DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.04.033

乌头类药材抗类风湿关节炎作用机制研究进展

林欣悦[1],秦懿慧[1],赵翡翠[2,3,4]
(1.新疆医科大学第四临床医学院,新疆 乌鲁木齐 830000;2.新疆医科大学附属中医医院,新疆 乌鲁木齐 830000;
3.新疆维吾尔自治区中药炮制研究重点实验室,新疆 乌鲁木齐 830000;
4.新疆维吾尔自治区名老中医药专家传承工作室,新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要:类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)是一种全身性慢性自身免疫性疾病,其发生过程复杂,具体发病机制至今尚未完全阐明,阻碍了新型抗RA药物的研发,对人体健康和社会经济带来重负。目前认为RA的发生主要与环境因素、遗传因素、免疫紊乱等有关。当前治疗RA药物多为改善病情抗风湿药(disease-modifying anti-rheumatic drugs,DMARDs)、非甾体抗炎药、糖皮质激素和生物制剂等,虽具有一定疗效但存在治疗费用昂贵、不良反应较多等缺点。而传统中药乌头类药材,具有祛风除湿、温经止痛等功效,在临床上常被用于治疗RA,在RA治疗中体现出显著优势。因此,从乌头类药材及其活性成分、药对、复方等多个层面,系统梳理乌头类药材抗RA作用机制研究进展,旨在为乌头类药材治疗RA的临床应用和现代化研究提供科学依据。

关键词:乌头类药材;类风湿性关节炎(RA);作用机制
中图分类号:R282.71 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)04-0158-06

Research Progress of Anti-Rheumatoid Arthritis Mechanism of Aconite Herbs

LIN Xinyue[1],QIN Yihui[1],ZHAO Feicui[2,3,4]
(1.The Fourth Clinical Medical College of Xinjiang Medical University,Urumqi 830000,Xinjiang,China;
2.Traditional Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Medical University,Urumqi 830000,Xinjiang,China;
3.Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Concoctions Research of Xinjiang Uygur Autonomous Region,Urumqi 830000,Xinjiang,China;
4.Inheritance Workshop of Famous and Elderly Traditional Chinese Medicine Experts of
Xinjiang Uygur Autonomous Region,Urumqi 830000,Xinjiang,China)

Abstract:Rheumatoid arthritis(RA) is a systemic chronic autoimmune disease with a complex pathogenesis that has not been fully elucidated to date,hindering the development of new anti-RA drugs and imposing a heavy burden on human health and socioeconomics. It is currently believed that the occurrence of RA is mainly related to environmental factors,genetic factors,immune disorders and so on. Currently,the main drugs used in the treatment of RA are disease-modifying anti-rheumatic drugs(DMARDs),non-steroidal anti-inflammatory drugs,glucocorticosteroids and biologics,which have certain efficacy,but suffer from the disadvantages of expensive treatment costs and more adverse reactions. In contrast,traditional Chinese medicinal herbs of the aconite group,which have the efficacy of dispelling wind and removing dampness,warming meridians and relieving pain,are often used in clinical compounding for the treatment of RA,and have demonstrated significant advantages in the treatment of RA. Therefore,this paper systematically investigated the progress of the anti-RA mechanism of aconite herbs from aconite herbs,the active ingredients,medicinal pairs and compound formulas,aiming to provide a scientific basis for the clinical application and modernization of aconite herbs in the treatment of RA.

Keywords:aconite herbs;rheumatoid arthritis(RA);mechanism of action

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)是一种全身性慢性自身免疫性疾病,以侵蚀性、对称性关节炎为特征,若早期未及时治疗,会造成关节不可逆或永久性损伤,是世界范围内致残的主要原因之一[1]。其发病机制目前尚不明晰,现代医学认为与免疫、遗传、环境等因素相关[2]。

当前,治疗RA的现代医学药物主要包括病情改善型抗风湿药物(DMARDs)、非甾体抗炎药、糖皮质激素以及一些新型

基金项目:国家自然科学基金项目(82260766);新疆维吾尔自治区自然科学基金重点项目(2022D01D24)
作者简介:林欣悦(2001-),女,新疆沙湾人,硕士在读,研究方向:中药炮制、新药及质量标准。
通讯作者:赵翡翠(1973-),女,新疆乌鲁木齐人,教授、主任中药师,博士研究生导师,博士,研究方向:中药炮制、新药及质量标准。E-mail:1017987429@qq.com。

的生物制剂[3]。尽管西药治疗能够在一定程度上缓解RA的症状[4],但其高昂的治疗费用和较多的不良反应问题[5],限制了其广泛的应用。中草药用于治疗RA由来已久[6],具备多成分、多靶点、多途径以及注重整体的优势,展现出明显的治疗作用[7],为寻找新型抗RA药物提供宝贵资源库。

乌头属*Aconitum* L.植物属于毛茛科(Ranunculaceae),全世界约有350种,我国有167种,主要分布于云南、西藏、四川和东北等省或地区[8]。《中华人民共和国药典》(2020年版)[9]收录了6种乌头类药材,包括川乌、制川乌、附子、草乌、制草乌、草乌叶。乌头类药材普遍具有祛风除湿、温经止痛和解热等功效,常用于治疗风寒湿痹、关节疼痛和作为麻醉止痛剂[10]。这类药材的化学成分主要包含生物碱、多糖、黄酮等,其中生物碱是主要的有效成分,具有镇痛、抗炎、局麻、抗肿瘤等药理活性,但同时也具有较强的毒性[11-12]。

近年来,越来越多的乌头类药材及其复方治疗RA的临床案例与相关研究被报道,然而其作用机制研究尚缺乏较为系统总结。为进一步明确乌头类药材及其活性成分、乌头类药材药对、含乌头类中药复方对RA的抗炎作用机制,本文通过阅读近年相关文献进行综述,以期为乌头类药材抗炎机制深入研究提供思路借鉴,为以乌头类药材为基础的抗类风湿关节炎新药研发提供参考,推动乌头类药材抗类风湿关节炎现代化研究进程。

1 当前RA发病机制假说及主要研究方法

1.1 *RA发病机制假说* 目前相关研究认为,类风湿关节炎的产生与遗传、环境、免疫因素有关。在携带易感基因的遗传易感人群中,环境因素(包括吸烟、紫外线、药物、局部微生物群和感染等)的作用和表观遗传修饰会致使免疫耐受失去平衡,活化的免疫细胞和炎性细胞因子、滑膜成纤维细胞、破骨细胞等共同参与关节慢性炎症的形成,最终造成滑膜、软骨和骨组织的破坏[2]。

1.2 *RA作用机制的主要研究方法* 目前乌头类药材及其药对、复方抗RA作用机制研究主要采用的研究方法是网络药理学和分子对接技术,即通过系统药理学方法收集药材活性成分和潜在治疗靶点,构建蛋白质相互作用网络,并通过模块分析筛选核心靶点,并对核心靶点和核心成分进行分子对接验证。此外,在乌头类药材抗RA作用机制的研究中,也会采用体内外实验方法。常用的体内实验方法如建立动物模型[胶原诱导关节炎(collagen-induced arthritis,CIA)大鼠、佐剂性关节炎(adjuvant-induced arthritis,AA)大鼠模型等]、药效学研究(大鼠足肿胀试验、关节炎指数评分等);常用的体外实验方法如细胞培养(人类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞)、蛋白和基因表达分析等。这些方法共同揭示了乌头类药材在治疗类风湿关节炎方面的潜在机制。

2 乌头类药材在类风湿关节炎的临床应用

众多临床数据表明,乌头类药材复方在类风湿关节炎治疗中有着广泛的应用。在采用联合疗法治疗RA中,乌头汤联合甲氨蝶呤片治疗RA寒湿痹阻证患者在改善中医证候、降低炎症因子、降低疾病活动度方面明显比单独使用甲氨蝶呤片效果更好,且临床用药安全[13]。乌头汤在改善RA关节炎症、肿胀、疼痛等方面有较好的疗效,并且作为一种补充替代疗法,乌头汤与西药联合应用能够减少西药的用量,减轻西药不良反应,从而提高现有RA治疗方案的安全性和有效性[14]。加味芍甘附子汤联合西药在改善RA寒湿痹阻证患者的全身症状及体征方面,比单独使用传统西药更具优势,安全性良好[15]。

此外,还有一些含乌头类的经典方剂也被应用于RA的治疗:桂枝附子汤具有祛风除湿、温阳散寒、通痹止痛之效,是中医治疗痹病的经典方剂,现代临床广泛应用于类风湿关节炎、痛风性关节炎、坐骨神经痛、肩周炎、神经根型颈椎病等疾病的治疗,疗效确切[16]。甘草附子汤在治疗风湿性关节炎、强直性脊柱炎、痛风等骨关节疾病等方面有较好的疗效[17]。麻黄细辛附子汤用于治疗类风湿关节炎可提升临床治疗效果,改善预后[18]。

以上临床数据表明,乌头类药材常用于抗RA中药复方并发挥良好的疗效。其在抗类风湿关节炎临床治疗中的高频使用进一步表明其在抗RA新型药物研发领域拥有广阔的前景。

3 单味乌头类药材抗RA作用机制研究进展

3.1 *白喉乌头* 研究表明,白喉乌头及其炮制品对AA大鼠具有一定的治疗效果,特别是采用加辅料共煮法制备的白喉乌头炮制品,在治疗RA时表现出了更显著的效果。其作用机制可能包括阻滞细胞分裂,从而抑制HFLS-RA细胞的增殖并诱导其凋亡,同时从mRNA和蛋白水平上降低Toll样受体4(Toll-like receptor 4,TLR4)、缺氧诱导因子1α(hypoxia-inducible factor-1α,HIF-1α)表达,以及抑制白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)、白细胞介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)等炎症因子的释放[19-20]。另外,研究还发现,类风湿性关节炎会导致免疫功能失调,而白喉乌头对胶原诱导性关节炎的影响表现在调节辅助性T细胞1(T helper cell 1,Th1)、辅助性T细胞2(T helper cell 2,Th2)相关细胞因子的表达,显示出在类风湿性关节炎临床治疗中的重要价值[21]。

3.2 *准噶尔乌头* 准噶尔乌头及其炮制品具有抗炎作用,可降低CIA大鼠关节肿胀率、血清中白细胞介素-2(interleukin-2,IL-2)、血清唾液酸(sialic acid,SA)、TNF-α含量($P<0.05$或$P<0.01$)、改善CIA大鼠关节滑膜的炎性病理改变[22],并通过抑制炎症细胞因子IL-1β和皮质醇(Cort)治疗AA大鼠[23]。

3.3 *鸭绿乌头* LEE J等[24]研究发现,鸭绿乌头*Aconitum jaluense* Kom.块茎可通过减小完全弗氏佐剂(Complete Freund's Adjuvant,CFA)诱导的慢性关节炎大鼠左后爪免疫反应的继发性肿胀体积发挥抗风湿活性,主要物质基础是毒性较低的单酯化二萜生物碱和无毒的非酯化二萜生物碱。

3.4 *铁棒锤* 毒性-药效评价和代谢组学研究表明,铁棒锤*Aconitum pendulum* Busch生品和炒制品均可降低血清中IL-6和炎性细胞因子的含量,改善CIA大鼠受损的滑膜和关节面,对RA具有预防和治疗作用,其抗类风湿性关节炎的机制可能与甘油磷脂和氨基酸代谢的调节有关。此外,值得注意的是生铁棒锤具有一定的心脏毒性,而炒铁棒锤具有显著的减毒

存效作用[25]。

4 乌头类药材主要活性成分抗RA作用机制研究进展

乌头类药材的活性成分也表现出抗RA作用。研究表明，乌头类药材中的主要活性成分生物碱主要通过抑制细胞增殖、减少炎症介质的表达和合成、诱导细胞凋亡、调节核因子κB（nuclear factor－kappa B，NF－κB）和Janus酪氨酸蛋白激酶（Janus kinase，JAK）/信号转导及转录激活因子（signal transducer and activator of transcription，STAT）信号通路以及调节细胞周期进程发挥抗RA作用[26－27]。

4.1 *乌头碱* 研究发现，乌头碱抗RA主要体现在以下几个方面：一是抗炎作用，乌头碱通过显著降低AA/CIA大鼠的足肿胀度[28]，表现出强大的抗炎效果，这可能是通过调节炎症介质的产生和释放来实现的。二是调节细胞因子，乌头碱能够降低RA大鼠血清中IL－6和TNF－α的水平，这两种细胞因子在RA的发病中扮演关键角色，其水平的降低有助于减轻炎症和关节损伤[28]。三是改善关节病变，乌头碱对AA/CIA大鼠踝关节病变的明显改善表明它可能对关节组织具有保护作用[28]，减缓关节损伤的进程。四是抑制NF－κB信号通路，乌头碱可能通过抑制干扰素刺激基因激酶（I－kappa－B－kinase beta，IKKβ）、NF－κB抑制蛋白（nuclear factor κ Bα，IκBα）的磷酸化，进而抑制NF－κB信号通路的活化[28－29]。NF－κB的活化在RA的炎症和关节破坏过程中起重要作用，因此抑制其活化是治疗RA的关键策略。五是抑制破骨细胞分化，乌头碱通过抑制NF－κB和活化T细胞核因子1（nuclear factor of activated T－cells，NFATc1）的激活以及树突状细胞－特异性跨膜蛋白（dendritic cell specific transmembrane protein，DC－STAMP）的表达，来抑制人核因子κB受体活化因子配体（human nuclear factor κB receptor activator ligand，RANKL）诱导的小鼠单核巨噬细胞白血病细胞（mouse leukemia cells of monocyte macrophage，RAW264.7）中的破骨细胞分化[29]。这一作用有助于减少骨和软骨的破坏，从而在RA治疗中起到重要作用。这些机制共同作用减轻了RA的症状，为乌头碱在RA治疗中的应用提供了理论基础。然而，乌头碱的治疗效果和安全性仍需通过更多的临床研究来验证。

4.2 *苯甲酰乌头原碱* 苯甲酰乌头原碱（benzoylaconine，BAC）是乌头碱的主要水解产物，是一种毒性较低的单酯型生物碱，被认为是乌头属植物中的药效成分[30]。研究表明，在IL－1β刺激的人滑膜细胞中，BAC通过丝裂原活化蛋白激酶（mitogen－activated protein kinase，MAPK）、蛋白激酶B（protein kinase B，AKT）和NF－κB通路发挥抗炎作用，表明BAC可被开发为一种用于RA治疗的潜在治疗药物[30]。

4.3 *草乌甲素* 研究揭示，非受体酪氨酸激酶（sarcoma receptor coactivator，Src）是草乌甲素在抵抗类风湿性关节炎骨破坏过程中的关键作用靶点。草乌甲素能够以剂量依赖的方式显著抑制与破骨细胞分化相关的基因，如组织蛋白酶K（cathepsin K，CTSK）和基质金属蛋白酶－9（matrix metalloproteinase－9，MMP－9）的mRNA表达（$P<0.01$），并且显著减少体外培养的破骨细胞中p－c－Src、磷脂酰肌醇3－激酶（phosphatidylinositol 3－kinase，PI3K）和p－AKT的表达（$P<0.01$）。据此推测，草乌甲素可能通过调节Src/PI3K/AKT信号通路来抑制RA引发的骨破坏[3]。

综上所述，乌头类药材及其活性成分可从多机制发挥抗类风湿关节炎作用，极大促进了乌头类药材抗类风湿关节炎药效物质基础的深入研发及应用。

5 乌头类药材药对抗RA作用机制研究进展

药对是临床常用两味药物的配对形式，是在中医理论指导下基于七情和合的配伍原则，将药物配伍能起到协同作用增强药性[31]。接下来，本文将介绍常用的乌头类药材药对抗类风湿关节炎作用机制。

5.1 *川乌－白芍药对* 川乌、白芍是治疗风寒湿痹证常用的药对，现在多用于治疗RA。樊梅团队运用网络药理学的研究方法，探究了川乌、白芍在治疗类风湿关节炎方面的作用机制。研究结果显示，川乌和白芍可能通过影响IL－6、AKT、MAPK等靶点，作用于晚期糖基化终产物及其受体（receptor for advanced glycation end products，AGE－RAGE）、IL－17、TNF、TLR、肿瘤蛋白p53、叉头框转录因子O（forkhead Box O，FOXO）、JAK－STAT、PI3K－AKT、NF－κB等众多细胞因子和信号传导途径，从而发挥治疗RA的效果[31]。

5.2 *桂枝－附子药对* 桂枝、附子两药相须为用，其温散之力显著，能有效驱除脏腑、经络以及四肢骨骼中的风寒湿邪。黄菁等[32]通过网络药理学研究发现，“桂枝－附子”温通经脉配伍可能通过TNF信号通路、凋亡等多条通路影响RA的信号转导和疾病进程，从而发挥抗RA作用。

5.3 *桂枝－附子－白术药对* 现代中医经典理论和临床经验认为，RA的主要病机为风寒湿邪的阻滞。因此，治疗策略应当是驱散风寒、消除湿邪。在这个过程中，桂枝用于祛风，附子用于祛寒，白术用于祛湿，这三种药物联合使用，完美符合了祛风散寒除湿的治疗原则。黄伟峰等[33]通过网络药理学及分子对接研究发现，“桂枝、附子、白术”调治RA的主要活性成分有20个，包括β－谷甾醇、德尔妥因、3β－白术乙酰基等，作用于IL－6、TNF、IL－1β等36个靶点上，这些靶点主要富集在AGE－RAGE、TNF、IL－17等多条RA相关通路上，表明中药桂枝、附子、白术治疗RA具有多成分、多靶点、多通路的作用特点，可能主要通过调控炎症因子水平、调节细胞凋亡实现治疗目的。

5.4 *铁棒锤－诃子药对* LIU X F等[34]研究发现，铁棒锤*Aconitum pendulum* Busch与诃子联合给药可降低铁棒锤诱导的心脏毒性并保持其抗RA疗效，潜在机制与乌头碱（aconitine，AC）和脱氧乌头碱（Deoxyaconitine，DE）的药代动力学过程的变化有关。

5.5 *附子－白芍药对* 附子和白芍联合治疗对类风湿性关节炎有显著疗效。研究表明，附子脂溶性生物碱治疗剂量可调节佐剂性关节炎大鼠的能量和氨基酸代谢紊乱。但中毒剂量可引起胆汁酸、脂肪、氨基酸和能量代谢紊乱。与芍药总苷联合应用可增强附子脂溶性生物碱的疗效，减轻其毒性作用[35]。

目前对乌头类药材药对抗RA机制研究的报道相对较少，因此，乌头类药材药对抗RA机制以及乌头类药材药对如何优化抗RA功效的相关研究具有巨大的探索价值。

6 含乌头类药材常用复方抗RA作用机制研究进展

6.1 *乌头汤* 研究表明,乌头汤在RA的治疗中具有显著的综合调节作用,其主要通过以下机制发挥其疗效:一是信号通路调节。翟玉萱等[36]研究发现,乌头汤能够调节多条信号通路,包括PI3K-AKT、AGE-RAGE和鼠类肉瘤病毒癌基因(rat sarcoma viral oncogene,Ras)等,抑制成纤维细胞对生长因子的有丝分裂反应,并控制炎症细胞因子的释放及免疫因子的调控,从而达到治疗RA的效果。二是抑制血管新生。方罗昌婷[37]研究显示,乌头汤下调了促血管新生调控因子的异常活化,影响血管内皮细胞生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2,VEGFR2)、AKT、细胞外调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2,ERK1/2)、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun NH2-terminal Kinase,JNK)和p38 MAPK信号通路,降低血管内皮细胞的迁移、黏附、侵袭和管腔形成能力,有效抑制RA滑膜的血管新生。三是调节免疫和炎症反应。田秋红等[38]研究表明,乌头汤可能通过调节前列腺素内过氧化物合酶2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2,PTGS2)、雌激素受体α(estrogen receptor alpha,ESR1)、雌激素受体β(estrogen receptor beta,ESR2)、一氧化氮合酶2(nitric oxide synthase 2,NOS2)、雄激素受体(androgen receptor,AR)等靶点,影响TNF、IL-17、FOXO、T细胞受体及Th17细胞的分化,抑制炎症并调节免疫功能,以达到治疗RA的目的;XIE Y等[39]研究发现,乌头汤中的臣药麻黄和黄芪能够通过调节NF-κB介导的炎症通路和核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)介导的抗氧化通路,增强乌头的抗关节炎作用,这两条通路是乌头汤缓解RA症状的主要途径。

由此可见,乌头汤通过调节多条信号通路、抑制血管新生、调节免疫和炎症反应以及影响能量代谢,展现出对类风湿关节炎的有效治疗潜力。

6.2 *甘草附子汤* 甘草附子汤是一种用于治疗风湿性和类风湿性关节炎的经典中药配方,其主要活性成分包括生物碱(如乌头碱、苯甲酰乌头碱)、类黄酮(如槲皮素、山柰酚、柚皮素)和皂苷(如Shinpterocarpin、Licoagrocarpin、甘草苷、甘草酸)[40-42]。

研究发现,甘草附子汤通过降低炎症介质如IL-6、IL-1β、TNF-α发挥抗炎作用,同时可通过抑制破骨细胞活性,减少关节骨和软骨的破坏,并调节免疫反应改善Th17/Treg细胞失衡,抑制关节组织的滑膜增生和血管新生,从而减轻关节损伤[43]。其抗氧化和镇痛特性有助于减轻氧化应激和疼痛[42]。此外,甘草附子汤通过调节细胞信号通路中IL-6、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)、IL-1β、肿瘤蛋白p53(tumor protein p53,TP53)、过氧化物酶体增殖物激活受体γ(peroxisome proliferator-activated receptor gamma,PPARG)、B细胞淋巴瘤-2基因(B-cell lymphoma-2,BCL-2)、STAT-3、缺氧诱导因子-1A(Hypoxia inducible factor-1α,HIF-1A)、AKT1、TNF、MAPK3、胱天蛋白酶3(Caspase-3,CASP3)和PTGS2等关键靶点及牛磺酸和次牛磺酸代谢、苯丙氨酸代谢、TCA循环、色氨酸代谢、脂肪酸代谢、维生素B6代谢、精氨酸和脯氨酸代谢以及嘌呤代谢等多种代谢途径达到治疗RA的效果[40,44],显著改善关节肿胀、疼痛和骨损伤,降低关节炎指数评分和病理评分[42-43],也能通过调节相关信号通路的蛋白表达,如TNF-α、IL-1β、基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase-3,MMP-3)和组织基质金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitors of metalloproteinase 1,TIMP-1),对骨关节炎起到预防作用[45]。

可以看出,甘草附子汤的抗RA作用机制是多方面的,涉及抗炎、免疫调节、代谢调节、细胞信号通路调节等多个层面,为甘草附子汤在临床上的应用提供了科学依据。

6.3 *桂枝附子汤* 桂枝附子汤在治疗RA方面显示出显著疗效。研究表明,桂枝附子汤包含154个活性成分,主要成分包括槲皮素、柚皮素、山柰酚等,网络药理学和分子对接技术揭示,其治疗RA的核心靶点涉及AKT1、STAT3、MAPK1、MAPK3、TP53等。此外,桂枝附子汤可能通过调控脂质与动脉粥样硬化通路、AGE-RAGE信号通路、PI3K-AKT信号通路、IL-17信号通路、TNF信号通路等,实现对RA与冠心病(coronary heart disease,CHD)的"异病同治"作用[46]。另有研究报道,桂枝附子汤主要成分为槲皮素、β-谷甾醇、豆甾醇、儿茶素等,其可通过抗炎和调节细胞凋亡等方式对RA产生治疗作用[47]。

6.4 *芍甘附子汤* 芍甘附子汤在治疗RA方面展现出多方面的疗效和作用机制。研究显示,芍甘附子汤能显著改善CIA大鼠的足跖肿胀度、踝关节病理变化,赵一颖等[48]通过血清代谢组学技术鉴定出11个与治疗RA相关的血清内源差异代谢物,涉及组氨酸代谢和甘油磷脂代谢等通路。蛋白质组学研究表明,芍甘附子汤对CIA大鼠滑膜的49个蛋白有调节作用,其治疗RA的机制可能与调节白细胞介素1受体辅助蛋白(interleukin 1 receptor accessory protein,IL1RAP)、组织蛋白酶L(cathepsin L,CtsL)和含水解酶结构域蛋白5(abhydrolase domain containing 5,ABHD5)表达相关[49]。此外,芍甘附子汤具有降低血清中类风湿因子(rheumatoid factor,RF)、C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)含量的作用,并能调节血清中IFN-γ、IL-17、IL-4、IL-10的水平,改善踝关节滑膜的炎症、血管新生以及软骨的破坏,进而起到治疗类风湿关节炎的效果[50]。

芍甘附子汤治疗RA的主要靶点TNF-α,其主要药效物质基础包括甘草酸、芍药苷、芒柄花素、异甘草素、苯甲酰乌头碱和甘草次酸[51]。有文献报道,芍甘附子汤可能通过调节花生四烯酸(arachidonic acid,AA)-前列腺素H_2(prostaglandin H_2,PGH_2)-前列腺素E_2(Prostaglandin E_2,PGE_2)/前列腺素$F_{2\alpha}$(prostaglandin $F_{2\alpha}$,$PGF_{2\alpha}$)通路改善RA症状[52]。SHI L等[53]研究发现,芍甘附子汤治疗RA的潜在活性成分为槲皮素、山柰酚、柚皮素、芒柄花素、异鼠李素和甘草查尔酮A,其机制可能与调节TLR4/MAPKs/NF-κB信号通路和减少炎症因子释放有关。这些机制的共同作用,为芍甘附子汤在RA治疗中的应用提供了科学依据。

6.5 *麻黄细辛附子汤* 研究发现,麻黄细辛附子汤可能通过槲皮素、山柰酚等多种有效活性成分作用于PTGS2、AKT1、MAPK1等靶点,调控TNF、IL-17、NF-κB、PI3K-AKT、HIF-

1等多条信号通路,在调节炎症、免疫反应以及影响细胞的增殖、凋亡和迁移等多个层面,实现对类风湿关节炎的治疗效果[54]。

6.6 附子汤 研究表明,附子汤能降低血清和培养上清液中促炎细胞因子IL-6、IL-1β和TNF-α的水平,同时增加抗炎细胞因子IL-10的水平,且主要通过抑制RANK/RANKL介导的破骨细胞分化对CIA大鼠发挥治疗作用,表明附子汤可能是一种很有前途的RA治疗方法[55]。

7 小结与展望

乌头类药材作为传统中药具有抗炎、止痛、免疫调节等作用,在类风湿关节炎的临床治疗方面使用广泛且具有确切疗效。本文从单味乌头类药材、乌头类药材主要活性成分、乌头类药材药对以及含乌头类药材常用复方这四个方面,深入探讨了乌头类药材抗类风湿关节炎的作用机制。单味乌头类药材具有独特的药效特点;主要活性成分更是发挥关键作用;药对的协同效应以及复方的综合疗效都为抗类风湿关节炎提供了新的思路和研究方向。

近年来,在乌头类药材抗RA作用机制的研究中,体内动物实验方面,常建立动物模型,如AA大鼠模型、CIA大鼠模型等,乌头类药材可以显著降低AA/CIA大鼠的足肿胀度,降低IL-6、IL-1β、TNF-α等炎性因子的水平从而发挥抗RA作用。在体外细胞实验中,乌头类药材可以通过阻碍细胞分裂过程,从而抑制人类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞的增殖并促使细胞凋亡,以此实现抗RA的治疗效果。蛋白和基因表达方面,乌头类药材主要使mRNA和蛋白水平下调TLR4、HIF-1α、IL1RAP、Ctsl的表达,上调ABHD5表达从而发挥治疗RA作用。代谢方面,乌头类药材可通过调节组氨酸代谢、甘油磷脂代谢、苯丙氨酸代谢、色氨酸代谢、脂肪酸代谢、精氨酸以及嘌呤代谢等多种代谢途径达到治疗RA的效果。

总体而言,从体内外研究及网络药理学分析结果来看,乌头类药材主要作用于TNF-α、IL-6、IL-1β、AKT1靶点,通过影响NF-κB、TNF、IL-17、PI3K-AKT、AGE-RAGE等通路发挥对RA的治疗作用。通过对乌头类药材及其主要活性成分、药对、复方抗类风湿关节炎作用机制进行综述,以期促进乌头类药材的进一步开发利用,为乌头类药材抗类风湿关节炎现代化研究提供参考。

参考文献

[1] FALCONER J, MURPHY A N, YOUNG S P, et al. Review: synovial cell metabolism and chronic inflammation in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2018, 70(7): 984-999.

[2] 王俊伟,李伟,耿兴超. 类风湿关节炎发病机制研究进展[J]. 风湿病与关节炎,2024,13(8):67-72.

[3] 黄凤玉,郭婉怡,陈沛萍,等. 基于Src/PI3K/Akt信号通路研究草乌甲素抑制类风湿关节炎骨破坏的作用机制[J]. 中国中药杂志,2024,49(6):1438-1445.

[4] BULLOCK J, RIZVI S A A, SALEH A M, et al. Rheumatoid arthritis: a brief overview of the treatment[J]. Med Princ Pract, 2019, 27(6): 501-507.

[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] PAN X, LOPEZ-OLIVO M A, SONG J, et al. Systematic review of the methodological quality of controlled trials evaluating Chinese herbal medicine in patients with rheumatoid arthritis[J]. BMJ Open, 2017, 7(3): e013242.

[7] 刘丹凯,王强,魏赈权,等. 昆明山海棠-鸡血藤药对治疗类风湿关节炎作用机制的网络药理学研究[J]. 中国药房,2019,30(19):2639-2644.

[8] 中国植物志编辑委员会. 中国植物志[M]. 北京:科学出版社,1979:156.

[9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2020.

[10] 艾嫦,朱妍妍,赵长琦. 乌头属植物化学成分、药理作用及其内生菌的研究进展[J]. 天然产物研究与开发,2012,24(2):248-259.

[11] NYIRIMIGABO E, XU Y Y, LI Y B, et al. A review on phytochemistry, pharmacology and toxicology studies of*Aconitum*[J]. J Pharm Pharmacol, 2015, 67(1): 1-19.

[12] 荣宝山,黄凯丽,袁琳嫣,等. 乌头类药材化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国药事,2021,35(8):932-947.

[13] 萨妮娅·阿力普. 乌头汤治疗类风湿关节炎寒湿痹阻证的临床研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2024.

[14] 巴鑫,陈哲,涂胜豪. 乌头汤治疗类风湿关节炎的研究进展[J]. 医药导报,2023,42(2):173-177.

[15] 郑炜,朱跃兰,马俊福,等. 加味芍甘附子汤联合西药治疗类风湿关节炎寒湿痹阻证活动期患者30例临床观察[J]. 中医杂志,2018,59(9):760-764.

[16] 姜玉华,张冰晗,雷晶晶,等. 桂枝附子汤的临床应用和作用机制研究[J]. 世界中医药,2024,19(13):1974-1978.

[17] 刘宾,程传浩,张延武,等. 经典名方甘草附子汤治疗骨关节病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2024,30(5):282-288.

[18] 王燕. 麻黄细辛附子汤加味治疗类风湿关节炎的临床效果[J]. 内蒙古中医药,2021,40(9):72-73.

[19] 杨俊玲. 白喉乌头及其炮制品抗类风湿活性及机制研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2016.

[20] YANG J L, ZHAO F C, NIE J H. Anti-rheumatic effects of Aconitum leucostomum Worosch. on human fibroblast-like synoviocyte rheumatoid arthritis cells[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(1): 453-460.

[21] 杨雪. 白喉乌头对胶原诱导性关节炎大鼠Th1、Th2相关细胞因子的影响[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2020.

[22] 赵翡翠,李杰,吴超,等. 新疆准噶尔乌头及其炮制品对CIA大鼠治疗作用的实验研究[J]. 中国现代应用药学,2012,29(12):1061-1066.

[23] 赵翡翠,付玲,吴超,等. 准噶尔乌头及其炮制品对AA大鼠治疗作用的实验研究[J]. 中药材,2012,35(10):1572-1576.

[24] LEE J, BAE Y, KIM N J, et al. Anti-rheumatic, and analgesic effects by the parent tuberous roots of Aconitum jaluense in adjuvant induced arthritis rats[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 289: 114518.

[25] LI M J, LI C Y, SHA M X, et al. Study on mechanism of Aconitum

pendulum in treating rheumatoid arthritis based on toxicity efficacy evaluation and metabonomics[J]. China Journal of Chinese Materia Medica,2024,49(7): 1774 - 1784.

[26] GUO C C,HE L F,HU N H,et al. Aconiti Lateralis Radix Praeparata lipid - soluble alkaloids alleviates IL - 1β - induced inflammation of human fibroblast - like synoviocytes in rheumatoid arthritis by inhibiting NF - κB and MAPKs signaling pathways and inducing apoptosis[J]. Cytokine,2022,151: 155809.

[27] WU Y K,LIU Y,ZHANG L L,et al. Aconiti lateralis radix praeparata total alkaloids exert anti - RA effects by regulating NF - κB and JAK/STAT signaling pathways and promoting apoptosis[J]. Front Pharmacol,2022,13: 980229.

[28] 杜成成. 乌头碱抗类风湿关节炎实验研究及其作用机制的探讨[D]. 贵阳:贵州医科大学,2019.

[29] ZENG X Z,HE L G,WANG S,et al. Aconine inhibits RANKL - induced osteoclast differentiation in $RAW_{264.7}$ cells by suppressing NF - κB and NFATc1 activation and DC - STAMP expression[J]. Acta Pharmacol Sin,2016,37(2): 255 - 263.

[30] YU H H,LI M,LI Y B,et al. Benzoylaconitine inhibits production of IL - 6 and IL - 8 *via* MAPK,Akt,NF - κB signaling in IL - 1β - induced human synovial cells[J]. Biol Pharm Bull,2020,43(2): 334 - 339.

[31] 樊梅,唐芳,马武开,等. 川乌、白芍治疗类风湿关节炎的网络药理学研究[J]. 风湿病与关节炎,2021,10(3): 28 - 32.

[32] 黄菁,汪宗清,陈晨,等. 基于网络药理学探讨"桂枝 - 附子"温通经脉配伍治疗类风湿关节炎的作用机制[J]. 中国医院用药评价与分析,2021,21(1): 5 - 10.

[33] 黄伟峰,廖发杰,陈光星. 基于网络药理学及分子对接探讨"桂枝、附子、白术"治疗类风湿关节炎的作用机制[J]. 河北中医,2021,43(12): 2074 - 2080.

[34] LIU X F,TAO H L,TIAN R M,et al. Hezi inhibits Tiebangchui - induced cardiotoxicity and preserves its anti - rheumatoid arthritis effects by regulating the pharmacokinetics of aconitine and deoxyaconitine[J]. J Ethnopharmacol,2023,302: 115915.

[35] XIE Y F,FENG W W,LIU M C,et al. Investigation of efficacy enhancing and toxicity reducing mechanism of combination of aconiti lateralis radix praeparata and paeoniae radix alba in adjuvant - induced arthritis rats by metabolomics[J]. Evid Based Complementary Altern Med,2019,2019: 9864841.

[36] 翟玉萱,柳婧雯,肖珅,等. 基于基因功能相似性评价的乌头汤治疗类风湿关节炎作用机制研究[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2023,37(S1): 35 - 36.

[37] 方罗昌婷. 乌头汤调控 VEGFR2/AKT/ERK/JNK/p38 信号通路抑制类风湿关节炎滑膜血管生成的作用机制研究[D]. 承德:承德医学院,2023.

[38] 田秋红,刘维,吴沅嶂,等. 基于网络药理学探讨乌头汤治疗类风湿关节炎作用机制[J]. 辽宁中医药大学学报,2021,23(8): 102 - 111.

[39] XIE Y,MAI C T,ZHENG D C,et al. Wutou decoction ameliorates experimental rheumatoid arthritis *via* regulating NF - κB and Nrf2: Integrating efficacy - oriented compatibility of traditional Chinese medicine[J]. Phytomedicine,2021,85: 153522.

[40] LIU Y Y,WEI M Y,YUE K X,et al. Non - target metabonomic method provided new insights on the therapeutical mechanism of Gancao Fuzi decoction on rheumatoid arthritis rats[J]. J Chromatogr B,2019,1105: 93 - 103.

[41] 葛菁,曹永仓,张庆菲. 基于网络药理学的甘草附子汤治疗类风湿关节炎的作用机制[J]. 中国药物与临床,2024,24(5): 273 - 277,341 - 342.

[42] 王晓新,李玉玲,刘慧,等. 甘草附子汤化学成分及治疗类风湿关节炎作用机制研究进展[J]. 中医药导报,2023,29(8): 80 - 83.

[43] ZHAO X S,YI Y K,JIANG C P,et al. Gancao Fuzi decoction regulates the Th17/Treg cell imbalance in rheumatoid arthritis by targeting Foxp3 *via* miR - 34a[J]. J Ethnopharmacol,2023,301: 115837.

[44] 潘东梅,黄新涛,李海鸿,等. 基于网络药理学和实验验证探讨甘草附子汤治疗类风湿关节炎的作用机制[J]. 中药药理与临床,2022,38(6): 25 - 31.

[45] HUANG S M,WU Y M,ZHANG L,et al. Effect of Gancao Fuzi Decoction on osteoarthritis and proteomics of articular cartilage in rats[J]. China Journal of Chinese Materia Medica,2021,46(3): 661 - 669.

[46] 李思泽,黄菁,曲鹏达,等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨桂枝附子汤"异病同治"类风湿关节炎与冠心病的作用机制[J]. 云南中医中药杂志,2024,45(2):24 - 32.

[47] 尹谢添,赵诗超,向楠,等. 基于系统评价和 GEO 联合网络药理学对桂枝附子汤治疗类风湿关节炎作用机制的探讨[J]. 华南国防医学杂志,2022,36(5): 364 - 375,392.

[48] 赵一颖,董琳琳,丰晨然,等. 基于血清代谢组学的芍甘附子汤治疗类风湿关节炎作用机制研究[J]. 中南药学,2022,20(9): 2059 - 2067.

[49] 董琳琳,石璐,苗丰,等. 基于串联质谱标签定量蛋白质组学技术的芍甘附子汤治疗类风湿关节炎作用机制研究[J]. 中南药学,2021,19(3): 402 - 412.

[50] 石璐. 芍甘附子汤治疗类风湿关节炎的药效及作用机制初步研究[D]. 北京:北京中医药大学,2020.

[51] FU W L,SHENTU C Y,CHEN D,et al. Network pharmacology combined with affinity ultrafiltration to elucidate the potential compounds of Shaoyao Gancao Fuzi Decoction for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. J Ethnopharmacol,2024,330: 118268.

[52] LI Z,YUAN J,DAI Y,et al. Integration of serum pharmacochemistry and metabolomics to reveal the underlying mechanism of Shaoyao - Gancao - Fuzi decoction to ameliorate rheumatoid arthritis[J]. J Ethnopharmacol,2024,326: 117910.

[53] SHI L,ZHAO Y Y,FENG C R,et al. Therapeutic effects of Shaogan Fuzi decoction in rheumatoid arthritis: Network pharmacology and experimental validation[J]. Front Pharmacol,2022,13: 967164.

[54] 韩隆胤,任晓杰,王强,等. 麻黄细辛附子汤治疗类风湿关节炎作用机制的网络药理学分析[J]. 中药新药与临床药理,2020,31(10): 1173 - 1181.

[55] PAN Z Z,LI F C,XU Y J,et al. Fu - zi decoction attenuate rheumatoid arthritis *in vivo* and *in vitro* by modulating RANK/RANKL signaling pathway[J]. Front Pharmacol,2024,15: 1423884.