝芍药知母汤源自《金匮要略》，由桂枝、芍药、知母、附子等组成，具有祛风除湿、温经散寒的功效，研究表明，分别给予 CIA 大鼠每天 0.8、1.6、3.2 g·kg⁻¹ 的桂枝芍药知母汤，可通过上调 p-AMPK、p-ULK-1 表达，下调 p-mTOR 表达，激活 AMPK/mTOR/ULK-1 信号通路，提高 LC3BII/LC3BI 比值，降低 p62 表达，诱导软骨细胞自噬以保护软骨组织；还可通过提高 IL-10 表达，降低促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平，显著改善 CIA 大鼠炎症反应^[66]。复方虎力竭汤主要由清风藤、附子、虎杖、丹参等组成，具有祛风除湿、散寒止痛的功效，研究发现，给予 CIA 大鼠 11.88 g·kg⁻¹ 的复方虎力竭汤可提高 AMPK α 、p-AMPK α 表达，激活 AMPK 信号通路，进而通过下调 M1 型巨噬细胞标志物 CD86 表达，上调 M2 型巨噬细胞标志物 CD206 表达，调控巨噬细胞极化平衡；同时能下调滑膜细胞增殖标志物 CD90 表达以抑制滑膜增生，降低血管内皮生长因子（VEGF）表达以抑制关节内血管生成，并抑制破骨细胞活性，最终减轻 CIA 大鼠关节炎症，改善关节组织病理损伤，缓解关节肿胀^[67]。荆防颗粒是基于经典方剂“荆防败毒散”研制的中成药，由羌活、独活等组成，具有发汗解表，散风祛湿的功效。研究发现，0.5、1.0、2.0 g·kg⁻¹ 的荆防颗粒可上调 p-AMPK α 表达以及 p-AMPK α /AMPK α 比值，激活 AMPK 信号通路，在代谢调节方面，能提高短链脂肪酸（SCFAs）、中链脂肪酸（MCFAs）、长链脂肪酸（LCFAs）水平，改善脂肪酸代谢紊乱；在细胞死亡调控方面，通过降低铁死亡关键蛋白酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4（ACSL4）、赖氨酰氧化酶（LOX）表达，上调铁死亡抑制蛋白 SLC3A2、SCL7A11、GPX4 表达，抑制铁死亡；同时可降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎因子水平，减轻 CIA 大鼠关节肿胀程度，改善轻度滑膜增生，缓解关节病理损伤^[68]。

3.2.2 清热祛湿活血 清热活血汤由黄柏、白术、薏苡仁、丹参、川芎等组成，具有清热祛湿、活血止痛的功效，临床研究显示，服用清热活血汤（每日 2 次，早餐和晚餐后 0.5 h 服用，持续 24 周）后，RA 患者的疾病活动评分-28（DAS28）、C 反应蛋白（CRP）、红细胞沉降率（ESR）、压痛关节计数（TJC）、肿胀关节计数（SJC）等 RA 相关指标均有

所改善，证实其临床疗效；动物实验进一步验证，给予 CIA 大鼠高剂量（54 g·kg⁻¹·d⁻¹）清热活血汤，可通过抑制果糖双磷酸酶 1（FBP1）表达，上调 AMPK、p-AMPK 表达，激活 AMPK 信号通路；一方面降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎因子表达，提高抗炎因子 IL-10 水平，减轻炎症反应；另一方面能抑制滑膜细胞过度增殖，改善关节肿胀程度，降低关节炎指数^[69]。

3.2.3 健脾化湿清热 黄芩清热除痹胶囊由黄芩、栀子、白术、茯苓、秦艽等组成，具有健脾化湿、清热通络的功效。临床研究结果表明，患者服用该药（每次 3 粒，每日 3 次）后，患者外周血中 AMPK- α 1、p-FoxO3、线粒体锰超氧化物歧化酶（MnSOD 蛋白）表达显著上调，激活 AMPK-FoxO3a-MnSOD 信号通路；一方面提高 SOD、总抗氧化能力（TAOC）活性，降低脂质过氧化（LPO）、MDA 表达，有效抑制氧化应激损伤；另一方面通过提高 IL-4、IL-10 表达，降低血清超敏 C-反应蛋白（Hs-CRP）、类风湿因子（RF）、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎因子水平，减轻炎症反应，改善关节疼痛、肿胀等临床症状^[70]。含药血清研究显示，通过 ig 制备黄芩清热除痹胶囊含药血清（低、中、高剂量分别为 189、378、756 mg·kg⁻¹，每日 1 次，连续 3 d；对照组给予等体积 0.9%氯化钠溶液），体外实验显示，含药血清可上调 p-AMPK、p-FoxO3a 表达，激活 AMPK/FoxO3a 信号通路；同样能提高 TAOC、SOD 水平，降低 MDA、LPO 表达以抑制氧化应激；同时降低 IL-1 β 表达、提高 IL-4 表达，进一步验证其改善 RA 炎症反应的作用机制^[71]。中药复方调控 AMPK 信号通路治疗 RA 的作用机制见表 2。

4 结语与展望

目前 RA 的发病机制尚不十分明确，可能与体质、环境及免疫因素相关，现代医学虽能通过抗炎、免疫抑制等手段缓解 RA 症状，但存在根治难度大、长期应用不良反应显著等局限。相比之下，中医药在抗 RA 综合治疗方面作用日益凸显，疗效显著。AMPK 信号通路作为调控细胞能量代谢、应激反应及免疫平衡的核心通路，可通过干预细胞凋亡、自噬、炎症反应等多个环节调控 RA 的发生发展，成为中医药治疗 RA 的关键作用靶点。基于本研究对现有文献的梳理，中医药调控 AMPK 信号通路抗 RA 的研究特征可总结如下：①通路调控特征，当前研究主要聚焦于 AMPK 下游及互作紧密的信号

表 2 中药复方调控 AMPK 信号通路治疗 RA 的作用机制

Table 2 Mechanism of action of traditional Chinese medicine compound in regulating AMPK signaling pathway for treatment of rheumatoid arthritis

分类	中药复方	实验对象	调控 AMPK 信号通路	抗 RA 作用机制
祛风除湿 散寒	桂枝芍药知母汤 ^[66]	CIA 大鼠	p-AMPK、p-ULK-1↑, p-mTOR↓, AMPK/mTOR/ULK-1 通路↑	LC3BII/LC3BI↑, p62↓, 自噬↑; IL-10↑, TNF-α、IL-1β、IL-6↓, 炎症反应↓
	复方虎力竭汤 ^[67]	CIA 大鼠	AMPKα、p-AMPKα↑, AMPK 通路↑	CD86↓, CD206↑, M1↓, M2↑; 滑 膜增生↓, 血管生成↓
	荆防颗粒 ^[68]	CIA 大鼠	p-AMPKα↑, p-AMPKα/AMPKα↑, AMPK 通路↑	SCFAs、MCFAs、LCFAs↑, 代谢 ↑; ACSL4、LOX↓, SLC3A2、 SCL7A11、GPX4↑, 铁死亡↓; 炎症反应↓
清热祛湿 活血	清热活血汤 ^[69]	RA 患者、 CIA 大鼠	AMPK、p-APK↑, AMPK 通路↑	TNF-α、IL-1β、IL-6↓, IL-10↑, 炎 症反应↓
健脾化湿 清热	黄芩清热除痹 胶囊 ^[70-71]	RA 患者	AMPK-α1、p-FoxO3、MnSOD↑, AMPK-FoxO3a-MnSOD 通路↑	SOD、TAOC↑, LPO、MDA↓, 氧 化应激↓; IL-4、IL-10↑, Hs- CRP、RF、IL-1β、TNF-α、IL- 6↓, 炎症反应↓
		RA 患者	p-AMPK、p-FoxO3a↑, AMPK/ FoxO3a 通路↑	TAOC、SOD↑, MDA、LPO↓, 氧 化应激↓; IL-1β↓, 炎症反应↓

“↑”表示上调/激活/改善/增强; “↓”表示下调/抑制/减少/阻滞。

“↑” indicates upgrade/activate/improve/enhance; “↓” indicates reduce/inhibit/decrease/block.

通路, 包括 AMPK/NF-κB、AMPK/mTOR、AMPK/mTOR/ULK-1 等; 且无论是中药活性成分还是中药复方均以“激活 AMPK 信号通路”为核心调控方式, 通过 AMPK 的活化进一步介导下游通路的协同调节; ②作用机制焦点, 主要集中于调控细胞凋亡、自噬、氧化应激、炎症反应、免疫微环境、细胞焦亡 6 个维度。其中, 调控细胞凋亡和自噬、改善炎症反应的研究较丰富; ③在中药活性成分层面, 研究主要集中于生物碱类、醌类等, 其中生物碱类研究较丰富; 在中药复方层面, 研究主要围绕祛风除湿散寒、健脾化湿清热等典型证展开, 复方种类局限, 覆盖的 RA 中医证型不够全面; ④研究类型方面, 现有研究以基础实验为主, 中药活性成分的研究均基于动物模型 (如 CIA、AIA 小鼠) 或滑膜细胞系 (如 MH7A、SW982); 仅有少数中药复方 (黄芩清热除痹胶囊、清热活血汤) 开展了临床研究, 证实其对 RA 患者疾病活动指标 (如 DAS28、CRP、ESR) 的改善作用, 整体临床转化证据链仍不完整; ⑤成分作用机制各异, 部分中药活性成分具有多机制的抗 RA 作用, 如 BBR 可改善免疫微环境和炎症反应; EMO 可改善炎症反应、抑

制氧化应激; RSV 可抑制氧化应激、改善免疫微环境和炎症反应等; 而另一些活性成分的作用机制则较为单一, 如 SIN 主要聚焦于炎症改善, Cur、UDCA 则以免疫微环境调节为核心作用方向。

尽管中医药调控 AMPK 信号通路抗 RA 的研究取得了一定进展, 但仍存在诸多局限: ①现有研究多局限于与 mTOR、NF-κB 的直接互作, 对 AMPK 与 JAK/STAT、PI3K/Akt、Nrf2 等其他 RA 相关通路的交叉调控关系尚未深入探索, 难以完整揭示 AMPK 通路在中医药抗 RA 中的网络调控机制; ②对细胞凋亡和自噬、炎症反应的研究较为深入, 对细胞凋亡、自噬及炎症反应的研究较为深入, 但对肠道菌群调节、非编码 RNA (如 miRNA、lncRNA) 介导的表观遗传调控、代谢重编程等与 RA 发病密切相关的机制尚未涉及, 且氧化应激、细胞焦亡、免疫微环境的研究深度不足; ③中药活性成分方面, 生物碱类研究较多, 醌类、多酚类等研究较少, 而多糖类未涉及; 中药复方研究较为局限, 且多为小样本探索, 缺乏多中心、大样本的验证研究, 难以体现中医药“辨证论治”的个体化优势; ④研究类型方面, 主要是动物及细胞研究, 临床研究较少,

其在人体中的 AMPK 调控效应及安全性仍需进一步验证。

因此,未来应继续加强 AMPK 相关信号通路研究,更深层次、更广范围地探究该信号通路与 RA 的关系以及中医药对该通路的调控作用;另外,抗 RA 作用机制方面,继续加强研究较多机制的深度,提高研究较少机制的力度,增加未涉及到机制的广度;同时还要提高中药活性成分提取技术,增加药物靶向性和安全性,拓展多糖类等对 AMPK 信号通路调控作用的研究,力争丰富中药活性成分抗 RA 研究;还应推动临床行之有效的中药复方研究,立足于实际临床需要,开展更多真实、可靠的临床研究,验证其抗 RA 作用并推广,促进新型药物研发和应用,将中医药治疗 RA 的研究成果转化为实际可用的临床方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Díaz-González F, Hernández-Hernández M V. Arthritis reumatoide [J]. Med Clínica, 2023, 161(12): 533-542.
- [2] Wu D, Luo Y H, Li T, et al. Systemic complications of rheumatoid arthritis: Focus on pathogenesis and treatment [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1051082.
- [3] Prasad P, Verma S, Surbhi, et al. Rheumatoid arthritis: Advances in treatment strategies [J]. Mol Cell Biochem, 2023, 478(1): 69-88.
- [4] Pan Z Z, Li F C, Xu Y J, et al. Fu-zi decoction attenuate rheumatoid arthritis *in vivo* and *in vitro* by modulating RANK/RANKL signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1423884.
- [5] Lee H R, Yoo S J, Kim J, et al. The LKB1-AMPK signaling axis modulates ferroptosis in fibroblast-like synoviocytes derived from rheumatoid arthritis [J]. Biomedicines, 2025, 13(2): 321.
- [6] Jiang P, Ren L J, Zhi L, et al. Negative regulation of AMPK signaling by high glucose via E3 ubiquitin ligase MG53 [J]. Mol Cell, 2021, 81(3): 629-637.e5.
- [7] Sadria M, Seo D, Layton A T. The mixed blessing of AMPK signaling in cancer treatments [J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 105.
- [8] Kim J, Yang G, Kim Y, et al. AMPK activators: Mechanisms of action and physiological activities [J]. Exp Mol Med, 2016, 48(4): e224.
- [9] Liu J, Zhuang Y X, Wu J L, et al. IKK β mediates homeostatic function in inflammation via competitively phosphorylating AMPK and I κ B α [J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(2): 651-664.
- [10] Li J M, Xiao F, Wang S Q, et al. LncRNAs are involved in regulating ageing and age-related disease through the adenosine monophosphate-activated protein kinase signalling pathway [J]. Genes Dis, 2023, 11(5): 101042.
- [11] Wang S, Li H, Yuan M, et al. Role of AMPK in autophagy [J]. Front Physiol, 2022, 13: 1015500.
- [12] Panga V, Kallor A A, Nair A, et al. Mitochondrial dysfunction in rheumatoid arthritis: A comprehensive analysis by integrating gene expression, protein-protein interactions and gene ontology data [J]. PLoS One, 2019, 14(11): e0224632.
- [13] Pi H, Fu Q, Liu J, et al. Excessive apoptosis, glycolysis, and abnormal levels of gluconeogenase in rheumatoid arthritis involves in the dysregulation of glucose metabolism: An animal model study [J]. Autoimmunity, 2025, 58(1): 2499730.
- [14] Liu J, Zhang Q, Li R L, et al. Anti-proliferation and anti-migration effects of an aqueous extract of *Cinnamomi ramulus* on MH7A rheumatoid arthritis-derived fibroblast-like synoviocytes through induction of apoptosis, cell arrest and suppression of matrix metalloproteinase [J]. Pharm Biol, 2020, 58(1): 863-877.
- [15] Wang Y J, Yang Q, Shen S P, et al. Mst1 promotes mitochondrial dysfunction and apoptosis in oxidative stress-induced rheumatoid arthritis synoviocytes [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(16): 16211-16223.
- [16] El-Demerdash A A, Darwish S F, El-Derany M O, et al. Dapagliflozin targets the crosstalk between apoptosis, autophagy, and Hedgehog signaling pathways through AMPK activation in the adjuvant-induced arthritic rat model [J]. Inflammopharmacology, 2025, 33(6): 3157-3176.
- [17] Debnath J, Gammoh N, Ryan K M. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2023, 24(8): 560-575.
- [18] 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: 117734.
- [19] 熊浪, 兰维娅, 唐芳, 等. HIF-1 α /BNIP3 信号通路介导滑膜细胞自噬在类风湿关节炎中的作用研究进展 [J]. 河北医科大学学报, 2025, 46(4): 488-492.
Xiong L, Lan W Y, Tang F, et al. Research progress on autophagy of synovial cells mediated by HIF-1 α /BNIP3 signaling pathway in rheumatoid arthritis [J]. J Hebei Med Univ, 2025, 46(4): 488-492.
- [20] 张妮雪, 苏晓慧, 田雅格, 等. 自噬在类风湿关节炎中的作用及中药干预研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂

- 志, 2021, 27(6): 169-175.
- Zhang N X, Su X H, Tian Y G, et al. Research progress of role of autophagy in rheumatoid arthritis and traditional Chinese medicine intervention [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2021, 27(6): 169-175.
- [21] Chun Y, Kim J. AMPK-mTOR signaling and cellular adaptations in hypoxia [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(18): 9765.
- [22] Ji J, Zhang L J, Zhang Q X, et al. Functional disability associated with disease and quality-of-life parameters in Chinese patients with rheumatoid arthritis [J]. Health Qual Life Outcomes, 2017, 15(1): 89.
- [23] Gao C H, Zhang C Q, Wen L X, et al. Regulation of reactive oxygen species and the role of mitochondrial apoptotic-related genes in rheumatoid arthritis [J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 2165.
- [24] 郭婉怡, 袁蓓, 张妮雪, 等. 活性氧(ROS)对类风湿性关节炎关节破坏的影响研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(18): 2182-2186, 2193.
- Guo W Y, Yuan B, Zhang N X, et al. Effect of reactive oxygen species (ROS) on bone destruction in rheumatoid arthritis [J]. Chin J Immunol, 2021, 37(18): 2182-2186, 2193.
- [25] Qi X, Bie M M, Jiang R Y, et al. HIF-1 α regulates osteoclastogenesis and alveolar bone resorption in periodontitis via ANGPTL4 [J]. Arch Oral Biol, 2023, 153: 105736.
- [26] Cai Y Y, Zhang H B, Fan C X, et al. Renoprotective effects of brown adipose tissue activation in diabetic mice [J]. J Diabetes, 2019, 11(12): 958-970.
- [27] He J L, Shangguan X, Zhou W, et al. Glucose limitation activates AMPK coupled SENP1-Sirt3 signalling in mitochondria for T cell memory development [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 4371.
- [28] Mateen S, Zafar A, Moin S, et al. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. Clin Chim Acta, 2016, 455: 161-171.
- [29] Zhang X R, Zhang H T. Pro-resolving and anti-inflammatory effects of resolvins and protectins in rheumatoid arthritis [J]. Inflammopharmacology, 2023, 31(6): 2995-3004.
- [30] Qiang F Y, Xuan D, Liu J H, et al. Knockdown of NFIL3 modulates the AMPK pathway to suppress excessive cell proliferation, inflammation, and migration in rheumatoid arthritis [J]. Int J Rheum Dis, 2024, 27(8): e15287.
- [31] Huang Y, Li X Y, Liu J, et al. Igaratimod modulates osteoclast differentiation in rheumatoid arthritis: Insights into AMPK/HIF-1 α signaling pathway regulation [J]. Tissue Cell, 2025, 95: 102894.
- [32] Jiang Q, Yang G C, Liu Q, et al. Function and role of regulatory T cells in rheumatoid arthritis [J]. Front Immunol, 2021, 12: 626193.
- [33] 周琦, 孙慧娟, 于栋华, 等. 巨噬细胞 M1/M2 型极化在不同疾病中的作用机制 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(11): 1502-1506.
- Zhou Q, Sun H J, Yu D H, et al. Mechanisms of M1/M2 macrophage polarization in different diseases [J]. Chin Pharmacol Bull, 2020, 36(11): 1502-1506.
- [34] 黄自坤, 李雪, 罗清. 类风湿关节炎单核巨噬细胞极化表型分析及临床意义 [J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(4): 605-609.
- Huang Z K, Li X, Luo Q. Analysis of monocytes-macrophage polarization phenotype in patients with rheumatoid arthritis and its clinical significance [J]. Acta Univ Med Anhui, 2018, 53(4): 605-609.
- [35] Tsukasaki M, Takayanagi H. Osteoimmunology: Evolving concepts in bone-immune interactions in health and disease [J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(10): 626-642.
- [36] Hsu S K, Li C Y, Lin I L, et al. Inflammation-related pyroptosis, a novel programmed cell death pathway, and its crosstalk with immune therapy in cancer treatment [J]. Theranostics, 2021, 11(18): 8813-8835.
- [37] Yu P, Zhang X, Liu N, et al. Pyroptosis: Mechanisms and diseases [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 128.
- [38] Tian J, Wang X L, Wang L C, et al. Qiangli Wuhu mixture alleviates LPS-induced pneumonia by inhibiting the TLR4/NF- κ B/NLRP3 pathway: A study based on network pharmacology [J]. Pharm Biol, 2022, 60(1): 1331-1340.
- [39] Zhai Z Q, Yang F Y, Xu W C, et al. Attenuation of rheumatoid arthritis through the inhibition of tumor necrosis factor-induced Caspase 3/gasdermin E-mediated pyroptosis [J]. Arthritis Rheumatol, 2022, 74(3): 427-440.
- [40] Chen K W, Monteleone M, Boucher D, et al. Noncanonical inflammasome signaling elicits gasdermin D-dependent neutrophil extracellular traps [J]. Sci Immunol, 2018, 3(26): eaar6676.
- [41] 姜泉, 巩勋, 焦娟, 等. 类风湿关节炎病证结合诊疗指南(2025 年) [J]. 中医杂志, 2025, 66(17): 1842-1856.
- Jiang Q, Gong X, Jiao J et al. Guideline for integrated traditional Chinese medicine syndrome and disease diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis (2025) [J]. J Tradit Chin Med, 2025, 66(17): 1842-1856.
- [42] Cheng J W, Yu Y, Zong S Y, et al. Berberine ameliorates collagen-induced arthritis in mice by restoring macrophage polarization via AMPK/mTORC1 pathway

- switching glycolytic reprogramming [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124(Pt B): 111024.
- [43] Zhou J, Yu Y, Yang X, et al. Berberine attenuates arthritis in adjuvant-induced arthritic rats associated with regulating polarization of macrophages through AMPK/NF- κ B pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 852: 179-188.
- [44] Yeon K Y, Ji S, Cheon H G. Role of activating transcription factor 3 as a mediator of the protective effects of berberine against lipopolysaccharide-stimulated SW982 cells and in rheumatoid arthritis animal models [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2025, 497: 117279.
- [45] Fan X X, Xu M Z, Leung E L, et al. ROS-responsive berberine polymeric micelles effectively suppressed the inflammation of rheumatoid arthritis by targeting mitochondria [J]. *Nanomicro Lett*, 2020, 12(1): 76.
- [46] Cai J, Zhang L C, Zhao R J, et al. Chelerythrine ameliorates rheumatoid arthritis by modulating the AMPK/mTOR/ULK-1 signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154140.
- [47] Li R Z, Guan X X, Wang X R, et al. Sinomenine hydrochloride bidirectionally inhibits progression of tumor and autoimmune diseases by regulating AMPK pathway [J]. *Phytomedicine*, 2023, 114: 154751.
- [48] 王小花. 紫草素通过调节 AMPK/mTOR/ULK-1 信号通路诱导细胞凋亡和自噬抑制类风湿关节炎的机制研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2025.
- Wang X H. Research on the mechanism of shikonin inhibiting rheumatoid arthritis by regulating the AMPK/mTOR/ULK-1 signaling pathway to induce apoptosis and autophagy [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2025.
- [49] Wang X H, Shen C P, Wang T T, et al. Shikonin suppresses rheumatoid arthritis by inducing apoptosis and autophagy via modulation of the AMPK/mTOR/ULK-1 signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155512.
- [50] Li Y H, Lv J Y, Liu S C, et al. Macrophage corpses for immunoregulation and targeted drug delivery in treatment of collagen-induced arthritis mice [J]. *Biomaterials*, 2025, 314: 122867.
- [51] Cheng D W, Yue Y F, Chen C X, et al. Emodin alleviates arthritis pain through reducing spinal inflammation and oxidative stress [J]. *Mol Pain*, 2022, 18: 17448069221146398.
- [52] 柏金容. 基于 AMPK/Sirt 1/NF- κ B 信号通路研究吴茱萸苷治疗类风湿关节炎的作用机制 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2025.
- Bai J R. Research on the mechanism of evodiamine in treating rheumatoid arthritis based on the AMPK/Sirt 1/NF- κ B signaling pathway [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2025.
- [53] Bai J R, Xie N, Hou Y, et al. The enhanced mitochondrial dysfunction by cantleyoside confines inflammatory response and promotes apoptosis of human HFLS-RA cell line via AMPK/Sirt 1/NF- κ B pathway activation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 149: 112847.
- [54] Gu S L, Liu X S, Xu Z S, et al. Eupalinolide B alleviates rheumatoid arthritis through the promotion of apoptosis and autophagy via regulating the AMPK/mTOR/ULK-1 signaling axis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 148: 114179.
- [55] Jiang X L, Lu Z J, Zhang Q, et al. Osthole: A potential AMPK agonist that inhibits NLRP3 inflammasome activation by regulating mitochondrial homeostasis for combating rheumatoid arthritis [J]. *Phytomedicine*, 2023, 110: 154640.
- [56] Chen H, Zhang Z, Lu C C, et al. Urolithin a attenuates rheumatoid arthritis by inhibiting inflammation and pyroptosis in fibroblasts via the AMPK/NF- κ B signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 155: 114604.
- [57] Wang D D, He C Y, Wu Y J, et al. AMPK/SIRT1 deficiency drives adjuvant-induced arthritis in rats by promoting glycolysis-mediated monocytes inflammatory polarization [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 4663-4675.
- [58] Jhun J, Moon J, Kwon J Y, et al. Small heterodimer partner interacting leucine zipper protein (SMILE) ameliorates autoimmune arthritis via AMPK signaling pathway and the regulation of B cell activation [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 98.
- [59] Wang Q, Chen T, Zhen S Q, et al. Xanthohumol relieves arthritis pain in mice by suppressing mitochondrial-mediated inflammation [J]. *Mol Pain*, 2023, 19: 17448069231204051.
- [60] Zhang W, Zhang Y, Zhang J G, et al. Naringenin ameliorates collagen-induced arthritis through activating AMPK-mediated autophagy in macrophages [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11(10): e983.
- [61] Huang L C, Hu S Q, Shao M Y, et al. Combined *Cornus officinalis* and *Paeonia lactiflora* pall therapy alleviates rheumatoid arthritis by regulating synovial apoptosis via AMPK-mediated mitochondrial fission [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 639009.
- [62] Lee E J, Kwon J E, Park M J, et al. Ursodeoxycholic acid attenuates experimental autoimmune arthritis by targeting Th17 and inducing pAMPK and transcriptional corepressor SMILE [J]. *Immunol Lett*, 2017, 188: 1-8.

- [63] Li X, Wang M, Zhong Y H, et al. Comparative pharmacokinetics of six components in normal and rheumatoid arthritis rats after intragastrical administration of Qianghuo Shengshi Decoction granules by LC-MS/MS [J]. Chin Herb Med, 2024, 16(3): 457-465.
- [64] 汤露环, 吴梦茹, 陈妍妍, 等. 羌活抗炎风湿性关节炎活性成分及作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(9): 3137-3145.
- Tang L H, Wu M R, Chen Y Y, et al. Active components and mechanism of *Notopterygii Rhizoma* et *Radix* in treating rheumatoid arthritis [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(9): 3137-3145.
- [65] 张明明, 汪钰善, 饶有娣, 等. 构棘枝叶中化学成分及其抗类风湿性关节炎活性研究 [J]. 中草药, 2024, 55(10): 3248-3254.
- Zhang M M, Wang X S, Yao Y D, et al. Chemical constituents from stems and leaves of *Maclura cochinchinensis* and their anti-rheumatoid arthritis activities [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(10): 3248-3254.
- [66] 华重钧, 周政署, 梁霄, 等. 桂枝芍药知母汤通过调节 AMPK/mTOR/ULK-1 信号通路改善胶原诱导的类风湿关节炎大鼠相关炎症 [J]. 中南药学, 2025, 23(5): 1221-1228.
- Hua C J, Zhou Z S, Liang X, et al. Effect of Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction on collagen-induced inflammation in rats with rheumatoid arthritis by modulating AMPK/mTOR/ULK-1 signaling pathway [J]. Cent South Pharm, 2025, 23(5): 1221-1228.
- [67] Yao Z L, He J J, Hu M Y, et al. Fuhu Lijie Tang treats rheumatoid arthritis through multitarget therapy from autoantigen formation to bone destruction [J]. Phytomedicine, 2025, 145: 157086.
- [68] Wang X W, Pan L H, Niu D J, et al. Jingfang Granules alleviates the lipid peroxidation induced ferroptosis in rheumatoid arthritis rats by regulating gut microbiota and metabolism of short chain fatty acids [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 339: 119160.
- [69] Zhang F Y, Xia C M, Yang G, et al. Multiomics analysis of human serum and animal experiments reveals the protective mechanism of Qingre Huoxue Decoction against rheumatoid arthritis [J]. Front Immunol, 2025, 16: 1526110.
- [70] 郭锦晨, 刘健, 王键, 等. 基于 AMPK-FoxO3a-MnSOD 信号通路探讨类风湿关节炎患者氧化应激的机制及黄芩清热除痹胶囊对其影响 [J]. 免疫学杂志, 2019, 35(8): 681-690.
- Guo J C, Liu J, Wang J, et al. Effects of Huangqin Qingre Chubi Capsule on oxidative stress in rheumatoid arthritis patients and its mechanism based on AMPK-FoxO3a-MnSOD signaling pathway [J]. Immunol J, 2019, 35(8): 681-690.
- [71] 郭锦晨, 刘健, 张晓军, 等. 黄芩清热除痹胶囊含药血清对类风湿关节炎患者氧化应激及 AMPK, FoxO3a 蛋白表达的影响 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(13): 3228-3232.
- Guo J C, Liu J, Zhang X J, et al. Effect of Huangqin Qingre Chubi Capsules containing serum on oxidative stress and protein expression of AMPK and FoxO3a in rheumatoid arthritis patients [J]. China J Chin Mater Med, 2020, 45(13): 3228-3232.

[责任编辑 孙英杰]