

三秦医药

引用:胡剑威,丁超,吴莹,等.青藤碱及其制剂治疗类风湿性关节炎的研究进展[J].陕西中医药大学学报,2024,47(3):1-7.

青藤碱及其制剂治疗类风湿性关节炎的研究进展*

胡剑威¹ 丁超² 吴莹² 张玉莹² 龚传明² 张东东² 王薇^{2**}

(1.武威市凉州医院,甘肃 武威 733000;2.陕西中医药大学药学院,陕西 咸阳 712046)

摘要:类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种自身免疫障碍性疾病,发病率高,好发于中年女性,严重影响患者的运动能力。目前,关于其发病机制尚未完全明确,现有的治疗方案也仅停留在延缓病情、改善关节功能为目标。青藤碱是青风藤中的一种有效成分,具有抗炎、镇痛、免疫抑制、抗肿瘤等多种药理活性,其在治疗类风湿性关节炎方面颇有成效,主要通过缓解炎症、抑制滑膜增生、减轻骨破坏等途径,且联合用药的效果更佳。目前,市面上也出现了许多有关青藤碱的复方制剂,比如:除痹活络方、秦息痛片等,均表现出良好的抗 RA 作用,且不良反应较小。因此,基于青藤碱抗 RA 的相关研究,对青藤碱治疗类风湿性关节炎的作用机制及其复方制剂研究进行综述,以期为其以后的开发利用提供参考依据。

关键词:青风藤;青藤碱;类风湿关节炎;作用机制

中图分类号:R285.6

文献标识码:A

文章编号:2096-1340(2024)03-0001-07

DOI:10.13424/j.cnki.jsctcm.2024.03.001

Research Progress on the Treatment of Rheumatoid Arthritis with Sinomenine and Its Preparations

HU Jianwei¹ DING Chao² WU Ying² ZHANG Yuying²
GONG Chuanming² ZHANG Dongdong² WANG Wei²

(1.Liangzhou Hospital in Wuwei City, Gansu Wuwei 733000, China;

2.School of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712046, China)

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease with a high incidence rate, which tends to occur in middle-aged women and seriously affects the motor ability of patients. At present, the pathogenesis of the disease is not fully understood, and existing treatment plans only focus on delaying the condition and improving joint function. Qingteng alkaloid is an effective ingredient in Qingfengteng, which has various pharmacological activities such as anti-inflammatory, analgesic, immunosuppressive, anti-tumor, etc. It is quite effective in the treatment of rheumatoid arthritis, mainly by alleviating inflammation, inhibiting periosteal proliferation, reducing bone damage, and the combined use of drugs has a better effect. Nowadays, there are also many compound preparations related to sinomenine on the market, such as Qubi Huoluorecipe, Qinxitong tablet, etc., all of which have shown good anti RA effects with minimal adverse reactions. Therefore, based on the relevant research on the anti RA effect of sinomenine, this article reviews the mechanism of action and compound preparations of sinomenine in the treatment of rheumatoid arthritis, in order to provide reference for its

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82104368);陕西中医药大学创新团队项目(2023-CXTD-05)

** 通讯作者:王薇,教授。E-mail:2051003@sntcm.deu.cn

future development and utilization.

Key words: Qingfengteng; Qingteng alkaloid; Rheumatoid arthritis; Mechanism of action

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)已被归类为一种慢性免疫介导的疾病,常表现出炎症、异常细胞和激素免疫反应与滑膜增生等^[1-5],在全球发病率愈来愈高,严重影响患者的生活质量。中医认为,RA属于“痹证”,最早在《黄帝内经》中就有关于“痹证”的记载,《素问·痹论》云:“风寒湿三气杂至,合而为痹也。其风气胜者为行痹,寒气胜者为痛痹,湿气胜者为着痹也。”纵观RA的病机认识历史,发现其病机均离不开邪实痹阻经络导致周身关节疼痛等症状,这也不难看出“通络”成为缓解RA患者关节疼痛的关键所在。基于此,藤类药因其通络止痛的功效而被广泛应用于RA的临床应用,早在《本草便读》中便有“凡藤蔓之属,皆可通经入络”之记载,这多是因为藤类药材外形弯绕蔓延,纵横交织,与人体之经络有着相像之处。临床上常用的藤类药有青风藤、雷公藤、鸡血藤等,其中青风藤已被广泛关注,并取得了较好的进展。

青风藤,又名清风藤、寻风藤等,为防己科植物青藤 *Sinomenium acutum* (Thunb.) Rehd. et Wils. 和毛青藤 *Sinomenium acutum* (Thunb.) Rehd. et Wils. var. *cinereum* Rehd. et Wils. 的干燥藤茎。多长于山坡林缘、沟边及灌丛中,攀援于树上或岩石,主要分布在贵州、湖北、四川、广西、陕西、江苏、浙江等地。青风藤性味苦、辛、平,归肝、脾经,具有祛风湿、通经络、利小便等功效,临床主要用于治疗风湿痹痛、关节肿胀、麻痹瘙痒等病症^[6-8]。研究表明,青风藤中的青藤碱主要通过抑制相关炎症因子(如:IL-12、TNF- α 、IL-1 β 等,见图1)的表达,进而影响多种细胞的活化及增殖分化(如:T、B淋巴细胞和树突状细胞等,见图2),缓解RA症状。因此,本文将对青风藤近年来的相关文献进行总结归纳,明确青风藤中的青藤碱在抗RA方面的作用机制,以及在临床治疗方面的应用,为进一步开发和利用青风藤提供参考。

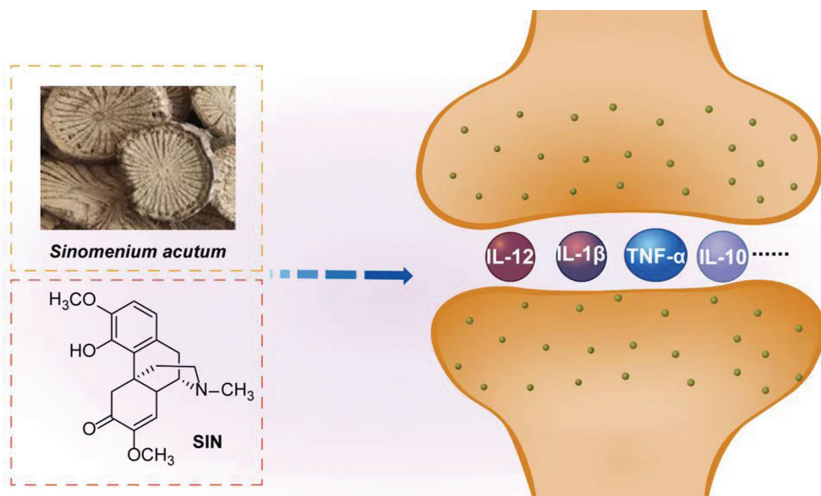


图1 青风藤及青藤碱抗RA作用示意图

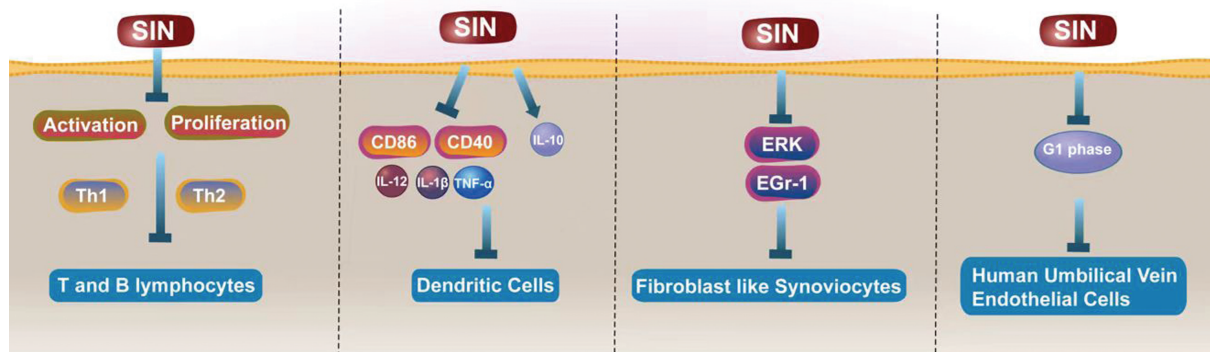


图2 青藤碱抗RA作用机制图

1 青藤碱抗 RA 作用及其机制

研究发现,青风藤中的青藤碱(SIN)可通过抑制免疫细胞、改善炎性反应、抑制滑膜增生、减轻骨破坏等机制发挥治疗 RA 的作用。

1.1 免疫抑制作用 RA 是一种慢性自身免疫性疾病,有多种免疫细胞,包括 T、B 淋巴细胞和树突状细胞等,研究表明 SIN 可以有效抑制 T 和 B 淋巴细胞的活化、增殖以及降低 Th1/Th2 的不平衡,并干扰树突状细胞(dendritic cell, DC)和其他细胞类型的分化等功能。

在 RA 的发病过程中,肿瘤坏死因子(TNF)起着重要作用,其在单核细胞、滑膜成纤维细胞、T 细胞、B 细胞多种细胞中均表达,介导白细胞活化、黏附和迁移以及破骨细胞的活化等。李晓娟等^[9]通过分离小鼠淋巴结细胞,加入不同浓度的 SIN,结果发现 T 细胞内细胞因子 TNF- γ 和 TNF- α 的分子表达显著降低,并呈剂量依赖性,从而关节炎症得以改善。另外,王国芬^[10]对市面上已出现的青风藤汤治疗 RA 的机制深入研究发现,正是因为滤泡辅助性 T 细胞(T_{fh})及白介素-21(IL-21)水平被显著降低,从而改善类风湿关节炎患者临床症状。其中,辅助性 T 细胞(Th)17 和调节性 T 细胞(Tregs)都是 T 细胞,但两者在人体内两者的功能是互相拮抗的。从细胞层面来看,给予 SIN 治疗后,具有致病作用的 Th17 细胞比例明显降低,而具有免疫抑制作用的 Tregs 细胞比例则显著升高,从而产生治疗 RA 的作用^[11]。因此,两者的不平衡也是 RA 发病的重要原因之一,也表明 SIN 能够通过调节 Th17/Tregs 的平衡来缓解 RA^[12]。除此之外,SIN 可以降低 DC 表面 CD80、CD86 的表达而抑制其成熟,且抑制 Ia、IL-12、TNF- α 和 IL-1 β 的产生,诱导 DCs 分泌 IL-10,抑制 DC 细胞分泌相关炎症因子,影响 T 细胞的活化,抑制其介导的免疫应答,从而抑制其抗原呈递作用^[13]。梅湘^[14]在其研究中还发现,SIN 通过下调甘露糖受体的表达和降低相关抗体的含量,从而抑制异常免疫反应,使类风湿关节炎病情得以有效控制。

1.2 改善炎性反应 RA 的炎性反应与炎症细胞因子密切相关,通过抑制促炎症因子,促进抗炎因子的表达,从而起到抗炎的作用。赵远翠^[15]发

现,在体外实验中,SIN 可以抑制 iNOS 和 COX-2 的表达,以及抑制核转录因子(NF- κ B)和 JNK 信号通路;在体内实验中,SIN 可以抑制 LPS 诱导的肺部疾病和炎症,使 NO、MPO、TNF- α 和 IL-6 的表达水平下降,体内体外实验均证实 SIN 通过抑制炎症因子的表达,缓解炎性反应。Kim 等^[16]进一步借助 LPS 诱导的葡萄膜炎模型,发现 SIN 以剂量依赖性的方式抑制蛋白泄漏,下调 TNF- α 和前列腺素-E₂(PG-E₂)的产生,抑制了 NF- κ B p65 亚基进入细胞核的易位。全身注射 SIN 可抑制眼组织的炎症,这也表明 SIN 可能是一种控制内源性眼部炎症的新型治疗药物。另外,利用 2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的小鼠结肠炎模型,SIN 可以显著降低由 TNBS 诱导的小鼠结肠炎,其治疗机制与 TNBS 引起上调结肠 TNF- α 和干扰素 IFN- γ 的产生有关^[17]。SIN 还能够缓解皮肤光老化,陶丛珊^[18]通过以肝癌 HepG2 细胞为模型,表明 SIN 在 33.3~300 μ g·mL⁻¹浓度内可显著抑制蛋白羰基化,抑制皮肤细胞在 TNF- α 诱导下分泌的基质金属蛋白酶和 IL-6,提示 SIN 有缓解皮肤炎症的潜质。其次,在炎症反应中,败血症是一种感染引起的全身炎症反应,死亡率极高,其中盐酸青藤碱可以提高小鼠盲肠结扎穿孔(CLP)引起的败血症细胞的自噬活性,减少炎症细胞因子的释放,减少器官损伤,降低败血症的死亡率^[19]。

最后,Zhao 等^[20]在 SIN 的结构基础上进行结构修饰,得到青藤碱衍生物 S1a~S1f。通过体外抑制炎症因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 进行评价,借助二甲苯诱导的小鼠耳水肿等炎症模型,结果表明,与 SIN 相比这些衍生物可以显著抑制炎症因子 IL-1 β 和在转录和翻译水平上 IL-6 的表达。局部应用 3.250 mg·kg⁻¹的衍生物也能缓解耳部水肿。其中 S1a 衍生物表现出最强的抗炎作用,为新一代抗炎药提供了理论依据。

1.3 减轻骨破坏 骨保护素(OPG)又称为破骨细胞抑制因子,是肿瘤坏死因子受体超家族中的一员,是目前发现的唯一能直接下调破骨细胞功能的因子。将不同浓度的 SIN 作用于前成骨细胞,发现 SIN 对细胞增殖率无明显影响,在一定程度上可以促进成骨细胞的分化及钙化,并能上调 OPG 的

表达,同时下调 RANKL 的表达,通过 OPG/RANK/RANKL 信号通路促进成骨细胞的分化成熟,由此看出 SIN 在以后有望成为一种抗骨质疏松的作用药物。通过建立胶原诱导的类风湿关节炎模型(CIA)大鼠模型,SIN 可以提高外周血 OPG/RANKL 比值,抑制 CaN/NFAT 信号通路和破骨细胞分化,表明 SIN 对类风湿性关节炎有骨保护作用^[21-23]。

1.4 抑制滑膜增生 滑膜细胞的异常增生也是 RA 的病理表现之一,严重者可能形成侵袭性血管翳,引起软骨损伤和关节破坏。李嘉等^[24]表明 SIN 可以上调微小 RNA-23b-3p(miR-23b-3p)表达,下调成纤维细胞生长因子 9(FGF9)表达,从而促进 LPS 诱导的成纤维样滑膜细胞(FLS)凋亡,抑制细胞增殖。其中 FLS 是导致 RA 发病的关键因素,其不仅能够分泌炎症因子引发炎症,还能直接或间接地诱导软骨与骨破坏的发生。徐佳^[25]对青风藤的 95%醇提物和 SIN 在治疗 RA 的作用机制进行研究,结果表明,能够缓解炎症和抑制骨破坏,抑制巨噬样细胞以及 FLS 的增殖,降低核因子- κ B 受体活化因子(RANK)及其配体(RANKL)的表达,而高剂量组的青风藤 95%的醇提物作用较 SIN 更为显著。其次,SIN 还可通过抑制 ERK/EGF-1 信号通路来抑制 FLS 的增殖及 α -7nAChR 的表达^[26],降低关节滑膜中 IL-6、IL-8 和 RF 的表达量,来改善 RA 发作时的不适症状,从而延缓 RA 的发病进展^[27]。随后,有学者发现将 SIN 与芍药苷协同治疗与 RA 病症相似的 CIA,表明其可能通过下调血清中 TNF- α 、IL-1 β 含量及骨组织中 MMP-2、MMP-9 的蛋白表达水平,并上调 TIMP-1 的蛋白表达水平,从而起到缓解关节炎的作用。将青风藤与黑顺片联合,也可以降低 CIA 大鼠关节滑膜细胞增生,减轻骨破坏及血管翳行,并且疗效优于单药组,其治疗机制可能是与降低炎症因子 IL-17、IL-23 的释放有关^[28]。由此可见,提示两药配合使用对治疗 RA 风寒湿痹症有较好的潜力。

1.5 调节肠道菌群 研究发现肠道菌群以及代谢产物在许多免疫相关的炎症疾病中起到重要作用,其可以影响免疫细胞应答,包括 T 细胞、B 细胞和巨噬细胞等,以及参与一些炎症疾病的发病机

制,如,RA、系统性红斑狼疮等疾病^[29],并且通过基因组测序证明了肠道菌群与 RA 之间的联系^[30]。SIN 可以通过调节乳酸菌的丰度恢复肠道菌群平衡,其可能是通过提高微生物色氨酸的代谢产物的产量,其代谢产物可以激活 CIA 大鼠的芳烃受体,缓解 RA 炎症症状和关节损伤^[31]。

1.6 其他 Kok 等^[32]发现 SIN 抑制 bFGF 诱导的人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell,HUVEC)增殖,并在 G1 期抑制其细胞周期,抑制了 HUVEC 的形成。并且他们在实验中发现 SIN 可以减少新血管的生成和抑制白细胞跨血管壁的迁移,从而缓解 RA 的发病机制。由于血管生成在 RA 的发展中起着至关重要的作用,抗血管生成治疗被认为是治疗 RA 的一种新的治疗策略^[33-35]。

2 青藤碱治疗 RA 的临床研究

RA 是临床常见的自身免疫性疾病,主要临床表现在关节滑膜炎、关节进行性破坏,严重者可导致残疾、劳动能力的丧失,甚至过早死亡。RA 在全球有较高的发病率(0.5%~1%),我国发病率为 0.2%~0.36%。中医药治疗 RA 与西药相比具有可以减少药量和副作用,辨证论治灵活,不良反应少等优点。目前用于治疗 RA 的药物以常规的合成的抗风湿药物、TNF 抑制剂和其他生物制剂(IL-6 抑制剂等)为主^[36-39]。常见的有盐酸青藤碱片、盐酸青藤碱注射液、正清风痛宁片等,均取得了良好的临床效果。部分含有青风藤治疗 RA 的中成药及制剂,见表 1。

解放军广州总医院中医科用自拟的青风藤方水煎剂在治疗类风湿性关节炎活动期,该方具有明显的改善患者晨僵、疼痛、关节肿胀等症状。该方包括青风藤、丹参、桂枝、芍药、知母、土茯苓、虎杖、川芎等多种中药材,具有清热解毒、活血通络、除痹、缓解疼痛、关节肿胀等功效。南洋金花具有解痉止痛等作用,与该方联用有较好的缓解患者晨僵时间和局部肿痛的疗效^[40]。青风藤汤联合甲氨蝶呤临床用于治疗 RA,与健康人群相比,治疗 12 周后明显降低 Th1/CD4⁺ 细胞比例以及 IL-21 水平,缓解 RA 病情^[41]。

表 1 部分含有青风藤治疗 RA 的中成药及制剂

| 处方名 | 处方组成 |
|---------|--|
| 风湿痹康胶囊 | 土茯苓、青风藤、穿山龙、穿山甲、蜈蚣、全蝎等 |
| 乌藤镇痛胶囊 | 制川乌、制草乌、青风藤、当归、红花、木瓜、独活等 |
| 克痹凯乐丸 | 生地、青风藤、麻黄、黄芪、当归、防己、山茱萸、白芍、姜黄、醋元胡、薏苡仁、威灵仙、僵蚕、甘草 |
| 复方青藤片 | 青风藤、骨碎补、羌活、片姜黄等 |
| 青白通痹胶囊 | 青风藤、白芍、炙甘草 |
| 青风藤方 | 青风藤、丹参、桂枝、芍药、知母、土茯苓、虎杖、川芎、牛膝、秦艽、地龙、蜈蚣、炙甘草等 |
| 除痹活络方 | 独活、羌活、桂枝、威灵仙、秦艽、青风藤、桑枝、黄芩、白芍、乌梢蛇、全蝎、地龙、鸡血藤、甘草 |
| 金乌健骨方 | 金毛狗脊、乌梢蛇、千年健、黑骨藤、青风藤、姜黄、白芍、三七等 |
| 艾藤参七百足散 | 炒艾叶、黄芪、生地黄、雷公藤根、络石藤、川断、丹参、青风藤、香附等 |
| 五藤饮 | 青风藤、海风藤、鸡血藤、络石藤、忍冬藤、黄芪、当归、稀签草、露蜂房、秦艽、赤芍、伸筋草、僵蚕、乌梢蛇、地龙、甘草 |
| 寒痹康汤 | 青风藤、狗脊、淫羊藿、乌梢蛇、防风、熟附子、细辛、麻黄、白花蛇、千斤拔、黑蚂蚁、秦艽、独活、千年健 |
| 祛痹通络汤 | 青风藤、海风藤、土茯苓、威灵仙、路路通、露蜂房、乌梢蛇、桑枝、牛膝、桑寄生 |
| 通络逐痹汤 | 丹参、当归、青风藤、海风藤、伸筋草、杜仲、乳香、没药、透骨草、姜黄、独活、木瓜、桑寄生 |
| 藤龙汤 | 青风藤、海风藤、鸡血藤、络石藤、忍冬藤、穿山龙等 |
| 追风七汤 | 追风七、飞天蜈蚣七、青风藤、延胡索 |
| 四藤汤 | 白术、薏米、杜仲、青风藤、海风藤、络石藤、雷公藤等 |
| 四物五藤汤 | 雷公藤、青风藤、海风藤、鸡血藤、络石藤加四物汤 |
| 风湿宁五号方 | 羌活、独活、青风藤、肉桂、三棱、川芎、牛膝、甘草 |
| 化痰消痹胶囊 | 青风藤、秦艽、片姜黄、五灵脂、川芎、地龙、蜈蚣、白芍等 |

甘肃天水市第一人民医院收集了 70 例除痹活络方治疗 RA 患者的效果。该方是由独活、羌活、桂枝、威灵仙、秦艽、青风藤、桑枝、黄芩、白芍等组成,具有祛风散寒、除湿清热、通络止痛之功效。结果显示,除痹活络方治疗 3 个疗程的临床总有效率为 91.4%,明显优于对照组。其中有 10 例不良反应,主要包括恶心呕吐 6 例、腹胀腹痛 2 例、白细胞减少 1 例、肝功能异常 1 例。且与对照组的不良反应无统计学差异($P>0.05$),表示除痹活络方可作为治疗 RA 的有效联合用药^[42]。

倪丹红等^[43]收集了 196 例 RA 患者口服秦息痛片 $1.44 \sim 3.6 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 联合传统抗风湿病药物(DMARDs)后的临床疗效,观察结果表明,在治疗初期 1 个月时,ARC20 或 ARC70 与对照组无明显差别,表明秦息痛片联合 DMARDs 在初期治疗效果并不明显。但在治疗 3 个月后,秦息痛片联合 DMARDs 与单用 DMARDs 相比,治疗有效率明显更优,可以有效控制病情的活动程度,并且一直持续到治疗的第 12 个月,表明秦息痛片联合

DMARDs 可以持续缓解 RA 病情。由青风藤、白芍、炙甘草配伍的青白通痹胶囊^[44-45],在临床主要用于治疗 RA。该方所含的三种中药均为临床治疗 RA 的常见中草药,具有抗炎、镇痛、调节免疫,改善 RA 关节肿痛,延缓病情等作用。

王英等^[46]观察 50 例临床 RA 患者采用近端选穴原则注射正清风痛宁注射液后的治疗效果。穴位注射是集药物、针灸、经络与一体的综合疗法,既能发挥针灸治疗的作用,同时也能发挥药物本身的疗效。该制剂主要成分为盐酸青藤碱,具有祛风除湿、消肿止痛等功效。研究结果表明,穴位注射正清风痛宁注射液治疗 RA,具有明显的治疗效果,毒副作用小,未见明显的不良反应,长期应用安全性好,值得临床推广使用。正清风痛宁临床也被用于治疗骨关节炎,临床观察 68 例骨关节炎使用正清风痛宁后,取得了很好的疗效,病情得到不同程度的控制 and 好转。其中明显有效 26 例,有效 34 例,无效 8 例,总有效率达 88.2%。此外,此方有个例不良反应,主要表现在口干、上腹

部不适等症状,但停药后症状立即消失^[47]。

刘继华等^[48]临床观察 90 例通痹丸治疗膝关节炎性骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)疗效,对照组为 30 例抗骨质增生胶囊治疗。观察结果显示,通痹丸在缓解关节疼痛方面要优于对照组;在改善关节肿胀和积液方面两者疗效相当;但在消除胫膝酸软和改善行走困难方面疗效要优于对照组。通痹丸是由黄芪、鸡血藤、当归、赤芍、桂枝、青风藤等组成的临床用于治疗 KOA 的经验方,具有活血通络,祛风除湿,宣痹止痛等功效。

3 讨论

SIN 作为青风藤中含量最为丰富的一种有效成分,因其抗炎、镇痛等多样的药理活性而被广泛关注,在改善类风湿性关节炎方面具有显著疗效。青藤碱通过对炎症因子的抑制和阻碍滑膜细胞增生,减轻骨破坏,进而延缓病情的发展,然而,关于青藤碱抗类风湿性关节炎的研究依旧存在着不足,深究研究会发现,大多还是停留在青藤碱抑制炎症因子的角度,后期可以从分子角度对此研究,阐明机制,进而完善其治病机制。另外,在青藤碱复方制剂应用中,其疗效显著,但大多以传统汤剂为主,存在不宜存放和服用不方便等缺点,后续研究应考虑提高患者舒适度和提升药物生物利用度,如:缓控释制剂、靶向制剂等。目前应用较为广泛的正清风痛宁的创新疗法——三联序贯疗法值得推广,其将该药物治疗推广为透皮给药、注射给药(正清风痛宁注射液)和口服给药(正清风痛宁缓释片)三个部分。虽然青风藤临床用药副作用较低,但也存在少量的不良反应,如:过敏反应以及胃肠道反应等,其产生机制不够明确,我们应该重视个例,从而确保临床用药的安全性。

参考文献

- [1] 中华医学会风湿病学分会.2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J].中华内科杂志,2018,57(4):242-251.
- [2] MCINNES IB, SCHETT G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis[J]. The Lancet, 2017, 389(10086):2328-2337.
- [3] 石颖, 邹庆华, 张艳, 等. 类风湿关节炎疾病活动度与患者心理状态和认知功能的相关性研究[J]. 免疫学杂志, 2018, 34(12):1082-1089.
- [4] 姜泉. 国际中医临床实践指南 类风湿关节炎(2019-10-

11)[J]. 世界中医药, 2020, 15(20):3160-3168.

- [5] LUO CH, XU XR, WEI XC, et al. Natural medicines for the treatment of fatigue: Bioactive components, pharmacology, and mechanisms [J]. Pharmacological Research, 2019, 148:104409.
- [6] 中国科学院. 中国植物志:第 54 卷[M]. 北京:中国科学出版社, 1978.
- [7] 宋小妹, 刘海静. 太白七药研究与应用[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011:34-38.
- [8] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2009.
- [9] 李晓娟, 王培训, 刘良, 等. 青藤碱对 T 淋巴细胞活化及 TH1 类细胞内细胞因子表达的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2004, 20(4):249-252, 258.
- [10] 王国芬. 青风藤汤对类风湿关节炎患者 Tfh、IL-21 及抗 CCP 抗体的影响[J]. 现代实用医学, 2019, 31(8):1005-1007.
- [11] 马丽文, 于丹, 吴军凯, 等. 中药及有效成分治疗类风湿关节炎的作用机制[J]. 河北医药, 2020, 42(18):2832-2836, 2841.
- [12] 李凝, 邓筠, 周洁如, 等. 青藤碱对类风湿关节炎患者外周血辅助性 T 淋巴细胞 17/调节性 T 淋巴细胞比例的影响[J]. 上海医学, 2013, 36(3):254-258.
- [13] 张欣悦. 青藤碱对类风湿关节炎模型小鼠 BMDC 表面共刺激分子 CD80/CD86 的影响[D]. 成都:成都中医药大学, 2016.
- [14] 梅湘. 青藤碱对类风湿关节炎模型大鼠甘露糖受体表达及相关抗体影响的实验研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2014.
- [15] 赵远翠. 青风藤碱抗炎作用及机制研究[D]. 昆明:云南中医药大学, 2019.
- [16] KIM TW, HAN JM, HAN YK, et al. Anti-inflammatory effects of Sinomenium acutum extract on endotoxin-induced uveitis in lewis rats [J]. International Journal of Medical Sciences, 2018, 15(8):758-764.
- [17] CHENG H, XIA B, GUO QS, et al. Sinomenine attenuates 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice[J]. International Immunopharmacology, 2007, 7(5):604-611.
- [18] 陶丛珊. 青藤碱在黑色素合成以及皮肤炎症中的作用及其外用制剂的初步研究[D]. 上海:第二军医大学, 2017.
- [19] JIANG Y, GAO M, WANG WM, et al. Sinomenine hydrochloride protects against polymicrobial sepsis via autophagy [J]. International Journal of Molecular Sciences,

- 2015,16(2):2559-2573.
- [20] ZHAO ZJ, XIAO J, WANG JC, et al. Anti-inflammatory effects of novel sinomenine derivatives[J]. *International Immunopharmacology*, 2015, 29(2):354-360.
- [21] 邹飏, 李浩, 尚江荫子, 等. 青藤碱对前成骨细胞增殖、分化的影响及可能的作用机制[J]. *江西医药*, 2018, 53(2):119-121.
- [22] 丁从珠, 姚瑶, 方芸, 等. 青藤碱对胶原诱导的关节炎大鼠血清 OPG/RANKL/IL-17 含量的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2012, 28(4):330-333.
- [23] 张浩然, 吉金雨, 侯晓强, 等. 青藤碱抑制 CaN/NFAT 通路信号抑制 CIA 骨破坏的研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(12):1447-1452.
- [24] 李嘉, 付婷婷, 张光峰, 等. 青藤碱通过 miR-23b-3p/FGF9 诱导人类风湿关节炎成纤维细胞样滑膜细胞凋亡[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(9):1653-1660.
- [25] 徐佳. 青风藤提取物治疗类风湿性关节炎的疗效及其作用机制的探究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [26] YI L, LYN YJ, PENG C, et al. Sinomenine inhibits fibroblast-like synoviocyte proliferation by regulating α 7nAChR expression via ERK/Egr-1 pathway[J]. *International Immunopharmacology*, 2018, 56:65-70.
- [27] 韩娟. 青藤碱抗类风湿关节炎滑膜相关细胞因子的实验研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
- [28] 欧阳琳. 青风藤配伍黑顺片治疗类风湿关节炎药效作用研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2019.
- [29] YANG WJ, CONG YZ. Gut microbiota-derived metabolites in the regulation of host immune responses and immune-related inflammatory diseases[J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2021, 18(4):866-877.
- [30] KISHIKAWA T, MAEDA Y, NII T, et al. Metagenome-wide association study of gut microbiome revealed novel aetiology of rheumatoid arthritis in the Japanese population[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2020, 79(1):103-111.
- [31] JIANG ZM, ZENG SL, HUANG TQ, et al. Sinomenine ameliorates rheumatoid arthritis by modulating tryptophan metabolism and activating aryl hydrocarbon receptor via gut microbiota regulation[J]. *Science Bulletin*, 2023, 68(14):1540-1555.
- [32] KOK TW, YUE PYK, MAK NK, et al. The anti-angiogenic effect of sinomenine[J]. *Angiogenesis*, 2005, 8(1):3-12.
- [33] MCINNES IB, SCHETT G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365(23):2205-2219.
- [34] BOTTINI N, FIRESTEIN GS. Duality of fibroblast-like synoviocytes in RA: passive responders and imprinted aggressors[J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2013, 9(1):24-33.
- [35] RIESNER K, SHI Y, JACOBI A, et al. Initiation of acute graft-versus-host disease by angiogenesis[J]. *Blood*, 2017, 129(14):2021-2032.
- [36] JEGATHEESWARAN J, TURK M, POPE JE. Comparison of Janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic literature review[J]. *Immunotherapy*, 2019, 11(8):737-754.
- [37] MYASOEDOVA E, DAVIS JM 3RD, CROWSON CS, et al. Epidemiology of rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis and mortality[J]. *Current Rheumatology Reports*, 2010, 12(5):379-385.
- [38] SEYLER TM. BLyS and APRIL in rheumatoid arthritis[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2005, 115(11):3083-3092.
- [39] BEVAART L, VERVOORDELDONK MJ, TAK PP. Collagen-induced arthritis in mice[J]. *Methods in molecular biology* (Clifton, NJ.), 2010:181-192.
- [40] 谢锐龙, 徐伟, 康贤通, 等. 青风藤方水煎剂改善类风湿关节炎患者关节症状近期疗效[J]. *中国临床康复*, 2003, 7(24):3394.
- [41] 许超. 青风藤制剂调控滤泡辅助性 T 细胞干预类风湿关节炎发病的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [42] 顾敏琴. 除痹活络方治疗类风湿性关节炎 45 例[J]. *中国中医药科技*, 2019, 26(6):912-914.
- [43] 倪丹红, 刘丹, 吕琴琴, 等. 秦息痛片联合传统抗风湿药治疗早期活动性类风湿性关节炎临床研究[J]. *陕西中医*, 2019, 40(4):484-486.
- [44] 程红卫, 秦艳, 胡筱娟. 青白通痹胶囊的组方学研究[J]. *陕西中医*, 2019, 40(4):537-539.
- [45] 刘恬园, 胡筱娟, 程红卫, 等. 青白通痹胶囊联合来氟米特和甲氨喋呤治疗寒湿痹阻型类风湿性关节炎 30 例[J]. *陕西中医药大学学报*, 2020, 43(6):85-88.
- [46] 王英, 臧艳红. 正清风痛宁穴位注射治疗类风湿性关节炎的临床观察[J]. *中国民间疗法*, 2018, 26(13):114-115.
- [47] 周雯, 张思胜, 潘建西. 正清风痛宁治疗骨关节炎 68 例[J]. *安徽中医临床杂志*, 2002, 14(3):198.
- [48] 刘继华, 张快强, 吕正茂, 等. 通痹丸治疗膝骨关节炎 90 例[J]. *陕西中医*, 2005, 26(3):219-220.

(修回日期:2023-11-02 编辑:崔春利)