

中药及其有效成分影响类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞增殖和凋亡的研究进展

刘 维^{1*}, 杨会军², 吴沅峰¹, 张 磊¹, 薛 斌¹

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

2. 天津中医药大学, 天津 300193

摘 要: 成纤维样滑膜细胞是类风湿关节炎滑膜组织中最主要的细胞, 在类风湿关节炎发病中起关键作用, 是进行类风湿关节炎病理机制及治疗药物的相关药理研究的主要载体之一。近年来, 针对中药及其有效成分对成纤维样滑膜细胞增殖、凋亡的影响开展了大量研究, 部分研究并对抑制增殖和诱导凋亡的相关作用机制进行了探讨。通过综述近年研究的成果, 以期为类风湿关节炎的基础研究、新药开发及临床治疗提供思路和借鉴。

关键词: 中药; 类风湿关节炎; 成纤维样滑膜细胞; 增殖; 凋亡; 信号通路

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)05-0844-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.05.027

Research progress on effects of Chinese materia medica and active components on proliferation and apoptosis of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis

LIU Wei¹, YANG Hui-jun², WU Yuan-hao¹, ZHANG Lei¹, XUE Bin¹

1. The First Hospital Affiliated to Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Fibroblast-like synoviocytes (FLS) play a key role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) and they are the main cells in synovial tissue of RA and one of the main carriers for the research in pharmacological or pathological mechanism of RA. In recent years, researchers have completed some scientific research on Chinese materia medica (CMM) and its active components through effects or part mechanisms of proliferation and apoptosis of FLS. This article summarizes and reviews the research advances in the effects of FLS targeting CMM and its active components, in hopes of providing a reference for the new drug development, basic research, and clinical treatment of RA.

Key words: Chinese materia medica; rheumatoid arthritis; fibroblast-like synoviocytes; proliferation; apoptosis; signaling pathway

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是以滑膜组织的过度增生、血管翳形成和骨侵蚀为病理特点, 以对称性的关节肿胀、疼痛、晨僵及畸形为典型临床特征的慢性自身免疫性疾病^[1]。成纤维样滑膜细胞 (fibroblast-like synoviocytes, FLS) 又称为滑膜成纤维细胞 (synovial fibroblasts, SFs), 是正常滑膜组织衬里层的 B 型细胞; FLS 具有癌细胞的特性, 在 RA 病理状态下呈现异常增殖和凋亡不

足^[2], 并大量释放多种细胞因子, 造成滑膜组织异常增生、增厚和炎性细胞浸润, 形成血管翳并侵蚀软骨及骨骼, 最终导致关节破坏和畸形^[3]。由此可见, FLS 的异常增殖和凋亡不足在 RA 发病中起关键作用^[4]。近年来, 围绕中药及其有效成分诱导 FLS 凋亡和抑制其增殖的作用及相关机制, 针对治疗 RA 新药研发及药理作用机制等领域开展了大量研究, 取得了一定得成果, 也存在一些问题和不足, 本文

收稿日期: 2015-07-04

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81273709); 国家自然科学基金资助项目 (81473635); 天津市高等学校科技发展基金计划 (20120220); 天津中医药大学第一附属医院“拓新工程”基金 (院 201309)

*通信作者 刘 维 (1962—), 女, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 主要研究方向为中西医结合风湿免疫病学。

Tel: (022)27986638 E-mail: fengshiliuwei@163.com

就相关研究进展进行概述。

1 影响 RA-FLS 增殖和凋亡的中药及其有效成分

1.1 丹参

丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 为唇形科 (Labiateae) 鼠尾草属植物, 其药用部位为干燥根和根茎,《神农本草经》对丹参药用早有记载, 亦收载于《中国药典》2015 年版, 具有祛瘀止痛、活血通经、清心除烦的功效。现代药学研究发现丹参的主要活性成分为丹参酮 I、丹参酮 II_A、隐丹参酮和丹参酚酸类化合物如丹参素、丹酚酸等^[5]。近几年研究发现, 丹参对 FLS 的增殖、凋亡具有一定影响, 具有体外促进 FLS 凋亡而抑制其增殖的作用^[6-13]。

1.2 生物碱类

青藤碱 (sinamenine, SIN) 主要来源于防己科植物青藤 *Sinomenium acutum* (Thunb.) Rehd et Wils. 及毛青藤 *S. acutum* (Thunb.) Rehd. et Wils. var. *cinereum* Rehd. et Wils.。研究表明, SIN 在一定浓度和时间内可以抑制 RA 患者的 FLS 增殖并诱导其凋亡, 3.2 mmol/L SIN 作用 48 h 诱导 FLS 凋亡最为显著^[14]; SIN 可以抑制 FLS 增殖且抑制其分泌的基质金属蛋白酶 3 (matrix metalloproteinase, MMP3) 的 mRNA 表达^[15]; SIN 联合甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 可抑制 FLS 增殖、促进其凋亡, 且具有协同抑制效应, 能够降低核因子- κ B (NF- κ B) 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, RANKL) 的表达^[16]。小檗碱 (berberine) 是毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch. 的主要活性成分之一^[17], 能够使人 RA-FLS 细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期而抑制其增殖, 并呈时间和浓度依赖性, 亦能诱导人 RA-FLS 凋亡。马钱子碱 (strychnine) 为马钱科植物马钱 *Strychnos nuxvomica* L. 的成熟种子中提取的生物碱^[18], 能抑制 FLS 增殖和促进其凋亡。苦参碱 (matrine) 为豆科植物苦参 *Sophora flavescens* Ait. 的干燥根中提取的生物碱, 具有抗炎、抗肿瘤等作用^[19], 不同浓度的苦参碱能抑制 RA 患者的 FLS 生长, 抑制作用随药物浓度和作用时间增加而增强^[20]。

1.3 黄酮类

金雀异黄素 (genistein, Gen) 的化学名为 4',5,7-三羟基异黄酮, 是一种主要存在于豆类植物种子中的异黄酮类化合物^[21]。研究发现, Gen 能够抑制胶原诱导性关节炎 (collagen-induced arthritis, CIA) 大鼠原代培养 FLS 的增殖^[22-23], 并能降低磷酸化的

蛋白激酶 B (p-AKT) 的表达^[22]和下调磷酸化的细胞外信号调节激酶 (phosphorylated extracellular signal-regulated kinase, p-ERK) 的表达^[23]。橙皮苷 (hesperidin) 是橙皮素与双糖芸香糖形成的二氢黄酮苷类化合物^[24], 7,3'-二甲氧基橙皮素 (7,3'-dimethoxy hesperetin, DMHP) 和 5,7,3'-三乙酰橙皮素 (5,7,3'-teiacetyl hesperetin, TAHP) 都是橙皮苷的衍生物。DMHP 在体内外均能够抑制佐剂性关节炎 (adjuvant arthritis, AA) 大鼠 FLS 的增殖和诱导 FLS 凋亡^[25], TAHP 呈剂量和时间依赖性抑制 FLS 的增殖, 并能促进其凋亡^[26]。汉黄芩素 (wogonin) 是从唇形科黄芩属植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 中提取的黄酮类化合物, 研究表明汉黄芩素能够抑制 RA 患者 FLS 增殖, 并能诱导 FLS 凋亡^[27]。

1.4 萜类

柏木醇 (cedrol) 是一种具有较高沸点的倍半萜醇^[28], 属于萜类化合物。研究发现, 柏木醇能够抑制 AA 大鼠 FLS 的增殖。雷公藤又叫黄藤, 为卫矛科雷公藤属植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 的根, 其主要活性成分有脂溶性混合物雷公藤多苷 (tripterygium glycoside, TG)、二萜内酯类化合物雷公藤甲素 (triptolide, TP) 和三萜内酯类化合物雷公藤红素 (celastrol) 等^[29]。研究发现, TG 抑制重组鼠巨噬细胞移动抑制因子 (recombinant mouse macrophage migration inhibitory factor, rmMIF) 诱导大鼠 FLS 的增殖及其 NF- κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, RANKL) 的表达^[30]; TP 能剂量依赖性地抑制 RA 患者 FLS 的增殖^[31]; 雷公藤红素能够抑制 RA-FLS 的增殖, 使 FLS 被阻滞于 G₂ 期而增加 DNA 修复难度, 并能诱导 FLS 凋亡, 使其凋亡率增加^[32]。银杏内酯 (ginkgolide) 是从银杏科植物银杏 *Ginkgo biloba* L. 的干燥叶中提取的二萜内酯类化合物^[33], 研究表明, 银杏内酯 B 具有抑制 CIA 大鼠 FLS 增殖的作用, 且呈现时间和剂量的依赖性, 其中以 $1 \times 10^{-9} \sim 1 \times 10^{-5}$ mol/L 浓度的银杏内酯 B 作用 24、48、72 h 抑制作用显著。穿心莲内酯 (andrographolide) 是爵床科穿心莲属植物穿心莲 *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees 的主要活性成分^[34], 属于萜类化合物中的二萜类内酯类化合物, 能够抑制 RA 患者 FLS 增殖并诱导细胞周期停滞在 G₀/G₁ 期, 并能诱导 FLS 凋亡。

1.5 皂苷类

穿山龙总皂苷为薯蓣科薯蓣属植物穿龙薯蓣 *Dioscorea nipponica* Makino 根茎的有效成分, 具有诱导 FLS 凋亡及抑制其增殖的作用^[35-37]。白头翁皂苷 (pulchrenoside, PULC) 为毛茛科银莲花属植物白头翁 *Pulsatilla chinensis* (Bge.) Regel 的有效成分^[38], 能够降低抗凋亡基因 Bcl-2 表达和升高促凋亡基因 Bax 和细胞凋亡因子 caspase-3 表达, 降低 AA 大鼠 FLS 增殖活力。

1.6 多酚类

白藜芦醇 (resveratrol, Res) 化学名为芪三酚, 是一种主要存在于虎杖、决明子、藜芦和桑葚等中药的天然活性成分^[39]。研究发现, Res 呈时间依赖性地抑制 RA 患者 FLS 增殖, 使 G₀/G₁ 期细胞增多, G₂/M 期和 S 期细胞减少, 且使 FLS 凋亡率增加, 下调磷酸化 AKT 蛋白及磷酸化促凋亡蛋白 BAD (bcl-x/bcl-2 associated death promoter) 的表达^[40]。姜黄素 (curcumin) 为芭蕉目姜黄属植物姜黄 *Curcuma longa* L. 的重要药理活性成分^[41-42], 通过组织病理发现姜黄素能够抑制 AA 大鼠 FLS 增殖, 并能阻滞细胞周期, 使 FLS 停滞在 G₁ 期, 其机制可能与下调细胞周期蛋白 D1 的表达有关。儿茶素 (catechin) 为黄烷醇的衍生物, 是豆科合欢属植物儿茶 *Acacia catechu* (L. f.) Willd. 的主要活性成分, 儿茶酚体外能够抑制 AA 大鼠 FLS 增殖^[43]。

1.7 苷类

白芍总苷是从毛茛科芍药属植物白芍 *Peonia lactiflora* Pall. 的干燥根中提取的活性药物^[44-45], 其活性单体芍药苷 (paeoniflorin) 能够抑制前列腺素 E₂ (PGE₂) 诱导的 AA 大鼠 FLS 异常增殖^[44], 白芍总苷能够抑制 CIA 大鼠 FLS 的增殖^[45]。

1.8 香豆素类

瑞香素 (daphnetin) 是从瑞香属植物瑞香 *Daphne odora* Thunb. 中提取的重要活性成分, 具有诱导 CIA 大鼠 FLS 凋亡的作用^[46-47]。

1.9 多糖类

海藻多糖是从马尾藻科松藻属植物海藻中提取的多组分混合物, 体外对 FLS 具有抑制增殖和诱导其凋亡的作用, 且呈时间和剂量的依赖性^[48]。

1.10 醌类

金丝桃素 (hypericin) 是贯叶连翘 *Hypericum perforatum* L. 中重要的生物活性物质, 属于萘醌二蒽酮类化合物^[49]。研究发现, 金丝桃素在一定的浓

度及光照时间下, 对体外培养的兔膝 RA-FLS 细胞具有抑制增殖和杀伤作用, 具体机制尚不明确^[50]。

1.11 没食子酸类

赤芍的主要药理活性成分没食子酸丙酯 (PrG) 为没食子酸的酯化衍生物, 具有抑制体外培养的 FLS 增殖和诱导其凋亡的作用^[51-53]。

2 中药及其有效成分干预 FLS 增殖、凋亡作用的分子机制

目前, 对于干预 RA-FLS 增殖、凋亡研究较多的中药以丹参为主, 活性成分主要包括生物碱类、黄酮类、萜类、多酚类、皂苷类、多糖类、香豆素类和醌类化合物等。现将近年来文献报道的单味中药丹参和其他活性成分影响 FLS 增殖、凋亡的分子机制进行综述, 并将可能相关的信号通路进行汇总, 见表 1。

2.1 丹参

丹参干预 FLS 增殖、凋亡的可能机制: ①体外诱导 RA 患者 FLS 的 Fas mRNA 表达上调^[7], 说明可能是高表达的 Fas 促进 FLS 凋亡; ②抑制 bcl-2 的表达而降低 bcl-2/bax 的值, 进而激活线粒体凋亡的信号传导途径, 促进 FLS 凋亡^[8-9]; ③能诱导含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 (cysteiny aspartate specific proteinase, caspase) 家族中 caspase-1 表达增加, 或可能与肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的参与相关^[10-11]; ④诱导 NF- κ B 从细胞质向细胞核转移, 从而抑制了相关的凋亡抑制基因或激活促凋亡基因的表达^[12]; ⑤通过抑制高半胱氨酸蛋白 61 (cysteine-rich61, CYR61) mRNA 和蛋白的表达而促进 FLS 凋亡^[13]。

2.2 生物碱类

2.2.1 SIN 通过影响 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 信号转导通路而抑制了细胞内髓样分化因子 88 (Myeloid differentiation factor88, MyD88)、肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor associated factor-6, TRAF-6) 的表达, 进而减轻对促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路的刺激和降低 NF- κ B 的活化^[15-16,54]。

2.2.2 小檗碱^[17] 对于 FLS 细胞增殖的抑制作用可能是通过抑制细胞周期蛋白激酶 p21 及 p27 的表达和抑制细胞周期蛋白激酶 (CDK2、CDK4、CDK6) 和细胞周期蛋白 (cyclin D1、D2、E) 的表达等实现; 小檗碱诱导 FLS 凋亡的机制可能是上调促凋亡蛋白 Bax 的表达, 下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 及 Bcl-x1

表 1 中药及其活性成分对 FLS 细胞增殖、凋亡作用及相关信号通路

Table 1 Effects of CMM and its active components on proliferation and apoptosis of FLS and related signal pathways

中药及活性成分		细胞来源	促凋亡	抑增殖	可能的信号通路
单味中药	丹参	RA 患者、RA 大鼠	+	—	线粒体凋亡途径、NF-κB
生物碱	青藤碱	RA 患者	+	—	TLR、MAPK、NF-κB
	小檗碱	RA 患者	+	—	线粒体凋亡途径
	马钱子碱	人 FLS 细胞株	+	—	MAPK
	苦参碱	RA 患者		—	/
黄酮类	金雀异黄素	CIA 大鼠	+	—	PI3K/AKT、MAPK
	橙皮苷衍生物	AA 大鼠	+	—	Jak2/Stat3、线粒体凋亡途径
	汉黄芩素	RA 患者	+	—	/
萜类	柏木醇	AA 大鼠	+	—	MAPK、NF-κB
	雷公藤多苷	大鼠 FLS	+	—	NF-κB
	雷公藤甲素	RA 患者	+	—	MAPK、NF-κB
	雷公藤红素	RA 患者	+	—	线粒体凋亡途径
	穿心莲内酯	RA 患者	+	—	线粒体凋亡途径
	银杏内酯	CIA 大鼠		—	/
多酚类	白藜芦醇	RA 患者	+	—	PI3K/AKT
	姜黄素	AA 大鼠		—	/
	儿茶素	AA 大鼠		—	G-蛋白 cAMP
皂苷类	白头翁皂苷	AA 大鼠	+	—	线粒体凋亡途径
	穿山龙皂苷	大鼠 FLS	+	—	PI3K/AKT、NF-κB
苷类	白芍总苷	CIA 大鼠	+	—	G-蛋白 cAMP、MAPK、NF-κB
	芍药苷	AA 大鼠	+	—	
多糖类	海藻多糖	RA 患者	+	—	线粒体凋亡途径
香豆素类	瑞香素	CIA 大鼠	+	—	线粒体凋亡途径
醌类	金丝桃素	RA 兔		—	/
没食子酸类	没食子酸丙酯	RA 患者	+	—	Fas 途径、NF-κB

“+”表示诱导（促进）FLS 凋亡 “—”表示抑制 FLS 增殖 “/”表示尚待研究

“+” induced FLS apoptosis “—” inhibited FLS growth “/” needs further research

的表达，并作用于线粒体凋亡通路，导致线粒体膜电位失衡，从而使凋亡因子 caspase-3、caspase-9 及聚 ADP 核糖聚合酶 [poly (ADP-ribose) polymerase, PARP] 活化增强，促使 FLS 细胞凋亡。

2.2.3 马钱子碱 呈剂量依赖性地抑制人 FLS 细胞的增殖和磷酸化内原癌基因氨基末端激酶（C-Jun N-terminal kinase, p-JNK）的表达，说明马钱子碱对 FLS 的抑制增殖和促凋亡作用可能与 MAPK 信号通路有关^[18]。

2.3 黄酮类

Gen 干预 FLS 增殖和凋亡的作用可能与下调 3-磷酸肌醇激酶/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶（PI3K/AKT）及 MAPK 信号传导通路的酪氨酸激酶表达，抑制

AKT 和 ERK 的磷酸化有关^[22-23]。橙皮苷该作用可能与抑制 Jak2/Stat3 信号通路、促进 caspase-3 表达和细胞外钙离子内流、调节 Bcl-2/Bax 表达有关^[25-26]。

2.4 萜类

2.4.1 柏木醇 通过抑制 MAPK 信号通路的 ERK 和 NF-κB 信号通路来实现的^[55]。

2.4.2 雷公藤中的萜类成分 （1）TG：诱导 RANKL 的表达^[30]；（2）TP：可能与抑制 Ras-MAPK 信号转导通路相关蛋白 ERK、JNK、P₃₈ MAPKs 在 RA-FLS 中的表达，调控 Ras-MAPK 信号转导通路的异常活化有关^[31]；（3）雷公藤红素：通过增加周期相关蛋白（pCdc-25、pCdc-2）、DNA 损伤相关蛋白（Chk1、γH2AX）、Bax、PARP 及凋亡因子（caspase-3、9）

的表达和降低周期蛋白 Cdc-2、Cyclin-b1 和跨膜蛋白 Fas 以及 Bcl-2 的量,使细胞线粒体凋亡因子释放入胞浆中而启动 caspase 级联反应,最终促成了 FLS 的凋亡和对 FLS 增殖的抑制^[32]。

2.4.3 穿心莲内酯 可能是通过升高 p21 及 p27 的表达水平和降低 CDK4 的表达而抑制 FLS 增殖;此外,诱导 FLS 凋亡的作用可能通过调节凋亡相关基因 Bcl-2/Bax 的值,升高 Bax 表达而降低 Bcl-2 的表达,促进细胞色素 C (Cyt C) 从线粒体释放和激活凋亡蛋白酶 3 等途径实现的^[34]。

2.5 皂苷类

穿山龙总皂苷能够降低大鼠 FLS 中 p-PI3K、p-AKT、基质细胞衍生因子-1 (stroma cell derived factor, SDF-1) 及磷酸化的 I κ B 激酶 (p-IKK) 表达水平^[35-36];能够降低 RA 患者 FLS 的蛋白和基因表达水平,提升 I κ B- α 蛋白与基因表达水平^[37]。穿山龙总皂苷以上作用可能是通过抑制 PI3K/AKT 信号转导通路和基质细胞衍生因子 SDF-1 及其受体 CXCR4 (SDF-1/CXCR4) 及其下游的 NF- κ B 信号转导通路来实现的。白头翁皂苷可能通过线粒体凋亡途径诱导 FLS 凋亡来实现对其异常增殖的抑制^[38]。

2.6 多酚类

Res 可能是通过抑制 PI3K/AKT 信号通路的 AKT 磷酸化水平而发挥诱导 FLS 凋亡、抑制 FLS 增殖的作用^[40]。姜黄素干预 FLS 增殖和凋亡的作用可能与下调细胞周期蛋白 D1 的表达有关^[41-42]。儿茶素上调具有调节细胞增殖、分化功能的第 2 信使环磷酸腺苷 (cAMP) 水平是其抑制 FLS 增殖的可能机制^[43]。

2.7 苷类

芍药苷可能是通过抑制最大受体超家族 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCRs) 的重要负调节因子 β 抑制蛋白 2 (β -arrestin 2) 的表达和转膜,减少 PGE₂ 受体 (E-prostanoid, EP) 2 内吞而升高细胞内 cAMP 水平来发挥抑制 FLS 增殖和诱导 FLS 的作用^[44];白芍总苷能下调 β -arrestin 2 的表达,使得 GPCRs 与 G 蛋白的脱偶联作用降低,G 蛋白-cAMP 信号通路恢复,抑制 FLS 增殖;此外, β -arrestin 2 表达的下调,能抑制 MAPK 信号传导通路及减低 NF- κ B 的活化,亦是 FLS 增殖受到抑制的可能机制^[45]。

2.8 香豆素类

瑞香素的作用机制可能与线粒体信号通路有

关,通过下调 Bcl-2 上游的凋亡信号通路蛋白 STAT3 表达,致使抑制凋亡基因 Bcl-2 表达降低,促凋亡基因 Bax、Bid 的表达增加,进而促进了凋亡通路蛋白基因 caspase-3、8、9 的表达^[46-47]。

2.9 多糖类

海藻多糖可能通过调节 Bcl-2/Bax 的表达而影响线粒体通路,促进 caspase-3 活化裂解,从而抑制 FLS 增殖并诱导其凋亡^[48]。

2.10 没食子酸类

PrG 可能的机制是上调 Fas 基因表达和引起 NF- κ B 向细胞核内转移^[51-53]。

3 讨论

通过有效抑制 RA-FLS 的增殖、促进 RA-FLS 凋亡的途径,开展中药及其活性成分治疗 RA 的可能药理机制及探讨新药研发等研究,是一个广泛而备受重视的领域。近年研究报道的具有抑制 FLS 增殖和(或)促进 FLS 凋亡的中药单味药以丹参研究最多,动物药也有涉及^[56],活性成分研究广泛而丰富,以生物碱类、黄酮类、萜类、皂苷类等成分研究居多。分子作用机制方面主要是通过细胞周期阻滞及细胞周期蛋白激酶抑制剂 p21 及 p27、细胞周期蛋白激酶 (CDK2、CDK4、CDK6)、细胞周期蛋白 (cyclin D1、D2、E 及 pCdc-25、2) 和 DNA 损伤相关蛋白 Chk1、 γ H2AX 及相关信号通路等相关研究来探讨抑制 FLS 增殖及可能机制;通过对凋亡因子 (caspase-3、9)、促凋亡蛋白 Bax、抑凋亡蛋白 (Bcl-2、Bcl-x1)、跨膜蛋白 Fas 及所在信号通路等的影响,研究诱导或促进 FLS 凋亡作用及可能机制。PI3K/AKT 信号通路在细胞生长、增殖、凋亡、黏附和迁移中发挥重要作用^[57-58],NF- κ B 信号通路、MAPK 家族^[59]中 ERK、p38 和 JNK 等信号通路和线粒体通路也广泛参与了细胞应激、炎症、细胞周期、凋亡和生长等过程;其中,MAPK 和线粒体途径通过刺激和调控 Bcl-2、Bax、Cyt C 和 caspase 家族等或参与 Fas/FasL 途径等促进细胞凋亡。TLR 信号传导通路与 RA 密切相关,可刺激 MAPK 信号通路活化 NF- κ B,转录和分泌多种细胞因子,造成 RA 患者的滑膜炎症、软骨及骨破坏^[60-61]。细胞及机体内信号通路是一个复杂的网络通路系统,具体的单条信号通路中存在共性和特性,担负不同的主要功能和差异辅助作用,而中药及活性成分具有生物多样性,存在多途径、多靶点、多效应的特点,但诸多研究仅仅初步探讨了活性成分对滑膜细胞的作用

和进行了简单分析,针对引起细胞周期停滞的具体机制,诱导 FLS 凋亡的多种途径及各途径的比重等方面内容有待进一步深入研究和探讨。因此,中药及活性成分对 RA-FLS 的作用及其机制尚有许多工作需要开展和完善相关研究,使相关中药及活性成分能被认识和挖掘,开发为新药,进而能更好地服务于临床,造福于患者。

参考文献

- [1] Martínez A, Orozco G, Varadé J, et al. Macrophage migration inhibitory factor gene: Influence on rheumatoid arthritis susceptibility [J]. *Hum Immunol*, 2007, 68(9): 744-747.
- [2] Firestein G S. Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis: passive responders or transformed aggressors [J]. *Arthritis Rheum*, 1996, 39(11): 1781-1790.
- [3] Kinne R W, Brauer R, Stuhlmüller B, et al. Macrophages in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res*, 2000, 2(3): 189-202.
- [4] Bartok B, Firestein G S. Fibroblast-like synoviocytes: Key effector cells in rheumatoid arthritis [J]. *Immunol Rev*, 2010, 233(1): 233-255.
- [5] 陈俞材, 方莲花, 杜冠华. 丹参水溶性化合物抗心肌缺血作用的研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2015, 32(2): 162-165.
- [6] 蒋红, 刘青松, 凡瞿明, 等. 丹参体外抑制类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞增殖的研究 [J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2010, 4(4): 425-429.
- [7] 刘青松, 朱兴春, 邢艳, 等. 丹参诱导类风湿关节炎患者成纤维样滑膜细胞中 Fas/FasL 的表达 [J]. *第三军医大学学报*, 2010, 32(22): 2452-2454.
- [8] 刘青松, 朱兴春, 蒋红, 等. 丹参诱导类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞 bcl-2、bax 基因表达研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2010, 19(21): 2620-2622.
- [9] 任威铭, 张葆花, 吴承艳, 等. 丹参对体外培养大鼠成纤维样滑膜细胞 bcl-2 和 bax 表达的影响 [J]. *解放军医药杂志*, 2014, 26(9): 13-16.
- [10] 刘青松, 凡瞿明, 蒋红, 等. 丹参诱导类风湿关节炎患者成纤维样滑膜细胞凋亡 [J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2010, 31(6): 763-765.
- [11] 刘青松, 唐中, 邢艳, 等. 丹参诱导成纤维样滑膜细胞 caspase-1 基因表达研究 [J]. *四川医学*, 2010, 31(12): 1737-1740.
- [12] 刘青松, 朱兴春, 蒋红, 等. 丹参注射液诱导类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞 NF- κ B 表达研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2012, 17(8): 846-850.
- [13] 接力刚. 复方丹参注射液治疗 RA 疗效及其干预 CYR61 对 RA-FLS 生物学行为的研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [14] 张莹, 方勇飞, 王勇, 等. 青藤碱对类风湿关节炎患者成纤维样滑膜细胞体外增殖及凋亡的影响 [J]. *第三军医大学学报*, 2007, 29(12): 1179-1182.
- [15] 张娟, 李娟, 赵毅, 等. 青藤碱对类风湿关节炎患者成纤维样滑膜细胞增殖及基质金属蛋白酶-3 表达的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2008, 15(3): 23-25.
- [16] 孙玥, 丁从珠, 姚瑶, 等. 青藤碱联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(8): 1107-1111.
- [17] 王秀花. 小檗碱对人类类风湿关节炎成纤维滑膜细胞周期与凋亡的影响及其机制 [D]. 济南: 山东大学, 2011.
- [18] 唐敏. 马钱子碱对 TNF- α 诱导人类类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞的增殖影响和 MAPK 通路中 JNK 调控的研究 [D]. 泸州: 泸州医学院, 2014.
- [19] 陈晓峡, 向小庆, 叶红. 苦参碱及氧化苦参碱抗肿瘤作用的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(11): 361-364.
- [20] 蒋红, 雷佳红, 何城, 等. 苦参碱对人成纤维样滑膜细胞生长的影响 [J]. *检验医学与临床*, 2014, 11(18): 2510-2512.
- [21] 王德鑫, 陈洁, 王蔚, 等. 金雀异黄素对雄性斑马鱼卵黄原蛋白 mRNA 的诱导机理 [J]. *环境科学研究*, 2015, 28(1): 46-51.
- [22] 张育, 张学增, 沈维干, 等. 金雀异黄素对 CIA 大鼠成纤维样滑膜细胞增殖、凋亡及其机制的研究 [J]. *中国药理学通报*, 2011, 27(8): 1161-1165.
- [23] 张学增, 张育, 沈维干, 等. 金雀异黄素对胶原诱导性关节炎大鼠成纤维样滑膜细胞 MAPK 信号通路的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(10): 1405-1408.
- [24] 任丹阳. 5,7,3'-三乙酰橙皮素对佐剂性关节炎大鼠的治疗作用及其部分机制的研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2012.
- [25] 李荣. 7,3'-二甲氧基橙皮素对佐剂性关节炎大鼠的治疗作用及作用机制研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2010.
- [26] 任丹阳, 徐涛, 黄成, 等. 5,7,3'-三乙酰橙皮素对 AA 大鼠成纤维样滑膜细胞 Jak2/Stat3 信号通路及凋亡相关蛋白的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2012, 28(8): 1063-1068.
- [27] 王栋. 汉黄芩素对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞作用的初步研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [28] 张岩, 曲凡志, 赵余庆. 柏木醇的药理作用研究进展 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2014, 31(7): 584-588.
- [29] 刘为萍, 刘素香, 唐慧珠, 等. 雷公藤研究新进展 [J]. *中草药*, 2010, 41(7): 1215-1218.
- [30] 李振彬, 辛立波, 徐铮. 雷公藤多苷对 rmMIF 诱导大鼠成纤维样滑膜细胞及 RANKL/OPG 表达的影响 [J]. *解放军医药杂志*, 2013, 25(4): 10-14.
- [31] 王建竹, 连金饶, 孔祥英, 等. 雷公藤甲素对 TNF- α 诱导的滑膜细胞增殖的影响及对 Ras-MAPKs 信号转导通路的调控作用 [J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(7): 888-891.

- [32] 徐曾涛. 雷公藤红素诱导人类风湿关节炎纤维样滑膜细胞凋亡、周期阻滞和 DNA 损伤作用机制的研究 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2013.
- [33] 朱丽艳, 耿 菲, 杨 林. 银杏内酯 B 对 CIA 大鼠成纤维样滑膜细胞增殖的影响 [J]. 华北煤炭医学院学报, 2010, 12(1): 13-15.
- [34] 闫 杰. 穿心莲内酯诱导人类风湿关节炎纤维样滑膜细胞凋亡和细胞周期停滞作用的研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2012.
- [35] 于栋华, 刘 磊, 卢 芳, 等. 穿山龙总皂苷对白介素-1 β 诱导大鼠成纤维样滑膜细胞 PI3K/AKT 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(23): 199-202.
- [36] 周 琦, 张 宁, 卢 芳, 等. 穿山龙总皂苷对白介素-1 β 诱导的成纤维样滑膜细胞基质细胞衍生因子-1 及 I κ B 激酶表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(2): 234-238.
- [37] 段一娜, 王明娟, 杨佳琪, 等. 穿山龙水溶性总皂苷对类风湿患者成纤维样滑膜细胞核因子 κ Bp65 的抑制作用 [J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(2): 243-246.
- [38] 缪成贵, 周国梁, 秦梅颂, 等. 白头翁皂抑制佐剂性关节炎大鼠成纤维样滑膜细胞凋亡 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2015, 40(2): 144-149.
- [39] 安 梅, 周 瑾, 陈晓宇. 白藜芦醇药理学作用的研究进展 [J]. 肿瘤药学, 2014, 4(4): 242-246.
- [40] 田 静. 白藜芦醇对 TNF- α 诱导的 RAFLS 抗增殖抗炎作用及其调节 PI3K/Akt 信号通路的研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2010.
- [41] 商 玮, 赵智明, 郑召岭, 等. 姜黄素对佐剂性关节炎大鼠成纤维样滑膜细胞增殖的抑制作用 [J]. 中医药导报, 2010, 16(8): 92-94.
- [42] 商 玮, 赵凌杰, 赵智明, 等. 姜黄素对佐剂性关节炎大鼠成纤维样滑膜细胞分泌 VEGF 及 IL-6 的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(25): 3159-3161.
- [43] 唐丽琴, 魏 伟, 刘 圣, 等. 儿茶素对 IL-1 α 诱导佐剂性关节炎大鼠成纤维样滑膜细胞功能的影响 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19(3): 217-220.
- [44] 汪庆童, 马昱琨, 黄 蓓, 等. 芍药苷通过调节前列腺素 E₂ 受体抑制大鼠成纤维滑膜细胞增殖 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(1): 43-47.
- [45] 吴华勋, 陈镜宇, 汪庆童, 等. 白芍总苷对胶原性关节炎大鼠滑膜 β 抑制蛋白的影响与其抑制滑膜细胞增殖的关系 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(7): 934-937.
- [46] 刘 玮, 傅颖媛. 瑞香素治疗 CIA 大鼠诱导滑膜细胞凋亡的研究 [A] // 第九届全国免疫学学术大会论文集 [C]. 济南: 中国免疫学会, 2014.
- [47] 陈小瑛, 傅颖媛. 瑞香素联合抑制大鼠滑膜细胞凋亡基因作用及分子机制 [A] // 第九届全国免疫学学术大会论文集 [C]. 济南: 中国免疫学会, 2014.
- [48] 戴 冽, 李 婷, 朱浪静, 等. 海藻多糖对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞凋亡的影响及机制研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(7): 961-966.
- [49] 梁巧丽, 高宏成. 金丝桃素的研究进展 [J]. 中草药, 1999, 30(9): 705-708.
- [50] 文永兵. 金丝桃素对实验性类风湿性关节炎滑膜细胞的光动力效应的研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2014.
- [51] 彭爱红, 蔡 勇, 蒋洪敏. 赤芍 801 诱导类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞凋亡研究 [J]. 实用预防医学, 2013, 20(9): 1138-1140.
- [52] 蔡 勇, 彭爱红. 赤芍 801 对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞 fas/faslmRNA 表达的影响 [J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2013, 10(4): 69-72.
- [53] 彭爱红. 赤芍 801 诱导类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞凋亡研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2013.
- [54] 张洪长, 刘明昕, 张 莹, 等. 青藤碱对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞 MyD88、TRAF-6 表达的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(4): 485-489.
- [55] 沈 剑. 柏木醇对大鼠佐剂性关节炎的作用及机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [56] Haagensohn K K, Wu G S. The role of MAP kinases and MAP kinase phosphatase-1 in resistance to breast cancer treatment [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2010, 29(1): 143-149.
- [57] Morales-Ducet J, Wayner E, Wlices M J, et al. Alpha4/beta1 integrin (VLA-4) ligands in arthritis. Vascular cell adhesion molecule-1 expression in synovium and on fibroblast-like synoviocytes [J]. *J Immunol*, 1992, 149(4): 1424-1431.
- [58] Wang W Z, Li L, Liu M Y, et al. Curcumin induces FasL-related apoptosis through p38 activation in human hepatocellular carcinoma Huh7 cells [J]. *Life Sci*, 2013, 92(6): 352-358.
- [59] Loiarro M, Gallo G, Desantis R, et al. Identification of critical residues of the MyD88 death domain involved in the recruitment of downstream kinases [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(41): 28093-28103.
- [60] Wesche H, Henzel W J, Shillinglaw W, et al. MyD88: an adapter that recruits IRAK to the IL-1 receptor complex [J]. *Immunity*, 1997, 7(6): 837-847.