

民族医药治疗类风湿关节炎的研究进展

刘 维^{1,2,3*}, 陈娟娟^{1,2,3#}, 陈常青⁴, 王思维^{1,2,3}, 卡玉秀^{1,2,3}, 许懿聪⁵, 顾庆香^{1,2,3}, 岳青云^{1,2,3}, 林芳芳^{1,2,3}, 丁久力^{1,2,3}

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193
2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381
3. 天津中医药大学, 天津 301617
4. 天津药物研究院, 天津 300462
5. 澳门科技大学, 澳门 999078

摘 要: 类风湿关节炎作为一种临床常见的致残性慢性自身免疫疾病, 近年来关于民族医药治疗类风湿关节炎的研究越来越多。部分研究表明民族医药通过调控炎症反应、调节免疫细胞、抗血管新生、促进成纤维样滑膜细胞凋亡、维持关节软骨及骨细胞内平衡以治疗类风湿关节炎, 其多途径、多靶点的显著的优势备受关注。通过对近年来民族医药治疗类风湿关节炎的基础研究新进展进行综述, 为该病的基础研究、新药研发提供借鉴。

关键词: 类风湿关节炎; 民族医药; 调控炎症反应; 调节免疫细胞; 抗血管新生; 促进成纤维样滑膜细胞凋亡

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)18-6425-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.18.032

Research progress on Chinese ethnic medicine in treatment of rheumatoid arthritis

LIU Wei^{1,2,3}, CHEN Shujuan^{1,2,3}, CHEN Changqing⁴, WANG Siwei^{1,2,3}, KA Yuxiu^{1,2,3}, XU Yicong⁵, GU Qingxiang^{1,2,3}, YUE Qingyun^{1,2,3}, LIN Fangfang^{1,2,3}, DING Jiuli^{1,2,3}

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China
3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China
4. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China
5. Macau University of Science and Technology, Macau 999078, China

Abstract: Rheumatoid arthritis is a common and clinically disabling chronic autoimmune disease. In recent years, there has been an increasing number of studies on the treatment of rheumatoid arthritis with ethnic medicine. Some studies have shown that ethnic medicine treats rheumatoid arthritis by modulating inflammatory response, regulating immune cells, anti-angiogenesis, promoting apoptosis of fibroblast-like synoviocytes, and maintaining intracellular homeostasis of articular cartilage and bone cells. Its remarkable advantages of multiple pathways and targets have attracted much attention. This article reviews the recent progress of the basic research on the treatment of rheumatoid arthritis by ethnic medicine in order to provide some new insights for basic research and new drug development of rheumatoid arthritis.

Key words: rheumatoid arthritis; Chinese ethnic medicine; modulating inflammatory response; regulating immune cells; anti-angiogenesis; promoting apoptosis of fibroblast-like synoviocytes

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种主要影响关节的慢性炎症性自身免疫疾病, 其主要临床表现为侵蚀性关节炎^[1]。RA 早期主要影响小关节, 基本病理表现为滑膜炎, 随着疾病的进展,

收稿日期: 2024-02-10

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2018YFC1705201); 天津市南开区中医药传承创新发展示范项目 (NKQPT2024008); 国家中医药管理局中医药重点学科能力提升项目中医痹病学 (2018ZDXK001); 中医药传承与创新“百千万”人才工程 (岐黄工程) (中医药人民教育函 [2018] 12 号); 全国名老中医药专家传承工作室 (975022)

#共同第一作者: 陈娟娟, 女, 硕士研究生, 研究方向为中医内科学风湿免疫疾病。E-mail: chen_shujuan07@163.com

*通信作者: 刘 维, 女, 博士生导师, 教授, 从事中医内科学风湿免疫疾病研究。E-mail: fengshiliuwei@163.com

可逐渐出现关节软骨和骨破坏,导致不可逆的关节残疾、功能丧失。当前,西医治疗主要以抑制炎症和免疫反应为主,且常用的化学药有传统合成改善病情抗风湿药物(conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, csDMARDs)、非甾体类抗炎药、糖皮质激素、生物改善病情抗风湿药物(biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs, bDMARDs)、靶向合成改善病情抗风湿药物(targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, tsDMARDs)等^[2]。此外,发掘高效、低毒的抗 RA 植物药是近年研究热点^[3-4]。

中医药治疗 RA 应用广泛、疗效确切,可改善患者病情、生活质量及预后^[5]。民族医药是我国少数民族传统医药的统称,是中医药的重要组成部分。部分少数民族以各自的生活环境、自然资源、民族文化、宗教信仰等为根基,创立了具有本民族特色的医药体系。近年来民族医药发展事业相继被纳入国家重要战略规划,迎来空前的发展机遇^[6]。作为新药研发的重要源泉,民族药物具有特色资源物种丰富、生物学与生态学特性特殊、药材基原具有显著的地域性差异的特点^[7]。民族药物研究对于促进民族医药的传承创新发展、丰富药用资源具有重要意义。

流行病学调查表明 RA 的患病率存在显著的种族和地域特殊性差异^[8],如西藏地区(4.86%)^[9]、贵州省黔南州农村少数民族(0.926%)^[10]患病率均高于中国其他地区。部分少数民族在长期生产生活中,积累了丰富的治疗 RA 的方药及经验,民族医药被证明具有很好的抗 RA 效果。近年来对于民族医药治疗 RA 的基础研究与日俱增,笔者查阅相关文献,对民族医药治疗 RA 的最新基础研究进行综述,为药物研发及临床提供思路和参考。

1 藏药

藏医学称 RA 为“真布病”,《中国医学百科全书·藏医学》将“其意译为“湿痹”。藏医认为此病是因长期居住或劳作于潮湿、寒凉地带,或长期食用油腻饮食或心理创伤、外伤等致使胃火衰竭、精华不化、清浊不分,引起培根偏盛逐渐转化成赤巴偏盛,三因紊乱,导致黄水过积于关节部位,表现为关节活动受限、僵硬、肿痛等^[11]。格知加等^[12]发现在藏药治疗真布病中,方药功效多为镇痛及清热,常用单味药为翼首草、乳香、诃子、儿茶、渣驯膏、铁棒锤等。现有研究表明,单味藏药方剂主要通过抑制炎症通路如核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF-

κ B)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路、Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)信号通路、Janus 激酶(Janus kinase, JAK)/信号转导与转录激活子(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号通路、NOD 样受体家族热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)等活化,下调炎症因子的释放以抗炎、诱导滑膜细胞凋亡、抗血管生成、骨保护等,从而发挥抗 RA 效果。部分药物通过调节免疫细胞、调节肠道菌群以抗 RA,具体机制见表 1。

2 苗药

苗医药源远流长,《本草纲目》中苗名药物同音同义的达二十余种。潮湿恶劣的生活环境及高强度的劳作使苗族人民更易罹患风湿类疾病,因此积累了丰富的治疗经验及方法。苗语称 RA 为“蒙冲静”,认为 RA 是外界的风、湿、热、毒侵入人体筋脉,使筋脉受损导致不同部位疼痛,将其归为“风”类疾病范畴^[34]。苗医谚语“藤本中空能消风”体现其治疗 RA 方法,意为藤本类植物可祛风湿、利水消肿,伞形科、唇形科植物的茎大都中空,有芳香化湿之功,具有消“风”之用^[35]。研究证实苗药治疗 RA 具有较好的抗炎镇痛、调节免疫、抗血管生成、抗氧化应激等作用,主要机制为抑制 NF- κ B 信号通路、MAPK 信号通路及 NLRP3 炎性小体活化,详见表 2。

3 瑶药

瑶医学将 RA 称为“列钢风”,认为体虚患者感受风、寒、湿等外在邪毒致使体内盈亏失衡而发病,并根据天、地、人“三元和谐”、万物消长的“盈亏平衡”等理论,采用“盈则消,亏则补”治则以治疗 RA。瑶族代表药物“老班药”为治疗 RA 常用药物,分类为“五虎”“九牛”“十八钻”“七十二风”等^[54]。瑶药抗 RA 作用包括下调炎症因子水平、抑制炎症通路,部分药物具体机制尚待进一步研究,详见表 3。

4 蒙药

蒙医将 RA 归为“图赉病”范畴,认为其主要发病机制是人体因长期感受寒凉、居处潮湿或强力内伤、汗后受风等,体内赫依、希拉、巴达干三病机失调紊乱,“协日乌素(黄液)”增盛,与“巴达干”(猫液)”和血液相搏,凝聚于关节内而阻碍气

表 1 藏医药治疗 RA 的作用机制

Table 1 Mechanisms of Tibetan medicine in treatment of RA

药物/复方	研究对象	剂量	作用机制	相关因子表达	文献
诃子(阿如拉)	CIA 大鼠	6.0、3.0、1.5 g·kg ⁻¹	抑制 TLR4/NF-κB 通路以抗炎; 保护肠黏膜	γ 干扰素、TLR4、NF-κB p50、NF-κB p65↓; ZO-1、claudin-1、occludin-1↑	13
	CIA 大鼠	0.4、0.8、1.6 g·kg ⁻¹	调节 Treg 细胞以抗炎; 调节肠道菌群	CD4、CD25↓	14
	CIA 大鼠	80 mg·kg ⁻¹	抑制 NF-κB、MAPK 信号通路以抗炎	TNF-α、IL-6、p-JNK、p-p65、p-IκBα↓	15
黄三七(珠纳曼巴)	CIA 大鼠	0.5、1.0、1.5 mg·kg ⁻¹	调节 T 淋巴细胞、抗炎	IL-2、TNF-α、γ 干扰素↓; IL-4、IL-10↑	16
独一味(大巴)	CIA 大鼠	150、300 mg·kg ⁻¹	抑制 PI3K/Akt/Bad 通路, 诱导滑膜细胞凋亡	IL-1β、IL-6、IL-17、PI3K、p-Akt、p-Bad、Bcl-2↓	17
	AIA 大鼠	0.5、1.0、2.0 g·kg ⁻¹	调节鞘脂代谢及类固醇代谢	TNF-α、IL-1β、IL-6↓	18
	AIA 大鼠	20、40 mg·kg ⁻¹	抑制 OPG/RANKL/NF-κB 信号通路以抗炎	IL-1β、TNF-α、IL-6、γ 干扰素、IL-17、p-IKK-α、p-IκB、p-p65↓; IL-10↑	19
臭蚤草(芒洞)	CIA 大鼠	0.52、2.10 mg·kg ⁻¹	抑制 MAPK/p38/NF-κB 及 TLR4/NF-κB 信号通路以抗炎	TLR4、NF-κB、MyD88、p-p38、p-IκBα、iNOS↓	20
翼首草(榜孜毒乌)	RA-FLS	1~500 μmol·L ⁻¹	激活 AMPK/SIRT1/NF-κB 通路以抗炎、诱导滑膜细胞凋亡	一氧化氮、TNF-α、IL-6、IL-1β、MCP-1、MMP1/3/9↓; Bax/Bcl-2、p-AMPK、SIRT1↑	21
	人脐静脉内皮细胞	2.5、5.0 μmol·L ⁻¹	抗血管生成以治疗 RA	—	22
无尾果(热衮巴)	CIA 大鼠	30~300 mg·kg ⁻¹	抑制 NF-κB 信号通路以抗炎	TNF-α、IL-1β、IL-6、p-IκBα↓; IL-2↑	23
	人类风湿关节炎细胞	0.1 ~ 1 000.0 μg·mL ⁻¹	抗炎; 诱导滑膜细胞凋亡	IL-6、IL-1β、VEGF、RANKL、Bcl-2↓; Caspase-9、Caspase-3、Bax↑	24
西藏猫乳(毕曾兴)	CIA 大鼠	9.71、19.43、38.85 mg·kg ⁻¹	调节 JAK/STAT 通路以抗炎、诱导滑膜细胞凋亡	IL-1β、IL-6、IL-17、TNF-α、γ 干扰素、Bcl-2↓; IL-4、IL-10、Caspase-3、Bax↑	25
雪上一枝蒿(朋阿那布罗玛查瓦)	CIA 大鼠	56.26、112.50、225.00 mg·kg ⁻¹	抑制滑膜组织中 Fos 蛋白表达以抗炎	IL-1β、IL-6、TNF-α↓	26
十味乳香丸	CIA 大鼠	108~432 mg·kg ⁻¹	抑制 MAPK 及 STAT3 通路以抗炎	TNF-α、IL-1β、IL-6、p-p38、p-ERK1/2、p-STAT3↓	27
漆赛尔桑当松汤	SD 大鼠	10 mL·kg ⁻¹	抑制 NOTCH1/NF-κB/NLRP3 信号通路以抗炎	IL-18、IL-1β、IL-6、p-p65↓	28
五味麝香丸	AIA 大鼠	18.900、9.450、5.725 mg·kg ⁻¹	调节 PI3K/Akt、MAPK 信号通路发挥抗炎作用	IL-6、IL-1β、IL-17、PI3K、Akt、MAPK、MMP1、MMP3、Bcl-2↓; IL-10、IL-4、Bax↑	29
二十五味儿茶丸	CIA 大鼠	150、450 mg·kg ⁻¹	抗炎, 调节肠道菌群及其代谢产物	TNF-α、IL-6↓; IL-4、IL-10↑	30
二十五味驴血丸	CIA 大鼠	115、230、460 mg·kg ⁻¹	抑制 OPG/RANKL/NF-κB 和 ERK/JNK 信号通路; 调节肠道菌群	MMP1、MMP3、MMP13↓	31
	CIA 大鼠	115、230、460 mg·kg ⁻¹	抑制 JAK2/STAT3 信号通路以抗炎、诱导滑膜细胞凋亡	TNF-α、IL-6、IL-17、Bcl-2↓; IL-10、Bax↑	32
复方乳藤胶囊	CIA 大鼠	95~285 mg·kg ⁻¹	抗炎、抗氧化应激	MMP1、MMP3、TNF-α、COX-2、iNOS↓	33

TNF-α-肿瘤坏死因子-α; IκBα-NF-κB 抑制因子 α; IL-6-白细胞介素 6; PI3K-磷脂酰肌醇 3-激酶; Akt-蛋白激酶 B; MyD88-髓样分化因子 88; FLS-成纤维样滑膜细胞; Bcl-2-淋巴细胞瘤-2; Bax-Bcl-2 相关 X 蛋白; Bad-Bcl-2 关联死亡启动子重组蛋白; iNOS-诱导型一氧化氮合酶; SIRT1-沉默信息调节因子 2 相关酶 1; MMP-基质金属蛋白酶; VEGF-血管内皮生长因子; OPG-骨保护素; RANKL-NF-κB 受体活化因子配体; Caspase-9-半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9; ERK-细胞外信号调节激酶; JNK-c-Jun 氨基末端激酶; COX-2-环氧合酶-2; IKK-α-NF-κB 抑制物激酶-α; CIA-胶原诱导性关节炎; AIA-佐剂诱导性关节炎; “↑”表示上升; “↓”表示下降; 下同。

TNF-α-tumor necrosis factor-α; IκBα-inhibitor α of NF-κB; IL-6-interleukin-6; PI3K-phosphatidylinositol-3-kinase; Akt-protein kinase B; MyD88-myeloid differentiation factor 88; FLS-fibroblast-like synoviocytes; Bcl-2-B-cell lymphoma-2; Bax-Bcl-2 associated X protein; Bad-recombinant Bcl-2 associated death promoter; iNOS-inducible nitric oxide synthase; SIRT1-silent information regulator factor 2-related enzyme 1; MMP-matrix metalloproteinase; VEGF-vascular endothelial growth factor; OPG-osteoprotegerin; RANKL-nuclear factor-κB receptor activating factor ligand; Caspase-9-cystein-aspartate protease-9; ERK-extracellular signal-regulated kinase; JNK-c-Jun N-terminal kinase; COX-2-cyclooxygenase-2; IKK-α-IκB kinase-α; CIA-collagen-induced arthritis; AIA-adjutant-induced arthritis; “↑” represents increase; “↓” represents decrease; same as below.

表 2 苗医药治疗 RA 的作用机制
Table 2 Mechanisms of Miao medicine in treatment of RA

药物/复方	研究对象	剂量	作用机制	相关因子表达	文献
小花清风藤(傻豆老你)	CIA 大鼠	6 0、90、120 g·kg ⁻¹	减轻骨破坏、抗血管生成	MMP9、HIF-1α、MMP3、TNF-α↓	36
	AIA 大鼠	0.16、0.32、0.64 g·kg ⁻¹	抑制 NF-κB 通路和 TRP 家族蛋白表达以抗炎	TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-10、IL-15、VEGF、NF-κB p65、TRPM-5、TRPC-6↓	37
黑骨藤(蛙鳞塞)	人类风湿性关节炎 MH7A 细胞	25~200 μmol·L ⁻¹	抑制 MAPK 信号通路以抗炎	COX-2、iNOS、NF-κB p65、p-IκB、ERK、JNK、p38↓	38
	CIA 小鼠	20、40、60 mg·kg ⁻¹	抑制 NF-κB 信号通路以抗炎	MyD88、IKK-α、IκB-α↓	39
	CIA 大鼠	125、250、500 mg·kg ⁻¹	抑制 NF-κB 和 MAPK 信号通路以抗炎; 抗氧化	TNF-α、IL-6、IL-1β、PGE ₂ 、iNOS、COX-2、p65、IκBα、p38、一氧化氮、ERK1/2↓; SOD↑	40
飞龙掌血(嘎龚布梭学嘎八)	AIA 大鼠	3 g·kg ⁻¹	调节结肠中 Th17/Treg 失衡; 调节肠道菌群	IL-17A、IL-1β、IL-6↓; IL-10、FoxP3↑	41
金铁锁	CIA 小鼠	0.302 60、0.075 65 g·kg ⁻¹	抑制 NLRP3 炎性小体激活以抗炎及改善骨破坏	IL-1β、IL-18、NLRP3、Caspase-1、ASC↓	42
	MH7A 细胞	0.05、0.10、0.15 μg·mL ⁻¹	抑制 NLRP3 炎性小体激活以抗炎	IL-1β、IL-18、IL-6、NLRP3、ASC↓	43
透骨香(斗整空)	CIA 大鼠	1~4 g·kg ⁻¹	抗炎、抗血管生成	IL-17、VEGF、IL-1β、TNF-α↓	44
铁筷子(嘎龚嘎勒豆嘎偷)	MH7A 细胞	25、50、100、200 mg·L ⁻¹	抑制 NF-κB 和 MAPK 信号通路以抗炎	TNF-α、IL-6、p65、p-p65、p-IκBα、p38、p-p38↓	45
四大血	CIA 大鼠	10、20、40 g·kg ⁻¹	抑制 RIP1/RIP3/MLKL 信号通路激活	TNF-α、IL-1β、IL-17、VEGF、Ang-1、MMP9、STAT-3↓	46
	CIA 大鼠	10、20、40 g·kg ⁻¹	降低 PI3K/Akt 信号通路的活化程度	VEGF、VEGFR-2↓; PTEN↑	47
	CIA 大鼠	1~4 g·mL ⁻¹	抑制 NF-κB 信号通路	NF-κB p65、IκB-α、IL-17↓	48
	MH7A 细胞	5、10、20、40 mg·L ⁻¹	诱导滑膜细胞凋亡并抑制其焦亡	TNF-α、IL-1β、IL-18、Bcl-2、Caspase-1↓; Bax、Fas、FasL↑	49
金乌健骨方	破骨细胞	0.06~6.00 mg·mL ⁻¹	激活 mTOR 通路以抑制自噬	HIF-1α、ATG、Beclin-1、LC3↓	50
	RA-FLS	0.06~6.00 mg·mL ⁻¹	/	IL-1β、IL-6、IL-8、TGF-β、VEGF、Ang、HIF-1α、HIF-1β↓	51
	RA-FLS	9、18、39 μL	诱导滑膜细胞凋亡	TNF-α↓; TNFR1、Caspase-8、Caspase-3↑	52
	CIA 大鼠	0.16、0.49、1.47 g·kg ⁻¹	抑制自噬	IL-12、HIF-α、LC3、Beclin-1、ATG5、ATG7、ATG14↓	53

HIF-1α-血清缺氧诱导因子-1α; TRP-瞬时受体电位通道蛋白; TRPM-5-瞬时受体电位通道亚族 M 成员 5; TRPC-6-瞬时受体电位阳离子通道亚族 C 成员 6; PGE₂-前列腺素 E₂; SOD-超氧化物歧化酶; Th17-辅助性 T 细胞 17; Treg-调节性 T 细胞; FoxP3-转录因子叉头框蛋白 P3; ASC-凋亡相关斑点样蛋白; RIP1-受体相互作用蛋白 1; MLKL-混合谱系激酶结构域样蛋白; PTEN-磷酸酯酶与张力蛋白同源物; Ang-1-血管生成素-1; TGF-β-转化生长因子-β; Fas-脂肪酸合成酶; FasL-脂肪酸合成酶配体; mTOR-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; ATG-自噬相关蛋白。
HIF-1α-hypoxia-inducible factor-1α; TRP-transient receptor potential; TRPM-5-transient receptor potential cation channel subfamily M member 5; TRPC-6-transient receptor potential cation channel subfamily C member 6; PGE₂-prostaglandin E₂; SOD-superoxide dismutase; Th17-T helper cell 17; Treg-regulatory T cell; FoxP3-forkhead box protein P3; ASC-apoptosis-associated speckle-like protein; RIP1-receptor interacting protein-1; MLKL-mixed lineage kinase domain like protein; PTEN-phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten; Ang-1-angiopoietin-1; TGF-β-transforming growth factor-β; Fas-fatty acid synthase; FasL-atty acid synthase ligand; mTOR-mammalian target of rapamycin; ATG-autophagy-related protein.

表3 瑶医药治疗RA的作用机制
Table 3 Mechanisms of Yao medicine in treatment of RA

药物/复方	研究对象	剂量	作用机制	相关因子表达	文献
入山虎(懂杰紧)	AIA大鼠	6 g·kg ⁻¹	/	IL-6、IL-17A、IL-1β↓; IL-4、IL-10↑	55
大钻(懂准)	RA-FLS	0~20 μmol·L ⁻¹	抑制 NF-κB 通路	IL-6、TNF-α、MMP1、MMP3↓	56
小钻(佛准)	RAW264.7 细胞	10~50 μg·mL ⁻¹	/	TNF-α、IL-1β、IL-6、NF-κB p65↓; IκB-α↑	57
槟榔钻(绑龙准)	CIA 大鼠	0.4、0.8、1.6 g·kg ⁻¹	抑制 NF-κB/NLRP3-Caspase-1/IL-1β 信号通路	TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-18、RANKL、NLRP3、p-IκB-α、NF-κB/p65、Caspase-1↓	58
四方藤小复方	CIA 大鼠	7.2、28.7 g·kg ⁻¹	调控前列腺素内过氧化物合酶2为主的靶点及多条炎症通路	IL-1β、TNF-α↓	59
风湿骨痛喷雾剂	CIA、AIA 大鼠	3.15~12.60 g·kg ⁻¹	/	PGE ₂ 、IL-1、IL-6、TNF-α、类风湿因子↓	60-61

血运行所致^[62]。蒙医多以方剂联合使用达到治疗效果，常以抗炎、抗血管生成、诱导滑膜细胞凋亡等发挥抗 RA 作用，表 4 为蒙医常用于治疗 RA 药材、复方的实验研究总结。

5 壮药

壮族医学以“三道两路”“三气同步”理论为基础，认为三道两路是保证天地人三气同步运行，维

持人体正常生理功能的重要通道，三道两路以“通”为要。RA 属于壮医“发旺”范畴，是由于邪毒（包括风毒、湿毒、痧毒、热毒、寒毒等）入侵，毒盛正弱、正不胜邪、毒邪阻滞三道两路，天地三气不能同步而引起关节肿痛甚至变形^[70]，临床辨证主要分为“阴证”和“阳证”，针对 RA 提出祛邪解毒、扶正补虚的治疗原则。研究表明单味壮药及方剂可

表4 蒙医药治疗RA的作用机制
Table 4 Mechanisms of Mongolian medicine in treatment of RA

药物/方剂	研究对象	剂量	作用机制	相关因子表达	文献
瑞香狼毒/达林图如	AIA 大鼠	8.24、16.49、32.97 g·kg ⁻¹	/	TNF-α、IL-6、IL-1β↓	63
文冠木/西拉森登	CIA 大鼠	19.14 mg·kg ⁻¹	/	VEGF、Ang1、Ang2↓	64
那如-3	CIA 大鼠	0.05、0.10、0.20 g·kg ⁻¹	/	CD31、VEGF、IL-1↓	65
塔布森-2	CIA 大鼠	1.58、3.16 g·kg ⁻¹	抑制 IL-17/MAPK 信号通路	MMP13、IL-17、p-JNK、IL-23↓	66
忠伦阿汤	CIA 大鼠	0.9、1.8、3.6 g·kg ⁻¹	/	Bcl-2↓; Bax、Caspase-3↑	67
	CIA 大鼠	1.35、2.70、5.40 g·kg ⁻¹	/	eNOS、VEGF、胎盘生长因子、HIF-α、IL-1β、γ 干扰素↓	68
	CIA 大鼠	9.0 g·kg ⁻¹	抑制 JAK/STAT 信号通路	JAK2、STAT1、STAT3、Bcl-2、cyclin D1↓; Bax、Caspase-3↑	69

通过下调炎症因子及炎症介质、镇痛、调节免疫细胞、抗血管新生等发挥治疗 RA 的作用，主要涉及 ERK1/2 和 NF-κB 信号通路，详见表 5。

6 其他民族药

由于我国民族众多，地域分布广泛，医药体系各有特色，其他用于治疗 RA 的民族药正被逐步探索，很多具有民族特色的药物的有效组分和作用机制得到初步阐明，表 6 为其他民族药治疗 RA 的基础研究。

7 结语与展望

7.1 民族药物治疗RA的活性成分

研究表明，民族药物中大量天然产物如多糖类、黄酮类、萜类、酚酸类、生物碱类、黄酮类、苯丙素类等活性成分、多种提取物、提取物部位具有显著的抗 RA 效果，如抑制关节及滑膜炎性反应、调节免疫细胞平衡、调控细胞能量代谢、骨保护等。这种“多成分-多靶点-多通路”特征使民族药物在 RA 的治疗中具有广阔的应用与开发前景。

表 5 壮医药治疗 RA 的作用机制
Table 5 Mechanisms of Zhuang medicine in treatment of RA

药物/复方	研究对象	剂量	作用机制	相关因子表达	文献
透骨香(勾散搭)	CIA 大鼠	18.45、36.89、73.79 g·kg ⁻¹	调节 T 淋巴细胞	IL-2↓; IL-10↑	71
两面针(两北针)	AIA 小鼠	100 mg·kg ⁻¹	抑制 ERK1/2 和 NF-κB 信号通路	TNF-α、IL-1β、IL-6、NF-κB p65、 ERK1/2↓	72
槭藤(过岗龙)	CIA 大鼠	93.75、187.50、375.00 mg·kg ⁻¹ /		IL-1β、IL-17、TNF-α、PGE ₂ ↓	73
苦石莲(南蛇风)	AIA 大鼠	400~2 000 mg·kg ⁻¹	/	TNF-α、IL-1β、IL-6↓	74
八味龙钻颗粒	CIA 大鼠	1.25、2.50、5.00 g·kg ⁻¹	/	IL-1β、TNF-α、IL-6、γ 干扰素↓; IL-4、IL-10↑	75
	CIA 大鼠	2.7、5.4 g·kg ⁻¹	调节与脂质代谢和氨基酸代谢 相关的通路以抗炎	IL-1β、TNF-α↓	76
八角枫丸剂	CIA 大鼠	21、84 mg·kg ⁻¹	抑制 NF-κB 信号通路的激活	IL-1β、TNF-α、TGF-β1、NLRP3、 TLR4、IRAK1↓; IL-10↑	77

表 6 其他民族药治疗 RA 的作用机制
Table 6 Mechanisms of other Chinese ethnic medicines in treatment of RA

药物	研究对象	剂量	作用机制	相关因子表达	文献
骆驼蓬/阿热地斯 忙(维药)	AIA 大鼠	200、400、600 mg·kg ⁻¹	抗炎、抗氧化应激	PGE ₂ 、TNF-α↓; CAT、SOD、谷胱甘 肽、丙二醛↑	78
狭叶锦鸡儿(维药)	CIA 大鼠	120、240、480 mg·kg ⁻¹	调节酪氨酸代谢、甘油磷脂代谢、/ 半乳糖代谢等通路		79
大戟脂/排日非云 (维药)	AIA 大鼠	32、64、128 mg·kg ⁻¹	激活 Nrf2/HO-1/GPX4 通路	ACSL4↓; SOD、谷胱甘肽、丙二醛、 Keap1、NQO1、HO-1、SOD2、Nrf2、 GPX4↑	80
天山雪莲/塔格莱 力斯(维药)	CIA 大鼠	0.5、2.0 mL	抑制 JNK/Bcl-2/Becclin-1 介导的 自噬通路激活	JNK、Bcl-2、Becclin-1、LC3↓	81
	CIA 大鼠	0.31、0.62、1.24 g·kg ⁻¹	调节肠道菌群及代谢	IL-1β、IL-6、TNF-α↓; IL-4、IL-10↑	82
黑种草子/斯亚旦 (维药)	CIA 大鼠	10、50、250 mg·kg ⁻¹	调节 OPG/RANKL/NF-κB 和 Ang/ Tie 2 通路以抗炎、抗血管新生	γ 干扰素、TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-17A↓; IL-4、IL-10↑	83
胡蜂毒(景颇族药)	CIA 大鼠	0.125~0.500 mg·kg ⁻¹	调节 T 细胞亚群; 抗炎	TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8、PGE ₂ 、COX- 2↓	84
湖北枫杨(土家族药)	CIA 大鼠	0.42、0.84、1.68 g·kg ⁻¹	抑制 NF-κB 通路	TNF-α、IL-1β、p-p65、Bcl-2↓; Caspase- 3、Bax↑	85
红椴木/刺老包(土 家族药)	RA-FLS	10~500 mg·mL ⁻¹	抑制 Akt/HIF-1α 信号通路以诱导 滑膜细胞凋亡	Hif-1α、p-Akt、Bcl-2↓; Caspase-3、Bax↑	86
厚藤/蜚藤(京族药)	CIA 大鼠	13.5 g·kg ⁻¹	抗炎镇痛	IL-1β、PGE ₂ ↓	87
云南地不容/波波 罕(傣药)	AIA 大鼠	75、150、300 mg·kg ⁻¹	抗炎	TNF-α、IL-1β、IL-6↓	88

Tie 2-酪氨酸激酶受体 2。
Tie 2- tyrosine kinase receptor 2.

7.2 民族医药治疗 RA 的主要机制

7.2.1 调控炎症因子 RA 炎症反应与炎症因子密切
切相关。由于免疫细胞异常激活及调控炎症因子的

信号通路失常，促炎因子和抑炎因子失衡，出现炎
症级联反应，炎症反应加重导致持续性滑膜及关节
损伤^[89]。IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-17、γ 干扰素、

IL-2、IL-8 等是 RA 主要致炎因子,可促进滑膜细胞增殖、破骨细胞的活化,IL-4、IL-10 等为主要抗炎因子,可减少促炎因子的释放,从而延缓关节和器官炎症^[89]。研究显示,藏药(黄三七^[16]、独一味^[19]、翼首草^[21]、西藏猫乳^[25]、五味麝香丸^[29]、二十五味儿茶丸^[30]、二十五味驴血丸^[31]、苗药(飞龙掌血^[41])、瑶药(入山虎^[55])、壮药(透骨香^[71]、八角枫丸剂^[77])、维药(天山雪莲^[81]、黑种草子^[83])均可同时正负调节炎症因子表达,从而减轻炎症。综上,部分民族医药可抑制促炎因子的生成、促进抗炎因子的产生,具有较好的抗炎活性。

7.2.2 调节免疫细胞 RA 是免疫反应介导的炎症性疾病,T、B 淋巴细胞、巨噬细胞、树突细胞等免疫细胞参与并介导 RA 的发病^[90]。淋巴细胞在适应性免疫系统中发挥关键作用。藏药黄三七^[16]可有效降低 CIA 大鼠血清中白细胞分化抗原(cluster of differentiation, CD) 4⁺/CD8⁺细胞的值,抑制 T 细胞活化以抗 RA。Th17/Treg 失衡在 RA 发生发展中起重要作用。Th17 可分泌 IL-17 来介导炎症和自身免疫,Treg 介导免疫耐受或发挥免疫抑制作用^[91]。苗药飞龙掌血^[41]显著降低结肠中 Th17 相关蛋白和 mRNA 表达,并增加 Treg 相关蛋白和 mRNA 表达。维药黑种草子^[83]显著下调 CIA 大鼠血清中 IL-17A 水平同时上调 IL-10 水平,增加 Treg 数量和滑膜组织中 FoxP3 表达。部分民族药物通过抑制 T 淋巴细胞活化以及调节 Th17/Treg 平衡以调节免疫。另外,在脂多糖活化的 RAW264.7 巨噬细胞模型中,瑶药大钻^[56]、小钻^[57]、蒙药塔布森-2^[66]均表现出较好的抗炎效果,或与调节巨噬细胞 M₁ 和 M₂ 型的平衡相关、抑制巨噬细胞增殖及其分泌功能相关。

7.2.3 抗血管新生 血管新生是 RA 基本病理特征之一。滑膜组织所处的炎性微环境、血小板的过度活化等刺激打破了体内血管生成调节因子的平衡状态,诱发滑膜血管过度新生。血管新生输送炎性细胞和炎性因子从而加重滑膜炎,是 RA 血管翳产生和维持的重要标志^[92]。VEGF 作为一种强有力的促血管生成因子,是 RA 血管新生的中央调控系统。藏药无尾果^[24]、苗药透骨香^[44]通过抑制 VEGF 表达从而抑制血管生成。HIF-1 α 通过调控趋化因子配体 12/趋化因子受体 4 轴促进 VEGF 表达,苗药小花清风藤^[36]、蒙药忠阿伦汤^[68]可下调 HIF-1 α 水平。维药黑种草子^[83]通过调控抑制血管新生另一通路 Ang/Tie2 途径以抗血管新生。苗药(四大血^[46]、金

乌健骨方^[51])、蒙药文冠木^[64]则通过靶向 VEGF 及 Ang/Tie 2 双重通路以抑制血管新生。

7.2.4 促进 FLS 凋亡 FLS 激活和增殖在 RA 发病具有重要作用。滑膜中大量的炎性因子刺激 FLS 以肿瘤样方式增殖并释放出大量介导 RA 关节破坏的促炎因子,形成恶性循环,导致滑膜增生及骨和软骨破坏^[93-94]。研究表明,民族医药主要通过诱导 FLS 细胞凋亡以减轻关节破坏和改善 RA 症状。抗凋亡蛋白 Bcl-2、Caspase-1 及促凋亡蛋白 Bax、Fas、FasL、Caspase-3/8/9 等参与 FLS 凋亡,藏药(独一味^[17]、翼首草^[21]、无尾果^[24]、西藏猫乳^[25]、二十五味驴血丸^[32])、苗药(四大血^[49]、金乌健骨方^[52])、蒙药忠阿伦汤^[67-69]、维药天山雪莲^[81]、土家族药(湖北枫杨^[85]、红榉木^[86])通过下调抗凋亡蛋白、上调促凋亡蛋白以促进 FLS 凋亡,抑制 FLS 增殖从而控制 RA 的炎症进展。其中苗药金乌健骨方^[53]、维药天山雪莲^[81]通过抑制自噬水平以调控 FLS 凋亡、迁移及增殖。

7.2.5 维持关节软骨、骨细胞内平衡 滑膜细胞来源的 MMP 可降解骨与关节软骨中的胶原、蛋白多糖及其他的机制大分子,促进血管翳对软骨的侵袭,是 RA 骨关节破坏的重要因子^[95]。抑制 MMP 表达是民族医药减轻 RA 骨破坏的机制之一。藏药(翼首草^[21]、五味麝香丸^[29]、二十五味驴血丸^[31]、复方乳藤胶囊^[33])、苗药(小花清风藤^[36]、四大血^[46])、瑶药大钻^[56]及蒙药塔布森-2^[66]均可不同程度下调 MMP 水平,主要通过调控 NF- κ B 及 MAPK 信号通路实现。此外,RANKL 与破骨细胞前体细胞表面的 RANK 特异结合,激活下游 NF- κ B,促进与破骨分化相关基因及炎性因子表达引起骨吸收和骨质溶解,OPG 过度表达可降低 RANKL 的作用^[96]。藏药独一味^[19]、维药黑种草子^[83]通过调节 OPG/RANKL/NF- κ B 的失衡表达从而抑制破骨细胞过度增殖和分化,而藏药无尾果^[24]、瑶药槟榔钻^[58]通过靶向 RANKL 发挥骨保护作用。

此外,部分民族药物通过抗氧化应激^[33,40,78,80]、调节肠道菌群^[14,30,82]、调控细胞能量代谢^[18,76,79]等机制发挥抗 RA 作用。

综上,民族医药能通过调控炎症反应、调节免疫细胞、抗血管新生、促进 FLS 凋亡、维持关节软骨及骨细胞内平衡、抗氧化应激、调节肠道菌群,靶向上述通路及其相关细胞因子表现出多途径、多靶点特点发挥治疗作用(图 1),从而改善炎症症状,

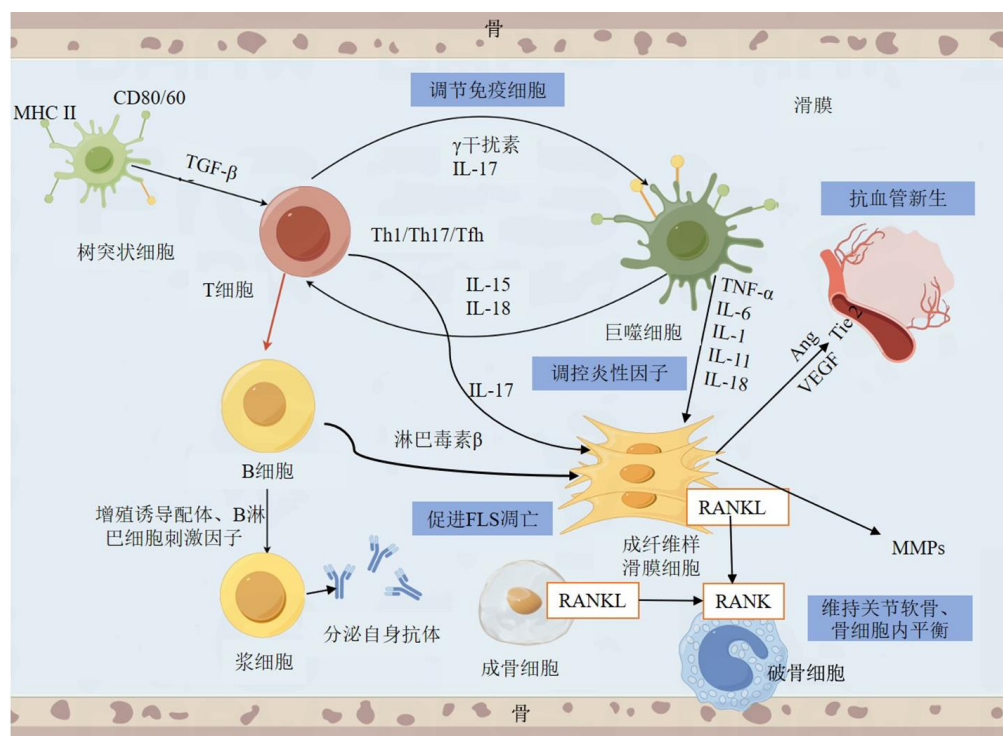


图 1 民族医药治疗 RA 的主要机制

Fig. 1 Main mechanisms of Chinese ethnic medicine in treatment of RA

减轻软骨及骨质损害，调节免疫紊乱。

RA 作为一种复杂的慢性自身免疫疾病，病因及发病机制尚不明确。民族医药通过多靶点、多途径发挥抗 RA 的优势越来越受到关注。目前部分临床使用的治疗 RA 药物来自民族药材单体化合物或有效部位，如用哈尼族药莫阿扎尼制成的昆明山海棠片^[97]、火把花根片^[98]，为民族药药理研究及临床转化提供了良好的范例。在可持续开发利用的基础上，发掘民族医药治疗 RA 的潜在药物及其作用机制既需民族医药理论的指导，又需要现代药理学研究以明确民族药的药效物质基础及作用机制，及临床试验以明确其临床疗效及安全性，以更好指导临床应用及新药研发。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 柴润东, 郭虹. 药物干预类风湿性关节炎骨代谢紊乱的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(10): 2133-2137.
- [2] Fraenkel L, Bathon J M, England B R, *et al.* 2021 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Care Res*, 2021, 73(7): 924-939.
- [3] 崔东晓, 乐世俊, 徐顶巧, 等. 雷公藤多苷及其主要活

性成分抑制类风湿性关节炎的作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(20): 6913-6921.

- [4] 向高, 何克剑, 尹龙, 等. 正清风痛宁治疗类风湿关节炎疗效及安全性系统评价和 GRADE 证据级别评价 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(3): 379-384.
- [5] Wang Y, Chen S J, Du K Z, *et al.* Traditional herbal medicine: Therapeutic potential in rheumatoid arthritis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 279: 114368.
- [6] 国家中医药管理局等. 关于加强新时代少数民族医药工作的若干意见 [EB/OL]. (2018-07-12) [2023-12-31]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5429167.htm.
- [7] 钟国跃, 曹岚, 幕泽迳, 等. 民族药资源现状与系统研究思路 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(7): 1167-1172.
- [8] Bergstra S A, Sepriano A, Chopra A, *et al.* Country-level socioeconomic status relates geographical latitude to the onset of RA: A worldwide cross-sectional analysis in the meteor registry [J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(8): 1018-1024.
- [9] Zhang Q X, Liu Q, Lin C T, *et al.* The prevalence of rheumatoid arthritis in middle-aged and elderly people living in Naqu City, Tibet, Autonomous Region of China [J]. *J Orthop Surg Res*, 2020, 15(1): 338.
- [10] 贺叶彬, 胡鲲, 苏军, 等. 贵州省黔南州农村少数民族 20~79 岁居民类风湿性关节炎流行病学调查 [J]. 现代

- 预防医学, 2020, 47(2): 219-222.
- [11] 李启恩. 以藏医病机学理论论类风湿性关节炎病变机制 [J]. 中国民族医药杂志, 2008, 14(7): 68-69.
- [12] 格知加, 扎西卓玛, 李秀优, 等. 基于数据挖掘的藏医药治疗真布病用药规律研究 [J]. 中药药理与临床, 2023, 39(8): 97-102.
- [13] 刘君, 董秋梅. 基于 TLR4/NF- κ B 通路研究诃子多糖对 CIA 模型大鼠及其肠黏膜屏障的影响 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2023, 25(5): 1774-1781.
- [14] 刘君, 董秋梅, 郝华, 等. 诃子水提物对胶原诱导性关节炎模型大鼠肠道免疫机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(10): 35-39.
- [15] Liu F, Liu Y, Zhan S P, *et al.* Chebularin exerts its anti-inflammatory and anti-arthritis effects via inhibiting NF- κ B and MAPK activation in collagen-induced arthritis mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 106823.
- [16] Mu L H, Xu H Y, Hong Y, *et al.* Chemical compositions of *Souliea vaginata* (Maxim) Franch rhizome and their potential therapeutic effects on collagen-induced arthritis in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 310: 116416.
- [17] Zhan H P, Chen R X, Zhong M, *et al.* Exploring the pharmacological mechanisms and key active ingredients of total flavonoids from *Lamiophlomis rotata* (Benth.) Kudo against rheumatoid arthritis based on multi-technology integrated network pharmacology [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 317: 116850.
- [18] Zhou Z R, Li T, Du R J, *et al.* *Lamiophlomis rotata* attenuates rheumatoid arthritis by regulating sphingolipid and steroid hormone metabolism [J]. *Mol Omics*, 2023, 19(1): 72-83.
- [19] Zhao X H, Jiang S R, Dong Q, *et al.* Anti-rheumatoid arthritis effects of iridoid glucosides from *Lamiophlomis rotata* (Benth.) Kudo on adjuvant-induced arthritis in rats by OPG/RANKL/NF- κ B signaling pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266: 113402.
- [20] 刘方圆, 朱继孝, 刘琳, 等. 藏药臭蚤草不同提取部位对 CIA 大鼠的影响 [J]. 中国药理学通报, 2023, 39(7): 1378-1384.
- [21] 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/Sirt1/NF- κ B pathway activation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 149: 112847.
- [22] Dong Z Y, Wei L, Lu H Q, *et al.* Pterhoosines A and B: Two new sesamin-type sesquiquinans with antiangiogenic activity from *Pteroccephalus hookeri* (C.B. Clarke) Høeck [J]. *Fitoterapia*, 2021, 151: 104886.
- [23] 高燕萍, 魏荣锐, 吴强, 等. 无尾果醇提物对类风湿性关节炎大鼠的影响 [J]. 中成药, 2019, 41(3): 668-671.
- [24] 高燕萍, 吴强, 陈芳有, 等. 无尾果抗类风湿关节炎的有效部位筛选研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(4): 467-472.
- [25] Su J S, Li Q Y, Liu J, *et al.* Ethyl acetate extract of Tibetan medicine *Rhamnella gilgitica* ameliorated type II collagen-induced arthritis in rats via regulating JAK-STAT signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 267: 113514.
- [26] 杨晓梅, 陈晓兰, 张永萍, 等. 基于信息熵理论比较不同剂量雪上一枝蒿总生物碱对 CIA 模型大鼠的改善作用及其机制 [J]. 中国药房, 2019, 30(16): 2206-2209.
- [27] Xiong H, Meng F P, Luo M, *et al.* Anti-inflammatory and osteoprotective effects of Shi-Wei-Ru-Xiang Pills on collagen-induced arthritis in rats via inhibiting MAPK and STAT3 pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 300: 115693.
- [28] Su J S, Tao Y W, Liu J, *et al.* Tibetan medicine Qi-Sai-Er-Sang-Dang-Song Decoction inhibits TNF- α -induced rheumatoid arthritis in human fibroblast-like synoviocytes via regulating NOTCH1/NF- κ B/NLRP3 pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 310: 116402.
- [29] He Q X, Tan X Y, Geng S, *et al.* Network analysis combined with pharmacological evaluation strategy to reveal the mechanism of Tibetan medicine Wuwei Shexiang Pills in treating rheumatoid arthritis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 941013.
- [30] Li Z X, Nie L J, Li Y, *et al.* Traditional Tibetan medicine twenty-five wei'er tea pills ameliorate rheumatoid arthritis based on chemical crosstalk between gut microbiota and the host [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 828920.
- [31] Li Y X, Liu C, Luo J, *et al.* Ershiwuwei Lvxue Pill alleviates rheumatoid arthritis by different pathways and produces changes in the gut microbiota [J]. *Phytomedicine*, 2022, 107: 154462.
- [32] Liu C, Zhao Q, Zhong L, *et al.* Tibetan medicine Ershiwuwei Lvxue Pill attenuates collagen-induced arthritis via inhibition of JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 270: 113820.
- [33] Huang X J, Wang J, Muhammad A, *et al.* Systems pharmacology-based dissection of mechanisms of Tibetan medicinal compound Ruteng as an effective treatment for collagen-induced arthritis rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 272: 113953.
- [34] 杜江, 赵能武, 赵俊华, 等. 西部苗医对风湿类疾病的分类和诊疗方法 [J]. 中国民族医药杂志, 2006, 12(6): 3-4.
- [35] 欧志安. 论湘西苗族医药 [J]. 贵州民族研究, 1983(2): 66-78.

- [36] 许欢, 潘书涵, 王永萍, 等. 小花清风藤醇提液对 RA 大鼠相关蛋白的影响 [J]. 中药药理与临床, 2018, 34(6): 87-92.
- [37] Zhou Y Q, Zhao Y M, Xu H, *et al.* Antirheumatoid arthritic effects of *Sabia parviflora* Wall. leaf extracts via the NF- κ B pathway and transient receptor potential protein family [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 880350.
- [38] 王霞, 蒋礼, 何燕玲, 等. 黑骨藤中咖啡酰基奎宁酸类化合物体外抗类风湿性关节炎机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34(10): 1362-1367.
- [39] 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.
- [40] Liu T, Wang X, He Y L, *et al.* *In vivo* and *in vitro* anti-arthritic effects of cardenolide-rich and caffeoylquinic acid-rich fractions of *Periploca forrestii* [J]. *Molecules*, 2018, 23(8): 1988.
- [41] Qin H G, Fu Y L, Zhou K, *et al.* *Toddalia asiatica* extract attenuates adjuvant-induced arthritis by modulating colon Th17/Treg balance and colony homeostasis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 313: 116542.
- [42] 何志明, 黄之镡, 韦迎春, 等. 基于 NLRP3 炎性小体探讨金铁锁提取物对类风湿性关节炎治疗机制的研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(17): 4504-4510.
- [43] 何志明, 程建军, 钱子刚, 等. 基于 MH7A 细胞迁移、凋亡及 NLRP3 炎性小体探讨金铁锁总皂苷治疗类风湿关节炎的作用机制 [J]. 中药材, 2021, 44(9): 2173-2178.
- [44] 姚文琴, 余跃生, 王定瑜, 等. 透骨香醇提液抗类风湿关节炎的作用及机制 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(14): 3474-3477.
- [45] 伍沙沙, 王延, 徐婷, 等. 化合物 Q-1 对 TNF- α 诱导的 MH7A 细胞增殖的抑制作用及其意义 [J]. 中国药理学通报, 2021, 37(11): 1554-1558.
- [46] 王远迎, 戴兴月, 陈春彦, 等. 苗药验方四大血可减少关节炎大鼠滑膜组织的坏死性凋亡和血管新生: 基于抑制 RIPK1/RIPK3/MLKL 通路 [J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(12): 1774-1782.
- [47] 袁桃花, 黄宇键, 李佳豪, 等. 贵州苗药方“四大血”对 CIA 大鼠滑膜血管增生的作用机制 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2019, 40(5): 824-829.
- [48] 李欣蕊, 石光玉, 陶然, 等. 苗药四大血对胶原诱导性关节炎大鼠的作用研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(7): 1071-1075.
- [49] 吴宁, 袁桃花, 姬进忠, 等. 苗药验方四大血对人类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞凋亡和焦亡的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(10): 1473-1483.
- [50] Huang Y, Gao X Q, An Y, *et al.* Inhibitory effect of Jinwujiangu Prescription on peripheral blood osteoclasts in patients with rheumatoid arthritis and the relevant molecular mechanism [J]. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023: 4814412.
- [51] 马武开, 李蓉, 徐晖, 等. 苗药金乌健骨方对类风湿关节炎滑膜血管新生的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(10): 4571-4575.
- [52] 凌益, 任妮娜, 徐晖, 等. 金乌健骨胶囊对类风湿关节炎滑膜细胞增殖、迁移及凋亡的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(1): 513-517.
- [53] 吴闵, 徐晖, 黄颖, 等. 金乌健骨胶囊对胶原诱导关节炎模型大鼠自噬相关基因表达的影响 [J]. 中药材, 2021, 44(5): 1202-1207.
- [54] 戴斌, 李钊东, 丘翠嫦, 等. “虎牛钻风”类传统瑶药的调查研究 [J]. 中国民族民间医药杂志, 1998(2): 28-34.
- [55] 曾英港, 王柳萍, 奉建芳, 等. 入山虎不同提取部位抗类风湿性关节炎活性研究 [J]. 中草药, 2023, 54(13): 4186-4201.
- [56] Yang Y P, Jian Y Q, Liu Y B, *et al.* Heilaohuacid G, a new triterpenoid from *Kadsura coccinea* inhibits proliferation, induces apoptosis, and ameliorates inflammation in RA-FLS and RAW264.7 cells via suppressing NF- κ B pathway [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(10): 3900-3910.
- [57] 覃朗, 莫单丹, 程娅, 等. 小钻木脂素类化合物戈米辛 R 的体外抗炎机制研究 [J]. 中国药理学杂志, 2022, 57(18): 1543-1548.
- [58] 俞云, 于辉, 冯旌, 等. 基于 NF- κ B/NLRP3 信号轴探讨大血藤对 CIA 大鼠的治疗作用及机制 [J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(3): 396-399.
- [59] 梁健钦, 严炯艺, 冯茵怡, 等. 瑶药四方藤小复方对类风湿性关节炎大鼠的作用及机制研究和 Q-Marker 预测 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4705-4712.
- [60] 王杰, 王硕, 蒋荣华, 等. 瑶药风湿骨痛喷雾剂对佐剂性关节炎大鼠的治疗作用 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(4): 635-640.
- [61] 张文玉, 王硕, 龚小妹, 等. 瑶药风湿骨痛喷雾剂对胶原诱导性关节炎大鼠的治疗作用 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(12): 6020-6023.
- [62] 中国医学百科全书编辑委员会. 中国医学百科全书-蒙医学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1992: 112.
- [63] 胡伊力格其, 白小红, 白梅荣, 等. 基于网络药理学及动物实验探讨瑞香狼毒治疗 RA 作用机制 [J]. 河北大学学报: 自然科学版, 2023, 43(1): 48-57.
- [64] 贾丽芬, 贾文超, 刘君, 等. 蒙药文冠木提取物对胶原诱导性关节炎大鼠新生血管的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(17): 2308-2311.
- [65] Zhao H Y, Duan S S, Shi Y L, *et al.* Naru-3 inhibits

- inflammation, synovial hyperplasia, and neovascularization in collagen-induced arthritis in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 311: 116350.
- [66] Yang Y J, Lu L J, Wang J J, *et al.* Tubson-2 decoction ameliorates rheumatoid arthritis complicated with osteoporosis in CIA rats involving isochlorogenic acid A regulating IL-17/MAPK pathway [J]. *Phytomedicine*, 2023, 116: 154875.
- [67] 杨永生, 董秋梅, 丁超华, 等. 蒙药忠伦阿汤对胶原诱导性关节炎模型大鼠滑膜细胞凋亡相关因子的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(2): 932-936.
- [68] 敖丽梅, 高晗, 贾丽芬, 等. 蒙药忠伦阿汤对胶原诱导性关节炎大鼠抗血管新生作用的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(7): 4033-4038.
- [69] Yang Y S, Dong Q M, Ma C J, *et al.* Efficacy of Zhonglun'a-decoction-containing serum on fibroblast-like synoviocyte apoptosis in rats with collagen-induced arthritis via inhibiting Janus kinase/signal transducer and activator of transcription signaling pathway [J]. *Chung I Tsa Chih Ying Wen Pan*, 2019, 39(2): 181-190.
- [70] 黄汉儒. 壮医理论体系概述 [J]. 中国中医基础医学杂志, 1996(6): 3-7.
- [71] 李杰辉, 陈壮丽, 王丽, 等. 壮药透骨香水溶部位对胶原诱导型关节炎大鼠外周血 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(3): 164-168.
- [72] Qin F F, Zhang H, Liu A L, *et al.* Analgesic effect of *Zanthoxylum nitidum* extract in inflammatory pain models through targeting of ERK and NF- κ B signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 359.
- [73] 许锦虹, 罗苗, 姜海琴, 等. 槭藤对牛 II 型胶原诱导的类风湿性关节炎大鼠的治疗作用研究 [J]. 中南民族大学学报: 自然科学版, 2021, 40(1): 32-38.
- [74] Tong Z W, Cheng L, Song J Z, *et al.* Therapeutic effects of *Caesalpinia minax* Hance on complete Freund's adjuvant (CFA)-induced arthritis and the anti-inflammatory activity of cassane diterpenes as main active components [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 226: 90-96.
- [75] Li H J, Zhang C T, Du H, *et al.* Chemical composition of Bawei Longzuan Granule and its anti-arthritis activity on collagen-induced arthritis in rats by inhibiting inflammatory responses [J]. *Chem Biodivers*, 2019, 16(9): e1900294.
- [76] Yao L, Cheng S H, Yang J, *et al.* Metabolomics reveals the intervention effect of Zhuang medicine Longzuantongbi Granules on a collagen-induced arthritis rat model by using UPLC-MS/MS [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 294: 115325.
- [77] 徐李玲, 黄艳萍, 郭殊玮, 等. 八角枫丸剂抗大鼠类风湿性关节炎的作用机制 [J]. 中成药, 2021, 43(10): 2817-2821.
- [78] Akhtar M F, Raza S A, Saleem A, *et al.* Appraisal of anti-arthritic and anti-inflammatory potential of folkloric medicinal plant *Peganum harmala* [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2022, 22(1): 49-63.
- [79] 潘兰, 付晓, 兰卫. 基于代谢组学的狭叶锦鸡儿根醇提取物抗类风湿性关节炎作用机制 [J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(16): 1814-1820.
- [80] 周茂杰, 谭为, 哈木拉提·哈斯木, 等. 基于 Nrf2/HO-1/GPX4 通路探讨大戟脂总三萜抗类风湿性关节炎的作用 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(18): 4834-4842.
- [81] 王灵锐, 丛珊, 王钰铭, 等. 天山雪莲口服液对类风湿性关节炎的治疗作用及其机制研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(15): 1829-1832.
- [82] Cong S, Wang L R, Meng Y, *et al.* *Saussurea involucreata* oral liquid regulates gut microbiota and serum metabolism during alleviation of collagen-induced arthritis in rats [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(4): 1242-1259.
- [83] Jiang H L, Xu F, Zeng L, *et al.* Saponins from *Nigella glandulifera* seeds attenuate collagen-induced rheumatoid arthritis in rats via the OPG/RANKL/NF- κ B and Ang/Tie-2 pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 283: 114714.
- [84] 段晓梅, 余万鑫, 刘衡, 等. 胡蜂毒提取物对胶原诱导性类风湿性关节炎大鼠的作用研究 [J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(1): 26-32.
- [85] 朱健, 武璐璐, 张全书, 等. 枫杨乙醇提取物对胶原诱导性关节炎大鼠的治疗作用及其机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2019, 35(1): 117-123.
- [86] Li Y Z, He N, Shen L Q, *et al.* Apoptotic effect of *Aralia echinocaulis* extract on fibroblast-like synoviocytes in rats with adjuvant-induced arthritis via inhibiting the Akt/HIF-1 α signaling pathway *in vitro* [J]. *J Pharmacol Sci*, 2019, 139(4): 340-345.
- [87] 黄春桃, 杨雪, 侯小涛, 等. 海洋中药厚藤水提取物对风湿寒痹证和风湿热痹证大鼠足跖肿的作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(3): 109-113.
- [88] 蔡俊飞, 范晓, 郝佳旭, 等. 克班宁透皮贴剂对佐剂性关节炎大鼠的抗炎作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(16): 1601-1605.
- [89] Kaneko S, Kondo Y, Yokosawa M, *et al.* Rheumatoid arthritis and cytokines [J]. *Nihon Rinsho*, 2016, 74(6): 913-918.
- [90] 宋世雷, 陈跃平, 陈锋. 基于生物信息与机器学习分析类风湿关节炎疾病特征基因与免疫细胞的关系 [J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(12): 2470-2476.
- [91] Diller M L, Kudchadkar R R, Delman K A, *et al.* Balancing inflammation: The link between Th17 and regulatory T cells [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 6309219.

- [92] Avouac J, Pezet S, Vandebeuque E, *et al.* Semaphorins: From angiogenesis to inflammation in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(9): 1579-1588.
- [93] Kaneko S, Kondo Y, Yokosawa M, *et al.* Rheumatoid arthritis and cytokines [J]. *Nihon Rinsho*, 2016, 74(6): 913-918.
- [94] Wu Z W, Ma D, Yang H L, *et al.* Fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis: Surface markers and phenotypes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 93: 107392.
- [95] Grillet B, Pereira R V S, van Damme J, *et al.* Matrix metalloproteinases in arthritis: Towards precision medicine [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2023, 19(6): 363-377.
- [96] 王钢, 魏勇. 中药防治类风湿关节炎骨破坏的研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(7): 963-968.
- [97] 舒尚义. 昆明山海棠碱 A 治疗类风湿性关节炎初步观察[J]. 中草药, 1980, 11(1): 33-35.
- [98] 钟清, 甘华. 甲氨喋呤与火把花根片治疗类风湿性关节炎的临床疗效观察 [J]. 重庆医科大学学报, 2002, 27(2): 209-210.

[责任编辑 赵慧亮]