

秦艽有效成分及其复方治疗类风湿性关节炎作用机制研究进展

任振朋^{1,2}, 王嘉桐^{1,2}, 赵富起^{1,2}, 陈瑞汐², 崔宏勋^{1,3}, 李 欢², 杨 洸^{1,3*}

1. 河南中医药大学骨伤学院, 河南 郑州 450046

2. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046

3. 河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院), 河南 郑州 450016

摘要: 类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以慢性滑膜炎和进行性关节破坏为特征的自身免疫性疾病, 现有临床治疗药物存在不良反应显著、易产生耐药性等临床局限。秦艽 *Gentianae Macrophyllae Radix* 作为传统祛风湿要药, 在 RA 治疗中历史悠久且疗效确切。研究表明, 秦艽中发挥抗 RA 作用的核心成分为环烯醚萜类、三萜类及黄酮类化合物, 其中龙胆苦苷、獐牙菜苦苷、熊果酸、山柰酚等关键活性单体成分, 这些成分通过调控核因子- κ B、Janus 激酶/信号转导与转录激活因子、核因子-红细胞 2 相关因子 2/血红素氧合酶 1 等核心信号通路, 实现抗炎、调节免疫、抑制滑膜成纤维细胞异常增殖与侵袭、抗氧化、抑制血管新生、抗骨破坏与软骨保护的多维度药理作用。临床上, 秦艽常与防己、桑寄生、独活等药物配伍组成复方(如蠲痹汤、复方芪芍颗粒), 针对 RA 不同中医证型实现多成分、多靶点的网络协同增效。综述秦艽通过多机制、多途径的整体调节模式干预 RA 病理进程, 展现出良好应用前景, 以期为其药效物质基础及开发利用提供理论依据。

关键词: 秦艽; 类风湿性关节炎; 龙胆苦苷; 獐牙菜苦苷; 熊果酸; 山柰酚; 滑膜成纤维细胞

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)14-5749-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.14.032

Research progress on mechanisms of active ingredients in *Gentianae Macrophyllae Radix* and its compound prescriptions in treatment of rheumatoid arthritis

REN Zhenpeng^{1,2}, WANG Jiatong^{1,2}, ZHAO Fuqi^{1,2}, CHEN Ruixi², CUI Hongxun^{1,3}, LI Huan², YANG Guang^{1,3}

1. College of Orthopedics, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

3. Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital of Henan Province (Henan Provincial Orthopedic Hospital), Zhengzhou 450016, China

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease characterized by chronic synovitis and progressive joint destruction. Current clinical therapy drugs are limited by significant adverse effects and the development of drug resistance. Qinjiao (*Gentianae Macrophyllae Radix*), a well-known herb for dispelling wind-dampness in traditional Chinese medicine, has been historically used to treat RA with confirmed efficacy. Phytochemical studies have identified iridoids, triterpenoids, and flavonoids as the primary anti-RA constituents, with gentiopicroside, swertiamarin, ursolic acid, and kaempferol serving as key active monomers. These compounds exert multifaceted pharmacological effects through modulation of core signaling pathways including nuclear factor- κ B (NF- κ B), Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT), and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)/heme oxygenase-1 (HO-1), leading to anti-inflammatory activity, immune regulation, inhibition of fibroblast-like synoviocyte (FLS) proliferation and invasion, antioxidant effects, suppression of angiogenesis, and protection against bone destruction and cartilage damage. In clinical practice, Qinjiao is commonly combined with other botanicals such as Fangji (*Stephaniae Tetrandrae Radix*),

收稿日期: 2026-02-03

基金项目: 河南省中医药科学研究专项(2025ZY3069); 国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才研修选项目(国中医药人教函[2022]1号); 河南省中医药拔尖人才培养项目专项课题(2022YBJ23); 河南省首批中医拔尖人才项目(豫中医科教[2018]25号); 河南省中医药重点学科建设项目(豫卫中医[2023]16号)

作者简介: 任振朋, 男, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治脊柱及相关疾病。E-mail: 18638198415@163.com

***通信作者:** 杨 洸, 男, 医学博士, 硕士生导师, 主任医师, 从事针灸治疗骨伤科疾病研究。E-mail: yangguang267@126.com

Sangjiisheng (*Taxilli Herba*), and Duhuo (*Angelicae Pubescentis Radix*) in composite formulas (e.g., Juanbi Tang and Compound Qixiong Granules), achieving synergistic multi-component and multi-target effects tailored to different TCM syndromes of RA. This review summarizes the comprehensive regulatory mechanisms through which Qinjiao intervenes in RA pathogenesis via multiple pathways, highlighting its promising therapeutic potential and providing a theoretical basis for further investigation of its pharmacodynamic material basis and clinical development.

Key words: *Gentianae Macrophyllae Radix*; rheumatoid arthritis; gentiopicroside; swertiamarin; ursolic acid; kaempferol; synovial fibroblasts

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以滑膜慢性炎症、关节软骨及骨组织进行性破坏为特征的自身免疫性疾病, 临床表现为进行性的关节肿胀、疼痛、晨僵及活动受限, 晚期可导致关节畸形与功能丧失, 致残率高^[1]。全球范围内 RA 发病率为 0.24%~1.00%, 根据 1990—2021 年全球 RA 流行病学数据推测, 2022—2050 年 RA 患病率将持续低速增长, 不仅严重损害患者的生活质量, 也带来了沉重的社会经济负担^[2]。目前, RA 的临床治疗主要依赖于非甾体抗炎药、改善病情抗风湿药 (如甲氨蝶呤)、糖皮质激素及生物制剂等, 这些药物虽能一定程度上控制症状、延缓疾病进展, 但长期应用常伴随胃肠道损伤、肝肾毒性、机会性感染及潜在的肿瘤风险等不良反应, 部分患者还存在原发性或继发性治疗无效的问题^[3]。因此, 探寻疗效确切、副作用更小的新型治疗策略, 尤其是从传统医药宝库中发掘多靶点、整体调节的治疗药物, 已成为当前 RA 研究的重要方向^[4]。

秦艽为龙胆科植物秦艽 *Gentiana macrophylla* Pall.、麻花秦艽 *G. straminea* Maxim.、粗茎秦艽 *G. crassicaulis* Duthie ex Burk. 或小秦艽 *G. dahurica* Fisch. 的干燥根, 主要分布于我国川西与藏东等地, 性味辛、苦、平, 归胃、肝、胆经, 具有祛风湿、清湿热、止痹痛、退虚热之效^[5]。秦艽首载于《神农本草经》并列为中品, 谓其“主寒热邪气, 寒湿, 风痹, 肢节痛, 下水, 利小便”, 常用于治疗风湿痹痛、筋脉拘挛、骨节酸痛等疾患。秦艽作为治疗风湿痹痛的要药, 在 RA 临床治疗中应用广泛, 在诸多治疗痹证的经典名方中占据重要地位, 如《医学心悟》之蠲痹汤^[6]、《素问病机气宜保命集》之大秦艽汤^[7]等。现代药理研究表明, 秦艽含有的环烯醚萜类、三萜类、黄酮类、酚酸类等多种化学成分具有抗炎镇痛、调节免疫、抑制滑膜增生、抗骨破坏、抗氧化等多种药理活性, 其抗 RA 作用已得到大量实验验证, 但对其归纳报道文献较少。本文综

述了秦艽抗 RA 活性成分、复方及其作用机制, 以期为其药效物质基础及开发利用提供理论依据。

1 秦艽中抗 RA 作用的活性成分

秦艽作为治疗风湿痹痛的常用中药材, 其化学成分复杂, 迄今为止已从中分离鉴定出超过 150 种化合物, 主要包括环烯醚萜类、三萜类、黄酮类、酚酸类、木脂素类及生物碱类等化合物^[8]。梁国成等^[9]通过检索近 20 年国内外文献总结出秦艽中环烯醚萜类化合物 73 种、三萜类化合物 25 种、黄酮类化合物 40 种、木脂素类化合物 7 种、生物碱类化合物 11 种、酚酸类化合物 20 种。本文在上述总结的基础上, 通过检索 PubMed、Web of Science、中国知网、万方等数据库, 对现有文献报道的具有抗 RA 作用的秦艽化学成分进行归纳总结, 发现其中环烯醚萜类、三萜类、黄酮类、酚酸类等通过抗炎镇痛、调节免疫、抑制血管生成、抑制滑膜成纤维细胞异常增殖、骨细胞保护等途径发挥抗 RA 作用。

环烯醚萜类化合物 (1~4) 是秦艽中研究最深入、抗 RA 活性最明确的一类成分^[10]。李霞等^[11]基于高效液相色谱 (high performance liquid chromatography, HPLC) 构建秦艽药材特征指纹图谱并分析其主成分, 发现该类成分中以龙胆苦苷含量最高, 在不同产地及基原的秦艽样品中质量分数为 0.426%~17.314%, 与獐牙菜苦苷、马钱苷酸共同构成秦艽药材指纹图谱的共有特征峰, 是秦艽质量评价的核心指标。《中国药典》2020 年版^[12]已将龙胆苦苷、马钱苷酸作为评判其质量优劣的指标成分, 规定二者总质量分数不少于 2.5%。孙建国等^[13]通过 Pharm Mapper 和 Swiss ADME 数据库筛选出秦艽中具有类药性的药理成分和药物靶点, 结果表明共收集获得獐牙菜苦苷、獐牙菜苷、龙胆苦苷、马钱苷酸等 18 个具有类药性的环烯醚萜苷类成分, 丝裂原活化蛋白激酶 1 (mitogen-activated protein kinase 1, MAPK1) 等 103 个 RA 相关靶点; 体外实验证实, 龙胆苦苷作为环烯醚萜类的关键成分,

可通过靶向结合原癌基因酪氨酸蛋白激酶 SRC，显著抑制 RA 成纤维细胞样滑膜细胞（fibroblast-like synoviocyte, FLS）增殖，降低炎症因子水平，同时阻断磷脂酰肌醇-3-激酶（phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B, Akt）和核因子- κ B（nuclear factor- κ B, NF- κ B）信号通路激活，发挥抗炎及抗关节损伤作用。另有研究表明，獐牙菜苦苷、獐牙菜苷、马钱苷酸等活性成分同样具有显著的抗 RA 作用，其机制可能与抑制 HFLS-RA 增殖，降低炎症因子水平有关^[14]。三萜类化合物（5~9）是由 6 个异戊二烯单元（ C_5H_8 ）构成的天然萜类化合物，其核心结构特点是以三十碳的角鲨烯为前体，通过不同方式的环合、重排形成多样骨架，主要包括四环三萜和五环三萜，其在治疗骨关节炎

病中应用广泛^[15]。

黄酮类化合物（10~16）是秦艽中除环烯醚萜类成分报道较多的一类化合物，其基本结构骨架为 $C_6-C_3-C_6$ ，除异荭草素（15）、异牡荆素（16）外，研究发现山柰酚（10）、芹菜素（11）、柚皮素（12）、木犀草素（13）、槲皮素（14）等黄酮类成分均可通过抗炎、抗氧化、调节免疫、抑制 RA-FLS 增殖等机制发挥抗 RA 活性^[16]。酚酸类化合物广泛存在于自然界中，具有显著的抗氧化、抗炎、抗菌等作用。其中，原儿茶酸（17）作为一种从秦艽中提取的活性成分，已在多种体内外模型中表现出良好的抗炎活性，研究发现其在体外显著抑制 MH7A 细胞增殖，提示原儿茶酸具有显著的体外抗 RA 活性^[17]。秦艽中抗 RA 作用的活性成分见表 1。

表 1 秦艽中抗 RA 作用的活性成分

Table 1 Active ingredients of *Gentianae Macrophyllae Radix* in treatment of RA

编号	名称	作用	文献	编号	名称	作用	文献
1	獐牙菜苦苷	抗炎，促 RA-FLS 凋亡，抗骨破坏，抗血管生成	13-14	7	齐墩果酸	抗炎，调节免疫	9
2	獐牙菜苷	抗炎，抗氧化，调节免疫，促 RA-FLS 凋亡，抗骨破坏，抗血管生成	13-14	8	皂皮酸	抗炎，促 RA-FLS 凋亡	9
3	龙胆苦苷	抗炎，抗氧化，调节免疫，促 RA-FLS 凋亡，抗骨破坏，抗血管生成	14	9	栎鞣酸	抗炎，调节免疫	9
4	马钱苷酸	抗炎，促 RA-FLS 凋亡	13-14	10	山柰酚	抗炎，抗氧化，调节免疫，促 RA-FLS 凋亡，软骨保护，抗血管生成	9,16
5	熊果酸	抗炎，调节免疫，促 RA-FLS 凋亡，软骨保护，抗血管生成	9	11	芹菜素	抗炎，抗氧化，调节免疫	9,16
6	β -谷甾醇	抗炎，抗氧化，调节免疫，促 RA-FLS 凋亡，抗血管生成	9	12	柚皮素	抗炎，抗氧化，调节免疫	9,16
				13	木犀草素	抗炎，软骨保护	9,16
				14	槲皮素	抗炎，抗氧化，调节免疫，促 RA-FLS 凋亡，软骨保护	13-14
				15	异荭草素	抗炎，促 RA-FLS 凋亡	13-14
				16	异牡荆素	促 RA-FLS 凋亡	13-14
				17	原儿茶酸	促 RA-FLS 凋亡，软骨保护	17

2 秦艽及其活性成分抗 RA 的作用机制

2.1 抗炎作用

RA 的核心病理特征为持续性的滑膜炎与炎症细胞浸润，并伴随大量促炎因子与介质的释放，最终导致关节结构破坏，因此抑制炎症反应是控制 RA 病情发展的关键环节^[18]。RA 关节局部微环境中，活化的巨噬细胞、滑膜成纤维细胞等产生高水平的肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）、白细胞介素-1 β （interleukin-1 β , IL-1 β ）、IL-6、IL-17 等促炎因子，形成炎症级联放大效应，可增加微血管通透性，导致关节红肿热痛，并促进滑膜增生和骨破坏^[19]。可用于 RA 研究的疾病模型种类较多，常见的有佐剂性关节炎（adjuvant-induced

arthritis, AIA）模型、胶原诱导性关节炎（collagen induced arthritis, CIA）模型、抗原诱导性关节炎模型等。在 CIA 模型小鼠中，麻花秦艽醇提物可显著降低血清中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 及关节滑膜组织中 NF- κ B p65 的促炎因子蛋白表达水平，减轻滑膜炎症从而发挥抗 RA 作用^[20]。此外，秦艽水提取物还能下调诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase, iNOS）和环氧合酶-2（cyclooxygenase-2, COX-2）的表达，减少血清中一氧化氮（nitric oxide, NO）、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症介质及足跖软组织中 NF- κ B、Toll 样受体 2（Toll like receptors 2, TLR2）及 TLR4 蛋白的过量生成，从而减轻炎症损伤，其机制可能与抑制 TLR2/4-NF- κ B/iNOS-NO 信

号通路激活有关^[21-22]。此外, Janus 激酶 2 (Januskinase 2, JAK2)/信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 通路是 IL-6 等细胞因子信号传导的重要途径, 初步研究发现秦艽醇提取物还能通过阻断 JAK2/STAT3 信号转导通路降低 AIA 模型大鼠血清中 IL-6、IL-10 和 TNF- α 等炎症因子的表达水平, 提示其可能通过该通路调节免疫炎症反应^[23]。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 属于锌依赖性内肽酶家族, 通过不可逆地降解关节细胞外基质 (extracellular matrix, ECM), 不仅直接破坏组织结构, 其产生的残余表位还能作为自身抗原, 触发并持续放大针对关节组织的自身免疫反应, 从而导致慢性炎症和关节进行性损伤^[24]。贾娜等^[25]研究发现, 大叶秦艽花环烯醚萜类成分干预 CIA 小鼠可显著下调关节滑膜组织中 MMP1、MMP3 表达水平, 降低血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等含量, 减少 CIA 小鼠炎性细胞浸润。

2.2 调节免疫作用

RA 的病理本质是自身免疫系统功能紊乱导致免疫细胞及其分泌的细胞因子网络失衡, 进而攻击自身关节组织, 引发并维持慢性炎症^[26]。在遗传和环境因素共同作用下, 树突状细胞等抗原提呈细胞被异常激活, 将自身抗原 (如瓜氨酸化蛋白) 提呈给 CD4⁺T 细胞, 导致其分化为辅助性 T 细胞 1 (helper T cell 1, Th1)、Th2、Th17 及调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 等亚型^[27]。其中 Th1、Th17 细胞分泌促炎因子, 而 Th2、Treg 细胞分泌抗炎因子, 其免疫失衡可进一步激活巨噬细胞和 FLS, 引发滑膜炎与增生, 因此调节 Th1/Th2、Th17/Treg 细胞平衡是改善 RA 炎症状态的重要途径^[28]。鲜瑶瑶等^[29]研究发现, 通过 ig 50、100 mg/kg 熊果酸干预 CIA 大鼠模型可显著升高叉头框蛋白 p3 (forkhead box protein p3, Foxp3)、细胞因子信号抑制物 3 (suppressor of cytokine signaling, SOCS3)、维甲酸相关孤儿受体 γ (retinoid retinoid acid-related orphan receptor gamma, ROR γ) mRNA 表达水平, 有效抑制 CD4⁺T 细胞向 Th17 细胞分化, 升高 Treg 细胞比例, 调节 Th17/Treg 平衡。另有研究发现, 采用 ip 20 mg/kg 芹菜素干预 CIA 大鼠模型可通过下调 miR-181a-5p 表达上调其下游靶基因 SOCS3 表达来调节 RA 中 Th17/Treg 细胞失衡, 从而发挥抗 RA 作用^[30]。山柰酚则通过调节 miR-34a/Foxp3 轴恢复

Treg/Th17 平衡, 能有效抑制驱动 RA 炎症与骨侵蚀的 Th17 细胞增殖及 IL-17 等因子的产生, 同时促进具有免疫抑制功能的 Treg 细胞增殖或增强其活性, 上调 IL-10 与转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 水平^[31]。此外, ip 10 mg/kg 芹菜素还可调节 CIA 小鼠模型 Th1/Th2 平衡, 表明其具有免疫抑制作用, 能抑制 T 细胞过度增殖、活化^[32]。研究表明 ig 齐墩果酸可显著降低 CIA 小鼠的关节炎评分, 其机制与降低血清抗 II 型胶原抗体水平、调节脾脏淋巴细胞中 Th1/Th17 细胞因子谱密切相关^[33]。巨噬细胞的 M1/M2 极化失衡不仅影响 Th1/Th2 平衡, 还能促进大量促炎细胞因子的产生^[34]。Jia 等^[35]开发了一种靶向 CD44 和叶酸受体的 pH 响应纳米递送系统, 高效递送栲栳酸至 RA 炎症部位, 并通过阻断细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK)/低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)/葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporters 1, GLUT1) 通路下调糖酵解, 将促炎的 M1 巨噬细胞重编程为抗炎的 M2 表型, 从而显著减轻炎症并促进关节修复。

2.3 抗氧化作用

氧化应激是 RA 发病及进展中的重要病理环节, 与炎症反应、滑膜增生及骨破坏等过程相互促进, 形成恶性循环^[36]。在 RA 状态下, 活化的免疫细胞及受损的组织细胞会产生过量的活性氧 (reactive oxygen, ROS) 和活性氮, 如超氧阴离子、过氧化氢、羟基自由基及 NO 等, 当这些氧化物质超过超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 等机体内源性抗氧化系统的清除能力时, 便会引发氧化应激, 导致蛋白质、脂质和 DNA 的氧化损伤, 进而激活 NF- κ B 等促炎信号通路, 促进促炎细胞因子的释放, 加重关节炎症; 同时, ROS 还能直接刺激 FLS 异常增殖, 并参与破骨细胞活化与软骨基质降解^[37]。因此, 减轻氧化应激损伤是 RA 治疗的重要策略。核因子-红细胞 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2 related factor 2, Nrf2) 是调节细胞氧化应激反应的关键转录因子, 研究发现槲皮素能够显著升高 AIA 模型关节组织中 GSH 水平, 同时下调烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2、前内皮素-1 和 COX-2 mRNA 的表达, 这些效应归因于激活 Nrf2/血红素氧合酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 通路能有效抑制 NF- κ B 的活化, 从而在抑制氧化应激

的同时,协同减轻炎症反应^[38]。另有研究发现, β -谷固醇能通过激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)/MAPK/Nrf2 信号通路系统性增强 GSH 等抗氧化防御并抑制脂质过氧化产物丙二醛,从而逆转全身氧化应激^[39]。柚皮素具有较强的抗氧化能力,能够下调 CIA 大鼠血清中过氧化氢酶(catalase, CAT)及 NO 水平,同时提高机体抗氧化酶活性,降低氧化应激水平^[40]。

2.4 抑制 FLS 异常增殖

在 RA 病理环境下,FLS 转化为具有肿瘤样特性的侵蚀性细胞,其可导致滑膜组织增生肥厚,形成血管翳,还能分泌大量 MMPs、促炎细胞因子及趋化因子,直接降解软骨与骨基质,并募集更多炎症细胞,形成恶性循环^[41]。白永峰等^[42]研究发现,30 $\mu\text{mol/L}$ 獐牙菜苦苷、150 $\mu\text{mol/L}$ 獐牙菜苷、150 $\mu\text{mol/L}$ 龙胆苦苷、150 $\mu\text{mol/L}$ 马钱苷酸、200 $\mu\text{mol/L}$ 异荛草素、200 $\mu\text{mol/L}$ 异牡荆素给药后能显著降低 RA-FLS 中 B 淋巴细胞瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、NF- κB p65 蛋白表达,同时增加沉默信息调节因子(silent information regulator 1, SIRT1)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)蛋白表达,其中龙胆苦苷组细胞凋亡率最高,马钱苷酸、獐牙菜苦苷、异荛草素次之,獐牙菜苷、异牡荆素组最次。吴晨等^[43]同样证实獐牙菜苦苷、獐牙菜苷和龙胆苦苷可降低 Bcl-2 蛋白和 mRNA 表达水平,并通过分子对接推测三者通过与 GLN-190、THR-7、GLY-8、GLY-5 等蛋白残基形成氢键作用于 Bcl-2 靶蛋白进而促进 RA-FLS 凋亡。皂皮酸能够以浓度相关的方式上调 C/EBP 同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)、Caspase-12 蛋白水平,降低激活转录因子 6(activating transcription factor 6, ATF-6)、Bcl-2 蛋白水平,有效抑制由衣霉素诱导的人 RA-FLS 细胞增殖及迁移,其作用机制与调节内质网信号通路,降低相关炎症因子分泌有关^[44]。谷慧敏等^[45]基于网络药理学和实验验证 β -谷甾醇对 RA-FLS 细胞 MH7A 功能的影响,发现其可以呈剂量相关性抑制 TNF- α 诱导的 MH7A 细胞增殖、迁移、侵袭,其作用机制与激活过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs)通路有关。在收集的 27 例 RA 患者滑膜组织中 miR-431-5p 表达低于正常组织,miR-34a-3p 可通过结合 MDM4 3'非编码区的 547~554 位点来抑制 FLSs 增殖,研究发现槲皮素通过调

控 miR-431-5p/MDM4 通路来抑制 RA-FLS 增殖、迁移、侵袭^[46]。

2.5 抑制血管新生作用

RA 病变关节的滑膜组织中,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子等血管新生相关因子过度表达,诱导新生血管形成并侵入关节腔,形成具有侵袭性的血管翳,其不仅为异常增殖的滑膜细胞和炎症细胞提供营养支持,还会直接侵蚀关节软骨和骨组织,加速关节畸形和功能丧失^[47]。VEGF 是血管新生的最强效刺激因子,研究发现在 CIA 大鼠模型中,秦艽环烯醚萜苷干预后大鼠关节滑膜组织中 VEGF 和 CD34 蛋白表达水平显著降低,从而抑制病理性微血管新生^[48]。在 RA 炎性缺氧的滑膜微环境中,HIF-1 稳定性增加并转入细胞核,作为关键转录因子驱动 VEGF 等基因的表达,龙胆苦苷被证实可以抑制 HIF-1 α 蛋白的积累及其转录活性,同时下调趋化因子配体 12(C C motif ligand 12, CCL12)、VEGF-A 和血管生成素-2(angiopoietin-2, Ang-2)等血管生成介质表达,阻断血管管腔的成熟与稳定,进而抑制新生血管形成,这可能是其下调 VEGF 表达的上游机制之一^[49]。此外,秦艽及其活性成分槲皮素(14)在 CIA 模型大鼠中同样可下调 HIF-1 α 、VEGF 的表达,对 CIA 发挥抗血管新生作用^[50-51]。在 CIA 大鼠模型中,秦艽干预可减少关节滑膜组织中新生血管数量,降低滑膜组织 NF- κB 、VEGF 表达水平,其机制可能与抑制 NF- κB p65 核移位,减少 VEGF 等血管新生因子的转录表达有关^[52]。

2.6 抗骨破坏与软骨保护

RA 晚期典型的关节畸形与功能丧失主要由进行性的骨侵蚀和关节软骨破坏导致,其中破骨细胞介导的骨吸收与成骨细胞主导的骨形成之间的动态平衡至关重要^[53]。在 RA 状态下,骨组织稳态被打破,破骨细胞的过度生成与活化超过其生理性凋亡,导致骨重塑失衡;同时,炎性滑膜微环境抑制成骨细胞的分化与成熟,使其骨形成功能无法代偿过度的病理性骨吸收,最终引发不可逆的骨结构破坏^[54]。此外,作为关节软骨唯一的功能细胞,软骨细胞的存活与功能状态直接影响软骨基质的完整性,其凋亡是导致软骨下骨暴露及关节破坏的重要环节^[55]。在 RA 滑膜中,活化的 FLS 及 T 细胞过度表达核因子受体激活因子- κB 配体(receptor

activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL), 与破骨细胞前体细胞表面的 RANK 结合, 进而激活下游 NF- κ B、MAPK 等信号通路, 驱动破骨细胞分化成熟^[56]。獐牙菜苦苷、熊果酸能够显著下调 CIA 模型关节组织中 RANKL、RANK 蛋白和 mRNA 表达水平, 并同时上调其天然拮抗剂破骨细胞抑制因子 (osteoclastogenesis inhibitory factor, OPG) 的表达, 从而扭转 RANKL/OPG 水平, 从上游抑制破骨细胞分化的启动信号^[57-58]。另有研究发现, 槲皮素可以通过抑制转录激活因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 的过度活化, 重新平衡 Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor-2, RUNX2) 和 RANKL 的表达, 抑制 RANKL 诱导的破骨细胞生成和 NF- κ B 活化来防止骨流失^[59-60]。骨髓间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSC) 是存在于骨髓基质中的成体干细胞群体, 具有多向分化潜能, 可分化为成骨细胞、软骨细胞等多种类型的细胞^[61]。熊果酸不仅能通过干预 Wnt 信号通路抑制破骨细胞增殖分化, 其还能显著促进大鼠 MSC 增殖; 在成骨诱导过程中, 熊果酸能浓度相关性地提高碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 活性

和骨钙素 (osteocalcin, OCN) 水平, 并上调 ALP、I 型胶原蛋白 (type I collagen, COL-I)、OCN、骨桥蛋白 (osteopontin, OPN)、RUNX2 等成骨关键基因的表达, 其机制在于激活 Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin) 信号通路, 最终驱动 MSC 向成骨细胞定向分化^[62]。此外, 用 10、20、50 μ mol/L 山柰酚处理 IL-1 β 诱导的大鼠软骨细胞 24、48、72 h 后, 结果显示软骨细胞 Bax、Caspase-3、Caspase-9 等凋亡相关蛋白的表达显著下降, Bcl-2 的表达显著增加, 抑制软骨细胞的凋亡^[63]。占龙等^[64]报道 10、30、50 mg/L 原儿茶酸干预 10 mg/L IL-1 β 诱导的软骨细胞, 结果显示其显著上调聚集蛋白聚糖、II 型胶原 α 1 链 (collagen type II alpha 1 chain, COL2A1) 和性别决定区 Y 框蛋白 9 (sex determining region Y-box transcription factor 9, Sox9) 的 mRNA 表达, 同时下调 MMP13 的表达, 促进软骨细胞增殖。

综上, 秦艽中环烯醚萜类、三萜类、黄酮类、酚酸类等多种化合物可从抗炎、抗氧化、调节免疫等方面发挥抗 RA 的药理作用。可见秦艽在治疗 RA 方面具有多途径、多靶点、协同作用的特点, 其作用机制见图 1。

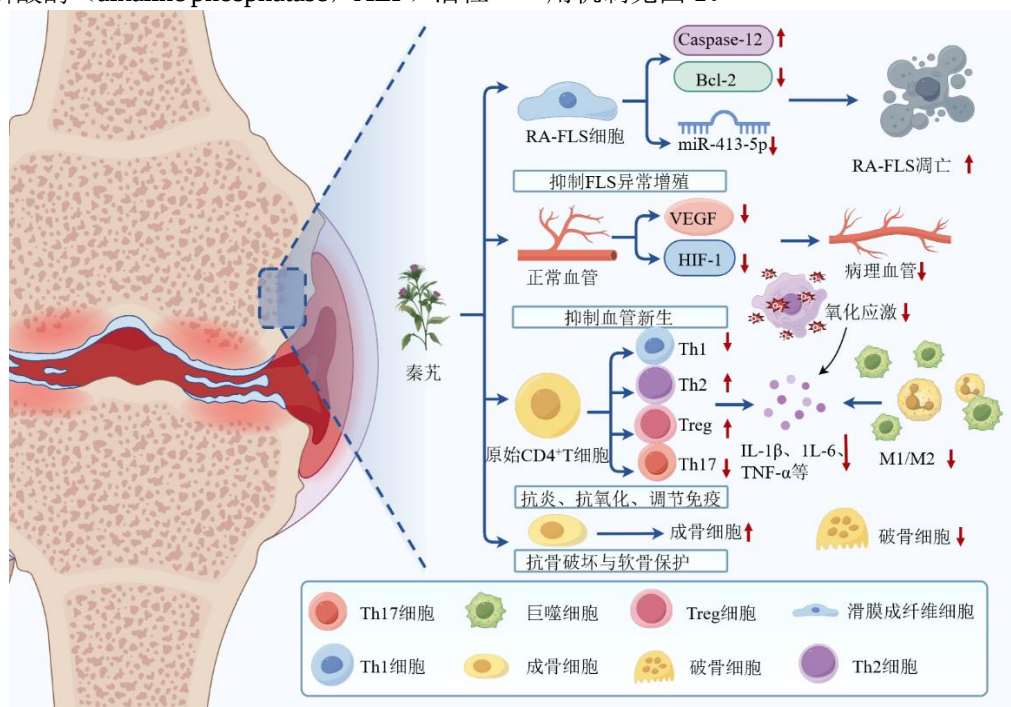


图 1 秦艽治疗类风湿性关节炎的相关作用机制

Fig. 1 Relevant mechanism of *Gentianae Macrophyllae Radix* in treating rheumatoid arthritis

3 秦艽相关配伍抗 RA 的作用机制

RA 属中医“痹证”范畴, 其病机关键在于正气先虚, 复感风、寒、湿、热等外邪, 进而痰瘀互结,

终致经络闭阻、气血凝滞, 临床常见关节肿胀疼痛、屈伸不利。2025 年版《类风湿关节炎病证结合诊疗指南》大致确立 RA 常见的 8 个中医证候证型, 分

别为风湿痹阻证、寒湿痹阻证、湿热痹阻证、痰瘀痹阻证、气血两虚证、肝肾不足证、瘀血阻络证及气阴两虚证^[65]。申钲瑶等^[66]对 2 506 例 RA 不同病程患者中医证型分布特点及中医药疗效进行评价,结果表明病程<6 个月的患者以寒湿痹阻证、风湿痹阻证、湿热痹阻证为主,占比分别为 29.5% (49/166)、27.7% (46/166) 和 25.9% (43/166);病程 6 个月~<5 年组与 5~<20 年组均以湿热痹阻证为主,分别占 30.5% (324/1 063) 和 29.8% (318/1 067);而病程≥20 年的患者中,肝肾不足证与湿热痹阻证比例并重,均占 25.2% (53/210),且治疗后湿热痹阻证、肝肾不足证多向风湿痹阻证转化,痰瘀痹阻证则向湿热痹阻证、寒湿痹阻证转化。

3.1 药对

目前临床证型多以风湿痹阻证、湿热痹阻证、寒湿痹阻证为主,故当前秦艽相关药对配伍多以“热者寒之,寒者热之”理论为指导,研究主要集中在不同寒热配伍治疗风寒湿痹证、风湿热痹证等证型。阎小萍教授^[67]同样认为治疗 RA 应基于“寒者热之,热者寒之”动态调和寒热,避免引起从化,从而创立“寒热为纲”辨治 RA 思想。秦艽性平,当前秦艽相关配伍研究主要集中在 3 组药对,分别为秦艽-桑寄生(平平相配)、秦艽-防己(平寒相配)、秦艽-威灵仙(平温相配)。研究发现,秦艽、威灵仙及其配伍均可降低 RA 模型大鼠血清中类风湿因子(rheumatoid Factor, RF)、抗环瓜氨酸肽抗体、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、前列腺素 E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)的含量,同时抑制 HIF-1 α 、VEGF 的分泌与表达,减少大鼠关节部位的血管新生及滑膜血管翳形成,以此发挥对 RA 的治疗效应,且秦艽-威灵仙配伍效果优于单味药组^[68]。为了进一步探究秦艽-威灵仙药对增效的物质基础和作用机制,葛珊等^[69-70]、郭从嘉等^[71-72]及王丽明等^[73]采用秦艽主要成分獐牙菜苦苷、獐牙菜苷、龙胆苦苷配伍威灵仙主要成分木兰花碱、灵仙新苷干预 CIA 大鼠模型,结果表明秦艽、威灵仙有效成分联用能够抑制血清中 CRP、TNF- α 、IL-1 β 、PGE₂、Bcl-2 分泌及对踝关节中 NF- κ B、VEGF、AP-1、 κ B 抑制因子激酶、NF- κ B、COX-2 mRNA,通过降低炎性细胞因子分泌及抑制血管新生发挥抗 RA 作用。在风寒湿痹型 RA 大鼠模型中,秦艽-桑寄生组、秦艽-防己组、秦艽-威灵仙组均能降低踝关节

NF- κ B、VEGF 蛋白表达水平,减轻关节破坏和新生血管,其中秦艽-威灵仙组治疗效果优于秦艽-桑寄生组、秦艽-防己组及单味秦艽组^[74]。此外,3 组药对还能通过下调 MMP-3、TNF- α 、IL-1 β 表达,升高基质金属蛋白酶组织抑制剂 1(tissue inhibitor of metalloproteinases1, TIMP1)水平,减轻关节软骨破坏^[75-76]。在风湿热痹型 RA 大鼠模型中,3 组药对均能降低 TNF- α 、IL-1 β 、PGE₂、NF- κ B、VEGF、MMP1 表达,升高 TIMP1 表达,抑制新生血管的增生,具有镇痛抗炎作用,且秦艽-防己组治疗效果优于秦艽-桑寄生组、秦艽-威灵仙组^[77-80]。除上述 3 组药对外,如秦艽-尖叶假龙胆^[81]、秦艽-蚕沙^[82]、秦艽-羌活^[83-84]药对也是治疗 RA 的潜在配伍,可以通过调节免疫、抗炎、调控细胞凋亡等途径发挥抗 RA 作用,但研究相对较少,仍有待进一步探索。

3.2 复方制剂

秦艽在复方制剂中的应用充分体现了中医辨证论治与配伍精妙的特色,其与不同功效药物的组合形成了针对 RA 多样病机的代表性方剂,并通过现代研究初步揭示了其多靶点协同的药理基础。常俊杰等^[85]探索孟河医派费氏治疗痹证的组方用药规律和特色,发现治疗痹证 34 首处方中秦艽的出现频次共有 21 次,充分说明秦艽在 RA 临床治疗中的重要性。程氏蠲痹汤是出自清代程国彭《医学心悟》中治疗风寒湿痹的经典名方,由羌活、独活、桂枝、秦艽、当归等药物组成,具有祛风除湿、散寒通络之功。吴雅婕等^[86]研究发现,程氏蠲痹汤能通过阻断 WTAP-Wnt7b-Wnt/ β -catenin 信号轴抑制 RA-FLSs 增殖,并下调 IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 等炎症因子分泌,从而减轻 RA 病理改变。复方芪芍颗粒是由“补阳还五汤”为基础化裁而来的中药方剂,由黄芪、川芎、当归、秦艽、独活、羌活等药物组成,具有祛风通络、益气活血、行气止痛的作用^[87-88]。现代药理研究表明,其能通过抑制单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein-1, MCP)-1/C-C 趋化因子受体 2 型(C-C motif chemokine receptor 2, CCR2)信号通路激活,从而调控炎症因子的表达,减轻 RA 大鼠滑膜炎。青风藤又称青防己,是临床治疗 RA 的常用中药材,以其为君药配伍秦艽、鸡血藤等药物组成的青风藤汤治疗风湿痹阻证 RA 患者临床效果佳,可抑制 CXCL13、MCP-1 的表达水平,减轻患者炎症反应^[89]。由于高海拔地区多“风、寒、湿”的环境因素,当地人群的 RA 发

病风险显著高于低海拔地区，二十八味风湿骨痛汤能够显著下调寒湿痹阻型 RA 患者免疫球蛋白 A（immunoglobulin A，IgA）、IgG、IgM、D-二聚体（D-dimer，D-D）、纤维蛋白原（fibrinogen，FIB）等指标，对凝血功能、免疫功能均有所改善，结合化学药治疗 RA 疗效佳。

此外，由秦艽-独活、秦艽-防风、秦艽-威灵仙、秦艽-桑寄生等药对组成的独活寄生汤、身痛逐瘀颗粒、散寒除湿汤、疏风活络丸、清热祛风汤、羌活秦艽方^[90-96]等复方制剂，不仅能显著抑制炎症因子分泌，还能减少抑制 RA-FLS 细胞增殖、改善骨密度，从而在 RA 的治疗上发挥良好疗效，见表 2。

表 2 治疗 RA 的秦艽相关复方制剂

Table 2 Compound prescriptions related to *Gentianae Macrophyllae Radix* in treatment of RA

复方	模型/对象	药物组成	作用效果	作用机制	文献
程氏蠲痹汤	雄性 C57BL/6 小鼠构建 CIA 模型；RA-FLS 细胞（iCell-008a）	羌活、独活、桂枝、秦艽、当归、川芎、炙甘草、海风藤、桑枝、乳香、木香	IL-1β↓、IL-6↓、IL-8↓、TNF-α↓、Myc↓、CCND1↓、Wnt7b↓、β-catenin↓、WTAP、MMP3↓、FIB↓	c-抑制炎症因子分泌；抑制 RA-FLS 细胞增殖	86
复方芪芍颗粒	雄性 SD 大鼠构建 CIA 模型	黄芪、川芎、红花、桃仁、当归、益母草、小罗伞、六棱菊、秦艽、香附、独活、羌活、荆芥、牛膝	IL-6↓、TNF-α↓、MCP1↓、CCR2↓	抑制炎症因子分泌	87
青风藤汤	风湿痹阻证 RA 患者	青风藤、鸡血藤、白芍、秦艽、知母、防己、防风、羌活、独活、乌梢蛇、蜈蚣、炙甘草	CXCL13↓、MCP-1↓、ESR↓、IL-21↓、IL-27↓、IL-32↓	抑制炎症因子分泌	89
二十八味风湿骨痛汤	高海拔地区寒湿痹阻型 RA 患者	制附子、草乌、麻黄、细辛、制南星、醋延胡索、川芎、五灵脂、桃仁、红花、制乳香、制没药、青风藤、鸡血藤、雷公藤、伸筋草、透骨草、白花蛇舌草、秦艽、威灵仙、白芷、土鳖虫、全蝎、蜈蚣、黄芪、白芍、当归、桑寄生	CRP↓、RF↓、IGFBP-6↑、D-D↓、FIB↓、IgA↓、IgG↓、IgM↓	抑制炎症因子分泌；调节免疫	90
独活寄生汤	RA-FLS 细胞（MH7A 细胞系）	独活、桑寄生、杜仲、牛膝、茯苓、当归、芍药、熟地黄、人参、细辛、秦艽、肉桂、防风、川芎、甘草	IFN-γ↓、IL-6↓、Ki67↓、Bax↑、Caspase-3↑、Bcl-2↓、IL-4↑、IL-10↑、TLR4↓、MyD88↓、p-NF-κB↓	抑制炎症因子分泌；抑制 RA-FLS 细胞增殖	91
身痛逐瘀颗粒	雄性 SD 大鼠构建 CIA 模型	桃仁、当归、牛膝、红花、川芎、甘草、地龙、没药、五灵脂、秦艽、羌活、香附	TNF-α↓、IL-1β↓、IL-6↓、IFN-γ↓、JAK1↓、STAT3↓、p-STAT3↓、STAT5↓、p-STAT5↓	抑制炎症因子分泌	92
散寒除湿汤	老年 RA 患者	茯苓、黄芪、白芍、川芎、当归、独活、秦艽、生地、黄、川牛膝、杜仲、川续断、防风、细辛、人参、肉桂、甘草	ESR↓、RF↓、CRP↓	抑制炎症因子分泌	93
疏风活络丸	ICR 小鼠构建耳廓肿胀小鼠模型	马钱子、秦艽、木瓜、虎杖、麻黄、甘草、蒺藜、防风、桂枝、桑寄生	IL-1β↓、IL-6↓、TNF-α↓、PI3K↓、AKT↓、MAPK↓	抑制炎症因子分泌	94
清热祛风汤	热痹证 RA 患者	薏苡仁、秦艽、苍术、川牛膝、泽泻、黄柏、忍冬藤、土茯苓、大黄、蚕砂、紫丹参、泽兰、防己	CRP↓、RF↓、抗 CCP↓、BALP↑、PINP↑、NTX-1↓	调节骨代谢，增加骨密度；抑制炎症因子分泌	95
羌活秦艽方	风寒湿痹型 RA 患者	羌活、秦艽、川芎、当归、细辛、茯苓、杜仲、赤芍、乳香、牛膝、木瓜	IL-1β↓、IL-6↓、IL-17↓、MMP-2↓、MMP-9↓	抑制炎症因子分泌	96

↑表示上调，↓表示下调。
↑ means upward adjustment, ↓ means downward adjustment.

4 结语与展望

秦艽作为治疗 RA 的经典中药，其临床应用历史悠久，疗效确切。本文系统综述了其抗 RA 的活性成分、多靶点作用机制及配伍应用进展。综上所述，当前秦艽治疗 RA 的研究进展可概括为以下几点：①秦艽的抗 RA 药效物质基础为环烯醚萜类、

三萜类、黄酮类化合物，其中龙胆苦苷等为核心标志性成分，其含量可作为秦艽质量评价的核心指标；②秦艽抗 RA 的核心机制为调控 NF-κB、JAK/STAT、Nrf2/HO-1 等核心信号通路，实现对 RA 炎症、免疫、FLS 增殖、血管新生、骨软骨破坏等病理环节的多维度、多靶点调控；③秦艽的临床应

用优势在于配伍增效,其性平的药性使其可与寒、温、补、泻类药物配伍,针对RA不同中医证型实现精准干预,其中秦艽-威灵仙、秦艽-防己、秦艽-桑寄生为经典有效药对;④秦艽治疗RA具有安全性高、不良反应少的特点,其内服联合外用的给药方式可进一步提高临床疗效,减少全身不良反应,适合长期应用。

尽管秦艽抗RA的研究已取得显著进展,但仍存在诸多有待深入探索的领域和挑战,未来研究可从以下几个方面重点展开:(1)药效物质基础与质量控制的深化研究,当前对秦艽活性成分的研究虽已识别出数类主要化合物,但各成分间的相互作用、在体内真实的起效形式以及作为质量标志物的合理性仍需通过血清药物化学、代谢组学及谱效关系研究等手段进行系统阐明。建立基于多指标活性成分的、与药效关联的秦艽药材及制剂质量控制标准,是保证其临床疗效稳定、可控的关键。(2)作用机制的系统性解析与网络整合,现有研究多聚焦于单一成分对特定通路或靶点的作用,缺乏对秦艽全成分在RA疾病网络背景下多靶点、多通路协同/拮抗作用的系统性研究。未来应充分运用网络药理学、蛋白质组学、转录组学等多组学技术整合分析,并结合基因敲除/敲入动物模型、类器官等先进研究工具,构建秦艽抗RA的“成分-靶点-通路-疾病”多维互作网络,从系统生物学层面全景式揭示其科学内涵。(3)复方配伍机制的现代科学阐释,秦艽的临床优势在于复方应用,但复方中秦艽与其他药物相互作用的化学物质基础、药动学相互影响及其整合药理学机制尚不清晰。结合秦艽“性平”的药性特点,分析其在不同寒热配伍中成分的溶出、吸收变化及药理作用差异,以及其在细胞、动物及人体内如何通过多靶点协同最终产生“1+1>2”的整体疗效。(4)加强临床循证研究,目前关于秦艽及其复方治疗RA的高质量临床随机对照试验仍相对有限,尤其是大样本、多中心、长周期的研究。未来需要严格按照循证医学原则,设计严谨的临床试验,客观评价秦艽单用或联合化学药治疗RA的疗效与安全性,并探索其对不同中医证型RA患者的精准疗效,为临床指南的制定提供高级别证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Di Matteo A, Bathon J M, Emery P. Rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2023, 402(10416): 2019-2033.

- [2] Ma Y N, Chen H Y, Lv W H, *et al.* Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis from 1990 to 2021, with projections of incidence to 2050: A systematic and comprehensive analysis of the Global Burden of Disease study 2021 [J]. *Biomark Res*, 2025, 13(1): 47.
- [3] Misra D P. Clinical manifestations of rheumatoid arthritis, including comorbidities, complications, and long-term follow-up [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2025, 39(1): 102020.
- [4] Wang Y, Chen S J, Du K Z, *et al.* Traditional herbal medicine: Therapeutic potential in rheumatoid arthritis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 279: 114368.
- [5] 宝钢, 图诺木拉, 朝格巴达拉夫, 等. 龙胆属秦艽组植物化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中成药*, 2024, 46(8): 2689-2697.
- [6] 史睿, 伍韬, 刘新. 蠲痹汤辅助艾拉莫德、甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎疗效分析 [J]. *中华中医药学刊*, 2025, 43(10): 58-61.
- [7] 李娜, 白建英, 李付平, 等. 经典名方大秦艽汤的历史沿革与关键信息考证 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025(7): 201-211.
- [8] 杨飞霞, 王玉, 夏鹏飞, 等. 秦艽化学成分和药理作用研究进展及质量标志物(Q-marker)的预测分析 [J]. *中草药*, 2020, 51(10): 2718-2731.
- [9] 梁国成, 段文贵, 陈舒茵. 秦艽化学成分及药理活性研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(7): 2472-2490.
- [10] 徐艳, 张宏, 陈姚, 等. 秦艽分离有效部位对胶原诱导性关节炎的作用研究 [J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(3): 83-87.
- [11] 李霞, 何志鹏, 王仕宝, 等. 基于HPLC的秦艽药材特征指纹图谱构建及主成分分析 [J]. *甘肃农业大学学报*, 2023, 58(3): 115-124.
- [12] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 331.
- [13] 孙建国, 李慧娟, 宝文萍, 等. 网络药理学、分子动力学和实验验证探究秦艽环烯醚萜苷抗炎风湿性关节炎关键成分和作用机制 [J]. *中草药*, 2024, 55(17): 5853-5866.
- [14] 白永峰, 曹乌吉斯古楞. 麻花苳6个成分对类风湿性关节炎滑膜成纤维样细胞的影响及机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(7): 3680-3684.
- [15] 王诗婷, 孔伟华, 温乐乐, 等. 中药三萜类成分防治膝骨关节炎作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(18): 6128-6138.
- [16] 范铭婕, 林龙飞, 汤如莹, 等. 中药黄酮类化合物治疗类风湿性关节炎的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(17): 244-251.
- [17] 沈章阳, 关若晴, 都孟然, 等. 诺丽果中化学成分及其抑制滑膜成纤维细胞增殖活性研究 [J]. *中国中药杂志*

- 志, 2023, 48(1): 105-113.
- [18] Brown P, Pratt A G, Hyrich K L. Therapeutic advances in rheumatoid arthritis [J]. *Bmj*, 2024, 384: e070856.
- [19] Zhang F, Jonsson A H, Nathan A, *et al.* Deconstruction of rheumatoid arthritis synovium defines inflammatory subtypes [J]. *Nature*, 2023, 623(7987): 616-624.
- [20] 贾娜, 崔佳, 文爱东. 藏药麻花秦艽醇提物对胶原诱导型关节炎模型小鼠滑膜组织中 NF- κ Bp65 表达的影响 [J]. 中国药房, 2018, 29(15): 2082-2085.
- [21] 马晓辉, 张可锋, 朱田田, 等. 基于 TLR2/4-NF- κ B/iNOS-NO 信号通路研究秦艽水提物对胶原诱导型关节炎大鼠的影响及作用机制 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(5): 110-114.
- [22] Jia N, Chu W, Li Y W, *et al.* Iridoid glycosides from the flowers of *Gentiana macrophylla* Pall. ameliorate collagen-induced arthritis in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 189: 1-9.
- [23] 杨琳, 林万程, 邓龙飞. 秦艽对佐剂性关节炎大鼠 JAK2/STAT3 信号通路的调控作用 [J]. 中医药临床杂志, 2016, 28(6): 848-852.
- [24] 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.
- [25] 贾娜, 崔佳, 赵超, 等. 大叶秦艽花环烯醚萜类成分对胶原诱导性关节炎小鼠的治疗作用及相关机制探讨 [J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(10): 1483-1486.
- [26] Mueller A L, Payandeh Z, Mohammadkhani N, *et al.* Recent advances in understanding the pathogenesis of rheumatoid arthritis: New treatment strategies [J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3017.
- [27] Weyand C M, Goronzy J J. The immunology of rheumatoid arthritis [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(1): 10-18.
- [28] Scherer H U, Häupl T, Burmester G R. The etiology of rheumatoid arthritis [J]. *J Autoimmun*, 2020, 110: 102400.
- [29] 鲜瑶瑶, 周俭, 曾光, 等. 熊果酸对胶原诱导性关节炎大鼠外周血 Th17/Treg 细胞比例失衡的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(5): 1110-1114.
- [30] 焦宁, 陈迎, 常利华. 芹菜素通过 miR-181a-5p/SOCS3 信号通路调节 Treg/Th17 细胞平衡减轻类风湿关节炎进展 [J]. 中国医科大学学报, 2024, 53(12): 1080-1087.
- [31] Li N, Yi Y K, Zhao J, *et al.* Kaempferol improved rheumatoid arthritis by regulating the immune imbalance of treg/Th17 [J]. *Curr Med Sci*, 2024, 44(6): 1259-1269.
- [32] 张洁, 刘巍, 朱新辉, 等. 针刺配合芹菜素治疗对胶原诱导性关节炎小鼠 Th1/Th2 细胞亚群的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(5): 1353-1354.
- [33] Choi J K, Kim S W, Kim D S, *et al.* Oleanolic acid acetate inhibits rheumatoid arthritis by modulating T cell immune responses and matrix-degrading enzymes [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 290: 1-9.
- [34] Cutolo M, Campitiello R, Gotelli E, *et al.* The role of M1/M2 macrophage polarization in rheumatoid arthritis synovitis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 867260.
- [35] Jia N, Gao Y Z, Li M, *et al.* Metabolic reprogramming of proinflammatory macrophages by target delivered roburic acid effectively ameliorates rheumatoid arthritis symptoms [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 280.
- [36] López-Armada M J, Fernández-Rodríguez J A, Blanco F J. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in rheumatoid arthritis [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(6): 1151.
- [37] Zamudio-Cuevas Y, Martínez-Flores K, Martínez-Nava G A, *et al.* Rheumatoid arthritis and oxidative stress, a review of a decade [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2022, 68(6): 174-184.
- [38] Guazelli C F S, Staurengo-Ferrari L, Zarpelon A C, *et al.* Quercetin attenuates zymosan-induced arthritis in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102: 175-184.
- [39] El Bakary N M, Thabet N M, Rashed L A, *et al.* Beta-sitosterol alleviates inflammatory culprits and disease severity in arthritic irradiated rat's model: Role of brain-spleen axis [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2026, 48(1): 11-33.
- [40] Hajizadeh A, Abtahi Froushani S M, Tehrani A A, *et al.* Effects of naringenin on experimentally induced rheumatoid arthritis in wistar rats [J]. *Arch Razi Inst*, 2021, 76(4): 903-912.
- [41] Nygaard G, Firestein G S. Restoring synovial homeostasis in rheumatoid arthritis by targeting fibroblast-like synoviocytes [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(6): 316-333.
- [42] 白永峰, 曹乌吉斯古楞. 麻花苳6个成分对类风湿性关节炎滑膜成纤维样细胞的影响及机制 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(7): 3680-3684.
- [43] 吴晨, 魏昀, 葛珊, 等. 獐牙菜苦苷、龙胆苦苷和獐牙菜苷对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞促凋亡作用及 Bcl-2 表达情况的影响 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(2): 406-411.
- [44] 周兴悦, 却翎, 丁雄, 等. 金铁锁三萜类成分对衣霉素诱导 RA-FLS 细胞内质网应激的影响 [J]. 中成药, 2024, 46(5): 1499-1507.
- [45] 谷慧敏, 孟庆良, 左瑞庭, 等. β -谷甾醇对类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞功能的影响及机制 [J]. 中国药房, 2023, 34(15): 1847-1852.
- [46] 梁舒, 左淑飞, 崔玉荣, 等. 槲皮素通过调控 miR-431-5p/鼠双微基因 4 信号通路抑制类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞侵袭和促进凋亡 [J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(12): 50-56.

- [47] Calioigna L, Berni M, Torriani C, *et al.* Pathogenesis of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and hemophilic arthropathy: The role of angiogenesis [J]. *Haemophilia*, 2024, 30(6): 1256-1264.
- [48] 李琪, 陈秀, 徐艳, 等. 基于多元统计分析对秦艽中环烯醚萜苷抗胶原诱导型关节炎作用机制的研究 [J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(2): 46-52.
- [49] Jing R Y, Chen Y Y, Xu M M, *et al.* Investigating the mechanism of gentiopicroside in rheumatoid arthritis through network pharmacology, molecular docking, and experimental validation [J]. *Sci Rep*, 2025, 15: 19871.
- [50] 褚小磊, 柴继侠, 郭帅, 等. 槲皮素对胶原诱导性关节炎大鼠滑膜血管新生的影响 [J]. *山西医科大学学报*, 2021, 52(3): 301-309.
- [51] 李飒, 葛珊, 郑丽霞, 等. 秦艽-威灵仙配伍对类风湿关节炎模型大鼠血清学指标及 HIF-1 α 、VEGF 表达的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(5): 1044-1048.
- [52] 苏杉, 王蓉, 赵敏, 等. 秦艽不同配伍药对对风寒湿痹型类风湿关节炎大鼠踝关节核因子 κ B、血管内皮生长因子表达及病理学改变的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(3): 179-182.
- [53] Komatsu N, Takayanagi H. Mechanisms of joint destruction in rheumatoid arthritis-immune cell-fibroblast-bone interactions [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, 18(7): 415-429.
- [54] Schneider A H, Taira T M, Públío G A, *et al.* Neutrophil extracellular traps mediate bone erosion in rheumatoid arthritis by enhancing RANKL-induced osteoclastogenesis [J]. *Br J Pharmacol*, 2024, 181(3): 429-446.
- [55] Wei S X, Cheng R J, Li S J, *et al.* MSC-microvesicles protect cartilage from degradation in early rheumatoid arthritis via immunoregulation [J]. *J Nanobiotechnol*, 2024, 22(1): 673.
- [56] Ilchovska D (, Barrow D M. An Overview of the NF- κ B mechanism of pathophysiology in rheumatoid arthritis, investigation of the NF- κ B ligand RANKL and related nutritional interventions [J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(2): 102741.
- [57] 周俭, 曾光, 鲜瑶瑶, 等. 熊果酸对 CIA 大鼠关节软组织 RANKL、RANK、OPG mRNA 表达的影响 [J]. *亚太传统医药*, 2020, 16(3): 28-30.
- [58] Hairul-Islam M I, Saravanan S, Thirugnanasambantham K, *et al.* Swertiamarin, a natural steroid, prevent bone erosion by modulating RANKL/RANK/OPG signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 53: 114-124.
- [59] Yamaguchi M, Weitzmann M N. Quercetin, a potent suppressor of NF- κ B and Smad activation in osteoblasts [J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28(4): 521-525.
- [60] Xia C M, Chang T, Gong X, *et al.* Qingre Huoxue Decoction and its active compound quercetin modulate bone remodeling by inhibiting ATF4 hyperactivation to attenuate bone erosion in rheumatoid arthritis [J]. *J Orthop Surg Res*, 2025, 20(1): 949.
- [61] Dehnavi S, Sadeghi M, Tavakol Afshari J, *et al.* Interactions of mesenchymal stromal/stem cells and immune cells following MSC-based therapeutic approaches in rheumatoid arthritis [J]. *Cell Immunol*, 2023, 393: 104771.
- [62] 刘耀辉, 黄振明, 何精选, 等. 熊果酸干预骨髓间充质干细胞增殖与成骨分化 [J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(17): 2665-2671.
- [63] 钱佳佳, 许奇, 许炜民, 等. 山柰酚调控白细胞介素-1 β 诱导的软骨细胞的药理学研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(22): 3311-3315.
- [64] 占龙, 孟农钦, 农桔安, 等. 原儿茶酸可减轻退变软骨细胞的损伤 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(8): 1149-1154.
- [65] 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.
- [66] 申钰瑶, 李晶涛, 杨煜辰, 等. 2506 例类风湿关节炎不同病程患者中医证型分布特点及中医药疗效评价: 一项真实世界回顾性研究 [J]. *中医杂志*, 2025, 66(23): 2453-2459.
- [67] 吴童, 李靖, 孔维萍, 等. 阎小萍“寒热为纲”辨治风湿病思想渊源及应用探讨 [J]. *中华中医药杂志*, 2025, 40(6): 2916-2920.
- [68] 李飒, 葛珊, 郑丽霞, 等. 秦艽-威灵仙配伍对类风湿关节炎模型大鼠血清学指标及 HIF-1 α 、VEGF 表达的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(5): 1044-1048.
- [69] 葛珊, 魏昀, 吴晨, 等. 秦艽、威灵仙主要成分龙胆苦苷、木兰花碱对 RA 模型大鼠抗炎作用机制研究 [J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(4): 62-67.
- [70] 葛珊, 郑丽霞, 李飒, 等. 龙胆苦苷、木兰花碱对 RA 模型大鼠踝关节组织病理学及血清 PGE₂、Bcl-2 水平的影响 [J]. *中兽医医药杂志*, 2022, 41(6): 19-24.
- [71] 郭从嘉, 吴国泰, 高慧琴, 等. 秦艽、威灵仙组分配伍对类风湿关节炎模型大鼠血清炎症因子及踝关节 NF- κ B、VEGF 表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(11): 53-63.
- [72] 郭从嘉, 吴国泰, 高慧琴, 等. 秦艽与威灵仙组分配伍对类风湿关节炎大鼠的治疗作用 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(21): 3139-3143.
- [73] 王丽明, 吴国泰, 高慧琴, 等. 秦艽、威灵仙组分配伍对类风湿关节炎模型大鼠抗血管新生作用及机制研究 [J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(7): 1567-1573.
- [74] 苏杉, 王蓉, 赵敏, 等. 秦艽不同配伍药对对风寒湿痹

- 型类风湿关节炎大鼠踝关节核因子 κ B、血管内皮生长因子表达及病理学改变的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(3): 179-182.
- [75] 苏杉, 王蓉, 刘飞, 等. 秦艽不同配伍对风寒湿痹类风湿关节炎模型大鼠关节保护作用及其机制 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(21): 2542-2545.
- [76] 马腾茂, 强宇靖, 罗奎元, 等. 秦艽不同配伍药对对风寒湿痹类风湿关节炎模型大鼠血清炎症因子及踝关节病理学改变的影响 [J]. 中国全科医学, 2017, 20(15): 1878-1883.
- [77] 马腾茂, 刘飞, 王蓉, 等. 秦艽不同配伍药对对风湿热痹类风湿性关节炎模型大鼠镇痛作用及血清 TNF- α 、IL-1 β 、PGE₂ 的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(11): 2423-2426.
- [78] 王蓉, 苏杉, 孙少伯, 等. 秦艽对风湿热痹类风湿关节炎大鼠的保护作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(1): 41-44.
- [79] 王蓉, 苏杉, 马腾茂, 等. 秦艽不同配伍药对对风湿热痹型 RA 大鼠踝关节 VEGF 表达及病理学的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(2): 136-142.
- [80] 王蓉, 苏杉, 孙少伯, 等. 秦艽寒热不同配伍药对对风湿热痹 RA 大鼠踝关节 MMP-1、TIMP-1 表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(6): 1331-1335.
- [81] 董壮, 李冀. 尖叶假龙胆与秦艽配伍对类风湿性关节炎模型大鼠相关炎症因子的影响 [J]. 中医药信息, 2016, 33(3): 75-78.
- [82] 王媛, 顾万红, 何苗, 等. 基于网络药理学方法探究秦艽-蚕沙药对治疗类风湿性关节炎的作用机制 [J]. 甘肃医药, 2024, 43(3): 238-242.
- [83] 李帅谊, 周晓慧, 刘增辉, 等. 基于网络药理学及分子对接探究秦艽-羌活治疗类风湿性关节炎的作用机制 [J]. 生物加工过程, 2025, 23(4): 444-454.
- [84] 宋育萌, 王嘉雯, 权利娜, 等. 不同挥发油对秦艽-独活药对主要成分的促渗及抗炎作用研究 [J]. 中草药, 2025, 56(23): 8560-8570.
- [85] 常俊杰, 刘亦冰, 戴文昊, 等. 孟河医派费氏治疗痹证用药规律研究 [J]. 中药药理与临床, 2023, 39(4): 102-106.
- [86] 吴雅婕, 徐文博, 袁美玲, 等. 程氏蠲痹汤通过阻断 WTAP-Wnt7b-Wnt/ β -catenin 信号轴抑制类风湿性关节炎病理 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2025, 56(5): 1260-1272.
- [87] 陈利锋, 张钰景, 卢绮萍, 等. 复方芪芍颗粒对类风湿性关节炎模型大鼠滑膜趋化因子的调控作用研究 [J]. 四川中医, 2025, 43(3): 121-125.
- [88] Liu W, Zeng K, Zhou X, *et al.* Comparative study on brain pharmacokinetics of Buyang Huanwu Decoction in normal and cerebral ischemia rats using brain microdialysis combined with LC-MS/MS [J]. *Chin Herb Med*, 2022, 14(4): 630-637.
- [89] 姚瑶, 周萍, 骆飞, 等. 青风藤汤辅助治疗类风湿性关节炎对患者 CXCL13、MIP-1 α 的变化研究 [J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(11): 230-233.
- [90] 王森林, 张永刚, 张英, 等. 二十八味风湿骨痛汤加减在高海拔地区类风湿性关节炎治疗中的作用 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(12): 215-218.
- [91] 吴婧若, 步亚男, 岳进茹, 等. 独活寄生汤对 TNF- α 诱导的类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞增殖、凋亡和炎症的影响 [J]. 中国药理学通报, 2024, 40(9): 1665-1673.
- [92] 肖雨晨, 苗倩倩, 王珑, 等. 身痛逐瘀颗粒对类风湿性关节炎大鼠炎症及 JAK/STAT 信号通路的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2024, 41(6): 1567-1573.
- [93] 马铭, 李小童, 李艳威. 散寒除湿汤联合西药治疗老年类风湿性关节炎对患者 DAS28、HAQ 评分的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(9): 80-83.
- [94] 刘博文, 张晨妍, 祝伟杰, 等. 疏风活络丸治疗类风湿性关节炎的网络药理学分析及实验研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(13): 1548-1556.
- [95] 吴晓东, 罗穆玲, 徐立峰, 等. 清热祛风汤联合常规治疗对热痹证老年类风湿性关节炎患者的临床疗效 [J]. 中成药, 2024, 46(3): 1056-1059.
- [96] 李顺, 莫南文, 李勤勇. 羌活秦艽方对风寒湿痹型类风湿性关节炎临床疗效、炎症因子及 MMPs 水平影响 [J]. 中华中医药学刊, 2023(1): 39-42.

[责任编辑 潘明佳]