

基于信号通路的中药有效成分治疗 类风湿关节炎机制研究进展

王志强¹, 宫彩霞², 李振彬^{1*}

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院, 石家庄 050082; 2. 石家庄平安医院, 石家庄 050012)

[摘要] 目的:类风湿关节炎是最常见的炎性关节病之一,以滑膜组织增生、关节软骨进行性破坏为主要特征,与功能障碍和寿命缩短显著相关。药物治疗是类风湿关节炎的主要干预手段,但糖皮质激素和免疫抑制剂治疗存在副作用大、起效缓慢和疗效差等缺点,生物制剂治疗又存在价格昂贵的缺点。类风湿关节炎属中医“痹证”范畴,中医中药治疗类风湿关节炎历史悠久,具有疗效好、副作用小等优势,但其机制有待进一步研究。信号通路参与类风湿关节炎的发病和进展,是进行类风湿关节炎的病理机制及治疗药物的相关药理研究的主要靶点之一。近年来,针对中药有效成分对类风湿关节炎信号通路的调控作用开展了大量研究。这些信号通路包括 Wnt 信号通路,酪氨酸激酶(JAK)信号传导与转录活化因子(STAT)信号通路,丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/丝氨酸/蛋白激酶 B(Akt)信号通路,核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路,Toll 样受体(TLRs)信号通路,细胞 NF- κ B 受体活化因子配体(RANKL)/细胞 NF- κ B 受体活化因子(RANK)/骨保护素(OPG)通路等。通过综述近年研究的成果,以期对类风湿关节炎的基础研究、新药开发及临床治疗提供思路和借鉴。

[关键词] 中药有效成分; 类风湿关节炎; 作用机制; 信号通路

[中图分类号] G353.11;R932;R593.22;R684 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)08-0226-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190842

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190102.1050.008.html>

[网络出版时间] 2019-01-04 13:10

Research Progress on Mechanism of Active Components of Traditional Chinese Medicine in Treating Rheumatoid Arthritis Based on Signaling Pathway

WANG Zhi-qiang¹, GONG Cai-xia², LI Zhen-bin^{1*}

(1. The 980th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Shijiazhuang 050082, China; 2. Shijiazhuang Ping'an Hospital, Shijiazhuang 050012, China)

[Abstract] **Objective:** Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most common inflammatory arthropathy diseases, characterized by synovium hyperplasia and progressive destruction of articular cartilage, which is significantly associated with dysfunction and shortening of life span. Drug therapy is the main intervention for RA, but the glucocorticoid and immunosuppressant have many shortcomings in treatment, such as great side effect, slow onset and poor efficacy, while biological agents are too expensive. RA belongs to the category of "arthralgia syndrome" in traditional Chinese medicine (TCM). TCM treatment for RA has a well-established history and multiple advantages such as good curative effect and less side effects, but its mechanism needs to be further studied. Signaling pathway is involved in the pathogenesis and progression of RA, so it is one of the main targets in research on the pathogenesis of RA and related pharmacological research of therapeutic drugs. In recent years, a

[收稿日期] 20181108(011)

[基金项目] 河北省科技厅科研计划项目(142777103D)

[第一作者] 王志强,在读博士,副主任医师,从事中西医结合风湿病学研究,E-mail:1031448694@qq.com

[通信作者] *李振彬,博士,主任医师,博士生导师,从事中西医结合风湿病学研究,E-mail:1040988746@qq.com

large number of studies have been carried out on the regulation effect of active components of TCM on RA signaling pathways. These signaling pathways include Wnt signaling pathway, Janus tyrosine kinase (JAK) -signal transducers and transcription activator (STAT) signaling pathway, mitogen-activated protein kinase (MAPKs) signaling pathway, phosphoinositide-3-kinase (PI3K) /serine/protein kinase B (Akt) signaling pathway, nuclear factor-kappa B (NF- κ B) signaling pathway, Toll like receptor (TLRs) signaling pathway, receptor activator of the nuclear factor kappa B ligand (RANKL) /receptor activator of the nuclear factor kappa B (RANK) /Osteoprotegerin (OPG) signaling pathway and so on. By reviewing the research results in recent years, we hope to provide ideas and reference for the basic research, development of new drugs and clinical treatment of RA.

[**Key words**] active components of traditional Chinese medicine; rheumatoid arthritis; mechanism; signaling pathway

类风湿关节炎(RA)是一种病因不明的以滑膜关节炎症为特征的慢性系统性自身免疫性疾病^[1],其病理表现为滑膜增生、血管翳形成以及关节软骨破坏,常导致关节破坏和畸形。由于长期慢性炎症并发症,如 Sjögren 综合征、心包炎、胸膜炎、巩膜炎、血管炎和性功能障碍,RA 也与预期寿命缩短相关^[2]。临床上常用的 RA 治疗药物主要有非甾体抗炎药,免疫抑制剂,糖皮质激素以及生物制剂等,其中,前 3 种药物不良反应明显,生物制剂价格昂贵限制了其长期应用。RA 属中医“痹证”范畴,中药治疗 RA 能有效缓解疼痛、消除肿胀、改善功能障碍、减轻骨侵蚀、提高生存质量等。了解 RA 疾病进展的分子机制有助于探寻中药干预 RA 的靶点,为中药防治 RA 提供新的思路 and 理论依据。现代医学认为,在 RA 病程中,滑膜细胞的过度增殖是由炎症因子和蛋白降解酶激活细胞内的蛋白激酶所致,滑膜细胞增殖在细胞分子水平上经历胞外的信号刺激、胞内信号传导及核内基因的转录活化 3 个阶段。可刺激滑膜细胞增殖的常见细胞因子包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-1 (IL-1),表皮生长因子 (EGF),转化生长因子- β (TGF- β) 等。作为胞外刺激与核内基因活化的偶联环节,胞内信号传导通路对滑膜细胞过度增殖起着至关重要的作用^[3]。近年来,针对中药有效成分对 RA 信号通路的调控作用开展了大量研究。本文就近年来中药有效成分对 RA 信号通路的研究进展做一综述,以期为 RA 的基础研究、新药开发及临床治疗提供思路 and 借鉴。

1 Wnt 信号通路

Wnt 信号通路影响骨骼发育及控制软骨和骨转换过程,对骨代谢的动态平衡调节起重要作用^[4-5]。Wnt 蛋白与靶细胞表面的卷曲基因 (Fzd) 受体结合后,可激活下游一系列的细胞内级联反应,从而调控癌基因 (C-myc),细胞周期素 D₁ (CCND₁) 等靶基因

的转录,影响成骨细胞的生成、分化、成熟^[6]。由于下游激活物的不同,Wnt 信号通路分为经典通路 (Wnt/ β -catenin 信号通路) 和非经典通路 (Wnt/ β -catenin 信号通路以外的其他通路)^[7-8]。Wnt/ β -catenin 信号通路已有深入理解,由于 Wnt 蛋白重组困难,非经典 Wnt 信号通路仍未完全阐明。分泌型 Fzd 相关蛋白 SFRPs 和 Dickkopf (DKK) 家族蛋白可通过阻断 Wnt-Fzd 的结合而减弱 Wnt 信号传导。SFRPs 在某些情况下通过与 Wnt 蛋白结合,使其免于降解而上调 Wnt 信号^[9]。大量证据证实滑膜中的 Wnt 信号通路在 RA 发生发展过程中被激活,从而促进滑膜增生、滑膜炎和血管翳的形成^[10]。在体和体外实验证实,由于 Wnt/ β -catenin 信号通路激活,RA 患者成纤维样滑膜细胞 (FLS) β -catenin 的表达显著上调,而这促成了 RA-FLS 的持续活化^[11]。但也有研究显示,Wnt 信号拮抗剂 Dkk 在 RA 滑膜中表达上调^[12],这与骨吸收和骨质疏松相关,提示阻断 Wnt 信号通路可能是 RA 成骨细胞功能障碍的机制之一。Terpos 等^[13]的研究显示,托珠单抗 (tocilizumab) 治疗 2 个月后,RA 患者 Dkk1 较基线时明显下降,达到缓解或低疾病活动度的患者与未达到缓解的患者的 Dkk1 有显著性差异。总之,在 RA 炎症过程中,激活 Wnt/ β -catenin 信号通路能够介导相关炎症因子的表达,引起 RA 炎症反应。在 RA 软骨代谢方面,无论是激活还是抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,都可以促进软骨细胞的分化及凋亡,从而导致关节软骨的进行性破坏。在 RA 骨平衡方面,Wnt/ β -catenin 信号通路的激活可以诱导成骨细胞的分化成熟,抑制破骨细胞的活动,从而减少骨质的破坏^[9]。缪成贵等^[14]研究中药滁菊中主要活性成分总黄酮对 RA 模型大鼠滑膜组织 Wnt 通路分泌型 SFRP4 及 SFRP4 下游 β -catenin 和 C-myc 表达的调控作用,结果显示,经滁菊总黄酮治

疗后,模型大鼠关节炎评分、足爪肿胀评分均明显下降,模型大鼠滑膜组织中 SFRP4 mRNA 和蛋白表达明显上调,而其下游基因 β -catenin 和 C-myc mRNA 的蛋白表达明显下调,作者推测滁菊总黄酮对 RA 模型大鼠的治疗机制与以 SFRP4 为靶点,抑制 RA 模型大鼠滑膜组织 Wnt 通路的激活有关。缪成贵等^[15]也观察了桑黄多糖对 RA 模型大鼠滑膜组织 Wnt 通路的影响,结果发现,桑黄多糖治疗后 RA 模型大鼠滑膜中 SFRP1, SFRP2 表达明显升高, β -catenin, C-myc, CCND₁ 和纤黏蛋白 (fibronectin) 表达明显降低,认为桑黄多糖对 RA 模型大鼠滑膜中 Wnt 信号具有抑制作用。缪成贵等^[16]还发现,禹州漏芦总黄酮对佐剂关节炎 (AA) 大鼠滑膜组织 Wnt 信号关键基因 β -catenin, C-myc 和 CCND₁ 表达有显著的抑制作用,对 SFRP1, SFRP2, SFRP4 表达有显著的上调作用。王德刚等^[17]研究发现,黄芪甲苷可通过抑制滑膜细胞 Wnt/ β -catenin 信号通路,下调基质金属蛋白酶-7 (MMP-7), II 型胶原 C 端肽 (CTX-II), 软骨寡聚基质蛋白 (COMP) 的表达,改善滑膜炎症、调控滑膜-软骨共同体系微环境、达到抑制软骨降解。

2 JAK/STAT 信号通路

酪氨酸激酶 (JAKs)/信号传导与转录活化因子 (STAT) 信号通路参与介导机体多种生理病理反应,尤其在调节机体炎症反应中扮演重要角色^[18]。炎症细胞因子与靶细胞表面受体结合后会激活与受体偶联的 JAK 激酶, JAK 激酶促使 STAT 磷酸化,磷酸化的 STAT 以二聚体的形式进入核内,激活靶基因转录,这就是经典的 JAK/STAT 信号通路^[19]。研究发现, RA 患者关节滑液中参与 RA 发病和关节破坏的细胞因子 IL-6, IL-15, 干扰素 (IFN), 粒-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 的水平显著升高^[20], 这些因子能分别通过不同途径激活 JAK/STAT1 信号通路, IL-6, IL-15, IL-10 及 IFN 与 JAK1 结合, 血小板衍生因子 (PDGF), EGF, GM-CSF 及 IL-6 与 JAK2 结合, IL-15 与 JAK3 结合^[21]。Kasperkovitz 等^[22]用免疫组化法证实, RA 患者滑膜组织中总 STAT1 蛋白水平明显高于骨关节炎 (OA) 患者, 并且主要表达于炎症浸润部位的 T 细胞和 B 细胞以及内膜的衬里层 FLS 中, 认为 RA 滑膜中 STAT 信号通路的激活主要是通过促进 STAT1 表达实现的, 并且推测 STAT1 是通过诱导炎症基因促进了滑膜炎症的发生。然而, Krause 等^[23]研究发现, 缺乏 STAT3 会诱导 RA-FLS 凋亡加速, 提示 STAT3 在 RA-FLS 中的

重要作用。因此, STAT 在 RA 滑膜炎症中可能同时具有加剧症状和保护关节的双重调节作用。YANG 等^[24]研究表明, 苦参碱能改善胶原诱导关节炎 (CIA) 大鼠踝关节病理损伤, 能抑制 FLS 增殖、增加其凋亡, 并能抑制 JAK2, STAT1 和 STAT3, 认为苦参碱通过抑制 JAK/STAT 信号通路的激活而诱导 CIA 大鼠 FLS 凋亡。WANG 等^[25]的研究结果表明, 姜黄素呈剂量依赖性对 PDGF-BB 诱导的 RA-FLS 增殖和 DNA 合成均有抑制作用, 且不同浓度的姜黄素可下调 STAT1 和 STAT3 的 DNA 结合活性, 抑制 JAK2 的磷酸化, 但对 STAT1 和 STAT3 的蛋白表达无影响, 认为姜黄素可能通过抑制 JAK2 的磷酸化, 下调 STAT1 和 STAT3 的 DNA 结合活性, 抑制 PDGF-BB 诱导的 FLS 增殖和 DNA 合成。邓龙飞等^[26]的研究认为, 威灵仙总皂苷可有效抑制 JAK2, STAT3 mRNA 表达及降低 p-JAK2/JAK2, p-STAT3/STAT3 的相对表达, 抑制 JAK2/STAT3 信号通路可能是威灵仙总皂苷治疗 AA 的可能机制。杨琳等^[27]通过实验证实, 秦艽醇提物对 AA 大鼠具有较好的抑制作用, 可能通过抑制 JAK2 及 STAT3 过度激活磷酸化, 即抑制 p-JAK2, p-STAT3 蛋白相对表达水平, 进而阻断 JAK2/STAT3 信号转导通路有关。

3 MAPKs 信号通路

丝裂原活化蛋白激酶家族 (MAPKs) 是细胞浆内一类高度保守的丝氨酸蛋白激酶, 为细胞增殖和传递应激信号的关键性蛋白激酶, 在许多细胞因子的信号传导中起着重要的中介作用。MAPKs 家族成员包括 p38 激酶 (ERK1), 细胞外信号调节激酶 (ERK2) 及 JNK1-3, 在连接多种细胞表面蛋白 (包括抗原受体, TNF 家族受体、趋化因子和细胞因子受体以及 Toll 样受体和炎症基因表达的重要信号通路^[28]。每个 MAPK 家族的成员在 RA 和其他炎性关节炎患者的滑膜组织中高表达。高选择性 p38, ERK 和 JNK 抑制剂可预防 RA 患者 FLS, 软骨细胞和破骨细胞的炎症激活。此外, 动物实验也证实, 药物抑制或基因去除的 MAPK 活性可减少 RA 炎症和关节破坏^[28]。LI 等^[29]研究显示, 穿心莲内酯可显著降低 CIA 大鼠血清抗 II 型胶原抗体, TNF- α , IL-1 β 和 IL-6 的产生, 体外实验显示, 穿心莲内酯可降低 TNF- α 诱导人 RA-FLS 的 p38 MAPK 与 ERK1/2 磷酸化, 因此, 作者认为穿心莲内酯对自身免疫性关节炎的治疗作用是通过抑制 MAPKs 路径。KONG 等^[30]的实验显示, 防风提取物可明显减轻 CIA 大鼠关节炎炎症反应, 抑制关节组织和血清中 TNF- α ,

IL-1 β 和 IL-6 的产生,并抑制 p-ERK, p-JNK 和 p-p38 的表达。YANG 等^[31]研究结果表明,淫羊藿苷通过降低滑膜 p38 MAPK/核转录因子- κ B (NF- κ B) 信号通路的蛋白表达水平,抑制血管生成和炎症浸润,从而抑制 CIA 大鼠的疾病进展。王慧莲等^[32]观察汉黄芩素对 RA-FLS 凋亡的影响,结果显示,汉黄芩素均能够抑制 RA-FLS 的增殖,增加其凋亡,降低 MMP 以及增加活性氧(ROS)水平,激活 p38 MAPK 信号通路,并且呈现剂量依赖性关系,认为汉黄芩素能够通过激活 ROS/p38 MAPK 信号通路诱导 RA-FLS 细胞凋亡。王建竹等^[33]的研究显示,雷公藤甲素能抑制人 RA-FLS 增殖,其机制可能与调控了 Ras/MAPKs 信号转导通路的异常活化有关。

4 PI3K/Akt 信号通路

磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/丝氨酸/蛋白激酶 B(Akt) 信号通路调节细胞的许多过程,包括细胞凋亡、迁移、侵入、细胞周期进展和存活^[34]。生理情况下,PI3K 通过活化 Akt 来发挥作用,Akt 的活化促进细胞增殖,抑制细胞凋亡,诱导一些细胞因子的基因表达^[35]。PI3K/Akt 信号通路在 RA 发病机制中具有重要意义^[36]。PI3K 与细胞生长、迁移、增殖和分化密切相关,可激活 Akt,刺激 NF- κ B 分泌促炎细胞因子,如 TNF- α , IL-1 β 和 IL-6^[37-38]。MENG 等^[39]研究表明,黄芪多糖剂量依赖性地降低 IL-1 β 刺激的 RSC-364 细胞和 RA-FLS 中 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2) 的表达,增加 Bax 的表达和半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3) 的活性,从而降低细胞活性,增加细胞凋亡,同时还能抑制 IL-1 β 刺激的 RSC-364 细胞 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的激活,作者认为黄芪多糖可能通过调节 PI3K/Akt/mTOR 自噬通路而在 IL-1 β 刺激的 FLSs 中发挥促凋亡和抗炎作用,从而减轻 RA 的病理进程。TIAN 等^[40]的体外实验显示,PI3K/Akt 信号通路的激活在 TNF- α 诱导 RA-FLS 产生 IL-1 β 和 MMP-3 的过程中起重要作用,白藜芦醇则通过抑制 RA/FLS 中 PI3K/Akt 信号通路而减轻 TNF- α 诱导的 IL-1 β 和 MMP-3 的产生。WANG 等^[41]研究证实,藤黄酸可降低 CIA 小鼠关节炎的评分,显著抑制 TNF- α , IL-1 β , IL-6 和 IL-18 浓度及 Caspase-3 和 Caspase-9 的表达,减少 MMP-2, MMP-9, NF- κ B 和磷酸化 p38 的表达,增加基质金属蛋白酶抑制因子(TIMP)-1 蛋白表达,而这都是通过对 PI3K/Akt 信号通路的调节作用。LV 等^[42]通过体外实验证实,粉防己碱可显著抑制 RA-FLS 的迁移和侵袭,但对细胞增殖无明显影响,其机制包括减少

Rac1, Cdc42 和 RhoA 的表达,并抑制 PI3K/Akt 和 JNK 信号通路的激活。

5 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 信号通路由核心 I κ B 激酶(IKK)复合物,抑制物 I κ B 蛋白和 NF- κ B 组成^[43]。在大多数细胞中,NF- κ B 在细胞质中与 I κ B 形成复合物。由于促炎细胞因子如 TNF- α 和 IL-1 β 刺激,I κ B 被 IKK 复合物磷酸化,迅速被 26S 蛋白酶体泛素化并水解,被释放的 NF- κ B 转移至细胞核内^[44],激活下游基因表达。NF- κ B 家族转录激活因子调节多种细胞因子的表达,包括 TNF- α , IL-1 和 IL-6,这些细胞因子参与 RA 的病理过程^[45]。研究表明,缺乏功能性 NF- κ B 诱导激酶(NIK)的小鼠 Nik^{-/-}对抗原诱导的关节炎具有抵抗性,骨侵蚀明显减轻,用 STAT-6 抑制 NF- κ B 活化能抑制小鼠的炎症性关节炎^[46]。抑制 NF- κ B 通路可诱导人 RA-FLS 凋亡,抑制其增殖^[47]。用选择性的 I κ B 激酶 β 型抑制剂可改善大鼠的 AA^[48]。因此,NF- κ B 既负责促炎分子的产生,又负责破骨细胞的分化,是 RA 治疗的重要靶点^[49]。ZHANG 等^[50]研究发现,人参皂苷可上调脂多糖(LPS)刺激小鼠单核巨噬细胞(RAW 264.7)的过氧化物酶体增殖激活受体- γ (PPAR- γ)蛋白表达,抑制 I κ B α 磷酸化和 NF- κ B 核转位,认为人参皂苷通过抑制 NF- κ B 信号通路达到抗炎作用。CHEN 等^[51]的研究探讨了青藤碱对 TNF- α 诱导的 RA-FLS 体外抗炎活性的调控机制,结果发现青藤碱可明显抑制 TNF- α 诱导的 RA-FLS 血管细胞黏附分子 1(VCAM-1), IL-6, 趋化因子 CCL2, CXCL8 的表达,进一步研究表明,I κ B α 的磷酸化是其抗炎活性机制。另有研究显示,防风提取物抑制 CIA 大鼠各种炎症因子的产生和破骨细胞的形成与抑制 NF- κ B 有关^[30],木瓜三萜对 AA 大鼠有显著抗炎作用,其机制可能与抑制 NF- κ B 信号通路激活及促炎因子生成有关^[52]。

6 TLRs 信号通路

Toll 样受体(TLRs)最早发现于果蝇,是一个进化上保守的单跨膜受体家族。TLRs 与细胞膜模式识别受体(PRRs)结合,并以一系列机制为靶点,这些机制导致细胞因子的合成和分泌以及其他宿主防御程序的激活,而后者对固有免疫和适应性免疫的发展至关重要。TLRs 也存在于脊椎动物和无脊椎动物中。目前已发现,大多数哺乳动物物种有 10~15 种类型的 TLRs,在人和小鼠中已鉴定出 13 种 TLR(TLR1~13)^[53]。TLRs 信号通路至少由 2 条

通路组成:一条是髓样分化因子(MyD88)依赖的通路,导致促炎细胞因子的产生,另一条是 MyD88 非依赖性通路,与 I 型 IFN 基因的诱导,MHC-II 和共刺激分子的上调有关。这两种途径都通过 NF- κ B 诱导炎性细胞因子的产生^[53]。越来越多的数据表明 TLRs 信号通路在 RA 中的重要作用。在人 RA 关节多种细胞都有功能性 TLRs 的高表达。TLR3 和 TLR4 在早期 RA 滑膜 FLS 中高表达^[54],TLR2 在 RA 关节滑膜组织中软骨和骨侵蚀部位高表达^[55]。除了 RA-FLS 外,RA 滑膜巨噬细胞中 TLR2 和 TLR4 的表达和活性也有所增加^[56]。另有研究显示,TLRs1-6,TIRAP 和 TRIF 在人 RA 树突状细胞中表达最强,其次是巨噬细胞,在 FLS 中表达最少^[57]。TLRs 在 RA 中的作用在动物实验也得到证实。Abdollahi-Roodsaz 等^[58]观察到,在 IL-1 和 TLR4 基因双敲除小鼠(IL-1^{-/-},TLR4^{-/-})以及在 TLR4 拮抗剂作用下,关节炎严重程度明显降低,提示在该模型中,TLR4 是 IL-17 产生的上游因子。在血清转移性关节炎模型中,体内重复低剂量合成 TLR7 配体干预可抑制关节炎症,这是由于导致了 TLR2,TLR7 和 TLR9 的耐受,TLR7 可能在这方面发挥关键作用^[59]。白琳等^[60]的研究显示,黄芩苷能明显减弱 RA 模型大鼠滑膜组织中 FLS 的增殖及炎性损伤程度,明显降低滑膜组织 TLR2 及 MyD88 mRNA 表达,明显减弱 TLR2,MyD88 及 NF- κ B p65 蛋白表达,认为黄芩苷具有良好的抗类风湿关节炎滑膜炎作用,其可能是通过抑制 TLR2/NF- κ B 信号通路的活化来实现的。张玉萍^[61]研究结果显示,青藤碱可改善 CIA 小鼠的关节肿胀,降低关节炎指数(AI)评分,减轻滑膜炎性细胞浸润,表现出较好的抗炎作用,同时其能降低血清 TNF- α ,IL-17 的水平,下调滑膜 TLR4,MyD88,NF- κ B 蛋白及 mRNA 的表达,提示其抗炎作用的发挥可能与其抑制了滑膜 TLR4/MyD88/NF- κ B 炎症信号通路有关。余克强等^[62]研究结果显示,青藤碱能显著降低 RA 患者外周血树突状细胞 TLR2 和 TLR4 mRNA 和蛋白表达,认为青藤碱可能通过抑制树突状细胞 TLR 介导的炎症信号转导,产生治疗 RA 的作用。

7 RANKL/RANK/OPG 信号通路

NF- κ B 受体活化因子配体(RANKL)/NF- κ B 受体活化因子(RANK)/骨保护素(OPG)系统是 RA 骨吸收和关节破坏的重要分子机制^[63]。目前认为 RANKL 是破骨细胞前体(OCP)分化、成熟的启动因子,主要生理功能是激活 OCP 表面的 RANK 受体诱

导 OCP 分化成破骨细胞(OC),并通过刺激 OC 的成熟、分化和活化,抑制 OC 凋亡,有效地调控骨重建过程。RANK 主要功能是对 T 细胞生长和树突状细胞功能进行调控。RANK 转导由 RANKL 发起的细胞信号,诱导 OCP 分化成 OC,在控制骨重塑中起重要作用。OPG 是 RANKL 的天然诱饵,通过阻止 RANKL 与 RANK 的结合,抑制破骨细胞分化,从而减少骨吸收。因此,RANKL 和 OPG 之间的平衡可以调节骨吸收的水平,RANKL/OPG 比值是骨骼质量和骨骼完整性的重要决定因素。总的来说,免疫系统和骨骼系统存在多种共同的细胞因子及受体,RANKL 是在两个系统之间交叉的关键因子之一,无论在生理还是病理情况下,两个系统均可通过 RANKL-RANK-OPG 通路相互作用,这一研究领域被称为“骨免疫学”^[64-65]。雷公藤提取物(5R)-5-羟基雷公藤内酯醇(LLDT-8)具有抗炎、抗肿瘤和调节免疫功能,ZENG 等^[66]研究发现,雷公藤甲素可改善 CIA 大鼠关节炎评分,抑制 MMP-13 的产生,增加 OPG/RANKL 的表达,提示雷公藤甲素通过 OPG/RANK/RANK 配体信号途径减轻 CIA 大鼠的关节损伤。刘益杰等^[67]观察了淫羊藿苷对 CIA 大鼠血清 RANKL 和 OPG 的影响及对骨破坏的保护作用,结果显示,淫羊藿苷治疗后 CIA 大鼠 AI 评分,Larsen 评分显著降低,关节滑膜增生、炎症细胞浸润与软骨面破坏程度明显减轻,且血清 RANKL 水平及 RANKL/OPG 明显降低,OPG 水平明显升高,认为淫羊藿苷能缓解或减轻 CIA 大鼠骨破坏程度,其作用机制可能与降低 CIA 大鼠血清 RANKL 水平,提高 OPG 浓度进而降低 RANKL/OPG 有关。GAN 等^[68]的研究显示,雷公藤红素可显著降低 RANKL 诱导破骨细胞前体 RAW 264.7 细胞株破骨细胞基因 Trap,CTSK,Ctr,MMP-9 和转录因子 c-Fos,c-Jun,NFATc1 的表达。中药有效成分对类风湿关节炎相关信号通路的调控作用总结,见表 1。

8 结语与展望

综上所述,多条信号通路介导的炎症反应是 RA 的疾病进展的根本原因,信号通路的过高表达和过低表达均可导致疾病进展,需要更精准合理的调控。不论是细胞水平还是整体水平,中药有效成分通过对 RA 的 Wnt, JAK/STAT, MAPKs, PI3K/Akt,NF- κ B,TLRs,RANKL/RANK/OPG 等不同信号通路进行有效调控,主要是通路中关键信号因子的磷酸化过程,发挥抗炎、促进 RA/FLS 凋亡、抗氧化应激、减轻骨质破坏等作用,从而达到治疗 RA 的

表 1 中药有效成分对类风湿关节炎相关信号通路的调控作用

中药有效成分	作用细胞、组织或模型	作用机制	相关信号通路	参考文献
滁菊总黄酮	AA 大鼠滑膜组织	SFRP4 ↑ ; β -catenin, C-myc ↓	Wnt/ β -catenin	[14]
桑黄多糖	AA 大鼠滑膜组织	SFRP1/2 ↑ ; β -catenin, C-myc, CCND1 ,fibronectin ↓	Wnt/ β -catenin	[15]
漏芦总黄酮	AA 大鼠滑膜组织	β -catenin, C-myc, CCND1 ↓ ;SFRP1/2/4 ↑	Wnt/ β -catenin	[16]
黄芪甲苷	正常 FLS	β -catenin ↓ ; MMP-7, CTX-Ⅱ ,COMP ↓	Wnt/ β -catenin	[17]
苦参碱	CIA-FLS, CIA 大鼠滑膜组织	p-JAK2, p-STAT1/3 , Bcl-2 ↓ ; Bax, Caspase-3 , Bax/Bcl-2 ↑	JAK/STAT	[24]
姜黄素	RA-FLS	STAT1, STAT3 ,p-JAK2 ↓	JAK/STAT	[25]
威灵仙总皂苷	AA 大鼠滑膜组织	JAK2, STAT3 ,p-JAK2/JAK2 ,p-STAT3/STAT3 ↓	JAK/STAT	[26]
秦艽醇提物	AA 大鼠滑膜组织	p-JAK2, p-STAT3 ↓	JAK/STAT	[27]
穿心莲内酯	RA-FLS	p-p38, p-ERK1/2 ↓	MAPKs	[29]
防风提取物	RA-FLS, CIA 大鼠滑膜组织	NF- κ B, p-ERK, p-JNK, p-p38 ↓	MAPKs, NF- κ B	[30]
淫羊藿苷	CIA 大鼠滑膜组织	p-p65/p65 , p-p38/p38 , I κ B α ↓	MAPKs, NF- κ B	[31]
汉黄芩素	RA-FLS	MMP ↓ ; ROS, p-p38 ↑	MAPKs	[32]
雷公藤甲素	RA-FLS	Ras, p-p38 , p-ERK, p-JNK2 , p-JNK ↓	MAPKs	[33]
黄芪多糖	RSC-364 细胞 RA-FLS	Beclin1 , LC3-Ⅱ , LC3 Ⅱ /LC3I, LC3 , Bax/Bcl-2 ↑ ; p62 , IL-6, TNF- α , p-Akt, p-mTOR ↓	PI3K/Akt	[39]
白藜芦醇	RA-FLS	IL-1 β , MMP-3 , p-Akt ↓	PI3K/Akt	[40]
藤黄酸	CIA 小鼠滑膜组织	TNF- α , IL-1 β , IL-6 , IL-18 , Caspase-3/9 , MMP2/9 , NF- κ B, p-p38 ↓ ;TIMP1 , PI3K, p-Akt ↑	MAPKs, PI3K /Akt, NF- κ B	[41]
粉防己碱	RA-FLS, MH7A 细胞	MMP-2/9 , F-actin , FAK , Rac1 , Cdc42 , RhoA , p-Akt , p-JNK ↓	PI3K/Akt	[42]
人参皂苷	AA 大鼠滑膜组织 , RAW264. 7 细胞	TNF- α , IL-6 , p-I κ B α , p-p65 ↓ ; PPAR γ ↑	NF- κ B	[50]
青藤碱	RA-FLS	VCAM-1 , IL-6 , CCL2 , CXCL8 , CXCL10 , CCL5 , p-I κ B α ↓	NF- κ B	[51]
木瓜三萜	AA 大鼠滑膜组织	TNF- α , IL-1 β , IL-6 , IL-8 , p-Akt, p65 ↓	PI3K/Akt, NF- κ B	[52]
黄芩苷	CIA 大鼠滑膜组织	TLR2 , MyD88 , NF- κ B p65 ↓	NF- κ B , TLRs	[60]
青藤碱	CIA 小鼠滑膜组织	TNF- α , IL-17 , TLR4 , MyD88 , NF- κ B ↓	NF- κ B , TLRs	[61]
青藤碱	RA 外周血树突状细胞	TLR2 , TLR4 ↓	TLRs	[62]
雷公藤甲素	CIA 大鼠关节组织	IL-1 β , IL-6 , iNOS , MMP-13 , RANKL , NF- κ B p65 ↓ ; OPG , OPG/RANKL ↑	NF- κ B , RANKL/ RANK/OPG	[66]
淫羊藿苷	CIA 大鼠血清	RANKL , RANKL/OPG ↓ ; OPG ↑	RANKL/RANK/OPG	[67]
雷公藤红素	CIA 小鼠关节组织、破骨细胞前体 , RAW264. 7 细胞株	Trap , Ctsk , Ctr , MMP-9 , c-Fos , c-Jun , NFATc1 , p-p65 , p-p38 , p-ERK , p-JNK ↓	MAPKs , NF- κ B , RANKL/RANK/OPG	[68]

注：↑. 升高；↓. 降低。

目的。

通过以上文献综述,可以发现目前研究存在的问题。首先,诸多研究仅对 RA 病理过程中少数几个细胞因子、通路、基因等的干预,对辨证论治的机制研究较少,而中医药是在中医辨证理论的指导下使用的,中医是系统医学,注重整体观和个体化,为

了更准确的研究中药对疾病的干预机制,有必要使中医辨证理论以及中药的量效关系更加客观标准化。其次,相关信号通路之间存在交叉和相互作用,仅针对单一通路进行研究有诸多局限性,中药治疗具有多途径、多环节、多靶点的特点和优势,因此未来应加强 RA 不同信号通路间的交联及中药干预

网络化机制的进一步研究。且低水平重复研究的现象比较突出,随着科学技术水平的不断提高、药理学研究方法的不断创新,如基因组学、蛋白组学、代谢组学和计算机网络药理等新方法的普及,未来可从多途径、多角度、更高水平来系统阐明中药治疗 RA 的机制。此外,针对不同中药组分、不同剂量中药配伍的研究也不多见。

随着科研的不断进步和研究方法的不断创新,中药对 RA 的干预机制研究将不断深入,RA 的中药治疗也将有更大的突破。

[参考文献]

[1] Bortoluzzi A, Furini F, Generali E, et al. One year in review 2018: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Clin Exp Rheumatol, 2018, 36 (3) : 347-361.

[2] YU W, ZHANG Z, MIN D, et al. Regulation of B lymphocytes and plasma cells by innate immune mechanisms and stromal cells in rheumatoid arthritis [J]. Expert Rev Clin Immu, 2014, 10(6) :747-762.

[3] 陈晓俊,王健英,金素安,等. 中药影响类风湿性关节炎信号通路的研究进展[J]. 中华中医药学刊,2016, 34(7) :1735-1739.

[4] 潘明柱,荣兵,贾峻,等. 温经通络汤联合针灸治疗风寒湿痹型关节炎的疗效及对患者血清 Wnt-3 α 、 β -catenin 及 BMP-2 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(24) :175-179.

[5] Gori F, Superti-Furga A, Baron R. Bone formation and the Wnt signaling pathway[J]. N Engl J Med,2016,375 (19) :1902-1903.

[6] Lories R J, Corr M, Lane N E. To Wnt or not to Wnt; the bone and joint health dilemma[J]. Nat Rev Rheumatol, 2013,9(6) :328-339.

[7] Clevers H, Nusse R. Wnt/ β -catenin signaling disease [J]. Cell,2012,149(6) :1192-1205.

[8] Sugimura R, LI L. Noncanonical wnt signaling in vertebrate development, stem cells, and diseases [J]. Birth Defects Res C Embryo Today, 2010, 90 (4) : 243-256.

[9] MIAO G C, YANG Y Y, HE X, et al. Wnt signaling pathway in rheumatoid arthritis, with special emphasis on the different roles in synovial inflammation and bone remodeling[J]. Cell Signal,2013,25(10) :2069-2078.

[10] Rabelo Fde S, de Mota L M, Lima R A, et al. The Wnt signaling pathway and rheumatoid arthritis [J]. Autoimmun Rev,2010,9(4) :207-210.

[11] XIAO C Y, PAN Y F, GUO X H, et al. Expression of β -

catenin in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes [J]. Scand J Rheumatol, 2011, 40 (1) : 26-33.

[12] Maeda K, Takahashi N, Kobayashi Y. Roles of Wnt signals in bone resorption during physiological and pathological states[J]. J Mol Med,2013,91(1) :15-23.

[13] Terpos E, Fragiadaki K, Konsta M, et al. Early effects of IL-6 receptor inhibition on bone homeostasis: a pilot study in women with rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Rheumatol,2011,29(6) :921-925.

[14] 缪成贵,刘健,张永和,等. 滁菊总黄酮调控类风湿性关节炎模型大鼠滑膜组织 Wnt 通路 SFRP4 表达[J]. 中南大学学报:医学版,2013,38(7) :715-721.

[15] 缪成贵,周国梁,秦梅颂,等. 桑黄多糖对类风湿性关节炎模型大鼠关节滑膜经典 Wnt 信号的影响[J]. 四川大学学报:医学版,2015,46(3) :376-379.

[16] 缪成贵,徐健,高虎,等. 禹州漏芦总黄酮抑制佐剂性关节炎大鼠 Wnt 信号[J]. 中国中药杂志,2015,40 (1) :129-133.

[17] 王德刚,许传勇,姜玉祥,等. 黄芪甲苷对 Wnt/ β -catenin 信号通路活化的人滑膜细胞和人软骨细胞共培养体系 MMP-7、CTX-II、COMP 的调控作用[J]. 中国中医急症,2016,25(5) :795-798,807.

[18] Malemud C J. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis[J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2018,10(5/6) :117-127.

[19] 陈呢喃,张冬青. JAK-STAT 信号通路在类风湿关节炎中的研究进展[J]. 现代免疫学,2013,33(5) : 425-428.

[20] Walker J G, Smith M D. The JAK-STAT pathway in rheumatoid arthritis [J]. J Rheumatol, 2005, 32 (9) : 1650-1653.

[21] 高薇,杨娉婷,赵丽娟. JAK/STAT 信号转导通路与类风湿关节炎[J]. 中华风湿病学杂志,2006,10(9) : 563-566.

[22] Kasperkovitz P V, Verbeet N L, Smeets T J, et al. Activation of the STAT1 pathway in rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis,2004,63(3) :233-239.

[23] Krause A, Scaletta N, Ji J D, et al. Rheumatoid arthritis synoviocyte survival is dependent on Stat3 [J]. J Immunol,2002,169(11) :6610-6616.

[24] YANG Y, DONG Q, LI R. Matrine induces the apoptosis of fibroblast-like synoviocytes derived from rats with collagen-induced arthritis by suppressing the activation of the JAK/STAT signaling pathway[J]. Int J Mol Med, 2017,39(2) :307-316.

[25] WANG H, FANG Y, WANG Y, et al. Inhibitory effect of curcumol on Jak2-STAT signal pathway molecules of

fibroblast-like synoviocytes in patients with rheumatoid arthritis [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012,doi:10.1155/2012/746426.

[26] 邓龙飞,汪永忠,韩燕全,等. 威灵仙总皂苷抑制佐剂性关节炎大鼠 JAK2/STAT3 信号通路[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2015,31(2):153-158.

[27] 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.

[28] de Launay D, Van de S M G, de Hair M J, et al. Selective involvement of ERK and JNK mitogen-activated protein kinases in early rheumatoid arthritis (1987 ACR criteria compared to 2010 ACR/EULAR criteria) : a prospective study aimed at identification of diagnostic and prognostic biomarkers as well as therapeutic targets [J]. Ann Rheum Dis,2012,71(3):415-423.

[29] LI Z Z, TAN J P, WANG L L, et al. Andrographolide benefits rheumatoid arthritis via inhibiting MAPK pathways[J]. Inflammation,2017,40(5):1599-1605.

[30] KONG X, LIU C, ZHANG C, et al. The suppressive effects of saposhnikovia divaricata (fangfeng) chromone extract on rheumatoid arthritis via inhibition of nuclear factor- κ B and mitogen activated proteinkinases activation on collagen-induced arthritis model [J]. J Ethnopharmacol,2013,148(3):842-850.

[31] YANG G, LI S, YUAN L, et al. Effect of nobiletin on the MAPK/NF- κ B signaling pathway in the synovial membrane of rats with arthritis induced by collagen[J]. Food Funct,2017,8(12):4668-4674.

[32] 王慧莲,孟庆良,李松伟,等. 汉黄芩素通过激活活性氧簇介导的 p38 MAPK 信号通路诱导类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞凋亡[J]. 中国骨质疏松杂志,2017,23(7):890-895.

[33] 王建竹,连金饶,孔祥英,等. 雷公藤甲素对 TNF- α 诱导的滑膜细胞增殖的影响及对 Ras-MAPKs 信号转导通路的调控作用[J]. 中国中药杂志,2010,35(7):888-891.

[34] Pastorino J G, CHEN S T, Tafani M, et al. The overexpression of Bax produces cell death upon induction of the mitochondrial permeability transition[J]. J Biol Chem,1998,273(13):7770-7775.

[35] 张玲玲,魏伟. BAFF/BAFF-R 通过 PI3K/Akt/mTOR 信号转导通路调节 B 淋巴细胞功能在类风湿关节炎发病机制中的意义[J]. 中国药理学通报,2010,26(7):847-850.

[36] JIA Q, CHENG W, YUE Y, et al. Cucurbitacin E inhibits TNF- α -induced inflammatory cytokine production in human synoviocyte MH7A cells via suppression of PI3K/Akt/NF- κ B pathways[J]. Int Immunopharmacol,2015,29(2):884-890.

[37] Pringle L M, Young R, Quick L, et al. Atypical mechanism of NF- κ B activation by TRE17/ubiquitin-specific protease 6(USP6) oncogene and its requirement in tumorigenesis [J]. Oncogene, 2012, 31 (30): 3525-3535.

[38] Tas S W, Maracle C X, Balogh E, et al. Targeting of proangiogenic signalling pathways in chronic inflammation[J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12 (2): 111-122.

[39] MENG Q, DU X, WANG H, et al. Astragalus polysaccharides inhibits cell growth and pro-inflammatory response in IL-1 β -stimulated fibroblast-like synoviocytes by enhancement of autophagy via PI3K/Akt/mTOR inhibition [J]. Apoptosis, 2017, 22 (9): 1138-1146.

[40] TIAN J, CHEN J W, GAO J S, et al. Resveratrol inhibits TNF- α -induced IL-1 β , MMP-3 production in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes via modulation of PI3kinase/Akt pathway [J]. Rheumatol Int,2013,33(7):1829-1835.

[41] WANG Q L, YANG D Z, LV C. Antiinflammatory effects of gambogic acid in murine collageninduced arthritis through PI3K/Akt signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2018,17(3):4791-4796.

[42] LV Q, ZHU X Y, XIA Y F, et al. Tetrandrine inhibits migration and invasion of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes through down-regulating the expressions of Rac1, Cdc42, and RhoA GTPases and activation of the PI3K/Akt and JNK signaling pathways [J]. Chin J Nat Med,2015,13(11):831-841.

[43] SUN J, XV G, WANG Z, et al. The effect of NF- κ B signalling pathway on expression and regulation of nacrein in pearl oyster, pinctada fucata[J]. PLoS One, 2015,doi:10.1371/journal.pone.0131711.

[44] Ghosh S, Karin M. Missing pieces in the NF-kappaB puzzle[J]. Cell,2002,109(1):81-96.

[45] Okamoto H, Cujec T P, Yamanaka H, et al. Molecular aspects of rheumatoid arthritis: role of transcription factors[J]. FEBS J,2008,275(18):4463-4470.

[46] Aya K, Alhawagri M, Hagen-Stapleton A, et al. NF-(kappa) B-inducing kinase controls lymphocyte and osteoclast activities in inflammatory arthritis[J]. J Clin Invest,2005,115(7):1848-1854.

[47] XIA Z B, MENG F R, FANG Y X, et al. Inhibition of NF- κ B signaling pathway induces apoptosis and suppresses proliferation and angiogenesis of human

fibroblast-like synovial cells in rheumatoid arthritis[J]. Medicine,2018,97(23):10920.

[48] Tas S W, Vervoordeldonk M J, Hajji N, et al. Local treatment with the selective IkappaB kinase beta inhibitor NEMO-binding domain peptide ameliorates synovial inflammation[J]. Arthritis Res Ther, 2006, 8(4):86.

[49] Okamoto H, Yoshio T, Kaneko H, et al. Inhibition of NF-kappaB signaling by fasudil as a potential therapeutic strategy for rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2010,62(1):82-92.

[50] ZHANG L, ZHU M, LI M, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates adjuvant-induced arthritis in rats via modulation of PPAR- γ /NF- κ B signal pathway[J]. Oncotarget,2017,8(33):55384-55393.

[51] CHEN D P, WONG C K, LEUNG P C, et al. Anti-inflammatory activities of Chinese herbal medicine sinomenine and Liang Miao San on tumor necrosis factor- α -activated human fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 137(1):457-468.

[52] 王海燕,覃慧林,张永峰,等. 木瓜三萜对佐剂性关节炎大鼠关节滑膜组织中 Akt,NF- κ B 和促炎因子的表达影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(5):141-146.

[53] Shotorbani S S,SU Z L,XU H X. Toll-like receptors are potential therapeutic targets in rheumatoid arthritis[J]. World J Biol Chem,2011,2(7):167-172.

[54] Ospelt C,Brentano F,Rengel Y,et al. Overexpression of toll-like receptors 3 and 4 in synovial tissue from patients with early rheumatoid arthritis:toll-like receptor expression in early and longstanding arthritis[J]. Arthritis Rheum,2008,58(12):3684-3692.

[55] Seibl R, Birchler T, Loeliger S, et al. Expression and regulation of Toll-like receptor 2 in rheumatoid arthritis synovium[J]. Am J Pathol,2003,162(4):1221-1227.

[56] HUANG Q, MA Y, Adebayo A, et al. Increased macrophage activation mediated through toll-like receptors in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(7):2192-2201.

[57] Tamaki Y,Takakubo Y,Hirayama T,et al. Expression of Toll-like receptors and their signaling pathways in rheumatoid synovitis[J]. J Rheumatol, 2011, 38(5):810-820.

[58] Abdollahi-Roodsaz S,Joosten L A,Koenders M I,et al. Stimulation of TLR2 and TLR4 differentially skews the balance of T cells in a mouse model of arthritis[J]. J Clin Invest,2008,118(1):205-216.

[59] Hayashi T, Gray C S, Chan M, et al. Prevention of autoimmune disease by induction of tolerance to Toll-like receptor 7[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2009,106(8):2764-2769.

[60] 白琳,杨雨欣,万巧凤,等. 黄芩苷经 TLR2/NF- κ B 途径减轻类风湿关节炎大鼠滑膜炎[J]. 中国药理学通报. 2017,33(11):1569-1573.

[61] 张玉萍. 青藤碱对胶原诱导性关节炎小鼠滑膜 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路的影响[D]. 合肥:安徽中医药大学,2016.

[62] 余克强,罗仁. 青藤碱对类风湿关节炎患者外周血树突状细胞 TLR2 和 TLR4 表达的影响[J]. 中华中医药杂志,2009,24(3):316-319.

[63] Romas E,Sims N A,Hards D K,et al. Osteoprotegerin reduces osteoclast numbers and prevents bone erosion in collagen-induced arthritis[J]. Am J Pathol,2002,161(4):1419-1427.

[64] Takayanagi H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems[J]. Nat Rev Immunol,2007,7(4):292-304.

[65] Baud'huin M,Lamoureux F,Duplomb L,et al. RANKL, RANK,osteoprotegerin:key partners of osteoimmunology and vascular diseases[J]. Cell Mol Life Sci,2007,64(18):2334-2350.

[66] ZENG J Z, MA L F, MENG H, et al. (5R)-5-hydroxytryptolide (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.

[67] 刘益杰,冯伟,何东仪,等. 淫羊藿苷对Ⅱ型胶原诱导型关节炎大鼠骨破坏及血清 RANKL/OPG 的干预作用[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(9):1221-1225.

[68] GAN K,XU L,FENG X,et al. Celastrol attenuates bone erosion in collagen-Induced arthritis mice and inhibits osteoclast differentiation and function in RANKL-induced RAW 264. 7[J]. Int Immunopharmacol,2015,24(2):239-246.

[责任编辑 孙丛丛]