

羌活抗类风湿性关节炎活性成分及作用机制的研究进展

汤露环, 吴梦茹, 陈妍妍, 徐子航, 姚雅琦*, 李遇伯*

天津中医药大学中药学院, 天津中药功效物质重点实验室, 天津 301617

摘要: 羌活 *Notopterygii Rhizoma et Radix* 为伞形科羌活属植物, 化学成分复杂, 药理活性多样, 临床应用广泛。在治疗类风湿性关节炎中具有重要作用。现代药理研究表明这与其香豆素类、聚烯炔类、黄酮类及酚酸类化合物具有抗炎镇痛、抑制滑膜增生、抗骨破坏和抗氧化等良好的药理活性密切相关。通过对羌活中可能抗类风湿性关节炎活性成分并对其作用机制进行综述, 为其药效物质基础及开发利用提供理论依据。

关键词: 羌活; 类风湿性关节炎; 补骨脂素; 阿魏酸; 羌活醇; 异欧前胡素; 香叶木素

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)09-3137-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.09.027

Active components and mechanism of *Notopterygii Rhizoma et Radix* in treating rheumatoid arthritis

TANG Luhuan, WU Mengru, CHEN Yanyan, XU Zihang, YAO Yaqi, LI Yubo

School of Chinese Medicine, Tianjin Key Laboratory of Effective Substances, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Qianghuo (*Notopterygii Rhizoma et Radix*) is a plant of the genus *Notopterygium* in the Umbelliferae family, with complex chemical composition, diverse pharmacological activities and wide clinical applications. It has played an important role in the treatment of rheumatoid arthritis. Modern pharmacological studies have shown that it is closely related to the good pharmacological activities of coumarins, polyenynes, flavonoids and phenolic acids, such as anti-inflammatory and analgesic, inhibition of synovial hyperplasia, anti-bone destruction and anti-oxidation. The possible active components and mechanism of *Notopterygii Rhizoma et Radix* in the treatment of rheumatoid arthritis were reviewed to provide a theoretical basis for its pharmacodynamic material basis and development and utilization.

Key words: *Notopterygii Rhizoma et Radix*; rheumatoid arthritis; psoralen; ferulic acid; notopterol; isoimperatorin; diosmetin

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是痹症的代表性疾病之一, 以关节组织慢性炎症为特征, 临床表现为关节疼痛、肿大、变形, 屈伸不利等, 发病范围广、治疗难度较大。目前尚无特异性治疗手段, 随病情发展致残率高、预后差、易反复发作, 严重则可能导致残疾, 给社会带来的负担大^[1-2]。藏医理论认为 RA 属于“真布病”范畴, 由于“隆”“赤巴”和“培根”构成人体的 3 种能量物质失调, 导致体内黄水偏盛窜散于周身, 积聚于关节腔, 最终引起以关节肿胀、疼痛、发烧、僵硬^[3-4]。临床治疗

RA 以非甾体类抗炎药为主, 但长期治疗可产生耐药性, 治疗效果有限^[5]。因此, 寻找不良反应少、能有效治疗 RA 的药物具有重要意义。

羌活为伞形科植物羌活 *Notopterygium incisum* Ting ex H. T. Chang 或宽叶羌活 *N. franchetii* H. de Boiss. 的干燥根及根茎, 主要分布于四川阿坝、西藏、青海等地。根据《中国药典》2020 年版、《中国民族药大辞典》记载, 为中、藏、羌、蒙医常用药, 具有散表寒、祛风湿、止痛、利关节等功效, 主治风寒湿痹肢节疼痛, 药用历史悠久^[6-8]。在藏医中是治

收稿日期: 2023-09-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82204760)

作者简介: 汤露环 (1998—), 女, 硕士, 研究方向为药物分析。E-mail: 13697985990@163.com

*通信作者: 姚雅琦, 女, 博士, 从事药物分析研究。E-mail: yaopharmacy@163.com

李遇伯, 女, 博士, 教授, 从事药物分析、中药研究。E-mail: yaowufenxi001@sina.com

疗“真布病”的临床用药^[9]。据研究报道,羌活具有抗炎、镇痛、解热的作用,在 RA 疾病中广泛应用,但文献对其归纳报道较少。本文综述了羌活抗关节炎活性成分的研究进展及其作用机制,为其药效物质基础及开发利用提供理论依据。

1 羌活抗 RA 作用的活性成分

近年来,研究者对羌活的化学成分进行了大量研究,其主要包括香豆素类、聚烯炔类、萜类、生物碱类、黄酮类、有机酸类和有机酸酯等化合物^[10]。彭任^[11]发现其中香豆素类化合物有 89 个,根据母核分类可分为 19 个简单香豆素、12 个角型呋喃型香豆素、8 个角型吡喃型香豆素、49 个线性香豆素及 1 个二氢异香豆素。聚烯炔类化合物有 46 个,有机酸类和有机酸酯类 28 个,倍半萜类 17 个,黄酮类 3 个。其中香豆素类(1~12、22~46)、聚烯炔类

(13)、黄酮类(47、48)及酚酸类(14~21)等在抗炎镇痛、抑制滑膜成纤维细胞异常增殖、骨细胞保护及抗氧化等方面发挥了极大作用,这些都与 RA 发病机制密切相关,见表 1。因此从发病机制角度出发发现羌活抗 RA 可能起作用的活性成分,见图 1。

香豆素类化合物是羌活中最早发现、研究的最多的一类成分^[24]。在该类成分中以羌活醇(24)和异欧前胡素(25)含量较高,《中国药典》2020 年版记载其总量不得少于 0.40%,为羌活质量评价的重要指标成分^[25]。从羌活提取物中分离得到 24 个香豆素类化合物,大部分具有较好的抗炎作用,可有效抑制炎症反应模型一氧化氮的生成^[16]。另外,有研究表明香豆素类化合物在治疗骨关节疾病中也较为广泛^[26]。镰叶芹二醇是最具代表性的聚烯炔类化合物,也是羌活中的特征化合物,该类物质其余成

表 1 羌活抗 RA 的活性成分
Table 1 Active ingredients of *Notopterygii Rhizoma et Radix* in treatment of RA

编号	名称	作用	文献	编号	名称	作用	文献
1	花椒毒酚	抗炎、抗氧化	11	25	异欧前胡素*	抗炎,抑制滑膜增生	15
2	异嗉皮啶	抗炎、抗氧化	11	26	环氧脱水羌活醇	抗炎	16
3	秦皮苷	抗炎、抗氧化	11	27	7'-O-甲基异羌活醇	抗炎	16
4	茵芹内酯	抗炎	11	28	7-异戊烯氧基-6-甲氧基-香豆素	抗炎	16
5	比克白芷素	抗炎、保护软骨细胞	11	29	栓翅芹烯醇	抗炎	16
6	水合氧化前胡素	抗氧化	11	30	去甲呋喃羽叶芸香素	抗炎	16
7	氧化前胡素*	抗炎、镇痛、抗氧化	11	31	羌活酚	抗炎、抗氧化	16
8	王草素	抗炎	11	32	8-甲氧基异欧前胡内酯	抗炎	16
9	珊瑚菜素	抗炎	11	33	6-异戊烯氧基伞形花内酯	抗炎	16
10	秦皮甲素	抗炎	11	34	紫花前胡苷元	抗炎、抗氧化	16
11	橙皮油内酯	抗炎、抗氧化	11	35	异虎耳草素	抗炎	16
12	东莨菪内酯	抗炎、抑制滑膜增生	11	36	羌活苷	抗炎	16
13	镰叶芹二醇	抗炎	11	37	川白芷素	抗炎	16
14	阿魏酸苯乙醇酯	抗炎、镇痛	11	38	补骨脂素*	抗炎	16
15	柠檬酸	抗炎、镇痛	11	39	茵陈素	抗炎	16
16	原儿茶酸	抗炎、抗氧化	11	40	欧芹酚	抗炎	16
17	绿原酸	抗炎、抗氧化	11	41	5-去氢羌活醇	抗炎	16
18	新绿原酸	抗炎、抗氧化	11	42	佛手柑素*	抗炎、抗骨破坏	17
19	香草酸	抗炎、抗氧化	11	43	紫花前胡苷*	抗炎、镇痛、抗氧化	18
20	咖啡酸	抗炎、抗骨破坏	11	44	欧前胡素*	抗炎、抑制滑膜增生	19
21	阿魏酸*	抗炎、抗骨破坏、抗氧化	11-12	45	异补骨脂素*	抗炎、抑制滑膜增生	20
22	佛手酚*	抗炎、抗氧化	11,13	46	二氢欧山芹醇*	抗炎、抗骨破坏	21
23	佛手柑内酯*	抗炎、抗骨破坏、抗氧化	13-14	47	香叶木素*	抗炎、抗骨破坏、抗氧化	22-23
24	羌活醇*	抗炎、抑制滑膜增生	13,15	48	香叶木苷*	抗炎、抗氧化	23

*表示主要活性成分。
* represents the main active ingredients.

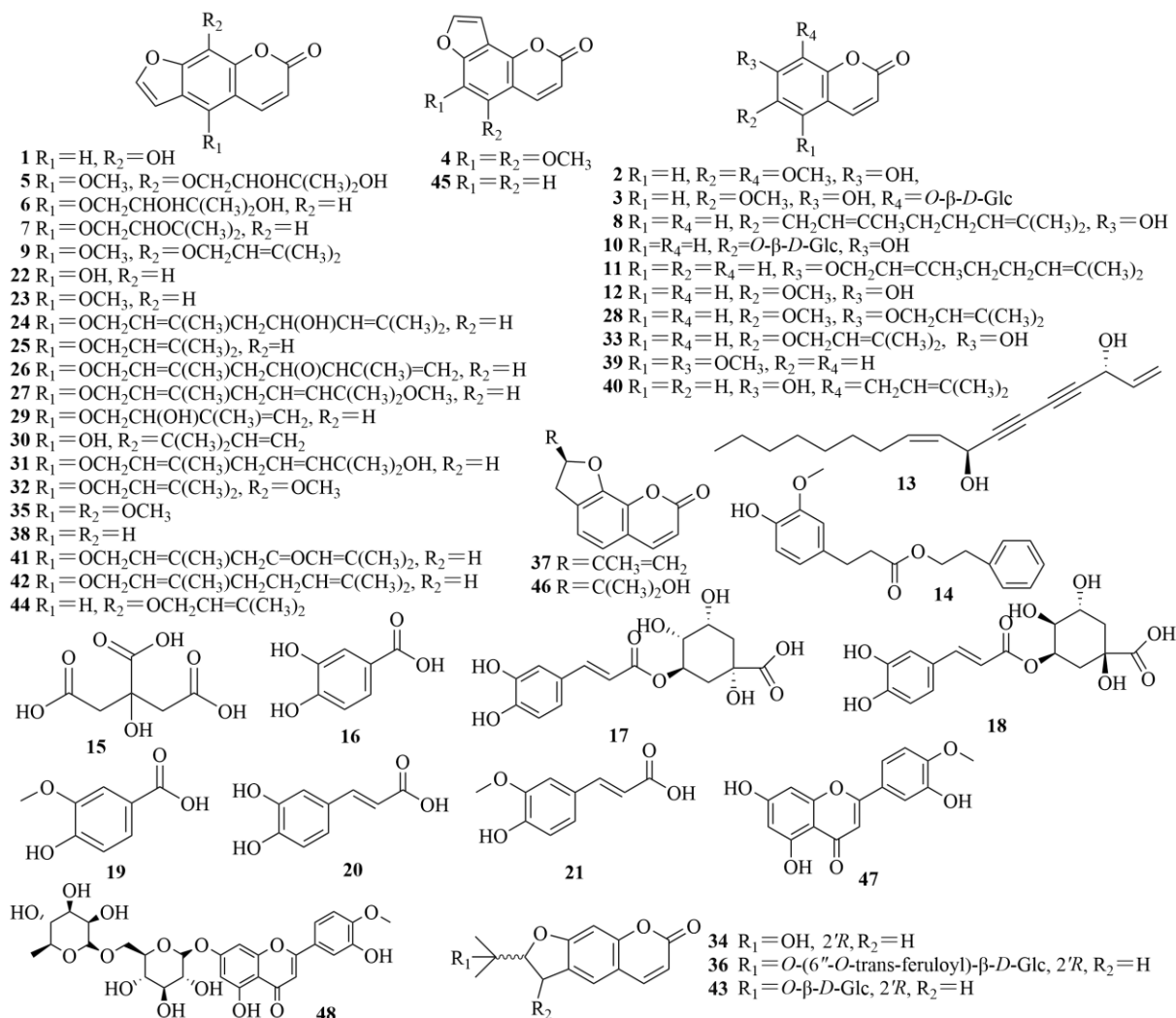


图 1 羌活抗 RA 的活性成分化学结构

Fig. 1 Active ingredient structure of *Notopterygii Rhizoma et Radix* in treatment of RA

分多数为镰叶芹二醇的衍生物。另外，有研究报道镰叶芹二醇也是抑制 5-脂氧合酶和环氧合酶的主要活性成分，具有明显的抗炎作用^[27]。黄酮类化合物在羌活中报道较少，目前发现该类化合物仅有 3 个，其中以香叶木素（47）和香叶木苷（48）具有较强的抗氧化及清除自由基的能力，并且在抗炎及防止骨细胞变形方面皆有作用^[22-23]。酚酸类化合物在自然界中广泛存在，其生物活性多样，具有抗炎、抗氧化等能力。其中以阿魏酸系列的酚酸在羌活中报道较多，阿魏酸（21）作为一种从羌活中提取的活性成分，已在多种动物及细胞模型中显示出良好的抗炎特性，通过抑制炎症因子的表达和炎症细胞浸润，并且可以抑制滑膜细胞增殖和血管生成，降低了破骨细胞的形成和骨吸收能力，保护关节组织^[28]。

2 羌活活性成分抗 RA 的作用机制

2.1 抗炎作用

2.1.1 抑制促炎因子 RA 是一种以滑膜炎和血管炎为特征的最终引起关节软骨及骨破坏的自身免疫性疾病，炎症反应在 RA 的疾病发展进程中贯穿始终，因此抗炎是治疗 RA 的关键^[29]。肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）、白细胞介素（interleukin, IL）、干扰素、趋化因子等细胞因子参与 RA 的固有免疫、适应性免疫，并影响 RA 的发生与发展，其中 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-17 等促炎因子会增加微血管的通透性，导致 RA 关节红肿热痛的发生^[30]。因此，抑制促炎因子的表达对 RA 起到很好的治疗作用。此外，通过抑制 Janus 激酶（Janus kinase, JAK）/信号转导和转录激活因子（signal transduction and activators of transcription,

STAT)、丝裂原活化蛋白激酶 (Mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路等可以直接或间接下调通路相关促炎因子的表达, 也可以达到抑制炎症、减轻 RA 疼痛的作用^[31]。

香豆素类化合物是羌活中的一类主要成分, 具有明显的抗炎作用。佛手柑内酯 (**23**)、紫花前胡苷 (**43**)、羌活醇、异欧前胡素等都属于香豆素类化合物, 通过对于羌活抗炎质量标志物的挖掘及资源评价, 发现其为抗炎作用的主要活性物质^[32]。其中紫花前胡苷可以阻止炎症细胞的浸润, 减轻促炎因子的水平, 显著抑制 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等促炎因子的表达^[18]; 佛手柑内酯能够显著改善 IL-1 β 诱导的炎性因子和介质的表达, 并且通过 JAK/STAT 信号通路抑制脂多糖刺激的 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和一氧化氮的产生, 同时以剂量相关性方式抑制脂多糖诱导的 RAW264.7 细胞中炎症因子的释放, 发挥抗炎作用^[33-34]。羌活醇作为羌活的指标成分可以通过靶向 JAK/STAT 信号改善 RA, 通过 ig 羌活醇于胶原诱导型 (collagen-induced arthritis, CIA) 小鼠, 发现其可显著降低关节炎评分, 减少滑膜组织炎症; 通过体外实验发现其可抑制脂多糖/ γ 干扰素和 TNF- α 处理的巨噬细胞中多种促炎因子和趋化因子的产生^[35]。以脂多糖诱导的 RAW264.74 细胞为模型, 异欧前胡素 20、100 μ g/mL 对 TNF- α 、IL-6 及一氧化氮均有显著抑制作用^[36]。此外, 秦皮苷 (**3**) 5 μ g/mL 对脂多糖诱导的软骨细胞炎症模型具有抗炎及抗氧化的作用, 可以显著下调炎症相关基因 IL-6、基质金属蛋白酶 3 (matrix metalloproteinases 3, MMP3)、MMP13 和诱导型一氧化氮合酶表达^[37]。补骨脂素衍生物也可以通过调节 NF- κ B 和 MAPK 信号通路对 RAW264.7 细胞发挥抗炎作用, 并且 Wu 等^[13]发现补骨脂素 (**38**) 与佛手柑内酯、羌活醇、紫花前胡苷等联用可以显著改善 RA, 减少 CIA 大鼠炎症细胞数量。

除香豆素类化合物外, 黄酮类及酚类化合物是发挥抗炎活性的重要物质基础。香叶木苷作为天然黄酮糖苷类化合物具有显著的抗炎效果, 以 20 mg/kg ig 于完全弗氏佐剂诱导的关节炎雄性 Wistar 大鼠 2 周, 并通过酶联免疫吸附测定检测类风湿因子 (rheumatoid factor, RF), 抗瓜氨酸肽抗体 (anti-citrullinated peptide antibodies, ACPA)、TNF- α 、IL-13 和 IL-17 水平, 发现香叶木苷可以显著降低 RF、

ACPA、TNF- α 、IL-17 及其他促炎因子的水平^[38]。

阿魏酸是最常见的抗炎、镇痛类的酚类成分, 对关节炎症状具有良好的抑制作用, Zhu 等^[39]发现阿魏酸 25、50 mg/kg 可以显著减轻完全弗氏佐剂诱导的关节炎大鼠原发性 (足水肿体积) 和继发性病变, 且可逆转生化参数和炎症标志物的变化, 如 C 反应蛋白和 RF。

2.1.2 调节免疫细胞 免疫细胞产生的细胞因子可诱发免疫细胞的形成和聚集, 导致持续性炎症^[30]。CD4⁺ T 细胞受细胞因子刺激可以分化为不同的辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th), 如 Th1、Th2、Th17 及调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 等, 其中 Th1 分泌促炎因子, 引起滑膜炎炎症进而造成软骨损伤; 而 Th2 能够分泌抗炎因子缓解 RA 炎症反应; Th17 也可以分泌促炎因子, 诱导炎症; Treg 则可以分泌免疫抑制因子, 起到有效的免疫抑制作用来抑制 RA 的炎症反应^[40-41]。因此调节 Th1/Th2、Th17/Treg 细胞平衡对改善 RA 造成的关节肿胀及关节滑膜炎性反应有重要意义。有研究表明补骨脂素可以调节风湿性关节炎小鼠模型 Th1/Th2 淋巴细胞平衡, 通过 ig 补骨脂素 40 mg/kg 干预可以有效减少小鼠脾淋巴细胞中 CD4⁺ 细胞向 Th1 细胞分化, 调节 Th1/Th2 平衡^[42]。

2.2 抑制滑膜成纤维细胞异常增殖

滑膜成纤维细胞异常增殖是 RA 的又一病理特征, 其可能导致肿瘤样的增殖和侵袭性的迁移从而造成关节的破坏、畸形甚至功能丧失^[43]。近年来研究显示, 羌活的活性成分具有抑制滑膜成纤维细胞增生, 减少滑膜组织增生和关节破坏的功能。异补骨脂素 (**45**) 是羌活中治疗 RA 的有效活性成分, 可以抑制 RA 成纤维细胞样滑膜细胞 (fibroblast-like synoviocyte, FLS) 的炎症表型并防止 CIA 模型中 RA 样表现的发生和进展, 通过抑制 RA 成纤维滑膜细胞 FLS 的细胞因子产生、迁移、侵袭和促血管生成能力来改善其炎症表型^[20]。欧前胡素是一种天然存在的呋喃香豆素, 不仅能够通过减少滑膜增生显著降低胶原诱导的关节炎, 还能够增强踝关节细胞的凋亡指数。此外, 欧前胡素可以抑制细胞增殖、诱导 RA-FLS 的细胞凋亡, 可能与线粒体/半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶介导的信号通路有关, 通过显著降低 IL-1 β 诱导的 RA-FLS 细胞活力, 加速细胞凋亡^[19]。此外, 研究发现在同一时间下, 羌活醇和异欧前胡素对 CIA-FLS 细胞的增殖抑制能力呈剂量

相关性^[15]。Chen 等^[44]通过使用 CCK8 试剂盒、流式细胞术等测定人 RA 成纤维 MH7A 细胞的增殖与凋亡,发现香叶木素可以呈剂量相关性抑制 TNF- α 诱导的 MH7A 细胞增殖,并且可以使 MH7A 细胞凋亡率增加。

2.3 抗骨破坏作用

RA 是以全身性骨丢失和关节破坏为特征,其中破骨细胞和成骨细胞平衡在治疗 RA 中具有重要作用,破骨细胞在骨的生长发育、修复与重组过程中具有重要作用,其功能亢进会引发骨退行性改变,如骨质疏松等^[45]。在 RA 中,骨组织稳态被打破,破骨细胞生成大于凋亡会导致 RA 骨重塑异常;同时,由于滑膜炎等表达的升高,成骨细胞分化与成熟受阻,使骨吸收功能受到抑制,不能代偿病理性骨吸收则导致骨破坏的发生^[46]。除了破骨细胞与成骨细胞外,软骨细胞在抑制 RA 的软骨破坏方面也非常重要。软骨细胞是软骨中唯一存在的细胞,因此软骨细胞的凋亡可能会造成骨破坏,影响患者的生活质量^[47]。

羌活中香豆素类化合物佛手柑内酯和佛手柑素(42)对破骨细胞和成骨细胞具有明显的调节作用。有研究发现用佛手柑内酯处理大鼠成骨细胞 24、48、72 h 后结果显示,成骨细胞数量明显增多,骨钙素及碱性磷酸酶的表达水平均有显著提高^[48];且 Zheng 等^[49]发现佛手柑内酯能够显著抑制破骨细胞生成及在脂多糖刺激条件下的骨吸收。佛手柑素作为成骨细胞的调节因子,通过激活 Wnt/ β -连环蛋白信号通路,促进了 β -连环蛋白的核易位,显著促进成骨细胞分化和骨形成^[17]。此外,二氢欧山芹醇(46)通过抑制血清和糖皮质激素诱导的蛋白激酶 1 表达,可以激活自噬从而减轻脂多糖诱导的软骨细胞炎症和凋亡^[21]。黄酮类化合物对骨细胞的破坏也存在很好的抵抗作用,香叶木素可改善 IL-1 β 诱导的新生大鼠骨关节炎软骨细胞变形及细胞数目的下降,并且可以使软骨细胞 p65 磷酸化水平升高,减弱 NF- κ B p65 从细胞质向细胞核的转运,抑制 NF- κ B 通路的活化^[23]。

2.4 抗氧化作用

氧化应激是 RA 发生的重要诱因,也是 RA 产生的病理结果之一。氧化应激是指通过增加机体的脂质过氧化反应,继发性引起细胞因子分泌增加,加重关节炎症反应^[49]。有研究表明活性氧自由基产生的过程与炎症发生程度和关节破坏速度呈正

相关^[50]。RA 患者体内的活性氧会增多,使其抗氧化能力减弱从而加重炎症组织损伤,并且促使 RA 滑膜分泌金属蛋白酶,从而破坏软骨。超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)是抗氧化酶,可以清除生物体内的活性氧,保护细胞免受氧化应激损伤。因此,提高 SOD、CAT、GSH-Px 活性,可降低机体氧化应激水平来保护机体细胞免受损伤。此外,一氧化氮是活性氮自由基的一种。在 RA 的发病机制中,过高的一氧化氮可刺激活性氧诱发脂质过氧化,并且影响炎症关节软骨损伤^[51]。因此控制一氧化氮生成也有助于缓解炎症反应与氧化应激损伤。

紫花前胡苷可以抑制脂多糖刺激软骨细胞中依赖性线粒体裂变的动态蛋白相关蛋白 1 磷酸化和大量活性氧产生^[52]。氧化前胡素(7)在体外清除自由基实验中表现出有效的抗氧化活性^[53]。佛手柑内酯作为抗氧化剂可以阻止活性氧的积累,也可以抑制由于异丙肾上腺素(isoprenaline, ISO)诱导的大鼠自由基生成引起的氧化应激,甚至可以调节 GSH-Px、CAT、SOD 的水平^[54]。此外,在羌活中黄酮类化合物具有明显的抗氧化作用。香叶木素、香叶木苷是羌活中的黄酮类化合物。其中有研究表明,二者可呈剂量相关性改善过氧化氢诱导的氧化应激,恢复细胞抗氧化酶的活性,降低由于过氧化氢诱导的丙二醛水平,并且通过保护细胞免受过氧化氢的有害影响及增强细胞抗氧化系统的活性,对诱导氧化应激的内皮细胞发挥保护作用^[22]。在大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞中,香叶木素能够增加细胞活力,降低乳酸脱氢酶释放和活性氧水平,并抑制氧化应激^[55]。

羌活及其活性成分治疗 RA 机制见图 2。

3 羌活配伍及其制剂的抗 RA 作用

中药配伍是临床用药的主要形式,合理配伍可以起到协同增效、降低毒性的作用。羌活-独活为临床治疗痹症的常见药对,研究表明 2 药相须相助增强药力,配伍疗效显著高于其单独应用,并且药对配伍可在一定程度上显著性的减轻关节炎大鼠的足趾肿胀,提高机械压力刺激的痛阈值^[56]。此外,中药复方配伍是中医施治的主要方式,以复方中的君药为主要物质基础发挥主要功效,而臣佐使药协助与调和以达到最佳功效与治疗目的^[57]。孙洪兵等^[58]发现羌活祛湿常与防风、川芎、当归等药物配伍,

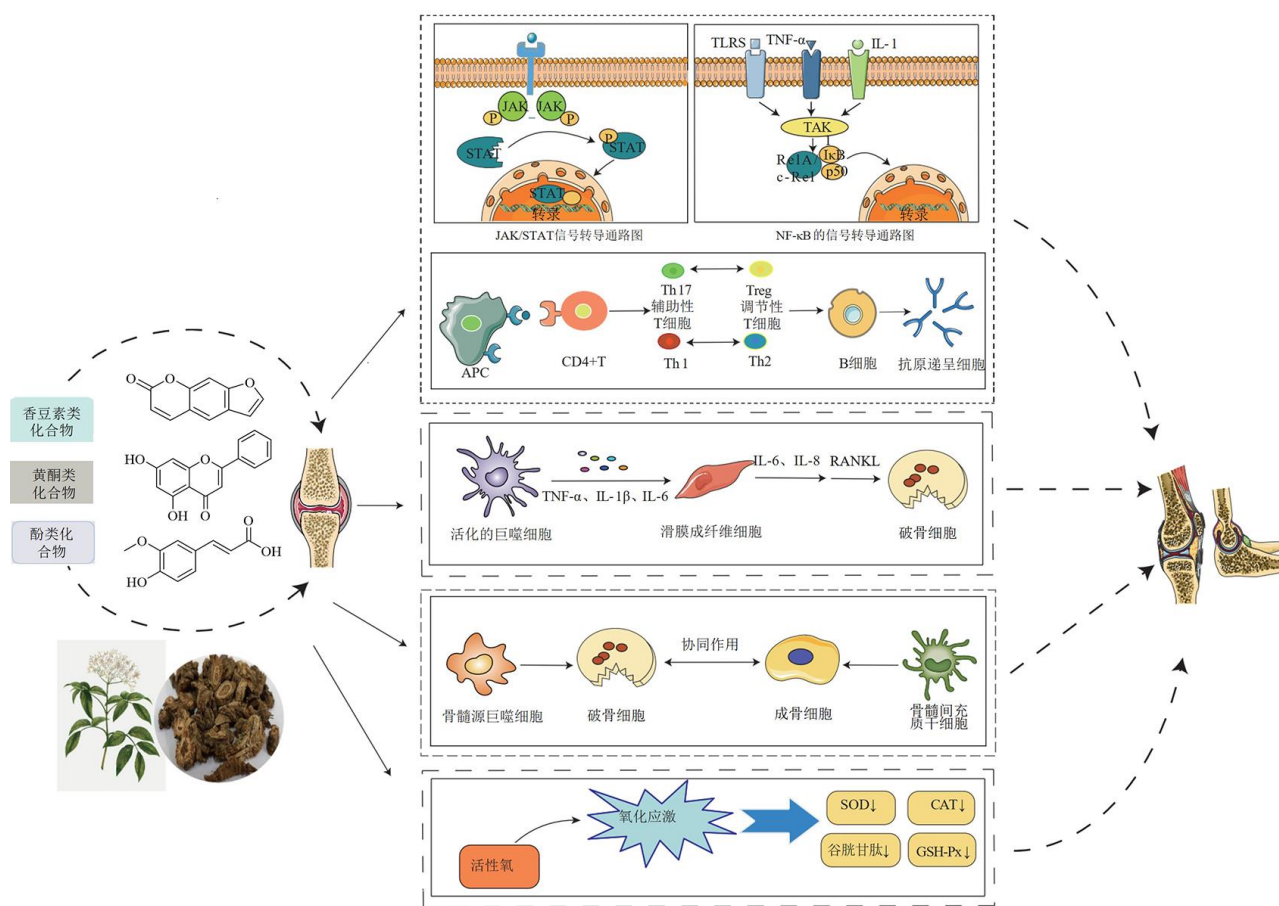


图 2 羌活及其活性成分治疗 RA 机制

Fig. 2 Mechanism of *Notopterygii Rhizoma et Radix* and its active components in treatment of RA

羌活常作为君药，有辛苦温燥、祛风胜湿之效；防风为臣，可解表祛风、发汗止痛；川芎为佐，可用以活血止痛；当归为使，有缓解恐汗之太过而伤及营血之效。

临床上，羌活常以复方制剂或通过配伍组成方剂的形式去抗 RA，如羌活地黄汤、羌活秦艽方和羌活胜湿汤等，在治疗 RA 中发挥着重要作用。现代药理研究表明，羌活地黄汤治疗佐剂性 RA 大鼠的效果显著，可有效改善 Th17/Treg 失衡状态，及血清 MMP 水平和滑膜组织血管内皮生长因子、NF-κB 受体激活因子配体 (receptor activator of NF-κB ligand, RANKL) mRNA 的表达^[59]。羌活秦艽方对风寒湿痹型 RA 患者临床疗效更佳，可降低炎症因子、MMP2 和 MMP9 等水平，减轻患者炎症反应^[60]。李文龙等^[61]通过关联网络认为羌活胜湿汤可能通过炎症、血管生成、滑膜增生及免疫因子等相关信号通路作用于 RA 急性期。此外，RA 辨证分型的认识和论治是中医的特色，在《中华医典》中，羌活作为治疗 RA 药物，被历代医家使用频率较高，其与甘

草、白芍、防风、当归、桂枝、麻黄、黄芩、没药、乳香组成的基础方可以从肝论治，治疗 RA^[62]，其次含羌活的制剂也可以治疗 RA 风湿痹阻、瘀血阻络、肝肾不足、湿热闭阻证等，见表 2。

4 结语与展望

RA 作为一种长期性、顽固性、致残性的自身免疫性疾病，临床治疗虽有多种化学药可用，但长期使用会产生胃肠道、肝肾损伤等不良反应。羌活具有散表寒、祛风湿、止痛、利关节等功效，是治疗 RA 的常用药。通过现代药理研究发现，羌活中的香豆素类化合物紫花前胡苷、佛手柑内酯、异欧前胡素、羌活醇、佛手酚、补骨脂素等具有抗炎作用，其中羌活醇、异欧前胡素及异补骨脂素可以抑制滑膜成纤维细胞异常增殖能力。另外佛手柑内酯、佛手柑素和二氢欧山芹醇在骨细胞中具有明显的调节作用。紫花前胡苷、氧化前胡素及佛手柑内酯也可以作为抗氧化剂阻止活性氧的积累，可能达到治疗 RA 效果。黄酮类化合物香叶木素、香叶木苷在抗炎、抗骨破坏、抗氧化方面也具有明显作用；而酚

表 2 含羌活抗 RA 制剂

Table 2 Preparations containing *Notopterygii Rhizoma et Radix* in treatment of RA

含羌活制剂	组成	功效主治
复方制剂	九味羌活丸	疏风解表、散寒除湿
	川芎茶调丸（片、颗粒）	疏风止痛
	天和追风膏	风寒湿闭阻、瘀血阻络所致的痹病
	天麻丸	风湿痹阻、肝肾不足所致的痹病
	天麻祛风补片	肝肾亏损、风湿入络所致的痹病
	无烟灸条	风寒湿痹、肌肉酸麻
	玉真散	熄风、镇痉、解痛
	冯了性风湿跌打药酒	风寒湿痹、手足麻木、腰腿酸痛
	当归拈痛丸	湿热闭阻所致的痹病
	国公酒	风寒湿邪闭阻所致的痹病
	狗皮膏	风寒湿邪、气血瘀滞所致的痹病
	治伤胶囊	祛风散结、消肿止痛
	追风透骨丸	风寒湿痹、肢节疼痛
	通天口服液	活血化瘀、祛风止痛
	舒筋活络酒	风湿阻络、血脉瘀阻兼有阴虚所致的痹病
	舒筋丸	风寒湿痹、四肢麻木、筋骨疼痛
	疏风定痛丸	风寒湿闭阻、瘀血阻络所致的痹病
方剂	九味羌活汤	发汗祛湿、风寒夹湿型的痹病
	大羌活汤	发散风寒、祛湿清热
	败毒散	散寒祛湿、益气解表
	人参败毒散	益气解表、散风祛湿
	升阳益胃汤	益气升阳、清热除湿
	身痛逐瘀汤	活血祛瘀、祛风除湿、痰瘀互结型的痹病
	五痹汤	风寒湿邪、痹滞不仁
	川芎茶调散	疏风止痛
	大秦艽汤	湿热痹阻型类风湿性
	正容汤	祛风化痰、舒筋活络
	抑阳酒连散	祛风除湿、滋阴清热
	大活络丹	风湿痹痛、关节肿胀
	当归拈痛汤	疏风止痛、湿热痹阻型的痹病
	薏苡仁汤	祛风散寒、风寒湿痹型的痹病
	羌活胜湿汤	祛风除湿、风寒湿阻型的痹病
	蠲痹汤	蠲痹止痛、风寒湿阻型的痹病
	除湿蠲痛汤	风湿痛痹
	姜黄散	祛湿通络、宣痹止痛
	羌活地黄汤	风湿痹痛

类化合物阿魏酸主要作用在抗炎及抗氧化方面。

羌活通过多成分、多途径整体调节来达到治疗 RA 的目的，与目前应用于临床抗 RA 药相比，具有不良反应少、不容易形成药物耐受及无成瘾性等优势。但由于羌活的临床应用多以复方制剂、方剂等形式呈现，并且羌活本身的化学成分复杂多样，在用药过程中是否存在多种化学成分相互协同发挥治疗 RA 作用仍不明确。因此在后续的实验中需要充分利用系统生物学、谱效关系研究、多组学联用技术、多靶点高通量筛选等明确羌活的活性成分，进

一步研究其抗 RA 的药效物质基础与作用机制,为深入研究和丰富羌活的临床应用基础提供依据,对促进羌活资源的开发利用、抗 RA 新药的研发以及临床用药具有重要的指导意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘蔚翔,姜泉. 中西医治疗类风湿关节炎的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(12): 7251-7257.
- [2] 李晓凯,顾坤,梁慕文,等. 薏苡仁化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(21): 5645-5657.
- [3] 申森新,童晓鹏,杨双双,等. 藏医关节型黄水病浅析 [J]. 西藏医药, 2021, 42(3): 148-150.
- [4] 切吉卓玛,格知加. 藏药五味宽筋藤汤散联合藏药消痹膏治疗真布病疗效观察 [J]. 亚太传统医药, 2021, 17(12): 23-25.
- [5] 赛如草. 藏药五味甘露散治疗类风湿关节炎的临床有效性研究 [J]. 中国民族医药杂志, 2023, 29(4): 14-16.
- [6] 宋圣阁. 针灸联合中药治疗腰椎间盘突出症对患者血清 IL-1 β 、MMP-3 及 TNF- α 水平的影响 [J]. 世界中医药, 2017, 12(10): 2453-2456.
- [7] 贾敏茹,张艺. 中国民族药大辞典 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2016: 131.
- [8] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 190.
- [9] 王鼎盛,席进孝,徐春茂,等. 中药“1 号布病丸”治疗血瘀脉络型慢性布病疗效观察 [J]. 中国地方病防治, 2021, 36(1): 38.
- [10] 马丽梅,杨军丽. 羌活药材的化学成分和药理活性研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(19): 6111-6120.
- [11] 彭任. 羌活的化学成分及质量评价方法研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [12] 杨会军,郭响,李伟青,等. 靶向铜死亡相关基因治疗类风湿关节炎生物信息学分析及干预中药的预测 [J]. 中草药, 2023, 54(13): 4253-4265.
- [13] Wu S S, Xu X X, Shi Y Y, et al. System pharmacology analysis to decipher the effect and mechanism of active ingredients combination from herb couple on rheumatoid arthritis in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 288: 114969.
- [14] Zheng M X, Ge Y L, Li H Y, et al. Bergapten prevents lipopolysaccharide mediated osteoclast formation, bone resorption and osteoclast survival [J]. *Int Orthop*, 2014, 38(3): 627-634.
- [15] 杨策,高汉云,杨素芳,等. 羌活醇及异欧前胡素对脂多糖诱导大鼠成纤维样滑膜细胞增殖抑制的影响 [J]. 药学研究, 2019, 38(11): 621-626.
- [16] 吴秀稳,杨秀伟. 羌活中的香豆素类成分及其抑制脂多糖诱导的 RAW264.7 细胞 NO 生成活性的研究 [J]. 中草药, 2020, 51(13): 3383-3392.
- [17] Wang X, Tian Y, Liang X C, et al. Bergamottin promotes osteoblast differentiation and bone formation via activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Food Funct*, 2022, 13(5): 2913-2924.
- [18] Liao Y, Lin X, Li J C, et al. Nodakenin alleviates renal ischaemia-reperfusion injury via inhibiting reactive oxygen species-induced NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nephrology*, 2021, 26(1): 78-87.
- [19] Zhai K F, Duan H, Chen Y, et al. Apoptosis effects of imperatorin on synoviocytes in rheumatoid arthritis through mitochondrial/caspase-mediated pathways [J]. *Food Funct*, 2018, 9(4): 2070-2079.
- [20] Han Y, Wang J G, Li S F, et al. Isopsoralen ameliorates rheumatoid arthritis by targeting MIF [J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1): 243.
- [21] Chen W, Zheng H T, Zhang X, et al. Columbianetin alleviates lipopolysaccharides (LPS)-induced inflammation and apoptosis in chondrocyte through activation of autophagy by inhibiting serum and glucocorticoid-induced protein kinase 1 (SGK1) expression [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2): 4051-4062.
- [22] Wójciak M, Feldo M, Borowski G, et al. Antioxidant potential of diosmin and diosmetin against oxidative stress in endothelial cells [J]. *Molecules*, 2022, 27(23): 8232.
- [23] 鲁宏,宋俊,孟京红,等. 香叶木素通过 NF- κ B 通路缓解 IL-1 β 诱导的新生大鼠骨关节炎软骨细胞凋亡和免疫反应 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(3): 292-297.
- [24] 李石平,沙龙,赵祎武,等. 近 30 年来中药羌活化学成分研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(15): 2952-2963.
- [25] 张东佳,彭云霞,魏莉霞,等. 《中国药典》、古代经典方剂中含羌活制剂分析 [J]. 中成药, 2020, 42(10): 2800-2805.
- [26] 杨成美,郭晋敏,姚天明. 羌活的临床应用及药理活性研究进展 [J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(4): 25-28.
- [27] Venkatesan T, Choi Y W, Lee J, et al. Falcariindiol inhibits LPS-induced inflammation via attenuating MAPK and JAK-STAT signaling pathways in murine macrophage RAW264.7 cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 445(1/2): 169-178.
- [28] Ganesan R, Rasool M. Ferulic acid inhibits interleukin 17-dependent expression of nodal pathogenic mediators in fibroblast-like synoviocytes of rheumatoid arthritis [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(2): 1878-1893.
- [29] 桑佳佳,胡骏,王猛,等. 艾灸改善 RA 滑膜炎机制的研究进展 [J]. 中医药临床杂志, 2023, 35(3): 586-590.
- [30] 邱安琪,彭新国. 细胞因子在类风湿关节炎发病机制中的研究进展 [J]. 检验医学与临床, 2023, 20(6): 830-834.
- [31] 温志华. 类风湿性关节炎发病机制的临床研究进展 [J]. 临床医学, 2022, 42(7): 123-125.
- [32] 张英秀,张剑光,哈马莫支阿木,等. 羌活抗炎质量标志物的挖掘及资源评价 [J]. 中草药, 2023, 54(2): 652-662.
- [33] Zhou Y, Wang J, Yang W D, et al. Bergapten prevents lipopolysaccharide-induced inflammation in RAW264.7 cells through suppressing JAK/STAT activation and ROS

- production and increases the survival rate of mice after LPS challenge [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 48: 159-168.
- [34] Perri M R, Pellegrino M, Aquaro S, *et al.* *Cachrys* spp. from southern Italy: Phytochemical characterization and JAK/STAT signaling pathway inhibition [J]. *Plants*, 2022, 11(21): 2913.
- [35] Wang Q, Zhou X, Yang L, *et al.* The natural compound notopterol binds and targets JAK2/3 to ameliorate inflammation and arthritis [J]. *Cell Rep*, 2020, 33(8): 108442.
- [36] 孙东东, 沈卫星, 王卓, 等. 补肾活血方中 4 种有效成分对炎症因子释放抑制活性研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(8): 2674-2677.
- [37] 詹彦婷, 覃再嫩, 郑立. 秦皮苷对脂多糖诱导的软骨细胞氧化应激和炎症因子的影响 [J]. *广西医科大学学报*, 2021, 38(1): 28-34.
- [38] Shaaban H H, Hozayen W G, Khaliefa A K, *et al.* Diosmin and trolox have anti-arthritic, anti-inflammatory and antioxidant potencies in complete Freund's adjuvant-induced arthritic male Wistar rats: Roles of NF- κ B, iNOS, Nrf2 and MMPs [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(9): 1721.
- [39] Zhu L J, Zhang Z S, Xia N N, *et al.* Anti-arthritic activity of ferulic acid in complete Freund's adjuvant (CFA)-induced arthritis in rats: JAK2 inhibition [J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(2): 463-473.
- [40] 王金凤, 黄海量, 刘杰, 等. 中药调控 Th17/Treg 平衡治疗类风湿关节炎的研究现状 [J]. *中国药房*, 2023, 34(6): 763-768.
- [41] Jin S W, Chen H J, Li Y S, *et al.* Maresin 1 improves the Treg/Th17 imbalance in rheumatoid arthritis through miR-21 [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(11): 1644-1652.
- [42] 张引红, 李美宁, 王春芳, 等. 补骨脂素对类风湿性关节炎小鼠模型的免疫调节作用 [J]. *中国实验动物学报*, 2017, 25(2): 207-210.
- [43] Bustamante M F, Garcia-Carbonell R, Whisenant K D, *et al.* Fibroblast-like synoviocyte metabolism in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 110.
- [44] 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.
- [45] 赵鸿健, 郭谦, 董子健, 等. 破骨前体细胞异质性与破骨细胞分化之间的联系 [J]. *骨科*, 2023, 14(2): 187-191.
- [46] 黎春华. 不同治疗靶点对类风湿关节炎 RANKL/RANK/OPG 系统的影响 [D]. 广州: 广州医科大学, 2019.
- [47] 郭君, 牛国栋. 软骨细胞在类风湿性关节炎中的作用研究 [J]. *中国社区医师*, 2018, 34(30): 12-13.
- [48] 谢术欢, 冯玛莉. 佛手柑内酯药理作用研究进展 [J]. *海南医学院学报*, 2022, 28(24): 1917-1920.
- [49] 张燕萍. 温经蠲痹汤联合西药治疗类风湿性关节炎寒湿痹阻证的疗效及对氧化应激的调节作用 [J]. *新中医*, 2021, 53(15): 91-95.
- [50] Mititelu R R, Pădureanu R, Băcănioiu M, *et al.* Inflammatory and oxidative stress markers-mirror tools in rheumatoid arthritis [J]. *Biomedicines*, 2020, 8(5): 125.
- [51] 刘雅琚, 杨树龙. 类风湿性关节炎与一氧化氮及其合成酶的相关研究进展 [J]. *南昌大学学报: 医学版*, 2020, 60(6): 66-70.
- [52] Yi N X, Mi Y L, Xu X T, *et al.* Nodakenin attenuates cartilage degradation and inflammatory responses in a mice model of knee osteoarthritis by regulating mitochondrial Drp1/ROS/NLRP3 axis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113(Pt A): 109349.
- [53] Mottaghipisheh J. Oxypeucedanin: Chemotaxonomy, isolation, and bioactivities [J]. *Plants*, 2021, 10(8): 1577.
- [54] Yang Y N, Han J P, Lilly R G, *et al.* Bergapten mediated inflammatory and apoptosis through AMPK/eNOS/Akt signaling pathway of isoproterenol-induced myocardial infarction in Wistar rats [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2022, 36(9): e23143.
- [55] Mei Z G, Du L P, Liu X L, *et al.* Diosmetin alleviated cerebral ischemia/reperfusion injury *in vivo* and *in vitro* by inhibiting oxidative stress via the SIRT1/Nrf2 signaling pathway [J]. *Food Funct*, 2022, 13(1): 198-212.
- [56] 刘晨, 王英豪, 陈智煌, 等. 药对羌活与独活及其单味药治疗佐剂关节炎初步研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2015, 17(12): 20-22.
- [57] 李世雄, 赵思宇, 李源, 等. 中药复方配伍理论下生血宝复方化学成分溶出规律研究 [J]. *中草药*, 2022, 53(14): 4298-4306.
- [58] 孙洪兵, 蒋舜媛, 周毅, 等. 羌活临床应用的本草考证及处方分析 [J]. *四川中医*, 2016, 34(7): 33-37.
- [59] 唐华燕, 徐星宇, 张娜, 等. 羌活地黄汤对佐剂性类风湿关节炎大鼠作用机制研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(10): 1806-1810.
- [60] 李顺, 莫南文, 李勤勇. 羌活秦艽方对风寒湿痹型类风湿关节炎临床疗效、炎症因子及 MMPs 水平影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(1): 39-42.
- [61] 李文龙, 梅沉成, 谭彪, 等. 从“疾病-分期-证型-方药”关联网络探索羌活胜湿汤治疗类风湿关节炎急性期(风湿痹阻证)的作用机制 [J]. *中国中医急症*, 2023, 32(5): 760-764.
- [62] 代雪双, 卜凡优. 基于古代文献探讨类风湿性关节炎辨治特点 [J]. *亚太传统医药*, 2017, 13(16): 69-70.

[责任编辑 赵慧亮]