·述评·

雷公藤及其提取物调控相关信号通路治疗类风湿关节炎的机制研究进展*

马玉草，吕柳，王海隆

北京中医药大学东直门医院，北京 100700

摘要：雷公藤及其提取物作为临床上治疗类风湿关节炎的常规用药，其疗效得到了医学界的公认。现代药理研究表明，雷公藤及其雷公藤多苷、雷公藤甲素、雷公藤红素、雷藤舒等提取物，能干预并调控核因子－κB（nuclear factor－kappa B，NF－κB）、Janus 激酶/信号转导与转录激活子（Janus kinase/signal transducer and activator of transcription，JAK/STAT）、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen－activated protein kinases，MAPKs）、磷脂酰肌醇 3－激酶（phosphatidylinositol 3－kinase，PI3K）蛋白激酶 B（protein kinase B，AKT）、核因子－κB 受体活化因子配体（receptor activator of NF－κB ligand，RANKL）/核因子－κB 受体活化因子（receptor activator of nuclear factor－κB，RANK）/骨保护素（osteoprotegerin，OPG）、琥珀酸/血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）、cGAS－STING、胆碱能抗炎通路等信号通路，从而抑制关节炎症，减少血管生成，延缓骨破坏，达到治疗类风湿关节炎的目的。但目前不同信号通路之间相互影响的机制以及雷公藤相关复方调控信号通路的机制尚未阐明，亟须探讨雷公藤相关制剂对类风湿关节炎相关信号通路之间的疗效机制，进一步挖掘雷公藤的潜在价值，以期为雷公藤治疗类风湿关节炎的研究提供一定参考。

关键词：类风湿关节炎；雷公藤；信号通路；研究进展
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.03.091
中图分类号：R259.93.2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674－8999（2025）03－0556－06

Mechanism Research Progress of Leigongteng（Tripterygium Wilfordii）and Its Extracts Treating Rheumatoid Arthritis by Regulating Related Signaling Pathway

MA Yucao，LYU Liu，WANG Hailong

Dongzhimen Hospital，Beijing University of Chinese Medicine，Beijing China 100700

Abstract：The therapeutic efficacy of Leigongteng（Tripterygium wilfordii）and its extracts，as conventional drugs for the clinical treatment of rheumatoid arthritis，has been recognized by the medical community. Modern pharmacological studies have shown that Leigongteng（Tripterygium wilfordii）and its extracts such as Tripterygium glycosides，Triptolide，Celastrol and LLDT－8 can intervene in and regulate nuclear factor－κB（NF－κB），Janus kinase/signal transducer and activator of transcription（JAK/STAT），mitogen－activated protein kinases（MAPKs），phosphatidylinositol 3－kinase（PI3K）/protein kinase B（AKT），nuclear factor－κB receptor activator of NF－κB ligand（RANKL）/receptor activator of nuclear factor－κB（RANK）/osteoprotegerin（OPG），succinate/vascular endothelial growth factor（VEGF），cGAS－STING，cholinergic anti－inflammatory pathway，etc.，thus inhibiting joint inflammation，reducing angiogenesis，delaying bone destruction，and achieving the therapeutic effect of rheumatoid arthritis. However，the mechanism of interaction between different signaling pathways and the mechanism of regulation of signaling pathways by Leigongteng－related com-

* **基金项目：**国家自然科学基金项目（82104652，82174336）

pound has not been elucidated yet, and it is urgent to explore the mechanism of efficacy of Leigongteng – related preparations on rheumatoid arthritis among multiple signaling pathways, and to further explore the potential value of Leiggongteng with the aim of providing certain references for the research on Leigongteng in treatment of RA.

Key words: rheumatoid arthritis; Leigongteng (Tripterygium wilfordii); signaling pathway; research progress

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以侵蚀性、对称性关节炎为主要表现的自身免疫性疾病,其发病机制尚不明确,可能与遗传、环境、感染等多种因素所致免疫紊乱有关。RA 的全球发病率为 0.5% ~1.0%,男女患病比率约为 1∶4。该病的基本病理特征是滑膜炎症、血管翳,逐渐导致关节软骨与骨破坏,具有较高的致残率,严重影响患者的生活质量[1]。现有大量研究表明,多种信号通路参与了 RA 的发生发展。

雷公藤善祛风除湿、活血通络、消肿止痛,现代药理研究表明其具有较强的抗炎、抗肿瘤及免疫调节作用,已被广泛应用于肾脏疾病、免疫性疾病、肿瘤等各类疾病中[2]。雷公藤多苷、雷公藤甲素、雷公藤红素、雷藤舒等均为从雷公藤中提取分离得到的化合物,其中,雷公藤多苷是一种环氧二萜内酯类化合物;雷公藤甲素又称雷公藤内酯醇,是一种环氧二萜内酯类化合物;雷公藤红素是一种天然三萜化合物;雷藤舒为对雷公藤甲素进行结构修饰优化后所得的全新衍生物[3]。临床应用雷公藤及其提取物治疗 RA 效果良好。为探讨雷公藤治疗 RA 的潜在机制,现将雷公藤及其提取物对 RA 相关信号通路的作用汇总如下。

1　NF – κB 信号通路

核因子 – κB(nuclear factor – kappa B, NF – κB)家族由 RelA、RelB、c – Rel、p50 和 p52 等蛋白组成,它们之间可相互结合,形成不同的二聚体复合物,这些复合物与 NF – κB 抑制剂(IκB)蛋白结合,形成 IκB 激酶(IKK)复合物,IKK 以无活性形式分布在细胞质中[4]。Toll 样受体 4(Toll – like receptor 4, TLR4)、肿瘤坏死因子 – α(tumor necrosis factor – α, TNF – α)及白细胞介素 – 1β(interleukin – 1β, IL – 1β)等炎症细胞因子可使 IKK 磷酸化,并进一步泛素化,游离的 NF – κB 进入细胞核与靶基因上 κB 位点结合,启动转录,此为 NF – κB 经典通路。肿瘤坏死因子超家族的成员可激活 NF – κB 非经典通路,NF – κB 诱导激酶(NIK)诱导 p100 磷酸化,并进一步泛素化,释放 IKK 中的 NF – κB,NF – κB 与 DNA 结合,参与下游基因的表达[5]。对 NF – κB 进行不同的刺激会促进不同细胞因子、细胞黏附因子、趋化因子、生长因子的产生,如 IL – 1、TNF – α、MCP – 1、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、iNOS、COX – 2 等,这些细胞因子会激活 NF – κB 通路,诱导 RA 患者炎性细胞的增殖和分化,促进成纤维样滑膜细胞炎症,进而导致关节的破坏[6-7]。刘佳等[8]研究雷藤舒对 TNF – α 联合 IL – 17 诱导的 RA 患者成纤维样滑膜细胞(fibroblast – like synovial cell, FLS) NK – κB 信号通路表达的影响,结果发现雷藤舒可抑制 p65 向 FLS 核内移位,且呈浓度依赖性抑制 FLS 中 NF – κB 信号通路的 IκBα 磷酸化及 p65 活性。有学者研究发现,雷公藤化合物 T – 96 可通过降低正常大鼠 FLS 中 p65、IκBα 和 p38 的磷酸化从而抑制 NF – κB 和 p38 活性,同时降低关节炎大鼠 NK – κB 和 p38 下游靶基因 INOS、COX2 和 MMP2 蛋白的表达,改善大鼠的关节破坏[9]。范文强等[10]探讨雷公藤甲素对类风湿关节炎破骨细胞分化的影响及其机制,选取 20 例 RA 患者的外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC),通过核因子 – κB 受体活化因子配体(receptor activator for nuclear factor – κB ligand, RANKL)和巨噬细胞集落刺激因子(macrophagecolony stimulating factor, M – CSF)诱导培养为破骨细胞,用不同浓度雷公藤甲素干预破骨细胞,结果发现雷公藤甲素可能通过抑制 NF – κB 信号通路降低 RA 破骨细胞中 p – IκB 蛋白的表达,抑制破骨细胞分化,诱导破骨细胞凋亡。

2　JAK/STAT 信号通路

Janus 激酶/信号转导与转录激活子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)信号通路由信号因子受体、JAK、STAT 蛋白 3 部分组成。首先,细胞因子、生长因子与细胞表面的受体结合之后受体分子构象发生改变,激活与受体相关联的 JAKs,进而通过转磷酸化或自磷酸化使酪氨酸残基磷酸化,接着,处于 JAK 下游的 STAT 结合有活性的磷酸化受体而被磷酸化,最后,STAT 聚集活化后从细胞质转移至细胞核,调控基因的转录[11-12]。JAK2/STAT3 信号通路是一条重要

的细胞因子信号转导通路，在 RA 发生发展的过程中发挥着重要作用[13]。研究发现，RA 患者中 STAT1、STAT3、STAT4、STAT5、STAT6 的表达显著高于对照组，表明 JAK/STAT 信号通路处于激活状态。促炎细胞因子主要作用于 JAK/STAT 信号通路，可以介导骨破坏[14]。JAK 抑制剂已成为临床治疗 RA 的药物研究的热点[15]。樊丹平[16]通过雷公藤甲素干预胶原诱导型关节炎（collagen－induced arthritis，CIA）大鼠，使用 Western blot 法检测大鼠踝关节中 JAK2、p－JAK2、STAT3、p－STAT3 表达水平，发现雷公藤甲素能够抑制 CIA 大鼠 JAK2 和 STAT 磷酸化过表达，并可降低细胞因子 TNF－α、IL－1β、IL－6 的表达，提示雷公藤甲素可能是通过 JAK2/STAT3 信号通路抑制炎症反应治疗 RA 的。有研究对 RA 患者的膝关节取滑膜标本并培养 FLS，发现患者 FLS 中 JAK2、STAT3、IL－6 的表达水平有升高趋势，应用雷公藤内酯醇后，FLS 中 JAK2、p－JAK2、STAT3 和 p－STAT3、IL－6 水平显著降低，表明雷公藤内酯醇对 RA 的生理作用可能与其通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路以抑制炎症细胞因子表达和 FLS 增殖有关[17]。研究发现，RA 患者中 circRNA0003353 表达上调，认为 circRNA0003353 参与 RA 炎症反应，与炎症指标存在相关性[18]，进一步研究发现，雷公藤甲素可通过 circRNA0003353 抑制 p－JAK2、p－STAT3 表达，降低 p－JAK2/JAK2、p－STAT3/STAT3 比值，表明雷公藤甲素可通过干预 JAK2/ATAT3 信号通路治疗 RA[19]。

3　MAPK 信号通路

丝裂原活化蛋白激酶（mitogen－activated protein kinases，MAPKs）家族包括细胞外信号调节激酶（extracellular signal－regulated kinase，ERK）、p38MAPK、c－Jun 氨基末端激酶（c－Jun N－terminal protein kinase，JNK）。MAPK 信号通路的基本组成模式是三级激酶模式，包括 MAPK 激酶激酶（MAPK kinasekinase kinase，MAPKKK）、MAPK 激酶（MAPK kinase kinase，MAPKK）和 MAPK[20]。当细胞受到上游刺激时，细胞膜上的受体磷酸化，逐步激活细胞内各激酶，形成 MAPKKK－MAPKK－MAPK 激活通路，最后 MAPK 将信号传递至细胞核，完成细胞分裂、分化、增殖和凋亡的生理过程[21]。研究发现，MAPK 在 RA 的滑膜组织中高度表达，不仅可促进 RA 患者促炎细胞因子的产生，亦与破骨细胞的凋亡相关[22]。p38 MAPK 可调节 RA 滑膜细胞侵袭和炎症因子分泌，JNK MAPK 调节 RA－FLS 胶原蛋白水解酶的产生，ERK MAPK 可促进血管翳的形成。p38 MAPK、ERK、JNK 抑制剂可预防软骨细胞的激活，抑制破骨细胞的增殖，延缓骨破坏[23－24]。Yang 等[25]研究发现，雷公藤甲素可减少 TNF－α 诱导的 RA－FLS 中 JNK 的磷酸化，但不可减少 p38 和 ERK 的磷酸化，抑制 FLS 的迁移、侵袭，改善 CIA 小鼠的关节炎症状和关节破坏，表明雷公藤甲素治疗 RA 主要是通过阻断 JNK MAPK 通路实现的。胡伟锋等[26]以雷公藤内酯醇治疗 RA 大鼠，发现雷公藤内酯醇可调节 MAPK 信号通路，降低大鼠 TNF－α、IL－4、IL－6 表达水平、关节炎指数以及足体积。汪荣盛等[27]为探究雷藤舒对 TNF－α 诱导的 RA－FLS 的促凋亡、抗炎作用以及可能的作用机制，通过检测 Ras－MAPK 信号通路的磷酸化水平和蛋白表达，发现其能显著抑制 Ras 蛋白和 p－38 磷酸化水平，表明雷藤舒减轻 RA 滑膜增殖、减轻滑膜细胞炎症的机制在于抑制 Ras－p38MAPK 信号通路的异常活化。

4　PI3K/Akt 信号通路

磷脂酰肌醇 3－激酶（phosphatidylinositol 3－kinase，PI3K）/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B（protein kinase B，Akt）信号通路包含 PI3K 及其下游分子 Akt 两部分[28]。Akt 是 PI3K 的下游底物，活化的 PI3K 可以完全激活 Akt，进而，Akt 完全解离到细胞质和细胞核中，可磷酸化多种靶蛋白，完成细胞内外的信号应答，该信号通路对细胞生存、增殖和凋亡具有重要作用[29]。PI3K/Akt 信号通路与 RA 在滑膜增生、滑膜炎和骨破坏方面关系密切[30]。大量研究证明，IL－17、IL－21、IL－22 等炎性因子可诱导炎性浸润，破骨细胞生成、FLS 细胞增殖均依赖 PI3K/Akt 信号通路[31]。抑制 PI3K/Akt 信号通路的激活能够降低炎性反应、缓解 RA 骨破坏，靶向 PI3K/Akt 信号通路治疗 RA 已成为当下的研究热点。Yang 等[32]用雷公藤红素干预 CIA 大鼠，发现雷公藤红素可提高 TNF－α 处理的 FLS 的自噬水平，降低 mTOR 和 Akt 的磷酸化程度，认为雷公藤红素可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路上调自噬功能，从而改善 RA 症状。有学者通过探讨雷公藤内酯醇通过磷酸酯酶及张力蛋白同源物基因/PI3K/Akt 通路治疗 RA 的机制，发现雷公藤内酯醇能减弱 PI3K/Akt 信号通路活性，抑制 Akt 磷酸化，从而抑制其下游 VEGF 等因子的产生，抑制滑膜组织新生血管生

成，达到治疗 RA 的目的[33]。

5　RANKL/RANK/OPG 信号通路

核因子 - κB 受体活化因子配体（receptor activator of NF - κB ligand，RANKL）/核因子 - κB 受体活化因子（receptor activator of nuclear factor - κB，RANK）/骨保护素（osteoprotegerin，OPG）参与调控骨的重塑过程。RANKL 能诱导破骨细胞的成熟，参与破骨细胞的分化，RANK 与 RANKL 相结合有促进破骨细胞增殖与分化、抑制破骨细胞凋亡的作用，OPG 与 RANKL 相结合能抑制破骨细胞的分化，故 RANK 与 OPG 是竞争关系，正常的骨代谢有赖于两者的平衡[34-35]。RA 主要表现为关节肿胀、疼痛、晨僵，严重降低患者的生活质量，其根本原因在于骨的破坏，而 RANKL/RANK/OPG 信号转导通路能调节成骨细胞与破骨细胞间的平衡，与 RA 病变关系密切[36]。Liu 等[37]认为，雷公藤内酯醇通过靶向调节 RANKL/RANK/OPG 信号通路可预防 CIA 大鼠模型的骨破坏。Shen 等[38]用雷藤舒干预 RA 患者 PBMCs，结果显示雷藤舒为 25 nmol · L^{-1}和 50 nmol · L^{-1}的剂量时可上调 OPG 表达，增加 OPG/RANKL 比率，进一步检测雷藤舒对 RANKL 下游信号通路的影响，发现 RANKL 可显著增加 IκB、P38、JNK、ERK 和 Akt 等的磷酸化水平，认为雷藤舒可能通过调节 RANKL/RANK/OPG 系统及其下游信号通路发挥抑制破骨细胞的作用。Zeng 等[39]在雷藤舒干预 CIA 大鼠的研究中发现，雷藤舒通过抑制炎症及 RANKL/RANK/OPG 信号通路可发挥降低关节炎症与骨破坏的作用。郭占非等[40]通过雷公藤甲素干预 373 例 RA 患者的临床试验证实，雷公藤甲素可通过调节 RANKL/RANK/OPG 通路下调促炎因子水平，上调抑炎因子水平，改善骨质破坏。

6　其他信号通路

有研究表明，RA 的疾病过程会发生人体代谢组学紊乱[41]。琥珀酸是能量代谢中三羧酸循环的中间代谢产物，细胞内琥珀酸通过激活 HIF - 1α 诱导的基因启动子来增加 VEGF 的表达，而细胞外琥珀酸通过激活琥珀酸受体 G 蛋白偶联受体 91（GPR 91），并诱导 VEGF 产生，两者共同加剧血管生成，琥珀酸的堆积能抑制 RA 血管新生[42]。陈殊等[43]将琥珀酸与血管新生联系起来，发现雷公藤可通过调节琥珀酸/VEGF 信号通路改善 RA，而煨制雷公藤则可增强其治疗效果。

环磷酸鸟苷 - 腺苷酸合成酶 - 干扰素基因刺激因子（cyclic GMP - AMP synthase - stimulator of interferon genes，cGAS - STING）信号通路在自身免疫性疾病中有着调节作用，如 RA、系统性红斑狼疮等，抑制 cGAS - STING 信号通路可以显著抑制 RA 小鼠的关节肿胀和炎症细胞浸润[44]。有研究通过检测雷公藤甲素对 RA - FLS 细胞活性、细胞中环磷酸鸟苷 - 腺苷酸合成酶（cyclic GMP - AMP，cGAS）、干扰素基因刺激因子（stimulator of interferon genes，STING）蛋白的表达水平，发现一定浓度雷公藤甲素可显著降低 FLS 细胞中 IL - 6、cGAS 和 STING 蛋白表达水平，认为雷公藤甲素能阻断 cGAS - STING 信号通路，抑制 FLS 细胞炎症因子释放，改善 RA 关节症状[45]。

既往研究表明，胆碱能抗炎通路（cholinergic anti - inflammatory pathway，CAP）参与 RA 炎症反应的发生和发展，α - 7 烟碱受体（α7 nAchR）基因 CHRNA 7 在 CIA 大鼠模型中 FLS、内皮细胞、基质细胞和巨噬细胞中检测到强阳性信号，表明 CAP 参与 RA 炎症反应的发生发展[46]。刘巍等[47]收集 RA 患者关节滑膜组织，进行分离培养成 FLS，用雷公藤多苷干预 FLS，结果发现，雷公藤多苷可能通过促进 α7nAChR 表达，激活胆碱能抗炎通路，进一步检测雷公藤多苷干预 CIA 大鼠 α7nAChR 表达，发现雷公藤多苷可调节 CIA 大鼠胆碱能抗炎通路，改善其关节损伤[48]。

7　结语

雷公藤治疗 RA 的疗效得到了医学界的公认，雷公藤相关制剂已成为国内外研究的一大热点。本文通过总结归纳雷公藤及其提取物对 RA 相关信号通路的影响，认为雷公藤多苷、雷公藤甲素、雷公藤红素、雷藤舒能干预并调控 NF - κB、JAK/STAT、MAPK、PI3K/AKT、RANKL - RANK - OPG、琥珀酸/VEGF、cGAS - STING、胆碱能抗炎通路，从而抑制关节炎症，减少血管生成，延缓骨破坏，达到治疗 RA 的目的。但现有研究的不足之处在于不同信号通路之间相互影响的机制以及雷公藤相关复方调控信号通路的机制未阐明，因此，未来需要探讨雷公藤相关制剂对 RA 多条信号通路的疗效机制，进一步挖掘雷公藤的潜在价值。

参考文献：

[1]姜泉. 风湿病中医药研究进展及展望[J/OL]. 北京中医

药大学学报,2023:1 - 9. (2023 - 08 - 04). https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3574.r.20230803.0916.010.html.

[2]康冰亚,赵熙婷,杨亚蕾,等. 雷公藤的药理作用及临床应用[J]. 中华中医药学刊,2021,39(6):102 - 106.

[3]许林帅,常岑,时一鸣,等. 雷公藤及其有效成分治疗类风湿性关节炎的研究进展[J]. 上海中医药杂志,2023,57(5):91 - 95.

[4]董琳琳,丰晨然,赵一颖,等. 基于 PPAR - γ/NF - κB 信号通路探究芍甘附子汤对胶原诱导性关节炎大鼠的干预作用及作用机制[J]. 中南药学,2022,20(1):45 - 51.

[5]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 κB、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.

[6]LI J,TANG R S,SHI Z,et al. Nuclear factor - κB in rheumatoid arthritis[J]. Int J Rheum Dis,2020,23(12):1627 - 1635.

[7]王钰洁,钟晓宇,王新红,等. 基于 TLRs/MAPKs/NF - κB 信号通路探讨灰毛党参抗类风湿性关节炎活性及机制[J]. 中国中药杂志,2022,47(22):6164 - 6174.

[8]刘佳,童萍,左建平,等. LLDT - 8 对类风湿关节炎滑膜细胞 NF - κB 信号通路的影响[J]. 现代免疫学,2018,38(4):265 - 270.

[9]YU Y,YONG B,XU C L,et al. T - 96 attenuates inflammation by inhibiting NF - κB in adjuvant - induced arthritis[J]. Front Biosci,2020,25(3):498 - 512.

[10]范文强,郭占非,张超,等. 雷公藤甲素对类风湿关节炎破骨细胞分化影响及机制[J]. 青岛大学学报:医学版,2023,59(2):232 - 236.

[11]肖凡妮,青玉凤,张全波. JAK/STAT 信号通路在风湿免疫性疾病中作用的研究进展[J]. 中国全科医学,2022,25(17):2159 - 2164.

[12]高飞,包书茵,奥乌力吉. 中药经 JAK - STAT 信号通路治疗类风湿关节炎的研究进展[J]. 中国医药导报,2021,18(35):42 - 45.

[13]卜祥伟,张红红,张建萍,等. 类风湿关节炎的中医药研究进展[J]. 环球中医药,2019,12(2):297 - 303.

[14]SWIERKOT J,NOWAK B,CZARNY A,et al. The activity of JAK/STAT and NF - κB in patients with rheumatoid arthritis[J]. Adv Clin Exp Med,2016,25(4):709 - 717.

[15]HU L,LIU R J,ZHANG L L. Advance in bone destruction participated by JAK/STAT in rheumatoid arthritis and therapeutic effect of JAK/STAT inhibitors[J]. Int Immunopharmacol,2022,111:109095.

[16]樊丹平. 基于 TREM - 1/DAP12 信号通路探索雷公藤甲素治疗胶原诱导关节炎大鼠的机理[D]. 北京:中国中医科学院,2016.

[17]LIN J J,TAO K,GAO N,et al. Triptolide inhibits expression of inflammatory cytokines and proliferation of fibroblast - like synoviocytes induced by IL - 6/sIL - 6R - mediated JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Curr Med Sci,2021,41(1):133 - 139.

[18]WEN J T,LIU J,WANG X,et al. Expression and clinical significance of circular RNAs related to immunity and inflammation in patients with rheumatoid arthritis[J]. Int Immunopharmacol,2021,92:107366.

[19]王杰,刘健,文建庭,等. 雷公藤甲素抑制类风湿关节炎患者的成纤维样滑膜细胞的炎症和迁移:基于 circRNA 0003353/JAK2/STAT3 信号通路[J]. 南方医科大学学报,2022,42(3):367 - 374.

[20]马雪雯,张晗,李霖,等. 丝裂原活化蛋白激酶信号通路在类风湿性关节炎发病中的作用研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2022,36(4):297 - 302.

[21]肖卓然,张海萍,何瑜芳,等. 丝裂原激活蛋白激酶信号转导通路在类风湿关节炎中的研究进展[J]. 华西医学,2022,37(3):453 - 459.

[22]杨炀,黄鹤,龙成燕,等. 基于 MAPK 通路探讨蒿藤胶囊对Ⅱ型胶原诱导性关节炎大鼠的免疫抑制机制[J]. 中国医院药学杂志,2022,42(13):1326 - 1330.

[23]ZWERINA J,HAYER S,REDLICH K,et al. Activation of p38 MAPK is a key step in tumor necrosis factor - mediated inflammatory bone destruction[J]. Arthritis Rheum,2006,54(2):463 - 472.

[24]奥·乌力吉,高飞,包书茵,等. 中医药调控 MAPK 信号通路治疗类风湿关节炎的研究进展[J]. 中医药信息,2022,39(1):75 - 79.

[25]YANG Y L,YE Y J,QIU Q,et al. Triptolide inhibits the migration and invasion of rheumatoid fibroblast - like synoviocytes by blocking the activation of the JNK MAPK pathway[J]. Int Immunopharmacol,2016,41:8 - 16.

[26]胡伟锋,王昌兴. 雷公藤内酯醇对类风湿关节炎大鼠的治疗作用及其网络药理学研究[J]. 中国全科医学,2016,19(12):1408 - 1413.

[27]汪荣盛,刘佳,童萍,等. 雷藤舒对 TNF - α 诱导的人类风湿关节炎滑膜成纤维细胞促凋亡、抗炎及对 Ras - MAPKs 信号通路的调节作用[J]. 上海中医药大学学报,2016,30(3):82 - 87.

[28]康天伦,席雅婧,钱唐亮,等. 加味芍甘附子汤调控 PI3K/Akt 信号通路减缓类风湿关节炎相关间质性肺病进展的研究[J]. 环球中医药,2022,15(11):2071 - 2077.

[29]钟佳琳,郑立,贺花,等. PI3K/Akt 信号通路相关的生物学调控机制研究进展[J]. 基因组学与应用生物学,2019,38(1):143 - 147.

[30]刘琼,李永乐,董平,等. PI3K/Akt 信号通路与类风湿关

节炎相关性探讨[J]. 风湿病与关节炎,2021,10(3):62 – 66.
[31]张行,保国锋,崔志明. PI3K/AKT 信号通路在类风湿关节炎发病机制中的研究进展[J]. 东南大学学报:医学版,2019,38(2):358 – 363.
[32]YANG J J,LIU J Y,LI J,et al. Celastrol inhibits rheumatoid arthritis by inducing autophagy via inhibition of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol,2022,112:109241.
[33]刘静,燕丽君. 雷公藤内酯醇对类风湿性关节炎模型大鼠血管新生和 PTEN/PI3K/AKT 通路的影响[J]. 吉林大学学报:医学版,2020,46(6):1227 – 1233.
[34]郑寅涛,曹岗,吴鑫. 山茱萸 – 白芍酒炙配伍前后通过调节 OPG/RANKL/RANK 信号通路抗类风湿性关节炎药效机制研究[J]. 中草药,2022,53(10):3084 – 3092.
[35]周志锋,郭会卿,曹玉举,等. 中医药通过 OPG/RANKL/RANK 系统干预类风湿关节炎骨破坏的研究进展[J]. 中医学报,2023,38(1):77 – 82.
[36]KRAJEWSKA – WLODARCZYK M,STOMPOR T. Osteoporosis and vascular calcification in rheumatoid arthritis – the role of osteoprotegerin and sclerostin[J]. Pol Merkur Lekarski,2017,43(253):41 – 47.
[37]LIU C F,ZHANG Y Q,KONG X Y,et al. Triptolide prevents bone destruction in the collagen – induced arthritis model of rheumatoid arthritis by targeting RANKL/RANK/OPG signal pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2013,2013:626038.
[38]SHEN Y,JIANG T,WANG R S,et al. (5R) – 5 – Hydroxytriptolide (LLDT – 8) inhibits osteoclastogenesis via RANKL/RANK/OPG signaling pathway[J]. BMC Complement Altern Med,2015,15:77.
[39]ZENG J Z,MA L F,MENG H,et al. (5R) – 5 – hydroxytriptolide (LLDT – 8) prevents collagen – induced arthritis through OPG/RANK/RANKL signaling in a rat model of rheumatoid arthritis[J]. Exp Ther Med,2016,12(5):3101 – 3106.
[40]郭占非,齐路霞,张超,等. 基于 RANKL – RANK – OPG 信号通路探讨雷公藤甲素对类风湿关节炎骨破坏的作用机制[J]. 湖北民族大学学报:医学版,2021,38(4):45 – 48,52.
[41]XU L X,CHANG C,JIANG P,et al. Metabolomics in rheumatoid arthritis:Advances and review[J]. Front Immunol,2022,13:961708.
[42]LI Y,LIU Y,WANG C,et al. Succinate induces synovial angiogenesis in rheumatoid arthritis through metabolic remodeling and HIF – 1α/VEGF axis[J]. Free Radic Biol Med,2018,126:1 – 14.
[43]陈殊,石宣宜,顾子娴,等. 基于代谢组学与琥珀酸/血管内皮生长因子信号通路的雷公藤煨制增效机制研究[J]. 中草药,2023,54(12):3851 – 3864.
[44]HU Y,CHEN B J,YANG F,et al. Emerging role of the cGAS – STING signaling pathway in autoimmune diseases:Biologic function,mechanisms and clinical prospection[J]. Autoimmun Rev,2022,21(9):103155.
[45]许阿兰,龙瑛婕,王祥,等. 雷公藤甲素对类风湿性关节炎患者滑膜成纤维细胞 cGAS – STING 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志,2022,37(2):1087 – 1090.
[46]LI Z,HAO H Q,GAO Y T,et al. Expression and localization analyses of the cholinergic anti – inflammatory pathway and α7nAchR in different tissues of rats with rheumatoid arthritis[J]. Acta Histochem,2019,121(6):742 – 749.
[47]刘巍,张艳艳. 雷公藤多苷对类风湿关节炎患者成纤维样滑膜细胞 α7nAChR 及炎症因子的作用[J]. 山东中医杂志,2019,38(12):1166 – 1170,1197.
[48]张艳艳,樊冰,李大可,等. 雷公藤多苷调节胆碱能抗炎通路改善胶原诱导性关节炎[J]. 中药材,2021,44(1):170 – 174.

收稿日期:2024 – 09 – 17
作者简介:马玉草(1998 –),女,河北邯郸人,硕士研究生,研究方向:风湿免疫性疾病的中医治疗。
通信作者:王海隆(1978 –),男,山西阳泉人,医学博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中西医结合治疗风湿免疫性疾病。E – mail:wanghailong@ tom. com
编辑:吴楠