

生物碱治疗类风湿关节炎的研究现状

Research status of action of alkaloids in the treatment of rheumatoid arthritis

李 芸, 王玉辉, 李 莉,
马佳荣, 赵 敏,

(甘肃中医药大学 陇药产业创新研究院, 甘肃
兰州 730000)

LI Yun, WANG Yu - hui,
LI Li, MA Jia - rong,
ZHAO Min

(Gansu Pharmaceutical Industry
Innovation Research Institute, Gansu
University of Chinese Medicine, Lanzhou
730000, Gansu Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目
(82360773); 甘肃省中药炮制技术
传承基地建设基金资助项目

作者简介: 李芸(1973 -), 女, 教授, 博士生导师,
主要从事中药化学成分的分
析与中药材的加工炮制工艺研究

通信作者: 李芸

MP: 13893362959

E - mail: liyunherb@163. com

摘要: 类风湿关节炎(RA)是一种以多关节炎为主要表现的炎症性疾病。主要是由于免疫细胞引起的关节肿胀和关节炎症。中药中的生物碱可降低促炎因子水平和升高抗炎因子水平、减少关节滑膜组织增生、炎性细胞浸润和新生血管形成、抑制破骨细胞的分化,进而发挥抗 RA 作用。本文以生物碱治疗 RA 的作用及其机制进行综述,为治疗 RA 新药开发提供依据。

关键词: 生物碱; 类风湿关节炎; 炎症; 作用机制; 研究现状

DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001 - 6821. 2025. 02. 024

中图分类号: R97 **文献标志码:** A

文章编号: 1001 - 6821(2025)02 - 0269 - 05

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is an inflammatory disease mainly associated with polyarthritis. It is mainly due to the joint swelling and joint inflammation caused by immune cells. The alkaloids in traditional Chinese medicine can reduce the level of pro - inflammatory factors and increase the level of anti - inflammatory factors, reduce the joint synovial tissue hyperplasia, inflammatory cell infiltration and new blood vessel formation, inhibit the differentiation of osteoclasts, and then play an anti - RA role. Therefore, the review used the effects and mechanisms of alkaloids for RA to inform the development of new drugs for RA.

Key words: alkaloid; rheumatoid arthritis; inflammation; mechanism of action; research status

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)已成为致残、致死率较高的疾病,其临床主要表现为滑膜组织慢性炎症、软骨破坏和骨侵蚀,进一步影响关节组织、器官和系统,最终导致不可逆的关节畸形和机体功能障碍^[1]。由于 RA 具体的发病机制仍未完全明确,尚无特定的治疗方法。目前,RA 的治疗主要包括非甾体抗炎药(nonsteroidal anti - inflammatory drugs, NSAIDs)、糖皮质激素、抗风湿疾病缓解药物(disease - modifying anti - rheumatic drugs, DMARDs)和生物制剂等,但疗效不佳^[2-4]。生物碱类成分可以调节免疫细胞的表达、促炎/抗炎因子之间的平衡,抑制破骨细胞分化和成纤维样滑膜细胞(fibroblast - like synoviocytes, FLS, 又称 B 型滑膜细胞)的异常增殖,在治疗 RA 中发挥重要作用。本文从近年来生物碱类药物治疗 RA 的作用机制进行综述,旨在为进一步治疗 RA 提供有益参考。

1 生物碱类抗 RA 的药理机制研究

1.1 免疫调节

许多免疫细胞在 RA 的发病机制中起着至关重要的作用,如 T 细胞、巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cells, DCs)以及 B 细胞等。在

RA 患者的炎症滑膜中,T 淋巴细胞和巨噬细胞大量存在,DCs 和滑膜成纤维细胞较少。而在关节滑液中,中性粒细胞大量存在。免疫细胞在滑膜中引发免疫反应,导致炎性细胞的大量浸润和血管翳的形成^[5]。

1.1.1 靶向 T 细胞治疗 RA

T 细胞存在多种亚型,以 $CD4^+$ T 细胞为主^[6]。研究显示, $CD4^+$ T 细胞可以分化为辅助性 T (T helper,Th) 细胞谱系。Th 包括 Th1、Th2、Th17 和调节性 T 细胞(regulatory T cells,Treg)。正常的滑膜组织中 Th1 / Th2 和 Th17/Treg 保持一种动态平衡。在 RA 患者的滑膜组织中,一直处于动态平衡的 Th1 / Th2 和 Th17/Treg 细胞变得不成比例。一方面,Th1 细胞可以分泌促炎因子,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α) 和干扰素- γ (interferon- γ ,IFN- γ),而 Th2 细胞分泌抗炎细胞因子,如白细胞介素-10 (interleukin 10,IL-10)。另一方面,Th17 细胞产生 IL-17,可以直接与免疫细胞受体结合,导致促炎因子的产生^[7]。然而,抑制 T 细胞分化限制了 Th17 细胞的产生,从而使其成为治疗 RA 的一种有效策略。因此,维持 Th17/Treg 平衡成为有益于 RA 治疗的策略^[8]。

孙大芳等^[9]研究马钱子总生物碱对弗氏完全佐剂(complete freund's adjuvant,CFA)诱导的关节炎小鼠的治疗作用,用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)法测定 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、激活核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand,RANKL)等炎性因子的表达。结果显示,马钱子总生物碱处理组的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、RANKL 表达水平均显著低于模型组,这提示马钱子总生物碱具有良好的治疗 RA 的作用。

TONG 等^[10]通过胶原诱导性关节炎(collagen induced arthritis,CIA)大鼠口服青藤碱(Sinomenine,SIN)观察 CIA 大鼠的临床症状,结果发现,模型组大鼠关节炎评分和足爪肿胀度分别为(8.25 $\pm$ 0.73)和(1.99 $\pm$ 0.08) mL,SIN 处理组(口服120 mg $\cdot$ kg⁻¹)大鼠关节炎评分和足爪肿胀度分别(4.38 $\pm$ 0.47)和(1.07 $\pm$ 0.14) mL,SIN 处理组的大鼠关节炎评分和足爪肿胀度与模型组相比均显著降低,在统计学上均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。

1.1.2 靶向巨噬细胞治疗 RA

巨噬细胞有 2 种亚型 M1 细胞和 M2 细胞。M1 细胞和 M2 细胞之间的失衡与 RA 的发生发展有关。

如 M1 型巨噬细胞通过产生 IL-1 β 和 TNF- α 等促炎因子引起关节侵蚀,而 M2 型巨噬细胞通过释放 IL-10 和转化生长因子- β (transforming growth factor beta,TGF- β) 等抗炎因子修复组织^[11]。巨噬细胞极化在疾病的不同阶段发生改变。因此,随着疾病的进展,更多的巨噬细胞转化为 M1 型细胞。M1 细胞的调节在调节 RA 的进展中至关重要。巨噬细胞中 TLR4 诱导的 NF- κ B 信号通路的激活介导了 M1 型巨噬细胞的促炎活性,通过在 RA 患者的单核细胞和滑膜巨噬细胞中产生和释放 IL-6、TNF- α 和 IL-1,可分化为促炎性的 M1 型巨噬细胞,促进局部滑膜炎炎症^[12]。

研究发现,小檗碱(berberine,BBR)可以通过激活巨噬细胞中的腺苷 5'-腺苷酸激活蛋白激酶[adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase,AMPK]来抑制促炎反应,并下调 TNF- α 、IL-6、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase,iNOS)、单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1,MCP-1)和基质金属蛋白酶 9(matrix metalloprotein 9,MMP9)的产生,从而有效地抑制炎症反应^[13]。刘婷婷等^[14]通过 100 μ g $\cdot$ L⁻¹脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)诱导 RAW264.7 巨噬细胞炎症,评价乌头中生物碱滇乌头碱(yunaconitine)对 RAW264.7 巨噬细胞炎症的治疗作用。用蛋白质印迹法检测滇乌头碱对 RAW264.7 细胞 TNF- α 、环氧化酶(cyclooxygenase-2,COX-2)蛋白表达的影响以及对 Janus 激酶(Janus kinase,JAK)、核转录因子- κ B(nuclear factor kappa-B,NF- κ B)信号通路主要蛋白表达的影响。结果发现,模型组的 TNF- α 、COX-2、NF- κ B、JAK1、STAT 蛋白相对表达水平分别为 0.81 $\pm$ 0.17、2.13 $\pm$ 0.33、1.25 $\pm$ 0.08、2.08 $\pm$ 0.11 和 1.53 $\pm$ 0.31,滇乌头碱(12.5 μ mol $\cdot$ L⁻¹)处理组的 TNF- α 、COX-2、NF- κ B、JAK1、STAT3 蛋白相对表达水平分别为 0.58 $\pm$ 0.13、1.77 $\pm$ 0.20、0.97 $\pm$ 0.10、0.63 $\pm$ 0.10 和 0.84 $\pm$ 0.13。滇乌头碱处理组的 TNF- α 、COX-2、NF- κ B、JAK1、STAT3 蛋白相对表达水平均较模型显著降低,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。上述研究结果表明,滇乌头碱可能是通过 NF- κ B、JAK1 等信号通路抑制 RAW264.7 巨噬细胞炎症来达到治疗的作用。

1.1.3 靶向 DCs 治疗 RA

DCs 具有最强的专职抗原呈递能力,同时还具有吞噬特性,在维持机体免疫耐受中发挥重要作用。在抗原和外界刺激的作用下,未成熟 DCs 逐渐成熟。同

时,DCs 从外周组织迁移到受刺激的淋巴器官,表现出增强的迁移能力和 T 细胞活化,并将抗原转移到次级淋巴器官的 T 细胞区域,从而激活 T 细胞,诱导免疫反应^[15]。研究发现,单核源性 DCs(monocyte-derived dendritic cells, moDCs),曾被称为“炎性 DCs”,存在于 RA 滑膜中。moDCs 可以诱导辅助型 T 细胞 Th17 细胞扩增并增强促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等的产生,以此加重炎症^[16]。因此,抑制 DCs 的成熟迁移和 moDCs 激活是靶向治疗 RA 的主要手段。

余克强等^[17]对 10 例 RA 患者提取的外周血单核细胞分为 SIN 高、中、低剂量组(0.9、0.6 和 0.3 mmol·L⁻¹ SIN),对 CD80 和 CD86 mRNA 的表达进行了测定。结果显示,空白组的 CD80 和 CD86 mRNA 表达水平分别为 0.81 $\pm$ 0.16 和 0.84 $\pm$ 0.19, SIN 高、中、低、剂量组的 CD80 和 CD86 mRNA 表达水平分别为(0.38 $\pm$ 0.10、0.41 $\pm$ 0.11)、(0.51 $\pm$ 0.13、0.55 $\pm$ 0.14)、(0.67 $\pm$ 0.15、0.69 $\pm$ 0.15)。SIN 高、中、低处理组 CD80 和 CD86 mRNA 的表达水平均显著降低,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。这表明 SIN 可以通过抑制 DCs CD80、CD86 mRNA 的表达从而达到治疗 RA 的作用。

1.1.4 靶向 B 细胞治疗 RA

靶向 B 细胞在 RA 发病机制中具有多种功能,主要包括抗原呈递、细胞因子分泌和自身抗体的产生^[18]。在 RA 中, B 细胞主要将自身抗原提呈给 CD4⁺ T 辅助细胞。CD4⁺ 辅助性 T 细胞分为滤泡辅助性 T 细胞(follicular helper T cell, Tfh)和外周辅助性 T 细胞(peripheral helper T cell, Tph)。RA 患者与健康个体相比,滑膜和外周血中 Tfh 细胞和 Tph 细胞均显著增加。Tfh 细胞和 Tph 细胞可以分泌 IL-21, Tph 细胞对 B 细胞的分化和自身抗体的产生非常重要。B 细胞向 Tfh 细胞递呈抗原后, Tfh 细胞可以促进 B 细胞的成熟加剧炎症^[19]。研究发现, RA 患者外周血中的 B 细胞可分泌多种不同的细胞因子参与骨破坏,包括 TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、IL-1 β 、IL-17 和 IL-10, TNF- α 可以在 IL-1 β 存在的情况下增加 B 细胞 RANKL 的表达从而促进单核细胞向破骨细胞分化,导致 RA 的骨损伤。B 细胞也可以通过产生 TNF- α 抑制成骨细胞的分化,从而抑制 IL-6 的产生抑制炎症^[20]。此外,调节性 B(regulatory B cells, Bregs) 细胞是一类发挥免疫抑制功能的 B 细胞。与促炎性 B 细胞反应相反, Breg 细胞主要负责产生抗炎细胞因子,如 IL-10、TGF- β 和 IL-35, Breg 细胞可以抑制 RA

的进展^[21]。因此, Breg 细胞有望可以成为治疗 RA 的关键细胞。

1.2 FLS 的调控

滑膜位于关节囊内层,由基质、细胞和纤维组成。其主要存在 2 种滑膜细胞,即 FLS 和巨噬细胞样滑膜细胞(又称 A 型滑膜细胞)^[22]。FLS 实际上是由不同亚型混合而成的间充质细胞集合体。正常情况下, FLS 通过产生关节和滑液成分,如润滑素和透明质酸,维持健康关节中滑液和细胞外基质的稳态^[23]。RA 的发病会导致 FLSs 的过度迁移和增殖。研究报道, FLS 在 RA 血管翳的发展中起关键作用^[24]。血管翳内的 FLS 不仅可以产生基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs),而且可以消化软骨和支持结构中的多种蛋白,从而使血管翳进一步扩张和侵袭,还可以通过产生细胞因子(如 IL-6 和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 RANKL)促进破骨细胞形成发挥额外的促炎作用^[25]。因此,促进 RA-FLSs 凋亡,抑制其增殖、迁移和侵袭,成为改善 RA 的一种有前景的策略。

研究发现,盐酸 SIN 可以有效地治疗 RA。LIN 等^[26]将 SIN 研制成一种基于普鲁士蓝纳米颗粒(PB NPs)的仿生纳米复合物,通过大鼠尾静脉注射 3 mg·kg⁻¹ PB NPs,以人 FLS-RA(humm FLS cells in rheumatoid arthritis, HFLS-RA)细胞评价体外抗炎活性。结果发现, PB NPs 仿生纳米复合物组 HFLS-RA 细胞存活率为 74.43%,与 SIN 组 HFLS-RA 细胞存活率 99.79% 相比,下降了 25.36%。上述结果表明,盐酸 SIN 制成 PB NPs 的仿生纳米复合物可以更好地发挥抗炎作用,并且显著抑制 FLSs 的异常增殖,显示出 SIN 对 RA 有效的治疗作用。

1.3 血管新生

血管生成(angiongenesis)是指从已有的血管中生成新的毛细血管。血管生成在炎症和滑膜侵袭的病理过程中起关键作用,并主要驱动 RA 的进展。RA 中的血管生成反应是由 CD4⁺ T 细胞亚群,特别是 Th17 和 Treg 细胞共同调节的^[27]。Th17 细胞作为经典的促炎介质,诱导免疫炎症细胞和细胞因子的产生最终导致自身免疫源性的慢性炎症和关节破坏。CD4⁺ T 细胞来源的胎盘生长因子(placental growth factor, PlGF)促进 IL-17 的产生。此外, Th17/IL-17 相关信号通路可促进细胞增殖和促进成骨细胞中促血管生成分子的表达^[28]。研究表明, CD4⁺ T 细胞和内皮集落形成细胞(endothelial colony forming cells, ECFCs),以及调节 Treg/Th17 细胞平衡对于 RA 诱导

的血管生成的进展至关重要。除了 CD4⁺ T 细胞, RA 患者的外周血 CD8⁺ T 细胞也表现出强烈的活化状态和促炎潜能^[29]。CD8⁺ T 细胞被证明可以通过促进炎症和趋化因子来调节病理性血管生成^[30]。因此,抑制 CD4⁺ T 细胞亚群活性和 Th17 / IL-17 的表达成为治疗 RA 的有效途径。

WANG 等^[31]用 1 mg · mL⁻¹ 胶原乳剂尾根部皮下注射 1 mL 造成关节炎 CIA 大鼠模型,造模成功后给药组口服小檗碱(200 mg · kg⁻¹),用免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)染色观察滑膜组织中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达、CD34 标记血管内皮细胞或内皮细胞对微血管密度(microvesseldensity, MVD)进行聚类评估血管生成。结果显示,模型组 IHC 染色 VEGF 阳性表达率和 MVD 分别为(72.56 ± 8.12)% 和(60.28 ± 8.72)/HPF,小檗碱处理组的 CIA 大鼠 VEGF 阳性表达率和 MVD 分别为(40.42 ± 5.88)% 和(38.85 ± 6.13)/HPF,小檗碱处理组的 VEGF 阳性表达率和 MVD 与模型组相比均显著降低,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。因此,小檗碱可能通过抑制抗血管生成活性抑制 RA 进展。

1.4 破骨细胞的调控

破骨细胞是骨吸收细胞,主要位于松质骨中,由造血干细胞来源的单核/巨噬细胞祖细胞(破骨细胞前体)分化而来,是机体唯一的骨吸收细胞^[32]。研究表明,细胞因子主要通过刺激成骨细胞(osteoblast cells, OBs)表达 RANKL,促进破骨细胞的形成,在骨吸收中发挥作用^[32]。研究发现,FLS 通过产生促炎细胞因子(如 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、诱导型 iNOS 和蛋白酶,以及 MMPs 等)使关节破坏持续^[32-33]。巨噬细胞的异常分化和活化促进 RA 慢性炎症和骨破坏。因此,抑制 FLS 的巨噬细胞的过度活化表达成为治疗 RA 的有效途径。

王铿等^[33]研究发现,SIN 单用和联合乌头原碱对 RANKL 诱导的破骨细胞生成具有明显的抑制作用。用流式细胞术检测 anti-CD3 激活小鼠 CD4⁺ T 细胞 RANKL 表达的影响;同时用 TRAP 染色法观察给药组对 RANKL 诱导破骨细胞生成的影响。结果显示,anti-CD3 组的 CD4⁺ T 细胞 RANKL 表达为(19.13 ± 0.81)%,0.25 mmol · L⁻¹ SIN、0.25 mmol · L⁻¹ 乌头原碱以及 0.25 mmol · L⁻¹ SIN 联合 0.25 mmol · L⁻¹ 乌头原碱处理组的 CD4⁺ T 细胞 RANKL 表达分别为(10.13 ± 0.96)%、(12.10 ± 0.85)% 和(8.10 ± 0.36)%,各处理组的 CD4⁺ T 细胞 RANKL 表达与 anti-CD3 组

相比,均显著降低,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。TRAP 染色显示,anti-CD3 组的 TRAP 染色阳性破骨细胞数为 122.0 ± 7.5,0.25 mmol · L⁻¹ SIN 处理组、0.125 mmol · L⁻¹ 乌头原碱、0.25 mmol · L⁻¹ SIN 联合 0.125 mmol · L⁻¹ 乌头原碱处理组的 TRAP 染色阳性破骨细胞数分别为 77.3 ± 4.8、100.8 ± 6.4 和 32.3 ± 5.7,各处理组的 TRAP 染色阳性破骨细胞数与 anti-CD3 组相比较显著降低,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。因此,提示 SIN、乌头原碱均能抑制 RANKL 诱导的破骨细胞生成,改善骨破坏。

2 讨论

本文以天然产物-中药有效成分生物碱为切入点,探讨其在 RA 进程中的治疗作用及其机制,主要包括调节体内抗炎因子和促炎因子之间的动态平衡,抑制 NF- κ B 和 MAPK 等经典炎症通路,从而改善 RA 中炎症细胞的浸润。同时,生物碱可以通过调节免疫细胞(T 细胞、巨噬细胞、DC 细胞等)来恢复免疫平衡。此外,生物碱还可以通过促进 RA-FLSs 凋亡和抑制其增殖来促进关节软骨的修复以及通过抑制破骨细胞的分化来防止骨破坏,从而抑制 RA 的进展。

参考文献:

- [1] ZHANG Y, GAO Z, CHAO S, et al. Transdermal delivery of inflammatory factors regulated drugs for rheumatoid arthritis [J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 1934—1950.
- [2] KATZ J N, ARANT K R, LOESER R F. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: A review [J]. *JAMA*, 2021, 325(6): 568—578.
- [3] HENCH P S, KENDALL E C, SLOCUMB C H, et al. Effects of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain other conditions [J]. *Arch Intern Med (Chic)*, 1950, 85(4): 545—666.
- [4] SCHETT G, EMERY P, TANAKA Y, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: Current evidence and future directions [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(8): 1428—1437.
- [5] HU X X, WU Y J, ZHANG J, et al. T-cells interact with B cells, dendritic cells, and fibroblast-like synoviocytes as hub-like key cells in rheumatoid arthritis [J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 70: 428—434. 2019-03-08 [2024-05-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30856393/>.
- [6] WANG Y, CHEN S, DU K, et al. Traditional herbal medicine: Therapeutic potential in rheumatoid arthritis [J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 279: 114368. 2021-06-29 [2024-05-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34197960/>.
- [7] ZHANG P, LI J, HAN Y, et al. Traditional Chinese medicine in the treatment of rheumatoid arthritis: A general review [J]. *Rheumatol*

- Int*,2010,30(6):713—718.
- [8] ASTRY B, VENKATESHA S H, MOUDGIL K D. Involvement of the IL - 23/IL - 17 axis and the Th17/Treg balance in the pathogenesis and control of autoimmune arthritis [J]. *Cytokine*,2015,74(1):54—61.
- [9] 孙大芳,牛志尊,张仕玉,等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 通路探究马钱子总生物碱对类风湿性关节炎大鼠的作用及机制 [J]. *中国现代中药*,2023,25(12):2521—2527.
- [10] TONG B, YU J, WANG T, *et al*. Sinomenine suppresses collagen - induced arthritis by reciprocal modulation of regulatory T cells and Th17 cells in gut - associated lymphoid tissues [J]. *Mol Immunol*, 2015,65(1):94—103.
- [11] TROMBETTA A C, SOLDANO S, CONTINI P, *et al*. A circulating cell population showing both M1 and M2 monocyte/macrophage surface markers characterizes systemic sclerosis patients with lung involvement [J]. *Respir Res*,2018,19(1):186.
- [12] YOON B R, YOO S J, CHOI Y H O, *et al*. Functional phenotype of synovial monocytes modulating inflammatory T - cell responses in rheumatoid arthritis (RA) [J/OL]. *PLoS One*, 2014,9(10):e109775. 2014 - 10 - 17 [2024 - 05 - 02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25329467/>.
- [13] JEONG H W, HSU K C, LEE J W, *et al*. Berberine suppresses proinflammatory responses through AMPK activation in macrophages [J/OL]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009,296(4):E955—E964. 2019 - 02 - 10 [2024 - 05 - 02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19208854/>.
- [14] 刘婷婷,肖志彬,陈琪,等. 基于系统药理学探讨乌头生物碱治疗类风湿性关节炎的分子机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021,27(5):171—181.
- [15] WEHR P, PURVIS H, LAW S C, *et al*. Dendritic cells, T cells and their interaction in rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Immunol*, 2019,196(1):12—27.
- [16] SUWA Y, NAGAFUCHI Y, YAMADA S, *et al*. The role of dendritic cells and their immunometabolism in rheumatoid arthritis [J/OL]. *Front Immunol*, 2023,14:1161148. 2023 - 05 - 12 [2024 - 05 - 02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37251399/>.
- [17] 余克强,赵毅,李娟. 青藤碱对类风湿关节炎树突状细胞 CD80 mRNA、CD86 mRNA 表达的影响 [J]. *中国药房*,2006,17(5):331—333.
- [18] WU F, GAO J, KANG J, *et al*. B cells in rheumatoid arthritis; Pathogenic mechanisms and treatment prospects [J/OL]. *Front Immunol*,2021,12:750—753. 2021 - 09 - 28 [2024 - 05 - 02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34650569/>.
- [19] LUCAS C, PERDRIGER A, AMÉ P. Definition of B cell helper T cells in rheumatoid arthritis and their behavior during treatment [J]. *Semin Arthritis Rheum*,2020,50(5):867—872.
- [20] YANABA K, BOUAZIZ J D, HAAS K M, *et al*. A regulatory B cell subset with a unique CD1d^{hi} CD5⁺ phenotype controls T cell - dependent inflammatory responses [J]. *Immunity*,2008,28(5):639—650.
- [21] IWATA Y, MATSUSHITA T, HORIKAWA M, *et al*. Characterization of a rare IL - 10 - competent B - cell subset in humans that parallels mouse regulatory B10 cells [J]. *Blood*,2011,117(2):530—541.
- [22] BARTOK B, FIRESTEIN G S. Fibroblast - like synoviocytes: Key effector cells in rheumatoid arthritis [J]. *Immunol Rev*,2010,233(1):233—255.
- [23] JAY G D, BRITT D E, CHA C J. Lubricin is a product of megakaryocyte stimulating factor gene expression by human synovial fibroblasts [J]. *J Rheumatol*,2000,27(3):594—600.
- [24] SABEH F, FOX D, WEISS S J. Membrane - type I matrix metalloproteinase - dependent regulation of rheumatoid arthritis synovioyte function [J]. *J Immunol*, 2010,184(11):6396—6406.
- [25] DIARRA D, STOLINA M, POLZER K, *et al*. Dickkopf - 1 is a master regulator of joint remodeling [J]. *Nat Med*,2007,13(2):156—163.
- [26] LIN Y, YI O, HU M, *et al*. Multifunctional nanoparticles of sinomenine hydrochloride for treat - to - target therapy of rheumatoid arthritis *via* modulation of proinflammatory cytokines [J/OL]. *J Control Release*, 2022,348:42—56. 2022 - 06 - 02 [2024 - 05 - 02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35569587/>.
- [27] SHANG Z Z, QIN D Y, LI Q M, *et al*. Dendrobium huoshanense stem polysaccharide ameliorates rheumatoid arthritis in mice *via* inhibition of inflammatory signaling pathways [J/OL]. *Carbohydr Polym*,2021,258:117657. 2021 - 01 - 20 [2024 - 05 - 02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33593544/>.
- [28] LIU S, LI Y, XIA L, *et al*. IL - 35 prevent bone loss through promotion of bone formation and angiogenesis in rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*,2019,37(5):820—825.
- [29] CARVALHEIRO H, DUARTE C, SILVA - CARDOSO S, *et al*. CD8⁺ T cell profiles in patients with rheumatoid arthritis and their relationship to disease activity [J]. *Arthritis Rheumatol*,2015,67(2):363—371.
- [30] DELIYANTI D, FIGGETT W A, GEBHARDT T, *et al*. CD8⁺ T cells promote pathological angiogenesis in ocular neovascular disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2023,43(4):522—536.
- [31] WANG Z, CHEN Z, YANG S, *et al*. Berberine ameliorates collagen - induced arthritis in rats associated with anti - inflammatory and anti - angiogenic effects [J]. *Inflammation*,2014,37(5):1789—1798.
- [32] BOTTINI N, FIRESTEIN G S. Duality of fibroblast - like synoviocytes in RA: Passive responders and imprinted aggressors [J]. *Nat Rev Rheumatol*,2013,9(1):24—33.
- [33] 王铿,曾祥周,陶磊,等. 青藤碱合用乌头原碱对 CD4⁺ T 细胞 RANKL 表达和破骨细胞生成的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2016,32(3):61—65.

(收稿日期 2024 - 06 - 03; 本文编辑 吴焕贤)