

· 述评 ·

丹参酮 II A 治疗类风湿关节炎的作用机制*

顾庆香^{1,2}, 刘维^{1,2}, 丁久力^{1,2}, 岳青云^{1,2}, 林芳芳^{1,2}, 赵宇兴^{1,2}

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300000; 2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300000

摘要: 类风湿关节炎是一种涉及多系统、多组织的全身性免疫介导疾病, 发病机制错综复杂。近年来, 对于类风湿关节炎药物治疗的研究越来越多, 草本植物以其更新、更安全的优势逐渐走入大众视野。丹参酮 II A 是传统中药丹参脂溶性成分中的主要活性物, 具有抗炎、免疫调节等多种作用, 其通过多路径、多靶点改善关节症状, 遏制疾病进程, 参与免疫调节, 包括抑制炎症细胞及促炎因子的表达、诱导成纤维样滑膜细胞凋亡、影响缺氧通路、调节分子信号通路、改善肠道微生态等。故丹参酮 II A 可与传统治疗方法相互配合、补充, 以治疗类风湿关节炎。

关键词: 丹参酮 II A; 类风湿关节炎; 丹参; 炎症细胞; 促炎因子; 细胞凋亡; 缺氧通路; 分子信号通路; 肠道微生态

DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2024.11.392

中图分类号: R282.6 文献标志码: A 文章编号: 1674-8999(2024)11-2381-05

Action Mechanism of Tanshinone II A in Treatment of Rheumatoid Arthritis

GU Qingxiang^{1,2}, LIU Wei^{1,2}, DING Jiuli^{1,2}, YUE Qingyun^{1,2}, LIN Fangfang^{1,2}, ZHAO Yuxing^{1,2}

1. The First Affiliated Hospital to Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300000, China; 2. National Clinical Research Center for Acupuncture and Moxibustion, Tianjin China 300000

Abstract: Rheumatoid arthritis is a systemic immune-mediated disease involving multiple systems and tissues, and the pathogenesis is complex. In recent years, there has been more and more research on the drug treatment of rheumatoid arthritis, and herbs have gradually come into the public eye with their newer and safer advantages. tanshinone II A is the main active substance in the fat-soluble components of traditional Chinese medicine Danshen (*Salvia miltiorrhizae*), which has a variety of effects such as anti-inflammatory and immunomodulatory, which improves joint symptoms, inhibits disease processes, and promotes immune regulation through multiple pathways and multiple targets, including inhibiting the expression of inflammatory cells and pro-inflammatory factors, inducing apoptosis of fibroblastic synovial cells, affecting hypoxic pathways, regulating molecular signaling pathways, and improving intestinal microecology. Therefore, tanshinone II A can be combined with traditional treatment methods to treat rheumatoid arthritis.

Key words: tanshinone II A; rheumatoid arthritis; Danshen (*Salvia miltiorrhizae*); inflammatory cells; pro-inflammatory factors; cell apoptosis; hypoxic pathway; molecular signaling pathways; intestinal microbiota

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是最常见的自身免疫性疾病之一, 多发性、对称性关节炎为其主要临床表现^[1]。据统计, RA 影响全球约 1% 的人口, 尤以 30~50 岁女性多见^[2-4], 作为一种异构

性疾病, 其病因十分复杂^[5-6]。近年来, 随着人口老龄化的不断进展, 我国 RA 的发病率呈现逐年上升趋势^[7]。在治疗上, 现有的传统治疗药物包括非甾体抗炎药、抗风湿药、糖皮质激素等, 在阻止疾病进程、改善患者不适症状等方面疗效显著, 但也存在副反应明显的问题^[8-9], 导致部分患者被迫中断治疗。内生长抑制素、间充质干细胞^[10-11]是目前十分新颖的治疗 RA 的方法, 也是 RA 治疗史上的重大突破,

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82074377); 中医药重点学科能力提升项目 (2018ZDXK001); 中医药传承与创新“百千万”人才工程 (岐黄工程) 岐黄学者

但价格高昂、临床数据不足等因素限制了其临床应用。因而需要开发更多互补性强、价格易于接受的天然药物,来弥补 RA 治疗上的不足^[12]。

唇形科草本植物丹参是我国传统中药,在中医史上应用广泛,历史悠久^[13]。现代药理研究表明,丹参的化学成分丰富,主要包括脂溶性二萜醌和水溶性酚酸两大类^[14-15]。其中,丹参酮ⅡA 是丹参脂溶性成分中的主要活性物质,具有良好的抗炎、抗氧化、调节免疫、抗肿瘤等作用^[16],治疗慢性关节炎疗效显著,其药代动力学已被许多研究所证实。例如,它通过抑制炎症细胞及促炎因子的表达,减少其对滑膜组织的侵蚀,还可以诱导成纤维样滑膜细胞凋亡,遏制滑膜增生;作用于缺氧通路,改善组织缺氧状态;影响分子信号通路,缓解病情;改善肠道微生态,调节免疫。由于 RA 发病率高,骨破坏性强,故本文就丹参酮ⅡA 治疗类风湿关节炎的应用机制进行综述,以为各位同道提供参考。

1 抑制炎症细胞及促炎因子的表达

炎症是组织受损后所产生的一系列防御反应,临床常以红、肿、热、痛及功能受限为典型表现。在类风湿关节炎中发病过程中,炎症细胞及促炎因子被大量表达,包括中性粒细胞、巨噬细胞、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 等,它们在疾病的发展和进程中十分关键,是引发慢性炎症和关节损伤的重要原因^[17-19]。项惠芳等^[20]发现,丹参酮ⅡA 可以扩张小血管、改善微循环,从而减少血小板聚集,抑制巨噬细胞的活化,对于关节炎的缓解意义重大。中性粒细胞是第一个到达炎症部位的细胞类型,与炎症性关节疾病发生密切相关。RA 患者中性粒细胞破坏其免疫耐受性,助长关节损伤^[21],而丹参酮ⅡA 可以抑制中性粒细胞向 RA 炎症部位迁移和聚集,同时降低其活性,减轻它对组织的损伤和破坏^[22-23]。李光耀^[24]通过研究清热活血方及其拆方对 RA 血清促炎细胞因子的影响发现,丹参酮ⅡA 有效抑制了 IL-6 和 TNF- α 的表达水平,很好地充当了 RA 中的抗炎剂,改善了关节炎,减轻了骨侵蚀的损害程度。同样有实验对比了 RA 患者经丹参酮ⅡA 治疗前后的血清促炎因子水平,得出结论,丹参酮ⅡA 通过上调 β -arrestin 2 表达,实现抑制脂多糖诱导的人外周血单核细胞中 TNF- α 和 IL-6 的分泌,减轻了滑膜组织的炎症浸润^[25]。计思敏^[26]通过类风湿关节炎小鼠造模研究丹参酮ⅡA 抗炎效果,发现通过尾静脉给药后小鼠血清 IFN- γ

• 2382 •

水平升高,IL-4、白三烯 B₄、NO 水平降低,从而改善了小鼠滑膜组织炎症浸润状态,减轻软骨破坏。

2 诱导细胞凋亡

成纤维样滑膜细胞 (fibroblast-like synovio-cytes, FLS) 的增生和浸润是类风湿关节炎的重要病理特征,也是导致关节进行性破坏和滑膜增生重要原因^[27]。FLS 分泌的炎性细胞因子促进免疫细胞积累,从而参与关节破坏^[28],因此该细胞的激活和凋亡都在 RA 治疗中至关重要。一项实验检测了丹参酮ⅡA 存在情况下 RA-FLS 的活力和凋亡情况,表明丹参酮ⅡA 处理 RA-FLS 后,其活力呈剂量和时间依赖性降低,且有加速凋亡的趋势,同时指出,这可能与调控长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) GAS5 介导有关,提出在 RA-FLS 中,GAS5 的下调降低了丹参酮ⅡA 的促凋亡作用^[29]。同样调低 GAS5 后,丹参酮ⅡA 促 RAFLS 凋亡效应大大降低,而将丹参酮ⅡA 分别暴露于 RA-FLS 24、48 和 72 h 后,GAS5 水平明显升高,证实了 GAS5 在丹参酮ⅡA 促 RA-FLS 凋亡中发挥了有效作用。另一报道也表明,GAS5 在类风湿关节炎中被下调,提示 GAS5 下调可能是 RA 的重要病理特征之一,二者可相互佐证^[30]。

天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 (cysteine-containing aspartate-specific proteases, Caspase) 家族是引起细胞凋亡的关键酶,通常以非活性状态存在于正常细胞内,称为酶原,将其多余肽链切除后可被激活,发挥凋亡蛋白酶的级联反应,水解靶蛋白,诱导程序性细胞死亡。磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, 又称 AKT, PI3K/AKT) 信号通路在细胞增殖、存活、凋亡等多种过程中发挥重要作用,对细胞凋亡调控至关重要^[31-34]。有实验揭示了丹参酮ⅡA 治疗后 PI3K/AKT 通路被抑制,cleaved caspase-3、cleaved caspase-9 的表达上调,促进了 RA-FLS 凋亡^[35]。Jie 等^[36]发现,丹参酮ⅡA 通过调节 Bcl-2、Bax、Apaf-1 蛋白的表达,以及线粒体 Cyt-c 的释放诱导 RA-FLS 细胞凋亡。

3 影响缺氧通路

在许多疾病中,可以观察到组织氧压的改变,RA 也不例外。大量的滑膜细胞增殖导致组织需氧量上升,当供不应求时,则会造成局部缺氧,这也是 RA 的一个重要特征,它参与炎症、血管生产、氧化

损伤等多个过程,还可能引起细胞功能障碍甚至死亡^[37-39]。缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)是一种异源二聚体复合物,由 α 亚基(HIF-1 α , HIF-2 α 或HIF-3 α)和 β 亚基组成,有相当广泛的靶基因适应谱,如缺氧适应、炎症发展及肿瘤生长等。目前,越来越多的研究证明,HIF-1是RA发病和进展的一个基本因素,包括参与血管生成和炎症调节^[40-42]。庄钦等^[43]研究表明,丹参酮IIA能够抑制血管新生,并且其机制可能与抑制HIF-1 α 表达有关。Du等^[44]研究证实,丹参酮IIA在治疗RA中可以作用于HIF-1信号通路,抑制TNF- α 刺激的HIF-1 α 表达,参与调节滑膜组织对缺氧的反应,抑制TNF- α 诱导的RAFLS异常激活。

4 调节分子信号通路

Toll样受体(TLRs)属于模式识别受体(PRRs)家族,能够识别多种病原体相关分子模式(PAMPs),其最初在研究果蝇胚胎发育过程中被发现,而后通过深入研究被公认为免疫反应的关键调节因子。有研究表明,它是先天性和获得性免疫反应的重要启动者,参与多种自身免疫性疾病的发生和发展过程,其中包括类风湿关节炎^[45-46]。TLR家族成员如TLR3、TLR4、TLR8等在RA患者滑膜组织和外周血中均有表达,它们可以通过诱导滑膜成纤维细胞迁移和侵袭,活化炎症相关信号通路、促进炎症趋化因子产生,进一步导致关节组织炎症和软骨退化^[47]。侯道荣等^[48]发现,丹参酮IIA能够抑制TLR4信号通路,减少炎症因子释放,从而减轻细胞炎症,发挥其抗炎活性。张金锋等^[49]在大鼠诱导膝骨关节炎实验中证实,丹参酮IIA下调炎症因子释放表达可以通过抑制TLR4通路来实现。

PI3K/AKT/NF- κ B信号通路在炎症部位存在高表达,共同参与炎性痛的形成。在RA发病过程中,PI3K被激活后,PI-3产生信使结合,活化下游效应分子,最终导致AKT部分活化,活化后的AKT通过磷酸化影响I κ B激酶(IK κ a)产生生物学效应,从而导致NF- κ B抑制剂降解,转录因子NF- κ B在胞质中释放,并且PI3K/AKT信号通路的下调可以加速NF- κ B磷酸化,最终在细胞增殖和凋亡、炎症因子释放中发挥重要作用^[50-51]。孟如丹等^[52]研究报道,PI3K/AKT/NF- κ B信号级联在IL-1 β 诱导的炎性软骨细胞中被激活,丹参酮IIA可以通过抑制PI3K/AKT/NF- κ B信号通路作用下游调控分子,调控机体炎性反应,遏制软骨细胞破坏

进程,结合之前提到过的实验可知,丹参酮IIA通过对PI3K/AKT/NF- κ B信号通路调控,不仅可以促进RA-FLS凋亡,还可以减少关节软骨侵袭破坏,这对于改善类风湿关节炎病情意义重大。

5 改善肠道微生态

肠道微生态在免疫调节和自身免疫性疾病过程中的作用是近年来新兴的研究方向。作为人体内环境的重要组成部分,在维护机体免疫系统正常运行中不容小觑。王秋波等^[53]报道,肠道微生态平衡与RA的发生存在关联,当内部平衡被打破后,肠上皮黏膜细胞完整性受损,肠壁通透性增加,从而降低机体对固有菌的免疫能力,使得大量免疫细胞和抗原在关节处聚集,诱发RA。另外,菌群失衡导致IgA分泌减少,阻断病原菌能力减弱,随着大量细菌的吸附,不断刺激肠道黏膜系统分泌炎性介质,随血液循环进入关节腔内,加重病情。有研究表明,丹参酮IIA在治疗炎性肠病中有良好的作用,除了作用于相关信号通路和蛋白表达,还能够调节肠道菌群丰度,维持肠道健康稳态^[54-55]。基于RA发病与肠道菌群关系,丹参酮IIA对于类风湿关节炎治疗的良好效果可能与其改善肠道微生态有关。

6 结语

类风湿关节炎发病机制错综复杂,是数百万人残疾的主要原因之一。近年来,对于RA药物治疗的研究越来越多,着力于最大限度规避传统治疗方案引发的副反应。在这一过程中,草本植物以其更新、更安全优势逐渐走入大众视野,引起了更多的关注^[56-57]。目前,丹参酮IIA治疗类风湿关节炎正逐渐走向临床,它通过多路径、多靶点改善关节症状,遏制疾病进程,助长免疫调节,可与传统治疗方法相互配合、补充。通过对丹参酮IIA治疗RA作用机制进行总结,为其在临床的应用提供了理论基础和依据,希望后续可以开展更多动物及临床研究,完善相关作用机理,以提高结论可靠性,为临床新药的开发提供新思路。

参考文献:

[1]姚承佼,李奕霖,熊钦,等. 类风湿性关节炎潜在治疗中药的生物信息学预测[J]. 中医学报,2023,38(1):152-160.
[2]CHUNG I M,KETHARNATHAN S,THIRUVENGADAM M, et al. Rheumatoid arthritis:the stride from research to clinical

cal practice[J]. *Int J Mol Sci*,2016,17(6):E900.

[3] GIBOFSKY A. Epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis; a synopsis[J]. *Am J Manag Care*, 2014,20(7 suppl):S128 – S135.

[4] VAN DER WOUDE D, VAN DER HELM – VAN MIL A H M. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*,2018,32(2):174 – 187.

[5] DEANE K D, DEMORUELLE M K, KELMENSEN L B, et al. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2017, 31(1): 3 – 18.

[6] SCHERER H U, HAUPL T, BURMESTER G R. The etiology of rheumatoid arthritis [J]. *J Autoimmun*, 2020, 110: 102400.

[7] 韩宇飞,高明利,刘东武. 类风湿性关节炎的发病机制研究进展综述[J]. *中国卫生标准管理*,2021,12(1):162 – 165.

[8] DI Y M, ZHOU Z W, GUANG LI C, et al. Current and future therapeutic targets of rheumatoid arthritis[J]. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*,2011,10(2):92 – 120.

[9] 谢招虎,解静,吴晶金,等. 类风湿关节炎中西医药物治疗研究概况[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(7): 1692 – 1695.

[10] NIJHAWAN P, BEHL T. The role of endostatin in rheumatoid arthritis[J]. *Curr Rheumatol Rev*,2021,17(1):68 – 75.

[11] LOPEZ – SANTALLA M, FERNANDEZ – PEREZ R, GARIN M I. Mesenchymal stem/stromal cells for rheumatoid arthritis treatment; an update on clinical applications[J]. *Cells*,2020,9(8):E1852.

[12] 和莹,吕杰,康意,等. 基于“阳化气,阴成形”理论治疗类风湿性关节炎[J]. *中医学报*, 2023, 38(4): 684 – 689.

[13] 王海峰. 丹参地黄止痛方联合常规西药治疗老年骨质疏松症临床研究[J]. *河南中医*, 2022, 42(8): 1245 – 1248.

[14] 刘起昆,于小钧,鲍远,等. 丹参及其活性成分治疗神经损害的研究进展[J]. *中华实验外科杂志*, 2021, 38(11): 2318 – 2322.

[15] 刘薇薇,陈军峰,肖莹,等. 丹参中主要活性成分生物合成的研究进展[J]. *世界科学技术: 中医药现代化*, 2016, 18(11): 1891 – 1898.

[16] JIANG Z Q, GAO W, HUANG L Q. Tanshinones, critical pharmacological components in *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Front Pharmacol*,2019,10:202.

[17] CHEN G J. Immunotherapy of rheumatoid arthritis targeting inflammatory cytokines and autoreactive T cells[J]. *Arch Immunol Ther Exp*,2010,58(1):27 – 36.

[18] LIU W W, ZHANG Y J, ZHU W N, et al. Sinomenine inhibits the progression of rheumatoid arthritis by regulating the secretion of inflammatory cytokines and monocyte/macrophage subsets[J]. *Front Immunol*,2018,9:2228.

[19] ASTRY B, HARBERTS E, MOUDGIL K D. A cytokine – centric view of the pathogenesis and treatment of autoimmune arthritis [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2011, 31(12):927 – 940.

[20] 项惠芳,黄文霞. 丹参酮ⅡA 离子导入治疗类风湿性关节炎疗效观察[J]. *内蒙古中医药*, 2019, 38(4): 92 – 93.

[21] CASCAO R, ROSARIO H S, SOUTO – CARNEIRO M M, et al. Neutrophils in rheumatoid arthritis: More than simple final effectors [J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(8): 531 – 535.

[22] O’NEIL L J, KAPLAN M J. Neutrophils in rheumatoid arthritis; breaking immune tolerance and fueling disease[J]. *Trends Mol Med*,2019,25(3):215 – 227.

[23] 张珊. 丹参酮ⅡA 通过调节中性粒细胞活性治疗类风湿关节炎的研究[D]. 北京:北京中医药大学,2017.

[24] 李光耀. 清热活血方治疗类风湿关节炎 5 年放射学观察及其拆方对 TNF – α 、IL – 6 影响[D]. 北京:中国中医科学院,2018.

[25] TANG J, ZHOU S W, ZHOU F H, et al. Inhibitory effect of tanshinone IIA on inflammatory response in rheumatoid arthritis through regulating β – arrestin 2[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(5): 3299 – 3306.

[26] 计思敏. 白花、紫花丹参中丹参酮类成分的差异性及其抗类风湿性关节炎的作用研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2017.

[27] BOTTINI N, FIRESTEIN G S. Duality of fibroblast – like synoviocytes in RA: passive responders and imprinted aggressors [J]. *Nat Rev Rheumatol*,2013,9(1):24 – 33.

[28] MCINNES I B, SCHETT G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Nat Rev Immunol*,2007,7(6):429 – 442.

[29] LI G Q, LIU Y, MENG F R, et al. Tanshinone IIA promotes the apoptosis of fibroblast – like synoviocytes in rheumatoid arthritis by up – regulating lncRNA GAS5[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(5): BSR20180626.

[30] YANG Z, LIN S D, ZHAN F, et al. LncRNA GAS5 alleviates rheumatoid arthritis through regulating miR – 222 – 3p/Sirt1 signalling axis[J]. *Autoimmunity*, 2021, 54(1): 13 – 22.

[31] 闫晗,杨吉春,迟毓婧. PI3K – Akt 信号转导通路对脂代谢的调控作用[J]. *生理科学进展*, 2021, 52(6): 425 – 430.

[32] EDIRIWEERA M K, TENNEKOON K H, SAMARAKOON S R. Role of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in ovarian cancer: Biological and therapeutic significance[J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59: 147 – 160.

[33] ZHANG M, ZHANG X Y. The role of PI3K/AKT/FOXO signaling in psoriasis[J]. *Arch Dermatol Res*, 2019, 311(2): 83 – 91.

[34] JAFARI M, GHADAMI E, DADKHAH T, et al. PI3k/AKT signaling pathway: Erythropoiesis and beyond[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(3): 2373 – 2385.

[35] 刘颖. 丹参酮 – II A 促进类风湿关节炎滑膜成纤维细胞凋亡的作用及机制[D]. 大连: 大连医科大学, 2019.

[36] JIE L G, DU H Y, HUANG Q C, et al. Tanshinone IIA induces apoptosis in fibroblast – like synoviocytes in rheumatoid arthritis via blockade of the cell cycle in the G2/M phase and a mitochondrial pathway[J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(8): 1366 – 1372.

[37] LUND – OLESEN K. Oxygen tension in synovial fluids[J]. *Arthritis Rheum*, 1970, 13(6): 769 – 776.

[38] 甘珮荣, 刘超, 吴虹, 等. HIF – VEGF – Ang – 2 信号转导介导的滑膜血管新生在类风湿关节炎中的作用[J]. *药学报*, 2021, 56(5): 1246 – 1252.

[39] QUINONEZ – FLORES C M, GONZALEZ – CHAVEZ S A, PACHECO – TENA C. Hypoxia and its implications in rheumatoid arthritis[J]. *J Biomed Sci*, 2016, 23(1): 62.

[40] GUO X, CHEN G J. Hypoxia – inducible factor is critical for pathogenesis and regulation of immune cell functions in rheumatoid arthritis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1668.

[41] MUZ B, KHAN M N, KIRIAKIDIS S, et al. Hypoxia. The role of hypoxia and HIF – dependent signalling events in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(1): 201.

[42] 贾羲, 王娟, 贾文瑞, 等. 白花蛇舌草多糖对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤抑制作用及机制研究[J]. *中医学报*, 2021, 36(11): 143 – 147.

[43] 庄钦, 毛威. 丹参多种活性成分调节血管新生机制的研究概述[J]. *浙江中医药大学学报*, 2014, 38(4): 506 – 510.

[44] DU H Y, WANG Y C, ZENG Y C, et al. Tanshinone IIA suppresses proliferation and inflammatory cytokine production of synovial fibroblasts from rheumatoid arthritis patients induced by TNF – α and attenuates the inflammatory response in AIA mice[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 568.

[45] LEULIER F, LEMAITRE B. Toll – like receptors: taking an evolutionary approach[J]. *Nat Rev Genet*, 2008, 9(3): 165 – 178.

[46] ZHANG Y C, LIU J, WANG C L, et al. Toll – like receptors gene polymorphisms in autoimmune disease[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 672346.

[47] CHEN J Q, SZODORAY P, ZEHER M. Toll – like receptor pathways in autoimmune diseases[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016, 50(1): 1 – 17.

[48] 侯道荣, 刘振, 崔斯童, 等. 丹参酮 II – A 通过调控 TLR4/I κ B α /NF κ B 信号通路抑制 LPS 诱导的细胞炎症[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(2): 210 – 214.

[49] 张金锋, 徐志龙, 吴梦, 等. 丹参酮 II A 通过抑制信号通路延缓膝关节炎大鼠软骨退变及抑制局部炎症的研究[J]. *中国药理学杂志*, 2021, 56(23): 1918 – 1926.

[50] 牛建均, 刘春艳, 晏朝操, 等. 基于 PI3K/Akt/NF – κ B 信号通路探讨土家药百棒七防治类风湿关节炎的潜在靶点[J]. *湖北民族大学学报: 医学版*, 2021, 38(4): 71 – 74.

[51] 王婷婷, 冷承浩, 郭昆鹏, 等. 槐果碱通过抑制 PI3K/Akt/NF – κ B 信号通路缓解完全弗氏佐剂致大鼠炎性痛作用机制[J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(1): 63 – 67.

[52] 孟如丹, 胡张捷, 毛强. 丹参酮IIA 抑制 PI3K/AKT/NF – κ B 通路对炎性软骨细胞的保护作用[J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(10): 1166 – 1173.

[53] 王秋波, 唐森龙, 李伟, 等. 肠道微生物菌群失调与类风湿关节炎炎症反应的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(4): 812 – 815.

[54] 吴小倩. 基于生物信息学与代谢组学探讨丹参酮 II A 治疗炎症性肠病的作用机制[D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.

[55] 彭珂毓. 丹参茎叶总酚酸及与丹参酮联用组分对炎症性肠病的干预作用与机理研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.

[56] MAKKAR R, BEHL T, KUMAR A, et al. Emerging therapeutic effects of herbal plants in rheumatoid arthritis[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21(4): 617 – 625.

[57] SINGH S, SINGH T G, MAHAJAN K, et al. Medicinal plants used against various inflammatory biomarkers for the management of rheumatoid arthritis[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2020, 72(10): 1306 – 1327.

收稿日期: 2024 – 06 – 12

作者简介: 顾庆香(1997 –), 女, 河北沧州人, 硕士研究生, 研究方向: 中医内科风湿免疫。

通信作者: 刘维(1962 –), 女, 满族, 天津人, 医学博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 中医内科风湿免疫。E – mail: fengshiliuwei@163.com

编辑: 孙铮