·述评·

桂枝芍药知母汤治疗类风湿关节炎的作用机制研究*

彭新月[1,2]，李桓[1,2]，李松伟[1,2]

1. 河南中医药大学第一附属医院，河南 郑州 450000；2. 河南中医药大学，河南 郑州 450046

摘要：桂枝芍药知母汤出自《金匮要略》，是治疗类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）的经典方剂。研究表明，该方可通过多靶点、多通路协同作用发挥显著的抗 RA 效应，具有疗效稳定、不良反应少的特点，作用机制主要为抑制 TNF－α、IL－6 等促炎细胞因子释放，调节 Th17/Treg 平衡；促进成纤维样滑膜细胞凋亡；抑制 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡；调控 RANKL/RANK/OPG 通路抑制破骨细胞分化等。但目前尚缺乏对桂枝芍药知母汤全方化学成分的系统研究及靶点间的相关性研究，且药理作用机制需进一步验证，未来需整合多组学分析和网络药理学等方法，深入开展物质基础与作用机制研究，同时，推进标准化制剂研发，为桂枝芍药知母汤临床应用提供更充分的参考和思路。

关键词：桂枝芍药知母汤；类风湿关节炎；物质基础；多靶点治疗

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.07.238

中图分类号：R285.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)07－1464－07

Research on Action Mechanism of Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction in Treatment of Rheumatoid Arthritis

PENG Xinyue[1,2]，LI Huan[1,2]，LI Songwei[1,2]

1. The First Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450000；
2. Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450046

Abstract：Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction，which was first proposed in Jin Gui Yao Lue，is a classic prescription for the treatment of rheumatoid arthritis（RA）. Studies have shown that this formula exerts a significant anti－RA effect through multi－target and multi－pathway synergy，with stable efficacy and few adverse reactions，and the mechanism of action is mainly the release of pro－inflammatory factors such as TNF－α and IL－6，and the regulation of Th17/Treg balance. Promote apoptosis of fibroblastic synovial cells；inhibits NLRP3 inflammasome－mediated pyroptosis；Regulate the RANKL/RANK/OPG pathway，inhibit osteoclast differentiation，etc. However，there is still a lack of systematic research on the chemical composition of Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction，insufficient research on the correlation between targets，and further verification of some pharmacological mechanisms of action. In the future，it is necessary to integrate multi－omics analysis and network pharmacology to carry out in－depth research on the material basis and mechanism of action，and promote the research and development of standardized preparations，to provide reference and ideas for the clinical application of Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction.

Key words：Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction；rheumatoid arthritis；material basis；multi－target therapy

类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）是一种以小关节肿痛为主要临床表现的慢性自身免疫性疾病。流行病学调查显示，我国 RA 发病率约 0.42%，患病人数超 500 万例。随着病程的延长，患者致残率显著升高，严重影响生活质量[1－2]。目前，RA 的

*基金项目：国家自然科学基金面上项目（81874465）；河南省自然科学基金项目（222300420228）；河南省科技攻关项目（222102310392）；河南省中医药拔尖人才项目（2022ZYBJ10）

发病机制尚未完全明确，多认为是遗传、免疫、环境共同作用的结果。现代医学主要采用糖皮质激素、免疫抑制剂等药物治疗，但存在不良反应多、部分患者治疗应答不佳等问题[3]，而中药及其复方在 RA 的治疗中展现出独特优势，不仅能有效缓解临床症状，且副作用小，具有广阔的研究前景。

桂枝芍药知母汤出自张仲景《金匮要略·中风历节病脉证并治》，原文载："诸肢节疼痛，身体魁羸，脚肿如脱，头眩短气，温温欲吐，桂枝芍药知母汤主之。"该方由桂枝、白芍、知母、麻黄、生姜、白术、防风、附子、甘草等组成，以辛散、温通药物为主，配以苦寒之味，表里、寒热、气血、阴阳、虚实同调，具有祛风除湿、通阳行痹、滋阴清热、调营和卫之效，为治疗历节病之良方。临床研究表明，该方广泛用于治疗痹病，是治疗 RA 的经典方剂，具有多成分、多靶点、多通路协同作用的特点[4]。本文基于近年来国内外研究进展，系统综述了桂枝芍药知母汤治疗 RA 的作用机制。

1　桂枝芍药知母汤治疗 RA 的物质基础

通过对桂枝芍药知母汤复方化学成分的相关文献进行整合，发现针对该方物质基础的研究相对较少，现有研究多集中于有效成分的定量检测。运用超高效液相色谱技术从桂枝芍药知母汤中分离鉴定出的成分主要为黄酮类、生物碱类、酚酸类、皂苷类，以及色酮类、核苷和核碱基类等[5-6]。药理学研究表明，桂枝芍药知母汤治疗 RA 的有效成分为桂枝（肉桂酸、肉桂醛）、芍药（芍药苷、没食子酸）、知母（芒果苷、知母皂苷）、麻黄（麻黄纯多糖、伪麻黄碱）、防风（5-O-甲基维斯阿米醇苷、升麻素）、白术（白术内酯Ⅰ、白术内酯Ⅲ）、附子（乌头碱）、生姜（6-姜酚、姜酮）、甘草（异甘草素、甘草苷）等。

研究发现，肉桂醛不仅可通过阻断 PI3K/AKT 信号通路从而抑制成纤维样滑膜细胞（fibroblast-like synovial cell，FLS）的增殖和迁移，还可通过抑制缺氧诱导因子-1α（hypoxia inducible factor-1α，HIF-1α）和 Nod 样受体蛋白 3（Nod-like receptor protein 3，NLRP3）炎症小体的活化抑制细胞焦亡[7-8]。研究证实，芒果苷和肉桂酸联用可通过协同调控 TLR4/PI3K/AKT/NF-κB 信号通路更有效地抑制 NLRP3 炎症小体的激活，从而抑制细胞焦亡，其抑制效果优于单独使用任一成分[9-10]。此外，芒果苷可通过抑制丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases，MAPKs）和 NF-κB 通路减少炎症因子释放，可抑制 FLS 增殖并促进其凋亡，同时可改善关节炎大鼠的氧化应激状态[11]。据报道，芍药苷不仅可通过减轻炎症反应、抑制淋巴细胞活化、减少滑膜细胞的增殖和分化、阻碍新生血管形成及基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases，MMPs）的产生发挥抗 RA 作用，还可通过抑制骨破坏相关基因的表达、降低核因子-κB 受体活化因子配体（receptor activator of NF-κB ligand，RANKL）/骨保护素（osteoprotegerin，OPG）比值、调控 NF-κB 信号通路从而抑制破骨细胞分化[12-13]。芍药中的另一有效成分没食子酸与甘草中的甘草苷均可促进 FLS 的凋亡[14]。甘草苷还可通过抑制促炎因子释放、阻断 MAPK 信号传导及抑制血管生成改善 RA 症状[15]。而甘草中的另一有效成分异甘草素可抑制软骨细胞凋亡并缓解氧化应激反应[16]。升麻素、白术内酯Ⅰ、白术内酯Ⅲ、知母皂苷、6-姜酚、姜酮、5-O-甲基维斯阿米醇苷、麻黄纯多糖（ESP-B4）及伪麻黄碱均可通过抑制促炎因子释放减轻炎症反应，但其作用途径不尽相同[17-25]。生姜中的 6-姜辣素可通过抑制成骨细胞中 RANKL 的表达来抑制破骨细胞分化，但对 OPG 无影响[26]。附子作为治疗 RA 最常用的药物之一，其有效成分乌头碱不仅可诱导自噬体的产生，促进 RA-FLS 的凋亡，还可通过抑制 NF-κB、T 细胞核因子 c1（nuclear factor of activated T cells c1，NFATc1）的活化以及树突状细胞特异性跨膜蛋白（dendritic cell specific transmembrane protein，DC-STAMP）的表达来抑制破骨细胞分化，且呈剂量依赖性[27-28]。

综上可知，从桂枝芍药知母汤中分离的化学成分主要通过抑制促炎因子释放、促进 FLS 凋亡、抑制 FLS 增殖、抑制细胞焦亡、抗氧化、抑制血管生成和抑制软骨细胞凋亡等途径发挥抗 RA 作用。其中，单一成分可通过多种机制发挥作用，而不同成分可作用于同一机制，体现了中药多成分、多靶点协同作用的特点。桂枝芍药知母汤治疗 RA 的有效成分及作用机制见表 1。

表 1　桂枝芍药知母汤有效成分治疗 RA 的作用机制及靶点

序号	有效成分	实验模型	作用机制	作用靶点
1	肉桂醛	CIA 大鼠；AA 大鼠；LPS + ATP 刺激的 RAW264.7 细胞	抑制 RA - FLS 增殖和转移；抑制炎症反应和细胞焦亡	PI3K/AKT↓；NLRP3↓，HIF - 1α↓，IL - 1β↓，TNF - α↓，NO↓
2	肉桂酸	AIA 大鼠	抑制细胞焦亡	TLR4/PI3K/AKT/NF - κB↓；NLRP3↓
3	芍药苷	CIA 小鼠 RANKL 诱导的 RAW264.7 细胞	抑制破骨细胞分化	NF - κB↓，TRAP↓，MMP - 9↓，MMP - 3↓，RANKL↓，OPG↑
4	没食子酸	RA 患者 FLS	促进 RA - FLS 的凋亡和抑制促炎因子释放	Bax 和 p53↑，Bcl - 2 和 p - Akt↓，IL - 1β↓，IL - 6↓，CCL - 2/MCP - 1↓，CCL - 7/MCP - 3↓
5	芒果苷	AA 大鼠	抑制 RA - FLS 的增殖、抑制炎症反应、抗氧化	SOD↑，NO↓，MAPKs↓和 NF - κB↓，TNF - α↓
6	知母皂苷	LPS 诱导的 RAW264.7 细胞	抑制炎症因子	NO↓，iNOS↓，TNF - α↓，IL - 6↓，NF - κB - iNOS - NO↓，NF - κB p65↓
7	麻黄纯多糖（ESP - B4）	LPS 诱导的 THP - 1 单核细胞原单核细胞和 AA 大鼠	抑制促炎因子和炎症介质	TLR4↓，PGE2↓，TNF - α↓，IL - 1↓，IL - 6↓，IL - 8 和 MCP - 1↓
8	伪麻黄碱	AA 大鼠	抑制促炎因子和增强抑炎因子	PGE2↓，TNF - α↓，IL - 1β↓，IL - 6↓，IL - 4↑，IL - 10↑
9	5 - O - 甲基维斯阿米醇苷	LPS 诱导的 RAW264.7 细胞炎症模型	抑制炎症反应	TLR4↓，NF - κB↓，p65↓，iNOS↓，COX - 2↓，TNF - α↓，L - 1β↓
10	升麻素	LPS 诱导的 RAW264.7 细胞	抑制炎症因子和趋化因子释放	NF - κB↓、MAPK↓，MIP - 2、MCP - 1 和 IL - 8↓，TNF - α↓、IL - 1β↓和 IL - 6↓
11	白术内酯Ⅰ	LPS 刺激的 RAW264.7 细胞	抑制促炎因子释放	NF - κB、ERK1/2 和 p38↓，TNF - α↓，IL - 6↓
12	白术内酯Ⅲ	LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞	抑制促炎因子释放	MAPK/NF - κB↓，NO↓，TNF - α↓，IL - 6↓和 PGE2↓
13	乌头碱	RA 患者膝关节滑膜组织培养的 RA - FLS；RANKL 诱导的 RAW264.7 细胞	抑制 RA - FLS 增殖并诱导凋亡；抑制破骨细胞分化	*LC3* mRNA 和 LC3 蛋白↑；NF - κB↓，*NFATc1* mRNA↓，DC - STAMP↓，LC3↑
14	6 - 姜酚	LPS 诱导的 RAW264.7 细胞	抑制炎症因子释放	MAPK↓，NO↓，p38、RK1/2 和 JNK1/2 磷酸化↓，IL - 6↓
15	姜酮	FCA 诱导的 Wistar 大鼠	抗氧化；抗炎	SOD↑，GPx↑，NF - κB↓，TNF - α↓，IL - 1β↓，IL - 6↓，IL - 10↑
16	6 - 姜辣素	IL - 1 诱导的成骨细胞、骨髓细胞和巨噬细胞	抑制破骨细胞分化	PGE↓，RANKL↓
17	甘草苷	IL - 1β 诱导的 RA - FLSs	抗炎；抑制 RA - FLS 增殖；抑制血管生成	Bcl - 2/Bax↓，VEGF↓，JNK↓，p38 磷酸化↓，MAPK↓
18	异甘草素	AIA 大鼠模型；人软骨细胞	抗氧化；抗炎；抑制软骨细胞凋亡	Nrf2/HO - 1↑，MMP13↓，iNOS↓，Bax↓，Nrf2↑，Bcl2↑，HO - 1↑，Sirt1↑

注：↑表示上调；↓表示下调。

2　桂枝芍药知母汤治疗 RA 的作用机制

2.1　抑制促炎因子释放　RA 是一种以弥漫性多关节炎及促炎细胞因子浸润为主要特征的慢性炎症性自身免疫性疾病[29]。肿瘤坏死因子 - α（tumor necrosis factor - α，TNF - α）作为一种重要的血清炎症因子，可诱导白细胞、滑膜成纤维细胞、巨噬细胞活化，同时可促进多种炎症因子的分泌，加剧炎症反应。

多项研究表明，TNF－α 在 RA 的发病和关节损伤中起关键作用[30]。白细胞介素－17A（interleukin－17A，IL－17A）、IL－1β、IL－6 均在 RA 的病理过程中起重要作用，可促进白细胞在关节部位的聚集，参与其他促炎介质的释放，并激活中性粒细胞参与免疫反应。研究发现，桂枝芍药知母汤可通过降低 TNF－α、IL－17A、IL－1β、IL－6 等促炎细胞因子的水平，显著减轻胶原诱导性关节炎（collagen－induced arthritis，CIA）大鼠的炎症反应[31]，疗效优于氨甲蝶呤对照组。临床研究同样发现该方可显著降低血清炎症因子 TNF－α、IL－1β 和 IL－17 的水平，治疗 2 个月后患者症状明显改善，疗效优于单纯西药治疗组[32]，说明桂枝芍药知母汤可通过抑制促炎因子释放，从而减轻炎症反应，延缓疾病进展。

2.2　调节免疫失衡　免疫调节紊乱是 RA 发生的关键机制之一[33]。辅助性 T 细胞 17（helper T cell 17，Th17）介导炎症和自身免疫反应，调节性 T 细胞（regulatory T cell，Treg）抑制炎症因子和参与免疫耐受，两者共同维持机体免疫平衡。多项研究表明，在 RA 活动期，Th17 比例升高，Treg 比例下降，Th17/Treg 失衡程度与疾病活动度呈正相关，上调或下调这一免疫机制相关的细胞因子如 IL－17A、TNF－α、IL－6、IL－10、TGF－β 等的分泌水平，可调节免疫失衡状态，从而控制病情进展，对 RA 的防治意义重大[34－35]。Zhang 等[31]将桂枝芍药知母汤提取液冻干粉溶解后，对 CIA 大鼠进行灌胃治疗，发现其可降低血清 TNF－α、IL－1β、IL－6、IL－17A 水平，而 IL－1β、IL－6 可促进 Th17 细胞分化，说明桂枝芍药知母汤可通过降低 Th17 水平纠正 Th17/Treg 失衡。另有研究证实，该方可通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路下调 Th17 水平，上调 Treg 水平，且呈剂量依赖性[36]。上述研究表明，桂枝芍药知母汤可通过调节 Th17/Treg 平衡，纠正 RA 免疫紊乱状态，进而发挥治疗作用。

2.3　促进 FLS 的凋亡并抑制其增殖　FLS 和巨噬细胞样滑膜细胞是正常滑膜组织的主要成分，FLS 约占 2/3，是主要的功能细胞。近年来，FLS 被认为是 RA 发病机制的关键参与者[37]。在 RA 的发展过程中，FLS 表现出肿瘤样增殖和凋亡缺陷，可侵袭并迁移至关节软骨中，造成滑膜增生和血管翳的形成，导致关节软骨破坏及活动障碍[38]。体内实验发现，桂枝芍药知母汤可抑制 CIA 大鼠的滑膜增生，并降低滑膜组织 TNF－α、IL－1β、IL－6 和 IL－17A 等促炎因子水平。此外，桂枝芍药知母汤可有效抑制 MH7A 细胞的侵袭和黏附，并促进其凋亡，可能是通过上调半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶－3（cysteine aspartic acid protease－3，Caspase－3）、Caspase－9、促凋亡因子表达，抑制抗凋亡因子、JAK2、STAT3 和 STAT5 表达实现的，而其抗炎效应则可能是通过抑制 JAK/STAT 信号通路实现的[31,39]。

2.4　抑制细胞焦亡　细胞焦亡是一种程序性细胞死亡，可引发强烈炎症反应。适度的细胞焦亡有助于抵抗感染，但过度的细胞焦亡会促进多种免疫系统疾病的发生发展。研究证实，细胞焦亡参与 RA 的发病机制[40]。由 Caspase－1 介导的炎症小体途径是细胞焦亡的经典途径。研究表明，NLRP3 炎症小体及相关蛋白在 RA 中高表达[41]。同时，多项研究表明，Toll 样受体 4（Toll－like receptor 4，TLR4）可激活 NLRP3 炎症小体，促进炎症小体复合物的形成，进而激活 Caspase－1，促进细胞焦亡[42－43]。有研究用桂枝芍药知母汤煎剂对 CIA 模型大鼠灌胃，发现大鼠滑膜组织中 TLR4 含量显著下降，炎症反应显著减轻，且呈剂量依赖性[44]。上述研究提示，桂枝芍药知母汤可能通过抑制 NLRP3 介导的细胞焦亡途径减轻炎症反应，从而治疗 RA，但其具体机制还需进一步验证。

2.5　抑制破骨细胞分化　生理状态下，破骨细胞介导的骨吸收与成骨细胞介导的骨形成呈动态平衡，以维持正常骨代谢。病理状态下，破骨细胞异常分化，导致骨吸收增多，从而引起骨破坏。RANKL 可促进破骨细胞成熟，而 OPG 可抑制破骨细胞活性，二者在维持骨形成和骨吸收之间起主导作用[45]。RANKL/RANK/OPG、NF－κB 信号通路是调控破骨细胞分化和形成的主要通路[46－49]。Wei 等[49]以桂枝芍药知母汤干预 CIA 大鼠，发现其不仅可降低血清中促炎因子 TNF－α、IL－1β、IL－6、IL－17A、IL－8 等的水平，还可通过抑制 NF－κB 显著降低异常升高的 RANKL 水平，进而抑制破骨细胞生成。彭伟[50]同样证实桂枝芍药知母汤可通过抑制 NF－κB 核转录从而降低 CIA 大鼠滑膜组织 RANKL 表达，升高 OPG 水平。临床试验同样发现，桂枝芍药知母汤可明显降低患者血清 RANKL 水

平，同时升高 OPG 水平[51]。此外，桂枝芍药知母汤可通过 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬途径抑制 ROS/NF－κB 轴，减少破骨细胞前体产生，从而抑制破骨细胞形成，最终防止骨破坏[52]。由此可知，桂枝芍药知母汤可通过调节 NF－κB 信号通路，抑制 RANKL 表达，促进 OPG 表达，抑制骨破坏，从而改善 RA。

3　结语

本文通过系统分析桂枝芍药知母汤的物质基础及其治疗 RA 的实验研究，证实该方剂具有确切的抗 RA 作用。其作用机制主要包括抑制 TNF－α 等促炎因子的释放，促进抑炎因子表达；调节 Th17/Treg 免疫失衡、促进 FLS 凋亡、抑制细胞焦亡、抑制破骨细胞分化等，其中，抑制细胞焦亡机制尚需进一步证实。桂枝芍药知母汤可多靶点、多途径治疗 RA，具有疗效稳定、不良反应少的特点，可进一步开发其复方制剂。

桂枝芍药知母汤在化学成分分析和实验研究中都表现出显著的抗 RA 作用，然而，当前研究仍存在以下局限：物质基础研究方面，缺乏对全方化学成分的系统研究，现有研究偏向于测定单个物质的含量，多集中于单味药或单体成分分析，难以体现方剂整体特性，需进一步明确全方化学物质基础；桂枝芍药知母汤治疗 RA 的作用靶点很多，但缺乏对靶点的深入研究及靶点间的相关性研究；桂枝芍药知母汤治疗 RA 的药理机制研究较少，相当一部分未被完全证实，亟须开展更为深入的研究；桂枝芍药知母汤成分复杂，需整合多组学技术、网络药理学等现代研究方法，开发标准化制剂，通过多学科交叉融合，为桂枝芍药知母汤的现代化研究和临床应用提供更坚实的科学依据。

参考文献：

[1] JIN S Y, LI M T, FANG Y F, et al. Chinese registry of rheumatoid arthritis (CREDIT): Ⅱ. prevalence and risk factors of major comorbidities in Chinese patients with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1): 251.

[2] 耿研，谢希，王昱等. 类风湿关节炎诊疗规范[J]. 中华内科杂志，2022，61(1)：51－59.

[3] PRASAD P, VERMA S, SURBHI, et al. Rheumatoid arthritis: advances in treatment strategies[J]. Mol Cell Biochem, 2023, 478(1): 69－88.

[4] 张青，徐月，彭伟，等. 分子对接结合网络药理学研究桂枝芍药知母汤治疗类风湿关节炎的分子作用机制[J]. 中草药，2020，51(18)：4673－4684.

[5] LI T N, ZENG H R, ZENG Y J, et al. Characterization of the bioactive compounds with efficacy against gout in Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction by UHPLC－Q－Orbitrap HRMS combined with network pharmacological analysis[J]. Arab J Chem, 2021, 14(6): 103185.

[6] 覃艺. 经典名方桂枝芍药知母汤物质基准的研究[D]. 成都：成都中医药大学，2019.

[7] LI X, WANG Y. Cinnamaldehyde attenuates the progression of rheumatoid arthritis through down－regulation of PI3K/AKT signaling pathway[J]. Inflammation, 2020, 43(5): 1729－1741.

[8] LIU P W, WANG J, WEN W, et al. Cinnamaldehyde suppresses NLRP3 derived IL－1β via activating succinate/HIF－1 in rheumatoid arthritis rats[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 84: 106570.

[9] LI W J, WANG K X, LIU Y D, et al. A novel drug combination of mangiferin and cinnamic acid alleviates rheumatoid arthritis by inhibiting TLR4/NF－κB/NLRP3 activation－induced pyroptosis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 912933.

[10] 李玮婕. 基于病－证－方关联策略探索白虎加桂枝汤治疗类风湿关节炎热证的作用原理[D]. 北京：中国中医科学院，2022.

[11] WANG R, LIU J, WANG Z H, et al. Mangiferin exert protective effects on joints of adjuvant－induced arthritis rats by regulating the MAPKs/NF－κB pathway of fibroblast－like synoviocytes[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 101(Pt B): 108352.

[12] JIA Z L, HE J. Paeoniflorin ameliorates rheumatoid arthritis in rat models through oxidative stress, inflammation and cyclooxygenase 2[J]. Exp Ther Med, 2016, 11(2): 655－659.

[13] XU H Y, CAI L, ZHANG L L, et al. Paeoniflorin ameliorates collagen－induced arthritis via suppressing nuclear factor－κB signalling pathway in osteoclast differentiation[J]. Immunology, 2018, 154(4): 593－603.

[14] YOON C H, CHUNG S J, LEE S W, et al. Gallic acid, a natural polyphenolic acid, induces apoptosis and inhibits proinflammatory gene expressions in rheumatoid arthritis fibroblast－like synoviocytes[J]. Joint Bone Spine, 2013, 80(3): 274－279.

[15] ZHAI K F, DUAN H, CUI C Y, et al. Liquiritin from Gly-

cyrrhiza uralensis attenuating rheumatoid arthritis via reducing inflammation, suppressing angiogenesis, and inhibiting MAPK signaling pathway[J]. J Agric Food Chem, 2019, 67(10): 2856 - 2864.

[16] HUNG S Y, CHEN J L, TU Y K, et al. Isoliquiritigenin inhibits apoptosis and ameliorates oxidative stress in rheumatoid arthritis chondrocytes through the Nrf2/HO - 1 - mediated pathway[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2024, 170: 116006.

[17] HAN B, DAI Y, WU H Y, et al. Cimifugin inhibits inflammatory responses of RAW264.7 cells induced by lipopolysaccharide[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 409 - 417.

[18] JI G Q, CHEN R Q, ZHENG J X. Atractylenolide I inhibits lipopolysaccharide - induced inflammatory responses via mitogen - activated protein kinase pathways in RAW264.7 cells[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2014, 36(6): 420 - 425.

[19] JI G Q, CHEN R Q, WANG L. Anti - inflammatory activity of atractylenolide Ⅲ through inhibition of nuclear factor - κB and mitogen - activated protein kinase pathways in mouse macrophages[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2016, 38(2): 98 - 102.

[20] 钟艳梅, 陈坚平, 陈淑玲, 等. 知母皂苷通过调节 NF - κB - iNOS - NO 信号通路抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞功能[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(2): 198 - 202.

[21] 燕飞, 王冉, 朱金华, 等. 6 - 姜酚对脂多糖致 RAW264.7 细胞炎症模型的作用及机制研究[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(3): 72 - 75.

[22] BASHIR N, AHMAD S B, REHMAN M U, et al. Zingerone (4 - (four - hydroxy - 3 - methylphenyl) butane - two - 1) modulates adjuvant - induced rheumatoid arthritis by regulating inflammatory cytokines and antioxidants[J]. Redox Rep, 2021, 26(1): 62 - 70.

[23] 孟莉, 郑威, 刘蓬蓬, 等. 防风中 5 - O - 甲基维斯阿米醇苷对脂多糖诱导 RAW264.7 细胞炎症模型的抗炎作用研究[J]. 中国医药导报, 2023, 20(2): 16 - 20.

[24] WANG Q H, SHU Z P, XING N, et al. A pure polysaccharide from Ephedra sinica treating on arthritis and inhibiting cytokines expression[J]. Int J Biol Macromol, 2016, 86: 177 - 188.

[25] AHSAN H, IRFAN H M, ALAMGEER, et al. Anti - rheumatic activity of pseudoephedrine (a substituted phenethylamine) in complete Freund's adjuvant - induced arthritic rats by down regulating IL - 1β, IL - 6 and TNF - α as well as upregulating IL - 4 and IL - 10[J]. Inflammopharmacology, 2021, 29(3): 673 - 682.

[26] HWANG Y H, KIM T, KIM R, et al. The natural product 6 - gingerol inhibits inflammation - associated osteoclast differentiation via reduction of prostaglandin E_2 levels[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(7): 2068.

[27] 邵鑫, 袁叶双, 蒋先虹, 等. 乌头碱对类风湿性关节炎成纤维细胞样滑膜细胞增殖、凋亡及自噬的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(24): 3066 - 3070, 3074.

[28] ZENG X Z, HE L G, WANG S, et al. Aconine inhibits RANKL - induced osteoclast differentiation in RAW264.7 cells by suppressing NF - κB and NFATc1 activation and DC - STAMP expression[J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(2): 255 - 263.

[29] WU X Y, LI K T, YANG H X, et al. Complement C1q synergizes with PTX3 in promoting NLRP3 inflammasome over - activation and pyroptosis in rheumatoid arthritis[J]. J Autoimmun, 2020, 106: 102336.

[30] 李媛, 戚务芳, 史玉泉, 等. TNF - α 拮抗剂治疗类风湿关节炎的临床效果[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(1): 73 - 77.

[31] ZHANG Q, PENG W, WEI S J, et al. Guizhi - Shaoyao - Zhimu decoction possesses anti - arthritic effects on type Ⅱ collagen - induced arthritis in rats via suppression of inflammatory reactions, inhibition of invasion & migration and induction of apoptosis in synovial fibroblasts[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 118: 109367.

[32] 石岩江, 申军. 桂枝芍药知母汤加减治疗对风寒湿痹型类风湿关节炎患者血清炎症因子和 OPG 及 RANKL 水平的影响[J]. 四川中医, 2018, 36(12): 106 - 109.

[33] 王金凤, 黄海量, 刘杰, 等. 中药调控 Th17/Treg 平衡治疗类风湿关节炎的研究现状[J]. 中国药房, 2023, 34(6): 763 - 768.

[34] LI S T, WANG H X, WU H, et al. Therapeutic effect of exogenous regulatory T cells on collagen - induced arthritis and rheumatoid arthritis[J]. Cell Transplant, 2020, 29: 963689720954134.

[35] GAAFAR T, FARID R. The TH17/treg imbalance in rheumatoid arthritis and relation to disease activity[J]. J Clin Cell Immunol, 2015, 6(6): 1000381.

[36] 李楠, 杨海芯, 曾珊, 等. 桂枝芍药知母汤对类风湿关节炎 Th17/Treg 细胞失衡及 JAK2/STAT3 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(6): 2567 - 2571.

[37] 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.

[38]熊翱,熊仁平,彭艳,等. 成纤维样滑膜细胞的生理功能及其在炎性关节病诊疗中的应用进展[J]. 重庆医学,2021,50(8):1399 – 1403.

[39]ZHANG Q,DUAN H X,LI R L,et al. Inducing apoptosis and suppressing inflammatory reactions in synovial fibroblasts are two important ways for Guizhi – Shaoyao – Zhimu decoction against rheumatoid arthritis[J]. J Inflamm Res,2021,14:217 – 236.

[40]WU D Q,LI Y J,XU R X. Can pyroptosis be a new target in rheumatoid arthritis treatment? [J]. Front Immunol,2023,14:1155606.

[41]JENKO B,PRAPROTNIK S,TOMSIC M,et al. NLRP3 and CARD8 polymorphisms influence higher disease activity in rheumatoid arthritis[J]. J Med Biochem,2016,35(3):319 – 323.

[42]CHOULAKI C,PAPADAKI G,REPA A,et al. Enhanced activity of NLRP3 inflammasome in peripheral blood cells of patients with active rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther,2015,17(1):257.

[43]CHI W,LI F,CHEN H R,et al. Caspase – 8 promotes NLRP1/NLRP3 inflammasome activation and IL – 1β production in acute glaucoma[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2014,111(30):11181 – 11186.

[44]胡雨峰. 桂枝芍药知母汤对 CIA 模型大鼠 Toll 样受体信号转导通路的作用和机制研究[D]. 南京:南京中医药大学,2012.

[45]BOYCE B F,XING L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling[J]. Archives of Biochemistry and Biophysics,2008,473(2):139 – 146.

[46]杨双庆,马俊福,孟庆良,等. 基于 OPG/RANKL/RANK 信号通路探讨桂枝芍药知母汤对胶原诱导性关节炎大鼠的影响[J]. 北京中医药大学学报,2024,47(1):70 – 80.

[47]BAE S,ZENG S,PARK – MIN K H. Nuclear receptors in osteoclasts[J]. Curr Opin Pharmacol,2020,53:8 – 17.

[48]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.

[49]MCDONALD M M,KHOO W H,NG P Y,et al. Osteoclasts recycle via osteomorphs during RANKL – stimulated bone resorption[J]. Cell,2021,184(5):1330 – 1347.

[50]WEI S J,ZHANG Q,XIANG Y J,et al. Guizhi – Shaoyao – Zhimu decoction attenuates bone erosion in rats that have collagen – induced arthritis via modulating NF – κB signalling to suppress osteoclastogenesis[J]. Pharm Biol,2021,59(1):262 – 274.

[51]彭伟,桂枝芍药知母汤抑制类风湿关节炎所致骨破坏的物质基础及其机制研究[D]. 四川:成都中医药大学,2021.

[52]YAO H,XIANG L,HUANG Y C,et al. Guizhi Shaoyao Zhimu granules attenuate bone destruction in mice with collagen – induced arthritis by promoting mitophagy of osteoclast precursors to inhibit osteoclastogenesis[J]. Phytomedicine,2023,118:154967.

收稿日期:2025 – 01 – 21

作者简介:彭新月(1995 –),女,河南周口人,硕士研究生,研究方向:风湿免疫。

通信作者:李松伟,E – mail:ryanzzdx@ yeah. net

编辑:吴楠