

## 强直性脊柱炎的发病机制及中药干预研究进展

王振东<sup>1</sup>, 杨娟娟<sup>1</sup>, 李浩林<sup>1</sup>, 芦栋生<sup>1</sup>, 柏倩<sup>1</sup>, 程伟刚<sup>1</sup>, 陈平<sup>2</sup>, 王海东<sup>2\*</sup>

(1. 甘肃中医药大学, 兰州 730000; 2. 甘肃省中医院, 兰州 730050)

**[摘要]** 强直性脊柱炎(AS)是一种以慢性腰背痛为主要临床表现的炎症性自身免疫性疾病,主要影响中轴关节,也可累及外周关节和多种器官,严重者出现脊柱强直或畸形,影响患者的生活质量和身体健康。AS发病因素复杂,与遗传、免疫、肠道菌群等相关,发病机制暂未明确。其中,炎症反应、骨破坏和异位骨化为AS的主要病理特征,在AS疾病进程中具有重要作用。中医药具有多靶点、多途径、多成分等药理学作用,可通过抗炎、抑制骨破坏和防治异位骨化防治AS,且临床效果显著,但未见相关文献报道。因此,该综述通过阐述炎症反应、骨破坏和异位骨化与AS发生发展的关系,总结中医药从抗炎、抑制骨破坏和防治异位骨化治疗AS的最新研究报道,旨在为进一步研究中医药在AS防治中提供参考和新的思路与方向。

**[关键词]** 中医药; 强直性脊柱炎; 炎症反应; 骨破坏; 异位骨化

**[中图分类号]** R2-0;R33;G353.11;R593.23 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)22-0289-10

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20240536 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20240422.1418.001>

**[网络出版日期]** 2024-04-23 15:30:58

### Research Progress on Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis and Intervention of Traditional Chinese Medicine: A Review

WANG Zhendong<sup>1</sup>, YANG Juanjuan<sup>1</sup>, LI Haolin<sup>1</sup>, LU Dongsheng<sup>1</sup>, BAI Qian<sup>1</sup>, CHENG Weigang<sup>1</sup>,  
CHEN Ping<sup>2</sup>, WANG Haidong<sup>2\*</sup>

(1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Lanzhou 730000, China;

2. Gansu Provincial Hospital of TCM Rheumatism Osteopathy Center, Lanzhou 730050, China)

**[Abstract]** Ankylosing spondylitis (AS) is an inflammatory autoimmune disease with chronic low back pain as the main clinical manifestation, which mainly affects the axial joints, peripheral joints and various organs. In severe cases, the spine is stiff or deformed, which affects the quality of life and health of patients. The pathogenic factors of AS are complex, which are related to heredity, immunity and intestinal flora. The pathogenesis of AS is not clear yet. Among them, inflammatory reaction, bone destruction and heterotopic ossification are the main pathological features of AS, which play an important role in the disease process of AS. Traditional Chinese medicine has multi-target, multi-channel and multi-component pharmacological effects, which can prevent and treat AS by anti-inflammation, inhibiting bone destruction and preventing heterotopic ossification, and the clinical effect is remarkable, but there is no relevant literature report. Therefore, this review expounds the relationship between inflammatory reaction, bone destruction and heterotopic ossification and the occurrence and development of AS, and summarizes the latest research reports of traditional Chinese medicine in treating AS from anti-inflammatory, inhibiting bone destruction and preventing heterotopic ossification, aiming at providing reference and new ideas and directions for further research on the prevention and treatment of AS by

**[收稿日期]** 2024-01-08

**[基金项目]** 甘肃省名中医王海东传承工作室项目[国中医药规财函(2021)242号];甘肃省科技计划项目(23JRR A1535)

**[第一作者]** 王振东,在读硕士,从事风湿病中医药防治研究,E-mail:q373578865@163.com

**[通信作者]** \*王海东,主任医师,从事风湿病中医药防治研究,E-mail:whaidong5895@163.com

traditional Chinese medicine.

**[Keywords]** traditional Chinese medicine; ankylosing spondylitis; inflammatory reaction; bone destruction; heterotopic ossification

强直性脊柱炎(AS)是一种慢性炎症性自身免疫性疾病,主要影响中轴关节,也可累及外周关节和多种器官。AS发病与遗传、免疫反应和成骨通路等多种因素有关,但是具体机制尚不明确。流行病学调查显示,我国AS患病率约为0.26%,且男性较女性的发病比例更高、疾病进展更快、病情更加严重<sup>[1]</sup>。炎症反应、骨破坏和病理性新骨形作为AS的主要病理特征,严重影响AS发生发展,故抗炎、抑制骨破坏和防治异位成骨分化是治疗AS有效策略。目前,临床治疗AS以药物治疗和手术治疗为主,临床疗效显著,但仍有部分患者症状会持续加重,出现严重感染、血液学异常、胃肠道反应和严重的肝损伤等不良反应,更甚者导致残疾<sup>[2-3]</sup>。因此,寻找有效治疗AS药物是临床亟待解决问题之一。

AS属于中医学“大偻”“龟背风”和“竹节风”等范畴,中医药具有多环节、多途径、多靶点、多层次的药理学作用,在调节免疫系统、抗炎、抗骨化方面有独特作用,尤其是改善AS患者炎症反应及骨稳态失衡方面疗效显著,但缺乏相关作用机制及中医药作用的归纳总结<sup>[4]</sup>。因此,本文从AS的主要病理特征为切入点,通过总结AS相关发病机制,归纳中医药治疗AS作用机制,以期中医药治疗AS的深入研究提供新的理论依据。

## 1 炎症反应

自身免疫介导的炎症是AS发展的始动环节,附着点炎是AS炎症反应的主要病理表现<sup>[5]</sup>。炎症反应过程中,白细胞在附着点部位大量聚集可引起附着点侵蚀、骨髓炎和水肿等。正常状态下,髓鞘组织中包含先天淋巴样细胞(ILC)、天然细胞毒性触发受体2(NCR2)、 $\gamma\delta$ T细胞、常规CD4<sup>+</sup>T和CD8<sup>+</sup>T细胞以及髓系细胞等。这些细胞可产生前列腺素、多种生长因子和促炎细胞因子等作用于生理组织修复和体内平衡<sup>[6]</sup>。病理状态下,肠道微生物、NCR2、损伤相关分子模式(DAMP)和其他抗原产生异常免疫反应,刺激原始T细胞分化为Th1和辅助性T细胞17(Th17),Th17中 $\gamma\delta$ T细胞和ILC组成白细胞介素-23(IL-23)受体(IL-23R),驱动Th17分化和活化,产生白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-22(IL-22)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )<sup>[7]</sup>。而异常的IL-17可提高TNF- $\alpha$ 、白细胞

介素-1 $\alpha$ (IL-1 $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(IL-6)和白细胞介素-8(IL-8)等促炎分子的表达来促进中性粒细胞炎症,并通过活化微血管壁的内皮细胞产生粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和粒细胞-巨噬细胞集刺激因子(GM-CSF)进一步促进中性粒细胞存活,引起附着点炎症及关节外表现<sup>[8]</sup>,进而形成炎性骨破坏。因此,早期介入抗炎治疗,对于延缓AS患者病情进展、保护关节十分必要。

## 2 骨破坏

AS发病常伴随骨破坏,例如病变局部、全身骨质疏松和关节及附着端骨质侵蚀等。正常骨代谢由成骨细胞(OB)的骨形成和破骨细胞(OC)的骨吸收之间的动态平衡所维持。然而,AS早期阶段就已出现骨代谢的失衡,主要表现为OC的骨吸收增加,骨小梁减少,导致骨质疏松症<sup>[9]</sup>。OC是唯一能吸收骨基质的体细胞,起源于骨髓和血液中单核-巨噬细胞系的造血细胞<sup>[10]</sup>,其成熟过程包含破骨前体细胞(OPC)迁移、细胞分化和形成成熟OC等过程。OC成熟后其表面会表达包括抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)、基质金属蛋白酶(MMP)、降钙素受体(CTR)、组织蛋白酶K(CATK)和玻璃黏附蛋白酶受体(VNR)等多种特异性分子,提示OC具有骨吸收能力<sup>[11]</sup>。大量研究发现,在AS发病过程中IL-23/IL-17轴对OC具有重要作用<sup>[12]</sup>。IL-23可通过刺激OPC诱导核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)受体活化因子(RANK)表达和激活DNAX蛋白12(DAP12)来促进OC生成<sup>[13]</sup>。IL-17通过激活OC表达RANK配体(RANKL),通过RANK-RANKL相互作用刺激OC自身诱导骨吸收<sup>[14]</sup>。当RANKL与RANK结合后,会进一步激活下游的级联反应,例如:首先激活的是肿瘤坏死因子受体相关因子系列蛋白(TRAFs)<sup>[15]</sup>;TRAF激活后,通过激活包括NF- $\kappa$ B、胞外信号调节激酶(ERK)、c-Jun氨基末端激酶(JNK)、NF- $\kappa$ B抑制因子激酶(IKK)、p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)-丝裂原活化蛋白激酶2(MK2)、激活蛋白-1(AP-1)和磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)等下游信号分子,激活和维持OC生存<sup>[16]</sup>。此外,自身免疫失衡导致Th17/调节性T细胞(Treg)比例失衡,抑制Treg细胞表达,促进Th17表达,进一步促进促炎因子的表达,上调

RANKL的表达,激活骨保护素(OPG)/RANKL/RANK信号通路,使OC骨吸收作用增强,OB功能抑制,造成进行性骨量丢失、骨强度降低<sup>[17]</sup>。因此,调控OC表面的特异分子、Th17/Treg和IL-23/IL-17轴介导的RANKL/RNAK通路中的相关蛋白和分子,对于通过抑制骨吸收,进而防治AS疾病进展具有重要意义(见增强出版附加材料)。

### 3 异位骨化

在AS疾病后期,骨吸收能力减弱,OB的成骨分化增加,骨基质分泌致使骨边缘形成新骨,导致异位骨化<sup>[18]</sup>。异位骨化是AS的主要病理特征,当骨赘桥接整个关节腔时,受影响的关节将被固定,导致轴向关节僵硬、脊柱强直和永久性残疾<sup>[19]</sup>。研究表明,OB对AS病理性新骨形成具有重要作用,其中,间充质干细胞(MSC)作为OB的主要来源,既能促进新骨形成,又能加速炎症反应,在AS的疾病过程中扮演着重要角色。而MSCs在多种细胞因子和激素的刺激下可定向分化为骨原细胞,骨原细胞在分化为成骨前体细胞后会进入快速增殖期,产生细胞外基质(ECM)使其分化为钙盐沉积的骨架且表达Runx-2相关转录因子-2(Runx-2)。且随着成骨细胞前体增殖能力的下降,I型胶原(Col I)、基质钙蛋白和碱性磷酸酶(ALP)等ECM成熟相关基因被激活,有机基质开始合成并分泌形成类骨质。完全成熟的OB进一步加强骨钙蛋白(OCN)、骨桥蛋白(OPN)和骨涎蛋白等ECM钙化相关蛋白的表达,调节局部离子浓度,加速钙盐的沉积使ECM发生矿化形成新骨<sup>[20]</sup>。目前,除MSC之外,成纤维细胞(FLS)在刺激下可产生大量胶原纤维和基质,也是一种具有高级成骨潜能的成骨细胞<sup>[21]</sup>。

成骨分化过程中,多种激素和细胞因子参与这一过程<sup>[22-23]</sup>。其中Runx-2和Osterix是重要的成骨特异性转录因子,通过调控成骨细胞分裂周期和分化表型来参与OB分化<sup>[24]</sup>。其他激素和细胞因子通过相关受体,激活相应通路,调控成骨细胞分化<sup>[25-27]</sup>,BMP、Wnt和Notch是最重要的信号通路。

BMP属于转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )家族,BMP与丝氨酸/苏氨酸激酶受体结合,一方面可激活Smad介导的经典信号通路,另一方面可通过PI3K/Akt、LIM激酶1(LIMK1)和各种类型MAPK介导的非经典BMP信号通路启动细胞内转导级联反应。研究表明,BMP-2、4、5、6、7等几种BMP具有很强的成骨能力<sup>[28]</sup>。其中BMP-2在BMP-4的协调下,可控制从Runx-2到OSX阳性OB的转变。另一方面,

BMP-7可促进OB分化标志物ALP的活性表达,并增强钙矿化。多项研究也表明,BMP在调节OB和OC的分化和功能方面发挥重要作用<sup>[29-31]</sup>。

Notch信号转导是一种高度保守的细胞间信号通路系统,可调节细胞增殖和分化,决定细胞命运,并参与胚胎和成体组织中骨骼组织的发育和再生等细胞过程<sup>[32]</sup>。Notch信号转导由配体、受体、DNA结合蛋白和下游转录基因4部分组成,可直接或间接地与其他信号通路相互作用,例如可与OB、骨细胞和OC中的Wnt和BMP信号通路作用,以调节骨骼组织发育<sup>[33]</sup>。Notch信号转导对OB和OC形成具有双重作用。Notch信号转导激活不仅增强成骨分化和骨矿化过程,还能抑制Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)信号传导来抑制成骨。骨细胞中的Notch激活可以通过减少硬化蛋白(Sost)和Dickkopf相关蛋白-1(DKK-1)及增加Wnt信号传导来抑制骨吸收并增加骨体积<sup>[34]</sup>,而Notch信号抑制剂可增强成骨过程。

Wnt信号通路可以调节胚胎生长到组织再生的各种生物活动,主要分为Wnt/ $\beta$ -catenin经典通路和Wnt/PCP和Wnt/ $Ca^{2+}$ 非经典Wnt通路<sup>[35-36]</sup>。Wnt蛋白家族中Wnt1、Wnt4、Wnt3a、Wnt5a、Wnt5b、Wnt10a等在OB生成过程中起着至关重要的作用<sup>[37]</sup>。其中,Wnt1可激活mTORC1通路,促进OB的分化和矿化;Wnt4通过激活非经典的Wnt通路促进OB分化,并阻碍骨骼炎症和骨重塑。Wnt3a可以阻止成熟和未成熟OB的程序性死亡,以及MSC转化为软骨细胞的过程;Wnt5a可通过增强或阻碍骨骼中的典型Wnt通路,在OB和OC的分化方面具有独特的作用;Wnt5b与骨骼发育过程中的MSC分化和软骨细胞增殖有关;Wnt10a可在OB生成过程中阻碍脂肪细胞的形成,从而促进骨质形成。目前已有大量研究证实<sup>[38-40]</sup>,Wnt信号通路在AS的疾病进程中具有重要作用。

因此对相应靶点、信号通路进行调控,通过控制OB分化,减少异常骨化的发生,对AS的防治具有重要意义(见增强出版附加材料)。

## 4 中医药对AS防治

### 4.1 抑制炎症反应

4.1.1 中药单体 丹皮酚是牡丹皮中的有效成分,具有抗炎、镇痛等多种药理作用<sup>[41]</sup>。郑家春等<sup>[42]</sup>研究发现,丹皮酚可通过抑制p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)通路,缓解AS滑膜细胞损伤和炎症浸润,并降低磷酸化MAPK激酶(p-MKK)3/6/

MKK3/6、p-p38 MAPK/p38 MAPK 蛋白的表达,进一步抑制 AS 炎症反应。邢伟等<sup>[43]</sup>研究发现,丹皮酚通过降低小鼠后足关节炎体征评分、Wnt5a、RANK 及 Smad1 水平;上调 ALP、骨钙素(BGP)、DKK-1 表达水平,进一步调节 Wnt 通路,延缓 AS 骨化过程。青藤碱是青藤中的有效成分,研究表明青藤碱具抗炎、镇痛、免疫抑制等多种作用<sup>[44]</sup>。DONG<sup>[45]</sup>研究发现,青藤碱可通过抑制炎症介质、p38 MAPK/NF- $\kappa$ B 通路和下调氧化应激,并以剂量依赖性方式降低 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、p-p38 MAPK 和环氧合酶-2(COX-2)的水平;增加超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白(I $\kappa$ B)水平,抑制 AS 炎症反应。白藜芦醇可从虎杖、何首乌和藜芦等植物中提取,具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎等多种作用<sup>[46]</sup>。DING 等<sup>[47]</sup>发现,白藜芦醇可通过抑制 Toll 样受体 4 (TLR4)/NF- $\kappa$ B/NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3)通路,恢复肠黏膜屏障功能,调节肠道菌群的组成,并降低 TNF- $\alpha$ 、IL-17A、IL-6、IFN- $\gamma$  等促炎细胞因子和 NLRP3 炎症小体的表达,从而抑制 AS 炎症反应。此外白藜芦醇还可增加 AS 小鼠的闭塞带-1 和闭塞蛋白的表达、增加乳酸菌和双歧杆菌的水平并可降低粪肠球菌和大肠杆菌的水平。安石榴苷是广泛存在于石榴中的一种生物活性多酚,具有强大的抗炎、抗氧化和抗增殖作用<sup>[48-49]</sup>。FENG 等<sup>[50]</sup>用安石榴苷对 BALB/c 小鼠诱导的脊柱炎模型实验发现,安石榴苷可通过减少氧化应激,降低血清 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-17A 和 IL-23 等炎症介质;降低脂质过氧化丙二醛(MDA)和 ROS 水平;降低 NF- $\kappa$ B p65、JAK2 和 pSTAT3 水平;增强 CAT、GSH-Px 和 SOD 活性,从而调节 Th17 细胞、IL-17A/IL-23 轴和 NF- $\kappa$ B/TH17/JAK2/STAT3 信号通路。野菊花是一种常用中药,含有黄酮类、萜类、挥发油等多种成分,具有抗菌消炎、免疫抑制、抗氧化等多种作用<sup>[51]</sup>。DONG 等<sup>[52]</sup>使用野菊花提取物对 BALB/c 小鼠的研究发现,野菊花可下调氧化应激、抑制炎症介质和 NF- $\kappa$ B、增加 DKK-1 和 SOST 水平,并可缓解小鼠后腿关节的爪肿胀和僵硬程度、降低小鼠血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 等炎症因子和 MDA、CAT、GSH-Px、SOD 的水平。此外野菊花提取物还可降低 NF- $\kappa$ B p65 蛋白的表达并提高 DKK-1 和 SOST 蛋白的水平。姜黄素是姜黄根中的一种有效成分,具有抗氧化、降血糖和抗炎等多种作用,有研究团队发现,纳米姜黄素可增加 AS 患者 Treg 细胞频率、

miR-146a 和叉头框蛋白 P3(FoxP3)的表达,降低 miR-17 和 miR-27 的表达<sup>[53-54]</sup>。此外,纳米姜黄素可增加 AS 患者 IL-10 和 TGF- $\beta$  的水平,降低 IL-6 的表达水平。另外研究提示,纳米姜黄素不仅可使 AS 患者的视黄酸相关孤儿受体  $\gamma$ (ROR $\gamma$ t)、IL-17 相关 miRNA 的表达下降,还可降低 miR-141、miR-155 和 miR-200 mRNA 等 Th17 相关 mRNA 的表达水平。这一系列实验结果表明,纳米姜黄素不仅可通过调节 Treg 细胞,降低 AS 患者炎症水平,还可调节 AS 患者 Th17 细胞活性,达到治疗 AS 的目的。丹参为一种常用的中草药,含有丹参酮 II<sub>A</sub>、隐丹参酮和二氢丹参酮等多种成分,具有抗炎和抗肿瘤等作用<sup>[55]</sup>,FANG 等<sup>[56]</sup>体外实验发现,隐丹参酮和丹参酮 II<sub>A</sub> 可通过下调过氧化物合酶 2(PTGS2)、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达,降低炎症反应,抑制 AS 患者外周血单核细胞中 PTGS2、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达。

**4.1.2 中药复方** 解毒除湿通督汤由银花藤、半枝莲、知母、白芍、桂枝、生地黄、土茯苓、苍术、蜈蚣、狗脊组成,可起到清热解毒、健脾祛湿、活血通督功效。解毒除湿通督汤可降低 AS 患者血清 C 反应蛋白(CRP)、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平,可改善 AS 患者中医症候评分及枕墙距、指地距和晨僵时间<sup>[57]</sup>。十全育真汤是张锡纯所创,由野台参、生黄芪、知母、玄参、生龙骨、生牡蛎、生山药、丹参、三棱、莪术组成,主治阴虚劳热。十全育真汤可以通过抑制 AS 患者 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 和 IL-17 等炎症因子和 RORC 基因的表达,促进 TGF- $\beta$  和 IL-10 等抑炎因子和 FoxP3 基因的表达,进而纠正 Th17/Treg 免疫失衡,从而达到治疗 AS 的目的<sup>[58]</sup>。益肾通督方是北京中医医院的经验方,由狗脊、杜仲、骨碎补、苍术、虎杖、补骨脂、知母、豨莶草、土茯苓、黄柏、薏苡仁、泽兰、牛膝、续断、甘草组成,具有补肝益肾、清热利湿、活血化瘀的功效。益肾通督方可通过减缓炎症进展,下调 AS 患者血清中外周血单个核细胞(PBMC)miR-155 和 miR-223 表达,降低 TNF- $\alpha$ 、IL-17 和可溶性白介素 6 受体 1(LAIR-1)的分泌水平,从而改善 AS 患者症状和体征<sup>[59]</sup>。补肾清热汤是西安市第五医院的经验方,全方由苍术、川牛膝、狗脊、防己、虎杖、生地黄、豨莶草、生薏苡仁、炒黄柏、知母、杜仲、续断、炙甘草组成,具有益肾除湿热的功效。补肾清热汤可抑制炎症、调节免疫和促进骨质修复,并降低 AS 患者血清中 IL-18、IL-37、COX-2 表达水平;提高免疫球蛋白(Ig)M、IgG 和 BMP-2 表达水平,进而缓解 AS 患者的症状和体

征<sup>[60]</sup>。芪黄健脾滋肾颗粒由安徽中医药大学第一附属医院风湿科所创立,由黄芪、茯苓、覆盆子、金樱子、盐菟丝子、熟地黄、山药、麸炒白术、女贞子组成,具有健脾滋肾的功效。芪黄健脾滋肾颗粒可抑制炎症反应、调节免疫,并降低血清中TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-17的表达水平,从而改善AS患者的症状和体征<sup>[61]</sup>。通痹舒筋丸为河南中医药大学第一附属医院经验方,本方由麻黄、苍术、醋乳香、醋没药、川牛膝、全蝎、僵蚕、细辛、制天南星、制马钱子等药物组成,具有补肝肾、强筋骨、祛寒湿、舒筋络之效。通痹舒筋丸可减轻炎症反应,降低AS患者IL-17、IL-23和TNF- $\alpha$ 的表达,改善CRP和红细胞沉降(ESR)水平,进而缓解AS患者的症状和体征<sup>[62]</sup>。强脊方是杨毓华教授经验方,由当归、制川乌、制草乌、薏苡仁、细辛、萆薢、红花、白芷、制南星、地龙、牛膝、赤芍、白芍、杜仲、狗脊、葛根、淫羊藿和五加皮等组成,具有补肝肾、祛风湿、强筋骨之效。强脊方可降低Th17细胞的表达,减少IL-6、IL-23的分泌水平。这表明强脊方可通过减少Th17细胞数量,抑制炎症因子的分泌,从而减轻AS患者炎症反应<sup>[63]</sup>。痹祺胶囊由天津达仁堂京万红药业有限公司研制,由马钱子、地龙、党参、丹参、三七、牛膝、茯苓、白术、甘草、川芎等组成,具有祛风除湿、益气养血、活血止痛的功效。痹祺胶囊可提高AS患者血清中IL-4和IL-10的表达水平,降低TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 的表达水平,从而改善患者的症候和体征<sup>[64]</sup>。肾着汤出自《金匮要略》,由干姜、茯苓、甘草、白术等组成,具有散寒除湿止痛、补益肝肾的功效。肾着汤可通过提高T淋巴细胞亚群、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平改善机体免疫功能,降低CRP、ESR、IL-17、IL-23,血小板水平,从而抑制炎症反应,缓解AS患者症状<sup>[65]</sup>。新风胶囊是刘健教授团队在新安医学治痹思想指导下创立,由黄芪、雷公藤、薏苡仁和蜈蚣等组成,具有益气健脾,通络止痛的功效。新风胶囊可减少外周血中I $\kappa$ B $\alpha$ 、IKK $\beta$ 、p65、p50 mRNA和p65、p50蛋白的表达,以抑制NF- $\kappa$ B信号通路活化,降低AS患者血清中纤溶酶原抑制剂-2(PAI-2)、TNF- $\alpha$ 、血栓烷A2(TXA2)、前列环素I<sub>2</sub>(PGI<sub>2</sub>)、血小板 $\alpha$ -颗粒膜蛋白(GMP-140)、IL-1 $\beta$ 和IL-6水平,升高IL-4和IL-10水平以减轻炎症反应和维持机体Th1/Th2动态平衡状态,从而达到治疗AS的目的<sup>[66]</sup>。

综上所述,炎症在AS的发生发展中具有重要作用,抑制炎症进程可有效抑制AS的发展。目前研究也证明中药单体和复方通过抑制炎症可在AS

的治疗中取得良好的效果,具体中药及调控机制见增强出版附加材料。

**4.2 防治骨破坏** 紫草是常用的一种中草药,具有免疫调节、抗氧化和抗炎等多种作用<sup>[67]</sup>。研究发现,紫草素可通过降低AS模型大鼠外周血中Th17细胞比例、Th17/Treg值,升高Treg细胞比例,以改善AS大鼠T淋巴细胞亚群平衡<sup>[68]</sup>。通过降低AS大鼠模型血清中IL-17、IL-6、GM-CSF表达水平,升高IL-10的表达水平,以抑制Th17/Treg免疫失衡和炎症反应;降低关节组织中GATA2、活化T细胞核因子1(NFATc1)、原癌基因c-Fos、RANK、RANKL、p-NF- $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B蛋白表达和破骨细胞数目,升高OPG蛋白的表达,进而改善OPG/RANKL/RANK成骨-破骨耦联失衡,抑制OC分化,减轻AS模型大鼠骶髂关节的炎症浸润。JI等<sup>[69]</sup>将ASMSCs和健康供体间充质干细胞(HDMSCs)与PBMCs共培养后发现,相较于HDMSCs/PBMCs,ASMSCs/PBMCs组的NFATc1及特异性破骨细胞标志物TRAP和CTSK均明显降低。Circ-0110634通过TNFR2和TRAF2结合,可调节TRAF2抑制OC生成。雷公藤甲素干预后,可降低circ-0110634的外泌体转移以促进ASMSCs外泌体抑制PBMCs的OC生成。对DBA/1关节炎小鼠模型的实验表明,雷公藤甲素可通过抑制circ-0010634减轻DBA/1小鼠的关节炎。上述结果表明,雷公藤甲素通过抑制circ-0010634从ASMSC到PBMC的外泌体转移来减弱AS中的OC生成,从而达到治疗AS的目的,具体中药及调控机制见增强出版附加材料。

### 4.3 抑制异位骨化

**4.3.1 中药单体** 黄芪总黄酮具有免疫调节、抗氧化活性等多种作用,是黄芪主要的活性成分之一<sup>[70]</sup>。焦士军等<sup>[71]</sup>对AS大鼠的研究中发现,黄芪总黄酮可降低IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-8等炎症因子以及ALP和BGP水平,升高I型前胶原氨基端原肽(PINP)含量;降低脊柱组织中IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-8、Notch1、hes家族bHLH转录因子1(Hes1)、Wnt1和 $\beta$ -catenin的水平,提高BMP-2和TGF- $\beta$ <sub>1</sub>蛋白的表达,以抑制Notch-Wnt信号通路,改善AS大鼠炎症反应和成骨转化。吴琪等<sup>[72]</sup>研究发现,丹皮酚可通过抑制Wnt和BMP/Smad信号通路,提高DKK-1水平,阻止滑膜细胞成骨分化,并改善AS小鼠滑膜细胞细胞质中线粒体、溶酶体、粗面内质网的形态,降低AS小鼠血清中TNF- $\alpha$ ;滑膜组织中BMP-2、细胞内核心结合因子 $\alpha$ 1(Cbfa1)和Smad1 mRNA表达。

葛根素是葛根的主要有效成分,具有提高机体免疫力、抗炎及调控骨代谢等多种作用<sup>[73]</sup>。张腾飞等<sup>[74]</sup>研究发现,葛根素不仅可抑制AS成纤维细胞增殖,还可抑制IL-6、TNF- $\alpha$ 、OCN和OPN蛋白的表达,降低ALP和Col I基因mRNA的表达,从而抑制AS成纤维细胞的成骨性分化。雷公藤多苷具有抗炎和调节免疫等多种作用,许林帅等<sup>[75]</sup>体外实验发现,雷公藤多苷可降低AS滑膜成纤维细胞中前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)、IL-17和IL-22等多种炎症因子及BMP-2和miR-21 mRNA的表达,从而达到防治AS异位骨化的目的。邹宇聪等<sup>[76]</sup>研究发现,雷公藤多苷联合淫羊藿苷可减少AS小鼠骨密度丢失,降低BMP-2、ALP、OCN mRNA和miR-21的表达,进而防止异位骨化。上述系列实验证明,雷公藤多苷对AS异位骨化具有良好的治疗效果。JI等<sup>[77]</sup>以小鼠OB为研究对象发现,雷公藤甲素对细胞增殖的抑制作用呈剂量和时间依赖性,且可导致OB的细胞周期停滞和凋亡、胶原蛋白形成延迟、ALP活性降低和钙沉积减少。WANG等<sup>[78]</sup>以雷公藤甲素对AS大鼠进行干预发现,雷公藤甲素可通过降低Cbfa1、骨形态发生蛋白II型受体(BMP2)、Smad1、Smad4和Smad5的表达水平,升高Smad6表达水平,以抑制BMP/Smad信号通路;并降低AS大鼠血清中TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6 mRNA表达水平,以达到治疗AS的目的。LI等<sup>[79]</sup>发现,丹参素可通过干预JNK和ERK信号通路抑制AS成纤维细胞的成骨分化,并降低AS成纤维细胞中ALP、Col I和Runx2蛋白的表达;下调OCN、SP7和Runx2的转录;降低p-JNK和p-ERK磷酸化水平。

**4.3.2 中药复方 补肾舒脊颗粒**由阎小萍教授创立,由骨碎补、狗脊、桂枝和杜仲等药物组成,具有补肾强督通络、祛湿化痰舒筋之效。补肾舒脊颗粒可降低AS患者血清中BMP-7的蛋白表达,升高Dickkopf相关蛋白-1(DKK-1)和骨硬化蛋白(SOST)蛋白的表达<sup>[80]</sup>。之后体外实验发现<sup>[81-82]</sup>,补肾舒脊颗粒含药血清不仅抑制BMSCs中Wnt5a、 $\beta$ -catenin mRNA和蛋白表达,还可抑制人骨髓间充质干细胞向软骨细胞分化过程中Wnt5a和 $\beta$ -catenin表达;促进DKK-1和SOST表达。这一系列研究说明补肾舒脊颗粒可通过调控Wnt信号通路,进而达到治疗AS的作用。补肾强督方由熟地、金狗脊、鹿角、骨碎补、补骨脂、桂枝、赤芍、白芍、知母、秦艽和羌活组成,是阎小萍教授治疗AS的另一自拟方,具有补肾强健筋骨、祛寒壮督除湿的功效。补肾强督

方能通过减轻AS小鼠模型炎性细胞浸润,上调AS小鼠模型组织中DKK-1表达水平,下调Wnt5a表达水平,维持ALP和BGP表达水平,以抑制软骨及骨形成从而改变AS小鼠模型的病理的体征<sup>[83]</sup>。之后的体外实验结果提示<sup>[84]</sup>,补肾强督方可提高BMSCs细胞中SOST、GSK3 $\beta$ 表达,下调Wnt5a水平,从而抑制Wnt通路的激活,阻止BMSCs中矿化结节形成。上述实验结果证实补肾强督方可通过抑制Wnt通路的激活,进而抑制AS的异位骨化达到治疗AS的目的。壮督驱寒合剂是湖南中医药大学第一附属医院风湿科的经验方,本方由麻黄、苍术、白术、桂枝、乳香、没药、杜仲、独活、狗脊和甘草组成,具有补肾壮督通络、散寒祛湿止痛的功效。壮督驱寒合剂可提高AS小鼠DKK-1蛋白和mRNA的表达,下调miR-29a mRNA和 $\beta$ -catenin蛋白和mRNA的表达,进而对Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路进行调控,从而达到治疗AS的目的<sup>[85]</sup>。之后的研究发现<sup>[86]</sup>,AS患者血清可使OB活性下降,提高miR-29a、TNF- $\alpha$ 和 $\beta$ -catenin的表达。而壮督驱寒合剂含药血清则可降低OB中TNF- $\alpha$ 和 $\beta$ -catenin蛋白和基因的表达,降低miR-29a基因的表达,使OB的活性升高,从而降低OB损伤程度。动物实验进一步发现<sup>[87]</sup>,壮督驱寒合剂可降低AS小鼠模型血清中TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta_1$ 的表达水平,降低滑膜组织中Wnt3a、 $\beta$ -catenin mRNA和蛋白的表达。上述系列实验结果表明壮督驱寒合剂可过调节Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路从而达到治疗AS的作用。补肾强脊颗粒是冯兴华教授经验方,由淫羊藿、枸杞子、芍药、丹参和当归等组成,具有补肾强督,化痰通络的功效。AS患者成纤维细胞中Cbfa1 mRNA、p-Smad1、p-Smad5和Smad4表达高于正常成纤维细胞,而补肾强脊颗粒可抑制BMP/Smads信号通路,进而抑制AS成纤维细胞的成骨分化<sup>[88]</sup>。具体中药及调控机制见增强出版附加材料。

## 5 总结与展望

AS病因复杂发病机制尚不明确,炎症、骨破坏和异位骨化作为AS主要病理特征,炎症和骨破坏贯穿于AS早、中期,异位骨化属AS晚期病理过程,严重影响AS发生发展。目前,临床以药物治疗为主,但会增加感染、心血管疾病、血液学异常和严重肝损伤等多种不良反应的几率。中医药具有多种有效成分和靶点,可通过多种机制和途径抑制炎症、调节骨破坏和防治异位骨化,进而改善AS的临床症状和病理改变,从而有效防治AS。本文通过总

结近年使用中药及其提取物和中药复方对AS干预的研究发现,可抑制炎症的中药复方有解毒除湿通督汤、十全育真汤、益肾通督方、补肾清热汤、芪黄健脾滋肾颗粒、通痹舒筋丸、强脊方、痹祺胶囊、肾着汤、新风胶囊10种;单味中药有野菊花1种;中药单体有丹皮酚、青藤碱、白藜芦醇、安石榴苷、姜黄素、隐丹参酮和丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>7种。抑制骨破坏的中药单体有紫草素和雷公藤甲素2种。抑制异位骨化的中药复方有:补肾舒脊颗粒、补肾强督方、壮督驱寒合剂和补肾强脊颗粒4种;中药单体有黄芪总黄酮、丹皮酚、葛根素、雷公藤多苷、淫羊藿苷、雷公藤甲素和丹参素7种。对上述中药进行分类可发现,治疗AS的中药类型主要以黄芪、白术、党参、补骨脂、当归、白芍、杜仲、淫羊藿和菟丝子等补益药为主,辅以乳香、没药、三七、骨碎补、牛膝和马钱子等活血化瘀药;附子、干姜和肉桂等温里药;独活、川乌、草乌、防己、狗脊、雷公藤等祛风湿药;麻黄、桂枝、羌活、细辛等发散风寒药;菊花、葛根等发散风热药;知母、赤芍、紫草、黄柏和玄参等清热药;茯苓、薏苡仁等利水渗湿药。上述药物组合使用可起到补肾益气,活血通络,祛风除湿,散寒通痹,发散风热等多种作用对AS的不同证型起到相应的治疗效果。其具体机制为调节Wnt和TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路、调节Th17/Treg细胞数量、降低炎症因子水平、改善细胞活力、降低成骨因子表达、调节破骨细胞和成骨细胞数量等,从抑制炎症、调节骨破坏和防治异位骨化达到治疗AS的作用。这提示中药通过多成分、多靶点、多途径在AS的防治中不仅效果良好,且不良反应甚小,对AS防治具有重要意义。但是目前中医药对AS的现代研究和防治仍存在以下问题:①对中药单体及复方发挥药效的具体成分尚不明确;②存在尚不明确的药效物质作用靶点和机制;③缺少大样本、大数据的临床试验;④中药药物及药量的使用个体化缺乏标准。因此,在今后的研究中,需积极探索AS发病机制,阐明中医药防治AS的作用机制,明确具体有效药物成分;确立中药种植、炮制和使用标准;开展大范围的临床试验,证实中医药治疗AS的有效性和安全性,且通过系统研究中医药干预AS的作用机制是明确AS发病机制及开发特异性药物的新策略,为临床提供一定的理论基础。

[参考文献]

[1] WU X, WANG G, ZHANG L, et al. Genetics of

ankylosing spondylitis-focusing on the ethnic difference between east asia and europe [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 671682.

[2] HARRISON S R, MARZO-ORTEGA H. Have therapeutics enhanced our knowledge of axial spondyloarthritis? [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2023, 25 (3): 56-67.

[3] PERROTTA F M, SCRIFFIGNANO S, CICCIA F, et al. Therapeutic targets for ankylosing spondylitis-recent insights and future prospects [J]. *Open Access Rheumatol*, 2022, 14: 57-66.

[4] 姬元庆,张九妹. 中药复方对强直性脊柱炎防治的研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24 (5): 681-685.

[5] WATAD A, CUTHBERT R J, AMITAL H, et al. Enthesitis: Much more than focal insertion point inflammation [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2018, 20(7): 41.

[6] RUSSELL T, BRIDGEWOOD C, ROWE H, et al. Cytokine "fine tuning" of enthesitis tissue homeostasis as a pointer to spondyloarthritis pathogenesis with a focus on relevant TNF and IL-17 targeted therapies [J]. *Semin Immunopathol*, 2021, 43(2): 193-206.

[7] SCHINOCCA C, RIZZO C, FASANO S, et al. Role of the IL-23/IL-17 pathway in rheumatic diseases: An overview [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 637829.

[8] RUSSELL T, BRIDGEWOOD C, ROWE H, et al. Cytokine "fine tuning" of enthesitis tissue homeostasis as a pointer to spondyloarthritis pathogenesis with a focus on relevant TNF and IL-17 targeted therapies [J]. *Semin Immunopathol*, 2021, 43(2): 193-206.

[9] NAM S W, SUNG Y K, KIM D, et al. The usefulness of trabecular bone score in patients with ankylosing spondylitis [J]. *Korean J Intern Med*, 2021, 36 (5): 1211-1220.

[10] 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. e13.

[11] SAKIYAMA H, MASUDA R, INOUE N, et al. Establishment and characterization of macrophage-like cell lines expressing osteoclast-specific markers [J]. *J Bone Miner Metab*, 2001, 19(4): 220-227.

[12] TSUKAZAKI H, KAITO T. The role of the IL-23/IL-17 pathway in the pathogenesis of spondyloarthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6401.

[13] ZHANG J R, PANG D D, TONG Q, et al. Different modulatory effects of IL-17, IL-22, and IL-23 on

- osteoblast differentiation [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017:5950395.
- [14] LIU Z, HUANG F, LUO G, et al. miR-214 stimulated by IL-17A regulates bone loss in patients with ankylosing spondylitis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(5):1159-1169.
- [15] UDAGAWA N, KOIDE M, NAKAMURA M, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways [J]. *J Bone Miner Metab*, 2021, 39(1):19-26.
- [16] XIAO L, ZHONG M, HUANG Y, et al. Puerarin alleviates osteoporosis in the ovariectomy-induced mice by suppressing osteoclastogenesis via inhibition of TRAF6/ROS-dependent MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathways [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(21):21706-21729.
- [17] LEE G R. The balance of Th17 versus treg cells in autoimmunity [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3):730.
- [18] MAGREY M N, KHAN M A. The paradox of bone formation and bone loss in ankylosing spondylitis: Evolving new concepts of bone formation and future trends in management [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2017, 19(4):17.
- [19] SHAO F, LIU Q, ZHU Y, et al. Targeting chondrocytes for arresting bony fusion in ankylosing spondylitis [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):6540.
- [20] MOSELEY T A, HAUDENSCHILD D R, ROSE L, et al. Interleukin-17 family and IL-17 receptors [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2003, 14(2):155-174.
- [21] 叶倩仪, 牟兴, 吴歆, 等. 成纤维细胞在自身免疫性疾病中作用的研究进展 [J]. *现代免疫学*, 2022, 42(5):421-426.
- [22] AMARASEKARA D S, KIM S, RHO J. Regulation of osteoblast differentiation by cytokine networks [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6):2851.
- [23] KENKRE J S, BASSETT J. The bone remodelling cycle [J]. *Ann Clin Biochem*, 2018, 55(3):308-327.
- [24] CHAN W, TAN Z, TO M, et al. Regulation and role of transcription factors in osteogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11):5445.
- [25] VLASHI R, ZHANG X, WU M, et al. Wnt signaling: Essential roles in osteoblast differentiation, bone metabolism and therapeutic implications for bone and skeletal disorders [J]. *Genes Dis*, 2023, 10(4):1291-1317.
- [26] MAZZIOTTA C, LANZILLOTTI C, IAQUINTA M R, et al. MicroRNAs modulate signaling pathways in osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5):2362.
- [27] BALLHAUSE T M, JIANG S, BARANOWSKY A, et al. Relevance of notch signaling for bone metabolism and regeneration [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3):1325.
- [28] GUASTO A, CORMIER-DAIRE V. Signaling pathways in bone development and their related skeletal dysplasia [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9):4321.
- [29] TANG C Y, WU M, ZHAO D, et al. Runx1 is a central regulator of osteogenesis for bone homeostasis by orchestrating BMP and Wnt signaling pathways [J]. *PLoS Genet*, 2021, 17(1):e1009233.
- [30] ZHANG Y, ZHAO Y, XIE Z, et al. Activating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in osteocytes promotes osteogenic differentiation of BMSCs through BMP-7 [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24):16045.
- [31] GAMER L W, PREGIZER S, GAMER J, et al. The role of BMP2 in the maturation and maintenance of the murine knee joint [J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(9):1708-1717.
- [32] GAO Y, FU Z, GUAN J, et al. The role of Notch signaling pathway in metabolic bone diseases [J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 207:115377.
- [33] VARGAS-FRANCO D, KALRA R, DRAPER I, et al. The Notch signaling pathway in skeletal muscle health and disease [J]. *Muscle Nerve*, 2022, 66(5):530-544.
- [34] LUO Z, SHANG X, ZHANG H, et al. Notch signaling in osteogenesis, osteoclastogenesis, and angiogenesis [J]. *Am J Pathol*, 2019, 189(8):1495-1500.
- [35] LIU J, XIAO Q, XIAO J, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signalling: Function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):3.
- [36] LOJK J, MARC J. Roles of non-canonical Wnt signalling pathways in bone biology [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19):10840.
- [37] VLASHI R, ZHANG X, WU M, et al. Wnt signaling: Essential roles in osteoblast differentiation, bone metabolism and therapeutic implications for bone and skeletal disorders [J]. *Genes Dis*, 2023, 10(4):1291-1317.
- [38] SHENG W, JIANG H, YUAN H, et al. miR-148a-3p facilitates osteogenic differentiation of fibroblasts in ankylosing spondylitis by activating the Wnt pathway and targeting DKK1 [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(5):365.
- [39] JO S, WEON S, NAM B, et al. Wnt16 elevation induced cell senescence of osteoblasts in ankylosing

- spondylitis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1):301.
- [40] LI H, YIN C, LI J, et al. MiR-12200-5p targets multiple members of Wnt signaling pathway to inhibit osteoblast differentiation and bone formation [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2023, 23(10):1254-1264.
- [41] 杨山景,李凌军. 丹皮酚药理作用与应用研究进展[J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(5):237-241.
- [42] 郑家春,熊正罡,赵洋洋,等. 丹皮酚对强直性脊柱炎小鼠跟腱滑膜的影响[J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29(11):1019-1023
- [43] 邢伟,李鹏飞,付海平,等. 丹皮酚通过调节Wnt途径对强直性脊柱炎小鼠疗效及滑膜组织中RANKL和Smad1水平的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(2):118-121.
- [44] FENG Z T, YANG T, HOU X Q, et al. Sinomenine mitigates collagen-induced arthritis mice by inhibiting angiogenesis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 113: 108759.
- [45] DONG B. Protective effects of sinomenine against ankylosing spondylitis and the underlying molecular mechanisms[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:3631-3636.
- [46] 马姜嫄,李智新,王志忠,等. 白藜芦醇及其衍生物药理作用的研究进展[J]. *中国新药与临床杂志*, 2023, 42(12):787-792.
- [47] DING M H, XU P G, WANG Y, et al. Resveratrol attenuates ankylosing spondylitis in mice by inhibiting the TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 pathway and regulating gut microbiota[J]. *Immunol Invest*, 2023, 52(2):194-209.
- [48] ATRAHIMOVICH D, SAMSON A O, KHATTIB A, et al. Punicalagin decreases serum glucose levels and increases PON1 activity and HDL anti-inflammatory values in Balb/c mice fed a high-fat diet[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:2673076.
- [49] DANESI F, KROON P A, SAHA S, et al. Mixed pro- and anti-oxidative effects of pomegranate polyphenols in cultured cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(11): 19458-19471.
- [50] FENG X, YANG Q, WANG C, et al. Punicalagin exerts protective effects against ankylosing spondylitis by regulating NF-kappaB-TH17/JAK2/STAT3 signaling and oxidative stress [J]. *Biomed Res Int*, 2020, doi:10.1155/2020/4918239.
- [51] 汤亚芳,余婉婷,余港,等. 野菊花药用活性成分及调控措施研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(10):255-258.
- [52] DONG M, YU D, DURAI PANDIYAN V, et al. The protective effect of chrysanthemum indicum extract against ankylosing spondylitis in mouse models [J]. *Biomed Res Int*, 2017, doi:10.1155/2017/8206281.
- [53] AHMADI M, HAJIALILO M, DOLATI S, et al. The effects of nanocurcumin on Treg cell responses and treatment of ankylosing spondylitis patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(1):103-110.
- [54] HAJIALILO M, DOLATI S, ABDOLMOHAMMADI-VAHID S, et al. Nanocurcumin: A novel strategy in treating ankylosing spondylitis by modulating Th17 cells frequency and function[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(7):12027-12038.
- [55] 佟煜,张萌,王安琪,等. 丹参及其相关制剂有效成分稳定性的研究进展[J]. *中成药*, 2024, 46(3): 860-865.
- [56] FANG Y, LIU J, XIN L, et al. Radix salvia miltiorrhiza for ankylosing spondylitis: Determining potential inflammatory molecular targets and mechanism using network pharmacology [J]. *Biomed Res Int*, 2022, doi: 10.1155/2022/3816258
- [57] 岳海振,陈娟,王英,等. 解毒除湿通督汤联合小针刀治疗湿热痹阻型强直性脊柱炎疗效及对血清CRP、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 水平的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(8):63-67.
- [58] 吴琪,秦桂福,郑毅,等. 十全育真汤对早期活动性强直性脊柱炎患者外周血Th17/Treg细胞平衡的影响[J]. *风湿病与关节炎*, 2023, 12(7):15-19.
- [59] 张硕,温博,杨芮珊. 益肾通督方治疗强直性脊柱炎临床疗效及相关机制初步探讨[J]. *天津中医药*, 2023, 40(7):825-831.
- [60] 牛晓庆,吕水英,张俊莉,等. 补肾清热汤对肾虚湿型强直性脊柱炎患者的临床疗效[J]. *中成药*, 2023, 45(2):435-439.
- [61] 汤忠富,黄传兵,尚双双,等. 芪黄健脾滋肾颗粒治疗脾肾亏虚型强直性脊柱炎的疗效及对血清炎症因子的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(12):7535-7539.
- [62] 贾宏声,王鸿旭,李现林,等. 通痹舒筋丸对强直性脊柱炎患者外周血中IL-17、IL-23、TNF- $\alpha$ 影响的临床研究[J]. *中医临床研究*, 2022, 14(21):118-122.
- [63] 李江,徐斌,乔治,等. 强脊方对强直性脊柱炎患者Th17细胞及相关因子IL-6、IL-23影响的临床研究[J]. *陕西中医药大学学报*, 2022, 45(1):88-92.
- [64] 王桂珍,黄传兵,汪元,等. 痹祺胶囊对强直性脊柱炎患者的临床疗效及细胞因子的影响[J]. *中草药*, 2020, 51(21):5566-5570.
- [65] 尹晓霞,彭剑虹,尹文耀. 肾着汤对强直性脊柱炎活动期的疗效及部分机制[J]. *世界中医药*, 2020, 15

- (4):573-577.
- [66] 孙立明,魏芳晶. 强直性脊柱炎活动期患者血瘀状态相关细胞因子/NF- $\kappa$ B信号通路情况及新风胶囊干预机制[J]. 临床骨科杂志,2017,20(1):38-41.
- [67] 沈晓静,袁文娟,刘佳瑶,等. 紫草化学成分及生物活性研究进展[J]. 中华中医药学刊,2023,41(11):102-110.
- [68] 周子朋,范围,孟庆良,等. 紫草素对强直性脊柱炎大鼠T淋巴细胞亚群平衡及破骨细胞分化的影响[J]. 中成药,2023,45(8):2542-2548.
- [69] JI W, LU Y, MA Z, et al. Triptolide attenuates inhibition of ankylosing spondylitis-derived mesenchymal stem cells on the osteoclastogenesis through modulating exosomal transfer of circ-0110634 [J]. J Orthop Translat, 2022, 36: 132-144.
- [70] 苏优拉,陈贵林. 黄芪中黄酮类成分的研究进展[J]. 食品安全质量检测学报,2021,12(3):849-857.
- [71] 焦士军,李岩,韦中阳,等. 黄芪总黄酮通过调节Notch-Wnt信号通路对强直性脊柱炎模型大鼠炎症反应和成纤维细胞成骨转化的影响[J]. 广东药科大学学报,2022,38(3):43-48.
- [72] 吴琪,吴倩,周晓红,等. 丹皮酚对强直性脊柱炎模型小鼠Wnt和BMP/Smad信号转导通路的影响[J]. 中国药房,2018,29(11):1500-1504.
- [73] 曹盼,张樱山,魏学明,等. 葛根素药理作用研究新进展[J]. 中成药,2021,43(8):2130-2134.
- [74] 张腾飞,岳宗进,张璐璐. 葛根素抑制强直性脊柱炎患者成纤维细胞的增殖和成骨分化[J]. 西安交通大学学报:医学版,2020,41(2):294-298.
- [75] 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.
- [76] 邹宇聪,刘刚,高彦平,等. 雷公藤多苷联合淫羊藿苷对强直性脊柱炎小鼠病理性骨紊乱的干预效果[J]. 实用医学杂志,2019,35(22):3431-3435.
- [77] JI W, LIU S, ZHAO X, et al. Triptolide inhibits proliferation, differentiation and induces apoptosis of osteoblastic MC3T3-E1 cells[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(5):7391-7397.
- [78] WANG G, CAI J, ZHANG J, et al. Mechanism of triptolide in treating ankylosing spondylitis through the anti-ossification effect of the BMP/Smad signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(2):2731-2737.
- [79] LI J, CHEN Z, LIAO H, et al. Anti-osteogenic effect of danshensu in ankylosing spondylitis: An *in vitro* study based on integrated network pharmacology [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 772190.
- [80] 杨文雪,朱笑夏,陶庆文,等. 补肾舒脊颗粒对强直性脊柱炎异位骨化相关因子的影响[J]. 中华中医药杂志,2019,34(9):4405-4409.
- [81] 鄢泽然,史光耀,王晓瞳,等. 补肾舒脊颗粒含药血清对人骨髓间充质干细胞Wnt5a、 $\beta$ -catenin mRNA及蛋白表达的影响[J]. 中医杂志,2018,59(5):415-419.
- [82] 杨文雪,金玥,周童亮,等. 补肾舒脊颗粒对hBMSC软骨内成骨过程中Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志,2018,33(2):512-516.
- [83] 杨文雪,阎小萍,金玥,等. 补肾强督方对DBA/1小鼠组织形态学及Wnt通路的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2017,37(1):94-100.
- [84] 李艳萍,杨文雪,夏启胜,等. 补肾强督方对骨髓间充质干细胞成骨过程Wnt通路中因子表达的影响[J]. 中日友好医院学报,2019,33(2):82-87,封2.
- [85] 李灿,刘丹,罗常春,等. 壮督驱寒合剂对强直性脊柱炎模型小鼠miR-29a及Wnt信号通路的影响[J]. 陕西中医,2020,41(8):1038-1041.
- [86] 刘丹,李灿,葛子靖,等. 壮督驱寒合剂对成骨细胞炎症因子轴miR-29a/TNF- $\alpha$ / $\beta$ -catenin的影响[J]. 中医药导报,2020,26(15):29-32.
- [87] 吴伊莹,柳玉佳,王焱,等. 壮督驱寒合剂对强直性脊柱炎小鼠Wnt3a、 $\beta$ -catenin表达及炎症因子的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2020,15(12):2236-2240.
- [88] LIU H X, JIANG N, LIANG H Y, et al. Bushen Qiangji Granule medicated serum inhibits osteogenic differentiation of fibroblasts in ankylosing spondylitis by inhibiting the BMP/Smads signal pathway *in vitro* [J]. Chin J Integr Med, 2016, 22(11):817-822.

[责任编辑 孙丛丛]